



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 119013268 A

(43) 申请公布日 2024. 11. 22

(21) 申请号 202280091905.7

(22) 申请日 2022.12.22

(30) 优先权数据

2021904204 2021.12.22 AU

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.08.16

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/AU2022/051575 2022.12.22

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/115149 EN 2023.06.29

(71) 申请人 阿纳克西斯制药股份有限公司

地址 澳大利亚

(72) 发明人 M·布拉佐佐夫斯基

J·M·D·加尼尔 C·加德内

G·L·勒塞内 W·J·A·克斯滕

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所

有限公司 11038

专利代理师 袁志明

(51) Int. Cl.

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/4545 (2006.01)

A61K 31/513 (2006.01)

A61K 47/55 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 19/00 (2006.01)

A61P 21/00 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 31/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

权利要求书21页 说明书350页

(54) 发明名称

双官能磺酰胺化合物

(57) 摘要

本发明涉及式 (X) 化合物和其盐、溶剂化物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体、多晶型物和/或前药。还公开了式 (X) 化合物用于治疗坏死性凋亡和/或抑制和/或降解MLKL的用途。

1. 一种式 (X) 化合物:

MLKLi-L-E3L

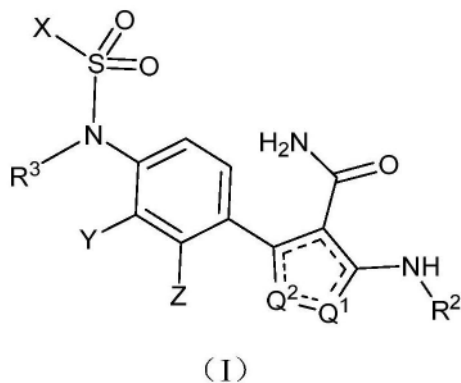
(X)

其中

E3L 是 E3 连接酶结合部分;

L 是将 MLKLi 与 E3L 共价地连接的接头; 并且

MLKLi 是式 (I) 的基团



其中

Q^1 和 Q^2 选自 N 和 NR^1 , 其中当 Q^1 是 N 时, Q^2 是 NR^1 , 并且当 Q^2 是 N 时, Q^1 是 NR^1 ;

R^1 和 R^3 独立地选自 H 和任选取代的 C_{1-6} 烷基;

R^2 是任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂环基;

X 选自任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的卤代 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{2-6} 炔基、任选取代的环烷基、任选取代的卤代环烷基、任选取代的芳基、任选取代的烷基芳基、任选取代的 C_{1-6} 烷基环烷基和任选取代的氨基;

Y 和 Z 独立地选自 H、 R^4 、 $-OR^4$ 、 $-NR^4R^5$ 和卤代;

其中 Y 和 Z 中的至少一者是 H;

R^4 选自任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的芳基、任选取代的 C_{1-6} 烷基芳基、任选取代的杂环基、任选取代的 C_{1-6} 烷基杂环基、任选取代的环烷基、任选取代的 C_{1-6} 烷基 C_{3-10} 环烷基、任选取代的 C_{3-10} 环烷基芳基、任选取代的 C_{3-10} 环烷基杂环基、任选取代的 C_{3-10} 环烷基 C_{3-10} 环烷基、任选取代的 3-6 元非芳香族杂环基-芳基、任选取代的 3-6 元非芳香族杂环基 C_{3-10} 环烷基和任选取代的 3-6 元非芳香族杂环基-3-10 元杂环基; 并且

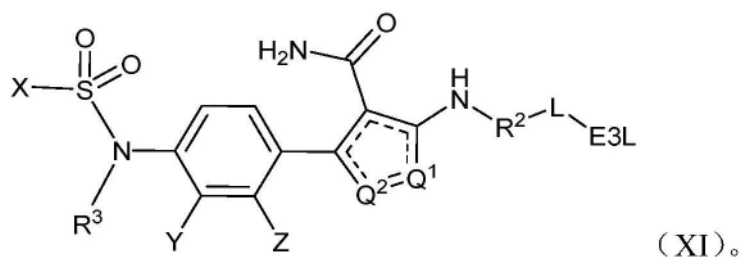
R^5 是 H 或任选取代的 C_{1-6} 烷基,

或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体和/或前药。

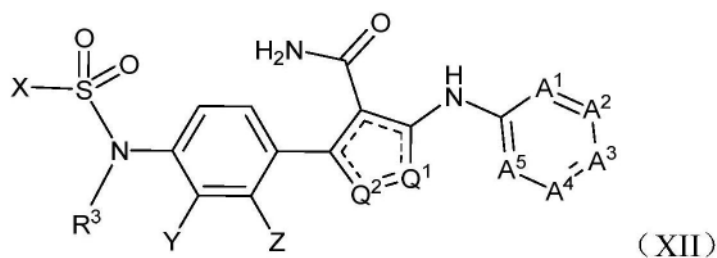
2. 根据权利要求 1 所述的化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体、立体异构体和/或前药, 其中 R^2 是任选取代的芳基或任选取代的杂环基。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体、立体异构体和/或前药, 其中 R^2 是任选取代的 5 元或 6 元杂环基。

4. 根据权利要求 1 至 3 中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体、立体异构体和/或前药, 其由下式 (XI) 提供:



5. 根据权利要求1至4中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体、立体异构体和/或前药,其由下式 (XII) 提供:



其中 A^1 - A^5 独立地选自N、 CR^{11} 和C-L-E3L,

A^1 - A^5 中的一者是C-L-E3L,

其中 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 和 A^5 中的不多于两者是N;

每个 R^{11} 独立地选自H和 R^{10} ;

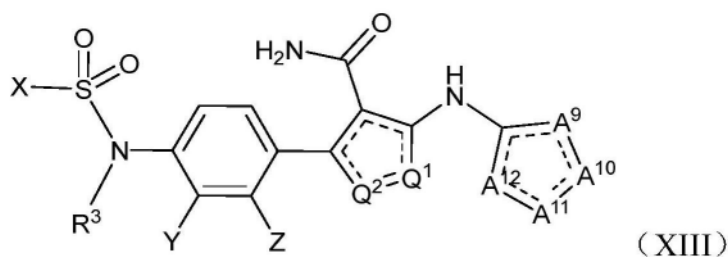
每个 R^{10} 独立地选自卤代、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、- OC_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、腈、酰胺基、 C_{1-6} 烷基酰胺基、(C_{1-6} 烷基) $_2$ 酰胺基、卤代 C_{1-6} 烷基酰胺基、(卤代 C_{1-6} 烷基) $_2$ 酰胺基、酰基、 C_{1-6} 烷基酰基、卤代 C_{1-6} 烷基酰基、芳基酰基、杂环基酰基、环烷基酰基、杂环基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{1-6} 烷基 C_{3-10} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{3-10} 环烷基、卤代 C_{1-6} 烷基 C_{3-10} 环烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基 C_{3-10} 环烷基、 C_{1-6} 烷基杂环基、 C_{1-6} 烷氧基杂环基、卤代 C_{1-6} 烷基杂环基、卤代 C_{1-6} 烷氧基杂环基、 C_{1-6} 烷基 C_{1-6} 烷氧基和-COOH;

或者当两个选自 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 A^5 的相邻基团是 CR^{11} 时,两个 R^{11} 可一起形成选自环烷基、芳基和杂环基的任选取代的5-10元环。

6. 根据权利要求5所述的化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体、立体异构体和/或前药,其中 A^1 - A^5 如实施例1-4中的任一个实施例所定义:

实施例编号	A^1	A^2	A^3	A^4	A^5
1	CR^{11}	C-L-E3L	N	CR^{11}	CR^{11}
2	N	CR^{11}	C-L-E3L	CR^{11}	CR^{11}
3	N	CR^{11}	C-L-E3L	N	CR^{11}
4	N	C-L-E3L	N	CR^{11}	CR^{11}

7. 根据权利要求1至4中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体、立体异构体和/或前药,其由下式 (XIII) 提供:



其中：

A^9 、 A^{10} 、 A^{11} 和 A^{12} 独立地选自 $C(R^{11})_q$ 、O、S、N、 NR^{12} 、 $C(R^{11})-L-E3L$ 、 $C-L-E3L$ 和 $N-L-E3L$ ；

A^9 、 A^{10} 、 A^{11} 和 A^{12} 中的一者选自 $C(R^{11})-L-E3L$ 、 $C-L-E3L$ 和 $N-L-E3L$ ；

A^9 、 A^{10} 、 A^{11} 和 A^{12} 中的至少一者选自 $C(R^{11})_2$ 、O、S、 NR^{12} 、 $C(R^{11})-L-E3L$ ；

每个 R^{11} 独立地选自H和 R^{10} ；

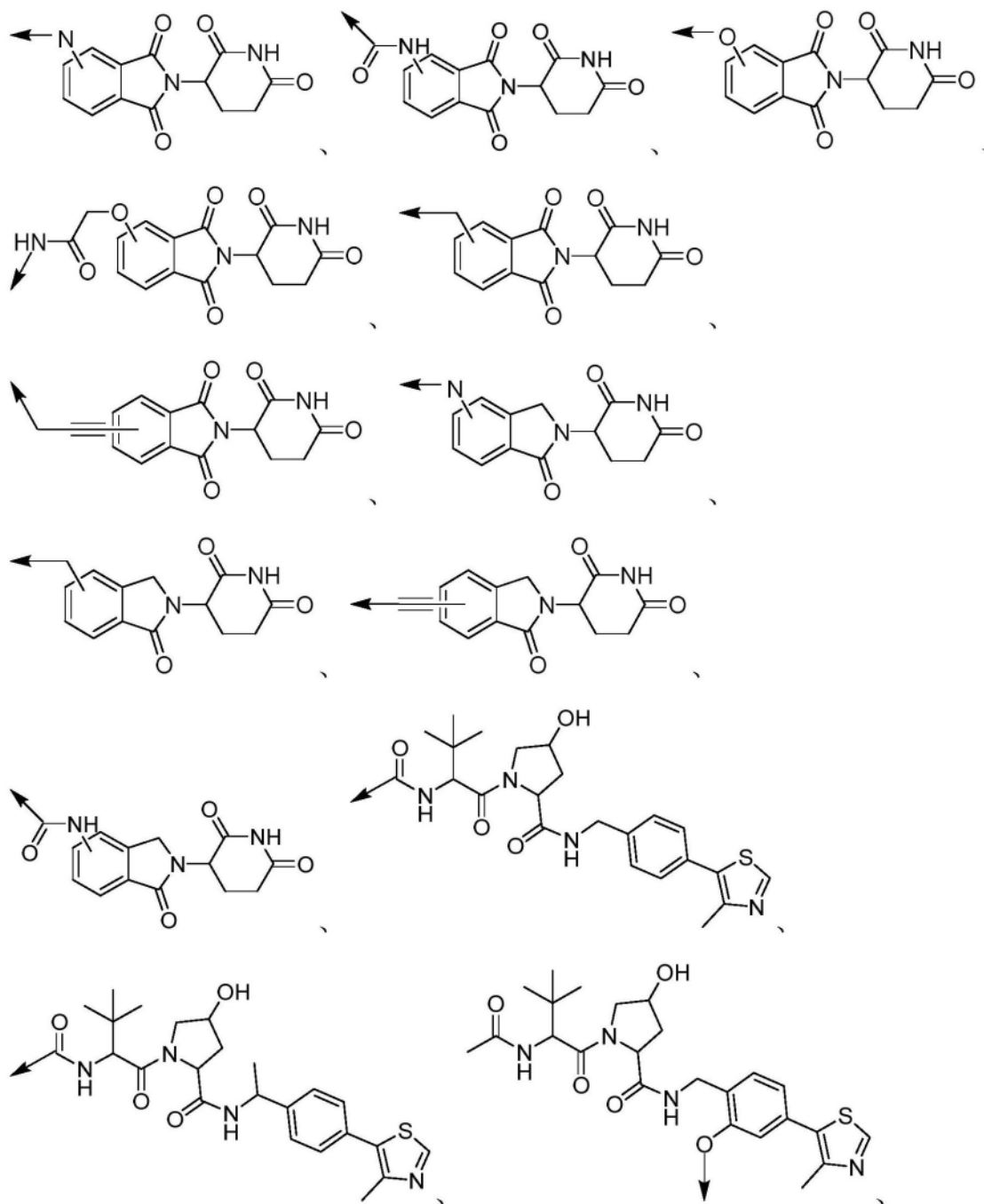
每个 R^{10} 独立地选自卤代、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 $-OC_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、腈、酰胺基、 C_{1-6} 烷基酰胺基、 $(C_{1-6}$ 烷基) $_2$ 酰胺基、卤代 C_{1-6} 烷基酰胺基、 $(C_{1-6}$ 烷基) $_2$ 酰胺基、酰基、 C_{1-6} 烷基酰基、卤代 C_{1-6} 烷基酰基、芳基酰基、杂环基酰基、环烷基酰基、杂环基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{1-6} 烷基 C_{3-10} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{3-10} 环烷基、卤代 C_{1-6} 烷基 C_{3-10} 环烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基 C_{3-10} 环烷基、 C_{1-6} 烷基杂环基、 C_{1-6} 烷氧基杂环基、卤代 C_{1-6} 烷基杂环基、卤代 C_{1-6} 烷氧基杂环基、 C_{1-6} 烷基 C_{1-6} 烷氧基和 $-COOH$ ；

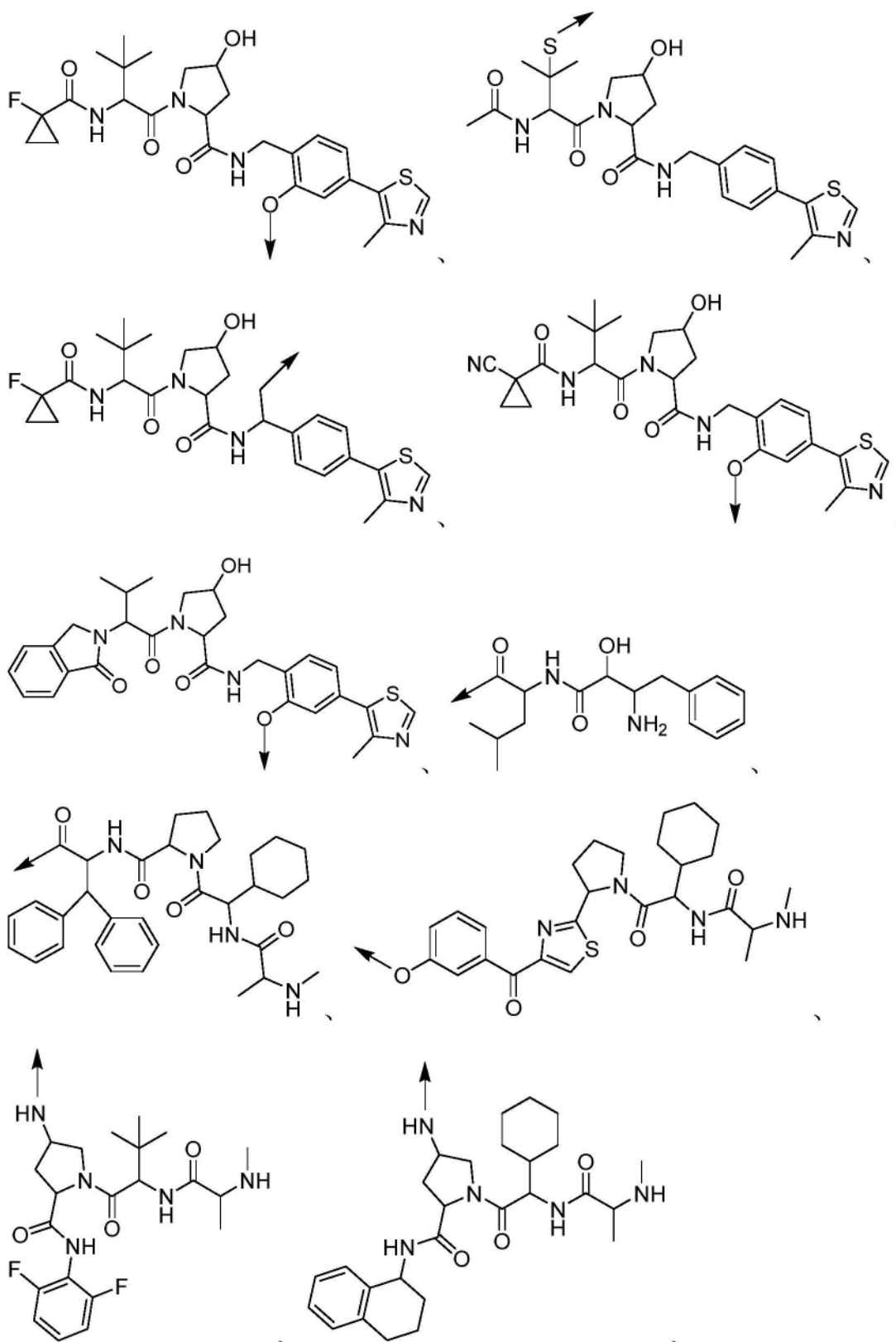
每个 R^{12} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、 C_{1-6} 烷基酰基和卤代 C_{1-6} 烷基酰基；

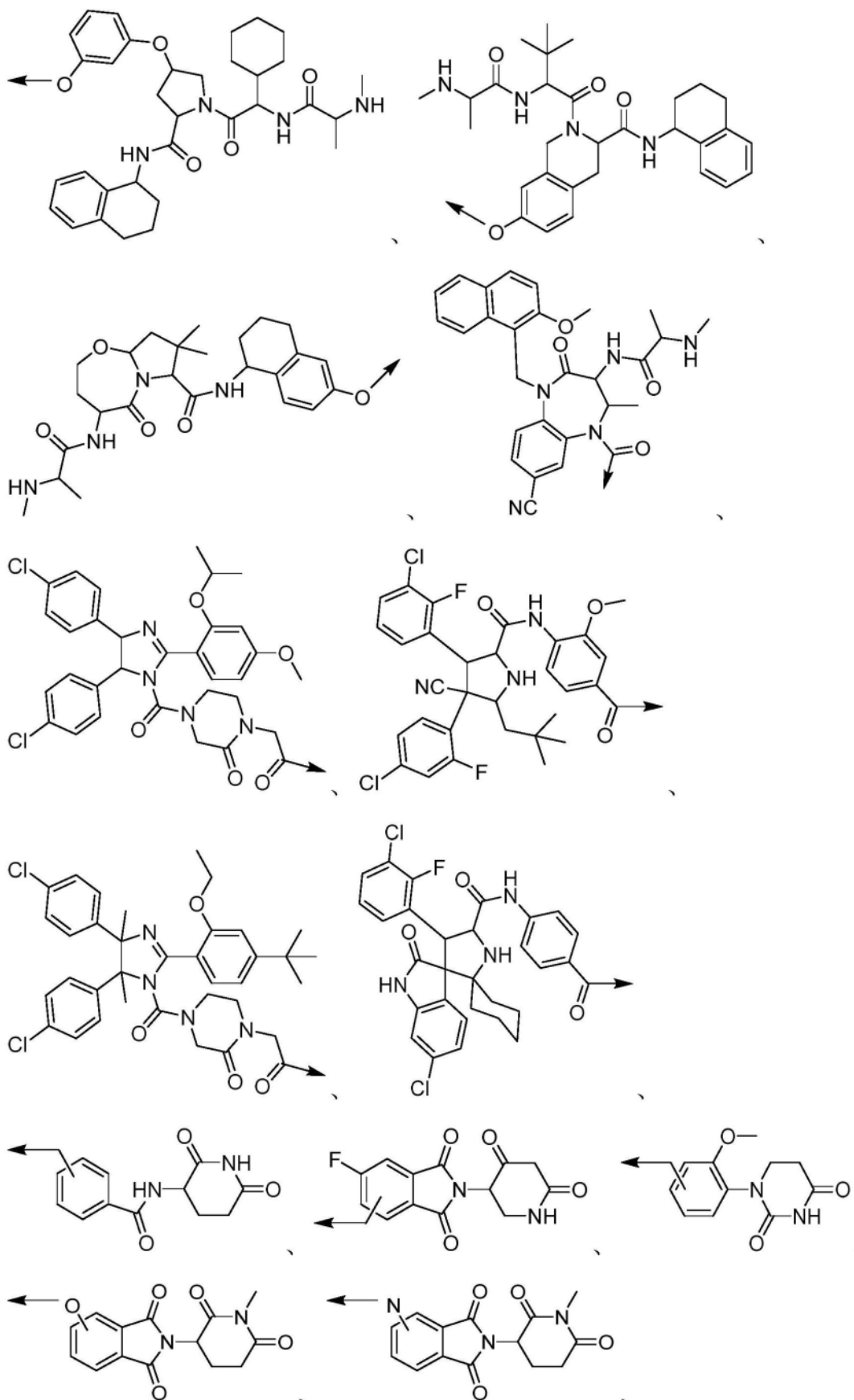
或者当两个选自 A^9 、 A^{10} 、 A^{11} 和 A^{12} 的相邻基团选自 CR^{11} 、 $C(R^{11})-L-E3L$ 和 NR^{12} 时，两个 R^{11} 、两个 R^{12} 或一个 R^{11} 和一个 R^{12} 可一起形成选自环烷基、芳基和杂环基的任选取代的5-10元环；
q是1或2。

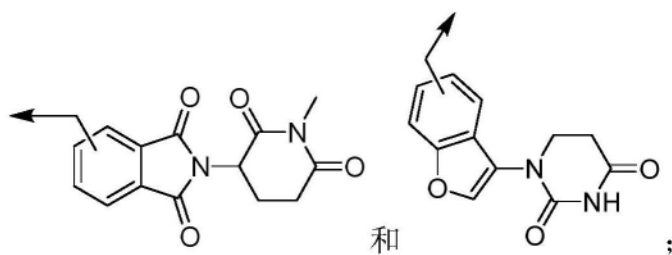
8. 根据权利要求7所述的化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体、立体异构体和/或前药，其中 A^{12} 是N， A^{11} 是 $N-L-E3L$ ， A^{10} 是 CR^{11} ，并且 A^9 是 CR^{11} 。

9. 根据权利要求1至8中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体和/或前药，其中所述E3连接酶结合部分选自



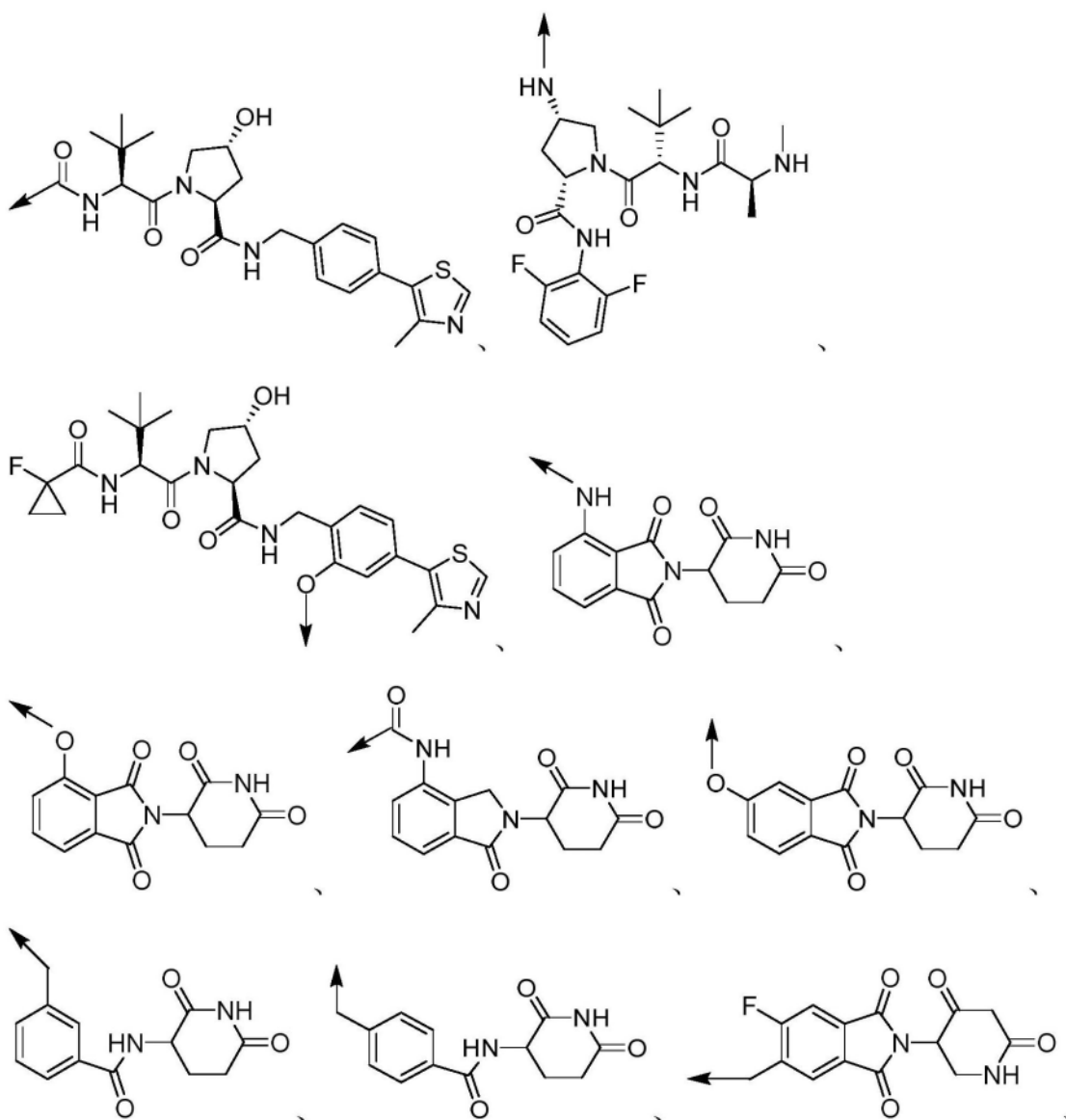


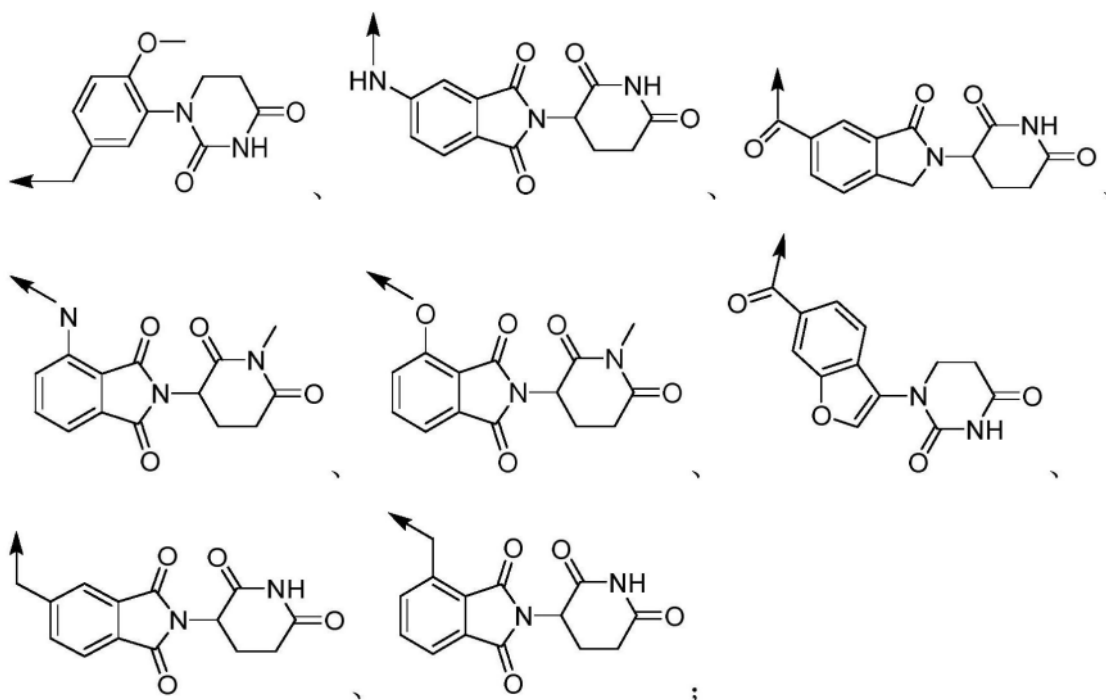




其中箭头表示与L的共价键，
L部分未在结构中描绘，或
其E3连接酶结合衍生物。

10. 根据权利要求1至10中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体和/或前药，其中所述E3连接酶结合部分是





其中箭头表示与L的共价键，

L部分未在结构中描绘，或

其E3连接酶结合衍生物。

11. 根据权利要求1至10中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体和/或前药，其中所述接头的最短线性链长度为1个至50个原子。

12. 根据权利要求11所述的化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体和/或前药，其中所述接头的最短线性链长度为1个至10个原子。

13. 根据权利要求1至12中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体和/或前药，其中所述接头是任选地被一个或多个选自以下的基团间杂的 C_{1-50} 烷基：

- a. $-O-$ ，
- b. $-NR^z-$ ，
- c. C_{3-8} 环烷基，
- d. 芳基，
- e. C_{1-4} 烷芳基，
- f. 杂芳基，
- g. $(C_{1-4}$ 烷氧基) $_{1-4}$ 芳基，
- h. 卤代芳基，
- i. 4-8元非芳香族杂环基，
- j. $-C(O)NR^z-$ ，其中每个 R^z 独立地选自H和 C_{1-4} 烷基，
- k. 烯基，
- l. 炔基，

并且其中所述一个或多个基团a-l中的每一者可进一步任选地被选自以下的基团取

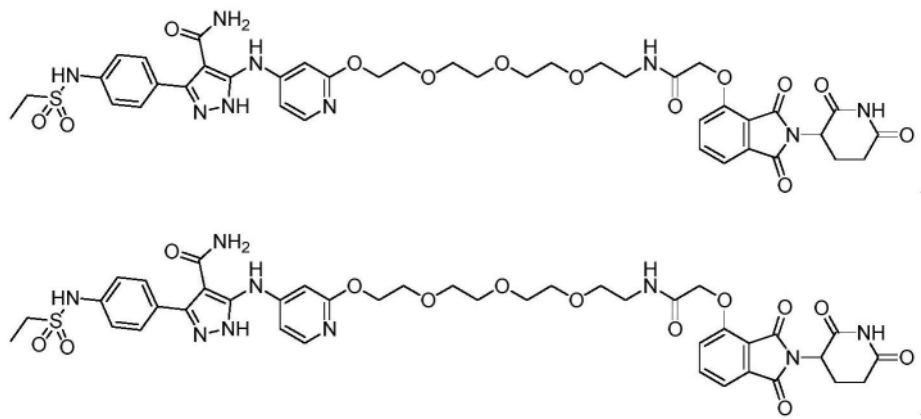
代： C_{3-6} 环烷基、卤代、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NR^Z$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、氧代、 C_{1-4} 烷基酮、 $-COOH$ 、 $-C(O)N(R^Z)_2$ 和 $-NR^ZC(O)R^Z$ 。

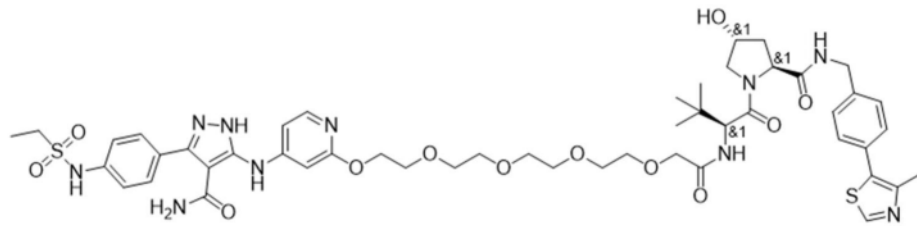
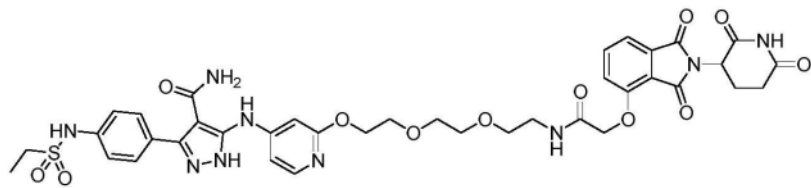
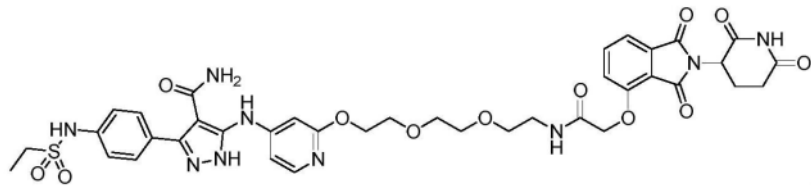
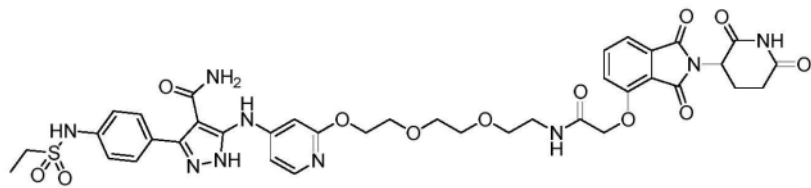
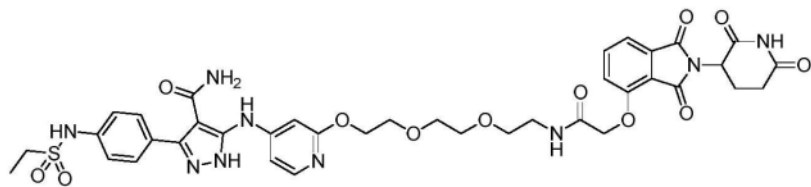
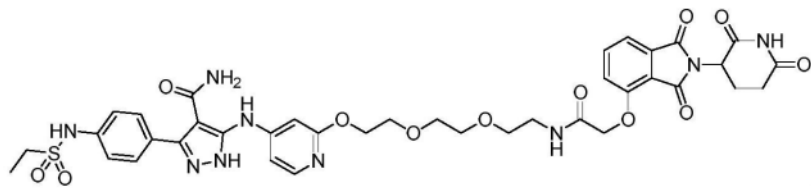
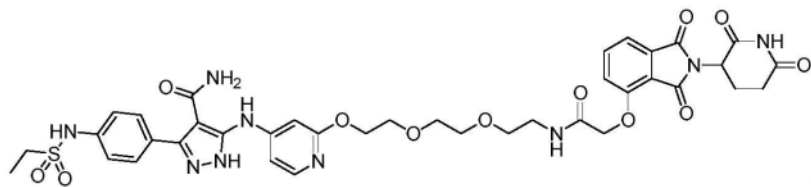
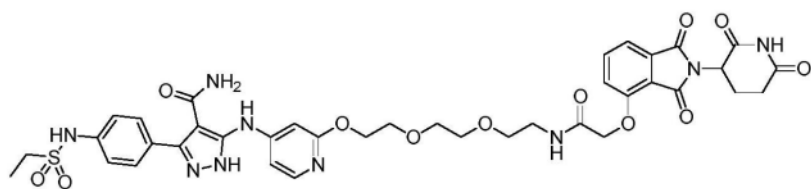
14. 根据权利要求13所述的化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体和/或前药，其中所述 C_{1-50} 烷基任选地被所述一个或多个基团中的1-20个基团间断。

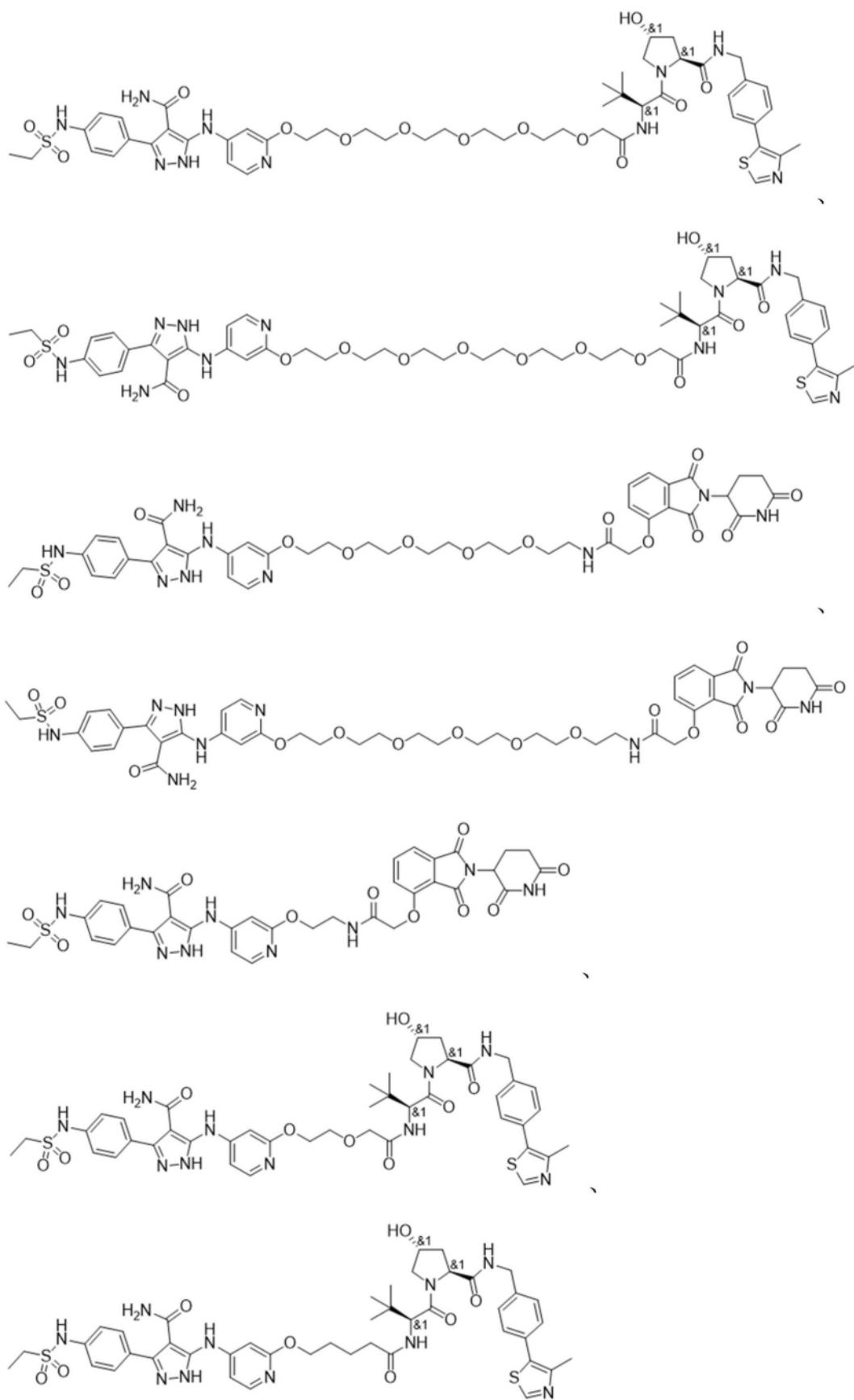
15. 根据权利要求13或14所述的化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体和/或前药，其中所述接头包括部分 $-(OCH_2CH_2)_v-$ ，其中 v 是1至15的整数。

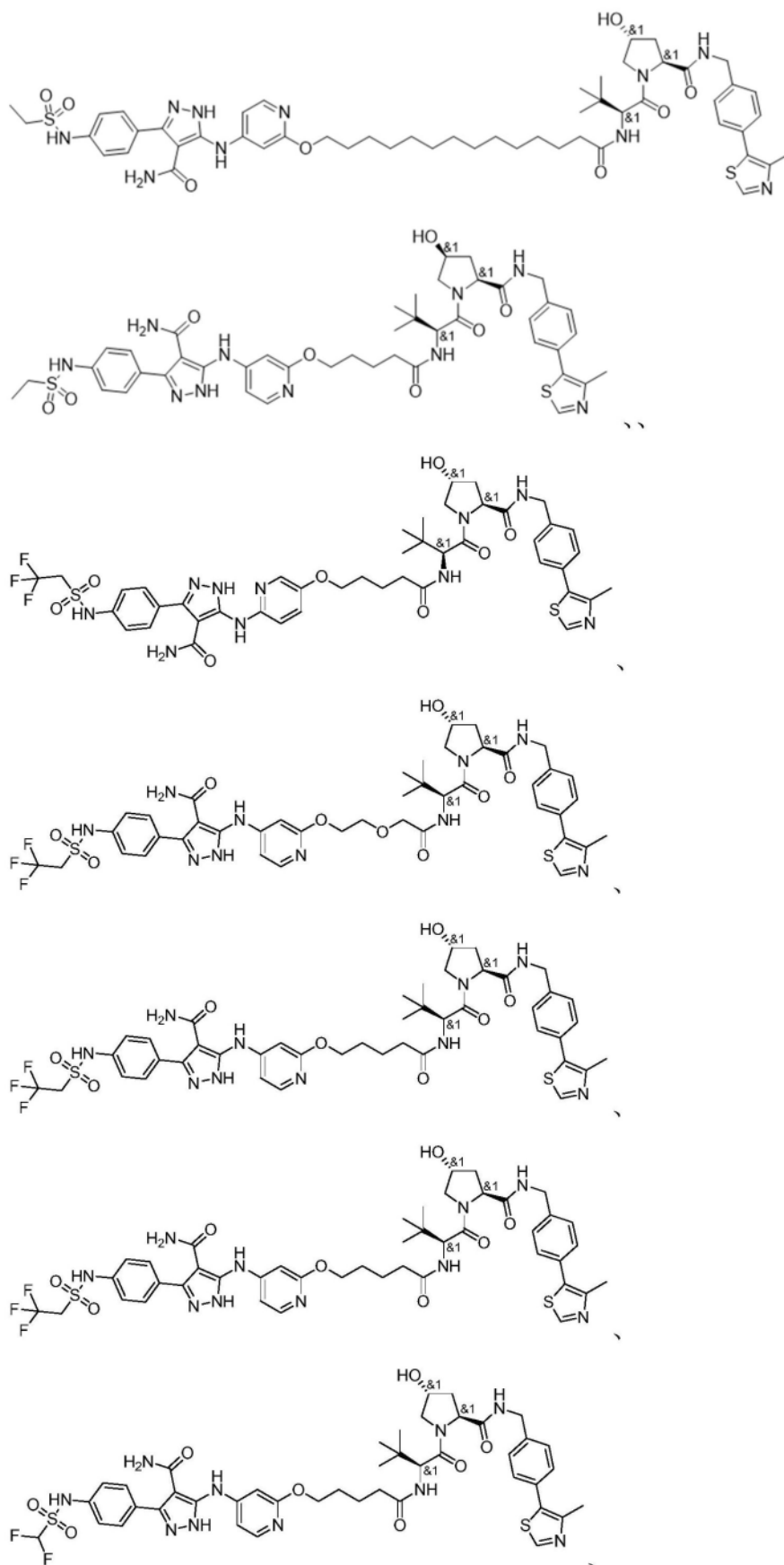
16. 根据权利要求1至14中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体和/或前药，其中所述接头包括至少一个选自以下的偶联部分： $-C(O)O-$ 、 $-C(O)NR^Z-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-NR^ZC(O)NR^Z-$ 、 $-OC(O)NR^Z-$ 、三唑基、芳基、未经 α, β 取代的酮、 β -羟基-酮、4-8元杂芳基、不饱和 C_6 环烷基和任选取代的 C_2 烯基，其中每个 R^Z 独立地选自H和 C_{1-4} 烷基。

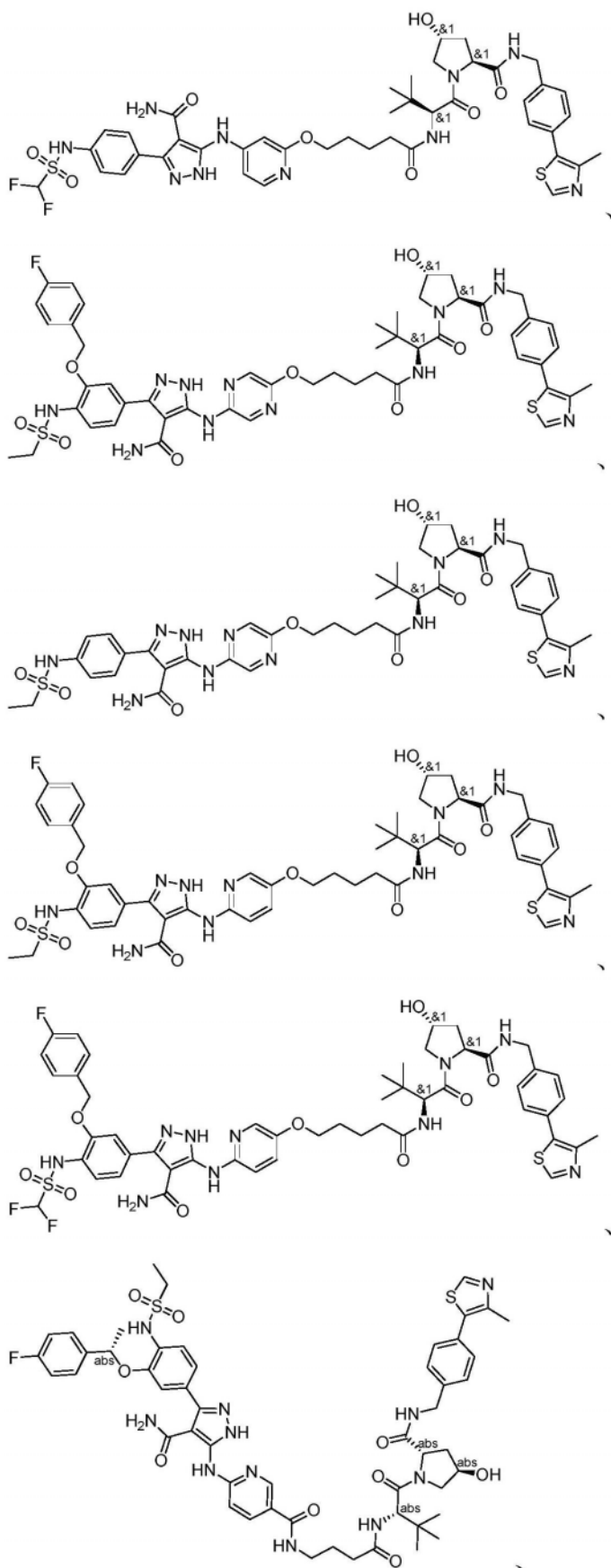
17. 根据权利要求1所述的化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体和/或前药，其中所述化合物选自以下：

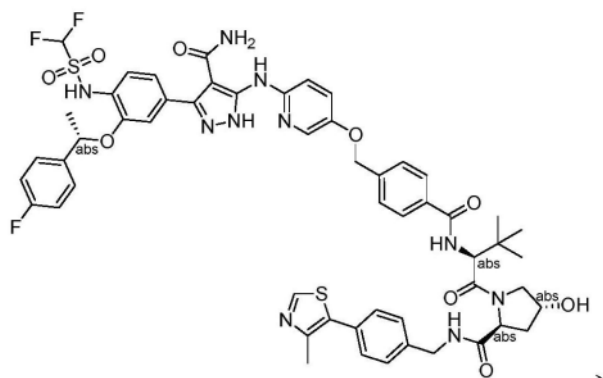
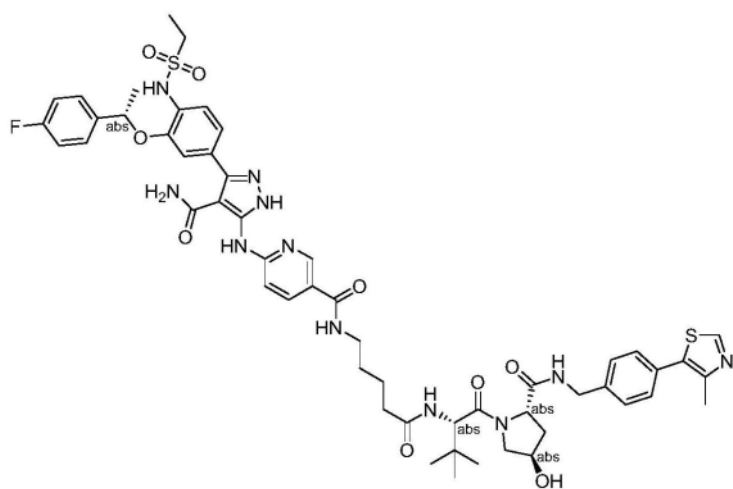
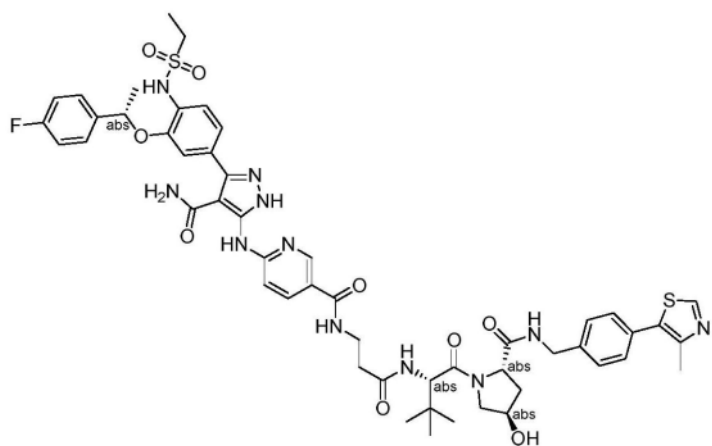
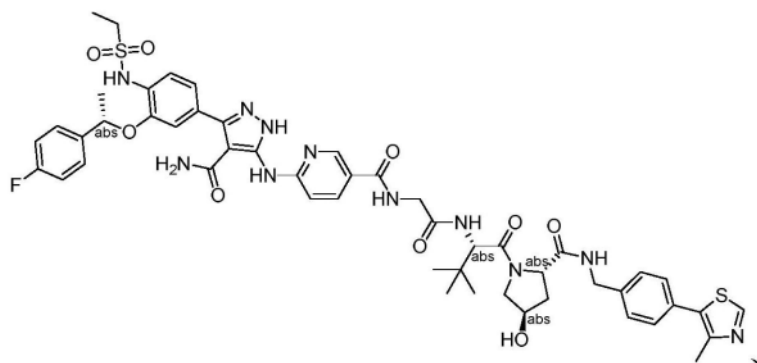


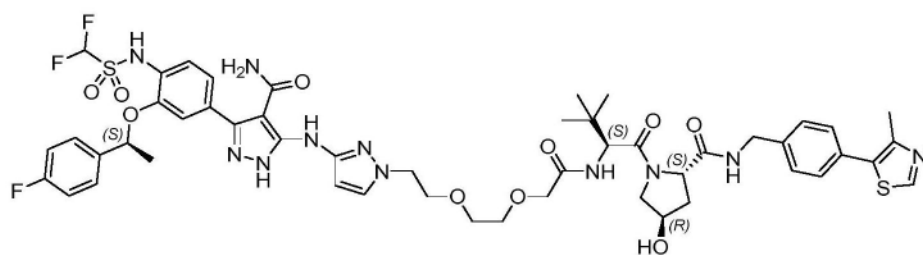
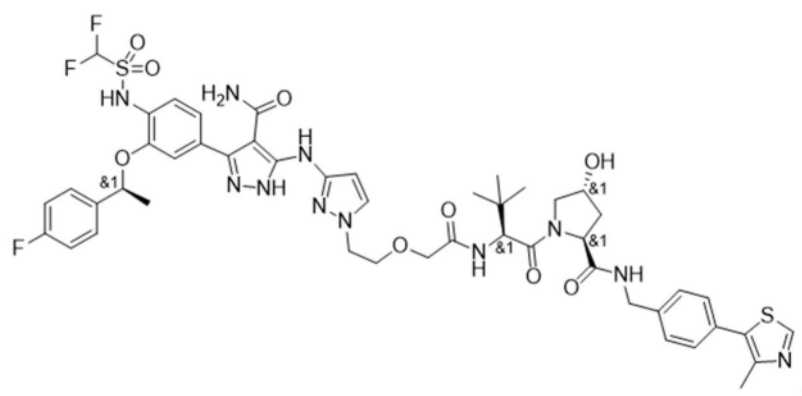
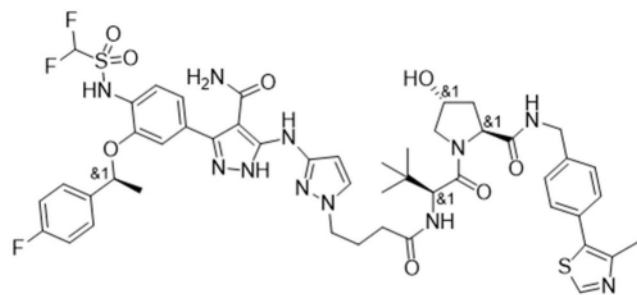
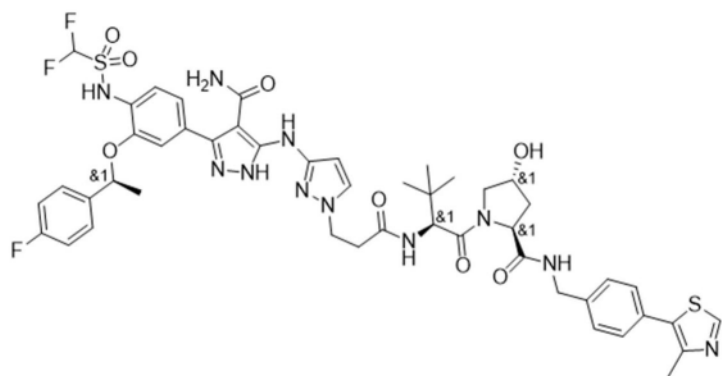


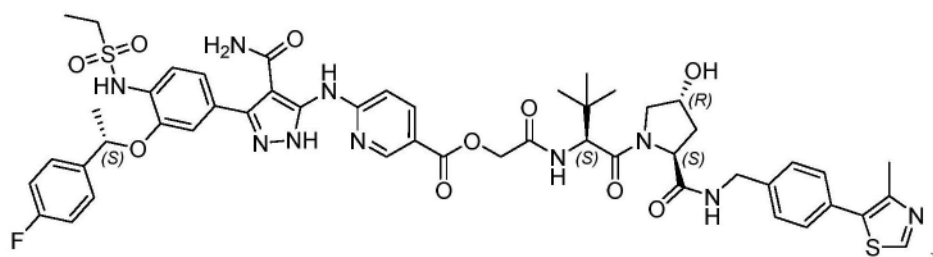
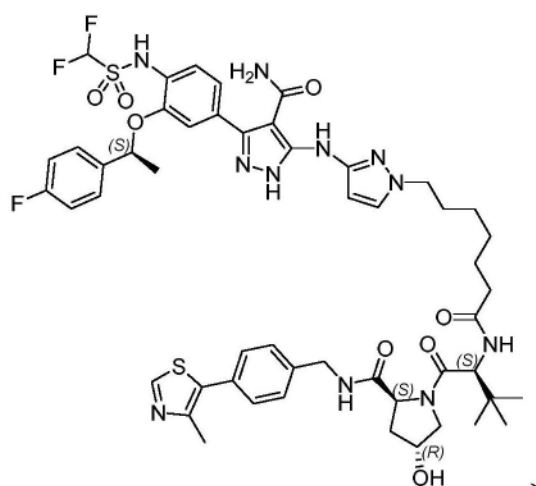
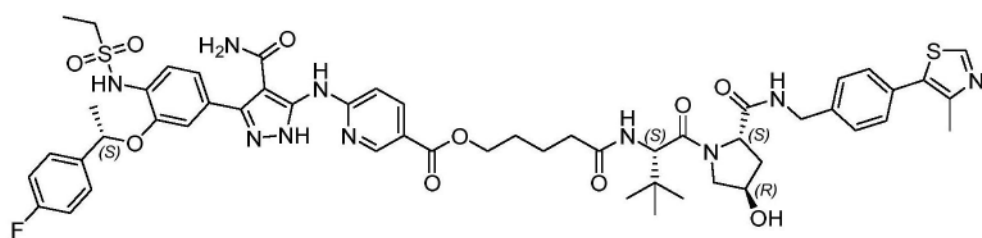
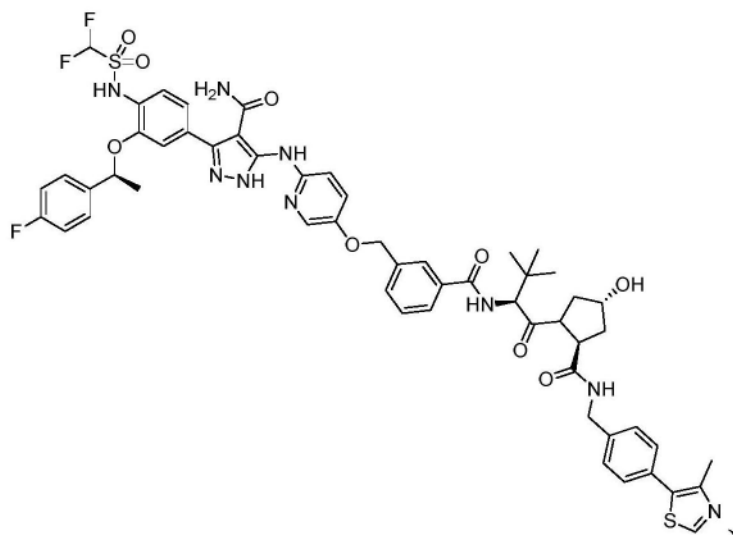


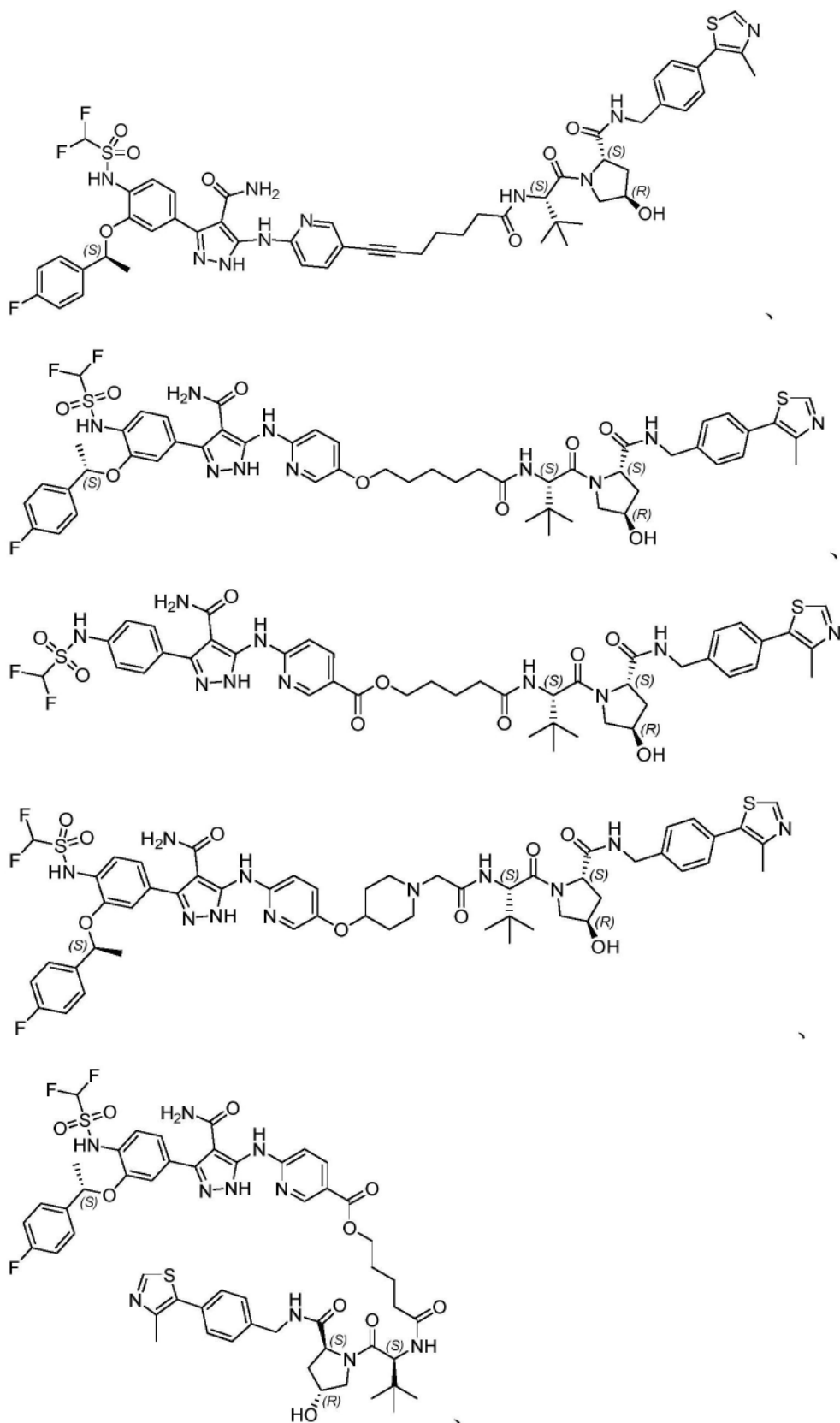


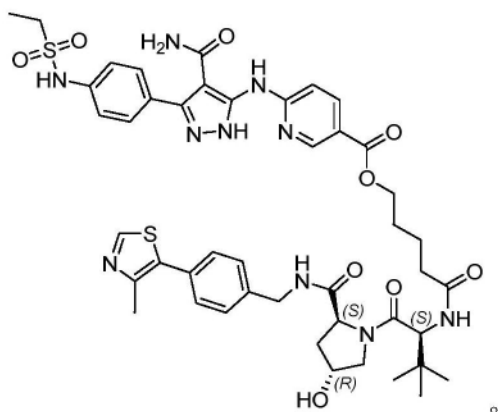
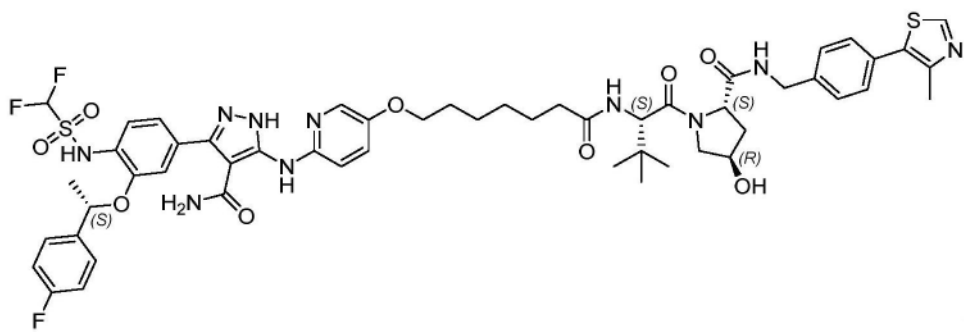
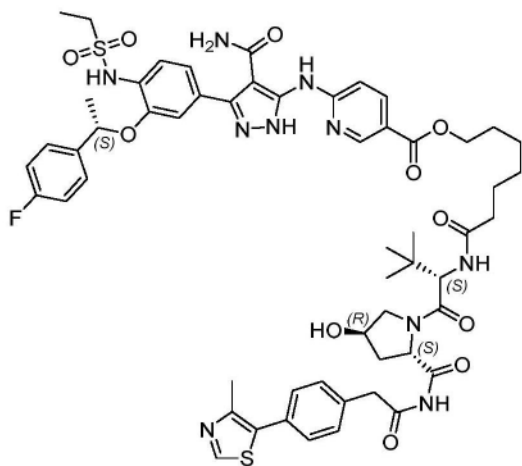
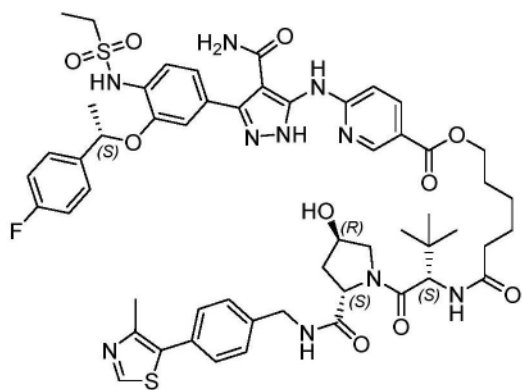












和

18. 一种药物,其包括根据权利要求1至17中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体和/或前药。

19. 一种药物组合物,其包括根据权利要求1至17中任一项所述的化合物、或其药学上

可接受的盐、溶剂化物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体和/或前药以及药学上可接受的赋形剂。

20. 一种治疗坏死性凋亡的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的根据权利要求1至17中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体和/或前药;根据权利要求18所述的药物;或根据权利要求19所述的药物组合物。

21. 根据权利要求20所述的方法,其中所述受试者患有选自由以下组成的组的疾病:骨骼、关节、结缔组织和软骨疾病;肌肉疾病;皮肤疾病;心血管疾病;循环系统疾病;血液系统和血管疾病;肺病;胃肠道疾病;肝病;胰腺疾病;代谢疾病;肾病;病毒和细菌感染;严重中毒;与获得性免疫缺陷综合征(AIDS)相关的退行性疾病;与衰老相关的病症;炎性疾病;自身免疫性疾病;牙科病症;眼科疾病或病症;听音道疾病;与线粒体相关的疾病;神经元丢失;缺血再灌注损伤;中枢神经系统疾病;癌症和转移性癌症。

22. 一种根据权利要求1至17中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体和/或前药的用途,其用于制备用于治疗坏死性凋亡的药物。

23. 根据权利要求1至17中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体和/或前药,其用于治疗坏死性凋亡。

24. 一种抑制和/或降解混合谱系激酶结构域样蛋白(MLKL)的方法,所述方法包括使细胞与根据权利要求1至17中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体和/或前药接触。

25. 一种MLKL降解剂,其包括根据权利要求1至17中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体和/或前药。

双官能磺酰胺化合物

[0001] 交叉引用

[0002] 本申请要求澳大利亚临时申请专利第2021904204号(于2021年12月22日提交的)的优先权,所述澳大利亚专利临时申请的全部内容通过引用并入本文。

技术领域

[0003] 本公开涉及治疗坏死性凋亡和/或抑制和/或降解混合谱系激酶结构域样蛋白(MLKL)的双官能化磺酰胺化合物,以及其使用方法。

背景技术

[0004] 在许多疾病中,细胞死亡是通过细胞凋亡和/或坏死途径介导的。虽然人们对控制细胞凋亡的作用机制了解很多,但对坏死的控制却不太了解。理解关于细胞中坏死和凋亡的机制对于能够治疗病症如神经退行性疾病、中风、冠心病、肾病、肝病、AIDS和与AIDS相关的病症至关重要。

[0005] 细胞死亡传统上基于形态学特性被分类为细胞凋亡或坏死(Wyllie等人,《国际细胞学评论(Int.Rev.Cytol.)》68:251,1980)。这两种细胞死亡模式最初也被认为分别通过调控(胱天蛋白酶依赖性)过程和非调控过程发生。然而,最近的研究表明,导致这两种表型的潜在细胞死亡机制要复杂得多,并且在某些情况下是相关的。此外,导致坏死的条件可以通过调控的胱天蛋白酶非依赖性过程或非调控的过程发生。

[0006] 已经描述了一种具有类似坏死的形态学特征的调控的胱天蛋白酶非依赖性细胞死亡途径,称为坏死性凋亡(Degterev等人,《自然化学与生物学(Nat.Chem.Biol.)》1:112,2005)。这种细胞死亡模式可以通过各种刺激(例如,TNF- α 和Fas配体)和一系列细胞类型(例如,单核细胞、成纤维细胞、淋巴细胞、巨噬细胞、上皮细胞和神经元)启动。在涉及过度细胞应激、快速能量损失和大量氧化物种产生的病理条件下,坏死性凋亡可能是细胞死亡的重要原因,并且在一些情况下作为主要的细胞死亡模式,其中高度能量依赖性细胞凋亡过程是无效的。

[0007] 在W02015/172203中,报道了在US2005/0085637中描述的特定化合物已被发现适于抑制坏死性凋亡。还在W02016/127213中讨论了用于抑制坏死性凋亡的特别合适的化合物。

[0008] 本文可以引用的所有公开、专利和专利申请特此通过引用整体并入。

[0009] 已经包含在本说明书中的对文件、法令、材料、装置、制品等的任何讨论不应由于其在本申请的每项权利要求的优先权日期之前已存在而被视为承认这些事项中的任何或全部事项形成现有技术基础的一部分或者是与本公开相关的领域中的公知常识。

发明内容

[0010] 如上文所讨论的,已经发现W02016/127213、US2005/0085637和W02015/172203中描述的某些化合物适于治疗坏死性凋亡相关的疾病。令人惊讶的是,本发明的发明人现在

已经发现其它类型的化合物也适于治疗坏死性凋亡相关的疾病。进一步地,并且同样令人惊讶的是,本发明的发明人现在已经发现,降解混合谱系激酶结构域样蛋白 (MLKL) 的化合物也可以抑制坏死性凋亡。发明人还已经发现,本发明中所描述的化合物靶向和降解人 MLKL。

[0011] 一方面,提供了一种根据式 (X) 的化合物:

MLKLi-L-E3L

[0012]

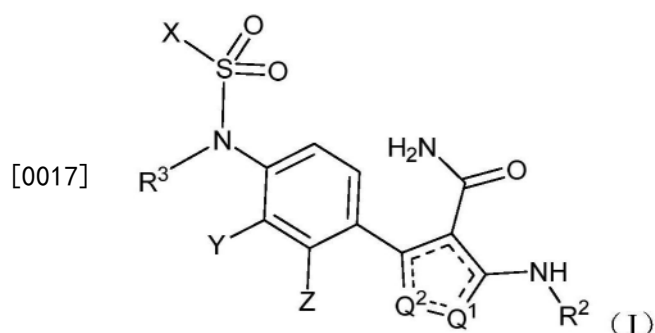
(X)

[0013] 其中:

[0014] E3L是E3连接酶结合部分,

[0015] L是将E3L与MLKLi共价地连接的接头;并且

[0016] MLKLi是式 (I) 的基团:



[0018] 其中

[0019] Q^1 和 Q^2 选自N和 NR^1 ,其中当 Q^1 是N时, Q^2 是 NR^1 ,并且当 Q^2 是N时, Q^1 是 NR^1 ;

[0020] R^1 和 R^3 独立地选自H和任选取代的 C_{1-6} 烷基;

[0021] R^2 是任选取代的 C_1-C_6 烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂环基;

[0022] X选自任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的卤代 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{2-6} 炔基、任选取代的环烷基、任选取代的卤代环烷基、任选取代的芳基、任选取代的烷基芳基、任选取代的 C_{1-6} 烷基环烷基和任选取代的氨基;

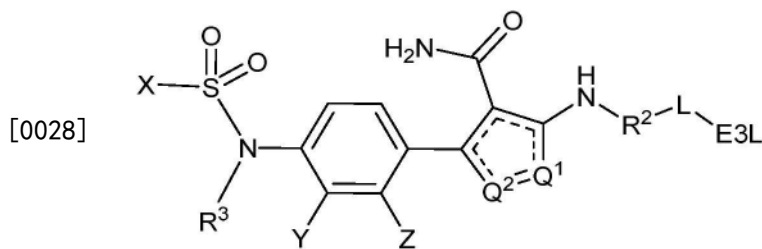
[0023] Y和Z独立地选自H、 R^4 、 $-OR^4$ 和 $-NR^4R^5$ 以及卤代;

[0024] 其中Y和Z中的至少一者是H;

[0025] R^4 独立地选自任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的芳基、任选取代的 C_{1-6} 烷基芳基、任选取代的杂环基、 C_{1-6} 烷基杂环基、任选取代的环烷基、任选取代的 C_{1-6} 烷基 C_{3-10} 环烷基、任选取代的 C_{3-10} 环烷基芳基、任选取代的 C_{3-10} 环烷基杂环基、任选取代的 C_{3-10} 环烷基、任选取代的3-6元非芳香族杂环基-芳基、任选取代的3-6元非芳香族杂环基 C_{3-10} 环烷基和任选取代的3-6元非芳香族杂环基-3-10元杂环基;并且

[0026] R^5 是H或任选取代的 C_{1-6} 烷基。

[0027] 在一些实施例中,式 (X) 化合物作为式 (XI) 化合物提供:



[0029] E3L是E3连接酶结合部分，

[0030] L是将E3L与MLKL共价地连接的接头；并且

[0031] Q^1 和 Q^2 选自N和 NR^1 ，其中当 Q^1 是N时， Q^2 是 NR^1 ，并且当 Q^2 是N时， Q^1 是 NR^1 ；

[0032] R^1 和 R^3 独立地选自H和任选取代的 C_{1-6} 烷基；

[0033] R^2 是任选取代的 C_1-C_6 烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂环基；

[0034] X选自任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的卤代 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{2-6} 炔基、任选取代的环烷基、任选取代的卤代环烷基、任选取代的芳基、任选取代的烷基芳基、任选取代的 C_{1-6} 烷基环烷基和任选取代的氨基；

[0035] Y和Z独立地选自H、 R^4 、 $-OR^4$ 和 $-NR^4R^5$ 以及卤代；

[0036] 其中Y和Z中的至少一者是H；

[0037] R^4 独立地选自任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的芳基、任选取代的 C_{1-6} 烷基芳基、任选取代的杂环基、 C_{1-6} 烷基杂环基、任选取代的环烷基、任选取代的 C_{1-6} 烷基 C_{3-10} 环烷基、任选取代的 C_{3-10} 环烷基芳基、任选取代的 C_{3-10} 环烷基杂环基、任选取代的 C_{3-10} 环烷基、任选取代的3-6元非芳香族杂环基-芳基、任选取代的3-6元非芳香族杂环基 C_{3-10} 环烷基和任选取代的3-6元非芳香族杂环基-3-10元杂环基；并且

[0038] R^5 是H或任选取代的 C_{1-6} 烷基。

[0039] 在本文所描述的任何方面或实施例中，本发明的化合物可以以其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体和/或前药的形式提供。

[0040] 本发明人已经发现式(I)化合物是MLKL的选择性降解剂。在一些情况下，降解MLKL可能比抑制MLKL更优选，因为降解导致降解蛋白的功能丧失，而抑制作用仅在抑制剂与蛋白相互作用时持续。

[0041] 在一些实施例中，本发明的化合物选自化合物1001-1014、1016-1037、1039-1053和1055-1060中的任一种。

[0042] 在一些实施例中，本发明的化合物选自本文所描述的化合物1001-1014和1016-1036中的任一种，优选地选自化合物1001-1014、1016-1030、1032-1033和1036中的任一种，更优选地选自化合物1001、1005、1007、1013、1016、1019-1021和1023-1030中的任一种。

[0043] 在一些实施例中，本发明的化合物包括本文所描述的化合物1-320中的任一种，优选地化合物9、14、21-22、24-25、34、39、41-43、53、62-63、66、68、71、84、88、90、92-93、101-102、108、113、115、123-124、127-128、139-140、143-144、146、150、152-158、160-166、169-171、175-176、181、188、190-191、194、196、198-199、202、208、222-223、229、233-235、238、242、245-246、248-249、251-253、256、259-260、262、264-266、271、273-279、281-286、288-299、301-312、314和316-320中的任一种的基团。

[0044] 另一方面，提供了一种包括本发明的化合物的药物，以及本发明的化合物用于制

备药物的用途。所述药物可以用于治疗坏死性凋亡；所述药物还可以用于降解MLKL。

[0045] 另一方面，提供了一种药物组合物，所述药物组合物包括本发明的化合物和任选地药学上可接受的赋形剂。

[0046] 另一方面，提供了一种治疗坏死性凋亡的方法，所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的本发明的化合物。

[0047] 另一方面，提供了一种降解MLKL的方法，所述方法包括使细胞与本发明的化合物接触。

[0048] 另一方面，提供了一种本发明的用于治疗坏死性凋亡和用于降解MLKL的化合物。

[0049] 除非另有明确说明，否则本文中的任何实施例在进行必要的修改后应被视为适用于任何其它实施例。

[0050] 本公开的范围不受本文所描述的具体实施例的限制，这仅出于例示的目的。如本文所描述的，功能等效的产物、组合物和方法显然在本发明的范围内。

[0051] 贯穿本说明书，除非另有明确说明或上下文另有要求，否则对单个步骤、物质组合物、步骤组或物质组合物组的提及应被视为涵盖这些步骤、物质组合物、步骤组或物质组合物组中的一个和多个（即，一个和多个）。

[0052] 定义

[0053] 除非本文另有定义，否则以下术语应理解为具有以下一般含义。

[0054] 术语“C₁₋₆烷基”是指任选取代的具有1个至6个碳原子的直链或支链烃基。实例包含甲基(Me)、乙基(Et)、丙基(Pr)、异丙基(i-Pr)、丁基(Bu)、异丁基(i-Bu)、仲丁基(s-Bu)、叔丁基(t-Bu)、戊基、新戊基、己基等。除非上下文另有要求，否则术语“C₁₋₆烷基”还涵盖含有少一个氢原子的烷基基团，使得所述基团通过两个位置连接，即二价。“C₁₋₄烷基”和“C₁₋₃烷基”，包含甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基是优选的，其中甲基是特别优选的。

[0055] 术语“C₂₋₆烯基”是指任选取代的直链或支链烃基，其在适用的情况下具有至少一个E或Z立体化学的双键和2个至6个碳原子。实例包含乙烯基、1-丙烯基、1-丁烯基和2-丁烯基以及2-甲基-2-丙烯基。除非上下文另有要求，否则术语“C₂₋₆烯基”还涵盖含有少一个氢原子的烯基基团，使得所述基团通过两个位置连接，即二价。“C₂₋₄烯基”和“C₂₋₃烯基”，包含乙烯基、丙烯基和丁烯基是优选的，其中乙烯基是特别优选的。

[0056] 术语“C₂₋₆炔基”是指具有至少一个三键和2个至6个碳原子的任选取代的直链或支链烃基。实例包含乙炔基、1-丙炔基、1-丁炔基和2-丁炔基、2-甲基-2-丙炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基、2-己炔基、3-己炔基、4-己炔基和5-己炔基等。除非上下文另有指示，否则术语“C₂₋₆炔基”还涵盖含有少一个氢原子的炔基基团，使得所述基团通过两个位置连接，即二价。C₂₋₃炔基是优选的。

[0057] 术语“C₃₋₁₀环烷基”是指具有3个至10个碳原子的非芳香族环状基团，包含环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基和环癸基。应当理解，环烷基可以是饱和的，如环己基，或者是不饱和的，如环己烯基。C₃₋₆环烷基，如环丙基、环丁基、环戊基和环己基是优选的。环烷基还包含多环碳环，并且包含稠合、桥连和螺环体系。

[0058] 术语“羟基(hydroxy和hydroxyl)”是指基团-OH。

[0059] 术语“氧代”是指基团=O。

[0060] 术语“C₁₋₆烷氧基”是指通过O键共价地结合的含有1个至6个碳原子的如上文所定义的烷基,如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、叔丁氧基和戊氧基。“C₁₋₄烷氧基”和“C₁₋₃烷氧基”,包含甲氧基、乙氧基、丙氧基和丁氧基是优选的,其中甲氧基是特别优选的。

[0061] 术语“卤代C₁₋₆烷基”和“C₁₋₆烷基卤代”是指被一个或多个卤素取代的C₁₋₆烷基。卤代C₁₋₃烷基是优选的,例如-CH₂CF₃和-CF₃。

[0062] 术语“卤代C₁₋₆烷氧基”和“C₁₋₆烷氧基卤代”是指被一个或多个卤素取代的C₁₋₆烷氧基。C₁₋₃烷氧基卤代是优选的,例如-OCF₃。

[0063] 术语“羧酸酯”或“羧基”是指基团-COO-或-COOH。

[0064] 术语“酯”是指氢被例如C₁₋₆烷基(“羧基C₁₋₆烷基”或“烷基酯”)、芳基或芳烷基(“芳基酯”或“芳烷基酯”等)替代的羧基。CO₂C₁₋₃烷基是优选的,例如甲基酯(CO₂Me)、乙基酯(CO₂Et)和丙基酯(CO₂Pr),并包含其反向酯(例如,-OC(O)Me、-OC(O)Et和-OC(O)Pr)。

[0065] 术语“氰基”和“腈”是指基团-CN。

[0066] 术语“硝基”是指基团-NO₂。

[0067] 术语“氨基”是指基团-NH₂。

[0068] 术语“经取代的氨基”是指至少一个氢被例如C₁₋₆烷基(“C₁₋₆烷基氨基”)、芳基或芳烷基(“芳基氨基”、“芳烷基氨基”等)替代的氨基。经取代的氨基包含“单取代的氨基”(或“仲氨基”),其是指单个氢被例如C₁₋₆烷基、芳基或芳烷基等替代的氨基。优选的仲氨基包含C₁₋₃烷基氨基,例如甲基氨基(NHMe)、乙基氨基(NHEt)和丙基氨基(NHPr)。经取代的氨基还包含“二取代的氨基”(或“叔氨基”),其是指两个氢都被例如可以相同或不同的C₁₋₆烷基(“二烷基氨基”)、芳基和烷基(“芳基(烷基)氨基”)等等替代的氨基。优选的叔氨基包含二(C₁₋₃烷基)氨基,例如二甲基氨基(NMe₂)、二乙基氨基(NEt₂)、二丙基氨基(NPr₂)和其变体(例如N(Me)(Et)等)。

[0069] 术语“醛”是指基团-C(=O)H。

[0070] 术语“酰基”和“乙酰基”是指基团-C(O)CH₃。

[0071] 术语“酮”是指可以用-C(O)-表示的羰基。

[0072] 术语“经取代的酮”是指与至少一个另外的基团共价地连接的酮基,所述另外的基团例如C₁₋₆烷基(“C₁₋₆烷基酰基”或“烷基酮”或“酮烷基”)、芳基(“芳基酮”)、芳烷基(“芳烷基酮”)等。C₁₋₃烷基酰基是优选的。

[0073] 术语“酰胺基”或“酰胺”是指基团-C(O)NH₂。

[0074] 术语“经取代的酰胺基”或“经取代的酰胺”是指氢被例如C₁₋₆烷基(“C₁₋₆烷基酰胺基”或“C₁₋₆烷基酰胺”)、芳基(“芳基酰胺基”)、芳烷基(“芳烷基酰胺基”)等替代的酰胺基团。C₁₋₃烷基酰胺基团是优选的,例如甲基酰胺(-C(O)NHMe)、乙基酰胺(-C(O)NHEt)和丙基酰胺(-C(O)NHPr),并包含其反向酰胺(例如,-NHMeC(O)-、-NHEtC(O)-和-NHPrC(O)-)。

[0075] 术语“二取代的酰胺基”或“二取代的酰胺”是指两个氢被例如C₁₋₆烷基(“二(C₁₋₆烷基)酰胺基”或“二(C₁₋₆烷基)酰胺”)、芳烷基和烷基(“烷基(芳烷基)酰胺基”)等替代的酰胺基。二(C₁₋₃烷基)酰胺基团是优选的,例如二甲基酰胺(-C(O)NMe₂)、二乙基酰胺(-C(O)NEt₂)和二丙基酰胺(-C(O)NPr₂)和其变体(例如-C(O)N(Me)Et等),并且包含其反向酰胺(例如,-N(Me)C(O)Me、-N(Et)C(O)Et、-N(Pr)C(O)Pr和-N(Me)C(O)Et)。

[0076] 术语“硫醇”是指基团-SH。

[0077] 术语“C₁₋₆烷硫基”是指氢被C₁₋₆烷基替代的硫醇基团。C₁₋₃烷硫基是优选的,例如硫甲基、硫乙基和硫丙基。

[0078] 术语“硫代”是指基团=S。

[0079] 术语“亚磺酰基”是指基团-S(=O)H。

[0080] 术语“经取代的亚磺酰基”或“亚磺”是指氢被例如C₁₋₆烷基(“C₁₋₆烷基亚磺酰基”或“C₁₋₆烷基亚磺”)、芳基(“芳基亚磺酰基”)、芳烷基(“芳烷基亚磺酰基”)等替代的亚磺酰基。C₁₋₃烷基亚磺基是优选的,例如-SO甲基、-SO乙基和-SO丙基。

[0081] 术语“磺酰基”是指基团-SO₂H。

[0082] 术语“经取代的磺酰基”是指氢被例如C₁₋₆烷基(“磺酰基C₁₋₆烷基”)、芳基(“芳基磺酰基”)、芳烷基(“芳烷基磺酰基”)等替代的磺酰基。磺酰基C₁₋₃烷基是优选的,例如-SO₂Me、-SO₂Et和-SO₂Pr。

[0083] 术语“磺酰胺基(sulfonylamido)”、“磺酰胺基(sulfonamido)”、“磺酰胺(sulfonamide)”、“磺酰胺基(sulphonylamido)”、“磺酰胺基(sulphonamido)”、“磺酰胺(sulphonylamide)”或“磺酰胺(sulphonamide)”是指基团-SO₂NH₂。

[0084] 术语“经取代的磺酰胺基(substituted sulfonamido)”、“经取代的磺酰胺(substituted sulfonamide)”、“经取代的磺酰胺基(substituted sulphonamido)”或“经取代的磺酰胺(substituted sulphonamide)”是指氢被例如C₁₋₆烷基(例如,“磺酰胺基C₁₋₆烷基”)、芳基(“芳基磺酰胺”)、芳烷基(“芳烷基磺酰胺”)等替代的磺酰胺基。磺酰胺基C₁₋₃烷基是优选的,例如-SO₂NHMe、-SO₂NHEt和-SO₂NHPr,并且包含其反向磺酰胺(例如,-NHSO₂Me、-NHSO₂Et和-NHSO₂Pr)。在一些实施例中,烷基磺酰胺可以任选地被卤取代。

[0085] 术语“二取代的磺酰胺基(disubstituted sulfonamido)”、“二取代的磺酰胺(disubstituted sulfonamide)”、“二取代的磺酰胺基(disubstituted sulphonamido)”或“二取代的磺酰胺(disubstituted sulphonamide)”是指两个氢被例如可以相同或不同的C₁₋₆烷基(“磺酰胺基二(C₁₋₆烷基)”)、芳烷基和烷基(“磺酰胺基(芳烷基)烷基”)等替代的磺酰胺基。磺酰胺基二(C₁₋₃烷基)基团是优选的,例如-SO₂NMe₂、-SO₂NEt₂和-SO₂NPr₂和其变体(例如,-SO₂N(Me)Et等),并且包含其反向磺酰胺(例如,-N(Me)SO₂Me等)。

[0086] 术语“硫酸酯”是指基团OS(O)₂OH,并且包含氢被例如C₁₋₆烷基(“烷基硫酸酯”)、芳基(“芳基硫酸酯”)和芳烷基(“芳烷基硫酸酯”)等替代的基团。C₁₋₃硫酸酯是优选的,例如,OS(O)₂OMe、OS(O)₂OEt和OS(O)₂OPr。

[0087] 术语“磺酸酯”是指基团SO₃H,并且包含氢被例如C₁₋₆烷基(“烷基磺酸酯”)、芳基(“芳基磺酸酯”)和芳烷基(“芳烷基磺酸酯”)等替代的基团。C₁₋₃磺酸酯是优选的,例如SO₃Me、SO₃Et和SO₃Pr。

[0088] 术语“芳基”是指碳环(非杂环)芳香族环或单环、双环或三环体系。多环体系可以称为“芳基”,前提是体系中的环中的至少有1个环是芳香族的。芳香族环或环体系通常由6个至10个碳原子组成。芳基的实例包含但不限于苯基、联苯基、萘基和四氢萘基。如苯基等6元芳基是优选的。术语“烷基芳基”是指C₁₋₆烷基芳基,如苄基。

[0089] 术语“烷氧基芳基”是指C₁₋₆烷氧基芳基,如苄氧基。

[0090] 术语“杂环基”是指通过从杂环化合物的环原子中去除氢原子而获得的部分,该部

分具有从3至10个环原子(除非另外说明),其中1、2、3或4个是环杂原子,每个杂原子独立地选自O、S和N。杂环基包含单环和多环(如双环)的环体系,如稠合的、桥连的和螺环的体系,前提是环体系的至少一个环含有至少一个杂原子。

[0091] 在此上下文中,前缀3-、4-、5-、6-、7-、8-、9-和10-元表示环原子(无论是碳原子还是杂原子)的数目或环原子的范围。例如,如本文所使用的,术语“3-10元杂环基”属于具有3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个或10个环原子的杂环基。杂环基的实例包含5-6元单环杂环基和9-10元稠合双环杂环基。

[0092] 单环杂环基的实例包含但不限于含有一个氮原子的那些,如氮杂环丙烷(3元环)、氮杂环丁烷(4元环)、吡咯烷(四氢吡咯)、吡咯啉(例如,3-吡咯啉、2,5-二氢吡咯)、2H-吡咯或3H-吡咯(异吡咯、异唑)或吡咯烷酮(5元环)、哌啶、二氢吡啶、四氢吡啶(6元环)和吡庚因(7元环);含有两个氮原子的那些,如咪唑啉、吡唑烷(二氮杂环戊烷(diazolidine))、咪唑啉、吡唑烷(二氢吡唑)(5元环)、哌嗪(6元环);含有一个氧原子的那些,如氮杂环丙烷(3元环)、氧杂环丁烷(4元环)、氧戊环(四氢呋喃)、氧杂环戊二烯(oxole)(二氢呋喃)(5元环)、噁烷(四氢吡喃)、二氢吡喃、吡喃(6元环)、噁庚因(7元环);含有两个氧原子的那些,如二氧戊环(5元环)、二噁烷(6元环)和二氧杂环庚烷(7元环);含有三个氧原子的那些,如三噁烷(6元环);含有一个硫原子的那些,如硫杂环丙烷(3元环)、硫杂环丁烷(4元环)、硫杂环戊烷(四氢噻吩)(5元环)、硫杂环己烷(四氢硫吡喃)(6元环)、硫杂环庚烷(7元环);含有一个氮和一个氧原子的那些,如四氢噁唑、二氢噁唑、四氢异噁唑,二氢异噁唑(5元环)、吗啉、四氢噁嗪、二氢噁嗪、噁嗪(6元环);含有一个氮和一个硫原子的那些,如噻唑啉、噻唑烷(5元环)、硫代吗啉(6元环);含有两个氮和一个氧原子的那些,如噁二嗪(6元环);含有一个氧和一个硫的那些,如氧硫杂环戊二烯(5元环)和氧硫杂环己烷(噻噁烷)(6元环);以及含有一个氮、一个氧和一个硫原子的那些,如噁噻嗪(6元环)。

[0093] 杂环基涵盖芳香族杂环基和非芳香族杂环基。此类基团可以是经取代的或未经取代的。

[0094] 术语“芳香族杂环基”可以与术语“杂芳香族”或术语“杂芳基(heteroaryl或hetaryl)”互换使用。芳香族杂环基中的杂原子可以独立地选自N、S和O。芳香族杂环基可以包括1个、2个、3个、4个或更多个杂原子。在稠合的芳香族杂环基的情况下,只有一个环必须含有杂原子,而不是所有环都必须是芳香族的。

[0095] “杂芳基”在本文中用于表示具有芳香族特征的杂环基团,并且涵盖芳香族单环体系和含有一个或多个芳香族环的多环(例如,双环)环体系。术语芳香族杂环基也涵盖伪芳香族杂环基。术语“伪芳香族”是指一个环体系,其不是严格意义上的芳香族,但通过电子的离域作用而稳定,并且其行为与芳香族环的行为类似。因此,术语芳香族杂环基涵盖其中所有稠环都是芳香族的多环体系,以及其中一个或多个环是非芳香族的环体系,前提是至少一个环是芳香族环。在含有稠合在一起的芳香族环和非芳香族环两者的多环体系中,基团可以通过芳香族环或非芳香族环与另一部分连接。

[0096] 杂芳基的实例是含有五个至十个环成员的单环和双环基团。杂芳基可以是例如五元或六元单环或由稠合的五元环和六元环或两个稠合的六元环或两个稠合的五元环形成的双环结构。每个环可以含有至多约四个通常选自氮、硫和氧的杂原子。杂芳基环将含有至多4个杂原子,更通常地至多3个杂原子,更通常地至多2个,例如单个杂原子。在一个实施例

中,杂芳基环含有至少一个环氮原子。杂芳基环中的氮原子可以是碱性的,如在咪唑或吡啶的情况下,或基本上非碱性的,如在吡咯或吡咯氮的情况下。通常,存在于杂芳基中的碱性氮原子数量,包含环的任何氨基取代基在内,将小于五个。

[0097] 芳香族杂环基可以是5元或6元单环芳香族环体系。

[0098] 5元单环杂芳基的实例包含但不限于呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、噁二唑基(包含1,2,3和1,2,4噁二唑基和呋吡基,即1,2,5-噁二唑基)、噻唑基、异噻唑基、异噻唑基、吡唑基、咪唑基、三唑基(包含1,2,3、1,2,4和1,3,4三唑基)、噁三唑基、四唑基、噻二唑基(包含1,2,3和1,3,4噻二唑基)等。

[0099] 6元单环杂芳基的实例包含但不限于吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、三嗪基、吡喃基、噁嗪基、二噁英基(dioxinyl)、噻嗪基、噻二嗪基等。含有氮的6元芳香族杂环基的实例包含吡啶基(1个氮)、吡嗪基、嘧啶基和哒嗪基(2个氮)。

[0100] 芳香族杂环基还可以是双环或多环杂芳香族环体系,如稠环体系(包含嘌呤、蝶啶基、萘啶基、1H噻吩并[2,3-c]吡唑基、噻吩并[2,3-b]呋喃基等)或连接环体系(如低聚噻吩、聚吡咯等)。稠环体系还可以包含与碳环芳香族环,如苯基、萘基、茚基、萘基、茚基、蒽基等稠合的芳香族5元或6元杂环基,如与苯环稠合的含氮的5元芳香族杂环基、与苯环稠合的含有1个或2个氮的5元芳香族杂环。

[0101] 双环杂芳基可以是例如选自以下的基团:a)与含有1个、2个或3个环杂原子的5元或6元环稠合的苯环;b)与含有1个、2个或3个环杂原子的5元或6元环稠合的吡啶环;c)与含有1个或2个环杂原子的5元或6元环稠合的嘧啶环;d)与含有1个、2个或3个环杂原子的5元或6元环稠合的吡咯环;e)与含有1个或2个环杂原子的5元或6元环稠合的吡唑环;f)与含有1个或2个环杂原子的5元或6元环稠合的咪唑环;g)与含有1个或2个环杂原子的5元或6元环稠合的噁唑环;h)与含有1个或2个环杂原子的5元或6元环稠合的异噁唑环;i)与含有1个或2个环杂原子的5元或6元环稠合的噻唑环;j)与含有1个或2个环杂原子的5元或6元环稠合的异噻唑环;k)与含有1个、2个或3个环杂原子的5元或6元环稠合的噻吩环;l)与含有1个、2个或3个环杂原子的5元或6元环稠合的呋喃环;m)与含有1个、2个或3个环杂原子的5元或6元环稠合的环己基环;以及n)与含有1个、2个或3个环杂原子的5元或6元环稠合的环戊基环。

[0102] 含有一个五元环与另一个五元环稠合的双环杂芳基的具体实例包含但不限于咪唑并噻唑(例如,咪唑并[2,1-b]噻唑)和咪唑并咪唑(例如,咪唑并[1,2-a]咪唑)。

[0103] 含有六元环与五元环稠合的双环杂芳基的具体实例包含但不限于苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、异苯并噁唑基、苯丙异噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、异苯并呋喃基、吡啶基、异吡啶基、吡嗪基、吡啶啉基、异吡啶啉基、嘌呤基(例如,腺嘌呤基、鸟嘌呤基)、吡唑基、吡唑并嘧啶基(例如,吡唑并[1,5-a]嘧啶)、苯并二氧杂环戊二烯和吡唑并吡啶(例如,吡唑并[1,5-a]吡啶)基团。与五元环稠合的六元环的另外的实例是吡咯并吡啶基团,如吡咯并[2,3-b]吡啶基团。

[0104] 含有两个稠合的六元环的双环杂芳基的具体实例包含但不限于喹啉基、异喹啉基、色满基、硫色满基、色烯基、异色烯基、异色满基、苯并二噁烷基、喹嗪基、苯并噁嗪基、苯并二嗪、吡啶并吡啶基、喹啉基、喹唑啉基、噌啉基、酞嗪基、萘啶基和蝶啶基。

[0105] 含有芳香族环和非芳香族环的杂芳基的实例包含四氢萘、四氢异喹啉、四氢喹啉、

二氢苯并噻吩、二氢苯并呋喃、2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英、苯并[1,3]间二氧杂环戊烯、4,5,6,7-四氢苯并呋喃、吲哚啉、异吲哚啉和茚满基团。

[0106] 因此,与碳环芳香族环稠合的芳香族杂环基的实例可以包含但不限于苯并噻吩基、吲哚基、异吲哚基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、苯并咪唑基、吲唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、异苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、喹啉基、异喹啉基、喹喔啉基、喹唑啉基、噌啉基、苯并三嗪基、酞嗪基、咔啉基等。

[0107] 术语“非芳香族杂环基”涵盖任选取代的饱和和不饱和环,其含有至少一个选自自由N、S和O组成的组的杂原子。环可以含有1个、2个或3个杂原子。环可以是单环体系或多环体系的一部分。多环体系包含稠环和螺环。并不是非芳香族杂环多环体系中的每个环都必须含有杂原子,前提是至少一个环含有一个或多个杂原子。

[0108] 非芳香族杂环基可以是3-7元单环。

[0109] 5元非芳香族杂环基环的实例包含2H-吡咯基、1-吡咯啉基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、吡咯烷基、1-吡咯烷基、2-吡咯烷基、3-吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、吡唑啉基、2-吡唑啉基、3-吡唑啉基、吡唑烷基、2-吡唑烷基、3-吡唑烷基、咪唑烷基、3-二氧杂环戊烷基、噻唑烷基、异噻唑烷基、2-咪唑烷基等。

[0110] 6元非芳香族杂环的实例包含哌啶基、哌啶酮基、吡喃基、二氢吡喃基、四氢吡喃基、2H吡喃基、4H吡喃基、硫杂环己烷基(thianyl)、硫杂环己烷基氧化物、硫杂环己烷基二氧化物、哌嗪基、二氮烷基(diazanyl)、1,4-二噁英基、1,4-二硫杂环己烷基、1,3,5-三噁烷基、1,3,5-三硫杂环己烷基、1,4-吗啉基、硫代吗啉基、1,4-氧杂硫杂环己烷基、三嗪基、1,4-噻嗪基等。

[0111] 7元非芳香族杂环基的实例包含氮杂环庚烷基、氧杂环庚烷基、硫杂环庚烷基(thiepanyl)等。

[0112] 非芳香族杂环基环也可以是双环杂环基环,如连接的环境体系(例如,尿苷基等)或稠环体系。稠环体系包含与碳环芳香族环,如苯基、萘基、茚基、萹基、茈基、蒽基等稠合的非芳香族5元、6元或7元杂环基。与碳环芳香族环稠合的非芳香族5元、6元或7元杂环基的实例包含吲哚啉基、苯并二吡啶基、苯并吡啶基和二氢苯并呋喃基等。

[0113] 术语“卤代”是指氟、氯、溴或碘。

[0114] 除非另有定义,否则如本文所使用的,术语“任选取代的”或“任选的取代基”是指可以或不可以被选自以下组成的组的1个、2个、3个、4个或更多个,优选地1个、2个或3个,更优选地1个或2个基团进一步取代的基团: C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、羟基、氧代、 C_{1-6} 烷氧基、芳氧基、 C_{1-6} 烷氧基芳基、卤代、 C_{1-6} 烷基卤代(如 CF_3)、 C_{1-6} 烷氧基卤代(如 OCF_3)、羧基、酯、氰基、硝基、氨基、经取代的氨基、二取代的氨基、酰基、酮、经取代的酮、酰胺、氨基酰基、经取代的酰胺、二取代的酰胺、硫醇、烷硫基、硫代、硫酸酯、磺酸酯、亚磺酰基、经取代的亚磺酰基、磺酰基、经取代的磺酰基、磺酰胺、经取代的磺酰胺、二取代的磺酰胺、芳基、 arC_{1-6} 烷基、杂环基和杂芳基,其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基和杂环基以及含有其的基团可以进一步任选地被取代。在含有N的杂环的情况下,任选的取代基还可以包含但不限于 C_{1-6} 烷基,即N- C_{1-3} 烷基,更优选地甲基,特别地N-甲基。

[0115] 对于任选取代的“ C_{1-6} 烷基”、“ C_{2-6} 烯基”和“ C_{2-6} 炔基”,任选的一个或多个取代基优选地选自卤代、芳基、杂环基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羟基、氧代、芳氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤

代C₁₋₆烷氧基和羧基。这些任选的取代基中的每一个还可以任选地被上文提到的任选的取代基中的任一者取代,其中硝基、氨基、经取代的氨基、氰基、杂环基(包含非芳香族杂环基和杂芳基)、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷基,卤代C₁₋₆烷氧基、卤代、羟基和羧基是优选的。

[0116] 应当理解,含有氮的芳香族杂环基的合适衍生物包含其N-氧化物。

[0117] 在描述都可以形成将基团与化合物的其余部分连接的键的两个部分的取代基,如烷基氨基和烷基芳基的混合命名的情况下,不打算以基团的顺序排列,因此连接点可以是包含在混合基团中的任何部分。例如,术语“烷基芳基”和“芳基烷基”旨在指代相同的基团,并且连接点可以通过烷基或芳基部分(或者在双基团物种的情况下两者都是)。这种混合自由基的连接方向可以通过包含键来表示,例如,“-烷基芳基”或“芳基烷基-”表示自由基与化合物其余部分的连接点通过烷基部分,并且“烷基芳基-”或“-芳基烷基”表示连接点通过芳基部分。

[0118] 如本文所使用的,除非上下文另有要求,否则术语“包括(comprise)”以及所述术语的变体,如“包括(comprising)”、“包括(comprises)”和“包括(comprised)”,并不旨在排除另外的添加剂、组分、整数或步骤。

[0119] 必须注意,除非上下文另外明确指示,否则如在本文和所附权利要求中所使用的,单数形式“一个一种(a/an)”和“所述(the)”包含复数指代物。因此,例如,对“盐”的提及可以包含多种盐,并且对“至少一个杂原子”的提及可以包含一个或多个杂原子,等等。

[0120] 术语“和/或(and/or)”可以意指“和”或“或”。

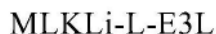
[0121] 名词后面的术语“(s)”考虑了单数形式或复数形式,或两者。

[0122] 本发明的各个特征参考某一值或值范围进行描述。这些值旨在与各种适当的测量技术的结果相关,并且因此应被解释为包含任何特定测量技术固有的误差范围。本文所提及的值中的一些值由术语“约”表示,以至少部分地解释这种可变性。当用于描述值时,术语“约”可以意指该值的±25%、±10%、±5%、±1%或±0.1%内的量。

[0123] 本发明的另外的方面和在前述段落中描述的各方面的另外的实施例将从以下描述中变得显而易见,所述以下描述通过举例的方式并参考附图给出。

具体实施方式

[0124] 本发明提供了式(X)化合物:



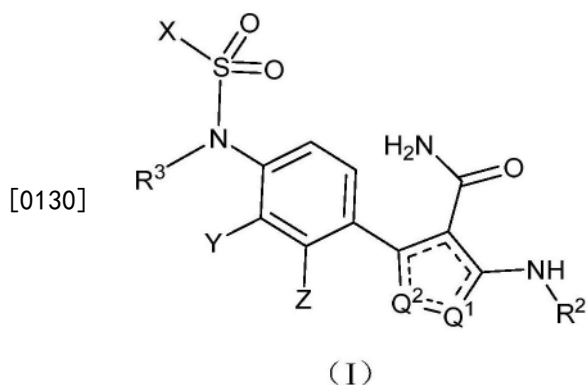
[0125] (X)

[0126] 其中

[0127] E3L是E3连接酶结合部分;

[0128] L是将MLKLi与E3L共价地连接的接头;并且

[0129] MLKLi是式(I)的基团



[0131] 其中

[0132] Q^1 和 Q^2 选自N和 NR^1 ,其中当 Q^1 是N时, Q^2 是 NR^1 ,并且当 Q^2 是N时, Q^1 是 NR^1 ;

[0133] R^1 和 R^3 独立地选自H和任选取代的 C_{1-6} 烷基;

[0134] R^2 是任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂环基;

[0135] X选自任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的卤代 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{2-6} 炔基、任选取代的环烷基、任选取代的卤代环烷基、任选取代的芳基、任选取代的烷基芳基、任选取代的 C_{1-6} 烷基环烷基和任选取代的氨基;

[0136] Y和Z独立地选自H、 R^4 、 $-OR^4$ 、 $-NR^4R^5$ 和卤代;

[0137] 其中Y和Z中的至少一者是H;

[0138] R^4 选自任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的芳基、任选取代的 C_{1-6} 烷基芳基、任选取代的杂环基、任选取代的 C_{1-6} 烷基杂环基、任选取代的环烷基、任选取代的 C_{1-6} 烷基 C_{3-10} 环烷基、任选取代的 C_{3-10} 环烷基芳基、任选取代的 C_{3-10} 环烷基杂环基、任选取代的 C_{3-10} 环烷基 C_{3-10} 环烷基、任选取代的3-6元非芳香族杂环基-芳基、任选取代的3-6元非芳香族杂环基 C_{3-10} 环烷基和任选取代的3-6元非芳香族杂环基-3-10元杂环基;并且

[0139] R^5 是H或任选取代的 C_{1-6} 烷基,

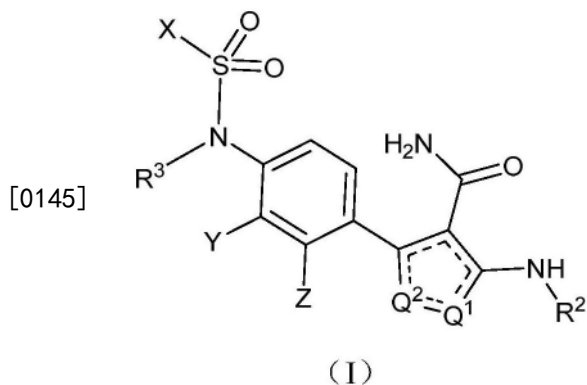
[0140] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体和/或前药。

[0141] MLKLi

[0142] 在本发明的化合物中,MLKLi是式(I)化合物的基团。

[0143] 下文描述式(I)化合物的各个实施例。应当理解,在本发明的式(X)化合物中,本文所描述的能够进行MLKL结合的化合物中的任何化合物都可以包含作为MLKLi部分。

[0144] 在一些实施例中,提供了一种式(I)化合物:



[0146] 其中

[0147] Q^1 和 Q^2 选自N和 NR^1 ,其中当 Q^1 是N时, Q^2 是 NR^1 ,并且当 Q^2 是N时, Q^1 是 NR^1 ;

[0148] R^1 和 R^3 独立地选自H和任选取代的 C_{1-6} 烷基;

[0149] R^2 是任选取代的 C_1-C_6 烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂环基;

[0150] X选自任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的卤代 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{2-6} 炔基、任选取代的环烷基、任选取代的卤代环烷基、任选取代的芳基、任选取代的烷基芳基、任选取代的 C_{1-6} 烷基环烷基和任选取代的氨基;

[0151] Y和Z独立地选自H、 R^4 、 $-OR^4$ 、 $-NR^4R^5$ 和卤代;

[0152] 其中Y和Z中的至少一者是H;

[0153] R^4 独立地选自任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的芳基、任选取代的 C_{1-6} 烷基芳基、任选取代的杂环基、任选取代的 C_{1-6} 烷基杂环基、任选取代的环烷基、任选取代的 C_{1-6} 烷基 C_{3-10} 环烷基、任选取代的 C_{3-10} 环烷基芳基、任选取代的 C_{3-10} 环烷基杂环基、任选取代的 C_{3-10} 环烷基 C_{3-10} 环烷基、任选取代的3-6元非芳香族杂环基-芳基、任选取代的3-6元非芳香族杂环基 C_{3-10} 环烷基和任选取代的3-6元非芳香族杂环基-3-10元杂环基;并且

[0154] R^5 是H或任选取代的 C_{1-6} 烷基。

[0155] 在一些实施例中,X选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、芳基、 $-(CH_2)_n$ 芳基、 $-(CH_2)_n$ 环烷基和 $-N(C_{1-4}烷基)_2$;

[0156] 其中

[0157] n是1或2;并且

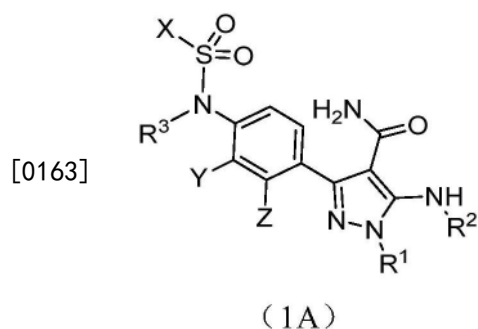
[0158] 每个烷基和炔基任选地被一个或多个选自以下的基团取代:卤代、腈、 $-OR^6$ 、 $-N(R^7)R^8$;

[0159] R^6 、 R^7 和 R^8 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷基,并且

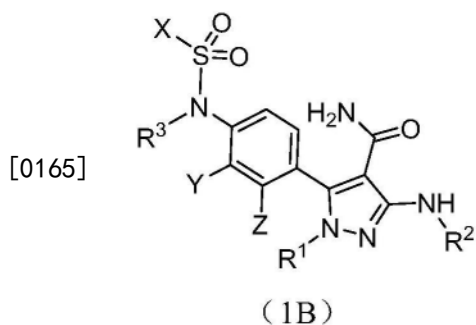
[0160] 其中每个芳基和环烷基任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代:卤代、腈、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷基和卤代 C_{1-4} 烷氧基。

[0161] 将理解, $==$ 表示单键或双键。例如,式(I)中以 $==$ 描绘的5元杂环基是可以采用两种异构形式之一的吡唑。

[0162] 在一些实施例中, Q^2 是N,并且 Q^1 是 NR^1 。在这些实施例中,式(I)化合物可以是式(1A)化合物:



[0164] 在一些实施例中, Q^2 是 NR^1 并且 Q^1 是N。在这些实施例中,式(I)化合物可以是式(1B)化合物:



[0166] 在式(1A)和/或(1B)化合物中, R^1 、 R^2 、 R^3 、X、Y和Z如式(I)中或如本文所描述的其任何实施例中所定义。

[0167] 在一些实施例中,X选自任选取代的 C_{1-4} 烷基、任选取代的 C_{2-4} 炔基、任选取代的 C_{1-4} 烷基腈、任选取代的卤代 C_{1-4} 烷基、任选取代的 C_{3-6} 环烷基、任选取代的 C_1 烷基 C_{3-6} 环烷基、任选取代的芳基、任选取代的卤代芳基、任选取代的 C_1 烷基芳基、任选取代的卤代 C_1 烷基芳基、任选取代的卤代 C_1 烷氧基芳基、任选取代的苄基、任选取代的卤代苄基、任选取代的 C_1 烷基苄基、任选取代的 C_1 烷氧基苄基和任选取代的卤代 C_1 烷氧基苄基。

[0168] 在一些实施例中,X选自任选取代的 C_{1-4} 烷基、任选取代的卤代 C_{1-4} 烷基和 C_{3-6} 环烷基。

[0169] 在一些实施例中,X选自任选取代的 C_{1-2} 烷基、任选取代的卤代 C_{1-2} 烷基和 C_3 环烷基。

[0170] 在一些实施例中,X是选自以下的任选取代的卤代 C_{1-4} 烷基:

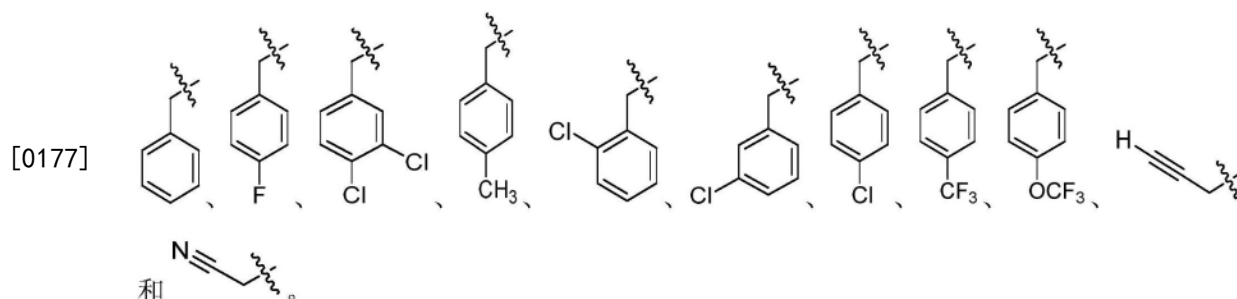
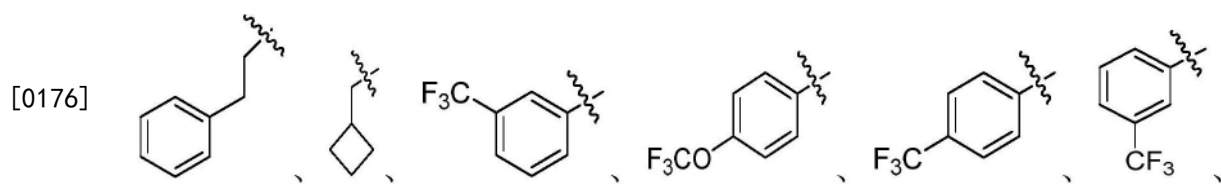
[0171] $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 和 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 。

[0172] 在一些实施例中,X是任选取代的氨基,优选地二取代的氨基,如 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ 。在一些实施例中,X是 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 。

[0173] 在一些实施例中,X选自以下基团中的任何基团:

[0174] 甲基、乙基、异丙基、叔丁基、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、

[0175] $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、环己基、环丙基、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、



[0178] 在一些实施例中,X选自以下基团中的任何基团:乙基、二氟甲基、三氟乙基和环丙基。

[0179] 在一些实施例中,X选自 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 氟烷基,优选地 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 和 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。

[0180] 在一些实施例中,X是二氟甲基。

[0181] 在一些实施例中,X是具有从式(I)中描述的硫原子延伸不超过6个、5个、4个、3个或2个原子,优选地3-6个原子的最长直链的基团。“最长直链”意指从连接点开始的原子数,不包含任何分支或环。例如,当X是苄基时,最长直链是6个原子,其包含亚甲基碳原子、四个环原子和在苄基的位置4处连接到碳上的氢原子,并且当X是 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 时,最长直链是3。这些示例性X-取代基中的每一个中的最长直链在以下所示的部分式中编号:



[0183] 在一些实施例中,Y和Z独立地选自 H 、 R^4 、 $-\text{OR}^4$ 、 $-\text{NR}^4\text{R}^5$ 和卤代,其中Y和Z中的至少一者是 H ;并且 R^4 选自任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的芳基、任选取代的 C_{1-6} 烷基芳基、任选取代的杂环基、任选取代的 C_{1-6} 烷基杂环基、任选取代的环烷基、任选取代的 C_{1-6} 烷基 C_{3-10} 环烷基。

[0184] 在一些实施例中,Y或Z处的卤代是氟。

[0185] 在一些实施例中,Y和Z独立地选自 H 、 R^4 、 $-\text{OR}^4$ 、 $-\text{NR}^4\text{R}^5$ 和氟,其中Y和Z中的至少一者是 H 。

[0186] 在一些实施例中,Y和Z独立地选自 H 、 R^4 、 $-\text{OR}^4$ 、 $-\text{NR}^4\text{R}^5$,其中Y和Z中的至少一者是 H ;并且

[0187] R^4 选自 C_{1-6} 烷基、芳基、环烷基、杂环基、 C_{1-6} 烷基环烷基、 C_{1-6} 烷基芳基和 C_{1-6} 烷基杂环基,

[0188] 其中每个烷基(包含当作为任选的取代基存在时)任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代:卤代、 C_{1-4} 烷氧基、羟基、腈、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、 $(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ 氨基、芳基、环烷基和杂环基;

[0189] 其中每个芳基(包含当作为任选的取代基存在时)任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代:卤代、羟基、腈、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基和 $(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ 氨基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷氧基、芳基、环烷基和杂环基;

[0190] 其中每个环烷基(包含当作为任选的取代基存在时)任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代:卤代、羟基、腈、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基和 $(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ 氨基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷氧基、芳基、环烷基和杂环基;并且

[0191] 其中每个杂环基(包含当作为任选的取代基存在时)任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代:卤代、羟基、腈、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基和 $(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ 氨基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷氧基、环烷基、杂环基和芳基。

[0192] 在一些实施例中, R^4 选自 C_{1-6} 烷基、芳基、环烷基、杂环基、 C_{1-6} 烷基环烷基、 C_{1-6} 烷基芳基、 C_{1-6} 烷基杂环基、 C_{3-10} 环烷基芳基、 C_{3-10} 环烷基杂环基、 C_{3-10} 环烷基 C_{3-10} 环烷基、3-6元非芳香族杂环基-芳基、3-6元非芳香族杂环基- C_{3-10} 环烷基和3-6元非芳香族杂环基-3-10元杂环基,并且其中每个环烷基、芳基和杂环基任选地被一个或多个独立地选自以下的基团

取代: 卤代、羟基、腈、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基和 $(C_{1-4} \text{烷基})_2$ 氨基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷基和卤代 C_{1-4} 烷氧基。

[0193] 在一些实施例中, Y和Z独立地选自H、 R^4 、 $-OR^4$ 、 $-NR^4R^5$, 其中Y和Z中的至少一者是H; 并且

[0194] R^4 选自 C_{1-6} 烷基、芳基、环烷基、杂环基和 $-(CH_2)_m R^9$,

[0195] R^9 选自 C_{3-10} 环烷基、芳基、杂环基, 并且

[0196] m是选自1至6的整数;

[0197] 其中每个环烷基、芳基和杂环基任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代: 卤代、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷基和卤代 C_{1-4} 烷氧基。

[0198] 在一些实施例中, Y和Z独立地选自H、 R^4 、 $-OR^4$ 、 $-NR^4R^5$, 其中Y和Z中的至少一者是H; 并且

[0199] R^4 选自 C_{1-4} 烷基、环烷基、卤代芳基、 $-C_{1-2}$ 烷基芳基、 $-C_{1-2}$ 烷基芳基卤代、 $-C_{1-2}$ 烷基 C_{3-6} 环烷基、 $-C_{1-2}$ 烷基杂环基、 $-C_{1-2}$ 烷基芳基 C_1 烷基卤代、 $-C_{1-2}$ 烷基芳基卤代 C_1 烷基、 $-C_{1-2}$ 烷基芳基卤代烷氧基、环烷基芳基、环烷基杂环基、环烷基环烷基、3-6元非芳香族杂环基-芳基、3-6元非芳香族杂环基环烷基、3-6元非芳香族杂环基-3-10元杂环基、3-6元杂芳基-芳基、3-6元杂芳基环烷基、3-6元杂芳基-3-10元杂芳基、 C_{1-2} 烷基-3-6元非芳香族杂环基和 C_{1-2} 烷基-3-6元杂芳基;

[0200] 其中每个烷基、环烷基、芳基、芳烷基、非芳香族杂环基、杂芳基和烷氧基任选地被选自由以下组成的组取代: 卤代、羟基、腈、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基和 $(C_{1-4} \text{烷基})_2$ 氨基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷氧基和酰基。

[0201] 在一些实施例中, Y和Z独立地选自H和 $-OR^4$ 。

[0202] 在一些实施例中, Z是H。

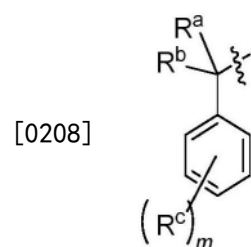
[0203] 在一些实施例中, Y选自H、 R^4 、 $-OR^4$ 、 $-NR^4R^5$ 。

[0204] 在一些实施例中, Z是H并且Y选自 R^4 、 $-OR^4$ 、 $-NR^4R^5$ 。

[0205] 在一些实施例中, Z是H并且Y是 $-OR^4$ 。

[0206] 在一些实施例中, R^4 是任选取代的 C_1 烷基 C_6 芳基或任选取代的 C_1 烷基杂芳基。在一些实施例中, C_1 烷基部分被取代。在一些实施例中, 芳基或杂芳基部分被取代。

[0207] 在一些实施例中, R^4 是由以下部分式表示的任选取代的 C_1 烷基 C_6 芳基部分:



[0209] 其中

[0210] R^a 和 R^b 独立地选自H、任选取代的 C_{1-4} 烷基、任选取代的 C_{1-4} 烷氧基、任选取代的 C_{1-4} 烷基羟基、任选取代的 C_{1-4} 烷基腈、任选取代的氨基、任选取代的 C_{1-4} 烷基氨基和任选取代的 $(C_{1-4} \text{烷基})_2$ 氨基, 或者

[0211] R^a 和 R^b 与其所连接的碳原子一起形成任选取代的 C_{3-6} 环烷基或3-6元非芳香族杂环基;

[0212] R^c 选自卤代和任选取代的 C_{1-4} 烷基;并且

[0213] m 是0、1或2。

[0214] 在一些实施例中, R^a 和 R^b 独立地选自H、任选取代的 C_{1-4} 烷基、任选取代的 C_{1-4} 烷氧基、任选取代的 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-2} 烷基、任选取代的 C_{1-4} 烷基羟基、任选取代的 C_{1-4} 烷基腈、任选取代的 C_{1-4} 烷基氨基和任选取代的 $(C_{1-4} \text{烷基})_2$ 氨基。当 R^a 和/或 R^b 是任选取代的 C_{1-4} 烷基氨基时, C_{1-4} 烷基或氨基部分可以任选地被取代。

[0215] 在一些实施例中, R^a 和 R^b 与其所连接的碳原子一起形成任选取代的 C_{3-6} 环烷基或3-6元非芳香族杂环基,选自任选取代的环丙基、任选取代的环丁基、任选取代的环戊基、任选取代的环己基、任选取代的氧杂环丁烷和任选取代的氮杂环丁烷。

[0216] 在一些实施例中, R^a 和 R^b 与其所连接的碳原子一起形成3-6元非芳香族杂环基,其包括1个或2个,优选地1个杂原子,优选地选自O和N。

[0217] 在一些实施例中, m 是0或1。

[0218] 在一些实施例中, m 是1或2。

[0219] 在一些实施例中,至少一个 R^c 相对于苄基碳原子处于对位。

[0220] 在一些实施例中, R^c 选自甲基、氟和氯。

[0221] 在一些实施例中, R^a 选自H和甲基,并且 R^b 是H。

[0222] 在一些实施例中, R^a 和 R^b 与其所连接的碳原子一起是环丙基。

[0223] 在一些实施例中, R^4 是 $-CR^aR^b$ 杂芳基,其中杂芳基部分任选地被1个或2个 R^c 基团取代。 R^a 、 R^b 和 R^c 可以如本文所描述的任何实施例所定义。在一些实施例中, $-CR^aR^b$ 杂芳基的杂芳基部分是包括1个或2个选自N、S和O的杂原子的5元或6元杂芳基。在一些实施例中,杂芳基部分选自任选取代的噁唑基和任选取代的噻唑基。

[0224] 在一些实施例中,Y选自 $-OR^4$ 、 $-NR^4R^5$ 。

[0225] 在一些实施例中,其中Y选自 $-OR^4$ 、 $-NR^4R^5$, R^4 具有部分结构(A):



[0226]

(A)

[0227] 其中

[0228] R^d 选自H、任选取代的 C_{1-4} 烷基、任选取代的 C_{1-4} 烷氧基、任选取代的 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基、任选取代的 C_{1-4} 烷基羟基、任选取代的 C_{1-4} 烷基腈、任选取代的 C_{1-4} 烷基氨基和任选取代的 $(C_{1-4} \text{烷基})_2$ 氨基、任选取代的环烷基和任选取代的 C_{1-4} 烷基环烷基;并且

[0229] R^e 选自任选取代的芳基、任选取代的 C_{1-5} 烷基芳基、任选取代的杂环基、任选取代的 C_{1-5} 烷基杂环基、任选取代的环烷基和任选取代的 C_{1-5} 烷基 C_{3-10} 环烷基。

[0230] 在一些实施例中, R^d 是甲基。

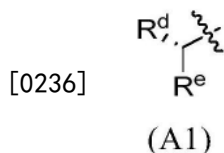
[0231] 在一些实施例中, R^e 选自任选取代的芳基、任选取代的 C_{1-5} 烷基芳基、任选取代的杂环基、任选取代的 C_{1-4} 烷基杂环基、任选取代的环烷基和任选取代的 C_{1-4} 烷基 C_{3-10} 环烷基。

[0232] 在一些实施例中, R^e 选自任选取代的芳基、任选取代的环烷基和任选取代的杂环基。

[0233] 在一些实施例中, R^e 选自任选取代的芳基和任选取代的杂芳基。

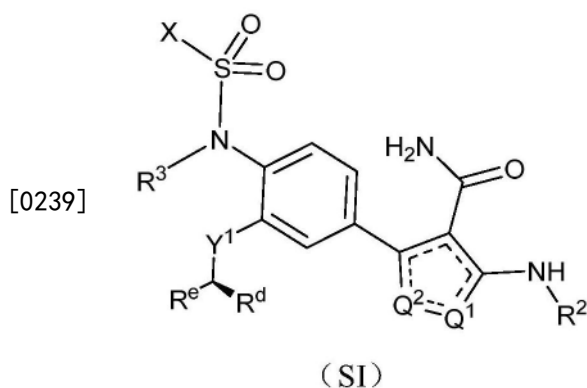
[0234] 在一些实施例中, R^d 选自任选取代的 C_{1-4} 烷基、任选取代的 C_{1-4} 烷氧基、任选取代的 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基、任选取代的环烷基和任选取代的 C_{1-4} 烷基环烷基。在这些实施例中, 当 R^d 和 R^e 不是同一基团时, 部分结构 (A) 可以在 R^d 和 R^e 所连接的碳上含有手性中心。因此, R^d 和 R^e 所连接的碳原子可能是对映异构体富集的。在一些实施例中, R^d 和 R^e 所连接的碳原子被富集为 (S) 立体异构体, 例如当 R^e 在用于立体化学分配的卡恩-英格尔-普雷洛格 (Cahn-Ingold-Prelog) 规则中具有比 R^d 更高的排序时。在一些实施例中, R^d 和 R^e 所连接的碳原子被富集为 (R) 立体异构体, 例如当 R^e 在用于立体化学分配的卡恩-英格尔-普雷洛格规则中具有比 R^d 更低的排序时。在一些实施例中, R^d 选自任选取代的 C_{1-4} 烷基, 并且 R^d 和 R^e 所连接的碳原子富含在 (S) 立体异构体中。发明人已经出人意料地发现, 在此位置具有 (S) 构型的化合物比在相同位置具有 (R) 构型的那些化合物具有更大的 MLKL 活性。在一些情况下, S-立体异构体的活性是对应 R-立体异构体的 2 倍, 并且在一些实施例中, 对于 MLKL 抑制, S-立体异构体的活性可以是对应 R-立体异构体至少约 5 倍或约 10 倍。

[0235] 在一些实施例中, 部分结构 (A) 可以具有部分结构 (A1) 所示的立体化学构型:



[0237] 其中 R^e 在用于立体化学分配的卡恩-英格尔-普雷洛格规则中具有比 R^d 更高的排序。

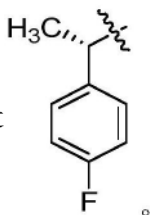
[0238] 在一些实施例中, 式 (I) 化合物作为式 (SI) 化合物提供:



[0240] 其中 X、 Q^1 、 Q^2 、 R^2 和 R^3 如针对式 (I) 所定义, R^e 和 R^d 如针对部分式 (A) 所定义, 并且 Y^1 选自 O 和 NR^5 。

[0241] 在一些实施例中, R^4 选自以下基团中的任一者:

[0244] 在一些实施例中, R^4 是



[0245] 在一些实施例中, R⁵选自H和甲基。

[0246] 在一些实施例中, R^5 是 H。

[0247] 在一些实施例中,Y是H。

[0248] 在一些实施例中,Z是H。

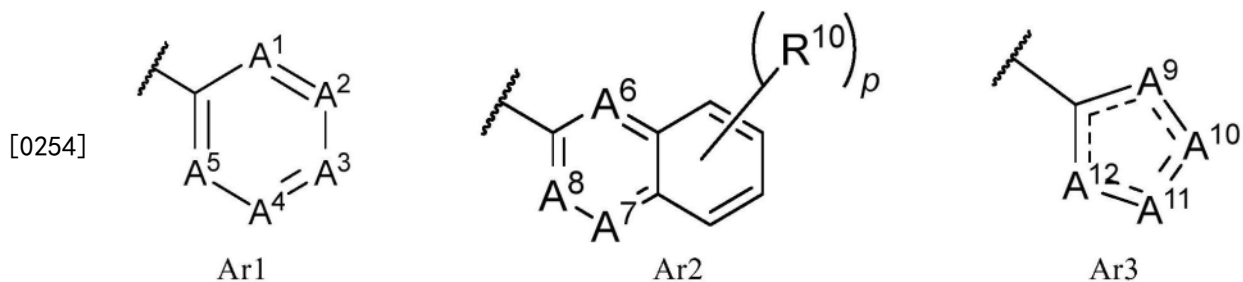
[0249] 在一些实施例中,Y和Z都是H。

[0250] 在一些实施例中, R^1 和 R^3 是 H。

[0251] 在一些实施例中, R²选自任选取代的苯基、任选取代的5元杂芳基、任选取代的6元杂芳基、任选取代的8元杂芳基、任选取代的9元杂芳基和任选取代的10元杂芳基。

[0252] 在一些实施例中, R²选自任选取代的苯基、任选取代的5元单环杂芳基、任选取代的6元单环杂芳基和任选取代的10元双环杂芳基。

[0253] 在一些实施例中, R^2 由部分式 Ar1-Ar3 中的任一者表示:



[0255] 其中

[0256] A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 A^5 、 A^6 、 A^7 和 A^8 独立地选自CR¹¹和N；

[0257] A^9 、 A^{10} 、 A^{11} 和 A^{12} 独立地选自 $C(R^{11})_n$ 、O、S、N和 NR^{12} ;

[0258] 其中 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 和 A^5 中的不多于两者是N,

[0259] 其中A⁶、A⁷和A⁸中的不多于两者是N,

[0260] 其中A⁹、A¹⁰、A¹¹和A¹²中的至少一者选自C(R¹¹)_n、O、S和NR¹²;

[0261] 每个 R^{11} 独立地选自H和 R^{10} ;

[0262] 每个R¹⁰独立地选自卤代、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₁₀环烷基、-OC₁₋₆烷基C₁₋₄烷氧基、卤代C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷氧基、腈、酰胺基、C₁₋₆烷基酰胺基、(C₁₋₆烷基)₂酰胺基、卤代C₁₋₆烷基酰胺基、(卤代C₁₋₆烷基)₂酰胺基、酰基、C₁₋₆烷基酰基、卤代C₁₋₆烷基酰基、芳基酰基、杂环基酰基、C₃₋₁₀环烷基酰基、杂环基、卤代C₁₋₆烷氧基、C₃₋₁₀环烷基、C₁₋₆烷基C₃₋₁₀环烷基、C₁₋₆烷氧基C₃₋₁₀环烷基、卤代C₁₋₆烷基C₃₋₁₀环烷基、卤代C₁₋₆烷氧基C₃₋₁₀环烷基、C₁₋₆烷基杂环基、C₁₋₆烷氧基杂环基、卤代C₁₋₆烷基杂环基、卤代C₁₋₆烷氧基杂环基、C₁₋₆烷基C₁₋₆烷氧基和-COOH；

[0263] 每个R¹²独立地选自H、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₄烷基、C₁₋₆烷基酰基和卤代C₁₋₆烷基酰基；

[0264] 或者当两个选自A¹、A²、A³、A⁴、A⁵、A⁷、A⁸、A⁹、A¹⁰、A¹¹和A¹²(例如,A¹和A²、A²和A³、A³和A⁴、A⁴和A⁵、A⁸和A⁷、A⁹和A¹⁰、A¹⁰和A¹¹、A¹¹和A¹²)的相邻基团选自CR¹¹和NR¹²时,两个R¹¹、两个R¹²或一个R¹¹和一个R¹²可一起形成选自环烷基、芳基和杂环基的任选取代的5-10元环;

[0265] p是0至4的整数;并且

[0266] q是1或2。

[0267] 在一些实施例中, A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 和 A^5 中的0个、1个或2个是N。

[0268] 在一些实施例中, A^6 、 A^7 和 A^8 中的0个、1个或2个是N。

[0269] 在一些实施例中, R^{10} 选自氟、氯、甲基、异丙基、叔丁基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、二氟乙氧基、腈、酰胺基、三氟甲氧基、 $-OCH_2CH_2OCH_3$ 、环丙基和吗啉代。

[0270] 在一些实施例中,化合物包括 R^{10} 的不多于1个、2个、3个或4个实例。

[0271] 在一些实施例中, R^2 由部分式Ar1表示。

[0272] 在一些实施例中, R^2 由部分式Ar3表示。

[0273] 在一些实施例中, A^{10} 是 NR^{12} ,并且 A^{12} 是 CR^{11} 。

[0274] 在一些实施例中, A^9 和 A^{11} 可以独立地选自 CR^{11} 、N、O和S。在一些实施例中,当 A^9 是 CR^{11} , A^{11} 是N、O或S,并且当 A^9 是N、O或S, A^{11} 是 CR^{11} 。

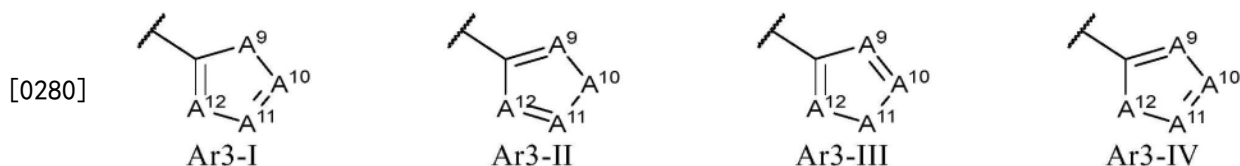
[0275] 在一些实施例中, A^9 和 A^{11} 各自是 CR^{11} 。

[0276] 在一些实施例中, A^{10} 和 A^{12} 各自是 CR^{11} 。

[0277] 在一些实施例中, A^9 、 A^{10} 、 A^{11} 和 A^{12} 中的至少一者选自O、S、N和 NR^{12} 。

[0278] 在一些实施例中, A^9 、 A^{10} 、 A^{11} 和 A^{12} 中的一者选自O、S和 NR^{12} 。

[0279] 在一些实施例中,部分式Ar3由部分式Ar3-I、Ar3-II、Ar3-III和Ar3-IV中的任一者提供:



[0281] 其中

[0282] 在Ar3-I中, A^9 选自 $C(R^{11})_2$ 、O、S和 NR^{12} ,优选地O、S和 NR^{12} ;

[0283] 在Ar3-II中, A^{10} 选自 $C(R^{11})_2$ 、O、S和 NR^{12} ,优选地O、S和 NR^{12} ;

[0284] 在Ar3-III中, A^{11} 选自 $C(R^{11})_2$ 、O、S和 NR^{12} ,优选地O、S和 NR^{12} ;并且

[0285] 在Ar3-IV中, A^{12} 选自 $C(R^{11})_2$ 、O、S和 NR^{12} ,优选地O、S和 NR^{12} 。

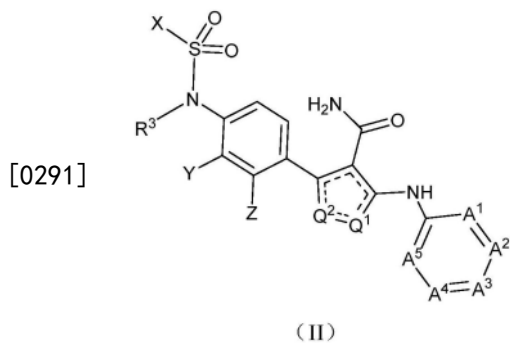
[0286] 在一些实施例中, A^{10} 和 A^{11} 独立地选自 CR^{11} 和 NR^{12} 使得两个 R^{11} 、两个 R^{12} 或 R^{11} 和 R^{12} 一起形成5-10元环烷基、芳基或杂环基环。

[0287] 在一些实施例中, A^{10} 是 CR^{11} 并且 A^{11} 是 NR^{12} ,并且 R^{11} 和 R^{12} 一起形成5-10元环烷基、芳基或杂环基环。在这些实施例中, A^{12} 可以是N和/或 A^9 可以是 CR^{11} 。在一些实施例中,当 A^{10} 是 CR^{11} 并且 A^{11} 是 NR^{12} 时,并且 R^{11} 和 R^{12} 一起形成5-10元杂环基环,优选地非芳香族杂环基环。在一些实施例中,当 A^{10} 是 CR^{11} 并且 A^{11} 是 NR^{12} 时, R^{11} 和 R^{12} 一起形成5-8元环烷基、芳基或杂环基环,优选地6元或7元环,更优选地6元或7元杂环基环。

[0288] 当相邻环原子上的两个 R^{11} 、两个 R^{12} 或一个 R^{11} 和 R^{12} 形成稠环时,稠环可以任选地被1-3个 R^{10} 基团取代。本文所描述的任何 R^{10} 基团都可以是合适的。

[0289] 在一些实施例中, R^{12} 是甲基。

[0290] 在一些实施例中,式(I)化合物是式(II)化合物:



[0292] 其中 Q^1 、 Q^2 、X、Y、Z和 R^3 如式(I)中所定义并且 A^1 - A^5 如针对部分式Ar1所定义。

[0293] 在一些实施例中, A^1 是 N。

[0294] 在一些实施例中, A^4 是 N。

[0295] 在一些实施例中, A^1 和 A^4 是 N。

[0296] 在一些实施例中, A^2 是 N。

[0297] 在一些实施例中, A^1 和 A^3 是 N。

[0298] 在一些实施例中, A^2 是 CR^{10} 。

[0299] 在一些实施例中, A^6 是 N。

[0300] 在一些实施例中, A^7 是 N。

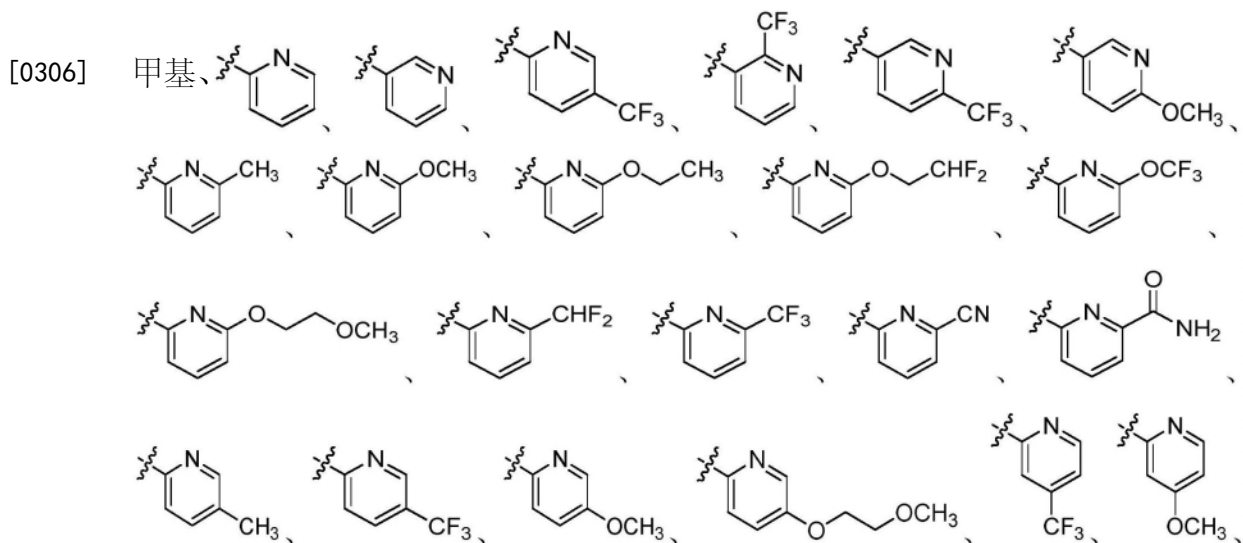
[0301] 在一些实施例中, A^6 和 A^7 是 N。

[0302] 在一些实施例中, R^2 是包括0个、1个或2个选自以下的取代基的5元、6元或10元杂芳基: 氟、氯、甲基、异丙基、叔丁基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、二氟乙氧基、三氟甲氧基、 $-OCH_2CH_2OCH_3$ 、环丙基、腈、酰胺基和吗啉代。优选地, 取代基选自甲基、三氟甲基和甲氧基。优选地, 当 R^2 是10元杂芳基时, 其是稠合双环环体系。

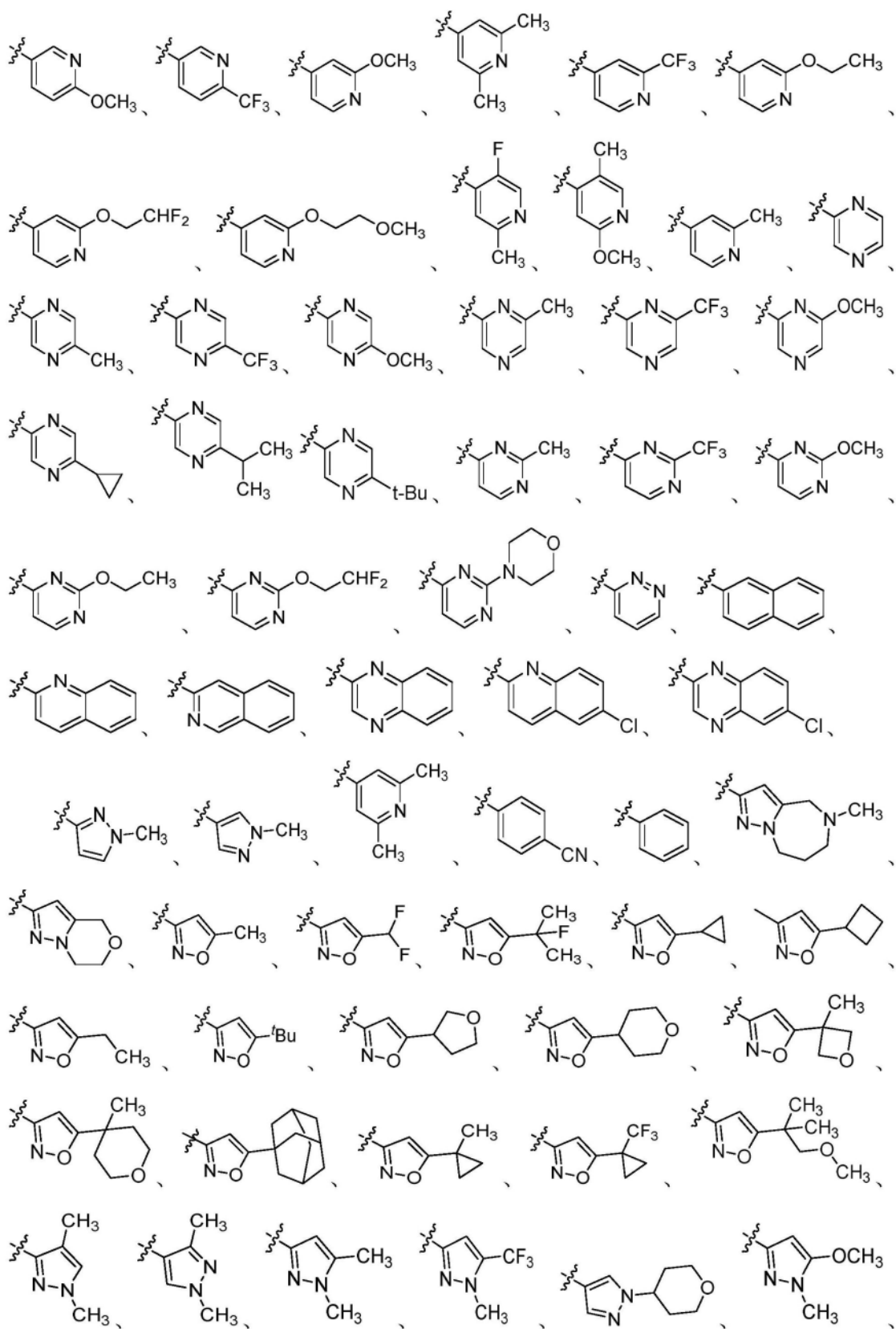
[0303] 在一些实施例中, R²是包括1个或2个氮原子的5元、6元或10元杂芳基, 其被0个、1个或2个取代基取代。

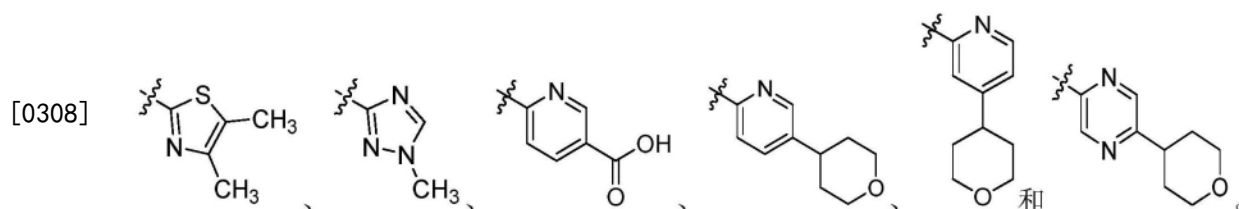
[0304] 在一些实施例中, R²是包括1个或2个氮原子的6元杂芳基, 其被0个或1个选自甲基、三氟甲基和甲氧基的取代基取代。典型地, 如果存在, 则取代基相对于R²所连接的氮原子位于间位或对位 (例如对应于部分式Ar1中A²或A³所示的位置)。

[0305] 在一些实施例中, R²选自以下基团中的任一者:

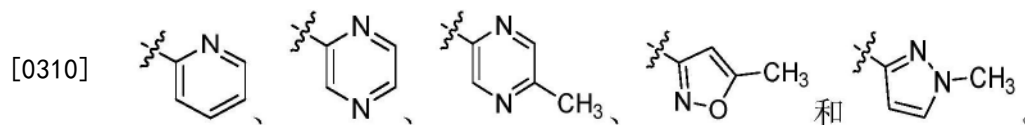


[0307]





[0309] 在一些实施例中, R^2 选自以下基团中的任一者:



[0311] 在式 (I) 化合物的一些实施例中,

[0312] X 选自任选取代的 C_{1-4} 烷基、任选取代的卤代 C_{1-4} 烷基和任选取代的 C_{3-6} 环烷基;

[0313] Y 和 Z 独立地选自 H 和 $-OC_1$ 烷基芳基,

[0314] R^1 和 R^3 是 H; 并且

[0315] R^2 是包括 1 个或 2 个氮原子的 6 元杂芳基, 其被 0 个或 1 个选自甲基、三氟甲基和甲氧基的取代基取代。

[0316] 在式 (I) 化合物的一些实施例中,

[0317] X 选自任选取代的卤代 C_{1-4} 烷基、任选取代的卤代 C_{1-2} 烷基、更优选地二氟甲基;

[0318] Y 是 $-OR^4$, 优选地任选取代的 $-OC_{1-4}$ 烷基芳基, 更优选地 (S) -1-(4-氟苯基)-1-甲基-甲氧基;

[0319] Z 是 H

[0320] R^1 和 R^3 是 H; 并且

[0321] R^2 是包括 1 个或 2 个选自 N 和 O 的杂原子的 5 元或 6 元杂芳基, 其被 0 个或 1 个选自甲基、三氟甲基和甲氧基的取代基取代, 优选地被 0 个或 1 个甲基取代基取代。

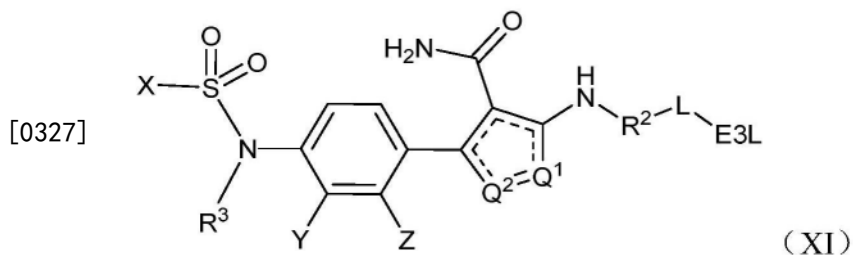
[0322] 在一些实施例中, 本发明的化合物选自本文所描述的化合物 1001-1014、1016-1037、1039-1053 和 1055-1060 中的任一种。

[0323] 在一些实施例中, 本发明的化合物选自本文所描述的化合物 1001-1014 和 1016-1036 中的任一种, 优选地选自化合物 1001-1014、1016-1030、1032-1033 和 1036 中的任一种, 更优选地选自化合物 1001、1005、1007、1013、1016、1019-1021 和 1023-1030 中的任一种。

[0324] 在一些实施例中, 化合物包括本文所描述的化合物 1-320, 优选地 9、14、21-22、24-25、34、39、41-43、53、62-63、66、68、71、84、88、90、92-93、101-102、108、113、115、123-124、127-128、139-140、143-144、146、150、152-158、160-166、169-171、175-176、181、188、190-191、194、196、198-199、202、208、222-223、229、233-235、238、242、245-246、248-249、251-253、256、259-260、262、264-266、271、273-279、281-286、288-299、301-312、314 和 316-320 中的基团。

[0325] 在一些实施例中, MLKLi 是包括 R^2 处的基团的式化合物, 使得 R^2 和 L 共价地结合。

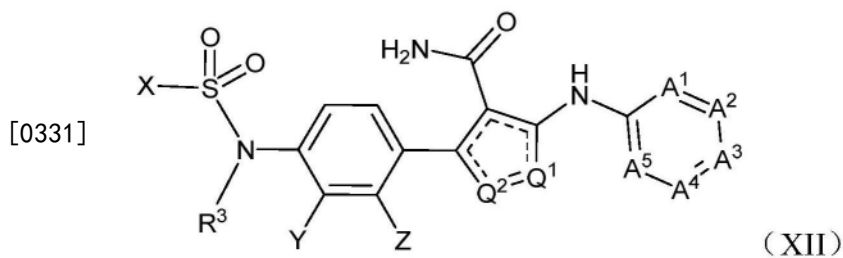
[0326] 在一些实施例中, 式 (X) 化合物可以作为式 (XI) 化合物提供:



[0328] 其中X、R²、R³、Y、Z、Q¹、Q²、L和E3L如本文所定义。

[0329] 在式(X)或(XI)化合物的一些实施例中,R²是任选取代的芳基或任选取代的杂环基。

[0330] 在一些实施例中,式(X)化合物可以由下式(XII)化合物提供:



[0332] 其中A¹-A⁵独立地选自N、CR¹¹和C-L-E3L,

[0333] A¹-A⁵中的一者是C-L-E3L,

[0334] 其中A¹、A²、A³、A⁴和A⁵中的不多于两者是N;

[0335] 每个R¹¹独立地选自H和R¹⁰;

[0336] 每个R¹⁰独立地选自卤代、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基、-OC₁₋₆烷基C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷氧基、腈、酰胺基、C₁₋₆烷基酰胺基、(C₁₋₆烷基)₂酰胺基、卤代C₁₋₆烷基酰胺基、(卤代C₁₋₆烷基)₂酰胺基、酰基、C₁₋₆烷基酰基、卤代C₁₋₆烷基酰基、芳基酰基、杂环基酰基、环烷基酰基、杂环基、卤代C₁₋₆烷氧基、C₃₋₁₀环烷基、C₁₋₆烷基C₃₋₁₀环烷基、C₁₋₆烷氧基C₃₋₁₀环烷基、卤代C₁₋₆烷基C₃₋₁₀环烷基、卤代C₁₋₆烷氧基C₃₋₁₀环烷基、C₁₋₆烷基杂环基、C₁₋₆烷氧基杂环基、卤代C₁₋₆烷基杂环基、卤代C₁₋₆烷氧基杂环基、C₁₋₆烷基C₁₋₆烷氧基和-COOH;

[0337] 或者当两个选自A¹、A²、A³、A⁴、A⁵的相邻基团是CR¹¹时,两个R¹¹可一起形成选自环烷基、芳基和杂环基的任选取代的5-10元环。

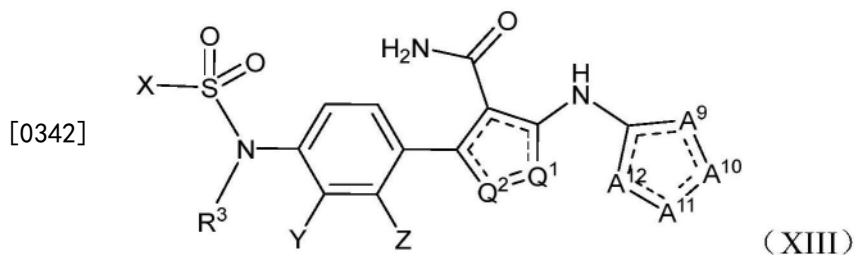
[0338] A¹-A⁵可以被定义为实施例1-4中的任一个实施例:

[0339]

实施例编号	A ¹	A ²	A ³	A ⁴	A ⁵
1	CR ¹¹	C-L-E3L	N	CR ¹¹	CR ¹¹
2	N	CR ¹¹	C-L-E3L	CR ¹¹	CR ¹¹
3	N	CR ¹¹	C-L-E3L	N	CR ¹¹
4	N	C-L-E3L	N	CR ¹¹	CR ¹¹

[0340] 实施例1-3是优选的。

[0341] 在一些实施例中,式(X)化合物可以由下式(XIII)化合物提供:



[0343] 其中:

[0344] A^9 、 A^{10} 、 A^{11} 和 A^{12} 独立地选自 $C(R^{11})_q$ 、O、S、N、 NR^{12} 、 $C(R^{11})-L-E3L$ 、 $C-L-E3L$ 和 $N-L-E3L$;

[0345] A^9 、 A^{10} 、 A^{11} 和 A^{12} 中的一者选自 $C(R^{11})-L-E3L$ 、 $C-L-E3L$ 和 $N-L-E3L$;

[0346] A^9 、 A^{10} 、 A^{11} 和 A^{12} 中的至少一者选自 $C(R^{11})_2$ 、O、S、 NR^{12} 、 $C(R^{11})-L-E3L$;

[0347] 每个 R^{11} 独立地选自H和 R^{10} ;

[0348] 每个 R^{10} 独立地选自卤代、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 $-OC_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、腈、酰胺基、 C_{1-6} 烷基酰胺基、 $(C_{1-6}$ 烷基)₂酰胺基、卤代 C_{1-6} 烷基酰胺基、 $(C_{1-6}$ 烷基)₂酰胺基、酰基、 C_{1-6} 烷基酰基、卤代 C_{1-6} 烷基酰基、芳基酰基、杂环基酰基、环烷基酰基、杂环基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{1-6} 烷基 C_{3-10} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{3-10} 环烷基、卤代 C_{1-6} 烷基 C_{3-10} 环烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基 C_{3-10} 环烷基、 C_{1-6} 烷基杂环基、 C_{1-6} 烷氧基杂环基、卤代 C_{1-6} 烷基杂环基、卤代 C_{1-6} 烷氧基杂环基、 C_{1-6} 烷基 C_{1-6} 烷氧基和 $-COOH$;

