(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119325471 A
(43)申请公布日 2025.01.17

(21)申请号 202380044824.6
(22)申请日 2023.04.04
(30)优先权数据
63/327,631 2022.04.05 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.12.03
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2023/017384 2023.04.04
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/196283 EN 2023.10.12
(71)申请人 缆图药品公司
地址 美国马萨诸塞州
(72)发明人 O·阿玛德 K·K·巴维安 J·E·坎贝尔 T·A·蒂尼恩 M·S·伊诺 D·P·费尔南多 E·佩罗拉 V·B·里贝罗·达·希尔瓦 Q·佩龙
(74)专利代理机构 北京市金杜律师事务所 11256
专利代理师 陈文平 谌侃
(51)Int.Cl.
C07D 403/04(2006.01)
C07D 403/14(2006.01)
C07D 401/14(2006.01)
C07D 405/14(2006.01)
C07D 413/14(2006.01)
C07D 417/14(2006.01)
C07D 471/04(2006.01)
C07D 487/04(2006.01)
C07D 498/18(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61K 45/06(2006.01)

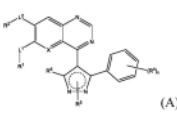
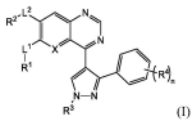
权利要求书15页 说明书437页

(54)发明名称

EGFR抑制剂

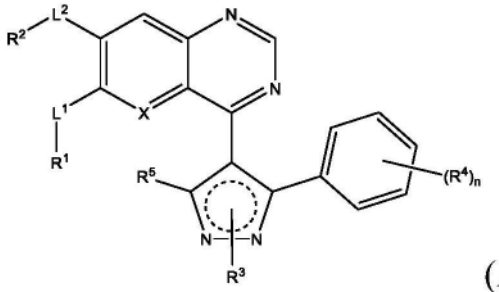
(57)摘要

本公开提供了由结构式(A)或(I)表示的化合物:或其药学上可接受的盐,其可用于治疗癌症。


(A);

(I)

CN 119325471 A

1.一种式(A)化合物:



(A),

或其药学上可接受的盐,其中

X是CR^x或N;

R^x是H或F;

L^1是键、NH、-NHC(O)-*、-NHC(O)O-*、O或-OC(O)-*;其中-*表示连接至R^1的点;

L^2是键或O;

R^1是H;或

任选地被1至4个独立地选自以下的基团取代的C_1-C_4烷基:卤基、氘、OR^a、NR^aR^b、C_3-C_6环烷基、4至12元杂环基和5至10元杂芳基,其中所述杂环基和所述杂芳基各自任选地被1至4个独立地选自卤基、氘和C_1-C_4烷基的基团取代;或

C_3-C_8环烷基、苯基、4至12元杂环基或5至12元杂芳基,其中由R^1表示的所述环烷基、所述苯基、所述杂环基和所述杂芳基各自任选地被1至4个独立地选自R^{11}的基团取代;

每个R^{11}独立地选自卤基、氘、OR^a、C(O)R^a、C(O)NR^aR^b、$NR^aC(O)OR^a$、NR^aR^b、$S(O)_2R^a$、C_1-C_4烷基、C_3-C_6环烷基、苯基、4至12元杂环基和5至12元杂芳基,其中由R^{11}表示的所述烷基、所述环烷基、所述苯基、所述杂环基和所述杂芳基各自任选地被1至4个选自氘、卤基、C_1-C_4烷基、OR^a和NR^aR^b的基团取代,或连接至同一碳原子的两个R^{11}一起形成=O;

R^2是:

H、C_1-C_4烷基、C_3-C_8环烷基、C_2-C_4烯基或C_2-C_4炔基,其各自任选地被1至4个独立地选自以下的基团取代:卤基、氘、OR^a、NR^aR^b和任选地被1至4个独立地选自卤基、氘和C_1-C_4烷基的基团取代的4至12元杂环基;或4至12元杂环基或5至12元杂芳基,其中由R^2表示的所述杂环基和所述杂芳基各自任选地被1至4个选自以下的基团取代:氘、C_1-C_4烷基、C(O)R^a和任选地被1至4个选自卤基、氘和C_1-C_4烷基的基团取代的4至12元杂环基;

R^3连接至吡唑环中的任一氮原子,并且选自H、氘、C_1-C_4烷基、C_3-C_6环烷基和4至6元杂环基,其中由R^3表示的所述烷基、所述环烷基和所述杂环基各自任选地被1至4个独立地选自卤基、氘、OR^a、NR^aR^b和C_3-C_6环烷基的基团取代;

每个R^4独立地选自卤基、氘和OR^a;

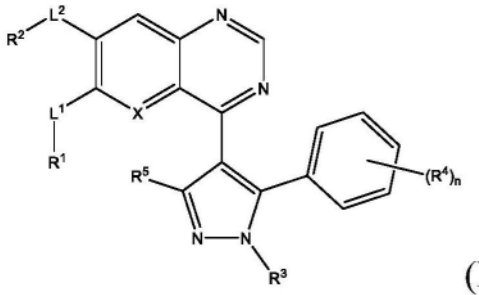
R^5选自H、氘、卤基和任选地被1至4个独立地选自以下的基团取代的C_1-C_4烷基:卤基、氘、OR^a、NR^aR^b、C_3-C_6环烷基、4至12元杂环基和5至10元杂芳基,其中所述杂环基和所述杂芳基各自任选地被1至4个独立地选自卤基、氘和C_1-C_4烷基的基团取代;

每个R^a独立地选自H、氘、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_3-C_6环烷基和4至6元杂环基;

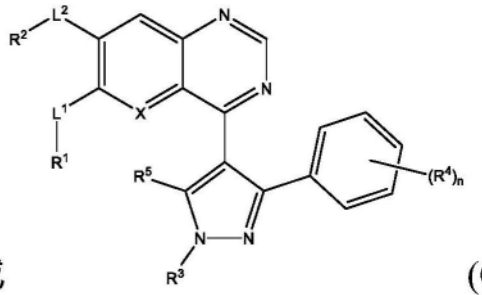
每个R^b独立地选自H、氘和C_1-C_4烷基;并且

n是0、1、2、3、4或5。

2.如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物具有式(B)或式(C):



(B)或



(C),

或其药学上可接受的盐。

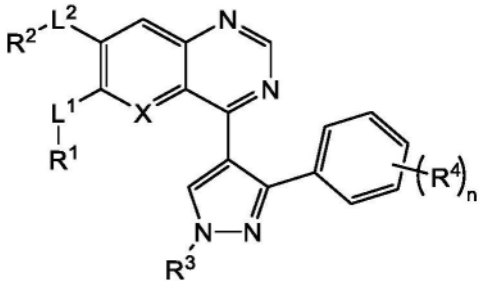
3.如权利要求1-2中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中当L^1和L^2各自是键时,R^1是H,R^2不是H。

4.如权利要求1-3中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中

R^2是C_1-C_4烷基、C_3-C_8环烷基、C_2-C_4烯基或C_2-C_4炔基,其各自任选地被1至4个独立地选自以下的基团取代:卤基、氘、OR^a、NR^aR^b和任选地被1至4个独立地选自卤基、氘和C_1-C_4烷基的基团取代的4至12元杂环基;或4至12元杂环基或5至12元杂芳基,其中由R^2表示的所述杂环基和所述杂芳基各自任选地被1至4个选自以下的基团取代:氘、C_1-C_4烷基、$C(O)R^a$和任选地被1至4个选自卤基、氘和C_1-C_4烷基的基团取代的4至12元杂环基。

5.如权利要求1-4中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^5是H、F或甲基。

6.一种式(I)化合物:



(I),

或其药学上可接受的盐,其中:

X是CR^x或N;

R^x是H或F;

L^1是键、NH、-NHC(O)-*、-NHC(O)O-*、O或-OC(O)-*;其中-*表示连接至R^1的点;

L^2是键或O;

R^1是H;或

任选地被1至4个独立地选自以下的基团取代的C_1-C_4烷基:卤基、氘、OR^a、NR^aR^b、C_3-C_6环烷基、4至12元杂环基和5至10元杂芳基,其中所述杂环基和所述杂芳基各自任选地被1至4个独立地选自卤基、氘和C_1-C_4烷基的基团取代;或

C_3-C_8环烷基、苯基、4至12元杂环基或5至12元杂芳基,其中由R^1表示的所述环烷基、所述苯基、所述杂环基和所述杂芳基各自任选地被1至4个独立地选自R^{11}的基团取代;

每个R^{11}独立地选自卤基、氘、OR^a、$C(O)R^a$、$C(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)OR^a$、NR^aR^b、$S(O)_2R^a$、C_1-C_4烷

基、C_3-C_6环烷基、苯基、4至12元杂环基和5至12元杂芳基,其中由R^{11}表示的所述烷基、所述环烷基、所述苯基、所述杂环基和所述杂芳基各自任选地被1至4个选自氘、卤基、C_1-C_4烷基、OR^a和NR^aR^b的基团取代,或连接至同一碳原子的两个R^{11}一起形成=O;

R^2是:

C_1-C_4烷基、C_3-C_8环烷基、C_2-C_4烯基或C_2-C_4炔基,其各自任选地被1至4个独立地选自以下的基团取代:卤基、氘、OR^a、NR^aR^b和任选地被1至4个独立地选自卤基、氘和C_1-C_4烷基的基团取代的4至12元杂环基;或4至12元杂环基或5至12元杂芳基,其中由R^2表示的所述杂环基和所述杂芳基各自任选地被1至4个选自以下的基团取代:氘、C_1-C_4烷基、C(O)R^a和任选地被1至4个选自卤基、氘和C_1-C_4烷基的基团取代的4至12元杂环基;

R^3是H、氘、C_1-C_4烷基、C_3-C_6环烷基或4至6元杂环基,其中由R^3表示的所述烷基、所述环烷基和所述杂环基各自任选地被1至4个独立地选自卤基、氘、OR^a、NR^aR^b和C_3-C_6环烷基的基团取代;;

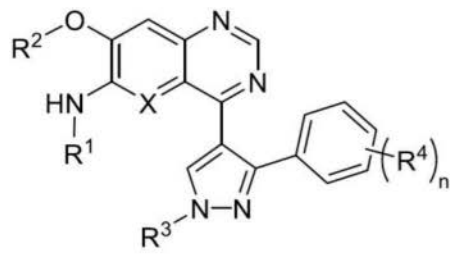
每个R^4独立地选自卤基、氘和OR^a;

每个R^a独立地选自H、氘、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_3-C_6环烷基和4至6元杂环基;

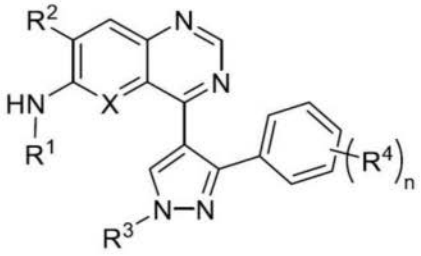
每个R^b独立地选自H、氘和C_1-C_4烷基;并且

n是0、1、2、3、4或5。

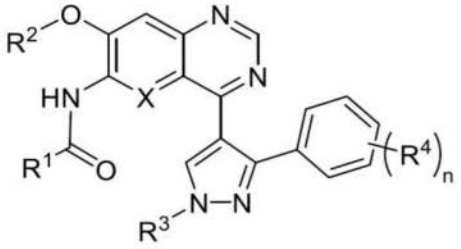
7.如权利要求6所述的化合物,其中所述化合物由以下结构式中的一者表示:



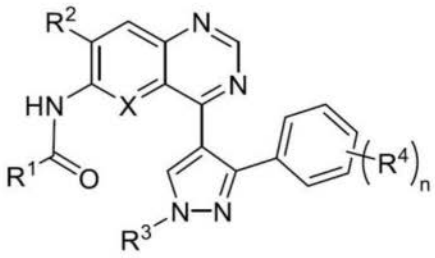
(II-1)



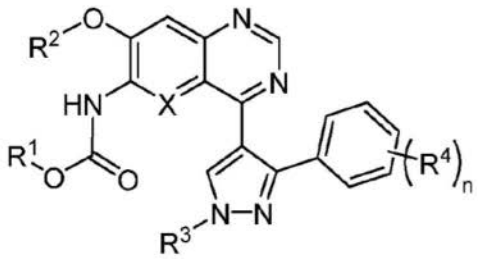
(II-2)



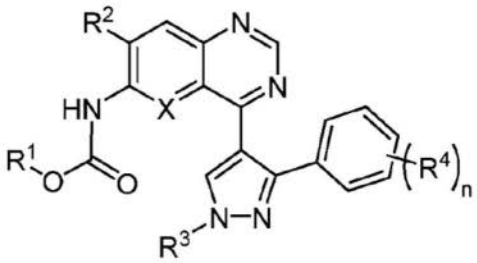
(II-3)



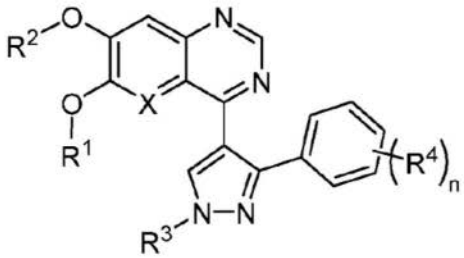
(II-4)



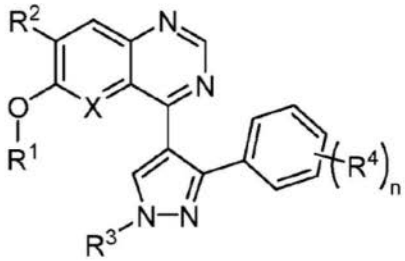
(II-5)



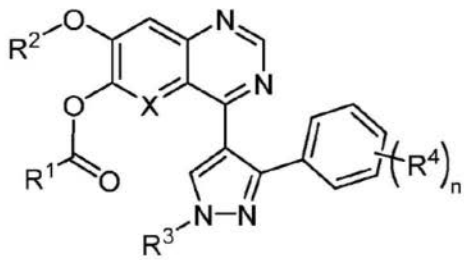
(II-6)



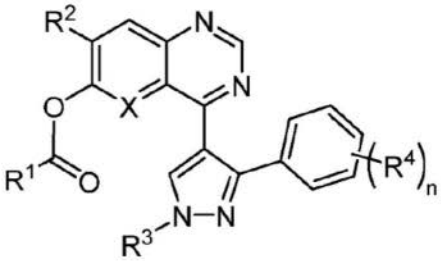
(II-7)



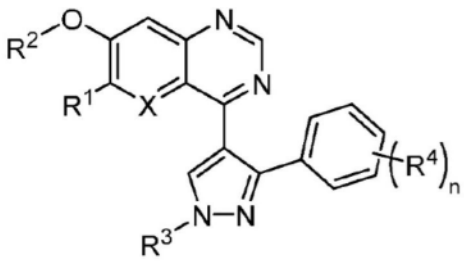
(II-8)



(II-9)

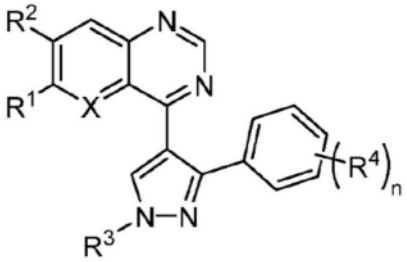


(II-10)



(II-11)

或

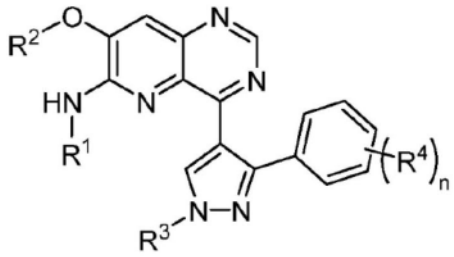


(II-12)

，

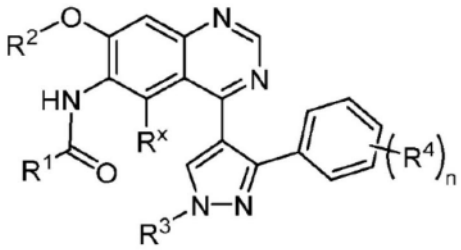
或其药学上可接受的盐。

8.如权利要求6所述的化合物,其中所述化合物由以下结构式中的一者表示：

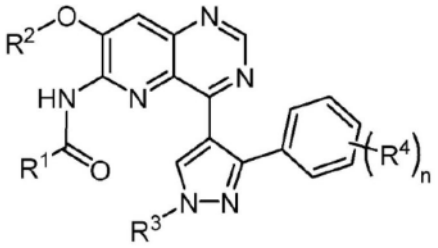


(II-1a)

、

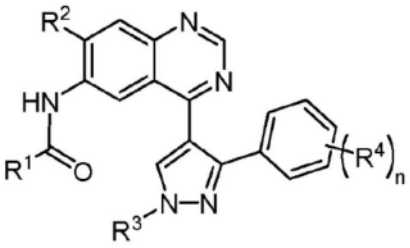


(II-3a)



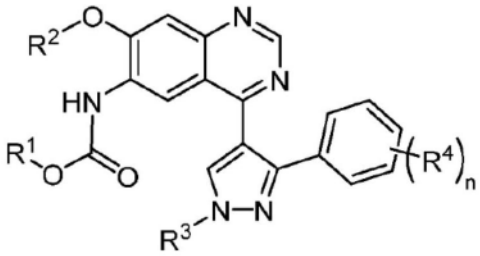
(II-3b)

、



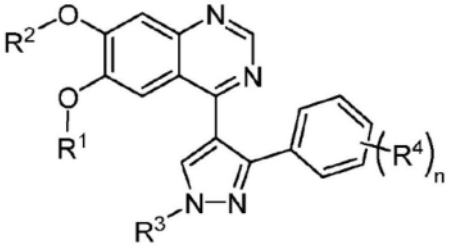
(II-4a)

、

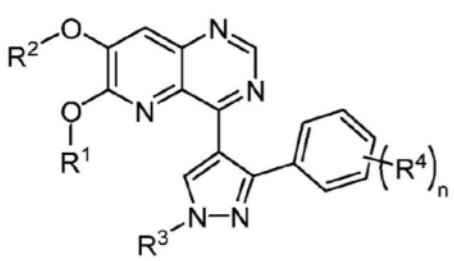


(II-5a)

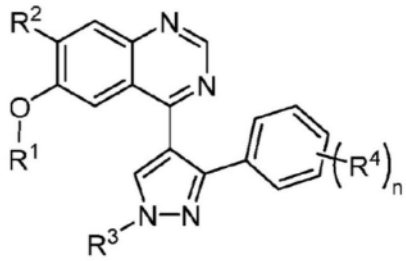
、



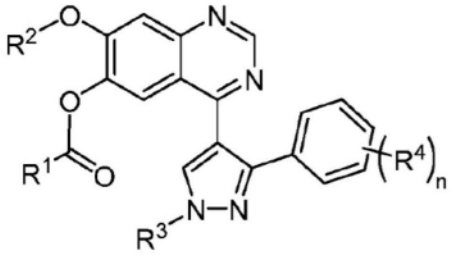
(II-7a)



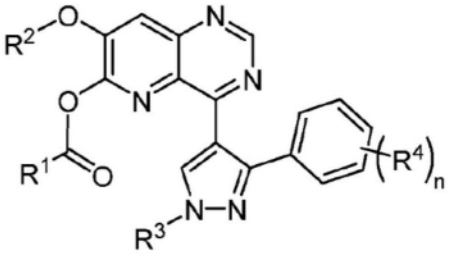
(II-7b)、



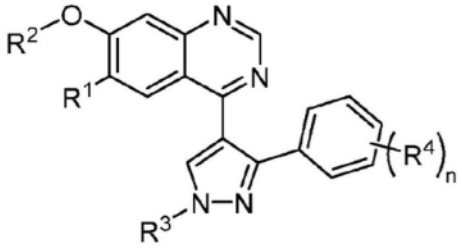
(II-8a)、



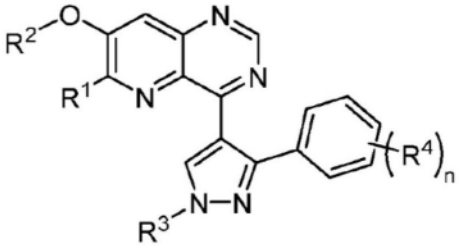
(II-9a)、



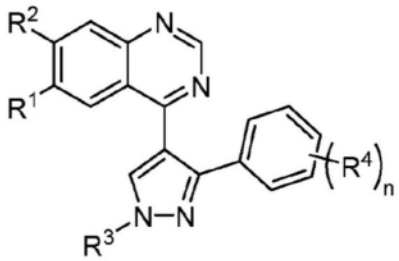
(II-9b)、



(II-11a)、



(II-11b)或



(II-12a)

或其药学上可接受的盐。

9.如权利要求1-8中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^x是H。

10.如权利要求1-9中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

R^1是H;或

任选地被1至2个独立地选自以下的基团取代的C_1-C_3烷基:卤基、OR^a、NR^aR^b、C_3-C_5环烷基、4至6元杂环基和5至6元杂芳基,其中所述杂环基和所述杂芳基各自任选地被1至2个独立地选自卤基和-CH_3的基团取代;或

C_3-C_8环烷基、苯基、4至9元杂环基或5至10元杂芳基,其中由R^1表示的基团中的所述环烷基、所述苯基、所述杂环基和所述杂芳基各自任选地被1至3个独立地选自R^{11}的基团取代;并且

每个R^a独立地是H或-CH_3;并且每个R^b是-CH_3。

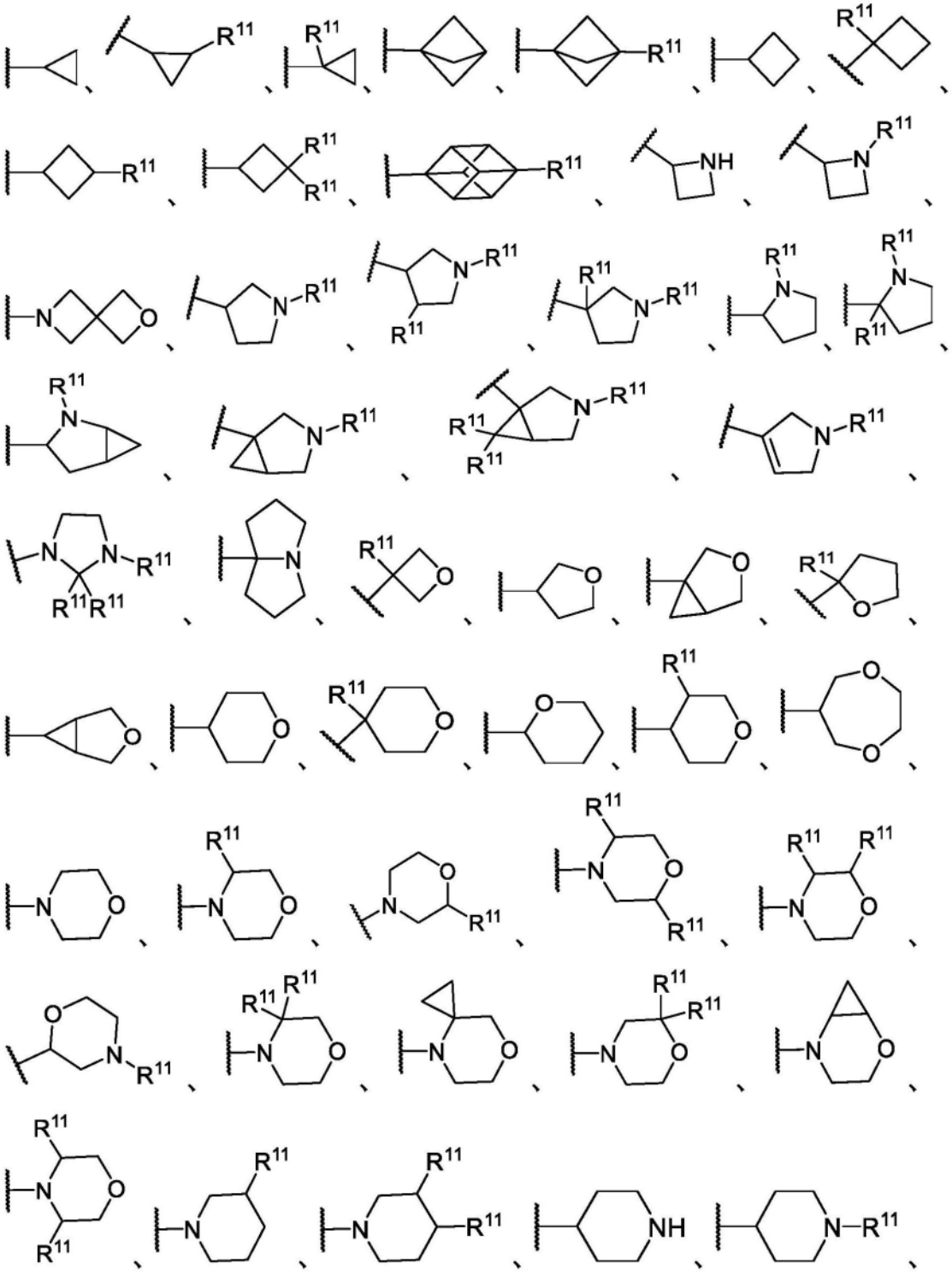
11.如权利要求1-10中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

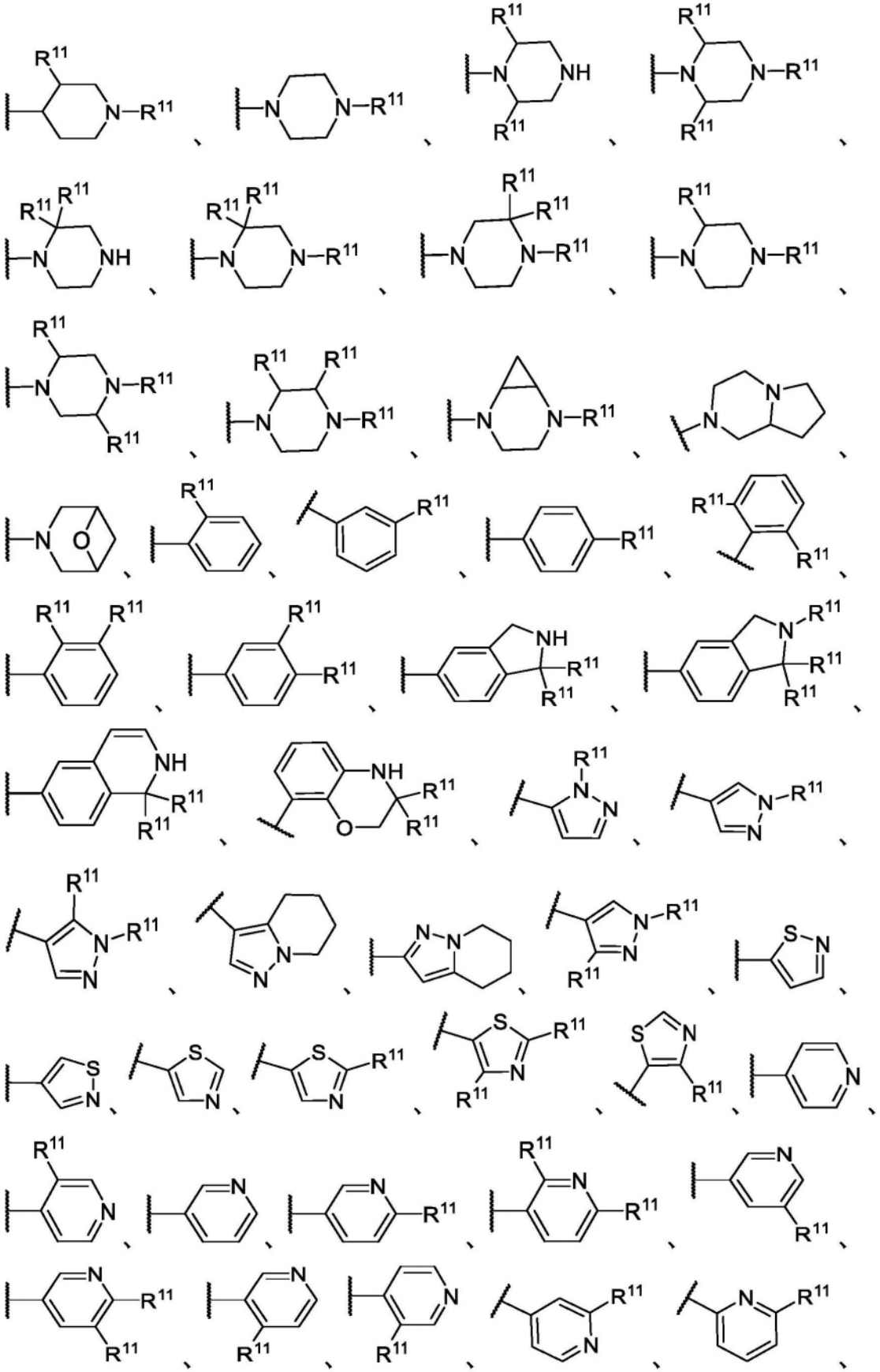
R^1是H;或

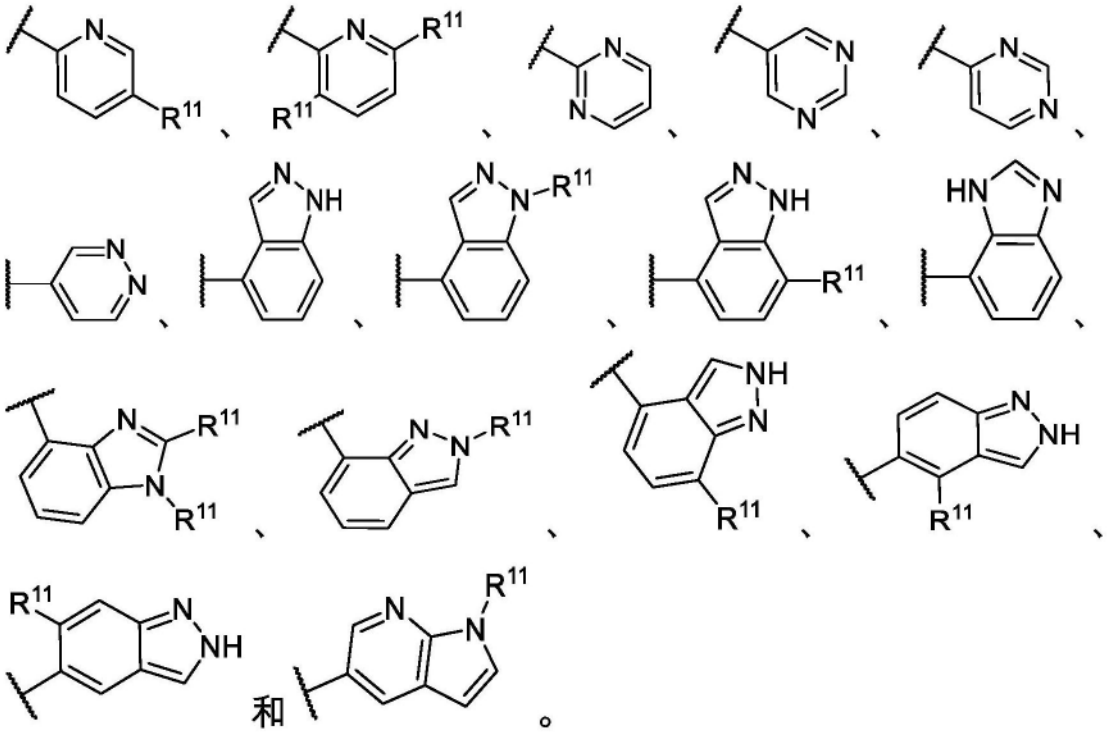
R^1选自$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH_2CH_3CH_3$和$-CH(CH_3)_2$,其各自任选地被1-3个选自以下的基团取代:F、-OH、$-OCH_3$、$-N(CH_3)_2$、环丙基、吗啉基、噁二唑基、氧杂环丁基、噁唑基、吡啶基、四氢呋喃基、四唑基、噻唑基和三唑基,其中所述吡啶基、所述噻二唑基、所述噻唑基和所述三唑基各自任选地被F、$-CH_3$或$-CH_2CH_3$取代;或

R^1选自氮杂二环[3.1.0]己基、氮杂环丁基、1H-苯并[d]咪唑基、二环[1.1.1]戊基、立方烷基、环丁基、环丙基、二氢异喹啉基、二氢吡咯基、二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪基、二氧杂环庚基、六氢-1H-吡咯嗪基、咪唑烷基、吲唑基、异吲哚啉基、异噻唑基、吗啉基、八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪基、氧杂二环[3.1.0]己基、6-氧杂-3-氮杂二环[3.1.1]庚基、氧杂二环[3.3]庚基、7-氧杂-4-氮杂螺[2.5]辛基、氧杂环丁基、苯基、哌啶基、吡唑基、哒嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯并吡啶基、四氢呋喃基、四氢吡喃基和噻唑基,其各自任选地被1至3个独立地选自R^{11}的基团取代。

12.如权利要求1-11中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^1选自H、$-CH_3$、$-CH_2(R^{11})$、$-CH(R^{11})_2$、$-CH_2CH_3$、$-CH(R^{11})-CH_3$、$-CH(CH_3)_2$、$-C(CH_3)_2-R^{11}$、$-CH_2CH_2CH_2-R^{11}$、$-CH(CH_3)CH_2-R^{11}$、







13.如权利要求1-12中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

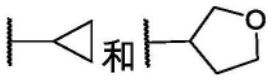
每个R^{11}独立地选自卤基、OR^a、$C(O)R^a$、$C(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)OR^a$、NR^aR^b、C_1-C_4烷基、C_3-C_6环烷基、4至12元杂环基和5至12元杂芳基,其中由R^{11}表示的所述烷基、所述环烷基、所述杂环基和所述杂芳基各自任选地被1至3个选自氘、卤基、OR^a和NR^aR^b的基团取代,或连接至同一碳原子的两个R^{11}一起形成=O;

每个R^a独立地选自H、C_1-C_4烷基、C_3-C_6环烷基和4至6元杂环基;并且

每个R^b独立地选自H和C_1-C_4烷基。

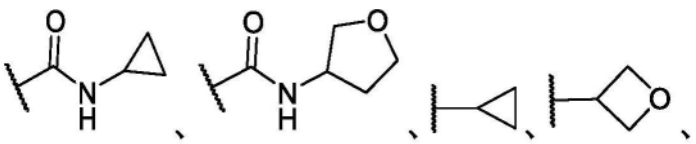
14.如权利要求1-13中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

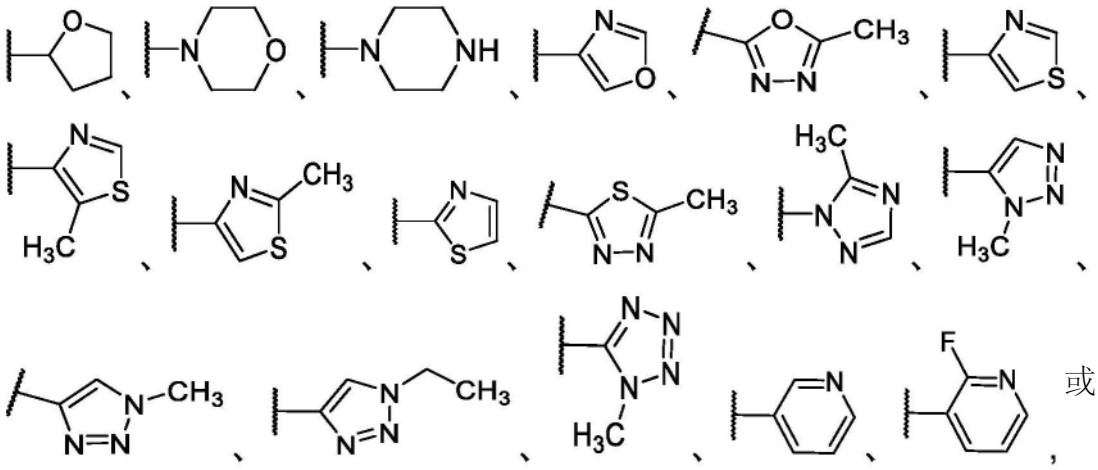
每个R^{11}独立地选自卤基、OR^a、$C(O)R^a$、$C(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)OR^a$、NR^aR^b、C_1-C_3烷基、吗啉基、噁唑基、噁二唑基、氧杂环丁基、吡啶基、四氢呋喃基、四唑基、噻二唑基和噻唑基,其中由R^{11}表示的所述烷基、所述吗啉基、所述噁唑基、所述噁二唑基、所述氧杂环丁基、所述吡啶基、所述四氢呋喃基、所述四唑基、所述噻二唑基和所述噻唑基各自任选地被1至3个选自氘、卤基、OR^a和NR^aR^b的基团取代,或连接至同一碳原子的两个R^{11}一起形成=O;

每个R^a独立地选自H、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-C(CH_3)_3$、和;并且

每个R^b独立地是H或$-CH_3$。

15.如权利要求1-14中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个R^{11}独立地选自Cl、F、-OH、$-OCH_3$、$-C(O)CH_2CH_3$、$-N(CH_3)_2$、$-NHC(O)OC(CH_3)_3$、$-CH_3$、$-CD_3$、$-CHF_2$、$-CF_3$、$-CH_2OH$、$-CH_2OCH_3$、$-CH_2$-$N(CH_3)_2$、$-CH_2CH_3$、$-CH_2CF_3$、$-CH_2CH_2$-$N(CH_3)_2$、$-CH(CH_3)_2$、$-C(CH_3)_2$-OH、





或连接至同一碳原子的两个R^{11}一起形成=O。

16.如权利要求1-15中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中L^2是O。

17.如权利要求1-16中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

R^2是C_1-C_4烷基、C_3-C_8环烷基、C_2-C_4烯基或C_2-C_4炔基,其各自任选地被1至3个独立地选自卤基、OR^a、NR^aR^b和4至12元杂环基的基团取代,或4至12元杂环基或5至12元杂芳基,其中由R^2表示的所述杂环基和所述杂芳基各自任选地被1至4个选自以下的基团取代:C_1-C_4烷基、C(O)R^a和任选地被1至3个选自卤基和C_1-C_4烷基的基团取代的4至12元杂环基;

每个R^a独立地选自H和C_1-C_4烷基;并且

每个R^b独立地选自H和C_1-C_4烷基。

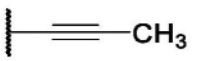
18.如权利要求1-17中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

R^2是C_1-C_3烷基、C_3-C_5环烷基或C_3-C_4炔基,其各自任选地被1至2个独立地选自卤基、OR^a、NR^aR^b和4至6元杂环基的基团取代,或5至7元杂环基或5至6元杂芳基,其中由R^2表示的基团中的所述杂环基和所述杂芳基各自任选地被1至2个选自以下的基团取代:C_1-C_2烷基、C(O)R^a和任选地被C_1-C_2烷基取代的6元杂环基;

每个R^a独立地选自H和-CH_3;并且

每个R^b是-CH_3。

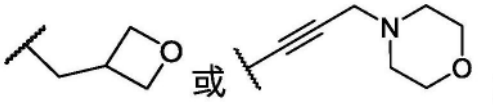
19.如权利要求1-18中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

R^2是-CH_3、-CH_2CH_3、-$CH(CH_3)_2$、环丙基或,其各自任选地被F、-OCH_3、-$N(CH_3)_2$、吗啉基或氧杂环丁基取代;或

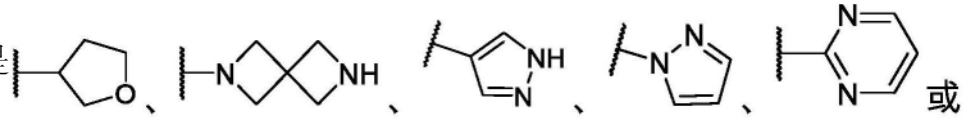
R^2是二氮杂螺[3.3]庚基、吡唑基、嘧啶基或四氢呋喃基,其各自任选地被C_1-C_2烷基、C(O)C_1-C_4烷基或任选地被-CH_3取代的哌啶基取代。

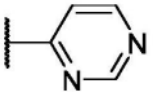
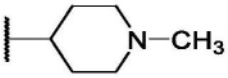
20.如权利要求1-19中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

R^2是-CH_3、-CHF_2、-CH_2CH_3、-CH_2CH_2-OCH_3、-CH_2CH_2-$N(CH_3)_2$、-$CH(CH_3)_2$、环丙基、



;或

R^2是


，其各自任选地被-CH_3、C(O)CH_3或取代。

21.如权利要求1-20中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中：

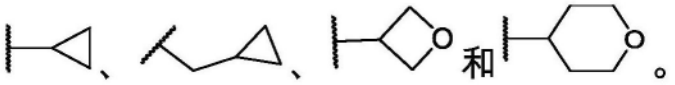
R^3是H、C_1-C_4烷基、C_3-C_6环烷基或4至6元杂环基，其中由R^3表示的所述烷基、所述环烷基和所述杂环基各自任选地被1至3个独立地选自以下的基团取代：卤基、氘、OR^a、NR^aR^b和C_3-C_6环烷基；

每个R^a独立地是H或C_1-C_4烷基；并且

每个R^b独立地是H或C_1-C_4烷基。

22.如权利要求1-21中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中R^3是H、环丙基、氧杂环丁基、四氢吡喃基或任选地被1至3个独立地选自卤基、氘、OH、$N(CH_3)_2$和环丙基的基团取代的C_1-C_3烷基。

23.如权利要求1-22中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中R^3选自H、-CH_3、-CHF_2、-CD_3、-CH_2CH_3、-CH_2CHF_2、-CH_2CF_3、-CH_2CH_2-OH、-CH_2CH_2-$N(CH_3)_2$、-$CH_2CH_3CH_3$、-$CH(CH_3)_2$、


和。

24.如权利要求1-23中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中：

每个R^4是卤基或OR^a；

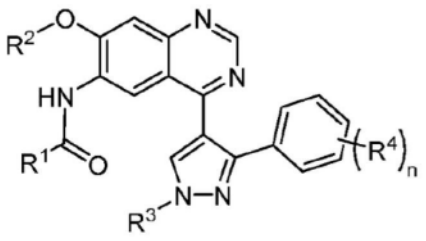
每个R^a独立地选自H和C_1-C_4烷基；并且

n是0、1、2或3。

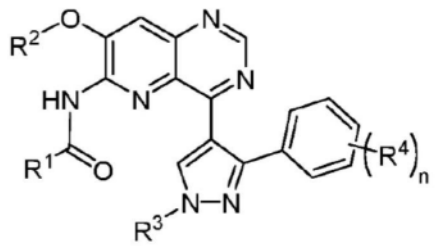
25.如权利要求1-24中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中n是0。

26.如权利要求1-25中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中n是1或2，并且每个R^4独立地选自F和OH。

27.如权利要求1-4或6-26中任一项所述的化合物，其中所述化合物由以下结构式中的一者表示：


(II-3c)

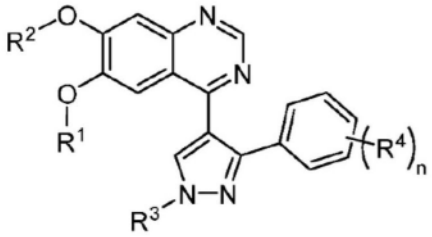
或


(II-3b)

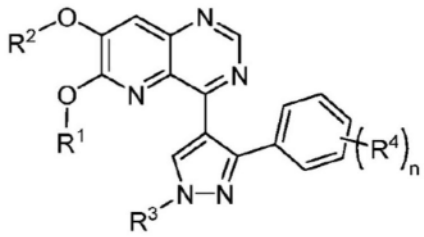
，

或其药学上可接受的盐。

28.如权利要求1-4或6-26中任一项所述的化合物，其中所述化合物由以下结构式中的一者表示：



(II-7a)　　或　　



(II-7b)

，

或其药学上可接受的盐。

29.如权利要求27或28所述的化合物,其中:

R^1是:

任选地被5至10元杂芳基取代的C_1-C_4烷基,其中所述5至10元杂芳基任选地被C_1-C_2烷基取代,或

C_3-C_8环烷基、4至12元杂环基或5至12元杂芳基,其中由R^1表示的所述环烷基、所述杂环基和所述杂芳基各自任选地被1至3个独立地选自R^{11}的基团取代;

每个R^{11}独立地选自卤基、NR^aR^b、C_3-C_6环烷基和任选地被1至3个卤基取代的C_1-C_4烷基,并且每个R^a独立地选自H和C_1-C_4烷基;

R^2和R^3各自独立地是C_1-C_4烷基;并且

R^4是卤基,其中n是0、1或2。

30.如权利要求27-29中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

R^1是:

任选地被5元杂芳基取代的C_1-C_2烷基,其中所述5元杂芳基任选地被C_1-C_2烷基取代,或

C_3-C_5环烷基、5-7元杂环基或5-6元杂芳基,其中由R^1表示的所述环烷基、所述杂环基和所述杂芳基各自任选地被1至2个独立地选自R^{11}的基团取代;

每个R^{11}独立地选自卤基、$N(CH_3)_2$、C_3-C_5环烷基和任选地被1至3个卤基取代的C_1-C_2烷基;

R^2和R^3各自独立地是C_1-C_2烷基;

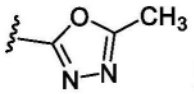
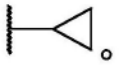
R^4是卤基;并且

n是0、1或2。

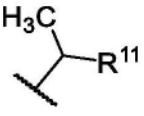
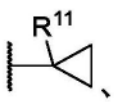
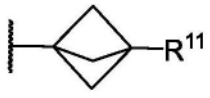
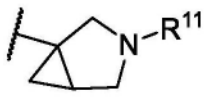
31.如权利要求27-30中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

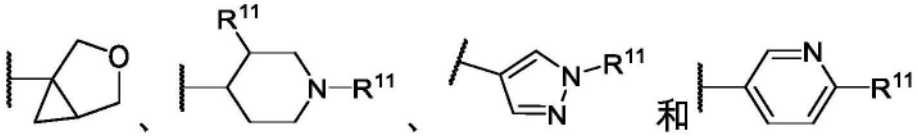
R^1是被噁二唑基取代的$-CH_2CH_3$,所述噁二唑基任选地被$-CH_3$取代;或

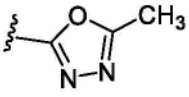
R^1选自氮杂二环[3.1.0]己基、二环[1.1.1]戊基、环丙基、3-氧杂二环[3.1.0]己基、哌啶基、吡唑基和吡啶基,其各自任选地被1至2个独立地选自R^{11}的基团取代,

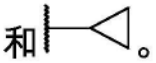
每个R^{11}独立地选自F、$-N(CH_3)_2$、$-CH_3$、$-CF_3$、和。

32.如权利要求27-31中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,

其中R^1选自、、、、



，并且每个R^{11}独立地选自F、$-N(CH_3)_2$、$-CH_3$、$-CF_3$、

和。

33.如权利要求27-32中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

R^2是C_1-C_4烷基;

R^3是C_1-C_4烷基;

每个R^4独立地是卤基;并且

n是0、1或2。

34.如权利要求27-33中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

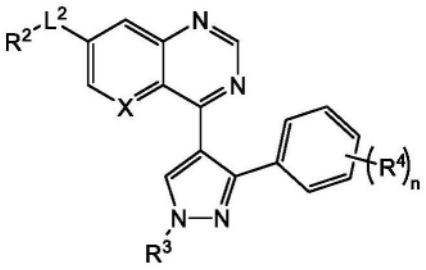
R^2是$-CH_3$或$-CH_2CH_3$;

R^3是$-CH_3$;

R^4是F;并且

n是0或1。

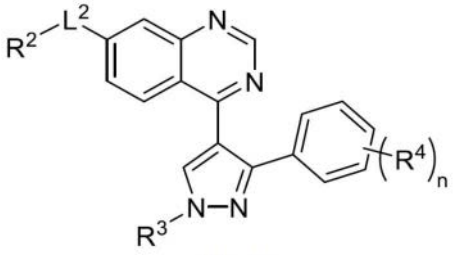
35.如权利要求6、9和16-26中任一项所述的化合物,其中所述化合物由式(III)表示:



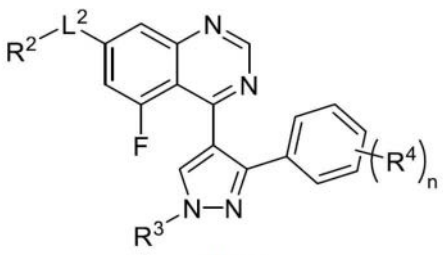
(III)，

或其药学上可接受的盐。

36.如权利要求6和16-26中任一项所述的化合物,其中所述化合物由式(III-1)或式(III-2)表示:



(III-1)、



(III-2)，

或其药学上可接受的盐。

37.如权利要求35或36所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中L^2是键。

38.一种药物组合物,所述药物组合物包含药学上可接受的载体和权利要求1-37中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

39.一种治疗癌症的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的权利要求1-

37中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐、或权利要求38所述的药物组合物。

40.如权利要求39所述的方法,其中所述癌症是肺癌、结肠癌、尿路上皮癌、乳腺癌、前列腺癌、脑癌(神经胶质瘤)、卵巢癌、胃癌、胰腺癌、头颈癌、膀胱癌或间皮瘤。

41.如权利要求39所述的方法,其中所述癌症是非小细胞肺癌。

42.如权利要求39-41中任一项所述的方法,其中所述有需要的受试者的所述癌症已转移。

43.如权利要求39-42中任一项所述的方法,其中所述癌症的特征在于表皮生长因子受体(EGFR)L858R突变。

44.如权利要求39-42中任一项所述的方法,其中所述癌症的特征在于表皮生长因子受体(EGFR)外显子19缺失。

45.如权利要求39-44中任一项所述的方法,其中所述癌症的特征进一步在于表皮生长因子受体(EGFR)C797S突变。

46.如权利要求39-45中任一项所述的方法,其中所述癌症的特征进一步在于表皮生长因子受体(EGFR)T790M突变。

47.如权利要求39-46中任一项所述的方法,所述方法还包括向所述有需要的受试者施用有效量的阿法替尼或奥西替尼。

48.一种抑制表皮生长因子受体(EGFR)的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的权利要求1-37中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐、或权利要求38所述的药物组合物。

EGFR抑制剂

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2022年4月5日提交的美国临时申请第63/327,631号的优先权。上文所提及申请的全部内容都通过引用并入本文。

背景技术

[0003] EGFR(表皮生长因子受体)是erbB受体家族的成员,其包括跨膜蛋白酪氨酸激酶受体。通过结合至其配体(如表皮生长因子(EGF)),EGFR可在细胞膜上形成同二聚体或与家族中的其他受体(如erbB2、erbB3或erbB4)形成异二聚体。形成这些二聚体可引起EGFR细胞中的关键酪氨酸残基磷酸化,由此激活细胞中的多个下游信号通路。这些细胞内信号通路在细胞增殖、存活和抗细胞凋亡方面起重要作用。EGFR信号转导通路的紊乱(包括配体和受体的表达增加、EGFR基因扩增和改变如突变、缺失等)可促进细胞的恶性转化并且在肿瘤细胞增殖、侵袭、转移和血管生成方面起重要作用。例如,在非小细胞肺癌(NSCLC)肿瘤中发现EGFR基因的改变如突变和缺失。在NSCLC肿瘤中发现的两种最频繁的EGFR改变是外显子19中的短框内缺失(del19)和外显子21中的单一误义突变L858R(Cancer Discovery 20166(6)601)。这两种改变被称为敏化突变,导致配体非依赖性EGFR活化,并且在EGFR突变型NSCLC(EGFR M+)中被称为原发性或活化型突变。临床经验显示在用EGFR酪氨酸激酶抑制剂(TKI)厄洛替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)、阿法替尼(afatinib)和奥西替尼(osimertinib)进行一线(1L)治疗的EGFR M+NSCLC患者中约60%-85%的客观反应率(ORR)(Lancet Oncol.2010,第11卷,121;Lancet Oncol.2016,第17卷,577;N.Engl.J.Med.2017年11月18日,Doi:10.1056/NEJMoa1713137;Lancet Oncol.2011,第12卷,735),由此证实EGFR突变型NSCLC肿瘤的存活和增殖依赖于致癌EGFR活性,并且确立del19和L858R突变型EGFR作为疾病的致癌驱动因素,并且因此验证用于治疗NSCLC的药物靶标和生物标志物。

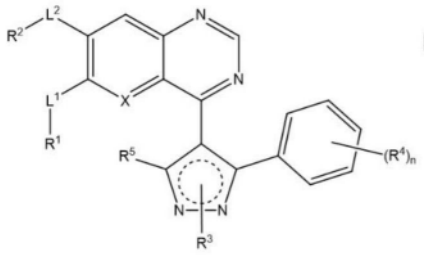
[0004] 奥西替尼是共价第三(第3)代EGFR TKI,其现在是用于治疗带有del19和L858R突变的NSCLC的经批准的一线(1L)标准护理(SOC)。无进展存活期(PFS)为18.9个月(JC Soria等人,NEJM,2018年1月;378(2):113-125),与第一代TKI相比,其显示患者的变革性结果。然而,在平均10-12个月的治疗后,在几乎所有的NSCLC患者中观察到耐药性(Lancet Oncol.2010年2月;11(2):121-8.;Lancet Oncol.2016年5月;17(5):577-89;Lancet Oncol.2011年8月;12(8):735-42)。其他第3代TKI正在前线使用(例如拉泽替尼(lazertinib))并且依赖于与EGFR结合的相同共价机制。最突出的中靶耐药性机制归因于EGFR的继发性突变C797X(其中“X”可为“S”或“G”或“N”或“Y”或“T”或“D”),其发生在7%至22%的对用于前线的第3代EGFR抑制剂进展的患者中(Blakely,2012;Kobayashi,2005)。这种继发性C797S突变降低药物与靶标的亲和力,由此产生耐药性,并且导致肿瘤复发或疾病进展。所产生的带有敏化突变del19或L858R和耐药性突变C797X(例如C797S)的“双重突变”肿瘤不再对第2代和第3代TKI敏感。并无经批准药物来治疗双重突变患者。第1代TKI(吉非替尼和厄洛替尼)对C797X(例如C797S)有活性,但它们因与野生型EGFR抑制相关的活性而耐受性较差,并且因其穿过血脑屏障(BBB)的能力低而不会控制脑病。

[0005] 对于治疗双重突变肿瘤、为脑渗透剂并且治疗脑病并具有降低的与野生型EGFR抑制相关的毒性(腹泻、皮疹)的选择性治疗剂存在未满足的需求。

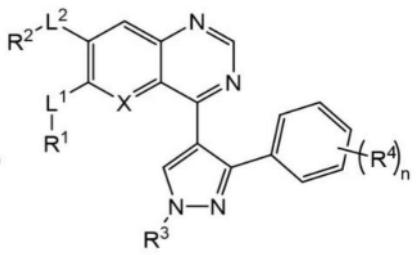
发明内容

[0006] 本申请人已发现作为EGFR的某些突变体形式的有效抑制剂的新颖化合物(参见合成实施例1-454和458-500)。具体而言,已证实,本公开的化合物可有效地抑制EGFR的某些突变体形式。本公开的化合物(在本文中也称为"所公开的化合物")或其药学上可接受的盐可有效地抑制具有一种或多种改变的EGFR,所述一种或多种改变包括L858R或外显子19缺失突变和C797X(例如C797S)突变(下文为"具有LRCS突变的EGFR"或"双重突变EGFR")(参见生物实施例1),并且可用于治疗多种癌症,例如肺癌(参见生物实施例2)。重要的是,所公开的化合物是选择性EGFR抑制剂,即,所公开的化合物对野生型EGFR和激酶体(kinome)不具活性或具有低活性。与此选择性相关的优点可包括促进有效给药和降低EGFR介导的中靶毒性。一些所公开的化合物展现良好的脑和血脑屏障渗透(例如,PGP流出比小于5)。因此,预期本公开的化合物或其药学上可接受的盐可有效地治疗转移性癌症,包括脑转移,包括软脑膜疾病和其他全身性转移。一些所公开化合物也具有具高微粒体稳定性的优点。本公开的化合物还可具有与其他非激酶靶标相关的有利毒性概况。

[0007] 在一个方面,本公开提供了由以下结构式(A)或(I)表示的化合物:

[0008] 

(A)或



(I),

[0009] 或其药学上可接受的盐,每个变量的定义提供于下文中。

[0010] 在另一方面,本公开提供了一种药物组合物,所述药物组合物包含药学上可接受的载体或稀释剂和一种或多种本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐("本公开的药物组合物")。

[0011] 本公开提供了一种治疗患有癌症的受试者的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的本公开的化合物(例如式(A)或式(I)的化合物)或其药学上可接受的盐、或本公开的药物组合物。在一个实施方案中,所述癌症是非小细胞肺癌。在另一个实施方案中,所述受试者癌症已转移至脑。在另一个实施方案中,所述受试者患有来自非小细胞肺癌的脑转移。

[0012] 在一个实施方案中,待治疗的癌症具有表皮生长因子受体(EGFR)L858R突变或外显子19缺失突变。在另一个实施方案中,待治疗的癌症可进一步具有表皮生长因子受体(EGFR)L858R突变或外显子19缺失突变和C797X(例如C797S)突变。在另一个实施方案中,任一前述实施方案中的待治疗的癌症是肺癌,例如非小细胞肺癌。在一个特定实施方案中,所述癌症是具有脑转移或软脑膜疾病的非小细胞肺癌。

[0013] 本文所公开的治疗方法还包括向受试者施用有效量的EGFR抑制剂(例如阿法替尼

和/或奥西替尼)和MET抑制剂与有效量的本公开的化合物的组合。

[0014] 本公开还提供了一种抑制有需要的受试者的表皮生长因子受体(EGFR)的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的本公开的化合物(例如式(A)或式(I)的化合物)、或其药学上可接受的盐、或本公开的药物组合物。

[0015] 本公开还提供了有效量的本公开的化合物(例如式(A)或式(I)的化合物)、或其药学上可接受的盐、或本公开的药物组合物的用途,其用于制备用来治疗癌症的药物。

[0016] 在另一方面,本文提供了式(A)或式(I)的化合物、或其药学上可接受的盐、或本公开的药物组合物,其用于治疗癌症。

具体实施方式

[0017] 定义

[0018] 如本文所用的术语“卤基”意指卤素并且包括氯、氟、溴和碘。

[0019] 单独使用或作为较大部分(例如“烷氧基”等)的一部分使用的术语“烷基”意指饱和脂族直链或支链单价烃基。除非另有说明,否则烷基通常具有1-6个碳原子,即(C_1-C_6)烷基。如本文所用的“(C_1-C_6)烷基”意指在直链或支链排列中具有1至6个碳原子的基团。实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基等。

[0020] 术语“卤代烷基”或“C_{1-4}卤代烷基”是指其中至少一个氢原子被卤基原子代替的烷基。C_{1-4}卤代烷基可为单卤代-C_{1-4}烷基、二卤代-C_{1-4}烷基或多卤代-C_{1-4}烷基,包括全卤代-C_{1-4}烷基。单卤代-C_{1-4}烷基在烷基内可具有一个碘、溴、氯或氟。二卤代-C_{1-4}烷基和多卤代-C_{1-4}烷基在烷基内可具有两个或更多个相同卤基原子或不同卤基的组合。通常,多卤代-C_{1-4}烷基含有至多9个、或8个、或7个、或6个、或5个、或4个、或3个、或2个卤基。C_{1-4}卤代烷基的非限制性实例包括氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、五氟乙基、七氟丙基、二氟氯甲基、二氯氟甲基、二氟乙基、二氟丙基、二氯乙基和二氯丙基。全卤代-C_{1-4}烷基是指所有氢原子都被卤基原子代替的C_{1-4}烷基。

[0021] 术语“烷氧基”意指经由氧连接原子连接的烷基,由-O-烷基表示。例如,“(C_1-C_4)烷氧基”包括甲氧基、乙氧基、丙氧基和丁氧基。

[0022] 术语“环烷基”是指单环或二环或多环饱和烃环系。环烷基可包括稠合和/或桥接环和/或螺环。稠合/桥接环烷基的非限制性实例包括:二环[1.1.0]丁烷、二环[2.1.0]戊烷、二环[1.1.0]戊烷、二环[3.1.0]己烷、二环[2.1.1]己烷、二环[3.2.0]庚烷、二环[4.1.0]庚烷、二环[2.2.1]庚烷、二环[3.1.1]庚烷、二环[4.2.0]辛烷、二环[3.2.1]辛烷、二环[2.2.2]辛烷等。环烷基还包括螺环(例如螺环二环,其中两个环共用一个环原子)。螺环环烷基的非限制性实例包括螺[2.2]戊烷、螺[2.5]辛烷、螺[3.5]壬烷、螺[3.5]壬烷、螺[3.5]壬烷、螺[4.4]壬烷、螺[2.6]壬烷、螺[4.5]癸烷、螺[3.6]癸烷、螺[5.5]十一烷等。除非另有说明,否则环烷基具有3-12个碳原子。例如,C_3-C_6环烷基包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基。除非另外阐述,否则“环烷基”具有3至6个碳原子。

[0023] 术语“杂环基”或“杂环”是指具有环碳原子和1至4个环杂原子的4至12元非芳族环系的基团,其中每个杂原子独立地选自氮、季氮、氧化氮(例如NO)、氧和硫,包括亚砜和砜(“4-12元杂环基”)。在一些实施方案中,杂环基是具有环碳原子和1-4个(通常1至2个)环杂原子的4至8元非芳族环系,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“4-8元杂环基”)。在含

有一个或多个氮原子的杂环基中,当化合价允许时,连接点可为碳或氮原子。杂环基可为单环(“单环杂环基”)或多环(例如二环体系(“二环杂环基”)或三环体系(“三环杂环基”))。多环体系包括稠合、桥接或螺环体系。当杂环基是多环体系时,所述环系包括至少一个非芳族环。示例性单环杂环基包括氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、四氢呋喃基、吡咯烷基、吡咯烷-2-酮基、哌啶基、四氢吡喃基、哌嗪基、吗啉基、氮杂环庚基、氧杂环庚基、硫杂环庚基、四氢吡啶基等。杂环基多环体系可在多环体系中的一个或多个环中包括杂原子,包括非芳族环稠合至苯基或杂芳基环的多环体系。示例性多环杂环基团包括2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮基、异吲哚啉-1-酮基、异喹啉-1(2H)-酮基、3-氧杂二环[3.1.0]己基、8-氧杂-3-氮杂二环[3.2.1]辛基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚基、6-氧杂-3-氮杂二环[3.1.1]庚基、四氢吡唑并[1,5-a]吡啶基等。取代基可存在于多环体系中的一个或多个环上。

[0024] “杂芳基”是指具有环碳原子和1至4个环杂原子的4至12元芳族环系的基团,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫。在一些实施方案中,杂芳基是具有环碳原子和1至4个环杂原子(通常1至2个)的5元或6元杂芳基。代表性杂芳基包括其中每个环包含杂原子并且为芳族的环系,例如咪唑基、噁唑基、噻唑基、三唑基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、吲嗪基、嘌呤基、萘啶基和喋啶基。

[0025] 桥接二环体系具有两个非芳族环,所述非芳族环含有5-12个环原子(杂环基或环烷基)并且共用三个或更多个环原子,其中两个桥头环原子由含有至少一个原子的桥分开。“桥接杂环基”包括二环或多环烃或氮杂-桥接烃基团;实例包括二环[1.1.1]戊基、3-氧杂二环[3.1.0]己基、2-氮杂二环[2.2.1]庚基、6-氧杂-3-氮杂二环[3.1.1]庚基、3-氮杂二环[3.2.1]辛基、6-氧杂-2-氮杂二环[3.2.1]辛基、6-氧杂-3-氮杂二环[3.2.1]辛基和8-氧杂-3-氮杂二环[3.2.1]辛基。

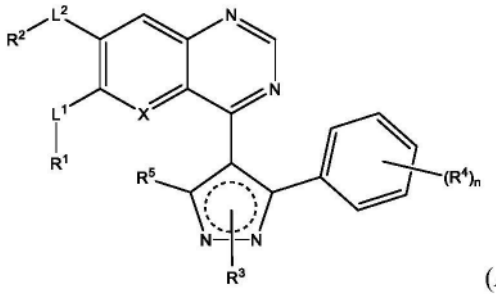
[0026] 稠合二环体系具有含有6-12个环原子并且共用两个相邻环原子的两个环。当稠合二环体系是杂环基时,至少一个环是非芳族环。稠合二环体系的实例包括六氢-1H-呋喃并[3,4-b]吡咯基和六氢-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯基。

[0027] 螺二环体系具有含有7-12个环原子并且共用一个环原子的两个非芳族环(杂环基或环烷基)。螺二环体系的实例包括1-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚基、1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基和1,4-二氧杂-9-氮杂螺[5.5]十一烷-9-基。

[0028] 本公开的化合物

[0029] 本文公开了具有式(A)或式(I)的一般结构的化合物的实施方案。所述化合物是L858R、Ex19del、L858RC797S和Ex19DelC797S EGFR的选择性抑制剂。与不可逆地结合EGFR的其他EGFR抑制剂(如奥西替尼)相比,本公开的化合物是非共价抑制剂。

[0030] 在第一实施方案中,本公开提供了由以下结构式(A)表示的化合物:

[0031] 

(A)

[0032] 或其药学上可接受的盐,其中

[0033] X是CR^x或N;

[0034] R^x是H或F;

[0035] L^1是键、NH、-NHC(O)-*、-NHC(O)O-*、O或-OC(O)-*;其中-*表示连接至R^1的点;

[0036] L^2是键或O;

[0037] R^1是H;或

[0038] 任选地被1至4个独立地选自以下的基团取代的C_1-C_4烷基:卤基、氘、OR^a、NR^aR^b、C_3-C_6环烷基、4至12元杂环基和5至10元杂芳基,其中所述杂环基和杂芳基各自任选地被1至4个独立地选自卤基、氘和C_1-C_4烷基的基团取代;或

[0039] C_3-C_8环烷基、苯基、4至12元杂环基或5至12元杂芳基,其中由R^1表示的环烷基、苯基、杂环基和杂芳基各自任选地被1至4个独立地选自R^{11}的基团取代;

[0040] 每个R^{11}独立地选自卤基、氘、OR^a、C(O)R^a、C(O)NR^aR^b、$NR^aC(O)OR^a$、NR^aR^b、$S(O)_2R^a$、C_1-C_4烷基、C_3-C_6环烷基、苯基、4至12元杂环基和5至12元杂芳基,其中由R^{11}表示的烷基、环烷基、苯基、杂环基和杂芳基各自任选地被1至4个选自氘、卤基、C_1-C_4烷基、OR^a和NR^aR^b的基团取代,或连接至同一碳原子的两个R^{11}一起形成=O;

[0041] R^2是:

[0042] H、C_1-C_4烷基、C_3-C_8环烷基、C_2-C_4烯基或C_2-C_4炔基,其各自任选地被1至4个独立地选自以下的基团取代:卤基、氘、OR^a、NR^aR^b和任选地被1至4个独立地选自卤基、氘和C_1-C_4烷基的基团取代的4至12元杂环基;或

[0043] 4至12元杂环基或5至12元杂芳基,其中由R^2表示的杂环基和杂芳基各自任选地被1至4个选自以下的基团取代:氘、C_1-C_4烷基、C(O)R^a和任选地被1至4个选自卤基、氘和C_1-C_4烷基的基团取代的4至12元杂环基;

[0044] R^3连接至吡唑环中的任一氮原子,并且选自H、氘、C_1-C_4烷基、C_3-C_6环烷基和4至6元杂环基,其中由R^3表示的烷基、环烷基和杂环基各自任选地被1至4个独立地选自卤基、氘、OR^a、NR^aR^b和C_3-C_6环烷基的基团取代;

[0045] 每个R^4独立地选自卤基、氘和OR^a;

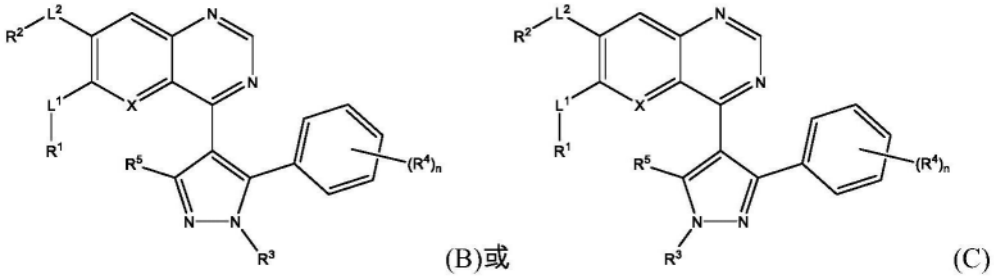
[0046] R^5选自H、氘、卤基和任选地被1至4个独立地选自以下的基团取代的C_1-C_4烷基:卤基、氘、OR^a、NR^aR^b、C_3-C_6环烷基、4至12元杂环基和5至10元杂芳基,其中所述杂环基和杂芳基各自任选地被1至4个独立地选自卤基、氘和C_1-C_4烷基的基团取代;

[0047] 每个R^a独立地选自H、氘、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_3-C_6环烷基和4至6元杂环基;

[0048] 每个R^b独立地选自H、氘和C_1-C_4烷基;并且

[0049] n是0、1、2、3、4或5。

[0050] 在第二实施方案中,根据结构式(A)的化合物由选自(B)和(C)的结构式表示:

[0051] 

(B)或 (C)

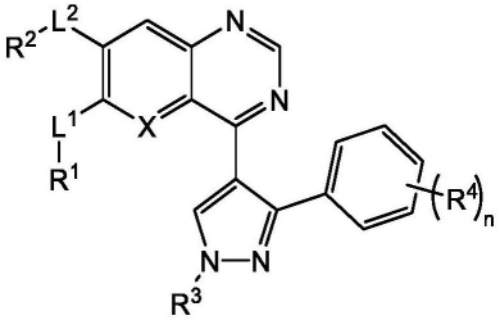
[0052] 或其药学上可接受的盐,其中变量如第一实施方案中所定义。

[0053] 在第三实施方案中,本公开提供了根据结构式(A)、(B)或(C)的化合物或其药学上可接受的盐,其中当L^1和L^2各自是键时,R^1是H,R^2不是H,并且其中其余变量如第一实施方案中所定义。

[0054] 在第四实施方案中,本公开提供了根据结构式(A)、(B)或(C)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^2是C_1-C_4烷基、C_3-C_8环烷基、C_2-C_4烯基或C_2-C_4炔基,其各自任选地被1至4个独立地选自以下的基团取代:卤基、氘、OR^a、NR^aR^b和任选地被1至4个独立地选自卤基、氘和C_1-C_4烷基的基团取代的4至12元杂环基;或4至12元杂环基或5至12元杂芳基,其中由R^2表示的杂环基和杂芳基各自任选地被1至4个选自以下的基团取代:氘、C_1-C_4烷基、$C(O)R^a$和任选地被1至4个选自卤基、氘和C_1-C_4烷基的基团取代的4至12元杂环基,并且其中其余变量如第一或第三实施方案中所定义。

[0055] 在第五实施方案中,本公开提供了根据结构式(A)、(B)或(C)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^5是H、F或甲基,并且其中其余变量如第一、第三或第四实施方案中所定义。

[0056] 在第六实施方案中,本公开提供了由以下结构式(I)表示的化合物:

[0057] 

(I),

[0058] 或其药学上可接受的盐,其中

[0059] X是CR^x或N;

[0060] R^x是H或F;

[0061] L^1是键、NH、-NHC(O)-*、-NHC(O)O-*、O或-OC(O)-*;其中-*表示连接至R^1的点;

[0062] L^2是键或O;

[0063] R^1是H;或

[0064] 任选地被1至4个独立地选自以下的基团取代的C_1-C_4烷基:卤基、氘、OR^a、NR^aR^b、C_3-C_6环烷基、4至12元杂环基和5至10元杂芳基,其中所述杂环基和杂芳基各自任选地被1至4

个独立地选自卤基、氘和C_1-C_4烷基的基团取代;或

[0065] C_3-C_8环烷基、苯基、4至12元杂环基或5至12元杂芳基,其中由R^1表示的环烷基、苯基、杂环基和杂芳基各自任选地被1至4个独立地选自R^{11}的基团取代;

[0066] 每个R^{11}独立地选自卤基、氘、OR^a、C(O)R^a、C(O)NR^aR^b、$NR^aC(O)OR^a$、NR^aR^b、S(O)$_2R^a$、C_1-C_4烷基、C_3-C_6环烷基、苯基、4至12元杂环基和5至12元杂芳基,其中由R^{11}表示的烷基、环烷基、苯基、杂环基和杂芳基各自任选地被1至4个选自氘、卤基、C_1-C_4烷基、OR^a和NR^aR^b的基团取代,或连接至同一碳原子的两个R^{11}一起形成=O;

[0067] R^2是:

[0068] C_1-C_4烷基、C_3-C_8环烷基、C_2-C_4烯基或C_2-C_4炔基,其各自任选地被1至4个独立地选自以下的基团取代:卤基、氘、OR^a、NR^aR^b和任选地被1至4个独立地选自卤基、氘和C_1-C_4烷基的基团取代的4至12元杂环基;或

[0069] 4至12元杂环基或5至12元杂芳基,其中由R^2表示的杂环基和杂芳基各自任选地被1至4个选自以下的基团取代:氘、C_1-C_4烷基、C(O)R^a和任选地被1至4个选自卤基、氘和C_1-C_4烷基的基团取代的4至12元杂环基;

[0070] R^3是H、氘、C_1-C_4烷基、C_3-C_6环烷基或4至6元杂环基,其中由R^3表示的烷基、环烷基和杂环基各自任选地被1至4个独立地选自卤基、氘、OR^a、NR^aR^b和C_3-C_6环烷基的基团取代;

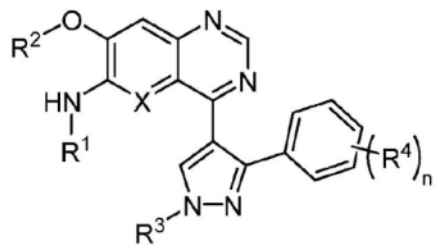
[0071] 每个R^4独立地选自卤基、氘和OR^a;

[0072] 每个R^a独立地选自H、氘、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_3-C_6环烷基和4至6元杂环基;

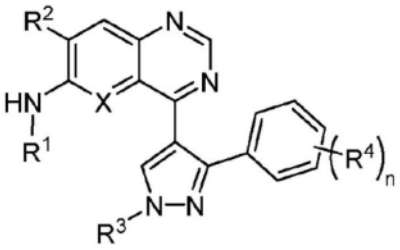
[0073] 每个R^b独立地选自H、氘和C_1-C_4烷基;并且

[0074] n是0、1、2、3、4或5。或者,结构式(I)中的变量如第一、第三或第四实施方案中所定义。

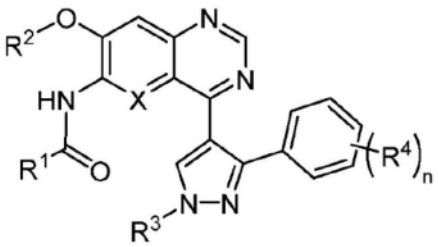
[0075] 在第七实施方案中,根据结构式(I)的化合物由以下结构式中的一者表示:(II-1)、(II-2)、(II-3)、(II-4)、(II-5)、(II-6)、(II-7)、(II-8)、(II-9)、(II-10)、(II-11)或(II-12):



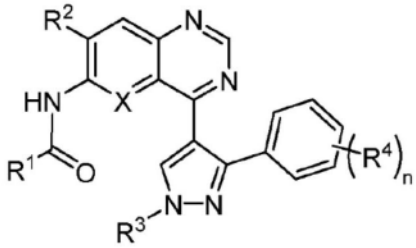
(II-1)



(II-2)

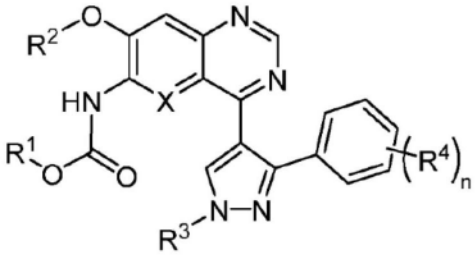


(II-3)

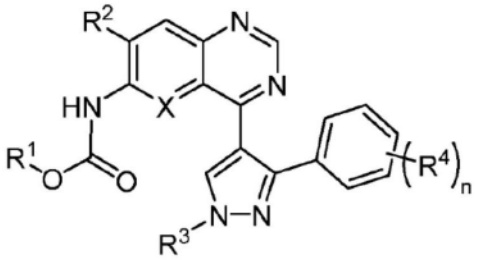


(II-4)

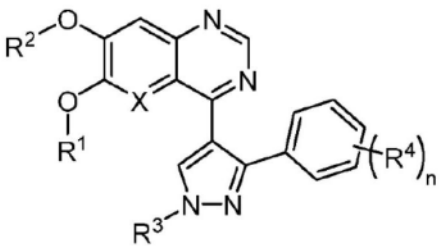
[0076]



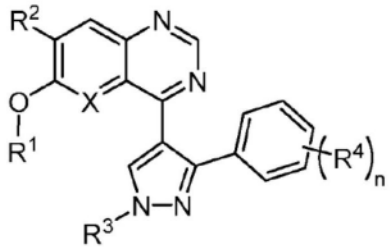
(II-5)



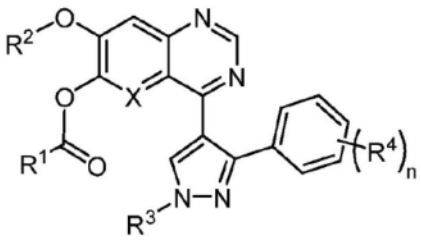
(II-6)



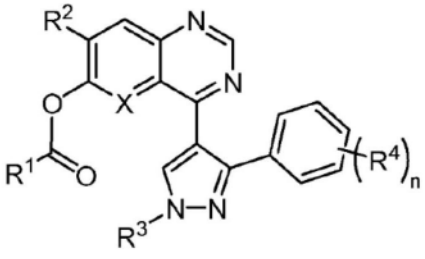
(II-7)



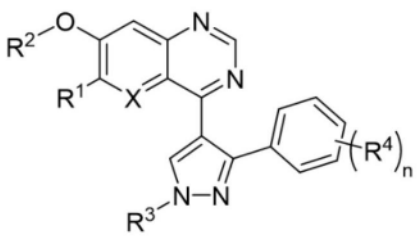
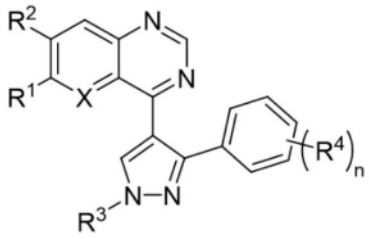
(II-8)



(II-9)



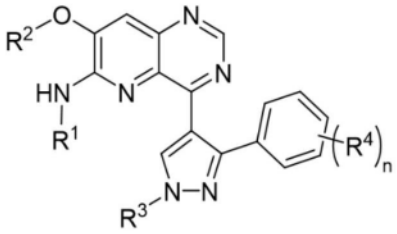
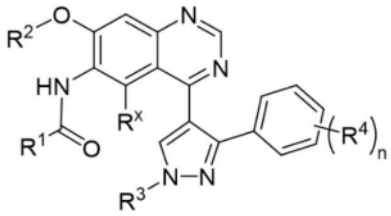
(II-10)

[0077]  

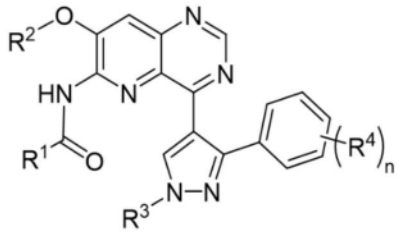
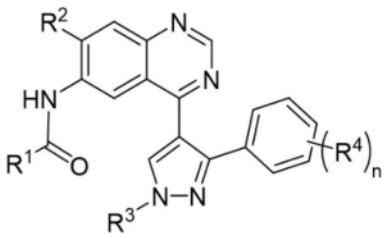
(II-11) 或 (II-12) ,

[0078] 或其药学上可接受的盐,其中变量如第一、第三、第四或第六实施方案中所定义。

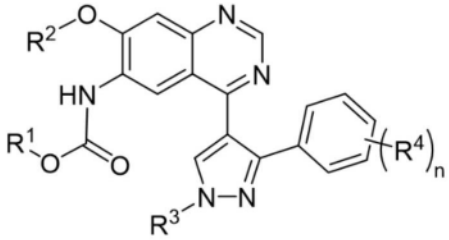
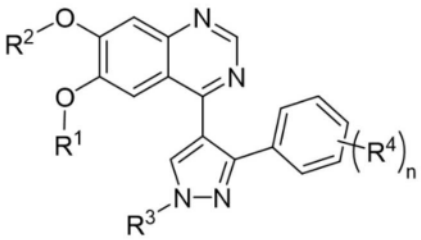
[0079] 在第八实施方案中,式(I)化合物由以下结构式中的一者表示:(II-1a)、(II-3a)、(II-3b)、(II-4a)、(II-5a)、(II-7a)、(II-7b)、(II-8a)、(II-9a)、(II-9b)、(II-11a)、(II-11b)或(II-12a):

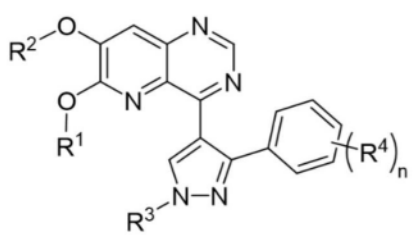
(II-1a) 、 (II-3a) 、

[0080]  

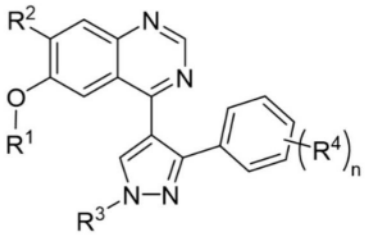
(II-3b) 、 (II-4a) 、

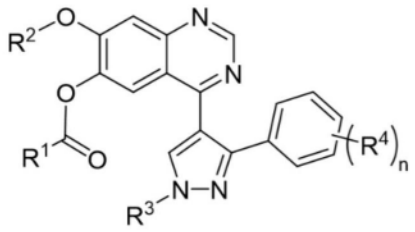
(II-5a) 、 (II-7a) 、



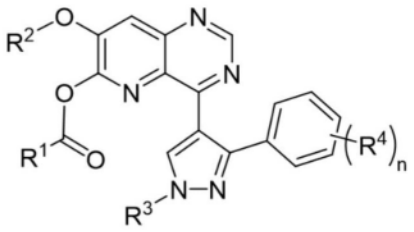
(II-7b)、



(II-8a)、

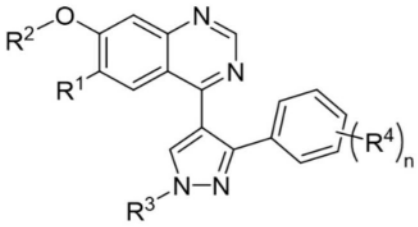


(II-9a)、

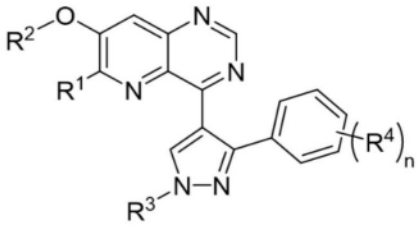


(II-9b)、

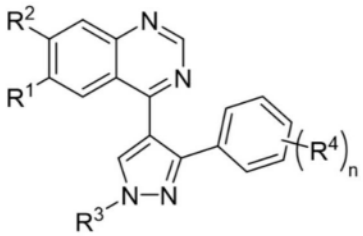
[0081]



(II-11a)、



(II-11b)或



(II-12a)，

[0082] 或其药学上可接受的盐,其中变量如第一、第三、第四或第六实施方案中所定义。

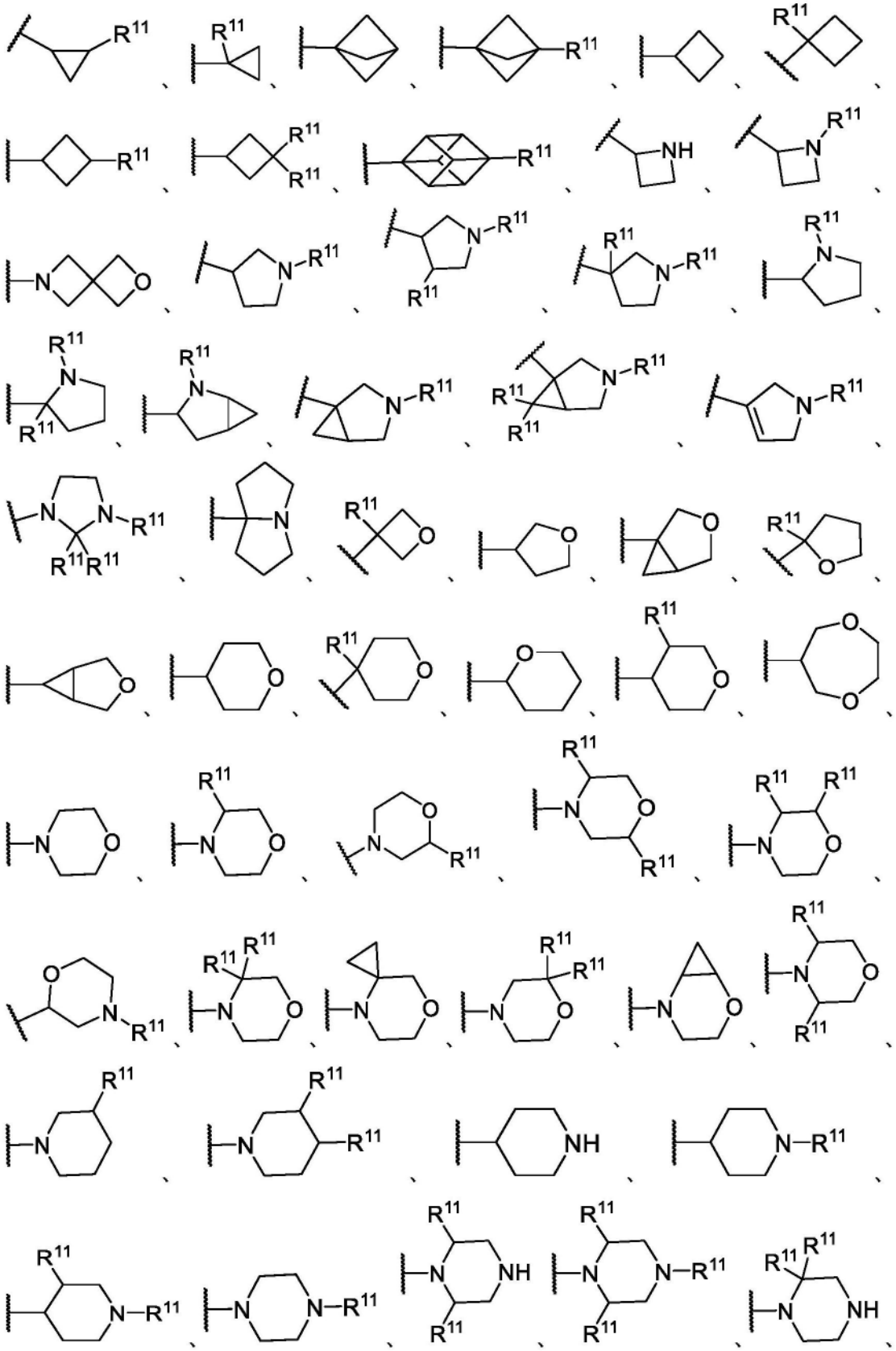
[0083] 在第九实施方案中,本公开提供了根据以下结构式的化合物:(A)、(B)、(C)、(I)、(II-1)、(II-1a)、(II-2)、(II-3)、(II-3a)、(II-3b)、(II-4)、(II-4a)、(II-5)、(II-5a)、(II-6)、(II-7)、(II-7a)、(II-7b)、(II-8)、(II-8a)、(II-9)、(II-9a)、(II-9b)、(II-10)、(II-11)、(II-11a)、(II-11b)、(II-12)或(II-12a),或其药学上可接受的盐,其中R^x是H,并且其中其余变量如第一、第三、第四、第五或第六实施方案中所定义。