[0349] 每个 R^{12} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、 C_{1-6} 烷基酰基和卤代 C_{1-6} 烷基酰基;

[0350] 或者当两个选自 A^9 、 A^{10} 、 A^{11} 和 A^{12} 的相邻基团选自 CR^{11} 、 $C(R^{11})-L-E3L$ 和 NR^{12} 时,两个 R^{11} 、两个 R^{12} 或一个 R^{11} 和一个 R^{12} 可一起形成选自环烷基、芳基和杂环基的任选取代的5-10元环;

[0351] q是1或2。

[0352] 在一些实施例中, A^{12} 是N, A^{11} 是 $N-L-E3L$, A^{10} 是 CR^{11} ,并且 A^9 是 CR^{11} 。

[0353] E3L

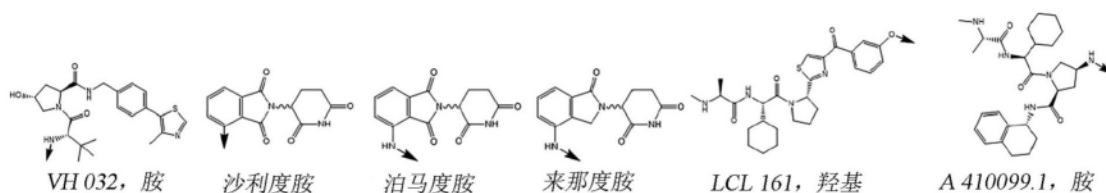
[0354] 在式(X)化合物中,E3L表示E3连接酶结合部分。任何合适的E3连接酶结合部分都可以包含在本发明的化合物中。合适的E3连接酶结合部分包含E3连接蛋白结合部分的不同合适的接头连接点和/或不同的合适的立体化学。E3连接酶结合部分已经在以下中进行了综述:Bricelj等人,《化学前沿(Front.Chem.)》,2021,9,707317;Schapira等人,《自然综述:药物发现(Nat Rev Drug Discovery)》,2019,18,949;Bricelj,A.等人,《化学前沿》2021,9,707317;Maple,H.J.等人,《药物化学通讯(Med.Chem.Commun.)》,2019,10,1755和Ishida,T.和Ciulli,A.《SLAS发现(SLASDiscovery)》,2021,26(4),484,所述文献的全部内容通过引用并入本文。本领域技术人员将理解,合适的E3连接酶结合部分包含以下中描绘的E3连接酶结合结构:Bricelj等人,《化学前沿》,2021,9,707317;Schapira等人,《自然综述:药物发现》,2019,18,949;Bricelj,A.等人,《化学前沿》2021,9,707317;Maple,H.J.等人,《药物化学通讯》,2019,10,1755和Ishida,T.和Ciulli,A.《SLAS发现》,2021,26(4),484;以及E3连接酶结合结构,其特征不在于不同的合适的接头连接点和/或不同的合适的立体化学。

[0355] 人类基因组包含超过600种E3连接酶(或E3泛素连接酶)。E3连接酶参与蛋白质泛素化级联,由此一个或多个泛素分子与底物蛋白连接,从而标记这些蛋白质通过泛素-蛋白

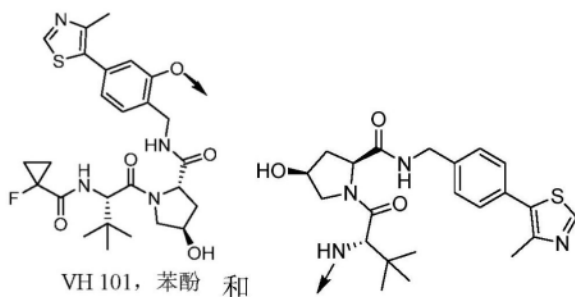
酶体途径降解。E3连接酶分类为3大类:真正所关注的新基因(RING),与E6AP C端(HECT)和RING之间的RING(RBR)同源。其中,RING E3连接酶是最常见的。因此,E3连接酶结合部分可以结合RING、HECT或RBR E3连接酶,其中E3L通常表示RING E3连接酶结合部分。实例包含但不限于MDM2(小鼠双微粒体2同源物)和细胞IAP(细胞凋亡抑制剂)。

[0356] E3L还可以是能够结合这些E3连接酶中的任一种的部分。已经描述了以下E3连接酶的结合剂:RING型锌指蛋白114(RNF114)、损伤特异性DNA结合蛋白1(DDB1)-CUL4相关因子16(DCAF16)、Kelchlike ECH相关蛋白1(KEAP1)、小脑(CRBL或CRBN)和希佩尔-林道(von Hippel-Lindau,VHL)肿瘤抑制蛋白。优选地,当E3L是能够结合这些E3连接酶中的任一种的部分时,其是能够结合CRBL和/或VHL的部分。

[0357] 在一些实施例中,E3连接酶结合部分选自以下:



[0358]

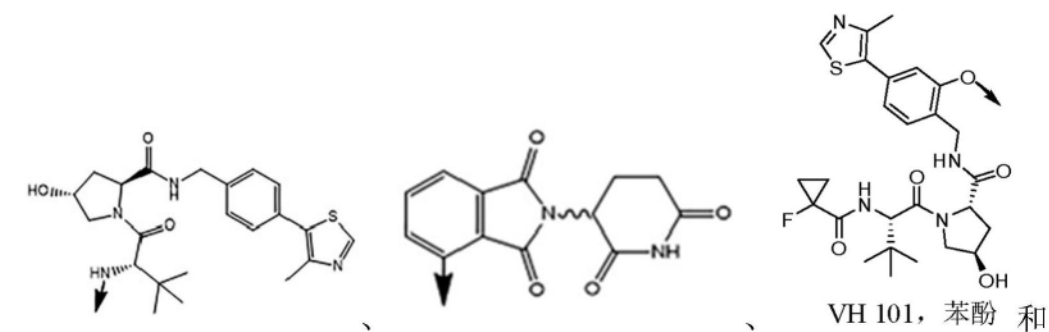


[0359] 其中箭头表示与L的共价键,

[0360] 或其E3连接酶结合衍生物。

[0361] 在一些实施例中,E3连接酶结合部分选自以下:

[0362]

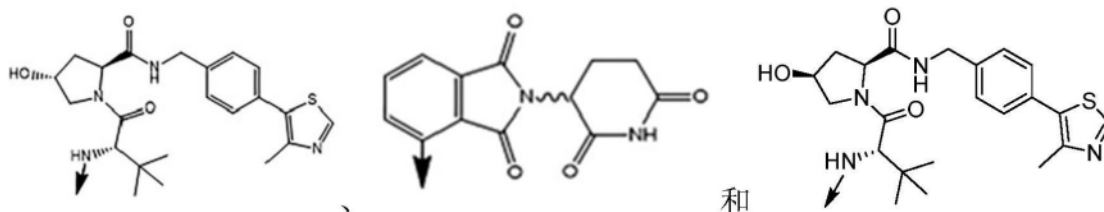


[0363] 其中箭头表示与L的共价键,

[0364] 或其E3连接酶结合衍生物。

[0365] 在一些实施例中,E3连接酶结合部分选自以下:

[0366]

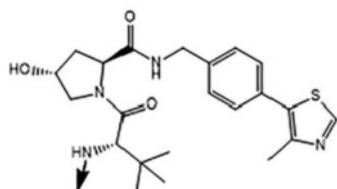


[0367] 其中箭头表示与L的共价键，

[0368] 或其E3连接酶结合衍生物。

[0369] 在一些实施例中，E3连接酶结合部分是以下：

[0370]

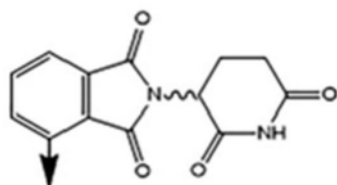


[0371] 其中箭头表示与L的共价键，

[0372] 或其E3连接酶结合衍生物。

[0373] 在一些实施例中，E3连接酶结合部分是以下：

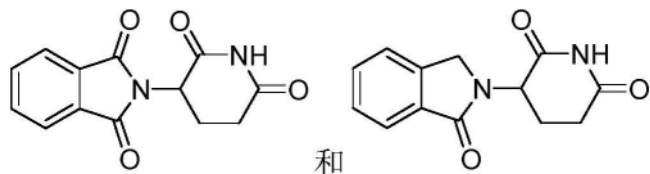
[0374]



[0375] 其中箭头表示与L的共价键，

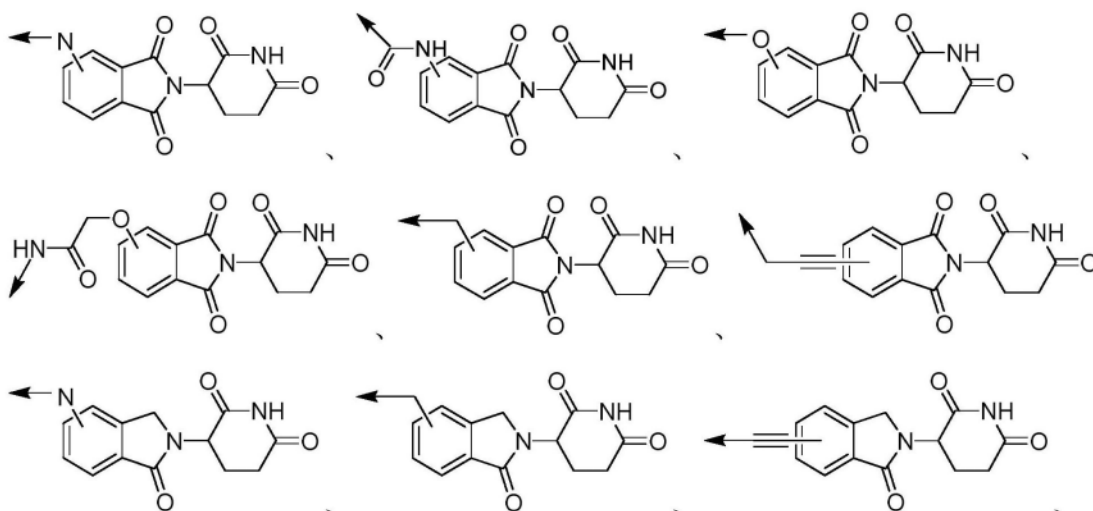
[0376] 或其E3连接酶结合衍生物。

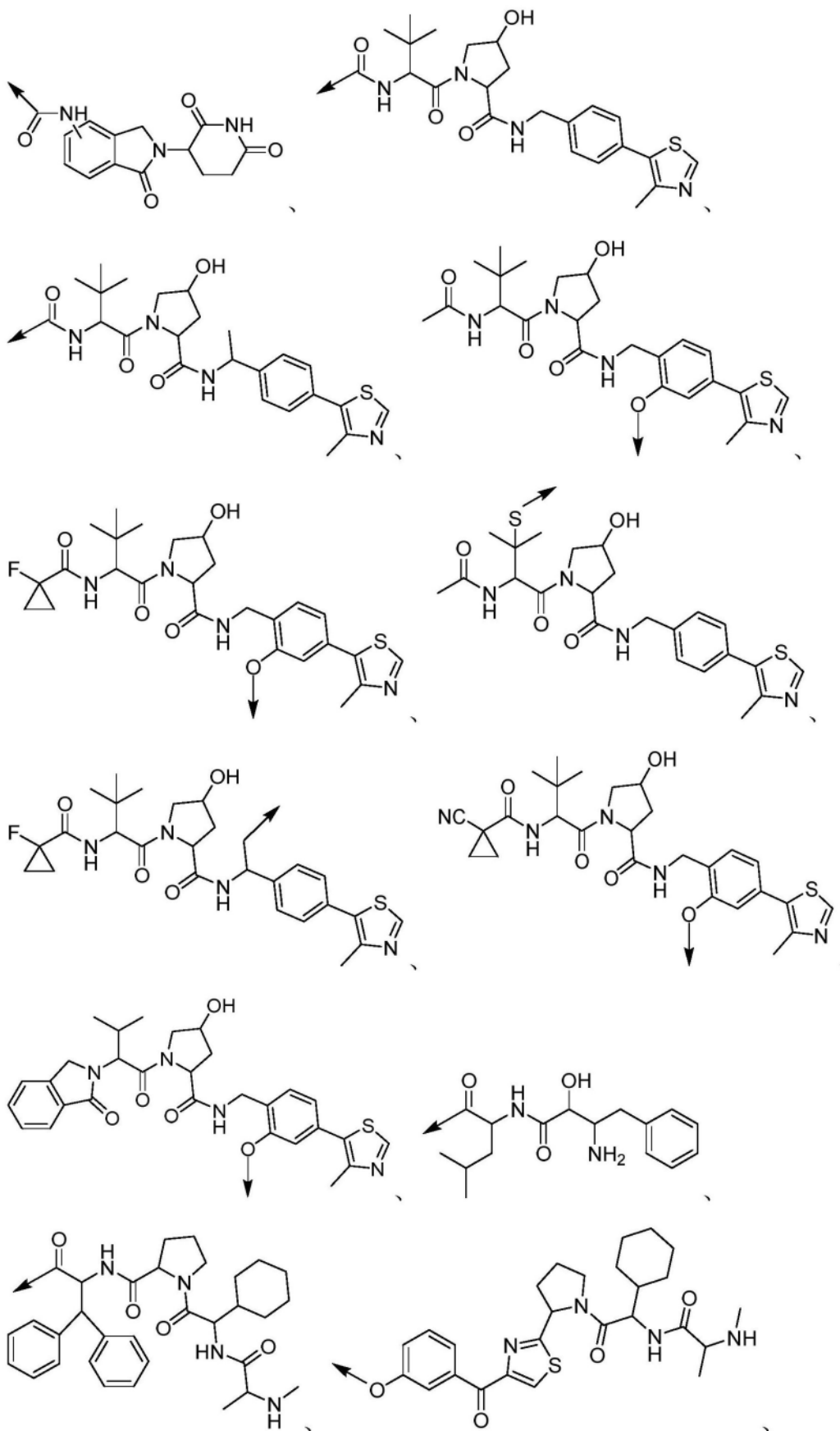
[0377] 在一些实施例中，E3连接酶结合部分选自以下的基团：



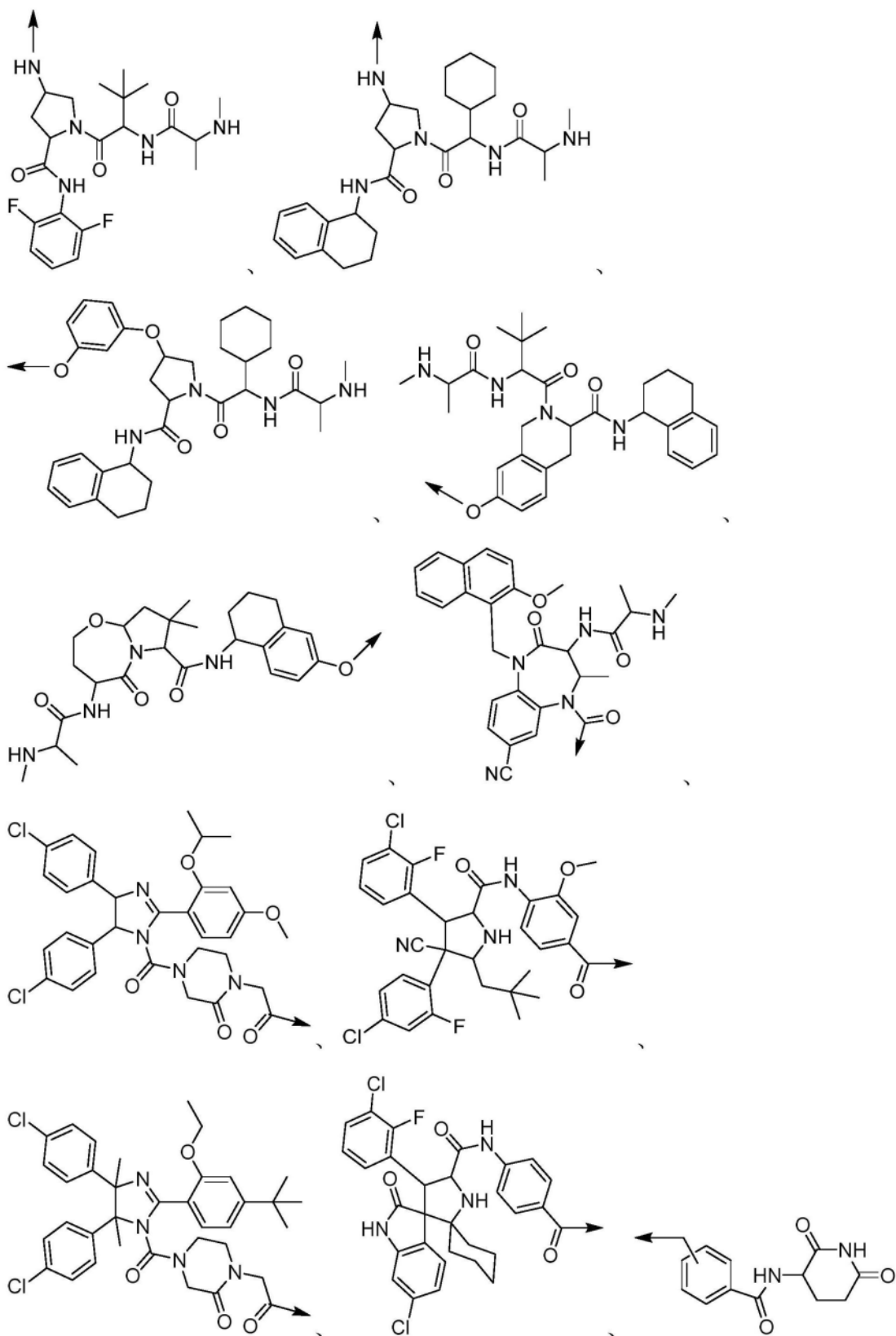
[0378] 在一些实施例中，E3连接酶结合部分选自以下：

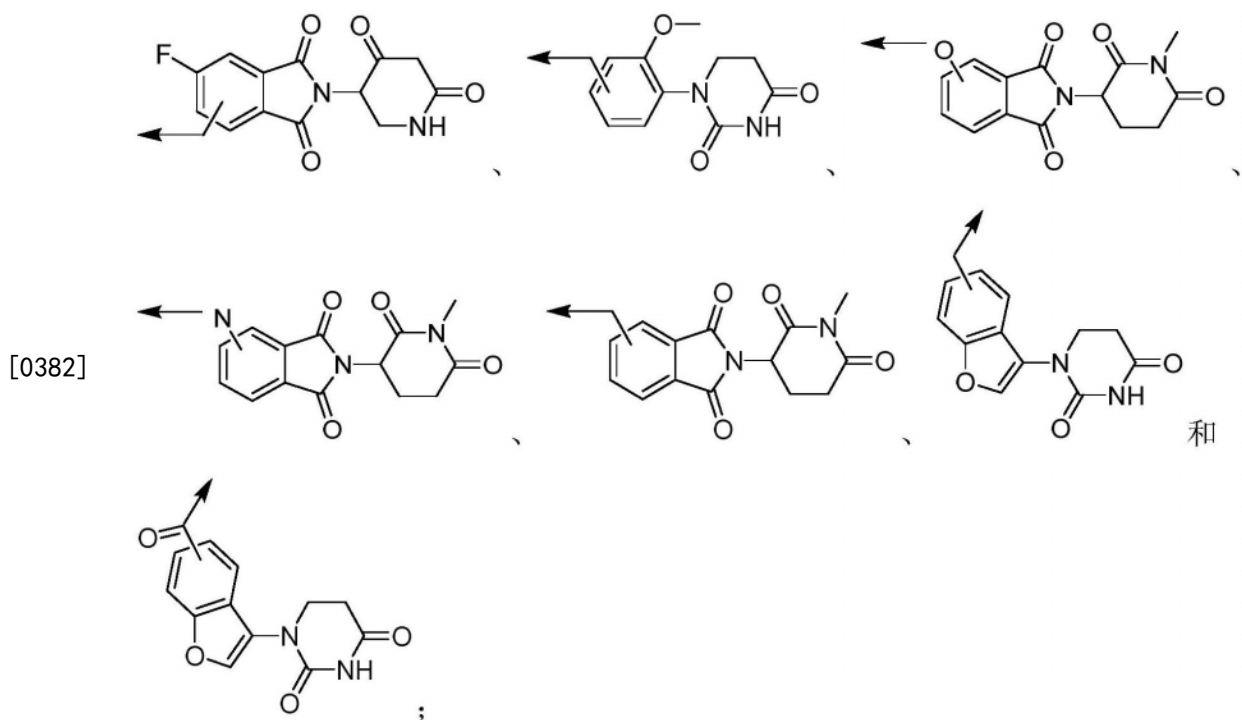
[0379]





[0381]



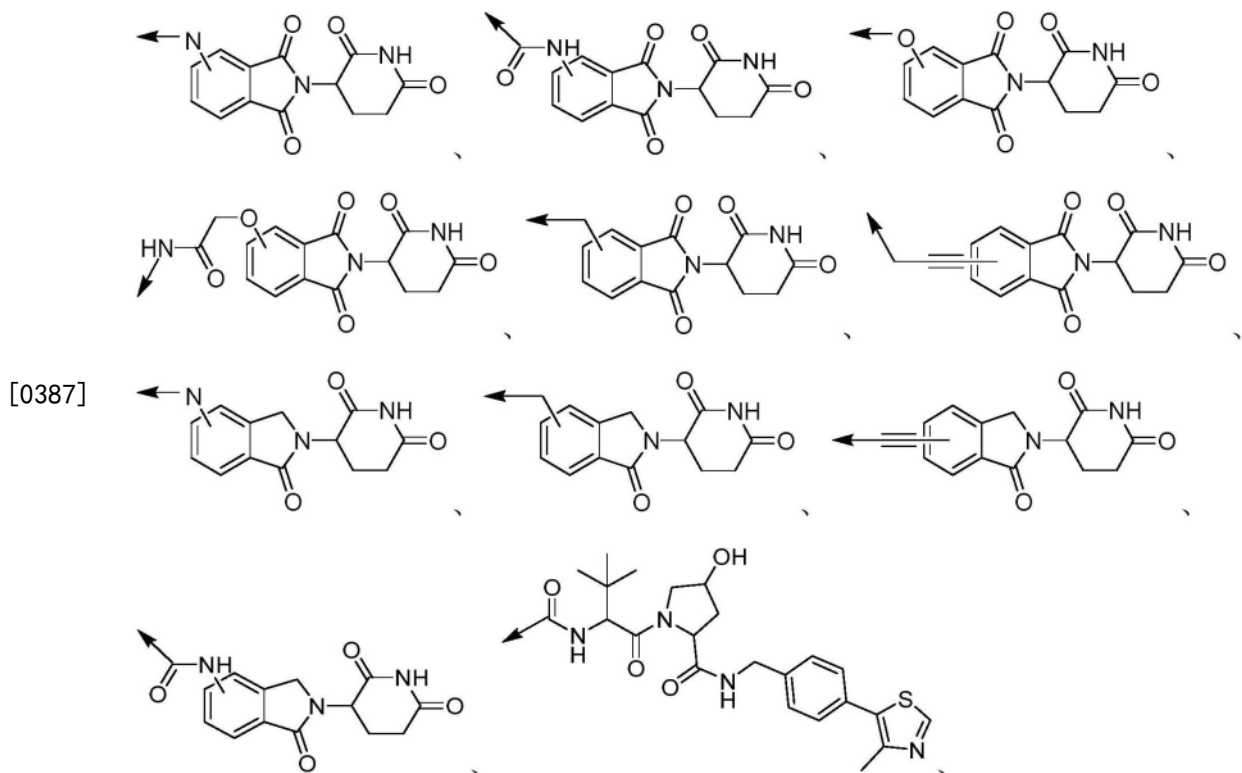


[0383] 其中箭头表示与L的共价键,

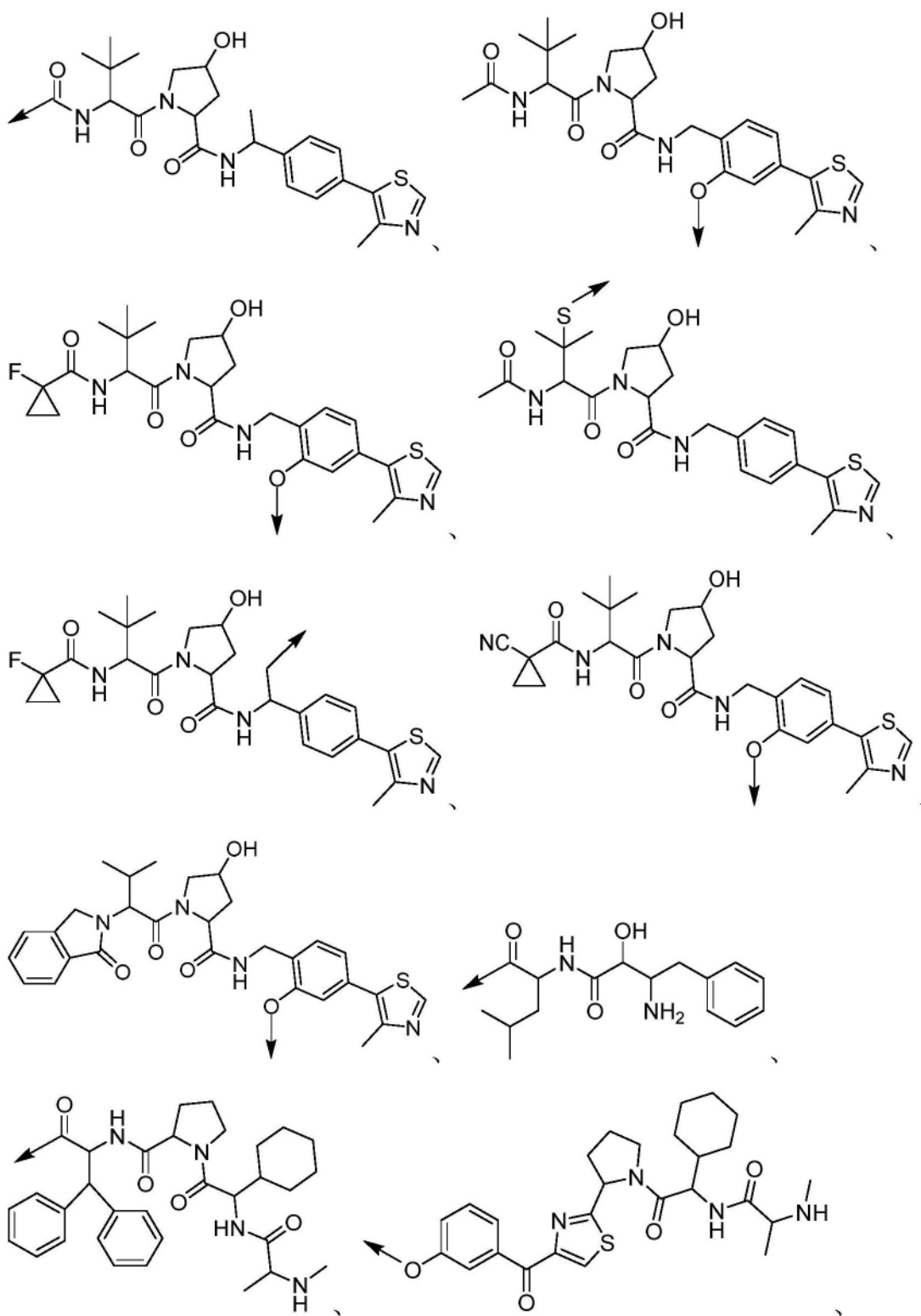
[0384] L部分未在结构中描绘,或

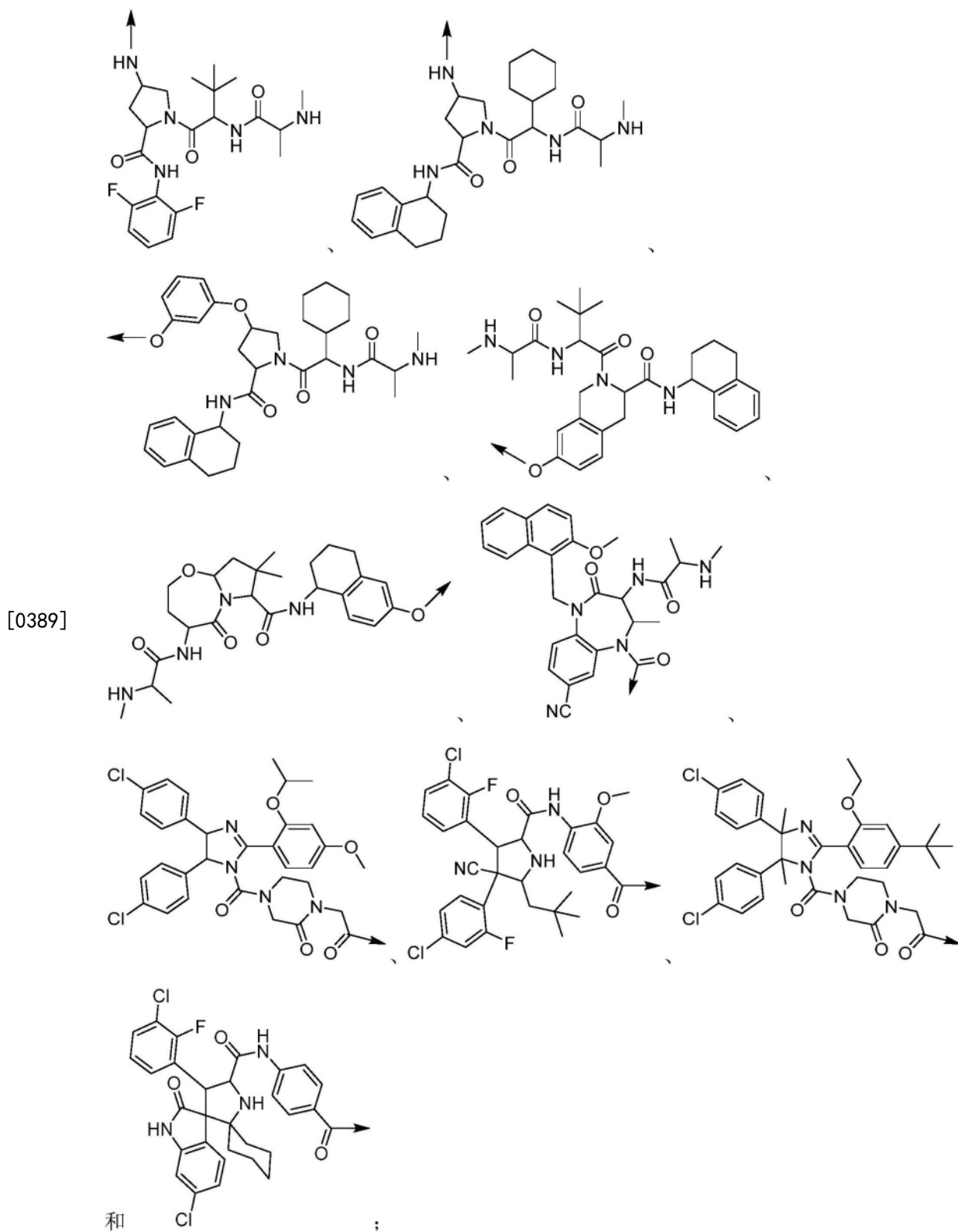
[0385] 其E3连接酶结合衍生物。

[0386] 在一些实施例中,E3连接酶结合部分选自以下:



[0388]



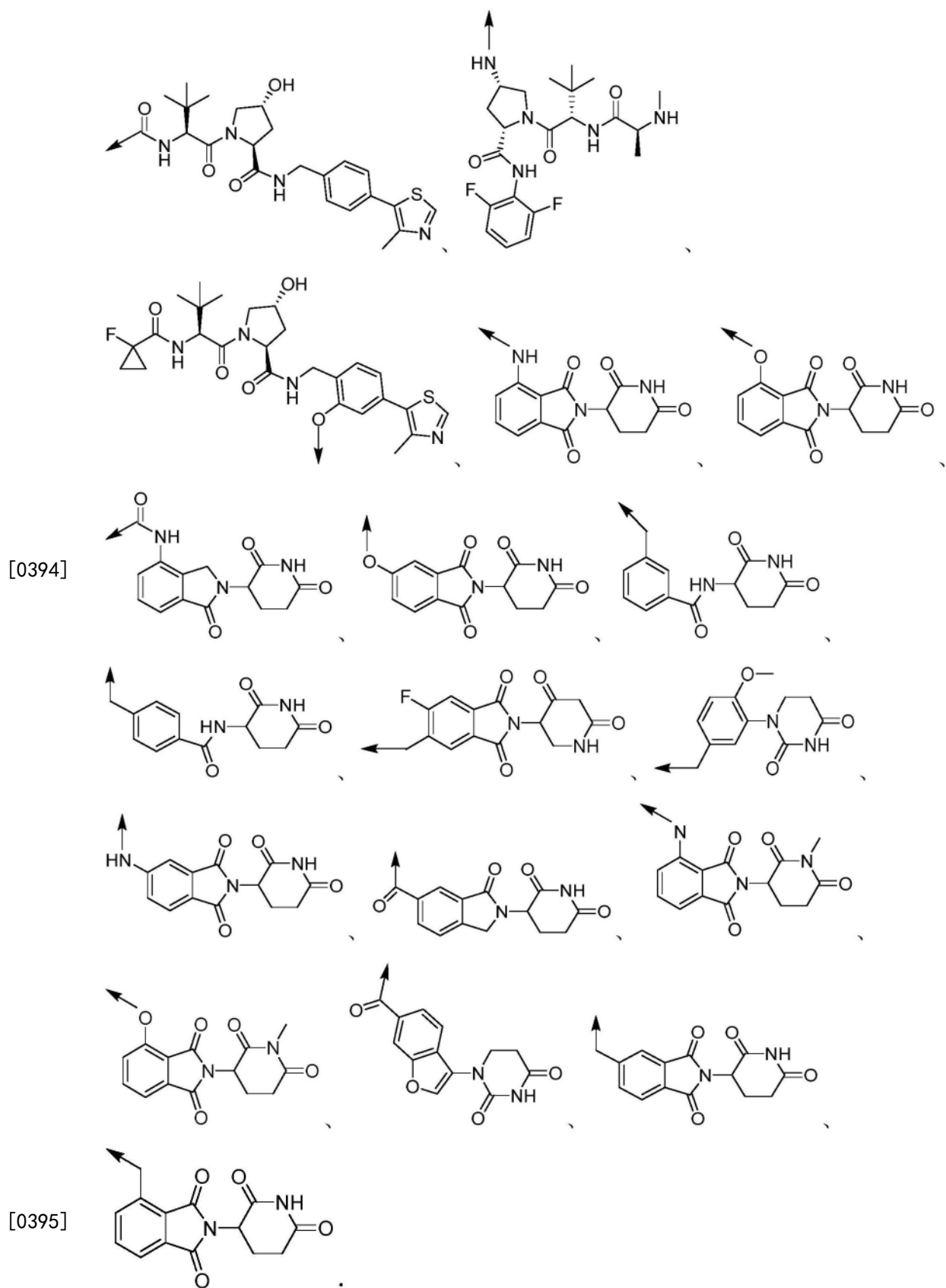


[0390] 其中箭头表示与L的共价键,

[0391] L部分未在结构中描绘,或

[0392] 其E3连接酶结合衍生物。

[0393] 在一些实施例中,E3连接酶结合部分选自以下:

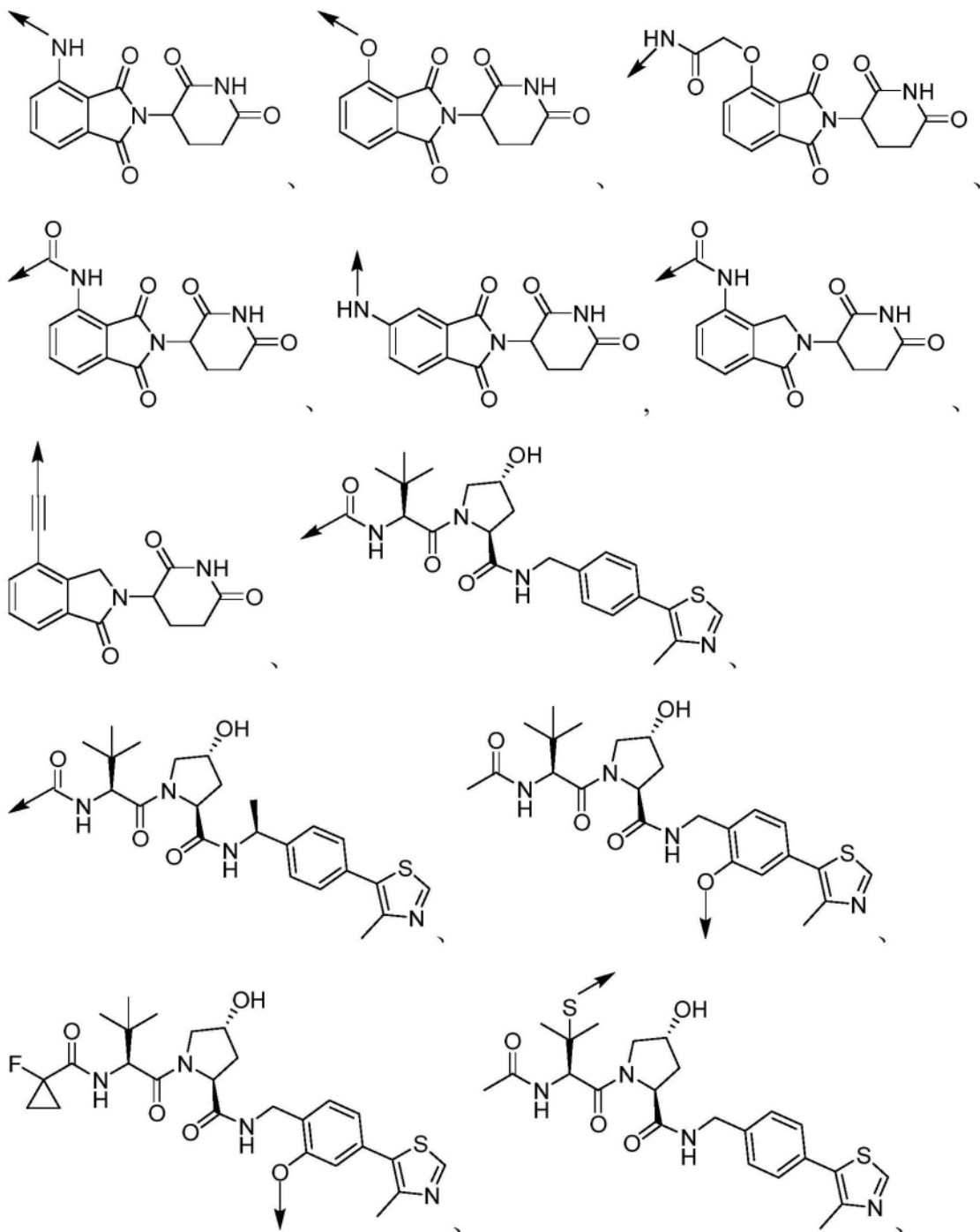


[0396] 其中箭头表示与L的共价键，

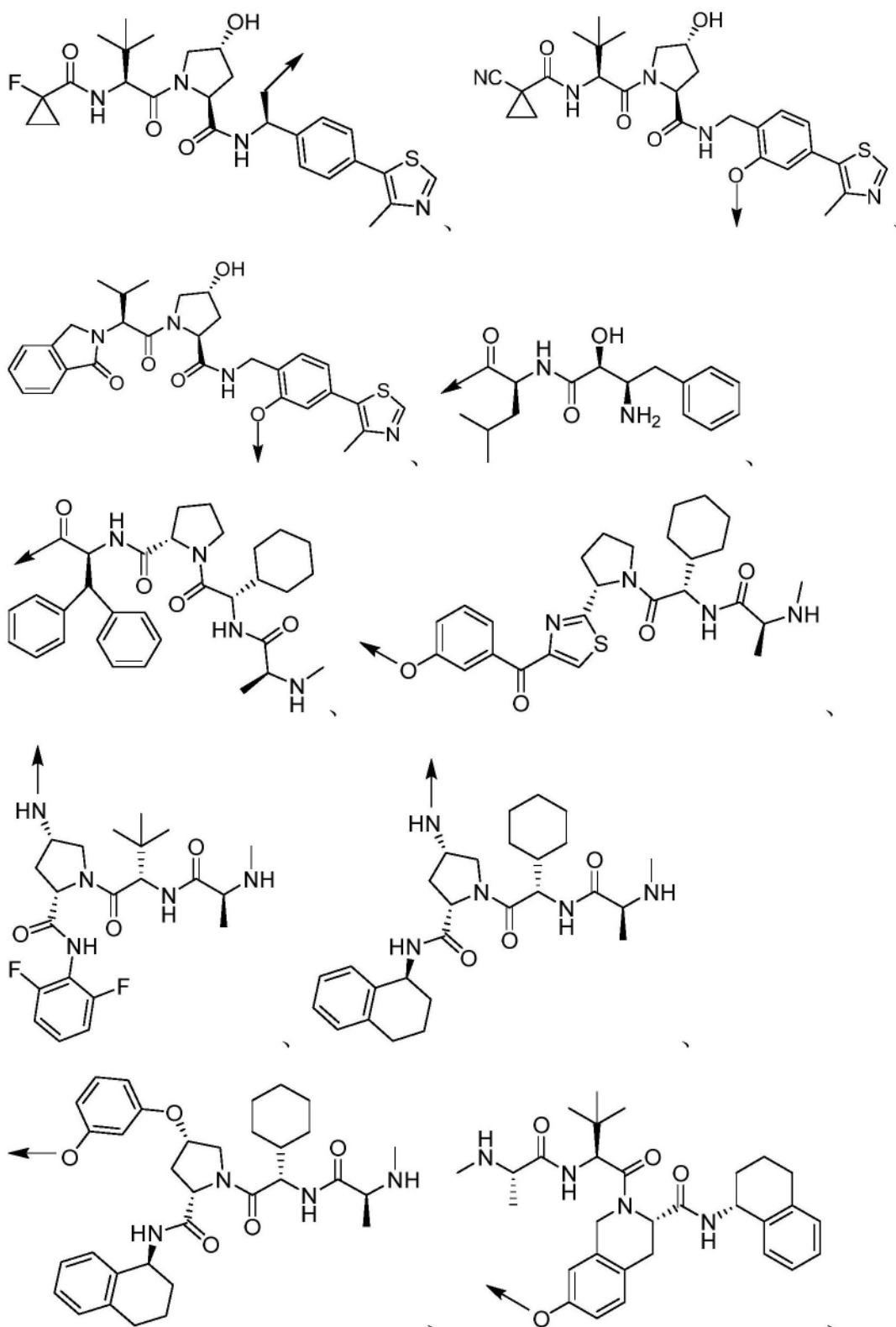
[0397] L部分未在结构中描绘，或

[0398] 其E3连接酶结合衍生物。

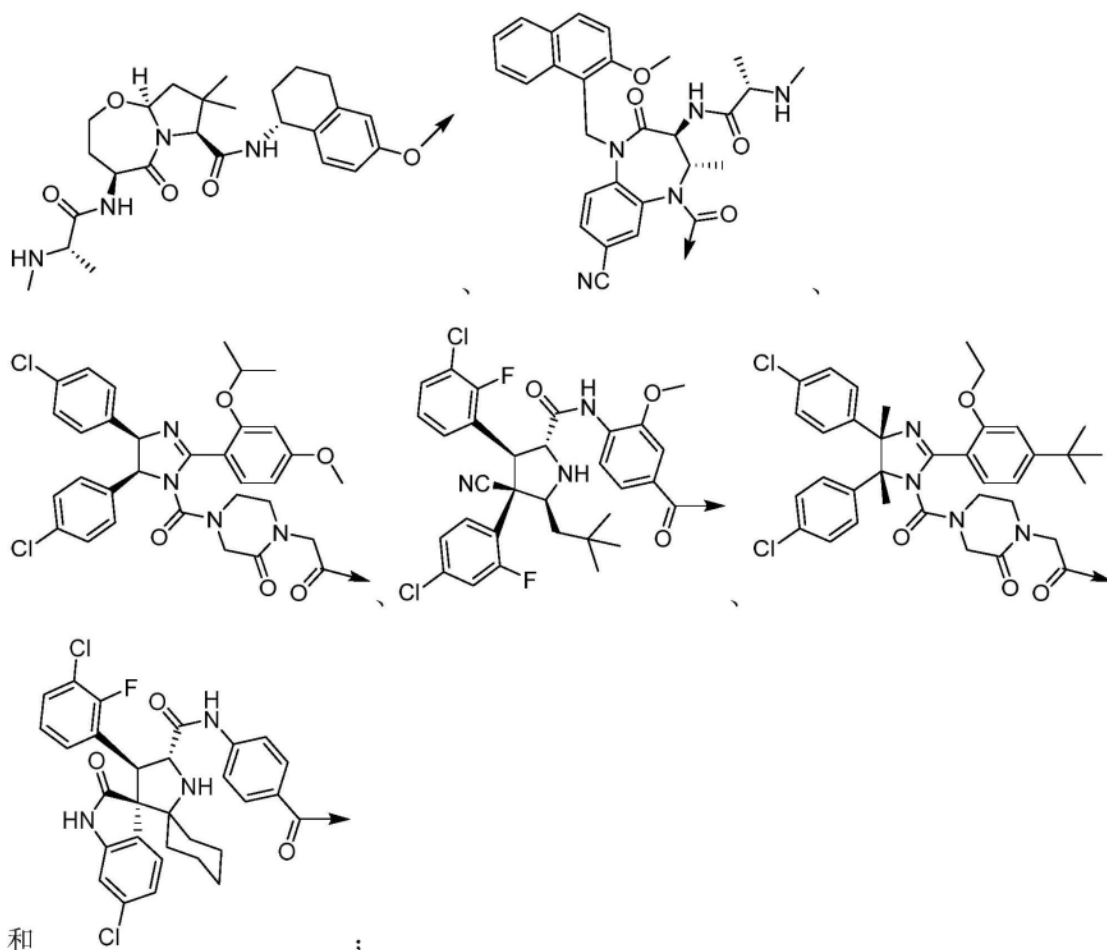
[0399] 在一些实施例中,E3连接酶结合部分选自以下:



[0401]



[0402]



和

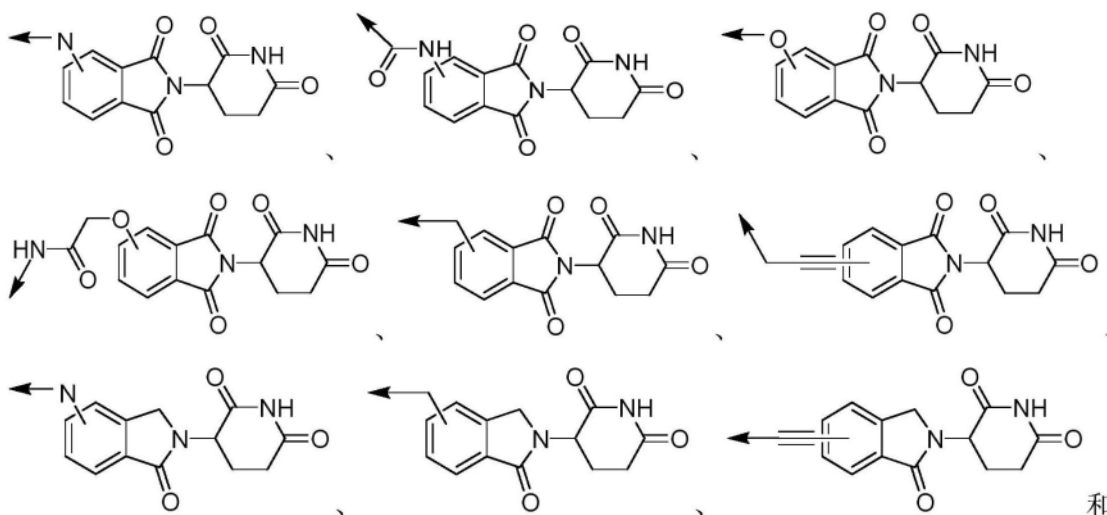
[0403] 其中箭头表示与L的共价键，

[0404] L部分未在结构中描绘，或

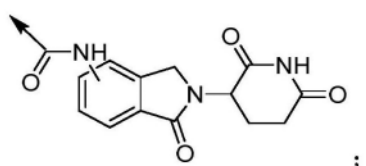
[0405] 其E3连接酶结合衍生物。

[0406] 在一些实施例中，E3连接酶结合部分选自以下：

[0407]



[0408]



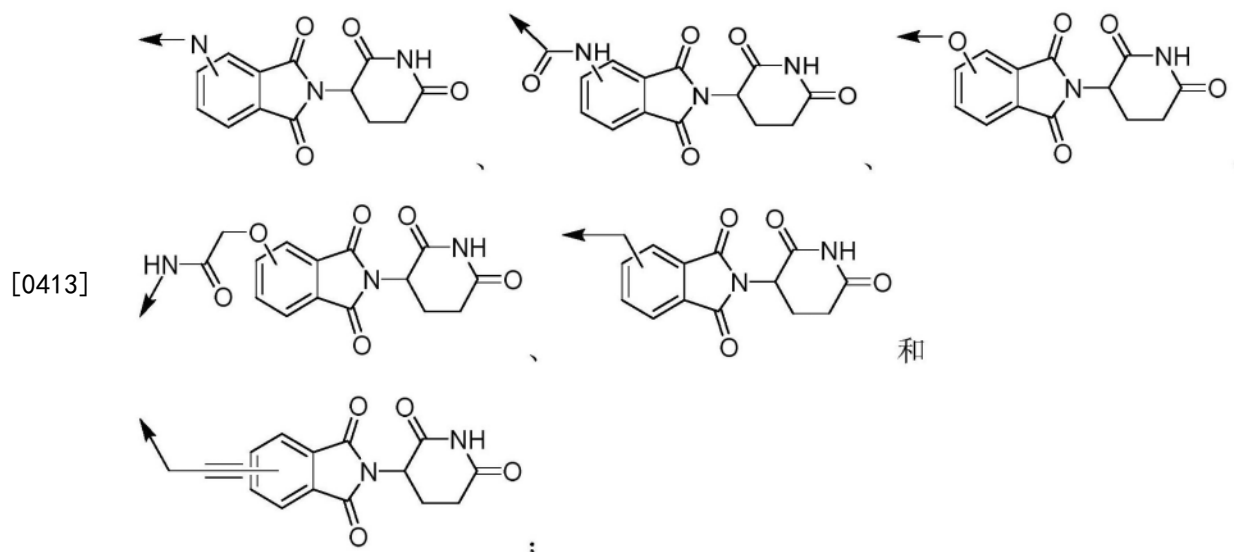
和

[0409] 其中箭头表示与L的共价键，

[0410] L部分未在结构中描绘，或

[0411] 其E3连接酶结合衍生物。

[0412] 在一些实施例中，E3连接酶结合部分选自以下：

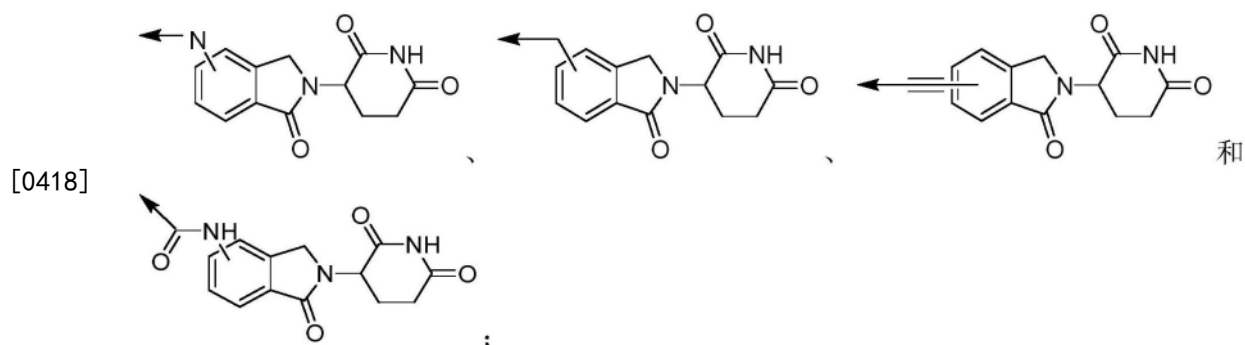


[0414] 其中箭头表示与L的共价键，

[0415] L部分未在结构中描绘，或

[0416] 其E3连接酶结合衍生物。

[0417] 在一些实施例中，E3连接酶结合部分选自以下：

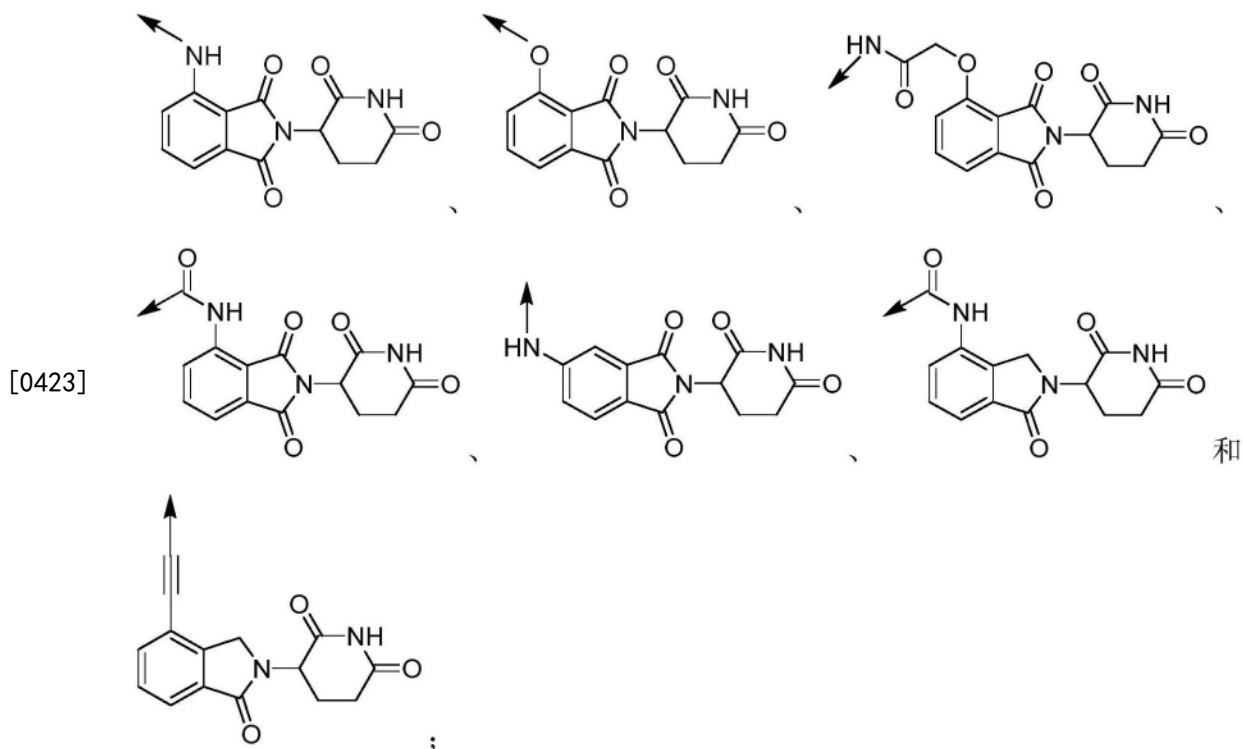


[0419] 其中箭头表示与L的共价键，

[0420] L部分未在结构中描绘，或

[0421] 其E3连接酶结合衍生物。

[0422] 在一些实施例中，E3连接酶结合部分选自以下：

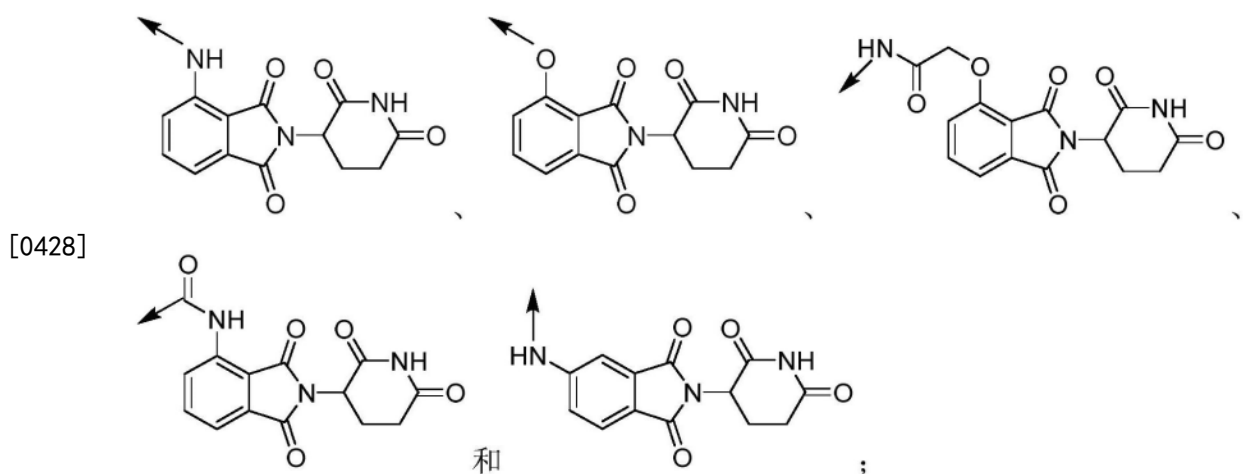


[0424] 其中箭头表示与L的共价键,

[0425] L部分未在结构中描绘,或

[0426] 其E3连接酶结合衍生物。

[0427] 在一些实施例中,E3连接酶结合部分选自以下:



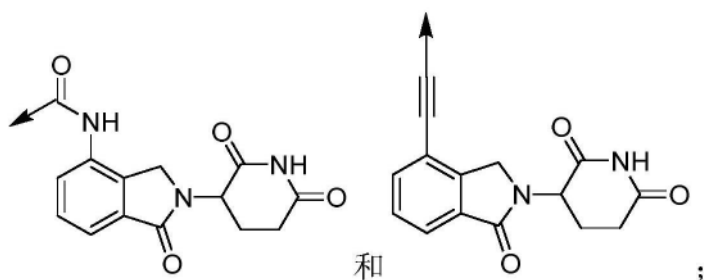
[0429] 其中箭头表示与L的共价键,

[0430] L部分未在结构中描绘,或

[0431] 其E3连接酶结合衍生物。

[0432] 在一些实施例中,E3连接酶结合部分选自以下:

[0433]



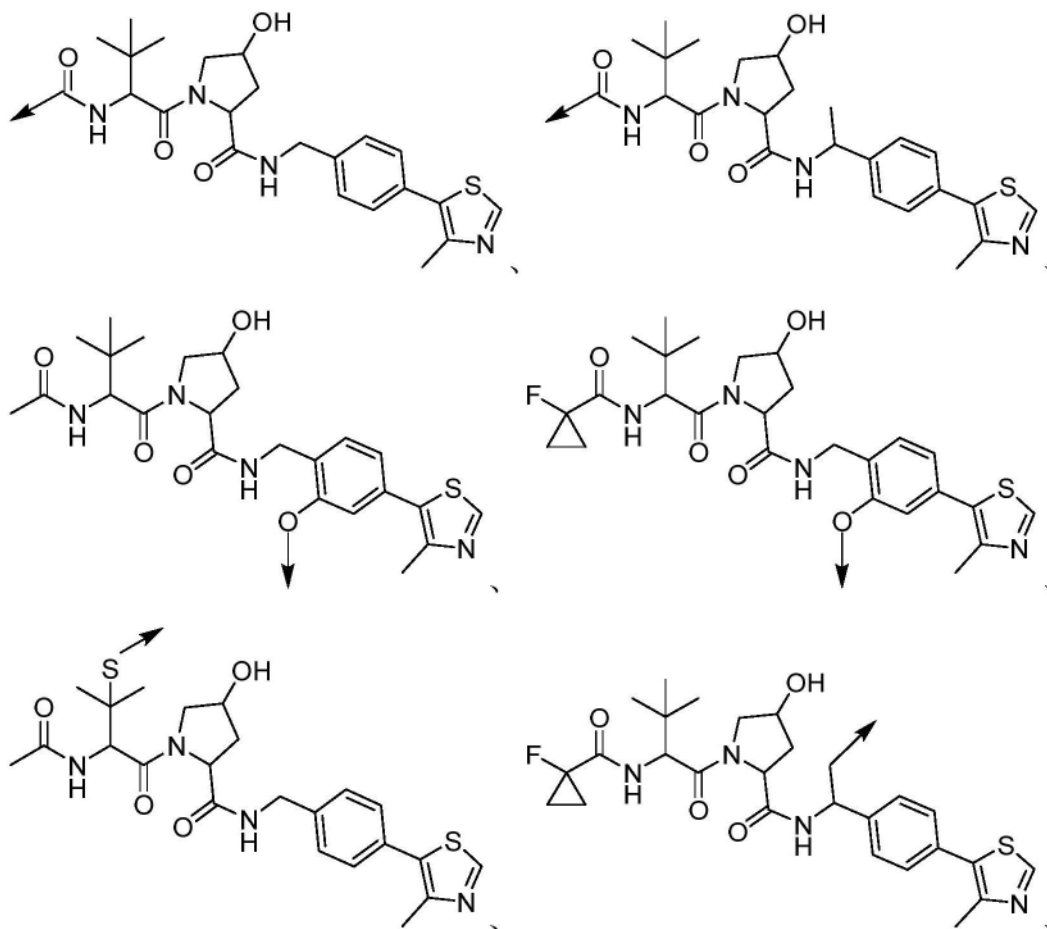
[0434] 其中箭头表示与L的共价键,

[0435] L部分未在结构中描绘,或

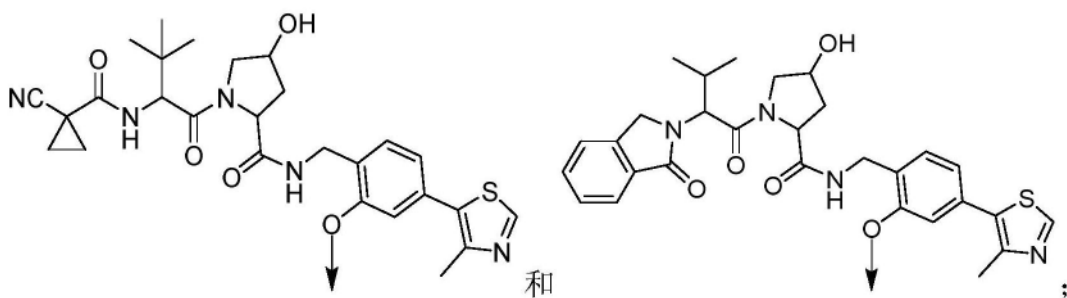
[0436] 其E3连接酶结合衍生物。

[0437] 在一些实施例中,E3连接酶结合部分选自以下:

[0438]



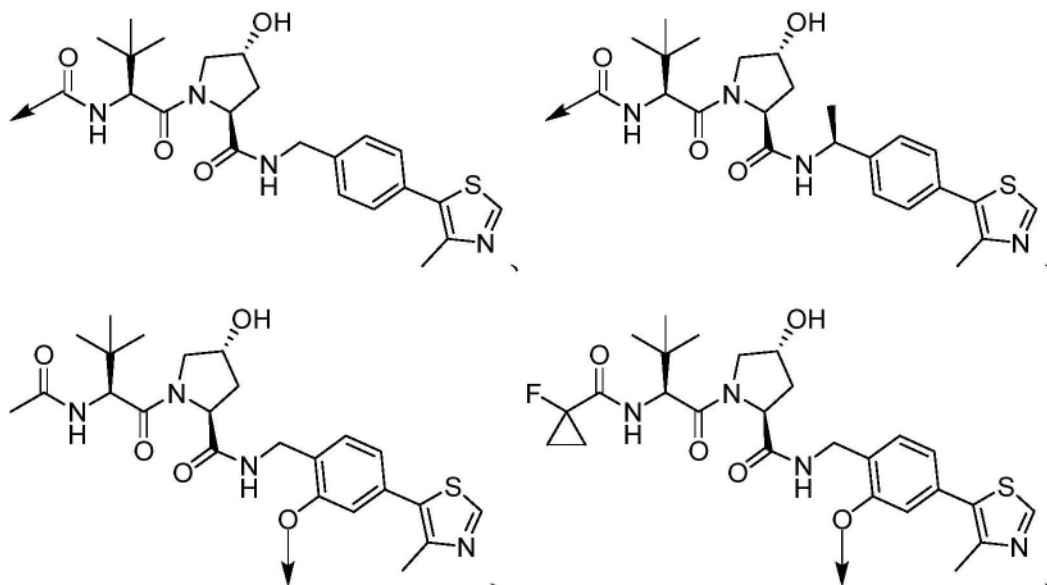
[0439]



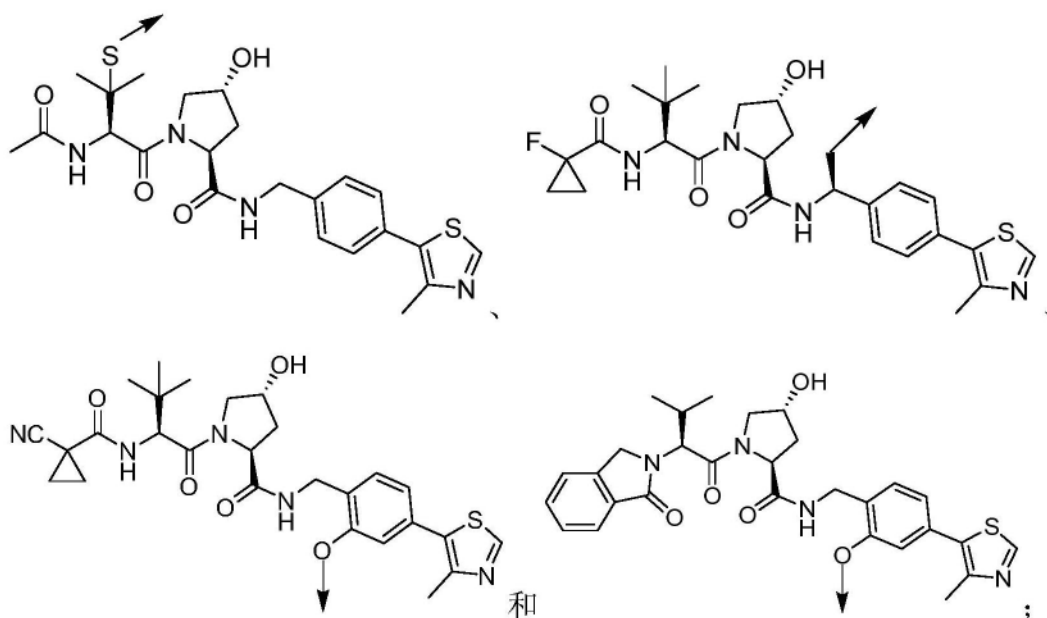
[0440] 其中箭头表示与L的共价键,

[0441] 或其E3连接酶结合衍生物。

[0442] 在一些实施例中,E3连接酶结合部分选自以下:



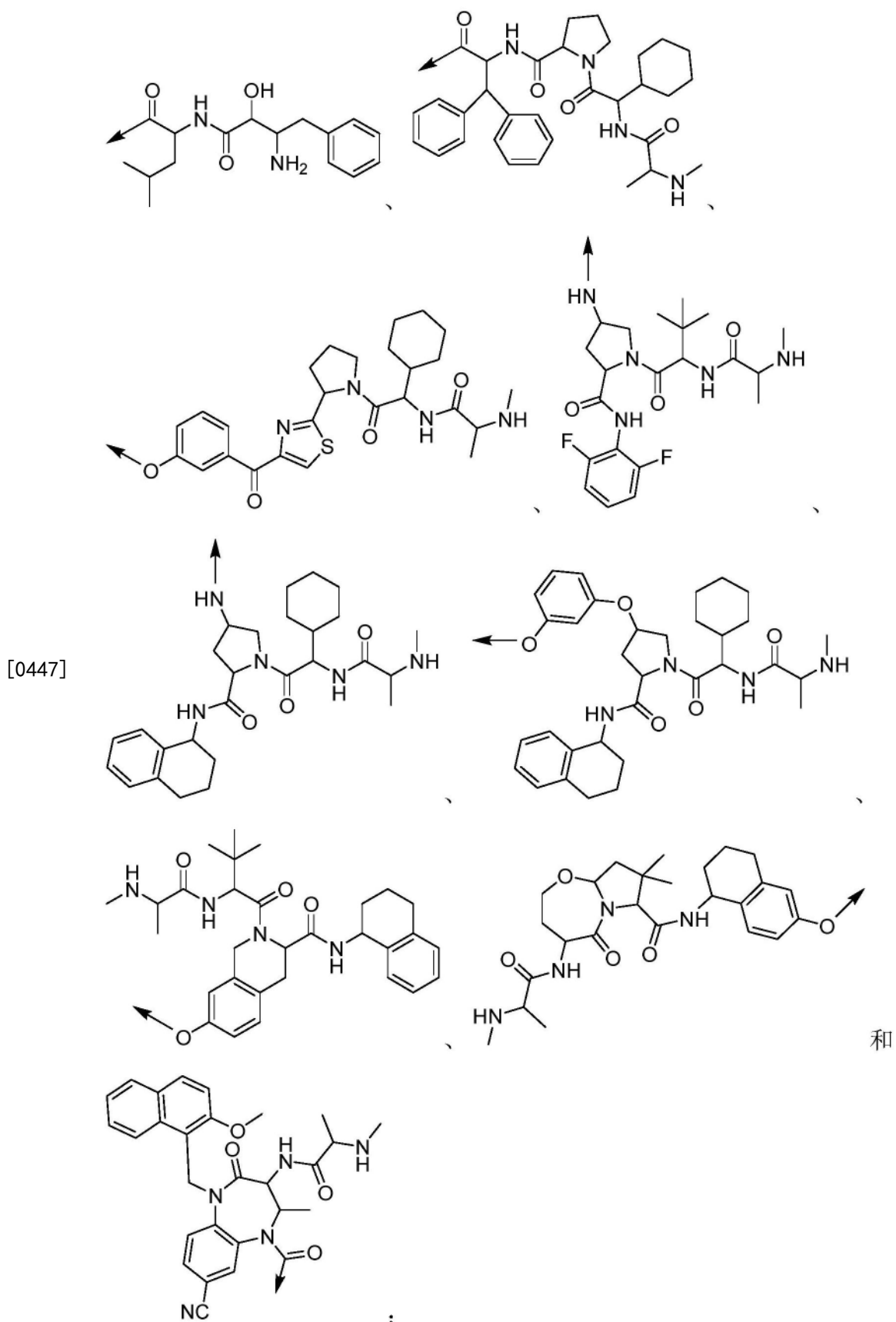
[0443]



[0444] 其中箭头表示与L的共价键,

[0445] 或其E3连接酶结合衍生物。

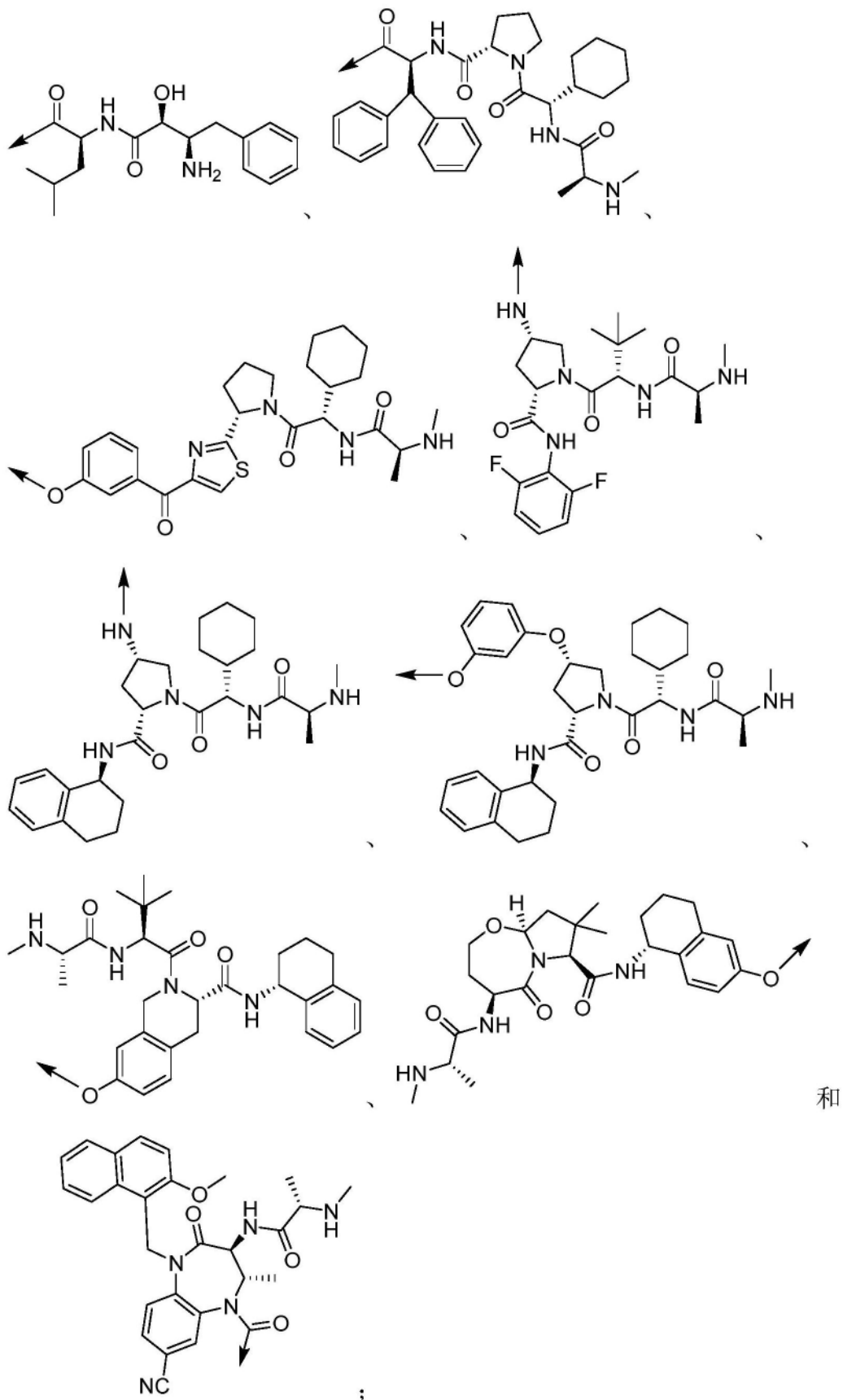
[0446] 在一些实施例中,E3连接酶结合部分选自以下:



[0448] 其中箭头表示与L的共价键，

[0449] 或其E3连接酶结合衍生物。

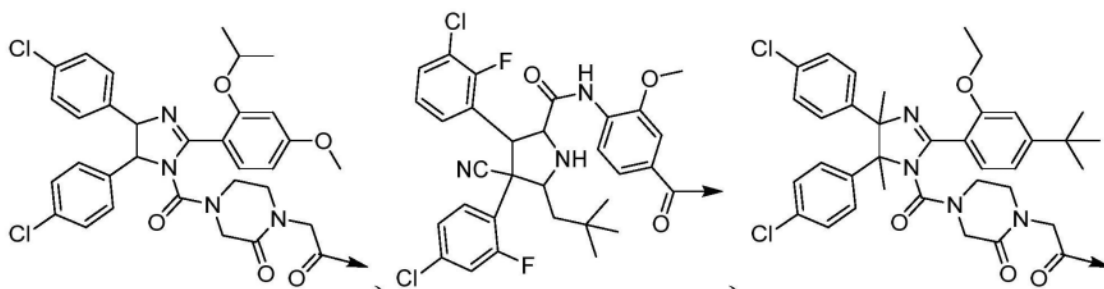
[0450] 在一些实施例中,E3连接酶结合部分选自以下:



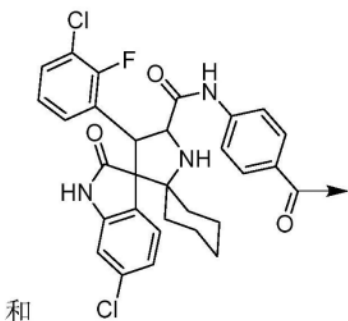
[0452] 其中箭头表示与L的共价键,

[0453] 或其E3连接酶结合衍生物。

[0454] 在一些实施例中,E3连接酶结合部分选自以下:



[0455]

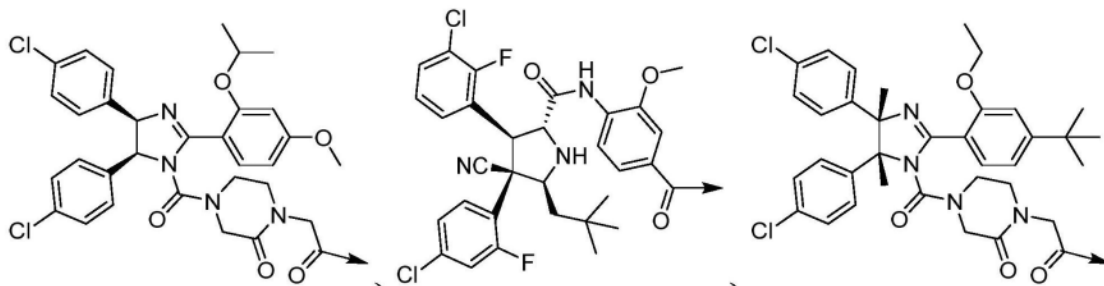


和

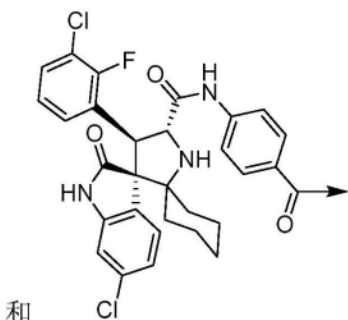
[0456] 其中箭头表示与L的共价键,

[0457] 或其E3连接酶结合衍生物。

[0458] 在一些实施例中,E3连接酶结合部分选自以下:



[0459]



和

[0460] 其中箭头表示与L的共价键,

[0461] 或其E3连接酶结合衍生物。

[0462] 在一些实施例中,E3连接酶结合衍生物是本文所描述的E3连接酶结合部分中的任一种的任选取代的衍生物。

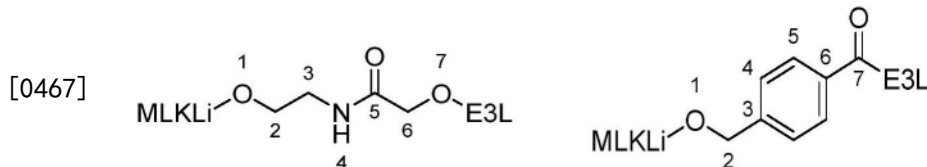
[0463] L

[0464] 在式(X)化合物中,L表示共价地连接MLKLi和E3L的接头。可以使用任何合适的连接基团,只要其与MLKLi和E3L相容,不干扰MLKLi和E3L与其相应蛋白靶标的结合,并且允许

泛素从E3连接酶转移到MLKL。

[0465] 在一些实施例中,接头的最短线性链长度为1个至50个原子。

[0466] 如本文所使用的,“最短线性链长度”定义了定义本发明化合物中从MLKLi到E3L的最短路径的链中的原子数。例如,以下结构中的每个结构的最短线性链长度是7个原子(在每个结构中对最短链长度进行编号):



[0468] 在一些实施例中,接头的最小最短线性链长度为至少1个、2个、3个、4个、5个、6个或7个原子。接头的最大最短线性链长度可以不超过50个、45个、40个、35个、30个、25个、20个、15个、10个、9个、8个或7个原子。接头的特征可以是这些最小长度中的任一个到这些最大长度中的任一个的最短线性链长度,只要最小值小于最大值。例如,接头的特征可以是最短线性链长度为1个至35个原子、1-25个原子、1-20个原子、1-10个原子、2-10个原子、3-10个原子或5-9个原子。

[0469] 在一些实施例中,接头是任选地被一个或多个选自以下的基团间杂的 C_{1-50} 烷基:

[0470] a. -O-,

[0471] b. $-NR^z-$,

[0472] c. C_{3-8} 环烷基,

[0473] d. 芳基,

[0474] e. C_{1-4} 烷芳基,

[0475] f. 杂芳基,

[0476] g. $(C_{1-4}$ 烷氧基) $_{1-4}$ 芳基,

[0477] h. 卤代芳基,

[0478] i. 4-8元非芳香族杂环基,

[0479] j. $-C(O)NR^z-$,

[0480] k. 烯基,

[0481] l. 炔基,

[0482] 其中每个 R^z 独立地选自H和 C_{1-4} 烷基,

[0483] 并且其中所述一个或多个基团a-1中的每一者可进一步任选地被选自以下的基团取代: C_{3-6} 环烷基、卤代、-OH、-CN、 $-NR^z_2$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、氧代、 C_{1-4} 烷基酮、-COOH、 $-C(O)N(R^z)_2$ 和 $-NR^zC(O)R^z$ 。在一些实施例中,所述一个或多个基团a-1可任选地被选自氧代、 $-C(O)N(R^z)_2$ 和 $-NR^zC(O)R^z$ 的基团取代。

[0484] 在一些实施例中,所述一个或多个基团a-1中的每一者可进一步任选地被选自以下的基团取代:卤代、-OH、-CN、 $-NR^z_2$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、氧代、 C_{1-4} 烷基酮、-COOH、 $-C(O)N(R^z)_2$ 和 $-NR^zC(O)R^z$ 。在一些实施例中,所述一个或多个基团a-1可任选地被选自氧代、 $-C(O)N(R^z)_2$ 和 $-NR^zC(O)R^z$ 的基团取代。

[0485] C_{1-50} 烷基可以任选地被任何数量的基团a-1间杂,只要接头的稳定性足以在生理条件下维持MLKLi与E3L之间的共价连接。通常在沿着 C_{1-50} 烷基链的连续位置处包含不多于

2个任选的间杂基团。在一些实施例中, C_{1-50} 烷基接头可以任选地被任何数量的基团a-1间杂并且任选地被取代。

[0486] 在一些实施例中, C_{1-50} 烷基接头可以包括所述一个或多个基团a-1中的0个、1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个或20个。在一些实施例中, C_{1-50} 烷基接头可以包括这些数量中的任何数量至这些数量中任何其它数量的任何数量的基团a-1, 例如, 1个至20个或4-12个基团。

[0487] 在一些实施例中, 杂芳基包括至少一个N杂原子, 例如三唑基或吡唑基, 优选地吡唑基。

[0488] 接头可以包括部分 $-(OCH_2CH_2)_v-$, 其中v是1至15的整数。包含重复环氧乙烷部分可以有助于控制本发明的化合物的亲水性(以及因此的溶解度)。在一些实施例中, 接头可以包括1-6个乙二醇单元, 优选地2-5个乙二醇单元。

[0489] 接头可以包括至少一个选自一些的偶联部分: $-C(O)O-$ 、 $-C(O)NR^z-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-NR^zC(O)NR^z-$ 、 $-OC(O)NR^z-$ 、三唑基、芳基、未经 α, β 取代的酮、 β -羟基-酮、4-8元杂芳基、不饱和和 C_6 环烷基和任选取代的 C_2 烯基, 其中每个 R^z 独立地选自H和 C_{1-4} 烷基。偶联部分通常是用于将MLKLi与E3L偶联的反应的产物。在一些实施例中, 偶联部分选自: $-C(O)O$ 、 $C(O)NR^z-$ 、三唑基、芳基、4-8元杂芳基(如吡唑基)和芳基。

[0490] 在一些实施例中, 接头是任选地被一个或多个选自以下的基团取代的 C_{1-50} 烷基: C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、羟基、氧代、 C_{1-6} 烷氧基、芳氧基、 C_{1-6} 烷氧基芳基、卤代、 C_{1-6} 烷基卤代、 C_{1-6} 烷氧基卤代、羧基、酯、氰基、硝基、氨基、经取代的氨基、二取代的氨基、酰基、酮、经取代的酮、酰胺、氨基酰基、经取代的酰胺、二取代的酰胺、硫醇、烷硫基、硫代、硫酸酯、磺酸酯、亚磺酰基、经取代的亚磺酰基、磺酰基、经取代的磺酰基、磺酰胺、经取代的磺酰胺、二取代的磺酰胺、芳基、 arC_{1-6} 烷基、杂环基和杂芳基, 其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基和杂环基以及含有其的基团可以进一步任选地被取代。

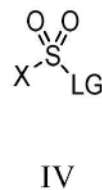
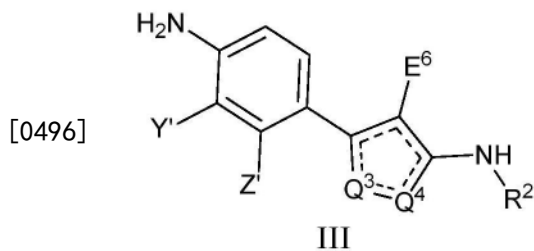
[0491] 在一些实施例中, 接头是任选地被一个或多个选自以下的基团取代的 C_{1-50} 烷基: C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-4} 环烷基、羟基、氧代、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基芳基、卤代、 C_{1-4} 烷基卤代、 C_{1-4} 烷氧基卤代、羧基、酯、氰基、硝基、氨基、经取代的氨基、二取代的氨基、酰基、酮、经取代的酮、酰胺、硫醇、烷硫基、硫代、硫酸酯、磺酸酯、亚磺酰基、杂环基和杂芳基, 其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基和杂环基以及含有其的基团可以进一步任选地被取代。

[0492] C_{1-50} 烷基可以任选地被任何数量的基团取代, 只要接头的稳定性足以在生理条件下维持MLKLi与E3L之间的共价连接。通常, 在沿着 C_{1-50} 烷基链的连续位置处包含不多于2个任选的取代基。通常, 本发明的化合物可以通过本领域已知的技术制备。

[0493] 另一方面, 还提供了用于制备式(I)化合物、或其盐、溶剂化物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体和/或前药的方法。

[0494] 在一些实施例中, 所述方法包括以下4个步骤中的任一项:

[0495] ●使式(III)化合物与式(IV)化合物反应,



[0497] 其中X和R²如针对式(I)所定义的,

[0498] Q³和Q⁴选自N和N-PG¹,其中当Q³是N,Q⁴是N-PG¹,并且当Q⁴是N,Q³是N-PG¹;

[0499] Y'选自卤代和Y,其中Y如针对式(I)所定义;

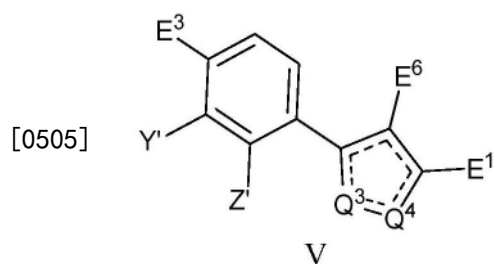
[0500] Z'选自卤代和Z,其中Z如针对式(I)所定义;

[0501] PG¹是R¹或氨基保护基团,如叔丁基、苄基、BOC等,其中R¹如针对式(I)所定义;并且

[0502] LG是离去基团,如卤代。离去基团可以是能够作为亲电体激活式(IV)化合物的磺酰基部分的任何基团,所述亲电体能够在适当条件下与式(III)化合物的游离苯胺氮反应;并且

[0503] E⁶选自-CN和-C(O)NH₂。

[0504] ●使式(V)化合物与式(VI)化合物反应,



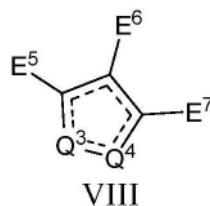
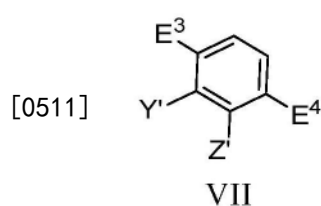
[0506] 其中Q³、Q⁴、E⁶、Y'和Z'如针对式(III)所定义并且R²如针对式(I)所定义,

[0507] E³选自-NO₂、-NHR³、-NR³PG²和-NHSO₂X,其中X和R³如针对式(I)所定义并且PG²是氨基保护基团,

[0508] E¹选自NH₂或卤代,

[0509] E²选自NH₂或卤代,前提是E¹和E²中的一者是NH₂并且另一者是卤代;

[0510] ●使式(VII)化合物与式(VIII)化合物反应,



[0512] 其中E³如针对式(V)所定义并且Q³、Q⁴、E⁶、Y'和Z'如针对式(III)所定义,

[0513] E⁴选自卤代、硼酸和硼酸酯,

[0514] E⁵选自卤代、硼酸和硼酸酯,前提是E⁴和E⁵中的一者是卤代并且另一者是硼酸或硼酸酯,

[0515] E⁷选自卤代、-NH₂和-NHR²,其中R²如式(I)所定义;

[0516] ●将式(I)化合物转化为其盐之一。

[0517] 在一些实施例中,Q³是N,并且Q⁴是N-PG¹。

[0518] 在一些实施例中, Q^3 是 $N-PG^1$, 并且 Q^4 是 N 。

[0519] 在以上方法的一些实施例中, 其中 PG^1 是氨基保护基团, 所述方法进一步包括脱保护步骤。

[0520] 在一些实施例中, 其中 Y' 是卤代, 所述方法包括使式 (III)、(V) 或 (VII) 化合物与 $Y-LG^2$ 反应, 其中 LG^2 是离去基团并且 Y 如式 (I) 中所定义。典型地, 此反应是钯介导的交叉偶联反应。在一些实施例中, 此反应发生在式 (III) 和 (IV)、(V) 和 (VI) 或 (VII) 和 (VIII) 化合物的反应产物上。

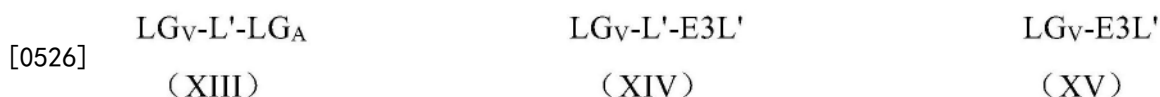
[0521] 在一些实施例中, 其中 Z' 是卤代, 所述方法包括使式 (III)、(V) 或 (VII) 化合物与 $Z-LG^3$ 反应, 其中 LG^3 是离去基团并且 Z 如式 (I) 中所定义。典型地, 此反应是钯介导的交叉偶联反应。在一些实施例中, 此反应发生在式 (III) 和 (IV)、(V) 和 (VI) 或 (VII) 和 (VIII) 化合物的反应产物上。

[0522] 在一些实施例中, 其中 E^6 是 $-CN$, 所述方法进一步包括将 $-CN$ 转化为 $-C(O)NH_2$ 。

[0523] 参考其中 R^2 由部分式 $Ar1$ 表示的化合物, 这些步骤的实施例在下面的方案 1-7 中示出。

[0524] 另一方面, 还提供了用于制备式 (X) 化合物、或其盐、溶剂化物、互变异构体、 N -氧化物、立体异构体和/或前药的方法。

[0525] 在一些实施例中, 所述方法包括与式 (XIII)、式 (XIV) 和式 (XV) 中的一种或多种反应



[0527] 其中

[0528] L' 是接头部分或接头部分的受保护形式;

[0529] $E3L'$ 是 $E3$ 连接酶结合部分或 $E3$ 连接酶结合部分的受保护形式;

[0530] LG_V 是在与其偶联配偶体的反应中可裂解的基团, 其中所述偶联配偶体选自式 (I)、式 (1A)、式 (1B)、式 (1A')、式 (1B')、式 (SI)、式 (II)、式 (III)、式 (IV)、式 (V)、式 (VI)、式 (VII) 和式 (VIII) 化合物; 并且

[0531] LG_A 是 H 或在使部分 L' 与 $E3L'$ 反应的后续步骤中可裂解的基团。

[0532] 在一些实施例中, 所述方法包括使式 (I) 化合物与选自由式 (XIII)、式 (XIV) 和式 (XV) 组成的组的化合物反应。

[0533] 在一些实施例中, 所述方法包括使式 (1A) 化合物与选自由式 (XIII)、式 (XIV) 和式 (XV) 组成的组的化合物反应。

[0534] 在一些实施例中, 所述方法包括使式 (1B) 化合物与选自由式 (XIII)、式 (XIV) 和式 (XV) 组成的组的化合物反应。

[0535] 在一些实施例中, 所述方法包括使式 (1A') 化合物与选自由式 (XIII)、式 (XIV) 和式 (XV) 组成的组的化合物反应。

[0536] 在一些实施例中, 所述方法包括使式 (1B') 化合物与选自由式 (XIII)、式 (XIV) 和式 (XV) 组成的组的化合物反应。

[0537] 在一些实施例中, 所述方法包括使式 (SI) 化合物与选自由式 (XIII)、式 (XIV) 和式 (XV) 组成的组的化合物反应。

[0538] 在一些实施例中,所述方法包括使式(II)化合物与选自式(XIII)、式(XIV)和式(XV)组成的组的化合物反应。

[0539] 在一些实施例中,所述方法包括使式(III)化合物与选自式(XIII)、式(XIV)和式(XV)组成的组的化合物反应。

[0540] 在一些实施例中,所述方法包括使式(IV)化合物与选自式(XIII)、式(XIV)和式(XV)组成的组的化合物反应。

[0541] 在一些实施例中,所述方法包括使式(V)化合物与选自式(XIII)、式(XIV)和式(XV)组成的组的化合物反应。

[0542] 在一些实施例中,所述方法包括使式(VI)化合物与选自式(XIII)、式(XIV)和式(XV)组成的组的化合物反应。

[0543] 在一些实施例中,所述方法包括使式(VII)化合物与选自式(XIII)、式(XIV)和式(XV)组成的组的化合物反应。

[0544] 在一些实施例中,所述方法包括使式(VIII)化合物与选自式(XIII)、式(XIV)和式(XV)组成的组的化合物反应。

[0545] 在一些实施例中,L'可以在E3L'脱保护之前脱保护。在一些实施例中,L'可以在E3L'的脱保护之后脱保护。

[0546] 在一些实施例中,L'可以在与偶联配偶体偶联之前脱保护。在一些实施例中,L'可以在与偶联配偶体偶联后脱保护。

[0547] 在一些实施例中,L'可以在LG_A裂解之前脱保护。在一些实施例中,L'可以在LG_A裂解后脱保护。

[0548] 在一些实施例中,E3L'可以在与偶联配偶体偶联之前脱保护。在一些实施例中,E3L'可以在与偶联配偶体偶联后脱保护。

[0549] 在一些实施例中,E3L'可以在LG_A裂解之前脱保护。在一些实施例中,E3L'可以在LG_A裂解后脱保护。

[0550] 在一些实施例中,使LG_A在与偶联配偶体偶联之前裂解。在使LG_A在与偶联配偶体偶联之前裂解的优选实施例中,所述方法包括使式(XIII)化合物与式(XIV)化合物反应,由此形成式(XV)化合物。在一些实施例中,使LG_A在与偶联配偶体偶联后裂解。

[0551] 在一些实施例中,涉及与式(XIII)、式(XIV)和式(XV)中的一种或多种反应的方法包括钯介导的交叉偶联反应。

[0552] 在一些实施例中,涉及与式(XIII)、式(XIV)和式(XV)中的一种或多种反应的方法包括氨基蛋白基团的脱保护。

[0553] 在以上方法的一些实施例中,其中PG¹是氨基保护基团,所述方法进一步包括脱保护步骤。

[0554] 这些步骤的实施例在下文的合成中示出。

[0555] 用于进行这些步骤中的每一个的特定试剂和条件将取决于为每个反应配偶体选择的特定取代基。技术人员将容易理解如何确定和/或优化这些试剂和条件。类似地,当起始材料不是可商购的时,技术人员将能够基于先前所描述的技术和反应来设计和实施其制备。这些步骤的实施例参考本文所描述的特定化合物在实例中提供。

[0556] 方法

[0557] 另一方面,提供了用于抑制有需要的受试者中的坏死性凋亡的方法,所述方法包括施用治疗有效量的根据式(X)的化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体和/或前药。

[0558] 不希望受理论束缚,据信本发明的化合物通过与混合谱系激酶结构域样(MLKL)蛋白的假激酶结构域的ATP结合位点结合并通过泛素-蛋白酶体途径触发其泛素化和蛋白质降解来治疗坏死性凋亡。

[0559] 如此,另一方面,存在一种降解混合谱系激酶结构域样蛋白(MLKL)的方法。如本文在本发明的上下文中所使用的,术语“降解(degrading)”和“降解(degradation)”将被本领域技术人员理解为意指通过泛素-蛋白酶体途径对蛋白质的部分或完全蛋白水解。E3泛素连接酶促使泛素从E2泛素偶联酶转移,导致靶蛋白的泛素化和蛋白酶体的降解。

[0560] 如本文所使用的,术语“有效量”意指将引起例如由研究人员或临床医生所探寻的组织、系统、动物或人的生物学或医学应答的药物或药剂的量。此外,术语“治疗有效量”意指与未接受此种量的相应受试者相比,导致疾病、病症或副作用的改善的治疗、治愈、防止或缓解,或疾病或障碍的进展率降低的任何量。所述术语在其范围内还包含有效增强正常生理功能的量。

[0561] 在本公开的一个实施例中,根据式(X)的化合物的施用抑制MLKL的构象变化。在另一个实施例中,MLKL的构象变化涉及MLKL的四螺旋束(4HB)结构域的释放。在另一个实施例中,化合物的施用抑制MLKL的低聚。在又一个实施例中,化合物的施用抑制MLKL向细胞膜的易位。在另外的实施例中,化合物的施用抑制MLKL的构象变化,抑制MLKL的低聚并抑制MLKL向细胞膜的易位。

[0562] 设想本公开的一些化合物可以与多种物种的MLKL结合并抑制坏死性凋亡。

[0563] 如本文所使用的,如本领域技术人员理解的术语“假激酶结构域”意指含有催化失活或催化缺陷的激酶结构域的蛋白质。“假激酶结构域”通常被称为“蛋白激酶样结构域”,因为这些结构域缺乏已知催化磷酸基转移的保守残基。本领域技术人员将理解,尽管预测假激酶结构域主要作为催化独立的蛋白质相互作用模块起作用,但已经将若干个假激酶结构域归因于意想不到的催化功能。因此,在本公开中,术语“假激酶结构域”包含缺乏激酶活性的“假激酶结构域”和具有弱激酶活性的“假激酶结构域”。

[0564] 如本文所使用的,如本领域技术人员理解的术语“ATP结合位点”意指促进ATP附着于靶蛋白的蛋白质亚基的特异序列。ATP结合位点是蛋白质微环境,其中ATP被捕获并水解为ADP,从而释放能量,该能量被蛋白质利用以通过改变蛋白质形状和/或使酶具有催化活性起作用。在假激酶结构域中,“ATP结合位点”通常被称为“假活性位点”。术语“ATP结合位点”也可被称为“核苷酸结合位点”,因为在此位点处的结合包含除ATP以外的核苷酸的结合。本领域技术人员将理解,术语“核苷酸”包含任何核苷酸。示例性核苷酸包含但不限于AMP、ADP、ATP、AMPPNP、GTP、CTP和UTP。

[0565] 如本文所描述的,坏死性凋亡的治疗和/或抑制包含坏死性凋亡的完全和部分抑制。在一个实施例中,坏死性凋亡的抑制是完全抑制。在另一个实施例中,坏死性凋亡的抑制是部分抑制。

[0566] 化合物与MLKL的假激酶结构域的ATP结合位点的结合可抑制效应子激酶对MLKL的磷酸化,或化合物与MLKL的假激酶结构域的ATP结合位点的结合可不抑制效应子激酶对

MLKL的磷酸化。如本文所描述的,本公开证明与MLKL蛋白质的假激酶结构域的ATP结合位点结合的化合物可抑制坏死性凋亡,而不抑制效应子激酶对MLKL的磷酸化。在一个实施例中,化合物与MLKL的假激酶结构域的ATP结合位点的结合不抑制效应子激酶对MLKL的磷酸化。在另一个实施例中,化合物与MLKL的假激酶结构域的ATP结合位点的结合抑制效应子激酶对MLKL的磷酸化。

[0567] RIP1、RIP3和MLKL是坏死途径中涉及的三种蛋白质。在坏死刺激(例如在合适的细胞系上使用TNF、SMAC模拟物和QVD-OPh的组合)时,RIP1自动磷酸化,从而导致与RIP3结合,其进而自身自动磷酸化。激活的RIP3使MLKL磷酸化,从而导致引起其坏死活性的公认构象变化(Murphy,《免疫学(Immunity)》,39,第443-453页,2013)。MLKL作用于RIP1和RIP3的下游,并且因此被理解为坏死性凋亡的关键效应子。本发明的化合物可与MLKL结合并阻断这种构象变化或其激活中的任何其它关键事件。

[0568] 本发明的化合物可以对MLKL具有选择性。在一些实施例中,本发明的化合物相对于RIP1对MLKL具有选择性。在一些实施例中,本发明的化合物相对于RIP3对MLKL具有选择性。在一些实施例中,本发明的化合物相对于RIP1和RIP3对MLKL具有选择性。与RIP1和/或RIP3的选择性相比,选择性化合物对MLKL的选择性可以是5倍、10倍、50倍、100倍、500倍、1000倍或更高。典型地,相对选择性可以通过比较与相关蛋白质(即MLKL和RIP1和RIP3中的任一者或两者)结合的每种相应化合物的 K_D 值来评估。合适的测定条件在下面的实例中描述。对MLKL具有选择性的化合物可以避免与RIP1和/或RIP3功能丧失相关的不期望的副作用。

[0569] 在另一方面,提供了用作药物的式(X)化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体、立体异构体、N-氧化物和/或前药。

[0570] 在另一方面,提供了式(X)化合物、其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体和/或前药在制备用于抑制受试者中的坏死性凋亡的药物中的用途。

[0571] 在另一方面,提供了包括式(X)化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体和/或前药的组合物用于抑制受试者中的坏死性凋亡的用途。

[0572] 在另一方面,提供了式(X)化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体和/或前药用于抑制坏死性凋亡的用途。

[0573] 在另一方面,提供了包括式(X)化合物、或其盐、溶剂化物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体和/或前药的组合物用于抑制坏死性凋亡的用途。

[0574] 在又另一方面,提供了根据式(X)的化合物、或其盐、溶剂化物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体和/或前药,其用于抑制坏死性凋亡。

[0575] 在又另一方面,提供了包括根据式(X)的化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体和/或前药的组合物,其用于抑制坏死性凋亡。在一些实施例中,所述组合物是药物组合物。

[0576] 在又另一方面,当用于抑制坏死性凋亡时,提供了根据式(X)的化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体和/或前药。

[0577] 在又另一方面,当用于抑制坏死性凋亡时,提供了包括根据式(X)的化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体和/或前药的组合物。

[0578] 在另一方面,提供了抑制MLKL的方法,其包括使细胞与有效量的式(X)化合物、或

其盐、溶剂化物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体和/或前药接触。

[0579] 式(X)化合物的盐优选地是药学上可接受的,但将理解,非药学上可接受的盐也落在本公开的范围,例如,因为这些可用作制备药学上可接受的盐或不需要施用给受试者的方法中的中间体。

[0580] 术语“药学上可接受的”可用于描述其任何盐、溶剂化物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体和/或前药,或任何其它化合物,它们在施用给受试者后能够(直接或间接)提供式(X)化合物、或其活性代谢物或残留物并且典型地对受试者无害。

[0581] 合适的药学上可接受的盐包含但不限于药学上可接受的无机酸如盐酸、硫酸、磷酸、硝酸、碳酸、硼酸、氢氟酸和氢溴酸的盐;或药学上可接受的有机酸如乙酸、丙酸、丁酸、酒石酸、马来酸、羟基马来酸、富马酸、苹果酸、柠檬酸、乳酸、粘酸、葡萄糖酸、苯甲酸、琥珀酸、草酸、苯乙酸、甲磺酸、甲苯磺酸、苯磺酸、水杨酸、磺胺酸、天冬氨酸、谷氨酸、依地酸、硬脂酸、软脂酸、油酸、月桂酸、泛酸、单宁酸、抗坏血酸和缬氨酸的盐。

[0582] 碱盐包含但不限于与药学上可接受的阳离子如钠、钾、锂、钙、镁、锌、铵、烷基铵(如由三乙胺形成的盐)、烷氧基铵(如与乙醇胺形成的那些)形成的那些,以及由乙二胺、胆碱或氨基酸如精氨酸、赖氨酸或组氨酸形成的盐。关于药学上可接受的盐的类型和其形成的一般信息是本领域技术人员已知的,并且如一般文本如“《药用盐手册(Handbook of Pharmaceutical salts)》”P.H.Stahl,C.G.Wermuth,第1版,2002,威利-VCH出版社(Wiley-VCH)中所描述。

[0583] 在化合物是固体的情况下,本领域技术人员将理解,本发明的化合物、药剂和盐可以以不同的晶体或多晶型形式存在,所有这些形式都在本发明和指定的式的范围内。

[0584] 本发明包含式(X)化合物的所有晶体形式,包含无水晶型形式、水合物、溶剂化物和混合溶剂化物。如果这些晶体形式中的任一种表现出多态性,则所有多晶型物都在本发明的范围内。

[0585] 在适用情况下,式(X)旨在涵盖化合物的溶剂化形式和非溶剂化形式。因此,式(X)包含具有所示结构的化合物,包括水合形式或溶剂化形式以及非水合形式和非溶剂化形式。

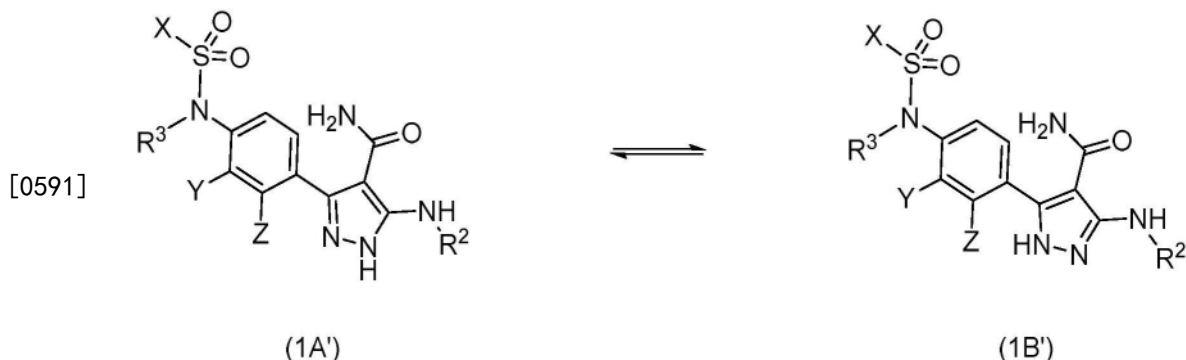
[0586] 式(X)化合物、或其盐、互变异构体、N-氧化物、多晶型物或前药可以以溶剂化物的形式提供。溶剂化物含有化学计量或非化学计量的溶剂,并且可以在结晶过程期间与药学上可接受的溶剂如水、醇如甲醇、乙醇或异丙醇、DMSO、乙腈、二甲基甲酰胺(DMF)、乙酸等形成,其中溶剂化物通过非共价结合或通过占据晶格中的孔形成晶格的一部分。当溶剂为水时形成水合物,当溶剂为醇时形成醇化物。本发明的化合物的溶剂化物可以在本文所描述的过程期间方便地制备或形成。通常,出于本发明的目的,溶剂化形式被认为等同于非溶剂化形式。

[0587] 碱性含氮基团可以用以下试剂季铵化:如C₁₋₆烷基卤化物,如甲基、乙基、丙基和丁基氯化物、溴化物和碘化物;硫酸二烷基酯,如硫酸二甲酯和硫酸二乙酯;以及其它。

[0588] 含氮基团也可被氧化以形成N-氧化物。

[0589] 形成结晶固体的式(X)化合物、或其盐、互变异构体、N-氧化物、溶剂化物和/或前药可表现出多态性。化合物、盐、互变异构体、N-氧化物、溶剂化物和/或前药的所有多晶型形式都在本发明的范围内。

[0590] 式(I)化合物(以及因此式(X)化合物)可以表现出互变异构。互变异构体是典型地存在于平衡中的分子的两种可互换的形式。当作为部分MLKLi包含在本发明的化合物中时,式(I)化合物的任何互变异构体应理解为在本发明的范围内。例如,当R¹是H时,式(1A)和(1B)化合物可以作为互变异构体存在,例如彼此处于平衡。其中R¹是H的式(1A)和(1B)化合物在下面描绘式(1A')和(1B')化合物。处于平衡的式(1A')至(1B')化合物的比例可取决于特定化合物和条件,如溶剂、温度、浓度等。此平衡可如下描述:



[0592] 对于本文所描述的任何含吡唑的化合物,包含式(II)、(III)、(V)、(VIII)和(SI)的化合物、化合物1-320和化合物1001-1014、1016-1037、1039-1053和1055-1060,可发生类似的互变异构。这些化合物的所有互变异构体都在本发明的范围内设想和考虑。另外,本文所描述的化合物可能存在另外的互变异构形式,例如取决于所选的各种取代基。

[0593] 式(X)化合物可含有一个或多个立体中心。式(X)化合物的所有立体异构体都在本发明的范围内。立体异构体包含对映异构体、非对映异构体、几何异构体(E和Z烯烃形式以及顺式和反式取代型式)和阻转异构体。在一些实施例中,化合物是式(X)化合物在任何立体中心的立体异构富集形式。化合物可在一种立体异构体中比在另一种立体异构体中富集至少约60%、70%、80%、90%、95%、98%或99%。

[0594] 式(X)化合物、或其盐、互变异构体、溶剂化物、N-氧化物和/或立体异构体可以关于化合物中存在的原子的一种或多种同位素而同位素富集。例如,化合物可以关于以下少量同位素中的一种或多种富集: ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 和/或 ^{17}O 。当同位素的丰度大于其自然丰度时,可认为其是富集的。

[0595] “前药”是可能不完全满足本文提供的化合物的结构要求,但在向受试者或患者施用后在体内被修饰,以产生本文提供的式(X)化合物的化合物。例如,前药可以是如本文提供的化合物的酰化衍生物。前药包含其中羟基、羧基、胺基或巯基与以下任何基团结合的化合物,当向哺乳动物受试者施用时,所述基团裂解以分别形成游离的羟基、羧基、氨基或巯基。前药的实例包含但不限于本文提供的化合物中的醇和胺官能团的乙酸酯(盐)、甲酸酯(盐)、磷酸酯(盐)和苯甲酸酯(盐)衍生物。本文提供的化合物的前药可以以这样的方式来制备:对化合物中存在的官能团进行修饰,使得修饰物在体内裂解以产生母体化合物。

[0596] 前药包含其中氨基酸残基、或者两个或更多个(例如,两个、三个或四个)氨基酸残基的多肽链与式(X)化合物的游离氨基和酰胺基共价地连接的化合物。氨基酸残基包含通常由三个字母符号表示的20种天然存在的氨基酸,并且还包含4-羟脯氨酸、羟赖氨酸、锁链赖氨酸(demosine)、异锁链赖氨酸(isodemosine)、3-甲基组氨酸、正缬氨酸(norvlin)、 β -丙氨酸、 γ -氨基丁酸、瓜氨酸、高半胱氨酸、高丝氨酸、鸟氨酸和蛋氨酸。前药还包含其中

碳酸酯、氨基甲酸酯、酰胺和烷基酯通过羰基碳前药侧链与式 (X) 的以上取代基共价地结合的化合物。

[0597] 药物组合物可由根据式 (X) 的化合物配制用于任何适当的施用途径, 包含例如口服、直肠、鼻腔、阴道、局部 (包含经皮、口腔、眼部和舌下)、肠胃外 (包含皮下、腹膜内、皮内、血管内 (例如静脉内)、肌肉内、脊柱、颅内、鞘内、眼内、眼周、眶内、滑膜内和腹膜内注射、脑池内注射以及任何其它类似的注射或输注技术)、吸入、吹入、输注或植入技术 (例如, 作为无菌可注射水性或非水性溶液或混悬剂)。

[0598] 在某些实施例中, 适合用于口服使用或肠胃外使用的形式的组合物是优选的。合适的口服形式包含例如片剂、糖锭剂、锭剂、水性或油性的混悬剂、可分散的散剂或颗粒剂、乳剂、硬胶囊剂或软胶囊剂, 或者糖浆剂或酏剂。对于静脉内、肌肉内、皮下或腹膜内施用, 一种或多种化合物可以与无菌水性溶液组合, 所述无菌水性溶液优选地与接受者的血液等渗。此类制剂可以通过以下方式制备: 将固体活性成分溶解在含有生理相容性物质如氯化钠或甘氨酸钠并具有与生理条件相容的缓冲pH的水中以产生水性溶液, 并且使得所述溶液无菌。制剂可以存在于单位剂量容器或多剂量容器 (如密封的安瓿或小瓶) 中。组分的实例描述于《马丁代尔大药典 (Martindale-The Extra Pharmacopoeia)》(伦敦英国医药出版社 (Pharmaceutical Press, London) 1993) 和《雷明顿: 药学科学与实践 (Remington: The Science and Practice of Pharmacy)》, 第21版, 2005, 利平科特·威廉姆斯和威尔金斯出版公司 (Lippincott Williams & Wilkins))。所有方法都包含使活性成分, 例如由式 (X) 定义的化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体、立体异构体、N-氧化物和/或前药与构成一种或多种辅助成分的载体结合的步骤。通常, 药物组合物是通过以下方式制备: 使活性成分, 例如由式 (X) 定义的化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体、立体异构体、N-氧化物和/或前药与液体载体或精细分散的固体载体或两者均匀且充分地结合, 并且然后, 如果必要的话, 将产物成形为所期望的制剂。在药物组合物中, 活性对象化合物以足以产生所期望效果的量包含在内。在一些实施例中, 本发明的方法包括施用包括式 (X) 化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体、立体异构体、N-氧化物和/或前药以及药学上可的载体、稀释剂和/或赋形剂的药物。

[0599] 在本说明书的上下文中, 术语“施用 (administering)”和所述术语的变型包含“施用 (administer)”和“施用 (administration)”包含通过任何适当的方式使本发明的化合物或组合物接触生物体或表面, 或将本发明的化合物或组合物施用、递送或提供给生物体或表面。

[0600] 为了抑制坏死性凋亡, 根据本发明的生物活性化合物的剂量可以在宽范围内变化并且可以根据个体需要进行调整。根据本发明的活性化合物通常以治疗有效量施用。每日剂量可以作为单剂量或多剂量施用。可与载体材料组合以产生单剂型的活性成分的量将取决于所治疗的受试者和特定的施用模式而变化。

[0601] 然而, 将理解, 针对任何特定受试者的具体剂量水平将取决于多种因素, 包含所采用的具体化合物的活性、受试者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食、施用时间、施用途径、以及排泄率、药物组合 (即用于治疗受试者的其它药物), 以及经受疗法的特定病症的严重程度。此类治疗可以根据需要经常施用, 并且被施用由治疗医师判断为必要的时间段。本领域技术人员将理解, 对于每个个体, 可能需要优化待施用的式 (X) 化合物的剂量方案或

治疗有效量。

[0602] 还将理解,治疗不同的病症可能需要不同的剂量。药剂的有效量是引起坏死性凋亡的统计学上显著减少的量。

[0603] 对于体外分析,坏死性凋亡抑制可通过用于测量TSQ诱导的坏死性凋亡的测定来确定,如本文定义的生物学试验中所定义。

[0604] 术语“治疗(treating)”、“治疗(treatment)”和“疗法(therapy)”在本文中用于是指治疗性疗法、预防性疗法和防止性疗法。因此,在本公开的上下文中,术语“治疗(treating)”涵盖治愈、缓解或减轻坏死性凋亡和/或相关疾病或其症状的严重程度。

[0605] “防止(Preventing)”或“防止(prevention)”意指防止坏死性凋亡的发生或如果在施用本发明的化合物或药物组合物之后发展坏死性凋亡,则减轻坏死性凋亡的严重程度。

[0606] “受试者”包含任何人或非人动物。因此,本发明的化合物除了可用于人类治疗之外,还可以用于哺乳动物的兽医治疗,哺乳动物包含伴侣动物和农场动物,如但不限于狗、猫、马、牛、羊和猪。

[0607] 术语“抑制”用于描述导致防止、减少或以其它方式缓解坏死性凋亡和/或MLKL功能的任何形式的抑制,包含完全和部分抑制。

[0608] 术语“降解”用于描述靶蛋白的任何程度的降解,其导致MLKL功能减弱,并且以其它方式导致坏死性凋亡的改善。在一些实施例中,本发明的化合物触发其结合的靶MLKL蛋白的基本上完全降解。因此,本文还描述了降解受试者的MLKL的方法,所述方法包括向受试者施用本发明的化合物。

[0609] 由于本发明的化合物包含基于WO 2021/253,095A1中描述的一系列MLKL抑制剂的MLKL结合部分-MLKL_i(通过引用完全并入本文),因此本发明化合物既可以抑制也可以降解MLKL,这可以增强对受试者坏死性凋亡的改善。

[0610] 本发明的化合物可以与如上文所描述的载体、稀释剂和/或赋形剂一起施用。

[0611] 本公开的方法可用于防止或治疗受试者的以下一种或多种疾病、一种或多种病状和/或一种或多种病症:

[0612] ●骨骼、关节、结缔组织和软骨疾病,如骨质疏松症、骨髓炎(包含慢性复发性多病灶性骨髓炎)、关节炎(包含例如骨关节炎、类风湿性关节炎和银屑病关节炎)、缺血性坏死、进行性骨化性纤维发育不良、佝偻病、库欣综合征;

[0613] ●肌肉疾病,如肌营养不良,例如像杜氏肌营养不良、强直性肌营养不良、肌病和肌肉衰弱;

[0614] ●皮肤疾病,如皮炎、湿疹、牛皮癣、衰老或甚至瘢痕改变;

[0615] ●心血管疾病,如心脏和/或血管缺血、心肌梗死、缺血性心脏病、慢性或急性充血性心力衰竭、心律失常、心房颤动、心室颤动、阵发性心动过速、充血性心脏衰竭、肥厚性心脏病、缺氧、低氧、由于用抗癌剂的疗法引起的副作用;

[0616] ●循环系统疾病,如动脉粥样硬化、动脉硬化和外周血管疾病、中风包含脑血管中风、动脉瘤;

[0617] ●血液系统和血管疾病,如:贫血、再生障碍性贫血、血管淀粉样变性、出血、镰状细胞病、红细胞分裂综合征、中性粒细胞减少、白细胞减少、髓质发育不全、全血细胞减少症

(pantocytopenia)、血小板减少、血友病；

[0618] ●肺病,包含肺炎、哮喘;肺部阻塞性慢性疾病,例如像慢性阻塞性肺疾病(COPD)、慢性支气管炎和肺气肿;

[0619] ●胃肠道疾病,如溃疡;炎性肠病(IBM),包含克罗恩病、溃疡性结肠炎;

[0620] ●肝病,例如像肝炎特别是病毒来源或具有其它感染原作为病原体的肝炎、自身免疫性肝炎、暴发性肝炎、炎性肝炎、某些遗传性代谢障碍、威尔逊氏病、肝硬化、非酒精性脂肪性肝病(NAFLD),包含非酒精性肝性脂肪变性和/或非酒精性脂肪性肝炎(NASH),由于毒素和药物引起的肝病,如药物诱导的肝损伤、乙醇(或酒精)诱导的肝病;

[0621] ●胰腺疾病,例如像急性或慢性胰腺炎;

[0622] ●代谢疾病,如糖尿病,包含糖尿病、糖尿病前期和尿崩症;甲状腺炎;

[0623] ●肾病,如急性肾病(如急性肾损伤(AKI),包含缺血再灌注损伤(IRI))或肾小球肾炎;

[0624] ●病毒和细菌感染,如败血症;

[0625] ●由化学品、毒素或药物引起的严重中毒;

[0626] ●与获得性免疫缺陷综合征(AIDS)相关的退行性疾病;

[0627] ●与衰老相关的病症,如加速衰老综合征;

[0628] ●炎症性疾病,如末端回肠炎包含克罗恩病、类风湿性多发性关节炎、TNF诱导的全身炎症综合征;

[0629] ●自身免疫疾病,如红斑狼疮(包含系统性红斑狼疮)、抗裂RIPK1诱导的自身炎症(CRIA)综合征;

[0630] ●牙科疾病,如导致组织退化的疾病例如像牙周炎;

[0631] ●眼科疾病或病症,包含糖尿病视网膜病变、青光眼、黄斑变性、视网膜变性、视网膜色素变性、视网膜裂孔或撕裂、视网膜脱离、视网膜缺血、与创伤相关的急性视网膜病、炎性变性、术后并发症、药物性视网膜病变、白内障、视锥细胞变性;

[0632] ●听音道病症,如由抗生素引起的耳硬化和耳聋;

[0633] ●缺血再灌注损伤,包含视网膜缺血再灌注损伤;

[0634] ●神经元丢失,包含阿尔茨海默病和神经退行性疾病如肌萎缩性侧索硬化(ALS;也称为运动神经元疾病(MND)和夏科氏(Charcot)疾病);

[0635] ●与线粒体相关的疾病(线粒体病理学),如弗里德里希共济失调、先天性肌营养不良伴结构性线粒体异常、某些肌病(MELAS综合征、MERFF综合征、皮尔逊综合征)、MIDD(线粒体糖尿病和耳聋)综合征、沃尔弗拉姆综合征、肌张力障碍;

[0636] ●癌症和转移,包含但不限于肺和支气管癌,包含非小细胞肺癌(NSCLC)、鳞状肺癌、细支气管肺泡癌(BAC)、肺腺癌和小细胞肺癌(SCLC);前列腺癌,包含雄激素依赖性和雄激素非依赖性前列腺癌;乳腺癌,包含转移性乳腺癌;胰腺癌;结肠和直肠癌;甲状腺癌;肝和肝内胆管癌;肝细胞癌;胃癌;子宫内膜癌;黑色素瘤;肾癌、肾盂癌、膀胱癌、子宫体癌和子宫颈癌;卵巢癌,包含进行性上皮或原发性腹膜癌;多发性骨髓瘤;食管癌,包含食管鳞状细胞癌和腺癌;急性骨髓性白血病(AML);慢性骨髓性白血病(CML),包含加速CML和CML急变期(CML-BP);淋巴细胞性白血病;骨髓性白血病;急性淋巴细胞白血病(ALL);慢性淋巴细胞白血病(CLL);霍奇金病(HD);非霍奇金淋巴瘤(NHL),包含滤泡性淋巴瘤和套细胞淋巴瘤;B

细胞淋巴瘤,包含弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL);T细胞淋巴瘤;多发性骨髓瘤(MM);淀粉样变;瓦尔登斯特罗姆巨球蛋白血症;骨髓增生异常综合征(MDS),包含难治性贫血(RA)、难治性贫血伴环状铁幼粒细胞增多(RARS)、(难治性贫血伴母细胞增多(RAEB)和转化中的RAEB(RAEB-T);和骨髓增生综合征;脑癌,包含胶质瘤/胶质母细胞瘤、间变性少突胶质细胞瘤和成人间变性星形细胞瘤;神经内分泌癌,包含转移性神经内分泌肿瘤;头颈癌,包含例如头颈部鳞状细胞癌和鼻咽癌;口腔癌、咽癌和小肠癌;骨癌;软组织肉瘤;以及绒毛结肠腺瘤;以及

[0637] ●中枢神经系统(CNS)疾病,如多发性硬化(MS)。

[0638] 在一些实施例中,本公开的方法可用于治疗和/或防止本文公开的任何一种或多种疾病、病状和/或病症。例如,在一些实施例中,提供了用于治疗和/或防止以下任何一种或多种的方法:视网膜缺血再灌注损伤、慢性复发性多病灶性骨髓炎、再生障碍性贫血、CRIA、乙醇诱导的肝病、NASH、炎性肝炎、急性肾损伤、IRI、多发性硬化、肌萎缩性侧索硬化、阿尔茨海默病、中风、系统性红斑狼疮、心肌梗死、糖尿病、克罗恩病、炎性肠病和COPD,包括向有需要的受试者施用有效量的本发明的化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体和/或前药。

[0639] 这些方法还可用于保护细胞、组织和/或移植器官,无论是在移植之前、期间(移除、运输和/或再植入)或之后。

[0640] 在一些实施例中,本发明的化合物可以与另外的活性药物成分(API)组合施用。API可以是适合用于治疗与坏死性凋亡相关的任何疾病、病状和/或病症的任何成分,如本文所描述的那些。本发明的化合物可以与本文所描述的任何药物组合物中的另外API共同配制,或者本发明的化合物可以以同时、顺序或单独的方式施用。同时施用包含与其它API同时施用本发明的化合物,无论是共同配制的还是通过相同或不同途径施用的单独剂型。顺序施用包含根据决定的剂量方案,通过相同或不同途径施用本发明的化合物和其它API,如在其它的约0.5、1、2、3、4、5或6小时内。当顺序施用,本发明的化合物可在施用其它API之前或之后施用。单独施用包含根据彼此独立的方案(可以相同或不同)并通过适合于任一活性的任何途径施用本发明的化合物和其它API。

[0641] 这些方法可包括以任何药学上可接受的形式施用式(X)化合物。在一些实施例中,式(X)化合物以药学上可接受的盐、溶剂化物、N-氧化物、多晶型物、互变异构体或前药的形式,或这些形式以任何比率的组合提供。

[0642] 这些方法还可包括将包含式(X)化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、N-氧化物、多晶型物、互变异构体或前药的药物组合物施用给有需要的受试者。药物组合物可包括本文所描述的任何药学上可接受的载体、稀释剂和/或赋形剂。

[0643] 如本文定义的式(X)化合物、或其药学上可接受的盐或前药可通过任何合适的方式施用,例如,口服、直肠、鼻腔、阴道、局部(包含口腔和舌下)、肠胃外如通过皮下、腹膜内、静脉内、肌肉内或脑池内注射、吸入、吹入、输注或植入技术(例如,作为无菌可注射水性或非水性溶液或混悬剂)。

[0644] 本发明的化合物可以作为药物组合物提供,包含用于口服、直肠、鼻腔、局部(包含口腔和舌下)、肠胃外施用(包含肌肉内、腹膜内、皮下和静脉内)的那些,或以适合于通过吸入或吹入施用的形式。因此,式(X)化合物、或其药学上可接受的盐或前药与常规的辅助剂、

载体或稀释剂一起可以制成药物组合物和其单位剂量的形式,并且以这种形式可以作为固体,如片剂或填充胶囊,或液体,如溶液、悬浮液、乳剂、酞剂或填充有其的胶囊使用,全部用于口服使用,或以用于肠胃外(包含皮下)使用的无菌可注射溶液的形式。

[0645] 还提供了一种成套试剂盒,其以分开的部分包括:

[0646] ●式(X)化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、N-氧化物、多晶型物、互变异构体或前药;以及

[0647] ●其在本发明的任何方法中的使用说明书。

[0648] 本文所描述的化合物、组合物、试剂盒和方法通过以下说明性和非限制性实例描述。

[0649] 实例

[0650] 化学

[0651] 合成

[0652] 本发明的化合物(包含其盐)可以使用已知的有机合成技术制备并且可以根据多种可能的合成路线中的任一种合成。

[0653] 用于制备本发明的化合物的反应可以在合适的溶剂中进行,这些溶剂可以由有机合成领域的技术人员容易地选择。合适的溶剂与起始材料(反应物)、中间体或产物在进行反应的温度,例如,可以在溶剂的冻结温度至溶剂的沸腾温度的范围内的温度下可以是基本上非反应性的。给定反应可以在一种溶剂或多于一种溶剂的混合物中进行。取决于特定反应步骤,用于特定反应步骤的合适溶剂可以由技术人员选择。

[0654] 本发明化合物的制备可以涉及不同化学基团的保护和脱保护。保护和脱保护的需要以及适当的保护基团的选择可以由本领域技术人员容易地确定。保护基团的化学可以例如在T.W.Greene和P.G.M.Wuts,《有机合成中的保护基团(Protective Groups in Organic Synthesis)》,第3版,威利父子出版公司(Wiley&Sons, Inc.),纽约(New York)(1999)中找到,所述文献通过引用整体并入本文。

[0655] 可以根据本领域已知的任何合适的方法来监测反应。例如,可以通过光谱手段,如核磁共振光谱法(例如, ^1H 或 ^{13}C)、红外光谱法、分光光度法(例如,UV-可见)或质谱法或通过色谱法,如高效液相色谱法(HPLC)或薄层色谱法来监测产物形成。

[0656] 如本文所使用的,表达“环境温度”、“室温”、“RT”和“r.t.”是本领域所理解的,并且通常是指温度,例如,反应温度,即进行反应的房间的大致温度,例如,约 20°C 至约 30°C 的温度。

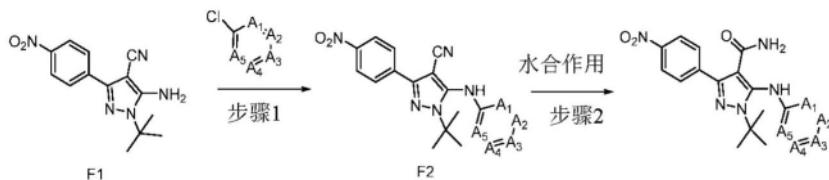
[0657] 本发明的化合物可以根据文献中已知的许多制备路线制备。用于制备本发明的化合物的实例合成方法在下面的方案中提供。

[0658] 化学概述

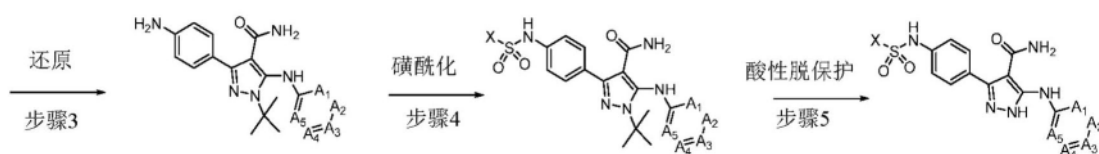
[0659] 方案1示出了本发明的氨基吡唑并甲酰胺化合物的一般合成。氨基吡唑并腈(F1),其可以通过本领域技术人员已知的路线制备,可通过在存在如三(二亚苺基丙酮)二钯(0)或乙酸钯(II)等钯和如Xantphos等配体与如碳酸铯等碱的情况下,在如1,4-二噁烷或二甘醇二甲醚等溶剂中,在如 65°C 等高温下或在如 150°C 等微波反应下用卤代杂芳烃处理而转化为N-杂芳基氨基吡唑并腈F2(步骤1)。腈基可以转化为伯酰胺在存在如加法尔-帕金斯催化剂等试剂的情况下,在如1,4-二噁烷和水等溶剂中在如 100°C 等高温下,或用30%过氧化

氢水溶液与氢氧化钠水溶液在如二甲基亚砜等极性溶剂和如乙醇等质子溶剂中在如100℃等高温下进行(步骤2)。硝基取代基可以在存在氯化铵水溶液的情况下,在如甲醇等质子溶剂中,在存在锌粉的情况下在室温下还原为苯胺(步骤3)。苯胺随后可以在存在如吡啶或三乙胺等胺碱的情况下在如二氯甲烷或氯仿等氯化溶剂或纯的溶剂中在室温下用适当的磺酰氯转化为磺酰胺(步骤4)。本发明的化合物可通过在室温下用酸如三氟乙酸在溶剂如二氯甲烷中进行酸性脱保护而获得。

[0660] 方案1

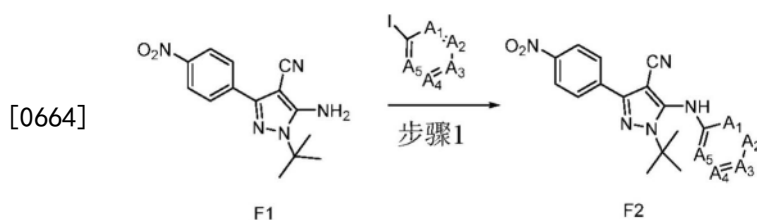


[0661]



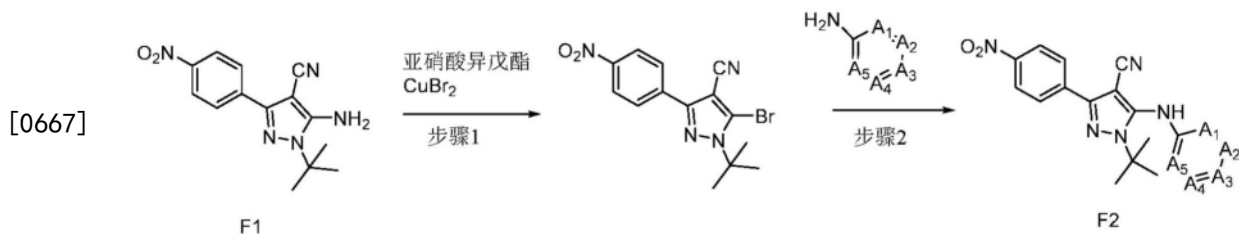
[0662] 可替代地,化合物F2可通过在存在如Xantphos等配体与如碳酸铯等碱的情况下,在如1,4-二噁烷等溶剂中在如65℃等高温下用如乙酸钯等钯物质处理由碘杂芳烃(其中A1和A5是CH的实例)制备。

[0663] 方案2



[0665] 可替代地,化合物F2可通过在存在如溴化铜(II)等铜物质的情况下,在如乙腈等极性溶剂中在室温下用如亚硝酸异戊酯等试剂处理由F1制备(步骤1)。溴吡唑可通过在存在如Xantphos等配体与如碳酸铯等碱的情况下,在如1,4-二噁烷等溶剂中在如65℃等高温下用如三(二亚苄基丙酮)二钯(0)等钯物质处理而用芳基胺转化为F2。

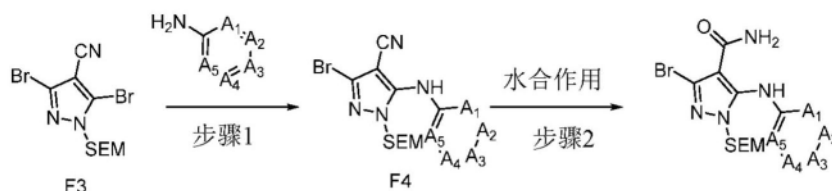
[0666] 方案3



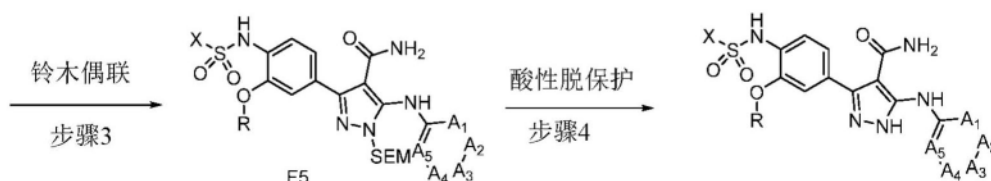
[0668] 方案4示出了本发明的氨基吡唑并甲酰胺化合物的替代一般合成。二溴吡唑(F3),其可通过本领域技术人员已知的路线制备,可在存在如三(二亚苄基丙酮)二钯(0)等钯催化剂、如Xantphos等膦配体、如碳酸铯等碱的情况下,在如1,4-二噁烷等非极性溶剂中在如65℃等高温下转化为N-杂芳基溴吡唑并腈F4(步骤1)。腈基转化为伯酰胺可在存在如加法

尔-帕金斯催化剂等试剂的情况下,在如1,4-二噁烷和水等溶剂中在如100℃等高温下,或用30%过氧化氢水溶液与氢氧化钠水溶液在如二甲基亚砜等极性溶剂和如乙醇等质子溶剂中在如100℃等高温下进行(步骤2)。随后的偶联反应可在存在如[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)或乙酸钯(II)等钯催化剂与如SPhos等配体和如碳酸钠或碳酸钾等碱的情况下,在如混合物1,4-二噁烷和水或乙腈和水等溶剂中在如100℃等高温下或在微波辐射下在如100℃等高温下进行以提供F5(步骤3)。在如三氟乙酸等酸性条件下,在如二氯甲烷等溶剂中或在室温下使用氯化氢水溶液,可以去除SEM保护基团以提供本发明的化合物。

[0669] 方案4

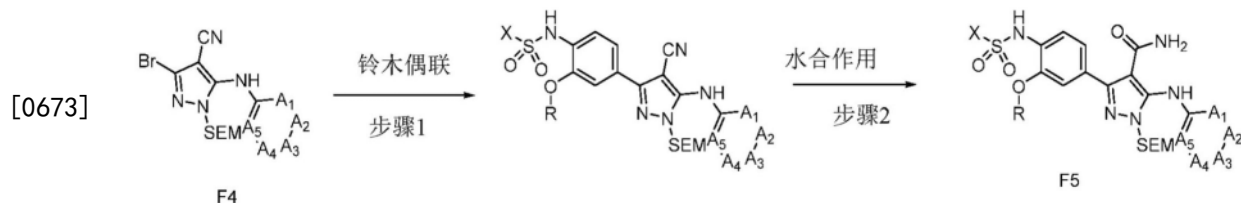


[0670]



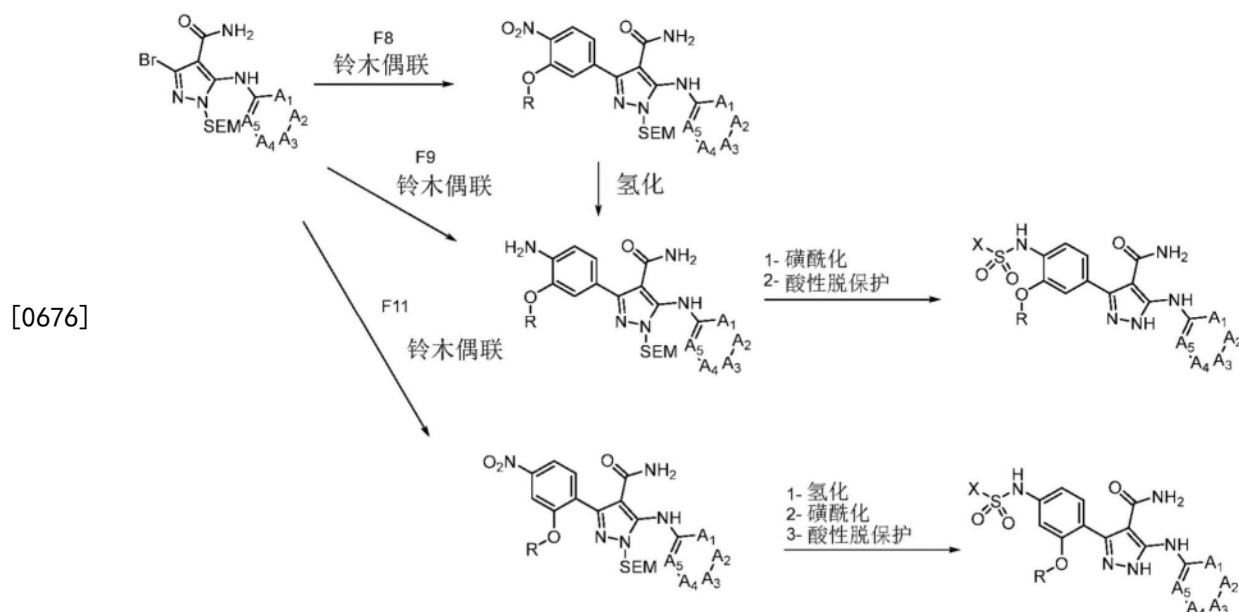
[0671] 可替代地(方案5),方案4中的步骤2和步骤3可以按照与方案4所描绘相同的描述相互转换以由F4提供F5。

[0672] 方案5



[0674] 可替代地,铃木交叉偶联反应(Suzuki cross coupling reaction)可以在先前所描述的反应之后用硼酸酯F8、F9或F11进行(方案6)。

[0675] 方案6



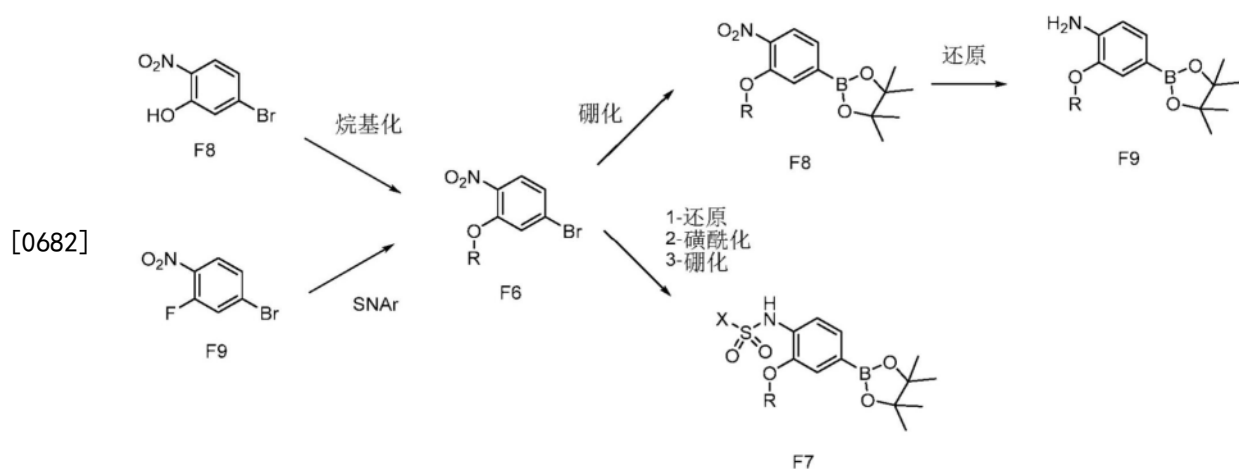
[0677] 方案7总结了溴芳基F6和硼酸酯F7、F8、F9和F11的制备,它们可以由F6或F10获得。

[0678] F7可在存在双(频哪醇)二硼和如[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]-二氯钯(II)等钯物质和如乙酸钾等碱的情况下,在如1,4-二噁烷等溶剂中在如100℃等高温下在以上先前所描述的确基还原和磺酰化反应以及硼基化反应后获得。F8可通过先前所描述的硼基化反应由F6获得并且F9可通过先前所描述的确基还原由F8制备。

[0679] F11可通过先前所描述的硼基化反应由F10获得并且F10可通过在室温或如70℃等高温下在如THF或甲苯等溶剂中与PPh₃、DIAD或DEAD的光延反应(Mitsunobu reaction)由苯酚和所期望的醇获得。

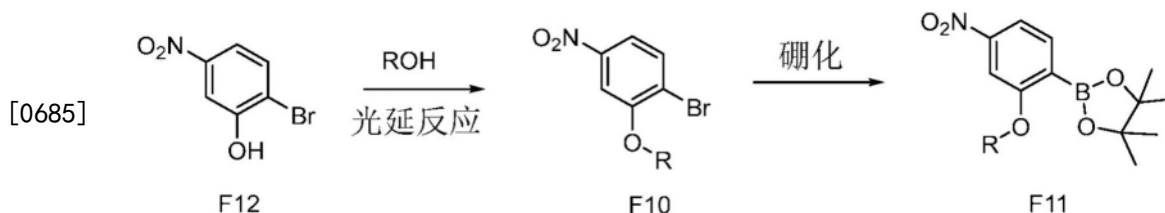
[0680] F6可通过在存在如碳酸钾等碱的情况下,在如乙腈等溶剂中用对应的卤代烷基或卤代甲基(杂)芳基对经取代的苯酚F8进行烷基化,或通过在存在如氢化钠等强碱的情况下,在如N,N-二甲基甲酰胺或四氢呋喃等极性溶剂中用对应的醇/(杂)芳醇对氟硝基芳烃F9进行亲核取代来获得。

[0681] 方案7



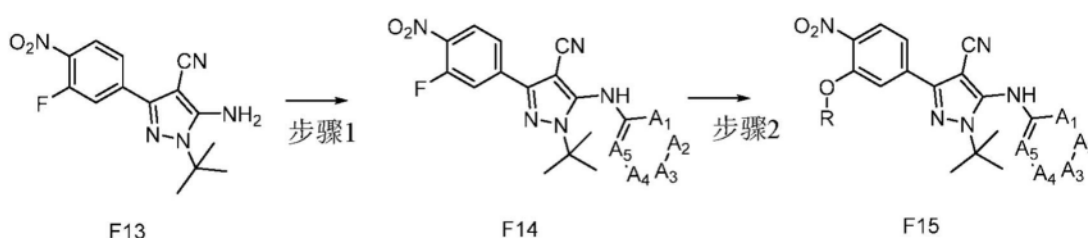
[0683] 方案8总结了F10和F11的合成。F10可通过在存在如碳酸钾等碱的情况下,在如乙腈等溶剂中用对应的卤代烷基或卤代甲基(杂)芳基对经取代的苯酚F12进行烷基化来获得,并且F11可通过已描述的F10的硼基化反应来获得。

[0684] 方案8



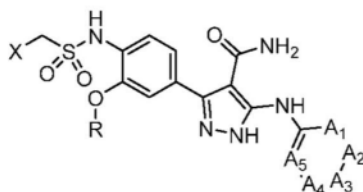
[0686] 方案9示出了三取代的苯基衍生物合成的替代路线。化合物F13,其可通过本领域技术人员已知的路线制备,可如上所描述转化为N-(杂)芳基吡唑并腈F14(步骤1)。在存在醇/(杂)芳醇与如氢化钠等强碱的情况下,在如N,N-二甲基甲酰胺或四氢呋喃等极性溶剂中置换氟芳基F14可提供F15,其然后可按照下面所描述的路线(步骤3-6)被取代为本发明的化合物。

[0687] 方案9



[0688]

1-水合作用
2-还原
3-磺酰化
4-脱保护
 $\xrightarrow{\text{步骤3-6}}$



[0689] 一般化学方法

[0690] 定义:

[0691] AcCl (乙酰氯);

[0692] Ac₂O (乙酸酐);

[0693] AcOH (乙酸);

[0694] atm (大气);

[0695] B₂pin₂ (双(频哪醇合)二硼);

[0696] BINAP (2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘基);

[0697] BnBr (苄基溴);

[0698] Boc₂O (二碳酸二叔丁酯);

[0699] c-Hex (环己烷);

[0700] C₆H₁₉O₃P₃Pt (二甲基亚磷酸盐;二甲基亚磷酸;铂(2+)-加法尔-帕金斯催化剂);[0701] CDCl₃ (氘代氯仿);[0702] CD₃OD (氘代甲醇);[0703] CHCl₃ (氯仿);[0704] Cs₂CO₃ (碳酸铯);

- [0705] CsF (氟化铯);
- [0706] conc. (浓缩);
- [0707] d (天);
- [0708] DAST (二乙基氨基三氟化硫);
- [0709] dba (二亚苄基丙酮);
- [0710] DCM (二氯甲烷);
- [0711] DEAD (偶氮二甲酸二乙酯);
- [0712] DIAD (偶氮二甲酸二异丙酯);
- [0713] DIPEA (N,N-二异丙基乙胺);
- [0714] DMAP (4-二甲基氨基吡啶);
- [0715] DME (1,2-二甲氧基乙烷);
- [0716] DMF (N,N-二甲基甲酰胺);
- [0717] DMSO (二甲基亚砷);
- [0718] DMSO-d₆ (氘代二甲基亚砷);
- [0719] EDCI (1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺);
- [0720] eq (当量);
- [0721] ES-API (电喷雾大气压电离);
- [0722] Et₃N (三乙胺);
- [0723] Et₂O (二乙醚);
- [0724] EtOAc (乙酸乙酯);
- [0725] EtOH (乙醇);
- [0726] EtSO₂Cl (乙磺酰氯);
- [0727] g (克);
- [0728] h (小时);
- [0729] H₂ (氢);
- [0730] H₂O₂ (过氧化氢);
- [0731] 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);
- [0732] HCl (盐酸/氯化氢);
- [0733] HOBT (羟基苯并三唑);
- [0734] ¹H NMR (质子核磁共振);
- [0735] Hz (赫兹);
- [0736] i-PrOH (异丙醇);
- [0737] KF (氟化钾);
- [0738] KI (碘化钾);
- [0739] L (升);
- [0740] LCMS (液相色谱法-质谱法);
- [0741] LiHMDS (双(三甲基硅基)胺基锂);
- [0742] M (摩尔);

- [0743] MeCN (乙腈);
- [0744] Me₂NH (二甲胺);
- [0745] MeOH (甲醇);
- [0746] MeOD-d₄ (氘代甲醇);
- [0747] mg (毫克);
- [0748] MHz (兆赫);
- [0749] min (分钟);
- [0750] mL (毫升);
- [0751] mmol (毫摩尔);
- [0752] MsCl (甲磺酰氯);
- [0753] n-BuLi (正丁基锂);
- [0754] NaH (氢化钠);
- [0755] NaHCO₃ (碳酸氢钠);
- [0756] NaOEt (乙醇钠);
- [0757] NaOH (氢氧化钠);
- [0758] NaOMe (甲醇钠);
- [0759] Na₂SO₄ (硫酸钠);
- [0760] NBS (N-溴代琥珀酰亚胺);
- [0761] NIS (N-碘琥珀酰亚胺);
- [0762] NH₄Cl (氯化铵);
- [0763] NMP (N-甲基-2-吡咯烷酮);
- [0764] Pd/C (活性炭上的钯);
- [0765] Pd₂(dba)₃ (三(二亚苺基丙酮)二钯(0));
- [0766] Pd(dppf)Cl₂ • CH₂Cl₂ ([1,1'-双(二苺基膦基)二茂铁]二氯钯(II), 与DCM络合);
- [0767] Pd(OH)₂ (碳上的氢氧化钯(II)-皮尔曼催化剂);
- [0768] PE (石油醚);
- [0769] prep-HPLC (制备型高效液相色谱法);
- [0770] prep-TLC (制备型薄层色谱法);
- [0771] ppm (百万分之份数);
- [0772] psi (磅每平方英寸);
- [0773] p-TSA (对苺苯磺酸);
- [0774] quant. (定量产率)
- [0775] RT (室温);
- [0776] SEMCl (2-(三苺基苺硅烷基)乙氧基苺基氯);
- [0777] SPhos (2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苺);
- [0778] TBAF (四正丁基氟化铵);
- [0779] t-BuNHNH₂•HCl (叔丁基肼盐酸盐);
- [0780] TFA (三氟乙酸);
- [0781] THF (四氢呋喃);

[0782] TLC (薄层色谱法);

[0783] v/v (体积/体积);

[0784] Xantphos (9,9-二甲基-4,5-双(二-叔丁基膦基)氧杂蒽);

[0785] LCMS方法

[0786] 使用以下方法进行电喷雾质谱法(MS);

[0787] 方法A(5分钟):LC模型:安捷伦1200(泵类型:二元泵,检测器类型:DAD)MS模型:安捷伦G6110A四极杆。柱:Xbridge-C18,2.5 μ m,2.1x 30mm,柱温:30 $^{\circ}$ C。波长采集:214nm,254nm。流动相:A:0.07% HCOOH水溶液,B:MeOH。运行时间:5min。MS:离子源:ES+(或ES-)。MS范围:50-900m/z。碎裂电压:60。干燥气流:10L/min。雾化器压力:35psi。干燥气体温度:350 $^{\circ}$ C。V毛细管:3.5kV。

[0788] 方法B(3.5分钟):LC模型:安捷伦1200(泵类型:二元泵,检测器类型:DAD)MS模型:安捷伦G6110A四极杆。柱:Xbridge-C18,2.5 μ m,2.1x 30mm,柱温:30 $^{\circ}$ C。波长采集:214nm,254nm。流动相:A:0.07% HCOOH水溶液,B:MeOH。运行时间:5min。MS:离子源:ES+(或ES-)。MS范围:50-900m/z。碎裂电压:60。干燥气流:10L/min。雾化器压力:35psi。干燥气体温度:350 $^{\circ}$ C。V毛细管:3.5kV。

[0789] 方法C(4分钟):安捷伦LCMS系统由安捷伦G6120B质量检测器、1260Infinity G1312B二元泵、1260Infinity G1367E HiPALS自动进样器和1260Infinity G4212B二极管阵列检测器构成。LCMS的条件如下:柱,Poroshell 120EC-C18,2.1x 50mm,2.7 μ m,在30 $^{\circ}$ C下;注射体积,2 μ L;梯度,在3min内为5-100% B,(溶剂A:水/0.1%甲酸;溶剂B:AcCN/0.1%甲酸);流速,1.0mL/min;检测,214和254nm;采集时间,4.1min;离子源:单四极;离子模式:API-ES;干燥气体温度:350 $^{\circ}$ C;毛细管电压:4.0kV;扫描范围100-1000;步长:0.1。

[0790] 方法D:(8分钟)LC模型:沃特世2695联盟,泵:四元泵,检测器:2996光电二极管阵列检测器,MS模型:Micromass ZQ LC:柱:Xbridge-C18,3.5 μ m,2.1x 50mm,柱温:20 $^{\circ}$ C。波长采集:214nm,254nm。流动相:A:0.05% HCOOH水溶液,B:CAN运行时间:8min MS:离子源:ES+(或ES-)MS范围:100-1000m/z毛细管:3kv锥孔:40V萃取器:3V干燥气流:800升/小时锥孔:50升/小时去溶剂化温度:500 $^{\circ}$ C源温度:120 $^{\circ}$ C。

[0791] 方法E(5分钟):LC模型:方法A 1200(泵类型:二元泵,检测器类型:DAD)MS模型:方法A G6110A四极杆。柱:Xbridge-C18,2.5 μ m,2.1x 30mm,柱温:30 $^{\circ}$ C。波长采集:214nm,254nm。流动相:A:0.07% HCOOH水溶液,B:MeOH。运行时间:5min。MS:离子源:ES+(或ES-)。MS范围:50-900m/z。碎裂电压:60。干燥气流:10L/min。雾化器压力:35psi。干燥气体温度:350 $^{\circ}$ C。V毛细管:3.5kV。

[0792] 方法F:质量检测器:安捷伦G6120B MSD泵:1260Infinity G1312B二元泵自动进样器:1260Infinity G1367E HiPALS检测器:1260Infinity G4212B DAD柱:Poroshell120EC-C18,2.1x 30mm 2.7微米柱温度:30 $^{\circ}$ C注射体积:2 μ L流速:1.0ml/min溶剂A:含0.1%甲酸的水溶剂B:含0.1%甲酸的乙腈梯度:在3.8min内为5-100% B采集时间:4.1min检测:254nm和254nm离子源:单四极杆离子模式:API-ES干燥气体温度:350 $^{\circ}$ C毛细管电压(V):4000(正)毛细管电压(V):4000(负)扫描范围:100-1000步长0.1秒

[0793] 方法G:安捷伦,质量检测器:安捷伦G6120B MSD,泵1260Infinity G1312B二元泵,自动进样器:1260Infinity G1367E HiPALS,检测器:1260Infinity G4212B DAD。LC条件:

柱:Poroshell 120EC-C18, 2.1x 30mm 2.7微米,柱温度:30℃,注射体积:1μL,流速:1.0ml/min,溶剂A:含0.1%甲酸的水,溶剂B:含0.1%甲酸的乙腈,梯度:在3.8min内为5-100% B,采集时间:4.1min,检测:214和254nm。MS条件:离子源:单四极杆,离子模式:API-ES,干燥气体温度:350℃,毛细管电压(V):4000(正),毛细管电压(V):4000(负),扫描范围:100-1000,步长:0.1sec。