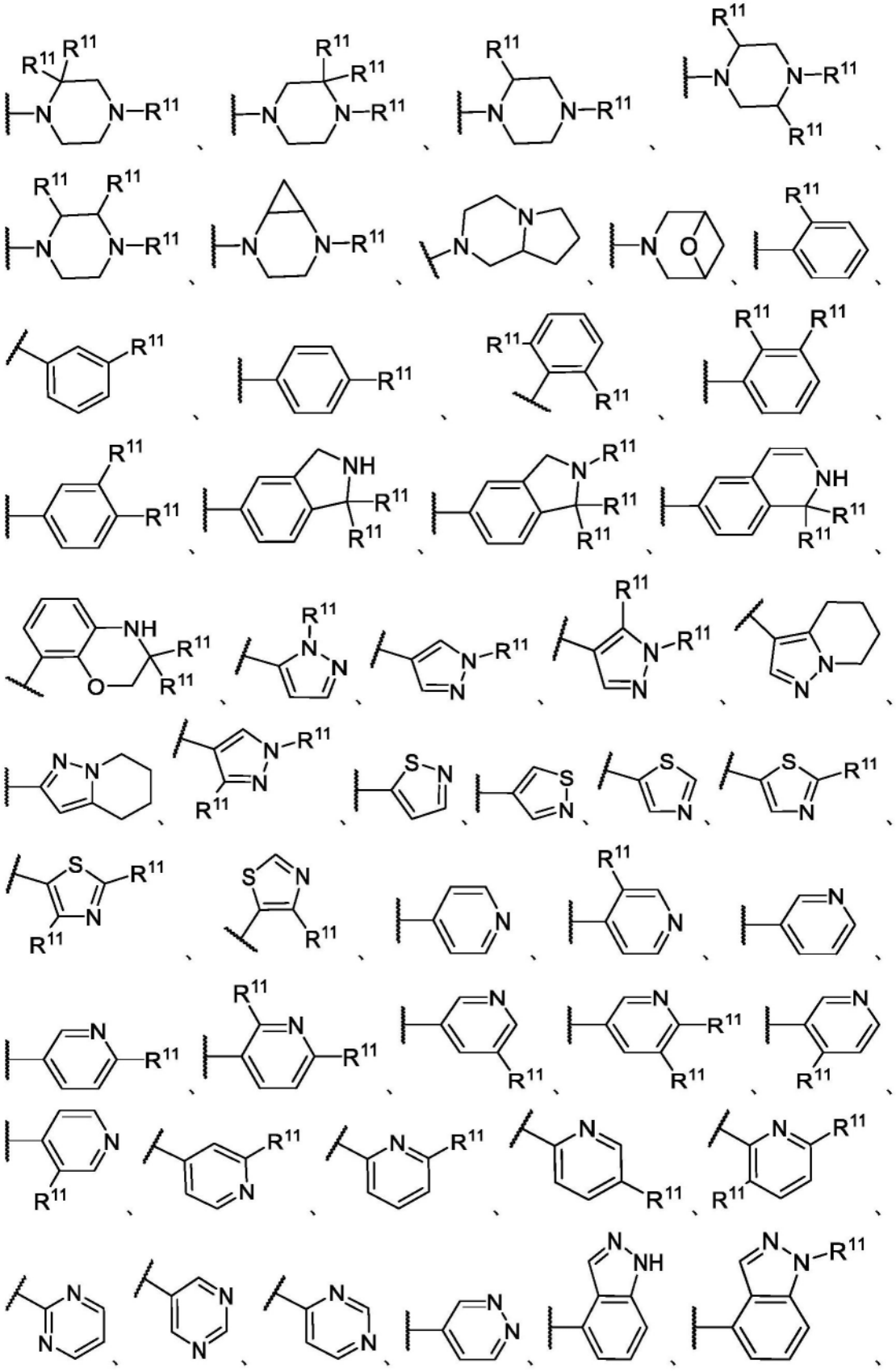
[0084] 在第十实施方案中,本公开提供了根据以下结构式的化合物:(A)、(B)、(C)、(I)、(II-1)、(II-1a)、(II-2)、(II-3)、(II-3a)、(II-3b)、(II-4)、(II-4a)、(II-5)、(II-5a)、(II-6)、(II-7)、(II-7a)、(II-7b)、(II-8)、(II-8a)、(II-9)、(II-9a)、(II-9b)、(II-10)、(II-11)、(II-11a)、(II-11b)、(II-12)或(II-12a),或其药学上可接受的盐,其中R^1是H;或任选地被1至2个独立地选自以下的基团取代的C_1-C_3烷基:卤基、OR^a、NR^aR^b、C_3-C_5环烷基、4至6元杂环基和5至6元杂芳基,其中所述杂环基和杂芳基各自任选地被1至2个独立地选自卤基和-CH_3的基团取代;或C_3-C_8环烷基、苯基、4至9元杂环基或5至10元杂芳基,其中由R^1表示

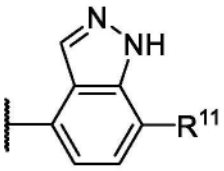
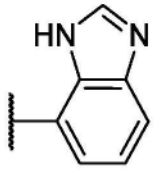
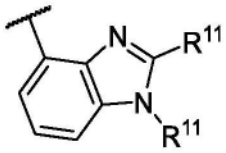
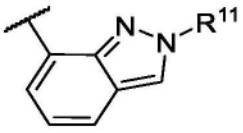
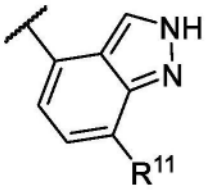
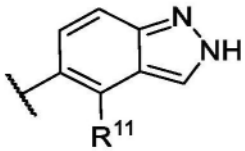
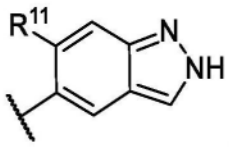
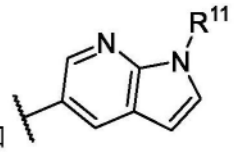
的基团中的环烷基、苯基、杂环基和杂芳基各自任选地被1至3个独立地选自R^{11}的基团取代;并且每个R^a独立地是H或$-CH_3$;并且每个R^b是$-CH_3$,并且其中其余变量如第一、第三、第四、第五、第六或第九实施方案中所定义。

[0085] 在第十一实施方案中,本公开提供了根据以下结构式的化合物:(A)、(B)、(C)、(I)、(II-1)、(II-1a)、(II-2)、(II-3)、(II-3a)、(II-3b)、(II-4)、(II-4a)、(II-5)、(II-5a)、(II-6)、(II-7)、(II-7a)、(II-7b)、(II-8)、(II-8a)、(II-9)、(II-9a)、(II-9b)、(II-10)、(II-11)、(II-11a)、(II-11b)、(II-12)或(II-12a),或其药学上可接受的盐,其中R^1是H;或R^1选自$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH_2CH_3CH_3$和$-CH(CH_3)_2$,其各自任选地被1-3个选自以下的基团取代:F、-OH、$-OCH_3$、$-N(CH_3)_2$、环丙基、吗啉基、噁二唑基、氧杂环丁基、噁唑基、吡啶基、四氢呋喃基、四唑基、噻唑基和三唑基,其中所述吡啶基、噻二唑基、噻唑基和三唑基各自任选地被F、$-CH_3$或$-CH_2CH_3$取代;或R^1选自氮杂二环[3.1.0]己基、氮杂环丁基、1H-苯并[d]咪唑基、二环[1.1.1]戊基、立方烷基、环丁基、环丙基、二氢异喹啉基、二氢吡咯基、二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪基、二氧杂环庚基、六氢-1H-吡咯嗪基、咪唑烷基、吲唑基、异吲哚啉基、异噻唑基、吗啉基、八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪基、氧杂二环[3.1.0]己基、6-氧杂-3-氮杂二环[3.1.1]庚基、氧杂二环[3.3]庚基、7-氧杂-4-氮杂螺[2.5]辛基、氧杂环丁基、苯基、哌啶基、吡唑基、哒嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯并吡啶基、四氢呋喃基、四氢吡喃基和噻唑基,其各自任选地被1至3个独立地选自R^{11}的基团取代,并且其中其余变量如第一、第三、第四、第五、第六、第九或第十实施方案中所定义。

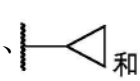
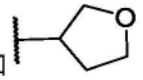
[0086] 在第十二实施方案中,本公开提供了根据以下结构式的化合物:(A)、(B)、(C)、(I)、(II-1)、(II-1a)、(II-2)、(II-3)、(II-3a)、(II-3b)、(II-4)、(II-4a)、(II-5)、(II-5a)、(II-6)、(II-7)、(II-7a)、(II-7b)、(II-8)、(II-8a)、(II-9)、(II-9a)、(II-9b)、(II-10)、(II-11)、(II-11a)、(II-11b)、(II-12)或(II-12a),或其药学上可接受的盐,其中R^1选自H、$-CH_3$、$-CH_2(R^{11})$、$-CH(R^{11})_2$、$-CH_2CH_3$、$-CH(R^{11})-CH_3$、$-CH(CH_3)_2$、$-C(CH_3)_2-R^{11}$、$-CH_2CH_2CH_2-R^{11}$、$-CH(CH_3)CH_2-R^{11}$、、

[0087] 

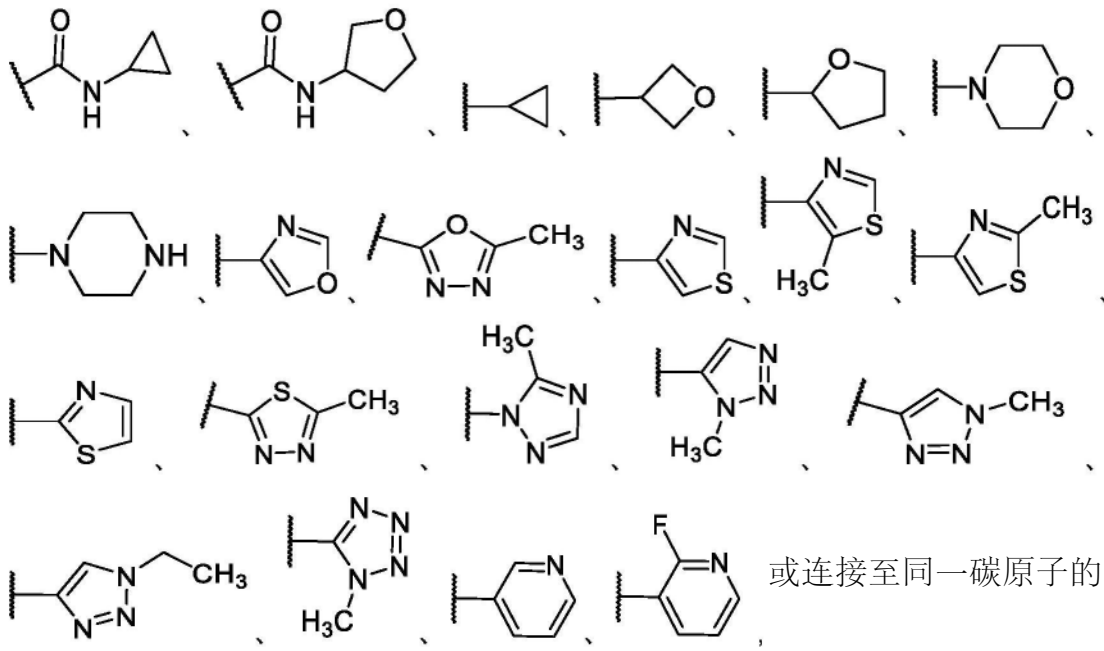
[0088] 

、、、、、、和，并且其中其余变量如第一、第三、第四、第五、第六、第九、第十或第十一实施方案中所定义。

[0089] 在第十三实施方案中，本公开提供了根据以下结构式的化合物：(I)、(II-1)、(II-1a)、(II-2)、(II-3)、(II-3a)、(II-3b)、(II-4)、(II-4a)、(II-5)、(II-5a)、(II-6)、(II-7)、(II-7a)、(II-7b)、(II-8)、(II-8a)、(II-9)、(II-9a)、(II-9b)、(II-10)、(II-11)、(II-11a)、(II-11b)、(II-12)或(II-12a)，或其药学上可接受的盐，其中每个R^{11}独立地选自卤基、OR^a、$C(O)R^a$、$C(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)OR^a$、NR^aR^b、C_1-C_4烷基、C_3-C_6环烷基、4至12元杂环基和5至12元杂芳基，其中由R^{11}表示的烷基、环烷基、杂环基和杂芳基各自任选地被1至3个选自氘、卤基、OR^a和NR^aR^b的基团取代，或连接至同一碳原子的两个R^{11}一起形成=O；每个R^a独立地选自H、C_1-C_4烷基、C_3-C_6环烷基和4至6元杂环基；并且每个R^b独立地选自H和C_1-C_4烷基，并且其中其余变量如第一、第三、第四、第五、第六、第九、第十、第十一或第十二实施方案中所定义。

[0090] 在第十四实施方案中，本公开提供了根据以下结构式的化合物：(A)、(B)、(C)、(I)、(II-1)、(II-1a)、(II-2)、(II-3)、(II-3a)、(II-3b)、(II-4)、(II-4a)、(II-5)、(II-5a)、(II-6)、(II-7)、(II-7a)、(II-7b)、(II-8)、(II-8a)、(II-9)、(II-9a)、(II-9b)、(II-10)、(II-11)、(II-11a)、(II-11b)、(II-12)或(II-12a)，或其药学上可接受的盐，其中每个R^{11}独立地选自卤基、OR^a、$C(O)R^a$、$C(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)OR^a$、NR^aR^b、C_1-C_3烷基、吗啉基、噁唑基、噁二唑基、氧杂环丁基、吡啶基、四氢呋喃基、四唑基、噻二唑基和噻唑基，其中由R^{11}表示的烷基、吗啉基、噁唑基、噁二唑基、氧杂环丁基、吡啶基、四氢呋喃基、四唑基、噻二唑基和噻唑基各自任选地被1至3个选自氘、卤基、OR^a和NR^aR^b的基团取代，或连接至同一碳原子的两个R^{11}一起形成=O；每个R^a独立地选自H、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-C(CH_3)_3$、和；并且每个R^b独立地是H或$-CH_3$，并且其中其余变量如第一、第三、第四、第五、第六、第九、第十、第十一、第十二或第十三实施方案中所定义。

[0091] 在第十五实施方案中，本公开提供了根据以下结构式的化合物：(A)、(B)、(C)、(I)、(II-1)、(II-1a)、(II-2)、(II-3)、(II-3a)、(II-3b)、(II-4)、(II-4a)、(II-5)、(II-5a)、(II-6)、(II-7)、(II-7a)、(II-7b)、(II-8)、(II-8a)、(II-9)、(II-9a)、(II-9b)、(II-10)、(II-11)、(II-11a)、(II-11b)、(II-12)或(II-12a)，或其药学上可接受的盐，其中每个R^{11}独立地选自Cl、F、-OH、$-OCH_3$、$-C(O)CH_2CH_3$、$-N(CH_3)_2$、$-NHC(O)OC(CH_3)_3$、$-CH_3$、$-CD_3$、$-CHF_2$、$-CF_3$、$-CH_2OH$、$-CH_2OCH_3$、$-CH_2-N(CH_3)_2$、$-CH_2CH_3$、$-CH_2CF_3$、$-CH_2CH_2-N(CH_3)_2$、$-CH(CH_3)_2$、$-C(CH_3)_2$-OH、



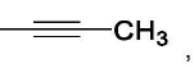
或连接至同一碳原子的两个R^{11}一起形成=O,并且其中其余变量如第一、第三、第四、第五、第六、第九、第十、第十一、第十二、第十三或第十四实施方案中所定义。

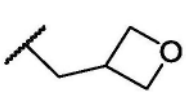
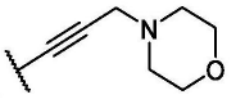
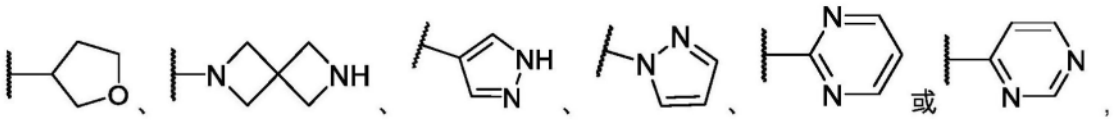
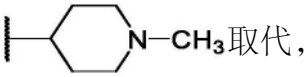
[0092] 在第十六实施方案中,本公开提供了根据以下结构式的化合物:(A)、(B)、(C)、(I)、(II-1)、(II-1a)、(II-2)、(II-3)、(II-3a)、(II-3b)、(II-4)、(II-4a)、(II-5)、(II-5a)、(II-6)、(II-7)、(II-7a)、(II-7b)、(II-8)、(II-8a)、(II-9)、(II-9a)、(II-9b)、(II-10)、(II-11)、(II-11a)、(II-11b)、(II-12)或(II-12a),或其药学上可接受的盐,其中L^2是0,并且其中其余变量如第一、第三、第四、第五、第六、第九、第十、第十一、第十二、第十三、第十四或第十五实施方案中所定义。

[0093] 在第十七实施方案中,本公开提供了根据以下结构式的化合物:(A)、(B)、(C)、(I)、(II-1)、(II-1a)、(II-2)、(II-3)、(II-3a)、(II-3b)、(II-4)、(II-4a)、(II-5)、(II-5a)、(II-6)、(II-7)、(II-7a)、(II-7b)、(II-8)、(II-8a)、(II-9)、(II-9a)、(II-9b)、(II-10)、(II-11)、(II-11a)、(II-11b)、(II-12)或(II-12a),或其药学上可接受的盐,其中R^2是C_1-C_4烷基、C_3-C_8环烷基、C_2-C_4烯基或C_2-C_4炔基,其各自任选地被1至3个独立地选自卤基、OR^a、NR^aR^b和4至12元杂环基的基团取代,或4至12元杂环基或5至12元杂芳基,其中由R^2表示的杂环基和杂芳基各自任选地被1至4个选自以下的基团取代:C_1-C_4烷基、$C(O)R^a$和任选地被1至3个选自卤基和C_1-C_4烷基的基团取代的4至12元杂环基;每个R^a独立地选自H和C_1-C_4烷基;并且每个R^b独立地选自H和C_1-C_4烷基,并且其中其余变量如第一、第三、第四、第五、第六、第九、第十、第十一、第十二、第十三、第十四、第十五或第十六实施方案中所定义。

[0094] 在第十八实施方案中,本公开提供了根据以下结构式的化合物:(A)、(B)、(C)、(I)、(II-1)、(II-1a)、(II-2)、(II-3)、(II-3a)、(II-3b)、(II-4)、(II-4a)、(II-5)、(II-5a)、(II-6)、(II-7)、(II-7a)、(II-7b)、(II-8)、(II-8a)、(II-9)、(II-9a)、(II-9b)、(II-10)、(II-11)、(II-11a)、(II-11b)、(II-12)或(II-12a),或其药学上可接受的盐,其中R^2是C_1-C_3烷基、C_3-C_5环烷基或C_3-C_4炔基,其各自任选地被1至2个独立地选自卤基、OR^a、NR^aR^b和4至6元杂环基的基团取代,或5至7元杂环基或5至6元杂芳基,其中由R^2表示的基团中的杂环基和杂芳基各自任选地被1至2个选自以下的基团取代:C_1-C_2烷基、$C(O)R^a$和任选地被C_1-C_2

烷基取代的6元杂环基;每个R^a独立地选自H和-CH_3;并且每个R^b是-CH_3,并且其中其余变量如第一、第三、第四、第五、第六、第九、第十、第十一、第十二、第十三、第十四、第十五、第十六或第十七实施方案中所定义。

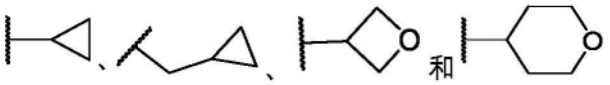
[0095] 在第十九实施方案中,本公开提供了根据以下结构式的化合物:(A)、(B)、(C)、(I)、(II-1)、(II-1a)、(II-2)、(II-3)、(II-3a)、(II-3b)、(II-4)、(II-4a)、(II-5)、(II-5a)、(II-6)、(II-7)、(II-7a)、(II-7b)、(II-8)、(II-8a)、(II-9)、(II-9a)、(II-9b)、(II-10)、(II-11)、(II-11a)、(II-11b)、(II-12)或(II-12a),或其药学上可接受的盐,其中R^2是-CH_3、-CH_2CH_3、-$CH(CH_3)_2$、环丙基或,其各自任选地被F、-OCH_3、-$N(CH_3)_2$、吗啉基或氧杂环丁基取代;或R^2是二氮杂螺[3.3]庚基、吡唑基、嘧啶基或四氢呋喃基,其各自任选地被C_1-C_2烷基、C(O)C_1-C_4烷基或任选地被-CH_3取代的哌啶基取代,并且其中其余变量如第一、第三、第四、第五、第六、第九、第十、第十一、第十二、第十三、第十四、第十五、第十六、第十七或第十八实施方案中所定义。

[0096] 在第二十实施方案中,本公开提供了根据以下结构式的化合物:(A)、(B)、(C)、(I)、(II-1)、(II-1a)、(II-2)、(II-3)、(II-3a)、(II-3b)、(II-4)、(II-4a)、(II-5)、(II-5a)、(II-6)、(II-7)、(II-7a)、(II-7b)、(II-8)、(II-8a)、(II-9)、(II-9a)、(II-9b)、(II-10)、(II-11)、(II-11a)、(II-11b)、(II-12)或(II-12a),或其药学上可接受的盐,其中R^2是-CH_3、-CHF_2、-CH_2CH_3、-CH_2CH_2-OCH_3、-CH_2CH_2-$N(CH_3)_2$、-$CH(CH_3)_2$、环丙基、或;或R^2是,其各自任选地被-CH_3、C(O)CH_3或取代,并且其中其余变量如第一、第三、第四、第五、第六、第九、第十、第十一、第十二、第十三、第十四、第十五、第十六、第十七、第十八或第十九实施方案中所定义。

[0097] 在第二十一实施方案中,本公开提供了根据以下结构式的化合物:(A)、(B)、(C)、(I)、(II-1)、(II-1a)、(II-2)、(II-3)、(II-3a)、(II-3b)、(II-4)、(II-4a)、(II-5)、(II-5a)、(II-6)、(II-7)、(II-7a)、(II-7b)、(II-8)、(II-8a)、(II-9)、(II-9a)、(II-9b)、(II-10)、(II-11)、(II-11a)、(II-11b)、(II-12)或(II-12a),或其药学上可接受的盐,其中R^3是H、C_1-C_4烷基、C_3-C_6环烷基或4至6元杂环基,其中由R^3表示的烷基、环烷基和杂环基各自任选地被1至3个独立地选自卤基、氘、OR^a、NR^aR^b和C_3-C_6环烷基的基团取代;每个R^a独立地是H或C_1-C_4烷基;并且每个R^b独立地是H或C_1-C_4烷基,并且其中其余变量如第一、第三、第四、第五、第六、第九、第十、第十一、第十二、第十三、第十四、第十五、第十六、第十七、第十八、第十九或第二十实施方案中所定义。

[0098] 在第二十二实施方案中,本公开提供了根据以下结构式的化合物:(A)、(B)、(C)、(I)、(II-1)、(II-1a)、(II-2)、(II-3)、(II-3a)、(II-3b)、(II-4)、(II-4a)、(II-5)、(II-5a)、(II-6)、(II-7)、(II-7a)、(II-7b)、(II-8)、(II-8a)、(II-9)、(II-9a)、(II-9b)、(II-

10)、(II-11)、(II-11a)、(II-11b)、(II-12)或(II-12a),或其药学上可接受的盐,其中R^3是H、环丙基、氧杂环丁基、四氢吡喃基或任选地被1至3个独立地选自卤基、氘、OH、$N(CH_3)_2$和环丙基的基团取代的C_1-C_3烷基,并且其中其余变量如第一、第三、第四、第五、第六、第九、第十、第十一、第十二、第十三、第十四、第十五、第十六、第十七、第十八、第十九、第二十或第二十一实施方案中所定义。

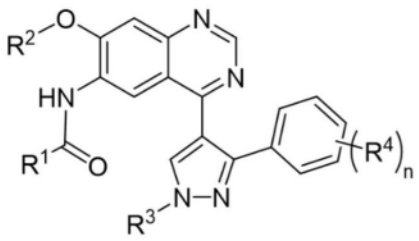
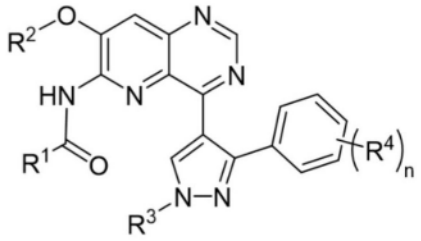
[0099] 在第二十三实施方案中,本公开提供了根据以下结构式的化合物:(A)、(B)、(C)、(I)、(II-1)、(II-1a)、(II-2)、(II-3)、(II-3a)、(II-3b)、(II-4)、(II-4a)、(II-5)、(II-5a)、(II-6)、(II-7)、(II-7a)、(II-7b)、(II-8)、(II-8a)、(II-9)、(II-9a)、(II-9b)、(II-10)、(II-11)、(II-11a)、(II-11b)、(II-12)或(II-12a),或其药学上可接受的盐,其中R^3选自H、-CH_3、-CHF_2、-CD_3、-CH_2CH_3、-CH_2CHF_2、-CH_2CF_3、-CH_2CH_2-OH、-CH_2CH_2-$N(CH_3)_2$、-$CH_2CH_3CH_3$、-$CH(CH_3)_2$、和,并且其中其余变量如第一、第三、第四、第五、第六、第九、第十、第十一、第十二、第十三、第十四、第十五、第十六、第十七、第十八、第十九、第二十、第二十一或第二十二实施方案中所定义。

[0100] 在第二十四实施方案中,本公开提供了根据以下结构式的化合物:(A)、(B)、(C)、(I)、(II-1)、(II-1a)、(II-2)、(II-3)、(II-3a)、(II-3b)、(II-4)、(II-4a)、(II-5)、(II-5a)、(II-6)、(II-7)、(II-7a)、(II-7b)、(II-8)、(II-8a)、(II-9)、(II-9a)、(II-9b)、(II-10)、(II-11)、(II-11a)、(II-11b)、(II-12)或(II-12a),或其药学上可接受的盐,其中每个R^4是卤基或OR^a;每个R^a独立地选自H和C_1-C_4烷基;并且n是0、1、2或3,并且其中其余变量如第一、第三、第四、第五、第六、第九、第十、第十一、第十二、第十三、第十四、第十五、第十六、第十七、第十八、第十九、第二十、第二十一、第二十二或第二十三实施方案中所定义。

[0101] 在第二十五实施方案中,本公开提供了根据以下结构式的化合物:(A)、(B)、(C)、(I)、(II-1)、(II-1a)、(II-2)、(II-3)、(II-3a)、(II-3b)、(II-4)、(II-4a)、(II-5)、(II-5a)、(II-6)、(II-7)、(II-7a)、(II-7b)、(II-8)、(II-8a)、(II-9)、(II-9a)、(II-9b)、(II-10)、(II-11)、(II-11a)、(II-11b)、(II-12)或(II-12a),或其药学上可接受的盐,其中n是0,并且其中其余变量如第一、第三、第四、第五、第六、第九、第十、第十一、第十二、第十三、第十四、第十五、第十六、第十七、第十八、第十九、第二十、第二十一、第二十二、第二十三或第二十四实施方案中所定义。

[0102] 在第二十六实施方案中,本公开提供了根据以下结构式的化合物:(A)、(B)、(C)、(I)、(II-1)、(II-1a)、(II-2)、(II-3)、(II-3a)、(II-3b)、(II-4)、(II-4a)、(II-5)、(II-5a)、(II-6)、(II-7)、(II-7a)、(II-7b)、(II-8)、(II-8a)、(II-9)、(II-9a)、(II-9b)、(II-10)、(II-11)、(II-11a)、(II-11b)、(II-12)或(II-12a),或其药学上可接受的盐,其中n是1或2,并且每个R^4独立地选自F和OH,并且其中其余变量如第一、第三、第四、第五、第六、第九、第十、第十一、第十二、第十三、第十四、第十五、第十六、第十七、第十八、第十九、第二十、第二十一、第二十二、第二十三、第二十四或第二十五实施方案中所定义。

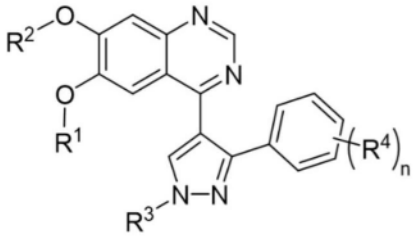
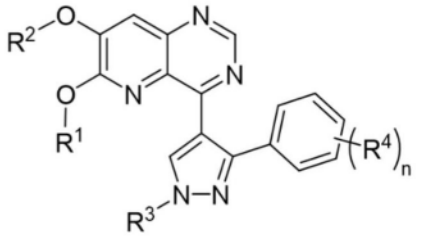
[0103] 在第二十七实施方案中,所述式(I)化合物由结构式(II-3c)或(II-3b)中的一者表示:

[0104]  

(II-3c) 或 (II-3b) ,

[0105] 或其药学上可接受的盐,其中变量如第一、第三、第四、第六、第九、第十、第十一、第十二、第十三、第十四、第十五、第十六、第十七、第十八、第十九、第二十、第二十一、第二十二、第二十三、第二十四、第二十五或第二十六实施方案中所定义。

[0106] 在第二十八实施方案中,所述式(I)化合物由结构式(II-7a)或(II-7b)中的一者表示:

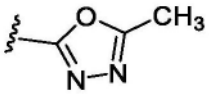
[0107]  

(II-7a) 或 (II-7b) ,

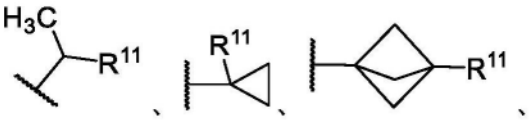
[0108] 或其药学上可接受的盐,其中变量如第一、第三、第四、第六、第九、第十、第十一、第十二、第十三、第十四、第十五、第十六、第十七、第十八、第十九、第二十、第二十一、第二十二、第二十三、第二十四、第二十五或第二十六实施方案中所定义。

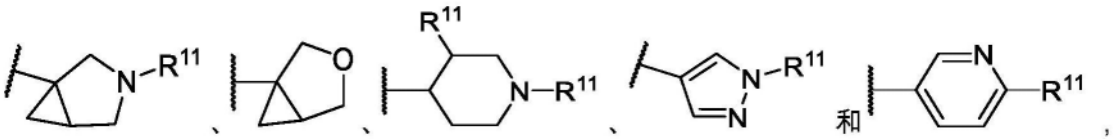
[0109] 在第二十九实施方案中,本公开提供了根据结构式(II-3c)、(II-3b)、(II-7a)或(II-7b)的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^1是:任选地被5至10元杂芳基取代的C_1-C_4烷基,其中所述5至10元杂芳基任选地被C_1-C_2烷基取代,或C_3-C_8环烷基、4至12元杂环基或5至12元杂芳基,其中由R^1表示的环烷基、杂环基和杂芳基各自任选地被1至3个独立地选自R^{11}的基团取代;每个R^{11}独立地选自卤基、NR^aR^b、C_3-C_6环烷基和任选地被1至3个卤基取代的C_1-C_4烷基,并且每个R^a独立地选自H和C_1-C_4烷基;R^2和R^3各自独立地是C_1-C_4烷基;并且R^4是卤基,其中n是0、1或2,并且其中其余变量如第一、第三、第四、第六、第九、第十、第十一、第十二、第十三、第十四、第十五、第十六、第十七、第十八、第十九、第二十、第二十一、第二十二、第二十三、第二十四、第二十五或第二十六实施方案中所定义。

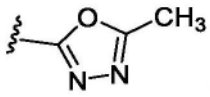
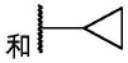
[0110] 在第三十实施方案中,本公开提供了根据结构式(II-3c)、(II-3b)、(II-7a)或(II-7b)的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^1是:任选地被5元杂芳基取代的C_1-C_2烷基,其中所述5元杂芳基任选地被C_1-C_2烷基取代,或C_3-C_5环烷基、5-7元杂环基或5-6元杂芳基,其中由R^1表示的环烷基、杂环基和杂芳基各自任选地被1至2个独立地选自R^{11}的基团取代;每个R^{11}独立地选自卤基、$N(CH_3)_2$、C_3-C_5环烷基和任选地被1至3个卤基取代的C_1-C_2烷基;R^2和R^3各自独立地是C_1-C_2烷基;R^4是卤基;并且n是0、1或2,并且其中其余变量如第一、第三、第四、第六、第九、第十、第十一、第十二、第十三、第十四、第十五、第十六、第十七、第十八、第十九、第二十、第二十一、第二十二、第二十三、第二十四、第二十五、第二十六或第二十九实施方案中所定义。

[0111] 在第三十一实施方案中,本公开提供了根据结构式(II-3c)、(II-3b)、(II-7a)或(II-7b)的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^1是被噁二唑基取代的-CH_2CH_3,所述噁二唑基任选地被-CH_3取代;或R^1选自氮杂二环[3.1.0]己基、二环[1.1.1]戊基、环丙基、3-氧杂二环[3.1.0]己基、哌啶基、吡唑基和吡啶基,其各自任选地被1至2个独立地选自R^{11}的基团取代,每个R^{11}独立地选自F、-$N(CH_3)_2$、-CH_3、-CF_3、和,并且其中其余变量如第一、第三、第四、第六、第九、第十、第十一、第十二、第十三、第十四、第十五、第十六、第十七、第十八、第十九、第二十、第二十一、第二十二、第二十三、第二十四、第二十五、第二十六、第二十九或第三十实施方案中所定义。

[0112] 在第三十二实施方案中,本公开提供了根据结构式(II-3c)、(II-3b)、(II-7a)或(II-7b)的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^1选自



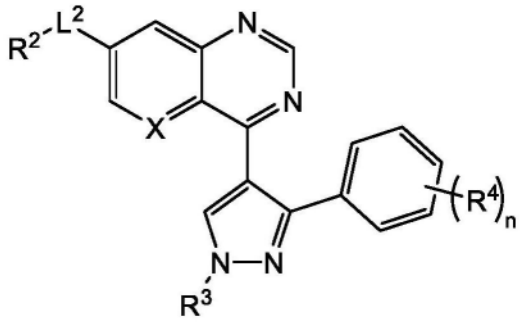


并且每个R^{11}独立地选自F、-$N(CH_3)_2$、-CH_3、-CF_3、和,并且其中其余变量如第一、第三、第四、第六、第九、第十、第十一、第十二、第十三、第十四、第十五、第十六、第十七、第十八、第十九、第二十、第二十一、第二十二、第二十三、第二十四、第二十五、第二十六、第二十九、第三十或第三十一实施方案中所定义。

[0113] 在第三十三实施方案中,本公开提供了根据结构式(II-3c)、(II-3b)、(II-7a)或(II-7b)的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^2是C_1-C_4烷基;R^3是C_1-C_4烷基;每个R^4独立地是卤基;并且n是0、1或2,并且其中其余变量如第一、第三、第四、第六、第九、第十、第十一、第十二、第十三、第十四、第十五、第十六、第十七、第十八、第十九、第二十、第二十一、第二十二、第二十三、第二十四、第二十五、第二十六、第二十九、第三十、第三十一或第三十二实施方案中所定义。

[0114] 在第三十四实施方案中,本公开提供了根据结构式(II-3c)、(II-3b)、(II-7a)或(II-7b)的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^2是-CH_3或-CH_2CH_3;R^3是-CH_3;R^4是F;并且n是0或1,并且其中其余变量如第一、第三、第四、第六、第九、第十、第十一、第十二、第十三、第十四、第十五、第十六、第十七、第十八、第十九、第二十、第二十一、第二十二、第二十三、第二十四、第二十五、第二十六、第二十九、第三十、第三十一、第三十二或第三十三实施方案中所定义。

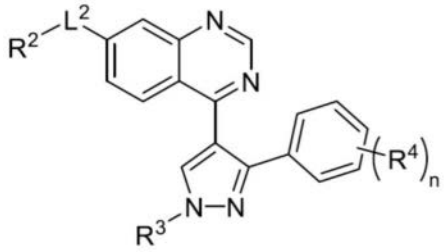
[0115] 在第三十五实施方案中,所述式(I)化合物由以下结构式(III)表示:

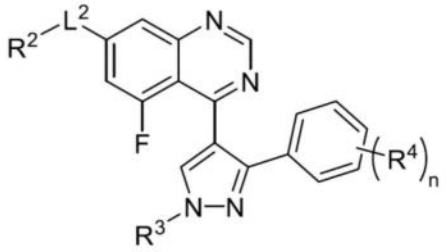
[0116] 

(III)，

[0117] 或其药学上可接受的盐，并且其中变量如第一、第三、第四、第六、第九、第十六、第十七、第十八、第十九、第二十、第二十一、第二十二、第二十三、第二十四、第二十五、第二十六、第三十三和第三十四实施方案中所定义。

[0118] 在第三十六实施方案中，所述式(I)化合物由以下结构式(III-1)或(III-2)中的一者表示：

[0119] 

(III-1)、

(III-2)，

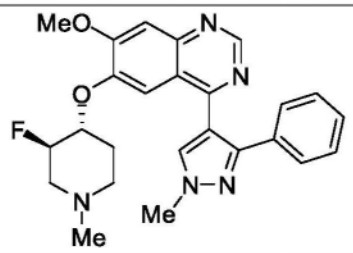
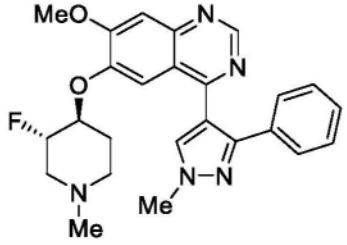
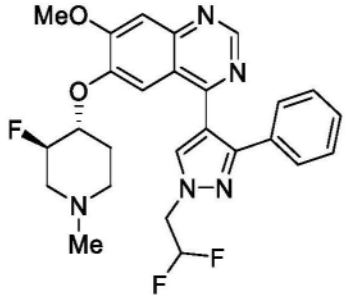
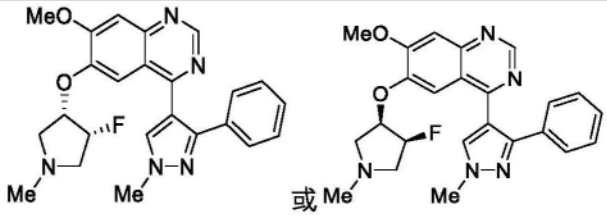
[0120] 或其药学上可接受的盐，并且其中变量如第一、第三、第四、第六、第十六、第十七、第十八、第十九、第二十、第二十一、第二十二、第二十三、第二十四、第二十五、第二十六、第三十三和第三十四实施方案中所定义。

[0121] 在第三十七实施方案中，本公开提供了根据结构式(III)、(III-1)或(III-2)的化合物，或其药学上可接受的盐，其中L^2是键，并且其中其余变量如第一、第三、第四、第六、第九、第十六、第十七、第十八、第十九、第二十、第二十一、第二十二、第二十三、第二十四、第二十五、第二十六、第三十三和第三十四实施方案中所定义。

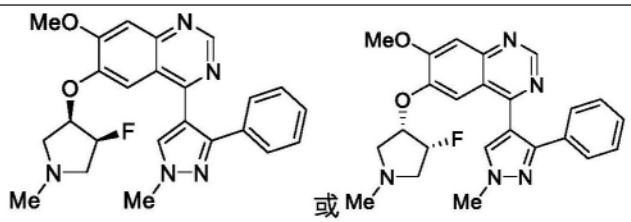
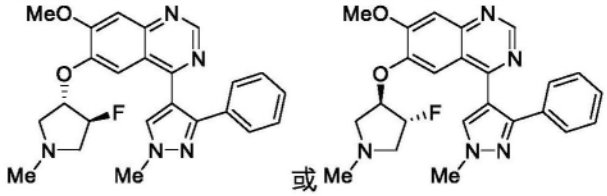
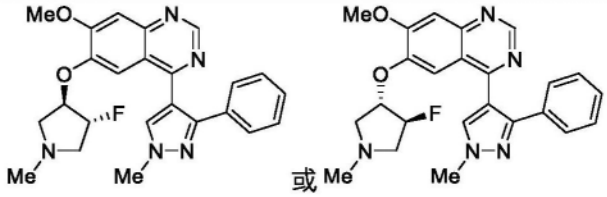
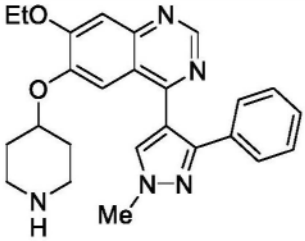
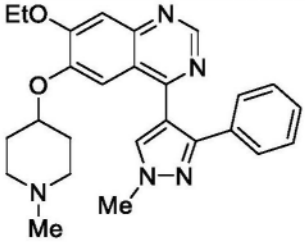
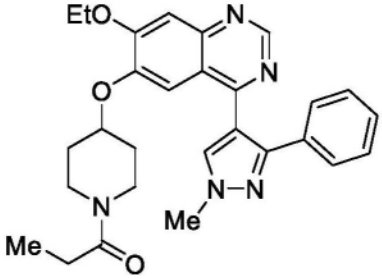
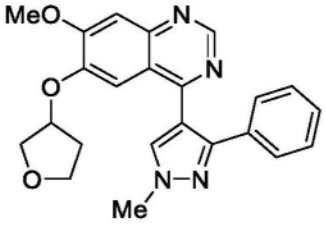
[0122] 在第三十八实施方案中，本公开的化合物是实施例(包括中性形式、药学上可接受的盐和中间体)和表1中所公开的化合物中的任一者，或其药学上可接受的盐。

[0123] 表1

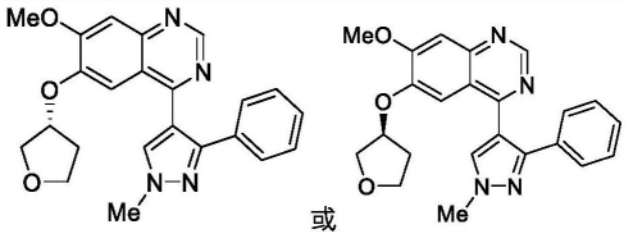
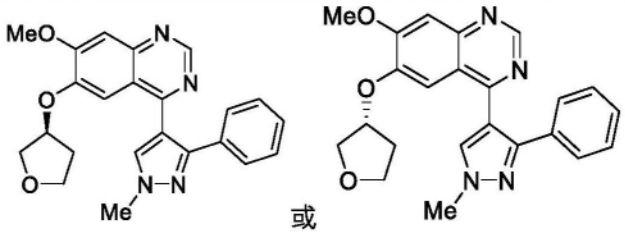
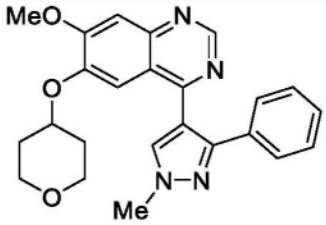
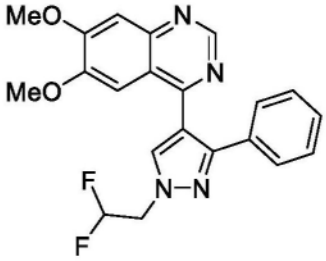
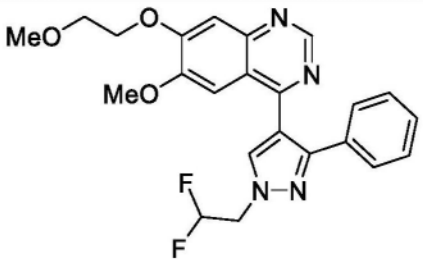
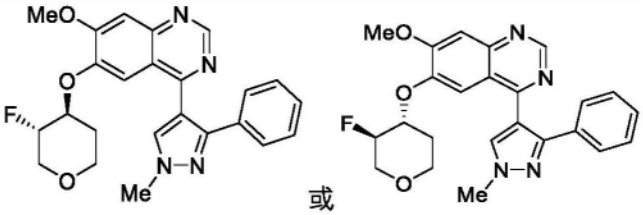
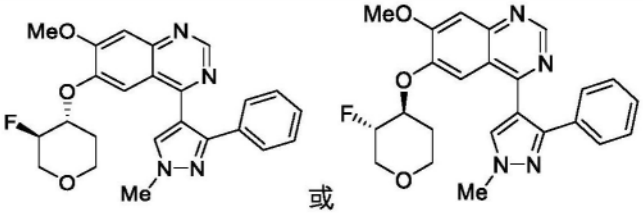
[0124]

实施例编号	结构
1	
2	
3	
4	

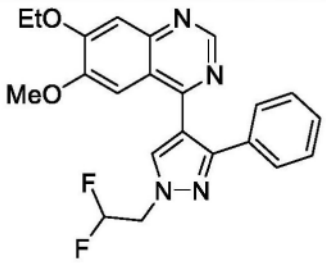
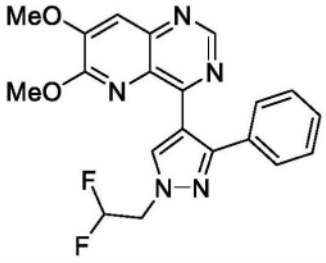
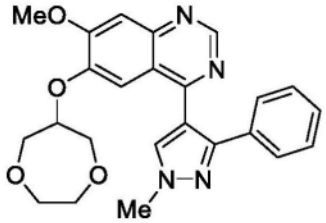
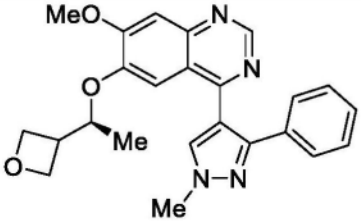
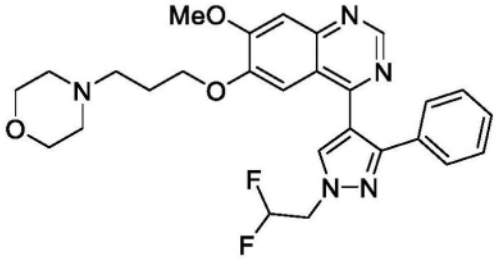
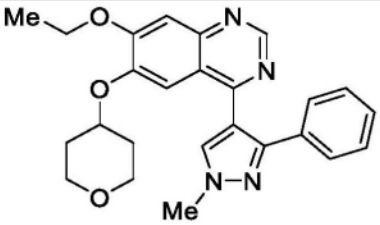
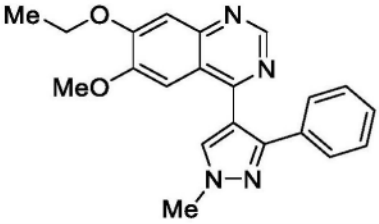
[0125]

5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	

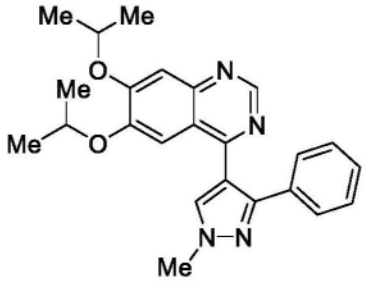
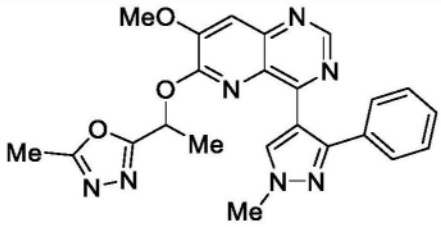
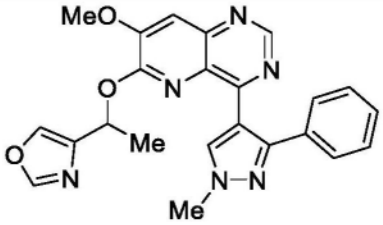
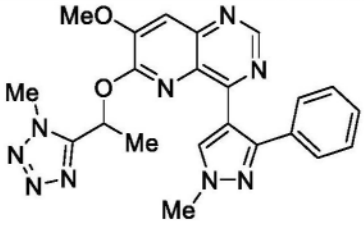
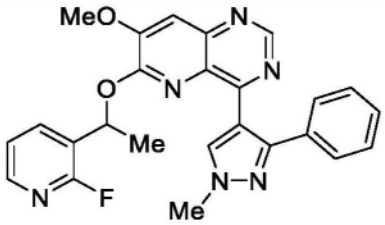
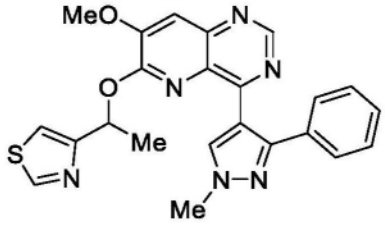
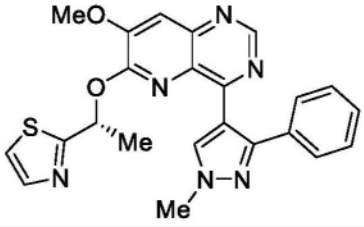
[0126]

12	
13	
14	
15	
16	
17	
18	

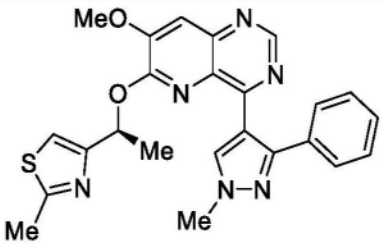
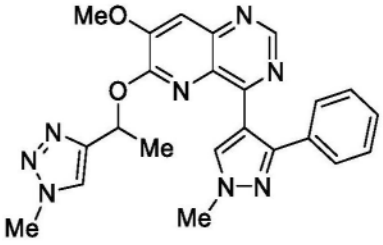
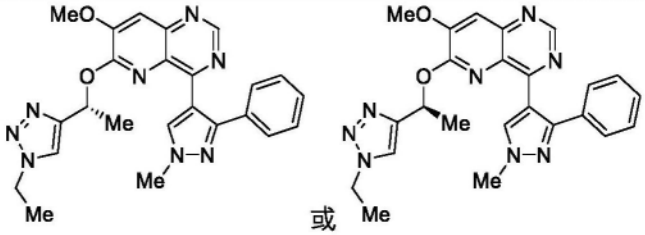
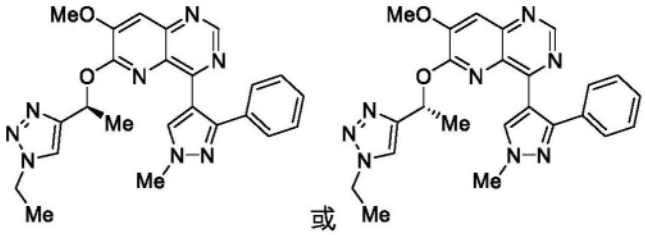
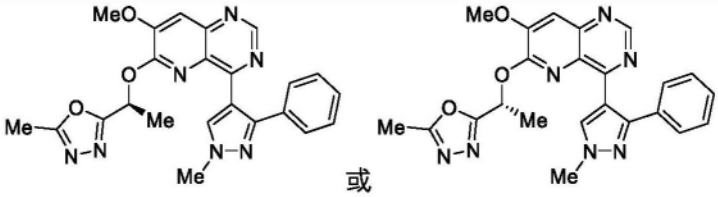
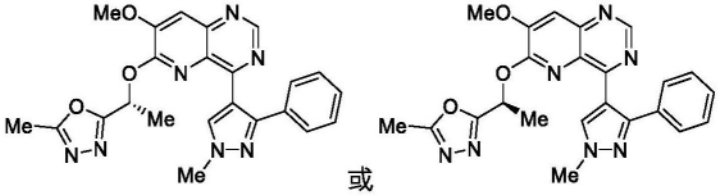
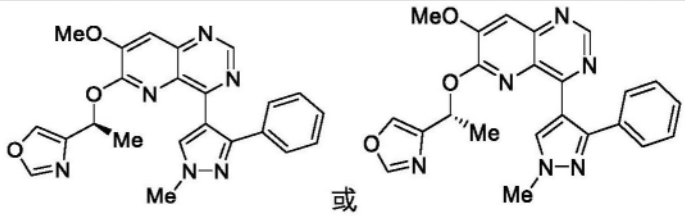
[0127]

19	
20	
21	
22	
23	
24	
25	

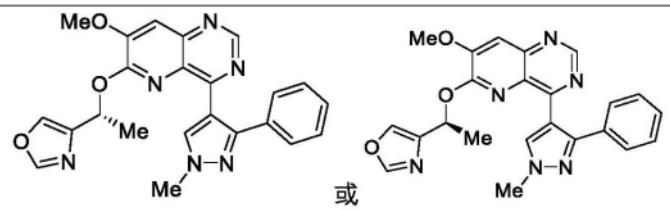
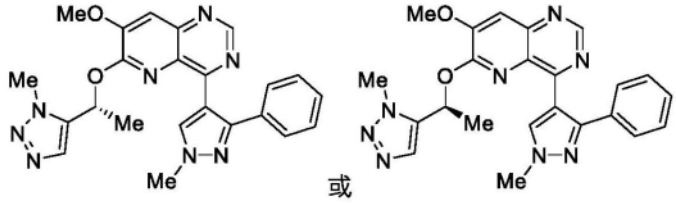
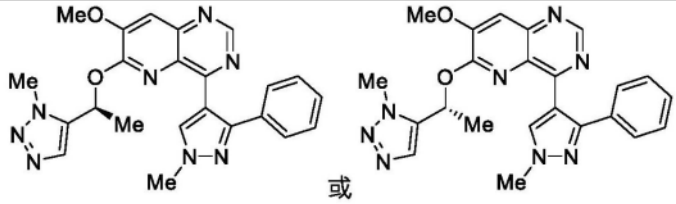
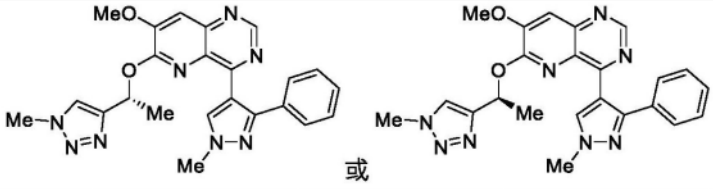
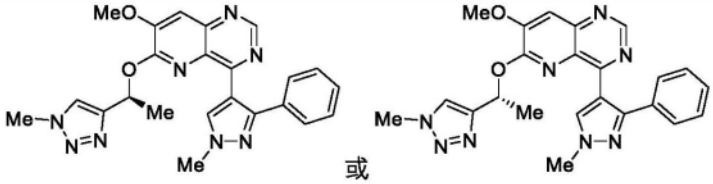
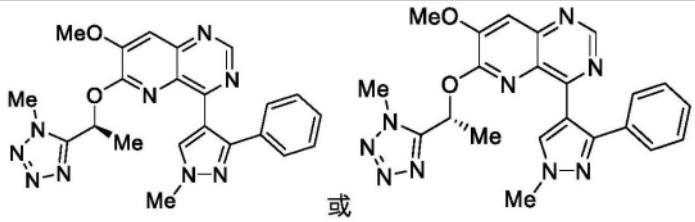
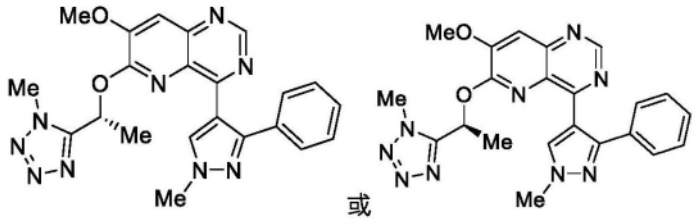
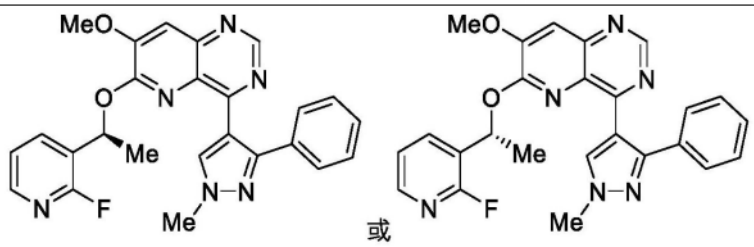
[0128]

26	
27	
28	
29	
30	
31	
32	

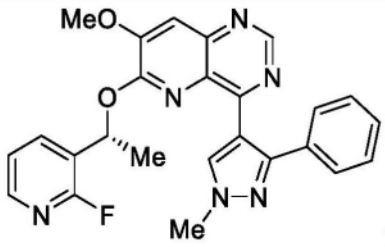
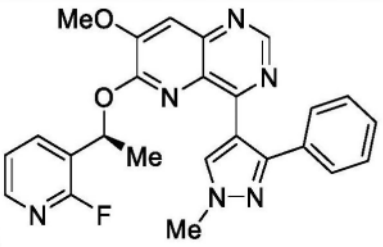
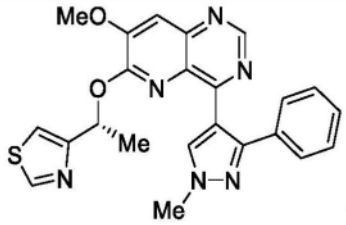
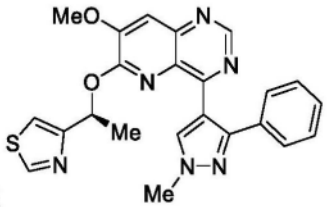
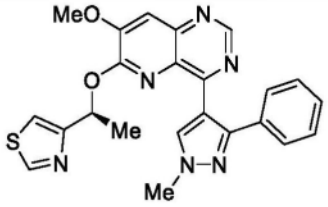
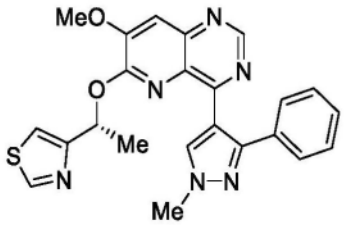
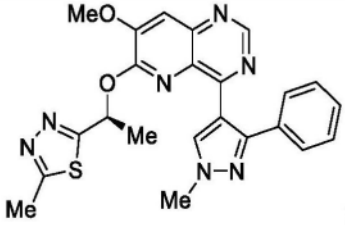
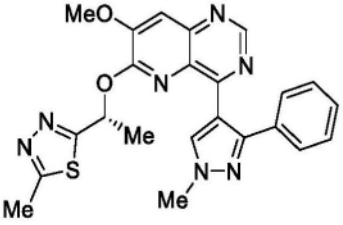
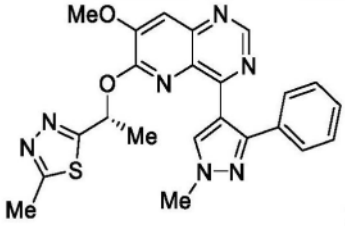
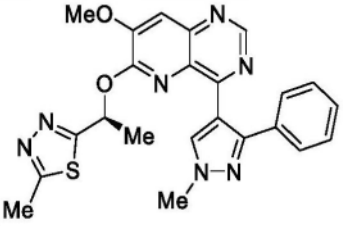
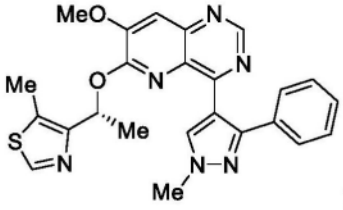
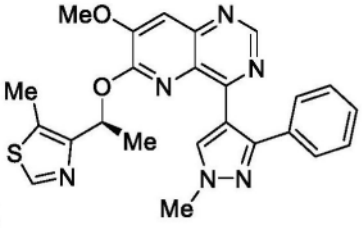
[0129]

33	
34	
35	
36	
37	
38	
39	

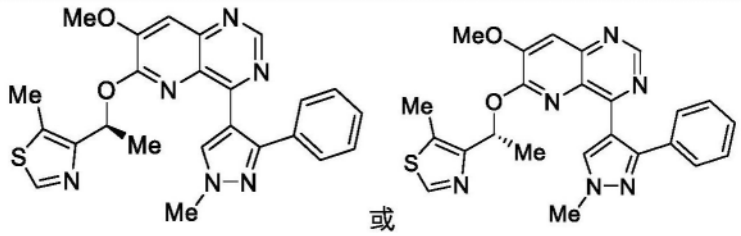
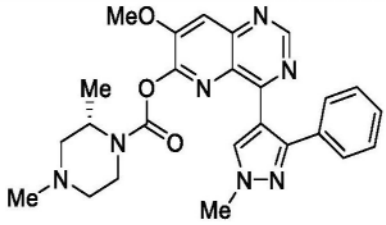
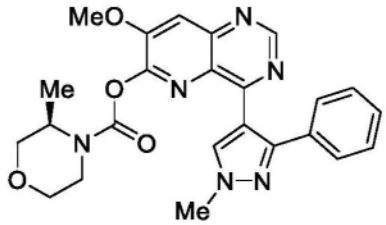
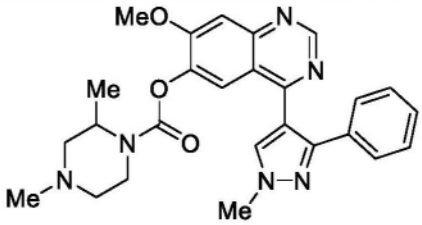
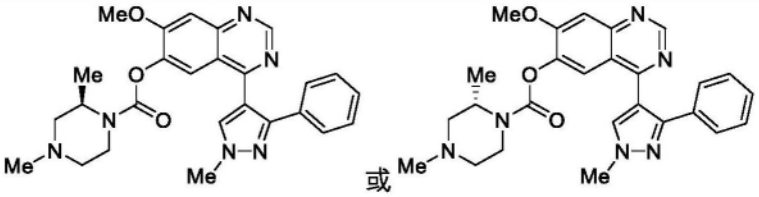
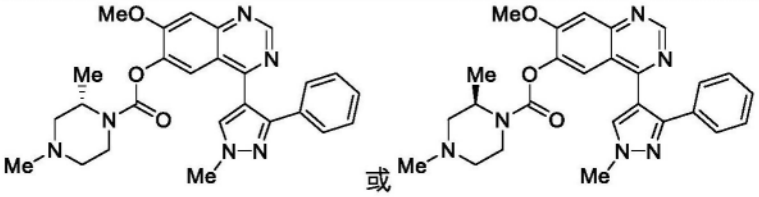
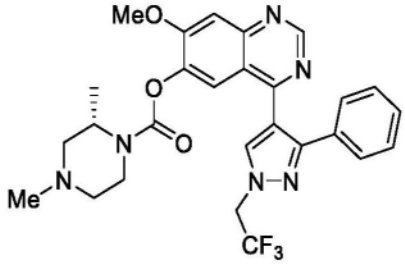
[0130]

40	
41	
42	
43	
44	
45	
46	
47	

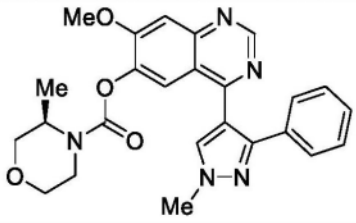
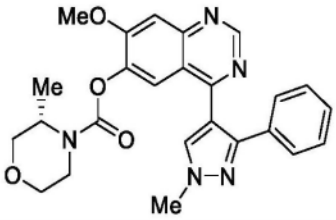
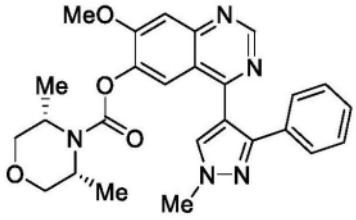
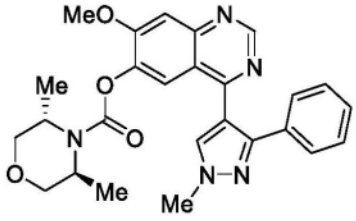
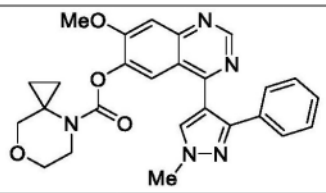
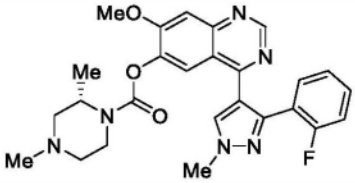
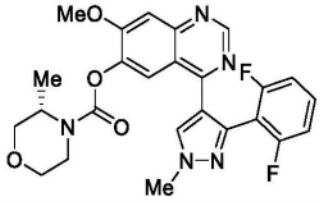
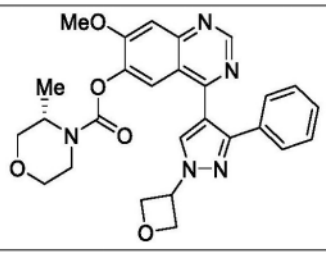
[0131]

48	 或 
49	 或 
50	 或 
51	 或 
52	 或 
53	 或 

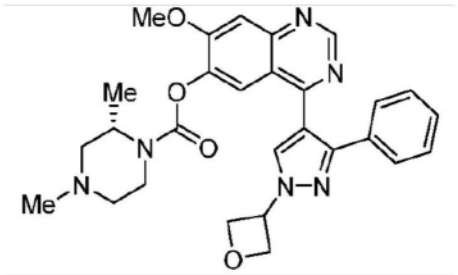
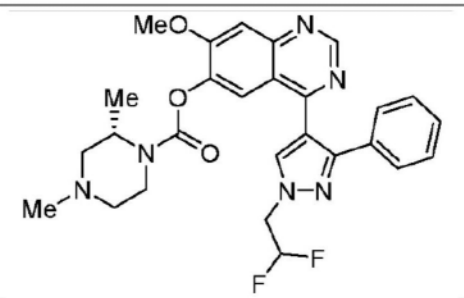
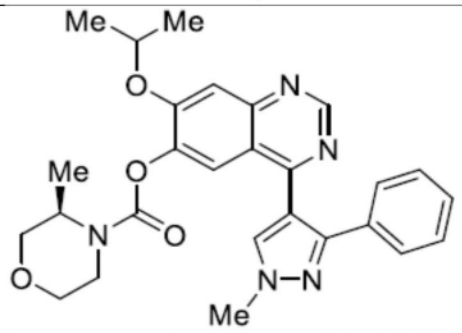
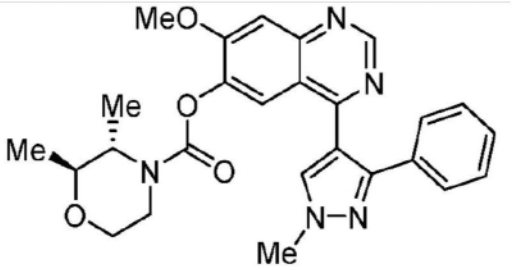
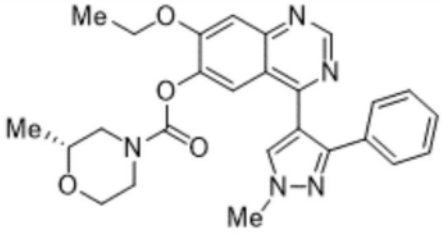
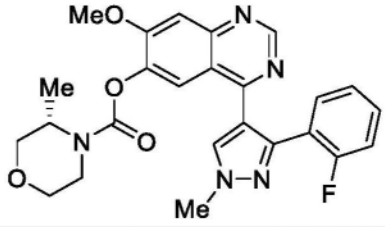
[0132]

54	 或
55	
56	
57	
58	 或
59	 或
60	

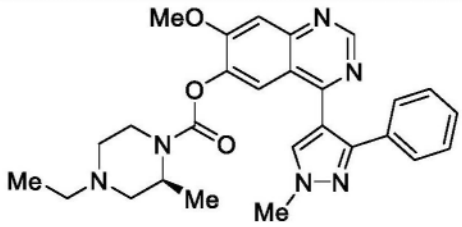
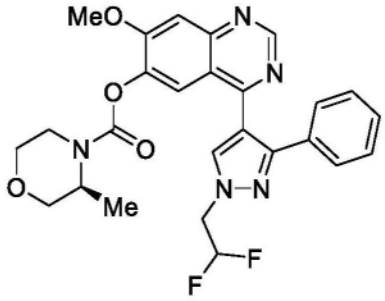
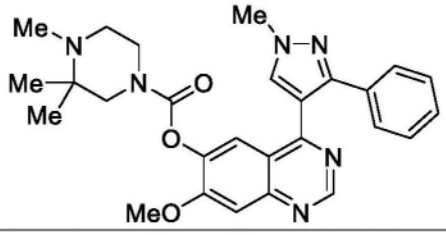
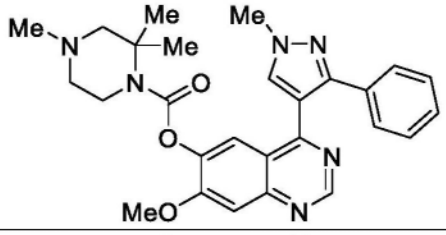
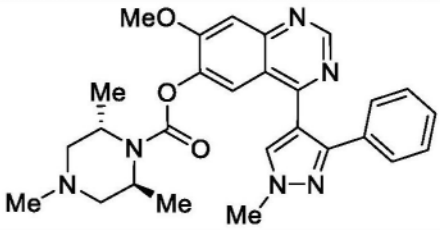
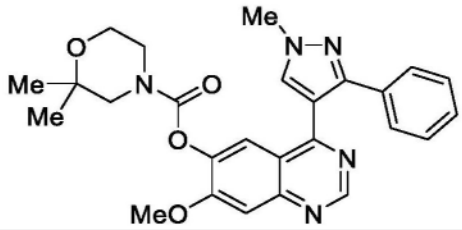
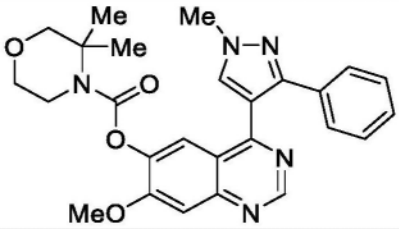
[0133]

61	
62	
63	
64	
65	
66	
67	
68	

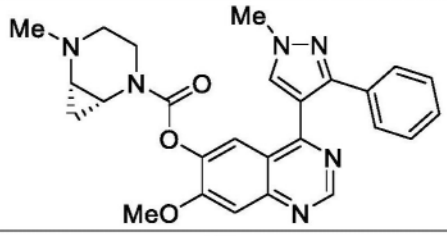
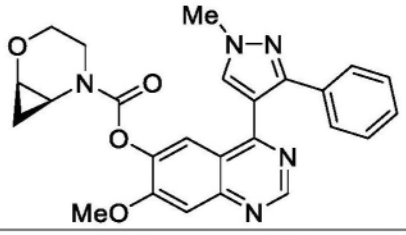
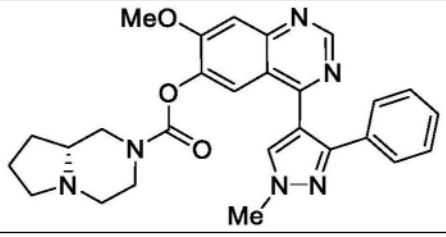
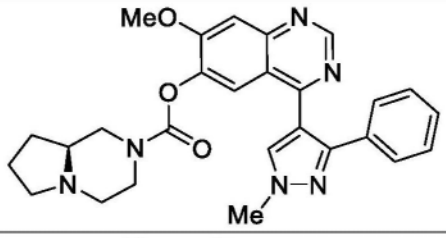
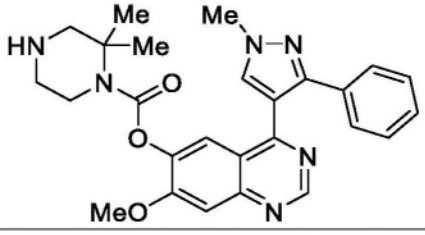
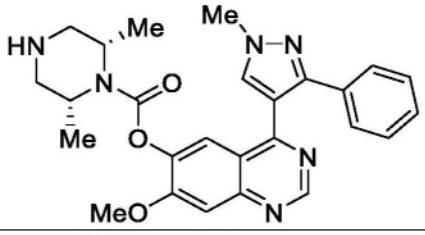
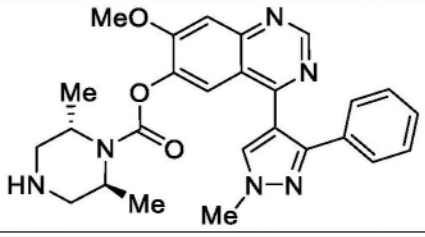
[0134]

69	
70	
71	
72	
73	
74	

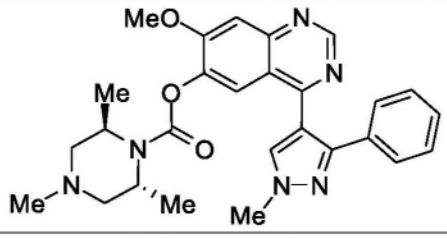
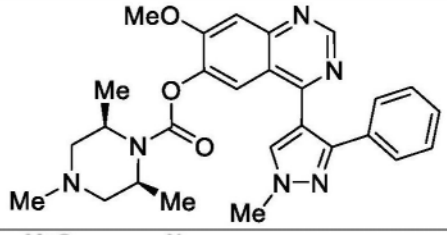
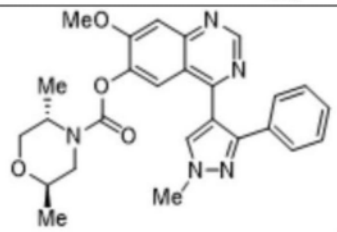
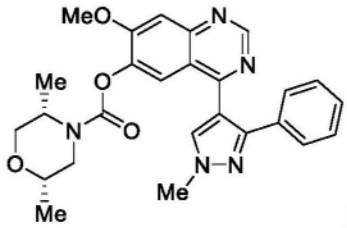
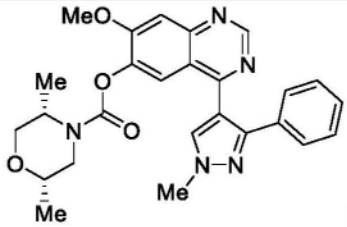
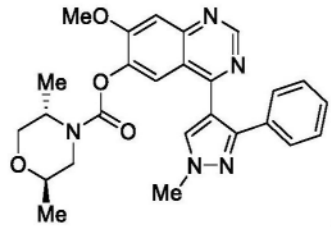
[0135]

75	
76	
77	
78	
79	
80	
81	

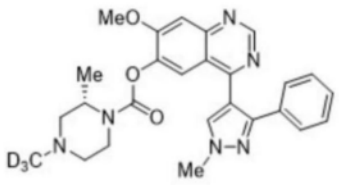
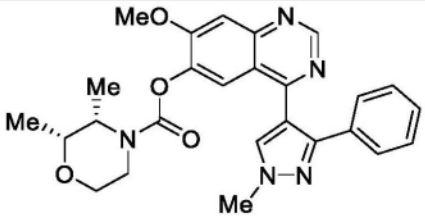
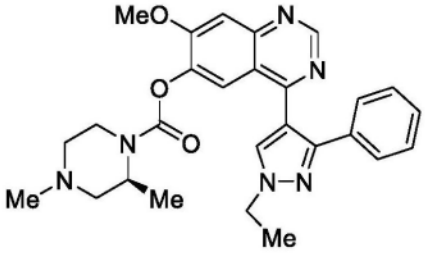
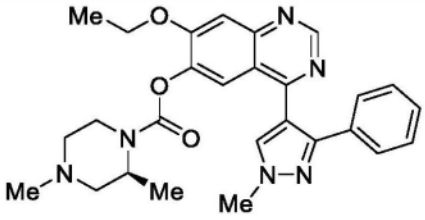
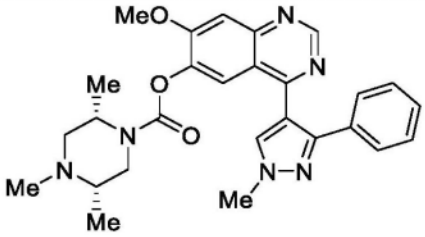
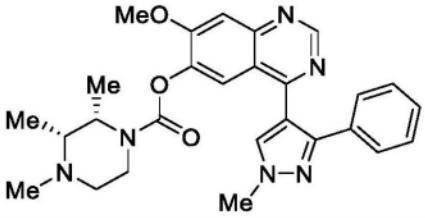
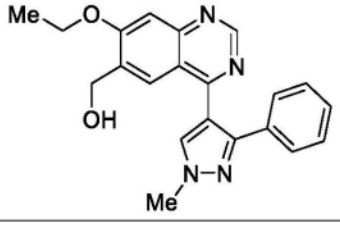
[0136]

82	
83	
84	
85	
86	
87	
88	

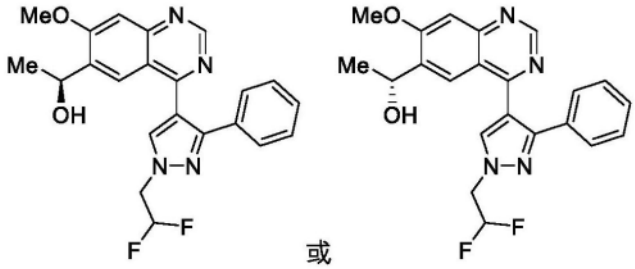
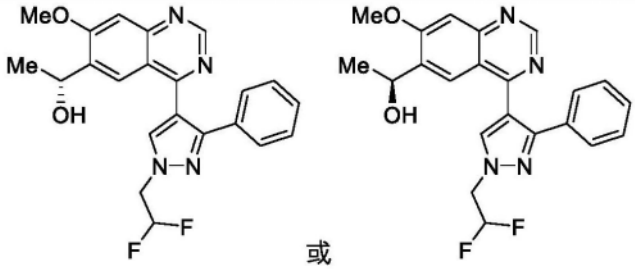
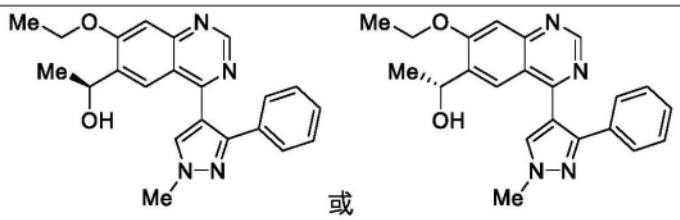
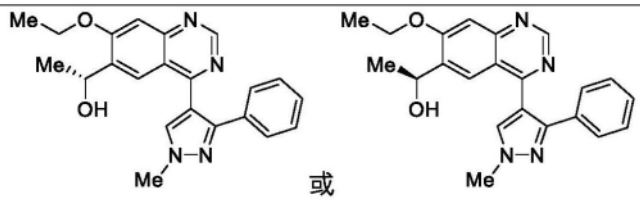
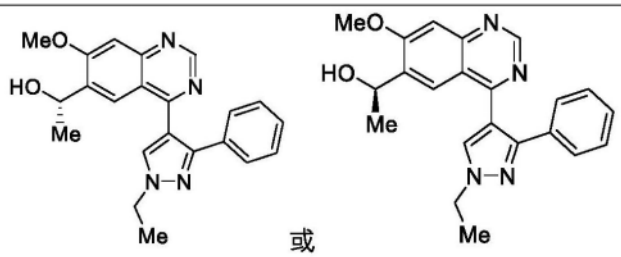
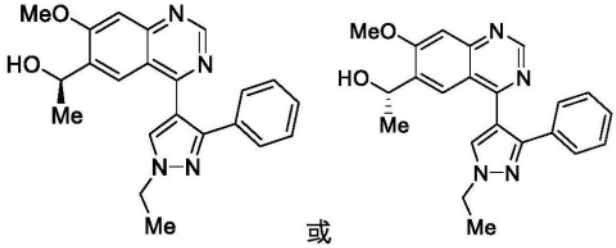
[0137]

89	
90	
91	 反式-外消旋物 或  顺式-外消旋物
92	 顺式-外消旋物 或  反式-外消旋物

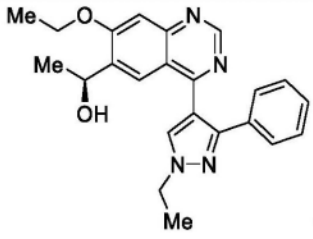
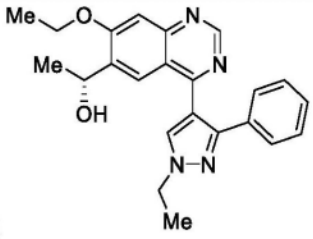
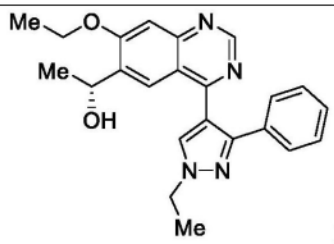
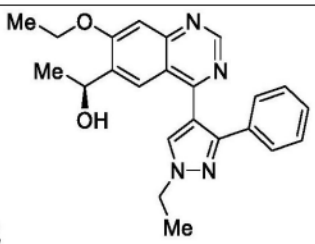
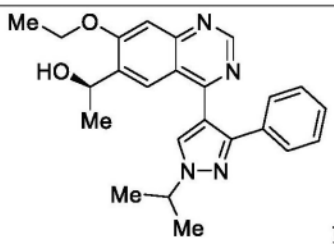
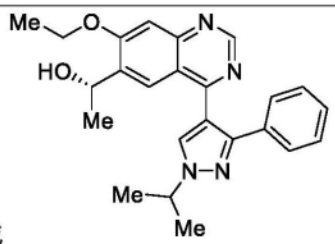
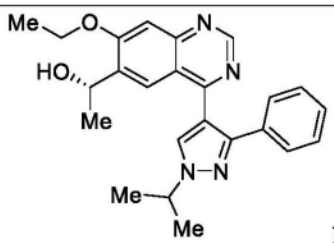
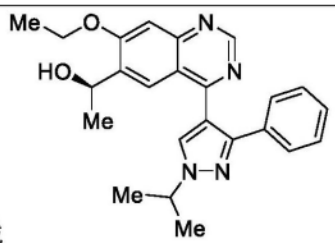
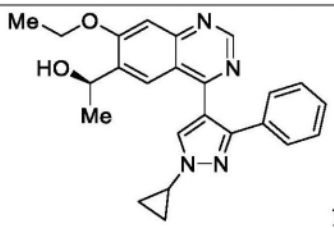
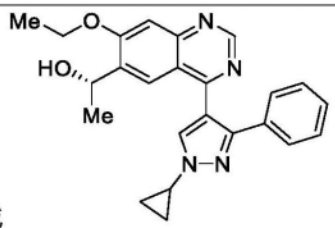
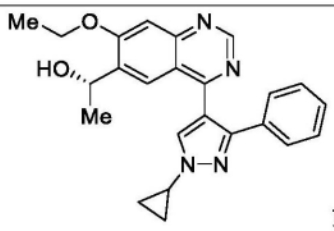
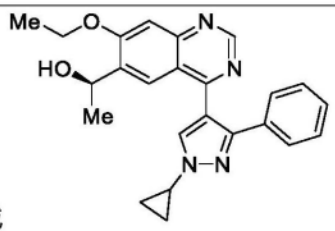
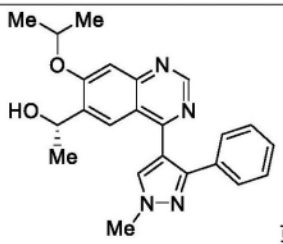
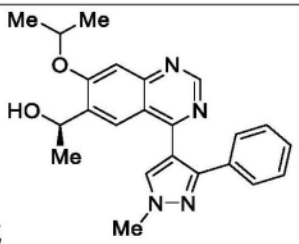
[0138]

93	
94	
95	
96	
97	
98	
99	

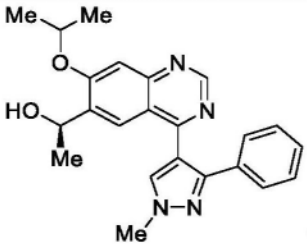
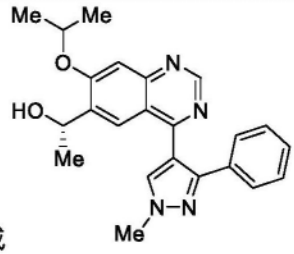
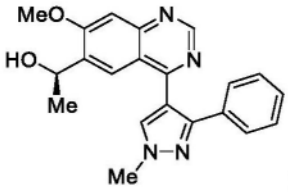
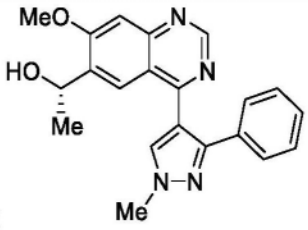
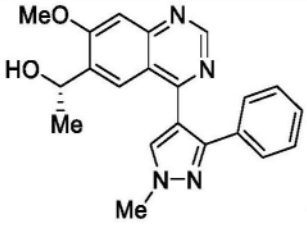
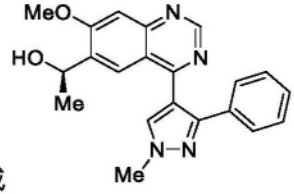
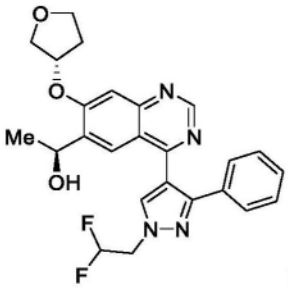
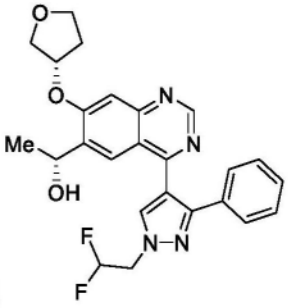
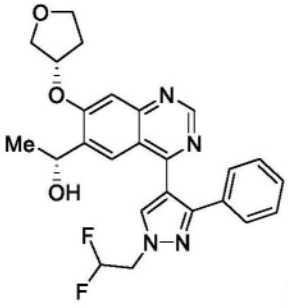
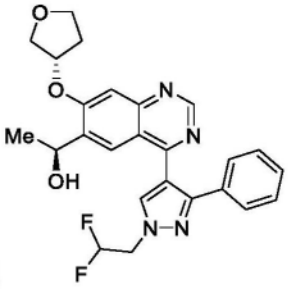
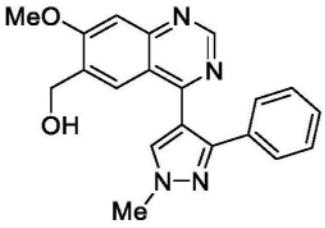
[0139]