[0794] 方法H:安捷伦高MW,质量检测器:安捷伦G6120B MSD,泵1260Infinity G1312B二元泵,自动进样器:1260Infinity G1367E HiPALS,检测器:1260Infinity G4212B DAD。LC条件:柱:Poroshell 120EC-C18, 2.1x 30mm 2.7微米,柱温度:30℃,注射体积:1μL,流速:1.0ml/min,溶剂A:含0.1%甲酸的水,溶剂B:含0.1%甲酸的乙腈,梯度:在3.8min内为5-100% B,采集时间:4.1min,检测:214和254nm。MS条件:离子源:单四极杆,离子模式:API-ES,干燥气体温度:350℃,毛细管电压(V):4000(正),毛细管电压(V):4000(负),扫描范围:100-2000,步长:0.1sec。

[0795] 方法I:沃特世,沃特世ZQ 3100-质量检测器,沃特世2545-泵,沃特世SF0系统流体管理器,沃特世2996二极管阵列检测器,沃特世2767样品管理器。LC条件:反相HPLC分析,柱:Xbridge TM C18 5μm 4.6x 100mm,注射体积10μL,溶剂A:含0.1%甲酸的水,溶剂B:含0.1%甲酸的乙腈,梯度:在8min内为10-100% B,流速:1.5ml/min,检测:100-600nm。MS条件:离子源:单四极杆,离子模式:ES正,源温度:150℃,去溶剂化温度:350℃,检测:离子计数,毛细管(KV)-3.00,锥孔(V):30,萃取器(V):3,RF透镜(V):0.1,扫描范围:100-1000Amu,扫描时间:0.5秒,采集时间:10min,气体流量:去溶剂化升/小时-650,锥孔升/小时-100。

[0796] 制备型HPLC

[0797] 方法A:仪器类型:VARIAN 940LC。泵类型:二元泵。检测器类型:PDA。LC条件:柱:沃特世SunFire prep C18 OBD, 5μm, 19x 100mm。采集波长:214nm, 254nm。流动相:A:0.07% TFA水溶液, B:MeOH。

[0798] 除非另有说明,制备型HPLC根据方法A进行。

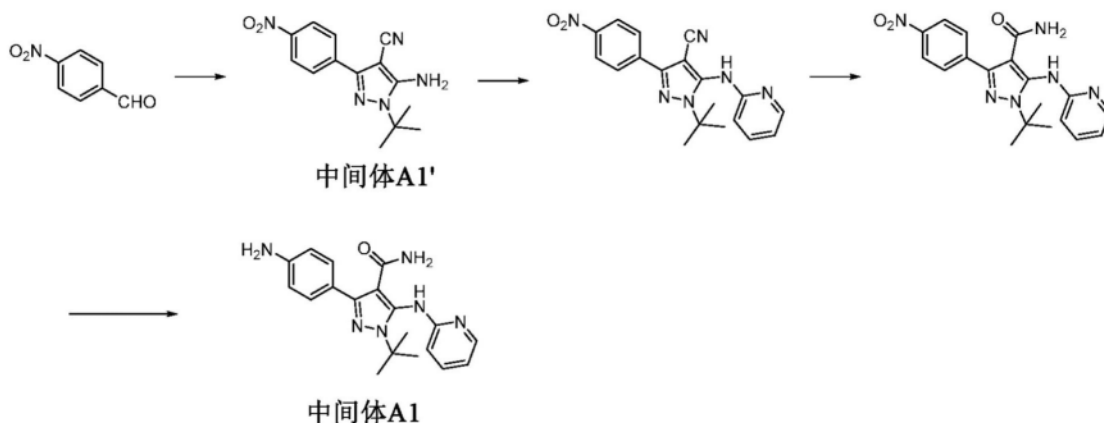
[0799] 方法B:沃特世ZQ 3100-质量检测器,沃特世2545-泵,沃特世SF0系统流体管理器,沃特世2996二极管阵列检测器,沃特世2767样品管理器。LC条件:反相HPLC分析,柱:Xbridge TM prep C18 OBD 5μm 19x 100mm,溶剂A:含0.1%甲酸的水,溶剂B:含0.1%甲酸的乙腈,梯度:可变,流速:20ml/min,检测:100-600nm。MS条件:离子源:单四极杆,离子模式:ES正,源温度:150℃,去溶剂化温度:350℃,检测:离子计数,毛细管(KV)-3.00,锥孔(V):30,萃取器(V):3,RF透镜(V):0.1,扫描范围:100-1000Amu,扫描时间:0.5秒,采集时间:20min,气体流量:去溶剂化升/小时-650,锥孔升/小时-100。

[0800] NMR

[0801] 按照说明,在Bruker Avance DRX 300仪器上在300.13MHz或Bruker 400MHz下记录¹H核的核磁共振波谱。按照说明在氘代溶剂中记录样品,并在25℃下采集数据。化学位移在δ标度上以ppm报告并参考适当的溶剂峰。在报告波谱数据时,使用了以下缩写:s,单峰;br s,宽单峰;d,双峰;t,三重峰;q,四重峰;m,多重峰。

[0802] 常见中间体的合成

[0803] 中间体A1:3-(4-氨基苯基)-1-(叔丁基)-5-(吡啶-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺



[0804]

[0805] 步骤1: 中间体A1': 5-氨基-1-(叔丁基)-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-甲腈

[0806] 将4-硝基苯甲醛(100g, 0.66mol)和t-BuNHNH₂·HCl(90.7g, 0.73mol)于DMF(500mL)中的混合物在RT下搅拌过夜。将反应混合物冷却至0℃并缓慢添加NBS(129.6g, 0.73mol)。将所得混合物在0℃下搅拌5h, 并且然后将丙二腈(52.5g, 0.79mol)和NaOEt(112.7g, 1.66mol)于EtOH(300mL)中的溶液在30min时间段内在0℃下缓慢添加。将混合物在RT下搅拌16h, 然后在H₂O(3L)与EtOAc(3L)之间分配。将水层用EtOAc(2x 3L)萃取, 并将合并的有机层用盐水洗涤, 干燥(Na₂SO₄), 并在减压下浓缩。将粗残留物通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc, 5:1)纯化, 以得到呈黄色固体的中间体A1'(58g, 31%)。LCMS(方法A): 1.93min; m/z: 286.1[M+H]⁺。

[0807] 步骤2: 1-(叔丁基)-3-(4-硝基苯基)-5-(吡啶-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲腈

[0808] 向5-氨基-1-(叔丁基)-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-甲腈(13g, 45.6mmol)于二甘醇二甲醚(200mL)中的溶液中添加2-溴吡啶(7.6g, 47.8mmol)、Pd(OAc)₂(614mg, 2.73mmol)、Xantphos(1.6g, 2.73mmol)和Cs₂CO₃(37.1g, 114mmol), 并将混合物在150℃下在N₂下搅拌8h。将反应混合物通过硅藻土过滤, 并将滤饼用MeOH洗涤。将滤液在减压下浓缩, 并将粗残留物通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc, 5:1)纯化, 以得到呈黄色固体的标题产物(7.0g, 42%)。LCMS(方法A): 2.91min; m/z: 363.2[M+H]⁺。

[0809] 步骤3: 1-(叔丁基)-3-(4-硝基苯基)-5-(吡啶-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[0810] 向1-(叔丁基)-3-(4-硝基苯基)-5-(吡啶-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲腈(11g, 30.3mmol)于DMSO(35mL)和EtOH(130mL)中的溶液中添加30%H₂O₂水溶液(35mL)和5%NaOH水溶液(0.3mL), 并将混合物在80℃下搅拌2h。将反应混合物在减压下浓缩, 并将残留物用水稀释, 以形成黄色悬浮液。将固体通过过滤收集并在减压下干燥, 以得到呈黄色固体的标题产物(10.5g, 90%)。LCMS(方法A): 2.65min; m/z: 381.1[M+H]⁺。

[0811] 步骤4: 3-(4-氨基苯基)-1-(叔丁基)-5-(吡啶-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[0812] 向1-(叔丁基)-3-(4-硝基苯基)-5-(吡啶-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(10g, 26.3mmol)于MeOH(200mL)中的溶液中添加饱和NH₄Cl水溶液(100mL)和Zn粉(8.6g, 131.5mmol), 并将混合物在40℃下搅拌2h。将反应混合物通过硅藻土过滤, 并将滤饼用MeOH洗涤。将滤液在减压下浓缩, 并用H₂O稀释, 然后用饱和Na₂CO₃水溶液碱化至pH为10。将混合物用DCM(3x 100mL)萃取, 并将合并的有机物用盐水洗涤, 干燥(Na₂SO₄), 并在减压下浓缩, 以得到呈黄色固体的标题产物(8.0g, 75%)。LCMS(方法A): 0.53min; m/z: 351.1[M+H]⁺。

[0813] 以下中间体(表1)针对3-(4-氨基苯基)-1-(叔丁基)-5-(吡啶-2-基氨基)-1H-吡

唑-4-甲酰胺 (中间体A1) 的合成所描述的,类似地由5-氨基-1-(叔丁基)-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-甲腈

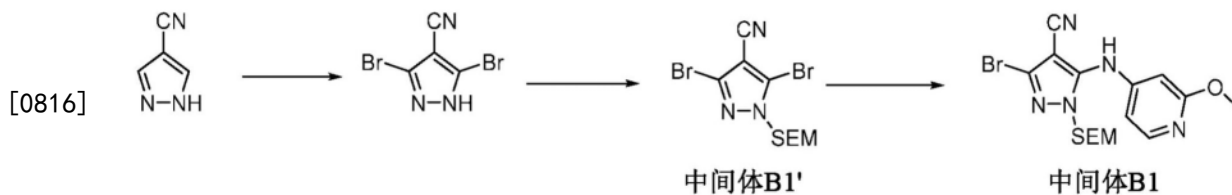
[0814]

表 1

化合物编号	名称	结构	LCMS 数据	¹ H NMR 数据	起始材料
中间体 A2	3-(4-氨基苯基)-1-(叔丁基)-5-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 3.44 min; m/z: 419.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.84 (s, 1H), 7.75 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.15 (br s, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.56 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 5.28 (s, 2H), 1.54 (s, 9H)。	2-氯-6-(三氟甲基)吡啶
中间体 A3	3-(4-氨基苯基)-1-(叔丁基)-5-(吡啶-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 1.53 min; m/z: 352.4 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.72 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.92 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.16 (s, 2H), 1.54 (s, 9H)。	2-氯吡啶

[0815] 中间体B1:3-溴-5-((2-甲氧基吡啶-4-基)氨基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧

基) 甲基)-1H-吡唑-4-甲腈



[0817] 步骤1:3,5-二溴-1H-吡唑-4-甲腈

[0818] 在RT下向1H-吡唑-4-甲腈(15.0g,161mmol)和NaOAc(89.3g,1.09mol)于40% EtOH水溶液(550mL)中的搅拌溶液中缓慢添加Br₂(24mL,644mmol)。将混合物在30℃下搅拌3.5h,然后用H₂O(600mL)稀释,并用DCM(3x 300mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄),并在减压下浓缩,以得到呈黄色固体的标题产物(25g,62%)。LCMS(方法B):0.87min;m/z:249.7[M+H]⁺。

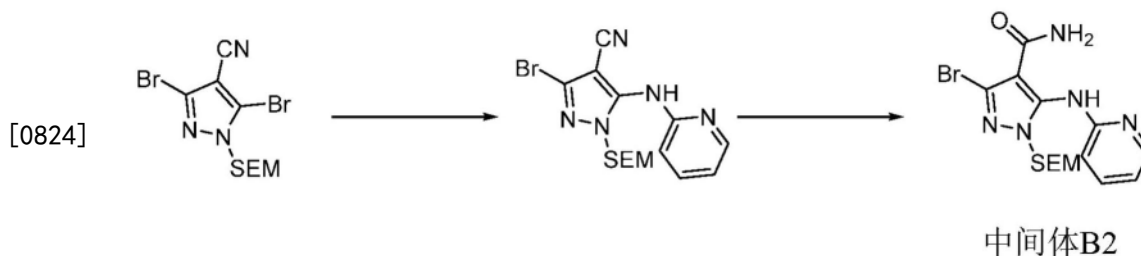
[0819] 步骤2:中间体B1':3,5-二溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-甲腈

[0820] 在RT下向3,5-二溴-1H-吡唑-4-甲腈(25g,99.6mmol)于DMF(150mL)中的溶液中添加NaH(60%于油中,2.85g,119mmol),并将混合物搅拌0.5h。添加SEM-Cl(24.8g,149mmol),并将混合物在RT下搅拌4h,然后用H₂O(200mL)稀释,并用Et₂O(3x 150mL)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄),并在减压下浓缩。将粗残留物通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc,20:1)纯化,以得到呈澄清油的中间体B1'(16.0g,42%)。LCMS(方法B):0.43min;m/z:380.0,382.0[M+H]⁺。

[0821] 步骤3:3-溴-5-[(2-甲氧基吡啶-4-基)氨基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-甲腈

[0822] 将3,5-二溴-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-甲腈(13.8g,36.2mmol)、2-甲氧基吡啶-4-胺(4.9g,39.8mmol)、Pd(OAc)₂(812mg,3.62mmol)、Xantphos(4.18g,7.24mmol)和Cs₂CO₃(17.6g,54.3mmol)于脱气的1,4-二噁烷(200mL)中的混合物在N₂下加热至110℃,持续12h。将混合物在减压下浓缩,并将残留物通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc,12:1)纯化,以得到呈白色固体的标题产物(7.5g,49%)。LCMS(方法B):2.56min;m/z:424.1,426.1[M+H]⁺。

[0823] 中间体B2:3-溴-5-(吡啶-2-基氨基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺



[0825] 步骤1:3-溴-5-[(吡啶-2-基)氨基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-甲腈

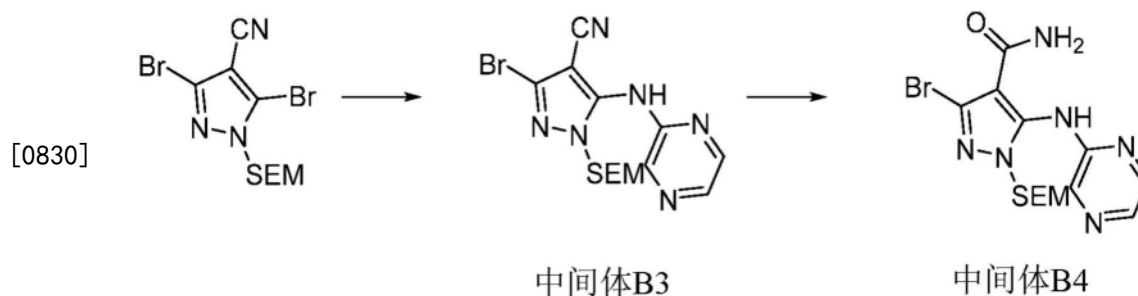
[0826] 将3,5-二溴-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-甲腈(10g,26.2mmol)、吡啶-2-胺(2.46g,26.2mmol)、Pd₂(dba)₃(2.39g,2.62mmol)、Xantphos(3.03g,

5.24mmol) 和 Cs_2CO_3 (25.6g, 78.6mmol) 于脱气的1,4-二噁烷(150mL)中的混合物在100℃在 N_2 下搅拌16h。将反应混合物过滤,在减压下浓缩,并将残留物通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc,5:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(5.0g,49%)。LCMS(方法A:3.79min; m/z :394.0,396.0[M+H]⁺。

[0827] 步骤2:3-溴-5-(吡啶-2-基氨基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(中间体B2)

[0828] 将3-溴-5-[(吡啶-2-基)氨基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-甲腈(4.3g,10.9mmol)和加法尔-帕金斯催化剂(50.0mg,0.1170mmol)于50%1,4-二噁烷水溶液(200mL)中的混合物在100℃下搅拌16h。将反应混合物用EtOAc(2x 200mL)萃取,并将合并的有机物用水和盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),并在减压下浓缩。将粗残留物通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc,3:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(2.5g,56%)。LCMS(方法A):3.77min; m/z :412.1,414.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,MeOD- d_4):8.84(s,1H),8.24(s,1H),9.01(d,J=4.0Hz,1H),7.79(t,J=7.6Hz,1H),7.29(s,1H),6.79(t,J=6.0Hz,1H),6.74(d,J=8.4Hz,1H),5.27(s,2H),3.44(t,J=8.4Hz,2H),0.74(t,J=8.0Hz,2H),0.11(s,9H)。

[0829] 中间体B3(3-溴-5-(吡嗪-2-基氨基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-甲腈)和中间体B4(3-溴-5-(吡嗪-2-基氨基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺)



[0831] 步骤1:3-溴-5-(吡嗪-2-基氨基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-甲腈(中间体B3)

[0832] 将3,5-二溴-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-甲腈(4g,10.4mmol)、吡嗪-2-胺(989mg,10.4mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (952mg,1.04mmol)、Xantphos(1.20g,2.08mmol)和 Cs_2CO_3 (10.1g,31.2mmol)于脱气的1,4-二噁烷(50mL)中的混合物在100℃下在 N_2 下搅拌16h。将反应混合物过滤,并将滤饼用EtOAc(3x 20mL)冲洗。将合并的滤液在减压下浓缩,并将粗残留物通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc,10:1至8:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(2.5g,61%)。LCMS(方法A):4.14min; m/z :395.0,397.0[M+H]⁺。

[0833] 步骤2:3-溴-5-(吡嗪-2-基氨基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(中间体B4)

[0834] 将3-溴-5-[(吡嗪-2-基)氨基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-甲腈(6g,15.1mmol)、加法尔-帕金斯催化剂(100mg,0.2340mmol)和50%1,4-二噁烷水溶液(120mL)的混合物在100℃下在 N_2 下搅拌16h。将混合物浓缩,并将粗残留物通过硅胶色谱法(DCM:MeOH,200:1至10:1)纯化,以得到呈棕色固体的标题产物(2.1g,34%)。LCMS

(方法A): 3.59min; m/z: 415.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 9.34 (s, 1H), 8.19 (d, J=1.2Hz, 1H), 8.05-8.03 (m, 1H), 8.02-8.00 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 8.46 (t, J=8.4Hz, 2H), 0.75 (t, J=7.6Hz, 2H), -0.11 (s, 9H)。

[0835] 中间体B5 3-溴-5-[(5-甲基吡嗪-2-基)氨基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-甲腈和中间体B6 3-溴-5-[(5-甲基吡嗪-2-基)氨基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-甲酰胺



[0837] 步骤1: 3-溴-5-[(5-甲基吡嗪-2-基)氨基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-甲腈 (中间体B5)

[0838] 向3,5-二溴-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-甲腈 (2g, 5.24mmol) 于1,4-二噁烷 (100mL) 中的溶液中添加5-甲基吡嗪-2-胺 (571mg, 5.24mmol)、Xantphos (302mg, 0.524mmol)、Cs₂CO₃ (3.38g, 10.4mmol) 和Pd₂(dba)₃ (239mg, 0.262mmol)。将混合物排空,并用N₂回填三次,并且然后在100℃下搅拌过夜。将混合物浓缩,并将残留物通过prep-TLC (PE:EtOAc, 20:1) 纯化,以得到呈黄色固体的标题产物 (1.03g, 48%)。LCMS (方法A): 4.10min; m/z: 409.1, 411.1 [M+H]⁺。

[0839] 步骤2: 3-溴-5-[(5-甲基吡嗪-2-基)氨基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-甲酰胺 (中间体B6)

[0840] 将3-溴-5-[(5-甲基吡嗪-2-基)氨基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-甲腈 (1.05g, 2.56mmol)、加法尔-帕金斯催化剂 (150mg, 0.35mmol) 和75% 1,4-二噁烷水溶液 (55mL) 的混合物在100℃下在N₂下搅拌。在16h之后,将反应混合物浓缩,并将粗残留物通过prep-TLC (DCM:MeOH, 60:1) 纯化,以得到呈黄色固体的标题产物 (490mg, 45%)。LCMS (方法A): 3.58min; m/z: 427.1, 429.1 [M+H]⁺。

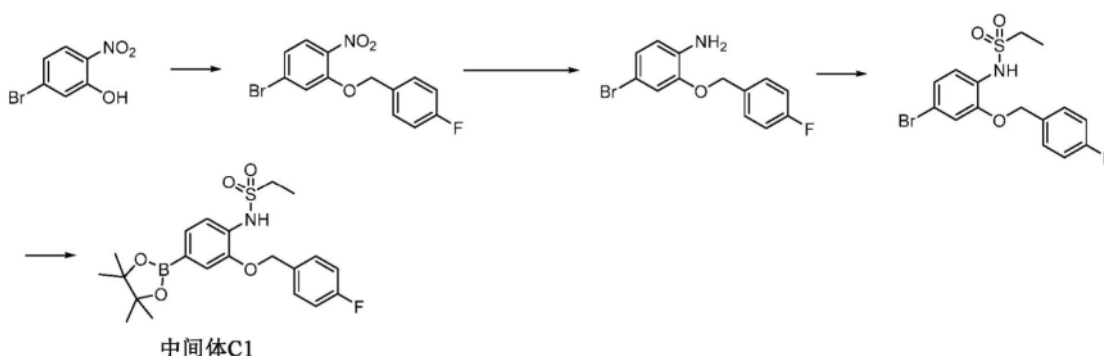
[0841] 以下中间体B (参见表2, 下文) 根据针对中间体B5的合成所描述的方法,由合适的氨基芳基/烷基 (步骤1) 类似地制备。

[0842] 表2

[0843]

化合物编号	名称	结构	LCMS 数据	SM
中间体 B7	3-溴-5-{{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氨基}-1-{{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑-4-甲腈		LCMS (方法 A): 4.51 min; m/z: 462.1, 464.1 [M+H] ⁺	6-(三氟甲基)吡啶-2-胺
中间体 B8	3-溴-5-{{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氨基}-1-{{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 4.11 min; m/z: 480.1, 482.1 [M+H] ⁺	n/a

[0844] 中间体C1:N-(2-((4-氟苄基)氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)乙磺酰胺



[0845]

[0846] 步骤1:4-溴-2-((4-氟苄基)氧基)-1-硝基苯

[0847] 将5-溴-2-硝基酚(10g, 45.8mmol)、K₂CO₃(12.6g, 91.6mmol)和1-(溴甲基)-4-氟苯(8.65g, 45.8mmol)于MeCN(100mL)中的混合物在70℃下在N₂下搅拌16h。将混合物用H₂O(100mL)稀释,用EtOAc(3x 200mL)萃取。将合并的有机层干燥(Na₂SO₄),并且然后在减压下浓缩,以得到呈白色固体的标题产物(15.0g, 100%)。

[0848] 步骤2:4-溴-2-((4-氟苄基)氧基)苯胺

[0849] 向4-溴-2-((4-氟苄基)氧基)-1-硝基苯(15g, 45.9mmol)于MeOH(300mL)和饱和NH₄Cl水溶液(100mL)中的溶液中添加Zn粉(14.9g, 229mmol),并将反应混合物在60℃下搅拌4h。将混合物过滤,并将滤液在减压下浓缩。将残留物在H₂O(250mL)与EtOAc(300mL)之间分配,并将有机层分离,干燥(Na₂SO₄),并且然后在减压下浓缩,以得到呈黑色油的标题产物(13.0g, 96%)。LCMS(方法A):4.24min;m/z:296.0[M+H]⁺。

[0850] 步骤3:N-(4-溴-2-((4-氟苄基)氧基)苯基)乙磺酰胺

[0851] 将4-溴-2-((4-氟苄基)氧基)苯胺(13g, 43.8mmol)、EtSO₂Cl(8.43g, 65.6mmol)和吡啶(50mL)于CHCl₃(50mL)中的混合物在RT下搅拌3h。将混合物在减压下浓缩,并将粗残留物通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc, 1:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(12.5g, 73%)。LCMS(方法A):4.24min;m/z:410.0[M+H]⁺。

[0852] 步骤4:N-(2-((4-氟苄基)氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)乙磺酰胺

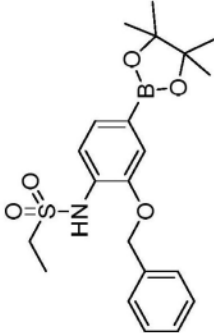
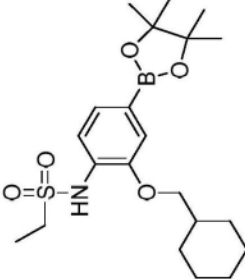
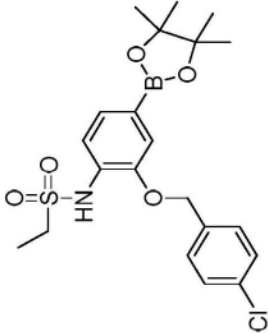
[0853] 将N-(4-溴-2-((4-氟苄基)氧基)苯基)乙磺酰胺(12.5g, 32.1mmol)Pd(dppf)Cl₂(1.46g, 1.60mmol)、KOAc(6.29g, 64.2mmol)和B₂pin₂(8.96g, 35.2mmol)于脱气的1,4-二噁

烷(200mL)中的混合物在100℃下在N₂下搅拌16h。将混合物在减压下浓缩,并将粗残留物通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc,2:1)纯化,以得到呈棕色固体的标题产物(14.8g,>100%)。LCMS(方法A):4.51min;m/z:453.2[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):8.99(s,1H),7.63-7.60(m,2H),7.38-7.32(m,2H),7.28-7.21(m,3H),5.15(s,2H),3.03(q,J=14.8,7.2Hz,2H),1.29(s,12H),1.11(t,J=7.2Hz,3H)。

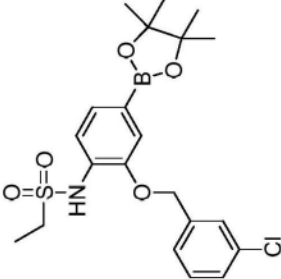
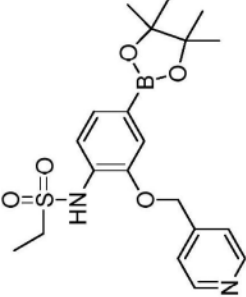
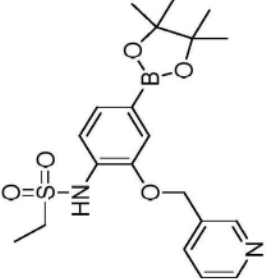
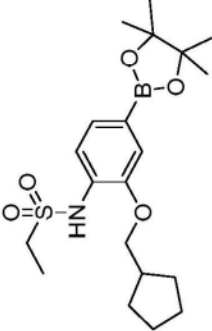
[0854] 以下中间体C(表3)根据针对N-(2-((4-氟苄基)氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)乙磺酰胺(中间体C1)的合成所描述的方法,由合适的溴基芳基/烷基(步骤1)类似地制备。

[0855]

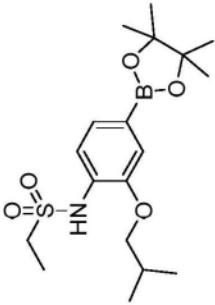
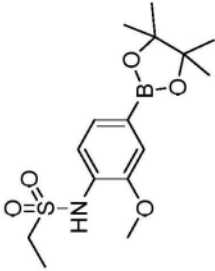
表 3

化合物编号	名称	结构	LCMS 数据	SM
中间体 C2	N-(2-(苄氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)乙磺酰胺		LCMS (方法 A): 4.51 min; m/z: 440.1 [M+Na] ⁺ 。	(溴甲基)苯
中间体 C3	N-(2-(环己基甲氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)乙磺酰胺		LCMS (方法 A): 3.85 min; m/z: 424.0 [M+H] ⁺ 。	(溴甲基)环己烷
中间体 C4	N-(2-(4-氯苄基)氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)乙磺酰胺		LCMS (方法 A): 4.65 min; m/z: 474.1 [M+Na] ⁺ 。	1-(溴甲基)-4-氯苯

[0856]

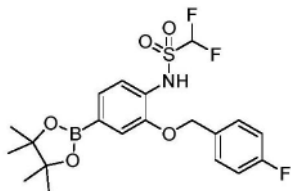
中间体 C5	N-(2-((3-氯苄基)氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)乙磺酰胺		LCMS (方法 A): 4.65 min; m/z: 474.1 [M+Na] ⁺ 。	1-(溴甲基)-3-氯苯
中间体 C6	N-(2-(吡啶-4-基甲氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)乙磺酰胺		LCMS (方法 A): 3.29 min; m/z: 419.1 [M+H] ⁺ 。	4-(溴甲基)吡啶
中间体 C7	N-(2-(吡啶-3-基甲氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)乙磺酰胺		LCMS (方法 A): 3.55 min; m/z: 419.2 [M+H] ⁺ 。	3-(溴甲基)吡啶
中间体 C8	N-(2-(环戊基甲氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)乙磺酰胺		LCMS (方法 A): 4.79 min; m/z: 410.2 [M+H] ⁺ 。	(溴甲基)环戊烷

[0857]

中间体 C9	N-(2-异丁氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)乙磺酰胺		LCMS (方法 A): 4.61 min; m/z: 384.2 [M+H] ⁺ 。	1-溴-2-甲基丙烷
中间体 C10	N-(2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)乙磺酰胺		LCMS (方法 A): 4.02 min; m/z: 364.1 [M+Na] ⁺ 。	甲基碘化物

[0858] 中间体C1a:

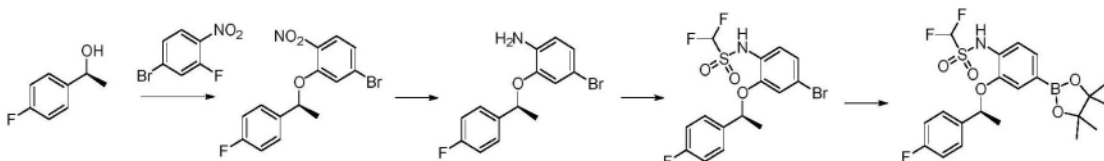
[0859]



[0860] 中间体C1a根据中间体C1的程序,使用合适步骤中的二氟甲磺酰氯制备。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): 7.55 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.45-7.37 (m, 4H), 7.13-7.08 (m, 3H), 6.22 (t, J=53.5Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 1.34 (s, 12H)。

[0861] 中间体C11

[0862]



[0863] 步骤1: (S)-4-溴-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)-1-硝基苯

[0864] 向(1S)-1-(4-氟苯基)乙-1-醇(40g, 285mmol)于THF(600mL)中的溶液中添加NaH(57.1g, 1425mmol)。将混合物在0℃下在N₂下搅拌30min。然后将4-溴-2-氟-1-硝基苯(62.6g, 285mmol)添加至混合物,并在RT下搅拌过夜。将反应混合物用水(500mL)稀释,并用EtOAc(500mL x 3)萃取。将合并的有机相用水和盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄),并在减压下浓缩,以得到呈黄色油的粗产物(70g, 72%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 7.80 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.54 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.48 (q, J=4.8Hz, 2H), 7.26 (dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.20 (t, J=8.8Hz, 1H), 5.89 (q, J=6.4Hz, 1H), 1.54 (d, J=6.0Hz, 3H)。

[0865] 步骤2: 4-溴-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯胺

[0866] 向4-溴-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]-1-硝基苯(70g, 205mmol)于MeOH(500mL)中的溶液中添加Zn粉(67.0g, 1025mmol),然后添加饱和NH₄Cl水溶液(170mL)。将混合物在60℃下搅拌6h,然后用水(500mL)稀释并用EtOAc(3x 500mL)萃取。将合并的有机相用水和盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄),并在真空中浓缩。将粗残留物通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc, 100:1)纯化,以得到呈棕色油的标题产物(40g, 63%)。LCMS(方法A): 4.13min; m/z: 311.0, 311.9 [M+H]⁺。

[0867] 步骤3: N-{4-溴-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基}-1,1-二氟甲磺酰胺

[0868] 向4-溴-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯胺(40g, 128mmol)于DCM(200mL)和吡啶(40.5g, 512mmol)中的溶液中添加二氟甲磺酰氯(24.9g, 166mmol)。在RT下搅拌过夜后,将残留物用水(500mL)稀释并用DCM(3x 500mL)萃取。将合并的有机层洗涤(盐水),干燥(Na₂SO₄),并在减压下浓缩。将残留物通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc, 100:1)纯化,以得到呈棕色油的标题产物(39g, 72%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 10.43 (s, 1H), 7.57 (q, J=4.8Hz, 2H), 7.21-7.15 (m, 3H), 7.07-7.04 (m, 2H), 6.98 (t, J=52.4Hz, 1H), 5.65 (q, J=6.4Hz, 1H), 1.54 (d, J=6.0Hz, 3H)。

[0869] 步骤4: (S)-1,1-二氟-N-(2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)甲磺酰胺

[0870] 向N-{4-溴-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基}-1,1-二氟甲磺酰胺(39g, 91.9mmol)于二噁烷(300mL)中的溶液中添加KOAc(26.9g, 275mmol)、B₂pin₂(34.7g,

137mmol) 和 Pd(dppf)Cl₂ (2.01g, 2.75mmol)。将混合物在 100℃ 下在 N₂ 下搅拌过夜, 然后在真空中浓缩。将残留物用水 (500mL) 稀释并用 EtOAc (3x 500mL) 萃取。将合并的有机相用水和盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 并在减压下浓缩。将残留物通过硅胶柱色谱法 (PE:EtOAc, 50:1) 纯化, 以得到呈黄色油的标题产物 (41g, 94%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 10.41 (s, 1H), 7.58 (q, J=4.8Hz, 2H), 7.27 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.20-7.16 (m, 3H), 7.12 (s, 1H), 6.98 (t, J=52.4Hz, 1H), 5.63 (q, J=6.4Hz, 1H), 1.54 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.25 (d, J=4.8Hz, 12H)。

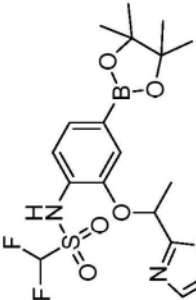
[0871] 以下中间体 C12-C15 (表 4) 根据针对 (S)-1,1-二氟-N-(2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)甲磺酰胺 (中间体 C11) 的合成所描述的方法类似地制备。

[0872]

表 4

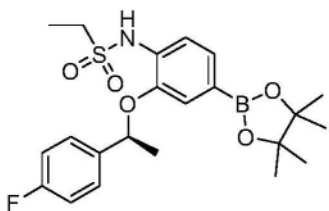
化合物编号	名称	结构	¹ H NMR 数据	SM
中间体 C12	N-{2-[(3,4-二氟苯基)甲氧基]-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基}-1,1--二氟甲磺酰胺		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 10.48 (br s, 1H), 7.72-7.67 (m, 1H), 7.50-7.39 (m, 2H), 7.33-7.25 (m, 3H), 6.91 (t, <i>J</i> = 52.5 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 1.29 (s, 12H)。	(3,4-二氟苯基)甲醇
中间体 C13	(R)-1,1-二氟-N-(2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)甲磺酰胺		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 10.41 (s, 1H), 7.58 (q, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 7.27 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.20-7.16 (m, 3H), 7.12 (s, 1H), 6.98 (t, <i>J</i> = 52.4 Hz, 1H), 5.63 (q, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 1.54 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H), 1.25 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 12H)。	(1R)-1-(4-氟苯基)乙醇
中间体 C14	1,1-二氟-N-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2-(噻唑-2-基甲氧基)苯基)甲磺酰胺		LCMS (方法 A): 4.1 min, [M+H] ⁺ =447.2	噻唑-2-基甲醇

[0873]

中间体 C15	1,1-二氟-N-{2-[1-(1,3-噁唑-2-基)乙氧基]-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基}甲磺酰胺		LCMS (方法 A): 4.00 min, [M+H] ⁺ =445.2	1-(噁唑-2-基)乙-1-醇
---------	---	--	---	-----------------

[0874] 中间体C11a:N- {2- [(1S) -1- (4-氟苯基) 乙氧基] -4- (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) 苯基} 乙烷-1-磺酰胺

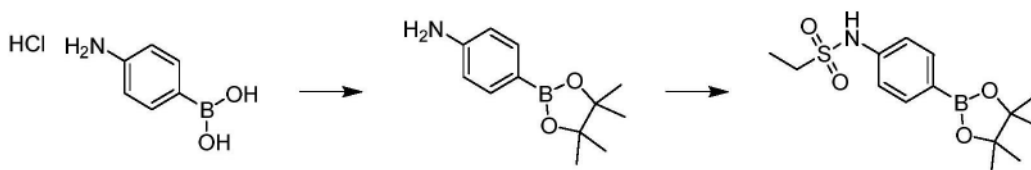
[0875]



[0876] 中间体C11a针对中间体C11的步骤,使用合适步骤中的甲磺酰氯制备。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 9.08 (s, 1H), 7.61-7.58 (m, 2H), 7.35 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.19-7.17 (m, 3H), 7.14 (s, 1H), 5.64 (q, J=6.0Hz, 1H), 3.09 (q, J=7.6Hz, 2H), 1.56 (d, J=6.0Hz, 3H), 1.29-1.13 (m, 15H)。

[0877] 中间体C16:N-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)乙磺酰胺

[0878]



[0879] 步骤1:4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯胺

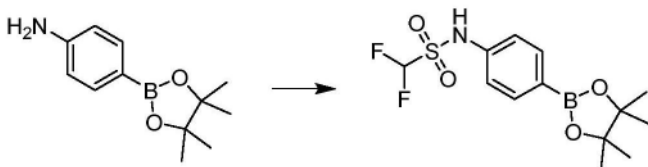
[0880] 将(4-氨基苯基)硼酸盐(2g, 11.5mmol)、频哪醇(1.48g, 12.6mmol)、MgSO₄(4.15g, 34.5mmol)和NaHCO₃(1.93g, 23.0mmol)于无水THF(11.5mL)中的混合物在N₂下在RT下搅拌过夜。将混合物用EtOAc稀释,经硅藻土过滤,并浓缩,以得到灰白色固体。将固体用Et₂O研磨,通过过滤收集,用Et₂O洗涤并风干,以得到呈白色固体的标题化合物(1.49g, 59%)。LCMS(方法C):1.44min, m/z:220.4[M+H]⁺。

[0881] 步骤2:N-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]乙烷-1-磺酰胺

[0882] 向4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯胺(1.49g, 6.80mmol)于无水DCM(13.6mL)中的溶液中添加吡啶(2.74mL, 33.9mmol)和EtSO₂Cl(1.28mL, 13.6mmol),并将反应在RT下在N₂下搅拌4h。将混合物浓缩,并将残留物用H₂O(50mL)稀释,并用EtOAc(3x 30mL)萃取。将合并的有机物经MgSO₄干燥,并浓缩。将残留物通过快速色谱法(0-50% EtOAc:c-Hex)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(1.88g, 89%)。LCMS(方法C):1.98min, m/z:312.2[M+H]⁺。¹H NMR(CDCl₃):7.77 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.19 (d, J=8.5Hz, 2H), 6.72 (s, 1H), 3.15 (q, J=7.4Hz, 2H), 1.33 (t, J=7.4Hz, 3H)。

[0883] 中间体C17:1,1-二氟-N-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]甲磺酰胺

[0884]

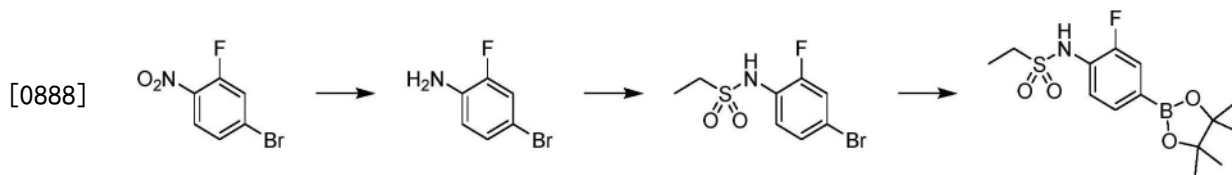


[0885] 步骤1:1,1-二氟-N-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]甲磺酰胺

[0886] 向4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯胺(500mg, 2.28mmol)

于DCM(8mL)中的溶液中添加吡啶(921 μ L, 11.4mmol)和二氟甲磺酰氯(241 μ L, 2.73mmol), 并将反应在RT在N₂下搅拌。在1h之后, 将混合物浓缩, 并且然后用PhMe(10mL)共沸。将残留物通过快速色谱法(0-25% EtOAc/庚烷)纯化, 以得到呈白色固体的标题化合物(555mg, 73%)。LCMS(方法G): 2.47min, m/z: 334.2[M+H]⁺。¹H NMR(300MHz, CDCl₃): 7.81-7.79(m, 2H), 7.27-7.24(m, 2H), 6.71(br. s, 1H), 6.25(t, J=53.5Hz, 1H), 1.33(s, 12H)。

[0887] 中间体C18: N-[2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]乙烷-1-磺酰胺



[0889] 步骤1: 4-溴-2-氟苯胺

[0890] 向4-溴-2-氟-1-硝基苯(5g, 22.7mmol)于MeOH(12mL)和饱和NH₄Cl水溶液(4mL)中的溶液中添加Zn(7.39g, 113mmol), 并将反应在60℃下6h。将混合物浓缩, 并将残留物用水(150mL)稀释, 并用EtOAc(150mL x 3)萃取。将合并的有机相用水和盐水洗涤, 干燥(Na₂SO₄), 并浓缩。将残留物通过柱色谱法纯化, 以得到呈棕色油的标题产物(2.5g, 58%)。LCMS(方法A): 3.39min, m/z: 189.9, 191.9[M+H]⁺。

[0891] 步骤2: N-(4-溴-2-氟苯基)乙烷-1-磺酰胺

[0892] 向4-溴-2-氟苯胺(5g, 26.3mmol)于吡啶(20mL)和DCM(80mL)中的溶液中添加EtSO₂Cl(3.38g, 26.3mmol), 并将反应在RT下搅拌过夜。将混合物用水稀释并用EtOAc(x 3)萃取。将合并的有机物干燥(Na₂SO₄), 并浓缩。将残留物通过柱色谱法(DCM/MeOH=20/1, v/v)纯化, 以得到以得到呈白色固体的标题产物(6.67g, 90%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 9.77(s, 1H), 9.63(dd, J=10.0, 2.0Hz, 1H), 7.39-7.35(m, 2H), 3.11(q, J=7.6Hz, 2H), 1.24, (t, J=7.6Hz, 3H)。

[0893] 步骤3: N-[2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]乙烷-1-磺酰胺

[0894] 将N-(4-溴-2-氟苯基)乙烷-1-磺酰胺(1.1g, 3.89mmol)、双(频哪醇合)二硼(987mg, 3.89mmol)、AcOK(763mg, 7.78mmol)和Pd(dppf)Cl₂(317mg, 389 μ mol)于二噁烷(10mL)中的混合物在100℃下在N₂下搅拌过夜。将混合物浓缩, 并将残留物用水(200mL)稀释并用DCM(150mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤(200mL), 干燥(Na₂SO₄), 并浓缩。将残留物通过prep-TLC(DCM/MeOH=20/1, v/v)纯化, 以得到呈黑色油的标题化合物(1g, 78%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 9.87(bs, 1H), 7.45-7.35(m, 3H), 3.11(q, J=7.6Hz, 2H), 1.28(s, 12H), 1.22, (t, J=7.6Hz, 3H)。

[0895] 中间体D1: 5-((6-(二氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-3-(4-(乙基磺酰胺基)苯基)-1H-吡啶-4-甲酰胺。

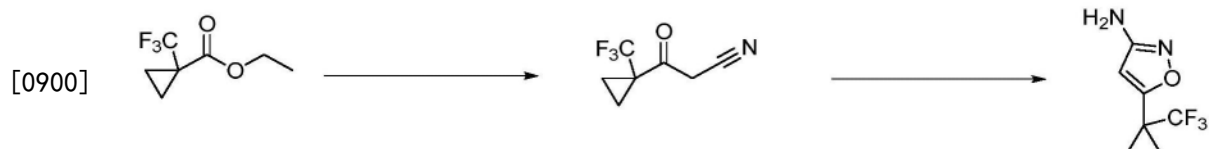


[0897] 步骤1: 5-((6-(二氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-3-(4-(乙基磺酰胺基)苯基)-1H-吡

唑-4-甲酰胺。

[0898] 将6-氯吡啶-2-甲醛(5g, 35.3mmol)于DCM(50mL)中的溶液在-20℃下搅拌1h。然后添加DAST(9.65mL, 60.0mmol), 并将混合物在RT下搅拌16h。将混合物用饱和NaHCO₃水溶液中和至pH为7-8, 并用DCM(3x 20mL)萃取。将合并的有机层用H₂O洗涤, 干燥(Na₂SO₄), 并在减压下浓缩, 以得到呈黑色液体的标题产物(1.65g, 29%)。LCMS(方法A): 0.92min; m/z: 164.0 [M+H]⁺。

[0899] 中间体E1: 5-(1-(三氟甲基)环丙基)异噁唑-3-胺



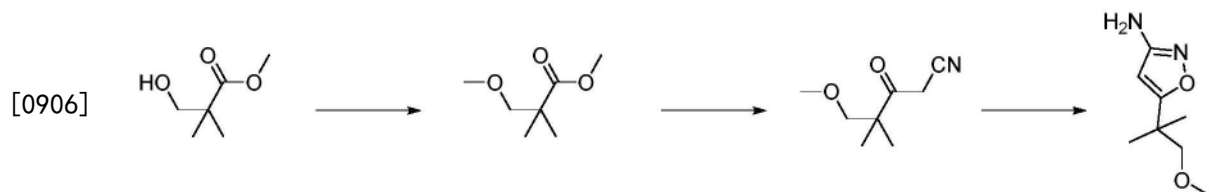
[0901] 步骤1: 3-氧代-3-(1-(三氟甲基)环丙基)丙腈

[0902] 向NaH(60%于油中, 2.18g, 54.8mmol)于THF(70mL)中的溶液中添加1-(三氟甲基)环丙烷-1-甲酸乙酯(5g, 27.4mmol), 然后在45min内逐滴添加乙腈(1.68g, 41.0mmol)。将悬浮液在70℃下加热过夜。一旦冷却, 将反应混合物倒入水(150mL)中并将有机物用EtOAc(2x 100mL)萃取。将合并的有机物干燥(Na₂SO₄), 并在减压下浓缩, 以得到呈黄色油的标题化合物(4.60g, 95%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): 3.95(s, 2H), 1.60(dtd, J=5.4, 3.8, 1.5Hz, 2H), 1.49(t, J=3.6Hz, 2H)。

[0903] 步骤2: 5-(1-(三氟甲基)环丙基)异噁唑-3-胺

[0904] 将3-氧代-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙腈(460mg, 2.59mmol)、NH₂OH·HCl(0.215mg, 3.10mmol)和NaHCO₃(435mg, 5.2mmol)于MeOH(1mL)和水(9mL)中的混合物在140℃下在微波辐射下加热5min。将反应混合物在减压下浓缩, 并将残留物倒入水(10mL)中并用EtOAc(5mL x 2)萃取。将合并的有机物干燥(Na₂SO₄), 并在减压下浓缩, 以得到呈淡黄色固体的标题产物(330mg, 66%)。LCMS(方法A): 3.00min; m/z: 193.1 [M+H]⁺。

[0905] 中间体E2: 5-(1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)异噁唑-3-胺



[0907] 步骤1: 3-甲氧基-2,2-二甲基丙酸甲酯

[0908] 将3-羟基-2,2-二甲基丙酸甲酯(5g, 37.8mmol)、KOH(8.47g, 151mmol)和MeI(21.4g, 151mmol)于DMSO(150mL)中的混合物在RT下搅拌过夜。将反应混合物在减压下浓缩, 并将残留物倒入水(500mL)中并用EtOAc(300mL x 5)萃取。将合并的有机相干燥(Na₂SO₄), 并在减压下浓缩, 以得到呈黄色油的标题产物(3g, 54%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 3.59(s, 3H), 3.32(s, 2H), 3.22(s, 3H), 1.10(s, 6H)。

[0909] 步骤2: 5-甲氧基-4,4-二甲基-3-氧代戊腈

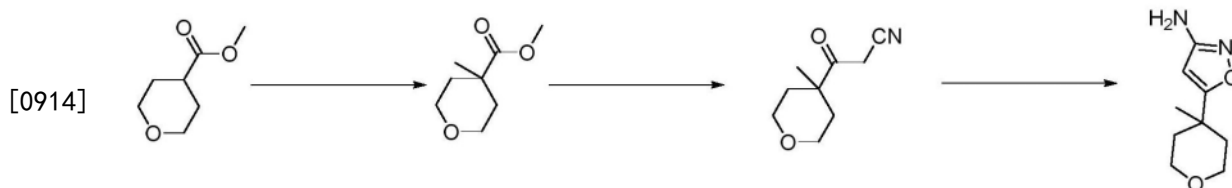
[0910] 将乙腈(1.68g, 41.0mmol)逐滴添加到LDA(4.39g, 41.0mmol)于THF(60mL)中的溶液中, 并将溶液在-78℃下搅拌30分钟。然后在-78℃下逐滴添加3-甲氧基-2,2-二甲基丙酸甲酯(3g, 20.5mmol), 并将反应混合物在RT下搅拌过夜。将反应混合物在减压下浓缩, 并将

残留物倒入水(100mL)中并用EtOAc(50mL x 2)萃取。将合并的有机物干燥(Na_2SO_4),并在减压下浓缩,以得到呈黄色油的标题产物(2.3g,72%)。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6):4.18(s,2H),3.36(s,3H),3.34(s,2H),1.06(s,6H)。

[0911] 步骤3:5-(1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)异噁唑-3-胺

[0912] 将5-甲氧基-4,4-二甲基-3-氧代戊腈(2.3g,14.8mmol)、 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (1.12g,16.2mmol)和NaOH(647mg,16.2mmol)于水(20mL)和EtOH(20mL)中的混合物在80℃下搅拌过夜。将反应混合物在减压下浓缩,并将残留物倒入水(100mL)中并用EtOAc(50mL x 2)萃取。将合并的有机物干燥(Na_2SO_4),并在减压下浓缩,以得到呈黄色油的标题产物(960mg,38%)。LCMS(方法A):0.9min; m/z :171.1[M+H] $^+$ 。

[0913] 中间体E3:5-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)异噁唑-3-胺



[0915] 步骤1:4-甲基四氢-2H-吡喃-4-甲酸甲酯

[0916] 向噁烷-4-甲酸甲酯(5g,34.6mmol)于无水THF(15mL)中的溶液中添加LDA(2M于THF,34.6mL,69.2mmol)并将混合物在-78℃下搅拌30min。然后逐滴添加MeI(5.89g,41.5mmol),并将混合物在RT下搅拌过夜。用HCl水溶液(0.5M)将混合物调节至pH=3并将有机物用EtOAc(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,并在减压下浓缩。将残留物通过硅胶柱色谱法(PE/EtOAc=100/1,V/V)纯化,以得到呈黄色油的标题产物(5.40g,34.1mmol,98.7%)。

[0917] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3):3.78(dt,J=11.8,4.1Hz,2H),3.70(s,3H),3.50-3.42(m,2H),2.10-2.01(m,2H),1.53-1.43(m,2H),1.21(s,3H)。

[0918] 步骤2:3-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-3-氧代丙腈

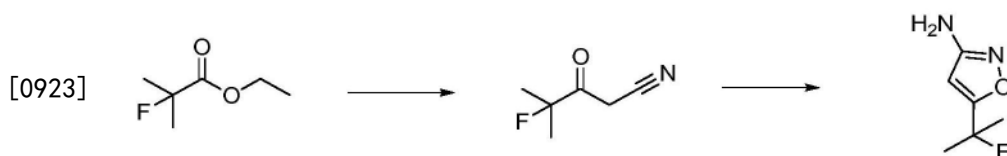
[0919] 将乙腈(4.31g,105mmol)缓慢添加到二异丙基氨基锂(2M/THF,10.9g,102mmol)于无水THF(50mL)中的溶液中,并将混合物在-78℃下搅拌1h,然后在10min内添加含4-甲基噁烷-4-甲酸甲酯(5.4g,34.1mmol)的无水THF(40mL)。将混合物在-78℃下搅拌1h并在RT下过夜。将混合物用水(100mL)稀释并将pH用HCl(2M)调节至pH=3。将有机物用EtOAc(3x 50mL)萃取,并将合并的有机物干燥(Na_2SO_4),并在减压下浓缩,以得到呈黄色油的标题产物(4.20g,74%)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3):3.74(ddd,J=12.0,6.4,3.7Hz,2H),3.55(ddd,J=11.7,8.1,3.3Hz,2H),2.02-1.95(m,2H),1.90(d,J=0.7Hz,2H),1.59-1.51(m,2H),1.24(s,3H)。

[0920] 步骤3:5-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)异噁唑-3-胺

[0921] 将3-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-3-氧代丙腈(7g,41.8mmol)、 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (3.30g,50.1mmol)和 NaHCO_3 (8.73g,104mmol)于水(63mL)中的混合物和MeOH(7mL)中的混合物在65℃下在 N_2 下搅拌过夜。将反应混合物在减压下浓缩,并将残留物倒入水(40mL)中并用EtOAc(100mL x 3)萃取。将合并的有机相干燥(Na_2SO_4),并在减压下浓缩。将残留物通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc,9:1至1:9)纯化,以得到呈红色油的标题产物(1.20g,16%)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3):4.96(s,1H),4.52(br s,2H),3.82-3.71(m,2H),3.64-3.57(m,2H),

2.03-1.97 (m, 2H), 1.63 (ddd, $J=13.6, 9.5, 4.0$ Hz, 2H), 1.26 (s, 3H)。

[0922] 中间体E4: 5-(2-氟丙-2-基)异噁唑-3-胺



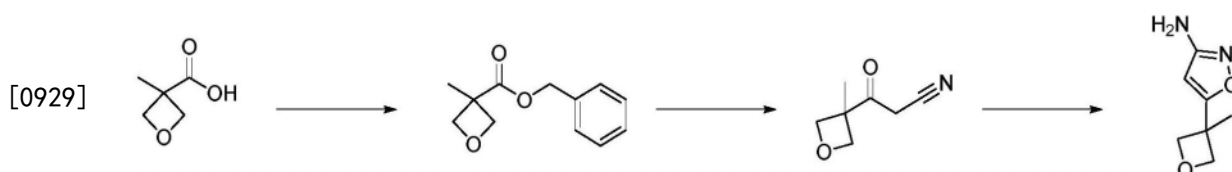
[0924] 步骤1: 4-氟-4-甲基-3-氧代戊腈

[0925] 向NaH(60%于油中, 2.49g, 104mmol)于THF(30mL)中的悬浮液中添加2-氟-2-甲基丙酸乙酯(3.5g, 26.0mmol), 然后逐滴添加乙腈(1.66g, 40.5mmol)。将所得混合物70℃下加热3h。将混合物倒入水(50mL)中, 并用EtOAc(50mL x 2)萃取。将合并的有机相干燥(Na_2SO_4), 并在减压下浓缩, 以得到呈黄色油的标题产物(3.10g, 92%)。

[0926] 步骤2: 5-(2-氟丙-2-基)异噁唑-3-胺

[0927] 将4-氟-4-甲基-3-氧代戊腈(2.3g, 17.8mmol)、 NaHCO_3 (3.73g, 44.5mmol)和 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (703mg, 21.3mmol)于 H_2O (27mL)和MeOH(3mL)中的混合物在65℃下搅拌过夜。将反应混合物在减压下浓缩, 并将残留物倒入水(50mL)中, 并用EtOAc(50mL x 2)萃取。将合并的有机相干燥(Na_2SO_4), 并在减压下浓缩。将残留物通过硅胶柱色谱法(PE:EA, 5:1)纯化, 以得到呈黄色油的标题产物(450mg, 18%)。LCMS(方法A): 2.496min; m/z : 145.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0928] 中间体E5: 5-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)异噁唑-3-胺



[0930] 步骤1: 3-甲基氧杂环丁烷-3-甲酸苄酯

[0931] 将3-甲基氧杂环丁烷-3-甲酸(4g, 34.4mmol)、 K_2CO_3 (14.2g, 103mmol)和苄基溴(5.88g, 34.4mmol)于乙腈(50mL)中的混合物在70℃下在 N_2 下搅拌过夜。将反应混合物在减压下浓缩, 并将残留物倒入水(100mL)中并用EtOAc(50mL x 2)萃取。将合并的有机相干燥(Na_2SO_4), 并在减压下浓缩。将残留物通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc, 10:1)纯化, 以得到呈无色油的标题产物(6.9g, 97%)。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 7.41-7.31 (m, 5H), 5.18 (s, 2H), 4.77 (d, $J=5.9$ Hz, 2H), 4.34 (d, $J=5.9$ Hz, 2H), 1.53 (s, 3H)。

[0932] 步骤2: 3-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-3-氧代丙腈

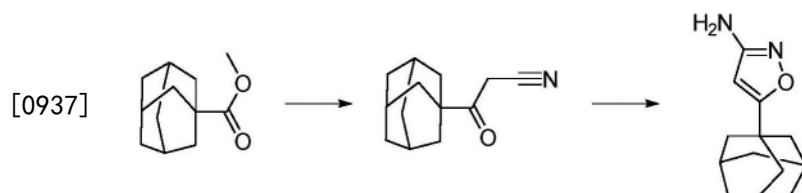
[0933] 将乙腈(2.04g, 49.7mmol)逐滴添加到LDA(2M于THF, 25mL, 49.7mmol)于无水THF(100mL)中的溶液中, 并将溶液在-78℃下在 N_2 下搅拌1小时。然后添加在-78℃下3-甲基氧杂环丁烷-3-甲酸苄酯(7.9g, 38.3mmol), 并将反应混合物在RT下搅拌过夜。将反应混合物在减压下浓缩, 并将残留物倒入水(100mL)中并用EtOAc(100mL x 2)萃取。将合并的有机相干燥(Na_2SO_4), 并在减压下浓缩, 以得到呈无色油的标题产物(3g, 56%)。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 4.74 (d, $J=6.2$ Hz, 2H), 4.28 (t, $J=3.1$ Hz, 4H), 1.49 (s, 3H)。

[0934] 步骤3: 5-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)异噁唑-3-胺

[0935] 将3-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-3-氧代丙腈(3g, 21.5mmol)、 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (1.63g, 23.6mmol)和NaOH(943mg, 23.6mmol)于水(40mL)和EtOH(40mL)中的混合物在80℃下在 N_2 下

搅拌过夜。将反应混合物在减压下浓缩,并将残留物倒入水(100mL)中。将混合物用EtOAc (50mL x 2)萃取,并将合并的有机物干燥(Na_2SO_4),并在减压下浓缩,以得到呈黄色固体的标题产物(1.9g, 57%)。LCMS(方法A): 3.22min; m/z : 155.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0936] 中间体E6: 5-(金刚烷-1-基)异噁唑-3-胺



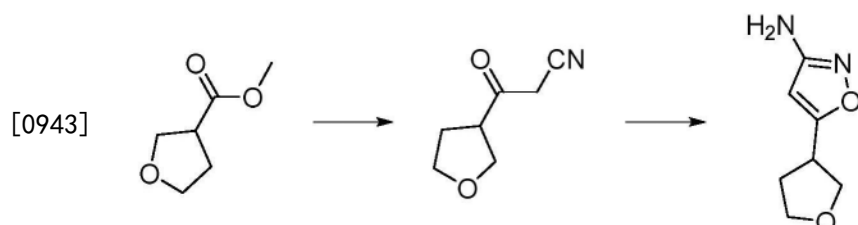
[0938] 步骤1: 3-(金刚烷-1-基)-3-氧代丙腈

[0939] 在 -78°C 下将LDA溶液(2M于THF, 23.1mL, 46.2mmol)缓慢添加到预冷却的乙腈(1.26g, 30.8mmol)于无水THF(25mL)中的溶液中,并将混合物在 -78°C 下搅拌1h。然后在 -78°C 下将金刚烷-1-甲酸甲酯(3g, 15.4mmol)于无水THF(15mL)中的溶液逐滴添加并将混合物在RT下搅拌过夜。添加饱和 NH_4Cl 水溶液(50mL)并将有机物用EtOAc (3x 50mL)萃取。将合并的有机物干燥(Na_2SO_4),并在减压下浓缩,以得到呈黄色液体的标题产物(3.5g, 99%)。

[0940] 步骤2: 5-(金刚烷-1-基)异噁唑-3-胺

[0941] 将3-(金刚烷-1-基)-3-氧代丙腈(3.5g, 17.2mmol)、 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (1.36g, 20.6mmol)和 NaHCO_3 (3.60g, 42.9mmol)于水(54mL)中的混合物和MeOH(6mL)中的混合物搅拌在 N_2 下在 65°C 下搅拌过夜。将反应混合物在减压下浓缩,并将残留物倒入水(50mL)中并用EtOAc (50mL x 2)萃取。将合并的有机相干燥(Na_2SO_4),并在减压下浓缩。将残留物通过硅胶柱色谱法(PE:EA, 5:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(0.8g, 21%)。LCMS(方法A): 4.74min, m/z : 292.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0942] 中间体E7: 5-(四氢呋喃-3-基)异噁唑-3-胺



[0944] 步骤1: 3-氧代-3-(四氢呋喃-3-基)丙腈

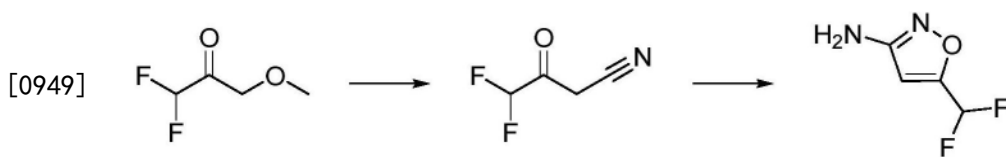
[0945] 将乙腈(4.14mL)添加到LDA(2M于THF, 12.5mL, 24.9mmol)于无水THF(50mL)中的溶液中,并将混合物在 -78°C 下在 N_2 下搅拌1小时。然后添加在 -78°C 下四氢呋喃-3-甲酸甲酯(2.5g, 19.2mmol),并将反应混合物在RT下搅拌过夜。将反应混合物在减压下浓缩,并将残留物倒入水(100mL)中并用EtOAc (100mL x 2)萃取。将合并的有机相干燥(Na_2SO_4),并在减压下浓缩,以得到呈黄色油的标题产物(2g, 75%)。

[0946] 步骤2: 5-(四氢呋喃-3-基)异噁唑-3-胺

[0947] 向3-氧代-3-(四氢呋喃-3-基)丙腈(2g, 14.3mmol)于 H_2O (10mL)和EtOH(10mL)中的溶液中添加 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (1.09g, 15.7mmol)和NaOH(627mg, 15.7mmol),并将反应混合物在 80°C 下搅拌过夜。将混合物用水(50mL)稀释并将有机物用EtOAc (50mL x 3)萃取。将合并的有机相用水和盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),并在减压下浓缩,以得到呈黄色固体的标题产物

(1.9g, 86%)。LCMS(方法A): 1.08min; m/z: 155.1 [M+H]⁺。

[0948] 中间体E8: 5-(二氟甲基)异噁唑-3-胺



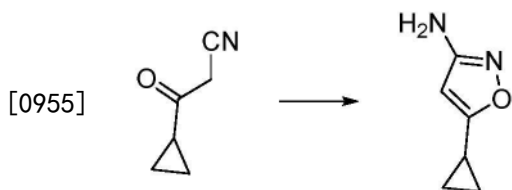
[0950] 步骤1: 4,4-二氟-3-氧代丁腈

[0951] 向二异丙胺 (5.28g, 52.2mmol) 于无水THF (100mL) 中的在N₂下冷却至-78℃下的溶液中逐滴添加n-BuLi溶液 (1.6M于己烷中, 52.2mmol), 并将混合物在-78℃下搅拌1h。然后逐滴添加MeCN (2.14g, 52.2mmol) 于无水THF (20mL) 中的溶液, 并将所得混合物在-78℃下搅拌30min。然后添加2,2-二氟乙酸乙酯 (5g, 40.2mmol) 于无水THF (10mL) 中的溶液, 并将反应混合物在RT下搅拌过夜。然后添加水 (100mL), 并将混合物在减压下浓缩。将水性残留物用EtOAc (200mL x 3) 萃取, 并将合并的有机物用盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 并在减压下浓缩, 以得到呈棕色油的标题产物 (5g, >100%)。

[0952] 步骤2: 5-(二氟甲基)异噁唑-3-胺

[0953] 向4,4-二氟-3-氧代丁腈 (5g, 41.9mmol) 和NaOH (1.83g, 46.0mmol) 于EtOH (100mL) 和H₂O (100mL) 中的混合物添加NH₂OH·HCl (3.19g, 46.0mmol), 并将混合物搅拌在80℃下搅拌过夜。添加水 (30mL) 并将有机物用EtOAc (300mL x 3) 萃取。将合并的有机物用盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 并在减压下浓缩。将残留物通过硅胶柱色谱法 (PE:EA, 10:1) 纯化, 以得到呈黄色油的标题产物 (876mg, 16%)。

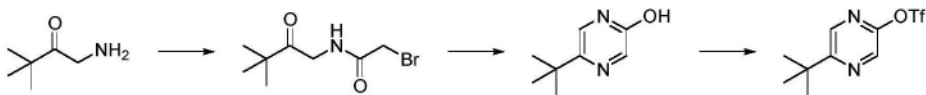
[0954] 中间体E9: 5-环丙基-1,2-噁唑-3-胺



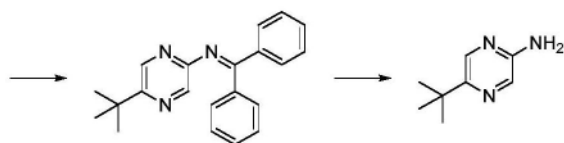
[0956] 步骤1: 5-环丙基-1,2-噁唑-3-胺

[0957] 将3-环丙基-3-氧代丙腈 (1g, 9.16mmol)、NH₂OH·HCl (359mg, 10.9mmol) 和NaHCO₃ (1.92g, 22.9mmol) 于MeOH (2mL) 和H₂O (18mL) 中的混合物在65℃下在N₂下搅拌15h。将反应混合物在减压下浓缩, 并将残留物倒入水 (50mL) 中并用EtOAc (50mL x 2) 萃取。将合并的有机相干燥 (Na₂SO₄), 并在减压下浓缩。将残留物通过硅胶柱色谱法 (PE:EA, 5:1) 纯化, 以得到呈棕色油的标题产物 (320mg, 28%)。LCMS(方法A): 0.78min; m/z: 145.1 [M+H]⁺。

[0958] 中间体F1: 5-(叔丁基)吡嗪-2-胺



[0959]



[0960] 步骤1:2-溴-N-(3,3-二甲基-2-氧代丁基)乙酰胺

[0961] 在0℃下向2-溴乙酰溴化物(17.5g,86.8mmol)于DCM(120mL)中的溶液中添加饱和Na₂CO₃水溶液(60mL),然后是1-氨基-3,3-二甲基丁-2-酮(10g,86.8mmol)。将溶液在RT下搅拌4h。然后添加水(100mL),并将有机物用DCM(200mL x 3)萃取。将合并的有机物用水和盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄),并在减压下浓缩,以得到呈白色固体的标题产物(6.76g,33%)。LCMS(方法A):2.80min;m/z:236.1[M+H]⁺。

[0962] 步骤2:5-(叔丁基)吡嗪-2-醇

[0963] 向2-溴-N-(3,3-二甲基-2-氧代丁基)乙酰胺(6.76g,28.6mmol)于EtOH·NH₃(20mL)中的溶液中添加KI(949mg,5.72mmol),并将反应在60℃下搅拌过夜。将混合物倒入水(200mL)中并将有机物用DCM(120mL x 4)萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄),并在减压下浓缩。将残留物通过硅胶柱色谱法(DCM:MeOH,30:1)纯化,以得到呈黄色油的标题产物(2.6g,50%)。LCMS(方法B):1.90min;m/z:152.9[M+H]⁺。

[0964] 步骤3:三氟甲磺酸5-(叔丁基)吡嗪-2-基酯

[0965] 在0℃下向5-叔丁基吡嗪-2-醇(2.6g,17.0mmol)和Et₃N(3.44g,34.0mmol)于DCM(70mL)中的混合物添加Tf₂O(7.19g,25.5mmol),并将反应在RT下搅拌过夜。将混合物倒入水(60mL)中并将有机物用EtOAc(150mL x 2)萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄),并在减压下浓缩。将残留物通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc,20:1)纯化,以得到呈黄色油的标题产物(2.72g,56%)。LCMS(方法B):5.30min;m/z:284.9[M+H]⁺。

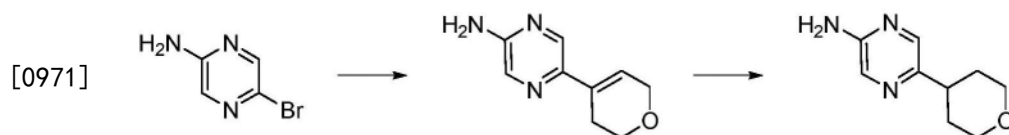
[0966] 步骤4:N-(5-(叔丁基)吡嗪-2-基)-1,1-二苯基甲胺

[0967] 将三氟甲磺酸5-叔丁基吡嗪-2-基酯(2.72g,9.56mmol)、Xantphos(1.10g,1.91mmol)、Pd₂(dba)₃(875mg,956μmol)、Cs₂CO₃(6.22g,19.1mmol)和二苯基甲亚胺(2.06g,11.4mmol)于脱气的1,4-二噁烷(80mL)中的混合物在100℃下搅拌过夜。将反应混合物在减压下浓缩,并将残留物通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc,10:1)纯化,以得到呈白色固体的标题产物(2g,66%)。LCMS(方法B):5.42min;m/z:316.1[M+H]⁺。

[0968] 步骤5:5-(叔丁基)吡嗪-2-胺

[0969] 将N-(5-叔丁基吡嗪-2-基)-1,1-二苯基甲胺(150mg,475μmol)于HCl水溶液(2M,6mL)和MeOH(6mL)中的混合物在RT下搅拌过夜。将反应混合物在减压下浓缩,并将残留物通过prep-TLC(PE:EtOAc,2:1)纯化,以得到呈白色固体的标题产物(47mg,65%)。LCMS(方法B):4.33min;m/z 152.1[M+H]⁺。

[0970] 中间体F2:5-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡嗪-2-胺



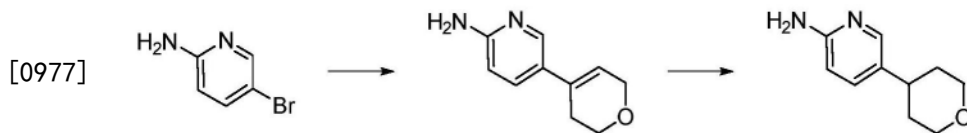
[0972] 步骤1:5-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)吡嗪-2-胺

[0973] 向5-溴吡嗪-2-胺(828mg,4.76mmol)、2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(1g,4.76mmol)和Na₂CO₃(1.50g,14.2mmol)于脱气的1,4-二噁烷(30mL)和H₂O(7.5mL)中的混合物添加Pd(dppf)Cl₂(217mg,238μmol),并将反应混合物在100℃下在N₂下搅拌过夜。将反应混合物在减压下浓缩,并将残留物通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc,1:1至0:1)纯化,以得到呈棕色固体的标题产物(700mg,83%)。

[0974] 步骤2:5-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡嗪-2-胺

[0975] 将5-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)吡嗪-2-胺(700mg,3.95mmol)和10% Pd/C(70mg,0.658mmol)于MeOH(30mL)中的混合物在50℃下在H₂下搅拌过夜。将反应混合物经硅藻土过滤,并将滤液在减压下浓缩。将残留物通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc,4:1至1:4)纯化,以得到呈棕色油的标题产物(520mg,74%)。LCMS(方法A):0.85min,m/z:180.0[M+H]⁺。

[0976] 中间体F3:5-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶-2-胺



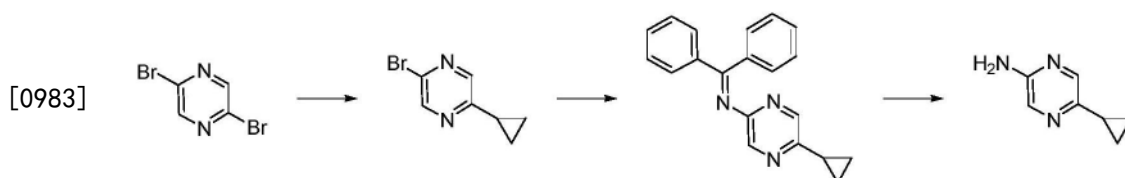
[0978] 步骤1:5-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)吡啶-2-胺

[0979] 将5-溴吡啶-2-胺(2g,11.5mmol)、2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(2.41g,11.5mmol)、Na₂CO₃(4.87g,46.0mmol)和Pd(dppf)Cl₂(516mg,2.30mmol)于脱气的1,4-二噁烷(100mL)和H₂O(20mL)中的混合物在100℃下在N₂下加热12h。将混合物冷却至RT,并将有机物用EtOAc(2x 10mL)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄),并浓缩。将残留物通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc,10:1)纯化,以得到呈黄色油的标题产物(800mg,4.53mmol)。LCMS(方法A):3.02min;m/z:177.1[M+H]⁺。

[0980] 步骤2:5-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶-2-胺

[0981] 将5-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)吡啶-2-胺(3g,17mmol)和10% Pd/C(361mg,3.40mmol)于MeOH(20mL)中的混合物在RT下在H₂下搅拌6h。在减压下去除溶剂,并将残留物通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc,5:1至1:5)纯化,以得到呈黄色油的标题产物(2.0g,11.2mmol)。LCMS(方法A):0.72min,m/z:179.2[M+H]⁺。

[0982] 中间体F4:5-环丙基吡嗪-2-胺



[0984] 步骤1:2-溴-5-环丙基吡嗪

[0985] 向2,5-二溴吡嗪(4.0g,16.8mmol)于脱气的1,4-二噁烷(80mL)中的溶液中添加K₂CO₃(5.80g,42.0mmol)于水(20mL)中的溶液,然后是环丙基硼酸(1.72g,20.1mmol)、Pd(OAc)₂(188mg,840μmol)和Pd(dppf)Cl₂(685mg,840μmol)。将反应混合物在120℃下搅拌16h,然后通过硅藻土过滤。将滤液用EtOAc(200mL)稀释并将有机物分离,用水(100mL)和盐水(100mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄),并在减压下浓缩。将残留物通过硅胶柱色谱法(PE:EA,100:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(1.6g,43%)。LCMS(方法A):3.83min,m/z:200.9[M+H]⁺。

[0986] 步骤2:N-(5-环丙基吡嗪-2-基)-1,1-二苯基甲胺

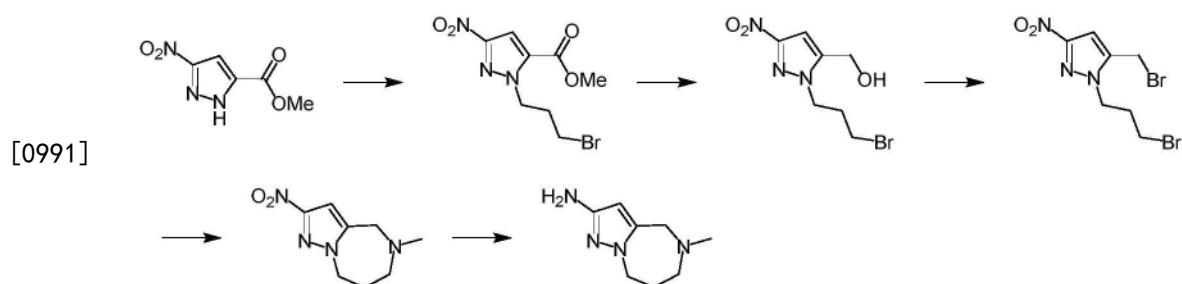
[0987] 将2-溴-5-环丙基吡嗪(700mg,3.51mmol)、Pd₂(dba)₃(160mg,175μmol)、Xantphos(203mg,351μmol)、Cs₂CO₃(2.28g,7.02mmol)和二苯基甲亚胺(699mg,3.86mmol)于脱气的1,4-二噁烷(5mL)中的混合物在100℃下在N₂下搅拌过夜。将混合物倒入水(10mL)中并将有机物用EtOAc(50mL x 2)萃取。将合并的有机物干燥(Na₂SO₄),并在减压下浓缩。将残留物通过

硅胶柱色谱法 (PE:EtOAc, 5:1) 纯化, 以得到呈黄色固体的标题产物 (1.3g, 62%)。LCMS (方法A): 4.27min, m/z 300.2 $[M+H]^+$ 。

[0988] 步骤3: 5-环丙基吡嗪-2-胺

[0989] 向N-(5-环丙基吡嗪-2-基)-1,1-二苯基甲胺 (1.3g, 4.34mmol) 于MeOH (40mL) 中的溶液中添加HCl水溶液 (2M, 10mL), 并将混合物在30℃下搅拌过夜。大多数MeOH在减压下去除, 并用饱和 Na_2CO_3 水溶液将剩余混合物调节至pH=8。将水性混合物用EtOAc (50mL x 2) 萃取, 并将合并的有机物用水和盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 并在减压下浓缩。将残留物通过硅胶柱色谱法 (PE:EtOAc; 1:1) 纯化, 以得到呈棕色固体的标题产物 (100mg, 17%)。LCMS (方法A): 4.45min, m/z : 136.0 $[M+H]^+$ 。

[0990] 中间体G1: 5-甲基-2-硝基-4H, 5H, 6H, 7H, 8H-吡唑并[1,5-a][1,4]二吡庚因



[0992] 步骤1: 1-(3-溴丙基)-3-硝基-1H-吡唑-5-甲酸甲酯

[0993] 向3-硝基-1H-吡唑-5-甲酸甲酯 (1.0g, 5.84mmol) 于丙酮 (30mL) 中的溶液中添加 K_2CO_3 (4.02g, 29.1mmol) 和1,3-二溴丙烷 (2.10mL, 17.5mmol), 并且然后将反应加热回流2h。然后将混合物冷却至0℃, 过滤, 并浓缩。将残留物通过快速色谱法 (EtOAc:n-Hep 0-50%) 纯化, 以得到呈无色油的标题化合物 (1.22g, 72%)。LCMS (方法D): 1.90min, m/z 291.8/293.8 $[M+H]^+$ 。

[0994] 步骤2: [1-(3-溴丙基)-3-硝基-1H-吡唑-5-基]甲醇

[0995] 向1-(3-溴丙基)-3-硝基-1H-吡唑-5-甲酸甲酯 (1.22g, 4.17mmol) 于THF (40mL) 中的0℃溶液中分批添加 LiBH_4 (2.08mL, 4.17mmol)。将反应在0℃下搅拌4h, 然后用饱和 NH_4Cl (20mL) 猝灭并用EtOAc (3x 30mL) 萃取。将合并的有机物干燥 (MgSO_4), 并浓缩, 以得到呈无色油的标题化合物 (882mg, 80%)。LCMS (方法D): 1.17min, m/z 263.8/265.8 $[M+H]^+$ 。

[0996] 步骤3: 5-(溴甲基)-1-(3-溴丙基)-3-硝基-1H-吡唑

[0997] 向[1-(3-溴丙基)-3-硝基-1H-吡唑-5-基]甲醇 (880mg, 3.33mmol) 于 CHCl_3 (30mL) 中的悬浮液中添加 PBr_3 (468 μL , 4.99mmol) 并将反应加热回流2h。一旦冷却, 用饱和 NaHCO_3 将混合物碱化至pH为9。将混合物用 CHCl_3 (3x 25mL) 萃取, 并将合并的有机物用水 (25mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4), 并浓缩, 以得到呈白色固体的标题化合物 (1.09g, Quant.)。LCMS (方法D): 1.98min, m/z 327.8 $[M+H]^+$ 。

[0998] 步骤4: 5-甲基-2-硝基-4H, 5H, 6H, 7H, 8H-吡唑并[1,5-a][1,4]二吡庚因

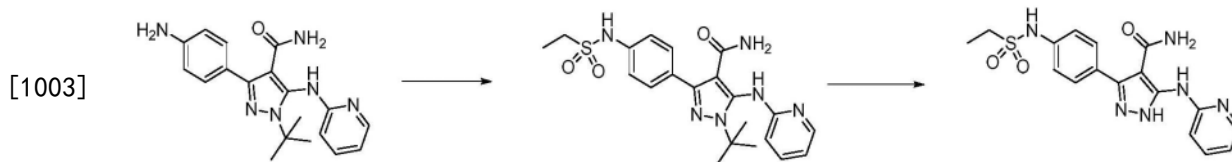
[0999] 向5-(溴甲基)-1-(3-溴丙基)-3-硝基-1H-吡唑 (1.09g, 3.33mmol) 于THF (33.3mL) 中的溶液中添加 MeNH_2 (2.0M于THF, 9.95mL, 19.9mmol) 并将反应在RT下搅拌过夜。将混合物浓缩, 并将残留物用饱和 NaHCO_3 (15mL) 稀释。将水性混合物用DCM (2x 20mL) 萃取, 并将合并的有机物用水 (15mL) 和盐水 (10mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4), 并浓缩。将残留物通过快速色谱法 (0-20% MeOH:DCM) 纯化, 以得到呈黄色油的标题化合物 (468mg, 72%)。LCMS (方法D):

0.14min, m/z 197.0 $[M+H]^+$ 。

[1000] 步骤5: 5-甲基-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-a][1,4]二吡庚因-2-胺

[1001] 将5-甲基-2-硝基-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-a][1,4]二吡庚因 (465mg, 2.36mmol) 和10% Pd/C (251mg, 236 μ mol) 于MeOH (11.7mL) 中的混合物在H₂下搅拌过夜。将反应经硅藻土过滤,并浓缩,以得到呈黄色油的标题化合物 (387mg, 99%)。LCMS (方法D): rt 0.10min, m/z 167.0 $[M+H]^+$ 。

[1002] 化合物131



[1004] 步骤1: 1-(叔丁基)-3-(4-(乙基磺酰胺基)苯基)-5-(吡啶-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1005] 将3-(4-氨基苯基)-1-(叔丁基)-5-(吡啶-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (中间体A, 200mg, 0.57mmol)、EtSO₂Cl (88mg, 0.69mmol) 和吡啶 (90mg, 1.14mmol) 于CHCl₃ (5mL) 中的混合物在RT下搅拌16h。将混合物用H₂O (5mL) 稀释,并且然后用DCM (3x 30mL) 萃取。将合并的有机层干燥 (Na₂SO₄), 在减压下浓缩,并将粗残留物通过prep-TLC (DCM:MeOH, 10:1) 纯化,以得到呈黄色固体的标题产物 (100mg, 40%)。LCMS (方法A): 2.12min; m/z : 443.2 $[M+H]^+$ 。

[1006] 步骤2: 3-(4-(乙基磺酰胺基)苯基)-5-(吡啶-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (化合物131)

[1007] 将1-(叔丁基)-3-(4-(乙基磺酰胺基)苯基)-5-(吡啶-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (50mg, 0.11mmol) 于TFA (4mL) 中的溶液在60℃下搅拌2h。将混合物在减压下浓缩,用NH₄OH (1mL) 碱化并用DCM (3x 5mL) 萃取。将合并的有机层干燥 (Na₂SO₄), 在减压下浓缩,并将粗残留物通过prep-TLC (DCM:MeOH:NH₄OH, 10:1:0.1) 纯化,以得到呈黄色固体的标题产物 (40mg, 94%)。LCMS (方法A): 0.29min; m/z : 387.1 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 12.83 (s, 1H), 10.26 (br s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.17 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.99 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.80-7.60 (m, 1H), 7.56 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.13-7.12 (m, 3H), 6.85-6.84 (m, 1H), 6.05 (br s, 1H), 3.17 (q, J=7.2Hz, 2H), 1.23 (t, J=7.2Hz, 3H)。

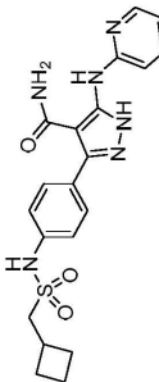
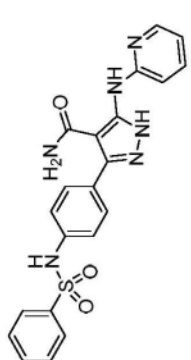
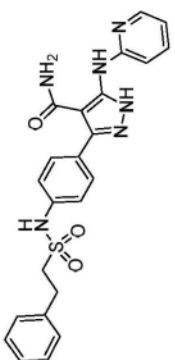
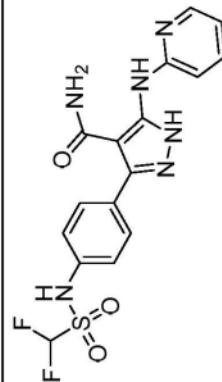
[1008] 以下化合物 (表5) 根据针对3-(4-(乙基磺酰胺基)苯基)-5-(吡啶-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺的合成所描述的方法,由合适的磺酰氯和中间体A1类似地制备。

[1009]

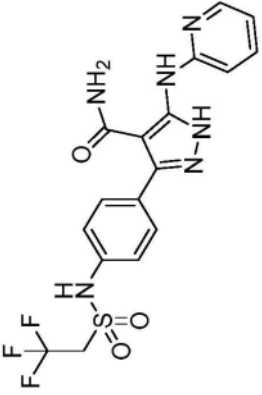
表 5

化合物编号	名称	结构	LCMS 数据	¹ H NMR 数据	SM
135	5-(吡啶-2-基氨基)-3-(4-(((4-(三氟甲氧基)苯基)磺酰胺基)苯基)-1H-吡唑-4-基)-甲酰胺		LCMS (方法 A): 2.37 min; m/z: 533.2 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄): 8.31-8.30 (m, 1H), 7.76 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.45-7.43 (m, 3H), 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.00 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H)。	(4-(三氟甲氧基)苯基)甲磺酰氯
136	3-(4-(苯基甲基磺酰胺基)苯基)-5-(吡啶-2-基氨基)-1H-吡唑-4-基)-甲酰胺		LCMS (方法 A): 1.95 min; m/z: 449.1 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.80 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.18 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.73-7.68 (m, 1H), 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.37-7.28 (m, 9H), 6.85 (s, 1H), 5.98 (br s, 1H), 4.57 (s, 2H)。	苯基甲磺酰氯
132	5-(吡啶-2-基氨基)-3-(4-(对甲基苯基)磺酰胺基)-1H-吡唑-4-基)-甲酰胺		LCMS (方法 A): 2.22 min; m/z: 463.1 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 13.7 (br s, 1H), 10.0-9.98 (m, 1H), 9.67 (br s, 1H), 8.99 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 8.36-8.21 (m, 2H), 7.85-7.71 (m, 1H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33-7.29 (m, 3H), 7.18-7.16 (m, 5H), 7.03-6.89 (m, 1H), 4.49 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H)。	对甲基苯基磺酰氯
129	3-(4-((3-氯苯基)磺酰胺基)-5-(吡啶-2-基氨基)-1H-吡唑-4-基)-甲酰胺		LCMS (方法 A): 2.21 min; m/z: 483.0 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.55 (br s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.30-8.20 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.70 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.32-7.27 (m, 4H), 7.20-7.17 (m, 4H), 6.98 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.83 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 3.98 (s, 2H)。	(3-氯苯基)甲磺酰氯

[1010]

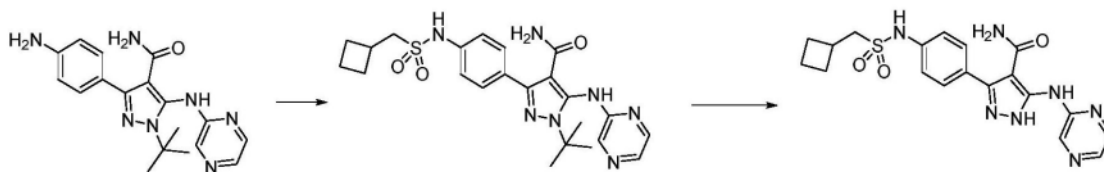
134	3-(4-((环丁基)磺酰氨基)-2-基氨基)-5-(吡啶-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 2.54 min; m/z: 426.9 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄): 8.28 (br s, 1H), 7.71-7.36 (m, 6H), 6.95 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 3.30 (s, 2H), 2.85-2.81 (m, 1H), 2.18-2.16 (m, 2H), 1.95-1.62 (m, 4H)。	环丁基磺酰氯
133	3-(4-(苯基磺酰氨基)-2-基氨基)-5-(吡啶-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 1.98 min; m/z: 434.9 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 12.83 (br s, 1H), 9.53 (br s, 1H), 8.18 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 7.85-7.80 (m, 3H), 7.68 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.60-7.45 (m, 4H), 7.42 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.23-7.10 (m, 3H), 6.84 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H)。	苯磺酰氯
130	3-(4-(2-苯基乙基)磺酰氨基)-5-(吡啶-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 2.61 min; m/z: 463.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 12.77 (br s, 1H), 10.18 (br s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.50 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.37-7.20 (m, 8H), 6.85 (br s, 1H), 6.00 (br s, 1H), 3.46 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 3.03 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H)。	2-苯基乙磺酰氯
48	3-(4-(二氟-甲基)磺酰氨基)-5-(吡啶-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 2.70 min; m/z: 409.0 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 12.81 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.72-7.68 (m, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.33 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.21-6.95 (m, 1H), 6.85 (br s, 1H)。	二氟-甲基磺酰氯

[1011]

268	5-[(吡啶-2-基)氨基]-3-[4-(2,2,2-三氟乙磺酰胺基)苯基]-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 D): 3.29 min; m/z: 440.9 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 12.80 (s, 1H), 10.72 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.61 (t, <i>J</i> = 9.6 Hz, 2H)。	2,2,2-三氟乙磺酰氯
-----	--	---	--	---	--------------

[1012] 化合物81

[1013]



[1014] 步骤1: 1-(叔丁基)-3-(4-((环丁基甲基)磺酰胺基)苯基)-5-(吡嗪-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1015] 将3-(4-氨基苯基)-1-(叔丁基)-5-(吡嗪-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(中间体A3, 300mg, 853 μ mol)、环丁基甲磺酰氯(286mg, 1.7mmol)和吡啶(202mg, 2.56mmol)于CHCl₃(10mL)中的混合物在RT下搅拌16h。将反应混合物在减压下浓缩,并将粗残留物通过prep-TLC(DCM:MeOH, 12:1)纯化,以得到呈白色固体的标题产物(120mg, 29%)。LCMS(方法A): 3.53min; m/z: 484.2 [M+H]⁺。

[1016] 步骤2: 3-(4-((环丁基甲基)磺酰胺基)苯基)-5-(吡嗪-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(化合物81)

[1017] 将1-(叔丁基)-3-(4-((环丁基甲基)磺酰胺基)苯基)-5-(吡嗪-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(60mg, 124 μ mol)于DCM(4mL)和TFA(4mL)中的混合物在30℃下搅拌16h。将混合物在减压下浓缩,并用NH₄OH将残留物中和至pH为7-8,然后用DCM(3x 40mL)萃取。将合并的有机层干燥(Na₂SO₄),在减压下浓缩,并将粗残留物通过prep-TLC(DCM:MeOH, 12:1)纯化,以得到呈白色固体的标题产物(20mg, 37%)。LCMS(方法A): 3.20min; m/z: 428.1 [M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, MeOD-d₄): 12.94(s, 1H), 10.10(s, 1H), 9.64(s, 1H), 9.26(s, 1H), 8.22(t, J=4.0Hz, 1H), 8.11(d, J=8.4Hz, 1H), 7.55(d, J=8.4Hz, 2H), 7.32(d, J=8.0Hz, 2H), 3.30(s, 2H), 2.08(s, 1H), 1.83-1.73(m, 4H)。

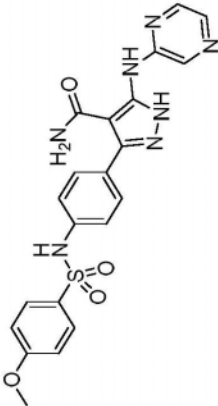
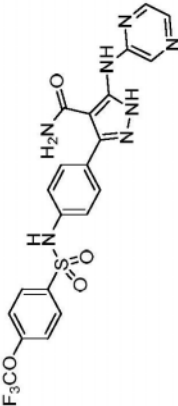
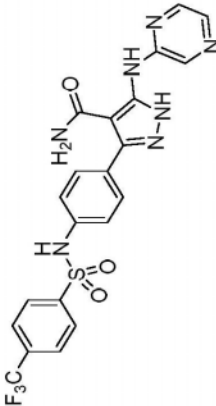
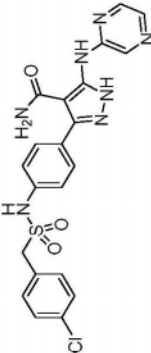
[1018] 以下化合物(表6)根据针对3-(4-((环丁基甲基)磺酰胺基)苯基)-5-(吡嗪-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺的合成所描述的方法,由合适的磺酰氯和中间体A3类似地制备。

[1019]

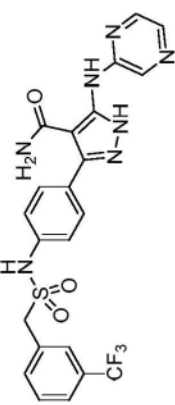
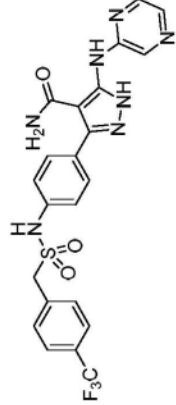
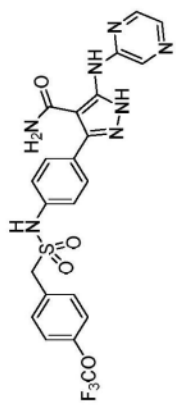
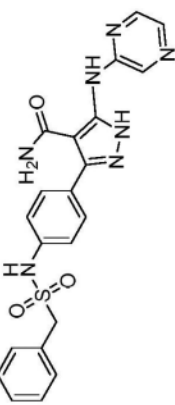
表 6

化合物编号	名称	结构	LCMS 数据	¹ H NMR 数据	SM
72	5-(吡嗪-2-基氨基)-3-(4-((3,3,3-三氟丙基)磺酰胺基)苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS(方法 A): 3.21 min; m/z: 456.1 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.97 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.25-8.21 (m, 1H), 8.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8 Hz, 2H), 6.15 (s, 1H), 3.45 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 2.85-2.72 (m, J = 8.8 Hz, 3H)。	3,3,3-三氟丙烷-1-磺酰氯
73	5-(吡嗪-2-基氨基)-3-(4-((3-(三氟甲基)苯基)磺酰胺基)苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS(方法 A): 3.56 min; m/z: 504.1 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.91 (br s, 1H), 9.59 (br s, 1H), 9.21 (br s, 1H), 8.20-7.80 (m, 7H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 2H)。	4-甲基-3-(三氟甲基)苯磺酰氯
74	3-(4-(环乙磺酰胺基)苯基)-5-(吡嗪-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS(方法 A): 3.30 min; m/z: 442.1 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.96 (br s, 1H), 10.09 (br s, 1H), 9.63 (br s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.22 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.10-3.05 (m, 1H), 2.07-2.04 (m, 2H), 1.79-1.76 (m, 2H), 1.61-1.27 (m, 4H), 1.33-1.11 (m, 2H)。	环乙磺酰氯

[1020]

82	3-(4-((4-甲氧基苯基)磺酰胺基)苯基)-5-(吡嗪-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS(方法 A): 3.24 min; m/z: 466.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.89 (s, 1H), 10.57 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.11 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.98 (s, 1H), 3.81 (s, 3H)。	4-甲氧基苯磺酰氯
78	5-(吡嗪-2-基氨基)-3-(4-((4-(三氟甲氧基)苯基)磺酰胺基)苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS(方法 A): 3.63 min; m/z: 520.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.90 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.60 (s, 2H), 7.50 (s, 2H), 7.26 (s, 3H)。	4-(三氟甲氧基)苯磺酰氯
79	5-(吡嗪-2-基氨基)-3-(4-((4-(三氟甲基)苯基)磺酰胺基)苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS(方法 A): 2.42 min; m/z: 503.6 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.92 (s, 1H), 11.03 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.07 (s, J = 11.6 Hz, 4H), 7.50 (s, 2H), 7.27 (s, 2H), 8.20 (s, 1H)。	4-(三氟甲基)苯磺酰氯
70	3-(4-(((4-氯苯基)甲基)磺酰胺基)苯基)-5-(吡嗪-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS(方法 A): 3.48 min; m/z: 484.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.97 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.51 (br s, 4H), 7.32 (s, 4H), 4.59 (s, 2H)。	(4-氯苯基)甲基磺酰氯

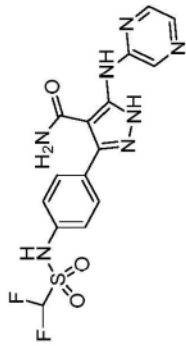
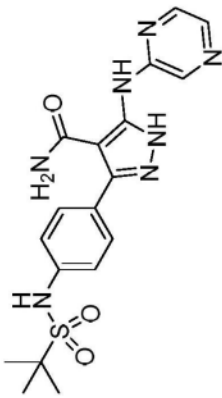
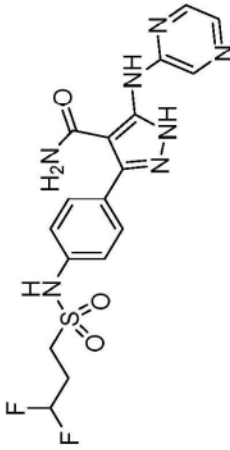
[1021]

83	5-[(吡嗪-2-基)氨基]-3-(4-{[3-(三氟甲基)苯基]甲磺酰氨基}苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS(方法A): 3.55 min; m/z: 518.1 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.98 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.73-7.68 (m, 2H), 7.59-7.54 (m, 5H), 7.32 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 6.07 (s, 1H), 4.74 (s, 3H)。	(3-(三氟甲基)苯基)甲磺酰氨基
76	5-[(吡嗪-2-基)氨基]-3-(4-{[4-(三氟甲基)苯基]甲磺酰氨基}苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS(方法A): 3.69 min; m/z: 518.1 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 13.00 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.23-8.22 (m, 1H), 8.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.58-7.52 (m, 5H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 4.71 (s, 2H)。	(4-(三氟甲基)苯基)甲磺酰氨基
80	5-(吡嗪-2-基氨基)-3-(4-(((4-(三氟甲氧基)苯基)甲磺酰氨基)苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS(方法A): 3.63 min; m/z: 534.1 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 13.00 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.23-8.22 (m, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.46-7.33 (m, 6H), 6.14 (br s, 1H), 4.64 (s, 2H), 2.08 (s, 1H)。	(4-(三氟甲氧基)苯基)甲磺酰氨基
77	3-(4-(苯基)苯磺酰氨基)-5-(吡嗪-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS(方法A): 3.22 min; m/z: 450.1 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 12.98 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 3.6 Hz, 3H), 7.32 (s, 2H), 7.31 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 4.56 (s, 2H), 0.87-0.84 (m, 1H)。	苯基甲磺酰氨基

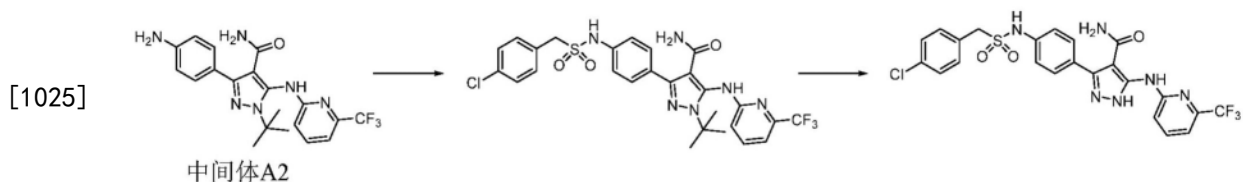
[1022]

71	3-(4-((1-甲基乙基)磺酰胺基)苯基)-5-(吡嗪-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS(方法A): 2.92 min; m/z: 402.1 [M+H] ⁺ 。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.93 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.55 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 1.28 (t, J = 6.8 Hz, 6H)。	丙烷-2-磺酰氯
108	3-(4-(乙基磺酰胺基)苯基)-5-(吡嗪-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS(方法A): 2.78 min; m/z: 388.1 [M+H] ⁺ 。	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄): 12.94 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.22 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.30 (s, 2H), 2.08 (s, 1H), 1.83-1.73 (m, 4H)。	乙磺酰氯
68	3-(4-(环丙基磺酰胺基)苯基)-5-(吡嗪-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS(方法A): 3.25 min; m/z: 400.1 [M+H] ⁺ 。	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 12.99 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.45 (dd, J = 7.6, 7.2 Hz, 5H), 6.04 (s, 1H), 2.72 (s, 1H), 0.99 (s, 4H)。	环丙磺酰氯
97	3-(4-(丙基磺酰胺基)苯基)-5-(吡嗪-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS(方法A): 4.06 min; m/z: 401.8 [M+H] ⁺ 。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.95 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.11 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.15 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.72 (q, J = 14.8 Hz, 2H), 0.45 (t, J = 14.8 Hz, 3H)。	丙烷-1-磺酰氯

[1023]

63	3-(4-((二氟甲基)磺酰胺基)苯基)-5-(吡嗪-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS(方法 A): 3.05 min; m/z: 410.0 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.99 (s, 1H), 11.24 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.59 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 7.39-7.34 (m, 3H), 7.21-7.08 (m, 1H), 6.17 (s, 1H)。	二氟甲磺酰氯
69	3-(4-((1,1-二甲基乙基)磺酰胺基)苯基)-5-(吡嗪-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS(方法 A): 3.15 min; m/z: 416.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄): 12.96 (br s, 1H), 9.93 (br s, 1H), 9.65 (br s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 1.33 (s, 9H)。未观察到两个活性质子。	2-甲基丙烷-2-磺酰氯
23	3-(4-((3,3-二氟丙基)磺酰胺基)苯基)-5-(吡嗪-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS(方法 A): 3.06 min; m/z: 438.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 13.03 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.23 (br s, 1H), 8.11 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 6.21 (m, 1H), 2.30 (br s, 2H)。	3,3-二氟丙烷-1-磺酰氯

[1024] 化合物60



[1026] 步骤1: 1-叔丁基-3-{4-[(4-氯苯基)甲磺酰胺基]苯基}-5-{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氨基}-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1027] 在0℃下向3-(4-氨基苯基)-1-叔丁基-5-{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氨基}-1H-吡唑-4-甲酰胺(中间体A2, 124mg, 296μmol)于吡啶(5mL)中的溶液中添加(4-氯苯基)甲磺酰氯(115mg, 510μmol), 并将所得混合物在RT下搅拌16h。将反应混合物在减压下浓缩, 并将粗残留物通过prep-TLC (DCM:MeOH, 15:1)纯化, 以得到呈黄色固体的标题产物(70mg, 39%)。LCMS(方法A): 4.32min; m/z: 607.1 [M+H]⁺。

[1028] 步骤2: 3-(4-(((4-氯苯基)甲基)磺酰胺基)苯基)-5-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(化合物60)

[1029] 将1-叔丁基-3-{4-[(4-氯苯基)甲磺酰胺基]苯基}-5-{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氨基}-1H-吡唑-4-甲酰胺(70mg, 115μmol)于DCM(4mL)和TFA(4mL)中的溶液在35℃下搅拌2h。将反应混合物在减压下浓缩, 并且然后用饱和Na₂CO₃水溶液中和至pH为7-8。将混合物用H₂O(10mL)稀释, 并将沉淀物通过过滤收集, 并通过prep-TLC (DCM:MeOH, 15:1)纯化, 以得到呈黄色固体的标题产物(18mg, 28%)。

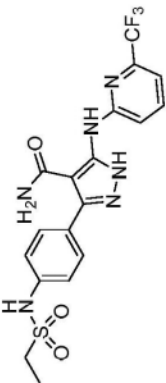
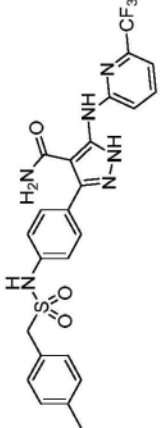
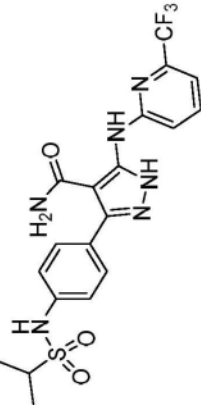
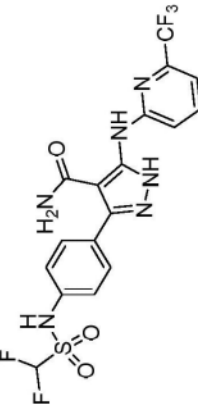
[1030] 以下化合物(表7)根据针对3-(4-(((4-氯苯基)甲基)磺酰胺基)苯基)-5-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺的合成所描述的方法, 由合适的磺酰氯起始材料(SM)和中间体A2类似地制备。

[1031]

表 7

化合物编号	名称	结构	LCMS 数据	¹ H NMR 数据	SM
56	3-(4-((3,4-二氯苯基)甲基磺酰胺基)苯基)-5-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS(方法 A): 4.23 min; m/z: 585.0 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.97 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.99 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.57 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 7.35-7.26 (m, 5H), 6.13 (br s, 1H), 4.65 (s, 2H)。	(3,4-二氯苯基)甲磺酰氯
55	3-(4-(((4-氟苯基)甲基磺酰胺基)苯基)-5-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS(方法 A): 4.03 min; m/z: 535.1 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.96 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.33 (s, 5H), 7.21 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.57 (s, 2H)。未观察到三个活性质子。	(4-氟苯基)甲磺酰氯
59	3-(4-(((3-氯苯基)甲基磺酰胺基)苯基)-5-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS(方法 A): 4.10 min; m/z: 551.2 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.96 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.45-7.25 (m, 7H), 4.63 (s, 2H)。未观察到三个活性质子。	(3-氯苯基)甲磺酰氯
58	3-(4-(((2-氯苯基)甲基磺酰胺基)苯基)-5-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS(方法 A): 4.08 min; m/z: 551.2 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.73 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.29 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.47 (q, J = 5.6 Hz, 1H), 7.38 (q, J = 5.6 Hz, 1H), 7.30-7.24 (m, 6H), 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H)。未观察到四个活性质子。	(2-氯苯基)甲磺酰氯

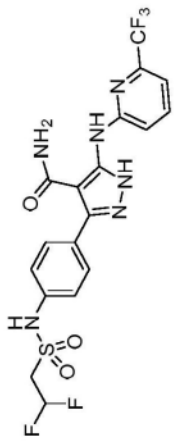
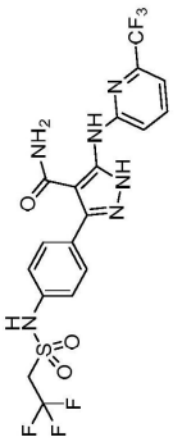
[1032]

126	3-(4-(乙基磺酰胺基)苯基)-5-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-1H-吡啶-4-甲酰胺		LCMS(方法A): 2.53 min; m/z: 455.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄): 8.20-8.16 (m, 1H), 7.85-7.77 (m, 1H), 7.49-7.46 (m, 2H), 7.32-7.30 (m, 2H), 7.23-7.10 (m, 1H), 3.10 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.25 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H).	乙基磺酰氯
57	3-(4-((对甲基苯基)磺酰胺基)苯基)-5-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-1H-吡啶-4-甲酰胺		LCMS(方法A): 4.12 min; m/z: 531.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 12.96 (s, 1H), 10.12 (br s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.98 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.34-7.30 (m, 3H), 7.17 (s, 4H), 4.50 (s, 2H), 2.29 (s, 3H).	对甲基苯磺酰氯
54	3-(4-((1-甲基乙基)磺酰胺基)苯基)-5-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-1H-吡啶-4-甲酰胺		LCMS(方法A): 4.78 min; m/z: 469.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 12.93 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 9.78 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 1.28 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H).	丙烷-2-磺酰氯
53	3-(4-((二氟甲基)磺酰胺基)苯基)-5-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-1H-吡啶-4-甲酰胺		LCMS(方法A): 3.85 min; m/z: 477.0 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 12.98 (s, 1H), 11.29 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.98 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.38 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.31-7.05 (m, 2H).	二氟甲磺酰氯

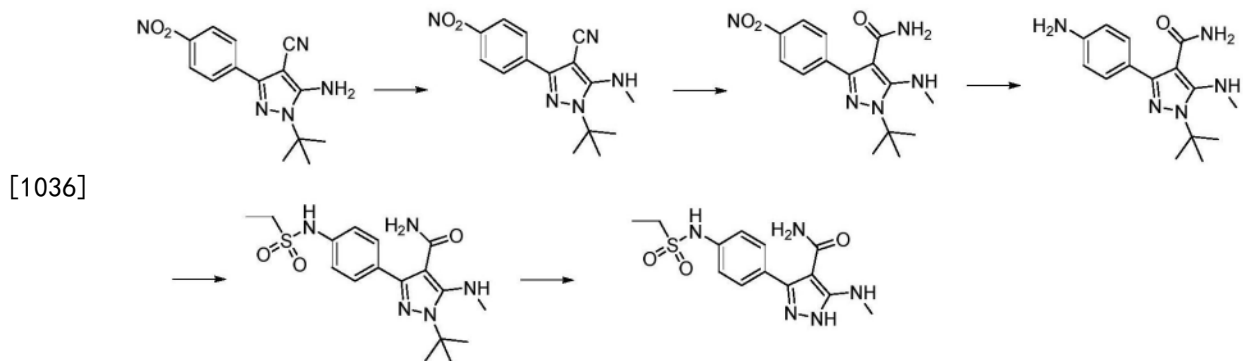
[1033]

50	3-(4-((2-甲氧基乙基)磺酰胺基)苯基)-5-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-1H-吡啶-4-甲酰胺		LCMS(方法A): 3.59 min; m/z: 485.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.96 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.98 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.36-7.30 (m, 4H), 6.10 (s, 1H), 3.67 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.44 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.19 (s, 3H)。	2-甲氧基乙烷-1-磺酰氯
51	3-(4-((2-(二甲基氨基)乙基)磺酰胺基)苯基)-5-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-1H-吡啶-4-甲酰胺		LCMS(方法A): 2.83 min; m/z: 498.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.78 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.24 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.97 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.93 (s, 1H), 3.09-3.05 (m, 2H), 2.61-2.58 (m, 2H), 2.08 (s, 6H)。	2-氯乙烷-1-磺酰氯
29	3-(4-((氰基甲基)磺酰胺基)苯基)-5-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-1H-吡啶-4-甲酰胺		LCMS(方法A): 3.59 min; m/z: 466.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 13.12 (s, 1H), 11.06 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.42-7.39 (m, 4H), 4.99 (s, 2H)。	氰基甲磺酰氯
52	3-(4-(环丙磺酰胺基)苯基)-5-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-1H-吡啶-4-甲酰胺		LCMS(方法A): 3.68 min; m/z: 467.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.96 (s, 1H), 10.10 (br s, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.98 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.58-7.56 (m, 2H), 7.39-7.30 (m, 4H), 6.10 (br s, 1H), 2.76-2.70 (m, 1H), 1.00-0.98 (m, 4H)。	环丙磺酰氯

[1034]

49	3-(4-((2,2-二氟乙基)磺酰胺基)苯基)-5-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS(方法A): 3.72 min; m/z: 491.1 [M+H] ⁺ 。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 12.97 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.99 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.31 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.41 (tt, <i>J</i> = 5.4 Hz, 4.4 Hz, 1H), 4.02 (dt, <i>J</i> = 14.8, 4.0 Hz, 2H)。	2,2-二氟乙烷-1-磺酰氯
43	3-(4-((2,2,2-三氟乙基)磺酰胺基)苯基)-5-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS(方法A): 3.86 min; m/z: 509.1 [M+H] ⁺ 。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 12.72 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.30 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.02 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 5.84 (s, 1H), 3.66 (q, <i>J</i> = 10.4 Hz, 2H)。	2,2,2-三氟乙烷-1-磺酰氯

[1035] 化合物119



[1037] 步骤1:1-(叔丁基)-5-(甲基氨基)-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-甲腈

[1038] 将5-氨基-1-(叔丁基)-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-甲腈(300mg, 1.05mmol)、多聚甲醛(315mg, 10.5mmol)、NaOMe(228mg, 4.2mmol)和MeOH(20mL)的混合物在RT下搅拌16h。添加NaBH₄(160mg, 4.2mmol)并将混合物在RT下搅拌2h。将混合物在减压下浓缩,用H₂O(20mL)稀释并用EtOAc(3x 30mL)萃取。将合并的有机层干燥(Na₂SO₄),并且然后在减压下浓缩,以得到呈黄色固体的粗产物(300mg, 76%)。LCMS(方法B): 2.45min; m/z: 300.0[M+H]⁺。

[1039] 步骤2:1-叔丁基-5-(甲基氨基)-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1040] 向1-叔丁基-5-(甲基氨基)-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-甲腈(270mg, 0.9mmol)于DMSO(20mL)和EtOH(20mL)中的溶液中添加30% H₂O₂水溶液(20mL)和5% NaOH水溶液(1mL)。将混合物在RT下搅拌20min,并且然后加热至80℃,持续16h。将混合物在减压下浓缩,并且然后用H₂O(20mL)稀释。将沉淀物通过过滤收集,用H₂O洗涤并在减压下干燥,以得到呈黄色固体的标题产物(250mg, 87%)。LCMS(方法B): 1.92min; m/z: 318.0[M+H]⁺。

[1041] 步骤3:3-(4-氨基苯基)-1-叔丁基-5-(甲基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1042] 将1-叔丁基-5-(甲基氨基)-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(185mg, 0.58mmol)、饱和NH₄Cl水溶液(5mL)、Zn粉(190mg, 2.91mmol)和MeOH(10mL)的混合物加热至60℃,持续16h。将反应混合物过滤,在减压下浓缩,并且然后用H₂O稀释。将沉淀物通过过滤收集,并在减压下干燥,以得到呈黄色固体的标题产物(150mg, 90%)。LCMS(方法B): 0.35min; m/z: 288.1[M+H]⁺。

[1043] 步骤4:1-叔丁基-3-(4-乙磺酰胺基苯基)-5-(甲基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

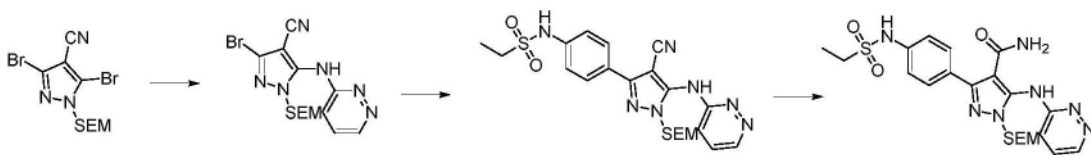
[1044] 向3-(4-氨基苯基)-1-叔丁基-5-(甲基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(100mg, 0.35mmol)和吡啶(55.0mg, 0.7mmol)于CHCl₃(5mL)中的溶液中添加EtSO₂Cl(53.6mg, 0.42mmol)并将混合物在RT下搅拌过夜。将反应混合物浓缩,并将粗残留物通过prep-TLC(DCM:MeOH, 15:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(35mg, 27%)。LCMS(方法B): 0.87min; m/z: 380.0[M+H]⁺。

[1045] 步骤5:3-(4-(乙基磺酰胺基)苯基)-5-(甲基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(化合物119)

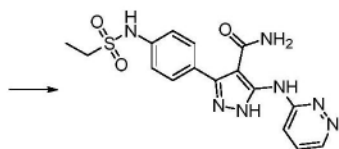
[1046] 将1-叔丁基-3-(4-乙磺酰胺基苯基)-5-(甲基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(35mg, 0.09mmol)于TFA(2mL)和DCM(2mL)中的溶液在RT下搅拌过夜。将反应混合物在减压下浓缩,并将粗残留物通过prep-TLC(DCM:MeOH:NH₄OH, 10:1:0.1)纯化,以得到呈灰色固体的标题产物(12mg, 40%)。LCMS(方法B): 3.50min; m/z: 324.0[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, MeOD-d₄): 7.51(d, J=8.4Hz, 2H), 7.38(d, J=8.4Hz, 2H), 3.19-3.14(q, J=7.2Hz, 2H), 2.94(s, 3H),

1.34 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[1047] 化合物64



[1048]



[1049] 步骤1:3-溴-5-[(哒嗪-3-基)氨基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-甲腈

[1050] 将3,5-二溴-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-甲腈(2g, 5.24mmol)、哒嗪-3-胺(498mg, 5.24mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (479mg, 524 μmol)、Xantphos(599mg, 1.04mmol)和 Cs_2CO_3 (5.11g, 15.7mmol)于脱气的1,4-二噁烷(150mL)中的混合物在80℃下在 N_2 下搅拌16h。将混合物在减压下浓缩,并将粗残留物通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc, 1:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(380mg, 18%)。LCMS(方法A):3.15min; m/z :395.0, 397.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1051] 步骤2:N-(4-{4-氰基-5-[(哒嗪-3-基)氨基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-3-基}苯基)乙烷-1-磺酰胺

[1052] 将3-溴-5-[(哒嗪-3-基)氨基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-甲腈(300mg, 758 μmol)、N-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]乙烷-1-磺酰胺(235mg, 758 μmol)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (69.4mg, 75.8 μmol)、mmol和 Na_2CO_3 (3.79mmol)于脱气的1,4-二噁烷(10mL)中的混合物在100℃下在微波辐射下搅拌20min。将混合物在减压下浓缩,并将粗残留物通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc, 1:0至0:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(230mg, 87%)。LCMS(方法A):3.31min; m/z :500.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1053] 步骤3:3-(4-乙磺酰胺基苯基)-5-[(哒嗪-3-基)氨基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1054] 向N-(4-{4-氰基-5-[(哒嗪-3-基)氨基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-3-基}苯基)乙烷-1-磺酰胺(200mg, 400 μmol)于50%1,4-二噁烷水溶液(20mL)中的溶液中添加加法尔-帕金斯催化剂(10mg, 23.4 μmol),并将混合物在 N_2 下加热至100℃下,持续16h。然后将反应混合物在减压下浓缩,并将粗残留物通过prep-TLC(PE:EtOAc, 10:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(80mg, 38%)。LCMS(方法A):3.53min; m/z :518.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1055] 步骤4:3-(4-乙磺酰胺基苯基)-5-[(哒嗪-3-基)氨基]-1H-吡唑-4-甲酰胺(化合物64)

[1056] 将3-(4-乙磺酰胺基苯基)-5-[(哒嗪-3-基)氨基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-甲酰胺(80mg, 154 μmol)、12.0M HCl(0.5mL)和THF(5mL)中的混合物在30℃下在 N_2 下搅拌过夜。将混合物在减压下浓缩,并将粗残留物通过prep-TLC(DCM:MeOH: NH_4OH , 10:1:0.1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(10mg, 25%)。LCMS(方法A):

2.44min;m/z:388.0[M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, MeOD-d₄): 7.67 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.44 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.41-7.37 (m, 1H), 7.30-7.26 (m, 1H), 3.35 (s, 1H), 3.20 (q, J=7.2Hz, 2H), 1.35 (t, J=7.6Hz, 3H)。

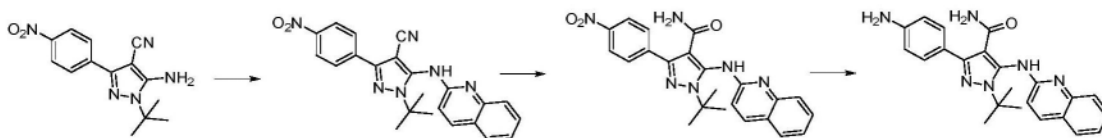
[1057] 按照化合物64的完全合成,如步骤1所描述的使用3,5-二溴-1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑-4-甲腈和所提及的中间体开始,制备以下化合物(表8):

[1058]

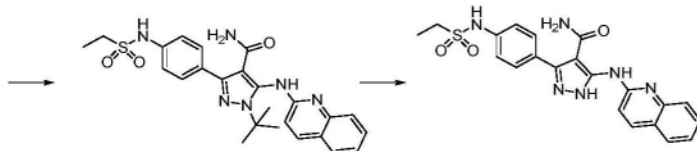
表 8

化合物编号	名称	结构	LCMS 数据	¹ H NMR 数据	中间体
44	3-(4-(乙基磺酰胺基)苯基)-5-((6-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 3.44 min; m/z: 456.1 [M+H] ⁺ 。	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄): 13.17 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.58 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.34 (d, J=7.6 Hz, 2H), 3.18 (q, J=6.4 Hz, 2H), 1.23 (t, J=6.4 Hz, 3H)。	6-(三氟甲基)吡嗪-2-胺
90	3-(4-(乙基磺酰胺基)苯基)-5-((5-甲氧基吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 3.13 min; m/z: 418.1 [M+H] ⁺ 。	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄): 12.81 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.55 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.36 (d, J=8.0 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.19 (q, J=6.8 Hz, 2H), 1.23 (t, J=6.8 Hz, 3H)。	5-甲氧基吡嗪-2-胺

[1059] 化合物89



[1060]



[1061] 步骤1:1-叔丁基-3-(4-硝基苯基)-5-[(喹啉-2-基)氨基]-1H-吡唑-4-甲腈

[1062] 将5-氨基-1-叔丁基-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-甲腈(2g,7.00mmol)、2-氯喹啉(1.03g,6.30mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (641mg,0.7mmol)、Xantphos(810mg,1.40mmol)和 Cs_2CO_3 (6.84g,21.0mmol)于脱气的1,4-二噁烷(5mL)中的混合物在100℃下搅拌16h。将混合物在减压下浓缩,并将粗残留物通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc,2:1)纯化,以得到呈黄色油的标题产物(520mg,18%产率)。LCMS(方法A):3.54min; m/z :413.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1063] 步骤2:1-叔丁基-3-(4-硝基苯基)-5-[(喹啉-2-基)氨基]-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1064] 向1-叔丁基-3-(4-硝基苯基)-5-[(喹啉-2-基)氨基]-1H-吡唑-4-甲腈(520mg,1.26mmol)于EtOH(20mL)和DMSO(10mL)中的混合物添加30% H_2O_2 水溶液(10mL)和5% NaOH水溶液(1.5mL),并将反应在80℃下搅拌过夜。将混合物在减压下浓缩,然后将残留物用 H_2O (150mL)稀释并用EtOAc(3x 70mL)萃取。将合并的有机层干燥(Na_2SO_4),并在减压下浓缩,以得到呈棕色固体的标题产物(1g,>100%)。LCMS(方法A):3.80min; m/z :431.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1065] 步骤3:3-(4-氨基苯基)-1-叔丁基-5-[(喹啉-2-基)氨基]-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1066] 将1-叔丁基-3-(4-硝基苯基)-5-[(喹啉-2-基)氨基]-1H-吡唑-4-甲酰胺(500mg,1.16mmol)和10% Pd/C(50mg)于MeOH(10mL)中的混合物在RT下在 H_2 下搅拌过夜。将悬浮液经硅藻土过滤并且将滤液在减压下浓缩,以得到呈黄色固体的标题产物(460mg,99%)。LCMS(方法A):2.60min; m/z :401.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1067] 步骤4:1-叔丁基-3-(4-乙磺酰胺基苯基)-5-[(喹啉-2-基)氨基]-1H-吡唑-4-甲酰胺

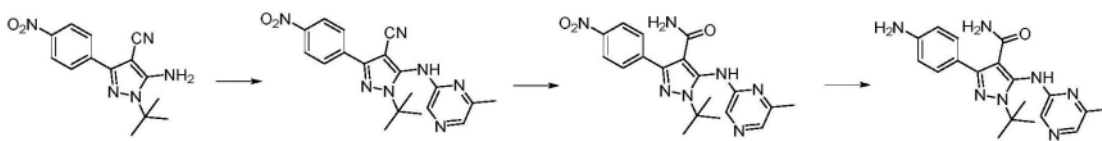
[1068] 将3-(4-氨基苯基)-1-叔丁基-5-[(喹啉-2-基)氨基]-1H-吡唑-4-甲酰胺(460mg,1.14mmol)、 EtSO_2Cl (174mg,1.36mmol)和吡啶(270mg,3.42mmol)于 CHCl_3 (5mL)中的混合物在RT下搅拌过夜。将混合物浓缩,并将粗残留物通过prep-TLC(DCM:MeOH,12:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(120mg,21%)。LCMS(方法A):2.12min; m/z :493.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1069] 步骤5:3-(4-(乙磺酰胺基)苯基)-5-[(喹啉-2-基)氨基]-1H-吡唑-4-甲酰胺(化合物89)

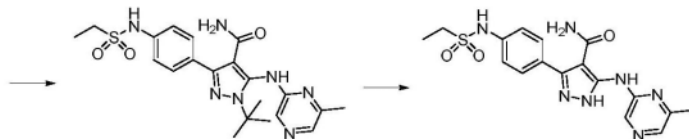
[1070] 将1-叔丁基-3-(4-乙磺酰胺基苯基)-5-[(喹啉-2-基)氨基]-1H-吡唑-4-甲酰胺(120mg,0.2436mmol)于TFA(5mL)和DCM(5mL)中的溶液在RT下搅拌过夜。将混合物浓缩,并用1.0M NH_4Cl 将残留物碱化至pH为9-10。将沉淀物用PE(3x 5mL)研磨,通过过滤收集,并且在减压下干燥,以得到呈黄色固体的标题产物(80mg,75%)。LCMS(方法A):2.80min; m/z :437.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6):13.52(br s,1H),12.93(br s,1H),10.31(br s,1H),10.04(s,1H),8.23(d, $J=8.0\text{Hz}$,1H),7.81(d, $J=8.0\text{Hz}$,1H),7.33-7.66(m,8H),6.17

(br s, 1H), 3.18 (t, J=7.2Hz, 2H), 1.24 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[1071] 化合物84



[1072]



[1073] 步骤1: 1-叔丁基-5-[(6-甲基吡嗪-2-基)氨基]-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-甲腈

[1074] 将5-氨基-1-叔丁基-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-甲腈(2g, 7.00mmol)、2-氯-6-甲基吡嗪(899mg, 7.00mmol)、Pd₂(dba)₃(641mg, 700μmol)、Xantphos(810mg, 1.40mmol)和Cs₂CO₃(6.84g, 21.0mmol)于脱气的1,4-二噁烷(60mL)中的混合物在100℃下搅拌过夜。将反应混合物在减压下浓缩,并将粗残留物通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc, 2:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(2.22g, 84%)。LCMS(方法A): 3.20min; m/z: 378.2[M+H]⁺。

[1075] 步骤2: 1-叔丁基-5-[(6-甲基吡嗪-2-基)氨基]-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1076] 向1-叔丁基-5-[(6-甲基吡嗪-2-基)氨基]-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-甲腈(1g, 2.64mmol)于DMSO(15mL)和EtOH(30mL)中的溶液中添加30% H₂O₂水溶液(15mL)和5% NaOH水溶液(0.8mL)。将混合物加热至80℃过夜,然后在减压下浓缩,并用H₂O(50mL)稀释。将沉淀物通过过滤收集,并在减压下干燥,以得到呈黄色固体的标题产物(750mg, 72%)。LCMS(方法A): 2.65min; m/z: 396.2[M+H]⁺。

[1077] 步骤3: 3-(4-氨基苯基)-1-叔丁基-5-[(6-甲基吡嗪-2-基)氨基]-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1078] 将1-叔丁基-5-[(6-甲基吡嗪-2-基)氨基]-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(200mg, 505μmol)和10% Pd/C(20mg)于MeOH(10mL)中的混合物在RT下在H₂下搅拌过夜。将反应混合物过滤,在减压下浓缩,并将粗残留物通过prep-TLC(DCM:MeOH, 10:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(210mg, >100%)。LCMS(方法A): 1.02min; m/z: 366.2[M+H]⁺。

[1079] 步骤4: 1-叔丁基-3-(4-乙磺酰胺基苯基)-5-[(6-甲基吡嗪-2-基)氨基]-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1080] 将3-(4-氨基苯基)-1-叔丁基-5-[(6-甲基吡嗪-2-基)氨基]-1H-吡唑-4-甲酰胺(200mg, 547μmol)、EtSO₂Cl(84.3mg, 656μmol)和吡啶(86.2mg, 1.09mmol)于CHCl₃(7mL)中的混合物在RT下搅拌过夜。将混合物在减压下浓缩,并将粗残留物通过硅胶柱色谱法(DCM:MeOH, 10:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(140mg, 56%)。LCMS(方法A): 1.49min; m/z: 458.2[M+H]⁺。

[1081] 步骤5: 3-(4-(乙基磺酰胺基)苯基)-5-[(6-甲基吡嗪-2-基)氨基]-1H-吡唑-4-甲酰胺(化合物84)

[1082] 将1-叔丁基-3-(4-乙磺酰胺基苯基)-5-[(6-甲基吡嗪-2-基)氨基]-1H-吡唑-4-

甲酰胺 (130mg, 284 μ mol) 于DCM (4mL) 和TFA (4mL) 中的溶液在RT下搅拌过夜。将反应混合物在减压下浓缩, 并且然后用NH₄OH中和至pH=7-8。将沉淀物通过过滤收集, 用PE (2x 5mL) 研磨并在减压下干燥, 以得到呈黄色固体的标题产物 (80mg, 70%)。LCMS (方法A): 2.97min; m/z: 402.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 12.91 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.56 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.35 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.09 (s, 1H), 3.19 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.23 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[1083] 按照化合物84的完全合成, 如步骤1所描述的使用5-氨基-1-叔丁基-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-甲腈与所提及的起始材料开始, 制备以下化合物 (表9):

[1084]

表 9

化合物编号	名称	结构	LCMS 数据	¹ H NMR 数据	起始材料
101	3-(4-(乙磺酰胺基)苯基)-5-(5-甲基吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS(方法 B): 3.50 min; m/z: 402.0 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 9.54 (br s, 1H), 9.12 (br s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.18 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.23 (t, J = 6.0 Hz, 3H)。未检测到 五个活性质子。	2-氯-5-甲基 吡嗪
75	3-(4-乙磺酰胺基苯基)-5-{[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氨基}-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS(方法 A): 3.48 min; m/z: 456.1 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 13.16 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.36 (s, 1H), 3.18 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。	2-氯-5-(三氟 甲基)吡嗪
99	3-(4-(乙磺酰胺基)苯基)-5-((6-甲氧基吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS(方法 A): 1.63 min; m/z: 418.0 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.95 (br s, 1H), 10.15 (br s, 1H), 9.47 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.13 (br s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.20 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 1.24 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。未观察到两个活性质子。	2-氯-6-甲氧 基吡嗪

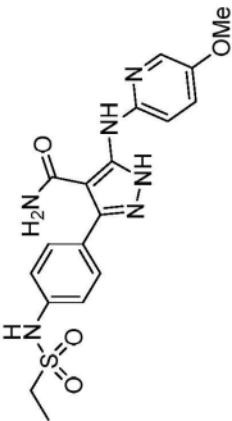
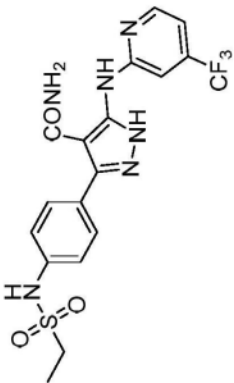
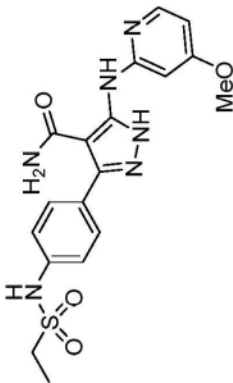
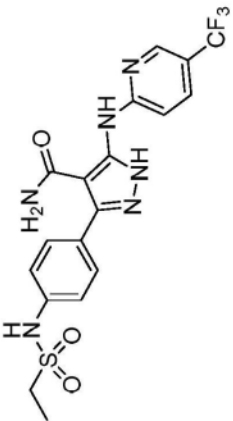
[1085]

96	5-((6-乙氧基吡啶-2-基)氨基)-3-(4-(乙基磺酰胺基)苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS(方法 A): 3.53 min; m/z: 431.5 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.74 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.25 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.14 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.22 (q, J = 7.2 Hz, 3H)。	2-氯-6-乙氧基吡啶
92	5-((6-(二氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-3-(4-(乙基磺酰胺基)苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS(方法 A): 1.84 min; m/z: 437.8 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.87 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 3.18 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.23 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。	中间体 DI
94	3-(4-(乙基磺酰胺基)苯基)-5-((6-甲基吡啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS(方法 A): 0.95 min; m/z: 401.1 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 12.73 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 3.18 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.23 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。	2-氯-6-甲基吡啶
124	3-(4-(乙基磺酰胺基)苯基)-5-(苯基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS(方法 A): 1.02 min; m/z: 386.0 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄): 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.43 (m, 4H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.87 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.20 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.33 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。	溴苯基

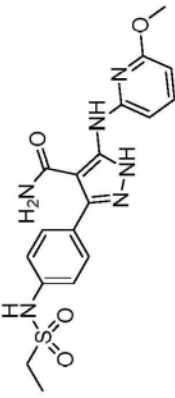
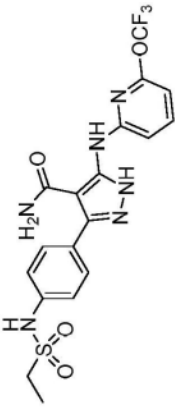
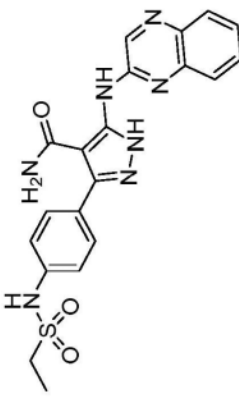
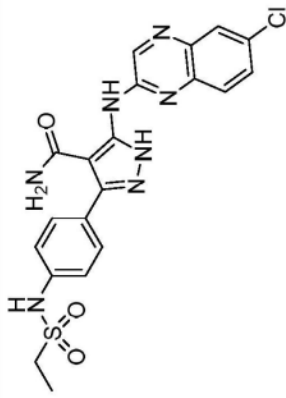
[1086]

123	3-(4-(乙基磺酰胺基)苯基)-5-(2-甲氧基嘧啶-4-基)氨基)-1H-吡啶-4-甲酰胺		LCMS(方法 A): 0.34 min; m/z: 418.0 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄): 8.11(d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.48(m, 3H), 7.31(d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 4.48(s, 3H), 3.11(q, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 1.22(t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H).	4-氯-2-甲基嘧啶
125	3-(4-(乙基磺酰胺基)苯基)-5-(2-甲基嘧啶-4-基)氨基)-1H-吡啶-4-甲酰胺		LCMS(方法 B): 0.32 min; m/z: 402.0 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄): 8.41(d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.02(d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1H), 7.56(d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.43(d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 3.20(q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.42(s, 3H), 1.35(t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).	4-氯-2-甲基嘧啶
111	3-(4-(乙基磺酰胺基)苯基)-5-(5-氟-2-甲基吡啶-4-基)氨基)-1H-吡啶-4-甲酰胺		LCMS(方法 A): 0.39 min; m/z: 419.0 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄): 8.54(d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 8.48(d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.60(d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.46(d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 3.23(q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.63(s, 3H), 1.36(t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).	4-溴-5-氟-2-甲基吡啶
104	3-(4-(乙基磺酰胺基)苯基)-5-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基)-1H-吡啶-4-甲酰胺		LCMS(方法 A): 1.25 min; m/z: 455.0 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄): 8.37(d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.11(s, 1H), 7.67(d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 7.59(d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.44(d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 3.21(q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.35(t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).	4-氯-(2-三氟甲基)吡啶

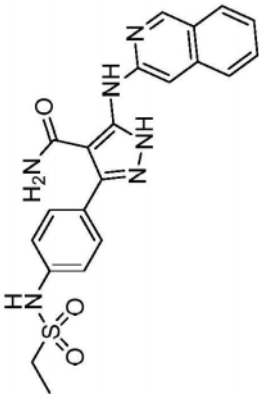
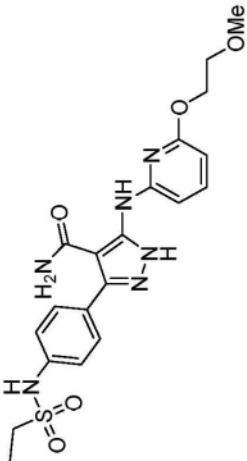
[1087]

88	3-(4-(乙基磺酰氨基)苯基)-5-(5-甲氧基吡啶-2-基)氨基)-1H-吡啶-4-甲酰胺		LCMS(方法 A): 3.20 min; m/z: 417.4 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 9.83 (br s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.78 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 6.8, 2.0 Hz, 2H), 7.26 (dd, J = 9.2, 3.2 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 9.2, 2.0 Hz, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.52 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.13 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.55 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。	2-氯-5-甲氧基吡啶
85	3-(4-(乙基磺酰氨基)苯基)-5-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-1H-吡啶-4-甲酰胺		LCMS(方法 A): 3.52 min; m/z: 455.1 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄): 12.96 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.44 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.18 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。	2-氯-4-(三氟甲基)吡啶
95	3-(4-(乙基磺酰氨基)苯基)-5-(4-甲氧基吡啶-2-基)氨基)-1H-吡啶-4-甲酰胺		LCMS(方法 A): 1.02 min; m/z: 416.8 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.87 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.02 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.50 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.18 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。	2-氯-4-甲氧基吡啶
93	3-(4-(乙基磺酰氨基)苯基)-5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-1H-吡啶-4-甲酰胺		LCMS(方法 A): 2.45 min; m/z: 454.8 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.96 (br s, 1H), 10.09 (br s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.07 (s, 2H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.18 (br s, 1H), 3.18 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.23 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。	2-氯-5-(三氟甲基)吡啶

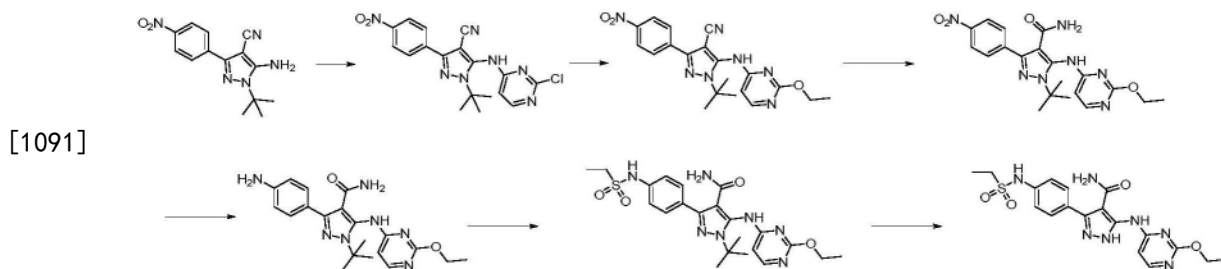
[1088]

107	3-(4-(乙基磺酰胺基)苯基)-5-((6-甲氧基吡啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS(方法 A): 1.11 min; m/z: 417.0 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.76 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 7.60 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56-7.53 (m, 3H), 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.20 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。未观察到两个活性质子。	2-氯-6-甲氧基吡啶
103	3-(4-(乙基磺酰胺基)苯基)-5-((6-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS(方法 A): 2.20 min; m/z: 471.0 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄): 7.98-7.82 (m, 2H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.72-6.55 (m, 1H), 3.20 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.33 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。	2-氯-6-(三氟甲氧基)吡啶
67	3-(4-(乙基磺酰胺基)苯基)-5-(喹啉-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS(方法 A): 3.29 min; m/z: 438.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 13.49 (s, 1), 13.06 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 6.43 (br s, 1H), 3.18 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。	2-氯喹啉
65	5-((6-氯喹啉-2-基)氨基)-3-(4-(乙基磺酰胺基)苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS(方法 A): 3.48 min; m/z: 472.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 9.51 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.70 (m, 4H), 7.46 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.16 (s, 2H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。	2,6-二氯喹啉

[1089]

87	3-(4-(乙基磺酰氨基)苯基)-5-(异喹啉-3-基氨基)-1H-吡啶-4-甲酰胺		LCMS(方法 A): 3.38 min; m/z: 437.1 [M+H] ⁺ 。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 12.82 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.39-7.36 (m, 3H), 3.18 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.23 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H)。	3-氯异喹啉
128	3-(4-(乙基磺酰氨基)苯基)-5-((6-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-2-基)氨基)-1H-吡啶-4-甲酰胺		LCMS(方法 A): 2.38 min; m/z: 461.2 [M+H] ⁺ 。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 12.77 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 7.61 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.52-7.57 (m, 4H), 7.35 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.33 (br s, 1H), 6.05 (br s, 1H), 4.33 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 3.65 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.18 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 1.23 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H)。	2-溴-6-(2-甲氧基乙氧基)吡啶

[1090] 化合物98



[1092] 步骤1: 1-叔丁基-5-[(2-氯嘧啶-4-基)氨基]-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-甲腈

[1093] 将5-氨基-1-(叔丁基)-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-甲腈 (3g, 10.5mmol)、2,4-二氯嘧啶 (1.6g, 11mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (960mg, 1.05mmol)、 Cs_2CO_3 (10.27g, 31.5mmol) 和 Xantphos (1.2g, 2.1mmol) 于脱气的1,4-二噁烷 (100mL) 中的混合物在100℃下在 N_2 下搅拌16h。将混合物在减压下浓缩,用 H_2O (20mL) 稀释并用EtOAc (3x 20mL) 萃取。将合并的有机相干燥 (Na_2SO_4),在减压下浓缩,并将粗残留物通过硅胶柱色谱法 (PE:EtOAc, 1:1) 纯化,以得到呈黄色固体的标题产物 (1.2g, 28%)。LCMS (方法A): 2.46min; m/z : 398.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1094] 步骤2: 1-叔丁基-5-[(2-乙氧基嘧啶-4-基)氨基]-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-甲腈

[1095] 将1-叔丁基-5-[(2-氯嘧啶-4-基)氨基]-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-甲腈 (700mg, 1.75mmol) 和NaOEt (595mg, 8.75mmol) 于THF (30mL) 中的混合物在65℃下在 N_2 下搅拌过夜。将反应混合物在减压下浓缩,并将粗残留物通过硅胶柱色谱法 (PE:EtOAc, 15:1) 纯化,以得到呈黄色固体的标题产物 (735mg, 96%)。LCMS (方法A): 3.38min; m/z : 409.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1096] 步骤3: 1-叔丁基-5-[(2-乙氧基嘧啶-4-基)氨基]-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1097] 向1-叔丁基-5-[(2-乙氧基嘧啶-4-基)氨基]-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-甲腈 (635mg, 1.55mmol) 于DMSO (44.5mL) 和EtOH (200mL) 中的混合物添加30% H_2O_2 水溶液 (44.5mL) 和NaOH水溶液 (2M, 5滴),并将所得混合物在100℃下在 N_2 下搅拌过夜。将混合物在减压下浓缩,并将残留物用 H_2O 和EtOAc稀释。将有机相分离,干燥 (Na_2SO_4),并在减压下浓缩,以得到呈黄色固体的标题产物 (675mg, 88%)。LCMS (方法A): 2.61min; m/z : 426.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1098] 步骤4: 3-(4-氨基苯基)-1-叔丁基-5-[(2-乙氧基嘧啶-4-基)氨基]-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1099] 将1-叔丁基-5-[(2-乙氧基嘧啶-4-基)氨基]-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (625mg, 1.46mmol)、饱和 NH_4Cl (12mL) 中的混合物和Zn粉 (476mg, 7.29mmol) 于MeOH (50mL) 中的混合物在60℃下在 N_2 下搅拌过夜。将反应混合物过滤,在减压下浓缩,并将残留物用 H_2O 和EtOAc稀释。将有机层分离,干燥 (Na_2SO_4),并在减压下浓缩,以得到呈白色固体的标题产物 (475mg, 82%)。LCMS (方法A): 3.14min; m/z : 396.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1100] 步骤5: 1-叔丁基-3-(4-乙磺酰胺基苯基)-5-[(2-乙氧基嘧啶-4-基)氨基]-1H-吡唑-4-甲酰胺

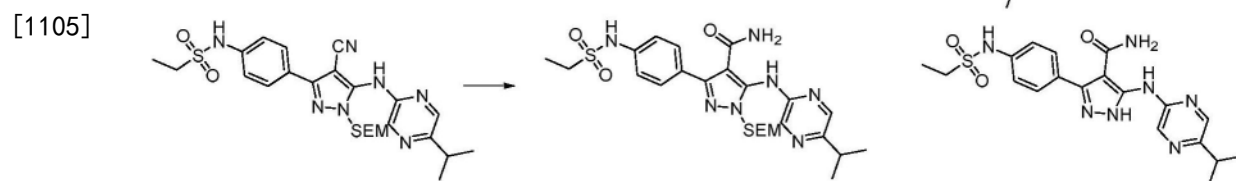
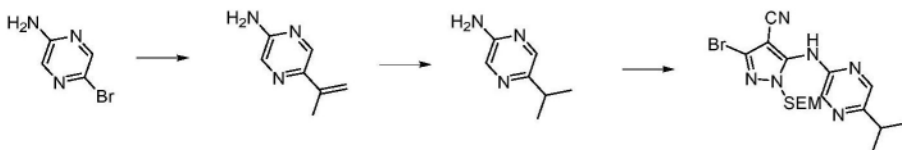
[1101] 将3-(4-氨基苯基)-1-叔丁基-5-[(2-乙氧基嘧啶-4-基)氨基]-1H-吡唑-4-甲酰胺 (271mg, 0.685mmol)、 EtSO_2Cl (131mg, 1.02mmol) 和吡啶 (107mg, 1.36mmol) 于 CHCl_3 (25mL) 中的混合物在RT下搅拌过夜,然后用 H_2O 和EtOAc稀释。将有机层分离,用水洗涤,干燥 (Na_2SO_4),并在减压下浓缩。将粗残留物通过硅胶柱色谱法 (PE:EtOAc, 50:1) 纯化,以得到呈

黄色固体的标题产物 (110mg, 19%)。LCMS (方法A) : 3.12min; m/z: 488.2 [M+H]⁺。

[1102] 步骤6: 5-((2-乙氧基嘧啶-4-基)氨基)-3-(4-(乙基磺酰胺基)苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (化合物98)

[1103] 将1-叔丁基-3-(4-乙磺酰胺基苯基)-5-[(2-乙氧基嘧啶-4-基)氨基]-1H-吡唑-4-甲酰胺 (110mg, 225μmol) 于TFA (2mL) 中的溶液在60℃下在N₂下搅拌1h。将反应混合物在减压下浓缩, 并将残留物用饱和NH₄Cl (2mL) 碱化。将沉淀物过滤, 并将滤饼用Et₂O (2x 2mL) 洗涤, 然后是正己烷 (2mL), 以得到呈白色固体的标题产物 (71mg, 73%)。LCMS (方法A) : 0.96min; m/z: 433.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : 13.04 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.57 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.35 (d, J=8.4Hz, 2H), 4.31 (q, J=6.8Hz, 2H), 3.19 (q, J=7.2Hz, 2H), 1.31 (t, J=14.0Hz, 3H), 1.23 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[1104] 化合物66



[1106] 步骤1: 5-(丙-1-烯-2-基)吡嗪-2-胺

[1107] 将5-溴吡嗪-2-胺 (5g, 28.7mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷 (5.78g, 34.4mmol)、K₂CO₃ (7.93g, 57.4mmol) 和Pd(dppf)Cl₂ (2.34g, 2.87mmol) 于脱气的80% 1,4-二噁烷水溶液 (300mL) 中的混合物在N₂下加热至100℃过夜。将混合物用H₂O (300mL) 稀释并用DCM (3x 100mL) 萃取。将合并的有机层干燥 (Na₂SO₄), 在减压下浓缩, 并将粗残留物通过硅胶柱色谱法 (PE:EtOAc, 4:1) 纯化, 以得到呈黄色固体的标题产物 (2.9g, 75%)。LCMS (方法A) : 1.38min; m/z: 136.1 [M+H]⁺。

[1108] 步骤2: 5-(丙-2-基)吡嗪-2-胺

[1109] 将5-(丙-1-烯-2-基)吡嗪-2-胺 (1g, 7.39mmol)、Pd(OH)₂ (24mg, 167μmol) 和MeOH (8mL) 的混合物在RT下在H₂下搅拌过夜。将反应混合物过滤, 并且将滤液在减压下浓缩, 以得到呈棕色固体的标题产物 (850mg, 84%)。LCMS (方法A) : 0.94min; m/z: 138.0 [M+H]⁺。

[1110] 步骤3: 3-溴-5-[[5-(丙-2-基)吡嗪-2-基]氨基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-甲腈

[1111] 将3,5-二溴-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-甲腈 (2.08g, 5.46mmol)、5-(丙-2-基)吡嗪-2-胺 (750mg, 5.46mmol)、Pd₂(dba)₃ (499mg, 546μmol)、Xantphos (630mg, 1.09mmol) 和Cs₂CO₃ (5.31g, 16.3mmol) 于脱气的1,4-二噁烷 (70mL) 中的混合物在100℃下在N₂下搅拌过夜。将混合物用H₂O (100mL) 稀释并用EtOAc (3x 50mL) 萃取。将合并的有机层干燥 (Na₂SO₄), 在减压下浓缩, 并将粗残留物通过硅胶柱色谱法 (PE:EtOAc, 8:1) 纯化, 以得到呈黄色固体的标题产物 (1.48g, 62%)。LCMS (方法A) : 4.64min; m/z: 438.1 [M+H]⁺。

[1112] 步骤4: N-[4-(4-氰基-5-[[5-(丙-2-基)吡嗪-2-基]氨基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基

基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑-3-基)苯基]乙烷-1-磺酰胺

[1113] 将3-溴-5-{[5-(丙-2-基)吡嗪-2-基]氨基}-1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑-4-甲腈(1.38g, 3.15mmol)、N[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]乙烷-1-磺酰胺(980mg, 3.15mmol)、Pd(dppf)Cl₂(257mg, 315μmol)和K₂CO₃(870mg, 6.30mmol)于脱气的80%1,4-二噁烷水溶液(50mL)中的混合物在100℃下在N₂下搅拌过夜。将混合物用H₂O(100mL)稀释并用EtOAc(3x 100mL)萃取。将合并的有机层干燥(Na₂SO₄),在减压下浓缩,并将粗残留物通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc, 4:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(1.2g, 71%)。LCMS(方法A):4.39min;m/z:542.2[M+H]⁺。

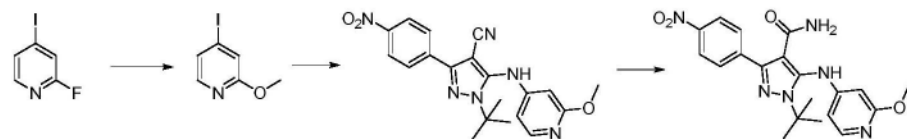
[1114] 步骤5:3-(4-乙磺酰胺基苯基)-5-{[5-(丙-2-基)吡嗪-2-基]氨基}-1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1115] 将N-[4-(4-氰基-5-{[5-(丙-2-基)吡嗪-2-基]氨基}-1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑-3-基)苯基]乙烷-1-磺酰胺(540mg, 996μmol)、30% H₂O₂水溶液(60mL)和5% NaOH水溶液(60滴)于EtOH(120mL)和DMSO(60mL)中的混合物在100℃下在N₂下搅拌过夜。将混合物用H₂O(100mL)稀释并用EtOAc(3x 100mL)萃取。将合并的有机层干燥(Na₂SO₄),在减压下浓缩,并将粗残留物通过prep-TLC(DCM:MeOH, 15:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(90mg, 16%)。LCMS(方法A):3.99min;m/z:560.2[M+H]⁺。

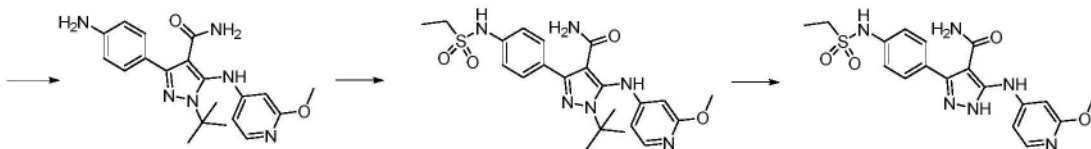
[1116] 步骤6:3-(4-(乙基磺酰胺基)苯基)-5-((5-异丙基吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(化合物66)

[1117] 将3-(4-乙磺酰胺基苯基)-5-{[5-(丙-2-基)吡嗪-2-基]氨基}-1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑-4-甲酰胺(90mg, 0.16mmol)和2.0M HCl(0.5mL)中的混合物于THF(5mL)中的混合物在RT下搅拌2h。用NH₄OH将反应混合物中和至pH为7-8,并且然后在减压下浓缩。将粗残留物通过prep-TLC(DCM:MeOH, 10:1)纯化,以得到呈白色固体的标题产物(12mg, 17%)。LCMS(方法A):3.34min;m/z:430.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆):12.90(s, 1H), 10.07(s, 1H), 9.52(s, 1H), 9.20(s, 1H), 8.14(s, 1H), 7.56(d, J=8.4Hz, 2H), 7.36(d, J=8.0Hz, 2H), 6.10(br s, 1H), 3.19(q, J=6.8Hz, 2H), 3.08-2.99(m, 1H), 1.24(t, J=8.0Hz, 9H)。

[1118] 化合物121



[1119]



[1120] 步骤1:4-碘-2-甲氧基吡啶

[1121] 将2-氟-4-碘-吡啶(1.00g, 4.48mmol)、Cs₂CO₃(4.41g, 13.5mmol)、DMF(20mL)和MeOH(0.5mL)的混合物在90℃下搅拌2h。将反应混合物在减压下浓缩,用H₂O(50mL)稀释并用EtOAc(3x 20mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,干燥(MgSO₄),并且然后在减压下浓缩,以得到呈黄色油的标题化合物(868mg, 82%)。¹H NMR(300MHz, CDCl₃):7.83(dd, J=5.4,

0.5Hz, 1H), 7.20 (dd, J=5.4, 1.4Hz, 1H), 7.17 (dd, J=1.4, 0.5Hz, 1H), 3.90 (s, 3H)。

[1122] 步骤2: 1-(叔丁基)-5-((2-甲氧基吡啶-4-基)氨基)-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-甲腈

[1123] 将5-氨基-1-(叔丁基)-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-甲腈(1.05g, 3.68mmol)、4-碘-2-甲氧基-吡啶(804mg, 3.42mmol)、Pd(OAc)₂(83.4mg, 0.368mmol)、Xantphos(426mg, 0.736mmol)和Cs₂CO₃(1.81g, 5.52mmol)于1,4-二噁烷(22mL)中的混合物在110℃下搅拌3h。将反应混合物用EtOAc(40mL)稀释,通过硅藻土过滤,并在减压下浓缩。将残留物用H₂O(50mL)稀释并将水层用EtOAc(3×50mL)萃取。将合并的有机级分干燥(MgSO₄),在减压下浓缩,并将粗残留物通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc, 1:0至0:1)纯化,以得到呈橙色泡沫的标题化合物(1.04g, 77%)。LCMS(方法C): 2.31min; m/z: 393.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): 8.33-8.28 (m, 2H), 8.19-8.16 (m, 2H), 7.96 (d, J=6.1Hz, 1H), 6.46 (dd, J=6.0, 2.0Hz, 1H), 6.19 (br s, 1H), 3.92 (s, 3H), 1.70 (s, 9H)。