100	
101	 或
102	 或
103	 或
104	 或
105	 或
106	 或

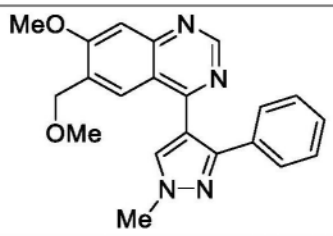
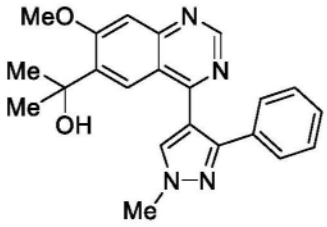
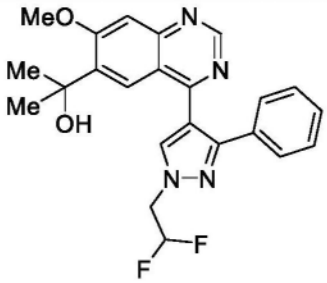
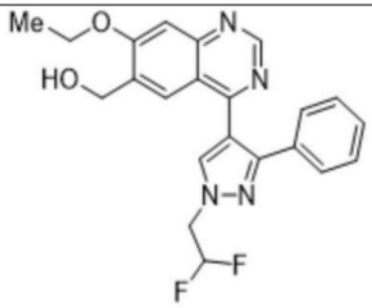
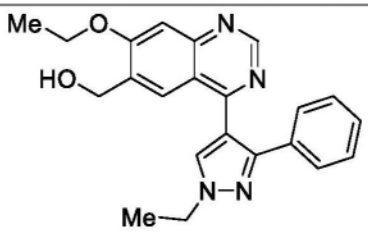
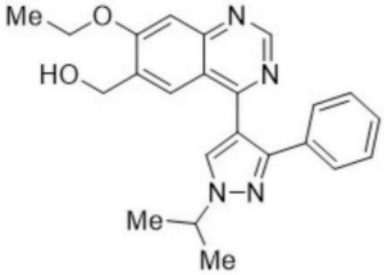
[0140]

107	 或 
108	 或 
109	 或 
110	 或 
111	 或 
112	 或 
113	 或 

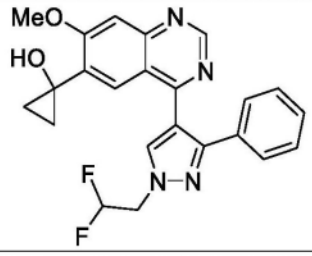
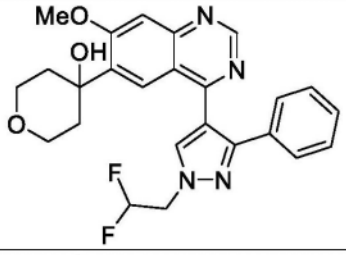
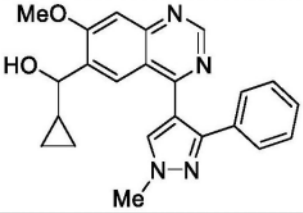
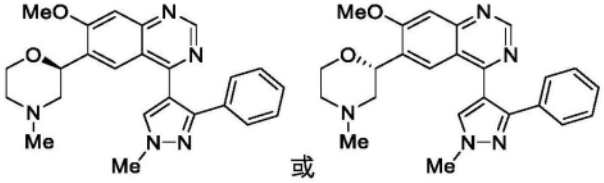
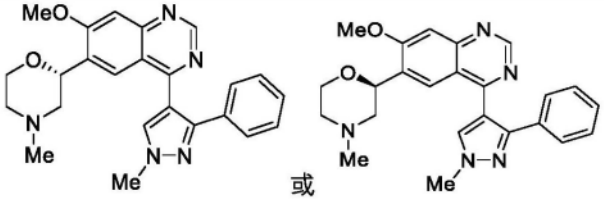
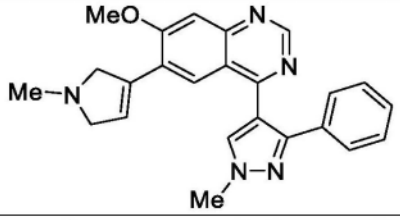
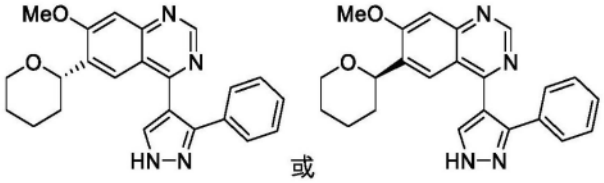
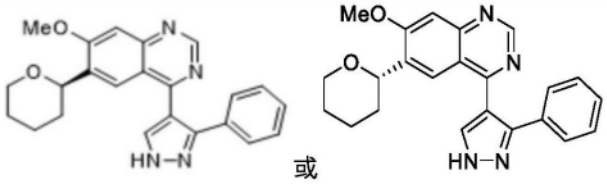
[0141]

114	 或 
115	 或 
116	 或 
117	 或 
118	 或 
119	

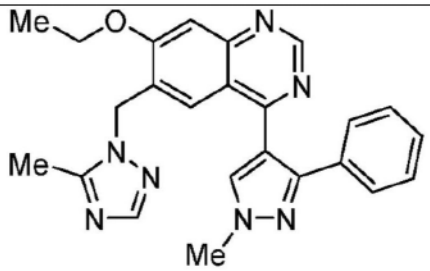
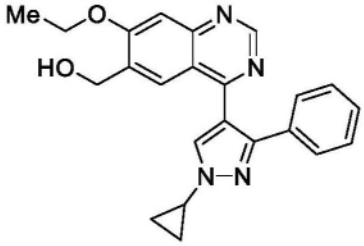
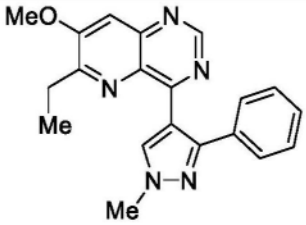
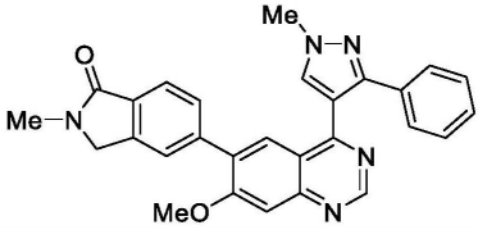
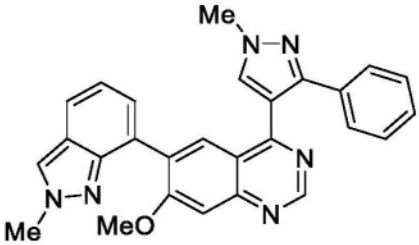
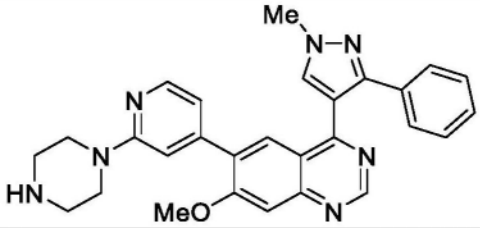
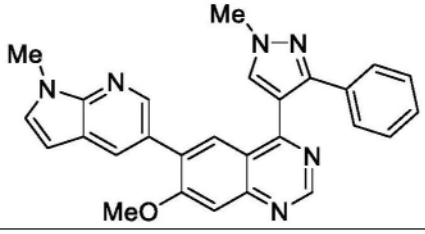
[0142]

120	
121	
122	
123	
124	
125	

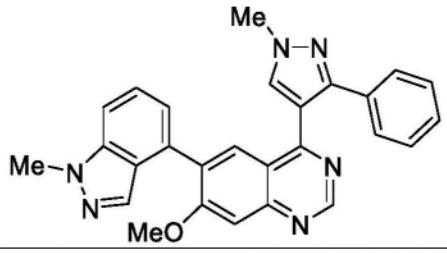
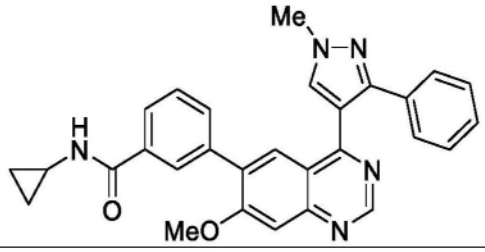
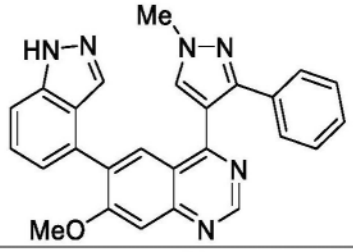
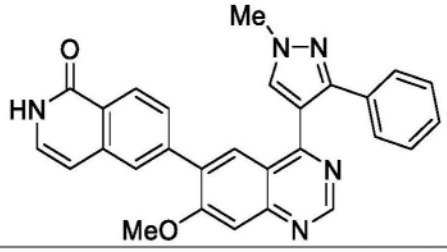
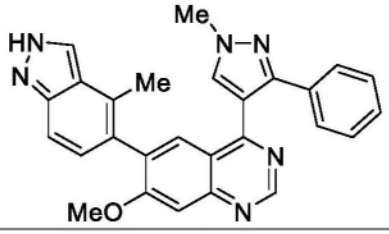
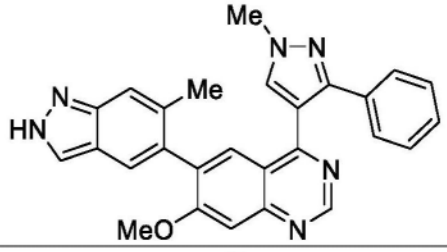
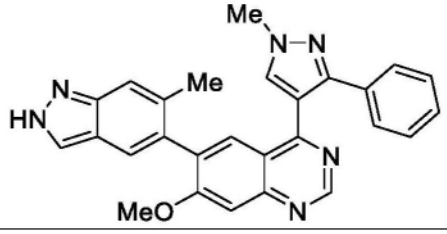
[0143]

126	
127	
128	
129	
130	
131	
132	
133	

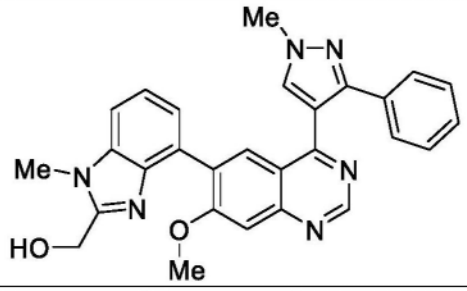
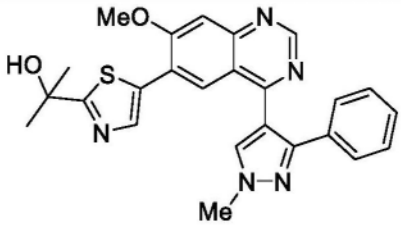
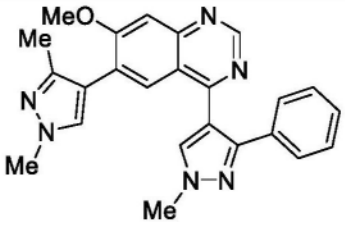
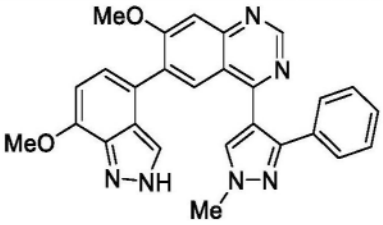
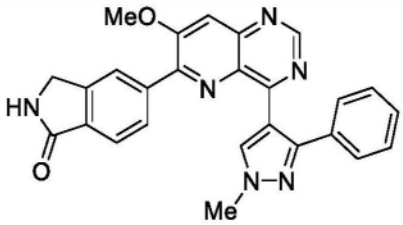
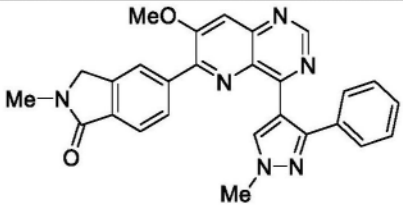
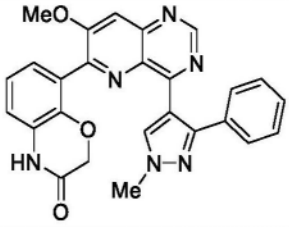
[0144]

134	
135	
136	
137	
138	
139	
140	

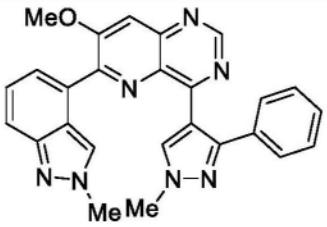
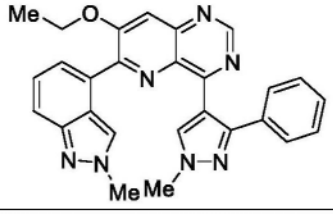
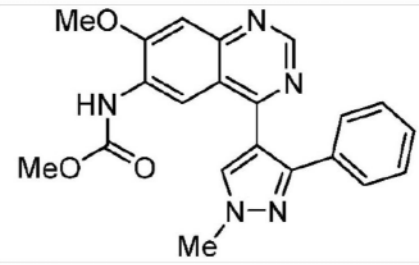
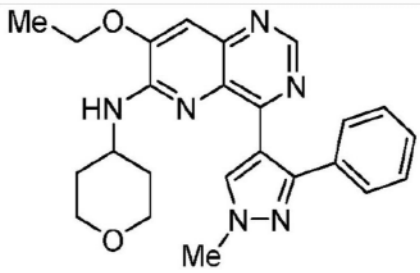
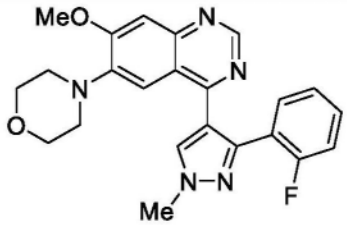
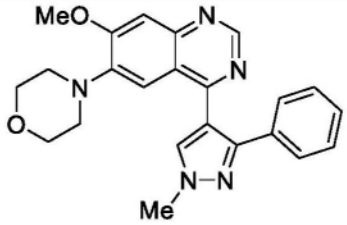
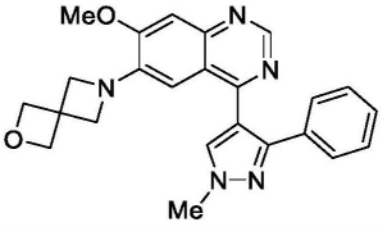
[0145]

141	
142	
143	
144	
145	
146	
147	

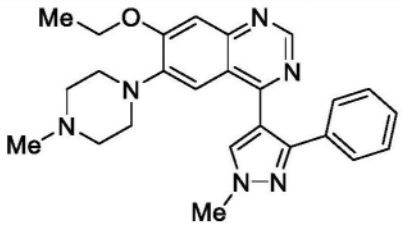
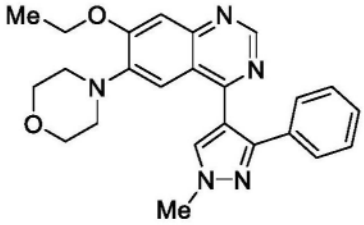
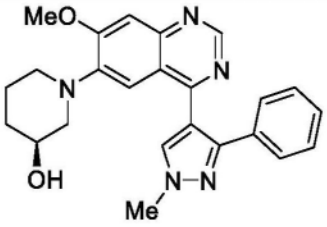
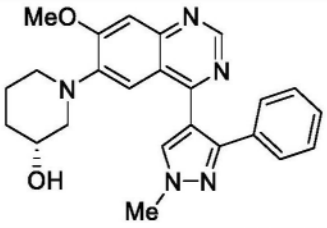
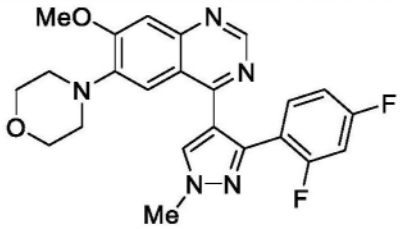
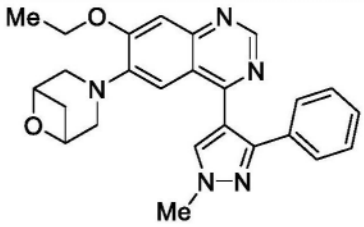
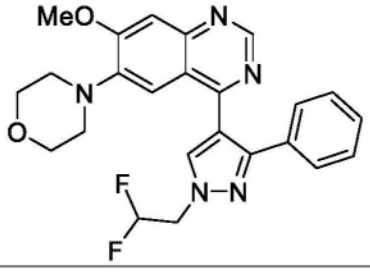
[0146]

148	
149	
150	
151	
152	
153	
154	

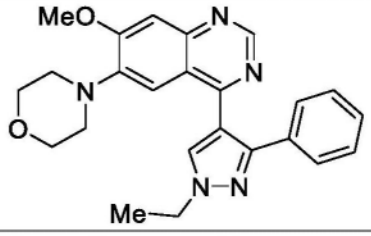
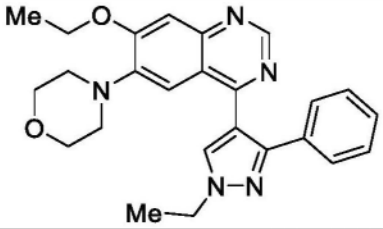
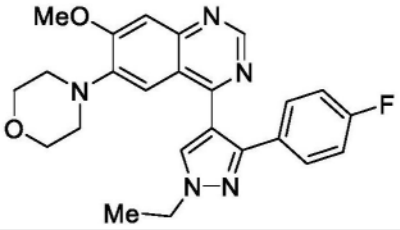
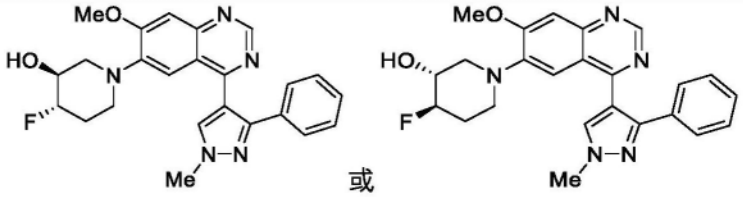
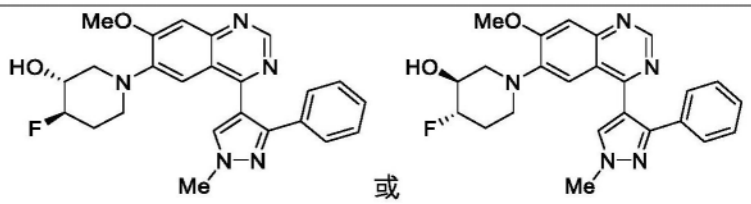
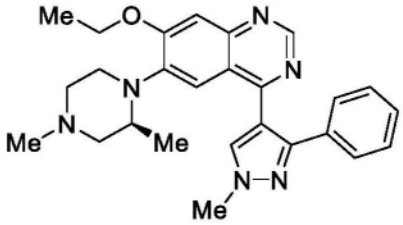
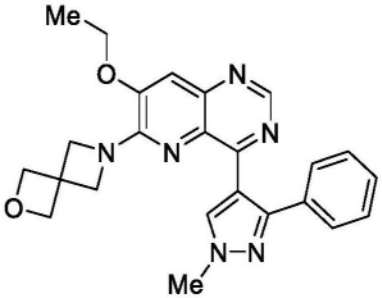
[0147]

155	
156	
157	
158	
159	
160	
161	

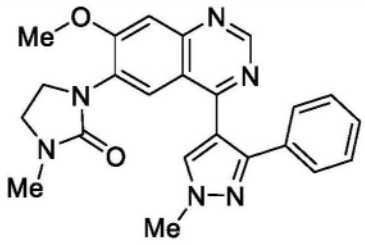
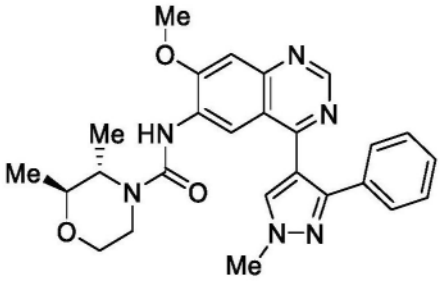
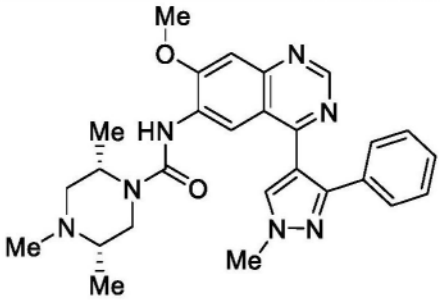
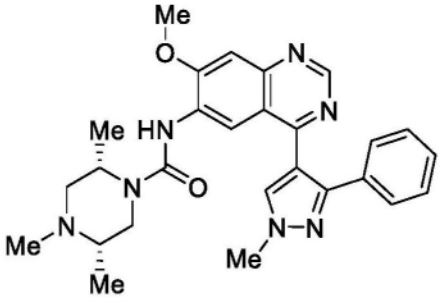
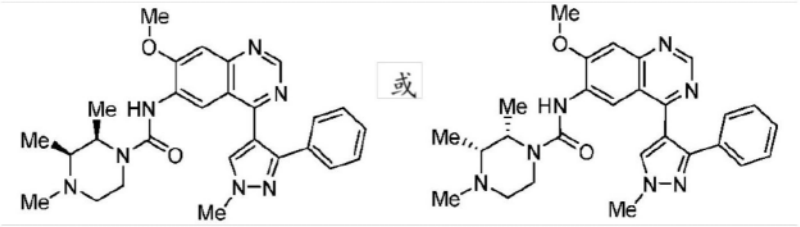
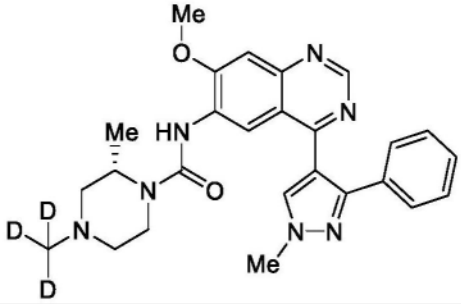
[0148]

162	
163	
164	
165	
166	
167	
168	

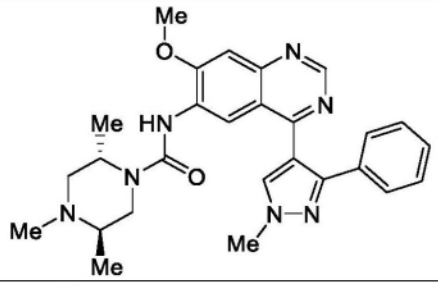
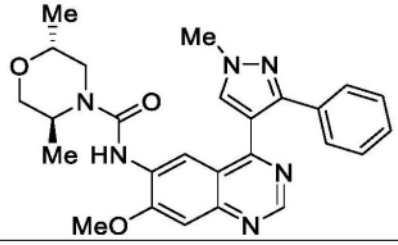
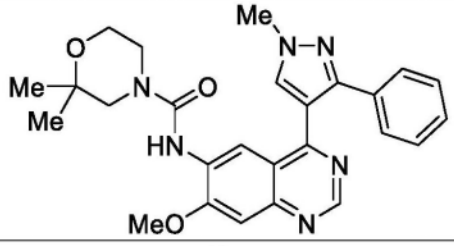
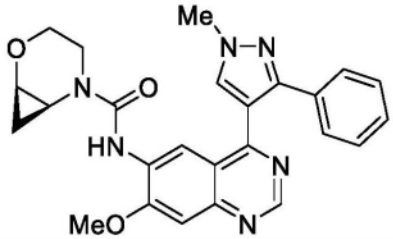
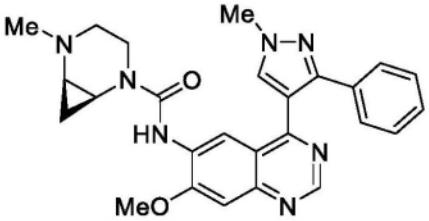
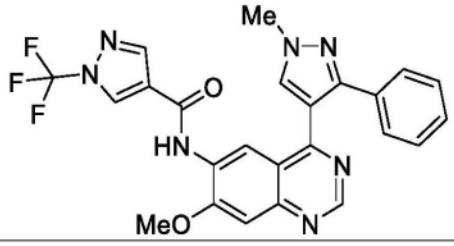
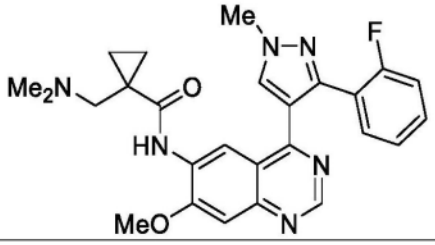
[0149]

169	
170	
171	
172	 或
173	 或
174	
175	

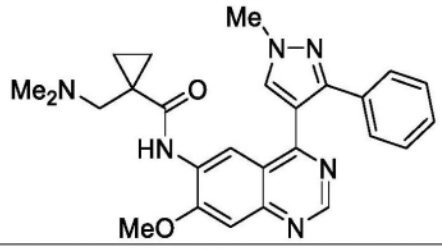
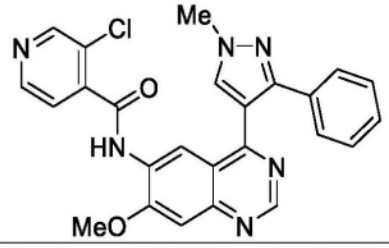
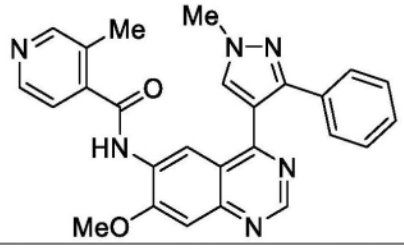
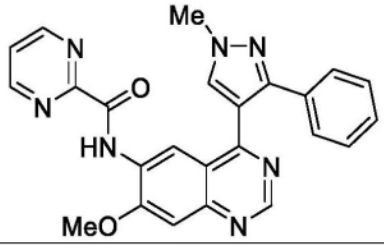
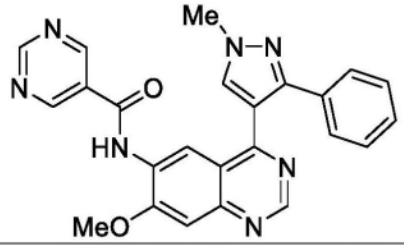
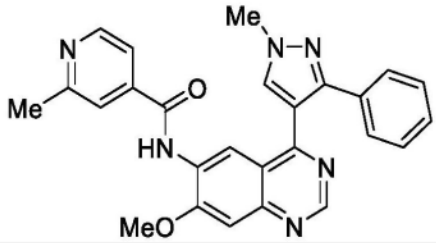
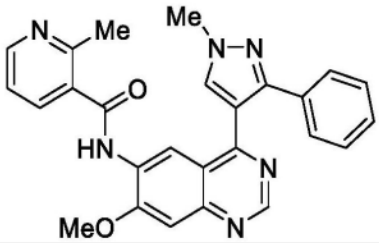
[0150]

176	
177	
178	
179	
180	
181	

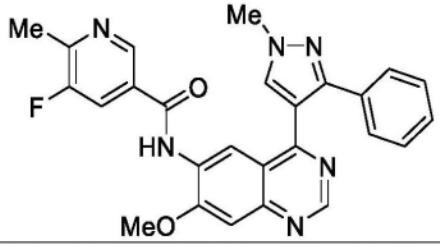
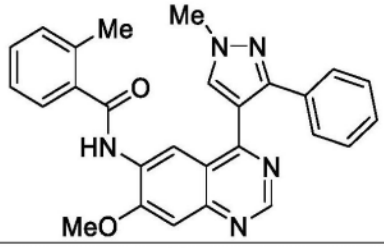
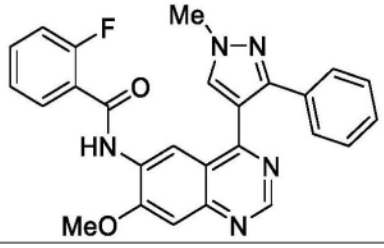
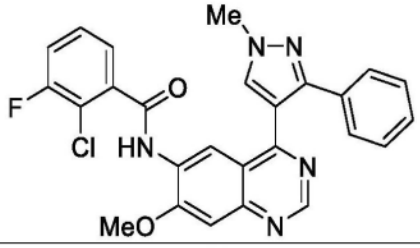
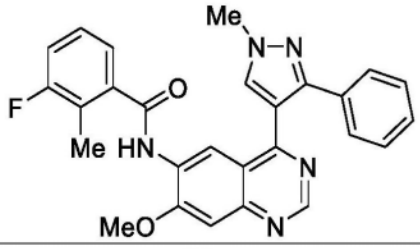
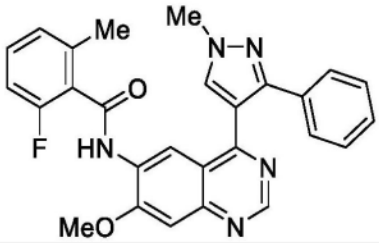
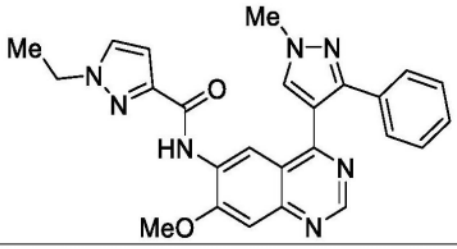
[0151]

182	
183	
184	
185	
186	
187	
188	

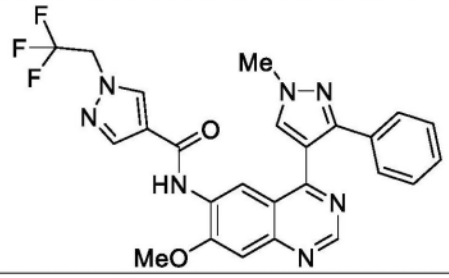
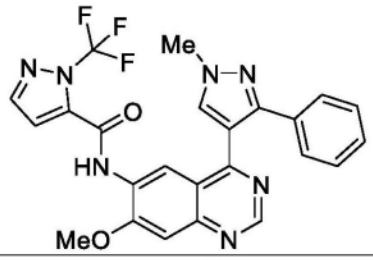
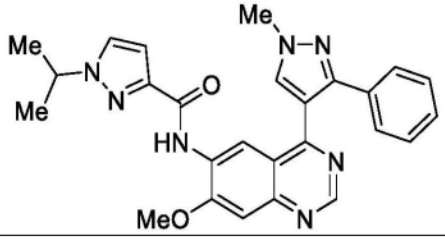
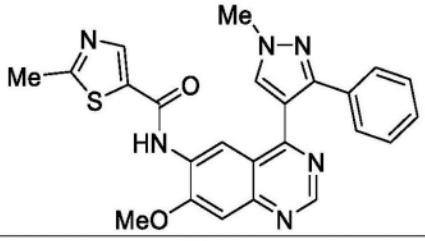
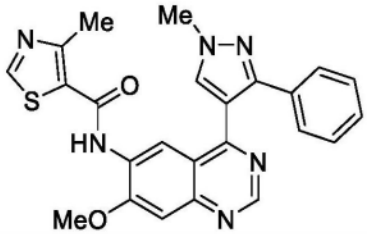
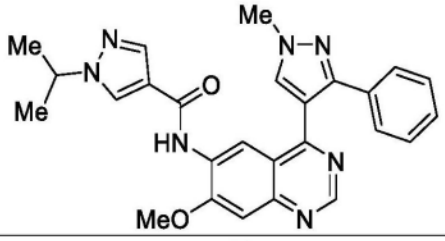
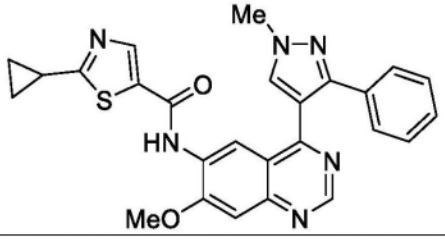
[0152]

189	
190	
191	
192	
193	
194	
195	

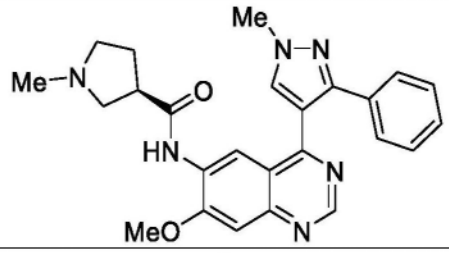
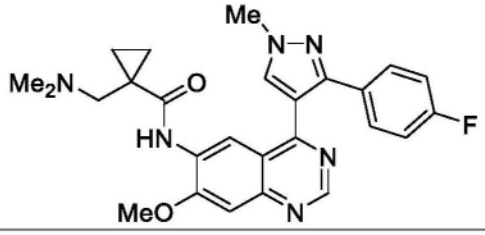
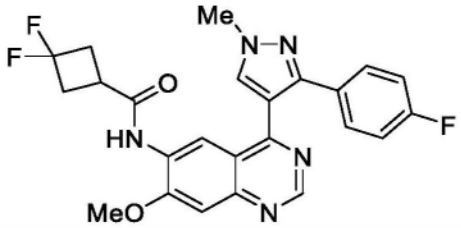
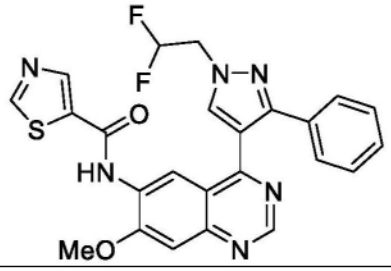
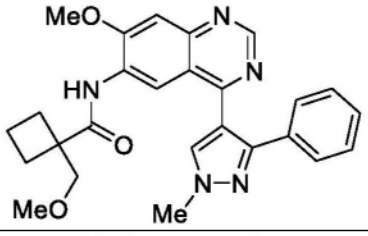
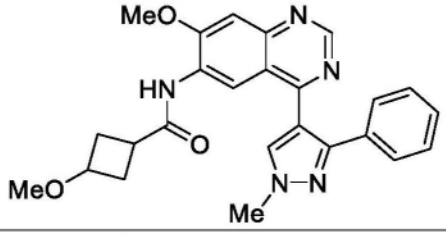
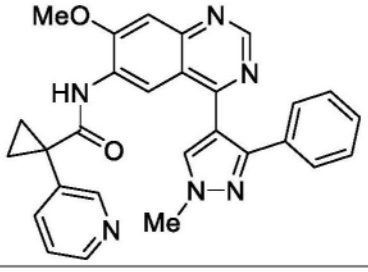
[0153]

196	
197	
198	
199	
200	
201	
202	

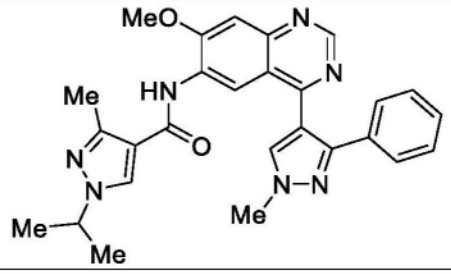
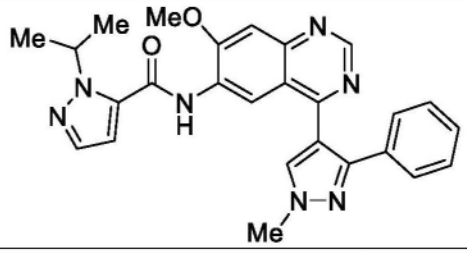
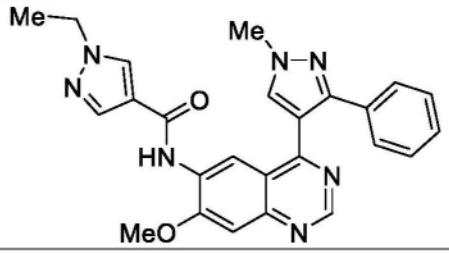
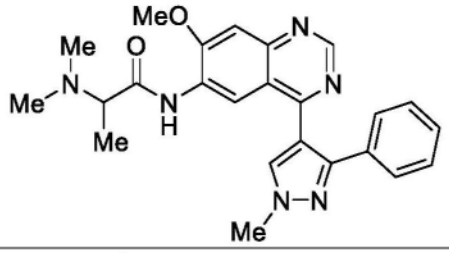
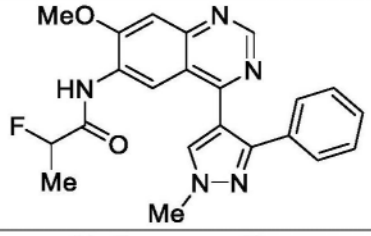
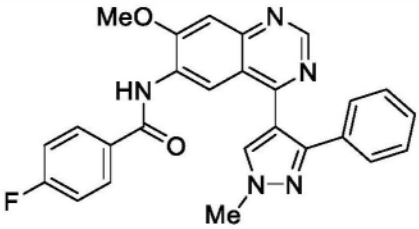
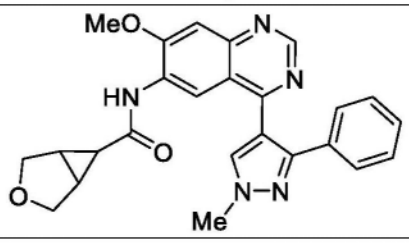
[0154]

203	
204	
205	
206	
207	
208	
209	

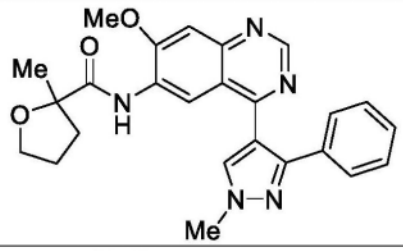
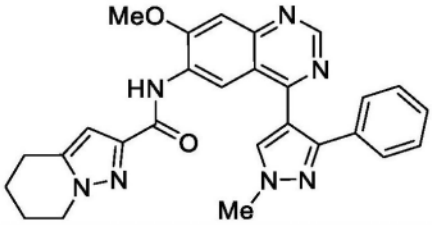
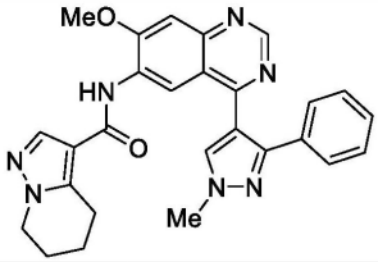
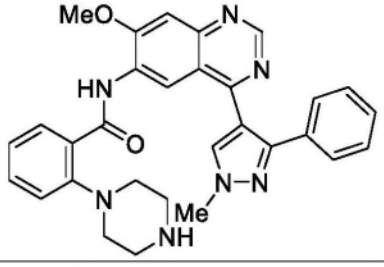
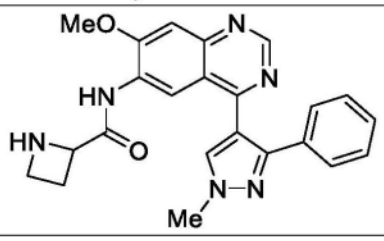
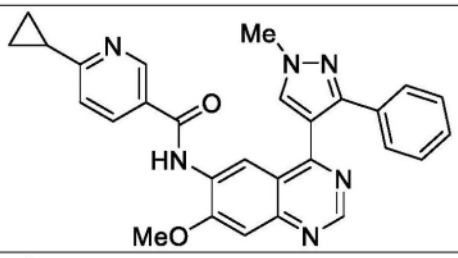
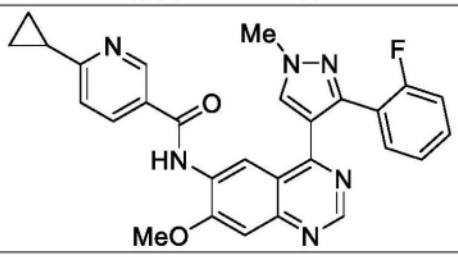
[0155]

210	
211	
212	
213	
214	
215	
216	

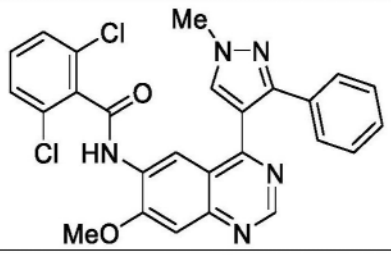
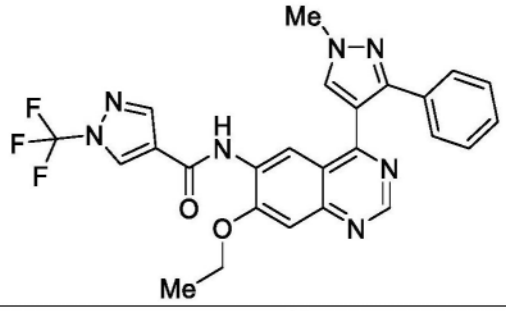
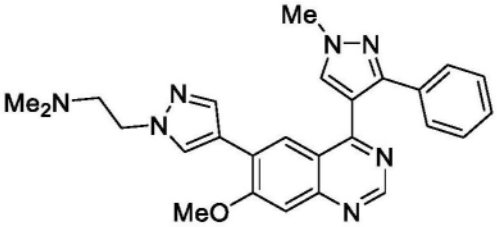
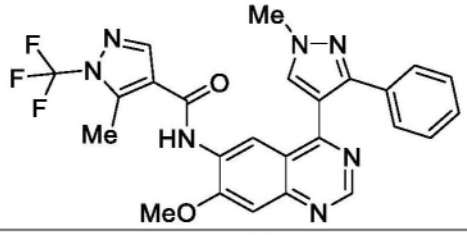
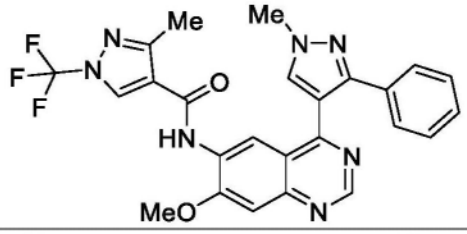
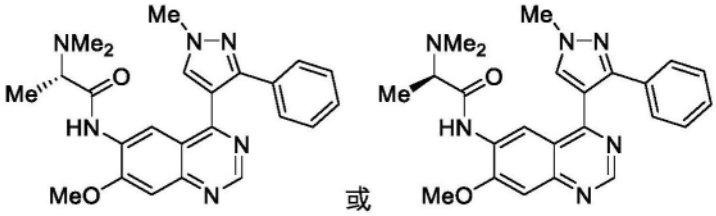
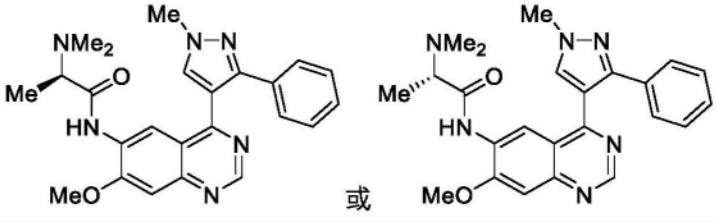
[0156]

217	
218	
219	
220	
221	
222	
223	

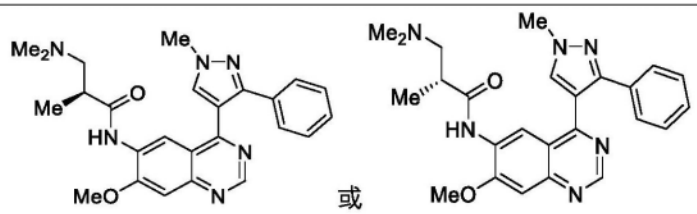
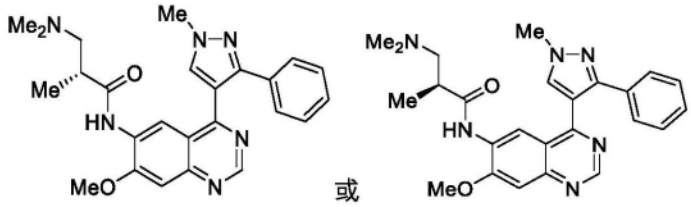
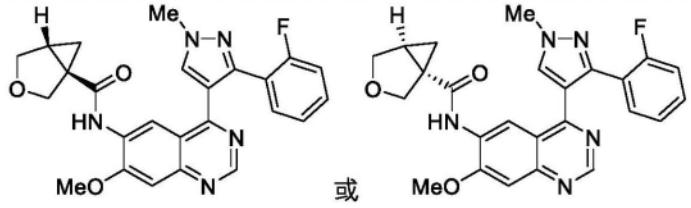
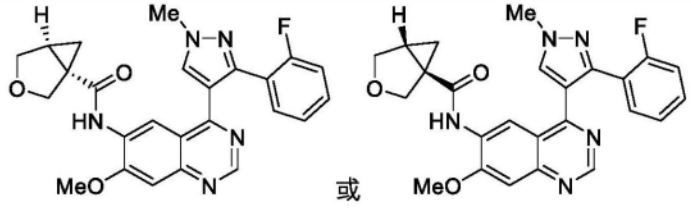
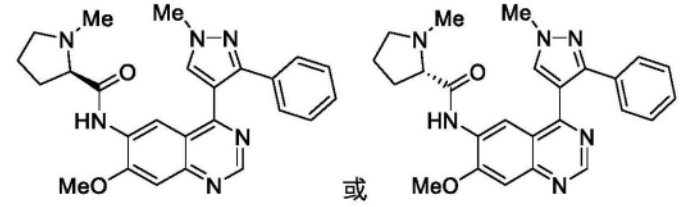
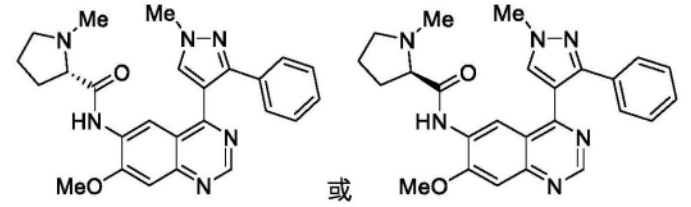
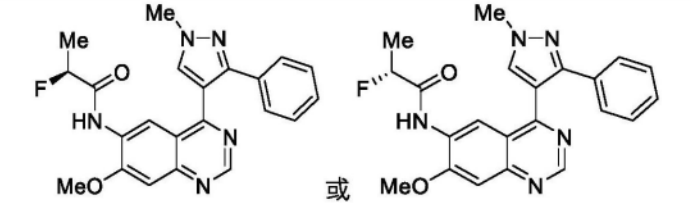
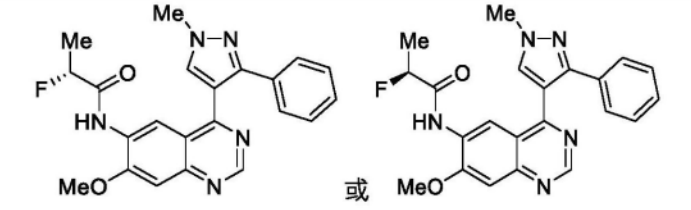
[0157]

224	
225	
226	
227	
228	
229	
230	

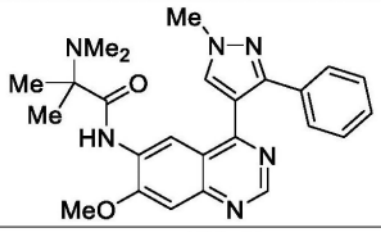
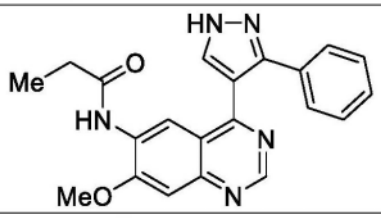
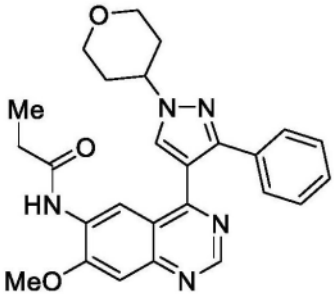
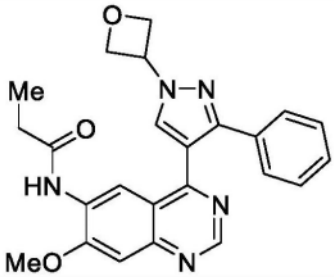
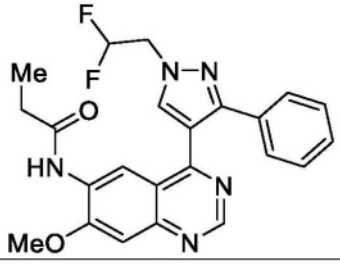
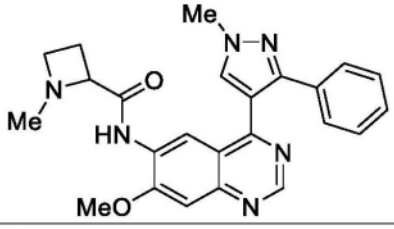
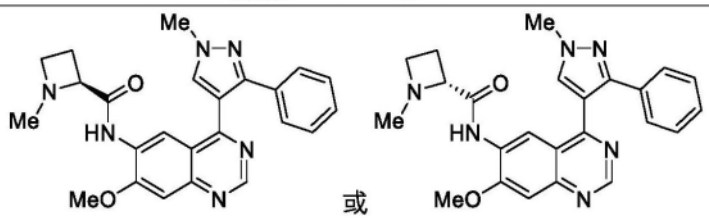
[0158]

231	
232	
233	
234	
235	
236	
237	

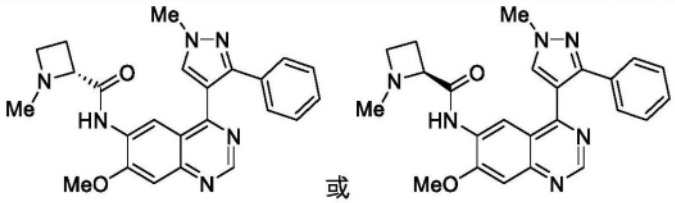
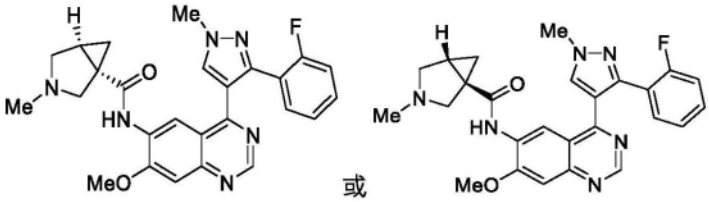
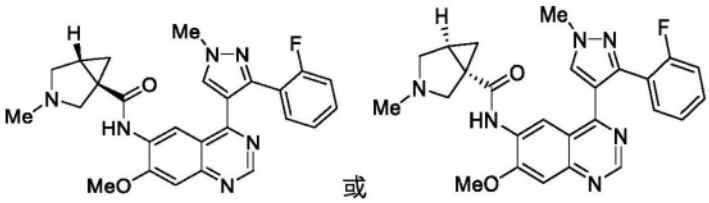
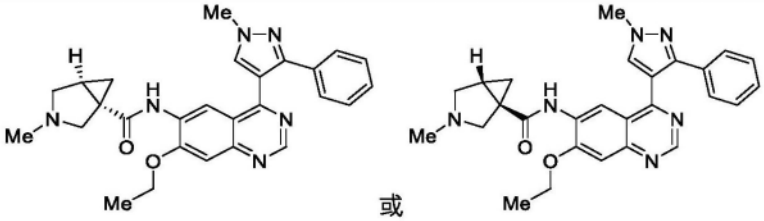
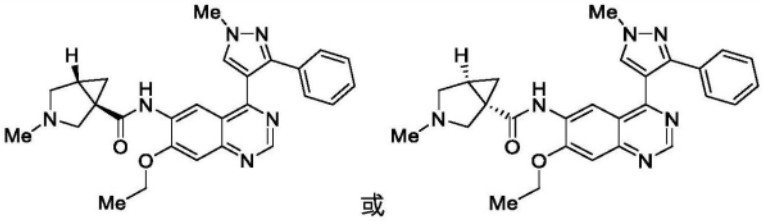
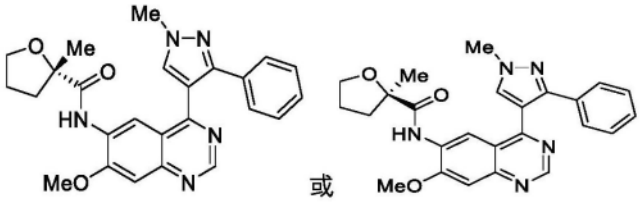
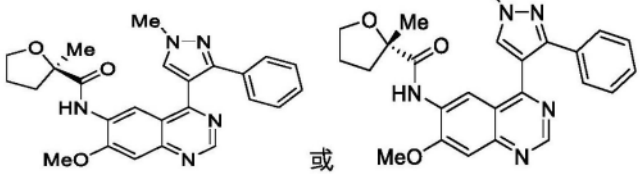
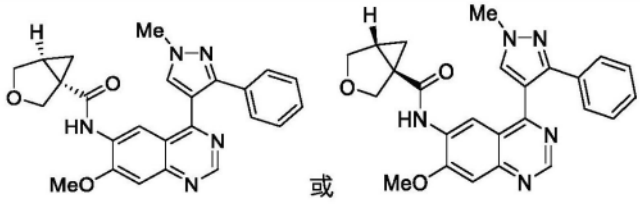
[0159]

238	
239	
240	
241	
242	
243	
244	
245	

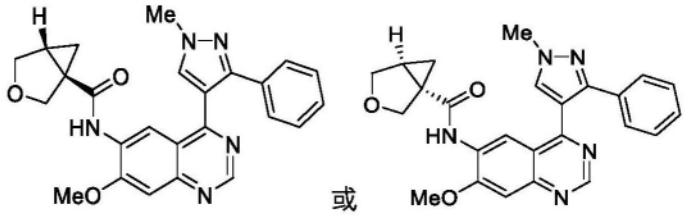
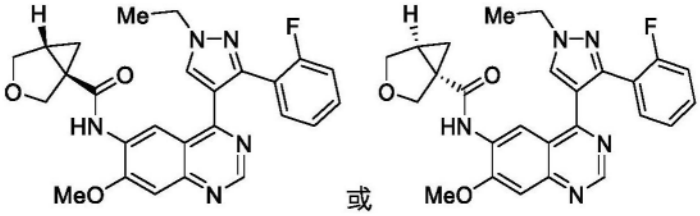
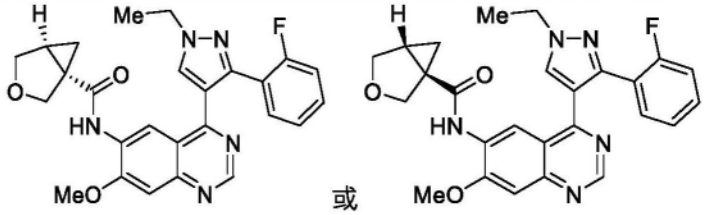
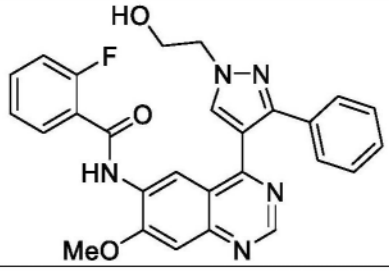
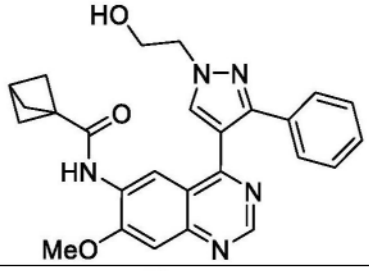
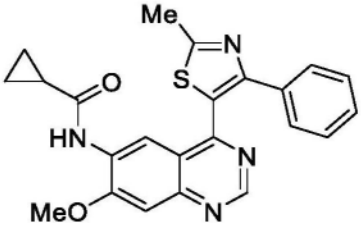
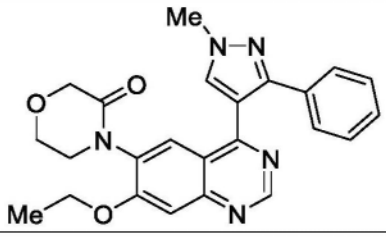
[0160]

246	
247	
248	
249	
250	
251	
252	

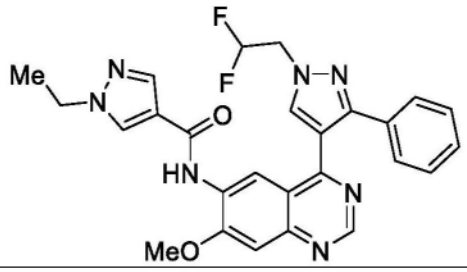
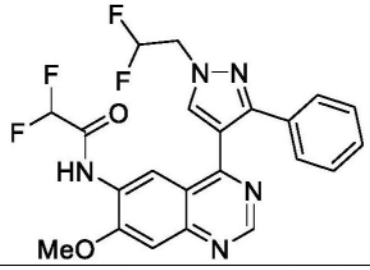
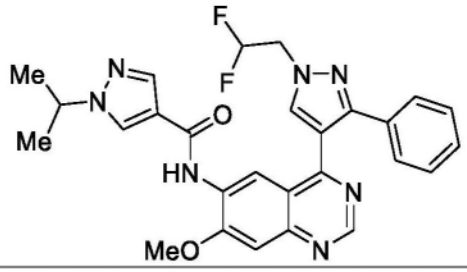
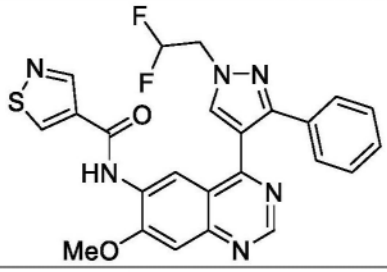
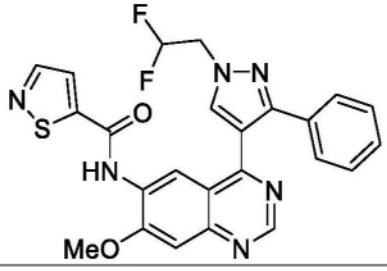
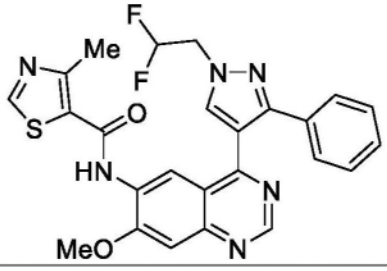
[0161]

253	
254	
255	
256	
257	
258	
259	
260	

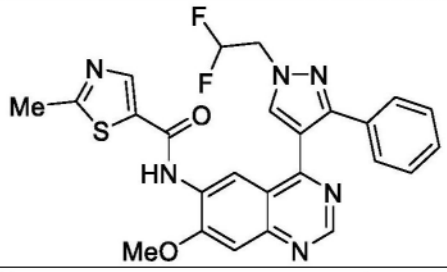
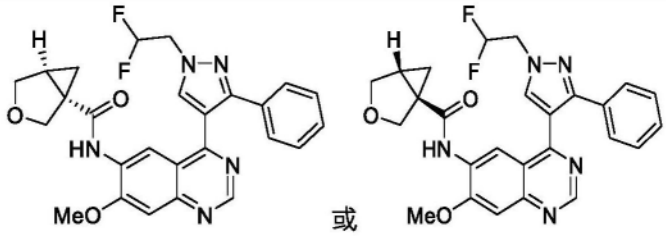
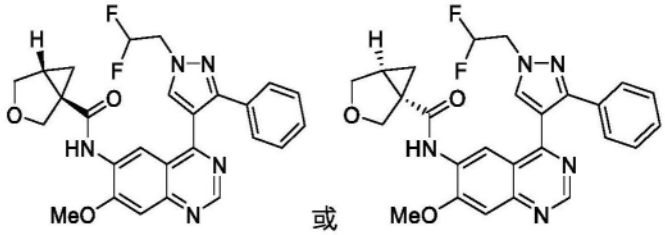
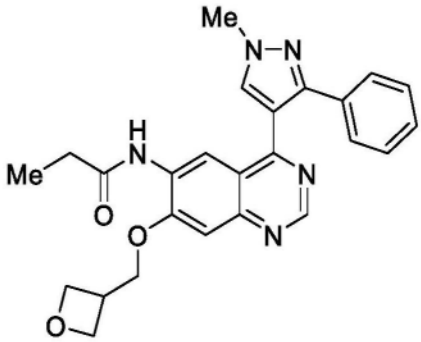
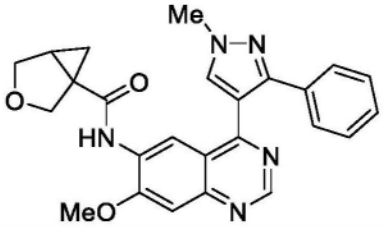
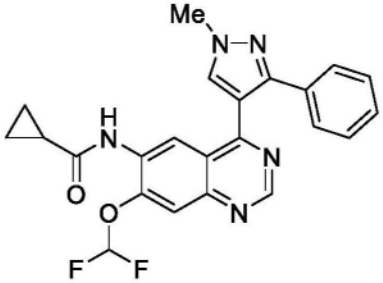
[0162]

261	
262	
263	
264	
265	
266	
267	

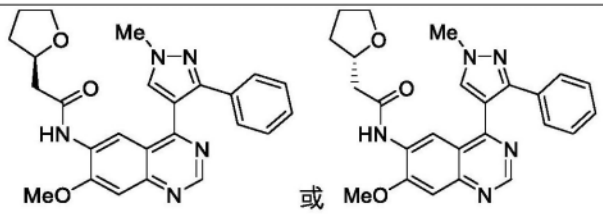
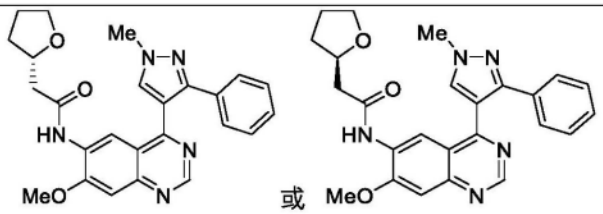
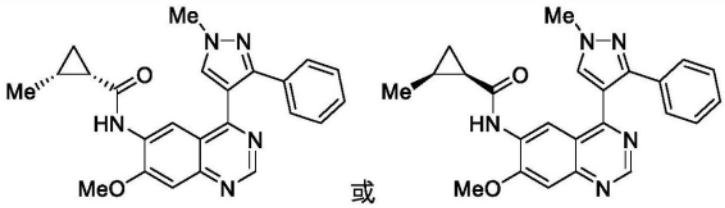
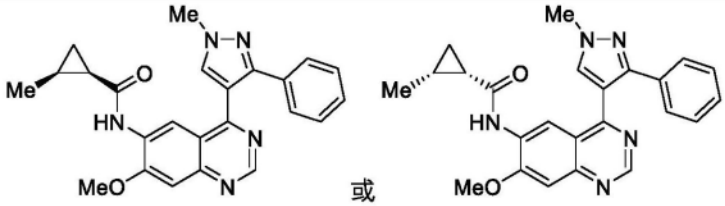
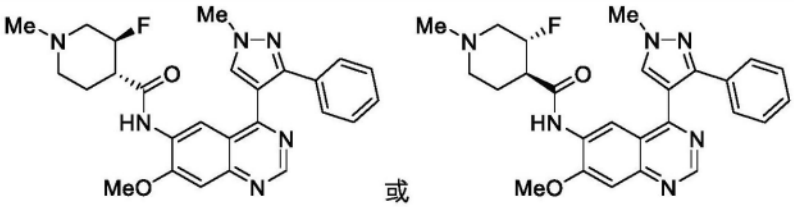
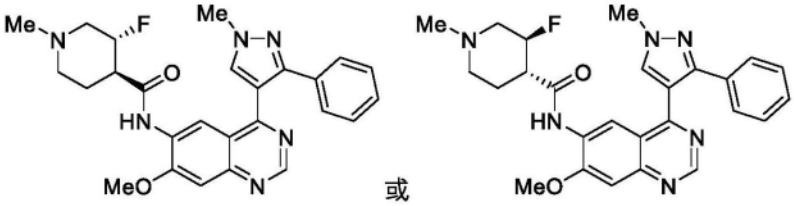
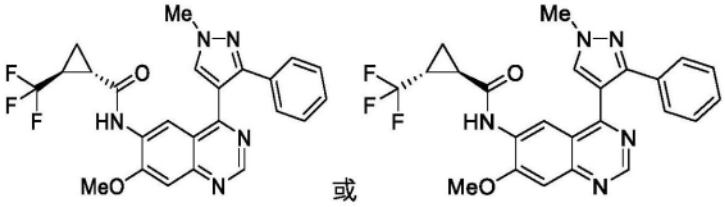
[0163]

268	
269	
270	
271	
272	
273	

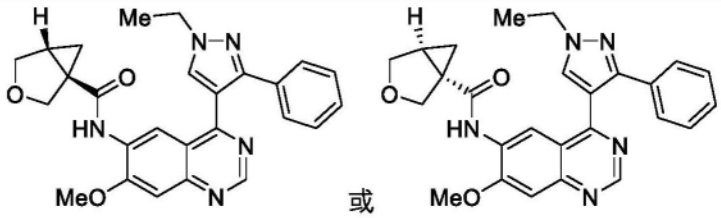
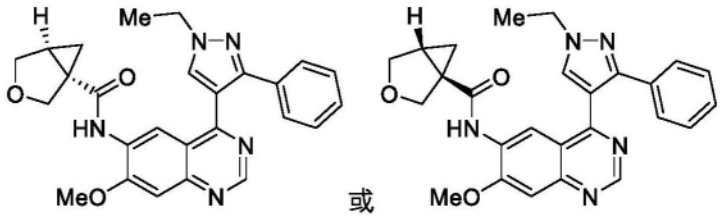
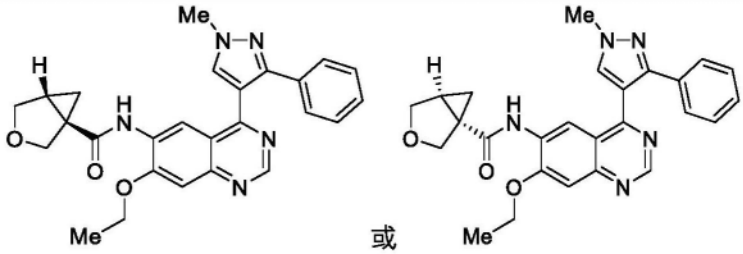
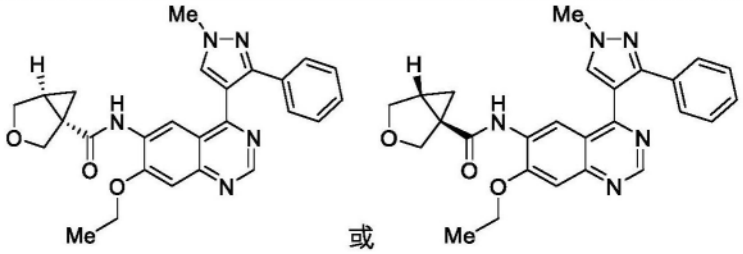
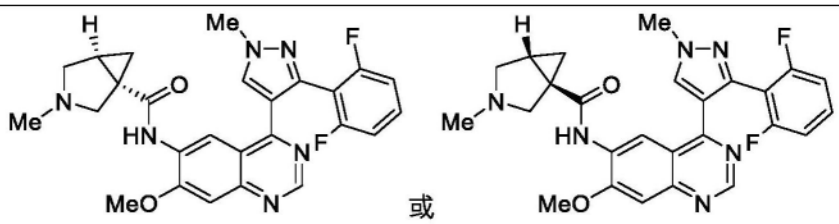
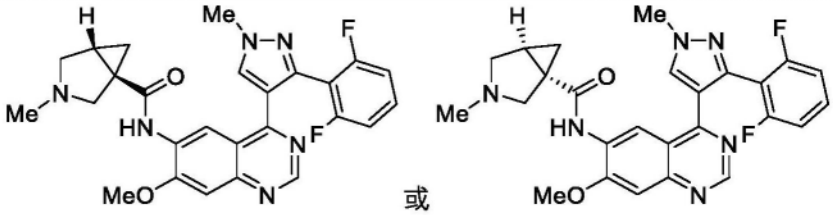
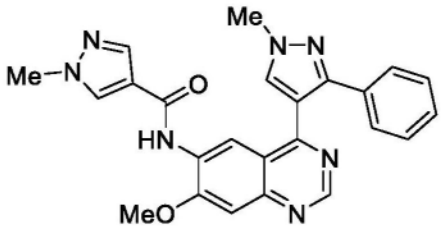
[0164]

274	
275	 或
276	 或
277	
278	
279	

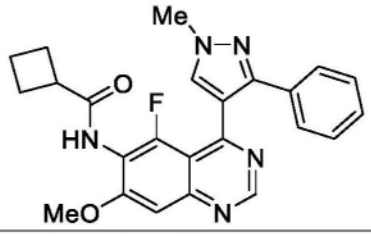
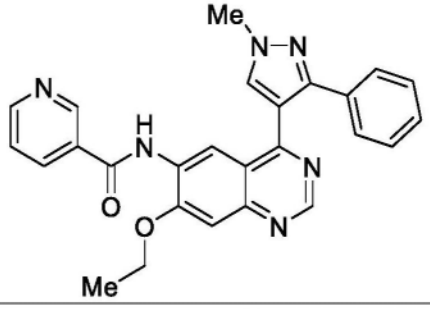
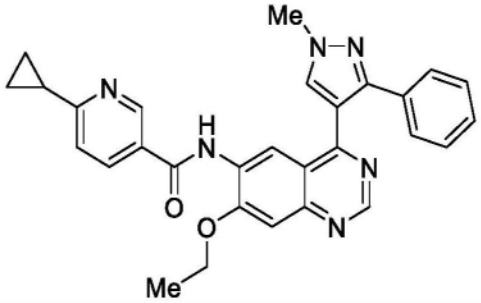
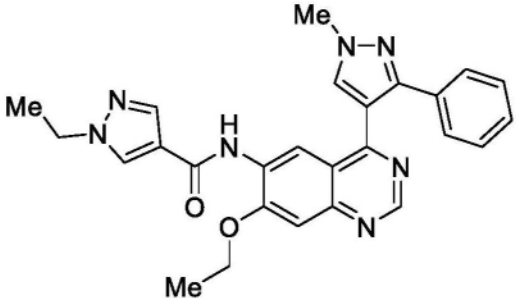
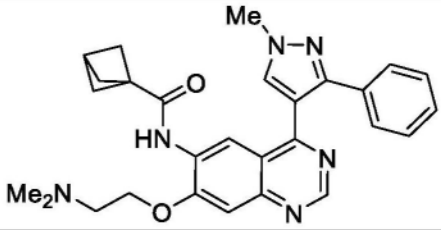
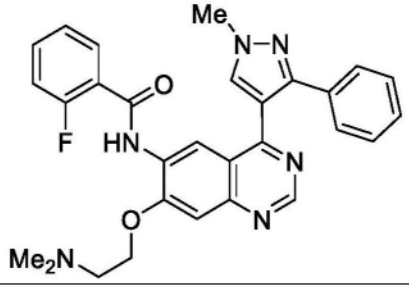
[0165]

280	
281	
282	
283	
284	
285	
286	
287	

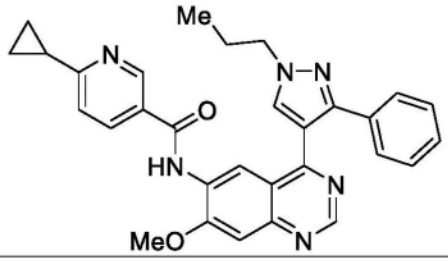
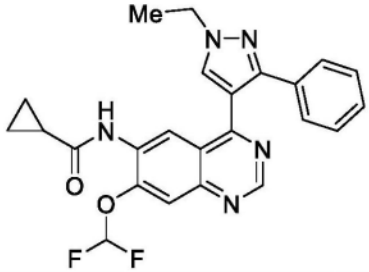
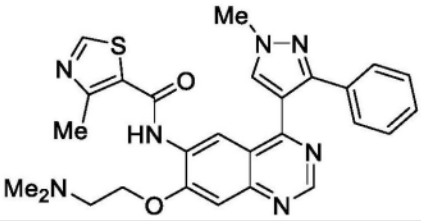
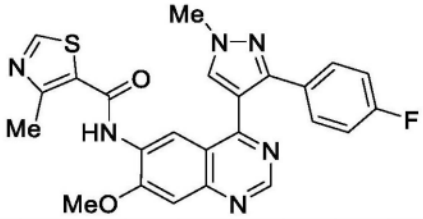
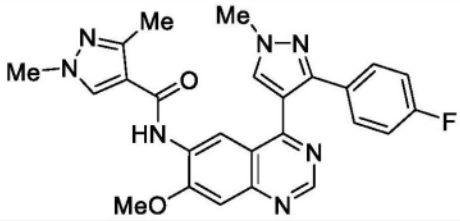
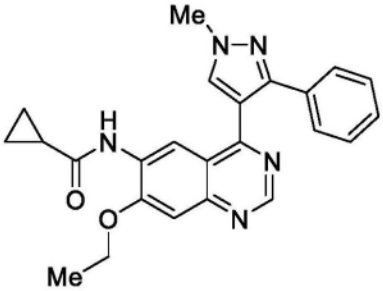
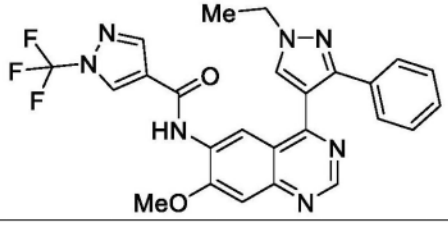
[0166]

288	
289	
290	
291	
292	
293	
294	

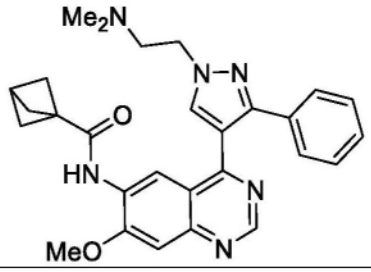
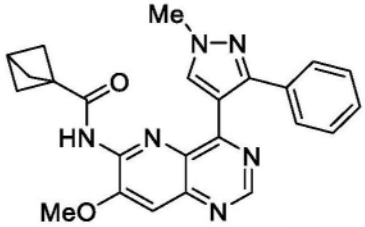
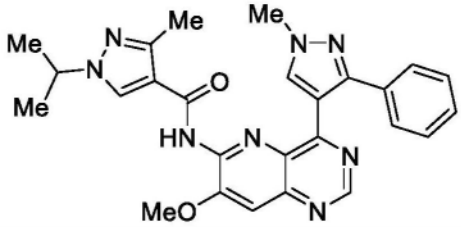
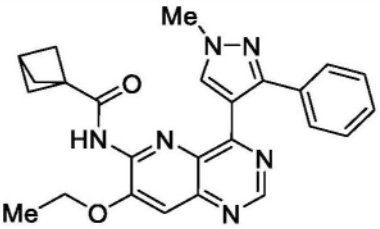
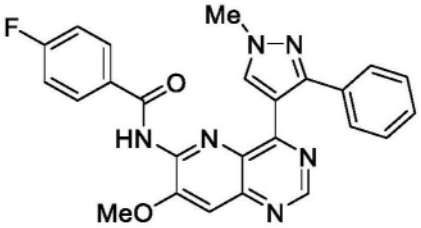
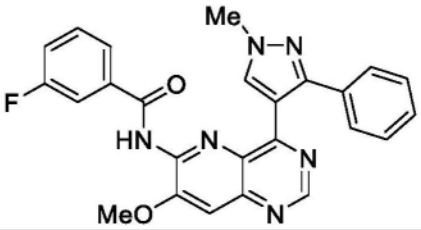
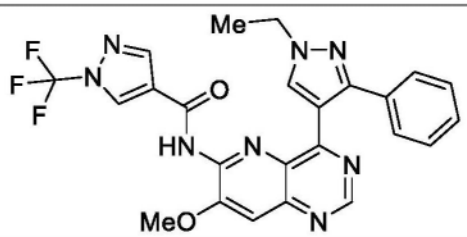
[0167]

295	
296	
297	
298	
299	
300	

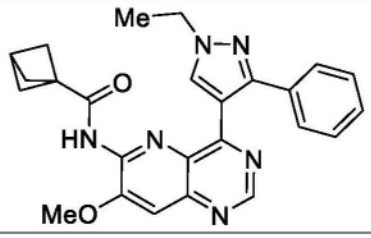
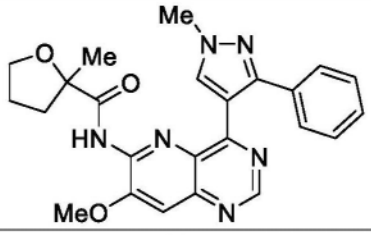
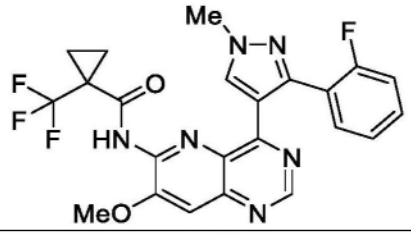
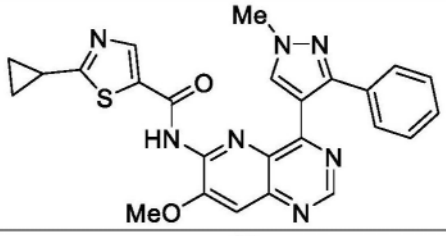
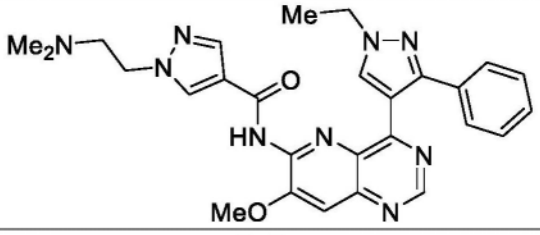
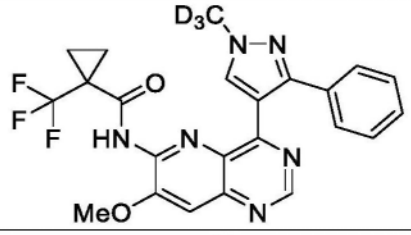
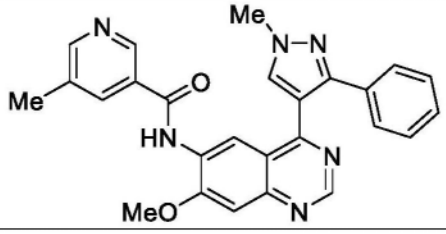
[0168]

301	
302	
303	
304	
305	
306	
307	

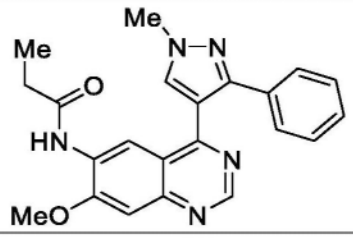
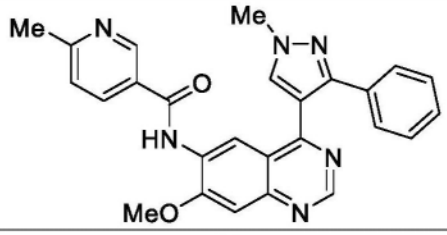
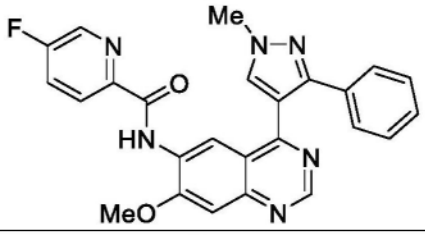
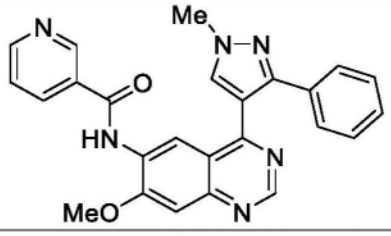
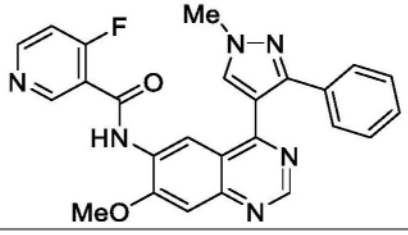
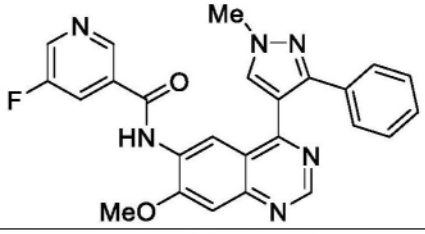
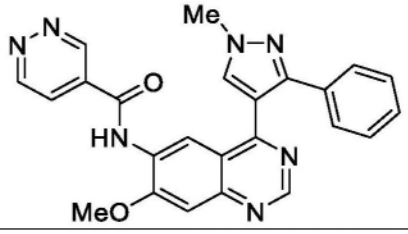
[0169]

308	
309	
310	
311	
312	
313	
314	

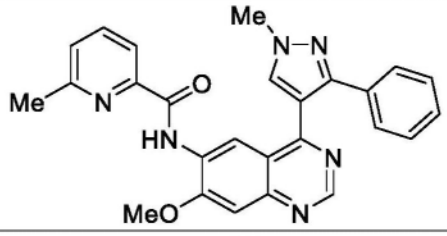
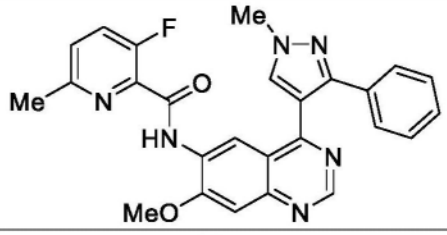
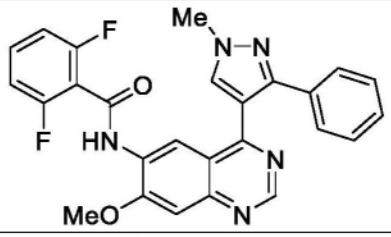
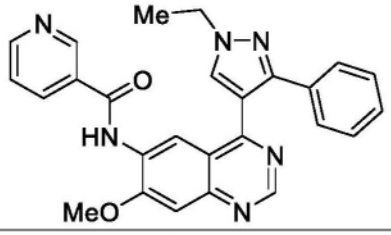
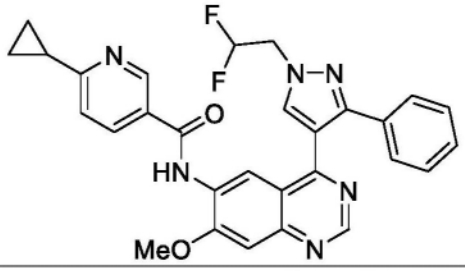
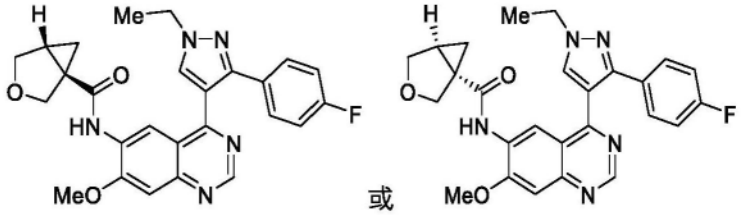
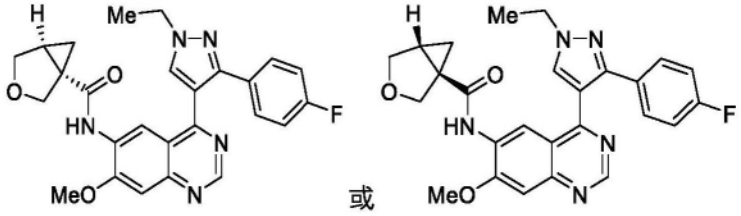
[0170]

315	
316	
317	
318	
319	
320	
321	

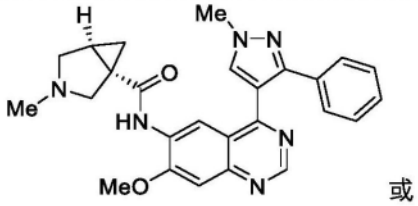
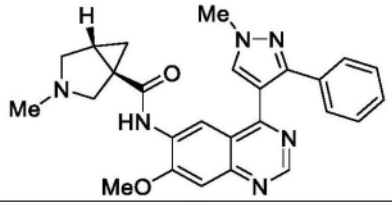
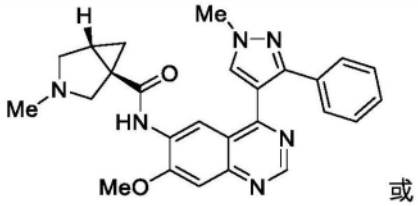
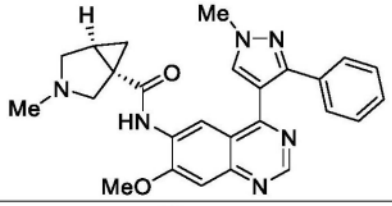
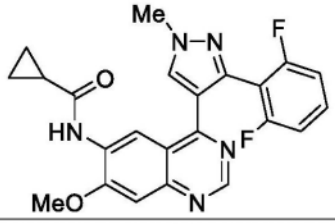
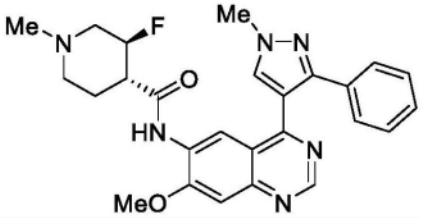
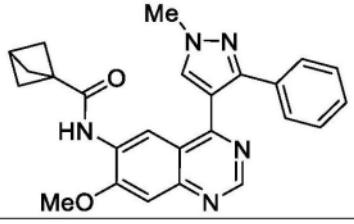
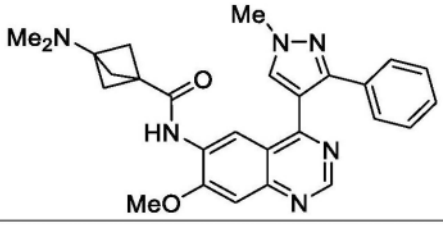
[0171]