[1124] 步骤3: 1-(叔丁基)-5-((2-甲氧基吡啶-4-基)氨基)-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1125] 将1-(叔丁基)-5-((2-甲氧基吡啶-4-基)氨基)-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(500mg, 1.20mmol)和加法尔-帕金斯催化剂(25.7mg, 59.9μmol)于90% EtOH水溶液(50mL)中的混合物在120℃下搅拌16h。将混合物通过硅藻土过滤,并在减压下浓缩,以得到呈黄色固体的标题化合物(530mg, quant.)。LCMS(方法C): 1.98min; m/z: 411.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): 8.51 (s, 1H), 8.30-8.27 (m, 2H), 8.03-8.00 (m, 2H), 7.79 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.41 (br s, 1H), 7.39 (br s, 1H), 6.32 (br s, 1H), 5.82 (br s, 1H), 3.74 (s, 3H), 1.59 (s, 9H)。

[1126] 步骤4: 3-(4-氨基苯基)-1-(叔丁基)-5-((2-甲氧基吡啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1127] 将1-(叔丁基)-5-((2-甲氧基吡啶-4-基)氨基)-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(280mg, 0.68mmol)和5% Pd/C(14mg)于MeOH(30mL)中的混合物在RT下在H₂下搅拌3d。将反应混合物通过硅藻土过滤,并浓缩,以得到呈黄色固体的标题化合物(257mg, 99%)。LCMS(方法C): 1.36min; m/z: 381.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (300MHz, MeOD-d₄): 7.76 (d, J=5.9Hz, 1H), 7.46-7.43 (m, 2H), 6.78-6.73 (m, 2H), 6.29 (d, J=4.9Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.63 (m, 9H)。

[1128] 步骤5: 1-(叔丁基)-3-(4-(乙基磺酰胺基)苯基)-5-((2-甲氧基吡啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1129] 将3-(4-氨基苯基)-1-(叔丁基)-5-((2-甲氧基吡啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(50.0mg, 0.13mmol)和吡啶(106μL, 1.31mmol)于DCM(1mL)中的混合物冷却至0℃,并逐滴添加EtSO₂Cl(25μL, 0.26mmol)。在1h之后,将反应混合物用H₂O(10mL)稀释并用DCM:MeOH(9:1, 5×2mL)萃取。将合并的有机萃取物干燥(MgSO₄),在减压下浓缩,并将粗残留物通过硅胶柱色谱法(DCM:MeOH, 1:0至9:1)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(28.0mg, 45%)。LCMS(方法C): 1.81min; m/z: 473.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (300MHz, MeOD-d₄): 7.77 (d, J=5.9Hz, 1H), 7.71-7.67 (m, 2H), 7.30-7.26 (m, 2H), 6.31 (d, J=4.8Hz, 1H), 5.94 (br s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.11 (q, J=7.3Hz, 2H), 1.65 (s, 9H), 1.30 (t, J=7.3Hz, 3H)。

[1130] 步骤6:3-(4-(乙基磺酰胺基)苯基)-5-((2-甲氧基吡啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(化合物121)

[1131] 将1-(叔丁基)-3-(4-(乙基磺酰胺基)苯基)-5-((2-甲氧基吡啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(28.0mg,0.059mmol)于TFA(1mL)和DCM(1mL)中的溶液在RT下搅拌4h。将反应混合物在减压下浓缩,并将粗残留物通过SCX筒(MeOH,然后是含2.0MNH₃的MeOH)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(24.2mg,98%)。LCMS(方法C):1.58min;m/z:417.0[M+H]⁺。¹H NMR(300MHz,MeOD-d₄):7.84(d,J=6.1Hz,1H),7.59-7.55(m,2H),7.45-7.40(m,2H),7.18(s,1H),6.93-6.90(m,1H),3.87(s,3H),3.19(q,J=7.4Hz,2H),1.33(t,J=7.4Hz,3H)。

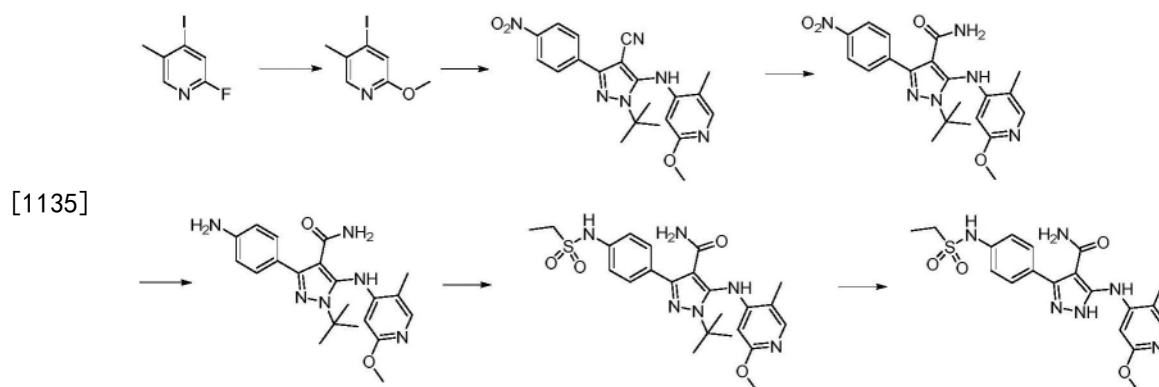
[1132] 按照步骤1的中用对应醇完全合成化合物121,制备以下化合物(表10):

[1133]

表 10

化合物编号	名称	结构	LCMS 数据	¹ H NMR 数据	SM
105	5-((2-乙氧基吡啶-4-基)氨基)-3-(4-(乙基磺酰胺基)苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 0.29 min; m/z: 431.0 [M+H] ⁺ 。	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄): 7.92 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.28 (br s, 1H), 5.35 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.44 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.23 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.53 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.36 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。	乙醇
106	5-((2-(2,2-二氟乙氧基)吡啶-4-基)氨基)-3-(4-(乙基磺酰胺基)苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 0.47 min; m/z: 467.0 [M+H] ⁺ 。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.90 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 7.89 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.19 (s, 1H), 6.97 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.36 (tt, J = 54.8, 3.6 Hz, 1H), 4.51 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.18 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。未观察到两个活性质子。	2,2-二氟乙醇

[1134] 化合物118



[1136] 步骤1:4-碘-2-甲氧基-5-甲基吡啶

[1137] 将2-氟-4-碘-5-甲基吡啶(1.06g, 4.47mmol)、 Cs_2CO_3 (4.36g, 13.4mmol)、MeOH(542 μL , 13.4mmol)和DMF(10mL)的混合物在90℃下搅拌3h。将反应混合物用 H_2O (100mL)稀释并用 Et_2O (5x 50mL)萃取。将合并的有机级分用盐水洗涤,干燥(MgSO_4),并在减压下浓缩。将粗残留物通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc, 1:0至9:1)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(746mg, 67%)。LCMS(方法C):2.44min; m/z :250.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3):7.91(s, 1H), 7.26(s, 1H), 3.87(s, 3H), 2.30(s, 3H)。

[1138] 步骤2:1-(叔丁基)-5-((2-甲氧基-5-甲基吡啶-4-基)氨基)-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-甲腈

[1139] 将5-氨基-1-(叔丁基)-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-甲腈(696mg, 2.43mmol)、4-碘-2-甲氧基-5-甲基吡啶(724mg, 2.91mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (54.5mg, 0.24mmol)、Xantphos(281mg, 0.486mmol)和 Cs_2CO_3 (1.18g, 3.64mmol)于1,4-二噁烷(35mL)中的混合物在110℃下搅拌21h。将反应混合物用EtOAc(40mL)稀释,通过硅藻土过滤,并在减压下浓缩。将粗残留物通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc, 1:0至2:3)纯化,以得到呈橙色油的标题化合物(992mg, 83%)。LCMS(方法C):2.31min; m/z :407.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR(300MHz, $\text{DMSO}-d_6$):8.43-8.38(m, 2H), 8.18-8.13(m, 3H), 7.80(s, 1H), 5.62(s, 2H), 3.71(s, 3H), 2.18(s, 3H), 1.62(s, 9H)。

[1140] 步骤3:1-(叔丁基)-5-((2-甲氧基-5-甲基吡啶-4-基)氨基)-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1141] 将1-(叔丁基)-5-((2-甲氧基-5-甲基吡啶-4-基)氨基)-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-甲腈(443mg, 1.08mmol)、加法尔-帕金斯催化剂(23.1mg, 54.0 μmol)和90%EtOH水溶液(50mL)的混合物在110℃下搅拌16h。将反应混合物在减压下浓缩,并将粗残留物通过再结晶(EtOH)纯化,以得到呈灰白色固体的标题化合物(346mg, 72%)。LCMS(方法C):1.95min; m/z :425.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR(300MHz, $\text{DMSO}-d_6$):8.30-8.25(m, 2H), 8.06-8.01(m, 2H), 7.73(s, 1H), 7.56(s, 1H), 7.34(br s, 1H), 7.27(br s, 1H), 5.43(s, 1H), 3.67(s, 3H), 2.17(s, 3H), 1.59(s, 9H)。

[1142] 步骤4:3-(4-氨基苯基)-1-(叔丁基)-5-((2-甲氧基-5-甲基吡啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1143] 将1-(叔丁基)-5-((2-甲氧基-5-甲基吡啶-4-基)氨基)-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(246mg, 0.553mmol)和10% Pd/C(25mg)于MeOH(30mL)中的混合物在RT下在 H_2 下搅拌16h。将反应混合物通过硅藻土过滤,并在减压下浓缩,以得到呈白色固体的标题化

合物 (215mg, 96%)。LCMS (方法C): 1.44min; m/z: 395.2 [M+H]⁺。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): 7.69 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.45-7.41 (m, 2H), 7.07 (br s, 1H), 7.00 (br s, 1H), 6.58-6.51 (m, 2H), 5.41 (s, 1H), 5.16 (br s, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.54 (s, 9H)。

[1144] 步骤5: 1-(叔丁基)-3-(4-(乙基磺酰胺基)苯基)-5-((2-甲氧基-5-甲基吡啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1145] 将3-(4-氨基苯基)-1-(叔丁基)-5-((2-甲氧基-5-甲基吡啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (115mg, 0.291mmol)、EtSO₂Cl (55μL, 0.583mmol)、吡啶 (235μL, 2.91mmol) 和 DCM (5mL) 的混合物在RT下搅拌4h。将反应混合物在减压下浓缩, 并将粗残留物通过硅胶柱色谱法 (DCM: MeOH, 1:0至4:1) 纯化, 以得到黄色残留物 (75.7mg)。通过SCX筒 (MeOH, 然后是含2M NH₃的MeOH) 进一步纯化, 以得到呈白色固体的标题化合物 (32.7mg, 22%)。LCMS (方法C): 1.82min; m/z: 487.2 [M+H]⁺。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): 9.84 (br s, 1H), 7.72-7.68 (m, 3H), 7.48 (s, 1H), 7.26-7.21 (m, 2H), 7.18 (br s, 1H), 7.10 (br s, 1H), 5.41 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.11 (q, J=7.3Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.56 (s, 9H), 1.21 (t, J=7.3Hz, 3H)。

[1146] 步骤6: 3-(4-(乙基磺酰胺基)苯基)-5-((2-甲氧基-5-甲基吡啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (化合物118)

[1147] 将1-(叔丁基)-3-(4-(乙基磺酰胺基)苯基)-5-((2-甲氧基-5-甲基吡啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (29.6mg, 0.0569mmol) 于TFA (0.5mL) 和DCM (0.5mL) 中的溶液在RT下搅拌16h。将反应混合物在减压下浓缩, 并通过SCX筒 (MeOH, 然后是含2M NH₃的MeOH) 纯化, 以得到呈白色固体的标题化合物 (22.0mg, 90%)。LCMS (方法C): 1.66min; m/z: 431.0 [M+H]⁺。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): 12.88 (br, s, 1H), 9.59 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.55-7.53 (m, 3H), 7.38-7.34 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.22-3.14 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.22 (t, J=7.3Hz, 3H)。

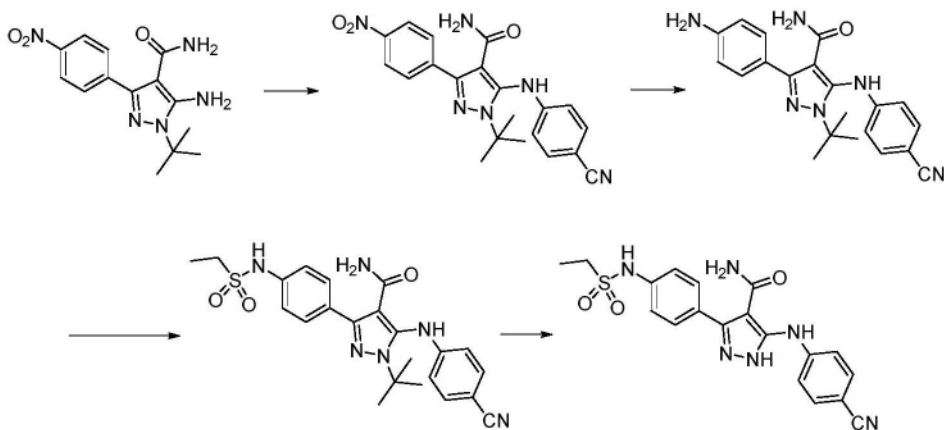
[1148] 按照化合物118的完全合成, 如步骤2中所描述的, 从5-氨基-1-(叔丁基)-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-甲腈与上述中间体开始, 制备以下化合物 (表11):

[1149]

表 11

化合物编号	名称	结构	LCMS 数据	¹ H NMR 数据	SM
113	3-(4-(乙基磺酰胺基)苯基)-5-((2-甲基吡啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 C): 1.33 min; m/z: 401.0 [M+H] ⁺ 。	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 12.84 (br s, 1H), 9.22 (br s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.38-7.30 (m, 3H), 7.28-7.24 (m, 1H), 3.21-3.14 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.23 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H)。	4-溴-2-甲基吡啶
112	5-((2,6-二甲基吡啶-4-基)氨基)-3-(4-(乙基磺酰胺基)苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 C): 1.38 min; m/z: 415.0 [M+H] ⁺ 。	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 12.82 (br s, 1H), 9.18 (br s, 1H), 7.56-7.53 (m, 2H), 7.36-7.32 (m, 2H), 7.13 (s, 2H), 3.17 (q, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 2.32 (s, 6H), 1.22 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H)。	4-溴-2,6-二甲基吡啶

[1150] 化合物102



[1151]

[1152] 步骤1:1-(叔丁基)-5-((4-氰基苯基)氨基)-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1153] 将5-氨基-1-叔丁基-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (455mg, 1.50mmol)、CsF (683mg, 4.50mmol) 和4-氟苯甲腈 (236mg, 1.95mmol) 于DMSO (10mL) 中的混合物在150℃下在微波辐射下搅拌3h。将混合物用H₂O (20mL) 稀释, 并且然后用EtOAc (20mL) 萃取。将有机层用盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 并在减压下浓缩。将粗残留物通过prep-TLC (DCM:MeOH, 20:1) 纯化, 以得到呈黄色固体的标题产物 (304mg, 23%)。LCMS (方法B): 2.40min; m/z: 405.0 [M+H]⁺。

[1154] 步骤2:3-(4-氨基苯基)-1-(叔丁基)-5-((4-氰基苯基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1155] 将1-叔丁基-5-[(4-氰基苯基)氨基]-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (304mg, 0.751mmol)、饱和NH₄Cl水溶液 (6mL) 中的混合物和Zn粉 (245mg, 3.75mmol) 于MeOH (18mL) 中的混合物在60℃下搅拌过夜。将混合物过滤, 在减压下浓缩, 并将残留物水 (100mL) 与EtOAc (100mL) 之间分配。将有机层干燥 (Na₂SO₄), 并在减压下浓缩, 以得到呈黄色固体的标题产物 (255mg, 90%)。LCMS (方法B): 0.82min; m/z: 375.1 [M+H]⁺。

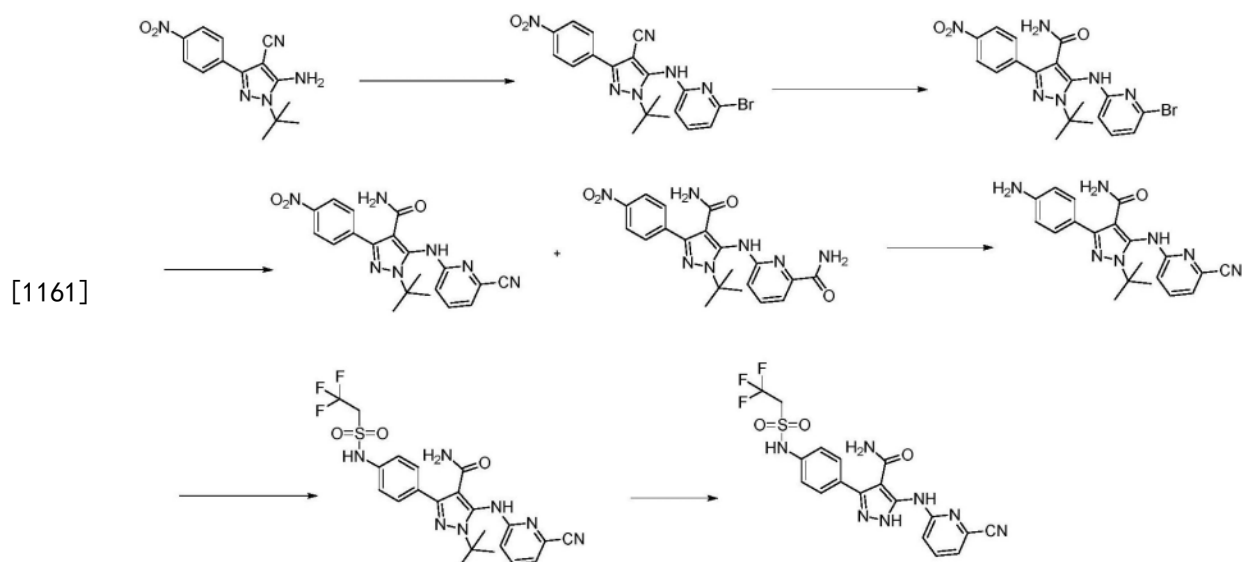
[1156] 步骤3:1-(叔丁基)-5-((4-氰基苯基)氨基)-3-(4-(乙基磺酰胺基)苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1157] 向3-(4-氨基苯基)-1-叔丁基-5-[(4-氰基苯基)氨基]-1H-吡唑-4-甲酰胺 (150mg, 400mmol) 和吡啶 (126mg, 1.60mmol) 于CHCl₃ (10mL) 中的搅拌溶液中添加EtSO₂Cl (102mg, 800mmol)。将混合物在RT下搅拌过夜, 然后用H₂O (100mL) 稀释并用EtOAc (100mL) 萃取。将有机层用盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 并在减压下浓缩。将粗残留物通过硅胶柱色谱法 (DCM:MeOH, 20:1) 纯化, 以得到呈黄色固体的标题产物 (27mg, 14%)。LCMS (方法A): 2.57min; m/z: 467.3 [M+H]⁺。

[1158] 步骤4:5-((4-氰基苯基)氨基)-3-(4-(乙基磺酰胺基)苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (化合物102)

[1159] 将1-叔丁基-5-[(4-氰基苯基)氨基]-3-(4-乙磺酰胺基苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (27mg, 0.0578mmol) 于TFA (1mL) 中的溶液在60℃下搅拌1h。将反应混合物在减压下浓缩, 并将残留物用Et₂O (3x 3mL) 研磨, 然后在减压下干燥, 以得到呈黄色固体的TFA盐的标题产物 (10mg, 40%)。LCMS (方法A): 1.28min; m/z: 411.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, MeOD-d₄): 7.69 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.62-7.57 (m, 4H), 7.43 (d, J=8.4Hz, 2H), 3.21 (q, J=7.2Hz, 2H), 1.34 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[1160] 化合物237



[1162] 步骤1:5-[(6-溴吡啶-2-基)氨基]-1-叔丁基-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-甲腈

[1163] 将5-氨基-1-叔丁基-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-甲腈(3.0g,10.5mmol)、2,6-二溴吡啶(2.48g,10.5mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (961mg,1.05mmol)、Xantphos(1.21g,2.10mmol)和 Cs_2CO_3 (6.84g,21.0mmol)于1,4-二噁烷(60mL)中的混合物在100℃下在 N_2 下搅拌16h。将反应混合物浓缩并将残留物通过硅胶柱色谱法(DCM:MeOH,30:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(3.6g,77%)。LCMS(方法A):4.37min; m/z :441.1,443.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1164] 步骤2:5-((6-溴吡啶-2-基)氨基)-1-(叔丁基)-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1165] 将5-[(6-溴吡啶-2-基)氨基]-1-叔丁基-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-甲腈(2.0g,4.53mmol)、加法尔-帕金斯催化剂(194mg,0.45mmol)和90%1,4-二噁烷水溶液(110mL)的混合物在100℃下在 N_2 下搅拌。在16h之后,将反应混合物浓缩,并将粗残留物通过硅胶柱色谱法(DCM:MeOH,40:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(630mg,30%)。LCMS(方法A):3.92min; m/z :459.0,461.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1166] 步骤3:1-叔丁基-5-[(6-氰基吡啶-2-基)氨基]-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺和6-((1-(叔丁基)-4-氨基甲酰基-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-5-基)氨基)吡啶酰胺

[1167] 将5-[(6-溴吡啶-2-基)氨基]-1-叔丁基-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(10g,21.7mmol)、CuI(4.13g,21.7mmol)和CuCN(3.88g,43.4mmol)于NMP(100mL)中的混合物在150℃下在 N_2 下搅拌过夜。将反应倒入EtOAc(100mL)中,并用水(100mL x 3)洗涤。将有机层收集并用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),并浓缩。将残留物通过硅胶柱色谱法(EtOAc:PE,1:4)纯化,以得到呈黄色固体的1-叔丁基-5-[(6-氰基吡啶-2-基)氨基]-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(2.2g,25%)。LCMS(方法A):3.65min, m/z :406.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$,以及呈棕色固体6-((1-(叔丁基)-4-氨基甲酰基-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-5-基)氨基)吡啶酰胺(390mg)。LCMS(方法A):3.25min, m/z :424.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1168] 步骤4:3-(4-氨基苯基)-1-叔丁基-5-[(6-氰基吡啶-2-基)氨基]-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1169] 将1-叔丁基-5-[(6-氰基吡啶-2-基)氨基]-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(90mg,0.22mmol)、Zn粉(71.9mg,1.10mmol)、饱和 NH_4Cl (2mL)和MeOH(10mL)中的混合物在

60℃下搅拌16h。将反应混合物过滤并且将滤液浓缩,然后通过prep-TLC (DCM:MeOH, 20:1) 纯化,以得到呈黄色固体的标题产物 (50mg, 60%)。LCMS (方法A): 2.80min; m/z: 376.2 [M+H]⁺。

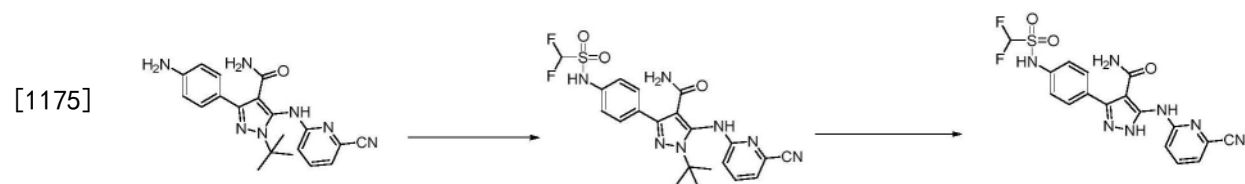
[1170] 步骤5: 1-叔丁基-5-[(6-氰基吡啶-2-基)氨基]-3-[4-(2,2,2-三氟乙磺酰胺基)苯基]-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1171] 将3-(4-氨基苯基)-1-叔丁基-5-[(6-氰基吡啶-2-基)氨基]-1H-吡唑-4-甲酰胺 (50mg, 0.13mmol)、2,2,2-三氟乙烷-1-磺酰氯 (31.5mg, 0.17mmol)、吡啶 (31.5mg, 0.39mmol) 和DCM (4mL) 中的混合物在RT下搅拌16h。将反应混合物浓缩并将残留物通过prep-TLC (DCM:MeOH, 20:1) 纯化,以得到呈黄色固体的标题产物 (20mg, 29%)。LCMS (方法A): 3.53min; m/z: 522.2 [M+H]⁺。

[1172] 步骤6: 5-[(6-氰基吡啶-2-基)氨基]-3-[4-(2,2,2-三氟乙磺酰胺基)苯基]-1H-吡唑-4-甲酰胺 (化合物237)

[1173] 将1-叔丁基-5-[(6-氰基吡啶-2-基)氨基]-3-[4-(2,2,2-三氟乙磺酰胺基)苯基]-1H-吡唑-4-甲酰胺 (20mg, 0.03mmol) 于DCM (3mL) 和TFA (2mL) 中的溶液在RT下搅拌16h。将反应混合物浓缩并用饱和Na₂CO₃将残留物中和至pH为7-8。将所得沉淀物通过过滤收集并风干,以得到呈白色固体的标题化合物 (10mg, 56%)。LCMS (方法A): 3.32min; m/z: 466.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 12.99 (br s, 1H), 10.75 (br s, 1H), 9.88 (br s, 1H), 8.21 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.93 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.58 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.45 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.36 (d, J=7.6Hz, 2H), 4.60 (q, J=10.0Hz, 2H)。

[1174] 化合物258



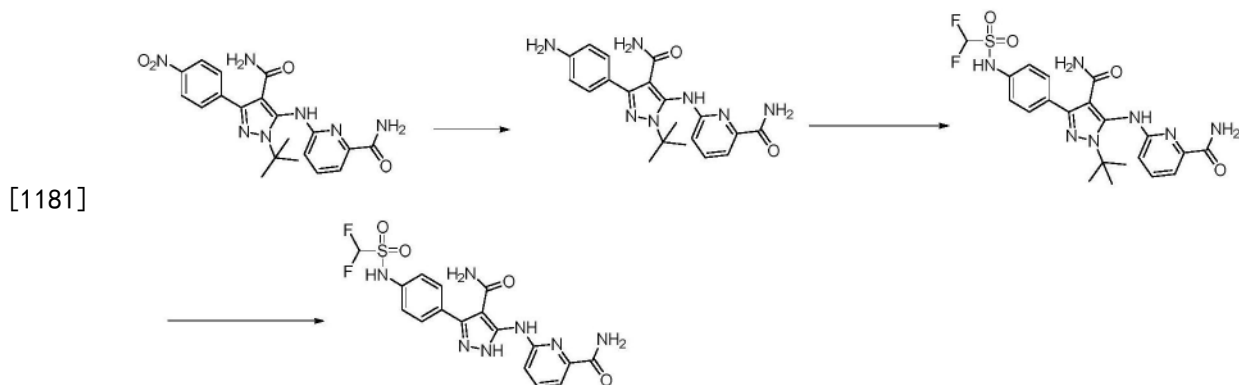
[1176] 步骤1: 1-叔丁基-5-[(6-氰基吡啶-2-基)氨基]-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)苯基]-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1177] 将3-(4-氨基苯基)-1-叔丁基-5-[(6-氰基吡啶-2-基)氨基]-1H-吡唑-4-甲酰胺 (200mg, 0.53mmol)、F₂CHSO₂Cl (120mg, 0.79mmol)、吡啶 (210mg, 2.66mmol) 和DCM (10mL) 中的混合物在RT下搅拌16h。将反应混合物浓缩并将残留物通过prep-TLC (DCM:MeOH, 20:1) 纯化,以得到呈黄色固体的标题产物 (100mg, 38%)。LCMS (方法A): 3.48min; m/z: 490.2 [M+H]⁺。

[1178] 步骤2: 5-[(6-氰基吡啶-2-基)氨基]-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)苯基]-1H-吡唑-4-甲酰胺 (化合物258)

[1179] 将1-叔丁基-5-[(6-氰基吡啶-2-基)氨基]-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)苯基]-1H-吡唑-4-甲酰胺 (50mg, 0.1021mmol) 和1:1DCM:TFA (8mL) 中的混合物在RT下搅拌16h。将反应混合物浓缩并用饱和Na₂CO₃将残留物中和至pH为7-8。将所得沉淀物通过过滤收集,并且然后通过prep-TLC (DCM:MeOH, 15:1) 纯化,以得到呈黄色固体的标题产物 (20mg, 45%)。LCMS (方法A): 3.18min; m/z: 434.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 13.00 (br s, 1H), 9.76 (br s, 1H), 8.19 (d, J=8.4Hz, 1H), 9.25 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.54 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.44 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.34 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.09 (t, J=12.4Hz, 1H)。

[1180] 化合物257



[1182] 步骤1: 6-((3-(4-氨基苯基)-1-(叔丁基)-4-氨基甲酰基-1H-吡唑-5-基)氨基)吡啶-2-甲酰胺

[1183] 将6-([1-叔丁基-4-氨基甲酰基-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-5-基]氨基)吡啶-2-甲酰胺(来自化合物237, 390mg, 0.9210mmol)和Zn粉(300mg, 4.60mmol)于MeOH(10mL)和饱和NH₄Cl水溶液(2mL)中的混合物在45℃下搅拌过夜。将反应混合物过滤, 并且将滤液在减压下浓缩。将残留物通过硅胶柱色谱法(MeOH:DCM, 1:35)纯化, 以得到呈黄色固体的标题产物(320mg, 88%)。LCMS(方法A): 2.33min, m/z: 394.2[M+H]⁺。

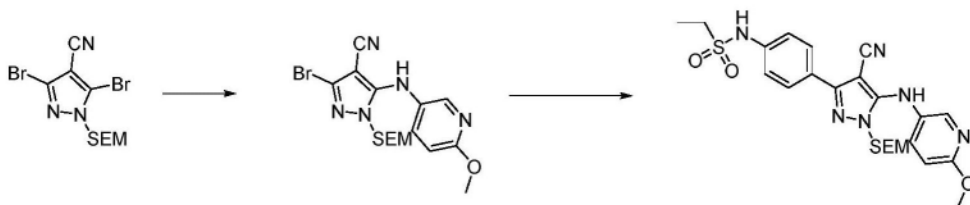
[1184] 步骤2: 6-({1-叔丁基-4-氨基甲酰基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)苯基]-1H-吡唑-5-基}氨基)吡啶-2-甲酰胺

[1185] 将6-([3-(4-氨基苯基)-1-叔丁基-4-氨基甲酰基-1H-吡唑-5-基]氨基)吡啶-2-甲酰胺(150mg, 0.38mmol)、F₂CHSO₂Cl(86.0mg, 0.57mmol)、吡啶(150mg, 1.90mmol)和DCM(10mL)的混合物在RT下搅拌16h。将反应混合物在减压下浓缩, 并将残留物通过prep-TLC(DCM:MeOH, 20:1)纯化, 以得到呈黄色固体的标题产物(75mg, 39%)。LCMS(方法A): 3.12min; m/z: 508.2[M+H]⁺。

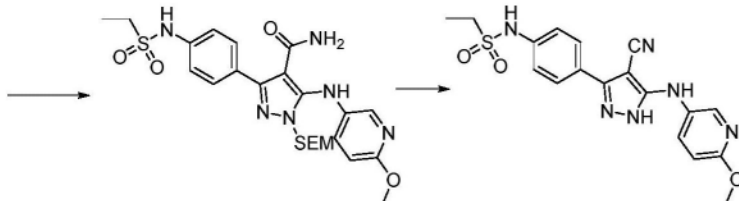
[1186] 步骤3: 6-({4-氨基甲酰基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)苯基]-1H-吡唑-5-基}氨基)吡啶-2-甲酰胺(化合物257)

[1187] 将6-({1-叔丁基-4-氨基甲酰基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)苯基]-1H-吡唑-5-基}氨基)吡啶-2-甲酰胺(50mg, 0.09mmol)于1:1DCM:TFA(4mL)中的溶液在RT下搅拌16h。将反应混合物浓缩并用饱和Na₂CO₃将残留物中和至pH为7-8。将所得沉淀物通过过滤收集, 并且然后干燥, 以得到呈黄色固体的标题产物(30mg, 68%)。LCMS(方法A): 2.71min; m/z: 452.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 12.62(br s, 1H), 9.69(br s, 1H), 8.16(br s, 1H), 7.95(br s, 1H), 7.86(t, J=7.6Hz, 1H), 7.52-7.47(m, 2H), 7.28s, 1H, 7.22(d, J=8.8Hz, 2H), 7.08(d, J=8.8Hz, 2H), 6.24(t, J=54.8Hz, 1H), 5.82(br s, 1H)。

[1188] 化合物1115



[1189]



[1190] 步骤1:3-溴-5-((6-甲氧基吡啶-3-基)氨基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-甲腈

[1191] 将3,5-二溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-甲腈(400mg, 1.04mmol)、5-氨基-2-甲氧基吡啶(153mg, 1.24mmol)、Pd(OAc)₂(23.3mg, 0.104mmol)、Xantphos(120mg, 0.208mmol)和Cs₂CO₃(508mg, 1.56mmol)于1,4-二噁烷(20mL)中的混合物在110℃下搅拌3h。将反应混合物用EtOAc(25mL)稀释,通过硅藻土过滤,并且然后在减压下浓缩。将粗残留物通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc,1:0至3:2)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(257mg,58%)。LCMS(方法A):2.80min;m/z:426.0[M+H]⁺。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆):9.23(br s,1H),8.04(dd,J=2.8,0.6Hz,1H),7.58(dd,J=8.8,2.8Hz,1H),6.84(dd,J=8.8,0.6Hz,1H),5.38(s,2H),3.84(s,3H),3.64-3.58(m,2H),0.89-0.84(m,2H),-0.04(s,9H)。

[1192] 步骤2:N-(4-(4-氰基-5-((6-甲氧基吡啶-3-基)氨基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙磺酰胺

[1193] 将3-溴-5-((6-甲氧基吡啶-3-基)氨基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-甲腈(200mg,0.471mmol)、N-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)乙磺酰胺(中间体C16,219mg,0.706mmol)、Pd(OAc)₂(5.28mg,23.5μmol)、SPhos(19.3mg,47.1μmol)和K₂CO₃(194mg,1.41mmol)于60% MeCN水溶液(10mL)中的混合物在100℃下搅拌1.5h。将反应混合物在减压下浓缩,并将粗残留物通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc,1:0至1:1)纯化,以得到呈无色玻璃的标题化合物(191mg,76%)。LCMS(方法A):2.72min;m/z:529.2[M+H]⁺。¹H NMR(300MHz,CDCl₃):10.04(br s,1H),8.97(br s,1H),8.02(dd,J=2.8,0.6Hz,1H),7.76-7.71(m,2H),7.54(dd,J=8.8,2.8Hz,1H),7.32-7.27(m,2H),6.83(dd,J=8.8,0.6Hz,1H),5.45(s,2H),3.83(s,3H),3.66-3.61(m,2H),3.14(q,J=7.3Hz,2H),1.19(t,J=7.4Hz,3H),0.90-0.84(m,2H),-0.061(s,9H)。

[1194] 步骤3:3-(4-(乙基磺酰胺基)苯基)-5-((6-甲氧基吡啶-3-基)氨基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

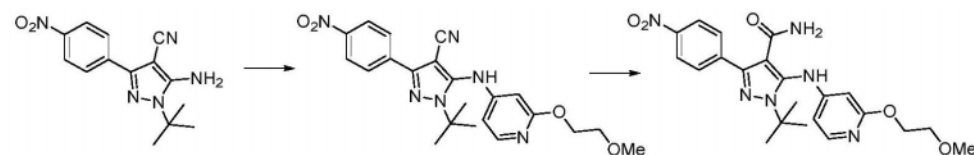
[1195] 将N-(4-(4-氰基-5-((6-甲氧基吡啶-3-基)氨基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙磺酰胺(180mg,0.340mmol)和加法尔-帕金斯催化剂(7.30mg,17.0μmol)于80% EtOH水溶液(10mL)中的混合物在110℃下搅拌16h。将反应混合物在减压下浓缩,以得到呈无色玻璃的标题化合物(181mg,97%)。LCMS(方法A):2.47min;

m/z : 547.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): 9.93 (br s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.69-7.64 (m, 2H), 7.63 (dd, $J=2.9, 0.5$ Hz, 1H), 7.25-7.21 (m, 2H), 7.18 (br s, 1H), 7.14 (br s, 1H), 7.12 (dd, $J=8.8, 2.9$ Hz, 1H), 6.66 (dd, $J=8.8, 0.5$ Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.52-3.46 (m, 2H), 3.12 (q, $J=7.4$ Hz, 2H), 1.21 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 0.79-0.74 (m, 2H), -0.10 (s, 9H)。

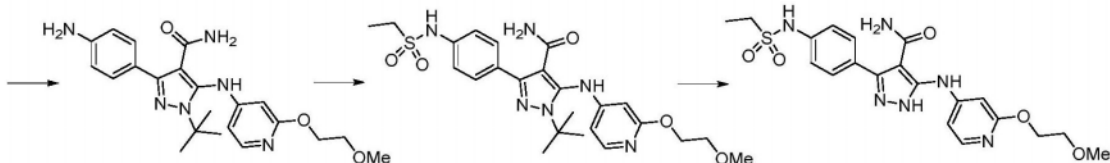
[1196] 步骤4: 3-(4-(乙基磺酰胺基)苯基)-5-((6-甲氧基吡啶-3-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(化合物115)

[1197] 将3-(4-(乙基磺酰胺基)苯基)-5-((6-甲氧基吡啶-3-基)氨基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(30mg, 54.8 μ mol)于TFA(0.5mL)和DCM(0.5mL)中的溶液在RT下搅拌4h。将反应混合物在减压下浓缩,并将粗残留物通过prep-HPLC纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(6.7mg, 29%)。LCMS(方法A): 1.83min; m/z : 417.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): 12.59 (s, 1H), 10.10 (br s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.94 (d, $J=6.7$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 6.75 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.21-3.14 (m, 2H), 1.22 (t, $J=7.1$ Hz, 3H)。

[1198] 化合物127



[1199]



[1200] 步骤1: 1-(叔丁基)-3-((2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-4-基)氨基)-5-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-甲腈

[1201] 将3-氨基-1-(叔丁基)-5-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-甲腈(中间体A, 103mg, 0.360mmol)、4-溴-2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶(0.1g, 0.43mmol)、Pd(OAc) $_2$ (8.11mg, 0.0400mmol)、Xantphos(36mg, 0.070mmol)和Cs $_2$ CO $_3$ (0.18g, 0.54mmol)于1,4-二噁烷(3mL)中的混合物在80℃下在N $_2$ 下搅拌0.5h。将反应混合物加热至100℃下搅拌另外1.5h,然后用H $_2$ O(50mL)稀释并用EtOAc(3x 40mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,干燥(Na $_2$ SO $_4$),并在减压下浓缩。将粗残留物通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc, 1:0至1:1)纯化,以得到呈黄色油的标题化合物(105mg, 67%)。LCMS(方法A): 2.37min; m/z : 437.2 $[M+H]^+$ 。

[1202] 步骤2: 1-(叔丁基)-3-((2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-4-基)氨基)-5-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1203] 将1-(叔丁基)-3-((2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-4-基)氨基)-5-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-甲腈(105mg, 0.240mmol)、K $_2$ CO $_3$ (0.10g, 0.72mmol)和30% H $_2$ O $_2$ 水溶液(2mL)于DMSO(5mL)中的混合物在60℃下搅拌1h。添加另外装入的H $_2$ O $_2$,并将混合物搅拌另外2h。将混合物用H $_2$ O(150mL)稀释并用EtOAc(3x 100mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,干燥(Na $_2$ SO $_4$),并在减压下浓缩。将粗残留物通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc, 1:0至1:1)纯化,以得到呈黄色油的标题产物(25mg, 23%)。LCMS(方法A): 2.00min; m/z : 455.2 $[M+H]^+$ 。

[1204] 步骤3:5-(4-氨基苯基)-1-(叔丁基)-3-((2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-4-基)氨基)-1H-吡啶-4-甲酰胺

[1205] 将1-(叔丁基)-3-((2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-4-基)氨基)-5-(4-硝基苯基)-1H-吡啶-4-甲酰胺 (25mg, 0.05mmol)、10% Pd/C (5mg) 和 MeOH (5mL) 的混合物在 RT 下在 H₂ 下搅拌过夜。将反应混合物经硅藻土过滤,并在减压下浓缩,以得到在静置时固化的呈黄色油的标题产物 (21mg, 90%)。LCMS (方法A): 1.52min; m/z: 425.2 [M+H]⁺。

[1206] 步骤4:1-(叔丁基)-5-(4-(乙基磺酰胺基)苯基)-3-((2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-4-基)氨基)-1H-吡啶-4-甲酰胺

[1207] 将5-(4-氨基苯基)-1-(叔丁基)-3-((2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-4-基)氨基)-1H-吡啶-4-甲酰胺 (21mg, 0.050mmol)、EtSO₂Cl (0.01mL, 0.10mmol) 和吡啶 (0.04mL, 0.49mmol) 于 DCM (2mL) 中的混合物在 RT 下搅拌 1h。将反应混合物用 H₂O (20mL) 稀释并用 EtOAc (3x 20mL) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,干燥 (Na₂SO₄),并在减压下浓缩。将粗残留物通过硅胶柱色谱法 (DCM:MeOH, 1:0 至 9:1) 纯化,以得到呈灰白色固体的标题产物 (12mg, 47%)。LCMS (方法A): 1.82min; m/z: 517.2 [M+H]⁺。

[1208] 步骤5:5-(4-(乙基磺酰胺基)苯基)-3-((2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-4-基)氨基)-1H-吡啶-4-甲酰胺 (化合物127)

[1209] 将1-(叔丁基)-5-(4-(乙基磺酰胺基)苯基)-3-((2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-4-基)氨基)-1H-吡啶-4-甲酰胺 (12mg, 0.020mmol) 于 TFA (1mL) 和 DCM (1mL) 中的溶液在 RT 下搅拌 5h。将反应混合物在减压下浓缩,并将粗残留物通过 SCX 筒 (MeOH, 然后是含 2.0M NH₃ 的 MeOH) 纯化,以得到呈乳状固体的标题产物 (10mg, 93%)。LCMS (方法A): 1.64min; m/z: 461.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, MeOD-d₄): 7.85 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.59 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.43 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.22 (br s, 1H), 6.92 (dd, J=5.9, 1.9Hz, 1H), 4.35 (m, 2H), 3.76 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.21 (q, J=7.3Hz, 2H), 1.35 (t, J=7.5Hz, 2H)。

[1210] 按照化合物127的完全合成,如步骤4所描述的由5-(4-氨基苯基)-1-(叔丁基)-3-((2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-4-基)氨基)-1H-吡啶-4-甲酰胺与对应磺酰氯,制备以下化合物 (表12):

[1211]

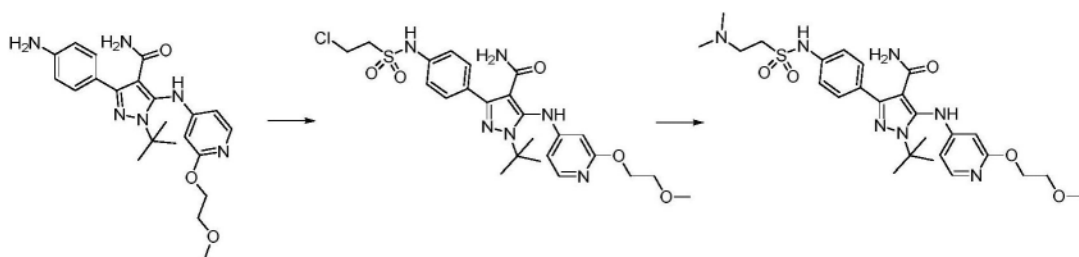
表 12

化合物编号	名称	结构	LCMS 数据	¹ H NMR 数据	SM
122	5-((2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-4-基)氨基)-3-(4-(甲基磺酰氨基)苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 2.25 min; m/z: 447.0 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄): 7.85 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.59-7.42 (m, 4H), 7.25 (br s, 1H), 6.95 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.35 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2H), 3.75 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.06 (s, 3H)。	甲磺酰氯
114	5-((2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-4-基)氨基)-3-(4-(三氟甲磺酰氨基)苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 0.62 min; m/z: 501.0 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄): 7.94 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.68-7.62 (m, 3H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.38 (br s, 1H), 4.5 (t, <i>J</i> = 4.0 Hz, 2H), 3.82 (t, <i>J</i> = 4.0 Hz, 2H), 3.43 (s, 3H)。	三氟甲磺酰氯
221	3-(4-(N,N-二甲基氨基)-5-((2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 2.42 min; m/z: 476.0 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄): 7.83 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 6.91 (dd, <i>J</i> = 5.6, 0.8 Hz, 1H), 4.34 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2H), 3.75 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.79 (s, 6H)。	二甲基磺酰氯
120	5-((2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-4-基)氨基)-3-(4-(2-甲氧基乙基磺酰氨基)苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 0.30 min; m/z: 491.0 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄): 7.92 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.67 (br s, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.44 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 4.51 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2H), 3.83-3.77 (m, 4H), 3.43-3.40 (m, 5H), 3.30 (m, 3H)。	2-甲氧基乙基磺酰氯

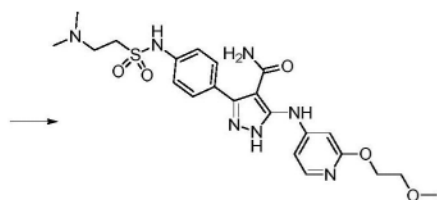
[1212]

110	3-(4-((氧基甲基)磺酰胺基)苯基)-5-((2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法A): 2.73 min; m/z: 472.0 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄): 7.84 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.4, 2H), 7.23 (s, 1H), 6.93 (dd, J = 5.6, 0.8 Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.35 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.75 (t, J = 4.4, 2H), 3.64 (s, 1H), 3.42 (s, 3H)。	氧基甲基磺酰胺基
109	5-((2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-4-基)氨基)-3-(4-(丙-2-炔-1-基)磺酰胺基)苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法B): 0.39 min; m/z: 471.0 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄): 7.94 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.62-7.59 (m, 2H), 7.50-7.48 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 4.50 (q, J = 2.8 Hz, 2H), 4.14 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.84-3.81 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.90 (t, J = 2.4 Hz, 1H)。	丙-2-炔-1-基磺酰胺基

[1213] 化合物116



[1214]



[1215] 步骤1: 1-(叔丁基)-3-(4-((2-氯乙基)磺酰胺基)苯基)-5-((2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1216] 将3-(4-氨基苯基)-1-叔丁基-5-[[2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-4-基]氨基]-1H-吡唑-4-甲酰胺 (400mg, 0.9422mmol)、2-氯乙烷-1-磺酰氯 (306mg, 1.88mmol) 和吡啶 (297mg, 3.76mmol) 于DMF (10mL) 中的混合物在RT下搅拌过夜。将混合物用H₂O (20mL) 稀释并用DCM (30mL) 萃取。将有机层干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 并在减压下浓缩。将粗残留物通过硅胶柱色谱法 (DCM:MeOH, 10:1) 纯化, 以得到呈黄色固体的标题产物和消除产物的混合物1-(叔丁基)-5-((2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-4-基)氨基)-3-(4-(乙基磺酰胺基)苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (100mg, 19%)。LCMS (方法B): 0.43min; m/z: 551.0 [M+H]⁺。

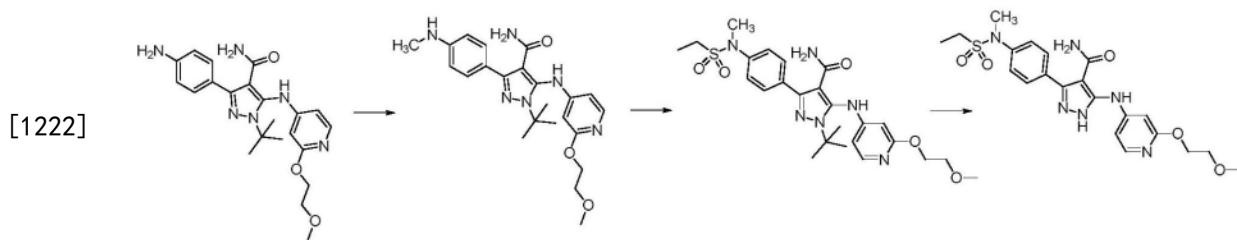
[1217] 步骤2: 1-叔丁基-3-{4-[2-(二甲基氨基)乙磺酰胺基]苯基}-5-[[2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-4-基]氨基]-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1218] 向1-叔丁基-3-[4-(2-氯乙磺酰胺基)苯基]-5-[[2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-4-基]氨基]-1H-吡唑-4-甲酰胺 (100mg, 0.18mmol) 于THF (5mL) 中的溶液中添加Me₂NH (905μL, 1.81mmol) 并将混合物在40℃下搅拌过夜。添加另外的Me₂NH (136μL, 0.27mmol), 并将溶液在60℃下搅拌过夜。将反应混合物在减压下浓缩, 并且残留物无需进一步纯化即可直接用于下一步骤。LCMS (方法B): 0.34min; m/z: 560.1 [M+H]⁺。

[1219] 步骤3: 3-(4-((2-(二甲基氨基)乙基)磺酰胺基)苯基)-5-((2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1220] 将1-叔丁基-3-{4-[2-(二甲基氨基)乙磺酰胺基]苯基}-5-[[2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-4-基]氨基]-1H-吡唑-4-甲酰胺 (80mg, 0.036mmol) 于TFA (1.5mL) 和DCM (1.5mL) 中的溶液在RT下搅拌过夜。将混合物在减压下浓缩, 并且然后用Et₂O (2x 5mL) 研磨, 以得到呈白色固体的单TFA盐标题产物 (28mg, 38%)。LCMS (方法B): 0.33min; m/z: 505.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, MeOD-d₄): 7.93 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.63-7.61 (d, 3H), 7.48 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.32 (br s, 1H), 4.49 (t, J=3.6Hz, 2H), 3.82 (t, J=4.0Hz, 2H), 3.76 (t, J=7.6Hz, 2H), 3.63 (t, J=7.6Hz, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.95 (s, 6H)。未观察到五个活性质子。

[1221] 化合物117



[1223] 步骤1: 1-(叔丁基)-5-((2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-4-基)氨基)-3-(4-(甲基氨基)苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1224] 将3-(4-氨基苯基)-1-叔丁基-5-[[2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-4-基]氨基]-1H-吡唑-4-甲酰胺(100mg, 0.1177mmol)、NaOMe(25.4mg, 0.4708mmol)和多聚甲醛(35.1mg, 1.17mmol)于MeOH(5mL)中的混合物在N₂下加热至60℃, 持续3h。然后添加NaBH₄(44.2mg, 1.17mmol), 并将所得混合物在RT下搅拌过夜。将反应混合物在减压下浓缩, 用H₂O(20mL)稀释并用EtOAc(3x 20mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 干燥(Na₂SO₄), 并在减压下浓缩。将粗残留物通过prep-TLC(DCM:MeOH, 12:1)纯化, 以得到呈黄色固体的标题化合物(45mg, 44%)。LCMS(方法B): 0.48min; m/z: 439.2[M+H]⁺。

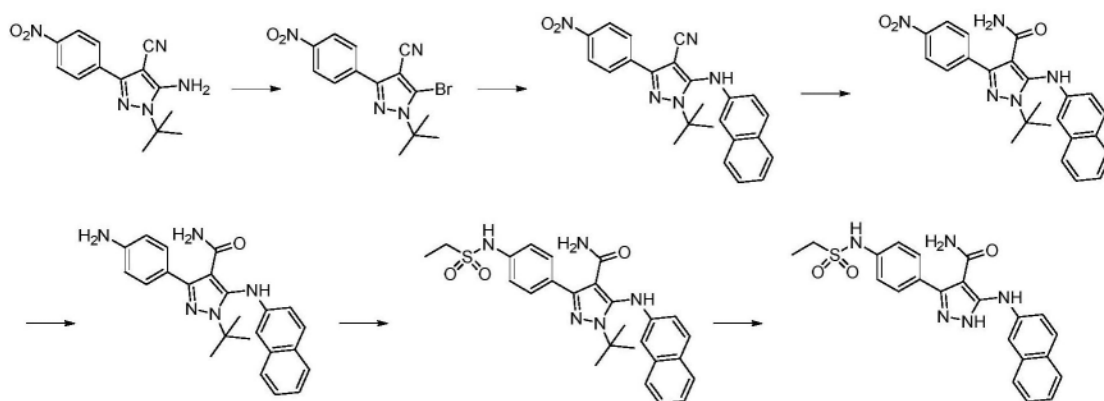
[1225] 步骤2: 1-叔丁基-5-[[2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-4-基]氨基]-3-[4-(N-甲基乙磺酰胺基)苯基]-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1226] 向1-叔丁基-5-[[2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-4-基]氨基]-3-[4-(甲基氨基)苯基]-1H-吡唑-4-甲酰胺(40mg, 0.09121mmol)于CHCl₃(5mL)中的溶液中添加EtSO₂Cl(23.4mg, 0.1824mmol)和吡啶(28.8mg, 0.3648mmol)。将混合物在RT下搅拌过夜然后用H₂O(10mL)和DCM(20mL)稀释。将有机层干燥(Na₂SO₄), 并将粗残留物通过prep-TLC(DCM:MeOH, 12:1)纯化, 以得到呈黄色固体的标题产物(13mg, 27%)。LCMS(方法B): 1.13min; m/z: 531.2[M+H]⁺。

[1227] 步骤3: 5-((2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-4-基)氨基)-3-(4-((2-甲氧基乙基)磺酰胺基)苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(化合物117)

[1228] 将1-叔丁基-5-[[2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-4-基]氨基]-3-[4-(N-甲基乙磺酰胺基)苯基]-1H-吡唑-4-甲酰胺(13mg, 0.024mmol)于TFA(1.5mL)和DCM(1.5mL)中的溶液在RT下搅拌过夜。然后将混合物在减压下浓缩, 以得到呈棕色固体的单TFA盐标题产物(10mg, 86%)。LCMS(方法B): 2.37min; m/z: 475.0[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, MeOD-d₄): 7.94(d, J=5.6Hz, 1H), 7.67-7.62(m, 5H), 7.36(s, 1H), 4.50(t, J=4.0Hz, 2H), 3.83(t, J=4.0Hz, 2H), 3.42(s, 3H), 3.39(s, 3H), 3.22(q, J=7.6Hz, 2H), 1.35(t, J=7.6Hz, 3H)。

[1229] 化合物86



[1230]

[1231] 步骤1:5-溴-1-(叔丁基)-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-甲腈

[1232] 将5-氨基-1-叔丁基-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-甲腈(500mg, 1.75mmol)、CuBr₂(448mg, 2.01mmol)和亚硝酸异丁酯(215mg, 2.09mmol)于MeCN(60mL)中的混合物在RT下在N₂下搅拌过夜。将反应混合物在减压下浓缩,并将残留物用EtOAc(100mL)和饱和NH₄Cl水溶液(100mL)稀释。将有机层干燥(Na₂SO₄),在减压下浓缩,并将粗残留物通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc, 15:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(310mg, 50%)。LCMS(方法B): 2.13min; m/z: 349.0, 351.0 [M+H]⁺。 ¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆): 8.41(d, J=8.8Hz, 2H), 8.11(d, J=9.2Hz, 2H), 1.77(s, 1H)。

[1233] 步骤2:1-叔丁基-5-[(萘-2-基)氨基]-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-甲腈

[1234] 将5-溴-1-叔丁基-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-甲腈(2g, 5.72mmol)、萘-2-胺(819mg, 5.72mmol)、Pd₂(dba)₃(523mg, 0.572mmol)、Xantphos(659mg, 1.14mmol)和Cs₂CO₃(5.57g, 17.1mmol)于脱气的1,4-二噁烷(50mL)中的混合物在100℃下搅拌过夜。将反应混合物用DCM(150mL)稀释,过滤,并在减压下浓缩。将粗残留物通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc, 5:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(970mg, 41%)。LCMS(方法A): 3.92min; m/z: 412.1 [M+H]⁺。

[1235] 步骤3:1-叔丁基-5-[(萘-2-基)氨基]-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1236] 将1-叔丁基-5-[(萘-2-基)氨基]-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-甲腈(970mg, 2.35mmol)、30% H₂O₂水溶液(15mL)、5% NaOH水溶液(1.5mL)和DMSO(15mL)于EtOH(30mL)的混合物在80℃下搅拌过夜。将反应混合物在减压下浓缩,并用H₂O稀释。将沉淀的固体通过过滤收集,并在减压下干燥,以得到呈黄色固体的标题产物(1.0g, 100%)。LCMS(方法A): 2.12min; m/z: 430.2 [M+H]⁺。

[1237] 步骤4:3-(4-氨基苯基)-1-叔丁基-5-[(萘-2-基)氨基]-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1238] 将1-叔丁基-5-[(萘-2-基)氨基]-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(500mg, 1.16mmol)和10% Pd/C(100mg)于i-PrOH(15mL)中的混合物在RT下在H₂下搅拌过夜。将反应混合物过滤,在减压下浓缩,并将粗残留物通过硅胶柱色谱法(DCM:MeOH, 15:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(160mg, 34%)。LCMS(方法A): 2.97min; m/z: 399.9 [M+H]⁺。

[1239] 步骤5:1-叔丁基-3-(4-乙磺酰胺基苯基)-5-[(萘-2-基)氨基]-1H-吡唑-4-甲酰胺

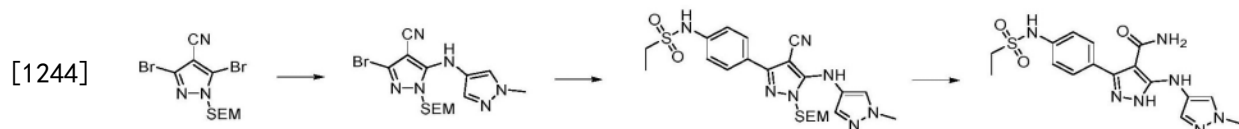
[1240] 将3-(4-氨基苯基)-1-叔丁基-5-[(萘-2-基)氨基]-1H-吡唑-4-甲酰胺(160mg, 0.401mmol)、EtSO₂Cl(61.7mg, 0.48mmol)和吡啶(76.0mg, 0.9612mmol)于CHCl₃(7mL)中的混

合物在RT下搅拌过夜。将反应混合物在减压下浓缩,并将粗残留物通过prep-TLC (DCM: MeOH, 12:1) 纯化,以得到呈黄色固体的标题产物 (80mg, 41%)。LCMS (方法A): 4.02min; m/z: 492.2 [M+H]⁺。

[1241] 步骤6: 3-(4-(乙基磺酰胺基)苯基)-5-(萘-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (化合物86)

[1242] 将1-叔丁基-3-(4-乙磺酰胺基苯基)-5-[(萘-2-基)氨基]-1H-吡唑-4-甲酰胺 (75mg, 0.1525mmol) 于TFA (3mL) 和DCM (3mL) 中的溶液在RT下搅拌过夜。将反应混合物在减压下浓缩,并用NH₄OH将残留物碱化至pH为9-10。将沉淀的固体通过过滤收集,洗涤(H₂O)并在减压下干燥,以得到呈黄色固体的标题产物 (20mg, 30%)。LCMS (方法A): 3.70min; m/z: 436.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 12.73 (s, 1H), 10.11 (br s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.70 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.47-7.35 (m, 4H), 7.27 (t, J=7.2Hz, 1H), 6.07 (br s, 1H), 3.18 (q, J=6.8Hz, 2H), 1.23 (t, J=3.2Hz, 3H)。

[1243] 化合物100



[1245] 步骤1: 3-溴-5-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-甲腈

[1246] 将3,5-二溴-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-甲腈 (500mg, 1.31mmol)、1-甲基-1H-吡唑-4-胺 (127mg, 1.31mmol)、Pd₂(dba)₃ (119mg, 0.131mmol)、Xantphos (151mg, 0.262mmol) 和Cs₂CO₃ (1.28g, 3.93mmol) 于1,4-二噁烷 (30mL) 中的混合物在100℃下搅拌过夜。将混合物在减压下浓缩,并将粗残留物通过硅胶柱色谱法 (PE:EtOAc, 1:1) 纯化,以得到呈棕色油的标题产物 (220mg, 42%)。LCMS (方法A): 3.05min; m/z: 396.9, 398.9 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 8.81 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.60 (t, J=8.4Hz, 2H), 0.85 (t, J=8.4Hz, 2H), 0.00 (s, 9H)。

[1247] 步骤2: N-(4-{4-氰基-5-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-3-基}苯基)乙烷-1-磺酰胺

[1248] 将3-溴-5-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-甲腈 (210mg, 0.5284mmol) 和N-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]乙烷-1-磺酰胺 (164mg, 0.5284mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (38.6mg, 0.05mmol) 和Na₂CO₃ (111mg, 1.05mmol) 于80% 1,4-二噁烷水溶液 (5mL) 中的混合物在120℃下在微波辐射下搅拌1h。将反应混合物用EtOAc (5mL) 稀释,过滤并且将滤液在减压下浓缩。将粗残留物通过硅胶柱色谱法 (PE:EtOAc, 1:1) 纯化,以得到呈棕色固体的标题产物 (170mg, 64%)。LCMS (方法A): 2.91min; m/z: 502.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 10.00 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.69 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.26 (d, J=8.4Hz, 2H), 5.41 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.64 (t, J=7.6Hz, 2H), 3.13 (q, J=7.2Hz, 2H), 1.19 (t, J=7.6Hz, 2H), 0.87 (t, J=8.0Hz, 2H), -0.04 (s, 9H)。

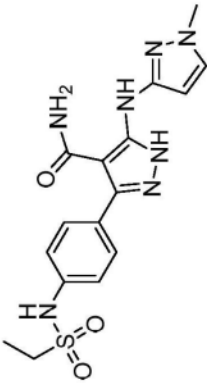
[1249] 步骤3: 3-(4-(乙基磺酰胺基)苯基)-5-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (化合物100)

[1250] 将N-(4-{4-氰基-5-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]-1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑-3-基}苯基)乙烷-1-磺酰胺(20mg, 0.039mmol)于conc. H₂SO₄ (1mL)和H₂O (1mL)中的混合物在60℃下搅拌2d。将反应混合物用NH₄OH碱化至pH为9-10,并且然后用DCM(3x 10mL)萃取。将合并的有机层干燥(Na₂SO₄),在减压下浓缩,并将粗残留物通过prep-TLC(DCM:MeOH:NH₄OH, 8:1:0.1)纯化,以得到呈白色固体的标题产物(4mg, 25%)。LCMS(方法A): 2.57min; m/z: 390.0 [M+H]⁺。 ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 12.39(br s, 1H), 8.26(s, 1H), 7.76(s, 1H), 7.50(d, J=8.4Hz, 2H), 7.45(s, 1H), 7.33(d, J=8.4Hz, 2H), 7.20(br s, 1H), 6.64(br s, 1H), 3.77(s, 3H), 3.16(q, J=7.2Hz, 2H), 1.22(m, 3H)。

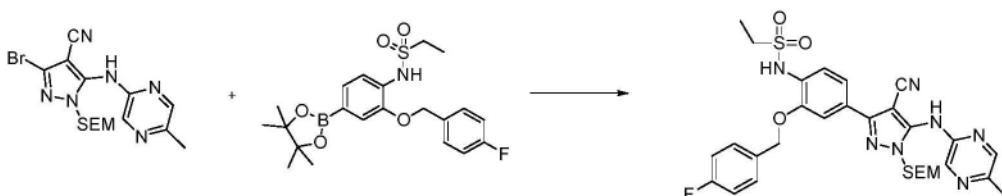
[1251] 按照化合物100的合成,如步骤1中所描述的,由3,5-二溴-1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑-4-甲腈与中间体开始,制备以下化合物(表13):

[1252]

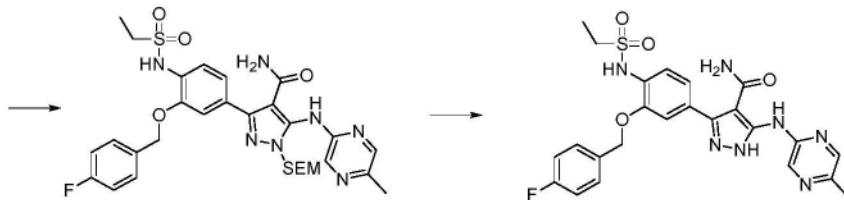
表 13

化合物编号	名称	结构	LCMS 数据	¹ H NMR 数据	SM
91	3-(4-(乙基磺酰胺基)苯基)-5-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 2.80 min; m/z: 390.1 [M+H] ⁺ 。	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄): 12.52 (br s, 1H), 10.00 (br s, 1H), 8.89 (br s, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 4H), 7.33 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 6.39 (br s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.16 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.22 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)。	1-甲基-1H-吡唑-3-胺

[1253] 化合物22



[1254]



[1255] 步骤1: N-(4-(4-氰基-5-((5-甲基吡嗪-2-基)氨基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-2-((4-氟苄基)氧基)苯基)乙磺酰胺

[1256] 将3-溴-5-[(5-甲基吡嗪-2-基)氨基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-甲腈(中间体B5, 200mg, 488 μ mol)、N-{2-[(4-氟苄基)甲氧基]-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基}乙烷-1-磺酰胺(中间体C1, 212mg, 488 μ mol)、Pd(dppf)Cl₂(39.8mg, 48.8 μ mol)和Na₂CO₃(103mg, 976 μ mol)于脱气的80% 1,4-二噁烷水溶液(12.5mL)中的混合物在100℃下在微波辐射下搅拌1h。将混合物在减压下浓缩,并将粗残留物通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc, 1:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(200mg, 64%)。LCMS(方法A): 4.49min; m/z: 638.2[M+Na]⁺。

[1257] 步骤2: 3-(4-(乙基磺酰胺基)-3-((4-氟苄基)氧基)苯基)-5-((5-甲基吡嗪-2-基)氨基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1258] 将N-(4-(4-氰基-5-((5-甲基吡嗪-2-基)氨基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-2-((4-氟苄基)氧基)苯基)乙磺酰胺(200mg, 313 μ mol)和加法尔-帕金斯催化剂于50% EtOH水溶液(20mL)中的混合物在100℃下搅拌过夜。将混合物在减压下浓缩,并将粗残留物通过prep-TLC(DCM:MeOH, 10:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(100mg, 48%)。LCMS(方法A): 4.14min; m/z: 656.2[M+H]⁺。

[1259] 步骤3: 3-(4-(乙基磺酰胺基)-3-((4-氟苄基)氧基)苯基)-5-((5-甲基吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1260] 将3-(4-(乙基磺酰胺基)-3-((4-氟苄基)氧基)苯基)-5-((5-甲基吡嗪-2-基)氨基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(100mg, 152 μ mol)于TFA(2mL)和DCM(2mL)中的溶液在RT下搅拌1h。用饱和Na₂CO₃水溶液将反应混合物中和至pH为7-8,并且然后在减压下浓缩。将粗残留物通过prep-TLC(DCM:MeOH, 10:1)纯化,以得到呈白色固体的标题产物(40.0mg, 50%)。LCMS(方法A): 3.50min; m/z: 526.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 13.05(s, 1H), 9.51(s, 1H), 9.17(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.62(dd, J=4.8Hz, 2H), 7.44(d, J=9.6Hz, 2H), 7.24(t, J=8.8Hz, 2H), 7.19(dd, J=1.2Hz, 8Hz, 1H), 6.18(s, 1H), 5.19(s, 2H), 3.05(q, J=7.2Hz, 2H), 2.40(s, 3H), 1.16(t, J=7.2Hz, 3H)。

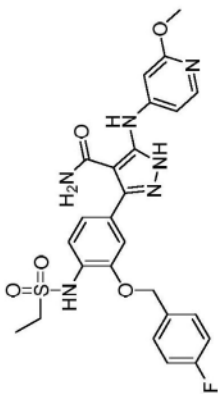
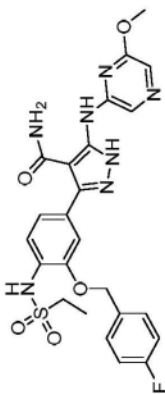
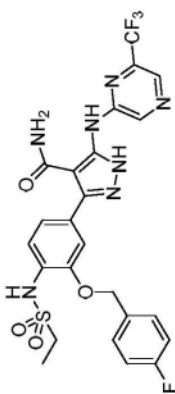
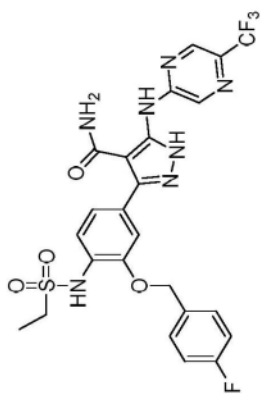
[1261] 以下化合物(表14)根据针对3-(4-(乙基磺酰胺基)-3-((4-氟苄基)氧基)苯基)-5-((5-甲基吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺的合成所描述的方法,由合适的芳基胺起始材料类似地制备:

[1262]

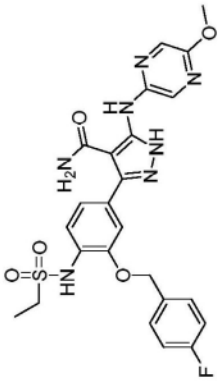
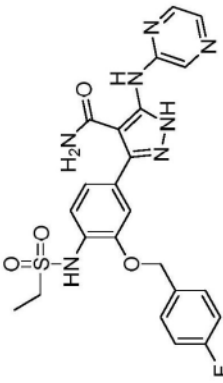
表 14

化合物编号	名称	结构	LCMS 数据	¹ H NMR 数据	芳基胺
34	3-(4-(乙基磺酰胺基)-3-((4-氟苄基)氧基)苯基)-5-((5-异丙基吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 2.93 min; m/z: 554.2 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.97 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 9.20 (s, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.65-7.62 (m, 2H), 7.48-7.41 (m, 2H), 7.28-7.22 (m, 4H), 6.20 (br s, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.08-3.03 (m, 3H), 1.25 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.17 (t, J = 6.8 Hz, 3H).	5-异丙基吡嗪-2-胺
11	3-(4-(乙基磺酰胺基)-3-((4-氟苄基)氧基)苯基)-5-((6-甲氧基吡啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 3.85 min; m/z: 541.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.83 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 7.62-7.60 (m, 3H), 7.56-7.54 (m, 1H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.25 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.04 Hz, 2H), 6.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.07 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.16 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	6-甲氧基吡啶-2-胺
6	3-(4-(乙基磺酰胺基)-3-((4-氟苄基)氧基)苯基)-5-(吡啶-3-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 2.89 min; m/z: 511.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄): 9.19 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.72 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 7.63-7.61 (m, 2H), 7.44 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.29-7.23 (m, 3H), 7.20 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.05 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.84 (t, J = 7.6 Hz, 3H).	吡啶-3-胺

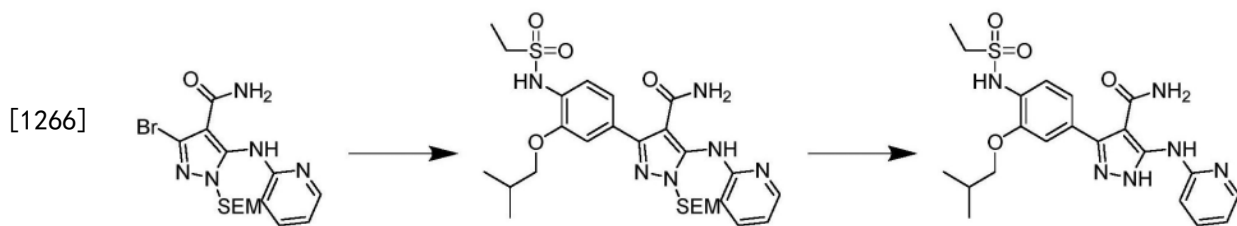
[1263]

18	3-(4-(乙基磺酰胺基)-3-((4-氟苄基)氧基)苯基)-5-((2-甲氧基吡啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 2.90 min; m/z: 541.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.97 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 7.87 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.62 (q, J = 4.8 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.27-7.09 (m, 4H), 5.18 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.04 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.15 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	2-甲氧基吡啶-4-胺
15	3-(4-(乙基磺酰胺基)-3-((4-氟苄基)氧基)苯基)-5-(((6-甲氧基吡啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 3.72 min; m/z: 542.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 9.51 (br s, 1H), 8.81 (br s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.62-7.59 (m, 2H), 7.44-7.36 (m, 3H), 7.24 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.01 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.15 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	6-甲氧基吡啶-2-胺
17	3-(4-(乙基磺酰胺基)-3-((4-氟苄基)氧基)苯基)-5-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 3.81 min; m/z: 580.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 13.21 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.62 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 7.27-7.21 (m, 3H), 5.19 (s, 2H), 3.05 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.16 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	6-(三氟甲基)吡啶-2-胺
9	3-(4-(乙基磺酰胺基)-3-((4-氟苄基)氧基)苯基)-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 2.88 min; m/z: 580.2 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 13.23 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.63 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 7.25 (q, J = 8.8 Hz, 3H), 6.47 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.05 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.15 (t, J = 7.6 Hz, 3H).	5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

[1264]

14	3-(4-(乙基磺酰基)-3-((4-氟苄基)氧基)苯基)-5-((5-甲氧基吡啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 3.60 min; m/z: 542.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄): 12.88 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.62 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 7.45 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.25 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.18 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.05 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.16 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).	5-甲氧基吡啶-2-胺
62	3-(4-(乙基磺酰基)-3-((4-氟苄基)氧基)苯基)-5-(吡啶-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 3.41 min; m/z: 512.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄): 8.27 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.10 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 5.19 (s, 2H), 3.11 (q, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 1.29 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).	吡啶-2-胺

[1265] 化合物37



[1267] 步骤1: 3-[4-乙磺酰胺基-3-(2-甲基丙氧基)苯基]-5-[(吡啶-2-基)氨基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1268] 将3-溴-5-[(吡啶-2-基)氨基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-甲酰胺(中间体B2, 90mg, 0.2182mmol)、N-[2-(2-甲基丙氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]乙烷-1-磺酰胺(中间体C9, 83.6mg, 0.218mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (16.0mg, 0.022mmol)和Na₂CO₃ (69.3mg, 0.65mmol)于80% 1,4-二噁烷水溶液(2.5mL)中的混合物在微波辐射下在100℃下搅拌2h。将混合物在减压下浓缩,用H₂O(50mL)稀释并用EtOAc(3x 50mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄),并在减压下浓缩。将粗残留物通过prep-TLC(DCM:MeOH, 18:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(110mg, 86%)。LCMS(方法A): 4.18min; m/z: 589.2[M+H]⁺。

[1269] 步骤2: 3-(4-(乙基磺酰胺基)-3-异丁氧基苯基)-5-(吡啶-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(化合物37)

[1270] 将3-[4-乙磺酰胺基-3-(2-甲基丙氧基)苯基]-5-[(吡啶-2-基)氨基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-甲酰胺(100mg, 0.1698mmol)于TFA(2mL)和DCM(2mL)中的溶液在RT下搅拌2h。将混合物在减压下浓缩,并用饱和Na₂CO₃水溶液将残留物中和至pH为7-8。将混合物用H₂O(30mL)稀释并将沉淀固体通过过滤收集。将粗残留物通过prep-TLC(DCM:MeOH, 15:1)纯化,以得到呈白色固体的标题产物(20mg, 25%)。LCMS(方法A): 3.06min; m/z: 459.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, MeOD-d₄): 12.84(s, 1H), 9.57(s, 1H), 9.01(s, 1H), 8.20(s, 1H), 7.72(t, J=8.4Hz, 1H), 7.43(d, J=8.0Hz, 1H), 7.24(s, 1H), 7.14(d, J=8.0Hz, 1H), 6.87(s, 1H), 6.14(s, 1H), 3.83(d, J=6.4Hz, 2H), 3.11(q, J=7.2Hz, 2H), 2.18-2.08(m, 1H), 1.27(t, J=7.2Hz, 3H), 1.02(d, J=6.8Hz, 6H)。

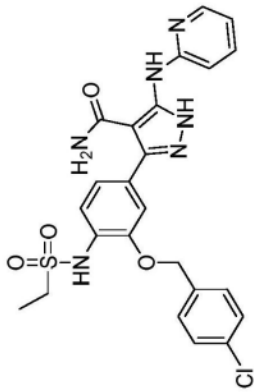
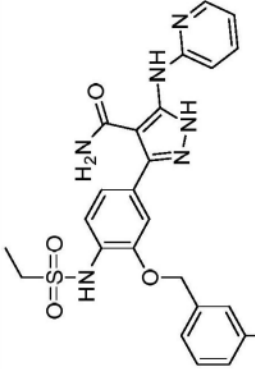
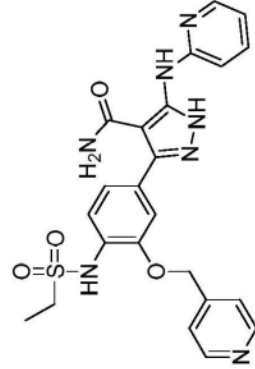
[1271] 以下化合物(表15)根据针对3-(4-(乙基磺酰胺基)-3-异丁氧基苯基)-5-(吡啶-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺的合成所描述的方法,由中间体B1和合适的中间体C类似地制备:

[1272]

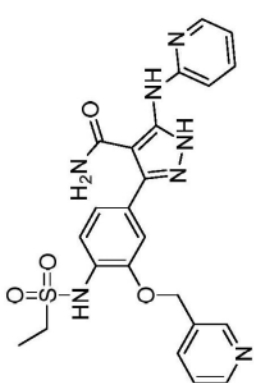
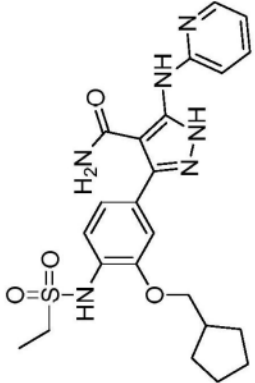
表 15

化合物编号	名称	结构	LCMS 数据	¹ H NMR 数据	SM
30	3-(4-(乙基磺酰胺基)-3-((4-氟苄基)氧基)苯基)-5-(吡啶-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 3.16 min; m/z: 511.1 [M+H] ⁺ 。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 12.86 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 9.15 (br s, 1H), 8.27-8.18 (m, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.64-7.61 (m, 2H), 7.46-7.40 (m, 2H), 7.25 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.17 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.86-6.85 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.05 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.16 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)。	中间体 C1
20	3-(3-(苯氧基)-4-(乙基磺酰胺基)苯基)-5-(吡啶-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 2.96 min; m/z: 493.1 [M+H] ⁺ 。	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄): 12.87 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.41 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H), 7.35 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 7.16 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.04 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.15 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)。	中间体 C2
35	3-(3-(环己基甲氧基)-4-(乙基磺酰胺基)苯基)-5-(吡啶-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 3.47 min; m/z: 499.2 [M+H] ⁺ 。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 12.82 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.50-7.37 (m, 1H), 7.26-7.13 (m, 2H), 6.85 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 3.86 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.12 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.91-1.88 (m, 3H), 1.74-1.65 (m, 3H), 1.28-1.25 (m, 6H), 1.09-1.01 (m, 2H)。	中间体 C3

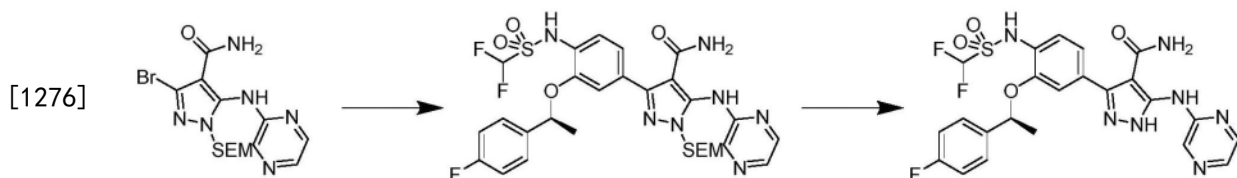
[1273]

39	3-(3-((4-氯苄基)氧基)-4-(乙基磺酰胺基)苯基)-5-(吡啶-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 3.33 min; m/z: 527.1 [M+H] ⁺ 。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 12.86 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.70 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 6.84 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.05 (q, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 1.16 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)。	中间体 C4
38	3-(3-((3-氯苄基)氧基)-4-(乙基磺酰胺基)苯基)-5-(吡啶-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 3.31 min; m/z: 527.1 [M+H] ⁺ 。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 12.85 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.22 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.72 (s, 2H), 7.51-7.39 (m, 6H), 7.16 (m, 2H), 6.88 (m, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.07 (s, 2H), 1.18 (s, 3H)。	中间体 C5
27	3-(4-(乙基磺酰胺基)-3-(吡啶-4-基甲氧基)-5-(吡啶-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 0.35 min; m/z: 494.1 [M+H] ⁺ 。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 13.01 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.61 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.72-7.68 (m, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 7.54 (s, 3H), 7.41 (s, 3H), 7.29 (s, 3H), 7.20 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.09 (q, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 1.20 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)。	中间体 C6

[1274]

31	3-(4-(乙基磺酰胺基)-3-(吡啶-3-基甲氧基)苯基)-5-(吡啶-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 0.38 min; m/z: 494.1 [M+H] ⁺ 。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 9.56 (s, 1H), 8.80 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.57 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.02-7.99 (m, 1H), 7.73-7.69 (m, 1H), 7.47-7.43 (m, 3H), 7.20 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.87 (t, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.04 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.15 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)。	中间体 C7
36	3-(3-(环戊基甲氧基)-4-(乙基磺酰胺基)苯基)-5-(吡啶-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 3.31 min; m/z: 485.2 [M+H] ⁺ 。	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄): 9.79 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.79 (s, 2H), 7.42 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 3.93 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 3.11 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.59 (m, 4H), 1.34 (m, 2H), 1.28 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)。	中间体 C8

[1275] 化合物223



[1277] 步骤1: 3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-5-[(吡嗪-2-基)氨基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1278] 将1,1-二氟-N-{2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基}甲磺酰胺(中间体C11, 23.5g, 50mmol)、3-溴-5-[(吡嗪-2-基)氨基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-甲酰胺(中间体B4, 18.2g, 44mmol)、 Na_2CO_3 (10.6g, 100mmol) 和 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (2.5g, 3mmol) 于脱气的80% 1,4-二噁烷水溶液(250mL)中的混合物在100℃下搅拌过夜。将混合物在减压下浓缩,并将粗残留物通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc, 1:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(23g, 77%)。LCMS(方法A): 3.99min; m/z : 678.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1279] 步骤2: 3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-5-[(吡嗪-2-基)氨基]-1H-吡唑-4-甲酰胺(化合物223)

[1280] 将3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-5-[(吡嗪-2-基)氨基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-甲酰胺(23g, 33.9mmol)、DCM(400mL)中的混合物和TFA(20mL)中的混合物在RT下搅拌16h。用饱和 Na_2CO_3 将混合物中和至pH为7-8,并将有机相用水(3x 50mL)洗涤并干燥(Na_2SO_4)。将有机层在减压下浓缩,并将残留物通过硅胶柱色谱法(DCM:MeOH, 1:0至20:1)纯化,以得到呈白色固体的标题产物(5.8g, 31%)。LCMS(方法A): 3.45min; m/z : 548.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): 12.40(s, 1H), 10.28(s, 1H), 8.35(s, 1H), 8.20-8.15(m, 2H), 7.61(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.31(q, $J=4.8\text{Hz}$, 2H), 7.14(dd, $J=8.0, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.04(t, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 6.99(d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 6.35(t, $J=53.6\text{Hz}$, 1H), 5.40(q, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 5.21(s, 2H), 1.67(d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H)。

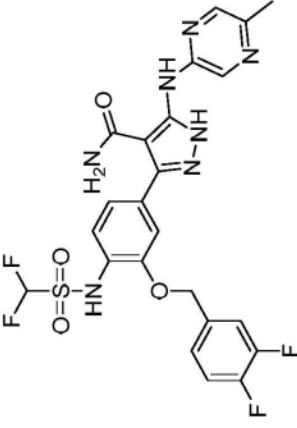
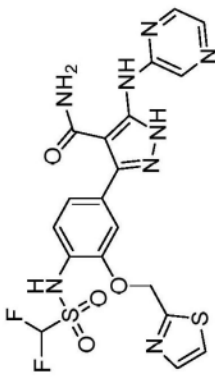
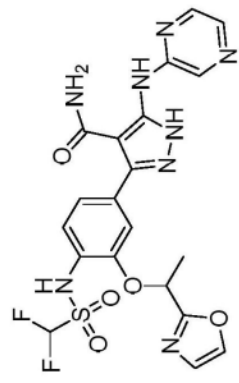
[1281] 以下化合物(表16)根据针对3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-5-[(吡嗪-2-基)氨基]-1H-吡唑-4-甲酰胺的合成所描述的方法,由合适的中间体C和中间体B类似地制备:

[1282]

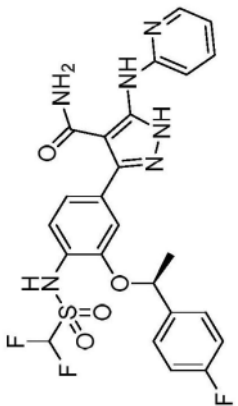
表 16

化合物编号	名称	结构	LCMS 数据	¹ H NMR 数据	中间体
226	3-(4-(乙基磺酰胺基)-3-((4-氟苄基)氧基)苯基)-5-(吡啶-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 D): 4.44 min; m/z: 551.0 [M+H] ⁺ 。	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 12.80 (s, 1H), 10.57 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.45 (m, 4H), 7.18 (m, 5H), 5.17 (s, 2H)。	B2 C12
245	3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苄基)乙氧基]苯基]-5-[(5-甲基吡唑-2-基)氨基]-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 3.52 min; m/z: 562.1 [M+H] ⁺ 。	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄): 12.91 (s, 1H), 10.52 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.39 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.20-7.10 (m, 5H), 5.64 (s, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.57 (d, J = 5.6 Hz, 3H)。	B6 C11
271	(R)-3-(4-((二氟甲基)磺酰胺基)-3-(1-(4-氟苄基)乙氧基)苯基)-5-(吡啶-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (酸的, 5 min): 3.67 min; [M+H] ⁺ =548.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.99 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.10 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.63-7.54 (m, 2H), 7.40 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.24-6.85 (m, 6H), 5.64 (q, J = 6.1 Hz, 1H), 1.58 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。	B4 C13

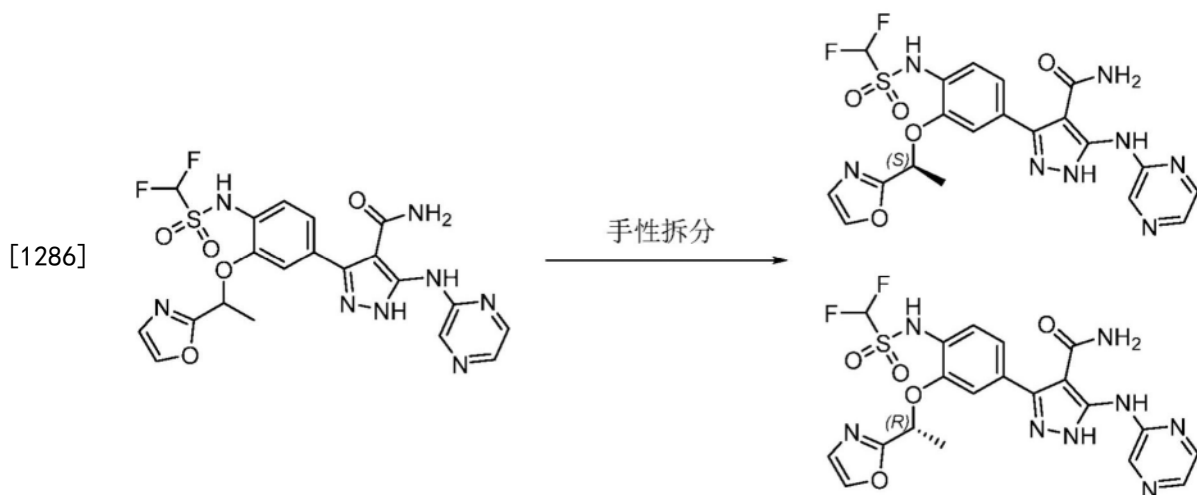
[1283]

291	3-(3-((3,4-二氟苄基)氧基)-4-((二氟甲基)磺酰胺基)苯基)-5-((5-甲基吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 3.56 min; m/z 566.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.95 (br s, 1H), 9.51 (br s, 1H), 9.16 (br s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.40 (m, 5H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.83 (t, J = 51.0 Hz, 1H), 6.11 (br s, 1H), 5.18 (s, 2H), 2.40 (s, 3H).	B6	C12
275	3-(4-((二氟甲基)磺酰胺基)-3-(噻唑-2-基甲氧基)苯基)-5-(吡嗪-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 3.25 min; m/z 523.5 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 13.08 (s, 1H), 10.64 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.22 (dd, J = 2.6, 1.5 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.55 (s, 2H).	B4	C14
293	3-(4-((二氟甲基)磺酰胺基)-3-(1-(噁唑-2-基)乙氧基)苯基)-5-(吡嗪-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 3.00 min; m/z 521.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.84 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.93-6.84 (m, 1H), 6.34 (t, J = 54.8 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.82 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 1.68 (d, J = 6.6 Hz, 3H).	B4	C15

[1284]

260	3-[4-(二氟甲磺酰氨基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-5-[(吡啶-2-基氨基)-1H-吡唑-4-基]甲酰胺		LCMS (方法A): 3.21 min; m/z: 547.1 [M+H] ⁺ 。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 12.77 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.68 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 7.39 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.16 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.09 (s, 2H), 6.84 (t, <i>J</i> = 52.8 Hz, 1H), 5.64 (q, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 1.56 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 3H)。	B2	C11
-----	---	---	---	---	----	-----

[1285] 化合物279和280

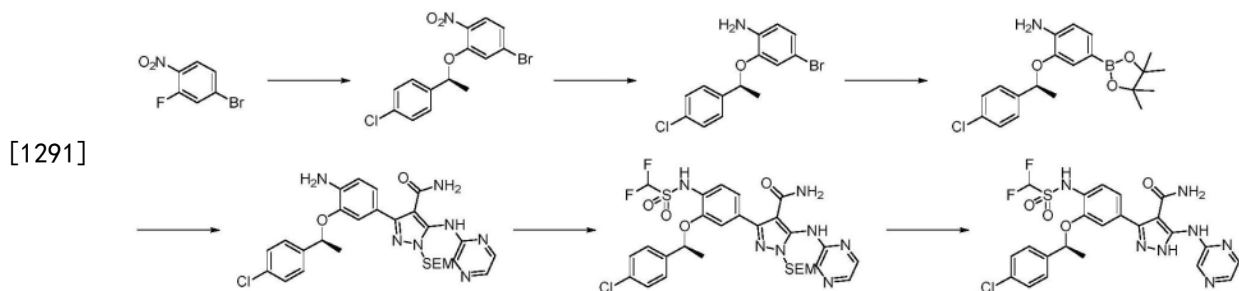


[1287] 将外消旋物化合物293 (500mg) 在UniChiral-CND-5H柱上通过手性HPLC进行纯化(柱大小50mm I.D x 250mm L, 流动相60%正己烷/40%乙醇/0.1% TFA (v/v/v), 流速90mL/min, 温度25℃)。将对应于合适峰的级分合并, 并在减压下浓缩。将残留物溶解于DCM (50mL), 并用饱和Na₂CO₃水溶液将混合物中和至pH为7-8。将有机相用水 (3x 50mL) 洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 并在减压下浓缩。将残留物通过硅胶柱色谱法 (DCM:MeOH, 1:0至20:1) 纯化, 以得到标题产物。在UniChiral CND-5H上计算对映异构体过量 (4.6x 250mm, 50%正己烷/50%乙醇, 流速1mL/min, 注射5μL, 温度30℃)。

[1288] 峰1: (S) -3-(4-((二氟甲基)磺酰胺基)-3-(1-(噁唑-2-基)乙氧基)苯基)-5-(吡嗪-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (143mg, 保留时间7.49min, ee>99%)。LCMS (方法A): 3.00min; m/z: 521.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): 12.41 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.21 (dd, J=2.9, 1.4Hz, 1H), 8.17 (d, J=2.8Hz, 1H), 7.66 (dd, J=4.5, 3.7Hz, 2H), 7.35 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.30 (dd, J=8.2, 1.9Hz, 1H), 7.12 (d, J=0.8Hz, 1H), 6.33 (t, J=53.6Hz, 1H), 5.50 (q, J=6.7Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 1.84 (d, J=6.7Hz, 3H)。

[1289] 峰2: (R) -3-(4-((二氟甲基)磺酰胺基)-3-(1-(噁唑-2-基)乙氧基)苯基)-5-(吡嗪-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (147mg, 保留时间9.06min, ee>99%)。LCMS (方法A): 3.00min; m/z: 521.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): 12.41 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.21 (dd, J=2.9, 1.4Hz, 1H), 8.17 (d, J=2.8Hz, 1H), 7.66 (dd, J=4.5, 3.7Hz, 2H), 7.35 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.30 (dd, J=8.2, 1.9Hz, 1H), 7.12 (d, J=0.8Hz, 1H), 6.33 (t, J=53.6Hz, 1H), 5.50 (q, J=6.7Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 1.84 (d, J=6.7Hz, 3H)。

[1290] 化合物252



[1292] 步骤1: 4-溴-2-[(1S)-1-(4-氯苯基)乙氧基]-1-硝基苯

[1293] 在0℃下向 (1S)-1-(4-氯苯基)乙-1-醇 (1.00g, 6.38mmol) 于THF (20mL) 中的溶液

中添加NaH(60%于油中,763mg,19.1mmol)。在1h之后,添加4-溴-2-氟-1-硝基苯(1.40g,6.38mmol),并将混合物在RT下搅拌16h。将反应混合物浓缩,用H₂O(50mL)稀释,并用EtOAc(3x 30mL)萃取。将合并的有机层洗涤(盐水),干燥(Na₂SO₄),并在减压下浓缩。将粗残留物通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc,10:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(1.78g,78%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):7.82(d,J=8.4Hz,1H),7.54(d,J=2.0Hz,1H),7.46(s,4H),7.29(dd,J=8.4,1.6Hz,1H),5.91(q,J=6.4Hz,1H),1.54(d,J=6.4Hz,3H)。

[1294] 步骤2:4-溴-2-[(1S)-1-(4-氯苯基)乙氧基]苯胺

[1295] 将4-溴-2-[(1S)-1-(4-氯苯基)乙氧基]-1-硝基苯(1.78g,4.99mmol)、Zn粉(1.62g,24.9mmol)、饱和NH₄Cl(3mL)和MeOH(12mL)中的混合物在60℃下搅拌30min。将反应混合物过滤,并将滤液在减压下浓缩。将粗残留物通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc,5:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(1.40g,86%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):7.48-7.39(m,4H),6.81(d,J=2Hz,1H),6.75(dd,J=8.4,2.4Hz,1H),6.55(d,J=8.4Hz,1H),5.52(q,J=6.4Hz,1H),4.99(s,2H),1.52(d,J=6.4Hz,3H)。

[1296] 步骤3:2-[(1S)-1-(4-氯苯基)乙氧基]-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯胺

[1297] 将4-溴-2-[(1S)-1-(4-氯苯基)乙氧基]苯胺(1.4g,4.28mmol)、B₂pin₂(1.19g,4.70mmol)、Pd(dppf)Cl₂(174mg,214μmol)、KOAc(840mg,8.56mmol)和1,4-二噁烷(20mL)的混合物在100℃下搅拌16h。将反应混合物浓缩,并将残留物用H₂O(200mL)稀释并用DCM(3x 150mL)萃取。将合并的有机层洗涤(盐水),干燥(Na₂SO₄),并在减压下浓缩。将粗残留物通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc,1:1)纯化,以得到呈黄色油的标题产物(1.08g,68%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):7.49-7.38(m,4H),7.00(dd,J=7.6,0.8Hz,1H),6.94(m,1H),6.60(d,J=8.0Hz,1H),5.47(q,J=6.4Hz,1H),5.24(s,2H),1.50(d,J=6.4Hz,3H),1.21(s,12H)。

[1298] 步骤4:3-{4-氨基-3-[(1S)-1-(4-氯苯基)乙氧基]苯基}-5-[(吡嗪-2-基)氨基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1299] 将2-[(1S)-1-(4-氯苯基)乙氧基]-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯胺(945mg,2.52mmol)、3-溴-5-[(吡嗪-2-基)氨基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-甲酰胺(中间体B4,987mg,2.39mmol)、Pd(dppf)Cl₂·DCM(102mg,126μmol)、Na₂CO₃(534mg,5.04mmol)和80%1,4-二噁烷水溶液(2.5mL)的混合物在100℃下在微波反应器中辐照。在1h之后,将反应混合物用H₂O(20mL)稀释并用EtOAc(3x 20mL)萃取。将合并的有机层洗涤(盐水),干燥(Na₂SO₄),并在减压下浓缩。将粗残留物通过硅胶柱色谱法(DCM:MeOH,30:1)纯化,以得到呈灰色固体的标题产物(561mg,38%)。LCMS(方法A):4.07min;m/z:580.2[M+H]⁺。

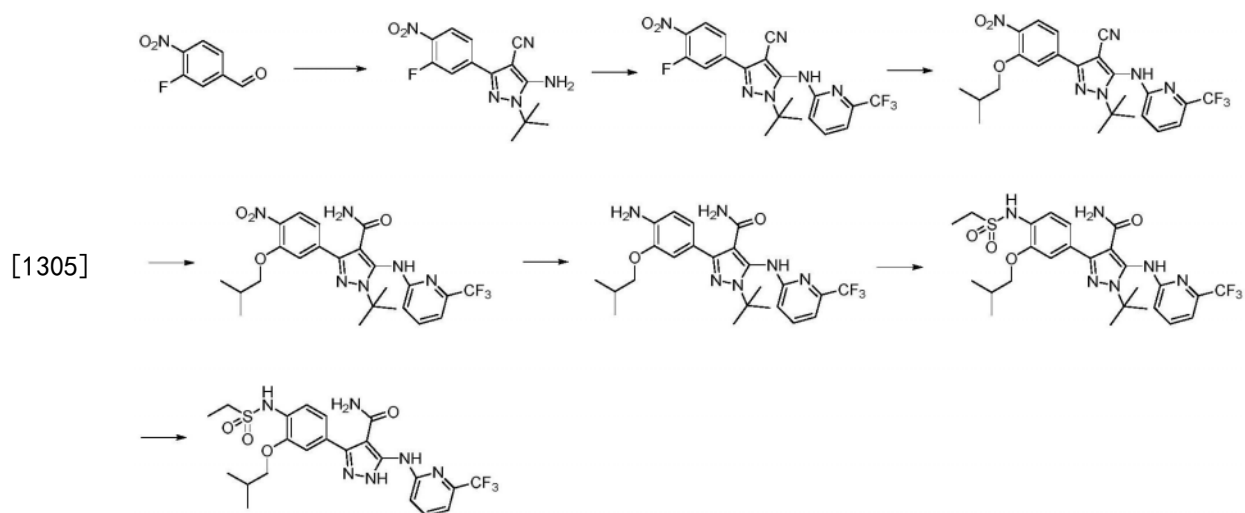
[1300] 步骤5:3-{3-[(1S)-1-(4-氯苯基)乙氧基]-4-(二氟甲磺酰胺基)苯基}-5-[(吡嗪-2-基)氨基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1301] 将3-{4-氨基-3-[(1S)-1-(4-氯苯基)乙氧基]苯基}-5-[(吡嗪-2-基)氨基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-甲酰胺(70mg,120μmol)和F₂CHSO₂Cl(27.0mg,180μmol)于1:1DCM:吡啶(4mL)中的混合物在RT下搅拌。在16h之后,将反应混合物浓缩,并将粗残留物通过prep-TLC(DCM:MeOH,15:1)纯化,以得到呈白色固体的标题产物(30mg,36%)。LCMS(方法D):5.06min;m/z:715.9[M+Na]⁺。

[1302] 步骤6: 3-{3-[(1S) -1-(4-氯苯基)乙氧基]-4-(二氟甲磺酰胺基)苯基}-5-[(吡嗪-2-基)氨基]-1H-吡唑-4-甲酰胺(化合物252)

[1303] 将3-{3-[(1S) -1-(4-氯苯基)乙氧基]-4-(二氟甲磺酰胺基)苯基}-5-[(吡嗪-2-基)氨基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-甲酰胺(40mg, 57.6 μ mol)于10:1DCM:TFA(5mL)中的溶液在RT下搅拌16h。将反应混合物用饱和Na₂CO₃中和,并且然后在减压下浓缩。将粗残留物通过prep-TLC(DCM:MeOH, 15:1)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(10.6mg, 33%)。LCMS(方法A): 1.80min; m/z: 564.1[M+H]⁺。 ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 10.54(s, 1H), 9.64(s, 1H), 9.04(s, 1H), 8.21-8.20(m, 1H), 8.10(d, J=2.8Hz, 1H), 7.57(d, J=8.4Hz, 2H), 7.42(d, J=8.4Hz, 2H), 7.39(d, J=8.0Hz, 1H), 7.20(m, 1H), 7.15(dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.04(t, J=52.8Hz, 1H), 6.20(br s, 1H), 5.63(q, J=6.0Hz, 1H), 1.59(d, J=6.4Hz, 3H)。

[1304] 化合物12



[1306] 步骤1: 5-氨基-1-(叔丁基)-3-(3-氟-4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-甲腈

[1307] 将3-氟-4-硝基苯甲醛(10g, 59.1mmol)和t-BuNHNH₂·HCl(8.09g, 65.0mmol)于DMF(50mL)中的混合物在RT下搅拌过夜,以得到腙中间体的溶液。LCMS(方法A): 4.38min; m/z: 240.2[M+H]⁺。在0℃下在5h内向此混合物中缓慢添加NBS(11.4g, 64.3mmol),并将混合物在RT下搅拌另外5h。然后将反应混合物冷却至0℃下,并添加丙二腈(8.39g, 127mmol)和NaOEt(14.4g, 212mmol)于EtOH(20mL)中的预混合溶液。在2h之后,在0℃下,将反应混合物在减压下浓缩,并用H₂O(20mL)稀释。将沉淀的固体通过过滤收集,用H₂O(2x 10mL)洗涤并在减压下干燥,以得到呈黄色固体的标题产物(15g, 60%)。LCMS(方法A): 4.18min; m/z: 304.1[M+H]⁺。

[1308] 步骤2: 1-叔丁基-3-(3-氟-4-硝基苯基)-5-[[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氨基]-1H-吡唑-4-甲腈

[1309] 将5-氨基-1-叔丁基-3-(3-氟-4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-甲腈(5g, 16.4mmol)、2-氯-6-(三氟甲基)吡啶(3.55g, 19.6mmol)、Pd₂(dba)₃(1.50g, 1.64mmol)、Xantphos(1.89g, 3.28mmol)和Cs₂CO₃(15.9g, 49.1mmol)于脱气的1,4-二噁烷(30mL)中的混合物在110℃下加热过夜。将反应混合物在减压下浓缩,用饱和NaHCO₃水溶液(20mL)稀释并用EtOAc(3x 20mL)萃取。将合并的有机物干燥(Na₂SO₄),在减压下浓缩,并将粗残留物通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc, 30:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(2.5g, 34%)。LCMS(方法A):

4.60min;m/z:449.1[M+H]⁺。

[1310] 步骤3:1-叔丁基-3-[3-(2-甲基丙氧基)-4-硝基苯基]-5-{{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氨基}-1H-吡唑-4-甲腈

[1311] 将2-甲基丙-1-醇(131mg,1.78mmol)、1-叔丁基-3-(3-氟-4-硝基苯基)-5-{{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氨基}-1H-吡唑-4-甲腈(800mg,1.78mmol)和NaH(876mg,7.12mmol)于THF(12mL)中的混合物在0℃下搅拌过夜。将混合物在减压下浓缩,用饱和NaHCO₃水溶液(20mL)稀释并用EtOAc(3x 20mL)萃取。将合并的有机层干燥(Na₂SO₄),在减压下浓缩,并将粗残留物通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc,10:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(740mg,82%)。LCMS(方法A):3.55min;m/z:503.2[M+H]⁺。

[1312] 步骤4:1-叔丁基-3-[3-(2-甲基丙氧基)-4-硝基苯基]-5-{{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氨基}-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1313] 将1-叔丁基-3-[3-(2-甲基丙氧基)-4-硝基苯基]-5-{{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氨基}-1H-吡唑-4-甲腈(680mg,1.35mmol)和加法尔-帕金斯催化剂(106mg,270μmol)于50%1,4-二噁烷水溶液(22mL)中的混合物在100℃下搅拌过夜。将反应混合物在减压下浓缩,用饱和NaHCO₃水溶液(20mL)稀释并用EtOAc(3x 20mL)萃取。将合并的有机物干燥(Na₂SO₄),并在减压下浓缩,以得到呈黄色固体的标题产物(610mg,87%)。LCMS(方法A):2.67min;m/z:521.2[M+H]⁺。

[1314] 步骤5:3-[4-氨基-3-(2-甲基丙氧基)苯基]-1-叔丁基-5-{{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氨基}-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1315] 将1-叔丁基-3-[3-(2-甲基丙氧基)-4-硝基苯基]-5-{{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氨基}-1H-吡唑-4-甲酰胺(460mg,883μmol)、饱和NH₄Cl(3mL)中的混合物和Zn粉(288mg,4.41mmol)于MeOH(12mL)中的混合物在60℃下搅拌过夜。将反应混合物浓缩,用饱和NaHCO₃(10mL)稀释,并且然后用EtOAc(3x 10mL)萃取。将合并的有机相干燥(Na₂SO₄),并在减压下浓缩,以得到呈黄色固体的标题产物(270mg,61%)。LCMS(方法A):4.08min;m/z:491.2[M+H]⁺。

[1316] 步骤6:1-叔丁基-3-[4-乙磺酰胺基-3-(2-甲基丙氧基)苯基]-5-{{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氨基}-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1317] 将3-[4-氨基-3-(2-甲基丙氧基)苯基]-1-叔丁基-5-{{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氨基}-1H-吡唑-4-甲酰胺(136mg,277μmol)、EtSO₂Cl(42.6mg,332μmol)和吡啶:CHCl₃(1:1,6mL)中的混合物在RT下搅拌过夜。将反应混合物浓缩,用饱和NaHCO₃(10mL)稀释,并且然后用EtOAc(3x 10mL)萃取。将合并的有机相干燥(Na₂SO₄),在减压下浓缩,并将粗残留物通过硅胶柱色谱法(DCM:MeOH,20:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(79mg,49%)。LCMS(方法A):4.27min;m/z:583.2[M+H]⁺。

[1318] 步骤7:3-(4-(乙基磺酰胺基)-3-异丁氧基苯基)-5-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(化合物12)

[1319] 将1-叔丁基-3-[4-乙磺酰胺基-3-(2-甲基丙氧基)苯基]-5-{{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氨基}-1H-吡唑-4-甲酰胺(100mg,171μmol)于DCM(4mL)和TFA(4mL)中的溶液在RT下搅拌过夜。将反应混合物浓缩,用NH₄OH中和至pH为7-8,用H₂O(20mL)稀释并用DCM(3x 30mL)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄),并浓缩,以得到呈黄色固体的标题

产物 (30mg 33%)。LCMS (方法A): 4.21min; m/z: 527.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 12.97 (s, 1H), 12.97 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.22 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.98 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.45 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.23 (t, J=7.6Hz, 2H), 7.16 (q, J=1.2Hz, 1H), 3.85 (d, J=6.8Hz, 2H), 3.14 (q, J=7.5Hz, 2H), 2.17-2.10 (m, 1H), 1.26 (q, J=7.2Hz, 3H), 1.03 (d, J=6.4Hz, 6H)。

[1320] 以下化合物(表17)根据针对3-(4-(乙基磺酰胺基)-3-异丁氧基苯基)-5-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺的合成所描述的方法,使用步骤3中的合适的芳基/烷基甲醇类似地制备:

[1321]

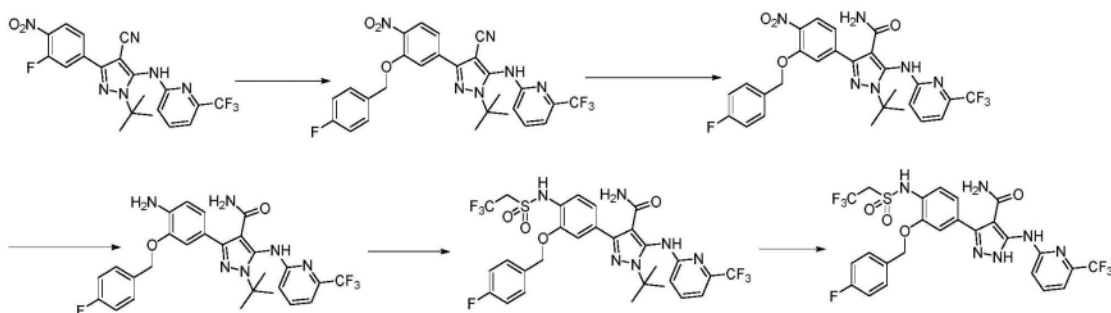
表 17

化合物编号	名称	结构	LCMS 数据	¹ H NMR 数据	SM
4	3-(3-((4-氯苄基)氧基)-4-(乙基磺酰基)苯基)-5-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 4.32 min; m/z: 595.1 [M+H] ⁺ 。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 13.01 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.49 (q, J = 8.4 Hz, 4H), 7.31 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.21 (s, 2H), 3.07 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。	(4-氯苄基)甲 醇
8	3-(4-(乙基磺酰基)氧基)-3-(4-氟苄基)基)-5-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 3.05 min; m/z: 579.4 [M+H] ⁺ 。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 13.03 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.98 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 7.45 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.27-7.19 (m, 3H), 6.21 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.05 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 1.16 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。	(4-氟苄基)甲 醇
3	3-(3-((3-氯苄基)氧基)-4-(乙基磺酰基)苯基)-5-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 4.31 min; m/z: 595.1 [M+H] ⁺ 。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 13.04 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.52 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.47 (q, J = 7.6 Hz, 4H), 7.30 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.22 (s, 2H), 3.06 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 1.18 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。	(3-氯苄基)甲 醇

[1322]

16	3-(4-(乙基磺酰胺基)-3-(吡啶-4-基甲氧基)苯基)-5-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氮基)-1H-吡啶-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 3.20 min; m/z: 562.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 13.07 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.67 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.04 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.29-7.27 (m, 2H) 6.30 (br s, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.16 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.27 (t, J = 7.6 Hz, 3H).	吡啶-4-基甲醇
33	3-(4-(乙基磺酰胺基)-3-(吡啶-3-基甲氧基)苯基)-5-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氮基)-1H-吡啶-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 3.17 min; m/z: 562.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 13.02 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.79 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.57 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.01-7.96 (m, 2H), 7.48-7.44 (m, 3H), 7.31 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.05 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.15 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	吡啶-3-基甲醇
10	3-(3-(环戊基甲氧基)-4-(乙基磺酰胺基)苯基)-5-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氮基)-1H-吡啶-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 4.24 min; m/z: 553.2 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄): 8.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.63-7.56 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.26 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.22-7.19 (m, 1H), 4.02 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.19-3.13 (m, 2H), 2.53-2.46 (m, 1H), 1.94-1.89 (m, 2H), 1.71-1.63 (m, 4H), 1.46-1.39 (m, 2H), 1.35 (t, J = 8.0 Hz, 3H).	环戊基甲醇

[1323] 化合物5



[1324]

[1325] 步骤1: 1-(叔丁基)-3-(3-((4-氟苄基)氧基)-4-硝基苯基)-5-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲腈

[1326] 在0℃下向(4-氟苄基)甲醇(209mg, 1.66mmol)于THF(20mL)中的溶液中添加NaH(133mg, 3.33mmol)。在10min之后, 添加1-叔丁基-3-(3-氟-4-硝基苯基)-5-[[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氨基]-1H-吡唑-4-甲腈(500mg, 1.11mmol)并将混合物在RT下搅拌过夜。将反应混合物在减压下浓缩, 并将粗残留物通过硅胶柱色谱法(DCM:MeOH, 50:1)纯化, 以得到呈黄色固体的标题产物(500mg, 81%)。LCMS(方法A): 4.87min; m/z: 555.2 [M+H]⁺。

[1327] 步骤2: 1-(叔丁基)-3-(3-((4-氟苄基)氧基)-4-硝基苯基)-5-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1328] 将1-(叔丁基)-3-(3-((4-氟苄基)氧基)-4-硝基苯基)-5-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲腈(500mg, 0.90mmol)和加法尔-帕金斯催化剂(100mg)于70% 1, 4-二噁烷水溶液(7mL)中的混合物在100℃下搅拌过夜。将反应混合物在减压下浓缩, 并将粗残留物通过硅胶柱色谱法(DCM)纯化, 以得到呈黄色固体的标题产物(400mg, 78%)。LCMS(方法A): 2.66min; m/z: 573.1 [M+H]⁺。

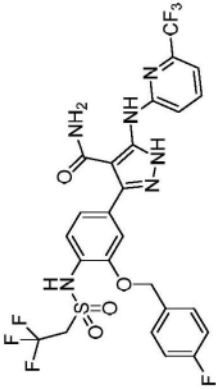
[1329] 步骤3: 3-(4-氨基-3-((4-氟苄基)氧基)苯基)-1-(叔丁基)-5-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(化合物5)

[1330] 将1-(叔丁基)-3-(3-((4-氟苄基)氧基)-4-硝基苯基)-5-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(500mg, 0.87mmol)、饱和NH₄Cl水溶液(2mL)中的混合物和Zn粉(285mg, 4.36mmol)于MeOH(10mL)中的混合物在60℃下搅拌5h。将反应混合物过滤, 在减压下浓缩, 并用H₂O稀释。将沉淀的固体通过过滤收集, 并且然后通过硅胶柱色谱法(DCM: MeOH, 50:1)纯化, 以得到呈黄色固体的标题产物(230mg, 49%)。LCMS(方法A): 4.17min; m/z: 543.2 [M+H]⁺。

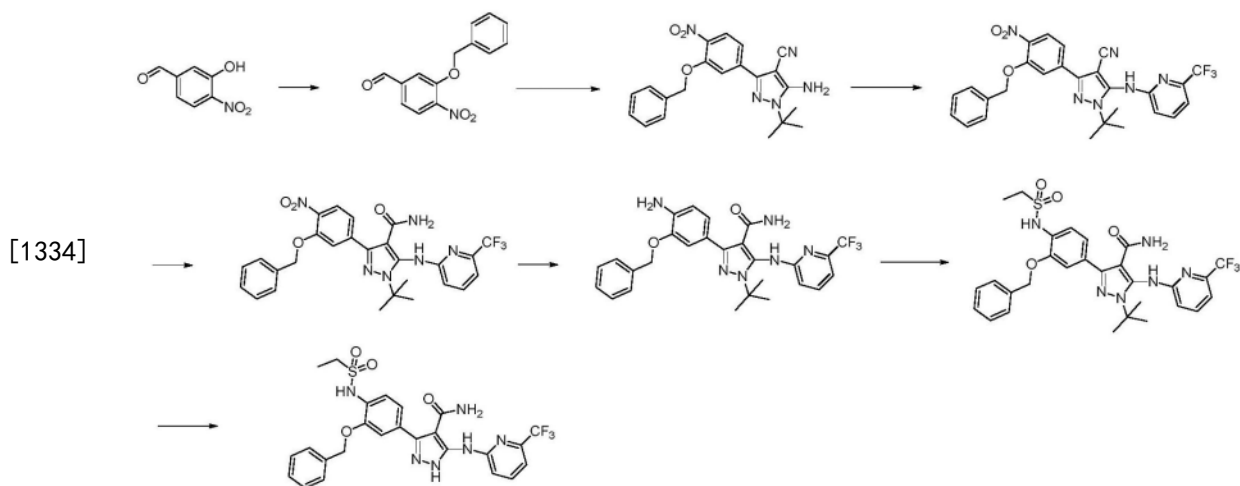
[1331] 表18中所示的化合物通过与针对化合物46描述的路线类似的合成路线来制备(步骤6和7)。

[1332]

表 18

化合物编号	名称	结构	LCMS 数据	¹ H NMR 数据	SM
5	3-(3-((4-氟苄基)氧基)-4-((2,2,2-三氟乙基)磺酰胺基)苯基)-5-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-1H-吡啶-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 4.32 min; m/z: 633.1 [M+H] ⁺ 。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 13.11 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.98 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (q, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 7.45 (q, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 7.30 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.35 (q, <i>J</i> = 9.6 Hz, 2H)。	2,2,2-三氟乙基-1-磺酰氯

[1333] 化合物46



[1335] 步骤1:3-(苄氧基)-4-硝基苯甲醛

[1336] 将3-羟基-4-硝基苯甲醛(10g, 59.8mmol)、苄基溴(10.2g, 59.8mmol)和 K_2CO_3 (16.4g, 119mmol)于MeCN(200mL)中的混合物在70℃下在 N_2 下搅拌过夜。将混合物用 H_2O (100mL)稀释并用DCM(3x 100mL)萃取。将合并的有机层干燥(Na_2SO_4),在减压下浓缩,并将粗残留物通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc, 15:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(3g, 20%)。 1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): 10.70(s, 1H), 8.10(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.93(d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.69(dd, $J=8.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.48-7.34(m, 5H), 5.42(s, 2H)。

[1337] 步骤2:5-氨基-3-[3-(苄氧基)-4-硝基苯基]-1-叔丁基-1H-吡唑-4-甲腈

[1338] 将3-(苄氧基)-4-硝基苯甲醛(3g, 11.6mmol)和 $t-BuNHNH_2 \cdot HCl$ (1.44g, 11.6mmol)于DMF(60mL)中的溶液在RT下搅拌过夜。用饱和 Na_2CO_3 水溶液将混合物中和至pH为7-8,并用 H_2O (100mL)稀释。将沉淀的固体通过过滤收集,并在减压下干燥,以得到脘中间体(3.5g, 92%)。LCMS(方法A): 4.61min; m/z : 328.1 $[M+H]^+$ 。将粗材料溶解于DMF(60mL),并在RT下添加NBS(2.06g, 11.6mmol)。在2h之后,添加丙二腈(1.04g, 15.7mmol)和 $NaOEt$ (1.06g, 15.7mmol)于EtOH(40mL)中的预混合溶液,并将混合物在RT下搅拌16h。将反应混合物在减压下浓缩,用 H_2O (70mL)稀释,并用DCM(3x 60mL)萃取。将合并的有机物干燥(Na_2SO_4),在减压下浓缩,并将粗残留物通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc, 4:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(1.6g, 39%)。LCMS(方法A): 4.49min; m/z : 392.2 $[M+H]^+$ 。

[1339] 步骤3:3-[3-(苄氧基)-4-硝基苯基]-1-叔丁基-5-{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氨基}-1H-吡唑-4-甲腈

[1340] 将5-氨基-3-[3-(苄氧基)-4-硝基苯基]-1-叔丁基-1H-吡唑-4-甲腈(1.5g, 3.83mmol)、2-氯-6-(三氟甲基)吡啶(764mg, 4.21mmol)、 $Pd_2(dba)_3$ (350mg, 383 μ mol)、Xantphos(221mg, 383 μ mol)和 Cs_2CO_3 (2.49g, 7.66mmol)于脱气的1,4-二噁烷(75mL)中的混合物在100℃下在 N_2 下搅拌16h。将反应混合物用 H_2O (100mL)稀释并用DCM(3x 100mL)萃取。将合并的有机层干燥(Na_2SO_4),在减压下浓缩,并将粗残留物通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc, 4:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(2g, 98%)。LCMS(方法A): 4.78min; m/z : 537.3 $[M+H]^+$ 。

[1341] 步骤4:3-[3-(苄氧基)-4-硝基苯基]-1-叔丁基-5-{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氨基}-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1342] 将3-[3-(苄氧基)-4-硝基苯基]-1-叔丁基-5-{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氨基}-1H-吡唑-4-甲腈(1.9g, 3.54mmol)、30% H_2O_2 水溶液(100mL)、5% NaOH水溶液(10mL)和DMSO(100mL)于EtOH(200mL)中的混合物在100℃下搅拌过夜。将反应混合物在减压下浓缩,用水稀释(60mL),以形成沉淀物。将沉淀的固体通过过滤收集并在减压下干燥,以得到呈白色固体的标题产物(1.8g, 92%)。LCMS(方法A):4.45min; m/z :555.2[M+H]⁺。

[1343] 步骤5:3-[4-氨基-3-(苄氧基)苯基]-1-叔丁基-5-{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氨基}-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1344] 将3-[3-(苄氧基)-4-硝基苯基]-1-叔丁基-5-{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氨基}-1H-吡唑-4-甲酰胺(500mg, 901μmol)、饱和 NH_4Cl 水溶液(2mL)中的混合物和Zn粉(294mg, 4.50mmol)于MeOH(8mL)中的混合物在60℃下搅拌过夜。将反应混合物用 H_2O (30mL)稀释并用DCM(3x 50mL)萃取。将合并的有机层干燥(Na_2SO_4),并在减压下浓缩,以得到呈黄色固体的标题产物(300mg, 63%)。LCMS(方法A):3.27min; m/z :525.3[M+H]⁺。

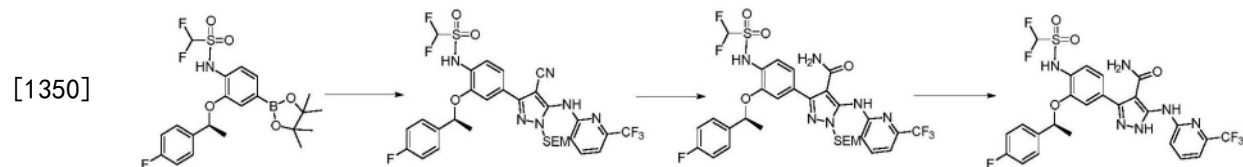
[1345] 步骤6:3-[3-(苄氧基)-4-乙磺酰胺基苯基]-1-叔丁基-5-{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氨基}-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1346] 将3-[4-氨基-3-(苄氧基)苯基]-1-叔丁基-5-{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氨基}-1H-吡唑-4-甲酰胺(200mg, 0.38mmol)和 EtSO_2Cl (73.4mg, 0.57mmol)于吡啶(5mL)中的混合物在35℃下搅拌2h。将反应混合物在减压下浓缩,并将粗残留物通过prep-TLC(DCM:MeOH, 15:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(140mg, 60%)。LCMS(方法A):4.28min; m/z :617.2[M+H]⁺。

[1347] 步骤7:3-(3-(苄氧基)-4-(乙基磺酰胺基)苯基)-5-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(化合物46)

[1348] 将3-[3-(苄氧基)-4-乙磺酰胺基苯基]-1-叔丁基-5-{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氨基}-1H-吡唑-4-甲酰胺(120mg, 194μmol)于TFA(2mL)和DCM(2mL)中的溶液在30℃下搅拌1h。将反应混合物在减压下浓缩,用饱和 Na_2CO_3 水溶液中和至pH为7-8,并用 H_2O (10mL)稀释。将沉淀的固体通过过滤收集并在减压下干燥,以得到呈白色固体的标题产物(50mg, 46%)。LCMS(方法A):4.13min; m/z :561.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$):13.01(s, 1H), 9.78(s, 1H), 9.19(s, 1H), 8.23(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.99(t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.63-7.15(m, 10H), 6.21(br s, 1H), 5.21(s, 2H), 3.06(q, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 1.17(t, $J=6.8\text{Hz}$, 3H)。

[1349] 化合物229



[1351] 步骤1:N-[4-(4-氰基-5-{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氨基}-1-{[2-(三甲基硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑-3-基)-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1,1-二氟甲磺酰胺

[1352] 将1,1-二氟-N-{2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基}甲磺酰胺(中间体C11, 200mg, 424μmol)、3-溴-5-{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氨基}-1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑-4-甲腈(196mg,

424 μ mol)、Pd(dppf)Cl₂·DCM(34.6mg, 42.4 μ mol)、Na₂CO₃(89.8mg, 848 μ mol)和80%1,4-二噁烷水溶液(15mL)的混合物在100℃下在N₂下搅拌。在1h之后,将反应混合物用H₂O(50mL)稀释,并且然后用EtOAc(3x 50mL)萃取。将合并的有机层洗涤(盐水),干燥(Na₂SO₄),并在减压下浓缩。将粗残留物通过prep-TLC(DCM:MeOH, 30:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(190mg, 61%)。LCMS(方法A):4.35min;m/z:725.2[M+H]⁺。

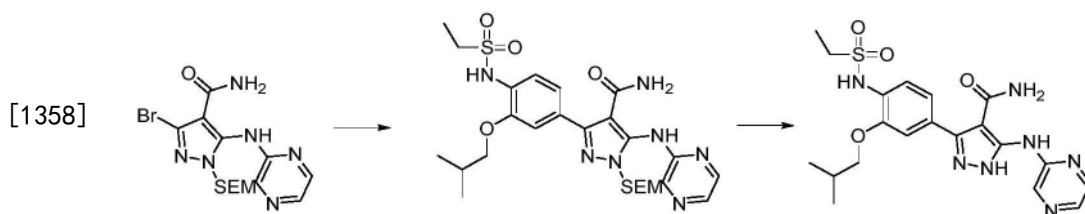
[1353] 步骤2:3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-5-[[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氨基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡啶-4-甲酰胺

[1354] 将N-[4-(4-氰基-5-[[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氨基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡啶-3-基)-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1,1-二氟甲磺酰胺(160mg, 220 μ mol)和加法尔-帕金斯催化剂(16mg, 37.4 μ mol)于50%1,4-二噁烷水溶液(4mL)中的溶液在100℃下在N₂下搅拌。在16h之后,将反应混合物用H₂O(20mL)稀释,并且然后用EtOAc(3x 20mL)萃取。将合并的有机层洗涤(盐水),干燥(Na₂SO₄),并在减压下浓缩。将粗残留物通过prep-TLC(DCM:MeOH, 30:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(70.0mg, 43%)。LCMS(方法D):6.41min;m/z:745.0[M+H]⁺。

[1355] 步骤3:3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-5-[[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氨基]-1H-吡啶-4-甲酰胺(化合物229)

[1356] 将3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-5-[[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氨基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡啶-4-甲酰胺(45mg, 60.4 μ mol)于DCM:TFA(4:1, 2.5mL)中的溶液在RT下搅拌5min。用NH₄OH将反应混合物中和至pH为7-8,并且然后用EtOAc(3x 20mL)萃取。将合并的有机层干燥(Na₂SO₄),浓缩,并将粗残留物通过prep-TLC(DCM:MeOH, 60:1)依次纯化四次,以得到呈白色固体的标题化合物(19.2mg, 52%)。LCMS(方法A):4.03min;m/z:615.1[M+H]⁺。¹H NMR:(400MHz, DMSO-d₆):13.01(s, 1H), 10.55(s, 1H), 9.67(s, 1H), 8.16(d, J=8.4Hz, 1H), 7.99-7.95(m, 1H), 7.60-7.57(m, 1H), 7.40(d, J=8.0Hz, 1H), 7.30(d, J=7.2Hz, 1H), 7.21-7.14(m, 5H), 7.02(t, J=52.8Hz, 1H), 6.12(br s, 1H), 5.65(m, 1H), 1.58(d, J=6.0Hz, 3H)。

[1357] 化合物45



[1359] 步骤1:3-(4-(乙基磺酰胺基)-3-异丁氧基苯基)-5-(吡啶-2-基氨基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺

[1360] 将3-溴-5-[(吡啶-2-基)氨基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡啶-4-甲酰胺(中间体B4, 100mg, 0.2419mmol)、N-(2-异丁氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)乙磺酰胺(中间体C9, 120mg, 0.3130mmol)、Pd(dppf)Cl₂(17.7mg, 24.1 μ mol)和Na₂CO₃(76.9mg, 0.7257mmol)于脱气的70%1,4-二噁烷水溶液(6.5mL)中的混合物在微波辐射下在100℃下搅拌2h。将反应混合物在减压下浓缩,用H₂O(50mL)稀释并用EtOAc(3x 50mL)萃取。将合并的有机层干燥(Na₂SO₄),在减压下浓缩,并将

粗残留物通过prep-TLC (DCM:MeOH, 18:1) 纯化, 以得到呈黄色固体的标题产物 (90mg, 63%)。LCMS (方法A): 4.16min; m/z: 590.2 [M+H]⁺。

[1361] 步骤2: 3-(4-(乙基磺酰胺基)-3-异丁氧基苯基)-5-(吡嗪-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (化合物45)

[1362] 将3-(4-(乙基磺酰胺基)-3-异丁氧基苯基)-5-(吡嗪-2-基氨基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (90mg, 0.1525mmol) 于DCM (3mL) 和TFA (3mL) 中的溶液在RT下搅拌2h。将反应混合物在减压下浓缩, 用饱和Na₂CO₃水溶液中和至pH为7-8, 并且然后用H₂O (30mL) 稀释。将沉淀的固体通过过滤收集, 并且然后通过prep-TLC (DCM:MeOH, 15:1) 纯化, 以得到呈白色固体的标题产物 (25mg, 36%)。LCMS (方法A): 3.45min; m/z: 460.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, MeOD-d₄): 8.27 (s, 1H), 13.00 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.45 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.17 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.84 (d, J=6.4Hz, 2H), 3.13 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.14 (s, 1H), 1.27 (t, J=7.6Hz, 3H), 1.03 (d, J=6.4Hz, 6H)。

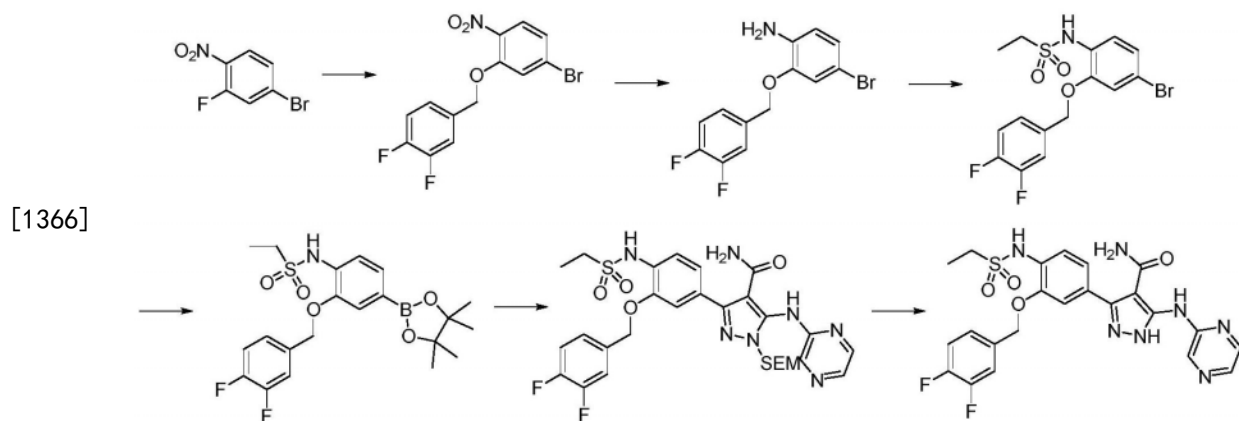
[1363] 根据针对3-(4-(乙基磺酰胺基)-3-异丁氧基苯基)-5-(吡嗪-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺的合成所描述的方法, 以下化合物 (表19) 使用步骤1中的合适的中间体C类似地制备:

[1364]

表 19

化合物编号	名称	结构	LCMS 数据	¹ H NMR 数据	SM
61	3-(4-(乙基磺酰胺基)-3-甲氧基苯基)-5-(吡嗪-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 2.86 min; m/z: 418.1 [M+H] ⁺ 。	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 10.34 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.24-8.21 (m, 1H), 8.17 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.53 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.14 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.37 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。	中间体 C10
47	3-(3-(环己基甲氧基)-4-(乙基磺酰胺基)-5-(吡嗪-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 3.82 min; m/z: 500.2 [M+H] ⁺ 。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.99 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 9.03 (br s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.43 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.11 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.91-1.68 (m, 7H), 1.28-1.25 (m, 5H), 1.07-1.04 (m, 2H)。	中间体 C3
40	3-(3-(环戊基甲氧基)-4-(乙基磺酰胺基)-5-(吡嗪-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 3.63 min; m/z: 486.2 [M+H] ⁺ 。	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄): 12.98 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 3.94 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.12 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.41 (m, 1H), 1.83 (m, 2H), 1.58 (m, 4H), 1.37 (m, 2H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。	中间体 C8

[1365] 化合物1



[1367] 步骤1:4-溴-2-[(3,4-二氟苯基)甲氧基]-1-硝基苯

[1368] 在0℃下向(3,4-二氟苯基)甲醇(981mg,6.81mmol)于THF(15mL)中的溶液中添加NaH(489mg,20.4mmol)。在10min之后,添加4-溴-2-氟-1-硝基苯(1.5g,6.81mmol),并将所得混合物在RT下搅拌2h。将反应混合物用H₂O(30mL)稀释,并且然后用EtOAc(3x 50mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄),并在减压下浓缩。将粗残留物通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc,30:1)纯化,以得到呈白色固体的标题产物(1.8g,77%)。

[1369] 步骤2:4-溴-2-[(3,4-二氟苯基)甲氧基]苯胺

[1370] 将4-溴-2-[(3,4-二氟苯基)甲氧基]-1-硝基苯(1g,2.90mmol)、饱和NH₄Cl水溶液(5mL)和Zn粉(941mg,14.4mmol)于MeOH(10mL)中的混合物在60℃下搅拌3h。将反应混合物用H₂O(200mL)稀释,并且然后用EtOAc(3x 150mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄),并在减压下浓缩。将粗残留物通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc,3:1)纯化,以得到呈白色固体的标题产物(810mg,89%)。LCMS(方法A):4.18min;m/z:314.0,316.0[M+H]⁺。

[1371] 步骤3:N-{4-溴-2-[(3,4-二氟苯基)甲氧基]苯基}乙烷-1-磺酰胺

[1372] 将4-溴-2-[(3,4-二氟苯基)甲氧基]苯胺(800mg,2.54mmol)、EtSO₂Cl(489mg,3.81mmol)和吡啶(8mL)于CHCl₃(8mL)中的混合物在RT下搅拌16h。将反应混合物用H₂O(200mL)稀释,并且然后用DCM(3x 150mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄),并在减压下浓缩。将粗残留物通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc,3:1)纯化,以得到呈白色固体的标题产物(720mg,70%)。LCMS(方法A):4.26min;m/z:427.9,429.9[M+H]⁺。

[1373] 步骤4:N-{2-[(3,4-二氟苯基)甲氧基]-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基}乙烷-1-磺酰胺

[1374] 将N-{4-溴-2-[(3,4-二氟苯基)甲氧基]苯基}乙烷-1-磺酰胺(600mg,1.47mmol)、Pd(dppf)Cl₂(1.07g,1.47mmol)、KOAc(432mg,4.41mmol)和B₂pin₂(558mg,2.20mmol)于1,4-二噁烷(20mL)中的混合物在110℃下搅拌16h。将反应混合物用H₂O(200mL)稀释,并且然后用EtOAc(3x 150mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄),并在减压下浓缩。将粗残留物通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc,2:1)纯化,以得到呈白色固体的标题产物(480mg,72%)。LCMS(方法A):4.46min;m/z:476.4[M+H]⁺。

[1375] 步骤5:3-{3-[(3,4-二氟苯基)甲氧基]-4-乙磺酰胺基苯基}-5-[(吡嗪-2-基)氨基]-1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡啶-4-甲酰胺

[1376] 向N-{2-[(3,4-二氟苯基)甲氧基]-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基}乙烷-1-磺酰胺(200mg,441μmol)、3-溴-5-[(吡嗪-2-基)氨基]-1-{[2-(三

甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑-4-甲酰胺(中间体B4,182mg,441 μ mol)、Pd(dppf)Cl₂(32.2mg,44.1 μ mol)和Na₂CO₃(139mg,1.32mmol)于70%1,4-二噁烷水溶液(15mL)中的混合物在110℃下搅拌16h。将反应混合物用H₂O(200mL)稀释,并且然后用EtOAc(3x 150mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄),并在减压下浓缩。将粗残留物通过硅胶柱色谱法(DCM:MeOH,30:1)纯化,以得到呈黄色油的标题产物(180mg,62%)。LCMS(方法A):4.15min;m/z:660.2[M+H]⁺。

[1377] 步骤6:3-(3-((3,4-二氟苄基)氧基)-4-(乙基磺酰胺基)苯基)-5-(吡嗪-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(化合物1)

[1378] 将3-{3-[(3,4-二氟苄基)甲氧基]-4-乙磺酰胺基苯基}-5-[(吡嗪-2-基)氨基]-1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑-4-甲酰胺(150mg,227 μ mol)于DCM(5mL)和TFA(5mL)中的溶液在25℃下搅拌3h。用饱和NaHCO₃水溶液将反应混合物中和至pH为7-8,并且然后用DCM(3x 50mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄),并在减压下浓缩。将粗残留物通过prep-TLC(DCM:MeOH,30:1)纯化,以得到呈白色固体的标题产物(50mg,41%)。LCMS(方法A):3.59min;m/z:530.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):13.01(s,1H),9.64(s,1H),9.26(s,2H),8.23(s,1H),8.12(s,1H),7.78-7.74(m,1H),7.52-7.41(m,3H),7.20(d,J=8.4Hz,1H),6.22(s,1H),5.21(s,2H),3.11-3.05(m,2H),1.19(t,J=7.2Hz,3H)。

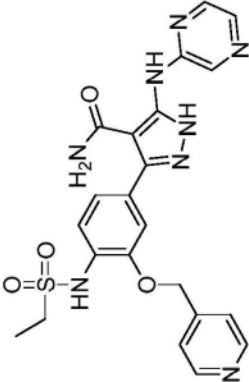
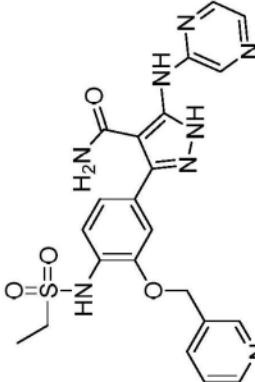
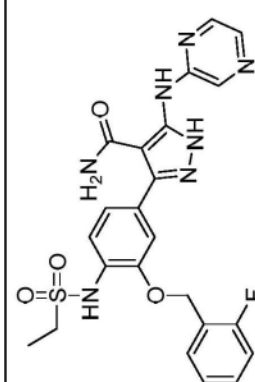
[1379] 根据针对3-(3-((3,4-二氟苄基)氧基)-4-(乙基磺酰胺基)苯基)-5-(吡嗪-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺的合成所描述的方法,以下化合物(表20)使用步骤1中的合适的醇类似地制备:

[1380]

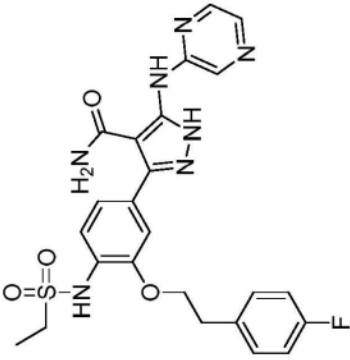
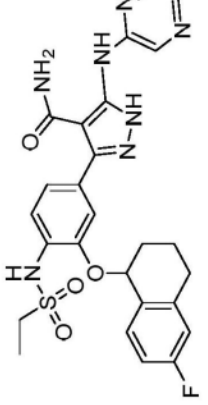
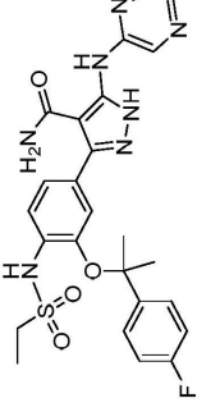
表 20

化合物编号	名称	结构	LCMS 数据	¹ H NMR 数据	SM
25	3-(3-(苄氧基)-4-(乙基磺酰氨基)苯基)-5-(吡嗪-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 3.32 min; m/z: 494.1 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄): 13.05 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.55 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.40 (m, 5H), 7.19 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.05 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.16 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。	苄基甲醇
42	3-(3-((4-氯苄基)氧基)-4-(乙基磺酰氨基)苯基)-5-(吡嗪-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 3.65 min; m/z: 528.1 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 13.02 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 9.23 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 8.22 (q, J = 1.6 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.45 (q, J = 8.4 Hz, 4H), 7.20 (q, J = 1.6 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.20 (s, 1H), 3.05 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.16 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。	(4-氯苄基) 甲醇
41	3-(3-(3-氯苄基)氧基)-4-(乙基磺酰氨基)苯基)-5-(吡嗪-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 3.65 min; m/z: 528.1 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄): 8.87 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.08 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 7.60 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.46-7.32 (m, 4H), 7.21 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 5.26 (s, 2H), 3.12 (q, J = 7.6 Hz, 4H), 1.29 (s, 1H)。	(3-氯苄基) 甲醇

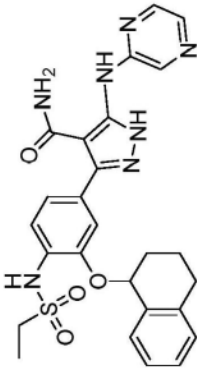
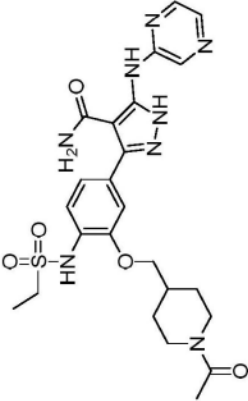
[1381]

28	3-(4-(乙基磺酰胺基)-3-(吡啶-4-基甲氧基)苯基)-5-(吡嗪-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 2.44 min; m/z: 495.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 9.65 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.66 (s, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.61 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.10 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。	吡啶-4-基 甲醇
32	3-(4-(乙基磺酰胺基)-3-(吡啶-3-基甲氧基)苯基)-5-(吡嗪-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 2.41 min; m/z: 495.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 13.12 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.00 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.47 (s, 3H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.05 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.15 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。	吡啶-3-基 甲醇
2	3-(4-(乙基磺酰胺基)-3-(2-氟苄基)氧基)苯基)-5-(吡嗪-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 3.34 min; m/z: 512.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 9.74 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.22 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.40-7.34 (m, 3H), 7.22-7.14 (m, 3H), 7.09 (s, 1H), 6.96 (q, J = 1.6 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.09 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 1.23 (s, 3H)。	(2-氟苄基) 甲醇

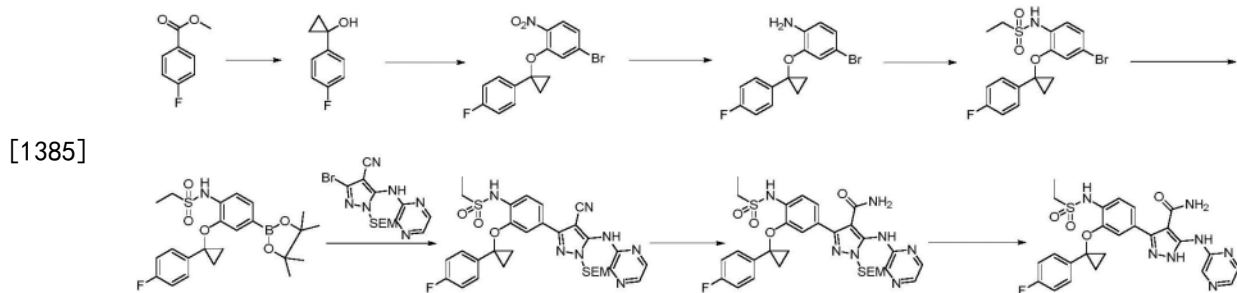
[1382]

24	3-(4-(乙基磺酰胺基)-3-(4-氟苯氧基)-5-(吡嗪-2-基氨基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)甲酰胺		LCMS (方法 A): 3.58 min; m/z: 526.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 12.97 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.21 (q, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.44-7.40 (m, 3H), 7.32 (s, 1H), 7.17-7.11 (m, 3H), 4.28 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 2.96 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.13 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H).	2-(4-氟苯基)乙-1-醇
224	3-{4-乙磺酰胺基-3-[(6-氟-1,2,3,4-四氢萘-1-基)氧基]苯基}-5-[(吡嗪-2-基)氨基]-1H-吡唑-4-基)甲酰胺		LCMS (方法 A): 5.40 min; m/z: 456.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 13.03 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.23 (t, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.44-7.38 (m, 3H), 7.18 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.05-7.02 (m, 2H), 8.23 (t, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 2.96 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 2.85-2.75 (m, 2H), 2.13-1.95 (m, 3H), 1.75-1.72 (m, 1H), 1.04 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 3H).	6-氟-1,2,3,4-四氢萘-1-醇
228	3-(4-乙磺酰胺基-3-{[2-(4-氟苯基)丙-2-基]氧基}苯基)-5-[(吡嗪-2-基)氨基]-1H-吡唑-4-基)甲酰胺		LCMS (方法 A): 3.44 min; m/z: 540.2 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 12.85 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 9.13 (s, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.49 (q, <i>J</i> = 4.8 Hz, 3H), 7.17-7.06 (m, 3H), 6.44 (s, 1H), 3.17 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.77 (s, 6H), 1.36 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 3H).	2-(4-氟苯基)-2-丙醇

[1383]

232	3-[4-乙磺酰胺基-3-(1,2,3,4-四氢萘-1-基氧基)苯基]-5-[(吡嗪-2-基)氨基]-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 3.51 min; m/z: 534.2 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 13.04 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.22-8.19 (m, 1H), 8.02-8.00 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.44-7.42 (m, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 7.28-7.25 (m, 1H), 7.21-7.26 (m, 3H), 5.67 (s, 1H), 2.97-2.93 (m, 2H), 2.89-2.84 (m, 1H), 2.78-2.71 (m, 1H), 2.16-2.10 (m, 1H), 2.05-1.98 (m, 2H), 1.76-1.72 (m, 1H), 1.03 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).	1,2,3,4-四氢萘-1-醇
7	3-(3-((1-乙酰基哌啶-4-基)甲氧基)-4-(乙磺酰胺基)苯基)-5-(吡嗪-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 3.02 min; m/z: 543.2 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 13.03 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.16 (m, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 3.93 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 3.10 (m, 4H), 2.58 (m, 2H), 2.10 (br s, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.99 (s, 1H), 1.87 (t, <i>J</i> = 17.2 Hz, 3H), 1.26 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).	1-[4-(羟甲基)哌啶-1-基]乙-1-酮

[1384] 化合物248



[1386] 步骤1:1-(4-氟苯基)环丙-1-醇

[1387] 在0℃下向4-氟苯甲酸甲酯(9.0g, 58.3mmol)和Ti(Oi-Pr)₄(29.5g, 104mmol)于THF(180mL)中的溶液中添加EtMgBr(23.1g, 174mmol), 并将混合物在RT下搅拌16h。将反应混合物用饱和NH₄Cl(100mL)猝灭, 并且然后用EtOAc(3x 150mL)萃取。将合并的有机层干燥(Na₂SO₄), 浓缩, 并将粗残留物通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc, 20:1)纯化, 以得到呈黄色油的标题产物(7.5g, 85%)。

[1388] 步骤2: 4-溴-2-[1-(4-氟苯基)环丙氧基]-1-硝基苯

[1389] 在0℃下向1-(4-氟苯基)环丙-1-醇(4.5g, 29.5mmol)于THF(90mL)中的溶液中添加NaH(3.20g, 80.4mmol)。在15min之后,添加4-溴-2-氟-1-硝基苯(5.89g, 26.8mmol),并将混合物在RT下搅拌16h。将混合物用H₂O(50mL)猝灭,并且然后用EtOAc(3x 50mL)萃取。将合并的有机层洗涤(盐水),干燥(Na₂SO₄),并在减压下浓缩,以得到呈棕色油的粗产物(10.0g, >100%)。

[1390] 步骤3: 4-溴-2-[1-(4-氟苯基)环丙氧基]苯胺

[1391] 将4-溴-2-[1-(4-氟苯基)环丙氧基]-1-硝基苯(13.0g, 36.9mmol)、Zn粉(12.0g, 184mmol)、饱和 NH_4Cl (35mL)和MeOH(105mL)的混合物在60℃下搅拌2h。将反应混合物过滤, 并且将滤液浓缩。将残留物用 H_2O (50mL)稀释, 并且然后用EtOAc(3x 50mL)萃取。将合并的有机层洗涤(盐水), 干燥(Na_2SO_4), 并浓缩, 以得到呈棕色油的粗产物(10.0g, 42%)。LCMS (方法D): 5.20min; m/z : 322.0, 324.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1392] 步骤4:N-{4-溴-2-[1-(4-氟苯基)环丙氧基]苯基}乙烷-1-磺酰胺

[1393] 将4-溴-2-[1-(4-氟苯基)环丙氧基]苯胺(2.0g,6.20mmol)和EtSO₂Cl(956mg,7.44mmol)于CHCl₃:吡啶(4:1,25mL)中的混合物在RT下搅拌16h。将反应混合物浓缩,并将粗残留物通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc,30:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(1.0g,39%)。LCMS(方法D):4.05min;m/z:322.0,324.0[M+H]⁺。

[1394] 步骤5:N-[2-[1-(4-氟苯基)环丙氧基]-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]乙烷-1-磺酰胺

[1395] 将N-{4-溴-2-[1-(4-氟苯基)环丙氧基]苯基}乙烷-1-磺酰胺(500mg,1.20mmol)、 B_2pin_2 (454mg,1.79mmol)、Pd(dppf) Cl_2 (87.7mg,0.12mmol)、KOAc(235mg,2.40mmol)和1,4-二噁烷(10mL)中的混合物在100℃下在 N_2 下搅拌16h。将混合物浓缩,并将残留物用 H_2O (50mL)稀释,并且然后用EtOAc(3x 50mL)萃取。将合并的有机层洗涤(盐水),干燥(Na_2SO_4),并在减压下浓缩。将粗残留物通过prep-TLC(PE:EtOAc,20:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(240mg,43%)。LCMS(方法D):5.48min;462.2[M+H]⁺。

[1396] 步骤6: N-(4-{4-氰基-5-[(吡嗪-2-基)氨基]-1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]

甲基}-1H-吡唑-3-基}-2-[1-(4-氟苯基)环丙氧基]苯基)乙烷-1-磺酰胺

[1397] 将N-{2-[1-(4-氟苯基)环丙氧基]-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基}乙烷-1-磺酰胺(250mg,0.54mmol)、3-溴-5-[(吡嗪-2-基)氨基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-甲腈(中间体B3,214mg,0.54mmol)、Pd(dppf)Cl₂·DCM(44.2mg,0.05mmol)、Na₂CO₃(114mg,1.08mmol)和80%1,4-二噁烷水溶液(10mL)的混合物在100℃下在微波辐射下加热2h。将反应混合物浓缩,用H₂O(100mL)稀释,并且然后用EtOAc(2x 50mL)萃取。将合并的有机层干燥(Na₂SO₄),并在减压下浓缩。将粗残留物通过prep-TLC(DCM:MeOH,20:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(50mg,14%)。LCMS(方法D):5.48min;650.2[M+H]⁺。

[1398] 步骤7:3-{4-乙磺酰胺基-3-[1-(4-氟苯基)环丙氧基]苯基}-5-[(吡嗪-2-基)氨基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H吡唑-4-甲酰胺

[1399] 将N-(4-{4-氰基-5-[(吡嗪-2-基)氨基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-3-基}-2-[1-(4-氟苯基)环丙氧基]苯基)乙烷-1-磺酰胺(50mg,76.9μmol)、加法尔-帕金斯催化剂(20mg,46.8μmol)和65%1,4-二噁烷水溶液(4.5mL)的混合物在100℃下搅拌16h。将混合物浓缩,并将残留物用H₂O(50mL)稀释,并且然后用EtOAc(3x50mL)萃取。将合并的有机层洗涤(盐水),干燥(Na₂SO₄),并在减压下浓缩。将粗残留物通过prep-TLC(DCM:MeOH,20:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(30mg,59%)。LCMS(方法D):4.82min;m/z:668.2[M+H]⁺。

[1400] 步骤8:3-{4-乙磺酰胺基-3-[1-(4-氟苯基)环丙氧基]苯基}-5-[(吡嗪-2-基)氨基]-1H-吡唑-4-甲酰胺(化合物248)

[1401] 将3-{4-乙磺酰胺基-3-[1-(4-氟苯基)环丙氧基]苯基}-5-[(吡嗪-2-基)氨基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H吡唑-4-甲酰胺(30mg,44.9μmol)于DCM:TFA(1:1,3mL)中的混合物在RT下搅拌2h。将混合物浓缩,并用饱和Na₂CO₃将残留物中和至pH为7-8。将所得沉淀物通过过滤收集,并且然后用MeOH洗涤,以得到呈黄色固体的标题化合物(10mg,41%)。LCMS(方法A):3.87min;m/z:538.2[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,MeOD-d₄):12.93(s,1H),9.59(s,1H),9.22(s,1H),8.20(s,1H),8.10(s,1H),7.46(d,J=7.6Hz,1H),7.31(t,J=8.8Hz,2H),7.13(t,J=8.8Hz,3H),7.05(s,1H),6.21(s,1H),3.16(q,J=6.8Hz,2H),1.47(s,2H),1.41(s,2H),1.31(t,J=7.2Hz,3H)。

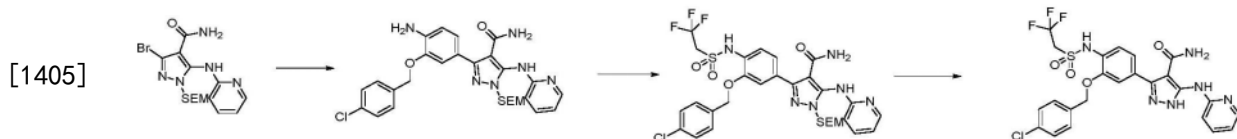
[1402] 在步骤4中使用适当的磺酰氯和在步骤6中使用适当中间体B,按照化合物248的合成类似地制备以下化合物(表21):

[1403]

表 21

化合物编号	名称	结构	LCMS 数据	¹ H NMR 数据	磺酰氯	中间体 B
307	3-(4-((二氟甲基)磺酰胺基)-3-(1-(4-氟苯基)环丙氧基)苯基)-5-(吡嗪-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 3.48 min; m/z: 560.1 [M+H] ⁺ 。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 13.00 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.40-6.99 (m, 9H), 6.19 (s, 1H), 1.41 (s, 4H)。	二氟甲磺酰氯	中间体 B3
290	3-(4-((二氟甲基)磺酰胺基)-3-(1-(4-氟苯基)环丙氧基)苯基)-5-((5-甲基吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 3.59 min; m/z 574.1 [M+H] ⁺ 。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 12.93 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.40-7.00 (m, 9H), 2.38 (s, 3H), 1.42 (d, J = 6.8 Hz, 4H)。	二氟甲磺酰氯	中间体 B5