322	
323	
324	
325	
326	
327	
328	

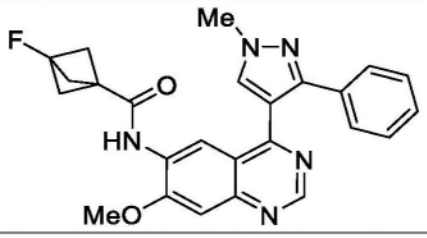
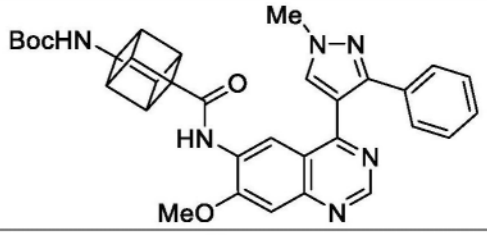
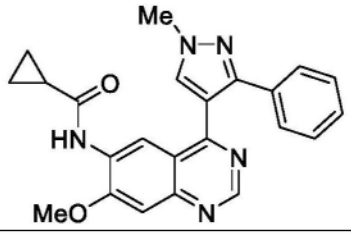
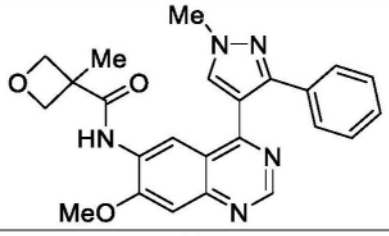
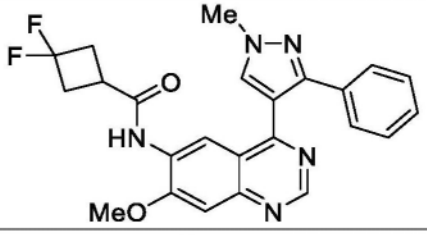
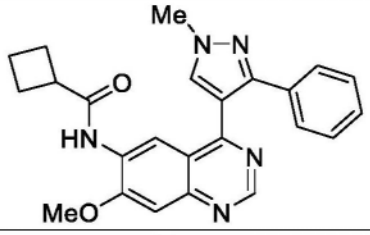
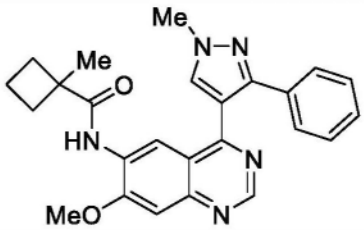
[0172]

329	
330	
331	
332	
333	
334	
335	

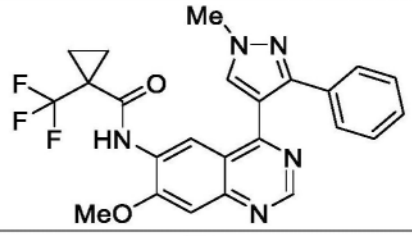
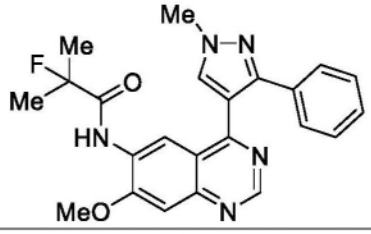
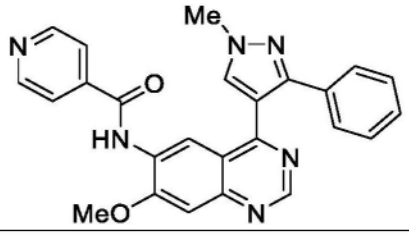
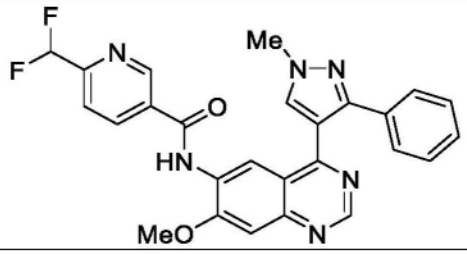
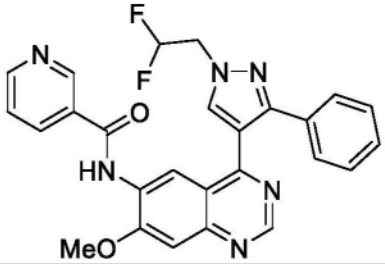
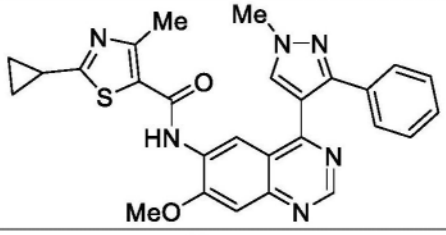
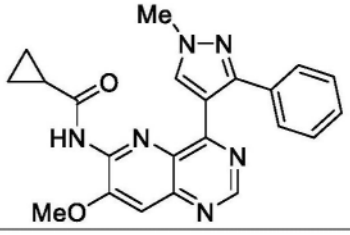
[0173]

336	 或 
337	 或 
338	
339	
340	
341	

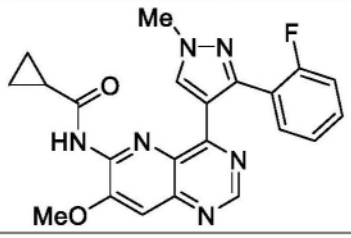
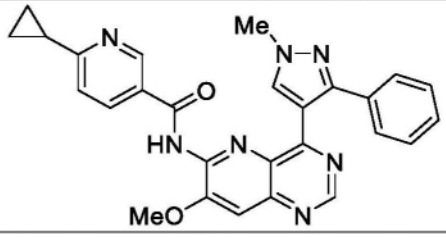
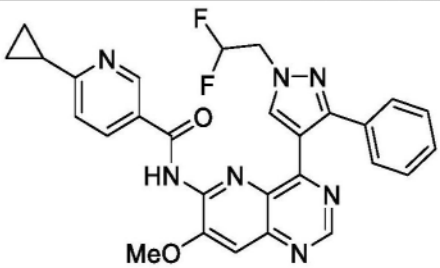
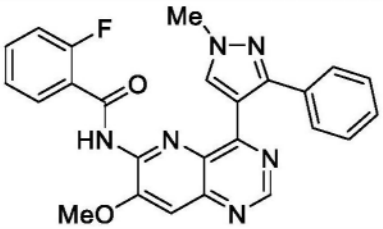
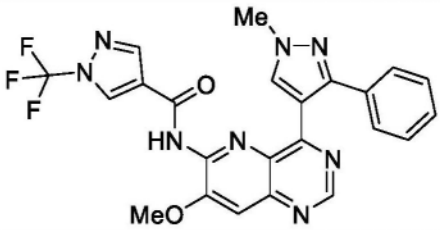
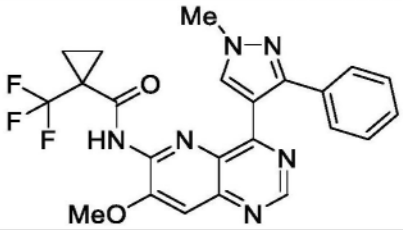
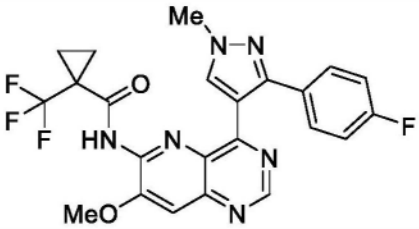
[0174]

342	
343	
344	
345	
346	
347	
348	

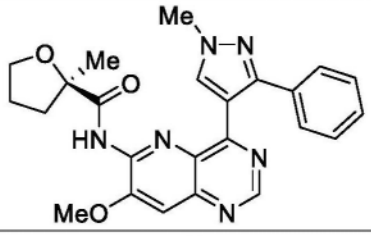
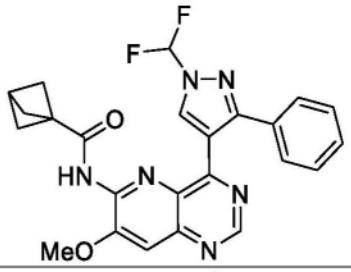
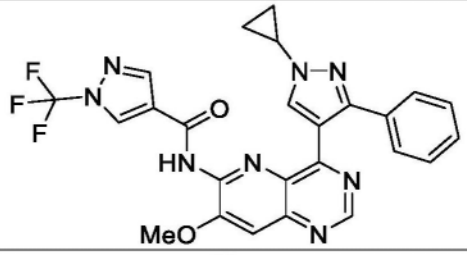
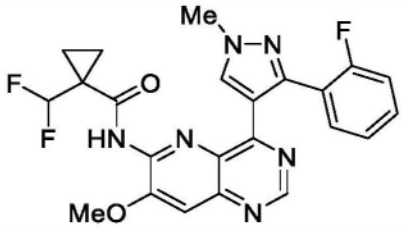
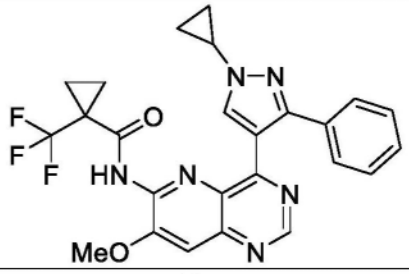
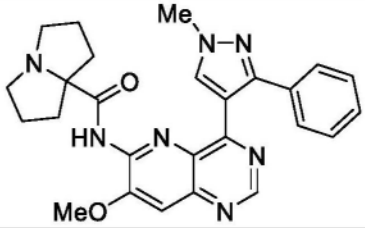
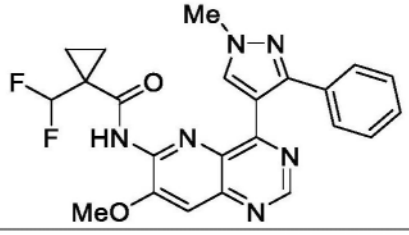
[0175]

349	
350	
351	
352	
353	
354	
355	

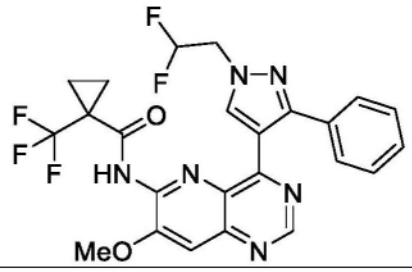
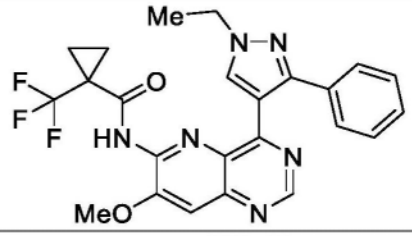
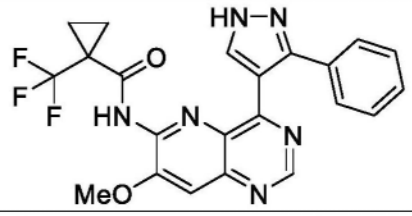
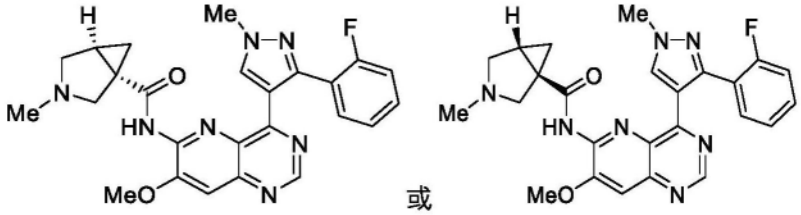
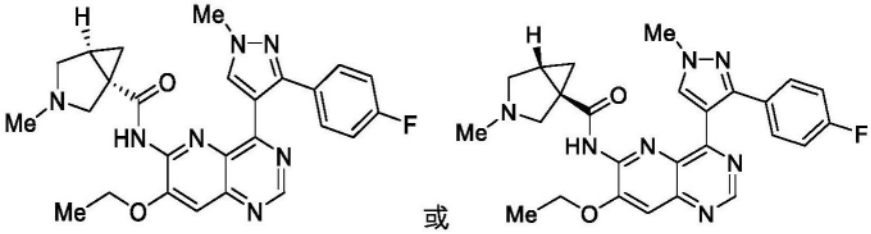
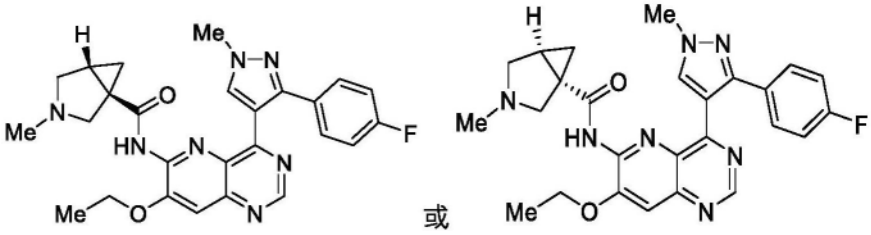
[0176]

356	
357	
358	
359	
360	
361	
362	

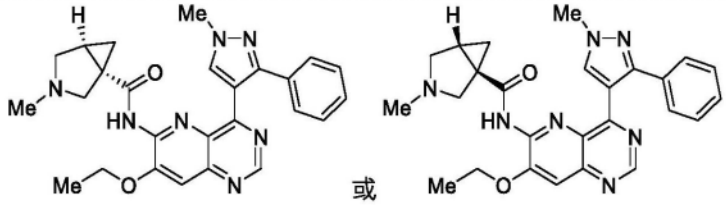
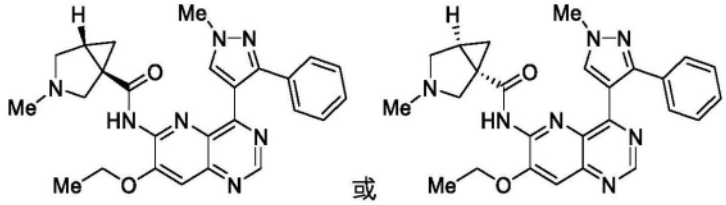
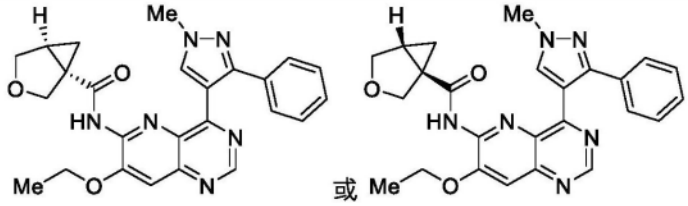
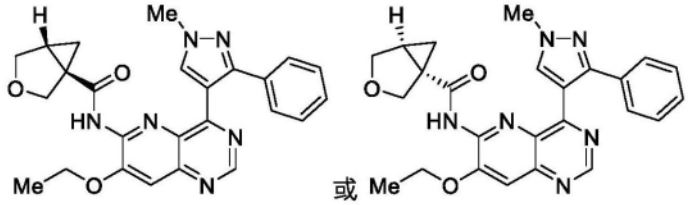
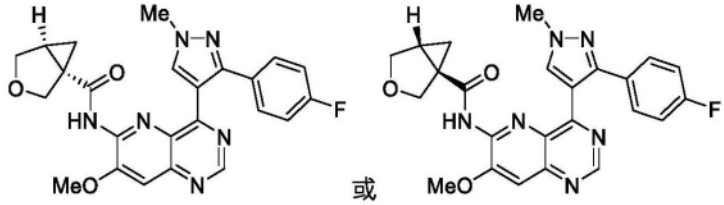
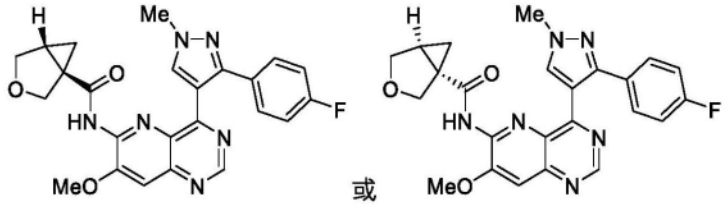
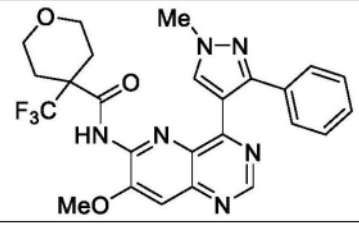
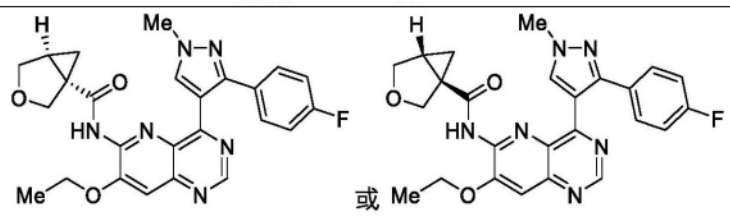
[0177]

363	
364	
365	
366	
367	
368	
369	

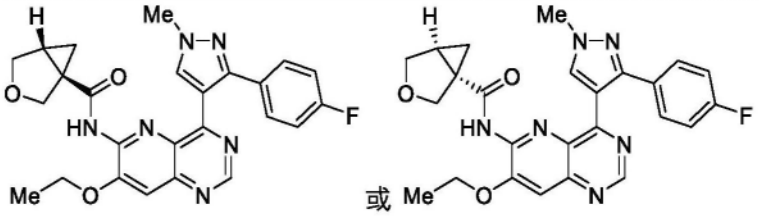
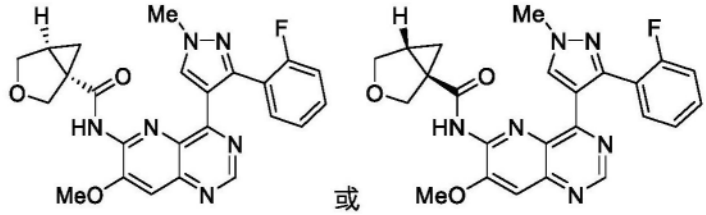
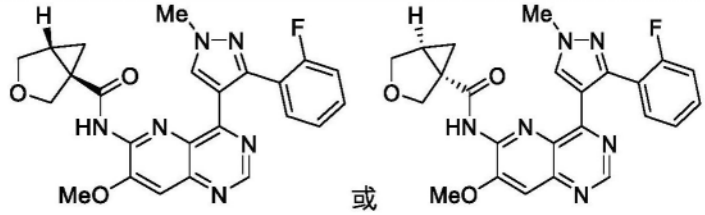
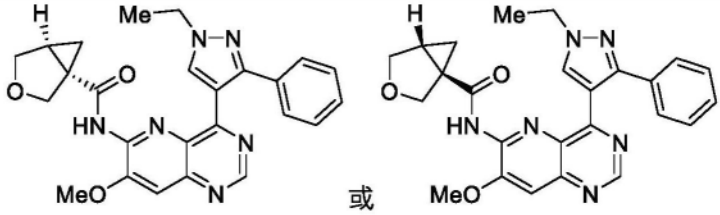
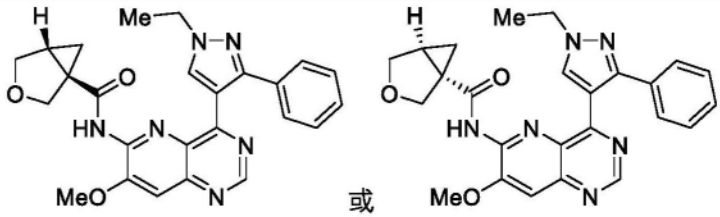
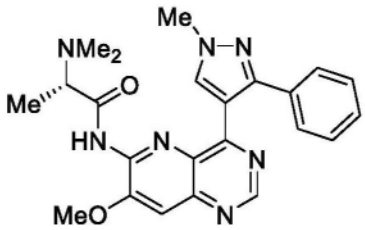
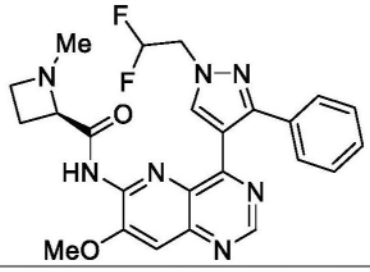
[0178]

370	
371	
372	
373	
374	
375	
376	

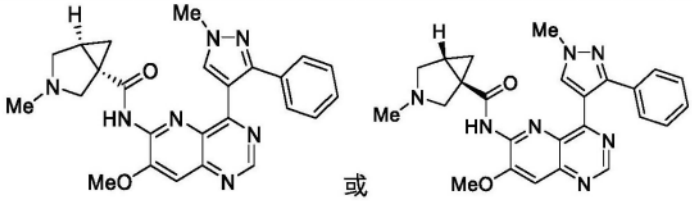
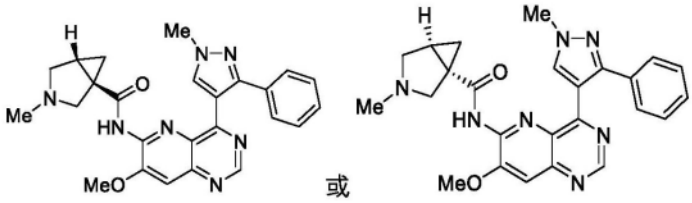
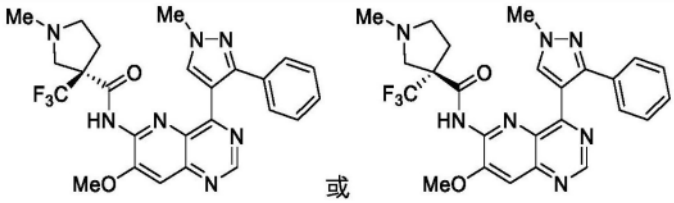
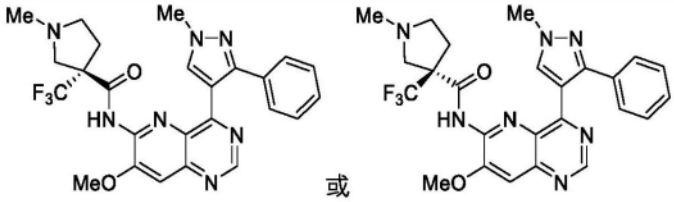
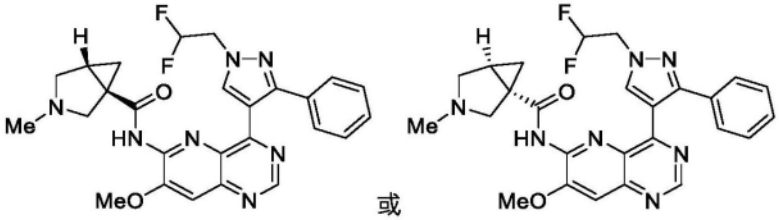
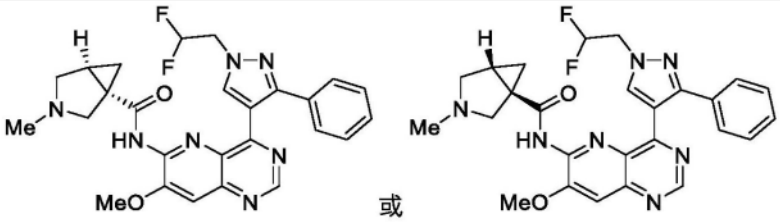
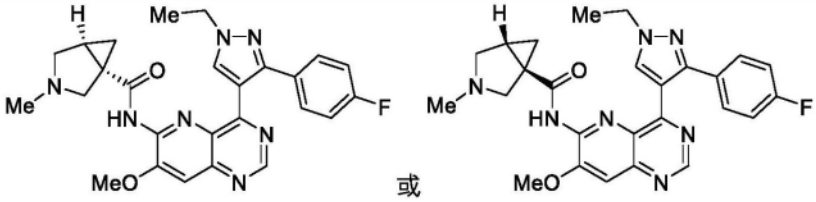
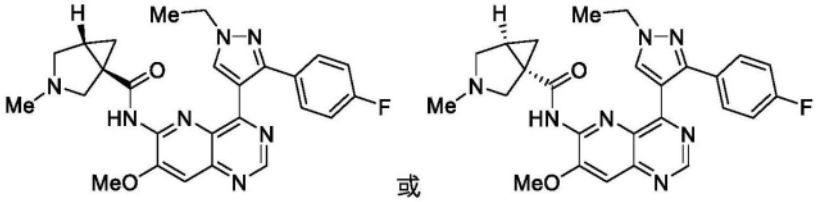
[0179]

377	
378	
379	
380	
381	
382	
383	
384	

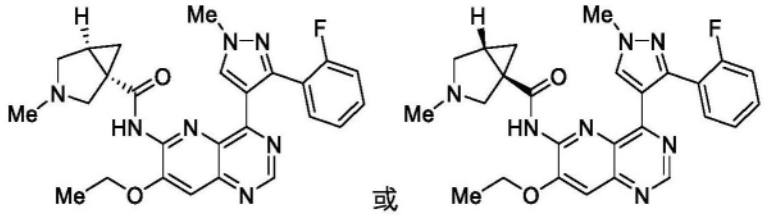
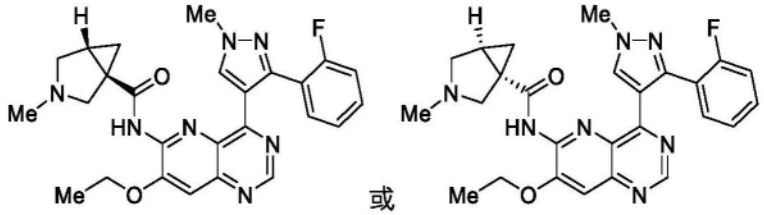
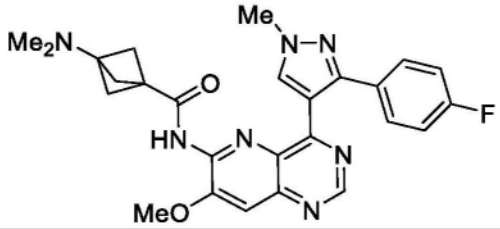
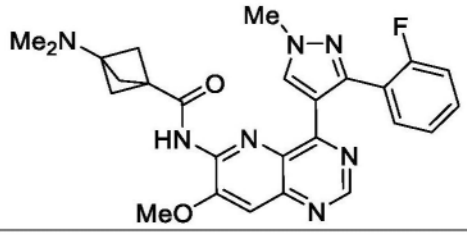
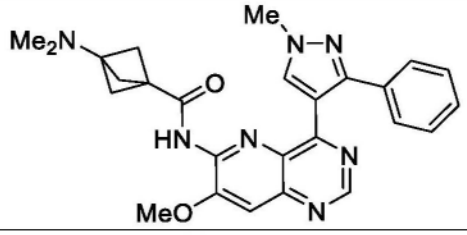
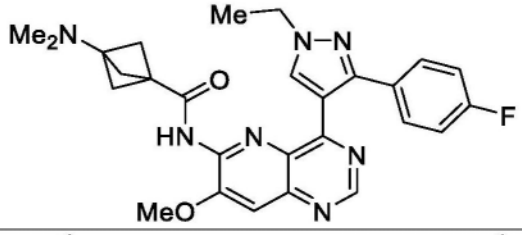
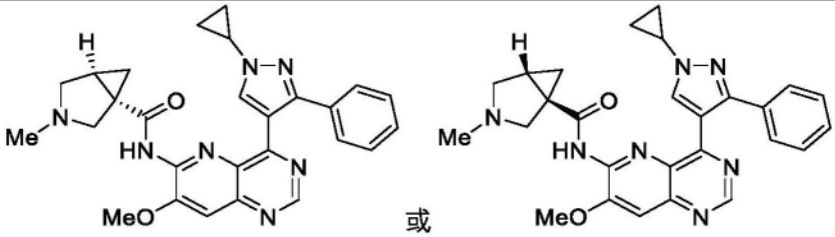
[0180]

385	
386	
387	
388	
389	
390	
391	

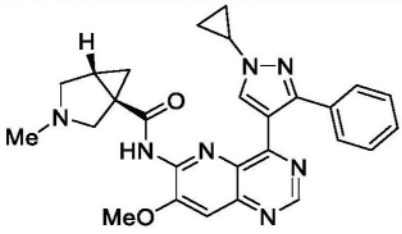
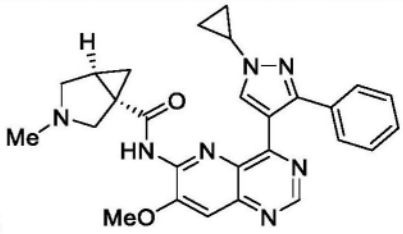
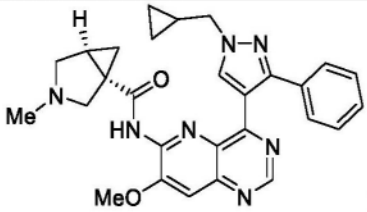
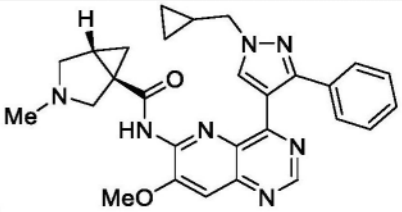
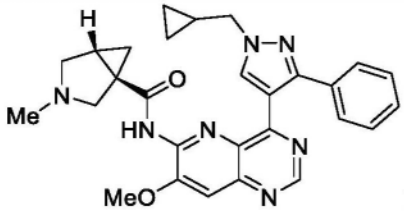
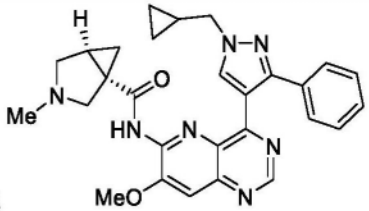
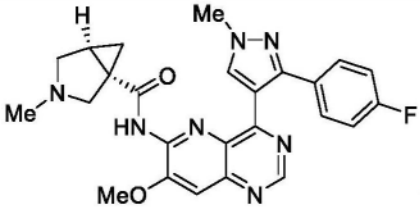
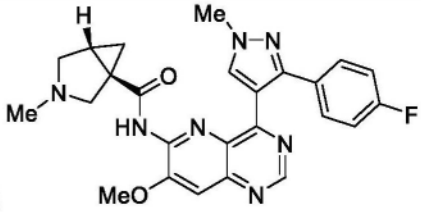
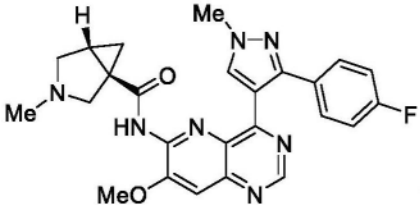
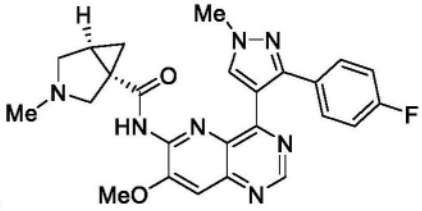
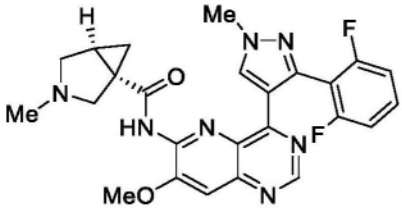
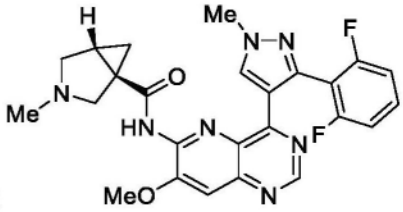
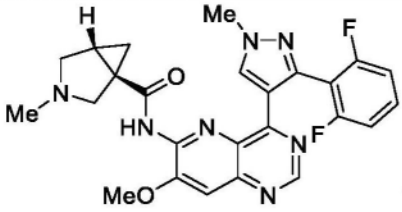
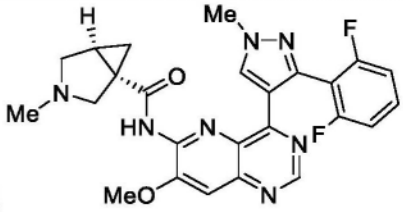
[0181]

392	
393	
394	
395	
396	
397	
398	
399	

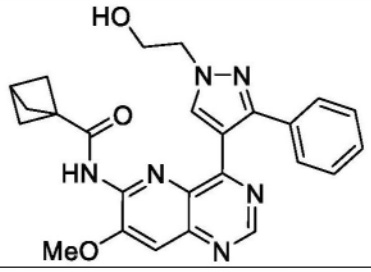
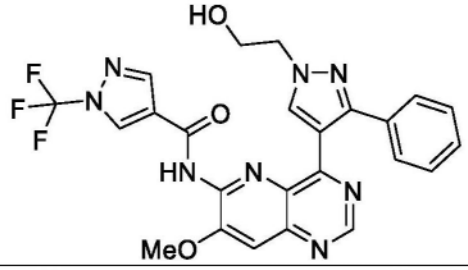
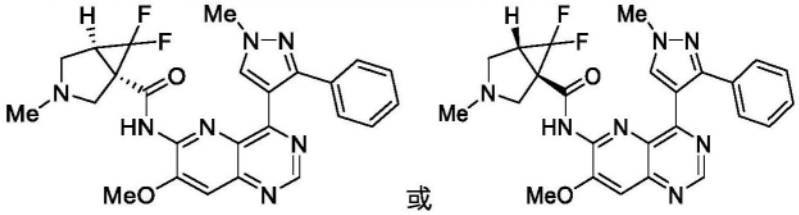
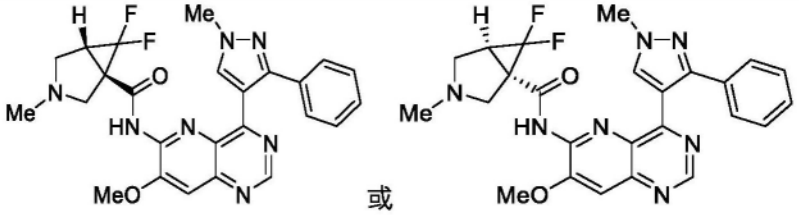
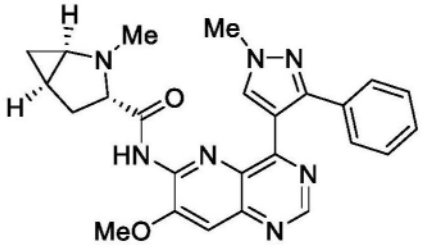
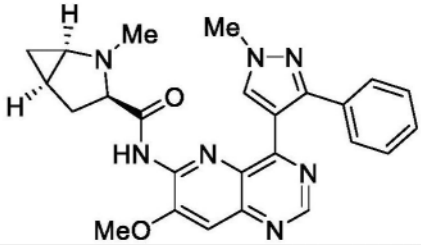
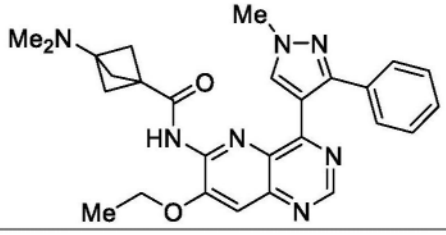
[0182]

400	
401	
402	
403	
404	
405	
406	

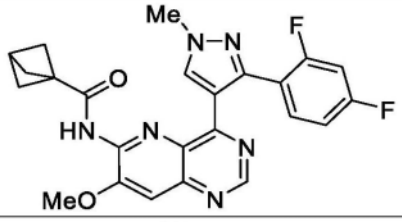
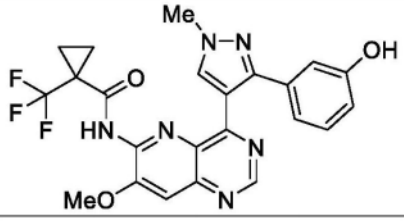
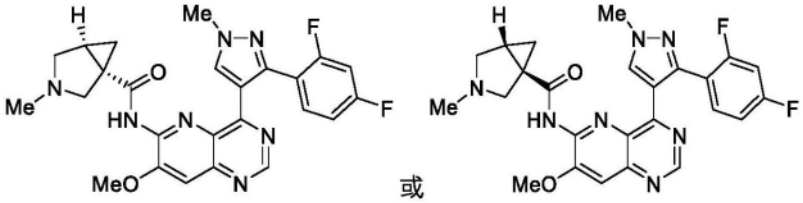
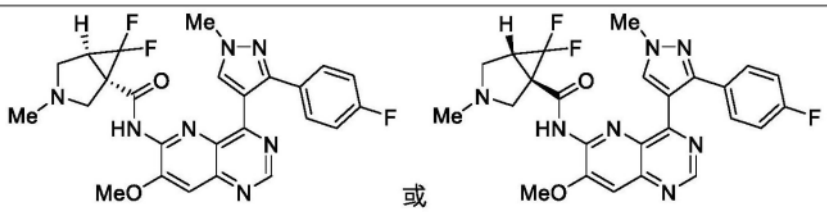
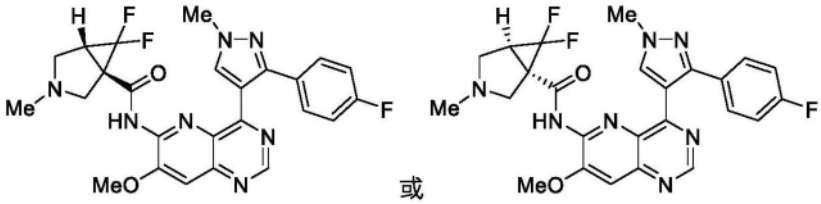
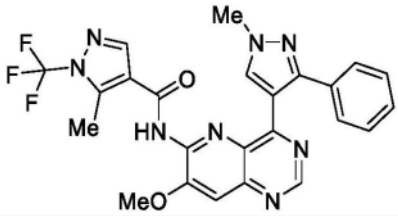
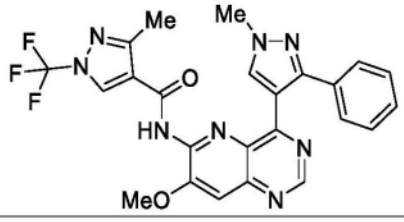
[0183]

407	 或 
408	 或 
409	 或 
410	 或 
411	 或 
412	 或 
413	 或 

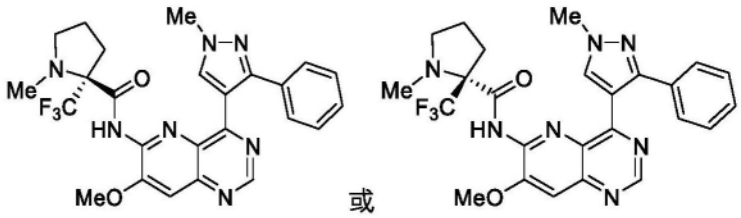
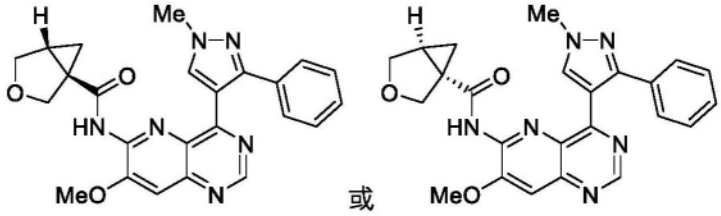
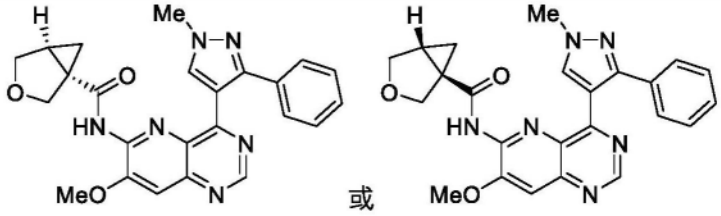
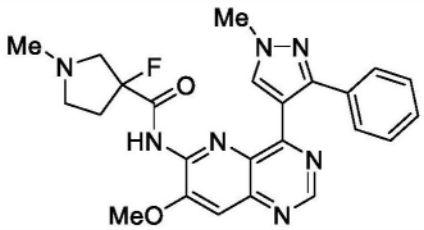
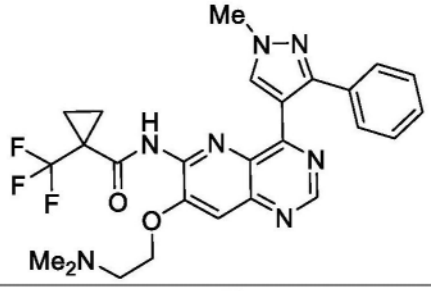
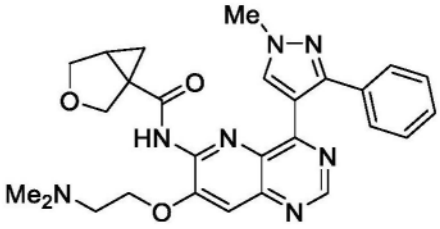
[0184]

414	
415	
416	 或
417	 或
418	
419	
420	

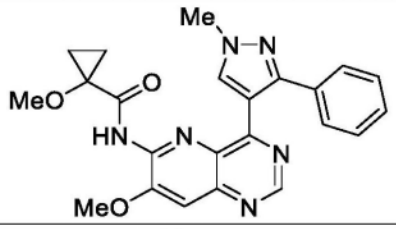
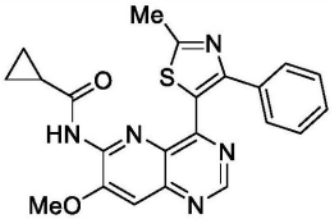
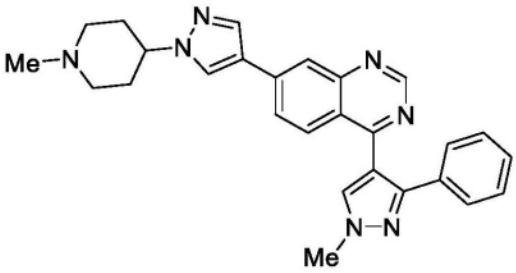
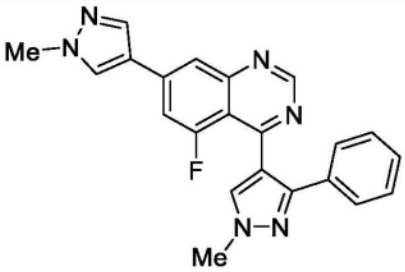
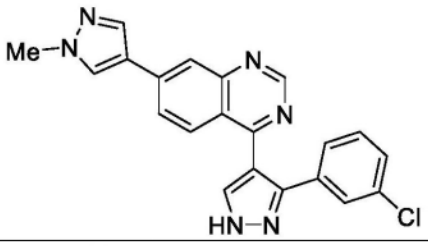
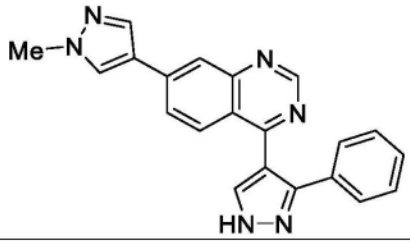
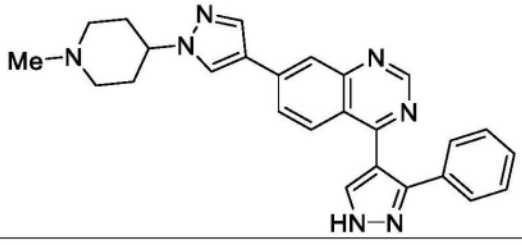
[0185]