[1404] 化合物269



[1406] 步骤1: 3-{4-氨基-3-[(4-氯苯基)甲氧基]苯基}-5-[(吡啶-2-基)氨基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1407] 将3-溴-5-[(吡啶-2-基)氨基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-甲酰胺(中间体B2, 500mg, 1.21mmol)、2-[(4-氯苯基)甲氧基]-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯胺(435mg, 1.21mmol)、Pd(dppf)Cl₂(98.8mg, 121μmol)和Na₂CO₃(256mg, 2.42mmol)于80% 1,4-二噁烷水溶液(12.5mL)中的混合物在100℃下在微波反应器中辐照。在1h之后,将反应混合物浓缩,并将粗残留物通过硅胶柱色谱法(PE: EtOAc, 20:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(680mg, 95%)。LCMS(方法A): 4.43min; m/z: 595.1[M+H]⁺。

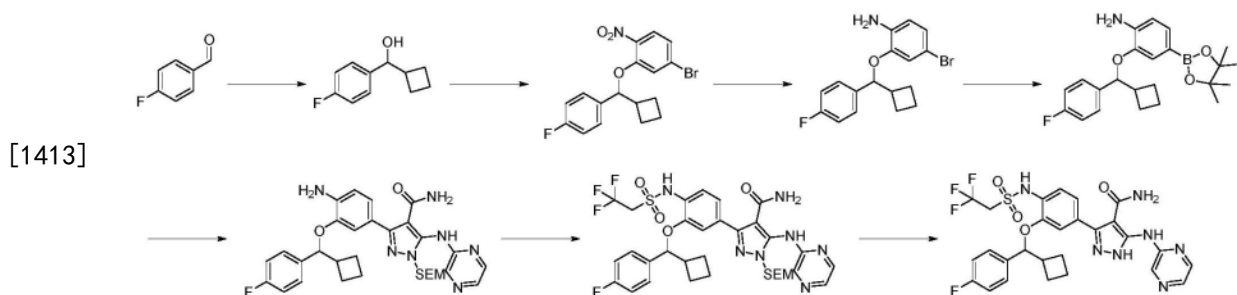
[1408] 步骤2: 3-{3-[(4-氯苯基)甲氧基]-4-(2,2,2-三氟乙磺酰胺基)苯基}-5-[(吡啶-2-基)氨基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1409] 向3-{4-氨基-3-[(4-氯苯基)甲氧基]苯基}-5-[(吡啶-2-基)氨基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-甲酰胺(300mg, 530μmol)于CHCl₃:吡啶(1:1, 6mL)中的溶液中添加2,2,2-三氟乙烷-1-磺酰氯(145mg, 795μmol)。将混合物在RT下搅拌16h,并且然后在减压下浓缩。将残留物用H₂O(50mL)稀释,并且然后用EtOAc(3x 20mL)萃取。将合并的有机层洗涤(盐水),干燥(Na₂SO₄),并且然后浓缩。将残留物通过prep-TLC(DCM:MeOH, 15:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(100mg, 33%)。LCMS(方法A): 3.56min; m/z: 710.5[M+H]⁺。

[1410] 步骤3: 3-{3-[(4-氯苯基)甲氧基]-4-(2,2,2-三氟乙磺酰胺基)苯基}-5-[(吡啶-2-基)氨基]-1H-吡唑-4-甲酰胺(化合物269)

[1411] 将3-{3-[(4-氯苯基)甲氧基]-4-(2,2,2-三氟乙磺酰胺基)苯基}-5-[(吡啶-2-基)氨基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-甲酰胺(100mg, 28.1μmol)于DCM:TFA(1:1, 6mL)中的溶液在RT下搅拌16h。将反应混合物浓缩并用饱和Na₂CO₃将残留物中和至pH为7-8。将所得沉淀物通过过滤收集,并且然后通过prep-TLC(DCM:MeOH, 15:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(30mg, 26%)。LCMS(方法A): 3.41min; m/z: 580.6[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 12.56(s, 1H), 9.67(s, 1H), 8.17(s, 1H), 8.03(s, 1H), 7.69(t, J=6.8Hz, 1H), 7.52-7.32(m, 8H), 6.96(d, J=11.2Hz, 2H), 6.84(d, J=6.4Hz, 1H), 5.07(s, 1H), 3.67-3.58(m, 2H)。

[1412] 化合物266



[1414] 步骤1:环丁基(4-氟苯基)甲醇

[1415] 在0℃下向4-氟苯甲醛(3.10g, 25.0mmol)于THF(10mL)中的溶液中添加c-BuMgBr(21.40g, 161mmol),并将混合物在RT下搅拌16h。将反应混合物用饱和NH₄Cl(100mL)猝灭,并且然后用EtOAc(3x 150mL)萃取。将合并的有机层洗涤(盐水),干燥(Na₂SO₄),并浓缩。将粗残留物通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc, 20:1至5:1)纯化,以得到呈无色油的标题产物(4.30g, 95%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 7.38-7.29(m, 2H), 7.15-7.05(m, 2H), 5.17(d, J=4.4Hz, 2H), 4.48(d, J=5.6Hz, 1H), 2.46-2.38(m, 1H), 1.94-1.61(m, 5H)。

[1416] 步骤2:4-溴-2-[环丁基(4-氟苯基)甲氧基]-1-硝基苯

[1417] 在0℃下向环丁基(4-氟苯基)甲醇(4.30g, 23.8mmol)于THF(100mL)中的混合物添加NaH(2.85g, 71.4mmol)。在30min之后,添加4-溴-2-氟-1-硝基苯(5.23g, 23.8mmol),并将混合物在RT下搅拌16h。将反应混合物浓缩,并将残留物用H₂O(200mL)稀释,并用EtOAc(2x 80mL)萃取。将合并的有机层洗涤(盐水),干燥(Na₂SO₄),并浓缩,以得到呈棕色固体的标题产物(6.50g, 72%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 7.80(d, J=8.8Hz, 1H), 7.43-7.42(m, 3H), 7.26-7.24(m, 1H), 7.22-7.17(m, 2H), 5.70(d, J=7.2Hz, 1H), 2.73-2.68(m, 1H), 2.05-1.74(m, 6H)。

[1418] 步骤3:4-溴-2-[环丁基(4-氟苯基)甲氧基]苯胺

[1419] 将4-溴-2-[环丁基(4-氟苯基)甲氧基]-1-硝基苯(6.50g, 17.0mmol)、Zn粉(5.55g, 85.0mmol)、饱和NH₄Cl(30mL)和MeOH(100mL)的混合物在60℃下搅拌3h。将反应混合物过滤,并且将滤液浓缩,用H₂O(50mL)稀释并用DCM(3x 50mL)萃取。将合并的有机层洗涤(盐水),干燥(Na₂SO₄),并浓缩,以得到呈棕色油的标题产物(6.00g, 17.1mmol)。

[1420] 步骤4:2-[环丁基(4-氟苯基)甲氧基]-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯胺

[1421] 将4-溴-2-[环丁基(4-氟苯基)甲氧基]苯胺(1.0g, 2.85mmol)、B₂pin₂(723mg, 2.85mmol)、Pd(dppf)Cl₂(260mg, 285μmol)、KOAc(559mg, 5.70mmol)和1,4-二噁烷(150mL)的混合物在100℃下搅拌16h。将反应混合物浓缩,并将残留物用H₂O(100mL)稀释,并用EtOAc(3x 50mL)萃取。将合并的有机层洗涤(盐水),干燥(Na₂SO₄),并在减压下浓缩。将粗残留物通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc, 10:1)纯化,以得到呈黑色油的标题产物(660mg, 58%)。LCMS(方法A): 4.67min; m/z: 398.2[M+H]⁺。

[1422] 步骤5:3-{4-氨基-3-[环丁基(4-氟苯基)甲氧基]苯基}-5-[(吡嗪-2-基)氨基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1423] 将2-[环丁基(4-氟苯基)甲氧基]-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯胺(600mg, 1.51mmol)、3-溴-5-[(吡嗪-2-基)氨基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-甲酰胺(624mg, 1.51mmol)、Pd(dppf)Cl₂·DCM(123mg, 151μmol)、Na₂CO₃(320mg, 3.02mmol)和80% 1,4-二噁烷水溶液(100mL)的混合物在100℃下在N₂下搅拌。在16h之后,将反应混合物浓缩,并将残留物用H₂O(100mL)稀释并用EtOAc(3x 50mL)萃取。将合并的有机层洗涤(盐水),干燥(Na₂SO₄),并在减压下浓缩。将粗残留物通过硅胶柱色谱法(DCM:MeOH, 60:1)纯化,以得到呈棕色固体的标题产物(400mg, 43%)。LCMS(方法A): 4.18min; m/z: 604.3[M+H]⁺。

[1424] 步骤6:3-{3-[环丁基(4-氟苯基)甲氧基]-4-(2,2,2-三氟乙磺酰胺基)苯基}-5-

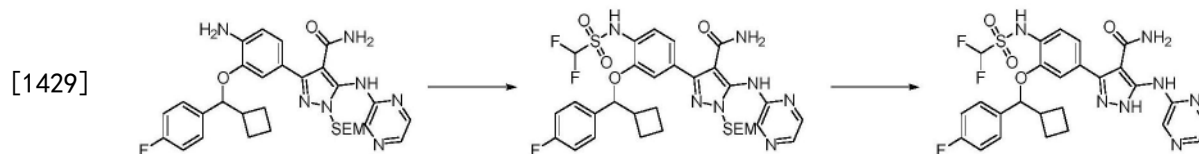
[(吡嗪-2-基) 氨基] -1- { [2- (三甲基甲硅烷基) 乙氧基] 甲基} -1H-吡唑-4-甲酰胺

[1425] 将3- {4-氨基-3- [环丁基 (4-氟苯基) 甲氧基] 苯基} -5- [(吡嗪-2-基) 氨基] -1- { [2- (三甲基甲硅烷基) 乙氧基] 甲基} -1H-吡唑-4-甲酰胺 (400mg, 662 μ mol)、2,2,2-三氟乙磺酰氯 (181mg, 993 μ mol) 和DCM:吡啶 (1:1, 30mL) 中的混合物在RT下搅拌16h。将反应混合物浓缩, 并将残留物用H₂O (50mL) 稀释并用EtOAc (3x 30mL) 萃取。将合并的有机层洗涤 (盐水), 干燥 (Na₂SO₄), 并在减压下浓缩。将粗残留物通过硅胶柱色谱法 (DCM:MeOH, 50:1) 纯化, 以得到呈棕色固体的标题产物 (350mg, 70%)。LCMS (方法A): 4.32min; m/z: 750.3 [M+H]⁺。

[1426] 步骤7: 3- {3- [环丁基 (4-氟苯基) 甲氧基] -4- (2,2,2-三氟乙磺酰胺基) 苯基} -5- [(吡嗪-2-基) 氨基] -1H-吡唑-4-甲酰胺 (化合物266)

[1427] 将3- {3- [环丁基 (4-氟苯基) 甲氧基] -4- (2,2,2-三氟乙磺酰胺基) 苯基} -5- [(吡嗪-2-基) 氨基] -1- { [2- (三甲基甲硅烷基) 乙氧基] 甲基} -1H-吡唑-4-甲酰胺 (200mg, 266 μ mol) 于DCM:TFA (10:1, 11mL) 中的溶液在RT下搅拌5min。将反应混合物浓缩, 并用饱和Na₂CO₃将残留物中和至pH为7-8。将所得沉淀物通过过滤收集, 并且然后通过prep-TLC (DCM:MeOH, 20:1) 纯化, 以得到呈白色固体的标题化合物 (20.0mg, 12%)。LCMS (方法A): 3.85min; m/z: 620.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 13.01 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.21-8.20 (m, 1H), 8.10 (d, J=2.8Hz, 1H), 7.59-7.56 (m, 2H), 7.40 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.15-7.09 (m, 3H), 5.46-5.44 (m, 1H), 4.55-4.42 (m, 2H), 2.85-2.78 (m, 1H), 2.07-1.99 (m, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.73-1.68 (m, 1H)。

[1428] 化合物236



[1430] 步骤1: 3- {3- [环丁基 (4-氟苯基) 甲氧基] -4- (二氟甲磺酰胺基) 苯基} -5- [(吡嗪-2-基) 氨基] -1- { [2- (三甲基甲硅烷基) 乙氧基] 甲基} -1H-吡唑-4-甲酰胺

[1431] 将3- {4-氨基-3- [环丁基 (4-氟苯基) 甲氧基] 苯基} -5- [(吡嗪-2-基) 氨基] -1- { [2- (三甲基甲硅烷基) 乙氧基] 甲基} -1H-吡唑-4-甲酰胺 (700mg, 1.15mmol) 和F₂CHSO₂Cl (258mg, 1.72mmol) 于DCM:吡啶 (1:1, 10mL) 中的溶液在RT下搅拌16h。将反应混合物浓缩, 并将残留物用H₂O (80mL) 稀释并用EtOAc (3x 40mL) 萃取。将合并的有机层洗涤 (盐水), 干燥 (Na₂SO₄), 并在减压下浓缩。将粗残留物通过硅胶柱色谱法 (DCM:MeOH, 55:1) 纯化, 以得到呈黄色固体的标题产物 (400mg, 48%)。LCMS (方法A): 4.37min; 718.3 [M+H]⁺。

[1432] 步骤2: 3- {3- [环丁基 (4-氟苯基) 甲氧基] -4- (二氟甲磺酰胺基) 苯基} -5- [(吡嗪-2-基) 氨基] -1H-吡唑-4-甲酰胺 (化合物236)

[1433] 将3- {3- [环丁基 (4-氟苯基) 甲氧基] -4- (二氟甲磺酰胺基) 苯基} -5- [(吡嗪-2-基) 氨基] -1- { [2- (三甲基甲硅烷基) 乙氧基] 甲基} -1H-吡唑-4-甲酰胺 (180mg, 250 μ mol) 于DCM:TFA (8:1, 9mL) 中的溶液在RT下搅拌5min。将反应混合物浓缩, 并用饱和Na₂CO₃将残留物中和至pH为7-8。将所得沉淀物通过过滤收集, 并且然后通过prep-HPLC纯化, 以得到呈白色固体的标题化合物 (20mg, 13%)。LCMS (方法A): 3.74min; m/z: 588.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 12.92 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.10-8.09

(m, 1H), 7.54-7.51 (m, 2H), 7.37 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.15-7.07 (m, 5H), 6.05 (s, 1H), 5.39 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 2.80-2.74 (m, 1H), 2.17-2.09 (m, 1H), 2.03-1.90 (m, 2H), 1.84-1.72 (m, 3H)。

[1434] 以下化合物(表22)根据针对化合物23的合成所描述的方法,按照化合物266合成的步骤2,由合适的苯甲醇1-(4-氟苯基)-2-甲氧基乙-1-醇类似地制备。

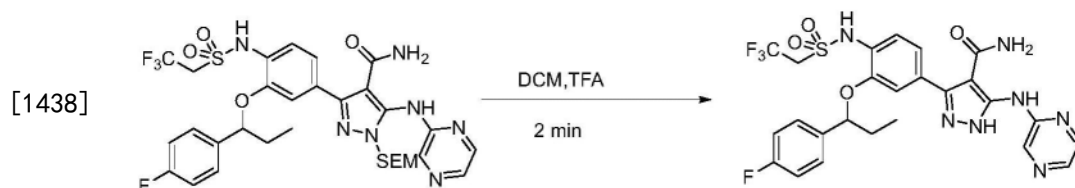
[1435]

表 22

化合物编号	名称	结构	LCMS 数据	¹ H NMR 数据
319	3-(4-((二氟甲基)磺酰胺基)-3-(1-(4-氟苯基)-2-甲氧基乙氧基)苯基)-5-(吡嗪-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS(方法 A): 3.34 min, m/z : 578.2 [M+H] ⁺ 。	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 12.31 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 8.35 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.19 (dd, $J=2.9, 1.4$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.44-7.36 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.10 (t, $J=8.6$ Hz, 2H), 6.92 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 6.37 (t, $J=53.6$ Hz, 1H), 4.98 (dd, $J=9.4, 2.8$ Hz, 1H), 3.81 (dd, $J=10.4, 9.4$ Hz, 1H), 3.57 (dd, $J=10.5, 2.9$ Hz, 1H), 3.54 (s, 3H)。
298	3-(4-((二氟甲基)磺酰胺基)-3-(1-(4-氟苯基)-2-甲氧基乙氧基)苯基)-5-((5-甲基异噁唑-3-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS(方法 A): 3.54 min, m/z : 581.2 [M+H] ⁺ 。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.77 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 7.58 (dd, $J=8.6, 5.6$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.18 (t, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.16-6.89 (m, 3H), 6.55 (s, 1H), 6.03 (br s, 1H), 5.67 (dd, $J=7.2, 4.0$ Hz, 1H), 3.81 (dd, $J=10.8, 7.1$ Hz, 1H), 3.60 (dd, $J=10.8, 3.9$ Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)。

[1436] 以下化合物根据针对3-{3-[环丁基(4-氟苯基)甲氧基]-4-(2,2,2-三氟乙磺酰胺基)苯基}-5-[(吡嗪-2-基)氨基]-1H-吡唑-4-甲酰胺的合成所描述的方法,由合适的苯甲醇,以下步骤1类似地制备:

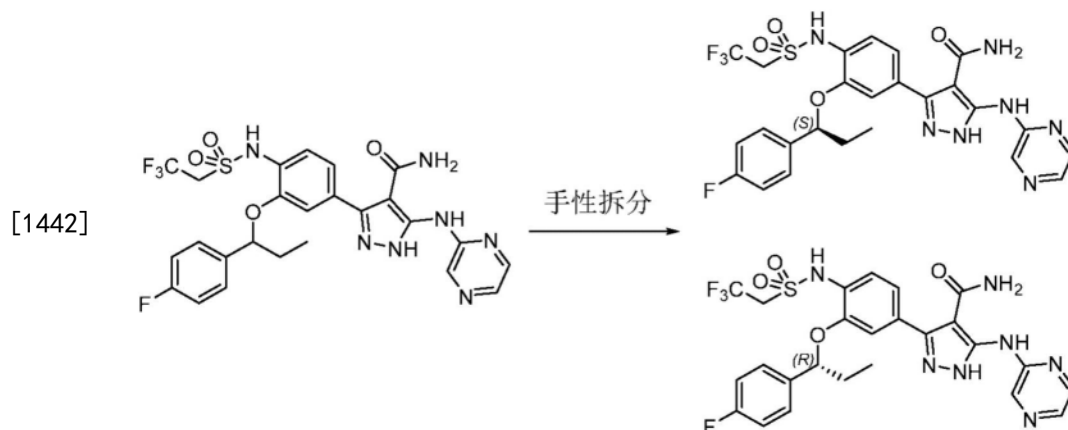
[1437] 化合物263



[1439] 3-(3-(1-(4-氟苯基)丙氧基)-4-(2,2,2-三氟乙基磺酰胺基)苯基)-5-(吡嗪-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1440] 将3-{3-[1-(4-氟苯基)丙氧基]-4-(2,2,2-三氟乙磺酰胺基)苯基}-5-[(吡嗪-2-基)氨基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-甲酰胺(90mg, 124 μ mol)于CHCl₃:TFA(1:1, 5mL)中的溶液在RT下搅拌2min。用NH₄OH将反应混合物中和至pH为7-8,并且然后在减压下浓缩。将粗残留物通过prep-HPLC纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(22.0mg, 29%)。LCMS(方法A): 3.67min; m/z: 594.2[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 13.06(s, 1H), 9.77(s, 1H), 9.31(br s, 1H), 8.36-8.29(m, 1H), 8.21(d, J=2.8Hz, 1H), 7.68-7.62(m, 2H), 7.51(d, J=8.4Hz, 1H), 7.30-7.24(m, 3H), 7.20(dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 6.17(br s, 1H), 5.54-5.44(m, 1H), 4.50(t, J=7.2Hz, 2H), 2.21-2.09(m, 1H), 2.08-1.86(m, 1H), 1.00(t, J=7.6Hz, 3H)。

[1441] 化合物250和251

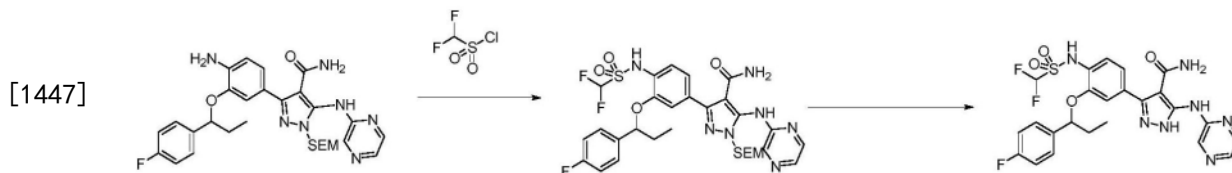


[1443] 用0.1% Et₂NH作为流动相,使用60:40的庚烷:EtOH,外消旋3-(3-(1-(4-氟苯基)丙氧基)-4-(2,2,2-三氟乙基磺酰胺基)苯基)-5-(吡嗪-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺在AD-H柱上通过手性HPLC进行纯化。

[1444] 峰1: (S)-3-(3-(1-(4-氟苯基)丙氧基)-4-((2,2,2-三氟乙基)磺酰胺基)苯基)-5-(吡嗪-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺。产物保留时间=2.72min。LCMS(方法A): 2.13min; m/z: 594.2[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 12.95(s, 1H), 9.93(s, 1H), 9.60(s, 1H), 9.22(s, 1H), 8.21(s, 1H), 8.10(d, J=2.4Hz, 1H), 7.56(q, J=4.8Hz, 3H), 7.43(d, J=7.2Hz, 1H), 7.18-7.10(m, 5H), 5.40(s, 1H), 4.48(q, J=6.4Hz, 2H), 2.08-2.02(m, 1H), 1.88-1.81(m, 1H), 0.90(t, J=7.2Hz, 3H)。

[1445] 峰2: (R)-3-(3-(1-(4-氟苯基)丙氧基)-4-((2,2,2-三氟乙基)磺酰胺基)苯基)-5-(吡嗪-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺。产物保留时间=7.29min。LCMS(方法A):2.13min;
m/z:594.2[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):12.93(s,1H),9.91(s,1H),9.60(s,1H),9.22(s,1H),8.21(s,1H),8.10(d,J=2.8Hz,1H),7.57(q,J=4.8Hz,3H),7.41(d,J=8.0Hz,1H),7.18-7.09(m,5H),5.38(s,1H),4.46(q,J=5.6Hz,2H),2.07-2.02(m,1H),1.87-1.80(m,1H),0.90(t,J=7.2Hz,3H)。

[1446] 化合物233



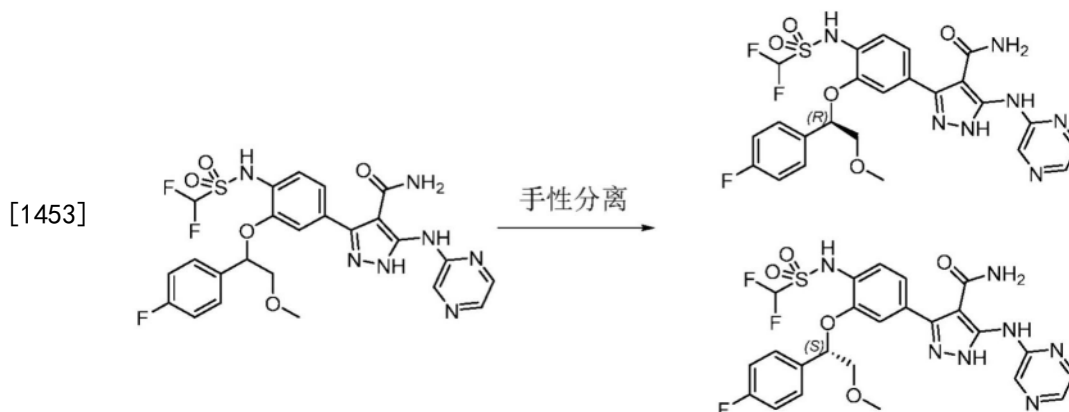
[1448] 步骤1:3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[1-(4-氟苯基)丙氧基]苯基]-5-[(吡嗪-2-基)氨基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1449] 将3-{4-氨基-3-[1-(4-氟苯基)丙氧基]苯基}-5-[(吡嗪-2-基)氨基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-甲酰胺(420mg,726μmol)和F₂CHSO₂Cl(141mg,943μmol)于CHCl₃:吡啶(2:1,15mL)中的溶液在RT下搅拌5min。将反应混合物浓缩,并将粗残留物通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc,5:1至0:1)纯化,以得到呈棕色固体的标题产物(190mg,37%)。LCMS(方法A):4.10min;m/z:692.2[M+H]⁺。

[1450] 步骤2:3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[1-(4-氟苯基)丙氧基]苯基]-5-[(吡嗪-2-基)氨基]-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1451] 将3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[1-(4-氟苯基)丙氧基]苯基]-5-[(吡嗪-2-基)氨基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-甲酰胺(190mg,274μmol)于DCM:TFA(1:1,6mL)中的溶液在RT下搅拌5min。用NH₄OH将反应混合物中和至pH为7-8,并且然后在减压下浓缩。将粗残留物通过prep-HPLC纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(7.9mg,5%)。LCMS(方法A):3.57min;m/z:562.2[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):12.96(s,1H),10.52(br s,1H),9.53(s,1H),9.19(s,1H),8.20(s,1H),8.10(s,1H),7.58-7.46(m,2H),7.38(d,J=7.2Hz,1H),7.22-7.06(m,4H),6.10(br s,1H),5.39(s,1H),2.10-1.94(m,1H),1.93-1.76(m,1H),0.90(t,J=7.2Hz,3H)。

[1452] 化合物272和273



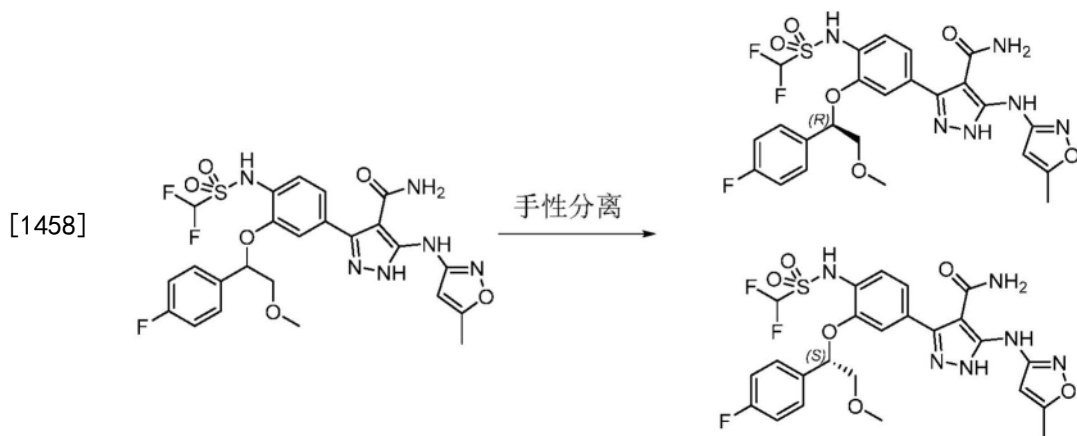
[1454] 外消旋化合物233(232mg)通过手性HPLC进行纯化。在UniChiral CMD-5H柱上进行

分离(柱大小21.2mm I.D x 250mm L。流动相100%乙醇,流速12mL/min,温度25℃)。在UniChiral CMD-5H,4.6*250mm上计算对映异构体过量(100% MeOH,流速1mL/min,注射10μL,温度25℃)。

[1455] 峰1: (R)-3-(4-((二氟甲基)磺酰胺基)-3-(2-(4-氟苯基)-3-甲氧基丙基)苯基)-5-(吡嗪-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(91mg,保留时间5.89min,ee>99%)。

[1456] 峰2: (S)-3-(4-((二氟甲基)磺酰胺基)-3-(2-(4-氟苯基)-3-甲氧基丙基)苯基)-5-(吡嗪-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(114mg,保留时间11.92min,ee>99%)。

[1457] 化合物299和300

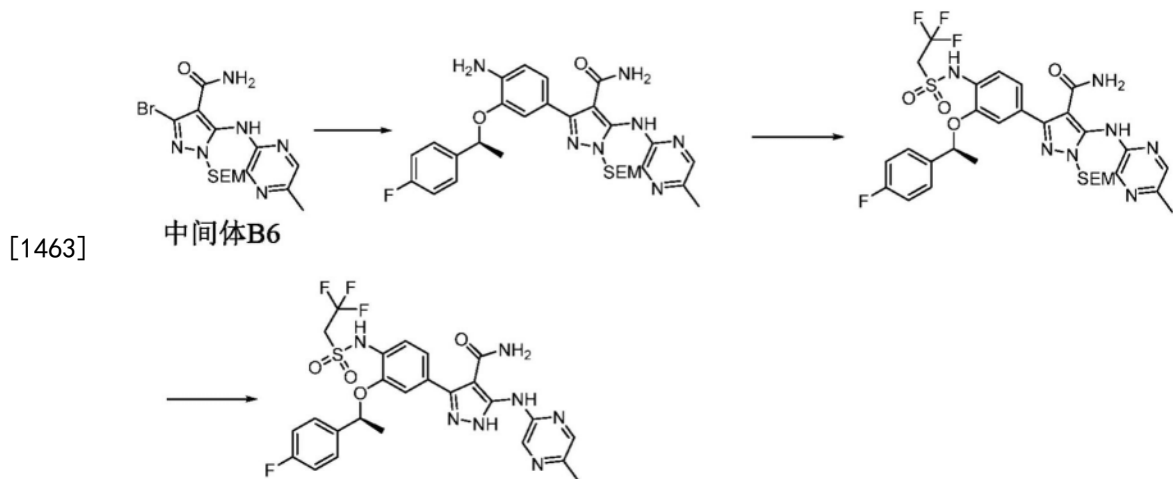


[1459] 外消旋化合物298通过手性SFC分离(CHIRALPAK IG 4.6*100mm 3μm,CO₂:甲醇55:45,130巴,流速2.5mL/min)进行纯化。

[1460] 峰1: (R)-3-(4-((二氟甲基)磺酰胺基)-3-(1-(4-氟苯基)-2-甲氧基乙氧基)苯基)-5-((5-甲基异噁唑-3-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺。

[1461] 峰2: (S)-3-(4-((二氟甲基)磺酰胺基)-3-(1-(4-氟苯基)-2-甲氧基乙氧基)苯基)-5-((5-甲基异噁唑-3-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺。

[1462] 化合物264



[1464] 步骤1:3-{4-氨基-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基}-5-[(5-甲基吡嗪-2-基)氨基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1465] 将3-溴-5-[(5-甲基吡嗪-2-基)氨基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-甲酰胺(中间体B6,300mg,0.70mmol)、2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]-4-(4,4,

5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯胺(250mg,0.70mmol)、Pd(dppf)Cl₂(57.3mg,0.07mmol)、Na₂CO₃(222mg,2.10mmol)和80%1,4-二噁烷水溶液(25mL)的混合物在100℃下在N₂下搅拌16h。将反应混合物浓缩,并将残留物用H₂O(50mL)稀释,并且然后用EtOAc(3x 50mL)萃取。将合并的有机层洗涤(盐水),干燥(Na₂SO₄),并浓缩。将粗残留物通过prep-TLC(DCM:MeOH,20:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(220mg,54%)。LCMS(方法A):2.86min;m/z:578.3[M+H]⁺。

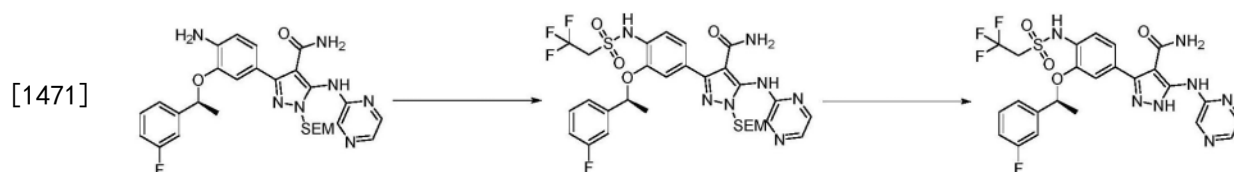
[1466] 步骤2:3-{3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]-4-(2,2,2-三氟乙磺酰胺基)苯基}-5-[(5-甲基吡嗪-2-基)氨基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1467] 将3-{4-氨基-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基}-5-[(5-甲基吡嗪-2-基)氨基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-甲酰胺(210mg,0.36mmol)和2,2,2-三氟乙烷-1-磺酰氯(99mg,0.54mmol)于DCM:吡啶(3:1,20mL)中的溶液在RT下搅拌16h。将反应混合物浓缩,并将粗残留物通过prep-TLC(DCM:MeOH,20:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(150mg,57%)。LCMS(方法A):3.37min;m/z:724.2[M+H]⁺。

[1468] 步骤3:3-{3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]-4-(2,2,2-三氟乙磺酰胺基)苯基}-5-[(5-甲基吡嗪-2-基)氨基]-1H-吡唑-4-甲酰胺(化合物264)

[1469] 将3-{3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]-4-(2,2,2-三氟乙磺酰胺基)苯基}-5-[(5-甲基吡嗪-2-基)氨基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-甲酰胺(190mg,0.26mmol)于DCM:TFA(10:1,21mL)中的溶液在RT下搅拌16h。将反应混合物浓缩,并且然后用饱和Na₂CO₃中和至pH为7-8。将混合物浓缩,并将残留物用MeOH研磨,以得到呈白色固体的标题化合物(40mg,26%)。LCMS(方法A):1.95min;m/z:594.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, MeOD-d₄):12.91(s,1H),9.96(s,1H),9.48(s,1H),9.14(s,1H),8.11(s,1H),7.59(t,J=8.0Hz,2H),7.43(d,J=8.0Hz,1H),7.20-7.11(m,5H),5.65(d,J=6.0Hz,1H),4.49-4.43(m,2H),2.40(s,3H),1.60(t,J=6.4Hz,3H)。

[1470] 化合物265



[1472] 步骤1:3-{3-[(1S)-1-(3-氟苯基)乙氧基]-4-(2,2,2-三氟乙磺酰胺基)苯基}-5-[(吡嗪-2-基)氨基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-甲酰胺

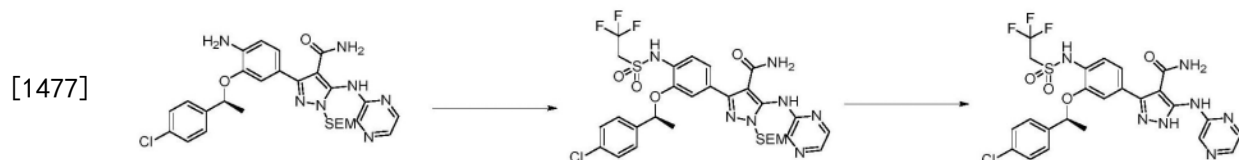
[1473] 将3-{4-氨基-3-[(1S)-1-(3-氟苯基)乙氧基]苯基}-5-[(吡嗪-2-基)氨基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-甲酰胺(200mg,0.35mmol)和2,2,2-三氟乙烷-1-磺酰氯(77.6mg,0.42mmol)于DCM:吡啶(3:1,4mL)中的溶液在RT下搅拌16h。将反应混合物浓缩,并将粗残留物通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc,2:1)纯化,以得到呈白色固体的标题产物(130mg,51%)。LCMS(方法A):3.30min;m/z:710.2[M+H]⁺。

[1474] 步骤2:3-{3-[(1S)-1-(3-氟苯基)乙氧基]-4-(2,2,2-三氟乙磺酰胺基)苯基}-5-[(吡嗪-2-基)氨基]-1H-吡唑-4-甲酰胺(化合物265)

[1475] 将3-{3-[(1S)-1-(3-氟苯基)乙氧基]-4-(2,2,2-三氟乙磺酰胺基)苯基}-5-[(吡嗪-2-基)氨基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-甲酰胺(130mg,

0.18mmol) 于DCM:TFA(10:1, 13mL) 中的溶液在RT下搅拌16h。将反应混合物用饱和 Na_2CO_3 中和, 并且然后在减压下浓缩。将粗残留物通过硅胶柱色谱法(DCM:MeOH, 20:1) 纯化, 以得到呈白色固体的标题化合物(54mg, 47%)。LCMS(方法A): 3.52min; m/z : 580.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 12.98 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.10 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.46-7.35 (m, 4H), 7.21-7.07 (m, 4H), 6.15 (s, 1H), 5.66 (q, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 4.48 (q, $J=4.4\text{Hz}$, 2H), 1.60 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 3H)。

[1476] 化合物259



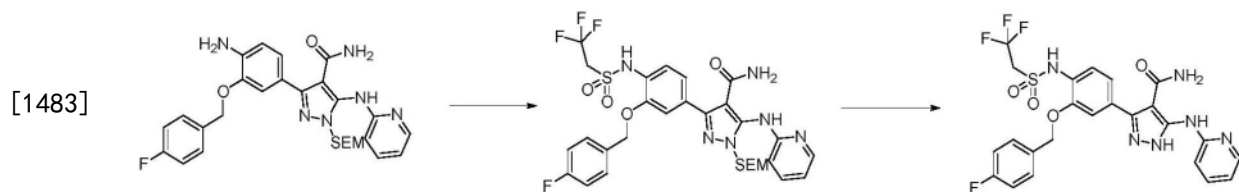
[1478] 步骤1: 3-{3-[(1S) -1-(4-氯苯基) 乙氧基]-4-(2,2,2-三氟乙烷-磺酰胺基) 苯基}-5-[(吡嗪-2-基) 氨基]-1-{[2-(三甲基甲硅烷基) 乙氧基] 甲基}-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1479] 将3-{4-氨基-3-[(1S) -1-(4-氯苯基) 乙氧基] 苯基}-5-[(吡嗪-2-基) 氨基]-1-{[2-(三甲基甲硅烷基) 乙氧基] 甲基}-1H-吡唑-4-甲酰胺(240mg, 413 μmol) 和2,2,2-三氟乙烷-1-磺酰氯(112mg, 619 μmol) 于DCM:吡啶(3:1, 4mL) 中的溶液在RT下搅拌16h。将反应混合物浓缩, 并将残留物通过prep-TLC(DCM:MeOH, 15:1) 纯化, 以得到呈白色固体的标题产物(210mg, 70%)。LCMS(方法D): 5.27min; m/z : 747.8 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

[1480] 步骤2: 3-{3-[(1S) -1-(4-氯苯基) 乙氧基]-4-(2,2,2-三氟乙烷-磺酰胺基) 苯基}-5-[(吡嗪-2-基) 氨基]-1H-吡唑-4-甲酰胺(化合物259)

[1481] 将3-{3-[(1S) -1-(4-氯苯基) 乙氧基]-4-(2,2,2-三氟乙磺酰胺基) 苯基}-5-[(吡嗪-2-基) 氨基]-1-{[2-(三甲基甲硅烷基) 乙氧基] 甲基}-1H-吡唑-4-甲酰胺(210mg, 289 μmol) 于DCM:TFA(10:1, 11mL) 中的溶液在RT下搅拌16h。将反应混合物用饱和 Na_2CO_3 中和, 并且然后在减压下浓缩。将粗残留物通过prep-TLC(DCM:MeOH, 15:1), 并且然后通过prep-HPLC纯化, 以得到呈白色固体的标题化合物(9.0mg, 22%)。LCMS(方法A): 2.17min; m/z : 596.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 12.95 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.10 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.57 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.42-7.40 (m, 3H), 7.20 (s, 1H), 7.14-7.12 (m, 1H), 6.16 (br s, 1H), 5.65-5.64 (m, 1H), 4.44-4.42 (m, 2H), 1.59 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H)。

[1482] 化合物239



[1484] 步骤1: 3-{3-[(4-氟苯基) 甲氧基]-4-(2,2,2-三氟乙磺酰胺基) 苯基}-5-[(吡啶-2-基) 氨基]-1-{[2-(三甲基甲硅烷基) 乙氧基] 甲基}-1H-吡唑-4-甲酰胺

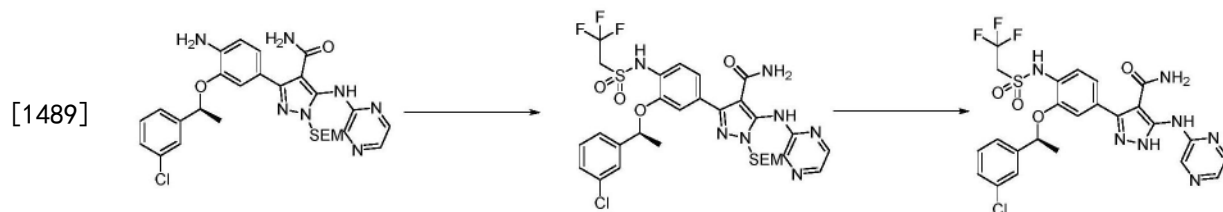
[1485] 将3-{4-氨基-3-[(4-氟苯基) 甲氧基] 苯基}-5-[(吡啶-2-基) 氨基]-1-{[2-(三甲基甲硅烷基) 乙氧基] 甲基}-1H-吡唑-4-甲酰胺(400mg, 729 μmol)、2,2,2-三氟乙烷-1-磺酰氯(145mg, 795 μmol) 和吡啶(209mg, 2.65mmol) 于 CHCl_3 (3mL) 中的溶液在RT下搅拌16h。将反

应混合物浓缩,并将残留物用H₂O(50mL)稀释并用EtOAc(3x 20mL)萃取。将合并的有机层洗涤(盐水),干燥(Na₂SO₄),并且然后在减压下浓缩。将粗残留物通过prep-TLC(DCM:MeOH,15:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(100mg,24%)。LCMS(方法A):4.13min;m/z:694.6[M+H]⁺。

[1486] 步骤2:3-{3-[(4-氟苯基)甲氧基]-4-(2,2,2-三氟乙磺酰胺基)苯基}-5-[(吡啶-2-基)氨基]-1H-吡唑-4-甲酰胺(化合物239)

[1487] 将3-{3-[(4-氟苯基)甲氧基]-4-(2,2,2-三氟乙磺酰胺基)苯基}-5-[(吡啶-2-基)氨基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-甲酰胺(200mg,287μmol)于DCM:TFA(1:1,6mL)中的溶液在RT下搅拌1h。将反应混合物浓缩,并用饱和Na₂CO₃将残留物中和至pH为7-8。将所得沉淀物通过prep-TLC(DCM:MeOH,15:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(100mg,62%)。LCMS(方法A):3.27min;m/z:565.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):12.90(s,1H),9.95(s,1H),9.52(s,1H),8.19(s,1H),7.98(s,1H),7.72-7.58(m,3H),7.39-7.16(m,6H),6.85(s,1H),6.09(s,1H),5.18(s,2H),4.24(s,2H)。

[1488] 化合物256



[1490] 步骤1:3-{3-[(1S)-1-(3-氯苯基)乙氧基]-4-(2,2,2-三氟乙磺酰胺基)苯基}-5-[(吡啶-2-基)氨基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-甲酰胺

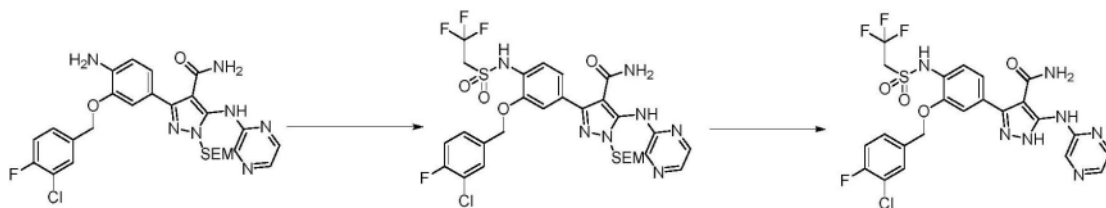
[1491] 将3-{4-氨基-3-[(1S)-1-(3-氯苯基)乙氧基]苯基}-5-[(吡啶-2-基)氨基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-甲酰胺(180mg,310μmol)和2,2,2-三氟乙烷-1-磺酰氯(84.5mg,465μmol)于DCM:吡啶(1:1,6mL)中的溶液在RT下搅拌16h。将反应混合物浓缩,并将残留物用H₂O(30mL)稀释,并且然后用EtOAc(3x 30mL)萃取。将合并的有机层洗涤(盐水),干燥(Na₂SO₄),并在减压下浓缩。将粗残留物通过硅胶柱色谱法(DCM:MeOH,20:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(150mg,66%)。LCMS(方法A):4.19min;m/z:726.2[M+H]⁺。

[1492] 步骤2:3-{3-[(1S)-1-(3-氯苯基)乙氧基]-4-(2,2,2-三氟乙磺酰胺基)苯基}-5-[(吡啶-2-基)氨基]-1H-吡唑-4-甲酰胺(化合物256)

[1493] 将3-{3-[(1S)-1-(3-氯苯基)乙氧基]-4-(2,2,2-三氟乙磺酰胺基)苯基}-5-[(吡啶-2-基)氨基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-甲酰胺(150mg,206μmol)于DCM:TFA(10:1,16mL)中的溶液在RT下搅拌16h。用NH₄OH将反应混合物中和至pH为7-8,用H₂O(20mL)稀释并用DCM(3x 30mL)萃取。将合并的有机层洗涤(盐水),经(Na₂SO₄)干燥,并浓缩,以得到呈黄色固体的标题化合物(60mg,50%)。LCMS(方法A):1.99min;m/z:596.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):12.98(s,1H),10.02(s,1H),9.60(s,1H),9.22(s,1H),8.21(s,1H),8.10(s,1H),7.70(d,J=7.2Hz,1H),7.45(d,J=8.0Hz,1H),7.40-7.32(m,3H),7.21(s,1H),7.15(d,J=8.0Hz,2H),6.15(br s,3H),5.65(d,J=6.0Hz,1H),4.49-4.45(m,3H),1.60(d,J=6.0Hz,3H)。

[1494] 化合物225

[1495]



[1496] 步骤1: 3-{3-[3-(3-氯-4-氟苯基)甲氧基]-4-(2,2,2-三氟乙烷-磺酰胺基)苯基}-5-[(吡嗪-2-基)氨基]-1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑-4-甲酰胺

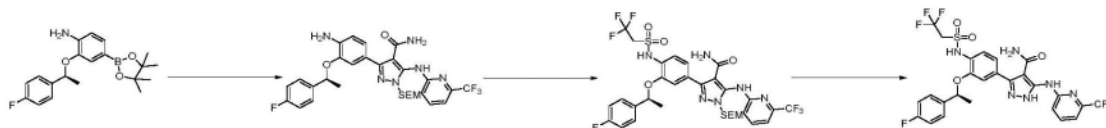
[1497] 将3-{4-氨基-3-[3-(3-氯-4-氟苯基)甲氧基]苯基}-5-[(吡嗪-2-基)氨基]-1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑-4-甲酰胺(320mg, 0.54mmol)、2,2,2-三氟乙烷-1-磺酰氯(149mg, 0.82mmol)、吡啶(131μL, 1.64mmol)和CHCl₃(10mL)的混合物在RT下搅拌16h。将反应混合物浓缩,并将粗残留物通过硅胶柱色谱法(DCM:MeOH, 50:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(100mg, 25%)。LCMS(方法A): 4.10min; m/z: 730.2, 732.2[M+H]⁺。

[1498] 步骤2: 3-{3-[3-(3-氯-4-氟苯基)甲氧基]-4-(2,2,2-三氟乙烷-磺酰胺基)苯基}-5-[(吡嗪-2-基)氨基]-1H-吡唑-4-甲酰胺(化合物225)

[1499] 将3-{3-[3-(3-氯-4-氟苯基)甲氧基]-4-(2,2,2-三氟乙烷-磺酰胺基)苯基}-5-[(吡嗪-2-基)氨基]-1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑-4-甲酰胺(100mg, 136μmol)于DCM:TFA(1:1, 8mL)中的溶液在RT下搅拌10min。将反应混合物浓缩,并用饱和Na₂CO₃将残留物中和至pH为7-8。将所得沉淀物通过过滤收集,并且然后用Et₂O研磨,以得到标题化合物(33.0mg, 40%)。LCMS(方法A): 3.60min; m/z: 600.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 9.81(br s, 1H), 9.28(br s, 1H), 8.21(s, 1H), 8.10(s, 1H), 7.35(dd, J=7.8, 1.2Hz, 1H), 7.51-7.32(m, 4H), 7.01-6.98(m, 2H), 5.07(s, 2H), 3.65(q, J=10.8Hz, 2H)。

[1500] 化合物249

[1501]



[1502] 步骤1: 3-{4-氨基-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基}-5-{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氨基}-1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1503] 将2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯胺(360mg, 1.00mmol)、3-溴-5-{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氨基}-1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑-4-甲酰胺(480mg, 1mmol)、Pd(dppf)Cl₂(81.6mg, 100μmol)、Na₂CO₃(211mg, 2.00mmol)和80%1,4-二噁烷水溶液(5mL)的混合物在100℃下在微波反应器中辐照。在1h之后,将混合物用H₂O(100mL)稀释并用EtOAc(2x 50mL)萃取。将合并的有机层干燥(Na₂SO₄),浓缩,并将粗残留物通过硅胶柱色谱法(DCM:MeOH, 80:1)纯化,以得到呈棕色固体的标题产物(330mg, 56%)。LCMS(方法A): 3.71min; m/z: 631.3[M+H]⁺。

[1504] 步骤2: 3-{3-[3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]-4-(2,2,2-三氟乙烷-磺酰胺基)苯基]-5-{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氨基}-1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑-4-甲酰胺

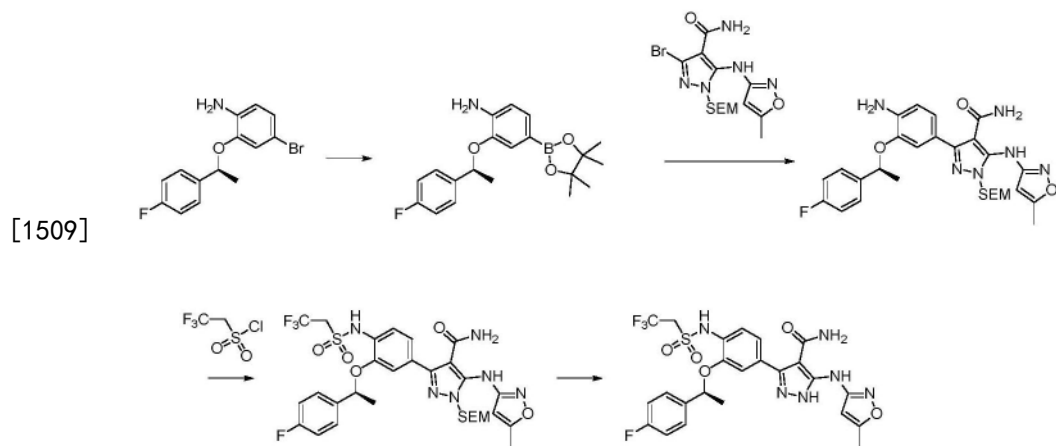
[1505] 将3-{4-氨基-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基}-5-{[6-(三氟甲基)吡啶-2-

基]氨基}-1-{{2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基}甲基}-1H-吡唑-4-甲酰胺(330mg, 523 μ mol)和2,2,2-三氟乙磺酰氯(143mg, 784 μ mol)于CHCl₃:吡啶(1:1, 20mL)中的溶液在RT下搅拌。在16h之后,将混合物浓缩,并将残留物用H₂O(80mL)稀释,并且然后用EtOAc(2x 50mL)萃取。将合并的有机层干燥(Na₂SO₄),浓缩,并将粗残留物通过硅胶柱色谱法(DCM:MeOH, 70:1)纯化,以得到标题产物(400mg, 98%)。LCMS(方法A):3.84min;m/z:777.2[M+H]⁺。

[1506] 步骤3:3-{3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]-4-(2,2,2-三氟乙烷-磺酰胺基)苯基}-5-{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氨基}-1H-吡唑-4-甲酰胺(化合物249)

[1507] 将3-{3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]-4-(2,2,2-三氟乙烷-磺酰胺基)苯基}-5-{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氨基}-1-{{2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基}甲基}-1H-吡唑-4-甲酰胺(150mg, 193 μ mol)于DCM:TFA(5:1, 12mL)中的溶液在RT下搅拌5min。将反应混合物浓缩并用饱和Na₂CO₃将残留物中和至pH为7-8。将所得沉淀物通过过滤收集,并且然后通过prep-TLC(DCM:MeOH, 20:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(84mg, 67%)。LCMS(方法A):4.08min;m/z:647.2[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆):12.97(s, 1H), 9.96(s, 1H), 9.74(s, 1H), 8.18(d, J=8.4Hz, 1H), 7.97(t, J=7.6Hz, 1H), 7.62-7.59(m, 2H), 7.44(d, J=8.0Hz, 2H), 7.30(d, J=7.2Hz, 1H), 7.23(s, 1H), 7.20-7.13(m, 3H), 5.66(q, J=6.0Hz, 1H), 4.52-4.43(m, 2H), 1.60(d, J=6.0Hz, 3H)。

[1508] 化合物311



[1510] 步骤1: (S)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯胺

[1511] 将4-溴-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯胺(3g, 9.67mmol)、Pd(dppf)Cl₂(789mg, 967 μ mol)、AcOK(2.84g, 29.0mmol)和B₂pin₂(2.94g, 11.6mmol)于1,4-二噁烷(20mL)中的混合物在100℃下搅拌过夜。将混合物过滤,并将滤液在减压下浓缩。将残留物通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc, 10:1)纯化,以得到呈黄色油的标题产物(1.55g, 45%)。LCMS(方法A):4.25min;m/z:358.2[M+H]⁺。

[1512] 步骤2: (S)-3-(4-氨基-3-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-5-((5-甲基异噁唑-3-基)氨基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1513] 将(S)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯胺(1.5g, 4.19mmol)、Na₂CO₃(1.32g, 12.5mmol)、Pd(dppf)Cl₂(343mg, 419 μ mol)和3-溴-5-[(5-甲基-1,2-噁唑-3-基)氨基]-1-{{2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基}甲基}-1H-

吡唑-4-甲酰胺 (1.91g, 4.60mmol) 于脱气的1,4-二噁烷 (80mL) 和H₂O (20mL) 中的混合物在100℃下搅拌过夜。将混合物过滤并将有机相在减压下浓缩。将残留物通过硅胶柱色谱法 (PE:EtOAc, 1:1) 纯化, 以得到呈棕色固体的标题产物 (900mg, 38%)。LCMS (方法A): 3.10min; m/z: 567.3 [M+H]⁺。

[1514] 步骤3: (S)-3-(3-(1-(4-氟苯基)乙氧基)-4-((2,2,2-三氟乙基)磺酰胺基)苯基)-5-((5-甲基异噁唑-3-基)氨基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

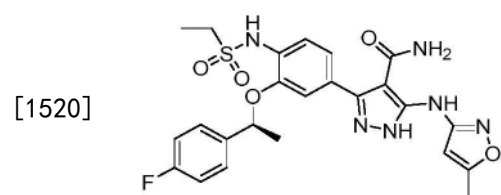
[1515] 将 (S)-3-(4-氨基-3-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-5-((5-甲基异噁唑-3-基)氨基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (400mg, 705μmol)、2,2,2-三氟乙磺酰氯 (154mg, 846μmol) 和吡啶 (278mg, 3.52mmol) 于DCM (20mL) 中的混合物在RT下搅拌过夜。将反应混合物在减压下浓缩, 并将残留物通过硅胶柱色谱法 (PE:EtOAc, 7:3至2:8) 纯化, 以得到呈棕色固体的标题产物 (340mg, 68%)。LCMS (方法B): 5.43min; m/z: 713.1 [M+H]⁺。

[1516] 步骤4: (S)-3-(3-(1-(4-氟苯基)乙氧基)-4-((2,2,2-三氟乙基)磺酰胺基)苯基)-5-((5-甲基异噁唑-3-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (化合物311)

[1517] 将 (S)-3-(3-(1-(4-氟苯基)乙氧基)-4-((2,2,2-三氟乙基)磺酰胺基)苯基)-5-((5-甲基异噁唑-3-基)氨基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (300mg, 420μmol) 于HCOOH (2mL) 中的混合物在RT下搅拌3h。将混合物用饱和NaHCO₃水溶液碱化至pH=8, 并将有机物用DCM (3x 20mL) 萃取。将合并的有机物用水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 并在减压下浓缩。将残留物通过硅胶柱色谱法 (PE:EtOAc, 95:5至5:95) 纯化, 以得到呈白色固体的标题产物 (103.3mg, 42%)。LCMS (方法A): 3.68min; m/z: 583.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 12.76 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 7.58 (dd, J=8.6, 5.6Hz, 2H), 7.40 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.21-7.13 (m, 3H), 7.09 (dd, J=8.2, 1.6Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.63 (q, J=5.5Hz, 1H), 4.51-4.34 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.58 (d, J=6.3Hz, 3H)。

[1518] 在步骤1中使用EtSO₂Cl替代2,2,2-三氟乙磺酰氯, 类似地制备以下化合物:

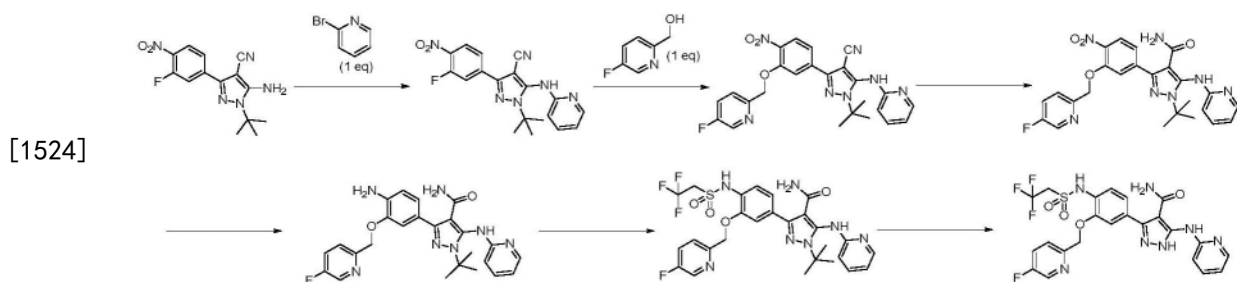
[1519] 化合物317



[1521] (S)-3-(4-(乙基磺酰胺基)-3-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-5-((5-甲基异噁唑-3-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1522] LCMS (方法A): 3.50min; [M+H]⁺ 529.2。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 12.71 (s, 1H), 9.16 (d, J=19.4Hz, 2H), 7.70-7.54 (m, 2H), 7.49-7.33 (m, 1H), 7.21-7.12 (m, 3H), 7.07 (dd, J=8.2, 1.8Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.63 (d, J=6.5Hz, 1H), 3.11 (q, J=7.3Hz, 2H), 2.35 (d, J=0.9Hz, 3H), 1.60 (d, J=6.2Hz, 3H), 1.26 (t, J=7.3Hz, 3H)。

[1523] 化合物240



[1525] 步骤1: 1-叔丁基-3-(3-氟-4-硝基苯基)-5-[(吡啶-2-基)氨基]-1H-吡唑-4-甲腈

[1526] 将5-氨基-1-叔丁基-3-(3-氟-4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-甲腈(5.0g, 16.4mmol)、2-溴吡啶(2.59g, 16.4mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1.50g, 1.64mmol)、Xantphos(1.89g, 3.28mmol)、 Cs_2CO_3 (15.9g, 49.1mmol)和1,4-二噁烷(40mL)的混合物在100℃下搅拌16h。将反应混合物浓缩并将残留物用 H_2O (60mL)稀释,并且然后用EtOAc(3x 30mL)萃取。将合并的有机层洗涤(盐水),干燥(Na_2SO_4),并在减压下浓缩。将粗残留物通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc, 10:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(760mg, 12%)。LCMS(方法D): 3.70min; m/z : 381.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1527] 步骤2: 1-叔丁基-3-{3-[(5-氟吡啶-2-基)甲氧基]-4-硝基苯基}-5-[(吡啶-2-基)氨基]-1H-吡唑-4-甲腈

[1528] 在0℃下向(5-氟吡啶-2-基)甲醇(183mg, 1.44mmol)和THF(20mL)的混合物中添加NaH(172mg, 7.19mmol)。在15min之后,添加1-叔丁基-3-(3-氟-4-硝基苯基)-5-[(吡啶-2-基)氨基]-1H-吡唑-4-甲腈(550mg, 1.44mmol),并将混合物在RT下搅拌16h。将混合物浓缩,并将残留物用 H_2O (30mL)稀释,并且然后用EtOAc(3x 30mL)萃取。将合并的有机层洗涤(盐水),干燥(Na_2SO_4),并在减压下浓缩。将粗残留物通过硅胶柱色谱法(DCM:MeOH, 10:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(600mg, 85%)。LCMS(方法D): 3.90min; m/z : 488.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1529] 步骤3: 1-叔丁基-3-{3-[(5-氟吡啶-2-基)甲氧基]-4-硝基苯基}-5-[(吡啶-2-基)氨基]-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1530] 将1-叔丁基-3-{3-[(5-氟吡啶-2-基)甲氧基]-4-硝基苯基}-5-[(吡啶-2-基)氨基]-1H-吡唑-4-甲腈(600mg, 1.23mmol)、加法尔-帕金斯催化剂(52.5mg, 123 μmol)和80% 1,4-二噁烷水溶液(16mL)的混合物在100℃下搅拌16h。将反应混合物浓缩并将残留物用 H_2O (30mL)稀释,并且然后用EtOAc(3x 30mL)萃取。将合并的有机层洗涤(盐水),干燥(Na_2SO_4),并在减压下浓缩。将粗残留物通过硅胶柱色谱法(DCM:MeOH, 20:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(550mg, 72%)。LCMS(方法D): 3.90min; m/z : 506.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1531] 步骤4: 3-{4-氨基-3-[(5-氟吡啶-2-基)甲氧基]苯基}-1-叔丁基-5-[(吡啶-2-基)氨基]-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1532] 将1-叔丁基-3-{3-[(5-氟吡啶-2-基)甲氧基]-4-硝基苯基}-5-[(吡啶-2-基)氨基]-1H-吡唑-4-甲酰胺(280mg, 553 μmol)、Zn粉(180mg, 2.76mmol)、饱和 NH_4Cl (2mL)和MeOH(10mL)的混合物在60℃下搅拌1h。将反应混合物过滤并且将滤液在减压下浓缩。将残留物用 H_2O (30mL)稀释,并且然后用EtOAc(3x 30mL)萃取。将合并的有机层洗涤(盐水),干燥(Na_2SO_4),并浓缩。将残留物通过硅胶柱色谱法(DCM:MeOH, 20:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(178mg, 67%)。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 8.56(d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 8.21(s, 1H), 8.05-8.03(m, 1H), 7.78-7.75(m, 2H), 7.53(m, 1H), 7.33(d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 7.14(dd, $J=8.1, 2.7\text{Hz}$, 1H), 7.09(br s, 1H), 6.82(br s, 1H), 6.72-6.69(m, 1H), 6.66(d, $J=8.1\text{Hz}$,

1H), 6.50 (d, J=8.3Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.96 (br s, 2H), 1.52 (s, 9H)。

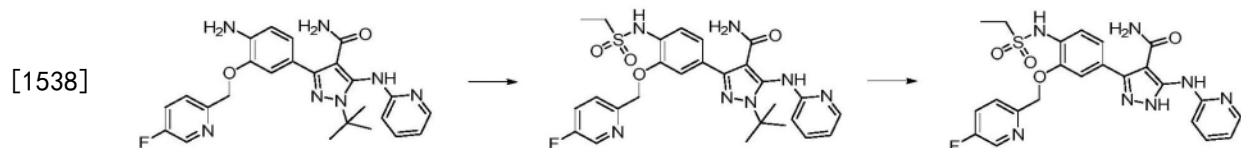
[1533] 步骤5: 1-叔丁基-3-{3-[(5-氟吡啶-2-基)甲氧基]-4-(2,2,2-三氟乙磺酰胺基)苯基}-5-[(吡啶-2-基)氨基]-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1534] 将3-{4-氨基-3-[(5-氟吡啶-2-基)甲氧基]苯基}-1-叔丁基-5-[(吡啶-2-基)氨基]-1H-吡唑-4-甲酰胺 (200mg, 420 μ mol) 和2,2,2-三氟乙磺酰氯 (115mg, 630 μ mol) 于DCM:吡啶 (1:1, 8mL) 中的溶液在RT下搅拌16h。将反应混合物浓缩并将残留物用H₂O (30mL) 稀释, 并且然后用EtOAc (3x 30mL) 萃取。将合并的有机层洗涤 (盐水), 干燥 (Na₂SO₄), 浓缩, 并将粗残留物通过硅胶柱色谱法 (DCM:MeOH, 20:1) 纯化, 以得到呈黄色固体的标题产物 (39mg, 14%)。LCMS (方法D): 4.77min; m/z: 622.1 [M+H]⁺。

[1535] 步骤6: 3-{3-[(5-氟吡啶-2-基)甲氧基]-4-(2,2,2-三氟乙磺酰胺基)苯基}-5-[(吡啶-2-基)氨基]-1H-吡唑-4-甲酰胺 (化合物240)

[1536] 将1-叔丁基-3-{3-[(5-氟吡啶-2-基)甲氧基]-4-(2,2,2-三氟乙磺酰胺基)苯基}-5-[(吡啶-2-基)氨基]-1H-吡唑-4-甲酰胺 (100mg, 160 μ mol) 于DCM:TFA (1:1 4mL) 中的溶液在RT下搅拌16h, 并且然后在减压下浓缩。用NH₄OH将残留物中和至pH为7-8, 然后用H₂O (20mL) 稀释并用DCM (3x 30mL) 萃取。将合并的有机层洗涤 (盐水), 干燥 (Na₂SO₄), 并且然后浓缩, 以得到呈黄色固体的标题化合物 (45mg, 49%)。LCMS (方法A): 3.00min; m/z: 566.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 12.84 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.97 (d, J=6.4Hz, 1H), 7.84-7.78 (m, 2H), 7.70 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.45-7.37 (m, 2H), 7.19 (d, J=8.0Hz, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.42 (s, 1H)。

[1537] 化合物241



[1539] 步骤1: 1-叔丁基-3-{4-乙磺酰胺基-3-[(5-氟吡啶-2-基)甲氧基]苯基}-5-[(吡啶-2-基)氨基]-1H-吡唑-4-甲酰胺

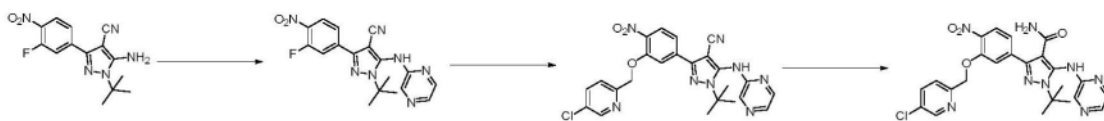
[1540] 将3-{4-氨基-3-[(5-氟吡啶-2-基)甲氧基]苯基}-1-叔丁基-5-[(吡啶-2-基)氨基]-1H-吡唑-4-甲酰胺 (170mg, 357 μ mol) 和EtSO₂Cl (68.7mg, 535 μ mol) 于DCM:吡啶 (1:110mL) 中的溶液在RT下搅拌16h。将反应混合物用H₂O (100mL) 稀释并用EtOAc (3x 50mL) 萃取。将合并的有机层干燥 (Na₂SO₄), 浓缩, 并将粗残留物通过prep-TLC (DCM:MeOH, 10:1) 纯化, 以得到呈黄色固体的标题产物 (70mg, 34%)。LCMS (方法D): 4.05min; m/z: 568.1 [M+H]⁺。

[1541] 步骤2: 3-{4-乙磺酰胺基-3-[(5-氟吡啶-2-基)甲氧基]苯基}-5-[(吡啶-2-基)氨基]-1H-吡唑-4-甲酰胺 (化合物241)

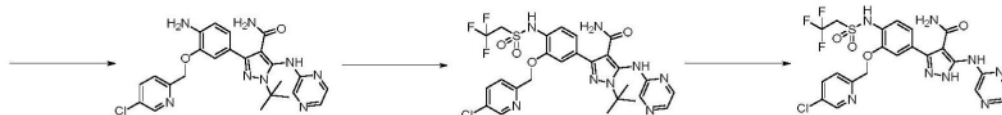
[1542] 将1-叔丁基-3-{4-乙磺酰胺基-3-[(5-氟吡啶-2-基)甲氧基]苯基}-5-[(吡啶-2-基)氨基]-1H-吡唑-4-甲酰胺 (70mg, 123 μ mol) 于DCM:TFA (1:1, 10mL) 中的溶液在RT下搅拌16h。用饱和Na₂CO₃将反应混合物中和至pH为7-8, 并且然后用DCM (2x 50mL) 萃取。将合并的有机层干燥 (Na₂SO₄), 浓缩, 并将粗残留物通过prep-TLC (DCM:MeOH, 20:1) 纯化, 以得到呈白色固体的标题化合物 (17.9mg, 28%)。LCMS (方法A): 2.71min; m/z: 512.2 [M+H]⁺。¹H NMR

(400MHz, DMSO- d_6): 12.83 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.07 (m, 2H), 7.83 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 7.72 (t, $J=16.0$ Hz, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 6.83 (m, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.08 (q, $J=22.0$ Hz, 2H), 1.18 (t, $J=14.8$ Hz, 3H)。

[1543] 化合物262



[1544]



[1545] 步骤1: 1-叔丁基-3-(3-(3-氟-4-硝基苯基)-5-[(吡嗪-2-基)氨基]-1H-吡唑-4-甲腈

[1546] 将5-氨基-1-(叔丁基)-3-(3-(3-氟-4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-甲腈 (10.0g, 23.4mmol)、2-溴吡嗪 (3.72g, 23.4mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1.07g, 1.17mmol)、Xantphos (1.35g, 2.34mmol)、 Cs_2CO_3 (22.8g, 70.2mmol) 和1,4-二噁烷 (500mL) 中的混合物在100℃下搅拌。在16h之后, 将反应混合物浓缩, 并将粗残留物通过硅胶柱色谱法 (PE:EtOAc, 10:1) 纯化, 以得到呈黄色固体的标题产物 (5.10g, 43%)。LCMS (方法D): 5.60min; m/z : 382.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1547] 步骤2: 1-叔丁基-3-{3-[(5-氯吡啶-2-基)甲氧基]-4-硝基苯基}-5-[(吡嗪-2-基)氨基]-1H-吡唑-4-甲腈

[1548] 在0℃下向 (5-氯吡啶-2-基) 甲醇 (383mg, 2.67mmol) 于THF (20mL) 中的溶液中添加 NaH (313mg, 7.86mmol)。在1h之后, 添加1-叔丁基-3-(3-(3-氟-4-硝基苯基)-5-[(吡嗪-2-基)氨基]-1H-吡唑-4-甲腈 (1.0g, 2.62mmol), 并将混合物在RT下搅拌16h。将反应混合物浓缩并将残留物用 H_2O (50mL) 稀释, 并且然后用EtOAc (3x 30mL) 萃取。将合并的有机层洗涤 (盐水), 干燥 (Na_2SO_4), 并且然后在减压下浓缩。将粗残留物通过硅胶柱色谱法 (PE:EtOAc, 4:1) 纯化, 以得到呈黄色固体的标题产物 (720mg, 54%)。LCMS (方法D): 5.79min; m/z : 505.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1549] 步骤3: 1-叔丁基-3-{3-[(5-氯吡啶-2-基)甲氧基]-4-硝基苯基}-5-[(吡嗪-2-基)氨基]-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1550] 将1-叔丁基-3-{3-[(5-氯吡啶-2-基)甲氧基]-4-硝基苯基}-5-[(吡嗪-2-基)氨基]-1H-吡唑-4-甲腈 (720mg, 1.42mmol) 和加法尔-帕金斯催化剂 (72mg, 168 μmol) 于50% 1,4-二噁烷水溶液 (10mL) 中的溶液在100℃下在 N_2 下搅拌16h。将反应混合物浓缩, 用 H_2O (20mL) 稀释, 并且然后用EtOAc (3x 20mL) 萃取。将合并的有机层洗涤 (盐水), 干燥 (Na_2SO_4), 并浓缩, 以得到呈红色固体的标题产物 (680mg, 91%)。LCMS (方法D): 4.75min; m/z : 523.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1551] 步骤4: 3-(4-氨基-3-((5-氯吡啶-2-基)甲氧基)苯基)-1-(叔丁基)-5-(吡嗪-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1552] 将1-叔丁基-3-{3-[(5-氯吡啶-2-基)甲氧基]-4-硝基苯基}-5-[(吡嗪-2-基)氨基]-1H-吡唑-4-甲酰胺 (680mg, 1.30mmol)、Zn粉 (424mg, 6.50mmol)、饱和 NH_4Cl (3mL) 和 MeOH (12mL) 的混合物在60℃下搅拌30min。将反应混合物过滤并且将滤液浓缩, 并且然后通

过prep-TLC(PE:EtOAc,3:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(70.0mg,11%)。LCMS(方法D):3.77min;m/z:493.7[M+H]⁺。

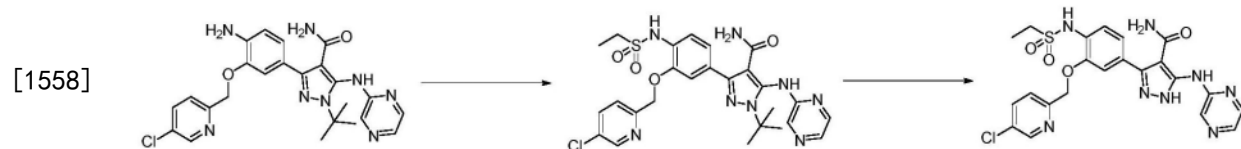
[1553] 步骤5:1-叔丁基-3-{3-[(5-氯吡啶-2-基)甲氧基]-4-(2,2,2-三氟乙烷-磺酰胺基)苯基}-5-[(吡嗪-2-基)氨基]-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1554] 将3-(4-氨基-3-((5-氯吡啶-2-基)甲氧基)苯基)-1-(叔丁基)-5-(吡嗪-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(70mg,141μmol)、2,2,2-三氟乙烷-1-磺酰氯(51.4mg,282μmol)和DCM:吡啶(1:1,2mL)中的混合物在RT下搅拌。在16h之后,将混合物浓缩,并将粗残留物通过prep-TLC(DCM:MeOH,15:1)纯化,以得到呈白色固体的标题产物(53.0mg,59%)。LCMS(方法D):4.64min;m/z:639.0[M+H]⁺。

[1555] 步骤6:3-{3-[(5-氯吡啶-2-基)甲氧基]-4-(2,2,2-三氟乙烷-磺酰胺基)苯基}-5-[(吡嗪-2-基)氨基]-1H-吡唑-4-甲酰胺(化合物262)

[1556] 将1-叔丁基-3-{3-[(5-氯吡啶-2-基)甲氧基]-4-(2,2,2-三氟乙磺酰胺基)苯基}-5-[(吡嗪-2-基)氨基]-1H-吡唑-4-甲酰胺(50mg,78.2μmol)于DCM:TFA(1:1,2mL)中的溶液在RT下搅拌。在16h之后,将反应混合物浓缩并用饱和Na₂CO₃将残留物中和至pH为7-8。将所得沉淀物通过过滤收集,并且然后通过prep-TLC(DCM:MeOH,10:1)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(11.2mg,24%)。LCMS(方法A):3.37min;m/z:583.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):13.04(s,1H),10.07(br s,1H),9.65(s,1H),9.25(s,1H),8.62(d,J=2.4Hz,1H),8.23-8.22(m,1H),8.11(d,J=2.8Hz,1H),8.03(dd,J=8.4,2.4Hz,1H),7.77(d,J=8.4Hz,1H),7.47-7.42(m,2H),7.23(dd,J=8.0,1.6Hz,1H),6.28(br s,1H),5.30(s,2H),4.46(q,J=9.6Hz,2H)。

[1557] 化合物242



[1559] 步骤1:1-叔丁基-3-{3-[(5-氯吡啶-2-基)甲氧基]-4-乙磺酰胺基苯基}-5-[(吡嗪-2-基)氨基]-1H-吡唑-4-甲酰胺

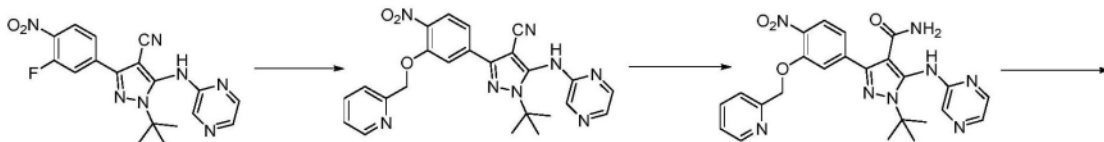
[1560] 将3-(4-氨基-3-((5-氯吡啶-2-基)甲氧基)苯基)-1-(叔丁基)-5-(吡嗪-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(42.9mg,87μmol)和EtSO₂Cl(14.3mg,112μmol)于DCM:吡啶(2:1,3mL)中的混合物在RT下搅拌。在16h之后,将反应混合物浓缩,并将粗残留物通过prep-TLC(DCM:MeOH,20:1)纯化,以得到呈白色固体的标题产物(30.0mg,59%)。LCMS(方法D):4.18min;m/z:585.0[M+H]⁺。

[1561] 步骤2:3-{3-[(5-氯吡啶-2-基)甲氧基]-4-乙磺酰胺基苯基}-5-[(吡嗪-2-基)氨基]-1H-吡唑-4-甲酰胺(化合物242)

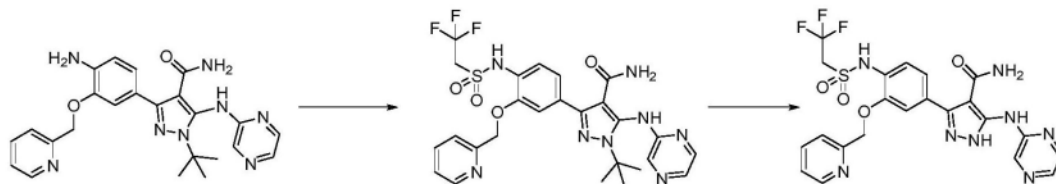
[1562] 将1-叔丁基-3-{3-[(5-氯吡啶-2-基)甲氧基]-4-乙磺酰胺基苯基}-5-[(吡嗪-2-基)氨基]-1H-吡唑-4-甲酰胺(30mg,51.2μmol)于DCM:TFA(1:1,2mL)中的溶液在RT下搅拌16h。将反应混合物浓缩并用饱和Na₂CO₃将残留物中和至pH为7-8。将所得沉淀物通过过滤收集,并且然后通过prep-TLC(DCM:MeOH,15:1)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(6.90mg,25%)。LCMS(方法A):3.14min;m/z:529.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):13.01

(s, 1H), 9.64 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.64 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.22-8.21 (m, 1H), 8.11 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.04 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.83 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.48 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.42 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.22 (dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 6.27 (br. s, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.10 (q, J=7.2Hz, 2H), 1.20 (t, J=7.6Hz, 3H)。

[1563] 化合物227



[1564]



[1565] 步骤1: 1-叔丁基-3-{4-硝基-3-[(吡啶-2-基)甲氧基]苯基}-5-[(吡嗪-2-基)氨基]-1H-吡唑-4-甲腈

[1566] 在0℃下向(吡啶-2-基)甲醇(285mg, 2.62mmol)于THF(30mL)中的溶液中添加NaH(314mg, 13.1mmol)。在15min之后,添加1-叔丁基-3-(3-氟-4-硝基苯基)-5-[(吡嗪-2-基)氨基]-1H-吡唑-4-甲腈(1.0g, 2.62mmol),并将混合物在RT下搅拌16h。将反应混合物浓缩并将残留物用H₂O(200mL)稀释,并且然后用EtOAc(3x 80mL)萃取。将合并的有机层干燥(Na₂SO₄),并在减压下浓缩,以得到呈棕色固体的标题产物(1.0g, 81%)。LCMS(方法D): 4.53min; m/z: 471.1 [M+H]⁺。

[1567] 步骤2: 1-叔丁基-3-{4-硝基-3-[(吡啶-2-基)甲氧基]苯基}-5-[(吡嗪-2-基)氨基]-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1568] 将1-叔丁基-3-{4-硝基-3-[(吡啶-2-基)甲氧基]苯基}-5-[(吡嗪-2-基)氨基]-1H-吡唑-4-甲腈(1.5g, 3.18mmol)、加法尔-帕金斯催化剂(400mg, 0.93mmol)和80% 1,4-二噁烷水溶液(50mL)的混合物在100℃下在N₂下搅拌16h。将反应混合物浓缩并将残留物用H₂O(50mL)稀释,并且然后用EtOAc(3x 50mL)萃取。将合并的有机层洗涤(盐水),干燥(Na₂SO₄),并在减压下浓缩,以得到呈棕色固体的标题产物(1.0g, 65%)。LCMS(方法A): 3.28min; m/z: 489.2 [M+H]⁺。

[1569] 步骤3: 3-{4-氨基-3-[(吡啶-2-基)甲氧基]苯基}-1-叔丁基-5-[(吡嗪-2-基)氨基]-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1570] 将1-叔丁基-3-{4-硝基-3-[(吡啶-2-基)甲氧基]苯基}-5-[(吡嗪-2-基)氨基]-1H-吡唑-4-甲酰胺(1.3g, 2.66mmol)、Zn粉(863mg, 13.2mmol)、饱和NH₄Cl(5mL)和MeOH(15mL)的混合物在60℃下搅拌。在2h之后,将反应混合物过滤并且将滤液在减压下浓缩。将残留物用H₂O(50mL)稀释,并且然后用EtOAc(3x 50mL)萃取。将合并的有机层洗涤(盐水),干燥(Na₂SO₄),浓缩,并且然后通过硅胶柱色谱法(DCM:MeOH, 10:1)纯化,以得到呈棕色固体的标题产物(480mg, 40%)。LCMS(方法A): 2.49min; m/z: 459.2 [M+H]⁺。

[1571] 步骤4: 1-叔丁基-5-[(吡嗪-2-基)氨基]-3-{3-[(吡啶-2-基)甲氧基]-4-(2,2,2-

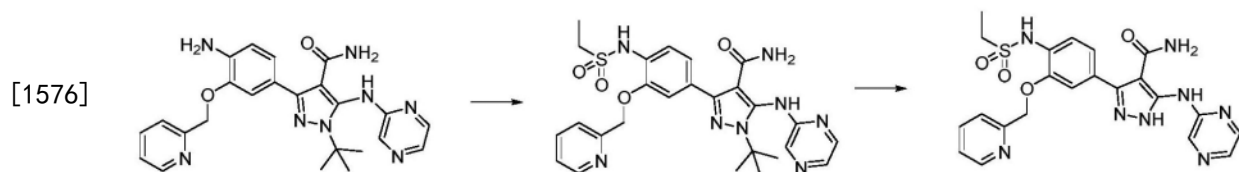
三氟乙磺酰胺基) 苯基}-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1572] 向3-{4-氨基-3-[(吡啶-2-基)甲氧基]苯基}-1-叔丁基-5-[(吡嗪-2-基)氨基]-1H-吡唑-4-甲酰胺(150mg, 327 μ mol)于DCM:吡啶(3:1, 8mL)中的溶液中添加2,2,2-三氟乙烷-1-磺酰氯(89.5mg, 0.49mmol)。在RT下搅拌16h之后,将反应混合物在减压下浓缩。将粗残留物通过prep-TLC(DCM:MeOH, 10:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(40mg, 20%)。LCMS(方法A):3.26min;m/z:605.2[M+H]⁺。

[1573] 步骤5:5-[(吡嗪-2-基)氨基]-3-{3-[(吡啶-2-基)甲氧基]-4-(2,2,2-三氟乙磺酰胺基)苯基}-1H-吡唑-4-甲酰胺(化合物227)

[1574] 将1-叔丁基-5-[(吡嗪-2-基)氨基]-3-{3-[(吡啶-2-基)甲氧基]-4-(2,2,2-三氟乙磺酰胺基)苯基}-1H-吡唑-4-甲酰胺(28mg, 46.3 μ mol)于DCM:TFA(1:1, 2mL)中的溶液在RT下搅拌16h。将反应混合物浓缩并用饱和Na₂CO₃将残留物中和至pH为7-8,并且然后在减压下浓缩。将残留物在MeOH(20mL)中成为浆料,过滤并且将滤液浓缩,然后通过prep-TLC(DCM:MeOH, 15:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(20mg, 78%)。LCMS(方法A):3.03min;m/z:549.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, MeOD-d₄):13.06(s, 1H), 9.64(s, 1H), 9.24(s, 1H), 8.56(s, 1H), 8.22(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.87(t, J=8.4Hz, 1H), 7.68(d, J=8.0Hz, 1H), 7.41-7.21(m, 7H), 5.30(s, 2H), 4.47(q, J=9.6Hz, 2H), 1.15(t, J=7.6Hz, 3H)。

[1575] 化合物261



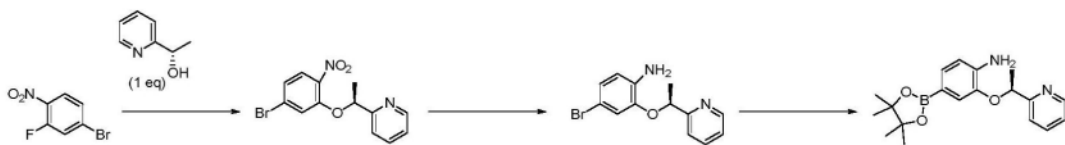
[1577] 步骤1:1-叔丁基-3-{4-乙磺酰胺基-3-[(吡啶-2-基)甲氧基]苯基}-5-[(吡嗪-2-基)氨基]-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1578] 向3-{4-氨基-3-[(吡啶-2-基)甲氧基]苯基}-1-叔丁基-5-[(吡嗪-2-基)氨基]-1H-吡唑-4-甲酰胺(100mg, 0.21mmol)于DCM:吡啶(1:1, 2mL)中的溶液中添加EtSO₂Cl(33.6mg, 0.26mmol)。将反应混合物在RT下搅拌16h然后在减压下浓缩。将粗残留物通过prep-TLC(DCM:MeOH, 10:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(30mg, 25%)。LCMS(方法A):2.97min;m/z:551.2[M+H]⁺。

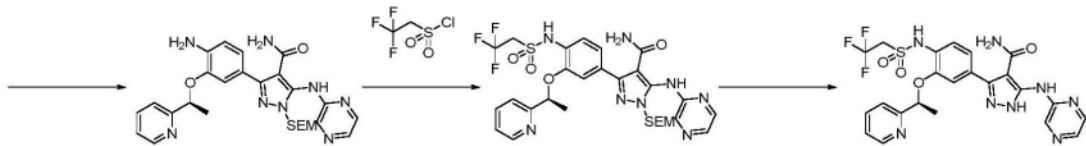
[1579] 步骤2:3-{4-乙磺酰胺基-3-[(吡啶-2-基)甲氧基]苯基}-5-[(吡嗪-2-基)氨基]-1H-吡唑-4-甲酰胺(化合物261)

[1580] 将1-叔丁基-3-{4-乙磺酰胺基-3-[(吡啶-2-基)甲氧基]苯基}-5-[(吡嗪-2-基)氨基]-1H-吡唑-4-甲酰胺(30mg, 54.4 μ mol)于DCM:TFA(1:1, 2mL)中的溶液在RT下搅拌。在16h之后,将混合物浓缩,并用Na₂CO₃水溶液将残留物中和至pH为7-8。将混合物用H₂O(30mL)稀释,并将所得沉淀物通过过滤收集,并通过prep-TLC(DCM:MeOH, 10:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(10mg, 37%)。LCMS(方法A):2.66min;m/z:495.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, MeOD-d₄):13.06(s, 1H), 9.64(s, 1H), 9.25(s, 1H), 8.59(d, J=4.0Hz, 1H), 8.22(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.88(t, J=6.8Hz, 1H), 7.72(d, J=8.0Hz, 1H), 7.48-7.37(m, 3H), 7.22(d, J=8.0Hz, 1H), 6.28(s, 1H), 5.29(s, 2H), 3.10(q, J=7.2Hz, 2H), 1.19(t, J=7.2Hz, 3H)。

[1581] 化合物267



[1582]



[1583] 步骤1:2-[(1S)-1-(5-溴-2-硝基苯氧基)乙基]吡啶

[1584] 在0℃下向(1S)-1-(吡啶-2-基)乙-1-醇(1.0g,8.18mmol)于THF(20mL)中的混合物添加NaH(981mg,40.9mmol)。在15min之后,添加4-溴-2-氟-1-硝基苯(1.8g,8.18mmol)并将混合物在RT下搅拌。在16h之后,将反应混合物用H₂O(30mL)稀释并用EtOAc(3x 30mL)萃取。将合并的有机层洗涤(盐水),干燥(Na₂SO₄),并且然后在减压下浓缩。将粗残留物通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc,20:1)纯化,以得到呈黄色液体的标题产物(1.25g,50%)。LCMS(方法D):5.01min;m/z:322.8[M+H]⁺。

[1585] 步骤2:4-溴-2-[(1S)-1-(吡啶-2-基)乙氧基]苯胺

[1586] 将2-[(1S)-1-(5-溴-2-硝基苯氧基)乙基]吡啶(2.20g,6.80mmol)、Zn粉(2.21g,33.9mmol)、饱和NH₄Cl(10mL)和MeOH(30mL)的混合物在60℃下搅拌1h。将反应混合物过滤并且将滤液浓缩,用H₂O(30mL)稀释,并且然后用EtOAc(3x 30mL)萃取。将合并的有机层洗涤(盐水),干燥(Na₂SO₄),并在减压下浓缩。将粗残留物通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc,3:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(880mg,75%)。LCMS(方法D):3.90min;m/z:294.9[M+H]⁺。

[1587] 步骤3:2-[(1S)-1-(吡啶-2-基)乙氧基]-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯胺

[1588] 将4-溴-2-[(1S)-1-(吡啶-2-基)乙氧基]苯胺(1.17g,3.99mmol)、B₂pin₂(1.21g,4.78mmol)、Pd(dppf)Cl₂(325mg,399μmol)、KOAc(1.16g,11.9mmol)和1,4-二噁烷(16mL)中的混合物在100℃下搅拌。在16h之后,将混合物浓缩,并将残留物用H₂O(30mL)稀释并用EtOAc(3x 30mL)萃取。将合并的有机物洗涤(盐水),干燥(Na₂SO₄),并在减压下浓缩。将粗残留物通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc,2:1)纯化,以得到呈黄色液体的标题产物(600mg,74%)。LCMS(方法A):3.50min;m/z:341.2[M+H]⁺。

[1589] 步骤4:3-{4-氨基-3-[(1S)-1-(吡啶-2-基)乙氧基]苯基}-5-[(吡嗪-2-基)氨基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1590] 将2-[(1S)-1-(吡啶-2-基)乙氧基]-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯胺(680mg,1.99mmol)、3-溴-5-[(吡嗪-2-基)氨基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-甲酰胺(822mg,1.99mmol)、Pd(dppf)Cl₂(162mg,199μmol)、Na₂CO₃(740mg,5.97mmol)和80%1,4-二噁烷水溶液(10mL)的混合物在100℃下搅拌。在16h之后,将反应混合物浓缩,用H₂O(30mL)稀释并用EtOAc(3x 30mL)萃取。将合并的有机层洗涤(盐水),干燥(Na₂SO₄),并在减压下浓缩。将粗残留物通过硅胶柱色谱法(DCM:MeOH,20:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(330mg,30%)。LCMS(方法A):3.18min;m/z:547.3[M+H]⁺。

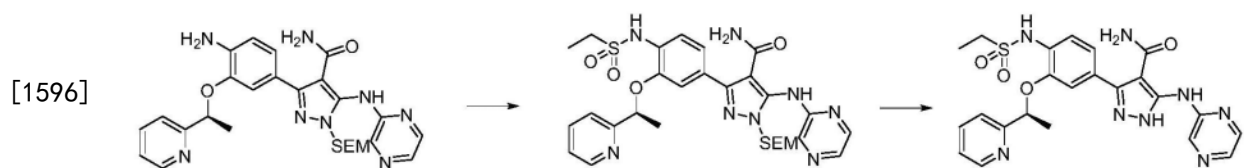
[1591] 步骤5: 5-[(吡嗪-2-基) 氨基]-3-{3-[(1S)-1-(吡啶-2-基) 乙氧基]-4-(2,2,2-三氟乙磺酰胺基) 苯基}-1-[[2-(三甲基甲硅烷基) 乙氧基] 甲基]-1H-吡啶-4-甲酰胺

[1592] 将3-{4-氨基-3-[(1S)-1-(吡啶-2-基) 乙氧基] 苯基}-5-[(吡嗪-2-基) 氨基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基) 乙氧基] 甲基]-1H-吡啶-4-甲酰胺 (330mg, 603 μ mol) 和2,2,2-三氟乙烷-1-磺酰氯 (165mg, 904 μ mol) 于DCM:吡啶 (1:1, 8mL) 中的溶液在RT下搅拌16h。将反应混合物浓缩, 用H₂O (30mL) 稀释并用EtOAc (3x 30mL) 萃取。将合并的有机层洗涤 (盐水), 干燥 (Na₂SO₄), 并在减压下浓缩。将粗残留物通过硅胶柱色谱法 (DCM:MeOH, 20:1) 纯化, 以得到呈黄色固体的标题产物 (180mg, 43%)。LCMS (方法A): 3.79min; m/z: [M+H]⁺。

[1593] 步骤6: 5-[(吡嗪-2-基) 氨基]-3-{3-[(1S)-1-(吡啶-2-基) 乙氧基]-4-(2,2,2-三氟乙磺酰胺基) 苯基}-1H-吡啶-4-甲酰胺 (化合物267)

[1594] 将5-[(吡嗪-2-基) 氨基]-3-{3-[(1S)-1-(吡啶-2-基) 乙氧基]-4-(2,2,2-三氟乙磺酰胺基) 苯基}-1-[[2-(三甲基甲硅烷基) 乙氧基] 甲基]-1H-吡啶-4-甲酰胺 (180mg, 259 μ mol) 于DCM:TFA (4:1, 20mL) 中的溶液搅拌5min。用NH₄OH将反应混合物中和至pH为7-8, 并且然后用DCM (3x 30mL) 萃取。将合并的有机层洗涤 (盐水), 干燥 (Na₂SO₄), 并浓缩, 以得到呈黄色固体的标题化合物 (50mg 34%)。LCMS (方法A): 3.20min; m/z: 563.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 12.98 (s, 1H), 10.16 (br s, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.11 (d, J=2.8Hz, 1H), 7.82 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.61 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.36-7.31 (m, 1H), 7.20-7.13 (m, 2H), 6.12 (br s, 1H), 5.62 (q, J=6.4Hz, 1H), 4.63 (q, J=10.0Hz, 2H), 4.63 (d, J=6.4Hz, 3H)。

[1595] 化合物230



[1597] 步骤1: 3-{4-乙磺酰胺基-3-[(1S)-1-(吡啶-2-基) 乙氧基] 苯基}-5-[(吡嗪-2-基) 氨基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基) 乙氧基] 甲基]-1H-吡啶-4-甲酰胺

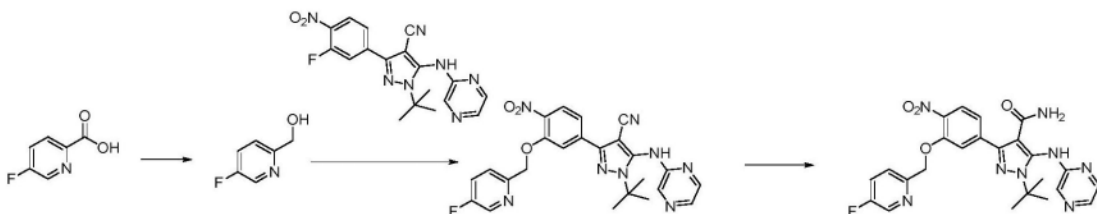
[1598] 将3-{4-氨基-3-[(1S)-1-(吡啶-2-基) 乙氧基] 苯基}-5-[(吡嗪-2-基) 氨基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基) 乙氧基] 甲基]-1H-吡啶-4-甲酰胺 (100mg, 182 μ mol) 和EtSO₂Cl (35.0mg, 273 μ mol) 于DCM:吡啶 (1:1, 10mL) 中的溶液在RT下搅拌16h。将反应混合物浓缩, 用H₂O (30mL) 稀释并用EtOAc (3x 30mL) 萃取。将合并的有机层洗涤 (盐水), 干燥 (Na₂SO₄), 并在减压下浓缩。将粗残留物通过硅胶柱色谱法 (DCM:MeOH, 20:1) 纯化, 以得到呈黄色固体的标题产物 (65mg, 56%)。LCMS (方法A): 3.57min; m/z: 639.3 [M+H]⁺。

[1599] 步骤2: 3-{4-乙磺酰胺基-3-[(1S)-1-(吡啶-2-基) 乙氧基] 苯基}-5-[(吡嗪-2-基) 氨基]-1H-吡啶-4-甲酰胺 (化合物230)

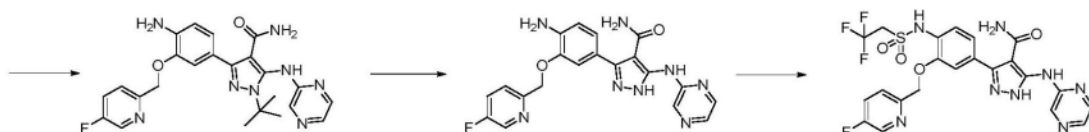
[1600] 3-{4-乙磺酰胺基-3-[(1S)-1-(吡啶-2-基) 乙氧基] 苯基}-5-[(吡嗪-2-基) 氨基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基) 乙氧基] 甲基]-1H-吡啶-4-甲酰胺 (100mg, 156 μ mol) 于DCM:TFA (10:1, 10mL) 中的溶液在RT下搅拌。在16h之后, 用饱和Na₂CO₃将反应混合物中和至pH为7-8。将所得沉淀物通过过滤收集, 并且然后通过prep-TLC (DCM:MeOH, 12:1) 纯化, 以得到呈黄色固体的标题化合物 (50mg, 63%)。LCMS (方法A): 2.85min; m/z: 509.2 [M+H]⁺。¹H NMR

(400MHz, DMSO- d_6) : 12.96 (s, 1H) , 9.59 (s, 1H) , 9.22 (s, 1H) , 8.53 (d, $J=4.4$ Hz, 1H) , 8.21 (s, 1H) , 8.10 (s, 2H) , 7.81 (t, $J=8.4$ Hz, 1H) , 7.62 (d, $J=7.6$ Hz, 1H) , 7.46 (d, $J=8.4$ Hz, 1H) , 7.32 (t, $J=4.8$ Hz, 1H) , 7.14 (d, $J=8.4$ Hz, 2H) , 6.11 (s, 1H) , 5.56 (s, 1H) , 3.18-3.12 (m, 2H) , 1.66 (d, $J=6.4$ Hz, 3H) 。

[1601] 化合物231



[1602]



[1603] 步骤1: (5-氟吡啶-2-基) 甲醇

[1604] 在0℃下向5-氟吡啶-2-甲酸 (5.0g, 35.4mmol) 于THF (200mL) 中的溶液中添加 $BH_3 \cdot DMS$ (10.7g, 141mmol) 并将所得溶液在60℃下搅拌。在3h之后, 将溶液冷却至0℃, 用MeOH (10mL) 猝灭, 并且然后加热回流1h。将反应混合物浓缩并将残留物用 H_2O (200mL) 稀释, 并且然后用EtOAc (3x 100mL) 萃取。将合并的有机层干燥 (Na_2SO_4), 浓缩, 并将粗残留物通过硅胶柱色谱法 (DCM:MeOH, 10:1) 纯化, 以得到呈黄色油的标题产物 (2.6g, 58%)。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) : 8.46 (d, $J=2.9$ Hz, 1H) , 7.71 (td, $J=8.8, 2.9$ Hz, 1H) , 7.52 (ddd, $J=8.7, 4.6, 0.5$ Hz, 1H) , 4.54 (s, 2H) 。

[1605] 步骤2: 1-叔丁基-3-{3-[(5-氟吡啶-2-基) 甲氧基]-4-硝基苯基}-5-[(吡嗪-2-基) 氨基]-1H-吡唑-4-甲腈

[1606] 在0℃下向 (5-氟吡啶-2-基) 甲醇 (200mg, 1.57mmol) 于THF (15mL) 中的混合物添加 NaH (37.6mg, 1.57mmol)。在15min之后, 添加1-叔丁基-3-(3-氟-4-硝基苯基)-5-[(吡嗪-2-基) 氨基]-1H-吡唑-4-甲腈 (598mg, 1.57mmol), 并将混合物在RT下搅拌16h。将反应混合物用 H_2O (100mL) 猝灭, 并且然后用EtOAc (2x 50mL) 萃取。将合并的有机层干燥 (Na_2SO_4), 浓缩, 并将粗残留物通过硅胶柱色谱法 (PE/EtOAc, 3:1) 纯化, 以得到呈黄色固体的标题产物 (300mg, 39%)。LCMS (方法D) : 4.31min; m/z : 489.1 $[M+H]^+$ 。

[1607] 步骤3: 1-叔丁基-3-{3-[(5-氟吡啶-2-基) 甲氧基]-4-硝基苯基}-5-[(吡嗪-2-基) 氨基]-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1608] 将1-叔丁基-3-{3-[(5-氟吡啶-2-基) 甲氧基]-4-硝基苯基}-5-[(吡嗪-2-基) 氨基]-1H-吡唑-4-甲腈 (800mg, 1.63mmol)、加法尔-帕金斯催化剂 (696mg, 1.63mmol) 和80% 1,4-二噁烷水溶液 (25mL) 中的混合物在100℃下搅拌。在16h之后, 将反应混合物用 H_2O (100mL) 稀释, 并且然后用EtOAc (2x 50mL) 萃取。将合并的有机层干燥 (Na_2SO_4), 浓缩并将残留物通过硅胶柱色谱法 (DCM:MeOH, 60:1) 纯化, 以得到呈黄色固体的标题产物 (630mg, 76%)。LCMS (方法D) : 4.06min; m/z : 507.3 $[M+H]^+$ 。

[1609] 步骤4: 3-{4-氨基-3-[(5-氟吡啶-2-基) 甲氧基] 苯基}-1-叔丁基-5-[(吡嗪-2-

基)氨基]-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1610] 将1-叔丁基-3-{3-[(5-氟吡啶-2-基)甲氧基]-4-硝基苯基}-5-[(吡嗪-2-基)氨基]-1H-吡唑-4-甲酰胺(620mg, 1.22mmol)、Zn粉(398mg, 6.10mmol)、饱和 NH_4Cl (1mL)和MeOH(10mL)的混合物在60℃下搅拌16h。将混合物过滤并且将滤液用 H_2O (30mL)稀释,并且然后用EtOAc(3x 30mL)萃取。将合并的有机层洗涤(盐水),干燥(Na_2SO_4),并且然后在减压下浓缩。将粗残留物通过硅胶柱色谱法(DCM:MeOH, 10:1)纯化,以得到呈红色固体的标题产物(200mg, 34%)。LCMS(方法D): 3.01min; m/z : 477.2[M+H]⁺。

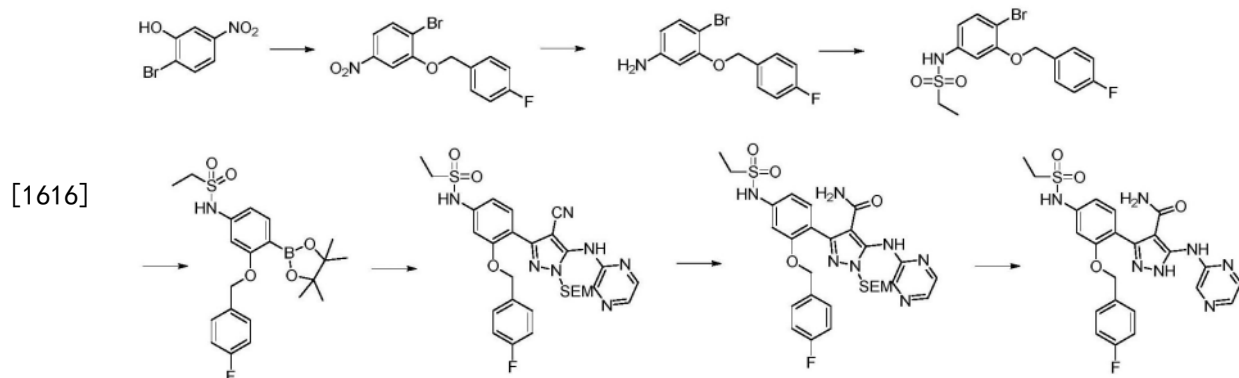
[1611] 步骤5: 3-{4-氨基-3-[(5-氟吡啶-2-基)甲氧基]苯基}-5-[(吡嗪-2-基)氨基]-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1612] 3-{4-氨基-3-[(5-氟吡啶-2-基)甲氧基]苯基}-1-叔丁基-5-[(吡嗪-2-基)氨基]-1H-吡唑-4-甲酰胺(100mg, 209 μmol)于DCM:TFA(1:1, 6mL)中的溶液在RT下搅拌。在16h之后,将反应混合物中和至pH为7-8,并且然后用DCM(2x 50mL)萃取。将粗残留物通过prep-TLC(DCM:MeOH, 20:1)纯化,以得到呈白色固体的标题产物(30mg, 34%)。LCMS(方法A): 2.68min; m/z : 421.2[M+H]⁺。

[1613] 步骤6: 3-(3-((5-氟吡啶-2-基)甲氧基)-4-((2,2,2-三氟乙基)磺酰胺基)苯基)-5-[(吡嗪-2-基)氨基]-1H-吡唑-4-甲酰胺(化合物231)

[1614] 将3-{4-氨基-3-[(5-氟吡啶-2-基)甲氧基]苯基}-5-[(吡嗪-2-基)氨基]-1H-吡唑-4-甲酰胺(30mg, 71.3 μmol)、2,2,2-三氟乙烷-1-磺酰氯(19.3mg, 106 μmol)和DCM:吡啶(1:1, 10mL)中的混合物在RT下搅拌。在16h之后,将反应混合物用 H_2O (100mL)稀释并用EtOAc(2x 50mL)萃取。将合并的有机层干燥(Na_2SO_4),浓缩,并将粗残留物通过硅胶柱色谱法(DCM:MeOH, 10:1)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(10mg, 25%)。LCMS(方法A): 3.23min; m/z : 567.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO- d_6): 13.06(s, 1H), 10.05(s, 1H), 9.64(s, 1H), 9.24(s, 1H), 8.56(d, J =2.8Hz, 1H), 8.21(t, J =4.0Hz, 1H), 8.11(d, J =2.4Hz, 1H), 7.81(m, 2H), 7.21(m, 1H), 7.45(d, J =8.0Hz, 2H), 7.23(m, 2H), 6.26(s, 1H), 5.29(s, 2H), 4.45(q, J =29.6Hz, 2H)。

[1615] 化合物21



[1617] 步骤1: 1-溴-2-((4-氟苄基)氧基)-4-硝基苯

[1618] 将2-溴-5-硝基酚(10g, 45.8mmol)、1-(溴甲基)-4-氟苯(8.65g, 45.8mmol)和 K_2CO_3 (12.6g, 91.6mmol)于MeCN(100mL)中的混合物在70℃下在 N_2 下搅拌过夜。将混合物用 H_2O (100mL)稀释,并且然后用EtOAc(3x 200mL)萃取。将合并的有机物干燥(Na_2SO_4),并在减压下浓缩,以得到呈白色固体的标题化合物(15.0g, 100%)。

[1619] 步骤2:4-溴-3-((4-氟苄基)氧基)苯胺

[1620] 将1-溴-2-((4-氟苄基)氧基)-4-硝基苯(15g, 45.9mmol)、饱和NH₄Cl水溶液(100mL)中的混合物和Zn粉(14.9g, 229mmol)于MeOH(300mL)中的混合物在60℃下搅拌4h。将反应混合物过滤,用H₂O(250mL)稀释,并且然后用EtOAc(3x 300mL)萃取。将合并的有机物干燥(Na₂SO₄),并在减压下浓缩,以得到呈黑色油的标题产物(13.0g, 96%)。LCMS(方法A):4.24min;m/z:296.0[M+H]⁺。

[1621] 步骤3:N-(4-溴-3-((4-氟苄基)氧基)苯基)乙磺酰胺

[1622] 将4-溴-3-((4-氟苄基)氧基)苯胺(13g, 43.8mmol)、EtSO₂Cl(8.43g, 65.6mmol)和吡啶(50mL)于CHCl₃(50mL)中的混合物在RT下在N₂下搅拌3h。将混合物在减压下浓缩,并将粗残留物通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc, 1:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(12.5g, 73%)。LCMS(方法A):4.24min;m/z:410.0[M+H]⁺。

[1623] 步骤4:N-(3-((4-氟苄基)氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)乙磺酰胺

[1624] 将N-(4-溴-3-((4-氟苄基)氧基)苯基)乙磺酰胺(12.5g, 32.1mmol)、Pd(dppf)Cl₂(1.46g, 1.60mmol)、KOAc(6.29g, 64.2mmol)和B₂pin₂(8.96g, 35.2mmol)于脱气的1,4-二噁烷(200mL)中的混合物在100℃下在N₂下搅拌过夜。将混合物在减压下浓缩,并将粗残留物通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc, 2:1)纯化,以得到呈棕色固体的标题产物(14.8g, >100%)。LCMS(方法A):4.51min;m/z:453.2[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆):8.99(s, 1H), 7.63-7.60(m, 2H), 7.38-7.32(m, 2H), 7.28-7.21(m, 3H), 5.15(s, 2H), 3.03(q, J=14.8, 7.2Hz, 2H), 1.29(s, 12H), 1.11(t, J=7.2Hz, 3H)。

[1625] 步骤5:N-(4-(4-氰基-5-(吡嗪-2-基氨基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-3-((4-氟苄基)氧基)苯基)乙磺酰胺

[1626] 将N-{3-[(4-氟苄基)甲氧基]-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基}乙烷-1-磺酰胺(500mg, 1.14mmol)、3-溴-5-[(吡嗪-2-基)氨基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-甲腈(450mg, 1.14mmol)、Pd(dppf)Cl₂(104mg, 0.114mmol)和Na₂CO₃(241mg, 2.28mmol)于脱气的80%1,4-二噁烷水溶液(15mL)中的混合物在100℃下搅拌过夜。将混合物在减压下浓缩,并将粗残留物通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc, 1:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(420mg, 59%)。LCMS(方法A):4.09min;m/z:624.2[M+H]⁺。

[1627] 步骤6:3-(4-(乙基磺酰胺基)-2-((4-氟苄基)氧基)苯基)-5-(吡嗪-2-基氨基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

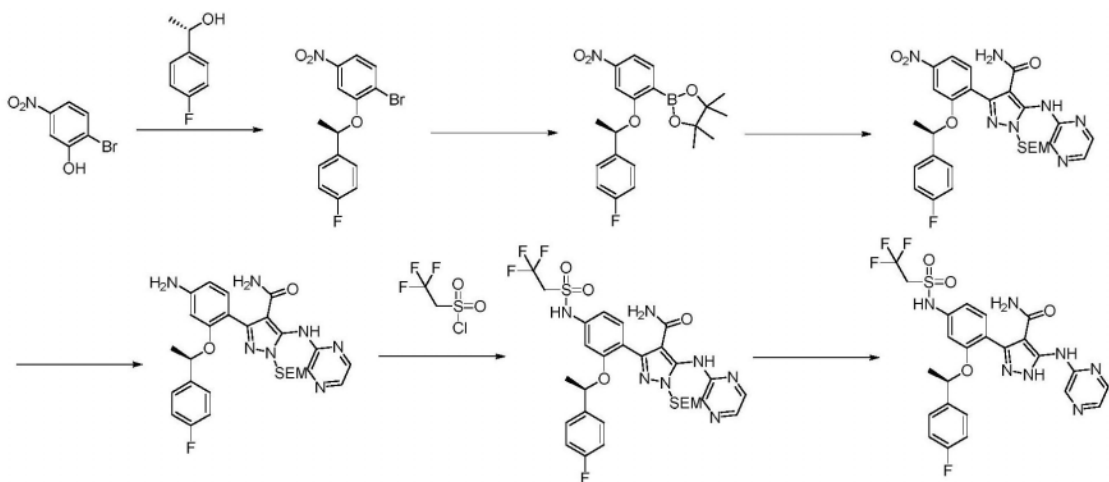
[1628] 将N-(4-{4-氰基-5-[(吡嗪-2-基)氨基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-3-基}-3-[(4-氟苄基)甲氧基]苯基)乙烷-1-磺酰胺(420mg, 0.673mmol)和加法尔-帕金斯催化剂(4mg, 9.30μmol)于60%1,4-二噁烷水溶液(14mL)中的混合物在110℃下在N₂下搅拌过夜。将反应混合物用H₂O(50mL)稀释,并且然后用EtOAc(3x 50mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经(Na₂SO₄)干燥,并在减压下浓缩。将粗残留物通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc, 50:1)纯化,以得到呈棕色固体的标题产物(108mg, 25%)。LCMS(方法A):3.76min;m/z:642.2[M+H]⁺。

[1629] 步骤7:3-(4-(乙基磺酰胺基)-2-((4-氟苄基)氧基)苯基)-5-(吡嗪-2-基氨基)-

1H-吡唑-4-甲酰胺(化合物21)

[1630] 将3-{4-乙磺酰胺基-2-[(4-氟苯基)甲氧基]苯基}-5-[(吡嗪-2-基)氨基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-甲酰胺(108mg, 0.1682mmol)于DCM(2mL)和TFA(2mL)中的溶液在30℃下搅拌1h,然后在减压下浓缩。用NH₄OH将残留物中和至pH为7-8,用H₂O(50mL)稀释,并且然后用EtOAc(3x 50mL)萃取。将合并的有机物干燥(Na₂SO₄),在减压下浓缩,并将粗残留物通过硅胶柱色谱法(DCM:MeOH,1:0至9:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(60.6mg, 68%)。LCMS(方法A):3.19min; m/z:512.1[M+H]⁺。 ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆):12.84(s, 1H), 10.15(br s, 1H), 9.74(s, 1H), 9.30(s, 1H), 8.24-8.22(m, 1H), 8.12(d, J=2.4Hz, 1H), 7.45-7.41(m, 2H), 7.35(d, J=8.0Hz, 2H), 7.17(t, J=8.8Hz, 2H), 7.07(s, 1H), 6.94(dd, J=8.8, 1.6Hz, 1H), 5.68(br s, 1H), 5.10(s, 2H), 3.15(q, J=7.2Hz, 2H), 1.20(t, J=7.2Hz, 3H)。

[1631] 化合物254



[1633] 步骤1:1-溴-2-[(1R)-1-(4-氟苯基)乙氧基]-4-硝基苯

[1634] 将2-溴-5-硝基酚(2.40g, 11.0mmol)、(1S)-1-(4-氟苯基)乙-1-醇(1.54g, 11.0mmol)、PPh₃(4.32g, 16.5mmol)、DIAD(3.33g, 16.5mmol)和THF(20mL)的混合物在70℃下搅拌16h。将反应混合物浓缩,并且然后用H₂O(60mL)稀释并用EtOAc(3x30mL)萃取。将合并的有机层洗涤(盐水),干燥(Na₂SO₄),并在减压下浓缩。将粗残留物通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc, 50:1)纯化,以得到呈黄色液体的标题产物(2.5g, 73%)。 ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆):7.86(d, J=8.7Hz, 1H), 7.78(d, J=2.5Hz, 1H), 7.68(dd, J=8.7, 2.5Hz, 1H), 7.53-7.48(m, 2H), 7.23-7.17(m, 2H), 5.89(q, J=6.3Hz, 1H), 1.59(d, J=6.3Hz, 3H)。

[1635] 步骤2:2-{2-[(1R)-1-(4-氟苯基)乙氧基]-4-硝基苯基}-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷

[1636] 将1-溴-2-[(1R)-1-(4-氟苯基)乙氧基]-4-硝基苯(2.50g, 7.34mmol)、B₂pin₂(2.14g, 8.44mmol)、Pd(dppf)Cl₂(599mg, 734μmol)、KOAc(2.15g, 22.0mmol)和1,4-二噁烷(10mL)的混合物在100℃下搅拌16h。将反应混合物浓缩,并且然后用H₂O(30mL)稀释并用EtOAc(3x 30mL)萃取。将合并的有机层洗涤(盐水),干燥(Na₂SO₄),并在减压下浓缩。将粗残留物通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc, 3:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(2.20g, 77%)。

[1637] 步骤3:3-{2-[(1R)-1-(4-氟苯基)乙氧基]-4-硝基苯基}-5-[(吡嗪-2-基)氨基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1638] 将2-{2-[(1R)-1-(4-氟苯基)乙氧基]-4-硝基苯基}-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(1g,2.58mmol)、3-溴-5-[(吡嗪-2-基)氨基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-甲酰胺(1.06g,2.58mmol)、Pd(dppf)Cl₂(210mg,258μmol)、Na₂CO₃(820mg,7.74mmol)和80%1,4-二噁烷水溶液(15mL)的混合物在100℃下搅拌1h。将反应混合物浓缩,用H₂O(30mL)稀释并用EtOAc(3x 30mL)萃取。将合并的有机层洗涤(盐水),干燥(Na₂SO₄),并在减压下浓缩。将粗残留物通过硅胶柱色谱法(EtOAc)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(1.20g,66%)。LCMS(方法A):4.15min;m/z:594.2[M+H]⁺。

[1639] 步骤4:3-{4-氨基-2-[(1R)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基}-5-[(吡嗪-2-基)氨基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1640] 将3-{2-[(1R)-1-(4-氟苯基)乙氧基]-4-硝基苯基}-5-[(吡嗪-2-基)氨基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-甲酰胺(1.1g,1.85mmol)、Zn粉(604mg,9.25mmol)、饱和NH₄Cl(5mL)和MeOH(15mL)的混合物在60℃下搅拌1h。将反应混合物过滤并且将滤液在减压下浓缩。将残留物用H₂O(30mL)稀释,并用EtOAc(3x30mL)萃取。将合并的有机层洗涤(盐水),干燥(Na₂SO₄),浓缩,并且然后通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc,1:1)纯化,以得到呈黄色固体的产物(540mg,48%)。LCMS(方法A):3.69min;m/z:564.3[M+H]⁺。

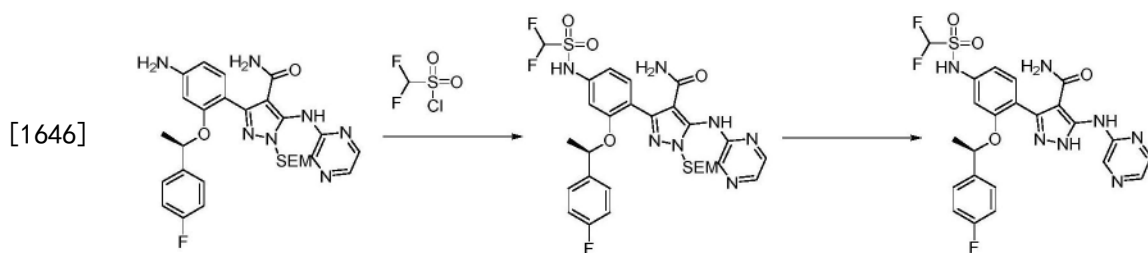
[1641] 步骤5:3-{2-[(1R)-1-(4-氟苯基)乙氧基]-4-(2,2,2-三氟乙烷-磺酰胺基)苯基}-5-[(吡嗪-2-基)氨基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1642] 将3-{4-氨基-2-[(1R)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基}-5-[(吡嗪-2-基)氨基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-甲酰胺(250mg,421μmol)、2,2,2-三氟乙磺酰氯(115mg,631μmol)和DCM:吡啶(1:1,12mL)中的混合物在RT下搅拌16h。将反应混合物浓缩,然后用H₂O(30mL)稀释并用EtOAc(3x 30mL)萃取。将合并的有机层洗涤(盐水),干燥(Na₂SO₄),并在减压下浓缩。将残留物通过硅胶柱色谱法(DCM:MeOH,20:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(120mg,40%)。LCMS(方法A):3.96min;m/z:710.3[M+H]⁺。

[1643] 步骤6:3-{2-[(1R)-1-(4-氟苯基)乙氧基]-4-(2,2,2-三氟乙磺酰胺基)苯基}-5-[(吡嗪-2-基)氨基]-1H-吡唑-4-甲酰胺(化合物254)

[1644] 将3-{2-[(1R)-1-(4-氟苯基)乙氧基]-4-(2,2,2-三氟乙磺酰胺基)苯基}-5-[(吡嗪-2-基)氨基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-甲酰胺(120mg,169μmol)和DCM:TFA(10:1,12mL)中的混合物在RT下搅拌16h。用NH₄OH将反应混合物中和至pH为7-8,并且然后用H₂O(20mL)稀释并用DCM(3x 30mL)萃取。将合并的有机层洗涤(盐水),干燥(Na₂SO₄),并浓缩,以得到呈黄色固体的标题化合物(50mg51%)。LCMS(方法A):3.44min;m/z:580.2[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):12.85(s,1H),10.74(s,1H),9.77(s,1H),9.34(s,1H),8.24(s,1H),8.13(s,1H),7.36(s,3H),7.14(t,J=8.4Hz,2H),6.88(d,J=8.8Hz,2H),5.69(s,1H),5.42(d,J=6.0Hz,1H),4.48(t,J=10.4Hz,2H),1.45(d,J=5.6Hz,3H)。

[1645] 化合物255



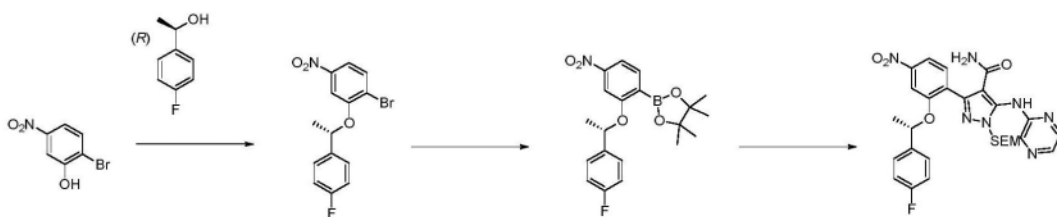
[1647] 步骤1: 3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-2-[(1R)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-5-[(吡嗪-2-基)氨基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1648] 将3-{2-[(1R)-1-(4-氟苯基)乙氧基]-4-硝基苯基}-5-[(吡嗪-2-基)氨基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-甲酰胺 (280mg, 471 μ mol) 和 F₂CHSO₂Cl (106mg, 706 μ mol) 于 DCM:吡啶 (1:1, 4mL) 中的溶液在 RT 下搅拌 16h。将反应混合物浓缩, 用 H₂O (30mL) 稀释并用 EtOAc (3x 30mL) 萃取。将合并的有机层洗涤 (盐水), 干燥 (Na₂SO₄), 并在减压下浓缩。将粗残留物通过硅胶柱色谱法 (DCM:MeOH, 20:1) 纯化, 以得到呈黄色固体的标题产物 (180mg, 56%)。LCMS (方法A): 3.89min; m/z: 678.2 [M+H]⁺。

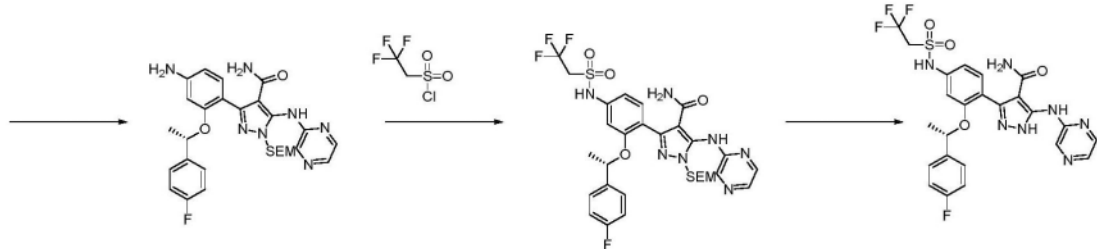
[1649] 步骤2: 3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-2-[(1R)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-5-[(吡嗪-2-基)氨基]-1H-吡唑-4-甲酰胺 (化合物255)

[1650] 将3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-2-[(1R)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-5-[(吡嗪-2-基)氨基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-甲酰胺 (180mg, 265 μ mol) 于 DCM:TFA (10:1, 20mL) 中的溶液在 RT 下搅拌 16h。将反应混合物在减压下浓缩, 并用 NH₄OH 将残留物中和至 pH 为 7-8, 然后用 H₂O (20mL) 稀释并用 DCM (3x 30mL) 萃取。将合并的有机层洗涤 (盐水), 干燥 (Na₂SO₄), 并浓缩, 以得到呈黄色固体的标题化合物 (60mg, 41%)。LCMS (方法A): 3.35min; m/z: 548.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 12.86 (s, 1H), 11.22 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.12 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.34 (t, J=5.6Hz, 3H), 7.24-6.98 (m, 4H), 6.90 (t, J=8.4Hz, 2H), 5.66 (s, 1H), 5.38 (d, J=6.4Hz, 2H), 1.44 (d, J=6.0Hz, 3H)。

[1651] 化合物244



[1652]



[1653] 步骤1: 1-溴-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]-4-硝基苯

[1654] 将2-溴-5-硝基酚 (3.00g, 13.7mmol)、(1R)-1-(4-氟苯基)乙-1-醇 (1.92g,

13.7mmol)、DIAD(4.14g, 20.5mmol)、PPh₃(5.37g, 20.5mmol)和THF(12mL)中的混合物在70℃下搅拌。在16h之后,将反应混合物浓缩,然后用H₂O(60mL)稀释并用EtOAc(3x 30mL)萃取。将合并的有机层洗涤(盐水),干燥(Na₂SO₄),并在减压下浓缩。将粗残留物通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc, 3:1)纯化,以得到呈黄色液体的标题产物(3.50g, 75%)。

[1655] 步骤2: 2-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]-4-硝基苯基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷

[1656] 将1-溴-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]-4-硝基苯(3.63g, 10.6mmol)、B₂pin₂(2.94g, 11.6mmol)、Pd(dppf)Cl₂(857mg, 1.05mmol)、KOAc(3.12g, 31.8mmol)和1,4-二噁烷(100mL)的混合物在100℃下搅拌。在16h之后,将反应混合物浓缩并将残留物用H₂O(30mL)稀释并用EtOAc(3x 30mL)萃取。将合并的有机层洗涤(盐水),干燥(Na₂SO₄),并在减压下浓缩。将粗残留物通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc, 3:1)纯化,以得到呈黄色液体的标题产物(2.60g, 59%)。

[1657] 步骤3: 3-{2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]-4-硝基苯基}-5-[(吡嗪-2-基)氨基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1658] 将2-{2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]-4-硝基苯基}-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(1.25g, 3.22mmol)、3-溴-5-[(吡嗪-2-基)氨基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-甲酰胺(1.33g, 3.22mmol)、Pd(dppf)Cl₂(262mg, 0.32mmol)、Na₂CO₃(1.02g, 9.66mmol)和80% 1,4-二噁烷水溶液(15mL)的混合物在100℃下搅拌16h。将反应混合物浓缩,并且然后用H₂O(30mL)稀释并用EtOAc(3x 30mL)萃取。将合并的有机层洗涤(盐水),干燥(Na₂SO₄),并在减压下浓缩。将粗残留物通过硅胶柱色谱法(EtOAc)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(1.20g, 66%)。LCMS(方法A): 4.11min; m/z: 594.3[M+H]⁺。

[1659] 步骤4: 3-4-氨基-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基-5-[(吡嗪-2-基)氨基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1660] 将3-{2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]-4-硝基苯基}-5-[(吡嗪-2-基)氨基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-甲酰胺(1.25g, 2.10mmol)、Zn粉(686mg, 10.5mmol)、NH₄Cl(5mL)和MeOH(15mL)的混合物在60℃下搅拌。在1h之后,将反应混合物过滤并且将滤液在减压下浓缩。将残留物用H₂O(30mL)稀释,并用EtOAc(3x 30mL)萃取。将合并的有机层洗涤(盐水),干燥(Na₂SO₄),浓缩并将残留物通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc, 1:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(1.10g, 93%)。LCMS(方法A): 3.71min; m/z: 564.1[M+H]⁺。

[1661] 步骤5: 3-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]-4-(2,2,2-三氟乙烷-磺酰胺基)苯基-5-[(吡嗪-2-基)氨基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-甲酰胺

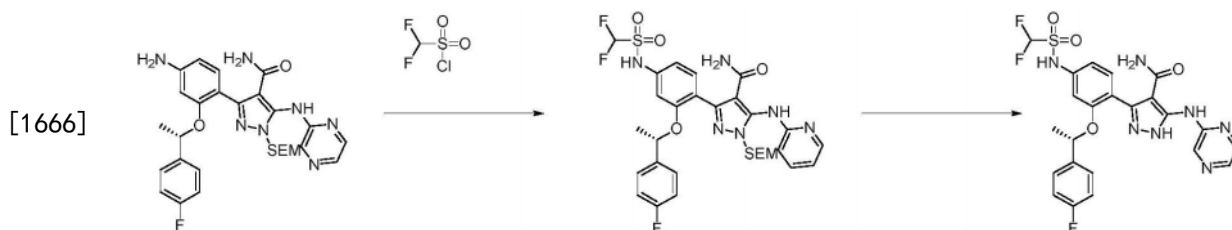
[1662] 将3-{4-氨基-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基}-5-[(吡嗪-2-基)氨基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-甲酰胺(450mg, 0.79mmol)、2,2,2-三氟乙磺酰氯(206mg, 1.13mmol)和DCM:吡啶(1:1, 12mL)中的混合物在RT下搅拌16h。将反应混合物浓缩,并且然后用H₂O(30mL)稀释并用EtOAc(3x 30mL)萃取。将合并的有机层洗涤(盐水),干燥(Na₂SO₄),并在减压下浓缩。将粗残留物通过硅胶柱色谱法(DCM:MeOH, 20:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(260mg, 46%)。LCMS(方法A): 3.96min; m/z: 710.3[M+H]⁺。

[1663] 步骤6: 3-{2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]-4-(2,2,2-三氟乙磺酰胺基)苯基}-5-

[(吡嗪-2-基) 氨基] -1H-吡唑-4-甲酰胺 (化合物244)

[1664] 将3-{2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]-4-(2,2,2-三氟乙烷-磺酰胺基)苯基}-5-[(吡嗪-2-基)氨基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-甲酰胺 (100mg, 140 μ mol) 于DCM:TFA(10:1, 11mL) 中的混合物在RT下搅拌16h。用NH₄OH将反应混合物中和, 并且然后用H₂O (20mL) 稀释并用DCM (3x 30mL) 萃取。将合并的有机层洗涤 (盐水), 干燥 (Na₂SO₄), 并浓缩, 以得到呈黄色固体的标题化合物 (45mg, 55%)。LCMS (方法A): 3.44min; m/z: 580.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 12.84 (s, 1H), 10.72 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.24 (t, J=0.8Hz, 1H), 8.13 (d, J=2.8Hz, 1H), 7.36 (m, 4H), 7.14 (t, J=8.8Hz, 2H), 6.87 (d, J=10.4Hz, 2H), 5.69 (s, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 1.45 (s, 3H)。

[1665] 化合物243



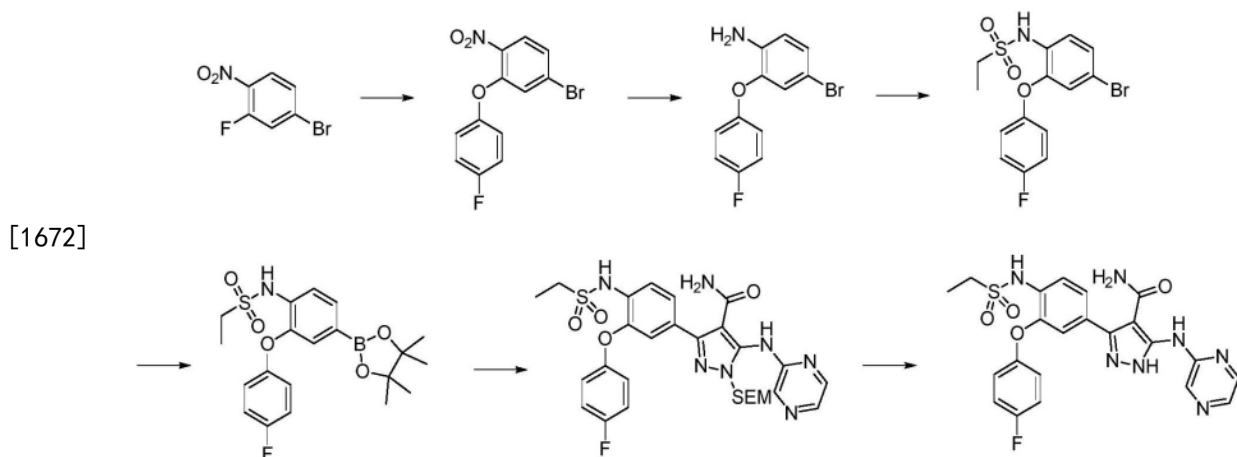
[1667] 步骤1: 3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-5-[(吡嗪-2-基)氨基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1668] 将3-{2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]-4-硝基苯基}-5-[(吡嗪-2-基)氨基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-甲酰胺 (530mg, 892 μ mol)、F₂CHSO₂Cl (200mg, 1.33mmol) 和DCM:吡啶 (1:1, 8mL) 中的混合物在RT下搅拌。在16h之后, 将反应混合物用H₂O (30mL) 稀释并用EtOAc (3x 30mL) 萃取。将合并的有机层洗涤 (盐水), 干燥 (Na₂SO₄), 并在减压下浓缩。将粗残留物通过硅胶柱色谱法 (DCM:MeOH, 20:1) 纯化, 以得到呈黄色固体的标题产物 (150mg, 25%)。LCMS (方法A): 3.91min; m/z: 678.2 [M+H]⁺。

[1669] 步骤2: 3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-5-[(吡嗪-2-基)氨基]-1H-吡唑-4-甲酰胺 (化合物243)

[1670] 将3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-5-[(吡嗪-2-基)氨基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-甲酰胺 (90mg, 132 μ mol) 于DCM:TFA (9:1, 10mL) 中的混合物在RT下搅拌16h。将反应混合物用NH₄OH中和至pH为7-8, 然后用H₂O (20mL) 稀释, 并用DCM (3x 30mL) 萃取。将合并的有机层洗涤 (盐水), 干燥 (Na₂SO₄), 并且然后浓缩, 以得到呈黄色固体的标题产物 (30mg, 42%)。LCMS (方法A): 3.39min; m/z: 548.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 12.86 (s, 1H), 11.21 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.12 (d, J=2.8Hz, 1H), 7.35 (t, J=6.0Hz, 3H), 7.14 (t, J=9.2Hz, 3H), 6.91 (t, J=8.0Hz, 2H), 5.66 (br s, 1H), 5.38 (q, J=6.0Hz, 1H), 1.44 (s, 3H)。

[1671] 化合物19



[1673] 步骤1:4-溴-2-(4-氟苯氧基)-1-硝基苯

[1674] 将4-溴-2-氟-1-硝基苯(10g, 45.4mmol)、4-氟苯酚(6.09g, 54.4mmol)和 K_2CO_3 (18.7g, 136mmol)于丙酮(100mL)中的混合物在80℃下搅拌过夜。将混合物过滤,在减压下浓缩,并将粗残留物通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc, 10:1)纯化,以得到呈黄色油的标题产物(12g, 99%)。

[1675] 步骤2:4-溴-2-(4-氟苯氧基)苯胺

[1676] 将4-溴-2-(4-氟苯氧基)-1-硝基苯(14g, 44.8mmol)、饱和 NH_4Cl 水溶液(50mL)和Zn粉(14.6g, 224mmol)于MeOH(50mL)中的混合物在60℃下搅拌过夜。将混合物过滤,并且将滤液在减压下浓缩,以得到呈黄色油的标题产物(13g, >100%)。LCMS(方法A):4.13min; m/z :282.0[M+H]⁺。

[1677] 步骤3:N-(4-溴-2-(4-氟苯氧基)苯基)乙磺酰胺

[1678] 将4-溴-2-(4-氟苯氧基)苯胺(13g, 46.0mmol)、 $EtSO_2Cl$ (8.87g, 69.0mmol)和吡啶(10.9g, 138mmol)于 $CHCl_3$ (20mL)中的混合物在RT下搅拌过夜。将混合物在减压下浓缩,并将粗残留物通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc, 10:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(8g, 46%)。

[1679] 步骤4:N-(2-(4-氟苯氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)乙磺酰胺

[1680] 将N-(4-溴-2-(4-氟苯氧基)苯基)乙磺酰胺(1g, 2.67mmol)、 B_2pin_2 (744mg, 2.93mmol)、 $Pd(dppf)Cl_2$ (217mg, 267 μ mol)和KOAc(524mg, 5.34mmol)于脱气的1,4-二噁烷(10mL)中的混合物在100℃下搅拌过夜。将混合物在减压下浓缩,并将粗残留物通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc, 10:1)纯化,以得到呈白色固体的标题产物(500mg, 44%)。LCMS(方法A):4.50min; m/z :422.1[M+H]⁺。

[1681] 步骤5:3-(4-(乙基磺酰胺基)-3-(4-氟苯氧基)苯基)-5-(吡嗪-2-基氨基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

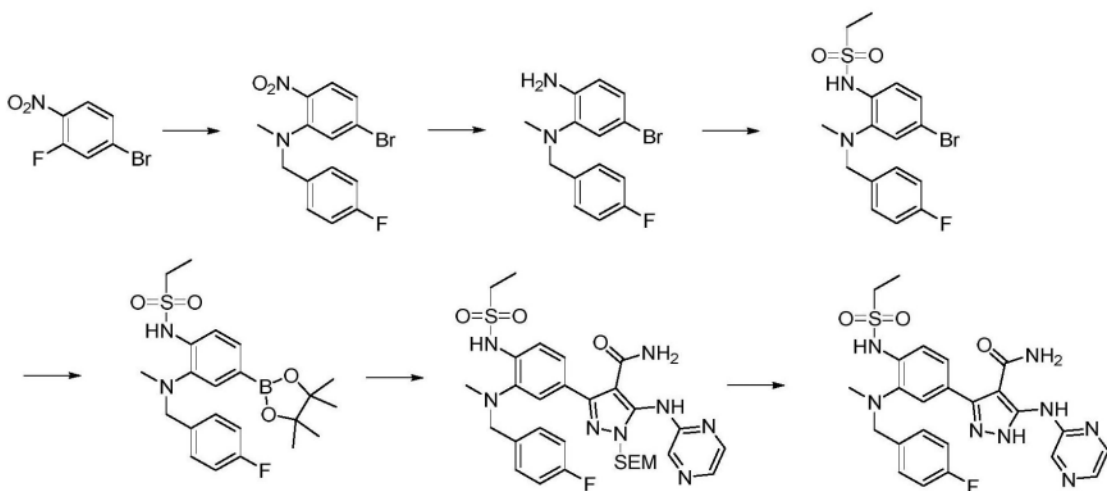
[1682] 将3-溴-5-[(吡嗪-2-基)氨基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-甲酰胺(150mg, 362 μ mol)、N-(2-(4-氟苯氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)乙磺酰胺(228mg, 543 μ mol)、 $Pd(dppf)Cl_2$ (29.5mg, 36.2 μ mol)和 Na_2CO_3 (114mg, 1.08mmol)于脱气的80%1,4-二噁烷水溶液(5mL)中的混合物在100℃下搅拌过夜。将混合物在减压下浓缩,并将粗残留物通过prep-TLC(DCM:MeOH, 10:1)纯化,以得到

呈白色固体的标题产物 (500mg, 44%)。LCMS (方法A): 3.95min; m/z: 628.2 [M+H]⁺。

[1683] 步骤6: 3-(4-(乙基磺酰胺基)-3-(4-氟苯氧基)苯基)-5-(吡嗪-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (化合物19)

[1684] 将3-(4-(乙基磺酰胺基)-3-(4-氟苯氧基)苯基)-5-(吡嗪-2-基氨基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (30mg, 47.7μmol) 于TFA (3mL) 和DCM (3mL) 中的溶液在30℃下搅拌2h。将混合物用饱和Na₂CO₃水溶液中和至pH为7-8, 并且然后用EtOAc (3x 50mL) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 并在减压下浓缩。将粗残留物通过prep-TLC (DCM:MeOH, 1:1) 纯化, 以得到呈黄色固体的标题产物 (8.4mg, 35%)。LCMS (方法A): 3.25min; m/z: 498.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 9.64 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.19 (d, J=2.8Hz, 1H), 7.68 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.46 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.37 (t, J=2.4Hz, 2H), 7.26 (br s, 2H), 7.17 (d, J=2.0 1H), 3.25 (br s, 2H), 1.31 (br s, 3H)。

[1685] 化合物13



[1687] 步骤1: 5-溴-N-[(4-氟苄基)甲基]-N-甲基-2-硝基苯胺

[1688] 将4-溴-2-氟-1-硝基苯 (100mg, 0.4545mmol)、[(4-氟苄基)甲基](甲基)胺 (69.5mg, 0.499mmol) 和K₂CO₃ (125mg, 0.909mmol) 于60% EtOAc水溶液 (2.5mL) 中的混合物在85℃下搅拌16小时。用1.2M HCl水溶液将混合物酸化至pH为5-6, 并且然后用EtOAc (3x 20mL) 萃取。将合并的有机物用盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 并在减压下浓缩, 以得到呈黄色固体的标题产物 (100mg, 65%)。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 7.73 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.39 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 7.11 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 2.71 (s, 3H)。

[1689] 步骤2: 5-溴-N1-(4-氟苄基)-N1-甲苯-1,2-二胺

[1690] 将5-溴-N-[(4-氟苄基)甲基]-N-甲基-2-硝基苯胺 (4.3g, 12.6mmol)、饱和NH₄Cl水溶液 (2mL) 和Zn粉 (4.09g, 63.0mmol) 于MeOH (20mL) 中的混合物在60℃下搅拌过夜。将混合物过滤, 并且将滤液在减压下浓缩。将残留物溶解于EtOAc (50mL) 中, 用H₂O (2x 20mL) 洗涤, 并经Na₂SO₄干燥。将有机层在减压下浓缩, 以得到呈黑色油的标题产物 (3.67g, 94%)。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 7.34 (m, 2H), 7.12 (m, 2H), 6.97 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.64 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 2.45 (s, 3H)。

[1691] 步骤3: N-(4-溴-2-[(4-氟苄基)甲基](甲基)氨基)苯基)乙烷-1-磺酰胺

[1692] 将5-溴-N1-(4-氟苄基)甲基)-N1-甲苯-1,2-二胺 (3.67g, 11.8mmol)、EtSO₂Cl

(2.27g, 17.7mmol) 和吡啶 (10mL) 于CHCl₃ (10mL) 中的混合物在RT下搅拌过夜。将反应混合物在减压下浓缩, 并将粗残留物通过硅胶柱色谱法 (PE:EtOAc, 3:1) 纯化, 以得到呈黑色油的标题产物 (4g, 85%)。LCMS (方法A): 3.35min; m/z: 402.8 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 8.62 (s, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.30 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.12 (t, J=17.6Hz, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.22 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.22 (t, J=14.8Hz, 3H)。

[1693] 步骤4: N-(2-((4-氟苄基)(甲基)氨基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)乙磺酰胺

[1694] 将N-(4-溴-2-[(4-氟苄基)甲基](甲基)氨基)苯基)乙烷-1-磺酰胺 (800mg, 1.99mmol)、B₂pin₂ (756mg, 2.98mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (145mg, 199μmol) 和KOAc (585mg, 5.97mmol) 于脱气的1,4-二噁烷 (10mL) 中的混合物在100℃下加热过夜。将混合物过滤在减压下浓缩, 并将粗残留物通过硅胶柱色谱法 (PE:EtOAc, 10:1) 纯化, 以得到呈黄色液体的标题产物 (800mg, 89%)。LCMS (方法A): 4.69min; m/z: 449.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 7.50 (s, 1H), 7.39 (m, 4H), 7.13 (t, J=18.0Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 1.28 (s, 12H), 1.19 (m, 3H)。

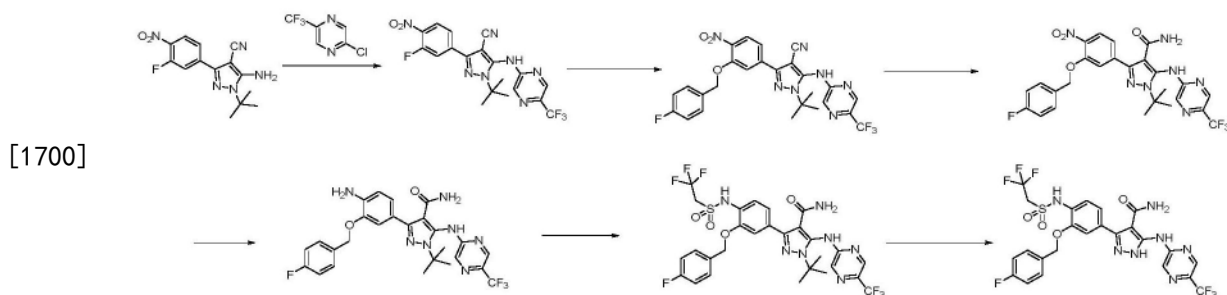
[1695] 步骤5: 3-(4-(乙基磺酰胺基)-3-((4-氟苄基)(甲基)氨基)苯基)-5-(吡嗪-2-基氨基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1696] 将N-(2-[(4-氟苄基)甲基](甲基)氨基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)乙烷-1-磺酰胺 (300mg, 0.67mmol)、3-溴-5-[(吡嗪-2-基)氨基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-甲酰胺 (276mg, 669μmol)、Pd(dppf)Cl₂ (48.9mg, 66.9μmol) 和Na₂CO₃ (211mg, 2.00mmol) 于脱气的80% 1,4-二噁烷水溶液 (12.5mL) 中的混合物在100℃下搅拌过夜。将反应混合物用H₂O (20mL) 稀释, 并且然后用EtOAc (3x 30mL) 萃取。将合并的有机物用盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 并在减压下浓缩。将粗残留物通过硅胶柱色谱法 (PE:EtOAc, 3:1) 纯化, 以得到呈棕色液体的标题产物 (450mg, >100%)。LCMS (方法A): 4.16min; m/z: 655.2 [M+H]⁺。

[1697] 步骤6: 3-(4-(乙基磺酰胺基)-3-((4-氟苄基)(甲基)氨基)苯基)-5-(吡嗪-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (化合物13)

[1698] 将3-(4-乙磺酰胺基)-3-[(4-氟苄基)甲基](甲基)氨基)苯基)-5-[(吡嗪-2-基)氨基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-甲酰胺 (200mg, 305μmol) 于TFA (3mL) 和DCM (3mL) 中的溶液在RT下搅拌2h。用饱和Na₂CO₃水溶液将反应混合物中和至pH为7-8, 并且然后用DCM (3x 50mL) 萃取。将合并的有机物干燥 (Na₂SO₄), 在减压下浓缩, 并将粗残留物通过prep-TLC (DCM:MeOH, 20:1) 纯化, 以得到呈黄色固体的标题产物 (40mg, 25%)。LCMS (方法A): 3.62min; m/z: 525.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 12.98 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.22-8.21 (m, 1H), 8.13 (d, J=4.0Hz, 1H), 7.50-7.46 (m, 2H), 7.42-7.38 (m, 2H), 7.33-7.31 (m, 1H), 7.13 (t, J=17.6Hz, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.3-3.28 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.26-1.24 (m, 3H)。

[1699] 化合物238



[1701] 步骤1:1-叔丁基-3-(3-氟-4-硝基苯基)-5-{[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氨基}-1H-吡唑-4-甲腈

[1702] 将5-氨基-1-叔丁基-3-(3-氟-4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-甲腈(2.20g,7.25mmol)、2-氯-5-(三氟甲基)吡嗪(1.10g,6.02mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (551mg,602 μmol)、Xantphos(692mg,1.20mmol)和 Cs_2CO_3 (5.86g,18.0mmol)于1,4-二噁烷(120mL)中的混合物在100℃下在 N_2 下搅拌。在16h之后,将溶剂浓缩并将残留物通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc,5:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(1.70g,63%)。LCMS(方法A):4.32min; m/z :450.1[M+H]⁺。

[1703] 步骤2:1-叔丁基-3-{3-[(4-氟苯基)甲氧基]-4-硝基苯基}-5-{[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氨基}-1H-吡唑-4-甲腈

[1704] 在0℃下向(4-氟苯基)甲醇(238mg,1.89mmol)于THF(30mL)中的溶液中添加NaH(136mg,5.67mmol)。在10min之后,添加1-叔丁基-3-(3-氟-4-硝基苯基)-5-{[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氨基}-1H-吡唑-4-甲腈(850mg,1.89mmol)添,并将所得混合物在RT下搅拌16h。通过浓缩去除溶剂并将残留物用EtOAc(100mL)稀释。将有机层用 H_2O (3x 100mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),并且然后在减压下浓缩,以得到呈黄色固体的标题产物(1.30g,>100%)。LCMS(方法A):4.52min; m/z :556.2[M+H]⁺。

[1705] 步骤3:1-叔丁基-3-{3-[(4-氟苯基)甲氧基]-4-硝基苯基}-5-{[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氨基}-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1706] 将1-叔丁基-3-{3-[(4-氟苯基)甲氧基]-4-硝基苯基}-5-{[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氨基}-1H-吡唑-4-甲腈(1.2g,2.16mmol)和加法尔-帕金斯催化剂(92.2mg,216 μmol)于50%1,4-二噁烷水溶液(40mL)中的混合物在100℃下搅拌。在16h之后,将反应混合物用 H_2O (50mL)稀释,并且然后用EtOAc(3x 50mL)萃取。将合并的有机层洗涤(盐水),干燥(Na_2SO_4),并且然后在减压下浓缩。将粗残留物通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc,1:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(450mg,36%)。LCMS(方法A):4.15min; m/z :574.1[M+H]⁺。

[1707] 步骤4:3-{4-氨基-3-[(4-氟苯基)甲氧基]苯基}-1-叔丁基-5-{[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氨基}-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1708] 将1-叔丁基-3-{3-[(4-氟苯基)甲氧基]-4-硝基苯基}-5-{[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氨基}-1H-吡唑-4-甲酰胺(380mg,662 μmol)、Zn粉(215mg,3.30mmol)、饱和 NH_4Cl (6mL)和MeOH(30mL)的混合物在60℃下搅拌。在16h之后,将混合物过滤并且将滤液浓缩。将残留物用 H_2O (100mL)稀释,并且然后用EtOAc(200mL)萃取。将有机层洗涤(盐水),干燥(Na_2SO_4),并在减压下浓缩。将粗残留物通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc,1:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(200mg,55%)。LCMS(方法A):3.83min; m/z :544.2[M+H]⁺。

[1709] 步骤5:1-叔丁基-3-{3-[(4-氟苯基)甲氧基]-4-(2,2,2-三氟乙磺酰胺基)苯基}-

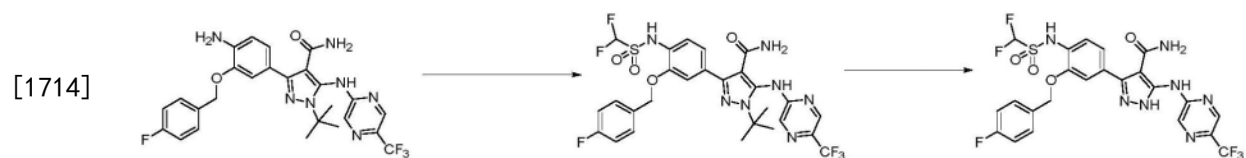
5- {[5- (三氟甲基) 吡嗪-2-基] 氨基} -1H-吡唑-4-甲酰胺

[1710] 向3- {4-氨基-3- [(4-氟苯基) 甲氧基] 苯基} -1-叔丁基-5- {[5- (三氟甲基) 吡嗪-2-基] 氨基} -1H-吡唑-4-甲酰胺 (100mg, 183 μ mol) 和吡啶 (43.4mg, 549 μ mol) 于CHCl₃ (20mL) 中的溶液中添加2,2,2-三氟乙烷-1-磺酰氯 (50.0mg, 274 μ mol)。将混合物在RT下搅拌16h, 并且然后在减压下浓缩。将粗残留物通过prep-TLC (DCM:MeOH, 20:1) 纯化, 以得到呈黄色固体的标题产物 (40mg, 31%)。LCMS (方法A): 4.02min; 690.1 [M+H]⁺。

[1711] 步骤6: 3- {3- [(4-氟苯基) 甲氧基] -4- (2,2,2-三氟乙磺酰胺基) 苯基} -5- {[5- (三氟甲基) 吡嗪-2-基] 氨基} -1H-吡唑-4-甲酰胺 (化合物238)

[1712] 将1-叔丁基-3- {3- [(4-氟苯基) 甲氧基] -4- (2,2,2-三氟乙磺酰胺基) 苯基} -5- {[5- (三氟甲基) 吡嗪-2-基] 氨基} -1H-吡唑-4-甲酰胺 (60mg, 87.0 μ mol) 于DCM:TFA (1:1, 4mL) 中的混合物在RT下搅拌。在16h之后, 将混合物浓缩, 并用饱和Na₂CO₃将残留物中和至pH为7-8。将残留物通过prep-TLC (DCM:MeOH, 20:1) 纯化, 以得到呈白色固体的标题化合物 (10mg, 18%)。LCMS (方法A): 3.85min; 634.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 13.24 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.49-7.42 (m, 2H), 7.25-7.21 (m, 3H), 5.19 (s, 2H), 4.33 (t, J=8.8Hz, 2H)。

[1713] 化合物246



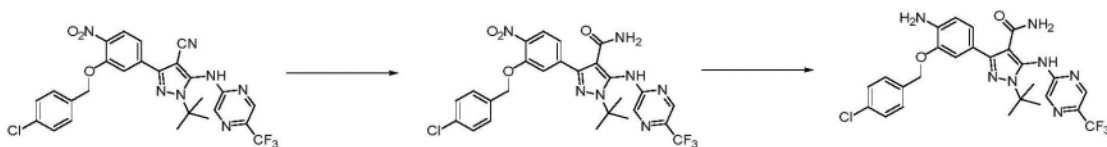
[1715] 步骤1: 1-叔丁基-3- [4- (二氟甲磺酰胺基) -3- [(4-氟苯基) 甲氧基] 苯基] -5- {[5- (三氟甲基) 吡嗪-2-基] 氨基} -1H-吡唑-4-甲酰胺

[1716] 向3- {4-氨基-3- [(4-氟苯基) 甲氧基] 苯基} -1-叔丁基-5- {[5- (三氟甲基) 吡嗪-2-基] 氨基} -1H-吡唑-4-甲酰胺 (100mg, 183 μ mol) 和吡啶 (43.4mg, 549 μ mol) 于CHCl₃ (20mL) 中的溶液中添加CF₂HSO₂Cl (41.2mg, 274 μ mol)。将混合物在RT下搅拌16h, 并且然后在减压下浓缩。将粗残留物通过prep-TLC (DCM:MeOH, 20:1) 纯化, 以得到呈黄色固体的标题产物 (30mg, 25%)。LCMS (方法A): 3.97min; 658.1 [M+H]⁺。

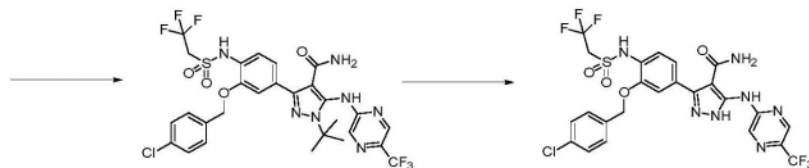
[1717] 步骤2: 3- [4- (二氟甲磺酰胺基) -3- [(4-氟苯基) 甲氧基] 苯基] -5- {[5- (三氟甲基) 吡嗪-2-基] 氨基} -1H-吡唑-4-甲酰胺 (化合物246)

[1718] 将1-叔丁基-3- [4- (二氟甲磺酰胺基) -3- [(4-氟苯基) 甲氧基] 苯基] -5- {[5- (三氟甲基) 吡嗪-2-基] 氨基} -1H-吡唑-4-甲酰胺 (40mg, 60.8 μ mol) 于DCM:TFA (1:1, 4mL) 中的混合物在RT下搅拌。在16h之后, 将混合物浓缩, 并用饱和Na₂CO₃将残留物中和至pH为7-8。将粗残留物通过prep-TLC (DCM:MeOH, 20:1) 纯化, 以得到呈白色固体的标题化合物 (6.0mg, 16%)。LCMS (方法A): 3.79min; 602.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 13.45 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.61 (q, J=4.8Hz, 2H), 7.53 (s, 2H), 7.38 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.26-7.22 (m, 3H), 6.94 (t, J=52.8Hz, 1H), 5.22 (s, 2H)。

[1719] 化合物234



[1720]



[1721] 步骤1:1-叔丁基-3-{3-[(4-氯苄基)甲氧基]-4-硝基苯基}-5-{[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氨基}-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1722] 将1-叔丁基-3-{3-[(4-氯苄基)甲氧基]-4-硝基苯基}-5-{[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氨基}-1H-吡唑-4-甲酰胺(400mg, 21.9mmol)和加法尔-帕金斯催化剂(150mg, 351μmol)于50%1,4-二噁烷水溶液(100mL)中的混合物在100℃下搅拌。在16h之后,将混合物浓缩,并将残留物用H₂O(50mL)稀释,并且然后用EtOAc(3x 50mL)萃取。将合并的有机层干燥(Na₂SO₄),并且然后在减压下浓缩,以得到标题产物(400mg, 100%)。LCMS(方法A):4.28min; m/z:590.2[M+H]⁺。

[1723] 步骤2:3-{4-氨基-3-[(4-氯苄基)甲氧基]苯基}-1-叔丁基-5-{[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氨基}-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1724] 将1-叔丁基-3-{3-[(4-氯苄基)甲氧基]-4-硝基苯基}-5-{[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氨基}-1H-吡唑-4-甲酰胺(300mg, 508μmol)、Zn粉(165mg, 2.53mmol)、饱和NH₄Cl(5mL)和MeOH(15mL)的混合物在60℃下在N₂下搅拌。在16h之后,将反应混合物过滤并将滤液在减压下浓缩。将粗残留物通过硅胶柱色谱法(DCM:MeOH, 30:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(200mg, 70%)。LCMS(方法A):3.99min; m/z:560.1[M+H]⁺。

[1725] 步骤3:1-(叔丁基)-3-(3-((4-氯苄基)氧基)-4-((2,2,2-三氟乙基)磺酰胺基)苯基)-5-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

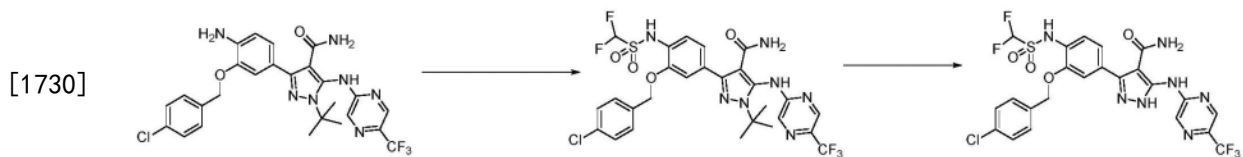
[1726] 将3-{4-氨基-3-[(4-氯苄基)甲氧基]苯基}-1-叔丁基-5-{[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氨基}-1H-吡唑-4-甲酰胺(50mg, 89.2μmol)和2,2,2-三氟乙烷-1-磺酰氯(16.2mg, 89.2μmol)于CHCl₃:吡啶(1:1, 6mL)中的溶液在RT下搅拌。在16h之后,将反应混合物浓缩并将残留物用H₂O(30mL)稀释,并且然后用EtOAc(2x 20mL)萃取。将合并的有机层干燥(Na₂SO₄),并且然后在减压下浓缩。将粗残留物通过prep-TLC(DCM:MeOH, 15:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(25mg, 50%)。LCMS(方法A):4.14min; m/z:706.1[M+H]⁺。

[1727] 步骤4:3-{3-[(4-氯苄基)甲氧基]-4-(2,2,2-三氟乙磺酰胺基)苯基}-5-{[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氨基}-1H-吡唑-4-甲酰胺(化合物234)

[1728] 将1-(叔丁基)-3-(3-((4-氯苄基)氧基)-4-((2,2,2-三氟乙基)磺酰胺基)苯基)-5-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(124mg, 190μmol)于DCM:TFA(1:1, 10mL)中的溶液在RT下搅拌。在16h之后,将反应混合物浓缩,并用饱和Na₂CO₃将残留物中和至pH为7-8。将所得沉淀物通过过滤收集,并且然后通过prep-TLC(DCM:MeOH, 15:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(10mg, 20%)。LCMS(方法A):3.07min; m/z:650.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆):13.20(s, 1H), 10.17(s, 1H), 9.18(s, 1H), 8.65(s, 1H), 7.57(d, J=

8.0Hz, 2H), 7.46 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.40 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.20 (d, J=7.2Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.22 (t, J=9.2Hz, 2H)。

[1729] 化合物235



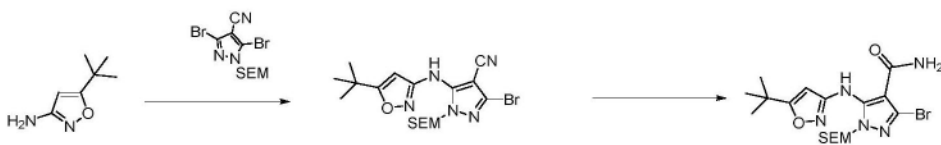
[1731] 步骤1: 1-(叔丁基)-3-(3-((4-氯苄基)氧基)-4-((二氟甲基)磺酰胺基)苯基)-5-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1732] 将3-{4-氨基-3-[(4-氯苄基)甲氧基]苯基}-1-叔丁基-5-[[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氨基]-1H-吡唑-4-甲酰胺 (50mg, 89.2 μ mol) 和 F_2CHSO_2Cl (20.0mg, 133 μ mol) 于 $CHCl_3$: 吡啶 (1:1, 6mL) 中的溶液在 RT 下搅拌。在 16h 之后, 将反应混合物浓缩并将残留物用 H_2O (30mL) 稀释, 并且然后用 EtOAc (2x 20mL) 萃取。将合并的有机层干燥 (Na_2SO_4), 并在减压下浓缩。将粗残留物通过 prep-TLC (DCM:MeOH, 15:1) 纯化, 以得到呈黄色固体的标题产物 (20mg, 33%)。LCMS (方法A): 4.05min; m/z: 674.2 $[M+H]^+$ 。

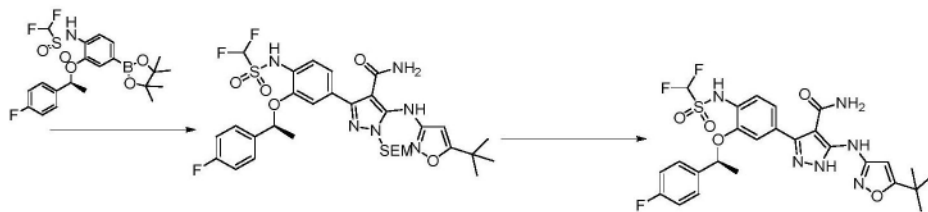
[1733] 步骤2: 3-(3-((4-氯苄基)氧基)-4-((二氟甲基)磺酰胺基)苯基)-5-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (化合物235)

[1734] 将1-叔丁基-3-{3-[(4-氯苄基)甲氧基]-4-(二氟甲磺酰胺基)苯基}-5-[[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氨基]-1H-吡唑-4-甲酰胺 (20.0mg, 29.6 μ mol) 于 DCM:TFA (1:1, 10mL) 中的溶液在 RT 下搅拌。在 16h 之后, 将反应混合物在减压下浓缩, 并用饱和 Na_2CO_3 将残留物中和至 pH 为 7-8。将所得沉淀物通过过滤收集, 并且然后通过 prep-TLC (DCM:MeOH, 15:1) 纯化, 以得到呈黄色固体的标题产物 (6.0mg, 33%)。LCMS (方法A): 3.99min; m/z: 618.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$): 13.38 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.65 (s, 2H), 7.69 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.48 (d, J=7.4Hz, 3H), 7.40 (m, 2H), 7.25 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.65 (s, 1H), 5.23 (s, 2H)。

[1735] 化合物282



[1736]



[1737] 步骤1: 3-溴-5-[(5-叔丁基-1,2-噁唑-3-基)氨基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-甲腈

[1738] 将5-叔丁基-1,2-噁唑-3-胺 (500mg, 3.56mmol)、3,5-二溴-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-甲腈 (1.35g, 3.56mmol)、 $Pd_2(dba)_3$ (325mg, 356 μ mol)、Xantphos (411mg, 712 μ mol) 和 Cs_2CO_3 (3.45g, 10.6mmol) 于脱气的 1,4-二噁烷 (30mL) 中的混

合物在100℃下在N₂下加热14h。将反应通过硅藻土垫过滤,并将滤液在减压下浓缩。将残留物通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc,3:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(600mg,39%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):9.99(s,1H),6.04(d,J=2.3Hz,1H),5.42(d,J=2.4Hz,2H),3.51(t,J=7.7Hz,2H),1.28(d,J=2.3Hz,9H),0.81(t,J=7.6Hz,2H),-0.09(d,J=2.3Hz,10H)。

[1739] 步骤2:3-溴-5-((5-(叔丁基)异噁唑-3-基)氨基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1740] 将3-溴-5-[(5-叔丁基-1,2-噁唑-3-基)氨基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-甲腈(1274mg,2.88mmol)和加法尔-帕金斯催化剂(121mg,0.288mmol)于50%1,4-二噁烷水溶液(80mL)中的混合物在100℃下在N₂下搅拌过夜。将混合物在减压下浓缩,并将残留物通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc,4:1至1:4)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(700mg,1.52mmol,53%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):8.93(s,1H),7.41(s,1H),7.07(s,1H),5.80(d,J=1.5Hz,1H),5.32(d,J=1.5Hz,2H),3.46(t,J=8.2Hz,2H),1.23(d,J=1.6Hz,9H),0.78(t,J=8.2Hz,2H),-0.09(d,J=1.5Hz,9H)。

[1741] 步骤3:5-[(5-叔丁基-1,2-噁唑-3-基)氨基]-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1742] 将3-溴-5-[(5-叔丁基-1,2-噁唑-3-基)氨基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-甲酰胺(500mg,1090μmol)、1,1-二氟-N-{2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基}甲磺酰胺(537mg,1140μmol)、Pd(dppf)Cl₂(89mg,109μmol)和Na₂CO₃(231mg,2180μmol)于水(5mL)和脱气的1,4-二噁烷(20mL)中的混合物在100℃下在微波下搅拌1h。将混合物在减压下浓缩,并将残留物通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc,4:1至1:4)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(300mg,38%)。LCMS(方法A):4.47min;m/z:723.4[M+H]⁺。

[1743] 步骤4:(S)-5-((5-(叔丁基)异噁唑-3-基)氨基)-3-(4-((二氟甲基)磺酰胺基)-3-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(化合物282)

[1744] 将5-[(5-叔丁基-1,2-噁唑-3-基)氨基]-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-甲酰胺(300mg,415μmol)于TFA(0.5mL)和二氯甲烷(20mL)中的混合物在RT下在N₂下搅拌1h。用饱和Na₂CO₃水溶液将反应混合物调节至pH=8。将混合物倒入水(5mL)中并将有机物用EtOAc(2x 10mL)萃取。将合并的有机相干燥(Na₂SO₄),并在减压下浓缩。将残留物通过prep-TLC(DCM:MeOH,15:1)纯化,以得到呈白色固体的标题产物(58.8mg,24%)。LCMS(方法A):4.88min,m/z 593.2[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):12.72(s,1H),10.53(s,1H),9.14(s,1H),7.58-7.52(m,2H),7.37(d,J=8.1Hz,1H),7.20-7.13(m,2H),7.06(d,J=12.5Hz,2H),6.54(s,1H),5.62(d,J=6.5Hz,1H),1.55(d,J=6.3Hz,3H),1.29(s,9H)。

[1745] 下文实例(表23)是根据先前的实例中描述的程序合成的。这些化合物和其互变异构体、对映异构体、立体异构体和盐是本发明的另外的优选的实施例。

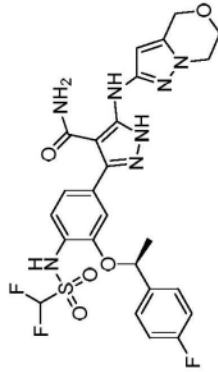
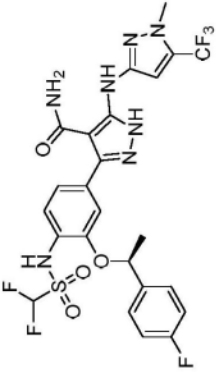
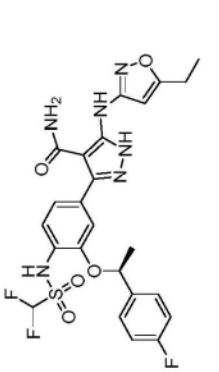
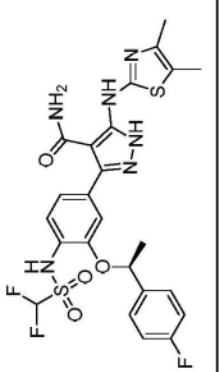
[1746] 通过如本文所描述的方法类似的方法制备的另外的示例性化合物在下表24中详细说明。

[1747]

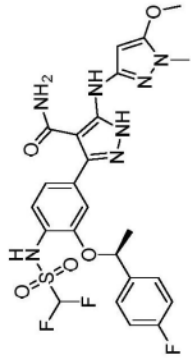
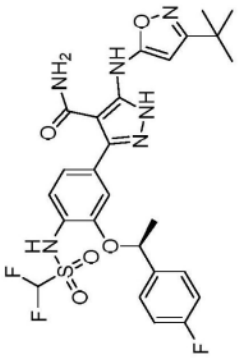
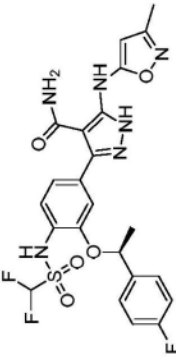
表 23

化合物编号	名称	结构	LCMS 数据	NMR 数据	SM
270	(S)-3-(4-((二氟甲基)磺酰胺基)-3-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-5-((1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS(方法A): 3.36 min; m/z 564.1 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.44 (s, 1H), 10.52 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.71 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.6, 5.6 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 7.13-6.86 (m, 3H), 5.67-5.59 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.57 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。	1,3-二甲基 -1H-吡唑 -4-胺
285	(S)-3-(4-((二氟甲基)磺酰胺基)-3-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-5-((1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS(方法A): 3.31 min; m/z 564.1 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄): 7.50-7.47 (m, 3H), 7.06 (dd, J = 8.0, 4.0 Hz, 4H), 6.80-6.53 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 5.53 (d, J = 8 Hz, 1H), 3.75 (s, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.67 (d, J = 4.0 Hz, 3H)。	1,5-二甲基 -1H-吡唑 -3-胺
286	(S)-3-(4-((二氟甲基)磺酰胺基)-3-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-5-((1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS(方法A): 4.36 min, m/z 564.2 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.24 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 7.59-7.50 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 7.09-7.01 (m, 2H), 7.00-6.82 (m, 1H), 5.58 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.56 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。	1,4-二甲基 -1H-吡唑 -3-胺
283	(S)-3-(4-((二氟甲基)磺酰胺基)-3-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-5-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS(方法A): 3.32 min, m/z: 551.1 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄): 8.18 (s, 1H), 7.51 (m, 3H), 7.09 (m, 4H), 6.77 (t, J = 53.4 Hz, 1H), 5.56 (q, J = 18.8 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 1.68 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。	1-甲基 -1H-1,2,4- 三唑-3-胺

[1748]

308	(S)-3-(4-((二氟甲基)磺酰胺基)-3-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-5-((6,7-二氢-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噻嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS(方法A): 3.55 min, m/z: 592.2 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 12.54 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.55 (dd, <i>J</i> = 8.8, 5.6 Hz, 2H), 7.36 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1H), 7.16 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.11-7.06 (m, 2H), 6.98 (t, <i>J</i> = 52.4 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.60 (q, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.04-3.93 (m, 4H), 1.56 (d, 6 Hz, 3H)。	6,7-二氢-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噻嗪-2-胺
277	(S)-3-(4-((二氟甲基)磺酰胺基)-3-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-5-((1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS(方法A): 2.79 min, m/z: 618.2 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 12.67(s, 1H), 10.54 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.58 (dd, <i>J</i> = 8.8, 5.6 Hz, 2H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.20-7.15 (m, 3H), 7.09 (dd, <i>J</i> = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.02 (t, <i>J</i> = 52.4 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.64 (q, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 1.58 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H)。	1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-胺
274	(S)-3-(4-((二氟甲基)磺酰胺基)-3-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-5-((5-乙基异噻唑-3-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS(方法A): 3.68 min; m/z: 565.2 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 9.82 (s, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.30 (dd, <i>J</i> = 8.7, 5.2 Hz, 2H), 7.07 (q, <i>J</i> = 8.3 Hz, 3H), 6.92 (s, 1H), 6.38 (t, <i>J</i> = 53.5 Hz, 2H), 5.80 (s, 1H), 5.42 (q, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 2.64 (q, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 1.70 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H), 1.26 (s, 3H)。	5-乙基异噻唑-3-胺
284	(S)-3-(4-((二氟甲基)磺酰胺基)-3-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-5-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS(方法A): 3.41 min; m/z: 581.2 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄): 7.56 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.53-7.48 (m, 2H), 7.15 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 7.07 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.68 (t, <i>J</i> = 53.2 Hz, 1H), 5.56 (q, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 2.28 (s, 6H), 1.69 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H)。	4,5-二甲基噻唑-2-胺

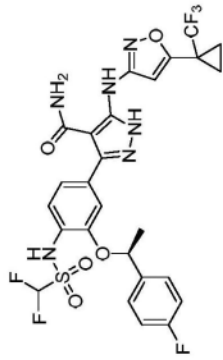
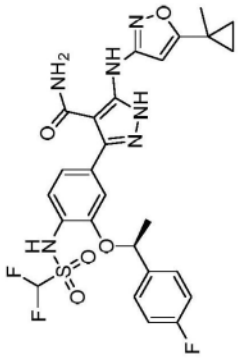
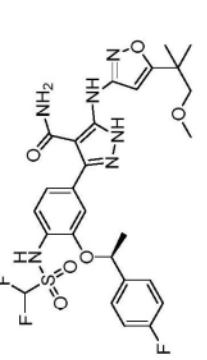
[1749]

294	(S)-3-(4-((二氟甲基)磺酰胺基)-3-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-5-(5-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS(方法A): 3.09 min; m/z: 580.2 [M+H] ⁺ 。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 13.08 (s, 1H), 10.58 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 7.58 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.20-7.03 (m, 5H), 7.02 (t, <i>J</i> = 52.4 Hz, 1H), 6.37 (s, 0.5H), 6.63 (s, 1H), 5.27 (s, 1H), 3.07 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 1.58 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 3H)。	5-甲氧基 -1-甲基 -1H-吡唑 -3-胺
295	(S)-5-((3-(叔丁基)异噁唑-5-基)氨基)基)-3-(4-((二氟甲基)磺酰胺基)-3-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS(方法A): 3.80 min; m/z: 593.2 [M+H] ⁺ 。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 12.96 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 7.57 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 3H), 7.08 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.93-6.68 (m, 1H), 6.25 (s, 0.5H), 5.91 (s, 1H), 5.63 (q, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 1.56 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H), 1.25 (s, 9H)。	3-(叔丁基) 异噁唑-5- 胺
302	(S)-3-(4-((二氟甲基)磺酰胺基)-3-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-5-(3-甲基异噁唑-5-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS(方法A): 3.49 min; m/z: 551.2 [M+H] ⁺ 。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 12.94 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 7.58 (dd, <i>J</i> = 8.7, 5.5 Hz, 2H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.21-7.17 (m, 2H), 7.17-6.88 (m, 3H), 5.85 (s, 1H), 5.62 (q, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.58 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H)。	3-甲基异噁 唑-5-胺

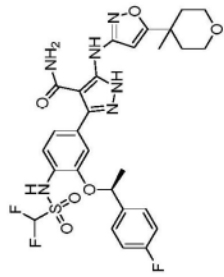
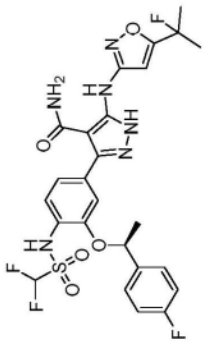
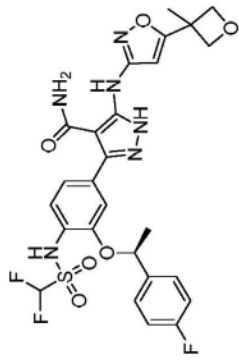
[1750]

303	(S)-3-(4-((二氟甲基)磺酰胺基)-3-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-5-((5-(四氢-2H-吡喃-4-基)异噁唑-3-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS(方法A): 3.52 min, m/z: 621.2 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄): 7.55 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.51 (dd, <i>J</i> = 8.7, 5.3 Hz, 2H), 7.13-7.05 (m, 4H), 6.05 (s, 1H), 5.56 (q, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 4.01 (ddd, <i>J</i> = 11.6, 4.3, 2.2 Hz, 2H), 3.56 (td, <i>J</i> = 11.6, 2.5 Hz, 2H), 2.95 (tt, <i>J</i> = 11.4, 4.1 Hz, 1H), 1.92-1.78 (m, 4H), 1.69 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H).	5-(四氢吡喃-4-基)异噁唑-3-胺
306	(S)-3-(4-((二氟甲基)磺酰胺基)-3-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-5-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS(方法A): 3.39 min; m/z: 620.2 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 12.45 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.56 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.11 (d, <i>J</i> = 12 Hz, 2H), 7.07 (s, 0.3H), 7.02 (s, 0.4H), 6.89 (s, 0.2H), 5.62 (q, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 4.35-4.27 (m, 1H), 3.95 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 2H), 3.46 (t, <i>J</i> = 9.6 Hz, 3H), 1.97-1.84 (m, 4H), 1.59 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H).	1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-胺
281	(S)-5-((5-环丁基异噁唑-3-基)氨基)-3-(4-((二氟甲基)磺酰胺基)-3-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS(方法A): 3.80 min; m/z: 591.2 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄): 7.58-7.44 (m, 3H), 7.14-7.05 (m, 3H), 6.65 (t, <i>J</i> = 53.3 Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.63-5.30 (m, 2H), 3.53 (p, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 2.42-2.31 (m, 2H), 2.29-2.22 (m, 1H), 2.10 (q, <i>J</i> = 9.3, 8.8 Hz, 1H), 1.99 (ddd, <i>J</i> = 24.3, 16.0, 8.5 Hz, 2H), 1.68 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H), 1.31 (d, <i>J</i> = 10.9 Hz, 6H).	5-环丁基异噁唑-3-胺

[1751]

289	(S)-3-(4-((二氟甲基)磺酰胺基)-3-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-5-(5-(1-(三氟甲基)环丙基)异噁唑-3-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS(方法A): 3.86 min, m/z: 645.2 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.79 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 7.55 (dd, J = 8.5, 5.7 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 8.9 Hz, 3H), 7.10-7.01 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.62 (d, J = 48.0 Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.60 (q, J = 6.1 Hz, 1H), 1.55 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.54-1.46 (m, 4H).	5-(1-(三氟甲基)环丙基)异噁唑-3-胺
276	(S)-3-(4-((二氟甲基)磺酰胺基)-3-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-5-(5-(1-甲基环丙基)异噁唑-3-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS(方法A): 3.80 min; m/z: 591.2 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.52 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 7.48 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.83 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 6.57 (s, 1H), 6.41-6.14 (m, 1H), 5.63-5.58 (m, 1H), 1.48 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.08 (q, J = 4.4 Hz, 2H), 0.88 (q, J = 4.0 Hz, 2H), 6.21 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.05 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.15 (t, J = 7.6 Hz, 3H).	5-(1-甲基环丙基)异噁唑-3-胺
288	(S)-3-(4-((二氟甲基)磺酰胺基)-3-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-5-(5-(1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)异噁唑-3-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS(方法A): 3.83 min; m/z: 623.2 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.79 (s, 1H), 10.57 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 7.57 (dd, J = 8.6, 5.6 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.21-7.09 (m, 4H), 7.08-6.86 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.62 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 3.39 (s, 2H), 3.24 (s, 3H), 1.57 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.25 (s, 6H).	5-(1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)异噁唑-3-胺

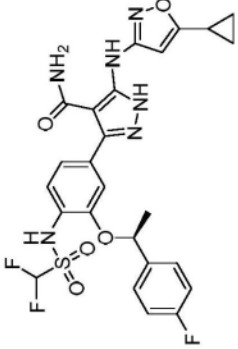
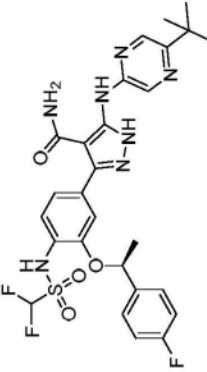
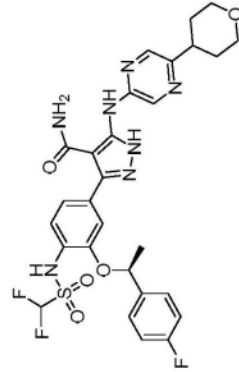
[1752]

301	(S)-3-(4-((二氟甲基)磺酰胺基)-3-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-5-(5-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)异噁唑-3-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS(方法 A): 4.31 min; m/z: 634.0 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.93 (s, 1H), 10.58 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 7.64-7.51 (m, 2H), 7.38 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.24-7.15 (m, 3H), 7.10 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 52.6 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.61 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 3.69 (dt, J = 11.6, 4.6 Hz, 2H), 3.46 (ddd, J = 11.8, 9.1, 2.8 Hz, 3H), 2.01-1.92 (m, 2H), 1.63-1.53 (m, 4H), 1.25 (s, 3H)。	5-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)异噁唑-3-胺
297	(S)-3-(4-((二氟甲基)磺酰胺基)-3-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-5-((5-(2-氟丙-2-基)异噁唑-3-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS(方法 A): 3.71 min; m/z: 597.2 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 13.02 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 7.59 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.25-6.64 (m, 6H), 6.36 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.63 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 1.67 (d, J = 21.9 Hz, 6H), 1.57 (d, J = 5.8 Hz, 3H)。	5-(2-氟丙-2-基)异噁唑-3-胺
292	(S)-3-(4-((二氟甲基)磺酰胺基)-3-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-5-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)异噁唑-3-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS(方法 A): 3.57 min; m/z: 607.2 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.94 (s, 1H), 10.57 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 7.57 (dd, J = 8.6, 5.6 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 8.9 Hz, 3H), 7.13-6.86 (m, 2H), 6.04 (s, 1H), 5.61 (q, J = 6.2 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.51 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 1.62 (s, 3H), 1.57 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。	5-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)异噁唑-3-胺

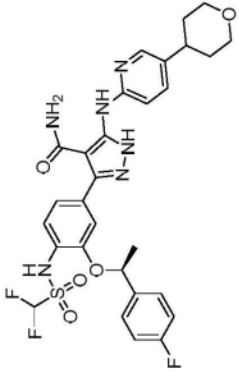
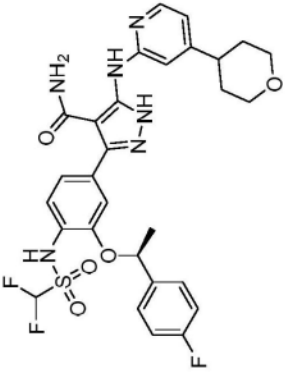
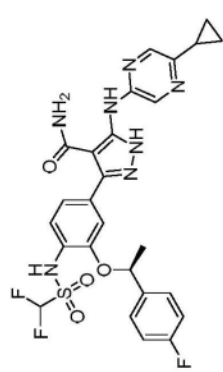
[1753]

304	(S)-5-((5-(金刚烷-1-基)异噁唑-3-基)氨基)-3-(4-((二氟甲基)磺酰氨基)-3-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS(方法A): 4.27 min; m/z: 671.2 [M+H] ⁺ 。	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄): 7.54 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.53-7.48 (m, 2H), 7.13-7.04 (m, 4H), 6.67 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.56 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 2.06 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 1.98 (d, J = 2.8 Hz, 5H), 1.85-1.81 (m, 4H), 1.69 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。	5-(金刚烷-1-基)异噁唑-3-胺
305	3-(4-((二氟甲基)磺酰氨基)-3-((S)-1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-5-((5-(四氢呋喃-3-基)氨基)异噁唑-3-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS(方法A): 3.46 min; m/z: 607.2 [M+H] ⁺ 。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.97 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 7.58 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 8.4 Hz, 3H), 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.03 (s, 0.4H), 6.89 (s, 0.2H), 6.30 (s, 0.6H), 5.62 (q, J = 5.6 Hz, 1H), 3.97 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.88-3.83 (m, 1H), 3.76 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.67 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.44 (s, 1H), 2.31-2.22 (m, 1H), 2.02-1.93 (m, 1H), 1.58 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。	5-(四氢呋喃-3-基)异噁唑-3-胺
314	(S)-5-((5-(二氟甲基)异噁唑-3-基)氨基)-3-(4-((二氟甲基)磺酰氨基)-3-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS(方法A): 3.73 min; m/z: 587.1 [M+H] ⁺ 。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 13.05 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 7.58 (dd, J = 8.5, 5.4 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.29-6.87 (m, 7H), 6.14 (s, 1H), 5.61 (q, J = 5.9 Hz, 1H), 1.58 (d, J = 6.1 Hz, 3H)。	5-(二氟甲基)异噁唑-3-胺

[1754]

310	(S)-5-((5-(5-环丙基异噁唑-3-基)氨基)-3-(4-(二氟甲基)磺酰胺基)-3-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS(方法A): 3.73 min; m/z: 587.1 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.88 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 7.63-7.52 (m, 2H), 7.38 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.18 (td, J = 8.9, 1.7 Hz, 3H), 7.08 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.62 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 1.90 (tt, J = 8.8, 5.1 Hz, 1H), 1.57 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 1.01-0.94 (m, 2H), 0.75-0.69 (m, 2H)。	5-环丙基 -1,2-噁唑 -3-胺
312	(S)-5-((5-(5-(叔丁基)吡嗪-2-基)氨基)-3-(4-(二氟甲基)磺酰胺基)-3-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS(方法A): 4.03 min; m/z: 604.2 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.94 (s, 1H), 10.52 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.58 (dd, J = 8.0, 5.8 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.23-7.11 (m, 4H), 5.75-5.56 (m, 1H), 1.58 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.32 (s, 9H)。	5-(叔丁基) 吡嗪-2-胺
296	(S)-3-(4-(二氟甲基)磺酰胺基)-3-(1-(4-氟苯基)乙氧基)-5-((5-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS(方法A): 3.54 min; m/z: 632.2 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄): 9.23 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.49 (dd, J = 8.6, 5.5 Hz, 3H), 7.13-7.03 (m, 4H), 6.66 (t, J = 53.3 Hz, 1H), 5.54 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 4.08-4.01 (m, 2H), 3.57 (td, J = 11.6, 2.5 Hz, 2H), 2.96 (td, J = 11.7, 9.5, 5.7 Hz, 1H), 1.95-1.78 (m, 4H), 1.68 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。	5-(四氢 -2H-吡喃 -4-基)吡嗪 -2-胺

[1755]

278	(S)-3-(4-((二氟甲基)磺酰胺基)-3-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-5-(5-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS(方法A): 3.31 min; m/z: 631.2 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 12.78 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.56-7.44 (m, 2H), 7.38-7.29 (m, 2H), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 16.0, 7.4 Hz, 3H), 6.82 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.34 (t, J = 53.6 Hz, 1H), 5.42 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.11 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.60-3.50 (m, 2H), 2.86-2.67 (m, 1H), 1.83-1.72 (m, 4H), 1.67 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。	5-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶-2-胺
287	(S)-3-(4-((二氟甲基)磺酰胺基)-3-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-5-(4-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS(方法A): 3.19 min; m/z: 631.2 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.83 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.19-8.04 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.57 (dd, J = 8.3, 5.7 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 8.8 Hz, 3H), 7.14-7.05 (m, 2H), 7.04-6.71 (m, 3H), 5.68-5.55 (m, 1H), 3.99-3.91 (m, 2H), 3.48 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.76 (s, 1H), 1.77-1.61 (m, 4H), 1.57 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。	4-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶-2-胺
316	(S)-5-(5-(5-环丙基吡啶-2-基)氨基)-3-(4-((二氟甲基)磺酰胺基)-3-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS(方法A): 3.88 min; m/z: 588.2 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 12.39 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.18 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.34-7.28 (m, 2H), 7.12 (dd, J = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.36 (t, J = 53.6 Hz, 1H), 5.39 (q, J = 7.3, 6.5 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 2.03 (tt, J = 7.7, 5.1 Hz, 1H), 1.66 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.00 (dd, J = 7.6, 5.3 Hz, 3H)。	5-环丙基吡啶-2-胺

[1756]

318	(S)-3-(4-((二氟甲基)磺酰胺基)-3-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-5-(5-甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二𫔁庚因-2-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS(方法D): 1.42 min; m/z: 619.8 [M+H] ⁺ 。	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 12.46 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.54 (dd, <i>J</i> = 8.4, 5.4 Hz, 2H), 7.36 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.16 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.01 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 6.79 (dd, <i>J</i> = 55.4 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.61 (q, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.03 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.80 (s, 2H), 1.55 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H)。
-----	---	--	--	--

表 24

化合物编号	名称	结构	LCMS 数据	NMR 数据
137	5-(吡嗪-2-基氨基)-3-(4-((2,2,2-三氟乙基)磺酰胺基)苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法A): 3.08 min; m/z: 442.0 [M+H] ⁺ 。	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄): 12.99 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.10 (s, 1H), 4.50 (q, <i>J</i> = 9.6 Hz, 2H)。
138	5-(7-氯喹啉-2-基)氨基)-3-(4-(乙基磺酰胺基)-3-(4-氟苄基)氧基)苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法A): 4.83 min; m/z: 595.1 [M+H] ⁺ 。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 13.56 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.25 (q, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.63 (q, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 7.46-7.37 (m, 4H), 7.27-7.21 (m, 3H), 6.35 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.05 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.16 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)。

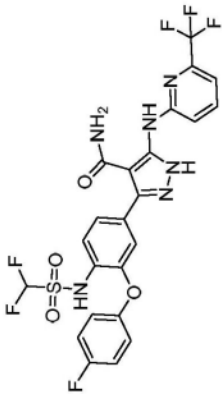
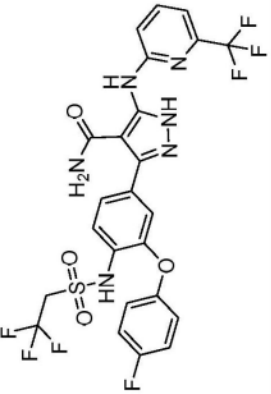
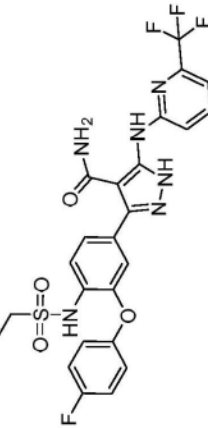
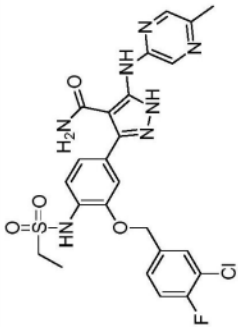
[1757]

139	3-(2-((4-氟苄基)氧基)-4-((2,2,2-三氟乙基)磺酰胺基)苯基)-5-(吡嗪-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 3.92 min; m/z: 566.1 [M+H] ⁺ 。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.83 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.22 (m, 1H), 8.10 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.84 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.20 (s, 2H)。
140	3-(2-((4-氟苄基)氧基)-4-((2,2,2-三氟乙基)磺酰胺基)苯基)-5-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 4.92 min; m/z: 633.1 [M+H] ⁺ 。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.85 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.98 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.44-7.39 (m, 3H), 7.30 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.10-7.09 (m, 1H), 6.97-6.95 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.64 (q, J = 10.4 Hz, 2H)。
141	3-(4-(乙基磺酰胺基)-2-((4-氟苄基)氧基)苯基)-5-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 4.58 min; m/z: 579.1 [M+H] ⁺ 。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.82 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.98 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44-7.41 (m, 2H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.19-7.15 (m, 2H), 7.09-7.08 (m, 1H), 6.96-6.93 (m, 1H), 5.69 (s, 1H), 5.09 (s, 1H), 3.17-3.15 (m, 2H), 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 1H)。
142	3-(4-(乙基磺酰胺基)-3-(4-氟-2,6-二甲基苯基)氧基)苯基)-5-(吡嗪-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 4.13 min; m/z: 540.1 [M+H] ⁺ 。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 13.05 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.23-8.22 (m, 1H), 8.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.55 (br s, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 5.11 (s, 2H), 2.96 (q, J = 14.0, 6.8 Hz, 2H), 2.37 (s, 6H), 1.07 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

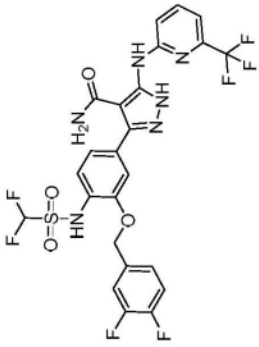
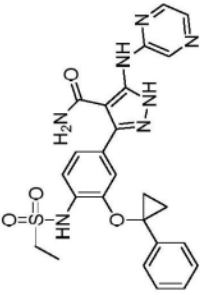
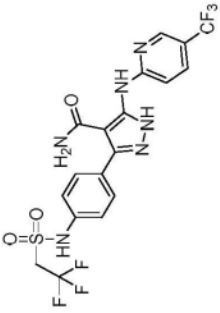
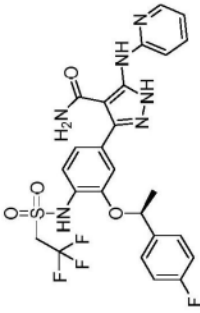
[1758]

143	3-(3-((4-氟苄基)氧基)-4-((2,2,2-三氟乙基)磺酰胺基)苯基)-5-((5-甲氧基吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 4.55 min; m/z: 596.2 [M+H] ⁺ 。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.92 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.59 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 7.43-7.40 (m, 1H), 7.26-7.17 (m, 4H), 5.18 (s, 2H), 4.30 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H)。
144	3-(3-(1-(4-氟苯基)环丙氧基)-4-((2,2,2-三氟乙基)磺酰胺基)苯基)-5-(吡嗪-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 4.27 min; m/z: 592.1 [M+H] ⁺ 。	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄): 12.97 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 8.8 Hz, 3H), 7.17-7.04 (m, 4H), 6.21 (s, 1H), 4.47 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 1.47 (s, 2H), 1.40 (s, 2H)。
145	3-(4-((二氟甲基)磺酰胺基)苯基)-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 B): 1.63 min; m/z: 477.2 [M+H] ⁺ 。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 13.02 (s, 1H), 11.27 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.06 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 6.17 (s, 1H)。
146	3-(3-((4-氯-3-氟苄基)氧基)-4-((2,2,2-三氟乙基)磺酰胺基)苯基)-5-((5-甲基吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 3.46 min; m/z: 613.9 [M+H] ⁺ 。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.98 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.70-7.61 (m, 2H), 7.46-7.40 (m, 4H), 7.22-7.19 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.11-3.05 (m, 2H), 1.19 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

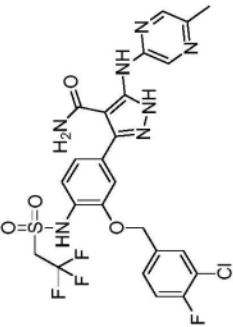
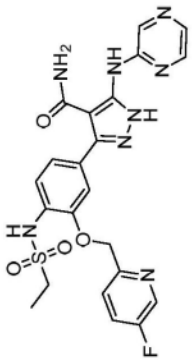
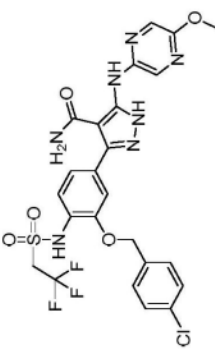
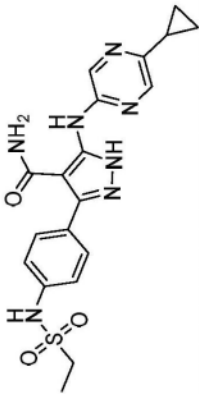
[1759]

147	3-(4-((二氟甲基)磺酰胺基)-3-(4-氟苯氧基)苯基)-5-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-1H-吡啶-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 3.90 min; m/z: 587.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 13.02 (s, 1H), 10.91 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.95 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.27 (m, 3H), 7.18 (m, 2H), 7.07 (m, 2H).
148	3-(3-(4-氟苯氧基)-4-((2,2,2-三氟乙基)磺酰胺基)苯基)-5-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-1H-吡啶-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 4.01 min; m/z: 619.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 13.13 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.97 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.29 (m, 3H), 7.19 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 4.52 (m, 2H).
149	3-(4-(乙基磺酰胺基)-3-(4-氟苯氧基)苯基)-5-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-1H-吡啶-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 3.82 min; m/z: 565.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.96 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.96 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.27 (m, 3H), 7.15 (m, 2H), 7.07 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.13 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 2H).
150	3-(3-((3-氯-4-氟苄基)氧基)-4-(乙基磺酰胺基)苯基)-5-((5-甲基吡啶-2-基)氨基)-1H-吡啶-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 3.38 min; m/z: 560.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.97 (br s, 1H), 9.35 (br s, 1H), 9.16 (br s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.88 (dd, J = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 7.59-7.37 (m, 5H), 7.18 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.05 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

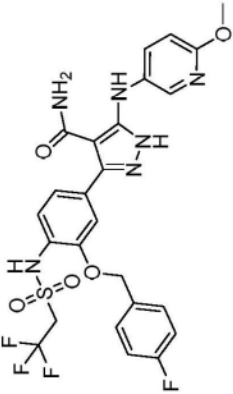
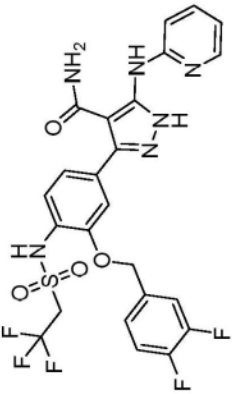
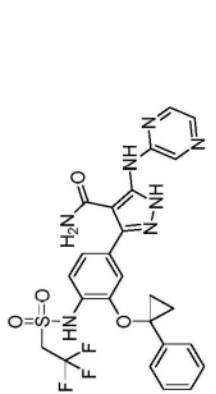
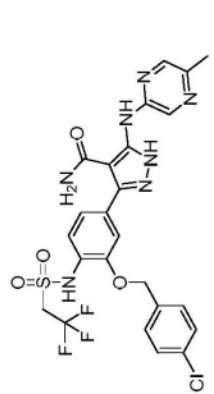
[1760]

151	3-(3-((3,4-二氟苄基)氧基)-4-((二氟甲基)磺酰胺基)苯基)-5-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 2.23 min; m/z: 619.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 13.06 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.97 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.71-7.66 (m, 1H), 7.51-7.39 (m, 4H), 7.30 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 52.8 Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.21 (s, 1H).
152	3-(4-(乙基磺酰胺基)-3-(1-苯基环丙氧基)苯基)-5-(吡嗪-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 B): 1.29 min; m/z: 520.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.92 (br s, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.31 (br s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.09 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.44 (br s, 1H), 7.38-7.22 (m, 5H), 7.21-7.12 (m, 2H), 7.03 (br s, 1H), 6.18 (br s, 1H) 3.17 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.49 (m, 2H), 1.42 (m, 2H) 1.32 (t, J = 7.6 Hz, 3H).
153	3-(4-((2,2,2-三氟乙基)磺酰胺基)苯基)-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 3.60 min; m/z: 509.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.86 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.08 (s, 2H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.96 (s, 1H), 4.01 (t, J = 4.8 Hz, 2H).
154	(S)-3-(3-(1-(4-氟苯基)乙氧基)-4-((2,2,2-三氟乙基)磺酰胺基)苯基)-5-(吡啶-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 2.00 min; m/z: 578.9 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄): 8.28 (s, 1H), 7.71 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.54-7.48 (m, 3H), 7.14-7.05 (m, 5H), 6.93 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 5.58 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 4.24 (q, J = 9.2 Hz, 2H), 1.69 (d, J = 6.4 Hz, 2H).

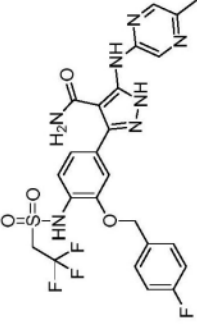
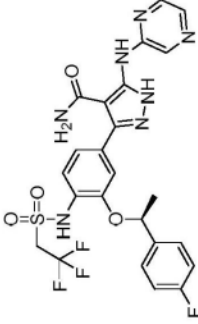
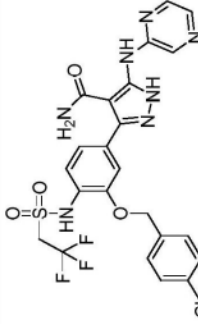
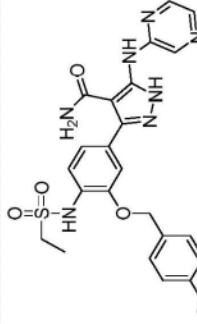
[1761]

155	3-(3-((3-氯-4-氟苄基)氧基)-4-((2,2,2-三氟乙基)磺酰胺基)苯基)-5-((5-甲基吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 4.58 min; m/z: 614.1, 616.1 [M+H] ⁺ 。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 13.00 (br s, 1H), 12.02 (br s, 1H), 9.51 (br s, 1H), 9.16 (br s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.83 (dd, J = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 7.58-7.38 (m, 5H), 7.20 (dd, J = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.34 (q, J = 10.0, Hz, 2H), 2.40 (s, 3H)。
156	3-(4-(乙基磺酰胺基)-3-((5-氟吡啶-2-基)甲氧基)苯基)-5-((吡嗪-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 3.03 min; m/z: 513.1 [M+H] ⁺ 。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 13.01 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.84 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 7.48 (m, 4H), 7.21 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.09 (m, 2H), 1.18 (t, J = 14.8 Hz, 3 H)。
157	3-(3-((4-氯苄基)氧基)-4-((2,2,2-三氟乙基)磺酰胺基)苯基)-5-((5-甲氧基吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 3.85 min; m/z: 612.1 [M+H] ⁺ 。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.83 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.86 (m, 3H), 3.35 (m, 2H)。
158	5-((5-环丙基吡嗪-2-基)氨基)-3-(4-(乙基磺酰胺基)苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 3.14 min; m/z: 428.1 [M+H] ⁺ 。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.88 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.17 (q, J = 14.8 Hz, 2H), 2.11 (m, 1H), 1.22 (m, 3H), 0.93 (m, 2H), 0.85 (m, 2H)。

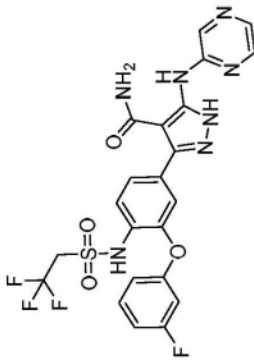
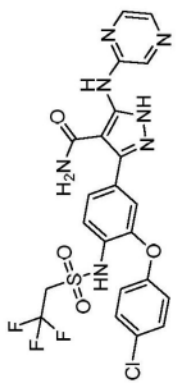
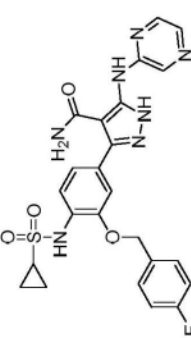
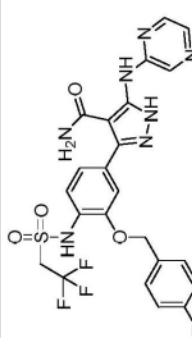
[1762]

159	3-(3-((4-氟苄基)氧基)-4-((2,2,2-三氟乙基)磺酰胺基)苯基)-5-((6-甲氧基吡啶-3-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 3.63 min; m/z: 595.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.71 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.96 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.62-7.58 (m, 2H), 7.43-7.40 (m, 2H), 7.26-7.22 (m, 2H), 7.19-7.17 (m, 1H), 6.75 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.31 (q, J = 10.0 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H)。
160	3-(3-((3,4-二氟苄基)氧基)-4-((2,2,2-三氟乙基)磺酰胺基)苯基)-5-(吡啶-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 3.35 min; m/z: 583.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.89 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.72-7.69 (m, 2H), 7.51-7.40 (m, 4H), 7.21 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.92-6.86 (m, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.38 (q, J = 9.2 Hz, 2H)。
161	3-(3-(1-苯基环丙氧基)-4-((2,2,2-三氟乙基)磺酰胺基)苯基)-5-(吡嗪-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 1.62 min; m/z: 574.3 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.95 (s, 1H), 10.05 (br s, 1H), 9.63 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.09 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.50-7.38 (m, 1H), 7.32-7.22 (m, 5H), 7.21-7.10 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.20 (br s, 1H), 4.44 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.52-1.45 (m, 2H), 1.51-1.38 (m, 2H)。
162	3-(3-((4-氯苄基)氧基)-4-((2,2,2-三氟乙基)磺酰胺基)苯基)-5-((5-甲基吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 3.68 min; m/z: 596.1, 598.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 13.04 (br s, 1H), 9.98 (br s, 1H), 9.51 (br s, 1H), 9.16 (br s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.44-7.34 (m, 3H), 7.20 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.33 (q, J = 9.6 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H)。

[1763]

163	3-(3-((4-氟苄基)氧基)-4-((2,2,2-三氟乙基)磺酰胺基)苯基)-5-((5-甲基吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 3.55 min; m/z: 560.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 13.06 (br s, 1H), 10.02 (br s, 1H), 9.49 (br s, 1H), 9.15 (br s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.61-7.57 (m, 2H), 7.47-7.38 (m, 3H), 7.26-7.18 (m, 3H), 5.19 (s, 2H), 4.31 (q, J = 9.6 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H).
164	(S)-3-(3-(1-(4-氟苄基)乙氧基)-4-((2,2,2-三氟乙基)磺酰胺基)苯基)-5-(吡嗪-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 3.55 min; m/z: 580.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 13.01 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.20-7.13 (m, 3H), 6.15 (s, 1H), 5.66 (q, J = 5.6 Hz, 1H), 4.52-4.41 (m, 2H), 1.59 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
165	3-(3-((4-氯-3-氟苄基)氧基)-4-((2,2,2-三氟乙基)磺酰胺基)苯基)-5-(吡嗪-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 3.62 min; m/z: 600.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 13.02 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.69-7.61 (m, 2H), 7.45-7.36 (m, 4H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.29 (s, 2H).
166	3-(3-((4-氯-3-氟苄基)氧基)-4-(乙基磺酰胺基)苯基)-5-(吡嗪-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 3.46 min; m/z: 546.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 13.01 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.76-7.73 (m, 1H), 7.73-7.76 (m, 1H), 7.48-7.38 (m, 4H), 7.22-7.19 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.11-3.05 (m, 2H), 1.19 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[1764]

167	3-(3-(3-氟苯氧基)-4-((2,2,2-三氟乙基)磺酰胺基)苯基)-5-(吡嗪-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 1.53 min; m/z: 552.2 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 13.03 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.09 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.21-7.19 (m, 1H), 6.99-6.94 (m, 2H), 4.50-4.48 (m, 2H).
168	3-(3-(4-氯苯氧基)-4-((2,2,2-三氟乙基)磺酰胺基)苯基)-5-(吡嗪-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 3.53 min; m/z: 568.1, 570.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 13.11 (br s, 1H), 9.55 (br s, 1H), 9.19 (br s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.08 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.59-7.56 (m, 1H), 7.44-7.35 (m, 4H), 7.14-7.06 (m, 3H), 4.42 (q, J = 9.6 Hz, 2H).
169	3-(4-(环丙基磺酰胺基)-3-((4-氟苄基)氧基)苯基)-5-(吡嗪-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 3.36 min; m/z: 524.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 9.31 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.32-8.23 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.61-7.54 (m, 3H), 7.34 (m, 1H), 7.20 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 5.24 (s, 1H), 2.60-2.54 (m, 1H), 1.12-0.98 (m, 2H), 0.90-0.85 (m, 2H).
170	3-(3-((4-氟苄基)氧基)-4-((2,2,2-三氟乙基)磺酰胺基)苯基)-5-(吡嗪-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 3.49 min; m/z: 566.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 13.07 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.23-8.22 (m, 1H), 8.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.62-7.59 (m, 2H), 7.45-7.43 (m, 1H), 7.27-7.21 (m, 3H), 5.19 (s, 2H), 4.34 (q, J = 9.6 Hz, 2H).

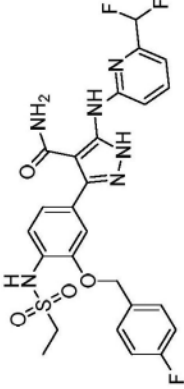
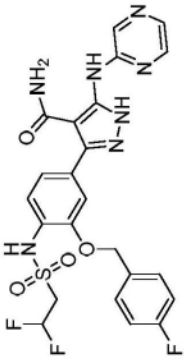
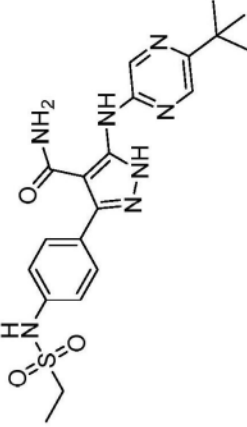
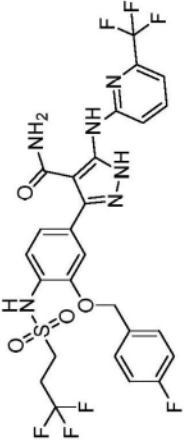
[1765]

171	3-(4-(乙基磺酰胺基)-3-((4-氟-2-甲基苄基)氧基)苯基)-5-(吡嗪-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 3.42 min; m/z: 526.1 [M+H] ⁺ 。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 13.03 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.22 (q, J = 1.6 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.55 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 7.20 (q, J = 1.6 Hz, 1H), 7.12 (q, J = 2.4 Hz, 1H), 7.08-7.03 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.03 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.11 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。
172	3-(4-(乙基磺酰胺基)-3-((4-氟苄基)氧基)苯基)-5-((6-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 3.99 min; m/z: 595.1 [M+H] ⁺ 。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.98 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 7.95-7.88 (m, 2H), 7.61 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.27-7.17 (m, 3H), 6.68 (q, J = 1.6 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.04 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.15 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。
173	5-((6-(二氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-3-(3-((4-氟苄基)氧基)-4-((2,2,2-三氟乙基)磺酰胺基)苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 3.89 min; m/z: 615.1 [M+H] ⁺ 。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.98 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.60 (q, J = 3.2 Hz, 2H), 8.13 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.13 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.82 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.35 (q, J = 9.6 Hz, 2H)。
174	3-(4-(乙基磺酰胺基)-3-((4-氟苄基)氧基)苯基)-5-((6-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 3.78 min; m/z: 585.2 [M+H] ⁺ 。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.79 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 7.63 (m, 4H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.26 (t, J = 2.4 Hz, 3H), 7.12 (d, 1H), 6.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.67 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.02-2.66 (m, 2H), 1.17 (t, J = 7.2, 3H)。

[1766]

175	3-(3-((3,4-二氟苄基)氧基)-4-((2,2,2-三氟乙基)磺酰胺基)苯基)-5-(吡嗪-2-基氨基)-1H-吡啶-4-甲酰胺		LCMS (方法A): 1.69 min; m/z: 584.1 [M+H] ⁺ 。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 13.06 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.23-8.22 (m, 1H), 8.11-8.09 (m, 1H), 7.72-7.67 (m, 1H), 7.55-7.39 (m, 5H), 7.24-7.21 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.42-4.35 (m, 2H)。
176	3-(3-((4-氟苄基)氧基)-4-((2,2,2-三氟乙基)磺酰胺基)苯基)-5-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氨基)-1H-吡啶-4-甲酰胺		LCMS (方法A): 3.91 min; m/z: 633.1 [M+H] ⁺ 。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 13.01 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.82 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.62-7.59 (m, 2H), 7.46 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.27-7.22 (m, 3H), 5.19 (s, 2H), 4.35 (q, J = 9.6 Hz, 2H)。
177	3-(4-((二氟甲基)磺酰胺基)-3-(4-氟苯氧基)苯基)-5-(吡嗪-2-基氨基)-1H-吡啶-4-甲酰胺		LCMS (方法A): 3.30 min; m/z: 520.1 [M+H] ⁺ 。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 13.0 (br s, 1H), 9.53 (br s, 1H), 9.19 (br s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40-7.14 (m, 5H), 7.10-7.02 (m, 3H)。
178	3-(4-((2,2-二氟乙基)磺酰胺基)-3-((4-氟苄基)氧基)苯基)-5-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-1H-吡啶-4-甲酰胺		LCMS (方法A): 3.07 min; m/z: 615.1 [M+H] ⁺ 。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 13.03 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.98 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.61 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 7.44 (t, J = 3.6 Hz, 2H), 7.31-7.20 (m, 5H), 7.47-6.17 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.85-3.77 (m, 2H)。

[1767]

179	5-((6-(二氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-3-(4-(乙基磺酰胺基)-3-((4-氟苄基)氧基)苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 2.47 min; m/z: 561.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.94 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 7.44 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.26-7.12 (m, 4H), 6.82 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.04 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.15 (t, J = 7.2 Hz, 1H)。
180	3-(4-(2,2-二氟乙基)磺酰胺基)-3-((4-氟苄基)氧基)苯基)-5-(吡啶-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 3.37 min; m/z: 548.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 13.06 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.23-8.22 (m, 1H), 8.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.63-7.60 (m, 2H), 7.45-7.43 (m, 2H), 7.27-7.21 (m, 3H), 6.37-6.17 (m, 2H), 5.19 (s, 2H), 3.81 (td, J = 14.1, 4.0 Hz, 2H)。
181	5-((5-(叔丁基)吡啶-2-基)氨基)-3-(4-(乙基磺酰胺基)苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 3.38 min; m/z: 444.2 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.89 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 6.11 (s, 1H), 3.20-3.15 (m, 2H), 1.32 (s, 9H), 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。
182	3-(3-((4-氟苄基)氧基)-4-((3,3,3-三氟丙基)磺酰胺基)苯基)-5-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 4.08 min; m/z: 647.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 13.17 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.98 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.43 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.23 (m, 3H), 6.30 (s, 1H), 5.19 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.67 (m, 2H)。

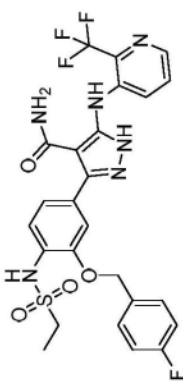
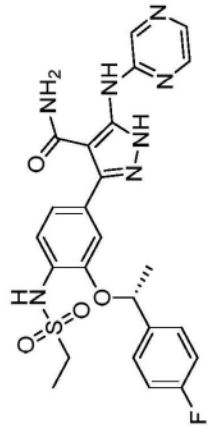
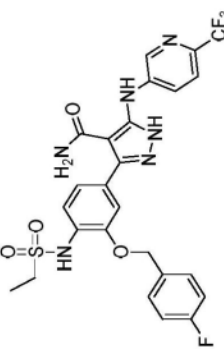
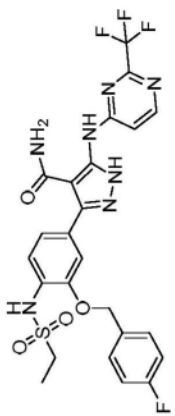
[1768]

183	3-(3-((4-氟苄基)氧基)-4-((3,3,3-三氟丙基)磺酰胺基)苯基)-5-((5-甲基吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 3.59 min; m/z: 594.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 13.03 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.22 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 2.40 (s, 3H).
184	3-(3-((4-氟苄基)氧基)-4-((3,3,3-三氟丙基)磺酰胺基)苯基)-5-(吡嗪-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 3.52 min; m/z: 580.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 13.19 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.23 (t, J = 8.8 Hz, 3H), 5.19 (s, 2H), 3.22 (m, 2H), 2.66 (m, 2H).
185	3-(3-(4-氯苄氧基)-4-(乙基磺酰胺基)苯基)-5-(吡嗪-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 3.33 min; m/z: 514.1, 516.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 13.15 (br s, 1H), 9.55 (br s, 1H), 9.20 (br s, 1H), 9.19 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.62-7.60 (m, 1H), 7.47-7.40 (m, 4H), 7.16-7.14 (m, 3H), 3.15 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
186	3-(3-((4-氟苄基)氧基)-4-(2,2,2-三氟乙基)磺酰胺基)苯基)-5-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 3.83 min; m/z: 634.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄): 13.32 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.66 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 8.8 Hz, 3H), 6.54 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.35 (q, J = 10.0 Hz, 2H).
187	3-(4-(乙基磺酰胺基)-3-(1-甲基哌啶-3-基)甲氧基)苯基)-5-(吡嗪-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 2.35 min; m/z: 515.2 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄): 13.05 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.69 (s, 1H), 3.41 (s, 1H), 3.12 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.82 (m, 4H), 1.89 (s, 3H).

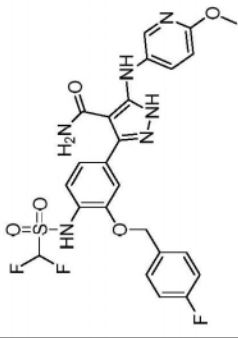
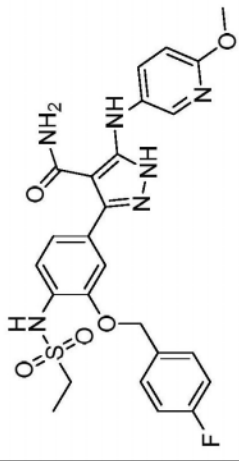
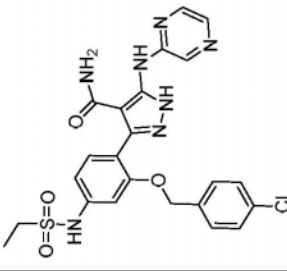
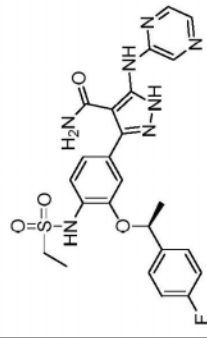
[1769]

188	3-(4-((二氟甲基)磺酰胺基)-3-((4-氟苄基)氧基)苯基)-5-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氨基)-1H-吡啶-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 3.84 min; m/z: 601.2 [M+H] ⁺ 。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 13.00 (s, 1H), 10.56 (br s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.81 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.26 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.61-7.58 (m, 2H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.27-7.18 (m, 3H), 6.87 (t, J = 49.6 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H)。
189	5-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-3-(4-((3,3,3-三氟丙基)磺酰胺基)苯基)-1H-吡啶-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 3.71 min; m/z: 523.1 [M+H] ⁺ 。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.95 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.98 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.44 (m, 2H), 2.77 (m, 2H)。
190	3-(3-((4-氯苄基)氧基)-4-((二氟甲基)磺酰胺基)苯基)-5-((5-甲氧基吡啶-2-基)氨基)-1H-吡啶-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 3.36 min; m/z: 580.1 [M+H] ⁺ 。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 9.53 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.97 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.22 (t, J = 55.2 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.86 (s, 3H)。
191	3-(4-((二氟甲基)磺酰胺基)-3-((4-氟苄基)氧基)苯基)-5-((5-甲氧基吡啶-2-基)氨基)-1H-吡啶-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 2.75 min; m/z: 564.3 [M+H] ⁺ 。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.70 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.97 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.54-7.51 (m, 2H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.21 (t, J = 55.2 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.86 (s, 3H)。

[1770]

192	3-(4-(乙基磺酰胺基)-3-((4-氟苄基)氧基)苯基)-5-((2-(三氟甲基)吡啶-3-基)氨基)-1H-吡啶-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 2.77 min; m/z: 579.3 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.98 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 9.00 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.67-7.60 (m, 3H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.27-7.23 (m, 2H), 7.18 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.06 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.16 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
193	(R)-3-(4-(乙基磺酰胺基)-3-(1-(4-氟苄基)乙氧基)苯基)-5-((吡啶-2-基氨基)-1H-吡啶-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 3.93 min; m/z: 526.2 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.93 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 9.22 (s, 2H), 8.21-8.20 (m, 1H), 8.11-8.09 (m, 1H), 7.63-7.59 (m, 2H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29-7.15 (m, 4H), 7.12-7.09 (m, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.63 (s, 1H), 3.14-3.08 (m, 2H), 1.60 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
194	3-(4-(乙基磺酰胺基)-3-((4-氟苄基)氧基)苯基)-5-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氨基)-1H-吡啶-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 3.93 min; m/z: 579.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.98 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 9.17 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.63-7.60 (m, 2H), 7.45-7.41 (m, 2H), 7.24 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.19 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 3.04 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.15 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
195	3-(4-(乙基磺酰胺基)-3-((4-氟苄基)氧基)苯基)-5-((2-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基)-1H-吡啶-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 2.82 min; m/z: 580.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄): 13.26 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.62 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 7.45 (s, 2H), 7.25 (t, J = 8.8 Hz, 3H), 6.45 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.04 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.15 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

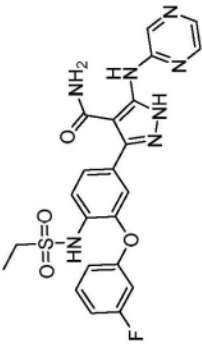
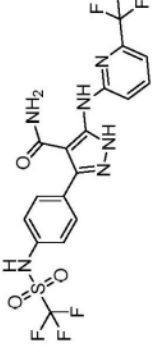
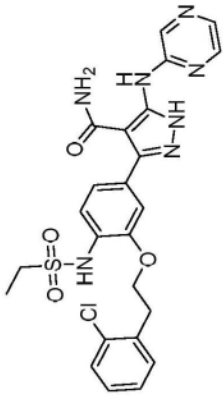
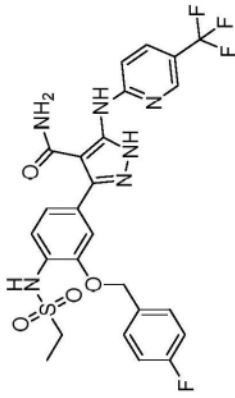
[1771]

196	3-(4-((二氟甲基)磺酰胺基)-3-((4-氟苄基)氧基)苯基)-5-((6-甲氧基吡啶-3-基)氨基)-1H-吡啶-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 3.63 min; m/z: 563.1 [M+H] ⁺ 。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.73 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.62-7.59 (m, 2H), 7.42-7.39 (m, 2H), 7.27-7.18 (m, 3H), 7.06-6.80 (m, 1H), 6.75 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.80 (s, 3H)。
197	3-(4-(乙基磺酰胺基)-3-((4-氟苄基)氧基)苯基)-5-((6-甲氧基吡啶-3-基)氨基)-1H-吡啶-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 3.48 min; m/z: 541.1 [M+H] ⁺ 。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.66 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.40-8.39 (m, 1H), 7.97-7.94 (m, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.39-7.38 (m, 1H), 7.27-7.22 (m, 1H), 7.17 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.04 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.15 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。
198	3-(2-((4-氯苄基)氧基)-4-(乙基磺酰胺基)苯基)-5-(吡啶-2-基氨基)-1H-吡啶-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 3.33 min; m/z: 528.1 [M+H] ⁺ 。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.84 (s, 1H), 10.11 (br s, 1H), 9.73 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.23-8.22 (m, 1H), 8.11 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.40 (s, 4H), 7.37 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.94 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.14 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.19 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。
199	(S)-3-(4-(乙基磺酰胺基)-3-(1-(4-氟苄基)乙氧基)苯基)-5-(吡啶-2-基氨基)-1H-吡啶-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 3.93 min; m/z: 526.2 [M+H] ⁺ 。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.93 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 9.22 (s, 2H), 8.21-8.20 (m, 1H), 8.11-8.09 (m, 1H), 7.63-7.59 (m, 2H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29-7.15 (m, 4H), 7.12-7.09 (m, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.63 (s, 1H), 3.14-3.08 (m, 2H), 1.60 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

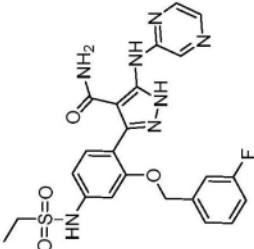
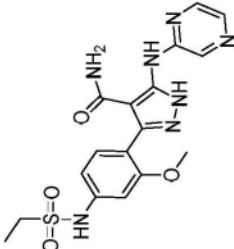
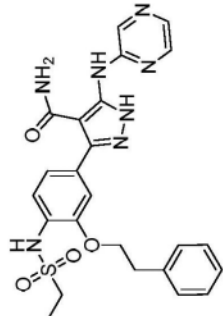
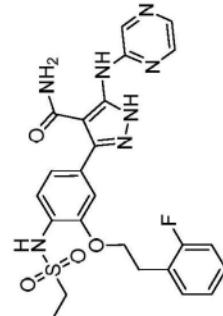
[1772]

200	3-(3-(环己基甲氧基)-4-(乙基磺酰胺基)苯基)-5-((6-(三氟甲基)-1H-吡啶-2-基)氨基)-1H-吡啶-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 4.64 min; m/z: 567.2 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.97 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.98 (t, J = 16.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.38-7.26 (m, 3H), 7.16-7.13 (m, 1H), 6.23 (s, 1H), 3.86 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.11 (q, J = 22.0 Hz, 2H), 1.9 (s, 1H), 1.74-1.64 (m, 3H), 1.32-1.16 (m, 10H)。
201	3-(4-(乙基磺酰胺基)-2-((4-氟苄基)氧基)苯基)-吡啶-2-基氨基)-1H-吡啶-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 2.86 min; m/z: 511.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄): 12.66 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 8.8 Hz, 3H), 7.08 (s, 1H), 6.94 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.84 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.15 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。
202	3-(4-((二氟甲基)磺酰胺基)-3-((4-氟苄基)氧基)苯基)-5-(吡啶-2-基氨基)-1H-吡啶-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 4.21 min; m/z: 534.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 13.14 (br s, 1H), 10.57 (br s, 1H), 9.60 (br s, 1H), 9.22 (br s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.61-7.58 (m, 2H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.26-7.13 (m, 4H), 6.99-6.54 (m, 1H), 5.19 (s, 2H)。
203	3-(4-(乙基磺酰胺基)-3-((1-甲基哌啶-4-基)甲氧基)苯基)-5-(吡啶-2-基氨基)-1H-吡啶-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 0.40 min; m/z: 515.2 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 13.10 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.22 (q, J = 1.6 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.17 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 3.94 (m, 2H), 3.12 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.46 (br s, 4H), 1.97 (m, 3H), 1.50 (br s, 2H), 1.24 (m, 3H)。

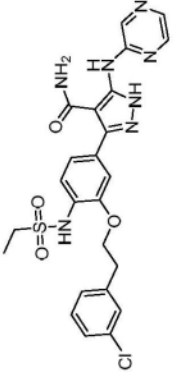
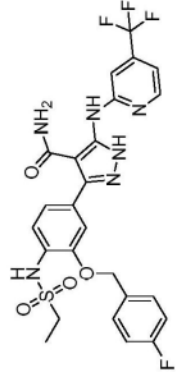
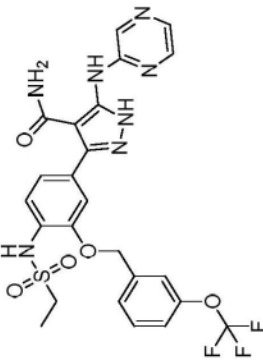
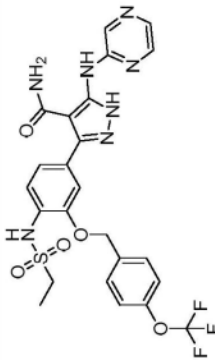
[1773]

204	3-(4-(乙基磺酰胺基)-3-(3-氟苯氧基)苯基)-5-(吡嗪-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 3.26 min; m/z: 498.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.99 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.09 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.46-7.40 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.01-6.93 (m, 3H), 3.13 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
205	5-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-3-(4-((三氟甲基)磺酰胺基)苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 3.94 min; m/z: 495.0 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 9.90 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.04-7.94 (m, 2H), 7.59 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.21-6.95 (m, 2H).
206	3-(3-(2-氯苯乙氧基)-4-(乙基磺酰胺基)苯基)-5-(吡嗪-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 2.67 min; m/z: 542.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄): 12.97 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.22 (m, 1H), 8.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 2.6, 2.0 Hz, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.34 (m, 3H), 7.18 (dd, J = 2.0, 1.6 Hz, 1H), 4.32 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.28 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.01 (q, J = 7.6 Hz, 3H), 1.16 (d, J = 7.2 Hz, 3H).
207	3-(4-(乙基磺酰胺基)-3-((4-氟苄基)氧基)苯基)-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 3.01 min; m/z: 579.2 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 13.04 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.64-7.60 (m, 2H), 7.46-7.42 (m, 2H), 7.27-7.19 (m, 3H), 5.18 (s, 2H), 3.05 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.16 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[1774]

208	3-(4-(乙基磺酰胺基)-2-(3-氟苄基)氧基)苯基)-5-(吡嗪-2-基氨基)-1H-吡啶-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 0.60 min; m/z: 512.2 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.86 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.42-7.30 (m, 3H), 7.22-7.18 (m, 2H), 7.12 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H) 5.71 (br s, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.15 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.19 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
209	3-(4-(乙基磺酰胺基)-2-甲氧基苯基)-5-(吡嗪-2-基氨基)-1H-吡啶-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 0.70 min; m/z: 418.2 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.79 (s, 1H), 10.14 (br s, 1H), 9.74 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (br s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.65 (br s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.2 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
210	3-(4-(乙基磺酰胺基)-3-苯乙氧基苯基)-5-(吡嗪-2-基氨基)-1H-吡啶-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 3.49 min; m/z: 508.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.98 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.22-8.21 (m, 1H), 8.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.40-7.38 (m, 2H), 7.34-7.30 (m, 3H), 7.25-7.21 (m, 1H), 7.18-7.15 (m, 1H), 4.31 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.15 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.95 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.13 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
211	3-(4-(乙基磺酰胺基)-3-(2-氟苄乙氧基)苯基)-5-(吡嗪-2-基氨基)-1H-吡啶-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 3.61 min; m/z: 526.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.98 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.88 (br s, 1H), 8.22-8.21 (m, 1H), 8.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.52-7.50 (m, 1H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.31-7.28 (m, 1H), 7.20-7.14 (m, 3H), 4.30 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.19 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.99 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.14 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

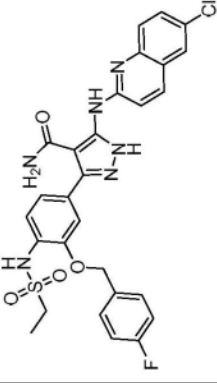
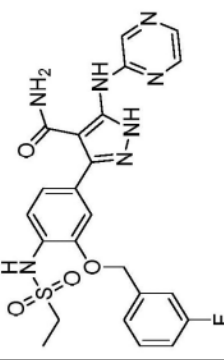
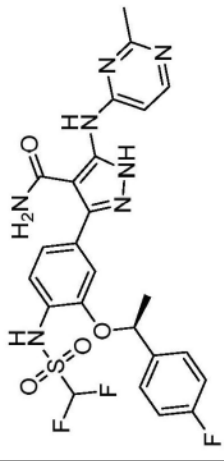
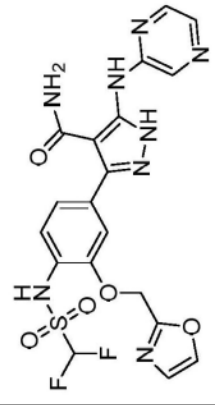
[1775]

212	3-(3-(3-氯苯乙氧基)-4-(乙基磺酰氨基)苯基)-5-(吡嗪-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 3.61 min; m/z: 526.2 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.98 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.22-8.21 (m, 1H), 8.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (s, 4H), 7.16 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.31 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.14 (br s, 2H), 2.95 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.11 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
213	3-(4-(乙基磺酰氨基)-3-((4-氟苄基)氧基)苯基)-5-((4-(三氟甲基吡啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 0.79 min; m/z: 580.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 13.04 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.64-7.60 (m, 2H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.24 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 6.25 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.05 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.16 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
214	3-(4-(乙基磺酰氨基)-3-((3-(三氟甲氧基)苄基)氧基)苯基)-5-(吡嗪-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 3.67 min; m/z: 578.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 13.03 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.66-7.33 (m, 8H), 6.23 (br s, 1H), 5.26 (s, 1H), 3.04 (s, 2H), 1.18-1.84 (m, 3H).
215	3-(4-(乙基磺酰氨基)-3-((4-(三氟甲氧基)苄基)氧基)苯基)-5-(吡嗪-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 3.88 min; m/z: 578.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 13.01 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 9.23 (d, J = 14.4 Hz, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 7.47-7.41 (m, 5H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.10-3.03 (m, 2H), 1.16 (t, J = 14.4 Hz, 3H).

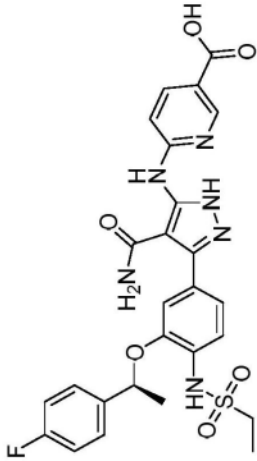
[1776]

216	3-(4-(乙基磺酰胺基)-3-((4-(三氟甲基)苄基)氧基)苯基)-5-(吡嗪-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 3.67 min; m/z: 562.1 [M+H] ⁺ 。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 13.04 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.81-7.77 (m, 5H), 7.48-7.42 (m, 3H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.31 (s, 1H), 3.07 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.17 (t, J = 14.8 Hz, 3H)。
217	3-(4-((二氟甲基)磺酰胺基)-3-((4-氟苄基)氧基)苯基)-5-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 1.82 min; m/z: 601.1 [M+H] ⁺ 。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 13.15 (br s, 1H), 10.64 (br s, 1H), 9.72 (br s, 1H), 8.20 (br s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.62-7.57 (m, 2H), 7.39-7.14 (m, 7H), 6.72-6.58 (m, 1H), 5.18 (s, 2H)。
218	3-(4-(乙基磺酰胺基)-3-((3-(三氟甲基)苄基)氧基)苯基)-5-(吡嗪-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 3.72 min; m/z: 562.1 [M+H] ⁺ 。	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄): 13.02 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.87 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.46 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.05 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.15 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。
219	3-(4-(乙基磺酰胺基)-3-(3-氟苄基)氧基)苯基)-5-(吡嗪-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		LCMS (方法 A): 0.54 min; m/z: 526.1 [M+H] ⁺ 。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.98 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 9.00 (br s, 1H), 8.22-8.21 (m, 1H), 8.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.38-7.33 (m, 2H), 7.29-7.25 (m, 1H), 7.23 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.08-7.03 (m, 1H), 4.31 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.18-3.15 (m, 2H), 2.95 (q, J = 14.8, 7.6 Hz, 2H), 1.12 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

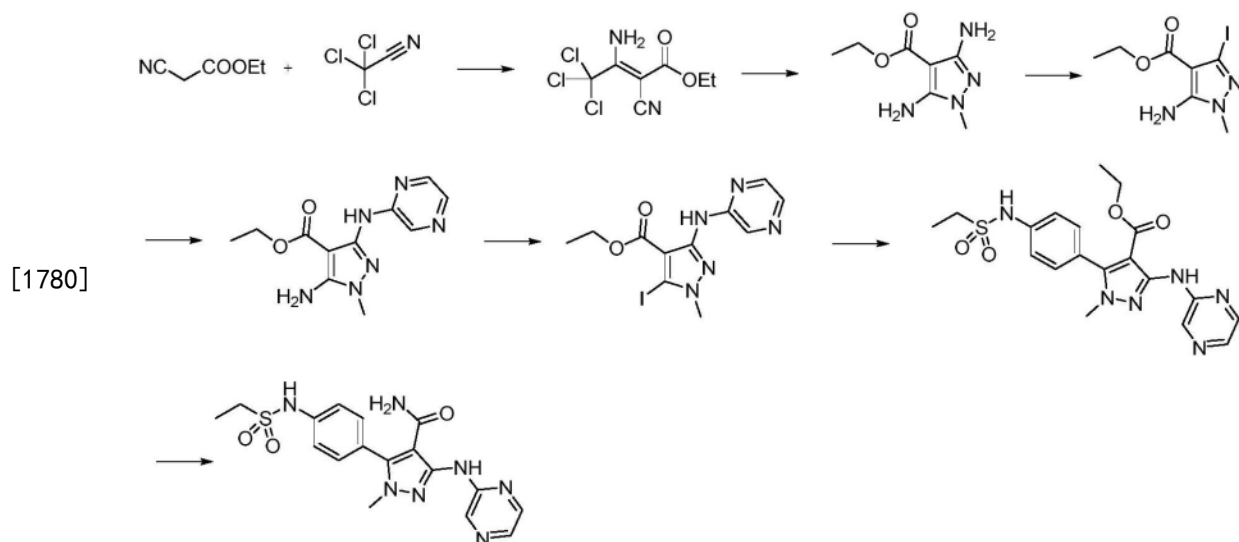
[1777]

220	5-((6-氯喹啉-2-基)氨基)-3-(4-(乙基磺酰胺基)-3-((4-氟苄基)氧基)-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑-4-基)-甲酰胺		LCMS (方法 A): 4.10 min; m/z: 595.1 [M+H] ⁺ 。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 13.53 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.32-8.18 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.68-7.61 (m, 3H), 7.46-7.39 (m, 3H), 7.27-7.20 (m, 3H), 5.19 (s, 2H), 3.05 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.16 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。
26	3-(4-(乙基磺酰胺基)-3-((3-氟苄基)氧基)苯基)-5-(吡嗪-2-基氨基)-1H-吡唑-4-基)-甲酰胺		LCMS (方法 A): 3.52 min; m/z: 512.1 [M+H] ⁺ 。	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄): 13.02 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.11 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.48 (m, 3H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.19 (m, 2H), 5.74 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.07 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.78 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。
309	(S)-3-(4-((二氟甲基)磺酰胺基)-3-(1-(4-氟苄基)乙氧基)苯基)-5-((2-甲基咪唑-4-基)氨基)-1H-吡唑-4-基)-甲酰胺		LCMS (方法 A): 3.30 min; m/z: 563.8 [M+H] ⁺ 。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 13.09 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.41 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.78-7.67 (m, 1H), 7.61 (dd, J = 8.5, 5.5 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.20 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.16-6.98 (m, 2H), 6.70 (t, J = 53.9 Hz, 1H), 6.06 (d, J = 20.9 Hz, 1H), 5.71 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.59 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。
313	3-(4-((二氟甲基)磺酰胺基)-3-(咪唑-2-基甲氧基)苯基)-5-(吡嗪-2-基氨基)-1H-吡唑-4-基)-甲酰胺		LCMS (方法 A): 2.93 min; m/z: 507.1 [M+H] ⁺ 。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 13.13 (s, 1H), 10.63 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.22 (t, J = 1.8 Hz, 2H), 8.11 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.25 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 52.7 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H)。

[1778]

315	(S)-6-((4-氨基甲酰基-3-(4-(乙基磺酰氨基)-1H-吡唑-5-基)苯基)乙氧基)烟酸		LCMS (方法A): 3.22 min; m/z: 569.2 [M+H] ⁺ 。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 13.01 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 19.7 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 13.7 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 18.0 Hz, 3H), 7.09 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 3.11 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 1.60 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 3H), 1.26 (s, 3H)。
-----	---	--	--	---

[1779] 化合物222



[1781] 步骤1: (2Z)-3-氨基-4,4,4-三氯-2-氰基丁-2-烯酸乙酯

[1782] 在0℃下向2-氰基乙酸乙酯(20mL, 196mmol)和三氯乙腈(54g, 374mmol)于EtOH(70mL)中的溶液中添加Et₃N(1.97g, 19.6mmol)并将反应混合物在N₂下搅拌2h。将混合物在减压下浓缩,并将残留物通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc, 5:1)纯化,以得到呈白色固体的标题产物(37g, 79%)。LCMS(方法A): 2.04min; m/z: 257.1, 259.2[M+H]⁺。

[1783] 步骤2: 3,5-二氨基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯

[1784] 将(2Z)-3-氨基-4,4,4-三氯-2-氰基丁-2-烯酸乙酯(1g, 3.88mmol)和MeNHNH₂(450mg, 9.76mmol)于DMF(10mL)中的溶液在100℃下搅拌3h,并且然后在减压下浓缩。将残留物通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc, 5:1,然后是DCM:MeOH, 20:1)纯化,以得到呈棕色固体的标题产物(660mg, 92%)。LCMS(方法A): 1.01min; m/z: 185.1[M+H]⁺。

[1785] 步骤3: 5-氨基-3-碘-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸酯

[1786] 将3,5-二氨基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(100mg, 0.54mmol)、CH₂I₂(145mg, 0.542mmol)和亚硝酸异戊酯(160mg, 0.542mmol)于MeCN(3mL)中的溶液在60℃下在N₂下搅拌3h。将反应混合物在减压下浓缩,并将残留物通过prep-TLC(PE:EtOAc, 3:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(30mg, 19%)。通过HMBC实验证实了所述结构。LCMS(方法A): 3.04min; m/z: 295.9[M+H]⁺。

[1787] 步骤4: 5-氨基-1-甲基-3-[(吡嗪-2-基)氨基]-1H-吡唑-4-甲酸乙酯

[1788] 将5-氨基-3-碘-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(1.4g, 4.74mmol)、吡嗪-2-胺(450mg, 4.74mmol)、Pd₂(dba)₃(434mg, 0.47mmol)、Xantphos(411mg, 0.711mmol)和Cs₂CO₃(4.62g, 14.2mmol)于脱气的1,4-二噁烷(30mL)中的混合物在100℃下在N₂下搅拌过夜。将反应混合物在减压下浓缩,并将残留物通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc, 5:1至1:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(600mg, 48%)。LCMS(方法A): 2.78min; m/z: 263.0[M+H]⁺。

[1789] 步骤5: 5-碘-1-甲基-3-[(吡嗪-2-基)氨基]-1H-吡唑-4-甲酸乙酯

[1790] 将5-氨基-1-甲基-3-[(吡嗪-2-基)氨基]-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(1g, 3.81mmol)、亚硝酸异戊酯(891mg, 7.62mmol)和CH₂I₂(2.03g, 7.62mmol)于MeCN(20mL)中的混合物在100℃下在N₂下搅拌3h。将反应混合物在减压下浓缩,并将残留物通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc, 10:1至3:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(700mg, 49%)。LCMS(方法A):

1.28min;m/z:373.9[M+H]⁺。

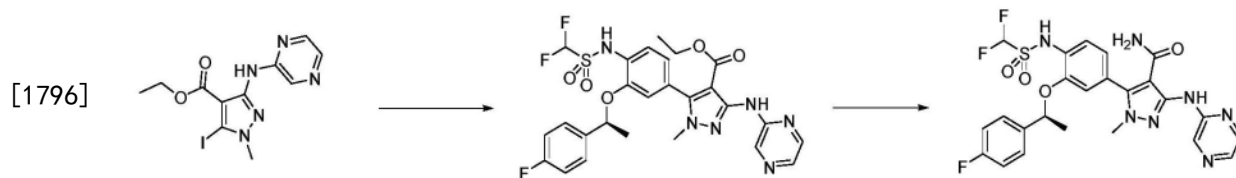
[1791] 步骤6:5-(4-(乙基磺酰胺基)苯基)-1-甲基-3-(吡嗪-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯

[1792] 将5-碘-1-甲基-3-[(吡嗪-2-基)氨基]-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(150mg, 0.401mmol)、N-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]乙烷-1-磺酰胺(125mg, 0.402mmol)、Pd(dppf)Cl₂(32.8mg, 0.04mmol)、K₂CO₃(165mg, 1.20mmol)和70%1,4-二噁烷水溶液(7mL)的混合物在100℃下在N₂下搅拌过夜。将反应混合物在减压下浓缩,并将残留物通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc, 5:1至1:5)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(95mg, 49%)。LCMS(方法A):3.87min;m/z:431.1[M+H]⁺。

[1793] 步骤7:5-(4-(乙基磺酰胺基)苯基)-1-甲基-3-(吡嗪-2-基氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(化合物222)

[1794] 将5-(4-乙磺酰胺基苯基)-1-甲基-3-[(吡嗪-2-基)氨基]-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(140mg, 0.32mmol)于MeOH:NH₄OH(1:1, 28mL)中的溶液在7个密封管之间平均分配。将密封管在115℃下在MW辐射下连续加热2h。将反应混合物合并,在减压下浓缩,并将残留物通过prep-TLC(DCM:MeOH, 20:1)纯化,以得到呈灰色固体的标题产物(11.4mg, 8%)。LCMS(方法A):3.37min;m/z:402.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, CDCl₃):9.74(s, 1H), 9.43(s, 1H), 8.20(s, 1H), 8.11(d, J=1.6Hz, 1H), 7.51(d, J=8.4Hz, 2H), 7.42(d, J=8.4Hz, 2H), 3.64(s, 3H), 3.27(q, J=7.2Hz, 2H), 1.45(t, J=7.2Hz, 3H)。

[1795] 化合物253



[1797] 步骤1:5-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-3-[(吡嗪-2-基)氨基]-1H-吡唑-4-甲酸乙酯

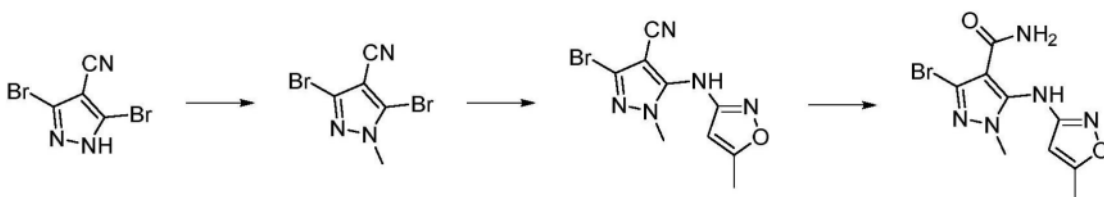
[1798] 将5-碘-1-甲基-3-[(吡嗪-2-基)氨基]-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(134mg, 360μmol)、1,1-二氟-N-{2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基}甲磺酰胺(170mg, 360μmol)、Pd(dppf)Cl₂(29.3mg, 36.0μmol)、K₂CO₃(295mg, 900μmol)和90%1,4-二噁烷水溶液(5mL)的混合物在100℃下在N₂下搅拌。在16h之后,将反应混合物浓缩,并将残留物通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc, 5:1至1:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(150mg, 70%)。LCMS(方法A):4.13min;m/z:591.2[M+H]⁺。

[1799] 步骤2:5-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-3-[(吡嗪-2-基)氨基]-1H-吡唑-4-甲酰胺(化合物253)

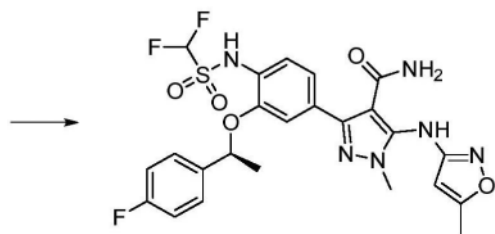
[1800] 将5-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-3-[(吡嗪-2-基)氨基]-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(40mg, 67.7μmol)于NH₄OH(2mL)中的溶液在50℃下搅拌2h。将反应混合物浓缩并将残留物用H₂O(20mL)稀释并用DCM(3x 30mL)萃取。将合并的有机层洗涤(盐水),干燥(Na₂SO₄),并在减压下浓缩。将粗残留物通过prep-HPLC纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(6.0mg, 15%)。LCMS(方法D):4.23min;m/z:561.9[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆):9.89(s, 1H), 9.35(s, 1H), 8.27(br s, 3H), 7.48(q, J=8.4, 6.0Hz,

2H), 7.41 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.12 (t, J=8.8Hz, 2H), 6.77 (dd, J=8.0, 2.0Hz, 1H), 6.66 (d, J=1.6Hz, 1H), 6.30 (t, J=54.4Hz, 1H), 5.65-5.61 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 1.51 (d, J=6.4Hz, 3H)。

[1801] 化合物320



[1802]



[1803] 步骤1: 3,5-二溴-1-甲基-1H-吡唑-4-甲腈

[1804] 在0℃下向3,5-二溴-1H-吡唑-4-甲腈(1.0g, 3.98mmol)于无水DMF(20mL)中的溶液中添加NaH(475mg, 11.9mmol), 并将溶液在0℃下搅拌30min。缓慢添加MeI(1.68g, 11.9mmol), 并将反应混合物在RT下搅拌1h。添加水(200mL)并将有机物用EtOAc(3x 200mL)萃取。将合并的有机物干燥(Na_2SO_4), 并在减压下浓缩。将残留物通过硅胶柱色谱法(PE: EtOAc, 10:1至5:1)纯化, 以得到呈白色固体的标题产物(750mg, 71%)。LCMS(方法A): 3.51min, m/z 263.9/265.9/267.9[M+H]⁺。

[1805] 步骤2: 3-溴-1-甲基-5-[(5-甲基-1,2-噁唑-3-基)氨基]-1H-吡唑-4-甲腈

[1806] 将3,5-二溴-1-甲基-1H-吡唑-4-甲腈(200mg, 0.7549mmol)、5-甲基-1,2-噁唑-3-胺(59.1mg, 603μmol)、 Cs_2CO_3 (736mg, 2.26mmol)、Xantphos(86.7mg, 150μmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (69.0mg, 75.4μmol)于脱气的1,4-二噁烷(5mL)中的混合物在 N_2 下在100℃下搅拌过夜。将反应混合物在减压下浓缩, 并将残留物通过Prep-TLC(PE:EA, 2:1)纯化, 以得到呈黄色固体的标题产物(70mg, 28%)。LCMS(方法A): 3.17min, m/z 282.0/284.0[M+H]⁺。

[1807] 步骤4: 3-溴-1-甲基-5-[(5-甲基-1,2-噁唑-3-基)氨基]-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1808] 将3-溴-1-甲基-5-[(5-甲基-1,2-噁唑-3-基)氨基]-1H-吡唑-4-甲腈(40mg, 0.1417mmol)和加法尔-帕金斯催化剂(30mg, 0.07022mmol)于二噁烷(10mL)和 H_2O (2mL)中的混合物在100℃下在 N_2 下搅拌过夜。将反应混合物在减压下浓缩, 并将残留物通过Prep-TLC(PE:EtOAc, 1:1)纯化, 以得到呈黄色固体的标题产物(20mg, 47%)。LCMS(方法A): 2.36min; 300.0/302.0[M+H]⁺

[1809] 步骤5: (S)-3-(4-((二氟甲基)磺酰胺基)-3-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1-甲基-5-((5-甲基异噁唑-3-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(化合物320)

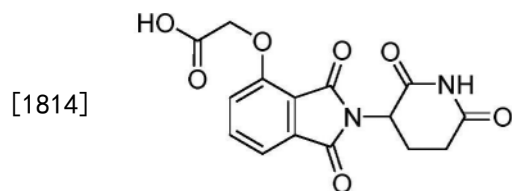
[1810] 将3-溴-1-甲基-5-[(5-甲基-1,2-噁唑-3-基)氨基]-1H-吡唑-4-甲酰胺(15mg, 0.050mmol)、1,1-二氟-N-{2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基}甲磺酰胺(35.3mg, 0.749mmol)、 Na_2CO_3 (10.5mg, 99.9μmol)和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5.76mg, 4.99μmol)于脱气的1,4-二噁烷(4mL)和 H_2O (1mL)中的混合物在100℃下

在微波下搅拌30min。将反应混合物在减压下浓缩,并将残留物通过Prep-TLC (DCM:MeOH, 20:1)纯化,以得到呈白色固体的标题产物(30mg,32%)。LCMS(方法A):3.56min;565.2[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):10.36(s,1H),8.53(s,1H),7.58(dd,J=8.6,5.7Hz,2H),7.37-7.28(m,2H),7.25-7.13(m,4H),7.13-6.84(m,2H),5.86(d,J=1.1Hz,1H),5.50(q,J=6.3Hz,1H),3.62(s,3H),2.28(s,3H),1.57(d,J=6.3Hz,3H)。

[1811] 另外的中间体的合成

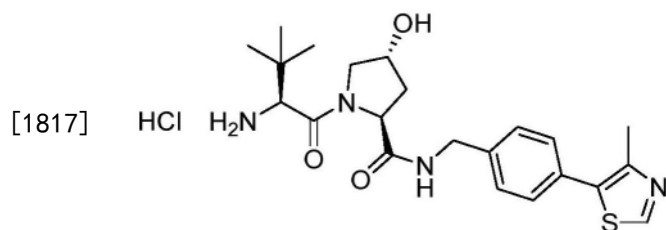
[1812] 中间体1:2-[[2-(2,6-二氧化-3-嘧啶基)-2,3-二氢-1,3-二氧化-1H-异吲哚-4-基]氧基]

[1813] 乙酸



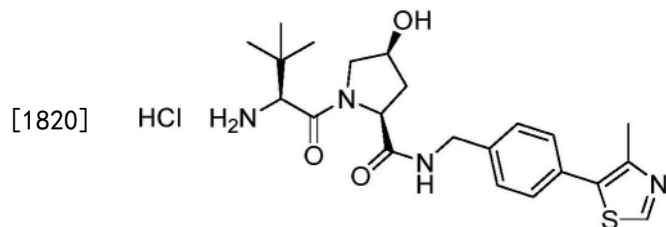
[1815] 中间体1根据US20160176916A1中例示的已知方法来制备。LCMS(方法G):0.80min, m/z:333.2[M+H]⁺。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆):11.10(s,1H),7.79(dd,J=8.5,7.3Hz,1H),7.47(dd,J=7.3,0.5Hz,1H),7.39(dd,J=8.5,0.5Hz,1H),5.10(dd,J=12.8,5.4Hz,1H),4.99(s,2H),2.96-2.83(m,1H),2.63-2.54(m,2H),2.09-1.99(m,1H)。

[1816] 中间体2:(2S,4R)-1-[(2S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐



[1818] 中间体2根据以下中例示的已知方法来制备:Carles Galdeano,Morgan S.Gadd, Pedro Soares,Salvatore Scaffidi,Inge Van Molle,Ipek Birced,Sarah Hewitt,David M.Dias和Alessio Ciulli,《药物化学杂志(Journal of Medicinal Chemistry)》,2014,57(20),8657-8663.LCMS(方法E):2.54min,m/z:431.2[M+H]⁺。

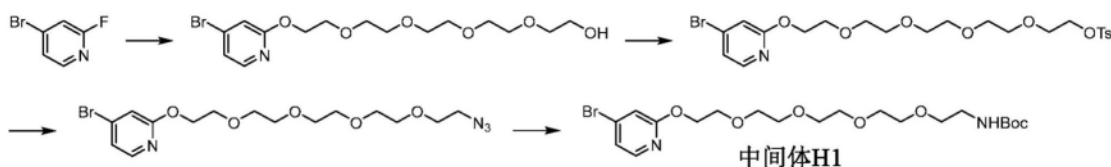
[1819] 中间体3:(2S,4S)-1-[(2S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐



[1821] 在合适的步骤中使用N-Boc-(2S,4S)-4-羟基脯氨酸,根据针对中间体2的已知程序制备中间体3.LCMS(方法G):0.95min,m/z:431.0[M+H]⁺。

[1822] 中间体H的合成:

[1823] 中间体H1: (14-((4-溴吡啶-2-基)氧基)-3,6,9,12-四氧杂十四烷基)氨基甲酸叔丁酯



[1825] 步骤1: 14-[(4-溴吡啶-2-基)氧基]-3,6,9,12-四氧十四烷-1-醇

[1826] 向4-溴-2-氟吡啶 (2.0g, 11.3mmol) 和3,6,9,12-四氧杂十四烷-1,14-二醇 (8.07g, 33.9mmol) 于THF (28.2mL) 中的混合物添加t-BuOK (2.53g, 22.6mmol)。将反应在RT下在N₂下搅拌2h, 并且然后在减压下浓缩。将粗残留物用H₂O (50mL) 稀释, 并且然后用EtOAc (3x 20mL) 萃取。将合并的有机层洗涤 (盐水), 干燥 (MgSO₄), 并在减压下浓缩, 以得到呈无色油的标题化合物 (4.58g, >100%)。LCMS (方法G): 1.29min; m/z: 396.0 [M+H]⁺。 ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): 7.96-7.94 (m, 1H), 7.04-6.99 (m, 2H), 4.48-4.45 (m, 2H), 3.84-3.81 (m, 2H), 3.74-3.65 (m, 14H), 3.62-3.58 (m, 2H)。

[1827] 步骤2: 4-甲苯-1-磺酸14-[(4-溴吡啶-2-基)氧基]-3,6,9,12-四氧十四烷-1-基酯

[1828] 向14-[(4-溴吡啶-2-基)氧基]-3,6,9,12-四氧十四烷-1-醇 (1.98g, 5.02mmol) 和 Et₃N (838μL, 6.02mmol) 于DCM (25mL) 中的混合物添加p-TsOH·H₂O (1.14g, 6.02mmol), 并将反应在RT下搅拌16h。将混合物用H₂O (50mL) 稀释, 并用DCM (3x 20mL) 萃取。将合并的有机层洗涤 (盐水), 干燥 (MgSO₄), 并在减压下浓缩。将粗材料通过快速色谱法 (0-100% EtOAc:c-Hex) 纯化, 以得到呈无色油的标题化合物 (1.98g, 72%)。LCMS (方法G): 2.30min; m/z: 550.0 [M+H]⁺。 ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): 7.94 (dd, J=5.5, 0.5Hz, 1H), 7.81-7.77 (m, 2H), 7.35-7.31 (m, 2H), 7.02-6.97 (m, 2H), 4.47-4.43 (m, 2H), 4.17-4.12 (m, 2H), 3.84-3.80 (m, 2H), 3.71-3.58 (m, 14H), 2.43 (s, 3H)。

[1829] 步骤3: 2-[(14-叠氮基-3,6,9,12-四氧十四烷-1-基)氧基]-4-溴吡啶

[1830] 向4-甲苯-1-磺酸14-[(4-溴吡啶-2-基)氧基]-3,6,9,12-四氧十四烷-1-基酯 (900mg, 1.64mmol) 于DMF (4.10mL) 中的溶液中添加NaN₃ (213mg, 3.28mmol), 并将反应在RT下搅拌。在3h之后, 将反应混合物用H₂O (50mL) 稀释并用EtOAc (3x 20mL) 萃取。将合并的有机层洗涤 (盐水), 干燥 (MgSO₄), 并在减压下浓缩, 以得到呈无色油的标题化合物 (694mg, >100%)。LCMS (方法G): 1.91min; m/z: 419.0 [M+H]⁺。 ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): 7.94 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.01 (dd, J=5.4, 1.6Hz, 1H), 6.98-6.97 (m, 1H), 4.47-4.44 (m, 2H), 3.84-3.81 (m, 2H), 3.71-3.64 (m, 14H), 3.38 (t, J=5.1Hz, 2H)。

[1831] 步骤4: N-{14-[(4-溴吡啶-2-基)氧基]-3,6,9,12-四氧十四烷-1-基}氨基甲酸叔丁酯

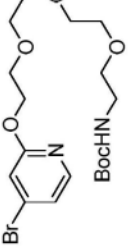
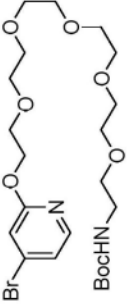
[1832] 向2-[(14-叠氮基-3,6,9,12-四氧十四烷-1-基)氧基]-4-溴吡啶 (880mg, 1.55mmol) 于80% EtOH水溶液 (10mL) 中的溶液中添加NH₄Cl (829mg, 15.5mmol) 和Fe粉 (865mg, 15.5mmol), 并将反应加热至80℃下。在16h之后, 将反应混合物通过硅藻土过滤, 并且然后浓缩, 以得到无色油。将残留物溶于75% THF水溶液, 并添加NaHCO₃ (1.56g, 18.6mmol) 和Boc₂O (405mg, 1.86mmol)。将反应在RT下搅拌1h, 然后浓缩, 用H₂O (50mL) 稀释,

并用EtOAc (3x 20mL) 萃取。将合并的有机层洗涤(盐水),干燥(MgSO₄),并在减压下浓缩,以得到呈无色油的标题化合物(891mg,>100%)。LCMS(方法G):2.05min;m/z:495.2[M+H]⁺。¹H NMR(300MHz,CDC13):7.97(dd,J=5.4,0.5Hz,1H),7.04(dd,J=5.4,1.6Hz,1H),7.01(dd,J=1.6,0.5Hz,1H),4.51-4.48(m,2H),3.87-3.85(m,2H),3.74-3.66(m,14H),3.55(t,J=5.1Hz,2H),1.45(s,9H)。

[1833] 以下中间体根据针对中间体H1的合成的程序,由4-溴-2-氟吡啶和合适的二醇类似地制备。

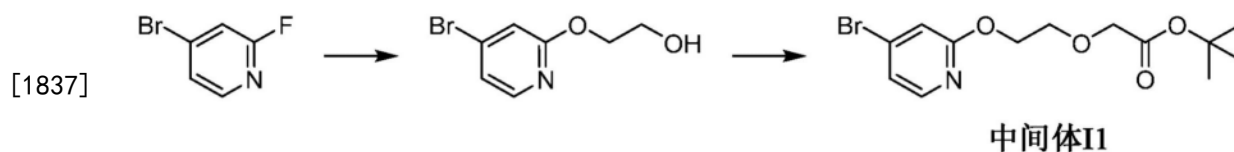
[1834]

表 25: 中间体 H

中间体	名称	结构	LCMS 数据	SM
H2	(2-(2-(4-溴吡啶-2-基)氧基)乙氧基)乙氧基)氨基甲酸叔丁酯		(方法 E): 0.32 min; m/z: 260.9 [M-Boc+H] ⁺ 。	二乙烯 乙二醇
H3	(2-(2-(2-(4-溴吡啶-2-基)氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)氨基甲酸叔丁酯		(方法 G): 2.19 min; m/z: 404.9 [M+H] ⁺ 。	三乙烯 乙二醇
H4	(2-(2-(2-(2-(4-溴吡啶-2-基)氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)氨基甲酸叔丁酯		(方法 G): 0.34 min; m/z: 348.9 [M-Boc+H] ⁺ 。	四乙烯 乙二醇
H5	(17-(4-溴吡啶-2-基)氧基)-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)氨基甲酸叔丁酯		(方法 G): 2.04 min; m/z: 537.2 [M+H] ⁺ 。	六乙烯 乙二醇

[1835] 中间体I的合成:

[1836] 中间体I1:2-[2-[(4-溴吡啶-2-基)氧基]乙氧基]乙酸叔丁酯



[1838] 步骤1:2-[(4-溴吡啶-2-基)氧基]乙-1-醇

[1839] 向4-溴-2-氟吡啶 (2.0g, 11.3mmol) 和乙烷-1,2-二醇 (934 μ L, 16.9mmol) 于DMF (10.2mL) 中的混合物添加NaH (903mg, 22.6mmol), 并将反应在RT下在N₂下搅拌1h。将混合物用饱和NH₄Cl水溶液 (100mL) 稀释并用EtOAc (3x 20mL) 萃取。将合并的有机物洗涤 (盐水), 干燥 (MgSO₄), 并浓缩。将粗材料通过快速色谱法 (0-60% EtOAc:c-Hex) 纯化, 以得到呈白色固体的标题化合物 (1.30g, 52%)。LCMS (方法G): 1.10min; m/z: 218.2, 220.2 [M+H]⁺。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): 7.95 (dd, J=5.5, 0.4Hz, 1H), 7.07 (dd, J=5.5, 1.6Hz, 1H), 7.02 (dd, J=1.6, 0.4Hz, 1H), 4.47 (m, 2H), 3.94 (m, 2H)。

[1840] 步骤2:2-[2-[(4-溴吡啶-2-基)氧基]乙氧基]乙酸叔丁酯

[1841] 向2-[(4-溴吡啶-2-基)氧基]乙-1-醇 (1.0g, 4.58mmol)、Bu₄N·HSO₄ (385mg, 1.14mmol) 和2-溴乙酸叔丁酯 (2.02mL, 13.7mmol) 于甲苯 (10mL) 中的混合物添加50% NaOH (10mL) 水溶液, 并将双相混合物在RT下快速搅拌。在1h之后, 将混合物用饱和NH₄Cl水溶液 (100mL) 稀释并用EtOAc (3x 20mL) 萃取。将合并的有机物洗涤 (盐水), 干燥 (MgSO₄), 并浓缩。将粗材料通过快速色谱法 (0-25% EtOAc:c-Hex) 纯化, 以得到呈无色油的标题化合物 (1.40g, 92%)。LCMS (方法G): 2.32min; m/z: 332.2, 334.2 [M+H]⁺。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): 7.95 (dd, J=5.3, 0.7Hz, 1H), 7.03-7.00 (m, 2H), 4.52-4.48 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.91-3.88 (m, 2H), 1.47 (s, 9H)。

[1842] 以下中间体根据针对中间体I1的合成的程序, 由4-溴-2-氟吡啶和合适的二醇类似地制备。

[1843]

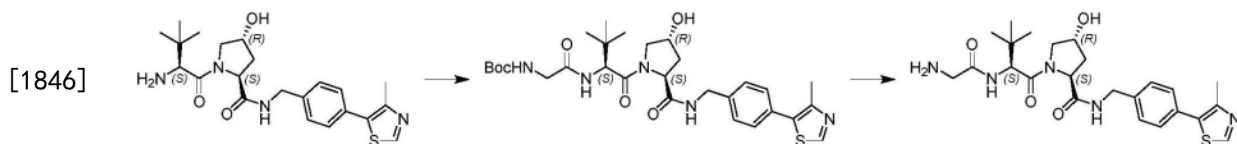
表 26: 中间体 I

中间体	名称	结构	LCMS 数据	NMR 数据	SM
I2	14-[(4-溴吡啶-2-基)氧基]-3,6,9,12-四氧杂十四烷叔丁酯		LCMS(方法 G): 2.16 min; m/z: 466.0 [M+H] ⁺	LCMS(方法 G): 2.16 min; m/z: 466.0 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): 7.95 (dd, J = 5.4, 0.3 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 5.4, 1.6 Hz, 1H), 6.98-6.97 (m, 1H), 4.47-4.44 (m, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.84-3.81 (m, 2H), 3.71-3.67 (m, 12H), 1.46 (s, 9H).	四乙烯 乙二醇
I3	17-[(4-溴吡啶-2-基)氧基]-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷叔丁酯		LCMS(方法 G): 2.15 min; m/z: 508.0 [M+H] ⁺	LCMS(方法 G): 2.15 min; m/z: 508.0 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): 7.94 (dd, J = 5.4, 0.5 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 5.4, 1.6 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 1.6, 0.5 Hz, 1H), 4.47-4.44 (m, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.84-3.81 (m, 2H), 3.71-3.65 (m, 16H), 1.46 (s, 9H).	五乙烯 乙二醇
I4	20-[(4-溴吡啶-2-基)氧基]-3,6,9,12,15,18-六氧杂二十烷叔丁酯		LCMS(方法 G): 2.14 min; m/z: 554.0 [M+H] ⁺	LCMS(方法 G): 2.14 min; m/z: 554.0 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): 7.94 (dd, J = 5.4, 0.5 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 5.4, 1.6 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 1.6, 0.5 Hz, 1H), 4.47-4.43 (m, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.84-3.80 (m, 2H), 3.69-3.64 (m, 20H), 1.46 (s, 9H).	六乙烯 乙二醇

[1844] 中间体J的合成

[1845] 中间体J1: (2S,4R) -1- [(2S) -2- (2-氨基乙酰胺基) -3,3-二甲基丁酰基] -4-羟基-

N- {[4- (4-甲基-1,3-噻唑-5-基) 苯基] 甲基} 吡咯烷-2-甲酰胺



[1847] 步骤1: N- ([(2S) -1- [(2S,4R) -4-羟基-2- ([4- (4-甲基-1,3-噻唑-5-基) 苯基] 甲基) 氨基甲酰基] 吡咯烷-1-基] -3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基] 氨基甲酰基) 甲基) 氨基甲酸叔丁酯

[1848] 将N- (叔丁氧基羰基) 甘氨酸 (203mg, 1.16mmol)、HATU (882mg, 2.32mmol) 和Et₃N (469mg, 4.64mmol) 于DMF (50mL) 中的混合物在RT下搅拌10min, 然后添加 (2S,4R) -1- [(2S) -2-氨基-3,3-二甲基丁酰基] -4-羟基-N- {[4- (4-甲基-1,3-噻唑-5-基) 苯基] 甲基} 吡咯烷-2-甲酰胺 (500mg, 1.16mmol)。将反应混合物在rt下搅拌过夜, 然后倒入H₂O (200mL) 中并用EtOAc (100mL x 3) 萃取。将合并的有机相干燥 (Na₂SO₄), 并浓缩, 以得到呈黄色油的标题产物 (680mg, 99%)。LCMS (方法E): 3.12min, m/z: 611.3 [M+Na]⁺。

[1849] 步骤2: (2S,4R) -1- [(2S) -2- (2-氨基乙酰胺基) -3,3-二甲基丁酰基] -4-羟基-N- {[4- (4-甲基-1,3-噻唑-5-基) 苯基] 甲基} 吡咯烷-2-甲酰胺

[1850] 将N- ([(2S) -1- [(2S,4R) -4-羟基-2- ([4- (4-甲基-1,3-噻唑-5-基) 苯基] 甲基) 氨基甲酰基] 吡咯烷-1-基] -3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基] 氨基甲酰基) 甲基) 氨基甲酸叔丁酯 (670mg, 1.13mmol) 于HCl/1,4-二噁烷 (5M, 8.36mL, 41.8mmol) 中的溶液在RT下搅拌1h。用饱和NaHCO₃水溶液将反应混合物调节至pH=8, 倒入H₂O (100mL) 中并用EtOAc (2x 100mL) 萃取。将合并的有机层洗涤 (盐水), 干燥 (Na₂SO₄), 并浓缩。将残留物通过柱色谱法 (2% MeOH: DCM) 纯化, 以得到呈白色固体的标题化合物 (390mg, 70%)。LCMS (方法E): 2.48min, m/z: 510.2 [M+Na]⁺。

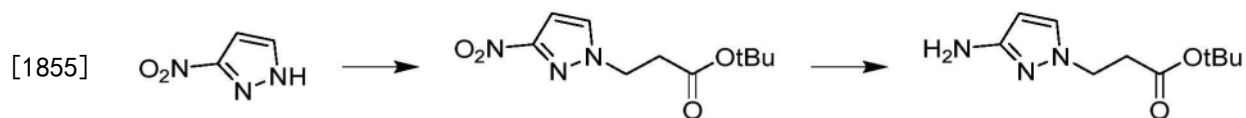
[1851] 以下中间体根据针对中间体J1的合成的程序, 由 (2S,4R) -1- [(2S) -2-氨基-3,3-二甲基丁酰基] -4-羟基-N- {[4- (4-甲基-1,3-噻唑-5-基) 苯基] 甲基} 吡咯烷-2-甲酰胺和合适的氨基酸类似地制备。

[1852]

表 27: 中间体 J

中间体	名称	结构	LCMS 数据	SM
J2	(2S,4R)-1-[(2S)-2-(3-氨基丙酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-{{4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基}甲基}吡咯烷-2-甲酰胺		LCMS (方法 E): 3.14 min, m/z: 502.3 [M+Na] ⁺ 。	3-{{[(叔丁氧基)羰基]氨基}丙酸
J3	(2S,4R)-1-[(2S)-2-(4-氨基丁酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-{{4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基}甲基}吡咯烷-2-甲酰胺		LCMS (方法 E): 3.44 min, m/z: 500.2 [M+H] ⁺ 。	4-{{[(叔丁氧基)羰基]氨基}丁酸
J4	(2S,4R)-1-[(2S)-2-(4-氨基丁酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-{{4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基}甲基}吡咯烷-2-甲酰胺		LCMS (方法 E): 2.57 min, m/z: 530.2 [M+H] ⁺ 。	5-{{[(叔丁氧基)羰基]氨基}戊酸

- [1853] 中间体K的合成
- [1854] 中间体K1: 3- (3-氨基-1H-吡唑-1-基) 丙酸叔丁酯



[1856] 步骤1: 3-(3-硝基-1H-吡唑-1-基)丙酸叔丁酯

[1857] 向3-硝基-1H-吡唑 (1.0g, 8.84mmol) 于MeCN (30mL) 中的溶液中添加 K_2CO_3 (2.43g, 17.6mmol) 和3-溴丙酸叔丁酯 (2.92mL, 17.6mmol), 并将反应在55℃下搅拌过夜。一旦冷却, 添加水 (100mL), 并将混合物用EtOAc (3x 50mL) 萃取。将合并的有机物用盐水洗涤, 干燥 ($MgSO_4$), 并浓缩, 以得到呈黄色油的标题化合物 (2.10g, 99%)。 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$): 7.55 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 4.45 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 2.86 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 1.41 (s, 9H)。

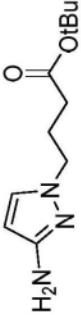
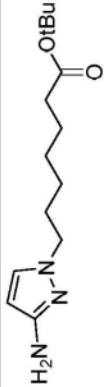
[1858] 步骤2: 3-(3-氨基-1H-吡唑-1-基)丙酸叔丁酯

[1859] 将3-(3-硝基-1H-吡唑-1-基)丙酸叔丁酯 (2.10g, 8.70mmol) 和10% Pd/C (924mg) 于MeOH (43.4mL) 中的混合物在 H_2 下搅拌过夜。将反应经硅藻土过滤, 并浓缩, 以得到呈黄色油的标题化合物 (1.88g, >100%)。LCMS (方法G): 0.89min, m/z : 212.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$): 7.17 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 5.55 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 4.18 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 3.36 (bs, 2H), 2.73 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 1.41 (s, 9H)。

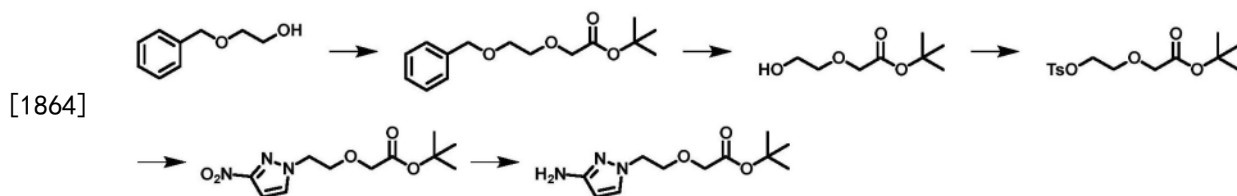
[1860] 以下中间体根据针对中间体K1的合成的程序, 由3-硝基-1H-吡唑和合适的烷基溴类似地制备。

[1861]

表 28: 中间体 K

中间体	名称	结构	分析数据	SM
K2	4-(3-氨基-1H-吡唑-1-基)丁酸叔丁酯		LCMS (方法 G): 1.02 min, m/z: 226.0 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): 7.16 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.59 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.04 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.36 (bs, 2H), 2.20 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.10 (p, J = 6.7 Hz, 2H), 1.43 (s, 9H)。	4-溴丁酸叔丁酯
K3	5-(3-氨基-1H-吡唑-1-基)戊酸叔丁酯		LCMS (方法 G): 1.14 min, m/z: 240.0 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): 7.11 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.55 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 3.91 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.17 (bs, 2H), 2.22 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.86-1.77 (m, 2H), 1.60-1.50 (m, 2H), 1.43 (s, 9H)。	5-溴戊酸叔丁酯
K4	6-(3-氨基-1H-吡唑-1-基)己酸叔丁酯		LCMS (方法 G): 1.29 min, m/z: 254.0 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): 7.09 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.54 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 3.89 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.21 (bs, 2H), 2.19 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.85-1.75 (m, 2H), 1.64-1.54 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.34-1.28 (m, 2H)。	6-溴己酸叔丁酯
K5	7-(3-氨基-1H-吡唑-1-基)庚酸叔丁酯		LCMS (方法 G): 1.46 min, m/z: 268.2 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): 7.10 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.55 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 3.90 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.46 (bs, 2H), 2.18 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.84-1.75 (m, 2H), 1.59-1.51 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.33-1.27 (m, 4H)。	7-溴庚酸叔丁酯
K6	8-(3-氨基-1H-吡唑-1-基)辛酸叔丁酯		LCMS (方法 G): 1.64 min, m/z: 282.2 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): 7.10 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.55 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 3.90 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.46 (bs, 2H), 2.18 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.84-1.74 (m, 2H), 1.60-1.50 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.31-1.28 (m, 6H)。	8-溴辛酸叔丁酯

- [1862] 中间体L的合成
- [1863] 中间体L1:2-[2-(3-氨基-1H-吡唑-1-基)乙氧基]乙酸叔丁酯



[1865] 步骤1: 2-[2-(苄氧基)乙氧基]乙酸叔丁酯

[1866] 向2-(苄氧基)乙-1-醇(1.0g, 6.57mmol)于DCM(13mL)中的溶液中添加37% NaOH水溶液(13mL), 然后是2-溴乙酸叔丁酯(3.86mL, 26.2mmol)和 Bu_4NCI (1.82g, 6.57mmol)。将反应在RT下搅拌过夜, 并且然后将混合物用EtOAc(3x 25mL)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤, 干燥(MgSO_4), 并浓缩。将残留物通过快速色谱法(0-20% EtOAc:庚烷)纯化, 以得到呈无色油的标题产物(1.85g, >100%)。 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3): 7.35-7.33(m, 4H), 7.28-7.30(m, 1H), 4.58(s, 2H), 4.04(s, 2H), 3.76-3.73(m, 2H), 3.68-3.65(m, 2H), 1.47(s, 9H)。

[1867] 步骤2: 2-(2-羟基乙氧基)乙酸叔丁酯

[1868] 向2-[2-(苄氧基)乙氧基]乙酸叔丁酯(1.86g, 6.98mmol)于EtOH(20mL)中的溶液中添加10% Pd/C(742mg), 并将反应在 H_2 下搅拌过夜。将反应经硅藻土过滤, 并浓缩, 以得到呈无色油的标题产物(1.34g, >100%)。 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3): 4.09(s, 1H), 4.02(s, 2H), 3.75-3.71(m, 2H), 3.69-3.66(m, 2H), 1.48(s, 9H)。

[1869] 步骤3: 2-{2-[(4-甲苯磺酰基)氧基]乙氧基}乙酸叔丁酯

[1870] 向2-(2-羟基乙氧基)乙酸叔丁酯(1.35g, 7.66mmol)于DCM(10mL)中的溶液中添加TsCl(1.60g, 8.42mmol)和 Et_3N (1.58mL, 11.4mmol), 并将反应在RT下搅拌过夜。将混合物浓缩, 并将残留物通过快速色谱法(0-100% EtOAc:庚烷)纯化, 以得到呈无色油的标题产物(1.66g, 66%)。 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3): 7.80(d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 7.34(dd, $J=0.7, 8.2\text{Hz}$, 2H), 4.21-4.17(m, 2H), 3.94(s, 2H), 3.78-3.75(m, 2H), 2.44(s, 3H), 1.46(s, 9H)。

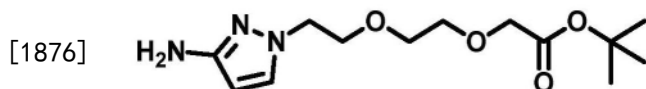
[1871] 步骤4: 2-[2-(3-硝基-1H-吡唑-1-基)乙氧基]乙酸叔丁酯

[1872] 向3-硝基-1H-吡唑(500mg, 4.42mmol)和2-{2-[(4-甲苯磺酰基)氧基]乙氧基}叔丁酯(1.46g, 4.42mmol)于NMP(10mL)中的混合物添加 Cs_2CO_3 (1.44g, 4.42mmol)并将反应在60°C下加热过夜。一旦冷却, 添加水(30mL), 并将混合物用EtOAc(2x 40mL)萃取。将合并的有机物用盐水(2x 40mL)洗涤, 干燥(MgSO_4), 并浓缩。将残留物通过快速色谱法(0-50% EtOAc:庚烷)纯化, 以得到呈黄色油的标题产物(720mg, 61%)。 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3): 7.70(d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 6.88(d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 4.43(t, $J=4.6\text{Hz}$, 2H), 3.96-3.92(m, 4H), 1.46(s, 9H)。

[1873] 步骤5: 2-[2-(3-氨基-1H-吡唑-1-基)乙氧基]乙酸叔丁酯

[1874] 向2-[2-(3-硝基-1H-吡唑-1-基)乙氧基]乙酸叔丁酯(720mg, 2.65mmol)于EtOH(10mL)中的溶液中添加10% Pd/C(281mg), 并将反应在 H_2 下搅拌过夜。将反应经硅藻土过滤, 并浓缩, 以得到呈绿色油的标题产物(646mg, >100%)。LCMS(方法G): 0.91min, m/z: 242.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3): 7.28(d, $J=0.2\text{Hz}$, 1H), 5.59(d, $J=0.2\text{Hz}$, 1H), 4.15(t, $J=5.1\text{Hz}$, 2H), 3.91(s, 2H), 3.84(t, $J=5.1\text{Hz}$, 2H), 1.49(s, 9H)。

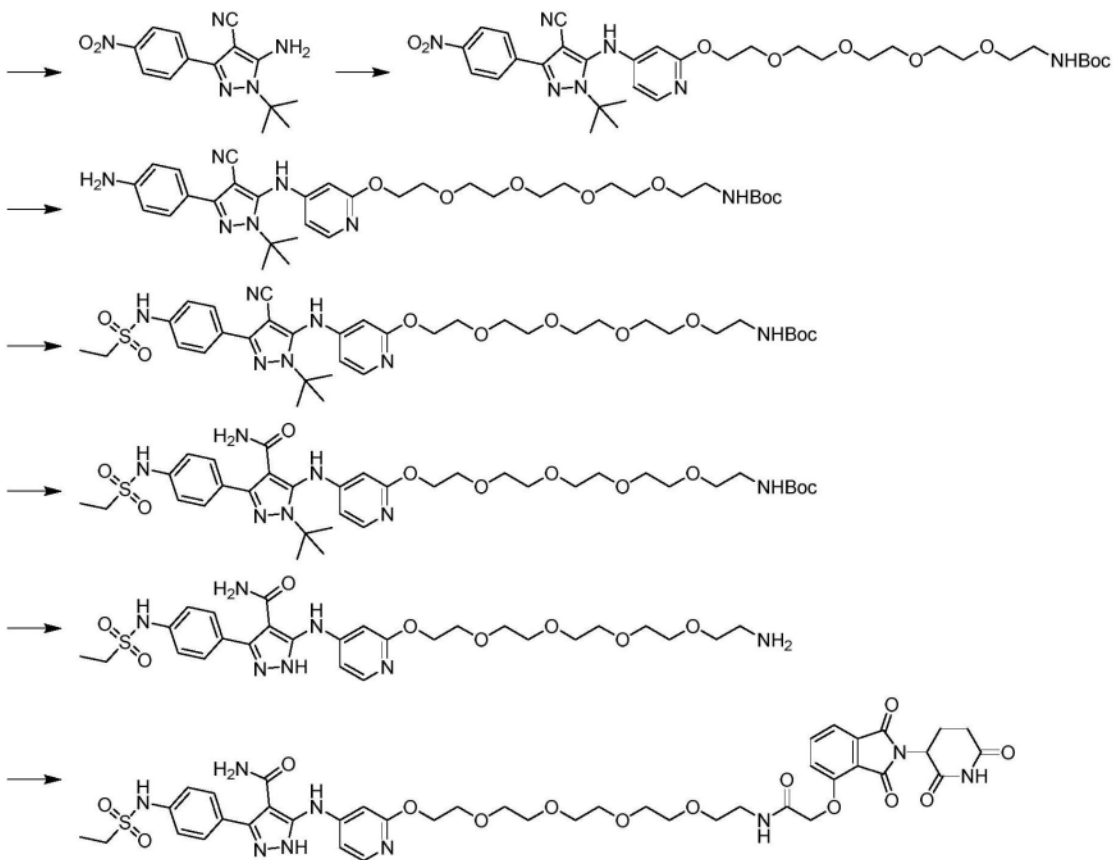
[1875] 中间体L2: 2-[2-[2-(3-氨基-1H-吡唑-1-基)乙氧基]乙氧基]乙酸叔丁酯



[1877] 标题化合物根据针对中间体L1的合成的程序,使用步骤1中的2-[2-(苄氧基)乙氧基]乙-1-醇来制备。LCMS(方法G):0.98min,m/z:286.2[M+H]⁺。¹H NMR(300MHz,CDCl₃):7.27(d,J=2.4Hz,1H),5.58(d,J=2.4Hz,1H),4.12(t,J=5.3Hz,2H),3.98(s,2H),3.79(t,J=5.5Hz,2H),3.67-3.64(m,2H),3.61-3.58(m,2H),1.47(s,9H)。

[1878] 另外的实例的合成:

[1879] 化合物1001:5-[2-[[14-(2-[[2-(2,6-二氧化吡啶-3-基)-1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-异吡唑-4-基]氧基]乙酰胺基)-3,6,9,12-四氧十四烷-1-基]氧基]吡啶-4-基)氨基]-3-(4-乙磺酰胺基苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺



[1881] 步骤1:N-{14-[(4-[[1-叔丁基-4-氰基-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-5-基]氨基]吡啶-2-基)氧基]-3,6,9,12-四氧十四烷-1-基}氨基甲酸叔丁酯

[1882] 将4-氨基-1-叔丁基-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-甲腈(中间体A1',250mg,0.88mmol)、N-{14-[(4-溴吡啶-2-基)氧基]-3,6,9,12-四氧十四烷-1-基}氨基甲酸叔丁酯(中间体H1,657mg,1.00mmol)、Pd(OAc)₂(19.6mg,0.09mmol)、Xantphos(101mg,0.18mmol)和Cs₂CO₃(426mg,1.31mmol)于脱气的1,4-二噁烷(8.76mL)中的混合物在N₂下加热至110℃。在16h之后,将反应混合物用EtOAc(50mL)稀释并通过硅藻土过滤。将滤液在减压下浓缩,并将粗材料通过硅胶柱色谱法(0-5% MeOH:DCM)纯化,以得到呈橙色胶的标题化合物(220mg,36%)。LCMS(方法G):2.24min;m/z:698.2[M+H]⁺。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆):8.93(br s,1H),8.42-8.38(m,2H),8.17-8.13(m,2H),7.88(d,J=5.7Hz,2H),6.74-6.70(m,

1H), 6.44 (dd, J=5.8, 1.9Hz, 1H), 5.97 (d, J=1.8Hz, 1H), 4.32-4.29 (m, 2H), 3.70-3.67 (m, 2H), 3.54-3.45 (m, 12H), 3.38-3.34 (m, 2H), 3.04 (q, J=5.8Hz, 2H), 1.63 (s, 9H), 1.35 (s, 9H)。

[1883] 步骤2: N-{14-[(4-{[3-(4-氨基苯基)-1-叔丁基-4-氰基-1H-吡唑-5-基]氨基}吡啶-2-基)氧基]-3,6,9,12,四氧杂十四烷-1-基}氨基甲酸叔丁酯

[1884] 将N-{14-[(4-{[1-叔丁基-4-氰基-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-5-基]氨基}吡啶-2-基)氧基]-3,6,9,12-四氧十四烷-1-基}氨基甲酸叔丁酯(220mg, 0.31mmol)和10% Pd/C (22mg)于MeOH (10mL)中的混合物排空,并用H₂回填(三次),并且然后在RT下搅拌。在16h之后,将反应混合物通过硅藻土过滤,并在减压下浓缩,以得到呈黄色玻璃的标题化合物(197mg, 94%)。LCMS(方法G): 1.71min; m/z: 666.4 [M+H]⁺。 ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): 8.76 (br s, 1H), 7.85 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.58-7.55 (m, 2H), 6.72 (br s, 1H), 6.65-6.61 (m, 2H), 6.36 (dd, J=5.7, 1.9Hz, 1H), 5.86 (d, J=1.7Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.31-4.27 (m, 2H), 3.70-3.67 (m, 2H), 3.55-3.47 (m, 12H), 3.37-3.33 (m, 2H), 3.04 (q, J=6.0Hz, 2H), 1.57 (s, 9H), 1.36 (s, 9H)。

[1885] 步骤3: N-{14-[(4-{[1-叔丁基-4-氰基-3-(4-乙磺酰胺基苯基)-1H-吡唑-5-基]氨基}吡啶-2-基)氧基]-3,6,9,12-四氧十四烷-1-基}氨基甲酸叔丁酯

[1886] 将N-{14-[(4-{[3-(4-氨基苯基)-1-叔丁基-4-氰基-1H-吡唑-5-基]氨基}吡啶-2-基)氧基]-3,6,9,12,四氧杂十四烷-1-基}氨基甲酸叔丁酯(190mg, 0.28mmol)、EtSO₂Cl (53.8μL, 0.56mmol)和吡啶(229μL, 2.84mmol)于DCM(4mL)中的混合物在RT下搅拌。在2h之后,将反应混合物在减压下浓缩,并将粗残留物通过硅胶色谱法(0-10% MeOH:DCM)纯化,以得到标题化合物(190mg, 88%)呈黄色泡沫。LCMS(方法G): 1.91min; m/z: 760.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): 8.84 (br s, 1H), 7.87 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.84-7.80 (m, 2H), 7.35-7.32 (m, 2H), 6.72 (br s, 1H), 6.39 (dd, J=5.8, 1.9Hz, 1H), 5.90 (d, J=1.7Hz, 1H), 4.31-4.28 (m, 2H), 3.70-3.67 (m, 2H), 3.53-3.47 (m, 12H), 3.39-3.35 (m, 2H), 3.15 (q, J=7.4Hz, 2H), 3.04 (q, J=6.0Hz, 2H), 1.59 (s, 9H), 1.35 (s, 9H), 1.20 (t, J=7.4Hz, 3H)。

[1887] 步骤4: N-{14-[(4-{[1-叔丁基-4-氨基甲酰基-3-(4-乙磺酰胺基苯基)-1H-吡唑-5-基]氨基}吡啶-2-基)氧基]-3,6,9,12-四氧十四烷-1-基}氨基甲酸叔丁酯

[1888] 将N-{14-[(4-{[1-叔丁基-4-氰基-3-(4-乙磺酰胺基苯基)-1H-吡唑-5-基]氨基}吡啶-2-基)氧基]-3,6,9,12-四氧十四烷-1-基}氨基甲酸叔丁酯(185mg, 0.24mmol)和加法尔-帕金斯催化剂(10.4mg, 0.02mmol)于80% EtOH水溶液(8mL)中的混合物在N₂下加热至130℃。在16h之后,将反应混合物在减压下浓缩,以得到呈黄色泡沫的标题化合物(187mg, 99%)。LCMS(方法G): 1.62min; m/z: 778.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): 9.82 (br s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.77-7.75 (m, 1H), 7.71-7.64 (m, 2H), 7.25-7.20 (m, 2H), 7.19 (br s, 1H), 7.08 (br s, 1H), 6.73 (br s, 1H), 6.30 (br s, 1H), 5.78 (br s, 1H), 4.26-4.23 (m, 2H), 3.67-3.64 (m, 2H), 3.54-3.46 (m, 12H), 3.38-3.36 (m, 2H), 3.14-3.02 (m, 4H), 1.55 (s, 9H), 1.36 (s, 9H), 1.20 (t, J=7.3Hz, 3H)。

[1889] 步骤5: 5-({2-[(14-氨基-3,6,9,12-四氧十四烷-1-基)氧基]吡啶-4-基}氨基)-3-(4-乙磺酰胺基苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1890] 将N-{14-[(4-{[1-叔丁基-4-氨基甲酰基-3-(4-乙磺酰胺基苯基)-1H-吡唑-5-

基]氨基}吡啶-2-基)氧基]-3,6,9,12-四氧十四烷-1-基}氨基甲酸叔丁酯(180mg, 0.23mmol)于3:1TFA/DCM(5.5mL)中的溶液在RT下搅拌。在16h之后,将反应混合物在减压下浓缩。通过SCX筒(MeOH,然后2.0M NH₃于MeOH)纯化,以得到呈棕色泡沫的标题化合物(124mg,87%)。LCMS(方法G):0.88min;m/z:622.2[M+H]⁺。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆):9.28(br s,1H),7.84(d,J=5.8Hz,1H),7.52-7.48(m,2H),7.32-7.28(m,2H),7.11(d,J=1.8Hz,1H),6.86(dd,J=5.8,1.9Hz,1H),4.33-4.30(m,2H),3.73-3.70(m,2H),3.59-3.49(m,12H),3.38(t,J=5.7Hz,2H),3.11(q,J=7.3Hz,2H),2.72-2.68(m,2H),1.21(t,J=7.3Hz,3H)。

[1891] 步骤6:5-[(2-[(14-(2-[(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}乙酰胺基)-3,6,9,12-四氧十四烷-1-基]氧基}吡啶-4-基)氨基]-3-(4-乙磺酰胺基苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1892] 将5-[(2-[(14-氨基-3,6,9,12-四氧十四烷-1-基)氧基]吡啶-4-基)氨基]-3-(4-乙磺酰胺基苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(60.0mg,96.5μmol)、2-[(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}乙酸(中间体1,33.6mg,101.3μmol)、HATU(40.3mg,0.11mmol)和DIPEA(50.4μL,0.29mmol)于DMF(1mL)中的混合物在RT下在N₂下搅拌。在6h之后,将反应混合物在减压下浓缩,并将粗残留物通过prep-HPLC(方法B)纯化,以得到呈白色泡沫的标题化合物(49mg,54%)。LCMS(方法G):1.24min;m/z:936.0[M+H]⁺,468.6[M+2H]²⁺。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆):12.89(s,1H),11.11(s,1H),9.25(s,1H),8.17(s,1H),8.00(t,J=5.5Hz,1H),7.81(dd,J=16.4,7.0Hz,2H),7.55(d,J=8.2Hz,2H),7.49(d,J=7.3Hz,1H),7.37(dd,J=12.3,8.5Hz,4H),7.09(s,1H),6.87(d,J=5.1Hz,1H),5.17-5.05(m,1H),4.78(s,2H),4.31(t,J=4.8Hz,2H),3.75-3.62(m,2H),3.48(dq,J=10.9,6.9,5.4Hz,12H),3.31(d,J=5.9Hz,2H),3.18(q,J=7.3Hz,2H),2.97-2.80(m,2H),2.62(s,1H),2.56(s,1H),2.03(dd,J=11.9,5.8Hz,2H),1.22(t,J=7.3Hz,3H)。

[1893] 除非另有说明,以下实例是根据上述化合物1001的合成的类似程序,在步骤1中使用所示中间体H合成的。

[1894]

表 29: 化合物 1002-1005

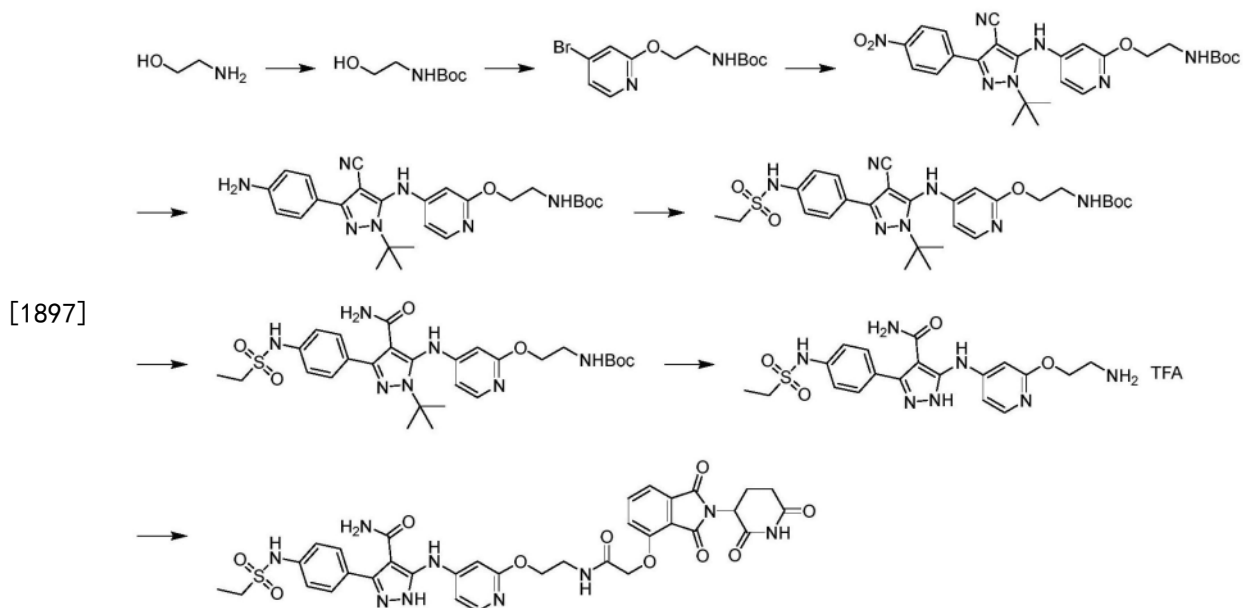
实例编号	结构	化合物名称和分析数据
化合物 1002		5-((2-((2-((2-((2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基)氧基)乙酰基)乙氧基)乙氧基)吡啶-4-基)氨基)-3-(4-乙磺酰胺基苯基)-1H-吡啶-4-甲酰胺 来自中间体 H4。 LCMS (方法 G): 1.78 min; m/z: 892.2 [M+H]⁺, 446.8 [M+2H]²⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): 12.84 (s, 1H), 11.12 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.01 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 7.80 (dd, <i>J</i> = 8.5, 7.3 Hz, 1H), 7.59-7.51 (m, 2H), 7.48 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.43-7.29 (m, 3H), 7.09 (s, 1H), 6.86 (dd, <i>J</i> = 5.8, 2.0 Hz, 1H), 5.11 (dd, <i>J</i> = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.31 (dd, <i>J</i> = 5.8, 3.7 Hz, 2H), 3.70 (dd, <i>J</i> = 5.8, 3.9 Hz, 2H), 3.55 (dq, <i>J</i> = 5.6, 3.0, 2.1 Hz, 8H), 3.46 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 4H), 3.31 (q, <i>J</i> = 5.6 Hz, 4H), 3.16 (q, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 2.98-2.80 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.55 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 2.09-1.99 (m, 1H), 1.22 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H)。
化合物 1003		5-((2-((2-((2-((2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,6-二氢-1H-异吡啶-4-基)氧基)乙酰基)乙氧基)乙氧基)吡啶-4-基)氨基)-3-(4-乙磺酰胺基苯基)-1H-吡啶-4-甲酰胺 来自中间体 H2。 LCMS (方法 G): 1.74 min; m/z: 804.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): 12.84 (s, 1H), 11.12 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.06 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 7.78 (dd, <i>J</i> = 8.5, 7.3 Hz, 1H), 7.59-7.53 (m, 2H), 7.47 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.35 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 3H), 7.09 (s, 1H), 6.84 (dd, <i>J</i> = 5.9, 1.9 Hz, 1H), 5.10 (dd, <i>J</i> = 12.6, 5.3 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.39-4.28 (m, 2H), 3.72 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 3.53 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.16 (q, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 2.97-2.79 (m, 1H), 2.61 (d, <i>J</i> = 3.4 Hz, 1H), 2.55 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1H), 2.08-1.98 (m, 1H), 1.22 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H)。

[1895]

化合物 1004		5-((2-(2-(2-(2-(2,6-二氧代嘧啶-3-基)-1,3-二氧代咪唑啉-4-基)氧基)乙酰胺基)乙氧基)吡啶-4-基)氨基)-3-(4-(乙基磺酰胺基)苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 来自中间体 H3。 LCMS (方法 E): 1.77 min; m/z: 848.2 [M+H]⁺, 424.5 [M+2H]²⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): 12.85 (s, 1H), 11.12 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.02 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.87-7.74 (m, 2H), 7.60-7.50 (m, 2H), 7.48 (dd, <i>J</i> = 7.3, 0.6 Hz, 1H), 7.38 (dd, <i>J</i> = 8.6, 0.7 Hz, 1H), 7.36-7.29 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.86 (dd, <i>J</i> = 5.9, 2.0 Hz, 1H), 5.11 (dd, <i>J</i> = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.30 (dd, <i>J</i> = 5.9, 3.7 Hz, 2H), 3.75-3.66 (m, 2H), 3.63-3.52 (m, 4H), 3.48 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.32 (q, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.16 (q, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 2.89 (ddd, <i>J</i> = 17.2, 13.9, 5.3 Hz, 2H), 2.65-2.51 (m, 1H), 2.11-1.99 (m, 1H), 1.22 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H)。
化合物 1005		5-[2-{[17-(2-{[2-(2,6-二氧代嘧啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吗啉-4-基]氧基}乙酰胺基)-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷-1-基]氧基}吡啶-4-基]氨基]-3-(4-乙磺酰胺基苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 来自中间体 H5。 LCMS (方法 G): 1.23 min; m/z: 980.0 [M+H]⁺, 490.9 [M+2H]²⁺。

[1896] 化合物1006:5-((2-[2-(2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}乙酰胺基)乙氧基]吡啶-4-基)氨基)-3-(4-乙磺酰胺基苯基)-1H-

吡唑-4-甲酰胺



[1898] 步骤1:N-(2-羟乙基)氨基甲酸叔丁酯

[1899] 向2-氨基乙-1-醇(1.38g, 22.9mmol)于THF(50mL)中的0℃溶液添加Boc₂O(4.99g, 22.9mmol)并将混合物温热至RT。在16h之后,将反应混合物浓缩,并将残留物用饱和NaHCO₃水溶液(30mL)稀释并用DCM(3x 20mL)萃取。将合并的有机层洗涤(盐水),干燥(MgSO₄),并在减压下浓缩,以得到呈无色油的标题化合物(1.92g, 52%)。¹H NMR(300MHz, CDCl₃): 3.68(t, J=5.1Hz, 2H), 3.27(t, J=5.1Hz, 2H), 1.43(s, 9H)。

[1900] 步骤2:N-{2-[(4-溴吡啶-2-基)氧基]乙基}氨基甲酸叔丁酯

[1901] 向N-(2-羟乙基)氨基甲酸叔丁酯(959mg, 5.95mmol)于THF(13mL)中的溶液中分批添加NaH(316mg, 7.94mmol)。将混合物在RT下在N₂下搅拌10min,然后添加4-溴-2-氟吡啶(408μL, 3.97mmol)。将混合物在RT下在N₂下搅拌2h,然后用饱和NH₄Cl水溶液(50mL)猝灭,并用EtOAc(3x 20mL)萃取。将合并的有机层洗涤(盐水),干燥(MgSO₄),并在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(0-20% EtOAc:c-Hex)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(1.19g, 95%)。LCMS(方法G): 2.11min; m/z: 317.0, 319.2[M+H]⁺。¹H NMR(300MHz, CDCl₃): 7.95(d, J=5.5Hz, 1H), 7.03(dd, J=5.5, 1.5Hz, 1H), 6.95(d, J=1.5Hz, 1H), 4.95(br s, 1H), 4.35(t, J=5.2Hz, 2H), 3.50(br s, 2H), 1.43(s, 9H)。

[1902] 步骤3:N-{2-[(4-{[1-叔丁基-4-氰基-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-5-基]氨基}吡啶-2-基)氧基]乙基}氨基甲酸叔丁酯

[1903] 将4-氨基-1-叔丁基-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-甲腈(中间体A1', 700mg, 2.45mmol)、N-{2-[(4-溴吡啶-2-基)氧基]乙基}氨基甲酸叔丁酯(1.00g, 2.94mmol)、Pd(OAc)₂(55.0mg, 0.25mmol)、Xantphos(283mg, 0.49mmol)和Cs₂CO₃(1.19g, 3.67mmol)于脱气的1,4-二噁烷(25mL)中的混合物在N₂下加热至110℃。在16h之后,将反应混合物用饱和NH₄Cl水溶液(100mL)稀释,并用EtOAc(3x 20mL)萃取。将合并的有机层洗涤(盐水),干燥(MgSO₄),并在减压下浓缩。将粗材料通过硅胶柱色谱法(0-100% EtOAc:c-Hex)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(1.23g, 96%)。LCMS(方法G): 2.22min; m/z: 522.2[M+H]⁺。¹H NMR(300MHz, CDCl₃): 8.32-8.28(m, 2H), 8.21-8.16(m, 2H), 7.90(d, J=5.9Hz, 1H), 6.46-

6.42(m, 1H), 6.11(br s, 1H), 5.09(br s, 1H), 4.31(t, J=5.1Hz, 2H), 3.51-3.45(m, 2H), 1.70(s, 9H)。

[1904] 步骤4:N-{2-[(4-{[3-(4-氨基苯基)-1-叔丁基-4-氰基-1H-吡唑-5-基]氨基}吡啶-2-基)氧基]乙基}氨基甲酸叔丁酯

[1905] 将N-{2-[(4-{[1-叔丁基-4-氰基-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-5-基]氨基}吡啶-2-基)氧基]乙基}氨基甲酸叔丁酯(800mg, 1.53mmol)和10% Pd/C(80mg)于MeOH(15mL)中的混合物排空,并用H₂回填(三次),并且然后在RT下搅拌。在16h之后,将反应混合物通过硅藻土过滤,并在减压下浓缩,以得到呈红色固体的标题化合物(702mg, 93%)。LCMS(方法G): 1.62min; m/z: 490.2[M-H]⁻。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): 8.77(br s, 1H), 7.85(d, J=5.7Hz, 1H), 7.59-7.54(m, 2H), 6.66-6.61(m, 2H), 6.36(dd, J=5.7, 1.9Hz, 1H), 5.84(s, 1H), 5.46(br s, 2H), 4.14(t, J=5.8Hz, 2H), 3.23(q, J=5.7Hz, 2H), 1.57(s, 9H), 1.35(s, 9H)。

[1906] 步骤5:N-{2-[(4-{[1-叔丁基-4-氰基-3-(4-乙磺酰胺基苯基)-1H-吡唑-5-基]氨基}吡啶-2-基)氧基]乙基}氨基甲酸叔丁酯

[1907] 将N-{2-[(4-{[3-(4-氨基苯基)-1-叔丁基-4-氰基-1H-吡唑-5-基]氨基}吡啶-2-基)氧基]乙基}氨基甲酸叔丁酯(500mg, 1.01mmol)、EtSO₂Cl(190μL, 2.02mmol)和吡啶(815μL, 10.1mmol)于DCM(5.0mL)中的混合物在RT下搅拌。在2h之后,将反应混合物在减压下浓缩,并将粗残留物通过硅胶快速色谱法(0-10% MeOH:DCM)纯化,以得到呈黄色泡沫的标题化合物(458mg, 77%)。LCMS(方法G): 1.84min; m/z: 584.2[M+H]⁺。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): 10.05(br s, 1H), 7.88(d, J=5.9Hz, 1H), 7.84-7.79(m, 2H), 7.38-7.32(m, 2H), 6.93(d, J=5.8Hz, 1H), 6.44(d, J=5.1Hz, 1H), 5.96(s, 1H), 4.17(t, J=5.7Hz, 2H), 3.24(q, J=5.7Hz, 2H), 3.20-3.11(m, 2H), 1.59(s, 9H), 1.34(s, 9H), 1.20(t, J=7.3Hz, 3H)。

[1908] 步骤6:N-{2-[(4-{[1-叔丁基-4-氨基甲酰基-3-(4-乙磺酰胺基苯基)-1H-吡唑-5-基]氨基}吡啶-2-基)氧基]乙基}氨基甲酸叔丁酯

[1909] 将N-{2-[(4-{[1-叔丁基-4-氰基-3-(4-乙磺酰胺基苯基)-1H-吡唑-5-基]氨基}吡啶-2-基)氧基]乙基}氨基甲酸叔丁酯(185mg, 0.31mmol)、EtOH(4.5mL)、DMSO(1mL)和5% NaOH水溶液(0.15mL)的混合物加热至80℃。添加30% H₂O₂溶液(1mL)并将混合物在80℃下搅拌。每隔24h添加另外装入的H₂O₂(0.5mL),直至通过LCMS观察到SM的完全转化。将反应混合物用饱和Na₂S₂O₃水溶液(10mL)猝灭,并且然后在减压下浓缩。将粗材料通过硅胶柱色谱法(0-10% MeOH:DCM)纯化,以得到呈黄色胶的标题化合物(144mg, 75%)。LCMS(方法G): 1.49min; m/z: 602.2[M+H]⁺。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): 9.84(br s, 1H), 8.27(s, 1H), 7.75(d, J=5.7Hz, 1H), 7.68-7.64(m, 2H), 7.25-7.21(m, 2H), 7.18(br s, 1H), 7.07(br s, 1H), 6.91(5.7Hz, 1H), 6.29(br s, 1H), 5.76(br s, 1H), 4.11(t, J=5.8Hz, 2H), 3.21(q, J=5.7Hz, 2H), 3.10(q, J=7.3Hz, 2H), 1.55(s, 9H), 1.35(s, 9H), 1.20(t, J=7.3Hz, 3H)。

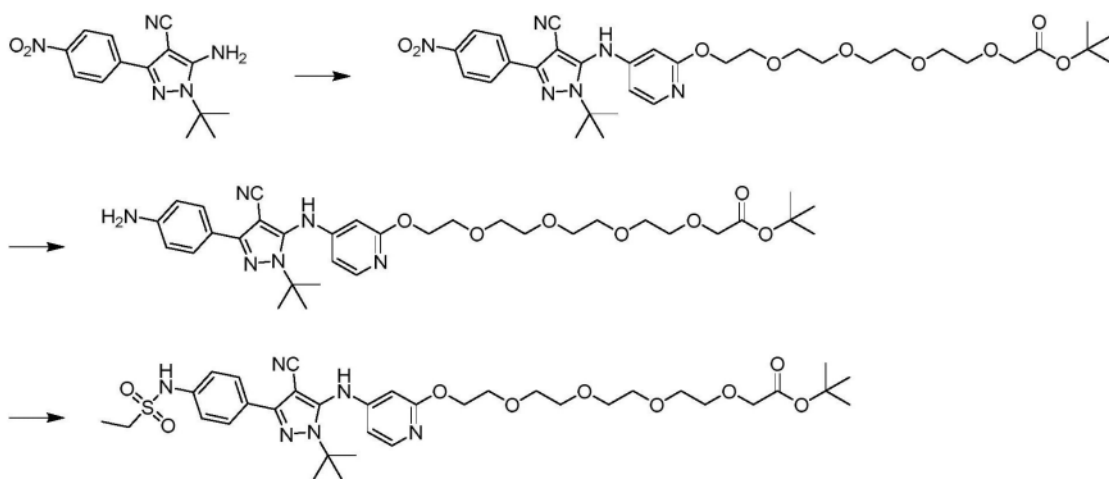
[1910] 步骤7:5-{[2-(2-氨基乙氧基)吡啶-4-基]氨基}-3-(4-乙磺酰胺基苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1911] 将N-{2-[(4-{[1-叔丁基-4-氨基甲酰基-3-(4-乙磺酰胺基苯基)-1H-吡唑-5-基]氨基}吡啶-2-基)氧基]乙基}氨基甲酸叔丁酯(190mg, 0.31mmol)于1:5TFA:DCM(12mL)中的溶液在RT下搅拌。在6h之后,将反应混合物在减压下浓缩,以得到呈灰白色胶的TFA盐标题化合物(120mg, 85%)。LCMS(方法G): 0.66min; m/z: 446.2[M+H]⁺。

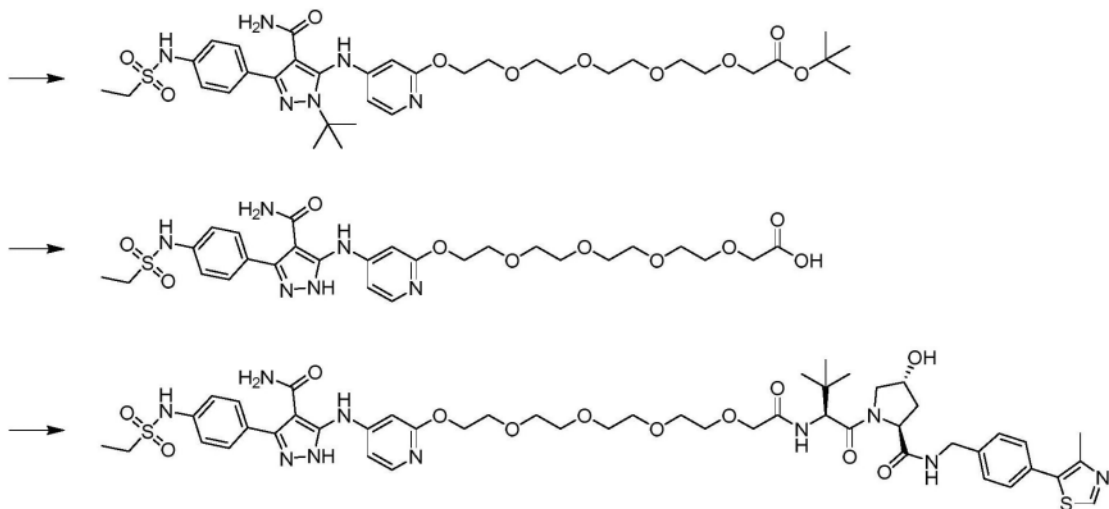
[1912] 步骤8:5-({2-[2-(2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}乙酰胺基)乙氧基]吡啶-4-基}氨基)-3-(4-乙磺酰胺基苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1913] 将5-{[2-(2-氨基乙氧基)吡啶-4-基]氨基}-3-(4-乙磺酰胺基苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (60.0mg, 88.8 μ mol)、2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}乙酸 (中间体1, 32.4mg, 97.7 μ mol)、HATU (40.5mg, 0.11mmol) 和DIPEA (46.3 μ L, 0.27mmol) 于DMF (1mL) 中的混合物在RT下在N₂下搅拌。在3h之后, 将反应混合物在减压下浓缩, 并将粗残留物通过prep-HPLC (方法B) 纯化, 以得到呈白色固体的标题化合物 (19.0mg, 28%)。LCMS (方法G): 1.11min; m/z: 760.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): 12.85 (br s, 1H), 11.10 (s, 1H), 11.13 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.55-7.53 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.36 (s, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.11-5.07 (m, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.18 (s, 2H), 2.90-2.81 (m, 1H), 2.59 (s, 2H), 2.05-2.03 (m, 1H), 1.23 (s, 3H)。

[1914] 化合物1007:3-(4-乙磺酰胺基苯基)-5-({2-[(1-{[(2S)-1-[(2R,4R)-4-羟基-2-({[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}氨基甲酰基)吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基]氨基甲酰基)-2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基]酰基]吡啶-4-基}氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺



[1915]



[1916] 步骤1: 14-[(4-{[1-叔丁基-4-氰基-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-5-基]氨基}吡啶-2-基)氧基]-3,6,9,12-四氧杂十四烷酸叔丁酯

[1917] 将中间体A1' (450mg, 1.57mmol)、14-[(4-溴吡啶-2-基)氧基]-3,6,9,12-四氧杂十四烷酸叔丁酯(中间体I2, 872mg, 1.88mmol)、Pd(OAc)₂ (35.2mg, 0.16mmol)、Xantphos (181mg, 0.31mmol)和Cs₂CO₃ (765mg, 2.35mmol)于1,4-二噁烷(15.6mL)中的混合物在N₂下加热至110℃。在16h之后,将反应混合物用H₂O(100mL)稀释并用EtOAc(3x 30mL)萃取。将合并的有机层洗涤(盐水),干燥(MgSO₄),并在减压下浓缩。将粗材料通过快速柱色谱法(0-5% MeOH:DCM)纯化,以得到呈棕色油的标题化合物(810mg, 77%)。LCMS(方法G): 2.28min; m/z: 669.2[M+H]⁺。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): 8.93(br s, 1H), 8.42-8.38(m, 2H), 8.17-8.12(m, 2H), 7.87(d, J=5.7Hz, 1H), 6.44(dd, J=5.7, 2.0Hz, 1H), 5.97(d, J=1.8Hz, 1H), 4.31-4.28(m, 2H), 3.96(s, 2H), 3.70-3.67(m, 2H), 3.56-3.48(m, 12H), 1.62(s, 9H), 1.40(s, 9H)。

[1918] 步骤2: 14-[(4-{[3-(4-氨基苯基)-1-叔丁基-4-氰基-1H-吡唑-5-基]氨基}吡啶-2-基)氧基]-3,6,9,12-四氧杂十四烷酸叔丁酯

[1919] 将14-[(4-{[1-叔丁基-4-氰基-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-5-基]氨基}吡啶-2-基)氧基]-3,6,9,12-四氧杂十四烷酸叔丁酯(800mg, 1.19mmol)和10% Pd/C(80mg)于MeOH(20mL)中的混合物排空,并用H₂回填(三次),并且然后在RT下搅拌。在16h之后,将反应混合物通过硅藻土过滤,并在减压下浓缩,以得到呈黄色泡沫的标题化合物(770mg, >100%)。LCMS(方法G): 1.71min; m/z: 637.2[M+H]⁺。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): 8.77(br s, 1H), 7.85(d, J=5.8Hz, 1H), 7.59-7.55(m, 2H), 6.66-6.62(m, 2H), 6.36(dd, J=5.8, 2.0Hz, 1H), 5.86(d, J=1.9Hz, 1H), 5.46(br s, 2H), 4.31-4.27(m, 2H), 3.96(s, 2H), 3.70-3.67(m, 2H), 3.57-3.48(m, 12H), 1.57(s, 9H), 1.40(s, 9H)。

[1920] 步骤3: 14-[(4-{[1-叔丁基-4-氰基-3-(4-乙磺酰胺基苯基)-1H-吡唑-5-基]氨基}吡啶-2-基)氧基]-3,6,9,12-四氧杂十四烷酸叔丁酯

[1921] 将14-[(4-{[3-(4-氨基苯基)-1-叔丁基-4-氰基-1H-吡唑-5-基]氨基}吡啶-2-基)氧基]-3,6,9,12-四氧杂十四烷酸叔丁酯(400mg, 0.62mmol)、EtSO₂Cl(117μL, 1.25mmol)和吡啶(506μL, 6.26mmol)于DCM(4mL)中的混合物在RT下搅拌。在2h之后,将反应混合物在减压下浓缩,并将粗残留物通过快速色谱法(0-10% MeOH:DCM)纯化,以得到呈黄色泡沫的标题化合物(383mg, 84%)。LCMS(方法G): 1.91min; m/z: 731.2[M+H]⁺。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): 10.0(br s, 1H), 8.84(s, 1H), 7.86(d, J=5.7Hz, 1H), 7.84-7.79(m, 2H), 7.36-7.31(m, 2H), 6.39(dd, J=5.8, 2.0Hz, 1H), 5.90(d, J=1.9Hz, 1H), 4.31-4.28(m, 2H), 3.96(s, 2H), 3.70-3.67(m, 2H), 3.56-3.48(m, 12H), 3.15(q, J=7.3Hz, 2H), 1.59(s, 9H), 1.40(s, 9H), 1.20(t, J=7.3Hz, 3H)。

[1922] 步骤4: 14-[(4-{[1-叔丁基-4-氨基甲酰基-3-(4-乙磺酰胺基苯基)-1H-吡唑-5-基]氨基}吡啶-2-基)氧基]-3,6,9,12-四氧杂十四烷酸叔丁酯

[1923] 将14-[(4-{[1-叔丁基-4-氰基-3-(4-乙磺酰胺基苯基)-1H-吡唑-5-基]氨基}吡啶-2-基)氧基]-3,6,9,12-四氧杂十四烷酸叔丁酯(365mg, 0.49mmol)和加法尔-帕金斯催化剂(17.1mg, 0.04mmol)于80% EtOH(5.0mL)水溶液中的混合物在N₂下加热至130℃。在16h之后,将反应混合物在减压下浓缩,以得到呈白色泡沫的标题化合物(382mg, >100%)。LCMS(方法G): 1.64min; m/z: 750.2[M+H]⁺。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): 9.86(br s, 1H), 8.28

(s, 1H), 7.76(d, J=5.7Hz, 1H), 7.69-7.65(m, 2H), 7.23-7.21(m, 2H), 7.19(br s, 1H), 7.10(br s, 1H), 6.29(br s, 1H), 5.78(br s, 1H), 4.26-4.23(m, 2H), 3.97(s, 2H), 3.67-3.64(m, 2H), 3.57-3.49(m, 12H), 3.10(q, J=7.3Hz, 2H), 1.55(s, 9H), 1.41(s, 9H), 1.20(t, J=7.3Hz, 3H)。

[1924] 步骤5: 14-[4-{[4-氨基甲酰基-3-(4-乙磺酰胺基苯基)-1H-吡唑-5-基]氨基}吡啶-2-基]氧基]-3,6,9,12-四氧杂十四烷酸

[1925] 将14-[4-{[1-叔丁基-4-氨基甲酰基-3-(4-乙磺酰胺基苯基)-1H-吡唑-5-基]氨基}吡啶-2-基]氧基]-3,6,9,12-四氧杂十四烷酸叔丁酯(200mg, 0.26mmol)于1:1TFA/DCM(2mL)中的溶液在RT下搅拌。在5h之后,将反应混合物在减压下浓缩,以得到呈黄色油的标题化合物(215mg, >100%)。LCMS(方法G): 0.98min; m/z: 637.2[M+H]⁺。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): 10.29(s, 1H), 10.12(s, 1H), 8.03(d, J=7.0Hz, 1H), 7.58(d, J=8.6Hz, 1H), 7.41-7.32(m, 4H), 6.73(br s, 1H), 4.43-4.41(m, 2H), 4.00(s, 2H), 3.83-3.80(m, 2H), 3.62-3.50(m, 12H), 3.17(q, J=7.3Hz, 2H), 1.22(t, J=7.3Hz, 3H)。

[1926] 步骤6: 3-(4-乙磺酰胺基苯基)-5-({2-[1-{[(2S)-1-[(2R,4R)-4-羟基-2-({[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}氨基甲酰基)吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基]氨基甲酰基}-2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基)酰基]吡啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1927] 将14-[4-{[4-氨基甲酰基-3-(4-乙磺酰胺基苯基)-1H-吡唑-5-基]氨基}吡啶-2-基]氧基]-3,6,9,12-四氧杂十四烷酸(30mg, 47.1μmol)、(2S,4R)-1-[(2S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-{[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺(中间体2, 20.6mg, 48.0μmol)、HATU(19.7mg, 0.05mmol)和DIPEA(24.5μL, 0.14mmol)于DMF(471μL)中的混合物在RT下在N₂下搅拌。在16h之后,将反应混合物在减压下浓缩,并将粗残留物通过prep-HPLC(方法B)纯化。通过SCX筒(MeOH, 然后是含2.0MNH₃的MeOH)进一步纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(20mg, 40%)。LCMS(方法G): 1.29min; m/z: 1052.2[M+H]⁺, 525.7[M+2H]²⁺。¹H NMR(300MHz, MeOD-d₄): 8.51(s, 1H), 7.81(d, J=5.9Hz, 1H), 7.57-7.53(m, 2H), 7.45-7.37(m, 6H), 7.23(br s, 1H), 6.89-6.86(m, 1H), 4.69-4.66(m, 1H), 4.60-4.48(m, 3H), 4.35-4.30(m, 3H), 4.07-3.96(m, 2H), 3.88-3.76(m, 4H), 3.68-3.61(m, 12H), 3.18(q, J=7.3Hz, 2H), 2.45(s, 3H), 2.26-2.18(m, 1H), 2.12-2.03(m, 1H), 1.32(t, J=7.3Hz, 3H), 1.02(s, 9H)。

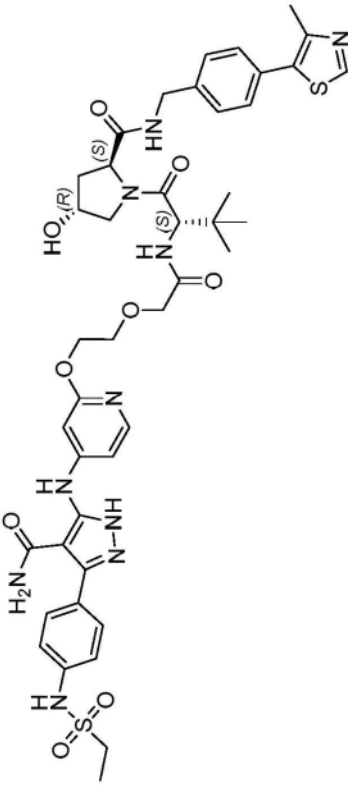
[1928] 除非另有说明,以下实例是根据上述化合物1007的合成的类似程序,利用步骤1中所示的中间体I合成的。

[1929]

表 30: 化合物 1008 至 110

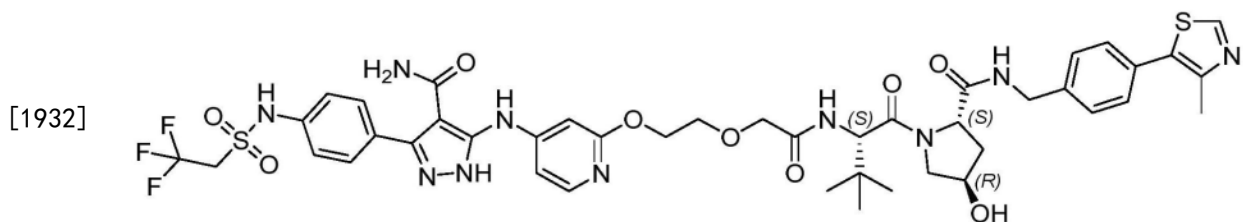
化合物编号	结构	化合物名称和分析数据
化合物 1008		3-(4-乙磺酰胺基苯基)-5-(2-[(1-[(2S)-1-[(2S,4R)-4-羟基-2-([4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基]氨基甲酰基)-2,5,8,11,14-五氧杂十六烷-16-基)氧基]吡啶-4-基}氨基)-1H-吡啶-4-甲酰胺 来自中间体 I3。 LCMS (方法 G): 1.44 min; m/z: 1093.4 [M+H]⁺, 547.2 [M+2H]²⁺。 ¹H NMR (300 MHz, MeOD-<i>d</i>₄): 8.87 (s, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 7.58-7.53 (m, 2H), 7.46-7.37 (m, 6H), 7.23 (br s, 1H), 6.87 (dd, <i>J</i> = 5.8, 1.9 Hz, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.60-4.48 (m, 3H), 4.36-4.31 (m, 3H), 4.07-3.96 (m, 2H), 3.89-3.78 (m, 4H), 3.69-3.58 (m, 16H), 3.18 (q, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.27-2.18 (m, 1H), 2.12-2.03 (m, 1H), 1.33 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H), 1.02 (s, 9H)。
化合物 1009		3-(4-乙磺酰胺基苯基)-5-(2-[(1-[(2S)-1-[(2S,4R)-4-羟基-2-([4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基]氨基甲酰基)-2,5,8,11,14,17-六氧杂十九烷-19-基)氧基]吡啶-4-基}氨基)-1H-吡啶-4-甲酰胺 来自中间体 I4。 LCMS (方法 G): 1.45 min; m/z: 1137.0 [M+H]⁺, 569.4 [M+2H]²⁺。 ¹H NMR (300 MHz, MeOD-<i>d</i>₄): 8.86 (s, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.60-7.54 (m, 2H), 7.46-7.38 (m, 6H), 7.24 (br s, 1H), 6.89-6.87 (m, 1H), 4.71-4.67 (m, 1H), 4.60-4.48 (m, 3H), 4.38-4.31 (m, 3H), 4.08-3.97 (m, 2H), 3.85-3.80 (m, 4H), 3.70-3.55 (m, 20H), 3.19 (q, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.27-2.18 (m, 1H), 2.14-2.06 (m, 1H), 1.33 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H), 1.03 (s, 9H)。

[1930]

化合物 1010		3-(4-乙磺酰胺基苯基)-5-({2-[2-({[(2S)-1-[(2S,4R)-4-羟基-2-({[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}氨基甲酰基)吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基]氨基甲酰基}甲氧基)乙氧基]吡啶-4-基}氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 来自中间体 II。 LCMS (方法 C): 1.45 min; m/z: 917.2 [M+H]⁺, 459.2 [M+2H]²⁺。
----------	--	--

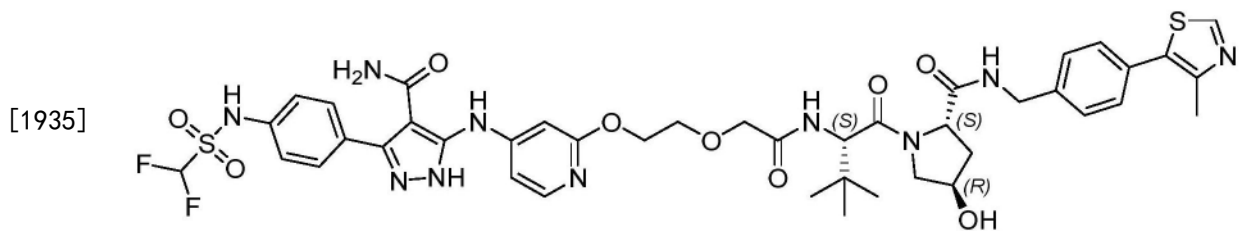
[1931] 化合物1011: 5-({2-[2-({[(2S)-1-[(2S,4R)-4-羟基-2-({[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}氨基甲酰基)吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基]氨基甲酰基}甲氧基)乙氧基]吡啶-4-基}氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

基) 甲氧基) 乙氧基] 吡啶-4-基) 氨基) -3-[4-(2,2,2-三氟乙磺酰胺基) 苯基]-1H-吡唑-4-甲酰胺



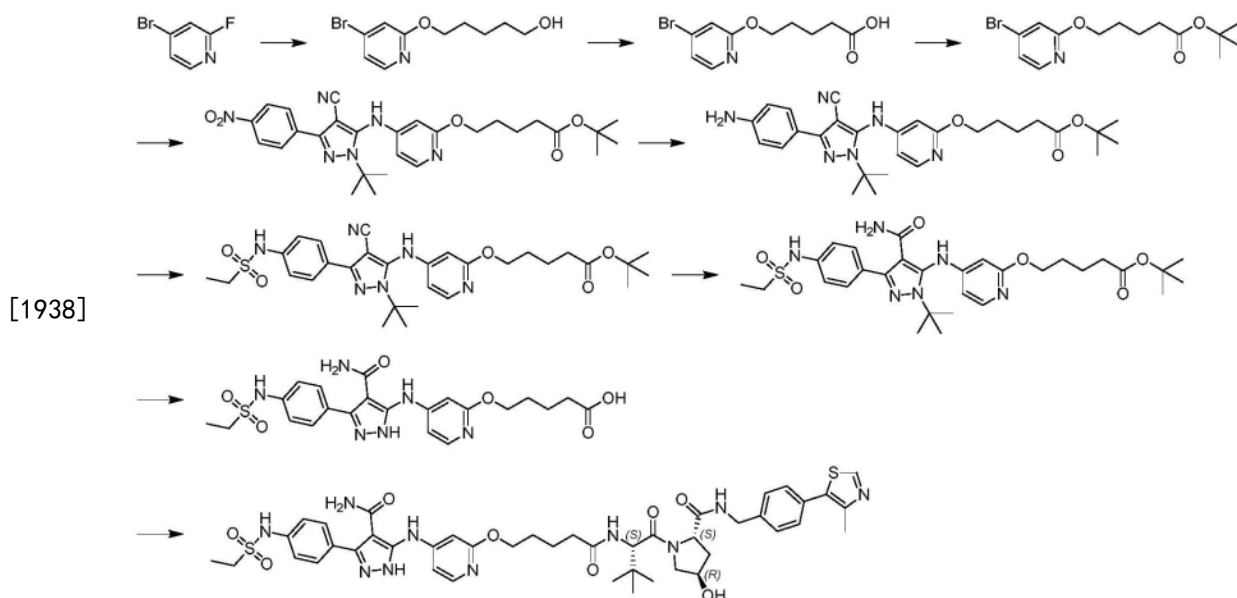
[1933] 在步骤3中利用2,2,2-三氟乙磺酰氯, 以与化合物1010的方式类似的方式制备标题化合物。获得呈白色固体的标题化合物 (17.0mg, 44%)。LCMS (方法G): 1.66min; m/z: 972.2 [M+H]⁺, 486.4 [M+2H]²⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 12.87 (s, 1H), 10.75 (br s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.59 (t, J=5.8Hz, 1H), 7.84 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.48-7.33 (m, 8H), 7.12 (s, 1H), 6.90 (d, J=5.7Hz, 1H), 6.14 (br s, 1H), 5.16 (d, J=3.5Hz, 1H), 4.64-4.55 (m, 3H), 4.44 (t, J=8.0Hz, 1H), 4.40-4.35 (m, 4H), 4.24 (dd, J=15.7, 5.4Hz, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.69-3.60 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.08-2.03 (m, 1H), 1.93-1.86 (m, 1H), 0.94 (s, 9H)。

[1934] 化合物1012: 3-[4-(二氟甲磺酰胺基) 苯基]-5-({2-[2-({[(2S)-1-[(2S,4R)-4-羟基-2-({[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基) 苯基] 甲基} 氨基甲酰基) 吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基] 氨基甲酰基} 甲氧基) 乙氧基] 吡啶-4-基) 氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺



[1936] 在步骤3利用二氟甲磺酰氯, 以与化合物1010的方式类似的方式制备标题化合物。获得呈白色固体的标题化合物 (8.1mg, 37%)。LCMS (方法G): 1.63min; m/z: 939.2 [M+H]⁺, 470.4 [M+2H]²⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 12.87 (br s, 1H), 11.25 (br s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.58 (t, J=5.7Hz, 1H), 7.84 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.55 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.47-7.29 (m, 8H), 7.16-7.02 (m, 2H), 6.90 (d, J=5.7Hz, 1H), 6.17 (br s, 1H), 5.15 (d, J=2.7Hz, 1H), 4.55 (d, J=9.3Hz, 1H), 4.45 (t, J=8.2Hz, 1H), 4.40-4.35 (m, 4H), 4.25 (dd, J=15.7, 5.4Hz, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.69-3.60 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.07-2.02 (m, 1H), 1.93-1.89 (m, 1H), 0.94 (s, 9H)。

[1937] 化合物1013: 3-(4-乙磺酰胺基苯基)-5-{{2-[4-({[(2S)-1-[(2S,4R)-4-羟基-2-({[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基) 苯基] 甲基} 氨基甲酰基) 吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基] 氨基甲酰基} 丁氧基) 吡啶-4-基] 氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺



[1939] 步骤1: 5-[(4-溴吡啶-2-基)氧基]戊-1-醇

[1940] 向1,5-戊二醇(892 μ L, 8.52mmol)于THF(11.3mL)中的溶液中依次添加t-BuOK(637mg, 5.68mmol)和4-溴-2-氟吡啶(500mg, 2.84mmol)。将反应在RT下搅拌16h, 然后用饱和NH₄Cl水溶液(50mL)猝灭, 并用EtOAc(3x 20mL)萃取。将合并的有机层洗涤(盐水), 干燥(MgSO₄), 并浓缩。将粗产物通过快速色谱法(0-80% EtOAc/c-Hex)纯化, 以得到呈无色油的标题化合物(471mg, 64%)。LCMS(方法G): 1.65min; m/z: 260.0, 262.0[M+H]⁺。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): 7.96(dd, J=5.5, 0.4Hz, 1H), 7.01(dd, J=5.5, 1.6Hz, 1H), 6.93(dd, J=1.6, 0.4Hz, 1H), 4.29(t, J=6.5Hz, 2H), 3.67(t, J=6.4Hz, 2H), 1.84-1.49(m, 7H)。

[1941] 步骤2: 5-[(4-溴吡啶-2-基)氧基]戊酸

[1942] 向5-[(4-溴吡啶-2-基)氧基]戊-1-醇(500mg, 1.92mmol)于80% MeCN水溶液(9.60mL)中的溶液中添加H₅IO₆(2.18g, 9.60mmol), 并将混合物冷却至0℃。然后添加CrO₃并将混合物在RT下搅拌1h。将反应混合物用H₂O(75mL)稀释并用EtOAc(4x25mL)萃取。将合并的有机层洗涤(盐水), 干燥(MgSO₄), 并在减压下浓缩, 以得到呈无色结晶固体的标题化合物(548mg, >100%)。LCMS(方法G): 1.65min; m/z: 274.0, 276.0[M+H]⁺。¹H NMR(300MHz, CDCl₃): 9.86(br s, 1H), 7.97(dd, J=5.5, 0.4Hz, 1H), 7.01(d, J=5.5, 1.6Hz, 1H), 6.94(d, J=1.6, 0.4Hz, 1H), 4.31-4.27(m, 2H), 2.45-2.41(m, 2H), 1.81(m, 4H)。

[1943] 步骤3: 4-[(4-溴吡啶-2-基)氧基]戊酸叔丁酯

[1944] 向5-[(4-溴吡啶-2-基)氧基]戊酸(450mg, 1.64mmol)、t-BuOH(390 μ L, 4.10mmol)和DMAP(100mg, 0.82mmol)于DCM(16.4mL)中的混合物添加DIC(380 μ L, 2.46mmol), 并将反应在RT下搅拌16h。将混合物通过硅藻土过滤, 并且然后浓缩。将粗材料通过快速色谱法(0-20% EtOAc:c-Hex)纯化, 以得到呈无色油的标题化合物(330mg, 61%)。LCMS(方法G): 2.86min; m/z: 330.2, 332.0[M+H]⁺。¹H NMR(300MHz, CDCl₃): 7.95(d, J=5.5Hz, 1H), 6.99(dd, J=5.5, 1.6Hz, 1H), 6.92(d, J=1.4Hz, 1H), 4.28(t, J=6.2Hz, 2H), 2.28(t, J=7.1Hz, 2H), 1.83-1.67(m, 4H), 1.43(s, 9H)。

[1945] 步骤4: 5-[(4-{[1-叔丁基-4-氰基-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-5-基]氨基}吡啶-5-基)氧基]戊酸叔丁酯

[1946] 将4-氨基-1-叔丁基-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-甲腈(中间体A1', 265mg, 0.93mmol, 1equiv.)、4-[(4-溴吡啶-2-基)氧基]戊酸叔丁酯(322mg, 0.97mmol)、Pd(OAc)₂(20.8mg, 0.09mmol)、Xantphos(107mg, 0.19mmol)和Cs₂CO₃(452mg, 1.39mmol)于脱气的1,4-二噁烷(10mL)中的混合物在N₂下加热至110℃。在16h之后,将反应混合物通过硅藻土过滤,并在减压下浓缩。将粗材料通过硅胶柱色谱法(0-60%EtOAc:c-Hex)纯化,以得到呈黄色泡沫的标题化合物(430mg, 86%)。LCMS(方法G): 2.57min; m/z: 535.2[M+H]⁺。¹H NMR(300MHz, CDCl₃): 8.91(br s, 1H), 8.42-8.38(m, 2H), 8.18-8.12(m, 2H), 7.87(d, J=5.8Hz, 1H), 6.42(dd, J=5.8, 2.0Hz, 1H), 5.95(d, J=1.8Hz, 1H), 4.17(t, J=6.0Hz, 2H), 2.22(t, J=7.0Hz, 2H), 1.69-1.55(m, 13H), 1.36(s, 9H)。

[1947] 步骤5: 5-[(4-{[3-(4-氨基苯基)-1-叔丁基-4-氰基-1H-吡唑-5-基]氨基}吡啶-2-基)氧基]戊酸叔丁酯

[1948] 将5-[(4-{[1-叔丁基-4-氰基-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-5-基]氨基}吡啶-5-基)氧基]戊酸叔丁酯(420mg, 0.78mmol)和10% Pd/C(45mg)于MeOH(16mL)中的混合物排空,并用H₂回填(三次),并且然后在RT下搅拌。在16h之后,将反应混合物通过硅藻土过滤,并在减压下浓缩,以得到标题化合物(387mg, 97%)呈橙色泡沫。LCMS(方法G): 1.98min; m/z: 503.2[M-H]⁻。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): 8.75(br s, 1H), 7.84(d, J=5.8Hz, 1H), 7.59-7.54(m, 2H), 6.66-6.61(m, 2H), 6.33(dd, J=5.8, 2.0Hz, 1H), 5.85(d, J=1.8Hz, 1H), 5.45(br s, 2H), 4.16(t, J=6.1Hz, 2H), 2.22(t, J=7.0Hz, 2H), 1.68-1.57(m, 13H), 1.36(s, 9H)。

[1949] 步骤6: 5-[(4-{[1-叔丁基-4-氰基-3-(4-乙磺酰胺基苯基)-1H-吡唑-5-基]氨基}吡啶-2-基)氧基]戊酸叔丁酯

[1950] 将5-[(4-{[3-(4-氨基苯基)-1-叔丁基-4-氰基-1H-吡唑-5-基]氨基}吡啶-2-基)氧基]戊酸叔丁酯(200mg, 0.40mmol)、EtSO₂Cl(74μL, 0.79mmol)和吡啶(320μL, 3.96mmol)于DCM(4mL)中的混合物在RT下搅拌。在2h之后,将反应混合物在减压下浓缩,并将粗残留物通过硅胶快速色谱法(0-10% MeOH:DCM)纯化,以得到呈黄色玻璃的标题化合物(206mg, 87%)。LCMS(方法G): 2.11min; m/z: 597.2[M+H]⁺。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): 10.05(br s, 1H), 8.82(s, 1H), 7.86(d, J=5.8Hz, 1H), 7.81(d, J=8.4Hz, 2H), 7.34(d, J=8.7Hz, 2H), 6.37(d, J=5.8Hz, 1H), 5.88(s, 1H), 4.17(t, J=6.0Hz, 2H), 3.15(q, J=7.3Hz, 2H), 2.22(t, J=6.8Hz, 2H), 1.67-1.54(m, 13H), 1.36(s, 9H), 1.20(t, J=7.3Hz, 3H)。

[1951] 步骤7: 5-[(4-{[1-叔丁基-4-氨基甲酰基-3-(4-乙磺酰胺基苯基)-1H-吡唑-5-基]氨基}吡啶-2-基)氧基]戊酸叔丁酯

[1952] 将5-[(4-{[1-叔丁基-4-氰基-3-(4-乙磺酰胺基苯基)-1H-吡唑-5-基]氨基}吡啶-2-基)氧基]戊酸叔丁酯(190mg, 0.31mmol)和加法尔-帕金斯催化剂(13.6mg, 0.03mmol)于80% EtOH水溶液(15mL)中的混合物在N₂下加热至130℃。在16h之后,将反应混合物在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(0-10% MeOH/DCM)纯化,以得到呈无色玻璃的标题化合物(180mg, 92%)。LCMS(方法G): 1.86min; m/z: 615.2[M+H]⁺。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): 9.84(br s, 1H), 8.22(s, 1H), 7.75(d, J=5.8Hz, 1H), 7.68-7.64(m, 2H), 7.24-7.21(m, 2H), 7.18(s, 1H), 7.07(s, 1H), 6.26(br s, 1H), 5.75(br s, 1H), 4.12(t, J=5.9Hz, 2H), 3.10(q, J=7.3Hz, 2H), 2.21(t, J=7.0Hz, 2H), 1.66-1.55(m, 13H), 1.20(t, J=7.3Hz, 3H)。

[1953] 步骤8: 5-[(4-{[4-氨基甲酰基-3-(4-乙磺酰胺基苯基)-1H-吡唑-5-基]氨基}吡

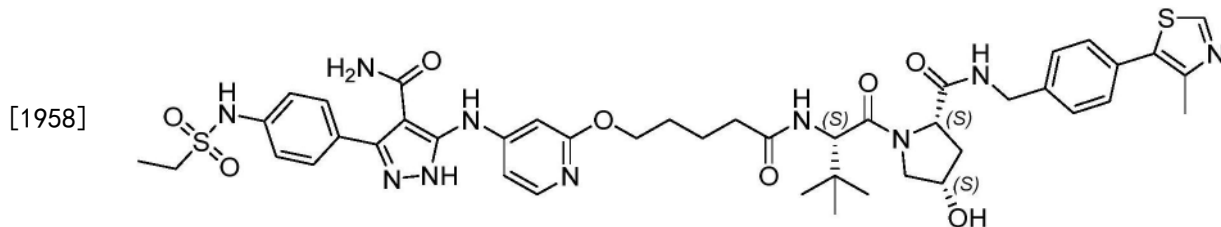
啉-2-基)氧基]戊酸

[1954] 将5-[4-{{[1-叔丁基-4-氨基甲酰基-3-(4-乙磺酰胺基苯基)-1H-吡唑-5-基]氨基}吡啉-2-基)氧基]戊酸叔丁酯(185mg, 0.30mmol)于1:4TFA:DCM(5mL)中的溶液在RT下搅拌。在16h之后,将反应混合物在减压下浓缩,以得到呈白色泡沫的标题化合物(129mg, 85%)。LCMS(方法G):1.00min; m/z :503.0[M+H]⁺。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆):13.26(br s, 1H), 10.21(s, 1H), 10.12(s, 1H), 8.02(d, J=7.1Hz, 1H), 7.60-7.56(m, 2H), 7.37-7.32(m, 5H), 6.70(br s, 1H), 4.29(t, J=5.9Hz, 2H), 3.18(q, J=7.3Hz, 2H), 2.31(t, J=7.2Hz, 2H), 1.86-1.76(m, 2H), 1.73-1.61(m, 2H), 1.22(t, J=7.3Hz, 3H)。

[1955] 步骤9:3-(4-乙磺酰胺基苯基)-5-{{[2-(4-{{[(2S)-1-[(2S,4R)-4-羟基-2-({[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}氨基甲酰基)吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基]氨基甲酰基}丁氧基)吡啉-4-基]氨基}-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1956] 将5-[4-{{[4-氨基甲酰基-3-(4-乙磺酰胺基苯基)-1H-吡唑-5-基]氨基}吡啉-2-基)氧基]戊酸(35mg, 44.3μmol)、(2S,4R)-1-[(2S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-{{[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺(中间体2, 20.0mg, 46.5μmol)、HATU(20.2mg, 0.05mmol)和DIPEA(23.1μL, 0.13mmol)于DMF(0.5mL)中的混合物在RT下在N₂下搅拌。在16h之后,将反应混合物在减压下浓缩,并将粗残留物通过prep-HPLC(方法B)纯化,以得到呈甲酸盐的白色固体的标题化合物(22.5mg, 55%)。LCMS(方法G):1.58min; m/z :915.3[M+H]⁺, 458.4[M+2H]²⁺。

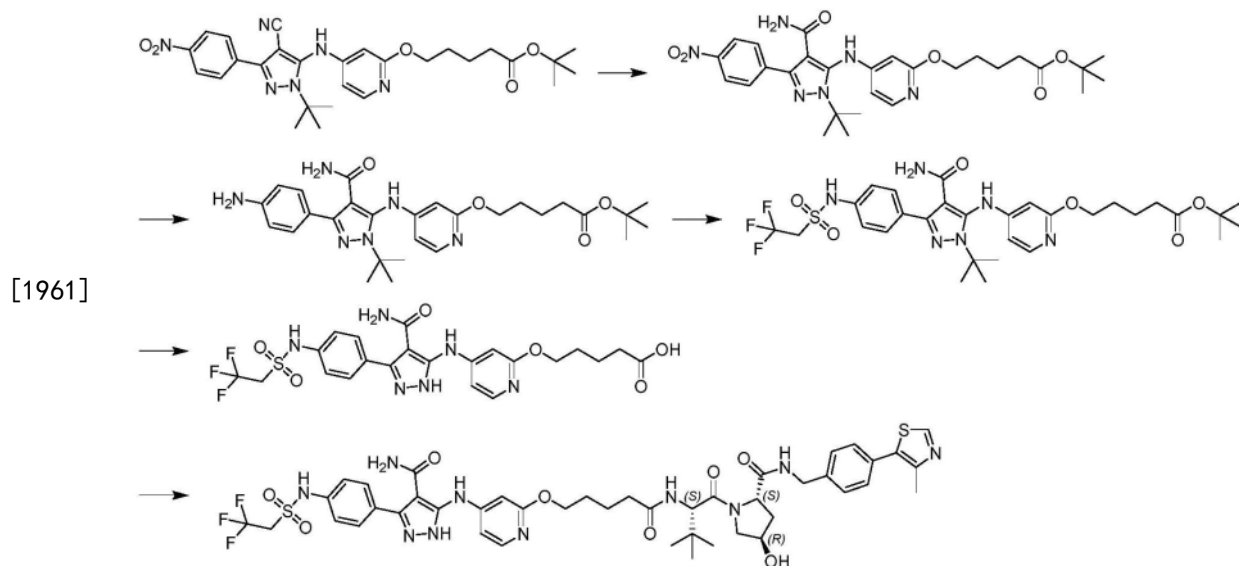
[1957] 化合物1014:3-(4-乙磺酰胺基苯基)-5-{{[2-(4-{{[(2S)-1-[(2S,4S)-4-羟基-2-({[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}氨基甲酰基)吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基]氨基甲酰基}丁氧基)吡啉-4-基]氨基}-1H-吡唑-4-甲酰胺



[1959] 由5-[4-{{[4-氨基甲酰基-3-(4-乙磺酰胺基苯基)-1H-吡唑-5-基]氨基}吡啉-2-基)氧基]戊酸(10.8mg, 21.4μmol)和(2S,4R)-1-[(2S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-{{[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺(中间体3, 9.25mg, 21.4μmol)开始,以与化合物1013的方式类似的方式制备标题化合物。获得呈白色固体的标题化合物(6.5mg, 33%)。LCMS(方法G):1.42min; m/z :916.2[M+H]⁺, 458.3[M+2H]²⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆):12.92(br s, 1H), 12.75(br s, 1H), 10.12(s, 1H), 8.98(s, 1H), 8.65(t, J=5.6Hz, 1H), 8.12(s, 1H), 7.92(d, J=8.7Hz, 1H), 7.87(s, 1H), 7.55(d, J=8.2Hz, 2H), 7.42-7.33(m, 7H), 7.15(br s, 1H), 6.92(br s, 1H), 5.44(br s, 1H), 4.47-4.41(m, 2H), 4.35(t, J=7.2Hz, 1H), 4.28-4.21(m, 4H), 3.96-3.92(m, 1H), 3.45-3.42(m, 1H), 3.17(q, J=7.2Hz, 2H), 2.43(s, 3H), 2.36-2.27(m, 2H), 2.23-2.17(m, 1H), 1.76-1.57(m, 5H), 1.23(t, J=7.2Hz, 3H), 0.95(s, 9H)。

[1960] 化合物1016:5-{{[2-(4-{{[(2S)-1-[(2S,4R)-4-羟基-2-({[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}氨基甲酰基)吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基]氨基甲酰基}丁

氧基)吡啶-4-基]氨基}-3-[4-(2,2,2-三氟乙磺酰胺基)苯基]-1H-吡唑-4-甲酰胺



[1962] 步骤1:5-[4-{{[1-叔丁基-4-氨基甲酰基-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-5-基]氨基}吡啶-2-基}氧基]戊酸叔丁酯

[1963] 将5-[4-{{[1-叔丁基-4-氨基-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-5-基]氨基}吡啶-5-基}氧基]戊酸叔丁酯(410mg, 0.76mmol)和加法尔-帕金斯催化剂(32.9mg, 76.7 μ mol)于80% EtOH水溶液(38mL)中的混合物在N₂下加热至130 $^{\circ}$ C。在1h之后,将反应混合物在减压下浓缩,以得到呈白色固体的标题化合物(430mg, >100%)。LCMS(方法G):1.84min; m/z:553.4[M+H]⁺。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆):8.33(br s, 1H), 8.31-8.26(m, 2H), 8.03-7.99(m, 2H), 7.77(d, J=5.8Hz, 1H), 7.35(br s, 1H), 7.30(br s, 1H), 6.28(br s, 1H), 5.79(br s, 1H), 4.12(t, J=6.2Hz, 2H), 2.21(t, J=7.0Hz, 2H), 1.67-1.54(m, 13H), 1.37(s, 9H)。

[1964] 步骤2:5-[4-{{[3-(4-氨基苯基)-1-叔丁基-4-氨基甲酰基-1H-吡唑-5-基]氨基}吡啶-2-基}氧基]戊酸叔丁酯

[1965] 将5-[4-{{[1-叔丁基-4-氨基甲酰基-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-5-基]氨基}吡啶-2-基}氧基]戊酸叔丁酯(420mg, 0.75mmol)和10% Pd/C(40mg)于MeOH(15mL)中的混合物排空,并用H₂回填(三次),并且然后在RT下搅拌。在16h之后,将反应混合物通过硅藻土过滤,并在减压下浓缩,以得到呈黄色固体的标题化合物(341mg, 85%)。LCMS(方法G):1.27min; m/z:523.4[M+H]⁺。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆):8.16(s, 1H), 7.73(d, J=6.0Hz, 1H), 7.39(d, J=8.4Hz, 2H), 7.11(s, 1H), 6.97(s, 1H), 6.54(d, J=8.4Hz, 2H), 6.25(br s, 1H), 5.75(br s, 1H), 5.16(s, 2H), 4.11(t, J=5.9Hz, 2H), 2.21(t, J=6.9Hz, 2H), 1.65-1.53(m, 13H), 1.37(s, 9H)。

[1966] 步骤3:5-{{[4-({[1-叔丁基-4-氨基甲酰基-3-[4-(2,2,2-三氟乙磺酰胺基)苯基]-1H-吡唑-5-基]氨基}吡啶-2-基]氧基}戊酸叔丁酯

[1967] 将5-[4-{{[3-(4-氨基苯基)-1-叔丁基-4-氨基甲酰基-1H-吡唑-5-基]氨基}吡啶-2-基}氧基]戊酸叔丁酯(50mg, 95.6 μ mol)、2,2,2-三氟乙磺酰氯(12.6 μ L, 114 μ mol)和吡啶(38.6 μ L, 478 μ mol)于DCM(1mL)中的混合物在RT下搅拌。在2h之后,将反应混合物在减压下浓缩,并将粗残留物通过硅胶快速色谱法(0-10% MeOH:DCM)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(42mg, 65%)。LCMS(方法G):1.88min; m/z:669.4[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-

d_6) : 10.50 (br s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.75 (d, $J=6.2$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.25-7.20 (m, 3H), 7.07 (s, 1H), 6.28 (br s, 1H), 5.75 (br s, 1H), 4.56-4.46 (m, 2H), 4.15-4.09 (m, 2H), 2.24-2.19 (m, 2H), 1.66-1.56 (m, 13H), 1.37 (s, 9H)。

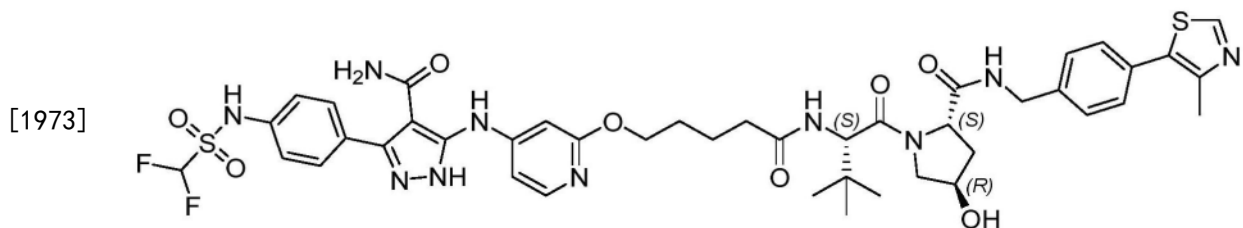
[1968] 步骤4: 5- {[4- ({4-氨基甲酰基-3-[4-(2,2,2-三氟乙磺酰胺基)苯基]-1H-吡唑-5-基}氨基)吡啶-2-基]氧基}戊酸

[1969] 将5- {[4- ({1-叔丁基-4-氨基甲酰基-3-[4-(2,2,2-三氟乙磺酰胺基)苯基]-1H-吡唑-5-基}氨基)吡啶-2-基]氧基}戊酸叔丁酯 (40mg, 59.8 μ mol) 于2:3TFA:DCM (5mL) 中的溶液在RT下搅拌。在16h之后, 将反应混合物在减压下浓缩, 以得到呈橙色油的标题化合物 (43mg, >100%)。LCMS (方法G): 1.28min; m/z : 557.2 $[M+H]^+$ 。

[1970] 步骤5: 5- {[2- (4- {[(2S)-1-[(2S,4R)-4-羟基-2- ({[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}氨基甲酰基)吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基]氨基甲酰基}丁氧基)吡啶-4-基]氨基}-3-[4-(2,2,2-三氟乙磺酰胺基)苯基]-1H-吡唑-4-甲酰胺

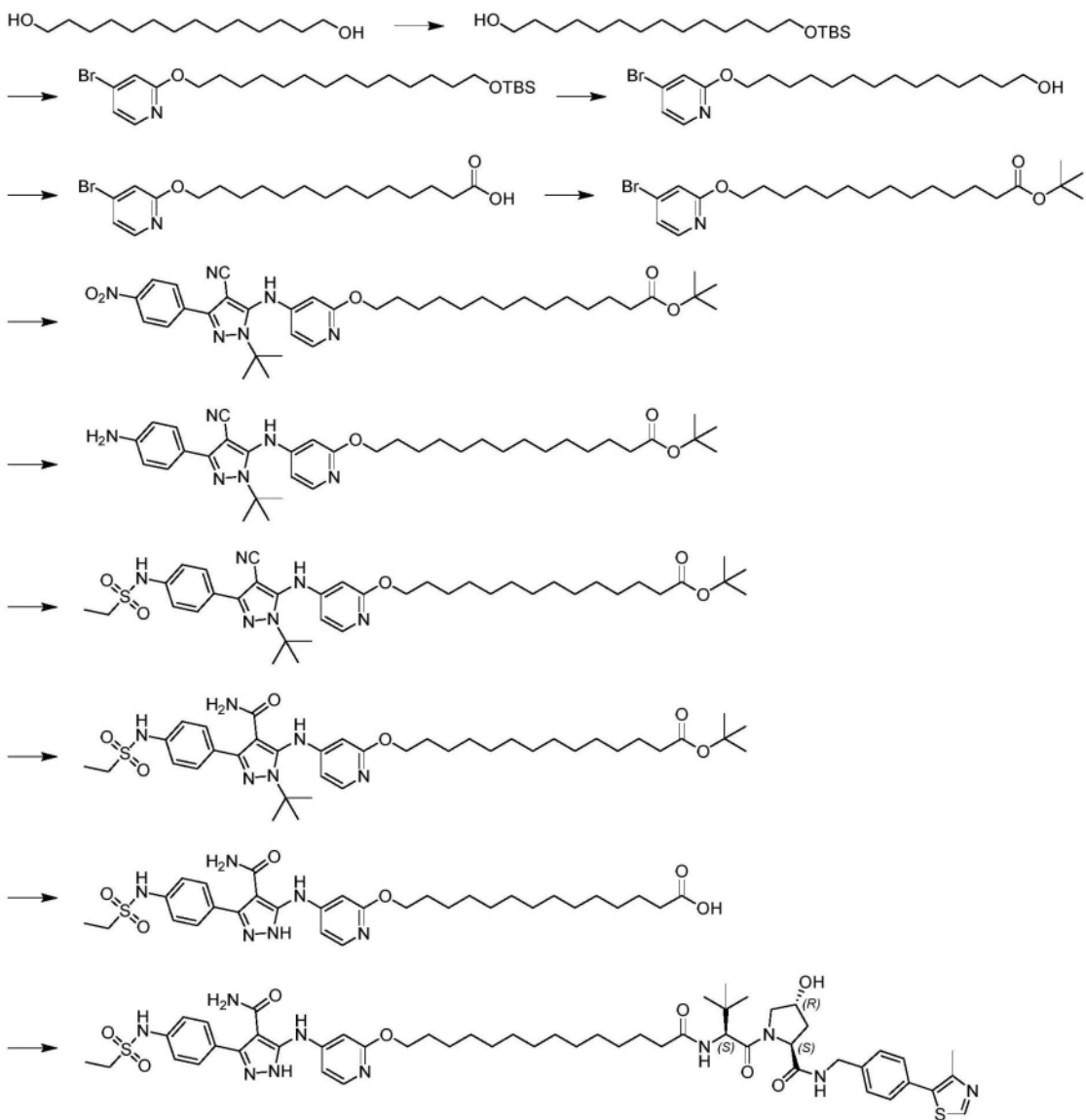
[1971] 将5- {[4- ({4-氨基甲酰基-3-[4-(2,2,2-三氟乙磺酰胺基)苯基]-1H-吡唑-5-基}氨基)吡啶-2-基]氧基}戊酸 (17mg, 30.5 μ mol)、(2S,4R)-1-[(2S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N- {[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺 (中间体2, 14.4mg, 33.9 μ mol)、HATU (15.0mg, 39.7 μ mol) 和DIPEA (15.9 μ L, 91.6 μ mol) 于DMF (300 μ L) 中的混合物在RT下在 N_2 下搅拌。在16h之后, 将反应混合物在减压下浓缩, 并将粗残留物通过prep-HPLC (方法B) 纯化, 以得到呈白色固体的标题化合物 (10.1mg, 34%)。LCMS (方法G): 1.66min; m/z : 970.3 $[M+H]^+$, 485.3 $[M+2H]^{2+}$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): 12.86 (s, 1H), 10.75 (br s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.57 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.42-7.21 (m, 7H), 7.10 (s, 1H), 6.85 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 6.15 (br s, 1H), 5.13 (d, $J=3.5$ Hz, 1H), 4.62-4.53 (m, 3H), 4.44-4.34 (m, 2H), 4.34 (s, 1H), 4.24-4.17 (m, 3H), 3.69-3.63 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.36-2.28 (m, 1H), 2.23-2.16 (m, 1H), 2.05-2.00 (m, 1H), 1.93-1.86 (m, 1H), 1.67-1.58 (m, 4H), 0.93 (s, 9H)。

[1972] 化合物1017: 3-[4-(二氟甲磺酰胺基)苯基]-5- {[2- (4- {[(2S)-1-[(2S,4R)-4-羟基-2- ({[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}氨基甲酰基)吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基]氨基甲酰基}丁氧基)吡啶-4-基]氨基}-1H-吡唑-4-甲酰胺



[1974] 在步骤3利用二氟甲磺酰氯, 以与化合物1016的方式类似的方式制备标题化合物。获得呈白色固体的标题化合物 (11.6mg, 40%)。LCMS (方法G): 1.63min; m/z : 937.2 $[M+H]^+$, 469.4 $[M+2H]^{2+}$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): 12.80 (br s, 1H), 11.14 (s, 1H), 10.08 (br s, 1H), 9.27 (br s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.55 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 7.45-7.23 (m, 9H), 7.10 (br s, 1H), 6.85 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 6.03 (br s, 1H), 5.12 (d, $J=3.5$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 4.42 (dd, $J=14.6, 7.0$ Hz, 2H), 4.35 (s, 1H), 4.24-4.17 (m, 3H), 3.70-3.63 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.35-2.28 (m, 1H), 2.23-2.17 (m, 1H),

[1975] 化合物1018:3-(4-乙磺酰胺基苯基)-5-({2-[(13-{[(2S)-1-[(2S,4R)-4-羟基-2-({[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}氨基甲酰基)吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基}氨基甲酰基)十三烷基]氧基]吡啶-4-基}氨基)-1H-吡啶-4-甲酰胺



[1980] 向14-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]十四烷-1-醇(290mg, 0.84mmol)于2-MeTHF (15mL)中的溶液中分批添加NaH(61.1mg, 1.53mmol),并将混合物加热至回流。在1h之后,添

加4-溴-2-氟吡啶(135mg, 0.76mmol)并将反应加热至回流。在16h之后,将反应混合物用H₂O(60mL)稀释并用EtOAc(3x 15mL)萃取。将合并的有机级分洗涤(盐水),干燥(MgSO₄),并在减压下浓缩,以得到呈黄色残留物的标题化合物(487mg, >100%)。¹H NMR(300MHz, CDCl₃): 7.99(d, J=5.6Hz, 1H), 7.03(dd, J=5.6, 1.6Hz, 1H), 6.96(d, J=1.6Hz, 1H), 4.29(t, J=6.6Hz, 2H), 3.59(t, J=6.6Hz, 2H), 1.79-1.71(m, 2H), 1.49-1.26(m, 22H), 0.89(s, 9H), 0.045(s, 6H)。

[1981] 步骤3: 14-[(4-溴吡啶-2-基)氧基]十四烷-1-醇

[1982] 将4-溴-2-[(14-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]十四烷基)氧基]吡啶(383mg, 0.76mmol)和TBAF(1.0M于THF, 1.53mL, 1.53mmol)于THF(5mL)中的混合物在RT下搅拌。在4h之后,将反应混合物用H₂O(50mL)稀释并用EtOAc(3x 10mL)萃取。将合并的有机级分洗涤(盐水),干燥(MgSO₄),并在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(0-50% EtOAc:c-Hex)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(247mg, 83%)。LCMS(方法G): 3.56min; m/z: 386.2, 388.2[M+H]⁺。¹H NMR(300MHz, CDCl₃): 7.97(dd, J=5.5, 0.4Hz, 1H), 7.00(dd, J=5.5, 1.6Hz, 1H), 6.94(dd, J=1.6, 0.4Hz, 1H), 4.26(t, J=6.6Hz, 2H), 3.63(t, J=6.6Hz, 2H), 1.80-1.70(m, 2H), 1.61-1.52(m, 2H), 1.45-1.23(m, 20H)。

[1983] 步骤4: 14-[(4-溴吡啶-2-基)氧基]十四烷酸

[1984] 将14-[(4-溴吡啶-2-基)氧基]十四烷-1-醇(240mg, 0.62mmol)和H₅IO₆(706mg, 3.10mmol)于80% MeCN水溶液(6mL)中的混合物在0℃下搅拌。在10min之后,添加CrO₃(6.58mg, 0.06mmol)并将混合物在RT下搅拌1h。将反应混合物用H₂O(40mL)稀释并用EtOAc(3x 10mL)萃取。将合并的有机层洗涤(盐水),干燥(MgSO₄),并在减压下浓缩,以得到呈白色固体的标题化合物(262mg, >100%)。LCMS(方法G): 3.39min; m/z: 400.2, 402.2[M+H]⁺。¹H NMR(300MHz, CDCl₃): 7.97(d, J=5.5Hz, 1H), 7.00(dd, J=5.5, 1.6Hz, 1H), 6.93(d, J=1.6Hz, 1H), 4.26(t, J=6.7Hz, 2H), 2.34(t, J=7.5Hz, 2H), 1.77-1.70(m, 2H), 1.68-1.58(m, 2H), 1.45-1.22(m, 18H)。

[1985] 步骤5: 14-[(4-溴吡啶-2-基)氧基]十四烷酸叔丁酯

[1986] 将14-[(4-溴吡啶-2-基)氧基]十四烷酸(200mg, 0.49mmol)、DMAP(30.5mg, 0.25mmol)、t-BuOH(118μL, 1.24mmol)和DIC(115μL, 0.75mmol)于DCM(5mL)中的混合物在RT下搅拌。在16h之后,将反应混合物通过硅藻土过滤,并且然后在减压下浓缩。将粗材料通过硅胶柱色谱法(0-25% EtOAc:c-Hex)纯化,以得到呈无色油的标题化合物(78mg, 34%)。¹H NMR(300MHz, CDCl₃): 7.95(dd, J=5.5, 0.4Hz, 1H), 6.98(dd, J=5.5, 1.6Hz, 1H), 6.91(dd, J=1.6, 0.4Hz, 1H), 4.24(t, J=6.7Hz, 2H), 2.18(t, J=7.5Hz, 2H), 1.78-1.68(m, 2H), 1.58-1.53(m, 2H), 1.43(s, 9H), 1.25(s, 18H)。

[1987] 步骤6: 14-[(4-{[1-叔丁基-4-氰基-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-5-基]氨基}吡啶-2-基)氧基]十四烷酸叔丁酯

[1988] 将4-氨基-1-叔丁基-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-甲腈(中间体A1', 52.4mg, 0.18mmol)、14-[(4-溴吡啶-2-基)氧基]十四烷酸叔丁酯(80mg, 0.18mmol)、Pd(OAc)₂(3.93mg, 0.02mmol)、Xantphos(20.2mg, 0.04mmol)和Cs₂CO₃(85.6mg, 0.26mmol)于脱气的1,4-二噁烷(3.5mL)中的混合物在N₂下加热至110℃。在16h之后,将反应混合物用EtOAc(30mL)稀释,通过硅藻土过滤,并在减压下浓缩。将粗材料通过硅胶柱色谱法(0-40%

EtOAc:c-Hex) 纯化,以得到呈黄色玻璃的标题化合物(68mg,59%)。¹H NMR(300MHz,CDCl₃): 8.30-8.25(m,2H),8.18-8.13(m,2H),7.91(d,J=5.9Hz,1H),6.36(dd,J=5.9,2.0Hz,1H),6.02(d,J=1.8Hz,1H),4.20(t,J=6.7Hz,2H),2.18(t,J=7.5Hz,2H),1.73-1.63(m,11H),1.57-1.52(m,2H),1.42(s,9H),1.21(s,18H)。

[1989] 步骤7:14-[(4-{[3-(4-氨基苯基)-1-叔丁基-4-氰基-1H-吡唑-5-基]氨基}吡啶-2-基)氧基]十四烷酸叔丁酯

[1990] 将14-[(4-{[1-叔丁基-4-氰基-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-5-基]氨基}吡啶-2-基)氧基]十四烷酸叔丁酯(68mg,0.10mmol)和10% Pd/C(6mg)于MeOH(2mL)中的混合物排空,并用H₂回填(三次),并且然后在RT下搅拌。在16h之后,将反应混合物通过硅藻土过滤,并在减压下浓缩,以得到呈黄色残留物的标题化合物(62mg,95%)。LCMS(方法G):3.33min;m/z:629.4[M-H]⁻。¹H NMR(300MHz,CDCl₃):7.88-7.76(m,3H),6.69(d,J=8.4Hz,1H),6.28(br s,1H),5.93(s,1H),4.17(t,J=6.6Hz,2H),2.18(t,J=7.5Hz,2H),1.73-1.65(m,2H),1.62-1.52(m,11H),1.42(s,9H),1.22(s,18H)。

[1991] 步骤8:14-[(4-{[1-叔丁基-4-氰基-3-(4-乙磺酰胺基苯基)-1H-吡唑-5-基]氨基}吡啶-2-基)氧基]十四烷酸叔丁酯

[1992] 将14-[(4-{[3-(4-氨基苯基)-1-叔丁基-4-氰基-1H-吡唑-5-基]氨基}吡啶-2-基)氧基]十四烷酸叔丁酯(62mg,98.2μmol)、EtSO₂Cl(10μL,103.3μmol)和吡啶(39.6μL,0.49mmol)于DCM(3mL)中的混合物在RT下搅拌。在16h之后,将反应混合物在减压下浓缩,并将粗残留物通过硅胶快速色谱法(0-10% MeOH:DCM)纯化,以得到呈白色玻璃的标题化合物(56mg,78%)。LCMS(方法G):3.49min;m/z:723.4[M+H]⁺。

[1993] 步骤9:14-[(4-{[1-叔丁基-4-氨基甲酰基-3-(4-乙磺酰胺基苯基)-1H-吡唑-5-基]氨基}吡啶-2-基)氧基]十四烷酸叔丁酯

[1994] 将14-[(4-{[1-叔丁基-4-氰基-3-(4-乙磺酰胺基苯基)-1H-吡唑-5-基]氨基}吡啶-2-基)氧基]十四烷酸叔丁酯(56mg,77.4μmol)和加法尔-帕金斯催化剂(4.98mg,11.6μmol)于80% EtOH水溶液(10mL)中的混合物在N₂下加热至130℃。在16h之后,将反应混合物在减压下浓缩,以得到呈黄色固体的标题化合物(54mg,94%)。LCMS(方法G):2.81min;m/z:741.5[M+H]⁺。

[1995] 步骤10:14-[(4-{[4-氨基甲酰基-3-(4-乙磺酰胺基苯基)-1H-吡唑-5-基]氨基}吡啶-2-基)氧基]十四烷酸

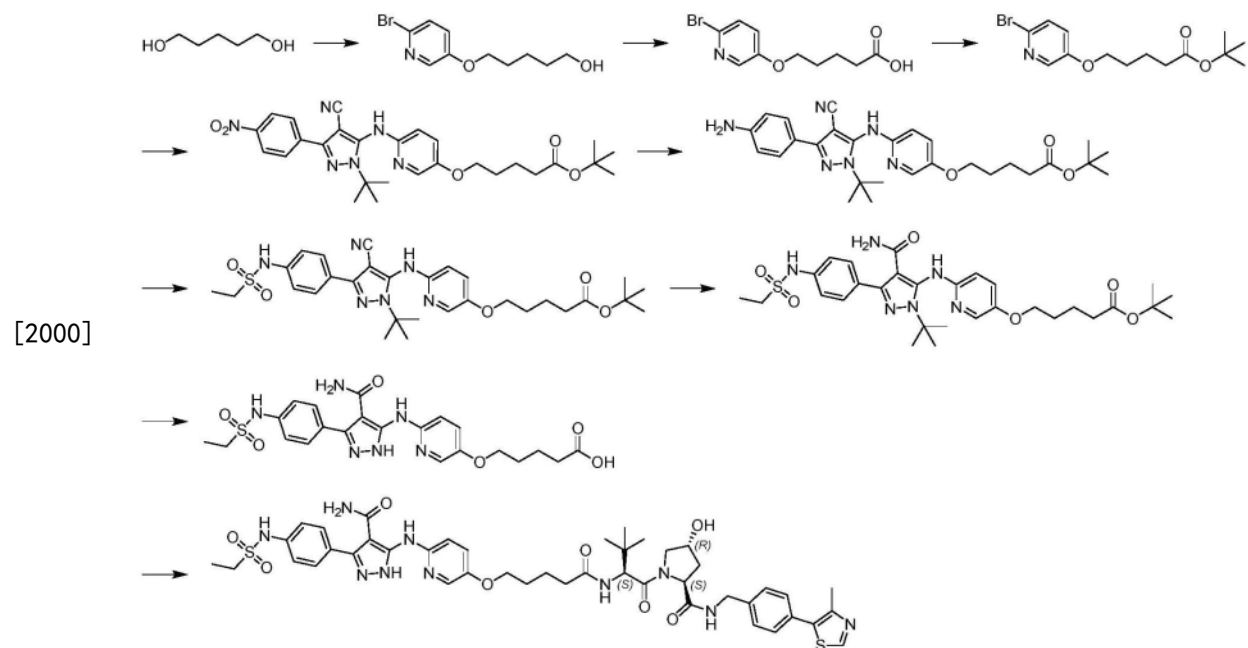
[1996] 将14-[(4-{[1-叔丁基-4-氨基甲酰基-3-(4-乙磺酰胺基苯基)-1H-吡唑-5-基]氨基}吡啶-2-基)氧基]十四烷酸叔丁酯(54mg,72.8μmol)于1:4TFA:DCM(3mL)中的溶液在RT下搅拌。在16h之后,将反应混合物在减压下浓缩,以得到呈橙色残留物的标题化合物(50mg,>100%)。LCMS(方法G):2.05min;m/z:629.4[M+H]⁺。

[1997] 步骤11:3-(4-乙磺酰胺基苯基)-5-((2S)-1-[(2S,4R)-4-羟基-2-([4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基甲酰基]十三烷基)氧基]吡啶-4-基)氨基]-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1998] 将14-[(4-{[4-氨基甲酰基-3-(4-乙磺酰胺基苯基)-1H-吡唑-5-基]氨基}吡啶-2-基)氧基]十四烷酸(20mg,31.8μmol)、(2S,4R)-1-[(2S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺(中间体2,14.3mg,

33.3 μ mol)、HATU(14.5mg,38.2 μ mol)和DIPEA(17 μ L,95.4 μ mol)于DMF(0.4mL)中的混合物在RT下在N₂下搅拌。在6h之后,将反应混合物在减压下浓缩,并将粗残留物通过prep-HPLC(方法B)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(13.0mg,39%)。LCMS(方法G):2.05min;m/z:1042.4[M+H]⁺,521.4[M+2H]²⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):12.90(br s,1H),10.11(s,1H),9.43(br s,1H),8.97(s,1H),8.55(t,J=5.7Hz,1H),7.88-7.81(m,2H),7.55(d,J=8.3Hz,2H),7.42-7.33(m,7H),7.13(s,1H),6.94(br s,1H),5.11(br s,1H),4.53(d,J=9.3Hz,1H),4.46-4.40(m,2H),4.34(s,1H),4.32-4.18(m,3H),3.69-3.62(m,2H),3.17(q,J=7.3Hz,2H),2.44(s,3H),2.27-2.22(m,1H),2.16-1.99(m,2H),1.93-1.86(m,1H),1.70-1.65(m,2H),1.50-1.21(m,23H),0.93(s,9H)。

[1999] 化合物1019:3-(4-乙磺酰胺基苯基)-5-{{[5-(4-{{[(2S)-1-[(2S,4R)-4-羟基-2-({[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}氨基甲酰基)吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基]氨基甲酰基}丁氧基)吡啶-2-基]氨基}-1H-吡唑-4-甲酰胺



[2001] 步骤1:5-[(6-溴吡啶-3-基)氧基]戊-1-醇

[2002] 向1,5-戊二醇(709 μ L,6.81mmol)于DMF中的溶液中分批添加NaH(361mg,9.08mmol)。将反应在RT下搅拌10min,然后添加2-溴-5-氟吡啶(800mg,4.54mmol),然后在RT下持续16h。将反应混合物用饱和NH₄Cl水溶液(50mL)稀释并用EtOAc(3x 15mL)萃取。将合并的有机级分洗涤(盐水),干燥(MgSO₄),并浓缩。将粗产物通过快速色谱法(0-100% EtOAc:c-Hex)纯化,以得到呈无色油的标题化合物(460mg,39%)。LCMS(方法G):1.38min;m/z:260.2,262.2[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,CDC1₃):8.05(d,J=2.7Hz,1H),7.37(d,J=8.7Hz,1H),7.11(dd,J=8.7,3.0Hz,1H),3.99(t,J=6.3Hz,2H),3.68(t,J=6.3Hz,2H),2.03(br s,1H),1.87-1.80(m,2H),1.67-1.61(m,2H),1.58-1.51(m,2H)。

[2003] 步骤2:5-[(6-溴吡啶-3-基)氧基]戊酸

[2004] 向5-[(6-溴吡啶-3-基)氧基]戊-1-醇(466mg,1.79mmol)于80% MeCN水溶液(17.9mL)中的溶液中添加H₅IO₆(2.04g,8.95mmol)并将混合物冷却至0℃。然后添加CrO₃(18.9mg,0.18mmol),并将混合物在RT下搅拌1h。将反应混合物用H₂O(40mL)稀释并用EtOAc

(3x 10mL) 萃取。将合并的有机层洗涤(盐水),干燥(MgSO₄),并在减压下浓缩,以得到呈白色固体的标题化合物(510mg,>100%)。LCMS(方法G):1.40min;m/z:274.2,276.2[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,CDCl₃):8.05(d,J=3.0Hz,1H),7.36(d,J=8.6Hz,1H),7.09(dd,J=8.6,3.0Hz,1H),4.01(t,J=5.6Hz,2H),2.24(t,J=6.7Hz,2H),1.89-1.82(m,4H)。

[2005] 步骤3:5-[(6-溴吡啶-3-基)氧基]戊酸叔丁酯

[2006] 向5-[(6-溴吡啶-3-基)氧基]戊酸(460mg,1.67mmol)、t-BuOH(398μL,4.17mmol)和DMAP(102mg,0.84mmol)于DCM(16.7mL)中的混合物添加DIC(386μL,2.50mmol),并将反应在RT下搅拌16h。将混合物通过硅藻土过滤,并且然后浓缩。将粗材料通过快速色谱法(0-20% EtOAc:c-Hex)纯化,以得到呈无色油的标题化合物(353mg,64%)。LCMS(方法G):2.51min;m/z:330.2,332.2[M+H]⁺。¹H NMR(300MHz,CDCl₃):8.04(d,J=3.0Hz,1H),7.35(d,J=8.6Hz,1H),7.08(dd,J=8.6,3.0Hz,1H),3.98(t,J=5.9Hz,2H),2.29(t,J=7.0Hz,2H),1.84-1.74(m,4H),1.44(s,9H)。

[2007] 步骤4:5-[(6-{[1-叔丁基-4-氰基-3-(4-硝基苯基)-1H-吡啶-5-基]氨基}吡啶-3-基)氧基]戊酸叔丁酯

[2008] 将4-氨基-1-叔丁基-3-(4-硝基苯基)-1H-吡啶-4-甲腈(中间体A1',290mg,1.01mmol)、5-[(6-溴吡啶-3-基)氧基]戊酸叔丁酯(350mg,1.06mmol)、Pd(OAc)₂(22.6mg,0.10mmol)、Xantphos(116mg,0.20mmol)和Cs₂CO₃(491mg,1.51mmol)于脱气的1,4-二噁烷(10mL)中的混合物在N₂下加热至110℃。在16h之后,将反应混合物用H₂O(50mL)稀释并用EtOAc(3x 10mL)萃取。将合并的有机层洗涤(盐水),干燥(MgSO₄),并在减压下浓缩。将粗材料通过硅胶柱色谱法(0-30% EtOAc:c-Hex)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(253mg,47%)。LCMS(方法G):2.45min;m/z:535.4[M+H]⁺。¹H NMR(300MHz,CDCl₃):9.08(s,1H),8.47(d,J=8.4Hz,2H),7.87(d,J=8.4Hz,2H),7.73(d,J=9.9Hz,1H),7.66(d,J=9.6Hz,1H),4.54(t,J=5.4Hz,2H),2.31(t,J=7.3Hz,2H),1.82-1.75(m,4H),1.44(s,9H),1.42(s,9H)。

[2009] 步骤5:5-[(6-{[3-(4-氨基苯基)-1-叔丁基-4-氰基-1H-吡啶-5-基]氨基}吡啶-3-基)氧基]戊酸叔丁酯

[2010] 将5-[(6-{[1-叔丁基-4-氰基-3-(4-硝基苯基)-1H-吡啶-5-基]氨基}吡啶-3-基)氧基]戊酸叔丁酯(250mg,0.46mmol)和10% Pd/C(5mg)于MeOH(10mL)中的混合物排空,并用H₂回填(三次),并且然后在RT下搅拌。在16h之后,将反应混合物通过硅藻土过滤,并在减压下浓缩,以得到呈黄色固体的标题化合物(203mg,86%)。LCMS(方法G):2.24min;m/z:505.4[M+H]⁺。

[2011] 步骤6:5-[(6-{[1-叔丁基-4-氰基-3-(4-乙磺酰胺基苯基)-1H-吡啶-5-基]氨基}吡啶-3-基)氧基]戊酸叔丁酯

[2012] 将5-[(6-{[3-(4-氨基苯基)-1-叔丁基-4-氰基-1H-吡啶-5-基]氨基}吡啶-3-基)氧基]戊酸叔丁酯(230mg,0.45mmol)、EtSO₂Cl(86μL,0.91mmol)和吡啶(183μL,2.27mmol)于DCM(4.5mL)中的混合物在RT下搅拌。在16h之后,将反应混合物在减压下浓缩,并将粗残留物通过硅胶快速色谱法(0-8% MeOH:DCM)纯化,以得到呈黄色泡沫的标题化合物(180mg,66%)。LCMS(方法G):2.36min;m/z:597.4[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):10.04(br s,1H),8.65(s,1H),7.59-7.55(m,3H),7.39-7.29(m,4H),3.99(t,J=6.0Hz,2H),3.18

(q, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 2.27 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 1.80-1.64 (m, 13H), 1.39 (s, 9H), 1.23 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H)。

[2013] 步骤7: 5-[(6- {[1-叔丁基-4-氨基甲酰基-3-(4-乙磺酰胺基苯基)-1H-吡唑-5-基]氨基}吡啶-3-基)氧基]戊酸叔丁酯

[2014] 将5-[(6- {[1-叔丁基-4-氧基-3-(4-乙磺酰胺基苯基)-1H-吡唑-5-基]氨基}吡啶-3-基)氧基]戊酸叔丁酯 (90mg, 0.15mmol)、 K_2CO_3 (10.4mg, 75.4 μmol)、EtOH (0.8mL)、DMSO (0.8mL) 和30% H_2O_2 (0.8mL) 的混合物加热至60℃。在30min之后, 将反应混合物用饱和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 (10mL) 猝灭, 并且然后在减压下浓缩。将粗材料通过硅胶柱色谱法 (0-5% MeOH:DCM) 纯化, 以得到呈白色固体的标题化合物 (12mg, 13%)。LCMS (方法G): 2.23min; m/z : 615.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

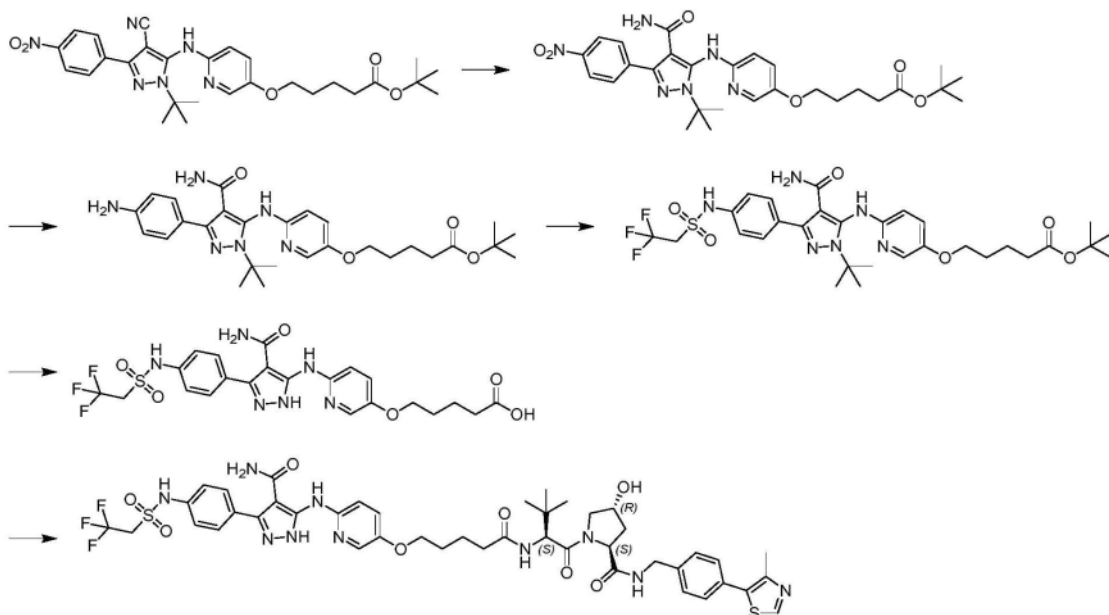
[2015] 步骤8: 5-[(6- {[4-氨基甲酰基-3-(4-乙磺酰胺基苯基)-1H-吡唑-5-基]氨基}吡啶-3-基)氧基]戊酸

[2016] 将叔丁基-[(6- {[1-叔丁基-4-氨基甲酰基-3-(4-乙磺酰胺基苯基)-1H-吡唑-5-基]氨基}吡啶-3-基)氧基]戊酸酯 (10mg, 16.2 μmol) 于1:1TFA/DCM (3mL) 中的溶液在RT下搅拌。在16h之后, 将反应混合物在减压下浓缩, 以得到呈橙色油的标题化合物 (15mg, >100%)。LCMS (方法G): 1.11min; m/z : 503.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[2017] 步骤9: 3-(4-乙磺酰胺基苯基)-5-{[5-(4-{[(2S)-1-[(2S,4R)-4-羟基-2-({[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}氨基甲酰基)吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基]氨基甲酰基}丁氧基)吡啶-2-基]氨基}-1H-吡唑-4-甲酰胺

[2018] 将5-[(6- {[4-氨基甲酰基-3-(4-乙磺酰胺基苯基)-1H-吡唑-5-基]氨基}吡啶-3-基)氧基]戊酸 (100mg, 0.17mmol)、(2S,4R)-1-[(2S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-{[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺 (中间体2, 80.9mg, 0.18 μmol)、HATU (81.6mg, 0.21mmol) 和DIPEA (93.3 μL , 0.54mmol) 于DMF (1.8mL) 中的混合物在RT下在 N_2 下搅拌。在6h之后, 将反应混合物在减压下浓缩, 并将粗残留物通过prep-HPLC (方法B) 纯化, 以得到呈白色固体的标题化合物 (49mg, 30%)。LCMS (方法G): 1.77min; m/z : 915.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 458.4 $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$ 。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 12.66 (br s, 1H), 10.06 (br s, 1H), 9.80 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.56 (t, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 7.96-7.90 (m, 3H), 7.53 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 7.43-7.11 (m, 8H), 5.12 (d, $J=3.5\text{Hz}$, 1H), 4.55 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 4.46-4.40 (m, 2H), 4.34 (br s, 1H), 4.21 (dd, $J=15.9, 5.3\text{Hz}$, 1H), 3.97 (br s, 2H), 3.70-3.63 (m, 2H), 3.21-3.15 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.37-2.31 (m, 1H), 2.24-2.17 (m, 1H), 2.06-2.01 (m, 1H), 1.93-1.87 (m, 1H), 1.67-1.61 (m, 4H), 1.22 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H), 0.94 (s, 9H)。

[2019] 化合物1020: 5-{[5-(4-{[(2S)-1-[(2S,4R)-4-羟基-2-({[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}氨基甲酰基)吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基]氨基甲酰基}丁氧基)吡啶-2-基]氨基}-3-[4-(2,2,2-三氟乙磺酰胺基)苯基]-1H-吡唑-4-甲酰胺



[2021] 步骤1: 5-[(6- { [1-叔丁基-4-氨基甲酰基-3- (4-硝基苯基) -1H-吡唑-5-基] 氨基} 吡啶-3-基) 氧基] 戊酸叔丁酯

[2022] 将5-[(6- { [1-叔丁基-4-氨基甲酰基-3- (4-硝基苯基) -1H-吡唑-5-基] 氨基} 吡啶-3-基) 氧基] 戊酸叔丁酯 (14.1g, 26.3mmol)、5% NaOH水溶液 (5mL)、EtOH (200mL)、DMSO (50mL) 和 30% H_2O_2 (50mL) 的混合物加热至80℃。在16h之后, 将反应混合物用饱和 $Na_2S_2O_3$ 水溶液猝灭, 并且然后在减压下浓缩。将粗残留物用 H_2O (150mL) 稀释, 并用EtOAc (5x 80mL) 萃取。将合并的有机层洗涤 (盐水), 干燥 ($MgSO_4$), 并在减压下浓缩, 以得到呈黄色固体的标题化合物 (14.5g, 100%)。LCMS (方法E): 4.25min; m/z : 553.3 $[M+H]^+$ 。

[2023] 步骤2: 5-[(6- { [3- (4-氨基苯基) -1-叔丁基-4-氨基甲酰基-1H-吡唑-5-基] 氨基} 吡啶-3-基) 氧基] 戊酸叔丁酯

[2024] 将5-[(6- { [1-叔丁基-4-氨基甲酰基-3- (4-硝基苯基) -1H-吡唑-5-基] 氨基} 吡啶-3-基) 氧基] 戊酸叔丁酯 (14.4g, 26.0mmol) 和Zn粉 (8.49g, 130mmol) 于饱和 NH_4Cl 水溶液 (70mL) 和MeOH (210mL) 中的混合物加热至60℃。在3h之后, 将混合物过滤, 并且将滤液用EtOAc和 H_2O 稀释。将有机层用水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 并浓缩。将残留物通过柱色谱法 (2% MeOH:DCM) 纯化, 以得到呈黄色固体的标题化合物 (8.0g, 59%)。LCMS (方法E): 5.56min; m/z : 523.2 $[M+H]^+$ 。

[2025] 步骤3: 5- { [6- ({ [1-叔丁基-4-氨基甲酰基-3- [4- (2,2,2-三氟乙磺酰胺基) 苯基] -1H-吡唑-5-基] 氨基} 吡啶-3-基) 氧基] 戊酸叔丁酯

[2026] 将5-[(6- { [3- (4-氨基苯基) -1-叔丁基-4-氨基甲酰基-1H-吡唑-5-基] 氨基} 吡啶-3-基) 氧基] 戊酸叔丁酯 (113mg, 0.19mmol)、2,2,2-三氟乙磺酰氯 (42 μ L, 0.38mmol) 和吡啶 (77 μ L, 0.95mmol) 于DCM (2mL) 中的混合物在RT下搅拌。在2h之后, 将反应混合物在减压下浓缩, 并将粗残留物通过硅胶快速色谱法 (0-10% MeOH:DCM) 纯化, 以得到呈白色固体的标题化合物 (180mg, 66%)。LCMS (方法G): 2.25min; m/z : 669.4 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$): 10.48 (br s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.77 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.26 (dd, $J=8.8, 2.8$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.11 (br s, 1H), 6.91 (br s, 1H), 6.48 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.51 (q, $J=9.7$ Hz, 2H), 3.90 (t, $J=5.7$ Hz, 2H), 2.24 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 1.69-

1.59(m, 4H), 1.55(s, 9H), 1.38(s, 9H)。

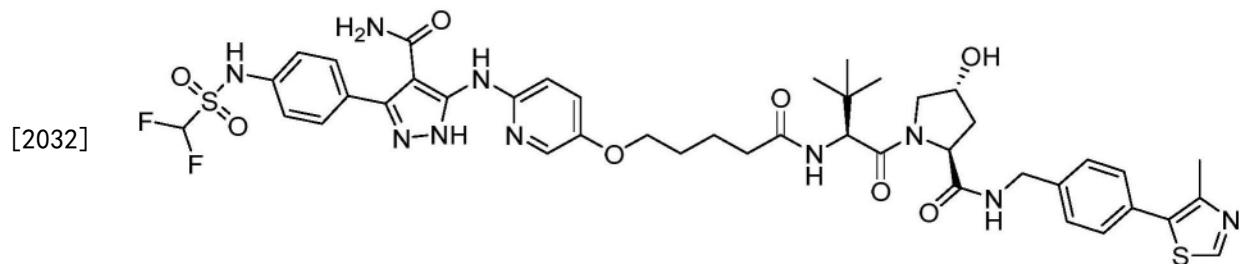
[2027] 步骤4: 5- {[6- ({4-氨基甲酰基-3-[4-(2,2,2-三氟乙磺酰胺基)苯基]-1H-吡唑-5-基}氨基)吡啶-3-基]氧基}戊酸

[2028] 将5- {[6- ({1-叔丁基-4-氨基甲酰基-3-[4-(2,2,2-三氟乙磺酰胺基)苯基]-1H-吡唑-5-基}氨基)吡啶-3-基]氧基}戊酸叔丁酯(45mg, 67.2 μ mol)于1:2TFA:DCM(6mL)中的溶液在RT下搅拌。在16h之后,将反应混合物在减压下浓缩,以得到呈黄色固体的标题化合物(41mg, >100%)。LCMS(方法G): 1.22min; m/z: 557.2[M+H]⁺。

[2029] 步骤5: 5- {[5- (4- {[(2S)-1-[(2S,4R)-4-羟基-2- ({[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}氨基甲酰基)吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基]氨基甲酰基}丁氧基)吡啶-2-基]氨基}-3-[4-(2,2,2-三氟乙磺酰胺基)苯基]-1H-吡唑-4-甲酰胺

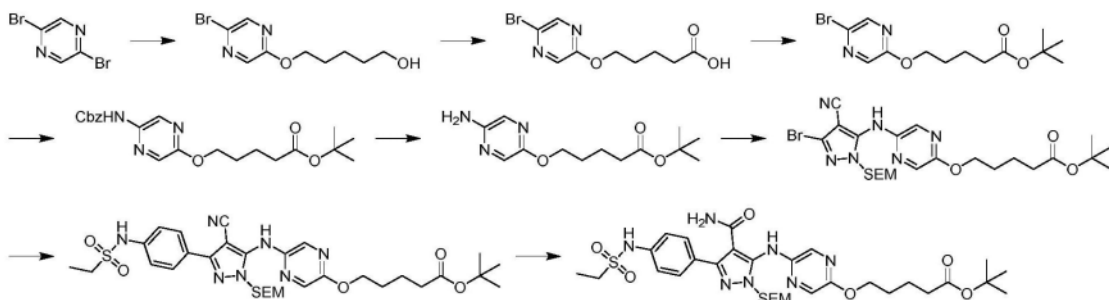
[2030] 将5- {[6- ({4-氨基甲酰基-3-[4-(2,2,2-三氟乙磺酰胺基)苯基]-1H-吡唑-5-基}氨基)吡啶-3-基]氧基}戊酸(19mg, 34.1 μ mol)、(2S,4R)-1-[(2S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N- {[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺(中间体2, 16.1mg, 37.5 μ mol)、HATU(16.8mg, 44.3 μ mol)和DIPEA(17.7 μ L, 0.10mmol)于DMF(340 μ L)中的混合物在RT下在N₂下搅拌。在6h之后,将反应混合物在减压下浓缩,并将粗残留物通过prep-HPLC(方法B)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(8.0mg, 24%)。LCMS(方法G): 1.94min; m/z: 969.2[M+H]⁺, 485.2[M+2H]²⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 12.67(br s, 1H), 10.71(br s, 1H), 9.82(br s, 1H), 9.35(s, 1H), 8.97(s, 1H), 8.56(t, J=5.9Hz, 1H), 7.97-7.90(m, 3H), 7.52(br s, 2H), 7.43-7.10(m, 8H), 5.12(d, J=3.5Hz, 1H), 4.57-4.51(m, 3H), 4.46-4.41(m, 2H), 4.35(s, 1H), 4.21(dd, J=15.8, 5.6Hz, 1H), 3.97(br s, 2H), 3.70-3.63(m, 2H), 2.44(s, 3H), 2.37-2.30(m, 1H), 2.24-2.17(m, 1H), 2.06-2.01(m, 1H), 1.93-1.87(m, 1H), 1.73-1.61(m, 4H), 0.94(s, 9H)。

[2031] 化合物1021: 3-[4-(二氟甲磺酰胺基)苯基]-5- {[5- (4- {[(2S)-1-[(2S,4R)-4-羟基-2- ({[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}氨基甲酰基)吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基]氨基甲酰基}丁氧基)吡啶-2-基]氨基}-1H-吡唑-4-甲酰胺

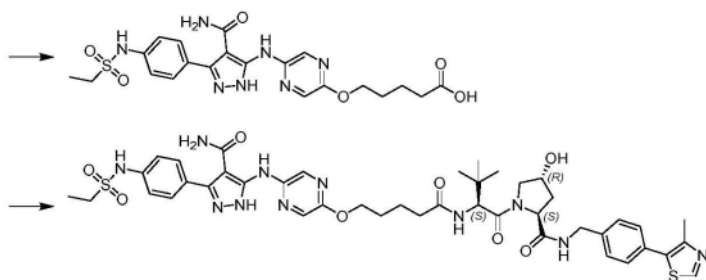


[2033] 在步骤3利用二氟甲磺酰氯,以与化合物1020的方式类似的方式制备标题化合物。获得呈白色固体的标题化合物(7.4mg, 5%)。LCMS(方法G): 1.92min; m/z: 937.2[M+H]⁺, 469.3[M+2H]²⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 12.67(br s, 1H), 11.21(br s, 1H), 9.29(s, 1H), 8.97(s, 1H), 8.56(t, J=6.0Hz, 1H), 7.96-7.90(m, 3H), 7.55-7.49(m, 2H), 7.43-7.30(m, 8H), 7.12(br s, 2H), 5.12(d, J=3.4Hz, 1H), 4.55(d, J=9.3Hz, 1H), 4.46-4.41(m, 2H), 4.35(s, 1H), 4.21(dd, J=15.8, 5.3Hz, 1H), 3.97(s, 2H), 3.70-3.63(m, 2H), 2.44(s, 3H), 2.36-2.30(m, 1H), 2.24-2.19(m, 1H), 2.06-2.01(m, 1H), 1.93-1.85(m, 1H), 1.68-1.63(m, 4H), 0.94(s, 9H)。

[2034] 化合物1022:3-(4-乙磺酰胺基苯基)-5-{{[5-(4-{{[(2S)-1-[(2S,4R)-4-羟基-2-({[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}氨基甲酰基)吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基]氨基甲酰基}丁氧基)吡嗪-2-基]氨基}-1H-吡唑-4-甲酰胺



[2035]



[2036] 步骤1:5-[(5-溴吡嗪-2-基)氧基]戊-1-醇

[2037] 向2,5-二溴吡嗪(2.0g,8.40mmol)和1,5-戊二醇(2.62g,25.2mmol)于DMF(42mL)中的冷却的混合物中分批添加NaH(671mg,16.8mmol),并将反应在RT下搅拌。在16h之后,将混合物用H₂O(200mL)稀释并用EtOAc(4x 50mL)萃取。将合并的有机级分洗涤(盐水),干燥(MgSO₄),并在减压下浓缩,以得到呈黄色油的标题化合物(2.43g,>100%)。LCMS(方法E):1.51min;m/z:261.2,263.2[M+H]⁺。

[2038] 步骤2:5-[(5-溴吡嗪-2-基)氧基]戊酸

[2039] 将5-[(5-溴吡嗪-2-基)氧基]戊-1-醇(2.19g,8.38mmol)和H₅IO₆(5.72g,25.1mmol)于80% MeCN水溶液(42mL)中的混合物在0℃下搅拌。在5min之后,添加CrO₃(88.8mg,0.838mmol)并将混合物在RT下搅拌1h。将反应混合物浓缩,然后用H₂O(150mL)稀释并用EtOAc(3x 50mL)萃取。将合并的有机层洗涤(盐水),干燥(MgSO₄),并在减压下浓缩,以得到呈棕色固体的标题化合物(2.53g,>100%)。LCMS(方法G):1.50min;m/z:275.0,277.0[M+H]⁺。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆):12.04(br s,1H),8.40(d,J=1.3Hz,1H),8.17(d,J=1.3Hz,1H),4.27(t,J=6.3Hz,2H),2.27(t,J=7.2Hz,2H),1.77-1.62(m,4H)。

[2040] 步骤3:5-[(5-溴吡嗪-2-基)氧基]戊酸叔丁酯

[2041] 向5-[(5-溴吡嗪-2-基)氧基]戊酸(2.53g,8.43mmol)、DMAP(514mg,4.21mmol)和t-BuOH(2.0mL,21.0mmol)于DCM(42mL)中的混合物添加DCC(2.59g,12.6mmol),并将反应在RT下搅拌。在16h之后,将反应混合物通过硅藻土过滤,并且然后在减压下浓缩。将粗材料通过硅胶柱色谱法(0-20% EtOAc/n-庚烷)纯化,以得到呈无色油的标题化合物(1.61g,57%)。LCMS(方法G):2.70min;m/z:275.2和277.2[(M-tBu)+H]⁺。¹H NMR(300MHz,CDCl₃):8.15(d,J=1.3Hz,1H),7.99(d,J=1.3Hz,1H),4.29(t,J=6.2Hz,2H),2.28(t,J=7.1Hz,2H),1.87-1.72(m,4H),1.44(s,9H)。

[2042] 步骤4:5-[(5-{{[(苄氧基)羰基]氨基}吡嗪-2-基)氧基]戊酸叔丁酯

[2043] 将5-[(5-溴吡嗪-2-基)氧基]戊酸叔丁酯(1.0g, 3.01mmol)、氨基甲酸苄酯(727mg, 4.81mmol)、Pd(OAc)₂(40.5mg, 0.18mmol)、XPhos(258mg, 0.54mmol)和Cs₂CO₃(1.46g, 4.51mmol)于1,4-二噁烷(12.0mL)中的混合物在N₂下加热至110℃。在16h之后,将反应混合物在减压下浓缩,并将残留物用H₂O(30mL)稀释并用EtOAc(3x 10mL)萃取。将合并的有机级分洗涤(盐水),干燥(MgSO₄),并在减压下浓缩。将残留物通过快速色谱法(0-20% EtOAc:c-Hex)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(538mg, 44%)。LCMS(方法G): 3.01min;m/z:402.3[M+H]⁺。

[2044] 步骤5:5-[(5-氨基吡嗪-2-基)氧基]戊酸叔丁酯

[2045] 将5-[(5-{[(苄氧基)羰基]氨基}吡嗪-2-基)氧基]戊酸叔丁酯(535mg, 1.33mmol)和10% Pd/C(50mg)于MeOH(53mL)中的混合物排空,并用H₂搅拌(三次),并且然后在RT下搅拌。在2h之后,将反应混合物通过硅藻土过滤,并在减压下浓缩,以得到呈棕色油的标题化合物(401mg, >100%)。LCMS(方法G): 2.14min;m/z:268.4[M+H]⁺。

[2046] 步骤6:5-({5-[(3-溴-4-氰基-1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑-5-基)氨基]吡嗪-2-基}氧基)戊酸叔丁酯

[2047] 将3,5-二溴-1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑-4-甲腈(中间体B1', 518mg, 1.36mmol)、5-[(5-氨基吡嗪-2-基)氧基]戊酸叔丁酯(350mg, 1.30mmol)、Pd(OAc)₂(29.1mg, 0.13mmol)、Xantphos(150mg, 0.26mmol)和Cs₂CO₃(635mg, 1.95mmol)于1,4-二噁烷(13mL)中的混合物在N₂下加热至110℃。在16h之后,将反应混合物用H₂O(100mL)稀释并用EtOAc(3x 30mL)萃取。将合并的有机层洗涤(盐水),干燥(MgSO₄),并在减压下浓缩。将粗材料通过硅胶柱色谱法(0-2% MeOH:DCM)纯化,以得到呈棕色油的标题化合物(433mg, 58%)。LCMS(方法G): 3.32min;m/z:567.2, 569.2[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 9.94(br.s, 1H), 7.97(s, 2H), 5.42(s, 2H), 4.23(t, J=6.2Hz, 2H), 3.50(t, J=8.2Hz, 2H), 2.24(t, J=7.1Hz, 2H), 1.73-1.59(m, 4H), 1.38(s, 9H), 0.80(t, J=8.1Hz, 2H), -0.11(s, 9H)。

[2048] 步骤7:5-[(5-{[4-氰基-3-(4-乙磺酰胺基苯基)-1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑-5-基]氨基}吡嗪-2-基)氧基]戊酸叔丁酯

[2049] 将5-({5-[(3-溴-4-氰基-1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑-5-基)氨基]吡嗪-2-基}氧基)戊酸叔丁酯(50mg, 88.1μmol)、N-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]乙烷-1-磺酰胺(中间体C16, 28.7mg, 92.5μmol)、Pd(dppf)Cl₂(6.44mg, 8.8μmol)和Na₂CO₃(18.6mg, 0.1761mmol)于80% EtOH水溶液(1.76mL)中的混合物在100℃下在微波辐射下加热30min。将反应混合物在减压下浓缩,并将残留物通过快速色谱法(0-2.5% MeOH:DCM)纯化,以得到呈黄色胶的标题化合物(30.4mg, 51%)。LCMS(方法G): 3.17min;m/z:672.4[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 7.93(s, 2H), 7.76(d, J=8.6Hz, 2H), 7.30(d, J=8.6Hz, 2H), 5.44(s, 2H), 4.21(t, J=6.2Hz, 2H), 3.16(q, J=7.9Hz, 2H), 2.23(t, J=7.3Hz, 2H), 1.72-1.58(m, 4H), 1.36(s, 9H), 1.19(t, J=7.3Hz, 3H), 0.78(t, J=8.2Hz, 2H), -0.15(s, 9H)。

[2050] 步骤8:5-[(5-{[4-氨基甲酰基-3-(4-乙磺酰胺基苯基)-1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑-5-基]氨基}吡嗪-2-基)氧基]戊酸叔丁酯

[2051] 将5-[(5-{[4-氰基-3-(4-乙磺酰胺基苯基)-1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑-5-基]氨基}吡嗪-2-基)氧基]戊酸叔丁酯(30mg, 44.7μmol)和加法尔-帕金斯

催化剂(1.91mg, 4.5 μ mol)于80% EtOH水溶液(4.5mL)中的混合物在N₂下加热至130℃。

[2052] 在2h之后,将反应混合物在减压下浓缩,以得到呈橙色玻璃的标题化合物(30mg, 97%)。LCMS(方法G):2.91min;m/z:690.4[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆):8.61(br.s, 1H), 7.78(d, J=1.1Hz, 1H), 7.67(d, J=1.1Hz, 1H), 7.63(d, J=8.6Hz, 2H), 7.22(d, J=8.6Hz, 2H), 7.18(br.s, 1H), 7.07(br.s, 1H), 5.32(s, 2H), 4.15(t, J=6.1Hz, 2H), 3.11(dd, J=14.6, 7.4Hz, 2H), 2.23(t, J=7.2Hz, 2H), 1.70-1.57(m, 4H), 1.37(s, 9H), 1.20(t, J=7.3Hz, 2H), 0.73(t, J=8.2Hz, 2H), -0.13(s, 9H)。

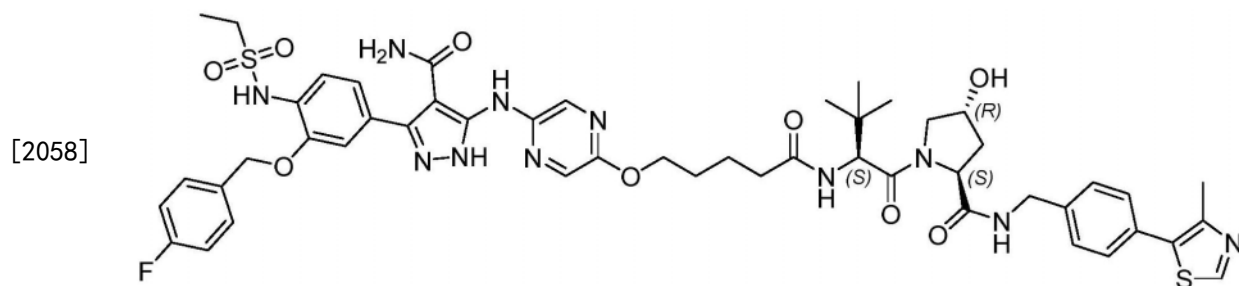
[2053] 步骤9:5-[(5- { [4-氨基甲酰基-3-(4-乙磺酰胺基苯基)-1H-吡唑-5-基]氨基} 吡嗪-2-基)氧基]戊酸

[2054] 将5-[(5- { [4-氨基甲酰基-3-(4-乙磺酰胺基苯基)-1- { [2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑-5-基]氨基} 吡嗪-2-基)氧基]戊酸叔丁酯(28mg, 40.6 μ mol)于1:3TFA:DCM中的溶液在RT下搅拌。在3h之后,将反应混合物在减压下浓缩,以得到呈黄色油的标题化合物(25mg, >100%)。LCMS(方法G):1.78min;m/z:504.2[M+H]⁺。

[2055] 步骤10:3-(4-乙磺酰胺基苯基)-5- { [5-(4- { [(2S)-1-[(2S, 4R)-4-羟基-2- { [4-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)苯基]甲基}氨基甲酰基]吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基]氨基甲酰基}丁氧基)吡嗪-2-基]氨基}-1H-吡唑-4-甲酰胺

[2056] 将5-[(5- { [4-氨基甲酰基-3-(4-乙磺酰胺基苯基)-1H-吡唑-5-基]氨基} 吡嗪-2-基)氧基]戊酸(20mg, 39.7 μ mol)、(2S, 4R)-1-[(2S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N- { [4-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺(中间体2, 18.8mg, 43.7 μ mol)、HATU(19.6mg, 51.6 μ mol)和DIPEA(20.6 μ L, 0.12mmol)于DMF(400 μ L)中的混合物在RT下搅拌。在16h之后,将反应混合物在减压下浓缩,并将粗残留物通过prep-HPLC(方法B)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(3.4mg, 9%)。LCMS(方法G):2.12min;m/z:916.3[M+H]⁺; 458.8[M+2H]²⁺。

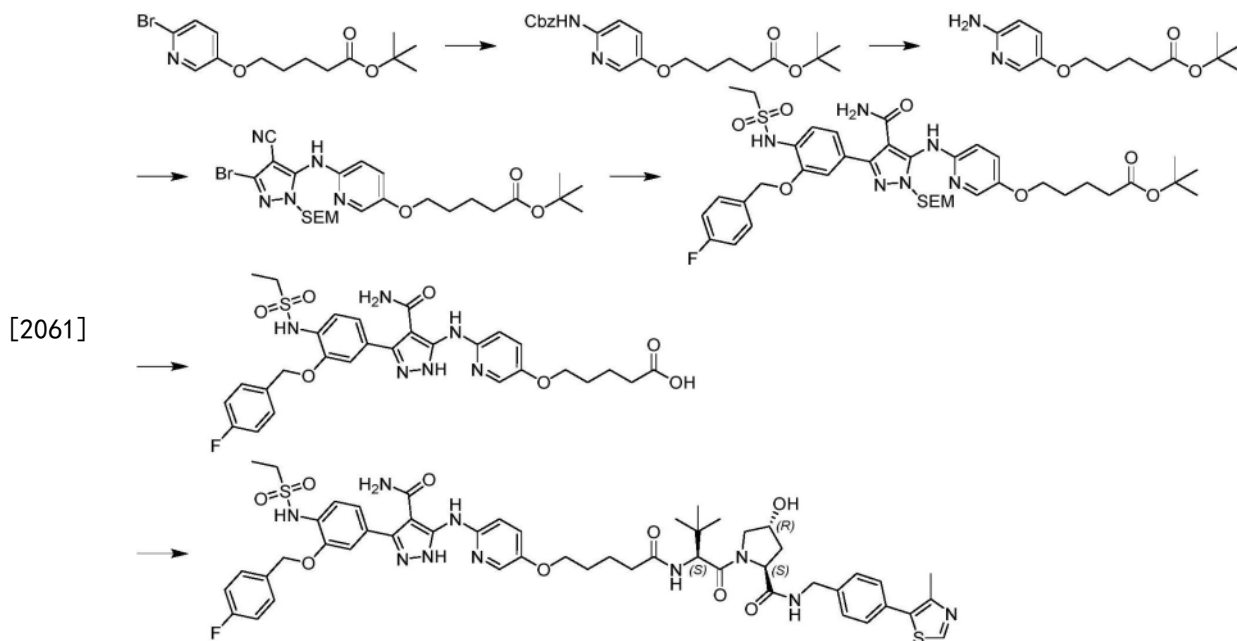
[2057] 化合物1023:3-{4-乙磺酰胺基-3-[(4-氟苯基)甲氧基]苯基}-5-{ [5-(4- { [(2S)-1-[(2S, 4R)-4-羟基-2- { [4-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)苯基]甲基}氨基甲酰基]吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基]氨基甲酰基}丁氧基)吡嗪-2-基]氨基}-1H-吡唑-4-甲酰胺



[2059] 在步骤7利用中间体C1,以与化合物1022的方式类似的方式制备标题化合物。获得呈黄色固体的标题化合物(5.3mg, 13%)。LCMS(方法G):2.46min;m/z:1041.4[M+H]⁺; 520.8[M+2H]²⁺。

[2060] 化合物1024:3-{4-乙磺酰胺基-3-[(4-氟苯基)甲氧基]苯基}-5-{ [5-(4- { [(2S)-1-[(2S, 4R)-4-羟基-2- { [4-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)苯基]甲基}氨基甲酰基]吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基]氨基甲酰基}丁氧基)吡啶-2-基]氨基}-1H-吡唑-4-甲酰胺

胺



[2062] 步骤1: 5-[(6- {[(苄氧基) 羰基] 氨基} 吡啶-3-基) 氧基] 戊酸叔丁酯

[2063] 将5-[(6-溴吡啶-3-基) 氧基] 戊酸叔丁酯 (650mg, 1.96mmol)、t-BuONa (263mg, 2.74mmol)、氨基甲酸苄酯 (444mg, 2.94mmol)、Pd₂(dba)₃ (89.7mg, 0.098mmol) 和 t-BuXPhos (83.2mg, 0.196mmol) 于1,4-二噁烷 (7.8mL) 中的混合物在N₂下加热至45℃。在4h之后, 将反应混合物用H₂O (70mL) 稀释并用EtOAc (3x 20mL) 萃取。将合并的有机级分洗涤 (盐水), 干燥 (MgSO₄), 并在减压下浓缩。将残留物通过快速色谱法 (0-40% EtOAc: 正庚烷) 纯化, 以得到呈白色固体的标题化合物 (470mg, 60%)。LCMS (方法G): 2.92min; m/z: 401.4 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): 8.64 (br. s, 1H), 8.00 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.85 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.41-7.32 (m, 5H), 5.22 (s, 2H), 3.90 (t, J=5.6Hz, 2H), 2.28 (t, J=6.8Hz, 2H), 1.80-1.72 (m, 4H), 1.45 (s, 9H)。

[2064] 步骤2: 5-[(6-氨基吡啶-3-基) 氧基] 戊酸叔丁酯

[2065] 将5-[(6- {[(苄氧基) 羰基] 氨基} 吡啶-3-基) 氧基] 戊酸叔丁酯 (784mg, 1.95mmol) 和10% Pd/C (50mg) 于MeOH (78mL) 中的混合物排空, 并用H₂回填 (三次), 并且然后在RT下搅拌。在2h之后, 将反应混合物通过硅藻土过滤, 并在减压下浓缩, 以得到呈无色油的标题化合物 (477mg, >100%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): 7.36 (d, J=4.6Hz, 3H), 4.70 (s, 2H), 3.88 (t, J=5.8Hz, 2H), 2.29 (t, J=7.3Hz, 2H), 1.83-1.72 (m, 4H), 1.44 (s, 9H)。

[2066] 步骤3: 5- ({6-[(3-溴-4-氰基-1- { [2- (三甲基甲硅烷基) 乙氧基] 甲基} -1H-吡唑-5-基) 氨基] 吡啶-3-基} 氧基) 戊酸叔丁酯

[2067] 将3,5-二溴-1- { [2- (三甲基甲硅烷基) 乙氧基] 甲基} -1H-吡唑-4-甲腈 (499mg, 1.31mmol)、5-[(6-氨基吡啶-3-基) 氧基] 戊酸叔丁酯 (477mg, 1.25mmol)、Cs₂CO₃ (609mg, 1.87mmol)、Pd(OAc)₂ (28.0mg, 0.13mmol) 和 Xantphos (144mg, 0.25mmol) 于1,4-二噁烷 (12mL) 中的混合物在N₂下加热至110℃。在16h之后, 将反应混合物用H₂O (50mL) 稀释并用EtOAc (3x 20mL) 萃取。将合并的有机级分洗涤 (盐水), 干燥 (MgSO₄), 并在减压下浓缩。将残留物通过快速色谱法 (0-30% EtOAc: 正庚烷) 纯化, 以得到呈黄色油的标题化合物 (314mg,

44%)。LCMS(方法G):2.72min;m/z:566.2,568.2[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):7.89(d,J=2.8Hz,1H),7.38(dd,J=8.8,3.0Hz,1H),7.32-7.30(m,1H),6.93(d,J=8.8Hz,1H),5.41(s,2H),3.97(t,J=6.0Hz,2H),3.50(t,J=8.2Hz,2H),2.25(t,J=7.1Hz,2H),1.71-1.60(m,4H),1.38(s,9H),0.79(t,J=8.2Hz,2H),-0.12(s,9H)。

[2068] 步骤4:5-({6-[(4-氰基-3- {4-乙磺酰胺基-3- [(4-氟苯基) 甲氧基] 苯基} -1- { [2-(三甲基甲硅烷基) 乙氧基] 甲基} -1H-吡唑-5-基) 氨基] 吡啶-3-基} 氧基) 戊酸叔丁酯

[2069] 将5-({6-[(3-溴-4-氰基-1- { [2-(三甲基甲硅烷基) 乙氧基] 甲基} -1H-吡唑-5-基) 氨基] 吡啶-3-基} 氧基) 戊酸叔丁酯(105mg,0.19mmol)、N-{2-[(4-氟苯基) 甲氧基]-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) 苯基} 乙烷-1-磺酰胺(中间体C1,84.6mg,0.19mmol)、Pd(dppf)Cl₂(13.5mg,18.5μmol)和Na₂CO₃(39.2mg,0.37mmol)于80%1,4-二噁烷水溶液(2mL)中的混合物在微波辐射下加热至100℃,持续30min。将反应混合物用EtOAc(3mL稀释,过滤,并在减压下浓缩。将残留物通过快速色谱法(0-50%EtOAc:正庚烷)纯化,以得到呈黄色胶的标题化合物(52mg,35%)。LCMS(方法G):2.60min;m/z:795.4[M+H]⁺。

[2070] 步骤5:5-({6-[(4-氨基甲酰基-3- {4-乙磺酰胺基-3- [(4-氟苯基) 甲氧基] 苯基} -1- { [2-(三甲基甲硅烷基) 乙氧基] 甲基} -1H-吡唑-5-基) 氨基] 吡啶-3-基} 氧基) 戊酸叔丁酯

[2071] 将5-({6-[(4-氰基-3- {4-乙磺酰胺基-3- [(4-氟苯基) 甲氧基] 苯基} -1- { [2-(三甲基甲硅烷基) 乙氧基] 甲基} -1H-吡唑-5-基) 氨基] 吡啶-3-基} 氧基) 戊酸叔丁酯(45mg,56.6μmol)和加法尔-帕金斯催化剂(4.85mg,11.3μmol)于80% EtOH水溶液中的混合物加热至120℃。在2h之后,将反应混合物浓缩,以得到呈黄色胶的标题化合物(48mg,>100%)。LCMS(方法G):3.07min;m/z:813.4[M+H]⁺。

[2072] 步骤6:5-({6-[(4-氨基甲酰基-3- {4-乙磺酰胺基-3- [(4-氟苯基) 甲氧基] 苯基} -1H-吡唑-5-基) 氨基] 吡啶-3-基} 氧基) 戊酸

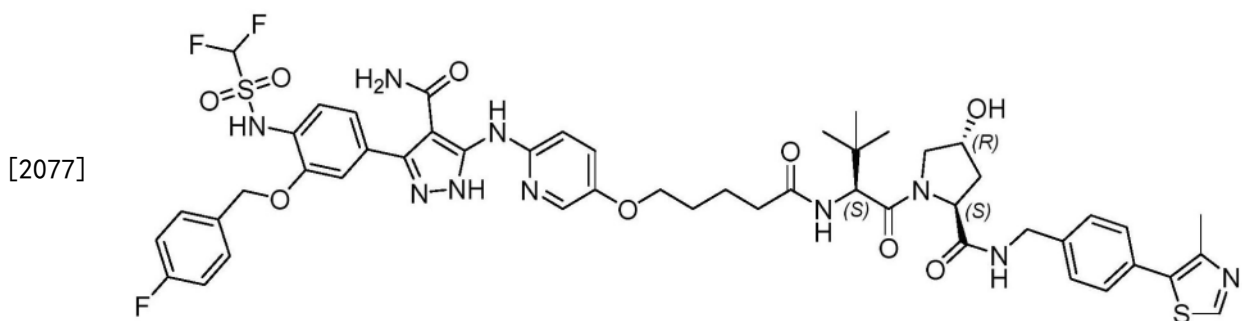
[2073] 将5-({6-[(4-氨基甲酰基-3- {4-乙磺酰胺基-3- [(4-氟苯基) 甲氧基] 苯基} -1- { [2-(三甲基甲硅烷基) 乙氧基] 甲基} -1H-吡唑-5-基) 氨基] 吡啶-3-基} 氧基) 戊酸叔丁酯(43mg,52.9μmol)于1:3TFA:DCM(4mL)中的溶液在RT下搅拌。在2h之后,将反应混合物冷却至0℃并用饱和NaHCO₃水溶液猝灭。将混合物用DCM(5x 10mL)萃取,并将合并的有机层干燥(MgSO₄),并浓缩,以得到呈橙色油的标题化合物(38mg,>100%)。LCMS(方法G):1.85min;m/z:627.2[M+H]⁺。

[2074] 步骤7:3- {4-乙磺酰胺基-3- [(4-氟苯基) 甲氧基] 苯基} -5- { [5-(4- { [(2S)-1- [(2S,4R)-4-羟基-2- ({ [4-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基) 苯基] 甲基) 氨基甲酰基] 吡咯烷-1-基} -3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基) 氨基甲酰基] 丁氧基) 吡啶-2-基] 氨基} -1H-吡唑-4-甲酰胺

[2075] 将5-({5-[(4-氨基甲酰基-3- {4-乙磺酰胺基-3- [(4-氟苯基) 甲氧基] 苯基} -1H-吡唑-5-基) 氨基] 吡啶-2-基} 氧基) 戊酸(33.1mg,52.7μmol)、(2S,4R)-1- [(2S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N- { [4-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基) 苯基] 甲基} 吡咯烷-2-甲酰胺(中间体2,24.9mg,58.0μmol)、HATU(26.0mg,68.5μmol)和DIPEA(27.4μL,0.16mmol)于DMF(530μL)中的混合物在RT下搅拌。在16h之后,将反应混合物在减压下浓缩,并将粗残留物通过prep-HPLC(方法B)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(5.3mg,13%)。LCMS(方法G):

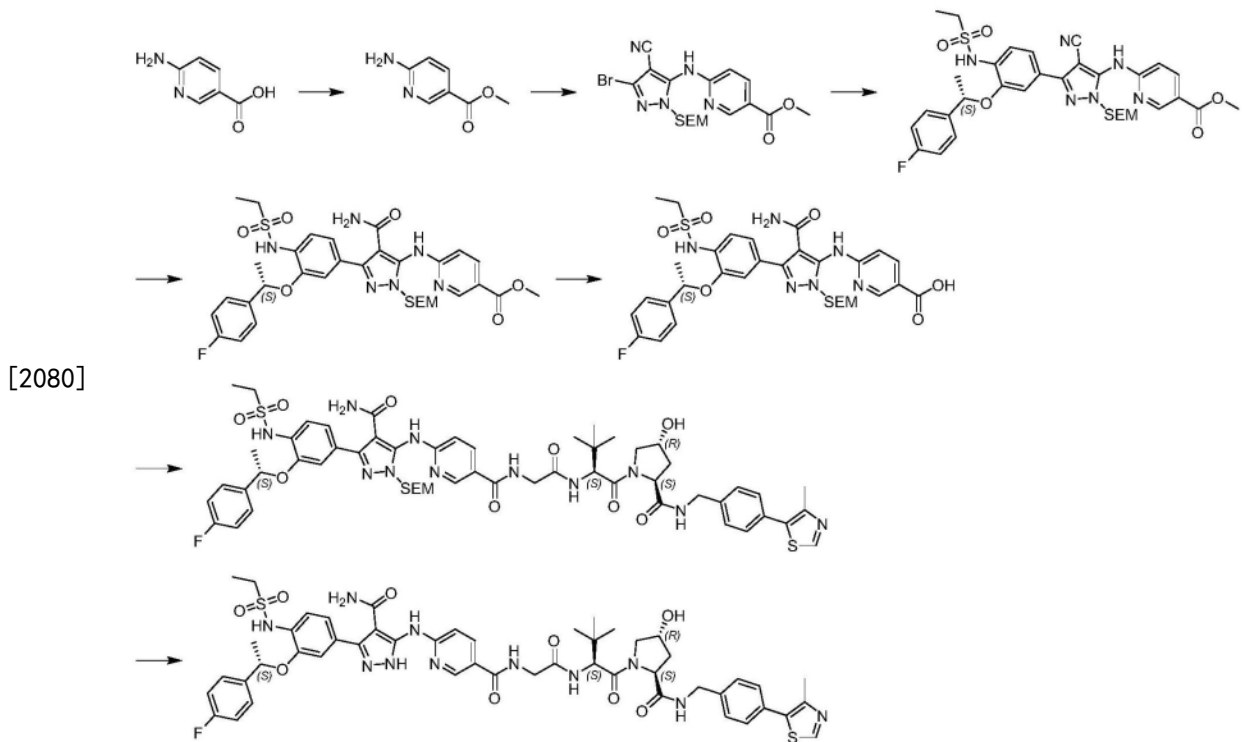
2.46min; m/z : 1041.4 $[M+H]^+$; 520.8 $[M+2H]^{2+}$. 1H NMR (400MHz, MeOD- d_4): 8.88 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.64-7.51 (m, 3H), 7.51-7.43 (m, 3H), 7.42 (d, $J=6.7$ Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.25-7.09 (m, 3H), 6.97 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.69-4.51 (m, 6H), 4.40 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 4.34 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.94 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 3.83 (dd, $J=10.9$, 3.9Hz, 1H), 3.18-3.04 (m, 3H), 2.98 (s, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.39 (d, $J=4.2$ Hz, 2H), 2.22 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 2.18-2.03 (m, 1H), 1.29 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 1.18 (s, 2H), 1.06 (s, 9H)。

[2076] 化合物1025: 3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(4-氟苯基)甲氧基]苯基]-5-[[5-(4-[[[(2S)-1-[(2S,4R)-4-羟基-2-([4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基)氨基甲酰基]吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基]氨基甲酰基]丁氧基)吡啶-2-基]氨基]-1H-吡唑-4-甲酰胺



[2078] 在步骤4利用中间体C1a, 以与化合物1024的方式类似的方式制备标题化合物。获得呈白色固体的标题化合物 (9.3mg, 6%)。LCMS (方法G): 2.46min, 1041.4 $[M+H]^+$ 。

[2079] 化合物1026: 3-{4-乙磺酰胺基-3-[(1R)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基}-5-({5-[[[(2R)-1-[(2R,4S)-4-羟基-2-([4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基)氨基甲酰基]吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基]氨基甲酰基]甲基)氨基甲酰基]吡啶-2-基}氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺



[2081] 步骤1:6-氨基吡啶-3-甲酸甲酯

[2082] 将6-氨基吡啶-3-甲酸(1.0g, 7.23mmol)和conc. H_2SO_4 (1mL) 于MeOH(100mL) 中的混合物加热回流。在16h之后, 将反应混合物浓缩, 用10% NaHCO_3 水溶液(100mL) 稀释, 并用EtOAc(3x 20mL) 萃取。将合并的有机级分洗涤(盐水), 干燥(MgSO_4), 并在减压下浓缩, 以得到呈白色固体的标题化合物(1.01g, 91%)。LCMS(方法G): 0.45min; m/z : 153.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR(300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 8.50(d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 7.81(dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$, 1H), 6.83(s, 1H), 6.44(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 3.75(s, 3H)。

[2083] 步骤2:6-[(3-溴-4-氰基-1- { [2- (三甲基甲硅烷基) 乙氧基] 甲基 } -1H-吡啶-5-基) 氨基] 吡啶-3-甲酸甲酯

[2084] 将3,5-二溴-1- { [2- (三甲基甲硅烷基) 乙氧基] 甲基 } -1H-吡啶-4-甲腈(15g, 39.3mmol)、6-氨基吡啶-3-甲酸甲酯(5.97g, 39.3mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1.79g, 1.96mmol)、Xantphos(2.26g, 3.92mmol) 和 Cs_2CO_3 (25.6g, 78.6mmol) 于1,4-二噁烷(200mL) 中的混合物在100℃下在 N_2 下加热。在16h之后, 将反应混合物在减压下浓缩, 并将残留物倒入水(500mL) 中。将水性级分用EtOAc(500mL x 2) 萃取并将合并的有机相干燥(Na_2SO_4), 并浓缩。将残留物通过柱色谱法(10% EtOAc:PE) 纯化, 以得到呈黄色固体的标题产物(8.6g, 48%)。LCMS(方法E): 3.35min, m/z : 452.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[2085] 步骤3:6-[(4-氰基-3- { 4-乙磺酰胺基-3- [(1S)-1- (4-氟苯基) 乙氧基] 苯基 } -1- { [2- (三甲基甲硅烷基) 乙氧基] 甲基 } -1H-吡啶-5-基) 氨基] 吡啶-3-甲酸甲酯

[2086] 将6-[(3-溴-4-氰基-1- { [2- (三甲基甲硅烷基) 乙氧基] 甲基 } -1H-吡啶-5-基) 氨基] 吡啶-3-甲酸甲酯(8.5g, 18.7mmol)、N- { 2- [(1R)-1- (4-氟苯基) 乙氧基] -4- (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) 苯基 } 乙烷-1-磺酰胺(中间体C11a, 8.40g, 18.7mmol)、 Na_2CO_3 (3.96g, 37.4mmol) 和 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (1.52g, 1.87mmol) 于80% 1,4-二噁烷水溶液(125mL) 中的混合物在 N_2 下加热至100℃。在16h之后, 将反应混合物在减压下浓缩, 并将残留物倒入水(500mL) 中并用EtOAc(500mL x 2) 萃取。将合并的有机相干燥(Na_2SO_4), 并浓缩。将残留物通过柱色谱法(1% MeOH:DCM) 纯化, 以得到呈黄色固体的标题产物(9.5g, 73%)。LCMS(方法E): 3.76min, m/z : 695.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[2087] 步骤4:6-[(4-氨基甲酰基-3- { 4-乙磺酰胺基-3- [(1S)-1- (4-氟苯基) 乙氧基] 苯基 } -1- { [2- (三甲基甲硅烷基) 乙氧基] 甲基 } -1H-吡啶-5-基) 氨基] 吡啶-3-甲酸甲酯

[2088] 将6-[(4-氰基-3- { 4-乙磺酰胺基-3- [(1S)-1- (4-氟苯基) 乙氧基] 苯基 } -1- { [2- (三甲基甲硅烷基) 乙氧基] 甲基 } -1H-吡啶-5-基) 氨基] 吡啶-3-甲酸甲酯(9.5g, 13.6mmol) 和加法尔-帕金斯催化剂(200mg, 468 μmol) 于50% 1,4-二噁烷水溶液(200mL) 中的混合物在 N_2 下加热至100℃。在16h之后, 将反应混合物在减压下浓缩, 并将残留物倒入水(200mL) 中并用EtOAc(200mL x 2) 萃取。将有机相干燥(Na_2SO_4), 并浓缩。将残留物通过柱色谱法(10% MeOH:DCM) 纯化, 以得到呈黄色固体的标题产物(6.9g, 71%)。LCMS(方法E): 4.08min, m/z : 713.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[2089] 步骤5:6-[(4-氨基甲酰基-3- { 4-乙磺酰胺基-3- [(1S)-1- (4-氟苯基) 乙氧基] 苯基 } -1- { [2- (三甲基甲硅烷基) 乙氧基] 甲基 } -1H-吡啶-5-基) 氨基] 吡啶-3-甲酸

[2090] 将6-[(4-氨基甲酰基-3- { 4-乙磺酰胺基-3- [(1S)-1- (4-氟苯基) 乙氧基] 苯基 } -1- { [2- (三甲基甲硅烷基) 乙氧基] 甲基 } -1H-吡啶-5-基) 氨基] 吡啶-3-甲酸甲酯(6.8g,

9.53mmol)和KOH(1.59g,28.5mmol)于85% MeOH水溶液(90mL)中的混合物加热至60℃。在16h之后,将反应混合物在减压下浓缩,并将残留物倒入水(100mL)中。用1M HCl水溶液将pH调节至pH=6,并将混合物用EtOAc(100mL x 2)萃取。将合并的有机相干燥(经Na₂SO₄),并浓缩,以得到呈黄色固体的标题产物(5g,75%)。LCMS(方法E):3.73min,m/z 699.3[M+H]⁺。

[2091] 步骤6:3-{4-乙磺酰胺基-3-[(1R)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基}-5-({5-[(2R)-1-[(2R,4S)-4-羟基-2-({4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基}甲基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基}氨基甲酰基)甲基)氨基甲酰基]吡啶-2-基}氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

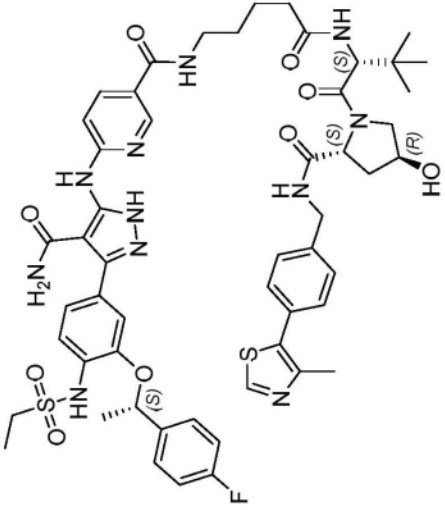
[2092] 将6-[(4-氨基甲酰基-3-{4-乙磺酰胺基-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基}-1-{2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基}甲基)-1H-吡唑-5-基]氨基]吡啶-3-甲酸(286mg,410μmol)、HATU(311mg,820μmol)和Et₃N(165mg,1.64mmol)于DMF(15mL)中的混合物在RT下搅拌。在10min之后,添加(2S,4R)-1-[(2S)-2-(2-氨基乙酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-{{4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基}甲基}吡咯烷-2-甲酰胺(中间体J1,200mg,410μmol)并将反应混合物在RT下搅拌。在16h之后,将混合物倒入水(100mL)中并用EtOAc(100mL x 2)萃取。将合并的有机相(Na₂SO₄)干燥并浓缩。将残留物通过prep-TLC(5% MeOH:DCM)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(80mg,16%)。LCMS(方法E):3.78min,m/z:585.9[M+2H]²⁺。

[2093] 步骤7:3-{4-乙磺酰胺基-3-[(1R)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基}-5-({5-[(2R)-1-[(2R,4S)-4-羟基-2-({4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基}甲基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基}氨基甲酰基)甲基)氨基甲酰基]吡啶-2-基}氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[2094] 将3-{4-乙磺酰胺基-3-[(1R)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基}-5-({5-[(2R)-1-[(2R,4S)-4-羟基-2-({4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基}甲基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基}氨基甲酰基)甲基)氨基甲酰基]吡啶-2-基}氨基)-1-{2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基}甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(70mg,59.9μmol)于1:10TFA:DCM(5.5mL)中的溶液在RT下搅拌4min。用饱和Na₂CO₃水溶液将反应混合物调节至pH=8并用水(50mL)稀释。将混合物用EtOAc(50mL x 2)萃取,并将合并的有机相干燥(Na₂SO₄),并浓缩。将残留物通过prep-TLC(5% MeOH:DCM)纯化,以得到呈白色固体的标题产物(30mg,48%)。LCMS(方法E):3.30min,m/z:1039.3[M+H]⁺,519.8[M+2H]²⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):12.91(s,1H),9.83(d,J=15.9Hz,1H),9.27(s,1H),8.97(s,1H),8.71(s,2H),8.58(s,1H),8.16(d,J=8.7Hz,1H),7.99(s,1H),7.90(d,J=9.4Hz,1H),7.64-7.57(m,2H),7.40(q,J=8.4Hz,5H),7.17(t,J=8.9Hz,3H),7.07(d,J=8.3Hz,1H),5.65(d,J=5.7Hz,1H),5.16(d,J=3.3Hz,1H),4.55(d,J=9.4Hz,1H),4.44(q,J=8.3Hz,2H),4.35(s,1H),4.23(dd,J=15.9,5.5Hz,1H),3.97(d,J=5.8Hz,2H),3.66(q,J=10.5Hz,2H),3.06(d,J=4.8Hz,2H),2.44(s,3H),2.08-1.99(m,1H),1.95-1.87(m,1H),1.58(d,J=6.3Hz,3H),1.24(d,J=7.5Hz,3H),0.94(s,9H)。

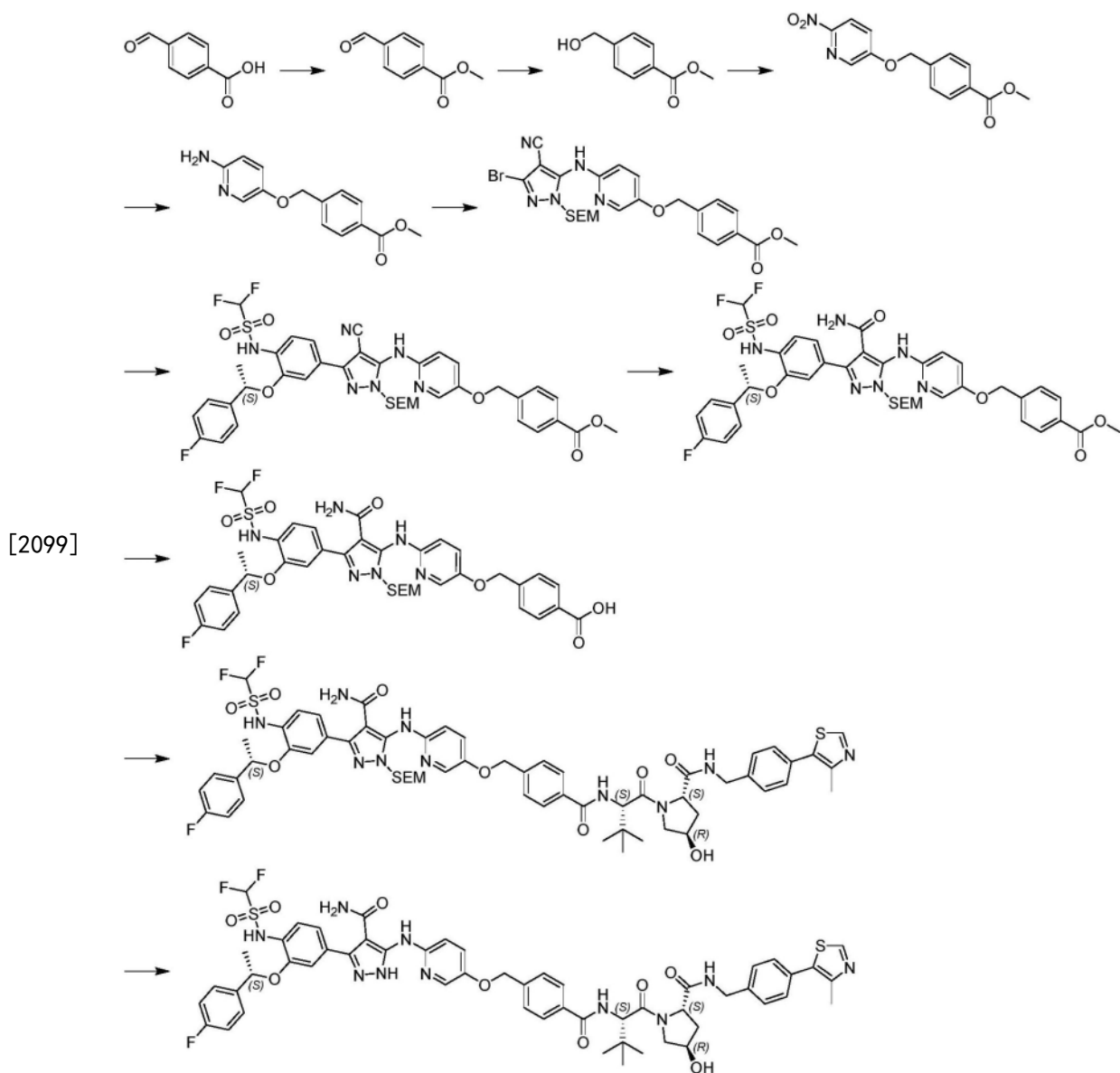
[2095] 除非另有说明,以下实例根据上述针对化合物1026的类似程序,在步骤6中利用所指示的中间体J来合成。

[2097]

化合物 1029	 3-{4-乙磺酰胺基-3-[(1R)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基}-5-({5-[(4-{[(2R)-1-[(2R,4S)-4-羟基-2-({[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}氨基甲酰基)吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基]氨基甲酰基}氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺来自中间体 J4。 LCMS (方法 E): 3.36 min, m/z 1080.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 12.88 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.58 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.13 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.4, 5.5 Hz, 2H), 7.40 (q, J = 8.4 Hz, 5H), 7.22-7.13 (m, 3H), 7.09 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.64 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.47-4.40 (m, 2H), 4.35 (s, 1H), 4.21 (dd, J = 15.9, 5.4 Hz, 1H), 3.66 (d, J = 4.1 Hz, 2H), 3.28-3.20 (m, 2H), 3.10 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.30 (dt, J = 14.2, 6.0 Hz, 1H), 2.16 (dd, J = 14.2, 7.4 Hz, 1H), 2.03 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 1.94-1.82 (m, 1H), 1.60 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.51 (s, 4H), 1.25 (q, J = 6.1, 5.0 Hz, 4H), 0.94 (s, 9H)。
-----------------	--

[2098] 化合物1030:3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-5-({5-[(4-{[(2S)-1-[(2S,4R)-4-羟基-2-({[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}氨基

甲酰基)吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基]氨基甲酰基}苯基)甲氧基]吡啶-2-基}氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺



[2100] 步骤1:4-甲酰基苯甲酸甲酯

[2101] 将4-甲酰基苯甲酸(10g,66.6mmol)、DMAP(4.06g,33.3mmol)、DIC(15.3mL,99.8mmol)和MeOH(5.31g,166mmol)于DMF(150mL)中的混合物在RT下搅拌过夜。将混合物倒入EtOAc中,用盐水洗涤,并在减压下浓缩。将残留物通过快速色谱法纯化,以得到呈无色油的标题产物(7.80g,72%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):10.11(s,1H),8.15(d,J=8.0Hz,2H),8.04(d,J=8.0Hz,2H),3.90(s,3H)。

[2102] 步骤2:4-(羟甲基)苯甲酸甲酯

[2103] 将4-甲酰基苯甲酸甲酯(7.8g,47.5mmol)和NaBH₄(3.59g,95.0mmol)于MeOH(200mL)中的混合物在RT下搅拌40min。将混合物浓缩,并将残留物通过快速色谱法纯化,以得到呈白色固体的标题产物(4.77g,60.6%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):7.95-7.88(m,2H),7.46(dd,J=7.9,0.8Hz,2H),5.38(t,J=5.7Hz,1H),4.58(d,J=5.7Hz,2H),3.84(s,3H)。

[2104] 步骤3:4-[(6-硝基吡啶-3-基)氧基]甲基}苯甲酸甲酯

[2105] 向4-(羟甲基)苯甲酸甲酯(5.1g, 30.6mmol)于THF(5mL)中的0℃溶液分批添加NaH(2.43g, 61.2mmol)。在搅拌15min之后,添加5-氟-2-硝基吡啶(4.34g, 30.6mmol)并将混合物在RT下搅拌2h。将混合物倒入水(100mL)中并将沉淀物通过过滤收集,以得到呈黄色固体的标题化合物(3.70g, 42%)。LCMS(方法E):4.05min, m/z:288.9[M+H]⁺。

[2106] 步骤4:4-[[(6-氨基吡啶-3-基) 氧基] 甲基] 苯甲酸甲酯

[2107] 将4-[[(6-硝基吡啶-3-基) 氧基] 甲基] 苯甲酸甲酯(3.7g, 12.8mmol)和Zn粉(4.18g, 64.0mmol)于MeOH(3mL)和饱和NH₄Cl水溶液(1mL)中的混合物在60℃下加热2h。将混合物过滤并将滤液浓缩,以得到呈黄色固体的标题化合物(3.80g, 100%)。LCMS(方法E):2.40min, m/z:259.0[M+H]⁺。

[2108] 步骤5:4-[({6-[(3-溴-4-氰基-1-{{2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基}甲基}-1H-吡唑-5-基)氨基]吡啶-3-基}氧基)甲基]苯甲酸甲酯

[2109] 将4-[[(6-氨基吡啶-3-基) 氧基] 甲基] 苯甲酸甲酯(2.7g, 10.4mmol)、3,5-二溴-1-{{2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基}甲基}-1H-吡唑-4-甲腈(中间体B1', 4.72g, 12.4mmol)、t-BuOK(2.33g, 20.8mmol)、Pd₂(dba)₃(952mg, 1.04mmol)和Xantphos(1.20g, 2.08mmol)于1,4-二噁烷(40mL)中的混合物在100℃下在N₂下加热。在16h之后,将混合物浓缩,并将残留物通过柱色谱法纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(910mg, 1.62mmol, 15.6%)。LCMS(方法E):5.38min, m/z:557.9, 559.9[M+H]⁺。

[2110] 步骤6:4-({[6-({4-氰基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-{{2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基}甲基}-1H-吡唑-5-基}氨基)吡啶-3-基}氧基)甲基]苯甲酸甲酯

[2111] 将4-[({6-[(3-溴-4-氰基-1-{{2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基}甲基}-1H-吡唑-5-基)氨基]吡啶-3-基}氧基)甲基]苯甲酸甲酯(320mg, 572μmol)、1,1-二氟-N-{2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基}甲磺酰胺(中间体C11, 269mg, 572μmol)、Pd(dppf)Cl₂(46.7mg, 57.2μmol)和Na₂CO₃(120mg, 1.14mmol)于80%1,4-二噁烷水溶液(5mL)中的混合物在微波辐射下加热至100℃,持续1h。将混合物浓缩,并将残留物通过反相柱色谱法纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(130mg, 20%)。LCMS(方法E):4.35min, m/z:823.2[M+H]⁺。

[2112] 步骤7:4-({[6-({4-氨基甲酰基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-{{2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基}甲基}-1H-吡唑-5-基}氨基)吡啶-3-基}氧基)甲基]苯甲酸甲酯

[2113] 将4-({[6-({4-氰基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-{{2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基}甲基}-1H-吡唑-5-基}氨基)吡啶-3-基}氧基)甲基]苯甲酸甲酯(120mg, 145μmol)和加法尔-帕金斯催化剂(12mg, 28.0μmol)于50%1,4-二噁烷水溶液(4mL)中的混合物在100℃下在N₂下加热。在16h之后,将混合物倒入水(20mL)中,并用EtOAc(3x 20mL)萃取。将合并的有机层干燥(Na₂SO₄),并浓缩,以得到呈黄色固体的标题化合物(110mg, 91%)。LCMS(方法E):6.25min, m/z:840.9[M+H]⁺。

[2114] 步骤8:4-({[6-({4-氨基甲酰基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-{{2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基}甲基}-1H-吡唑-5-基}氨基)吡啶-3-基}氧基)甲基]苯甲酸

[2115] 将4-({[6-({4-氨基甲酰基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-{{2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基}甲基}-1H-吡唑-5-基}氨基)吡啶-3-基}氧基)甲基)苯甲酸甲酯(130mg, 154 μ mol)和KOH(25.9mg, 462 μ mol)于33% MeOH水溶液(6mL)中的混合物在60℃下在N₂下加热。在16h之后,将混合物倒入水中(20mL)并用水EtOAc(2x 20mL)洗涤。将水相调节至pH=1,并用EtOAc(3x 20mL)萃取。将合并的有机萃取物干燥(Na₂SO₄),并浓缩。将残留物通过反相柱色谱法纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(40.0mg, 31%)。LCMS(方法E):5.49min, m/z:827.0[M+H]⁺。

[2116] 步骤9:3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-5-({5-[(4-{{(2S)-1-[(2S,4R)-4-羟基-2-({[4-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)苯基]甲基}氨基甲酰基)吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基}氨基甲酰基)苯基)甲氧基]吡啶-2-基}氨基)-1-{{2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基}甲基}-1H-吡唑-4-甲酰胺

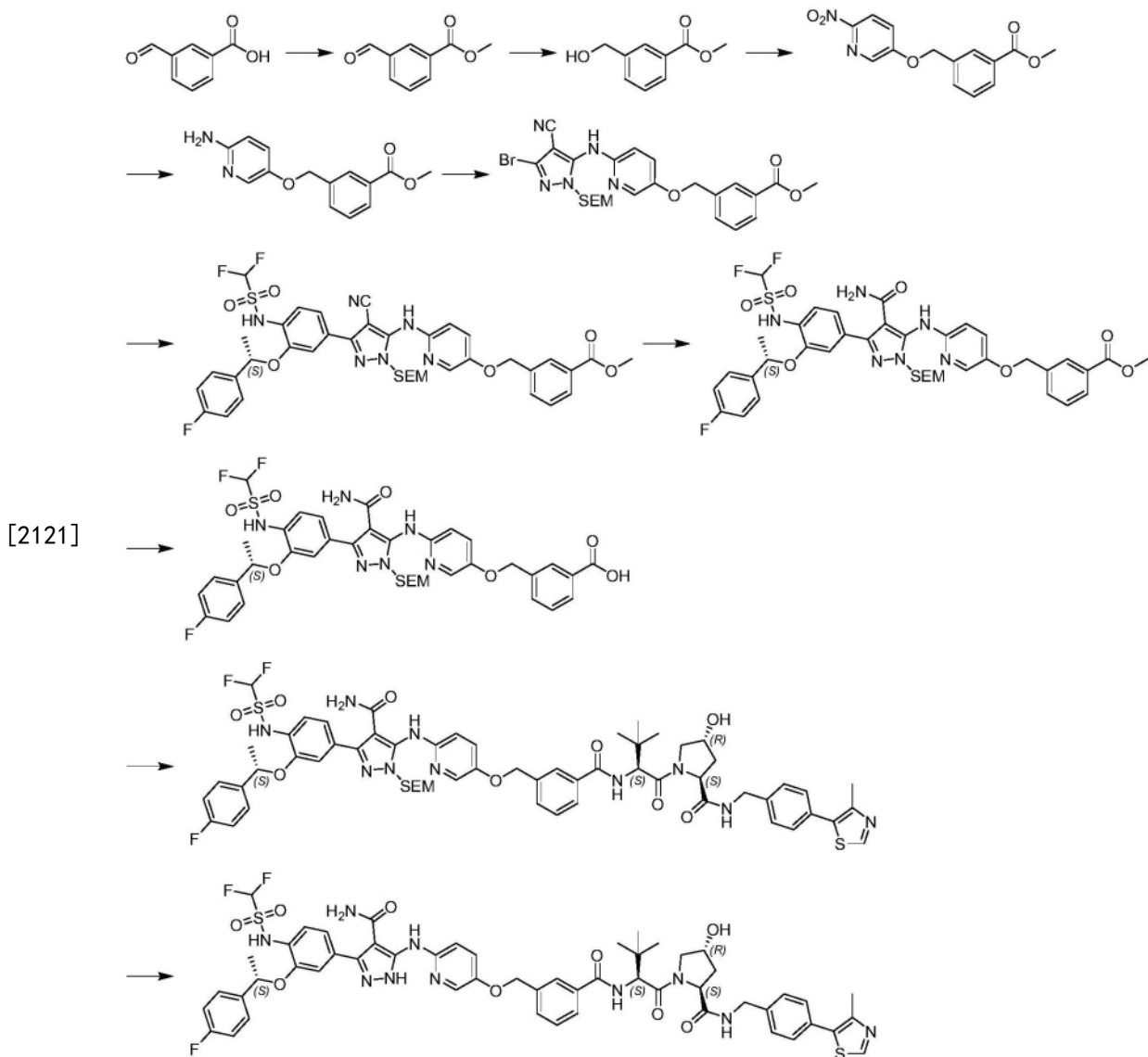
[2117] 将4-({[6-({4-氨基甲酰基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-{{2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基}甲基}-1H-吡唑-5-基}氨基)吡啶-3-基}氧基)甲基)苯甲酸(50mg, 60.4 μ mol)、(2S,4R)-1-[(2S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-{{[4-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺(中间体2, 28.5mg, 66.4 μ mol)、HATU(45.5mg, 120 μ mol)和Et₃N(24.3mg, 241 μ mol)于DMF(5mL)中的混合物在RT下搅拌。在16h之后,将混合物倒入水(100mL)中,并用EtOAc(2x 30mL)萃取。将合并的有机物用盐水(2x 50mL)洗涤,并浓缩。将残留物通过反相柱色谱法纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(27.0mg, 29%)。LCMS(方法E):5.66min, 620.3[M+2H]²⁺。

[2118] 步骤10:3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-5-({5-[(4-{{(2S)-1-[(2S,4R)-4-羟基-2-({[4-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)苯基]甲基}氨基甲酰基)吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基}氨基甲酰基)苯基)甲氧基]吡啶-2-基}氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[2119] 将3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-5-({5-[(4-{{(2S)-1-[(2S,4R)-4-羟基-2-({[4-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)苯基]甲基}氨基甲酰基)吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基}氨基甲酰基)苯基)甲氧基]吡啶-2-基}氨基)-1-{{2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基}甲基}-1H-吡唑-4-甲酰胺(27mg, 21.7 μ mol)于1:40TFA:DCM(4.1mL)中的溶液在RT下搅拌1h。将反应混合物调节至pH=8,倒入水中并用EtOAc(2x 20mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄),并浓缩。将残留物通过反相柱色谱法纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(4.75mg, 20%)。LCMS(方法E):2.21min, m/z 1109.3[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆):12.49(s, 1H), 9.45(s, 1H), 8.98(s, 1H), 8.60(t, J=6.1Hz, 1H), 8.03(d, J=9.1Hz, 1H), 7.98(d, J=3.1Hz, 1H), 7.89(d, J=7.9Hz, 2H), 7.53(d, J=8.1Hz, 2H), 7.49(dt, J=9.9, 5.1Hz, 3H), 7.44-7.33(m, 5H), 7.12(t, J=8.7Hz, 2H), 6.85(dd, J=8.2, 2.1Hz, 1H), 6.81(s, 1H), 6.29(t, J=54.8Hz, 1H), 5.62(q, J=6.5Hz, 1H), 5.18(s, 2H), 4.77(d, J=9.0Hz, 1H), 4.42(ddd, J=25.2, 12.8, 5.9Hz, 3H), 4.24(dd, J=15.9, 5.5Hz, 1H), 3.73(s, 2H), 2.44(s, 3H), 1.48(d, J=6.4Hz, 3H), 1.03(s, 9H)。

[2120] 化合物1031:3-(4-(二氟甲基磺酰胺)-3-((S)-1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-5-((5-((3-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噁唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基甲酰基)苄基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-1H-吡

唑-4-甲酰胺



[2122] 步骤1:4-甲酰基苯甲酸甲酯

[2123] 将4-甲酰基苯甲酸 (5g, 33.3mmol)、DMAP (2.02g, 16.6mmol) DIC (7.71mL, 49.9mmol) 和MeOH (2.66g, 83.2mmol) 于DCM (33.3mL) 中的混合物在RT下搅拌过夜。将混合物用EtOAc稀释, 用盐水洗涤, 并在减压下浓缩。将残留物通过柱色谱法纯化, 以得到呈无色固体的标题产物 (4.80g, 88%)。LCMS (方法A): 2.89, m/z: 165.1 [M+H]⁺。

[2124] 步骤2:3-(羟甲基)苯甲酸甲酯

[1215] 在0℃下向3-甲酰基苯甲酸甲酯(4.3g, 26.1mmol)于meOH(20mL)中的溶液中分批添加NaBH₄(1.97g, 52.2mmol)。将反应在0℃搅拌下3h, 然后添加水(50mL)并将混合物用EtOAc(100mL x 3)萃取。将合并的有机物干燥(Na₂SO₄), 并浓缩。将残留物通过Prep-TLC(PE/EA=2/1, v/v)纯化, 以得到呈黄色液体的标题产物(4.20g, 97%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 7.94(d, J=0.4Hz, 1H), 7.82(d, J=0.8Hz, 1H), 7.58(d, J=0.8Hz, 1H), 7.47(dd, J=0.8Hz, 1H), 5.36(t, J=5.6Hz, 1H), 4.56(d, J=5.6Hz, 2H), 3.86(s, 3H)。

[2126] 步骤3:4- {[(6-硝基吡啶-3-基)氧基]甲基}苯甲酸甲酯

[2127] 在0℃下向4-(羟甲基)苯甲酸甲酯(6.6g, 39.7mmol)于THF(5mL)中的溶液中分批

添加NaH(3.16g,79.4mmol)。在搅拌15min之后,添加5-氟-2-硝基吡啶(5.64g,39.7mmol)并将反应在RT下搅拌过夜。将混合物倒入水(100mL)中,浓缩,并用EtOAc(3x 70mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤(100mL),并浓缩。将残留物通过柱色谱法(PE/EA=100/1,v/v)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(5.00g,33%)。LCMS(方法E):3.64min,m/z:289.1[M+H]⁺。

[2128] 步骤4:4-[[(6-氨基吡啶-3-基) 氧基] 甲基] 苯甲酸甲酯

[2129] 将4-[[(6-硝基吡啶-3-基) 氧基] 甲基] 苯甲酸甲酯(1.95g,6.76mmol)和Zn粉(2.20g,33.8mmol)于MeOH(21mL)和饱和NH₄Cl水溶液(7mL)中的混合物在60℃下搅拌1h。将混合物倒入水(100mL)中,浓缩,并用EtOAc(3x 70mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤(100mL),并浓缩。将残留物通过柱色谱法(PE/EA=5/1,v/v)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(2.30g,>100%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):8.00(s,1H),7.90(d,J=7.6Hz,1H),7.70(dd,J=1.1Hz,2H),7.54(dd,J=7.8Hz,2H),7.19-7.17(m,1H),6.41(d,J=0.9Hz,1H),5.49(bs,2H),5.08(s,2H),3.86(s,3H)。

[2130] 步骤5:4-[[(6-[[(3-溴-4-氰基-1-[[2-(三甲基甲硅烷基) 乙氧基] 甲基] -1H-吡唑-5-基) 氨基] 吡啶-3-基) 氧基] 甲基] 苯甲酸甲酯

[2131] 将4-[[(6-氨基吡啶-3-基) 氧基] 甲基] 苯甲酸甲酯(630mg,2.43mmol)、3,5-二溴-1-[[2-(三甲基甲硅烷基) 乙氧基] 甲基] -1H-吡唑-4-甲腈(中间体B1',1.38g,3.64mmol)、Xantphos(281mg,486μmol)、t-BuOK(545mg,4.86mmol)和Pd₂(dba)₃(222mg,243μmol)于1,4-二噁烷(30mL)中的混合物在100℃下在N₂下搅拌过夜。将混合物倒入水(100mL)中,浓缩,并用EtOAc(3x 70mL)萃取。将合并的有机物用盐水(100mL)洗涤,并浓缩。将残留物通过柱色谱法(PE/EA=5/1,v/v)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(250mg,18%)。LCMS(方法A):3.71min,m/z:558.1和560.1[M+H]⁺。

[2132] 步骤6:3-([6-([4-氰基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基) 乙氧基] 苯基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基) 乙氧基] 甲基] -1H-吡唑-5-基) 氨基] 吡啶-3-基) 氧基] 甲基] 苯甲酸甲酯

[2133] 将3-([6-[[(3-溴-4-氰基-1-[[2-(三甲基甲硅烷基) 乙氧基] 甲基] -1H-吡唑-5-基) 氨基] 吡啶-3-基) 氧基] 甲基] 苯甲酸甲酯(369mg,660μmol)、1,1-二氟-N-{2-[(1S)-1-(4-氟苯基) 乙氧基]-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) 苯基} 甲磺酰胺(中间体C11,311mg,660μmol)、Pd(dppf)Cl₂(53.8mg,66.0μmol)和Na₂CO₃(209mg,1.98mmol)于1,4-二噁烷(20mL)和水(5mL)中的混合物在100℃下在N₂下搅拌10h。将混合物浓缩,并倒入水中(20mL),然后用EtOAc(20mL)洗涤。将水相调节至pH=1,并用EtOAc(3x 20mL)萃取。将合并的有机物浓缩,以得到呈棕色固体的标题产物(220mg,40%)。LCMS(方法E):3.67min,m/z:824.2[M+H]⁺。

[2134] 步骤7:3-([6-([4-氨基甲酰基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基) 乙氧基] 苯基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基) 乙氧基] 甲基] -1H-吡唑-5-基) 氨基] 吡啶-3-基) 氧基] 甲基] 苯甲酸甲酯

[2135] 向3-([6-([4-氰基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基) 乙氧基] 苯基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基) 乙氧基] 甲基] -1H-吡唑-5-基) 氨基] 吡啶-3-基) 氧基] 甲基] 苯甲酸甲酯(170mg,206μmol)于1,4-二噁烷(12mL)和H₂O(4mL)中的溶液中添加加法尔-帕金斯催化剂(88.0mg,206μmol),并将反应在N₂下在100℃下搅拌过夜。将混合物用H₂O(50mL)

稀释并用EtOAc (100mL x 3) 萃取。将合并的有机层干燥 (Na₂SO₄) 并浓缩。将残留物通过柱色谱法 (DCM/MeOH=20/1, v/v) 纯化, 以得到呈黄色固体的标题产物 (100mg, 57%)。LCMS (方法E): 4.18min, m/z: 841.3 [M+H]⁺。

[2136] 步骤8: 3-([6-({4-氨基甲酰基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑-5-基}氨基)吡啶-3-基]氧基]甲基)苯甲酸

[2137] 将3-([6-({4-氨基甲酰基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑-5-基}氨基)吡啶-3-基]氧基]甲基)苯甲酸甲酯 (20mg, 23.7μmol) 和KOH (3.98mg, 71.1μmol) 于H₂O (10mL) 和MeOH (20mL) 中的混合物在60℃下在N₂下搅拌过夜。将混合物倒入水中 (20mL) 并用EtOAc (2x 20mL) 洗涤。将水相调节至pH=1, 并用EtOAc (3x 20mL) 萃取。将合并的有机物干燥 (Na₂SO₄), 并浓缩, 以得到呈黄色固体的标题产物 (5.00mg, 26%)。LCMS (方法E): 4.08min, m/z: 827.2 [M+H]⁺。

[2138] 步骤9: 3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-5-({5-[(3-[(2S)-1-[(2S, 4R)-4-羟基-2-({[4-(4-甲基-1, 3-噻唑-5-基)苯基]甲基}氨基甲酰基)吡咯烷-1-基]-3, 3-二甲基-1-氧代丁-2-基]氨基甲酰基)苯基)甲氧基]吡啶-2-基}氨基)-1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑-4-甲酰胺

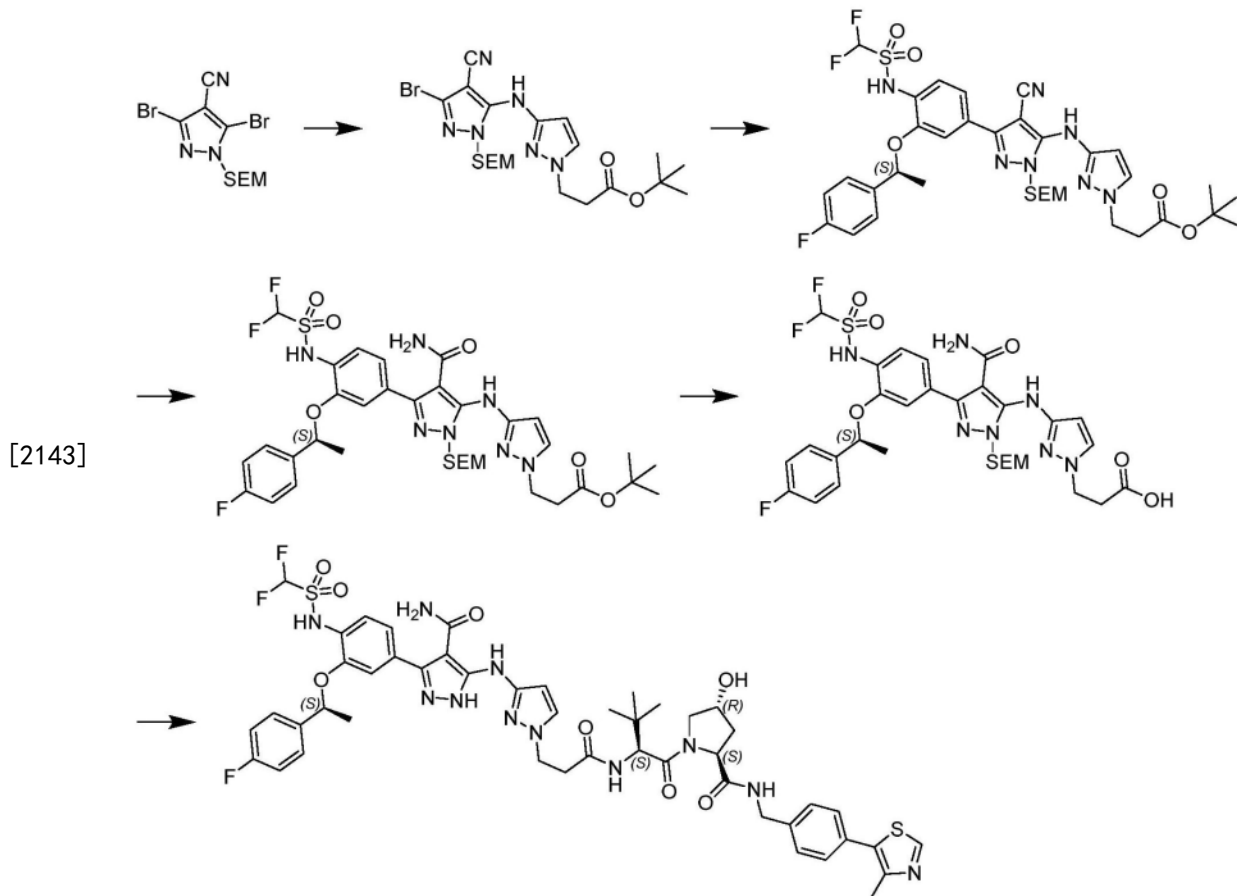
[2139] 将3-([6-({4-氨基甲酰基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑-5-基}氨基)吡啶-3-基]氧基]甲基)苯甲酸 (330mg, 399μmol)、(2S, 4R)-1-[(2S)-2-氨基-3, 3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-{{[4-(4-甲基-1, 3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺 (中间体2, 171mg, 399μmol)、HATU (303mg, 798μmol) 和Et₃N (160mg, 1.59mmol) 于DMF (5mL) 中的混合物在RT下搅拌过夜。将混合物倒入水 (50mL) 中, 并用EtOAc (2x 30mL) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤 (2x 50mL), 并浓缩。将残留物通过RP-柱纯化, 以得到呈黄色固体的标题化合物 (220mg, 29%)。LCMS: 3.46min, m/z: 620.4 [M+2H]²⁺。

[2140] 步骤10: 3-(4-(二氟甲基磺酰胺)-3-((S)-1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-5-((5-((3-(((S)-1-((2S, 4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3, 3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基甲酰基)苄基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[2141] 将3-{4-乙磺酰胺基-3-[(1R)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基}-5-({5-[(2-[(2R)-1-[(2R, 4S)-4-羟基-2-({[4-(4-甲基-1, 3-噻唑-5-基)苯基]甲基}氨基甲酰基)吡咯烷-1-基]-3, 3-二甲基-1-氧代丁-2-基]氨基甲酰基}乙基)氨基甲酰基]吡啶-2-基}氨基)-1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑-4-甲酰胺 (30mg, 25.3μmol) 于DCM (10mL) 和TFA (1mL) 中的溶液在RT下搅拌10min。用饱和Na₂CO₃水溶液将反应混合物调节至pH=8, 然后混合物倒入水 (30mL) 中并用EtOAc (30mL x 2) 萃取。将合并的有机相 (Na₂SO₄) 干燥并浓缩。将残留物通过Prep-TLC (DCM/MeOH=20/1, v/v) 纯化, 以得到呈黄色固体的标题化合物 (4.00mg, 15%)。LCMS (方法E): 2.35min, m/z: 555.3 [M+2H]²⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): 9.78 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.12-7.78 (m, 4H), 7.69 (d, J=7.6Hz, 2H), 7.52 (s, 3H), 7.46-7.40 (m, 2H), 7.34 (s, 5H), 7.09-6.91 (m, 5H), 6.78 (d, J=6.9Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.48-5.26 (m,

4H), 5.05 (s, 2H), 4.81-4.67 (m, 3H), 4.55 (s, 3H), 4.32 (d, J=17.6Hz, 2H), 4.12 (d, J=10.6Hz, 1H), 3.69 (d, J=11.3Hz, 2H), 3.41 (s, 3H), 2.96 (d, J=7.1Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.65-1.60 (m, 3H), 1.03 (s, 9H)。

[2142] 化合物1032: 3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-5-{[1-(2-{[(2S)-1-[(2S,4R)-4-羟基-2-({[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}氨基甲酰基)吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基]氨基甲酰基}乙基)-1H-吡唑-3-基]氨基}-1H-吡唑-4-甲酰胺



[2144] 步骤1: 3-{3-[3-(3-溴-4-氰基-1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑-5-基)氨基]-1H-吡唑-1-基}丙酸叔丁酯

[2145] 将3,5-二溴-1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑-4-甲腈(中间体B1', 500mg, 1.31mmol)、3-(3-氨基-1H-吡唑-1-基)丙酸叔丁酯(中间体K1, 331mg, 1.57mmol)、Pd(OAc)₂ (29.4mg, 131μmol)、Cs₂CO₃ (957mg, 2.94mmol)和xantphos (151mg, 262μmol)于1,4-二噁烷中的混合物在110℃下在N₂加热过夜。一旦冷却,将混合物用EtOAc (50mL)稀释并经硅藻土过滤。将滤液在真空中浓缩,并将残留物通过快速色谱法(0-50% EtOAc:庚烷)纯化,以得到呈黄色油的标题产物(493mg, 74%)。LCMS(方法G): 2.83min, m/z: 510.8和512.8[M+H]⁺。

[2146] 步骤2: 3-[3-({4-氰基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑-5-基)氨基]-1H-吡唑-1-基]丙酸叔丁酯

[2147] 向3-{3-[3-(3-溴-4-氰基-1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑-5-基)

氨基]-1H-吡唑-1-基]丙酸叔丁酯(490mg, 0.9579mmol)于1,4-二噁烷:H₂O(4:1)(10mL)中的溶液中添加1,1-二氟-N-[2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]甲磺酰胺(中间体C11, 494mg, 1.05mmol)、Na₂CO₃(202mg, 1.91mmol)和Pd(dppf)Cl₂(78.1mg, 95.7μmol),并将反应在100℃下在N₂气氛下加热18h。一旦冷却,将混合物浓缩,并将残留物在EtOAc(25mL)与水(25mL)之间分配。将相分离,并将水相用EtOAc(2x 25mL)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,干燥(MgSO₄),并浓缩。将残留物通过快速色谱法(0-50% EtOAc:庚烷)纯化,以得到呈棕色油的标题产物(546mg, 49%)。LCMS(方法G):3.14min, m/z:774.2[M-H]⁻。

[2148] 步骤3:3-[3-({4-氨基甲酰基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-5-基}氨基)-1H-吡唑-1-基]丙酸叔丁酯

[2149] 将3-[3-({4-氰基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-5-基}氨基)-1H-吡唑-1-基]丙酸叔丁酯(360mg, 464μmol)和加法尔-帕金斯催化剂(19.8mg, 46.3μmol)于EtOH:H₂O(4:1, 20mL)中的混合物在80℃下加热过夜。将混合物在真空中浓缩,并在EtOAc与H₂O之间分配。将各层分离,并将水相用EtOAc萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,干燥(MgSO₄),并在真空中浓缩。将残留物通过快速色谱法(0-5% MeOH:DCM)纯化,以得到呈黄色玻璃的标题产物(256mg, 70%)。LCMS(方法G):2.97min, m/z:794.8[M+H]⁺。

[2150] 步骤4:3-[3-({4-氨基甲酰基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1H-吡唑-5-基}氨基)-1H-吡唑-1-基]丙酸

[2151] 将3-[3-({4-氨基甲酰基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-5-基}氨基)-1H-吡唑-1-基]丙酸叔丁酯(255mg, 321μmol)于HCO₂H(6.4mL)中的溶液在RT下搅拌1h。将反应浓缩,并将残留物通过HPLC纯化,然后使用SCX筒除盐,以得到呈灰白色固体的标题产物(140mg, 72%)。LCMS:rt 1.86min, m/z 606.0[M-H]⁻。

[2152] 步骤5:3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-5-{[1-(2-[(2S)-1-[(2S,4R)-4-羟基-2-({4-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)苯基]甲基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基]氨基甲酰基}乙基]-1H-吡唑-3-基}氨基]-1H-吡唑-4-甲酰胺

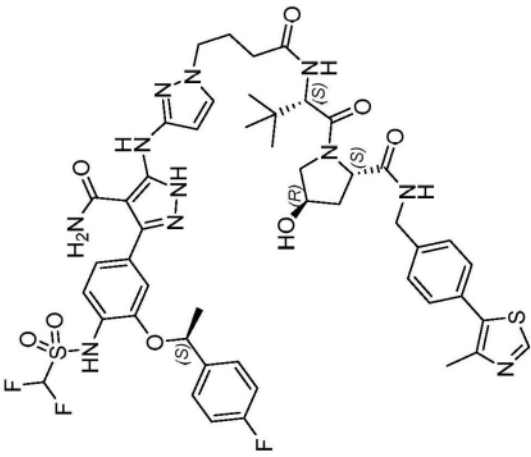
[2153] 向3-[3-({4-氨基甲酰基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1H-吡唑-5-基}氨基)-1H-吡唑-1-基]丙酸(130mg, 0.2139mmol)于无水DMF(1.0mL)中的溶液中依次添加DIPEA(111μL, 641μmol)、HATU(105mg, 278μmol)和(2S,4R)-1-[(2S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-{{4-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(中间体2, 109mg, 235μmol)。将反应在RT下在N₂下搅拌过夜,然后将溶剂蒸发。将残留物通过prep-HPLC纯化,以得到灰白色固体(53.3mg, 25%)。LCMS(方法G):2.05min, m/z:1019.6[M-H]⁻。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆):12.53(s, 1H), 12.34(s, 1H), 10.50(s, 1H), 8.96(s, 1H), 8.56(t, J=6.0Hz, 1H), 8.08(d, J=9.3Hz, 1H), 7.65-7.46(m, 3H), 7.45-7.33(m, 6H), 7.23-7.06(m, 5H), 7.02(t, J=52.5Hz, 1H), 5.61(s, 1H), 5.14(d, J=3.5Hz, 1H), 4.55(d, J=9.3Hz, 1H), 4.41(dt, J=16.1, 8.7Hz, 3H), 4.22(dd, J=16.0,

5.6Hz, 3H), 3.66 (s, 2H), 2.64 (s, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.11-1.98 (m, 1H), 1.97-1.83 (m, 1H), 1.57 (d, J=6.2Hz, 3H), 0.87 (d, J=19.4Hz, 9H)。[未观察到2个活性质子]。

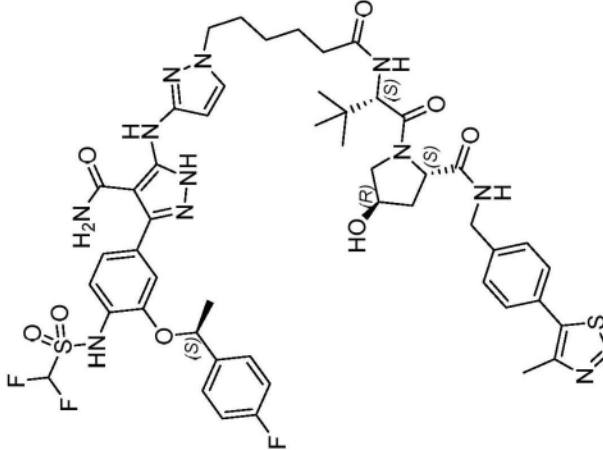
[2154] 除非另有说明,以下实例根据上述针对化合物1032的类似程序,在步骤1中利用所指示的中间体K来合成。

[2155]

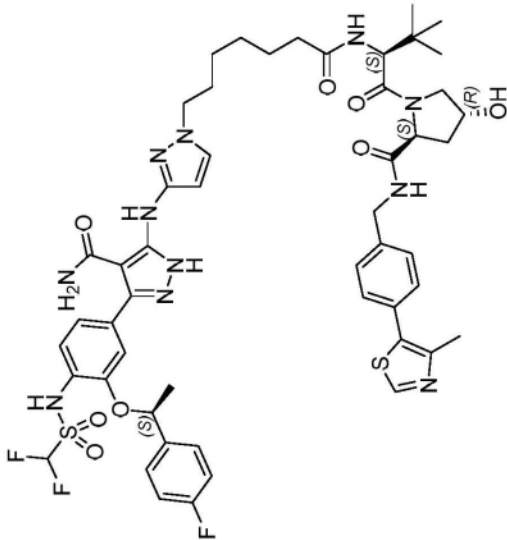
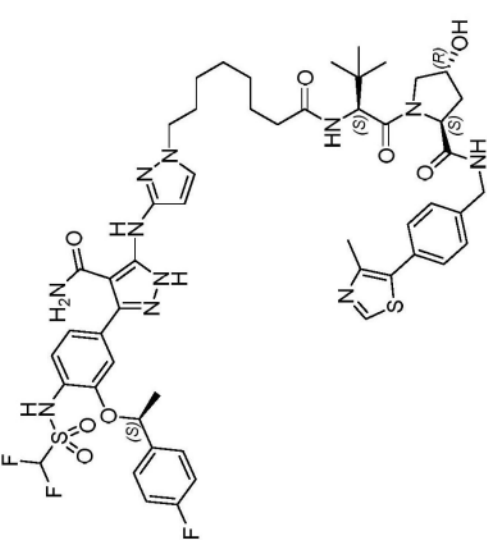
表 32: 化合物 1033 至 1035、1040、1042

化合物编号	结构	化合物名称和分析数据
化合物 1033		3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-5-{[1-(3-{[(2S)-1-[(2S,4R)-4-羟基-2-({[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]氨基甲酰基}吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基]氨基甲酰基}-1H-吡唑-3-基]氨基}-1H-吡唑-4-甲酰胺]来自 中间体 K2 。 LCMS(方法 H): 2.12 min, m/z: 1033.1 [M-H] ⁺ 。 ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): 12.53 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.57 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.6, 5.6 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.46-7.33 (m, 5H), 7.23-7.13 (m, 2H), 7.13-7.05 (m, 2H), 6.93 (t, J = 52.6 Hz, 1H), 5.62 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.49-4.37 (m, 2H), 4.35 (s, 1H), 4.21 (dd, J = 15.8, 5.4 Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.67 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.31-2.09 (m, 2H), 2.09-1.83 (m, 4H), 1.57 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.95 (s, 9H)。[未观察到 3 个质子]。

[2157]

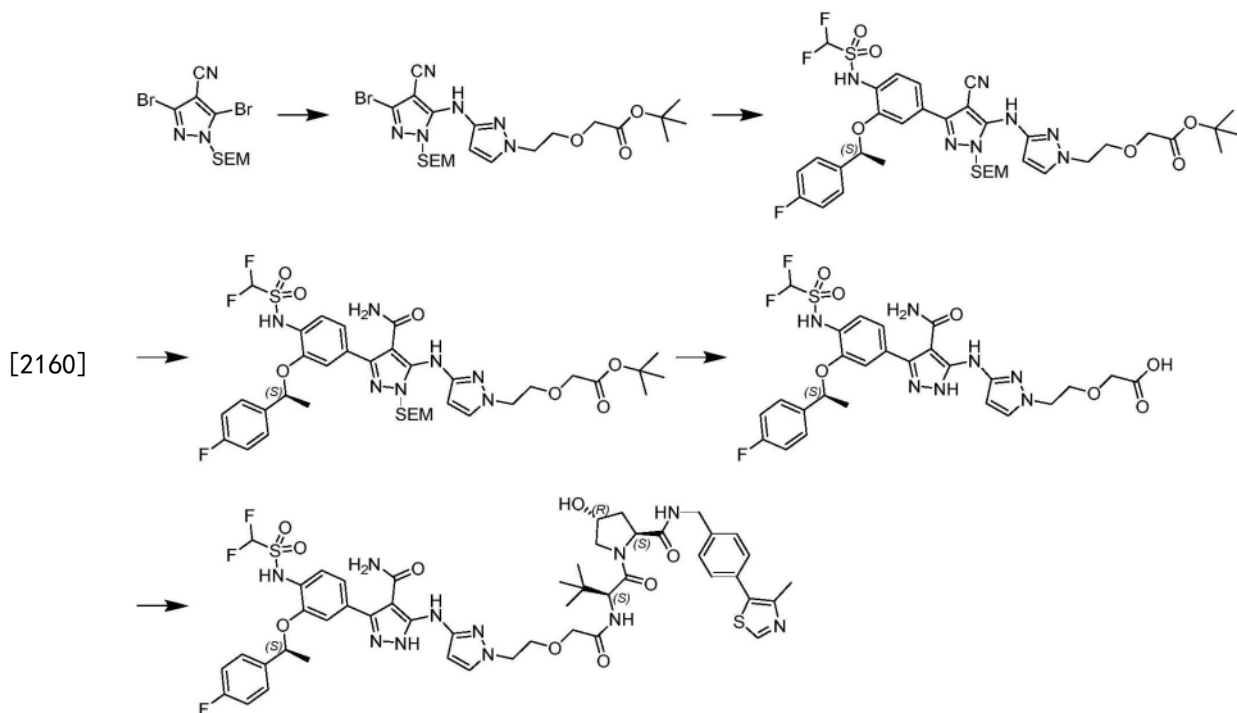
化合物 1035		3-[4-(二氟甲磺酰氨基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-5-[1-(5-{[1-(2S)-1-[(2S,4R)-4-羟基-2-({[4-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)苯基]氨基甲酰基}吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基]氨基甲酰基}戊基)-1H-吡唑-3-基]氨基]-1H-吡唑-4-甲酰胺 来自中间体 K4。 LCMS (方法 H): rt 2.19 min, m/z: 1061.1 [M-H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 10.49 (s, 1H), 8.97 (d, J = 0.4 Hz, 1H), 8.56 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.62-7.49 (m, 4H), 7.46-7.32 (m, 5H), 7.17 (t, J = 8.9 Hz, 3H), 7.13-7.04 (m, 2H), 6.92 (t, J = 52.7 Hz, 1H), 5.68-5.56 (m, 1H), 5.12 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.50-4.37 (m, 2H), 4.35 (s, 1H), 4.21 (dd, J = 15.8, 5.4 Hz, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.17 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.31-1.97 (m, 4H), 1.90 (ddd, J = 12.8, 8.7, 4.5 Hz, 1H), 1.82-1.67 (m, 2H), 1.57 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.55-1.45 (m, 2H), 1.37 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 1.27-1.14 (m, 2H), 0.93 (s, 9H)。
----------	---	--

[2158]

化合物 1040 	3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-5-{[1-(6-{[(2S)-1-[(2S,4R)-4-羟基-2-({[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]氨基甲酰基)吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基]氨基甲酰基}-1H-吡唑-3-基]氨基}-1H-吡唑-4-甲酰胺]来自中间体 K5。 LCMS (方法 H): 2.22 min, m/z 1076.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): 10.50 (s, 1H), 8.98 (d, <i>J</i> = 0.4 Hz, 1H), 8.56 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 7.57 (dd, <i>J</i> = 8.7, 5.5 Hz, 3H), 7.46-7.32 (m, 5H), 7.17 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.13-7.04 (m, 2H), 7.01 (t, <i>J</i> = 52.6 Hz, 1H), 5.62 (q, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 5.12 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 1H), 4.54 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 4.50-4.37 (m, 2H), 4.34 (s, 1H), 4.21 (dd, <i>J</i> = 15.9, 5.4 Hz, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.30-2.18 (m, 1H), 2.11 (dt, <i>J</i> = 14.3, 7.0 Hz, 1H), 2.01 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 1.95-1.83 (m, 1H), 1.73 (s, 2H), 1.57 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H), 1.48 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 1.24 (s, 4H), 0.93 (s, 9H)。
化合物 1042 	3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-5-{[1-(7-{[(2S)-1-[(2S,4R)-4-羟基-2-({[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]氨基甲酰基)吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基]氨基甲酰基}-1H-吡唑-3-基]氨基}-1H-吡唑-4-甲酰胺]来自中间体 K6。 LCMS (方法 H): 2.28 min, m/z 1091.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): 10.50 (s, 1H), 8.97 (d, <i>J</i> = 0.3 Hz, 1H), 8.97 (d, <i>J</i> = 0.4 Hz, 1H), 8.56 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 8.97 (d, <i>J</i> = 0.4 Hz, 1H), 8.56 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 7.59-7.54 (m, 3H), 7.43-7.36 (m, 5H), 7.17 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.14-7.05 (m, 2H), 6.99 (t, <i>J</i> = 50.8 Hz, 1H), 5.62 (q, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 5.11 (d, <i>J</i> = 3.4 Hz, 1H), 4.53 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 4.47-4.39 (m, 2H), 4.34 (s, 1H), 4.22 (dd, <i>J</i> = 5.0, 15.8 Hz, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.27-2.20 (m, 1H), 2.16-1.99 (m, 2H), 1.99-1.85 (m, 1H), 1.73 (s, 2H), 1.56 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H), 1.50-1.39 (m, 2H), 1.26-1.14 (m, 6H), 0.93 (s, 9H)。

[2159] 化合物1036:3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-5-({[1-[2-({[(2S)-1-[(2S,4R)-4-羟基-2-({[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]氨基甲酰基)氨基甲酰基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基]氨基甲酰基}-1H-吡唑-3-基]氨基}-1H-吡唑-4-甲酰胺]来自**中间体 K5**。

甲酰基)吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基]氨基甲酰基}甲氧基)乙基]-1H-吡唑-3-基}氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺



[2161] 步骤1: 2-{2-[3-[(3-溴-4-氰基-1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑-5-基)氨基]-1H-吡唑-1-基]乙氧基}乙酸叔丁酯

[2162] 向3,5-二溴-1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑-4-甲腈(中间体B1', 500mg, 1.31mmol)、2-[2-(3-氨基-1H-吡唑-1-基)乙氧基]乙酸叔丁酯(中间体L1, 347mg, 1.44mmol)、 Cs_2CO_3 (957mg, 2.94mmol)和xantphos (151mg, 262 μmol)于1,4-二噁烷(10mL)中的混合物添加 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (29.4mg, 131 μmol),并将反应在110℃下在 N_2 下加热过夜。一旦冷却,将混合物用EtOAc (50mL)稀释并经硅藻土过滤。将滤液在真空中浓缩,并将残留物通过快速色谱法(0-50% EtOAc:庚烷)纯化,以得到呈黄色油的标题产物(385mg, 54%)。LCMS(方法G): 2.79min, m/z : 540.8和542.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[2163] 步骤2: 2-{2-[3-[(4-氰基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑-5-基)氨基]-1H-吡唑-1-基]乙氧基}乙酸叔丁酯

[2164] 将2-(2-[3-[(3-溴-4-氰基-1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑-5-基)氨基]-1H-吡唑-1-基]乙氧基)乙酸叔丁酯(385mg, 0.71mmol)、1,1-二氟-N-{2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基}甲磺酰胺(中间体C11, 368mg, 781 μmol)、 Na_2CO_3 (150mg, 1.42mmol)和 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (57.9mg, 71.0 μmol)于1,4-二噁烷:H₂O (4:1, 10mL)中的混合物在100℃下加热过夜。一旦冷却,将混合物在EtOAc (50mL)与H₂O (50mL)之间分配。将各层分离,并将水性级分用EtOAc (2x 50mL)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,干燥(MgSO_4),并浓缩。将残留物通过快速色谱法(0-50% EtOAc:庚烷)纯化,以得到呈黄色油的标题化合物(133mg, 23%)。LCMS(方法G): 3.08min, m/z : 806.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[2165] 步骤3: 2-{2-[3-[(4-氨基甲酰基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基

基)乙氧基]苯基]-1-{{2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基}甲基}-1H-吡唑-5-基}氨基)-1H-吡唑-1-基]乙氧基}乙酸叔丁酯

[2166] 将2-{{2-[3-({4-氰基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-{{2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基}甲基}-1H-吡唑-5-基}氨基)-1H-吡唑-1-基]乙氧基}乙酸叔丁酯(130mg, 0.16mmol)和加法尔-帕金斯催化剂(6.91mg, 16.1 μ mol)于EtOH:H₂O(4:1, 10mL)中的混合物加热回流过夜。将混合物浓缩,并将残留物在EtOAc与H₂O之间分配。将相分离,并将有机相干燥(MgSO₄),并浓缩。将残留物通过快速色谱法(0-5% MeOH:DCM)纯化,以得到呈黄色油的标题产物(82.9mg, 63%)。LCMS(方法G):2.92min, m/z:824.8[M+H]⁺。

[2167] 步骤4:2-{{2-[3-({4-氨基甲酰基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1H-吡唑-5-基}氨基)-1H-吡唑-1-基]乙氧基}乙酸

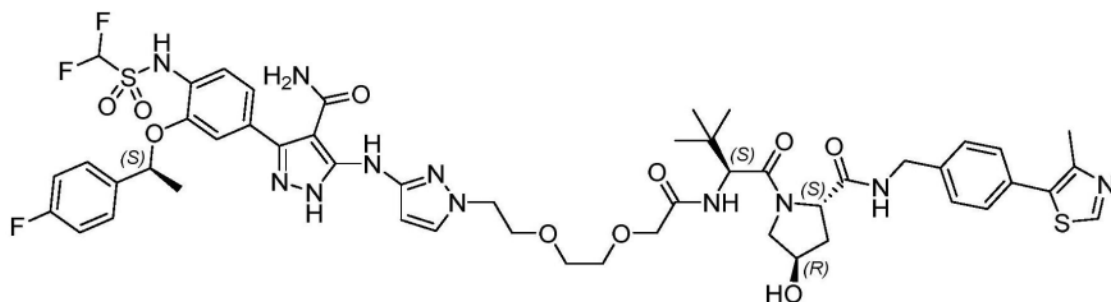
[2168] 将2-{{2-[3-({4-氨基甲酰基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-{{2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基}甲基}-1H-吡唑-5-基}氨基)-1H-吡唑-1-基]乙氧基}乙酸叔丁酯(80mg, 97.1 μ mol)于HCO₂H(485 μ L)中的溶液在RT下搅拌14h。将混合物浓缩,并将残留甲酸通过冻干去除,以得到呈橙色玻璃的标题产物(48.5mg, 78%)。LCMS(方法G):1.82min, m/z:636.0[M-H]⁻。

[2169] 步骤5:3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-5-({1-[2-({[(2S)-1-[(2S,4R)-4-羟基-2-({[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}氨基甲酰基)吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基]氨基甲酰基}甲氧基)乙基]-1H-吡唑-3-基}氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[2170] 将2-{{2-[3-({4-氨基甲酰基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1H-吡唑-5-基}氨基)-1H-吡唑-1-基]乙氧基}乙酸(45mg, 70.6 μ mol)、(2S, 4R)-1-[(2S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-{{[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(中间体2, 36.2mg, 77.6 μ mol)、HATU(34.8mg, 91.7 μ mol)和DIPEA(36.6 μ L, 211 μ mol)于DMF(1mL)中的混合物在RT下搅拌过夜。将混合物浓缩,并将残留物通过prep-HPLC纯化,以得到呈灰白色固体标题产物(17.5mg, 24%)。LCMS(方法H):rt 2.09min, m/z 1051.2[M+H]⁺。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) 10.50(s, 1H), 8.96(s, 1H), 8.60(t, J=6.1Hz, 1H), 7.57(dd, J=8.7, 5.5Hz, 3H), 7.40(s, 4H), 7.17(t, J=8.9Hz, 3H), 7.08(d, J=8.3Hz, 2H), 6.93(t, J=52.2Hz, 1H), 5.62(q, J=6.8Hz, 1H), 5.15(d, J=3.5Hz, 1H), 4.54(d, J=9.5Hz, 1H), 4.42(dt, J=16.1, 7.8Hz, 3H), 4.25(dd, J=15.9, 5.5Hz, 2H), 4.21-4.09(m, 2H), 3.94(s, 2H), 3.84(s, 2H), 3.68-3.59(m, 2H), 2.43(s, 3H), 2.03(d, J=8.5Hz, 1H), 1.97-1.84(m, 1H), 1.57(d, J=6.3Hz, 3H), 0.92(s, 9H)。[未观察到5个质子]

[2171] 化合物1037:3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-5-[(1-{2-[2-({[(2S)-1-[(2S,4R)-4-羟基-2-({[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}氨基甲酰基)吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基]氨基甲酰基}甲氧基)乙氧基]乙基]-1H-吡唑-3-基}氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

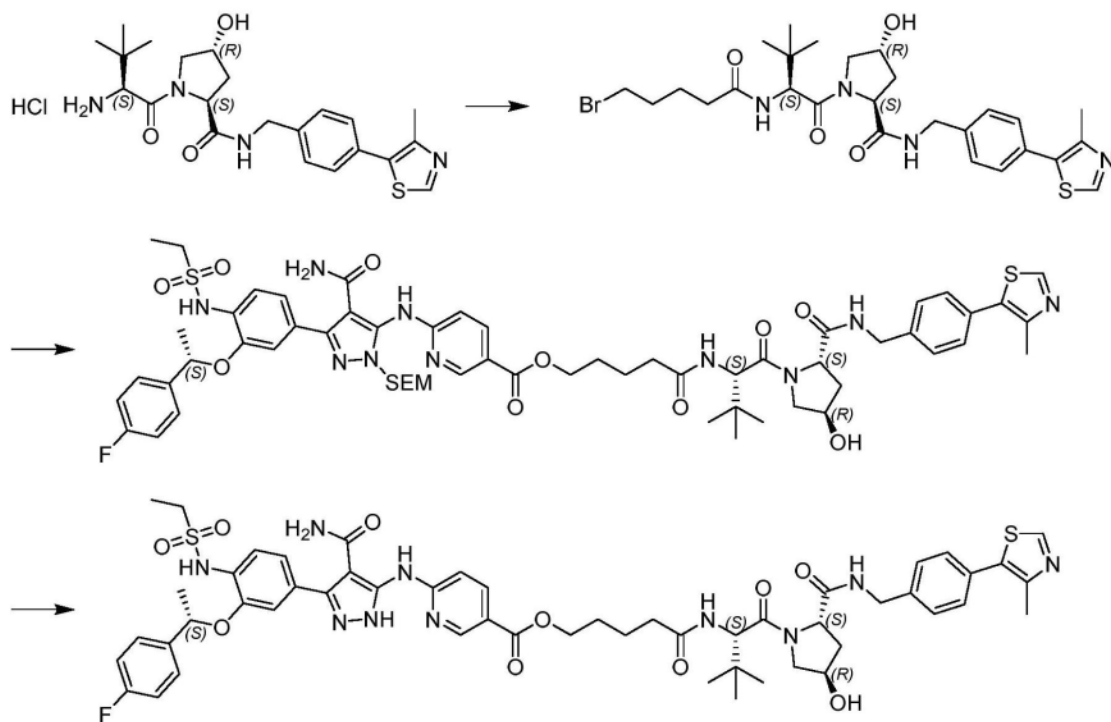
[2172]



[2173] 在步骤1利用中间体L2,以与化合物1036的方式类似的方式制备标题化合物。获得呈灰白色固体的标题化合物(17.5mg,11%)。LCMS(方法H):2.11min,m/z 547.8[M+2H]²⁺。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆):10.50(s,1H),8.95(s,1H),8.60(t,J=5.9Hz,1H),7.59-7.54(m,3H),7.43-7.34(m,5H),7.17(t,J=8.9Hz,2H),7.11-7.07(m,2H),7.02(t,J=52.6Hz,1H),5.62(q,J=6.2Hz,1H),5.16(d,J=3.5Hz,1H),4.58(d,J=9.6Hz,1H),4.48-4.21(m,4H),4.15(s,2H),3.95(s,2H),3.78(s,2H),3.70-3.50(m,6H),2.42(s,3H),2.10-2.02(m,1H),1.94-1.86(m,1H),1.57(d,J=6.2Hz,3H),0.95(s,9H)。

[2174] 化合物1039:6-[(4-氨基甲酰基-3-{4-乙磺酰胺基-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基}-1H-吡唑-5-基)氨基]吡啶-3-甲酸4-[[[(2S)-1-[(2S,4R)-4-羟基-2-({[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}氨基甲酰基)吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基]氨基甲酰基]丁酯

[2175]



[2176] 步骤1:(2S,4R)-1-[(2S)-2-(5-溴戊酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺

[2177] 将(2S,4R)-1-[(2S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺(中间体2,100mg,232μmol)、5-溴戊酸(46.1mg,255μmol)、Et₃N(70.4mg,696μmol)、HATU(105mg,278μmol)的混合物在25℃下在N₂下搅拌16h。将混合物通过硅藻土过滤并将滤饼用MeOH洗涤。将滤液在减压下浓缩,并将粗残留物

通过柱色谱法(PE:EtOAc,3:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(140mg,102%)。LCMS(方法A):3.81min;m/z:593.58[M+H]⁺。

[2178] 步骤2:6-[(4-氨基甲酰基-3-{4-乙磺酰胺基-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基}-1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑-5-基)氨基]吡啶-3-甲酸4-[(2S)-1-[(2S,4R)-4-羟基-2-({[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}氨基甲酰基)吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基]氨基甲酰基]丁酯

[2179] 将(2S,4R)-1-[(2S)-2-(5-溴戊酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-{[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺(50mg,84.2μmol)和6-[(4-氨基甲酰基-3-{4-乙磺酰胺基-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基}-1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑-5-基)氨基]吡啶-3-甲酸(58.8mg,84.2μmol)、Cs₂CO₃(82.7mg,252μmol)于DMF(3mL)中的混合物在25℃下搅拌16h。将混合物通过硅藻土过滤并将滤饼用MeOH洗涤。将滤液在减压下浓缩,并将粗残留物通过Prep-TLC(DCM:MeOH,20:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(120mg,117%)。LCMS(方法A2):3.88min;m/z:606.2[M+H]⁺。

[2180] 步骤3:6-[(4-氨基甲酰基-3-{4-乙磺酰胺基-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基}-1H-吡唑-5-基)氨基]吡啶-3-甲酸4-[(2S)-1-[(2S,4R)-4-羟基-2-({[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}氨基甲酰基)吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基]氨基甲酰基]丁酯

[2181] 向4-[(2S)-1-[(2S,4R)-6-[(4-氨基甲酰基-3-{4-乙磺酰胺基-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基}-1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑-5-基)氨基]吡啶-3-甲酸4-羟基-2-({[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}氨基甲酰基)吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基]氨基甲酰基]丁酯(100mg,82.5μmol)于二噁烷(3mL)中的溶液中添加HCl于二噁烷中的溶液(4M,0.5mL),并将混合物在25℃下搅拌20min。将反应混合物通过硅藻土过滤,并将滤饼用MeOH洗涤。将滤液在减压下浓缩,并将粗残留物通过硅胶柱色谱法(DCM:MeOH,10:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(4mg,5%)。LCMS(方法A):3.49min;m/z:541.2[M+2H]²⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):9.97(s,1H),8.97(s,1H),8.73(s,1H),8.56(s,1H),8.17(d,J=9.0Hz,1H),7.92(d,J=9.4Hz,1H),7.65-7.55(m,2H),7.40(q,J=8.7,8.0Hz,4H),7.21-7.06(m,4H),5.63(d,J=6.7Hz,1H),4.55(d,J=9.3Hz,1H),4.42(d,J=10.5Hz,2H),4.35(s,1H),4.22(d,J=20.0Hz,3H),3.66(s,2H),3.09(d,J=7.5Hz,2H),2.44(s,3H),2.34(d,J=8.4Hz,1H),2.22(s,1H),2.02(d,J=9.1Hz,2H),1.95-1.84(m,1H),1.67(s,2H),1.59(d,J=6.3Hz,3H),1.25-1.22(m,3H),0.94(s,9H)。

[2182] 除非另有说明,以下实例根据上述针对化合物1039的类似程序,在步骤1中利用所指示的酸来合成。

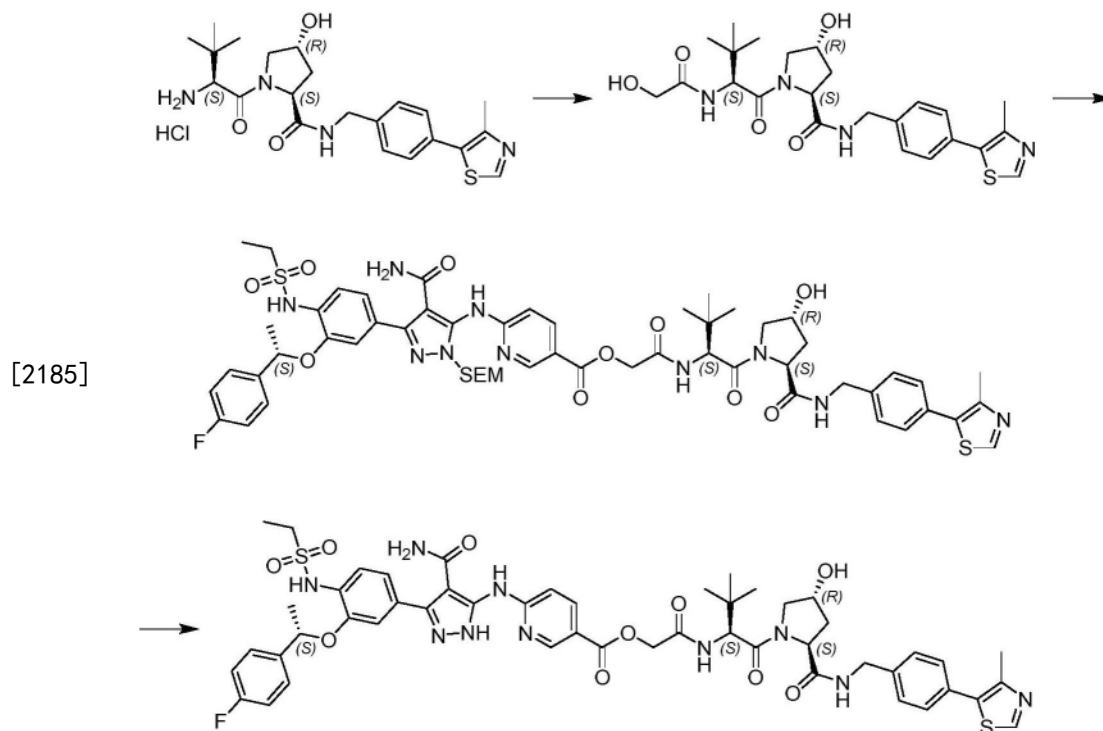
[2183]

表 33: 化合物 1057 和 1058

化合物编号	结构	化合物名称和分析数据	酸 SM
化合物 1057		6-[(4-氨基甲酰基-3-{4-乙磺酰胺基-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-5-基)氨基]吡啶-3-甲酸 5-[(2S)-1-[(2S,4R)-4-羟基-2-([4-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)苯基]甲基)氨基甲酰基]戊酯基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基]氨基甲酰基}戊酯 LCMS(方法 A2): 2.12 min, m/z: 548.3 [M+2H] ²⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 13.98 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.55 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 8.09-7.95 (m, 2H), 7.92-7.80 (m, 3H), 7.63 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 7.54 (s, 2H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 4H), 7.38 (s, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.14 (s, 2H), 5.68 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 4.53 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 4.42 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 4.34 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H), 4.27-4.18 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.11 (q, <i>J</i> = 8.0, 7.6 Hz, 5H), 2.43 (s, 4H), 2.35-2.24 (m, 2H), 2.16 (d, <i>J</i> = 12.1 Hz, 2H), 2.02 (s, 2H), 1.89 (s, 2H), 1.76 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 1.65 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 4H), 1.62-1.50 (m, 3H), 1.40 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 3H), 1.28 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H), 0.91 (s, 9H)。	6-溴己酸
化合物 1058		6-[(4-氨基甲酰基-3-{4-乙磺酰胺基-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-5-基)氨基]吡啶-3-甲酸 6-[(2S)-1-[(2S,4R)-4-羟基-2-([4-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)苯基]甲基)氨基甲酰基]己酯基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基]氨基甲酰基}己酯 LCMS(方法 A2): 2.19 min, m/z: 555.3 [M+2H] ²⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 9.94 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.75 (d, <i>J</i> = 10.1 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.04-7.79 (m, 2H), 7.61 (s, 3H), 7.49-7.40 (m, 4H), 7.39 (s, 2H), 7.20 (s, 2H), 7.16 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.10 (s, 1H), 5.64 (s, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.35 (s, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 3.17-3.06 (m, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.31-2.23 (m, 1H), 2.14 (s, 1H), 2.02 (s, 1H), 1.91 (s, 1H), 1.69 (s, 2H), 1.60 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H), 1.52 (s, 2H), 1.39 (s, 1H), 1.25 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 0.93 (s, 9H)。	7-溴庚酸

[2184] 化合物1041: {[(2S) - 1 - [(2S, 4R) - 6 - [(4-氨基甲酰基-3-{4-乙磺酰胺基-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-5-基)氨基]吡啶-3-甲酸4-羟基-2-([4-(4-

甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}氨基甲酰基)吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基]氨基甲酰基}甲酯



[2186] 步骤1: (2S,4R)-4-羟基-1-[(2S)-2-(2-羟基乙酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基]-N-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺

[2187] 将2-羟乙酸(35.3mg,0.46mmol)、Et₃N(186mg,1.85mmol)、HATU(211mg,0.56mmol)和(2S,4R)-1-[(2S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺(中间体2,200mg,0.46mmol)于MeCN(4mL)中的混合物在RT下搅拌4h。将反应浓缩,并将残留物通过prep-TLC(DCM/MeOH)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(120mg,53%)。LCMS(方法A):2.94min;m/z:490.5[M+H]⁺。

[2188] 步骤2:6-[(4-氨基甲酰基-3-{4-乙磺酰胺基-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基}-1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑-5-基)氨基]吡啶-3-甲酸[(2S)-1-[(2S,4R)-4-羟基-2-({[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}氨基甲酰基)吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基]氨基甲酰基}甲酯

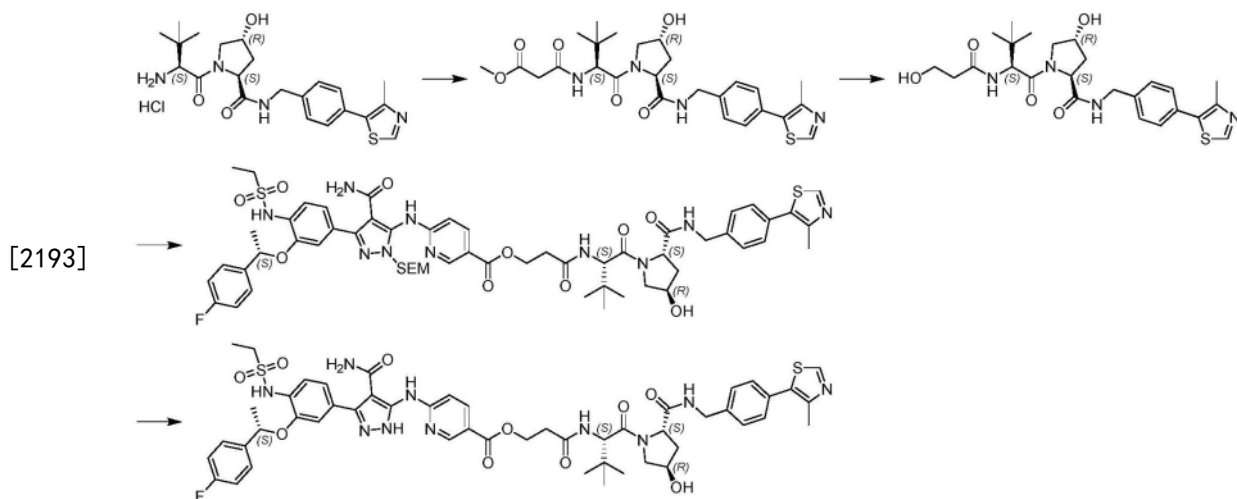
[2189] 将(2S,4R)-4-羟基-1-[(2S)-2-(2-羟基乙酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基]-N-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺(120mg,0.25mmol)、Et₃N(99.1mg,0.982mmol)和HATU(111mg,0.29mmol)于MeCN(4mL)中的混合物在RT下搅拌5min,然后添加6-[(4-氨基甲酰基-3-{4-乙磺酰胺基-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基}-1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑-5-基)氨基]吡啶-3-甲酸(171mg,0.25mmol)。将混合物在RT下搅拌3h,然后浓缩。将残留物通过prep-TLC纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(180mg,62%)。LCMS(方法A):3.66min;m/z:585.4[M+H]⁺。

[2190] 步骤3: [(2S)-1-[(2S,4R)-6-[(4-氨基甲酰基-3-{4-乙磺酰胺基-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基}-1H-吡唑-5-基)氨基]吡啶-3-甲酸4-羟基-2-({[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}氨基甲酰基)吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基]氨基甲

酰基} 甲酯

[2191] 将{[(2S)-1-[(2S,4R)-6-[(4-氨基甲酰基-3-{4-乙磺酰胺基-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1H-吡唑-5-基)氨基]吡啶-3-甲酸4-羟基-2-({[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}氨基甲酰基)吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基]氨基甲酰基} 甲酯(100mg, 0.09mmol)于甲酸(2mL)中的混合物在RT下搅拌2h。将混合物浓缩,并将残留物用饱和 Na_2CO_3 水溶液中和至pH为7-8。将沉淀物通过过滤收集,并通过RP-柱纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(30mg, 20%)。LCMS(方法A): 3.21min; m/z : 520.3 $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$ 。 ^1H NMR(400MHz, $\text{MeOD}-d_4$): 9.08(s, 1H), 8.90(s, 1H), 8.32(s, 1H), 7.63(d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.58-7.50(m, 4H), 7.48-7.40(m, 2H), 7.21-7.17(m, 2H), 7.14(s, 3H), 5.65(q, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 4.77(d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 4.70-4.63(m, 2H), 4.60-4.56(m, 1H), 4.41(d, $J=15.5\text{Hz}$, 1H), 3.96(d, $J=10.7\text{Hz}$, 1H), 3.91-3.85(m, 1H), 3.24(d, $J=7.3\text{Hz}$, 3H), 2.51(s, 3H), 2.30(dd, $J=13.1, 7.6\text{Hz}$, 1H), 2.17(dt, $J=8.2, 4.2\text{Hz}$, 1H), 1.77(d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.44(t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H), 1.13(s, 9H)。

[2192] 化合物1044: {[(2S)-1-[(2S,4R)-6-[(4-氨基甲酰基-3-{4-乙磺酰胺基-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1H-吡唑-5-基)氨基]吡啶-3-甲酸4-羟基-2-({[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}氨基甲酰基)吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基]氨基甲酰基} 甲酯



[2194] 步骤1: 甲基2-{[(2S)-1-[(2S,4R)-4-羟基-2-({[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}氨基甲酰基)吡咯烷-1-

[2195] 将3-甲氧基-3-氧代丙酸(98.7mg, 0.84mmol)、 Et_3N (280mg, 2.78mmol)、HATU(344mg, 0.91mmol)和(2S,4R)-1-[(2S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-{[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺(中间体2, 300mg, 0.70mmol)于MeCN(10mL)中的溶液在RT下搅拌4h。将混合物浓缩,并将残留物通过prep-TLC纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(140mg 36%)。LCMS(方法A): 2.53min, m/z 531.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[2196] 步骤2: (2S,4R)-4-羟基-1-[(2S)-2-(3-羟基丙酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基]-N-{[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺

[2197] 向2-{[(2S)-1-[(2S,4R)-4-羟基-2-({[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}氨基甲酰基)吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基]氨基甲酰基} 乙酸甲酯(100mg,

0.19mmol)于THF(10mL)中的溶液中添加LiAlH₄(21.4mg,0.57mmol),并将混合物在RT下搅拌3h。将反应用水和10% NaOH水溶液猝灭,然后过滤,并浓缩。将残留物通过prep-TLC(DCM/MeOH=20/1)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(33mg,35%)。LCMS(方法A):2.45min;m/z:501.2[M+H]⁺。

[2198] 步骤3:2- {[(2S)-1-[(2S,4R)-6-[(4-氨基甲酰基-3-{4-乙磺酰胺基-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基}-1-{2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基}甲基]-1H-吡唑-5-基)氨基]吡啶-3-甲酸4-羟基-2-([4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基}氨基甲酰基}乙酯

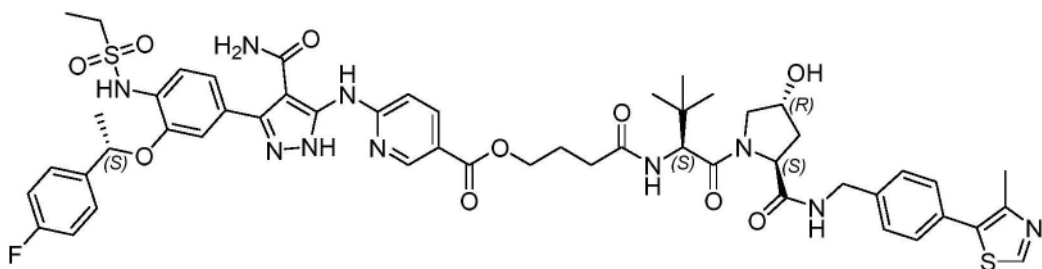
[2199] 向6-[(4-氨基甲酰基-3-{4-乙磺酰胺基-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基}-1-{2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基}甲基]-1H-吡唑-5-基)氨基]吡啶-3-甲酸(45.8mg,0.07mmol)、Et₃N(26.5mg,0.26mmol)和HATU(29.9mg,0.07877mmol)于MeCN(4mL)中的混合物添加(2S,4R)-4-羟基-1-[(2S)-2-(3-羟基丙酰胺)-3,3-二甲基丁酰基]-N-{[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺(33mg,0.06565mmol),并将混合物在RT下搅拌3h。将混合物浓缩,并将残留物通过prep-TLC(DCM:MeOH,20:1)纯化,以得到呈棕色固体的标题化合物(15mg,19%)。LCMS(方法A):3.66min;m/z:583.8[M+H]⁺。

[2200] 步骤4: {[(2S)-1-[(2S,4R)-6-[(4-氨基甲酰基-3-{4-乙磺酰胺基-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基}-1H-吡唑-5-基)氨基]吡啶-3-甲酸4-羟基-2-([4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基}氨基甲酰基}甲酯

[2201] 将 {[(2S)-1-[(2S,4R)-6-[(4-氨基甲酰基-3-{4-乙磺酰胺基-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基}-1-{2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基}甲基]-1H-吡唑-5-基)氨基]吡啶-3-甲酸4-羟基-2-([4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基}氨基甲酰基}甲酯(15mg,0.01282mmol)于甲酸(2mL)中的混合物在RT下搅拌2h。将混合物在减压下浓缩,并用饱和Na₂CO₃水溶液将残留物中和至pH为7-8。将沉淀物通过过滤收集,并通过prep-TLC(DCM:MeOH,25:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(2mg,13%)。LCMS(方法A):3.17min;m/z:527.3[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,MeOD-d₄):8.90(s,1H),8.84(s,1H),8.76(d,J=9.1Hz,1H),8.19(d,J=8.2Hz,1H),8.02(d,J=8.3Hz,1H),7.61-7.54(m,1H),7.47(s,3H),7.34(d,J=7.8Hz,3H),7.13-7.01(m,4H),5.55(dd,J=12.0,5.5Hz,1H),5.34(dd,J=5.4,4.2Hz,1H),4.70(d,J=13.3Hz,1H),4.57(s,3H),4.47(d,J=15.3Hz,3H),4.35-4.28(m,2H),3.91(d,J=11.2Hz,1H),3.80(dd,J=10.9,3.9Hz,1H),3.19-3.14(m,2H),2.78-2.71(m,2H),2.44(s,3H),2.19(t,J=7.6Hz,2H),2.03(t,J=5.9Hz,3H),1.69(d,J=6.4Hz,3H),1.63-1.57(m,2H),1.04(s,7H),0.89(d,J=7.1Hz,3H)。

[2202] 化合物1043:3- {[(2S)-1-[(2S,4R)-6-[(4-氨基甲酰基-3-{4-乙磺酰胺基-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基}-1H-吡唑-5-基)氨基]吡啶-3-甲酸4-羟基-2-([4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基}氨基甲酰基}丙酯

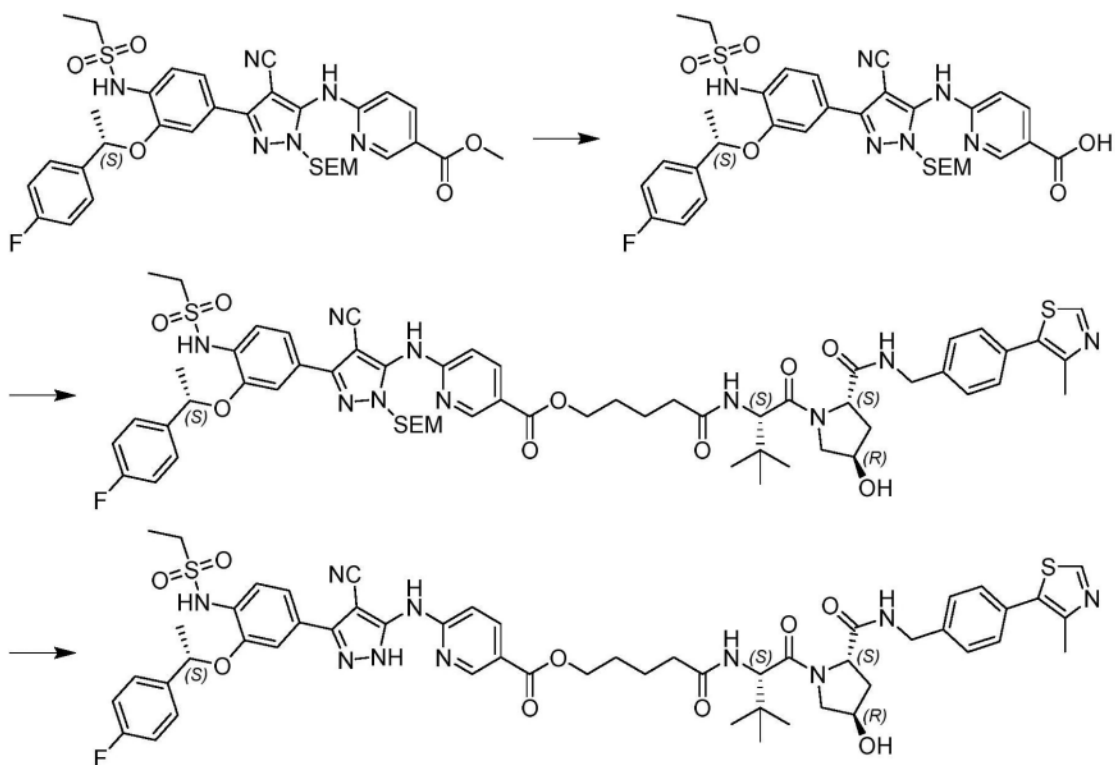
[2203]



[2204] 在步骤1利用4-甲氧基-4-氧代丁酸,以与化合物1044的方式类似的方式制备标题化合物。获得呈黄色固体的标题化合物(4.0mg,30%)。LCMS(方法A):4.30min; m/z :534.2 $[M+2H]^{2+}$ 。 1H NMR(400MHz,MeOD- d_4):8.98(s,1H),8.84(s,1H),8.23(dd, $J=8.8,2.3$ Hz,1H),8.07(s,1H),7.58(s,1H),7.51-7.43(m,4H),7.42-7.36(m,2H),7.09(ddd, $J=16.9,8.3,5.0$ Hz,5H),5.57(q, $J=6.4$ Hz,1H),5.34(dd, $J=5.3,4.1$ Hz,1H),4.66-4.55(m,3H),4.51(d, $J=6.8$ Hz,2H),4.38-4.29(m,3H),3.92(d, $J=11.0$ Hz,1H),3.80(dd, $J=11.0,4.0$ Hz,1H),3.18(s,3H),2.46(s,4H),2.19(t, $J=7.6$ Hz,2H),2.14-1.98(m,5H),1.70(d, $J=6.3$ Hz,3H),1.60(t, $J=7.3$ Hz,1H),1.40-1.36(m,4H),1.03(s,7H)。

[2205] 化合物1061:6-[4-氰基-3-{4-乙磺酰胺基-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基}-1H-吡唑-5-基]氨基吡啶-3-甲酸4-{[(2S)-1-[(2S,4R)-4-羟基-2-({[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}氨基甲酰基)吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基]氨基甲酰基}丁酯

[2206]



[2207] 步骤1:6-[4-氰基-3-{4-乙磺酰胺基-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基}-1H-吡唑-5-基]氨基吡啶-3-甲酸

[2208] 将6-[4-氰基-3-{4-乙磺酰胺基-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基}-1H-吡唑-5-基]氨基吡啶-3-甲酸甲酯(230mg,

0.33mmol)和NaOH(13.2mg,0.33mmol)于MeOH(10mL)中的混合物在50℃下搅拌4h。将混合物浓缩,并将残留物用水稀释,并用1M HCl中和。将水性混合物用EtOAc萃取,并将有机物经Na₂SO₄干燥,并浓缩,以得到呈白色固体的标题化合物(180mg,80%)。LCMS(方法A):4.25min,m/z:681.9[M+H]⁺。

[2209] 步骤2:6-[(4-氰基-3-{4-乙磺酰胺基-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基}-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-5-基)氨基]吡啶-3-甲酸4-[[2-[(2S,4R)-4-羟基-2-({[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}氨基甲酰基)吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基]氨基甲酰基]丁酯

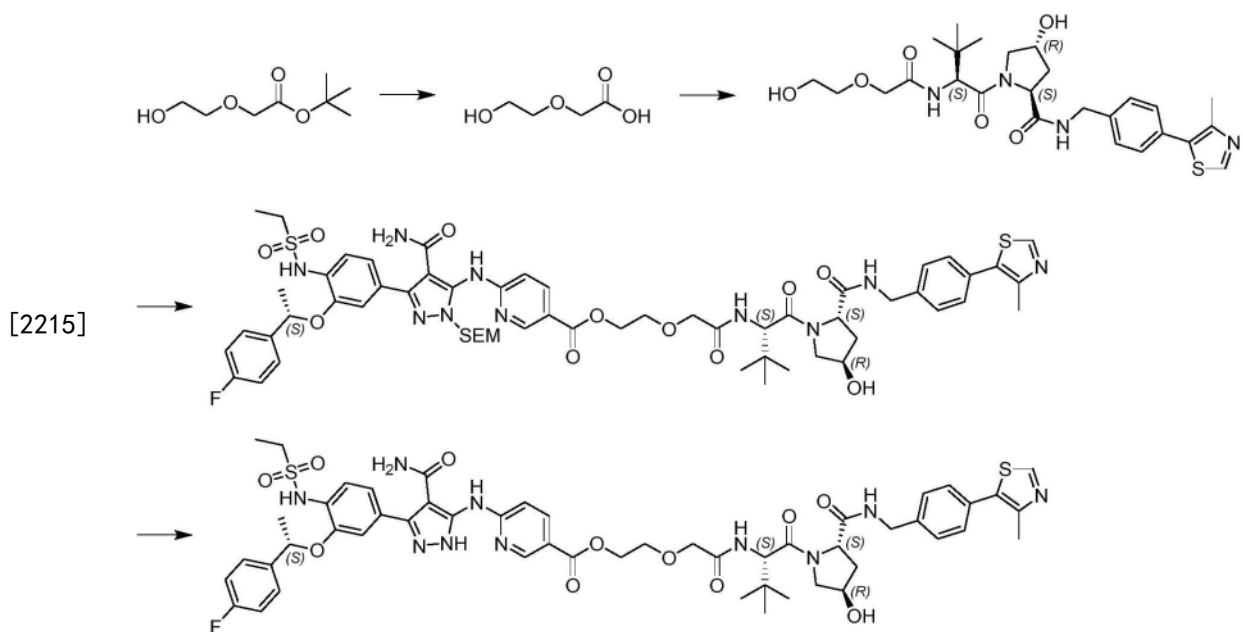
[2210] 将(2S,4R)-1-[(2S)-2-(5-溴戊酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺(156mg,262μmol)和6-[(4-氰基-3-{4-乙磺酰胺基-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基}-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-5-基)氨基]吡啶-3-甲酸(180mg,262μmol)和Cs₂CO₃(85.5mg,262μmol)于MeCN(3mL)中的混合物在25℃下搅拌16h。将混合物通过硅藻土过滤并将滤饼用MeOH洗涤。将滤液在减压下浓缩,并将粗残留物通过Prep-TLC(DCM:MeOH,20:1)纯化,以得到标题化合物(210mg,67%)。LCMS(方法A):4.25min,m/z:1096.0[M+H]⁺。

[2211] 步骤3:4-[[2-[(2S)-1-[(2S,4R)-6-[(4-氰基-3-{4-乙磺酰胺基-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基}-1H-吡唑-5-基)氨基]吡啶-3-甲酸4-羟基-2-({[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}氨基甲酰基)吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基]氨基甲酰基]丁酯

[2212] 将4-[[2-[(2S)-1-[(2S,4R)-6-[(4-氰基-3-{4-乙磺酰胺基-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基}-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-5-基)氨基]吡啶-3-甲酸4-羟基-2-({[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}氨基甲酰基)吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基]氨基甲酰基]丁酯(210mg,175μmol)于4M HCl/二噁烷(20mL)中的溶液在RT下搅拌20min。将反应浓缩,以得到呈黄色固体的标题化合物(10mg,5%)。LCMS(方法A):4.25min,m/z:1064.0[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):8.97(s,1H),8.72(s,1H),8.57(t,J=6.0Hz,1H),8.08(d,J=9.0Hz,1H),7.92(d,J=9.3Hz,1H),7.61(dd,J=8.6,5.6Hz,2H),7.40(dd,J=9.9,6.2Hz,6H),7.24-7.14(m,3H),5.60(d,J=6.6Hz,1H),5.14(s,1H),4.55(d,J=9.3Hz,1H),4.47-4.39(m,2H),4.35(d,J=7.8Hz,1H),4.29-4.17(m,3H),3.65(s,2H),3.09(t,J=7.5Hz,2H),2.44(s,3H),2.32(d,J=2.0Hz,1H),2.21(q,J=7.5Hz,1H),2.06-1.97(m,2H),1.90(d,J=4.7Hz,1H),1.67(s,2H),1.62(d,J=6.2Hz,3H),1.27(s,2H),1.23(s,3H),0.93(s,9H)。

[2213] 在本文所描述的体外测定中,化合物1061没有表现出与MLKL(K_d~2μM)的任何实质性结合。

[2214] 化合物1046:6-[(4-氨基甲酰基-3-{4-乙磺酰胺基-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基}-1H-吡唑-5-基)氨基]吡啶-3-甲酸2-[[2-[(2S)-1-[(2S,4R)-4-羟基-2-({[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}氨基甲酰基)吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基]氨基甲酰基]甲氧基]乙酯



[2216] 步骤1:2-(2-羟基乙氧基)乙酸

[2217] 向2-(2-羟基乙氧基)乙酸叔丁酯(400mg, 2.26mmol)于MeOH(5mL)中的搅拌溶液中添加1M NaOH(4mL), 并将反应在60℃下在N₂下搅拌2h。将混合物浓缩, 并用1M HCl中和。将混合物浓缩, 以得到呈无色油的标题化合物(270mg, 99%)。LCMS (方法A): 0.25min, m/z: 143.2 [M+Na]⁺。

[2218] 步骤2: (2S,4R)-4-羟基-1-[(2S)-2-[2-(2-羟基乙氧基)乙酰胺基]-3,3-二甲基丁酰基]-N-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺

[2219] 向2-(2-羟基乙氧基)乙酸(50mg, 416 μ mol)于DMF(3mL)中的搅拌溶液中添加(2S, 4R)-1-[(2S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-{[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(中间体2, 194mg, 416 μ mol)、HATU(205mg, 540 μ mol)和DIPEA(160mg, 1.24mmol),并将混合物在RT下在N₂下搅拌2h。将混合物用水稀释并用MeOH:DCM(1:15)萃取。将有机相用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,并浓缩。将残留物通过快速色谱法(MeOH:DCM, 1:15)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(750mg, 74%)。LCMS(方法A):2.97min, m/z:533.3[M+H]⁺。

[2220] 步骤3:2-([(2S)-1-[(2S,4R)-6-[(4-氨基甲酰基-3-{4-乙磺酰胺基-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基}-1-{2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑-5-基)氨基]吡啶-3-甲酸4-羟基-2-([4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基]氨基甲酰基)甲氧基)乙酯

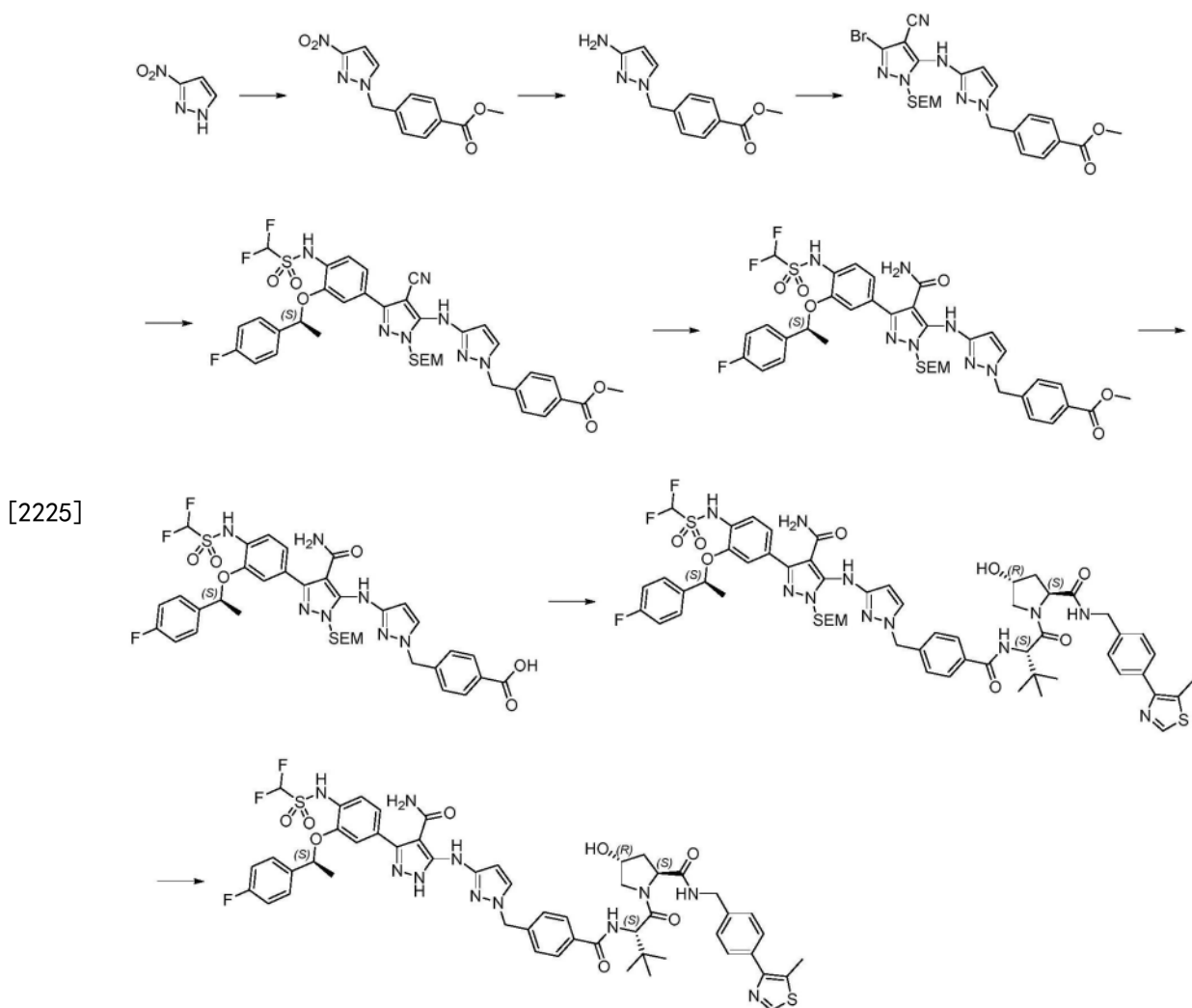
[2221] 向 (2S, 4R) -4-羟基-1-[(2S)-2-[2-(2-羟基乙氧基)乙酰胺基]-3,3-二甲基丁酰基]-N-{[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺 (150mg, 281 μ mol) 于 DCM (3mL) 中的搅拌溶液中添加 6-[(4-氨基甲酰基-3-{4-乙磺酰胺基-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基}-1-{2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基}甲基)-1H-吡唑-5-基)氨基]吡啶-3-甲酸 (196mg, 281 μ mol)、DCC (86.7mg, 421 μ mol) 和 DMAP (51.4mg, 421 μ mol), 并将混合物在 RT 下在 N₂ 下搅拌 2h。将混合物用水稀释并用 MeOH:DCM (1:10) 萃取。将有机相经 Na₂SO₄ 干燥并浓缩。将残留物通过 Prep-TLC (MeOH:DCM, 1:15) 纯化, 以得到呈黄色固体的标题化合物 (150mg,

44%)。LCMS(方法A):4.95min,m/z:608.2[M+2H]²⁺。

[2222] 步骤4:2-([[(2S)-1-[(2S,4R)-6-[(4-氨基甲酰基-3-{4-乙磺酰胺基-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基}-1H-吡唑-5-基)氨基]吡啶-3-甲酸4-羟基-2-([4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基]氨基甲酰基}甲氧基)乙酯

[2223] 将6-[(4-氨基甲酰基-3-{4-乙磺酰胺基-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基}-1-{2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基}甲基]-1H-吡唑-5-基)氨基]吡啶-3-甲酸2-([[(2S)-1-[(2S,4R)-4-羟基-2-([4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基]氨基甲酰基}甲氧基)乙酯(100mg,82.4μmol)于HC00H(3mL)中的溶液在RT下在N₂下搅拌2h。将混合物浓缩,并将残留物通过Prep-TLC(8% MeOH:DCM)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(20mg,22%)。LCMS(方法D):4.22min,m/z:1084.6[M+H]⁺。1H NMR(400MHz,DMSO-d₆):12.96(s,1H),9.93(s,1H),9.25(s,1H),8.95(s,1H),8.76(s,1H),8.58(s,1H),8.22(d,J=9.1Hz,1H),7.96(d,J=8.9Hz,1H),7.60(d,J=6.1Hz,2H),7.47(d,J=9.7Hz,2H),7.37(s,2H),7.20-7.08(m,6H),5.63(d,J=5.8Hz,1H),5.15(d,J=3.5Hz,1H),4.56(d,J=9.5Hz,1H),4.44(s,1H),4.36(d,J=6.2Hz,2H),4.27(d,J=5.4Hz,1H),4.05(s,1H),3.84(s,1H),3.67-3.59(m,2H),3.19-3.12(m,2H),3.09(d,J=7.3Hz,2H),2.41(s,2H),2.14-1.98(m,2H),1.91(td,J=13.1,11.0,5.3Hz,2H),1.60(d,J=6.2Hz,3H),1.41-1.29(m,3H),1.27(d,J=7.3Hz,3H),0.92(s,9H)。

[2224] 化合物1045:3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-5-([1-[(4-{[(2S)-1-[(2S,4R)-4-羟基-2-([4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基]氨基甲酰基}苯基)甲基]-1H-吡唑-3-基)氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺



[2226] 步骤1: 4-[(3-硝基-1H-吡唑-1-基)甲基]苯甲酸甲酯

[2227] 向3-硝基-1H-吡唑 (1.18g, 10.4mmol) 于DMF (15mL) 中的溶液中分批添加NaH (495mg, 12.4mmol)。将反应在RT下在N₂下搅拌30min, 然后冷却至0℃。然后添加4-(溴甲基)苯甲酸甲酯 (2.61g, 11.4mmol), 并将反应在0℃下搅拌1h。将混合物倒入中冰水并将沉淀物通过过滤收集并在真空中干燥, 以得到呈橙色固体的标题化合物 (1.91g, 70%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): 8.20 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.96 (dd, J=6.6, 1.9Hz, 2H), 7.42 (dd, J=8.1, 0.5Hz, 2H), 7.10 (d, J=2.5Hz, 1H), 5.58 (s, 2H), 3.85 (s, 3H)。

[2228] 步骤2: 4-[(3-氨基-1H-吡唑-1-基)甲基]苯甲酸甲酯

[2229] 向4-[(3-硝基-1H-吡唑-1-基)甲基]苯甲酸甲酯 (1.90g, 7.27mmol) 于EtOAc (35mL) 中的悬浮液中添加SnCl₂·2H₂O (8.19g, 36.3mmol), 并将反应加热回流1h。一旦冷却, 通过添加饱和Na₂CO₃水溶液将pH调节至8-9。将水性混合物用EtOAc (3x 50mL) 萃取, 并将合并的有机物用盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄), 并浓缩, 以得到呈黄色油的标题化合物 (1.62g, 96%)。LCMS (方法G): 0.89min, m/z 232.0 [M+H]⁺。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): 7.90 (dd, J=6.5, 1.8Hz, 2H), 7.47 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.27 (d, J=8.1Hz, 2H), 5.44 (d, J=2.3Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.62 (bs, 2H), 3.83 (s, 3H)。

[2230] 步骤3: 4-({3-[(3-溴-4-氰基-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-5-基)氨基]-1H-吡唑-1-基}甲基)苯甲酸甲酯

[2231] 将3,5-二溴-1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑-4-甲腈(中间体B1', 2.66g, 7.00mmol)、4-[(3-氨基-1H-吡唑-1-基)甲基]苯甲酸甲酯(1.62g, 7.00mmol)、 Cs_2CO_3 (3.42g, 10.5mmol)、Xantphos(810mg, 1.40mmol)和 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (157mg, 0.70mmol)于1,4-二噁烷(35mL)中的混合物在110℃下在 N_2 气氛下加热过夜。一旦冷却,将混合物用EtOAc(50mL)稀释并经硅藻土过滤。将滤液浓缩,并将残留物通过快速色谱法(0-50% EtOAc:庚烷)纯化,以得到呈黄色油的标题化合物(1.47g, 40%)。LCMS(方法G): 2.67min, m/z 531.0和533.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3): 8.02(d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.37(d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.30(dd, $J=8.1, 0.6\text{Hz}$, 2H), 6.13(d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 5.37(s, 2H), 5.29(s, 2H), 3.91(s, 3H), 3.63-3.58(m, 2H), 0.96-0.93(m, 2H), 0.01(s, 9H)。

[2232] 步骤4: 4-{[3-({4-氰基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑-5-基}氨基)-1H-吡唑-1-基]甲基}苯甲酸甲酯

[2233] 将4-({3-[3-溴-4-氰基-1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑-5-基}氨基)-1H-吡唑-1-基}甲基)苯甲酸甲酯(1.71g, 3.21mmol)、1,1-二氟-N-{2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基}甲磺酰胺(中间体C5, 1.66g, 3.53mmol)、 Na_2CO_3 (680mg, 6.42mmol)和 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (262mg, 0.32mmol)于80%二噁烷水溶液(32.0mL)中的混合物在100℃下加热过夜。一旦冷却,将混合物在EtOAc(50mL)与 H_2O (50mL)之间分配。将各层分离,并将水性级分用EtOAc(2x 50mL)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,经 MgSO_4 干燥,并浓缩。将残留物通过快速色谱法(0-50% EtOAc:庚烷)纯化,以得到呈黄色油的标题化合物(1.36g, 53%)。LCMS(方法G): 2.99min, 796.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[2234] 步骤5: 4-{[3-({4-氨基甲酰基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑-5-基}氨基)-1H-吡唑-1-基]甲基}苯甲酸甲酯

[2235] 将4-{[3-({4-氰基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑-5-基}氨基)-1H-吡唑-1-基]甲基}苯甲酸甲酯(1.76g, 1.69mmol)和加法尔-帕金斯催化剂(72.4mg, 0.17mmol)于80% EtOH水溶液(20mL)中的混合物在80℃下加热过夜。将混合物浓缩,并在EtOAc与 H_2O 之间分配。将各层分离,并将水相用EtOAc萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,干燥(MgSO_4),并浓缩。将残留物通过快速色谱法(0-5% MeOH:DCM)纯化,以得到呈黄色泡沫的标题化合物(1.21g, 88%)。LCMS(方法G): 2.81min, m/z 815.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[2236] 步骤6: 4-{[3-({4-氨基甲酰基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑-5-基}氨基)-1H-吡唑-1-基]甲基}苯甲酸

[2237] 将4-{[3-({4-氨基甲酰基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑-5-基}氨基)-1H-吡唑-1-基]甲基}苯甲酸甲酯(1.21g, 1.48mmol)和KOH(248mg, 4.43mmol)于66% MeOH水溶液(60mL)中的混合物在50℃下搅拌过夜。将混合物用水(50mL)稀释并用EtOAc(2x 50mL)洗涤。将水相酸化至 $\text{pH}=1$,并用EtOAc(2x 50mL)萃取。将合并的有机物干燥(MgSO_4),并浓缩,以得到呈

浅褐色固体的标题化合物(1.12g,95%)。LCMS(方法G):2.51min,m/z 801.0[M+H]⁺。

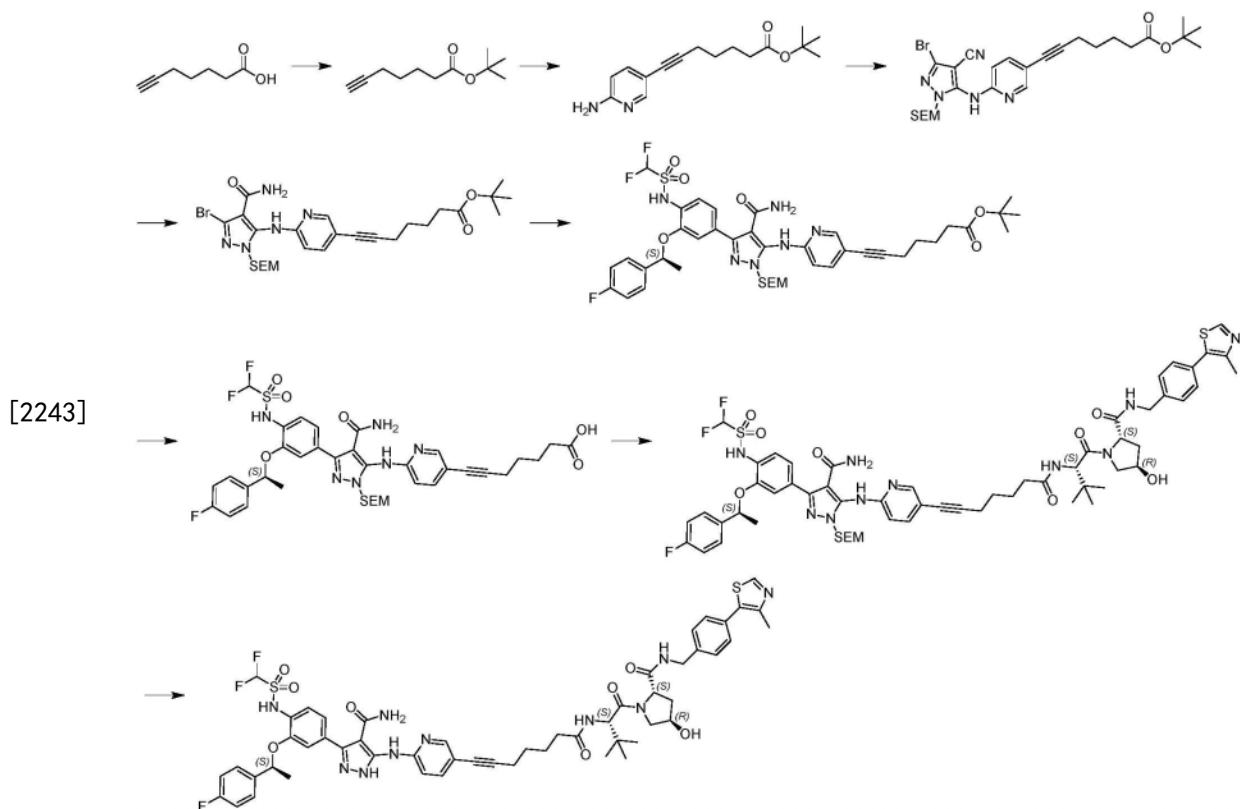
[2238] 步骤7:3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-5-({1-[(4-{[(2S)-1-[(2S,4R)-4-羟基-2-({[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}氨基甲酰基)吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基]氨基甲酰基}苯基)甲基]-1H-吡唑-3-基}氨基)-1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑-4-甲酰胺

[2239] 将4-{[3-({4-氨基甲酰基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑-5-基}氨基)-1H-吡唑-1-基]甲基}苯甲酸(200mg,0.25mmol)、(2S,4R)-1-[(2S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-{[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(中间体2,128mg,0.28mmol)、HATU(123mg,0.33mmol)和Et₃N(104μL,0.75mmol)于DMF(2.5mL)中的混合物在RT下搅拌过夜。将混合物倒入水(60mL)中,并用EtOAc(3x 30mL)萃取。将合并的有机物用盐水(30mL)洗涤,并浓缩。将残留物通过快速色谱法(0-10%MeOH:DCM)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(223mg,74%)。LCMS(方法H):2.63min,m/z 1214.2[M+H]⁺。

[2240] 步骤8:3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-5-({1-[(4-{[(2S)-1-[(2S,4R)-4-羟基-2-({[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}氨基甲酰基)吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基]氨基甲酰基}苯基)甲基]-1H-吡唑-3-基}氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[2241] 将3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-5-({1-[(4-{[(2S)-1-[(2S,4R)-4-羟基-2-({[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}氨基甲酰基)吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基]氨基甲酰基}苯基)甲基]-1H-吡唑-3-基}氨基)-1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑-4-甲酰胺(220mg,0.18mmol)于TFA:DCM(1:40,4.1mL)中的溶液在RT下搅拌1h。用饱和NaHCO₃水溶液将pH调节至约8,然后将混合物用水(20mL)稀释并用EtOAc(3x 20mL)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,干燥(MgSO₄),并浓缩。将残留物通过制备型HPLC(方法A)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(50.6mg,26%)。LCMS(方法H):2.20min,m/z 1084.0[M+H]⁺。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆):10.51(s,1H),8.98(s,1H),8.60(t,J=6.2Hz,1H),7.97(d,J=9.0Hz,1H),7.83(d,J=8.4Hz,2H),7.71(s,1H),7.59-7.54(m,2H),7.40-7.37(m,5H),7.31(s,2H),7.19-7.06(m,4H),7.01(t,J=53.7Hz,1H),6.46(s,1H),5.62(q,J=6.1Hz,1H),5.25(s,1H),5.14(d,J=3.6Hz,1H),4.74(d,J=9.2Hz,1H),4.47-4.37(m,3H),4.23(dd,J=15.9,5.5Hz,1H),3.73(s,2H),2.44(s,3H),2.08-2.00(m,1H),1.95-1.87(m,1H),1.57(d,J=6.1Hz,3H),1.02(s,9H)。

[2242] 化合物1047:3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-5-{{[5-(6-{[(2S)-1-[(2S,4R)-4-羟基-2-({[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}氨基甲酰基)吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基]氨基甲酰基}己-1-炔-1-基)吡啶-2-基}氨基}-1H-吡唑-4-甲酰胺



[2244] 步骤1:庚-6-炔酸叔丁酯

[2245] 将庚-6-炔酸(4.0g, 31.7mmol)、*t*-BuOH(5.86g, 79.2mmol)和DCC(9.78g, 47.5mmol)于DCM(20mL)中的混合物在RT下搅拌过夜。将混合物浓缩,并将残留物通过快速色谱法(10:1PE:EtOAc)纯化,以得到呈无色油的标题化合物(5.7g, 98%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-*d*₆): 2.74(t, *J*=2.7Hz, 1H), 2.18-2.13(m, 4H), 1.62-1.52(m, 2H), 1.45(dtd, *J*=8.4, 7.0, 1.1Hz, 2H), 1.40(s, 9H)。

[2246] 步骤2: 7-(6-氨基吡啶-3-基)庚-6-炔酸叔丁酯

[2247] 将庚-6-炔酸叔丁酯(500mg, 2.74mmol)、CuI (156mg, 0.82mmol) 和Pd (PPh₃)₂Cl₂ (192mg, 0.27mmol) 于DMF (3mL) 和Et₃N (3mL) 中的混合物在100℃下在N₂下搅拌过夜。将反应混合物浓缩, 并将残留物通过快速色谱法 (DCM:MeOH, 20:1) 纯化, 以得到呈棕色油的标题产物 (150mg, 20%)。LCMS (方法A): 2.62min, m/z: 275.2 [M+H]⁺。

[2248] 步骤3: 7-{6-[(3-溴-4-氰基-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-5-基)氨基]吡啶-3-基}庚-6-炔酸叔丁酯

[2249] 将7-(6-氨基吡啶-3-基)庚-6-炔酸叔丁酯(650mg, 2.36mmol)、3,5-二溴-1-[(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基]-1H-吡唑-4-甲腈(中间体B1', 1.07g, 2.83mmol)、Pd₂(dba)₃(215mg, 0.24mmol)、Xantphos(204mg, 0.35mmol)和Cs₂CO₃(2.30g, 7.08mmol)于DME(10mL)中的混合物在100℃下在N₂下搅拌过夜。一旦冷却,将混合物用水稀释并用EtOAc(2x 3L)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄),并浓缩。将粗残留物通过柱色谱法(PE:EtOAc, 5:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(600mg, 38%)。LCMS(方法A): 6.88min; m/z: 576.8[M+H]⁺。

[2250] 步骤4: 7-[6-[(3-溴-4-氨基甲酰基-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-5-基)氨基]吡啶-3-基]庚-6-炔酸叔丁酯

[2251] 将7-[6-[(3-溴-4-氰基-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-5-基)氨基]吡啶-3-基]庚-6-炔酸叔丁酯(600mg, 1.04mmol)和帕金斯催化剂(60mg, 0.26mmol)于二噁烷(4mL)和H₂O(3mL)中的混合物在100℃下搅拌过夜,在N₂下过夜。将混合物浓缩,用水(20mL)稀释并用EtOAc(3x 20mL)萃取。将合并的有机物干燥(Na₂SO₄),并在减压下浓缩,以得到呈黄色固体的标题产物(200mg, 32%)。LCMS(方法A):5.72min, m/z:594.8[M+H]⁺。

[2252] 步骤5:7-[6-[(4-氨基甲酰基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-5-基]氨基]吡啶-3-基]庚-6-炔酸叔丁酯

[2253] 将7-[6-[(3-溴-4-氨基甲酰基-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-5-基)氨基]吡啶-3-基]庚-6-炔酸叔丁酯(200mg, 0.34mmol)、1,1-二氟-N-{2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基}甲磺酰胺(中间体C5, 159mg, 0.34mmol)、K₂CO₃(139mg, 1.01mmol)和Pd(dppf)Cl₂(27.8mg, 0.03mmol)于80%1,4-二噁烷水溶液(8mL)中的混合物在100℃下搅拌。在16h之后,将混合物浓缩,用H₂O(30mL)稀释并用EtOAc(3x 50mL)萃取。将合并的有机层洗涤(盐水),干燥(Na₂SO₄),并浓缩。将残留物通过prep-TLC(DCM:MeOH, 20:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(200mg, 69%)。LCMS(方法A):6.23min, m/z:858.0[M+H]⁺。

[2254] 步骤6:7-[6-[(4-氨基甲酰基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-5-基]氨基]吡啶-3-基]庚-6-炔酸

[2255] 将7-[6-[(4-氨基甲酰基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-5-基]氨基]吡啶-3-基]庚-6-炔酸叔丁酯(180mg, 0.21mmol)于MeOH(2mL)和2N NaOH(2mL)中的溶液在60℃下搅拌6h。将混合物用1M HCl酸化至pH为5,然后用DCM(3x 50mL)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄),并浓缩。将粗残留物通过柱色谱法(DCM:MeOH, 20:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(160mg, 95%)。LCMS(方法A):4.93min; 801.9[M+H]⁺。

[2256] 步骤7:3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-5-[[5-(6-[[[(2S)-1-[(2S,4R)-4-羟基-2-({[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}氨基甲酰基)吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基]氨基甲酰基}己-1-炔-1-基)吡啶-2-基]氨基]-1H-吡唑-4-甲酰胺

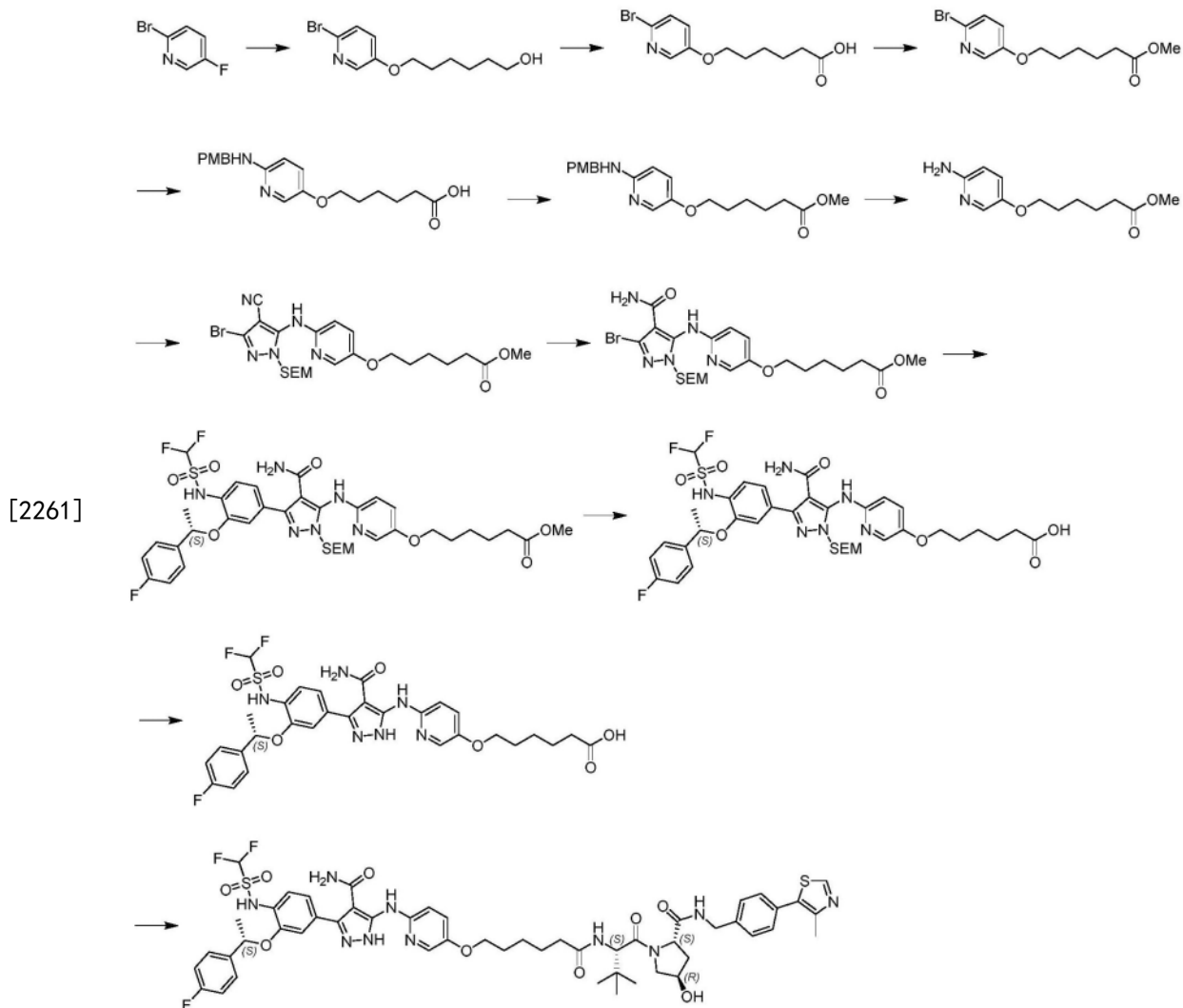
[2257] 将(2S,4R)-1-[(2S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-{[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺(94.5mg, 0.22mmol)、Et₃N(80.6mg, 0.80mmol)和HATU(113mg, 0.2995mmol)于MeCN(4mL)中的混合物在RT下搅拌5min,然后添加7-[6-[(4-氨基甲酰基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-5-基]氨基]吡啶-3-基]庚-6-炔酸(160mg, 0.20mmol)。将混合物在RT下搅拌3h,然后用水稀释并用EtOAc萃取(2x 30mL)。将合并的有机层用盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄),并浓缩。将粗残留物通过反相色谱法纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(30mg, 14%)。LCMS(方法A):5.27min; m/z:608.2[M+2H]²⁺。

[2258] 步骤8:3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-5-[[5-(6-[[[(2S)-1-[(2S,4R)-4-羟基-2-({[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}氨基甲酰基)吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基]氨基甲酰基}己-1-炔-1-基)吡啶-2-基]氨基]-1H-吡唑-4-甲酰胺

基)吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基]氨基甲酰基}己-1-炔-1-基)吡啶-2-基]氨基}-1H-吡唑-4-甲酰胺

[2259] 将3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-5-{[5-(6-{[(2S)-1-[(2S,4R)-4-羟基-2-({[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}氨基甲酰基)吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基]氨基甲酰基}己-1-炔-1-基)吡啶-2-基]氨基}-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-甲酰胺(30mg,0.02mmol)于HCOOH(2mL)中的溶液在RT下搅拌0.5h。将混合物在减压下浓缩,并用饱和Na₂CO₃水溶液将残留物中和至pH为7-8。将混合物通过反相色谱法纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(6.8mg,25%)。LCMS(方法A):3.44min;m/z:542.4[M+2H]²⁺。¹H NMR(400MHz,MeOD-d₄):8.84(s,1H),8.26(s,1H),7.62(dd,J=8.6,2.1Hz,1H),7.53-7.44(m,4H),7.41(d,J=15.7Hz,4H),7.12-7.03(m,4H),6.67(t,J=53.2Hz,1H),5.54(q,J=6.4Hz,1H),4.64(s,1H),4.60-4.47(m,4H),4.33(d,J=15.3Hz,1H),3.91(d,J=11.0Hz,1H),3.80(dd,J=11.0,3.9Hz,1H),2.45(s,5H),2.33(q,J=7.0Hz,2H),2.24-2.16(m,2H),2.08(ddd,J=13.3,9.0,4.5Hz,1H),1.78(dd,J=9.1,6.2Hz,2H),1.67(d,J=6.4Hz,3H),1.64-1.59(m,2H),1.46-1.36(m,3H),1.04(s,9H),0.89(s,4H)。

[2260] 化合物1048:3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-5-({5-[(5-{[(2S)-1-[(2S,4R)-4-羟基-2-({[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}氨基甲酰基)吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基]氨基甲酰基}戊基)氧基]吡啶-2-基]氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺



[2262] 步骤1: 6-[(6-溴吡啶-3-基)氧基]己-1-醇

[2263] 在 N_2 下向己烷-1,6-二醇 (20.0g, 170mmol) 于DMF (100mL) 中的0℃溶液添加NaH (4.51g, 113mmol)。将反应搅拌30min, 然后添加2-溴-5-氟吡啶 (10g, 56.8mmol)。将反应在RT下搅拌8h, 然后用饱和 NH_4Cl 水溶液淬灭并且用EtOAc萃取。将合并的有机物经 Na_2SO_4 干燥, 并浓缩。将残留物通过快速色谱法 (10-30% EtOAc/PE) 纯化, 以得到标题化合物 (8.00g, 52%)。LCMS (方法A): 3.04min, m/z : 274.0和276.0 $[M+H]^+$ 。

[2264] 步骤2: 6-[(6-溴吡啶-3-基)氧基]己酸

[2265] 向6-[(6-溴吡啶-3-基)氧基]己-1-醇 (8g, 29.1mmol) 于MeCN (80mL) 中的溶液中添加 $NaIO_4$ (18.5g, 87.3mmol)、 CrO_3 (290mg, 2.91mmol) 和 H_2O (20mL), 并将反应在RT下搅拌2。一旦完成, 将混合物用水稀释并用EtOAc萃取。将有机相经 Na_2SO_4 干燥, 并浓缩。将残留物通过快速色谱法 (10-30% EtOAc:PE) 纯化, 以得到标题化合物 (7.00g, 84%)。LCMS (方法A): 2.99min, m/z : 288.0和290.0 $[M+H]^+$ 。

[2266] 步骤3: 6-[(6-溴吡啶-3-基)氧基]己酸甲酯

[2267] 向6-[(6-溴吡啶-3-基)氧基]甲酯 (7g, 24.2mmol) 于MeOH (70mL) 中的搅拌溶液中添加conc. H_2SO_4 (3.55g, 36.3mmol), 并将反应在60℃下在 N_2 下搅拌2h。将混合物浓缩, 并用饱和 Na_2CO_3 水溶液碱化至pH为8。将残留物通过快速色谱法 (10-30% EtOAc/PE) 纯化, 以得到

标题化合物 (6.10g, 83%)。LCMS (方法A): 3.55min, m/z: 302.0和304.0[M+H]⁺。

[2268] 步骤4: 6-[(6- {[(4-甲氧基苯基) 甲基] 氨基} 吡啶-3-基) 氧基] 己酸

[2269] 向6-[(6-溴吡啶-3-基) 氧基] 乙酸甲酯 (3g, 9.92mmol) 于1,4-二噁烷 (30mL) 中的溶液中添加1-(4-甲氧基苯基) 甲胺 (2.03g, 14.8mmol)、Pd₂(dba)₃ (908mg, 992μmol)、X-Phos (943mg, 1.98mmol) 和t-BuOK (1.65g, 14.8mmol), 并将反应在100℃下在N₂下搅拌2h。一旦完成, 将混合物用水稀释并用EtOAc萃取。将有机相经Na₂SO₄干燥, 并浓缩, 以得到标题化合物 (5.7g, 167%)。LCMS (方法C): 5.53min, m/z: 821.9[M+H]⁺。

[2270] 步骤5: 6-[(6- {[(4-甲氧基苯基) 甲基] 氨基} 吡啶-3-基) 氧基] 乙酸甲酯

[2271] 向6-[(6- {[(4-甲氧基苯基) 甲基] 氨基} 吡啶-3-基) 氧基] 己酸 (5g, 14.5mmol) 于MeOH (10mL) 中的溶液中添加H₂SO₄ (2.84g, 29.0mmol), 并将反应在60℃下下搅拌2h。将混合物浓缩, 然后将残留物用水稀释, 并用饱和NaHCO₃水溶液中和。将残留物通过快速色谱法 (30% EtOAc/PE) 纯化, 以得到标题化合物 (1.4g, 27%)。LCMS (方法A): 2.59min, m/z: 359.2[M+H]⁺。

[2272] 步骤6: 6-[(6-氨基吡啶-3-基) 氧基] 乙酸甲酯

[2273] 向6-[(6- {[(4-甲氧基苯基) 甲基] 氨基} 吡啶-3-基) 氧基] 己酸甲酯 (1.4g, 3.90mmol) 于DCM (10mL) 中的溶液中添加TFA (8mL), 并将反应在RT下搅拌2h。将混合物浓缩, 并将残留物通过快速色谱法 (5% MeOH/DCM) 纯化, 以得到标题化合物 (410mg, 44%)。LCMS (方法A): 1.20min, m/z: 239.1[M+H]⁺。

[2274] 步骤7: 6- ({6-[(3-溴-4-氰基-1- { [2- (三甲基甲硅烷基) 乙氧基] 甲基} -1H-吡唑-5-基) 氨基] 吡啶-3-基} 氧基) 己酸甲酯

[2275] 向6-[(6-氨基吡啶-3-基) 氧基] 乙酸甲酯 (350mg, 1.46mmol) 于1,4-二噁烷 (10mL) 中的溶液中添加Pd₂(dba)₃ (133mg, 146μmol)、3,5-二溴-1- { [2- (三甲基甲硅烷基) 乙氧基] 甲基} -1H-吡唑-4-甲腈 (中间体B1', 667mg, 1.75mmol)、Xantphos (168mg, 292μmol) 和Cs₂CO₃ (951mg, 2.92mmol), 并将反应在100℃下在N₂下搅拌2h。将混合物浓缩, 并将残留物通过快速色谱法 (5-15% EtOAc/PE) 纯化, 以得到标题化合物 (480mg, 61%)。LCMS (方法A): 4.14min, 538.0&540.0[M+H]⁺。

[2276] 步骤8: 6- ({6-[(3-溴-4-氨基甲酰基-1- { [2- (三甲基甲硅烷基) 乙氧基] 甲基} -1H-吡唑-5-基) 氨基] 吡啶-3-基} 氧基) 乙酸甲酯

[2277] 向6- ({6-[(3-溴-4-氰基-1- { [2- (三甲基甲硅烷基) 乙氧基] 甲基} -1H-吡唑-5-基) 氨基] 吡啶-3-基} 氧基) 乙酸甲酯 (420mg, 779μmol) 于60% 1,4-二噁烷水溶液 (6.5mL) 中的溶液中添加帕金斯催化剂 (42mg, 779μmol), 并将反应在100℃下在N₂下搅拌2h。将混合物浓缩, 并将残留物通过快速色谱法 (25-50% EtOAc/PE) 纯化, 以得到标题化合物 (350mg, 81%)。LCMS (方法A): 3.81min, m/z: 542.0和544.0[M+H]⁺。

[2278] 步骤9: 6- { [6- ({4-氨基甲酰基-3- [4- (二氟甲磺酰胺基) -3- [(1S)-1- (4-氟苯基) 乙氧基] 苯基] -1- { [2- (三甲基甲硅烷基) 乙氧基] 甲基} -1H-吡唑-5-基} 氨基) 吡啶-3-基] 氧基} 己酸甲酯

[2279] 向6- ({6-[(3-溴-4-氨基甲酰基-1- { [2- (三甲基甲硅烷基) 乙氧基] 甲基} -1H-吡唑-5-基) 氨基] 吡啶-3-基} 氧基) 乙酸甲酯 (300mg, 539μmol) 于75% 1,4-二噁烷水溶液 (8mL) 中的溶液中添加1-氟-N- {2- [(1S)-1- (4-氟苯基) 乙氧基] -4- (4,4,5,5-四甲基-1,3,

2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基}甲磺酰胺(中间体C11,366mg,808 μ mol)、Pd(dppf)Cl₂(39.1mg,53.9 μ mol)和K₂CO₃(222mg,1.61mmol),并将反应在100℃下在N₂下搅拌2h。一旦冷却,将混合物用水稀释并用EtOAc萃取。将有机相经Na₂SO₄干燥,浓缩,并通过快速色谱法(50% EtOAc/PE)纯化,以得到标题化合物(406mg,92%)。

[2280] 步骤10:6-{{6-({4-氨基甲酰基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-{{2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基}甲基}-1H-吡唑-5-基}氨基)吡啶-3-基}氧基}己酸

[2281] 向6-{{6-({4-氨基甲酰基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-{{2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基}甲基}-1H-吡唑-5-基}氨基)吡啶-3-基}氧基}乙酸甲酯(400mg,487 μ mol)于MeOH(4mL)中的搅拌溶液中添加1M NaOH(3mL)并将反应在60℃下搅拌2h。将混合物浓缩,并用1M HCl酸化至pH=5。然后将水性混合物用MeOH/DCM=1/9萃取,并将有机相浓缩,并通过快速色谱法(5% MeOH/DCM)纯化,以得到标题化合物(250mg,64%)。LCMS(方法A):4.92min,m/z:808.7,m/z[M+H]⁺。

[2282] 步骤11:6-{{6-({4-氨基甲酰基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1H-吡唑-5-基}氨基)吡啶-3-基}氧基}己酸

[2283] 将6-{{6-({4-氨基甲酰基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-{{2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基}甲基}-1H-吡唑-5-基}氨基)吡啶-3-基}氧基}己酸(40mg,49.5 μ mol)于HCOOH(3mL)中的溶液在rt下搅拌2h。然后用饱和NaHCO₃水溶液将混合物调节至pH=6,并用DCM/MeOH=9:1萃取。将有机相浓缩,并将残留物通过Prep-TLC纯化,以得到标题化合物(15mg,45%)。LCMS(方法A):3.93min,m/z:677.9[M+H]⁺。

[2284] 步骤12:3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-5-({5-[(5-{{[(2S)-1-[(2S,4R)-4-羟基-2-({4-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)苯基}甲基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基}氨基甲酰基}戊基)氧基}吡啶-2-基}氨基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[2285] 向6-{{6-({4-氨基甲酰基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1H-吡唑-5-基}氨基)吡啶-3-基}氧基}己酸(15mg,22.1 μ mol)于DMF(2mL)中的溶液中添加(2S,4R)-1-[(2S)-2-氨基-3-甲基丁酰基]-4-羟基-N-{{4-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)苯基}甲基}吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(中间体2,10.0mg,22.1 μ mol)、HATU(10.9mg,28.7 μ mol)和DIPEA(8.56mg,66.3 μ mol),并将反应在RT下搅拌2h。将混合物用水稀释并用DCM/MeOH=9:1萃取。将有机相浓缩,并将残留物通过Prep-TLC(MeOH/DCM=5%)纯化,以得到标题化合物(6mg,25%)。LCMS(方法A):3.13min,m/z:1089.3[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):13.07(s,1H),12.71(s,1H),10.54(s,1H),9.71(s,1H),9.23(s,1H),8.98(s,1H),8.56(d,J=6.3Hz,2H),7.88(d,J=10.3Hz,3H),7.57(s,2H),7.40(q,J=8.2Hz,6H),7.18(s,2H),6.90(s,1H),6.70(d,J=12.2Hz,1H),5.32(s,1H),5.14(d,J=3.6Hz,1H),4.55(d,J=9.4Hz,1H),4.45-4.40(m,2H),4.35(s,1H),4.26-4.20(m,1H),3.96(s,2H),2.73(s,2H),2.44(s,3H),2.30(s,2H),2.18(t,J=7.3Hz,2H),2.03-1.99(m,2H),1.70(s,2H),1.57(s,2H),1.35(s,3H),1.27(s,2H),0.94(s,9H)。

[2286] 化合物1059:3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-5-({5-[(6-{{[(2S)-1-[(2S,4R)-4-羟基-2-({4-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)苯基}甲基)氨基

基)乙氧基]甲基)-1H-吡唑-5-基}氨基)吡啶-3-甲酸甲酯

[2294] 将6-({4-氰基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)苯基]-1-[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基)-1H-吡唑-5-基}氨基)吡啶-3-甲酸甲酯(1.1g,1.90mmol)和帕金斯催化剂(81.6mg,0.19mmol)于80%二噁烷水溶液(5mL)中的混合物加热回流过夜。将混合物浓缩,并将残留物倒入水中,并用EtOAc萃取。将合并的有机相经Na₂SO₄干燥,并浓缩。将残留物通过Prep-TLC(DCM/MeOH=20/1)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(350mg,31%)。LCMS(方法A):4.25min,m/z:597.0[M+H]⁺。

[2295] 步骤3:6-({4-氨基甲酰基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)苯基]-1-[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基)-1H-吡唑-5-基}氨基)吡啶-3-甲酸

[2296] 将6-({4-氨基甲酰基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)苯基]-1-[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基)-1H-吡唑-5-基}氨基)吡啶-3-甲酸甲酯(400mg,0.67mmol)和NaOH(26.7mg,0.67mmol)于MeOH(10mL)中的混合物在50℃下加热4h。一旦冷却,将混合物浓缩,并将残留物溶于水。将水性混合物用1M HCl酸化并用EtOAc萃取。将合并的有机物经Na₂SO₄干燥,并浓缩,以得到呈黄色固体的标题化合物(310mg,80%)。LCMS(方法A):4.25min,m/z:583.0[M+H]⁺。

[2297] 步骤4:4-{[(2S)-1-[(2S,4R)-6-({4-氨基甲酰基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)苯基]-1-[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基)-1H-吡唑-5-基}氨基)吡啶-3-甲酸4-羟基-2-({[4-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)苯基]甲基}氨基甲酰基)吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基]氨基甲酰基}丁酯

[2298] 将6-({4-氨基甲酰基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)苯基]-1-[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基)-1H-吡唑-5-基}氨基)吡啶-3-甲酸(300mg,514μmol)、Cs₂CO₃(167mg,514μmol)和(2S,4R)-1-[(2S)-2-(5-溴戊酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-{[4-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺(305mg,514μmol)于MeCN(5mL)中的混合物在50℃下在N₂下搅拌过夜。将混合物浓缩,并将残留物倒入水中。将水性混合物用EtOAc萃取,并将合并的有机物经Na₂SO₄干燥,并浓缩。将残留物通过Prep-TLC(DCM/MeOH=20/1)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(150mg,27%)。LCMS(方法A):4.25min,m/z:1096.0[M+H]⁺。

[2299] 步骤5:4-{[(2S)-1-[(2S,4R)-6-({4-氨基甲酰基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)苯基]-1H-吡唑-5-基}氨基)吡啶-3-甲酸4-羟基-2-({[4-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)苯基]甲基}氨基甲酰基)吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基]氨基甲酰基}丁酯

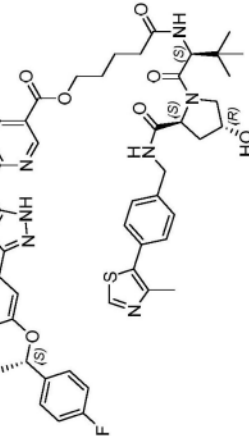
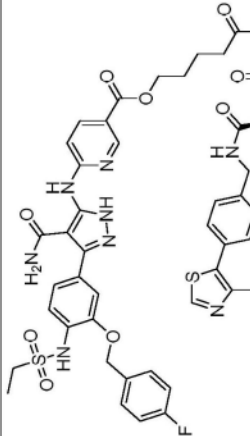
[2300] 将6-({4-氨基甲酰基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)苯基]-1-[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基)-1H-吡唑-5-基}氨基)吡啶-3-甲酸4-{[(2S)-1-[(2S,4R)-4-羟基-2-({[4-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)苯基]甲基}氨基甲酰基)吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基]氨基甲酰基}丁酯(50mg,45.6μmol)于4M HCl/二噁烷(5mL)中的溶液在RT下搅拌20min。将混合物浓缩,并将残留物倒入水中。将水性混合物用EtOAc萃取,并将合并的有机物经Na₂SO₄干燥,并浓缩。将残留物通过HPLC(方法?)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(8mg,18%)。LCMS(方法A):4.25min,m/z:966.0[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):12.81(s,1H),10.09(s,1H),8.97(s,1H),8.72(d,J=2.3Hz,1H),8.60(t,J=6.1Hz,1H),8.22-8.16(m,1H),8.08(d,J=8.9Hz,1H),7.93(d,J=9.4Hz,1H),7.38(dd,J=9.4,7.2Hz,4H),7.21

(d, J=8.1Hz, 2H) , 7.09(s, 1H) , 6.89(d, J=3.1Hz, 1H) , 6.72(d, J=2.7Hz, 1H) , 5.17(d, J=3.6Hz, 1H) , 4.55(d, J=9.3Hz, 1H) , 4.46-4.40(m, 2H) , 4.34(s, 2H) , 4.23(dd, J=8.3, 4.3Hz, 3H) , 3.97(t, J=6.6Hz, 1H) , 3.66(d, J=5.1Hz, 2H) , 2.73(t, J=7.4Hz, 1H) , 2.43(s, 3H) , 2.33(d, J=1.9Hz, 1H) , 2.01(t, J=7.6Hz, 2H) , 1.89(td, J=8.5, 4.2Hz, 1H) , 1.66(d, J=9.8Hz, 2H) , 1.50(d, J=6.6Hz, 1H) , 0.93(s, 9H) 。

[2301] 除非另有说明,以下实例根据上述针对化合物1049的类似程序,在步骤1中利用所指示的中间体C来合成。

[2302]

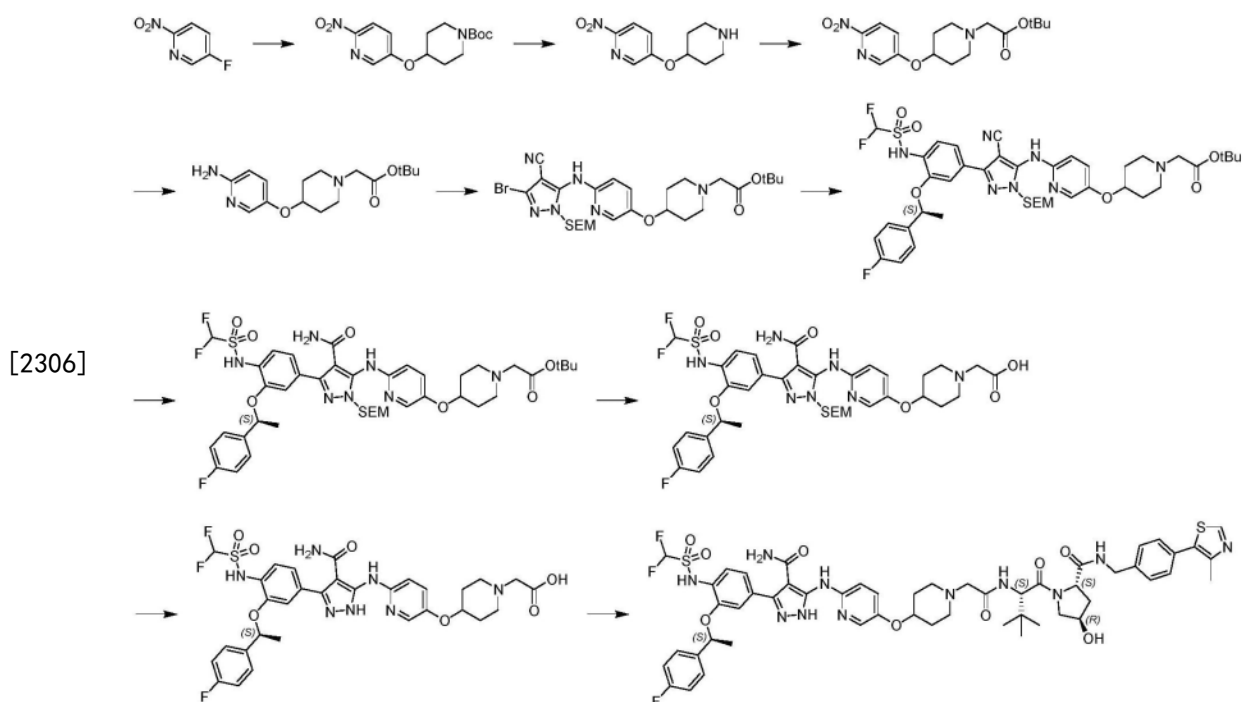
表 34: 化合物 1051-1053、1055、1056 和 1060

化合物编号	结构	化合物名称和分析数据
化合物 1051		6-{(4-氨基甲酰基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1H-吡唑-5-基}氨基吡啶-3-甲酸 4-[[{(2S)-1-[(2S,4R)-4-羧基-2-[[{4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲氧基}氨基甲酰基]吡咯烷-1-基]-3,3'-二甲基-1-氧代丁-2-基}氨基甲酰基]}酯 来自 中间体 C11 。 LCMS (方法 A): 3.25 min, m/z: 552.3 [M+2H] ²⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 10.39 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.27-8.17 (m, 1H), 7.64 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.34 (d, J = 3.8 Hz, 8H), 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 8.1 Hz, 3H), 6.91 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.51-6.17 (m, 2H), 5.49 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.74 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 4.34-4.28 (m, 3H), 4.13 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.66-3.60 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.34-2.28 (m, 3H), 2.26-2.15 (m, 3H), 1.99 (dd, J = 13.2, 6.7 Hz, 3H), 1.70 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 1.33 (s, 2H), 0.94 (s, 9H), 0.88 (t, J = 6.7 Hz, 4H)。
化合物 1052		6-{(4-氨基甲酰基-3-[4-乙磺酰胺基-3-[(4-氟苯基)甲氧基]苯基]-1H-吡唑-5-基}氨基吡啶-3-甲酸 4-[[{(2S)-1-[(2S,4R)-4-羧基-2-[[{4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲氧基}氨基甲酰基]吡咯烷-1-基]-3,3'-二甲基-1-氧代丁-2-基}氨基甲酰基]}丁酯 来自 中间体 C1 。 LCMS (方法 A): 3.13 min, m/z: 534.2 [M+2H] ²⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 13.06 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.11-7.96 (m, 2H), 7.71 (ddd, J = 8.6, 5.7, 2.9 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.3 Hz, 5H), 7.32 (s, 3H), 6.24 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 5.20 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.50 (ddd, J = 10.7, 6.6, 3.2 Hz, 2H), 4.41 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.32 (s, 3H), 3.74 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 3.14 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.46-2.36 (m, 2H), 2.33-2.23 (m, 2H), 2.11 (dd, J = 12.7, 7.7 Hz, 1H), 1.96 (td, J = 8.4, 4.4 Hz, 1H), 1.74 (dq, J = 13.0, 7.0 Hz, 4H), 1.23 (s, 3H), 1.01 (s, 9H)。

[2303]

化合物 1053		4-{{[(2S)-1-[(2S,4R)-6-({4-氨基甲酰基-3-[4-(二氟甲磺酰氨基)苯基]-1H-吡唑-5-基}氨基)吡啶-3-甲酸 4-羧基-2-({[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}氨基甲酰基)吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基}氨基甲酰基}丁酯 来自中间体 C18。 LCMS (方法 A): 2.91 min, m/z: 492.2 [M+2H]²⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): 13.13 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.56 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 10.9 Hz, 1H), 7.48 (q, <i>J</i> = 8.9, 8.3 Hz, 2H), 7.40 (q, <i>J</i> = 8.4 Hz, 5H), 7.15 (s, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.55 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 4.43 (td, <i>J</i> = 8.1, 7.4, 4.0 Hz, 2H), 4.35 (dq, <i>J</i> = 6.5, 3.1 Hz, 1H), 4.28-4.23 (m, 2H), 3.66 (t, <i>J</i> = 3.4 Hz, 2H), 3.17 (s, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.34 (dt, <i>J</i> = 14.2, 6.7 Hz, 1H), 2.21 (dt, <i>J</i> = 11.4, 5.7 Hz, 1H), 2.06-1.99 (m, 1H), 1.90 (td, <i>J</i> = 8.5, 4.3 Hz, 1H), 1.73-1.60 (m, 4H), 1.27-1.21 (m, 2H), 0.94 (s, 9H)。
化合物 1055		4-{{[(2S)-1-[(2S,4R)-6-({4-氨基甲酰基-3-[4-(二氟甲磺酰氨基)苯基]-1H-吡唑-5-基}氨基)吡啶-3-甲酸 4-羧基-2-({[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}氨基甲酰基)吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基}氨基甲酰基}丁酯 来自中间体 C1a。 LCMS (方法 A): 3.29 min, m/z: 545.3 [M+2H]²⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): 13.09 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.55 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 7.60 (dd, <i>J</i> = 8.4, 5.6 Hz, 2H), 7.43 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 7.40 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 4H), 7.37 (s, 1H), 7.24 (q, <i>J</i> = 8.0, 7.3 Hz, 3H), 6.94 (t, <i>J</i> = 52.7 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 5.11 (s, 1H), 4.55 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 4.46-4.39 (m, 2H), 4.35 (s, 1H), 4.29-4.21 (m, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.67 (s, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.34 (d, <i>J</i> = 14.3 Hz, 2H), 2.21 (q, <i>J</i> = 8.2, 7.7 Hz, 1H), 2.03 (t, <i>J</i> = 10.5 Hz, 2H), 1.90 (s, 1H), 1.67 (s, 5H), 0.94 (s, 9H), 0.92 (s, 1H)。

甲酰基)吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基]氨基甲酰基)甲基)哌啶-4-基]氧基]吡啶-2-基)氨基]-1H-吡唑-4-甲酰胺



[2307] 步骤1:4-[(6-硝基吡啶-3-基)氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯

[2308] 将5-氟-2-硝基吡啶(2.0g, 14.0mmol)、NaH(671mg, 28.0mmol)和4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.81g, 14.0mmol)于THF(10mL)中的混合物在0℃下在N₂下搅拌过夜。将混合物浓缩,并将残留物倒入水中,并用EtOAc萃取。将合并的有机相经Na₂SO₄干燥,并浓缩,以得到呈黄色油的标题化合物(2.6g, 58%)。

[2309] 步骤2:2-硝基-5-(哌啶-4-基氧基)吡啶

[2310] 将4-[(6-硝基吡啶-3-基)氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.6g, 8.04mmol)于4M HCl/二噁烷(3mL)中的溶液在RT下搅拌1h。将混合物浓缩,并将残留物倒入水中并用EtOAc萃取。将合并的有机相经Na₂SO₄干燥,并浓缩,以得到呈黄色油的标题化合物(2.0g, >100%)。

[2311] 步骤3:2-{4-[(6-硝基吡啶-3-基)氧基]哌啶-1-基}乙酸叔丁酯

[2312] 将2-硝基-5-(哌啶-4-基氧基)吡啶(2.2g, 9.89mmol)、Cs₂CO₃(3.22g, 9.89mmol)和溴乙酸叔丁酯(1.93g, 9.89mmol)于MeCN(20mL)中的混合物加热回流过夜。将混合物浓缩,用水稀释并用EtOAc萃取。将有机相经Na₂SO₄干燥并浓缩。将残留物通过快速色谱法(50:1至10:1PE:EtOAc)纯化,以得到标题化合物(2.3g, 69%)。LCMS(方法A):4.25min, m/z:338.0 [M+H]⁺。

[2313] 步骤4:2-{4-[(6-氨基吡啶-3-基)氧基]哌啶-1-基}乙酸叔丁酯

[2314] 将2-{4-[(6-硝基吡啶-3-基)氧基]哌啶-1-基}乙酸叔丁酯(2.3g, 6.81mmol)和锌(2.22g, 34.0mmol)于饱和NH₄Cl水溶液(5mL)和MeOH(50mL)中的混合物在60℃下在N₂下搅拌过夜。将混合物浓缩,并将残留物倒入水中,并用EtOAc萃取。将合并的有机相经Na₂SO₄干燥并浓缩。将残留物通过快速色谱法(PE/EA 100:1至10:1)纯化,以得到呈黄色油的标题化合物(2.1g, 100%)。LCMS(方法A):4.25min, m/z:308.4 [M+H]⁺。

[2315] 步骤5:2-[4-({6-[(3-溴-4-氰基-1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡

唑-5-基)氨基]吡啶-3-基}氧基)哌啶-1-基]乙酸叔丁酯

[2316] 将2-[4-[(6-氨基吡啶-3-基)氧基]哌啶-1-基]乙酸叔丁酯(2.0g, 6.50mmol)、AcOK(1.91g, 19.5mmol)Pd₂(dba)₃(595mg, 650μmol)、Xantphos(752mg, 1.30mmol)和3,5-二溴-1-[(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基]-1H-吡唑-4-甲腈(中间体B1', 2.47g, 6.50mmol)于二噁烷(30mL)中的混合物在100℃下在N₂下加热过夜。将混合物浓缩,并将残留物在水与EtOAc之间分配。将有机相分离,经Na₂SO₄干燥,并浓缩。将残留物通过快速色谱法(100:1至50:1DCM:MeOH)纯化,以得到标题化合物(1.3g, 33%)。LCMS(方法A):4.00min, m/z:608.0[M+H]⁺。

[2317] 步骤6:2-(4-[[6-((4-氰基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-5-基)氨基]吡啶-3-基]氧基]哌啶-1-基)乙酸叔丁酯

[2318] 将2-[4-((6-[(3-溴-4-氰基-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-5-基)氨基]吡啶-3-基)氧基)哌啶-1-基]乙酸叔丁酯(350mg, 576μmol)、1,1-二氟-N-{2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基}甲磺酰胺(中间体C5, 271mg, 576μmol)、Na₂CO₃(182mg, 1.72mmol)和Pd(dppf)Cl₂(42.1mg, 57.6μmol)于80%二噁烷水溶液(2.5mL)中的混合物在100℃下在N₂下搅拌过夜。将混合物浓缩,并将残留物通过Prep-TLC(DCM/MeOH=20/1)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(300mg, 60%)。LCMS(方法A):4.25min, m/z:873.2[M+H]⁺。

[2319] 步骤7:2-(4-[[6-((4-氨基甲酰基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-5-基)氨基]吡啶-3-基]氧基]哌啶-1-基)乙酸叔丁酯

[2320] 将2-(4-[[6-((4-氰基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-5-基)氨基]吡啶-3-基]氧基]哌啶-1-基)乙酸叔丁酯(300mg, 344μmol)和帕金斯催化剂(21.7mg, 51.5μmol)于60%二噁烷水溶液(5mL)中的混合物在下搅拌100℃下在N₂过夜。将混合物浓缩,并将残留物倒入水中,并用EtOAc萃取。将合并的有机相经Na₂SO₄干燥并浓缩。将残留物通过Prep-TLC(DCM/MeOH=20/1)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(230mg, 75%)。LCMS(方法A):3.50min, m/z:891.1[M+H]⁺。

[2321] 步骤8:2-(4-[[6-((4-氨基甲酰基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-5-基)氨基]吡啶-3-基]氧基]哌啶-1-基)乙酸

[2322] 将2-(4-[[6-((4-氨基甲酰基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-5-基)氨基]吡啶-3-基]氧基]哌啶-1-基)乙酸叔丁酯(100mg, 112μmol)和NaOH(4.47mg, 112μmol)于50% MeOH水溶液(6mL)中的混合物在60℃下在N₂下搅拌2h。将混合物浓缩,并将残留物倒入水中,并用EtOAc萃取。将合并的有机相经Na₂SO₄干燥,并浓缩,以得到呈黄色固体的标题化合物(50mg, 54%)。LCMS(方法A):4.25min, m/z:834.9[M+H]⁺。

[2323] 步骤9:2-(4-[[6-((4-氨基甲酰基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1H-吡唑-5-基)氨基]吡啶-3-基]氧基]哌啶-1-基)乙酸

[2324] 将2-(4-{{6-({4-氨基甲酰基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-{{2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基}甲基}-1H-吡唑-5-基}氨基)吡啶-3-基}氧基}哌啶-1-基)乙酸(50mg, 59.9 μ mol)于甲酸(3mL)中的溶液在RT下在N₂下搅拌20min。将混合物浓缩,并将残留物倒入水中并用EtOAc萃取。将合并的有机相经Na₂SO₄干燥,并浓缩,以得到呈黄色固体的标题化合物(40mg, 95%)。LCMS(方法A): 4.25min, m/z: 704.2[M+H]⁺。

[2325] 步骤10: 3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-5-[[5-{{1-({[(2S)-1-[(2S, 4R)-4-羟基-2-({[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}氨基甲酰基)吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基}氨基甲酰基}甲基)哌啶-4-基}氧基]吡啶-2-基}氨基]-1H-吡唑-4-甲酰胺

[2326] 将2-(4-{{6-({4-氨基甲酰基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1H-吡唑-5-基}氨基)吡啶-3-基}氧基}哌啶-1-基)乙酸(40mg, 56.8 μ mol)、(2S, 4R)-1-[(2S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(中间体2, 多少?)、Et₃N(28.7mg, 284 μ mol)和HATU(25.8mg, 68.1 μ mol)于MeCN(3mL)中的混合物在0°C下在N₂下搅拌3h。将混合物浓缩,并将残留物通过HPLC(方法)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(10mg, 16%)。LCMS(方法A): 4.25min, 1117.3[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 8.97(d, J=7.4Hz, 1H), 8.66(t, J=6.0Hz, 1H), 7.97-7.88(m, 2H), 7.75-7.68(m, 1H), 7.63-7.57(m, 1H), 7.54(dt, J=5.6, 3.3Hz, 1H), 7.43-7.37(m, 5H), 7.32(t, J=7.8Hz, 1H), 7.14(td, J=8.8, 4.1Hz, 2H), 7.01(s, 1H), 5.68-5.62(m, 1H), 5.23(d, J=3.4Hz, 1H), 4.56-4.48(m, 1H), 4.44(t, J=8.1Hz, 1H), 4.40-4.33(m, 2H), 4.26(dd, J=15.5, 5.8Hz, 1H), 3.70-3.57(m, 2H), 2.79(s, 2H), 2.44(d, J=3.7Hz, 3H), 1.99(dddd, J=36.2, 30.2, 13.1, 8.1Hz, 6H), 1.61(d, J=6.2Hz, 2H), 1.53(d, J=6.3Hz, 2H), 1.45(d, J=7.8Hz, 1H), 0.94(s, 9H)。

[2327] 生物学

[2328] 体外测定

[2329] 使用由DiscoverX(美国; <http://www.discoverx.com>)开发的KINOMEScan™技术确定测试化合物对MLKL(全长)、RIP1和RIP3的结合亲和力。根据制造商说明书进行测定。

[2330] 方案描述

[2331] 激酶测定。对于大多数测定,使激酶标记的T7噬菌体菌株在源自BL21菌株的大肠杆菌宿主中在24孔深孔板中平行生长。使大肠杆菌生长至对数期并用来自冻存物的T7噬菌体感染(感染复数=0.4)并在32°C下在振荡下温育直至裂解(90-150分钟)。将裂解物离心(6,000x g)并过滤(0.2 μ m)以去除细胞碎片。剩余的激酶在HEK293细胞中产生并随后用DNA标记用于qPCR检测。将链霉亲和素包被的磁珠在室温下用生物素化的小分子配体处理30分钟以产生用于激酶测定的亲和树脂。将配位的珠粒用过量的生物素封闭并用封闭缓冲液(SeaBlock(皮尔斯公司(Pierce)), 1% BSA, 0.05%吐温20, 1mM DTT)洗涤以去除未结合的配体并减少非特异性噬菌体结合。通过在1x结合缓冲液(20% SeaBlock, 0.17x PBS, 0.05%吐温20, 6mM DTT)中合并激酶、配位的亲和珠和测试化合物来组装用于筛选测试化合物的激酶结合活性的结合反应。所有反应均在聚丙烯384孔板中以20 μ L的最终体积进行。将测定板在室温下在振荡下温育1小时并用洗涤缓冲液(1x PBS, 0.05% Tween 20)洗涤亲和珠粒。然后将珠粒再悬浮于洗脱缓冲液(1x PBS, 0.05% Tween 20, 0.5 μ M非生物素化的

亲和配体)中并在室温下在振荡下温育30分钟。通过qPCR测量洗脱液中的激酶浓度。

[2332] 化合物处理

[2333] 以100x最终测试浓度在100% DMSO中制备每种测试化合物的11点3倍连续稀释液并随后在测定中稀释至1x(最终DMSO浓度=1%)。使用化合物最高浓度=30,000nM确定大多数 K_D 。如果测定的初始 $K_D < 0.5$ nM(在初始连续稀释液中测试的最低浓度),则从3,000nM开始以另外的11点3倍连续稀释液重复测量。

[2334] 结合常数(K_D)

[2335] 使用希尔等式(等式(1))用标准剂量-应答曲线计算每种测试化合物的 K_D :

$$[2336] \quad \text{应答} = \text{背景} + \frac{\text{信号} - \text{背景}}{1 + (K_D^{\text{希尔斜率}} / \text{剂量})^{\text{希尔斜率}}} \quad (1)$$

[2337] 将希尔斜率设置为-1。

[2338] 曲线采用非线性最小二乘拟合和列文伯格-马夸尔特算法(Levenberg-Marquardt algorithm)进行拟合。

[2339] 参考文献:

[2340] • Fabian, M.A. 等人, 临床激酶抑制剂的小分子激酶相互作用图谱(A small molecule-kinase interaction map for clinical kinase inhibitors).《自然生物技术(Nat. Biotechnol.)》23, 329-336(2005)。

[2341] • Karaman, M.W. 等人, 激酶抑制剂选择性的定量分析(A quantitative analysis of kinase inhibitor selectivity).《自然生物技术》26, 127-132(2008)。

[2342] • Hill, A.V. 等人, 血红蛋白分子聚集对其解离曲线的可能影响(The possible effects of the aggregation of the molecules of hemoglobin on its dissociation curves).《生理学杂志(J. Physiol.)》(伦敦). 40, iv-vii(1910)。

[2343] • Levenberg, K. 用最小二乘解决某些非线性问题的方法(A method for the solution of certain non-linear problems in least squares).《应用数学进展(Q. Appl. Math.)》2, 164-168(1944)。

[2344] 表35: 本发明的化合物针对MLKL、RIPK1和RIPK3的结合测定结果。通过平衡解离常数(K_D)测量结合亲和力。 K_D 值越小, 配体对其靶标的结合亲和力越大。活性提供如下:

[2345] ++++= $K_D < 10$ nM

[2346] +++= 10 nM $<K_D < 1,000$ nM

[2347] ++= $1,000$ nM $<K_D < 30,000$ nM

[2348] += $K_D > 30,000$ nM

化合物编号	MLKL (K_D)	RIP1 (K_D)	RIP3 (K_D)
1	++++	+	+

[2349]

[2350]

2	+++	+	+
3	++	+	+
4	+++	+	+
5	+++	+	+
6	+++	+	+
7	++	+	+
8	+++	+	+
9	++++	+	+
10	+++	+	+
11	++++	+	+
12	+++	+	+
13	+++	+	+
14	++++	+	+
15	++++	+	+
16	+++	+	+
17	++++	+	+
18	++++	+	++
19	++++	+	+
20	++++	+	+
21	++++	+	+
22	++++	+	+
23	++++	+	+
24	++++	+	+
25	++++	+	+
26	++++	+	+
27	++++	+	+
28	++++	+	+
29	++++	+	+
30	++++	+	+
31	++++	+	+
32	++++	+	+
33	+++	+	++
34	++++	+	+
35	+++	+	+
36	+++	++	+
37	+++	+	+
38	++++	++	+
39	++++	++	+
40	++++	+	+
41	++++	+	+
42	++++	+	+
43	++++	+	++
44	+++	+	+
45	+++	++	+
46	+++	+	+
47	++++	+	+
48	++++	+	+
49	++++	+	++
50	+++	+	+
51	+++	+	+

[2351]

52	++++	+	++
53	++++	+	++
54	++++	+	++
55	+++	+	++
56	+++	+	++
57	+++	++	+
58	+++	+	++
59	+++	+	++
60	+++	+	+
61	+++	+	++
62	++++	+	+
63	++++	+	+
64	+++	+	+
65	+++	+	+
66	++++	+	++
67	++++	+	+
68	++++	+	+
69	+++	+	+
70	++++	+	+
71	++++	+	++
72	++++	+	+
73	+++	+	+
74	+++	+	++
75	++++	+	+
76	+++	+	+
77	+++	+	++
78	+++	+	+
79	+++	+	+
80	+++	+	+
81	+++	+	+
82	+++	+	+
83	+++	+	+
84	++++	+	++
85	+++	+	++
86	++++	+	++
87	++++	+	+
88	++++	++	++
89	++++	++	++
90	++++	+	+
91	++++	+	+
92	++++	+	++
93	++++	+	+
94	+++	+	++
95	+++	+	++
96	+++	+	++
97	+++	+	+
98	++++	+	+
99	++++	+	+
100	++++	+	+
101	++++	+	+

[2352]

102	++++	+	+
103	++++	+	++
104	++++	+	+
105	++++	+	+
106	++++	+	+
107	++++	+	++
108	++++	+	+
109	++++	+	++
110	++++	+	+
111	+++	+	+
112	++++	+	+
113	++++	+	+
114	++++	+	++
115	++++	++	+
116	+++	+	+
117	+++	++	+
118	+++	+	+
119	+++	++	+
120	++++	+	+
121	++++	++	++
122	++++	+	++
123	++++	+	+
124	++++	+	+
125	++	+	+
126	++++	+	+
127	++++	+	++
128	++	+	++
129	++	+	++
130	++	+	++
131	++++	+	++
132	+++	+	+
133	++	+	++
134	++	+	++
135	++	n.d.	n.d.
136	++	n.d.	n.d.
137	++++	+	+
138	++	+	+
139	++++	+	+
140	++++	+	+
141	++	+	+
142	++	++	+
143	++++	+	+
144	++++	+	+
145	++++	+	+
146	++++	+	+
147	++++	+	+
148	++++	+	+
149	++++	+	+
150	++++	+	++
151	++++	+	+

[2353]

152	++++	+	+
153	++++	+	+
154	++++	+	+
155	++++	+	+
156	++++	+	+
157	++++	+	+
158	++++	+	+
159	++++	+	+
160	++++	+	+
161	++++	+	+
162	++++	+	+
163	++++	+	+
164	++++	+	+
165	++++	+	+
166	++++	+	+
167	++++	+	+
168	++++	+	+
169	++++	+	+
170	++++	+	+
171	++++	+	+
172	++++	+	+
173	++++	+	+
174	+++	+	++
175	++++	+	+
176	++++	+	+
177	++++	+	+
178	++++	+	+
179	++++	+	+
180	++++	+	+
181	++++	+	++
182	+++	+	+
183	++++	+	+
184	++++	+	+
185	++++	+	+
186	++++	+	+
187	+++	+	+
188	++++	+	+
189	++++	+	++
190	++++	+	+
191	++++	+	+
192	+++	+	+
193	++++	+	+
194	++++	+	+
195	++++	+	+
196	++++	+	+
197	++++	+	++
198	++++	+	+
199	++++	+	+
200	+++	+	+
201	++++	+	+

[2354]

202	++++	+	+
203	+++	+	+
204	++++	+	+
205	++++	+	+
206	++++	+	+
207	+++	+	+
208	+++	+	+
209	+++	+	+
210	++++	+	+
211	++++	+	+
212	+++	++	+
213	+++	+	+
214	+++	+	+
215	+++	+	+
216	+++	+	+
217	++++	+	+
218	+++	+	+
219	++++	+	+
220	+++	+	+
221	++++	+	+
222	++++	+	+
223	++++	+	+
224	++++	+	+
225	++++	+	+
226	++++	+	+
227	++++	+	+
228	++++	+	+
229	++++	+	+
230	++++	+	+
231	++++	+	+
232	++++	+	+
233	++++	+	+
234	++++	+	+
235	++++	+	+
236	++++	+	+
237	++++	+	+
238	++++	+	+
239	++++	+	+
240	++++	+	+
241	++++	+	+
242	++++	+	+
243	+++	+	+
244	+++	+	+
245	++++	+	+
246	++++	+	+
247	++++	+	+
248	++++	+	+
249	++++	+	+
250	+++	n.d.	n.d.
251	++++	n.d.	n.d.

[2355]

252	++++	+	+
253	++++	+	+
254	+++	+	+
255	+++	+	+
256	++++	+	+
257	++++	+	+
258	++++	+	+
259	++++	+	+
260	++++	+	+
261	++++	+	+
262	++++	+	+
263	++++	+	+
264	++++	+	+
265	++++	+	+
266	++++	+	+
267	++++	+	+
268	++++	+	+
269	++++	+	+
270	++++	+	+
271	++++	+	+
272	++++	+	+
273	++++	+	+
274	++++	+	+
275	++++	+	+
276	++++	+	+
277	++++	+	+
278	++++	+	+
279	++++	+	+
280	++++	+	+
281	++++	+	+
282	++++	+	+
283	++++	+	+
284	++++	+	+
285	++++	+	+
286	++++	+	+
287	++++	+	+
288	++++	+	+
289	++++	+	+
290	++++	+	+
291	++++	+	+
292	++++	+	+
293	++++	+	+
294	++++	+	+
295	++++	+	+
296	++++	+	+
297	++++	+	+
298	++++	+	+
299	++++	+	+
300	++++	+	+
301	++++	+	+

[2356]

302	++++	+	+
303	++++	+	+
304	+++	+	+
305	++++	+	+
306	++++	+	+
307	++++	+	+
308	++++	+	+
309	++++	+	+
310	++++	+	+
311	++++	+	+
312	++++	+	+
313	++++	+	+
314	++++	+	+
315	++++	+	+
316	++++	+	+
317	++++	+	+
318	++++	+	+
319	++++	+	+
320	++++	+	+

[2357] 表36:本发明的化合物针对MLKL的结合测定结果。通过平衡解离常数 (K_D) 测量结合亲和力。 K_D 值越小,配体对其靶标的结合亲和力越大。活性提供如下:

[2358] ++++= $K_D < 10\text{nM}$

[2359] +++= $10\text{nM} < K_D < 1,000\text{nM}$

[2360] ++= $1,000\text{nM} < K_D < 30,000\text{nM}$

[2361] += $K_D > 30,000\text{nM}$

[2362]

化合物编号	MLKL (KD)
1002	nt
1003	nt
1004	nt
1007	++++
1008	++++
1009	++++
1001	++++
1005	++++
1006	++++
1010	+++
1013	++++
1018	+++
1014	++++
1019	++++
1020	++++
1011	++++
1016	++++
1021	++++
1017	++++

[2363]

1012	++++
1023	++++
1022	++++
1024	++++
1025	++++
1028	++++
1026	++++
1027	++++
1029	++++
1030	nt
1032	++++
1033	++++
1036	++++
1037	++++
1031	nt
1039	+++
1040	++++
1041	++++
1042	++++
1043	++++
1044	+++
1045	++++
1046	+++
1047	+++
1048	++++
1049	++++
1050	+++
1051	+++
1052	++
1053	++++
1055	+++
1056	+++
1057	++++
1058	+++
1059	nt
1060	+++

[2364] 细胞测定:筛选用于抑制TSQ诱导的坏死性凋亡的化合物,384孔板格式。

[2365] 细胞系ID:U937人组织细胞白血病细胞系。

[2366] 细胞浓度(细胞/孔):最终细胞密度是20,000个细胞/孔。

[2367] 细胞生长培养基:HT-RPMI培养基+7.4%胎牛血清(FBS)。在37℃/5% CO₂下在带有通气盖的Corning 150cm²组织培养瓶中培养细胞。

[2368] 温育:在添加化合物和死亡刺激物(TSQ混合物)后,将板在37℃/5% CO₂下在加湿温育箱中温育48小时。

[2369] 化合物浓度:36μM起始浓度,1:3稀释,10点

[2370] DMSO最终浓度(% v/v):0.3%。

[2371] TSQ混合物中的化合物(T:TNF;S:Smac模拟物;Q:Q-VD-OPh)和其最终浓度:

[2372] hTNF-Fc(100ng/ml)-通过标准程序产生,如Bossen等人,《生物化学杂志(J Biol Chem)》,2006,281(20),13964-13971中所示。

[2373] 化合物A(500nM)-Smac模拟物,Tetralogic公司和SYNthesis med chem公司

[2374] Q-VD-OPh(10μM)-MP生物医疗公司(MP Biomedicals)

[2375] 测定实验概要

[2376] 根据以下步骤进行细胞测定：

[2377] 1. 通过顺序添加以下物质制备每个孔：

[2378] a DMSO (对照；第1-2列和第23-24列) 或DMSO中的化合物-使用n1体积的储备化合物的声传递进行添加以得到36、12、4、1.3、0.44、0.148、0.049、0.016、0.005和0.002 μ M的最终测试浓度。用DMSO回填所有孔以使孔中的最终总体积为100n1。

[2379] b. 在步骤 (a) 中的化合物/DMSO添加后，添加40 μ L的细胞悬浮液 (5x 10⁵个细胞/mL) 以提供20,000个细胞/孔的最终细胞浓度，以及

[2380] c. 在步骤 (b) 中的细胞添加后，向每个孔中添加10 μ L的5x TSQ混合物 (阳性对照除外；第1列和第23列)。

[2381] 2. 在48小时后，从37℃温育箱中取出板并在室温下平衡45分钟。

[2382] 3. 向每个孔中添加15 μ L的室温CellTitre-Glo2™ (Promega™)。

[2383] 4. 将板摇动2分钟 (约600rpm) 并在室温下温育15分钟以使信号稳定。

[2384] 5. 读取读板仪上的发光读数。

[2385] 分析：

[2386] 根据等式 (2) 计算每种化合物的活力百分比：

$$[2387] \quad \text{活力}\% = 100 \times \frac{(\text{原始数据} - \text{NSA})}{(\text{TA} - \text{NSA})} \quad (2)$$

[2388] 其中

[2389] RawData是含有本发明的化合物的任何细胞的读数

[2390] TA是由从仅DMSO孔 (第2列和第24列) 的发光读数提供的总活性=100%活力NSA是由DMSO+TSQ孔 (第1列和第23列) 提供的非特异性活性=0%活力

[2391] 曲线拟合：用4参数对数非线性回归模型拟合10点滴定曲线并且报告的IC₅₀是曲线的拐点。

[2392] 分析：将数据加载到Dotmatics™中并使用Tibco® Spotfire™软件进行可视化。用4-参数对数非线性回归模型拟合10点滴定曲线并且报告的IC₅₀反映了曲线拟合的曲线的拐点。

[2393] 结果解释：

[2394] 涉及TSQ混合物的测定 (T: TNF; S: Smac模拟物; Q: Q-VD-OPh) : TSQ处理确保细胞特异性地经历坏死性细胞死亡。TNF激活TNF受体，Smac模拟物将信号导离促炎信号传导并朝向RIP1/RIP3介导的细胞死亡途径，并且Q-VD-OPh确保凋亡应答被阻断，只留下程序性坏死应答。在此TSQ诱导的测定中测试的化合物的活性 (在DMSO中的溶液) 通过经由测量存在的ATP的量 (如通过CelltiterGlo测量) 来确定培养物中的活细胞的数量进行评估。

[2395] 计数筛选：平行地，测试所有化合物影响细胞活力的能力。在没有TSQ混合物的情况下，用化合物在DMSO中处理相同的U937细胞。此计数筛选能够评估脱靶效应。在这种情况下，通过CelltiterGlo测量细胞活力。

[2396] 以上所描述的化合物的筛选结果在下面的表37中示出。

[2397] 表37：表示出了所进行的基于细胞的测定的结果，作为半最大抑制浓度 (IC₅₀) 进行分析，是抑制TSQ诱导的坏死性凋亡所需的测试化合物的浓度的50%。IC₅₀越低，化合物的效

力越强。活性提供如下：

[2398] ++++= $IC_{50}<10nM$

[2399] +++= $10nM<IC_{50}<1,000nM$

[2400] ++= $1,000nM<IC_{50}<30,000nM$

[2401] += $IC_{50}>30,000nM$

[2402]

化合物编号	TSQ 诱导的坏死性凋亡的抑制(IC_{50} 基于细胞的测定)	脱靶效应 (IC_{50} 基于细胞的测定)
9	+++	+
14	+++	+
21	++	+
22	+++	+
24	++	+
25	+++	+
34	+++	+
39	++	+
41	++	+
42	+++	+
43	+++	+
53	+++	+
62	+++	+
63	++	+

[2403]

66	+++	+
68	++	+
71	++	+
84	++	+
88	++	+
90	++	+
92	++	+
93	++	+
101	++	+
102	++	+
108	++	+
113	++	+
115	++	+
123	++	+
124	++	+
127	++	+
128	++	+
139	+++	+
140	+++	++
143	+++	+
144	+++	+
146	++++	+
150	+++	+
152	+++	+
153	+++	+
154	+++	++
155	+++	++
156	++	+
157	+++	+
158	++	+
160	++	+
161	+++	++
162	+++	+
163	+++	+
164	++++	+
165	++++	+
166	+++	+
169	+++	+
170	+++	+
171	+++	+
175	++++	+
176	+++	++
181	++	+
188	+++	+
190	+++	+
191	+++	+
194	+++	++
196	+++	+
198	++	+
199	+++	+

[2404]

202	+++	+
208	++	+
222	++	+
223	++++	+
229	+++	+
233	+++	+
234	+++	++
235	+++	+
238	+++	+
242	+++	+
245	++++	+
246	+++	+
248	+++	+
249	++	+
251	++	+
252	++	+
253	++	+
256	+	+
259	+	+
260	++++	+
262	+++	+
264	++++	+
265	++	+
266	++	+
271	+++	+
273	+++	+
274	+++	+
275	++	+
276	++++	++
277	++++	+
278	++++	+
279	+++	+
281	+++	+
282	++++	++
283	+++	+
284	+++	+
285	++++	+
286	++	+
288	++++	+
289	++++	+
290	+++	+
291	++++	++
292	+++	+
293	+++	+
294	++	+
295	+++	+
296	++++	+
297	+++	+
298	++++	+
299	++++	+

[2405]

301	+++	+
302	+++	+
303	+++	+
304	+++	++
305	+++	+
306	+++	+
307	+++	+
308	++++	+
309	+++	+
310	+++	+
311	++	+
312	++++	+
314	+++	+
316	++++	+
317	+++	++
318	++++	+
319	+++	+
320	++++	+

[2406] 表38:表示出了所进行的基于细胞的测定的结果,作为半最大抑制浓度(IC_{50})进行分析,是抑制TSQ诱导的坏死性凋亡所需的测试化合物的浓度的50%。 IC_{50} 越低,化合物的效力越强。活性提供如下:

[2407] ***= $IC_{50}<1\mu M$

[2408] **= $1\mu M<IC_{50}<10\mu M$

[2409] *= $IC_{50}>10\mu M$

[2410]

化合物编号	TSQ 诱导的坏死性凋亡的抑制(IC_{50} 基于细胞的测定)	脱靶效应 (IC_{50} 基于细胞的测定)
1002	*	*
1003	*	*
1004	*	*
1007	*	*
1008	*	*
1009	*	*
1001	*	*
1005	*	*
1006	*	*
1010	*	*
1013	**	*
1018	*	*
1014	*	*
1019	***	*
1020	***	*
1011	*	*
1016	**	*
1021	***	*
1017	**	*

[2411]

1012	*	*
1023	***	*
1022	***	*
1024	***	*
1025	***	*
1028	***	*
1026	**	*
1027	**	*
1029	***	*
1030	***	*
1032	*	*
1033	**	*
1036	**	*
1037	***	*
1031	***	**
1039	***	*
1040	***	*
1041	***	*
1042	***	**
1043	***	*
1044	***	*
1045	***	*
1046	***	*
1047	***	**
1048	***	*
1049	**	*
1050	**	*
1051	**	*
1052	*	*
1053	**	*
1055	***	*
1056	***	*
1057	***	*
1058	***	*
1059	***	**
1060	***	*

[2412] 降解测定:评估化合物在降解人细胞内源性MLKL方面的活性的化合物筛选程序

[2413] 在实验当天,将人单核细胞系 (U937) 以 5×10^5 个细胞/孔以0.5mL/孔的体积接种在24孔板中。

[2414] 将化合物在起始浓度为10mM的DMSO中稀释,并以1:5的稀释度逐步滴定。将0.5 μ L的化合物稀释液添加到适当的孔中,以达到10;2;0.4;0.08和0.016 μ M的最终浓度。包含仅DMSO的孔作为对照。

[2415] 将细胞在37℃和10% CO₂下在存在化合物的情况下温育24h。

[2416] 在温育24h时间段之后,取出培养基,并用0.5mL PBS洗涤细胞。然后将细胞直接溶解于60 μ L 1x SDS凝胶上样缓冲液中。

[2417] 将细胞裂解物在100℃下热变性10min。在18孔4-15%标准TGX免染色凝胶 (BIO-RAD) 上运行每孔10 μ L裂解物。然后用标准印迹法 (BIO-RAD) 中的湿转移方案将蛋白质转移到硝化纤维素膜上。

[2418] 用含5%脱脂奶的TBST封闭膜。针对MLKL的初级抗体 (克隆3H1, MABC604Merck) 以1:2000稀释度在含有1% BSA的TBST中使用,并在4℃下摇晃过夜。在用TBST洗涤之后,将膜

与山羊抗大鼠IgG HRP缀合的抗体(南方生物技术公司(Southern Biotech))在1%脱脂奶TBST中以1:10000的稀释度在室温下温育1h。在TBST洗涤之后,用Immobilion Western化学发光HRP底物Forte(密理博公司(Millipore))在ChemiDoc MP成像系统(BIO-RAD)上对条带进行成像。上样对照GAPDH用兔抗GAPDH(CST 14C10)以1:2000稀释度在1% BSA TBST中在4℃下过夜探测。TBST洗涤之后是用山羊抗兔IgG HRP缀合的抗体(南方生物技术公司)在1%脱脂乳TBST中以1:10000稀释度在室温下温育1h,然后进行TBST洗涤。如上文所描述地检测信号。

[2419] 在ImageLab软件(BIO-RAD)中测量条带强度,并调整MLKL值以上样GAPDH。通过将化合物处理的值相对于仅DMSO对照归一化为来计算降解的百分比。

[2420] 表39:表示出了U937中的内源性MLKL的降解(DC₅₀基于细胞的测定)

[2421] +++=DC₅₀<1μM

[2422] ++=1μM<DC₅₀<10μM

[2423] +=DC₅₀>10μM

[2424]

化合物编号	U937 中的内源性 MLKL 的降解 (DC ₅₀ 基于细胞的测定, 以 μM 为单位)
1007	++
1001	++
1005	++
1013	++
1019	+++
1020	+++
1016	++
1021	++
1023	+++
1024	+++
1025	+++
1028	+++
1026	++
1027	++
1029	++
1030	+++
1039	+++

[2425]

1040	++
1041	+++
1042	++
1043	+++
1045	+++
1048	+++
1050	+++
1051	++
1053	++
1056	+++
1057	+++
1058	+++

[2426] 本领域的技术人员将理解,在不脱离本公开的一般宽精神和范围的情况下,可以对上述实施例作出许多变化和/或修改。因此,本发明实施例应被视为在所有方面都是说明性而非限制性的。