421	
422	
423	
424	
425	
426	
427	
428	

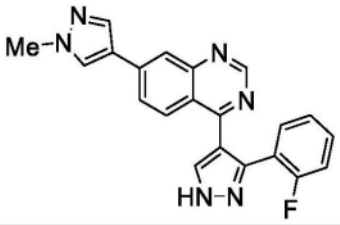
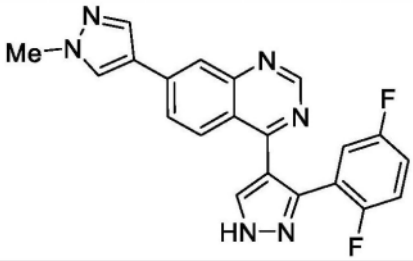
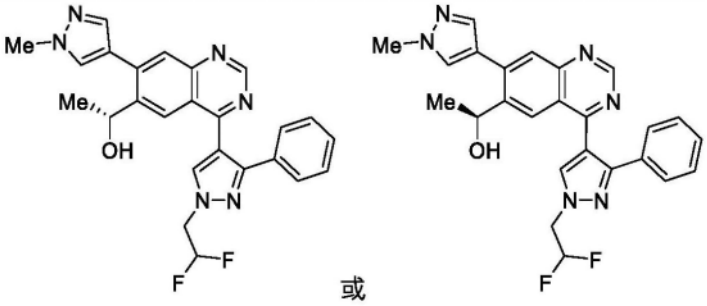
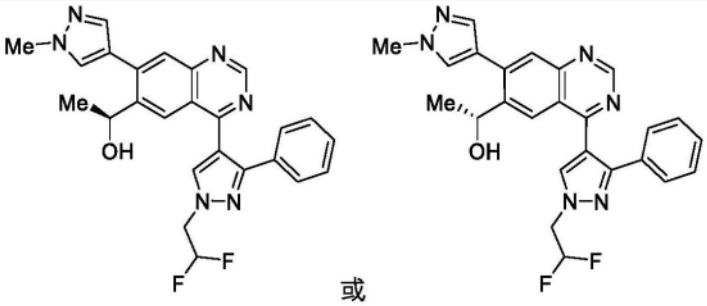
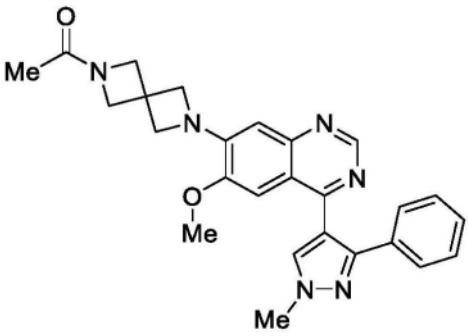
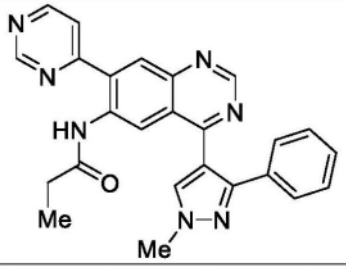
[0186]

429	
430	
431	
432	
433	
434	
435	

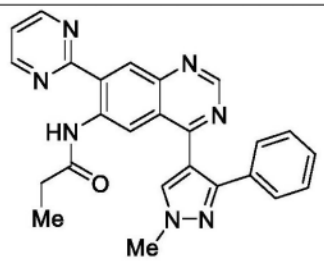
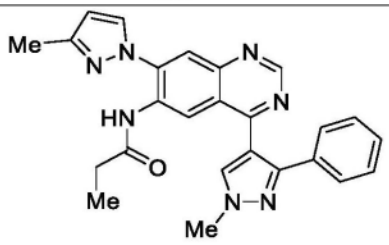
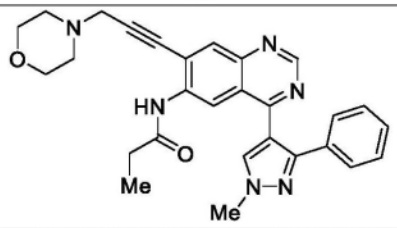
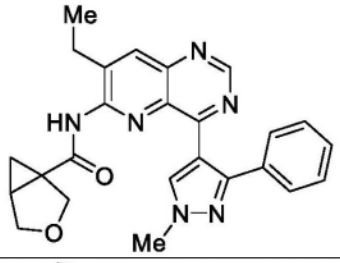
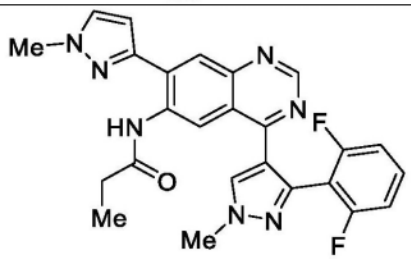
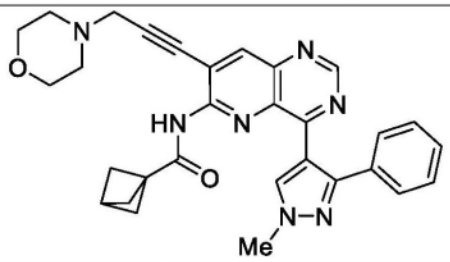
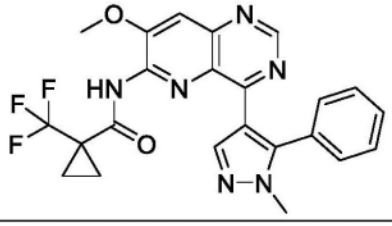
[0187]

436	
437	
438	
439	
440	
441	
442	

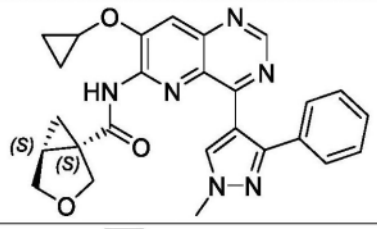
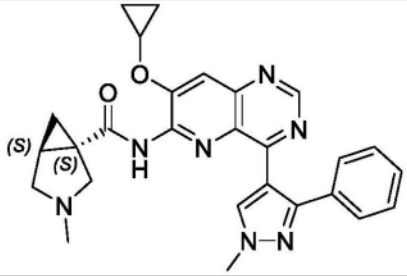
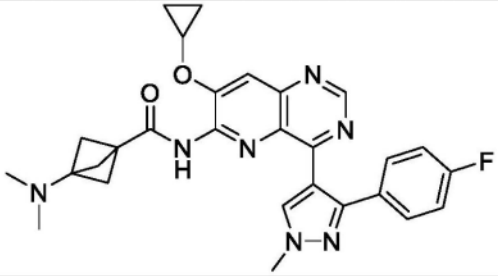
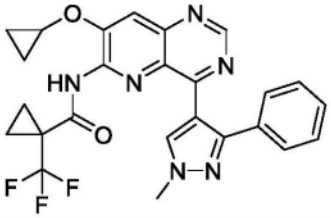
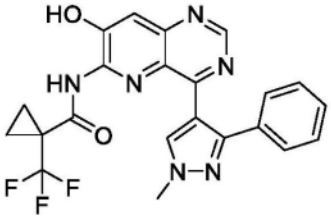
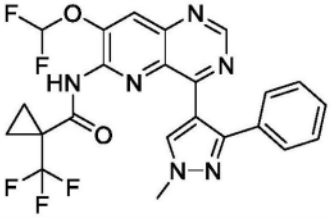
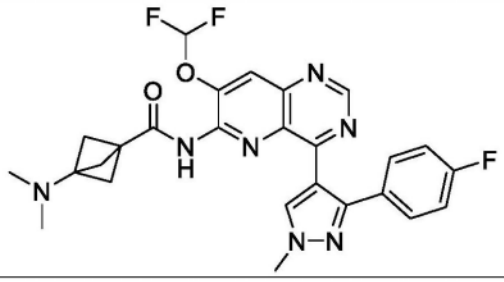
[0188]

443	
444	
445	 或
446	 或
447	
448	

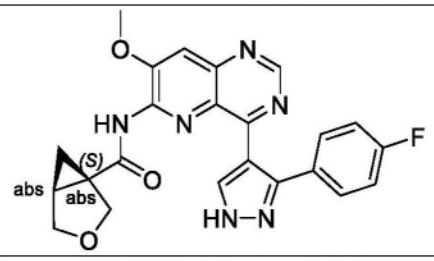
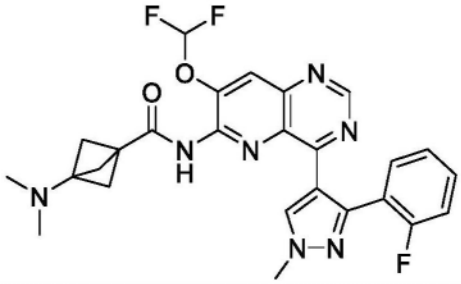
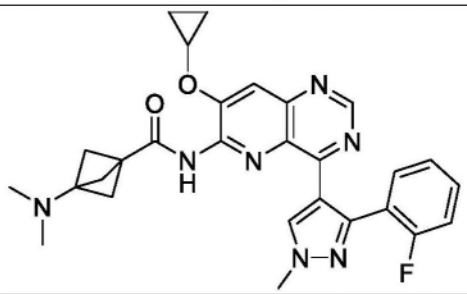
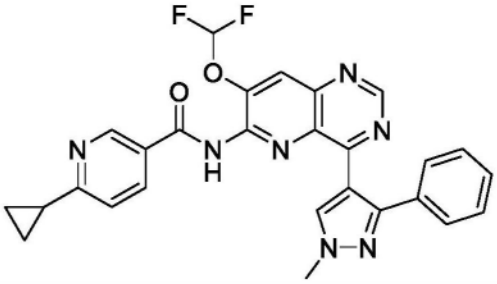
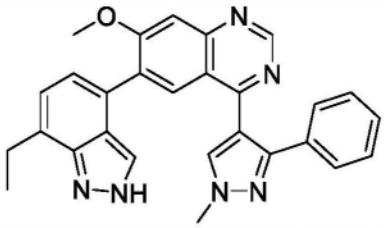
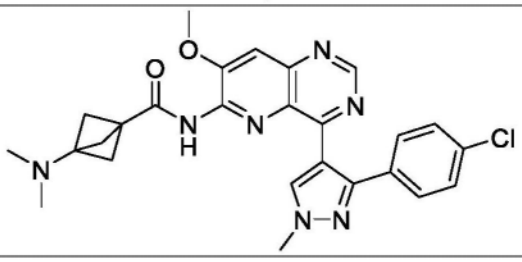
[0189]

449	
450	
451	
452	
453	
454	
458	

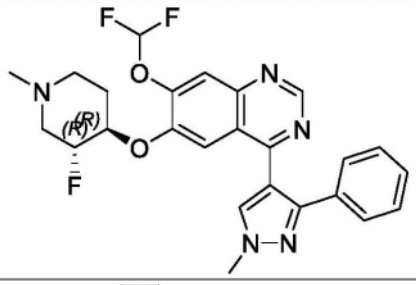
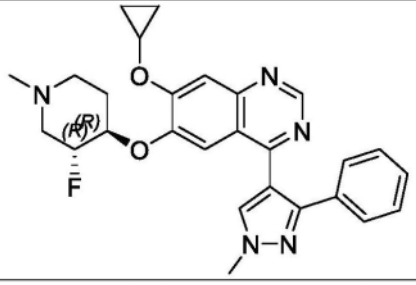
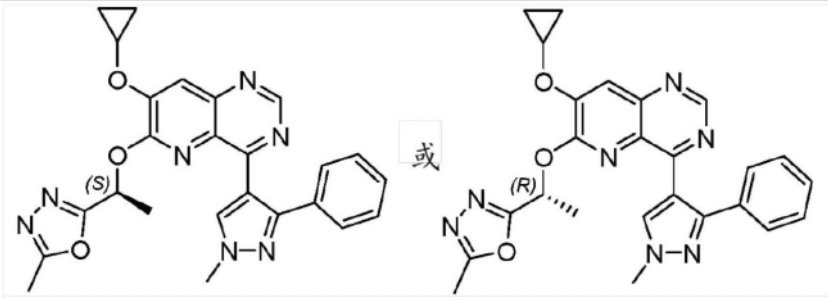
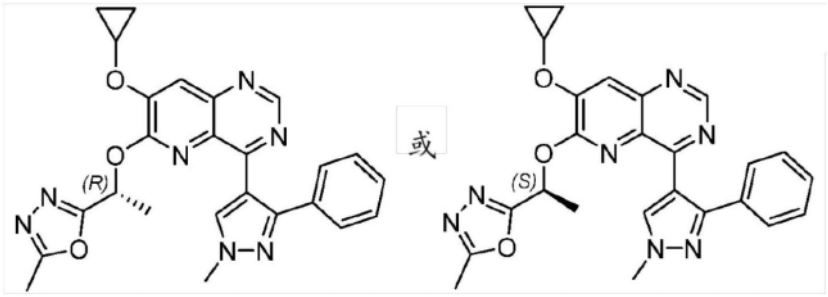
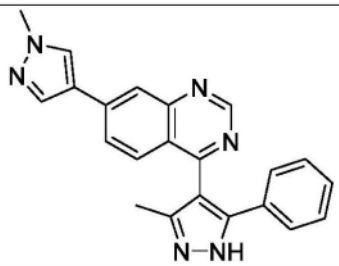
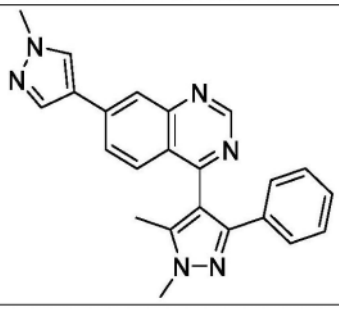
[0190]

459	
460	
461	
463	
464	
465	
466	

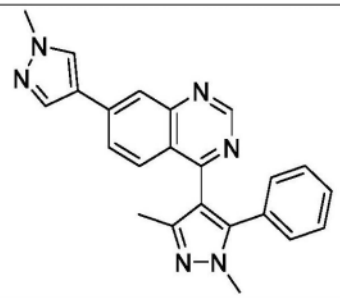
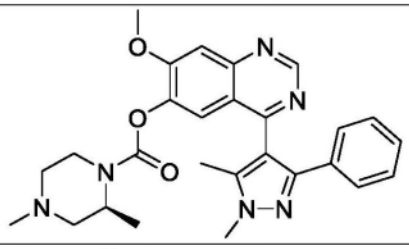
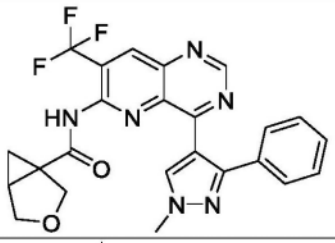
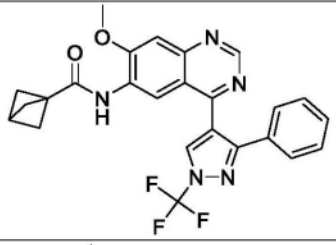
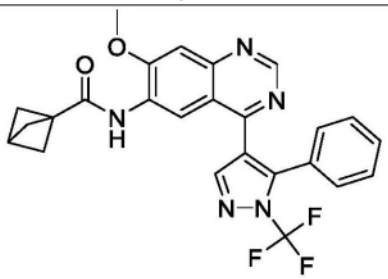
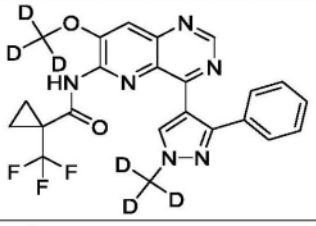
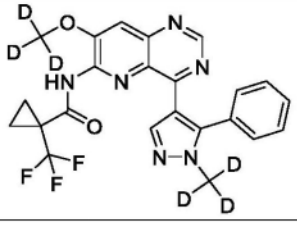
[0191]

467	
468	
469	
470	
472	
474	

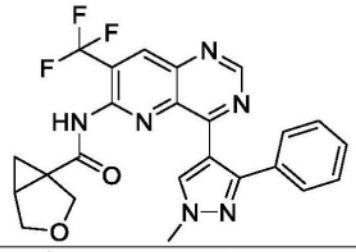
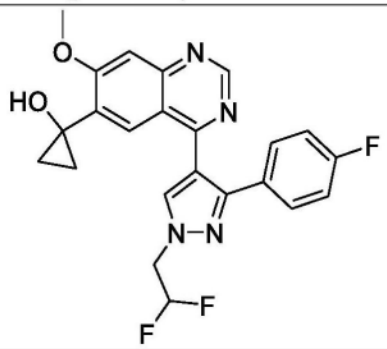
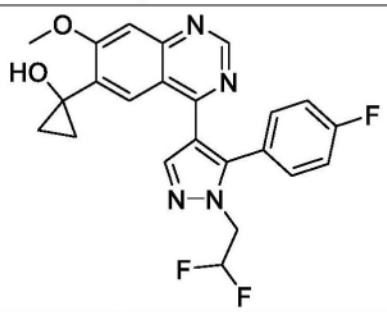
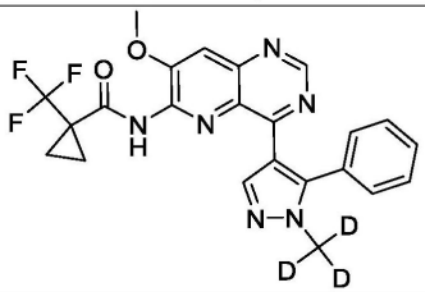
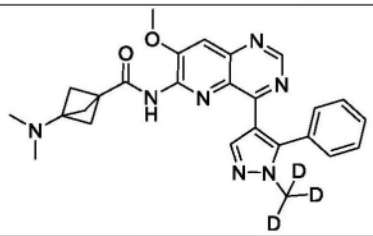
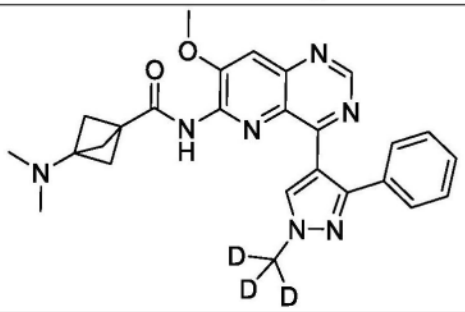
[0192]

475	
476	
477	
478	
479	
480	

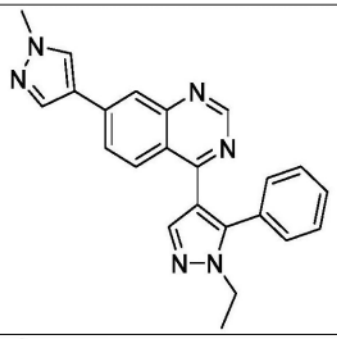
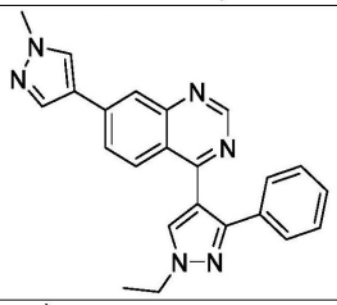
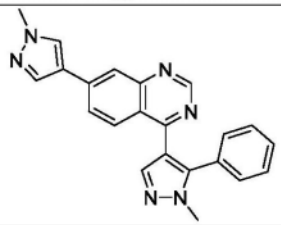
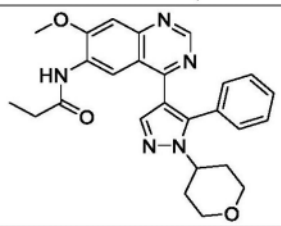
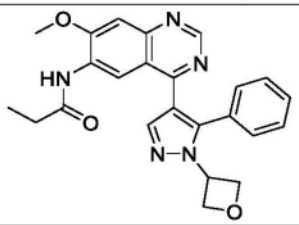
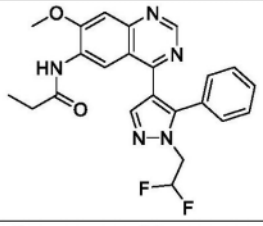
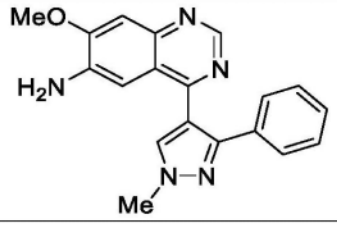
[0193]

481	
482	
483	
484	
485	
486	
487	

[0194]

488	
489	
490	
492	
493	
494	

[0195]

495	
496	
497	
498	
499	
500	
制备 190	

[0196] 在一个实施方案中,本公开不包括表3中实施例455-457和458A的化合物和其药学上可接受的盐。

[0197] 在一些实施方案中,本公开提供了根据以下结构式的化合物:(A)、(B)、(C)、(I)、(II-1)、(II-1a)、(II-2)、(II-3)、(II-3a)、(II-3b)、(II-3c)、(II-4)、(II-4a)、(II-5)、(II-5a)、(II-6)、(II-7)、(II-7a)、(II-7b)、(II-8)、(II-8a)、(II-9)、(II-9a)、(II-9b)、(II-10)、(II-11)、(II-11a)、(II-11b)、(II-12)、(II-12a)、(III)、(III-1)或(III-2),或实施例(包括中间体)和表1中所公开的化合物中的任一者,或其药学上可接受的盐,其中一个或多个氢被氘代替。

[0198] 术语“药学上可接受的盐”是指在合理医学判断范围内,适用于与人类和低等动物的组织接触而无过度毒性、刺激和过敏反应并且与合理益处/风险比相称的医药盐。药学上可接受的盐是本领域中众所周知的。例如,S.M.Berge等人在J.Pharm.Sci.,1977,66,1-19中阐述了药理学上可接受的盐。

[0199] 本文所公开化合物的药学上可接受的盐包括在本教导内容中。具有碱性基团的化合物可与药学上可接受的酸形成药学上可接受的盐。本文所述化合物的适宜药学上可接受的酸加成盐包括无机酸(如盐酸、氢溴酸、磷酸、偏磷酸、硝酸和硫酸)的盐和有机酸(如乙酸、苯磺酸、苯甲酸、乙磺酸、甲磺酸和琥珀酸)的盐。具有酸性基团如羧酸的本教导化合物可与药学上可接受的碱形成药学上可接受的盐。适宜药学上可接受的碱性盐包括铵盐、碱金属盐(如钠盐和钾盐)和碱土金属盐(如镁盐和钙盐)。

[0200] 具有一个或多个手性中心的化合物可以多种立体异构形式存在,即,每个手性中心可具有R或S构型,或者可为二者的混合物。立体异构体是仅其空间排列不同的化合物。立体异构体包括化合物的所有非对映异构和对映异构形式。对映异构体是为彼此镜像的立体异构体。非对映异构体是不相同并且不为彼此镜像的具有两个或更多个手性中心的立体异构体。

[0201] 当具有一个或多个手性中心的化合物中手性中心处的立体化学构型是通过其化学名称(例如,其中构型在化学名称中由“R”或“S”指示)或结构(例如,构型由“楔形”键指示)绘示时,所命名或绘示的立体异构体的立体异构纯度是至少60重量%、70重量%、80重量%、90重量%、99重量%或99.9重量%。在此情形下,立体异构纯度是通过用名称或结构所涵盖的立体异构体的混合物的总重量除以所有立体异构体的混合物的总重量来确定。

[0202] 当具有手性中心的所公开化合物是通过结构绘示而未显示所述手性中心处的构型时,所述结构意在涵盖在所述手性中心处具有S构型的化合物、在所述手性中心处具有R构型的化合物、或在所述手性中心处具有R和S构型的混合物的化合物。当具有手性中心的所公开化合物是通过其化学名称绘示而未用“S”或“R”指示所述手性中心处的构型时,所述名称意在涵盖在所述手性中心处具有S构型的化合物、在所述手性中心处具有R构型的化合物、或在所述手性中心处具有R和S构型的混合物的化合物。

[0203] 当两种立体异构体是通过其化学名称或结构绘示并且所述名称或结构是通过“或”连接时,预期为两种立体异构体中的一者或另一者而非两者。

[0204] 外消旋混合物意指50%的一种对映异构体和50%的其相应对映异构体的混合物。本教导内容涵盖本文所公开化合物的所有对映异构纯混合物、对映异构富集混合物、非对映异构纯混合物、非对映异构富集混合物和外消旋混合物以及非对映异构混合物。

[0205] 对映异构和非对映异构混合物可通过众所周知的方法拆分成其组分对映异构体或立体异构体,所述方法是例如手性相气相色谱法、手性相高效液相色谱法、使化合物结晶为手性盐复合物或使化合物在手性溶剂中结晶。对映异构体和非对映异构体也可通过众所

周知的不对称合成方法从非对映异构纯或对映异构纯中间体、试剂和催化剂获得。

[0206] 实验部分中的“第一洗脱化合物”或“峰1”是指从色谱分离/纯化获得的预期反应产物化合物,其比来自相同先前反应的第二预期反应产物化合物更早洗脱。第二预期产物化合物被称为“第二洗脱化合物”或“峰2”。

[0207] 在本公开的化合物中,具体指定为“D”或“氘”的任何位置应理解为具有50%、80%、90%、95%、98%或99%的氘富集。“氘富集”是摩尔%并且是通过用在所指示位置具有氘的化合物数量除以所有化合物的总数来确定。当位置指定为“H”或“氢”时,所述位置具有其天然丰度的氢。当位置未说明是存在氢或氘时,所述位置具有其天然丰度的氢。一个具体替代实施方案涉及本公开的化合物,其在未具体指定为“D”或“氘”的一个或多个位置具有至少5%、10%、25%、50%、80%、90%、95%、98%或99%的氘富集。

[0208] 如本文所用的许多部分(例如烷基、烷氧基、环烷基或杂环基)被称为“被取代”或“任选地被取代”。当部分由这些术语中的一者修饰时,除非另外注明,否则其表示,本领域技术人员已知可用于取代的所述部分的任何部分可被取代,其包括一个或多个取代基。倘若存在多于一个取代基,则每个取代基可经独立地选择。此取代方式是本领域中众所周知的和/或由本公开教导。任选的取代基可为适于连接至部分的任何取代基。

[0209] 本公开的化合物是选择性EGFR抑制剂。如本文所用的术语“选择性EGFR抑制剂”意指与野生型EGFR和激酶体相比,选择性抑制某些突变体EGFR激酶的化合物。换句话说,选择性EGFR抑制剂对野生型EGFR和激酶体不具活性或具有低活性。根据IC_{50}值,与选择性EGFR抑制剂对野生型EGFR和许多其他激酶的抑制活性相比,所述选择性EGFR抑制剂对某些突变体EGFR激酶的抑制活性更强效(即,IC_{50}值为亚纳摩尔浓度)。效力可使用已知生物化学测定来测量。

[0210] 本公开的一些化合物具有良好脑渗透的优点。可使用多种已知方法或此类方法的组合来评估特定化合物穿过BBB并渗透至脑的能力。常用于预测化合物的体内脑渗透的一种体外方法是P-gp流出比。P-糖蛋白(P-gp)在血脑屏障(BBB)处表达并且限制其底物渗透至中枢神经系统(CNS)中。发现为体外良好P-gp底物(即,具有高流出比)的化合物经预测具有较差的体内脑渗透。为测量P-gp流出比,使用过表达P-gp的马丁-达比(Madin-Darby)犬肾细胞(MDCK-MDR1细胞),测定了化合物的表观顶端至底侧渗透率(Papp[A-B])和表观底侧至顶端渗透率(Papp[B-A])。P-gp流出比是Papp[B-A]/Papp[A-B]比率的量度。在一些实施方案中,本公开的化合物具有小于2、小于3、小于4、小于5的P-gp流出比。

[0211] 本公开的一些化合物具有良好代谢稳定性的优点。良好代谢稳定性的一个指标是高微粒体稳定性。肝代谢是小分子药物的主要消除途径。肝代谢对化合物的清除率可在体外使用人类肝脏微粒体(HLM)或人类肝细胞来评估。将化合物与HLM加适当辅因子或人类肝细胞一起温育并且测量化合物消耗以确定体外固有清除率(Clint)。将Clint按比例扩展至全身清除率(CL),并且通过用CL除以标准人类肝血流量来确定肝提取率(ER)。具有低肝提取率的化合物被视为具有良好代谢稳定性。在一些实施方案中,本公开的化合物具有<0.3、<0.4、<0.5、<0.6的经计算ER。

[0212] 药物组合物

[0213] 本公开的药物组合物(在本文中也称为“所公开的药物组合物”)包含一种或多种药学上可接受的载体或稀释剂和本公开的化合物(例如式(A)或式(I)的化合物)或其药学上可接受的盐。

[0214] “药学上可接受的载体”和“药学上可接受的稀释剂”是指帮助配制活性剂和/或将活性剂施用于受试者和/或由受试者吸收、并且可纳入本公开的药物组合物中而不会对受试者产生显著不良的毒理学效应的物质。药学上可接受的载体和/或稀释剂的非限制性实例包括水、NaCl、生理盐水溶液、乳酸化林格氏溶液(lactated Ringer's)、普通蔗糖、普通葡萄糖、粘合剂、填充剂、崩解剂、润滑剂、包衣、甜味剂、矫味剂、盐溶液(例如林格氏溶液)、醇、油、明胶、碳水化合物(如乳糖、直链淀粉或淀粉)、羟甲基纤维素、脂肪酸酯、聚乙烯基吡咯烷和着色剂等。此类制剂可经灭菌,并且在必要时,与不会与本文所提供的化合物发生有害反应或干扰所述化合物的活性的辅助剂混合,所述辅助剂是例如润滑剂、防腐剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、影响渗透压的盐、缓冲剂、着色剂和/或芳族物质等。本领域普通技术人员应认识到,其他药物赋形剂适于与所公开化合物或其药学上可接受的盐一起使用。

[0215] 本公开的药物组合物任选地包括一种或多种药学上可接受的载体和/或稀释剂,例如乳糖、淀粉、纤维素和右旋糖。还可包括其他赋形剂,例如矫味剂、甜味剂和防腐剂,例如对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯和对羟基苯甲酸丁酯。适宜赋形剂的更完整列表可见于Handbook of Pharmaceutical Excipients(第5版,Pharmaceutical Press(2005))。本领域技术人员将知晓如何制备适于各种类型的施用途径的制剂。用于选择和制备适宜制剂的常规程序和成分阐述于例如Remington's Pharmaceutical Sciences(2003,第20版)和The United States Pharmacopeia:The National Formulary(USP 24NF19),1999年公开中。载体、稀释剂和/或赋形剂在与药物组合物的其他成分相容并且对其接受者无害的意义上是“可接受的”。

[0216] 治疗方法

[0217] 本公开提供了一种抑制有需要的受试者的表皮生长因子受体(EGFR)的某些突变体形式的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的本文所公开化合物、其药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物。EGFR的突变体形式包括例如具有LRCS突变(外显子19缺失(del19)或外显子21(L858R)取代突变,和C797X(例如C797S)突变)的EGFR。“需要抑制EGFR”的受试者是患有可通过抑制至少一种突变体EGFR达到有益治疗效应的疾病的受试者,所述有益治疗效应是例如减缓疾病进展、缓和与疾病相关的一种或多种症状或根据疾病延长受试者的寿命。

[0218] 在一些实施方案中,本公开提供了一种治疗与突变体EGFR相关或由其调节的疾病/疾患/或癌症的方法,其中抑制突变体EGFR具有治疗益处,包括(但不限于)治疗有需要的受试者的癌症。所述方法包括向受试者施用有效量的本文所公开化合物、其药学上可接受的盐、或本文所公开的药物组合物。

[0219] 在另一个实施方案中,本公开提供了一种治疗患有癌症的受试者的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的本文所公开化合物、其药学上可接受的盐、或本文所公开的药物组合物。待根据所公开的方法治疗的癌症包括肺癌、结肠癌、尿路上皮癌、乳腺癌、前列腺癌、脑癌、卵巢癌、胃癌、胰腺癌、头颈癌、膀胱癌和间皮瘤,包括所列所有癌症的转移(特别是脑转移)。通常,癌症的特征在于本文所述的一种或多种EGFR突变。在一个特定实施方案中,癌症已在EGFR酪氨酸激酶抑制剂(TKI)疗法时或之后进展。在一个特定实施方案中,疾病已在一线第3代TKI(例如奥西替尼)时或之后进展。在一个特定实施方案中,癌症先前未经治疗。

[0220] 在一个特定实施方案中,待治疗的癌症是肺癌。在一个更特定实施方案中,癌症是非小细胞肺癌(NSCLC)。在一些实施方案中,肺癌是局部晚期或转移性NSCLC、NSCLC腺癌、具有鳞状组织学的NSCLC和具有非鳞状组织学的NSCLC。在另一个实施方案中,肺癌是NSCLC腺癌。在另一个特定实施方案中,肺癌(或非小细胞肺癌)已转移至脑。

[0221] 在另一个实施方案中,与突变体EGFR相关或由其调节的疾病/疾患/或癌症的特征在于选自根据下表的基因型1-36的EGFR基因型(del18=外显子18缺失,特定而言,例如delE709_T710 insD;和del19=外显子19缺失,特定而言,例如delE746_A750(最常见)、delE746_S752insV、del747_A750insP、delL747_P753insS和delS752_I759;ex20ins-外显子20插入,特定而言,例如D761-E762insX、A763-Y764insX、Y764-V765insX、V765-M766insX、A767-S768insX、S768-D769insX、V769-D770insX、N771-P772insX、P772-H773insX、H773-V774insX和V774-C775insX):

[0222] EGFR基因型

[0223]

1	EGFR del19
2	EGFR del19 C797S

[0224]

3	EGFR del19 C797X (C797G 或 C797N 或 C797Y 或 C797T 或 C797D)
4	EGFR del19 L792X (L792F、L792H 或 L792Y)
5	EGFR del19 G796R (G796S)
6	EGFR del19 L792R (L792V 或 L792P)
7	EGFR del19 L718Q (L718V)
8	EGFR del19 G724S
9	EGFR del19 S768I (SV768IL)
10	EGFR del 19 V834L
11	EGFR del19 C797S L718Q (L718V)
12	EGFR del19 L718Q (L718V) A750P
13	EGFR L858R
14	EGFR L858R C797S
15	EGFR L858R C797X (797G 或 C797N 或 C797Y 或 C797T 或 C797D)
16	EGFR L858R L792X (L792F、L792H 或 L792Y)
17	EGFR L858R G796R (G796S)
18	EGFR L858R L792R (L792V 或 L792P)
19	EGFR L858R L718Q (L718V)
20	EGFR L858R G724S
21	EGFR L858R S768I (SV768IL)
22	EGFR L858R V834L
23	EGFR L858R C797S L718Q (L718V)
24	EGFR L858R L718Q (L718V) A750P
25	EGFR L861Q
27	EGFR L861Q C797S/G/N
28	EGFR del18
29	EGFR G719X (G719A、G719S、G719C、G719R、G719D 或 G719V)
30	EGFR E709X (E709K、E709H 或 E709A)
31	EGFR E709X (E709K、E709H 或 E709A) (G719A、G719S、G719C、G719D、G719R 或 G719V)
32	EGFR G719X (G719A、G719S、G719C、G719D、G719R 或 G719V) S768I
33	EGFR S768I
34	EGFR ex20ins
35	EGFR ex20ins L718Q
36	EGFR ex20ins C797S

[0225] 在另一个实施方案中,用所公开的化合物、药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物治疗的疾病/疾患/或癌症(例如NSCLC)的特征在于包含EGFR del19的EGFR。

[0226] 在另一个实施方案中,用所公开的化合物、药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物治疗的疾病/疾患/或癌症(例如NSCLC)的特征在于包含EGFR del19 C797S的EGFR。

[0227] 在另一个实施方案中,用所公开的化合物、药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物治疗的疾病/疾患/或癌症(例如NSCLC)的特征在于包含EGFR del19 C797X(C797G或C797N或C797Y或C797T或C797D)的EGFR。

[0228] 在另一个实施方案中,用所公开的化合物、药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物治疗的疾病/疾患/或癌症(例如NSCLC)的特征在于包含EGFR del19 L792X

(L792F、L792H或L792Y)的EGFR。

[0229] 在另一个实施方案中,用所公开的化合物、其药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物治疗的疾病/疾患/或癌症(例如NSCLC)的特征在于包含EGFR del19 G796R(G796S)的EGFR。

[0230] 在另一个实施方案中,用所公开的化合物、其药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物治疗的疾病/疾患/或癌症(例如NSCLC)的特征在于包含EGFR del19 L792R(L792V或L792P)的EGFR。

[0231] 在另一个实施方案中,用所公开的化合物、其药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物治疗的疾病/疾患/或癌症(例如NSCLC)的特征在于包含EGFR del19 L718Q(L718V)的EGFR。

[0232] 在另一个实施方案中,用所公开的化合物、其药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物治疗的疾病/疾患/或癌症(例如NSCLC)的特征在于包含EGFR L858R的EGFR。

[0233] 在另一个实施方案中,用所公开的化合物、其药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物治疗的疾病/疾患/或癌症(例如NSCLC)的特征在于包含EGFR L858R C797S的EGFR。

[0234] 在另一个实施方案中,用所公开的化合物、其药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物治疗的疾病/疾患/或癌症(例如NSCLC)的特征在于包含EGFR L858R C797X(797G或C797N或C797Y或C797T或C797D)的EGFR。

[0235] 在另一个实施方案中,用所公开的化合物、其药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物治疗的疾病/疾患/或癌症(例如NSCLC)的特征在于包含EGFR L858R L792X(L792F、L792H或L792Y)的EGFR。

[0236] 在另一个实施方案中,用所公开的化合物、其药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物治疗的疾病/疾患/或癌症(例如NSCLC)的特征在于包含EGFR L858R G796R(G796S)的EGFR。

[0237] 在另一个实施方案中,用所公开的化合物、其药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物治疗的疾病/疾患/或癌症(例如NSCLC)的特征在于包含EGFR L858R L792R(L792V或L792P)的EGFR。

[0238] 在另一个实施方案中,用所公开的化合物、其药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物治疗的疾病/疾患/或癌症(例如NSCLC)的特征在于包含EGFR L858R L718Q(L718V)的EGFR。

[0239] 在另一个实施方案中,用所公开的化合物、药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物治疗的疾病/疾患/或癌症(例如NSCLC)的特征在于包含EGFR del18的EGFR。

[0240] 在另一个实施方案中,用所公开的化合物、药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物治疗的疾病/疾患/或癌症(例如NSCLC)的特征在于包含EGFR G719X(G719A、G719S、G719C、G719R、G719D或G719V)的EGFR。

[0241] 在另一个实施方案中,用所公开的化合物、药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物治疗的疾病/疾患/或癌症(例如NSCLC)的特征在于包含EGFR E709X(E709K、E709H或E709A)的EGFR。

[0242] 在另一个实施方案中,用所公开的化合物、药学上可接受的盐或本文所公开的药

物组合物治疗的疾病/疾患/或癌症(例如NSCLC)的特征在于包含EGFR E709X(E709K、E709H或E709A)(G719A、G719S、G719C、G719D、G719R或G719V)的EGFR。

[0243] 在另一个实施方案中,用所公开的化合物、药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物治疗的疾病/疾患/或癌症(例如NSCLC)的特征在于包含EGFR G719X(G719A、G719S、G719C、G719D、G719R或G719V)S768I的EGFR。

[0244] 在另一个实施方案中,用所公开的化合物、药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物治疗的疾病/疾患/或癌症(例如NSCLC)的特征在于包含EGFR S768I的EGFR。

[0245] 在另一个实施方案中,用所公开的化合物、药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物治疗的疾病/疾患/或癌症(例如NSCLC)的特征在于包含EGFR ex20ins的EGFR。

[0246] 在另一个实施方案中,用所公开的化合物、药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物治疗的疾病/疾患/或癌症(例如NSCLC)的特征在于包含EGFR ex20ins L718Q的EGFR。

[0247] 在另一个实施方案中,用所公开的化合物、药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物治疗的疾病/疾患/或癌症(例如NSCLC)的特征在于包含EGFR ex20ins C797S的EGFR。

[0248] 在另一个实施方案中,用所公开的化合物、药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物治疗的疾病/疾患/或癌症(例如NSCLC)的特征在于选自基因型1-36的EGFR基因型。

[0249] 在另一个实施方案中,用所公开的化合物、药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物治疗的疾病/疾患/或癌症(例如NSCLC)的特征在于赋予对奥西替尼的耐药性的EGFR突变。

[0250] 在另一个实施方案中,用所公开的化合物、药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物治疗的疾病/疾患/或癌症(例如NSCLC)的特征在于赋予对阿法替尼的耐药性的EGFR突变。

[0251] 在另一个实施方案中,用所公开的化合物、药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物治疗的疾病/疾患/或癌症(例如NSCLC)的特征在于赋予对达克替尼(dacomitinib)的耐药性的EGFR突变。

[0252] 在另一个实施方案中,用所公开的化合物、药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物治疗的疾病/疾患/或癌症(例如NSCLC)的特征在于赋予对拉泽替尼的耐药性的EGFR突变。

[0253] 在另一个实施方案中,用所公开的化合物、药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物治疗的疾病/疾患/或癌症(例如NSCLC)的特征在于赋予对奥西替尼和阿法替尼的耐药性的EGFR突变。

[0254] 在另一个实施方案中,用所公开的化合物、药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物治疗的疾病/疾患/或癌症(例如NSCLC)的特征在于赋予对奥西替尼和达克替尼的耐药性的EGFR突变。

[0255] 在另一个实施方案中,用所公开的化合物、药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物治疗的疾病/疾患/或癌症(例如NSCLC)的特征在于赋予对艾万妥单抗(amivantamab)的耐药性的EGFR突变。

[0256] 在另一个实施方案中,用所公开的化合物、药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物治疗的疾病/疾患/或癌症(例如NSCLC)的特征在于赋予对艾万妥单抗和拉泽替尼的耐药性的EGFR突变。

[0257] 在另一个实施方案中,用所公开的化合物、药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物治疗的疾病/疾患/或癌症(例如NSCLC)的特征在于赋予对阿美替尼(aumolertinib)(以前为阿莫替尼(almonertinib))的耐药性的EGFR突变。

[0258] 在另一个实施方案中,用所公开的化合物、药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物治疗的疾病/疾患/或癌症(例如NSCLC)的特征在于赋予对奥莫替尼(olmutinib)的耐药性的EGFR突变。

[0259] 在另一个实施方案中,用所公开的化合物、药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物治疗的疾病/疾患/或癌症(例如NSCLC)的特征在于赋予对那扎替尼(nazartinib)的耐药性的EGFR突变。

[0260] 在另一个实施方案中,用所公开的化合物、药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物治疗的疾病/疾患/或癌症(例如NSCLC)的特征在于赋予对艾维替尼(avitinib)的耐药性的EGFR突变。

[0261] 另一个实施方案为治疗患有转移性NSCLC的受试者,所述受试者的肿瘤携带活化的外显子19缺失或L858R EGFR突变、G719X(A、S、C、D、R、V)、S768I和L861Q以及本文所公开的耐药性突变,如通过批准的分子测试方法所检测。

[0262] 另一个实施方案为所公开化合物,其与适用于治疗患有转移性NSCLC的受试者的第2代或第3代TKI组合使用,所述受试者的肿瘤携带C797X突变,如通过批准的测试所检测,并且所述受试者的疾病已在1或2种先前EGFR TKI疗法时或之后进展。

[0263] 另一个实施方案为所公开化合物,其用于治疗患有转移性NSCLC的受试者,所述受试者的具有中靶EGFR耐药性的疾病已在任何EGFR TKI时或之后进展。在一个特定实施方案中,所公开的化合物是与适用于治疗患有转移性NSCLC的受试者的第2代或第3代TKI组合使用。

[0264] 另一个实施方案为所公开化合物,其用于治疗患有转移性EGFR C797X突变阳性NSCLC的受试者,如通过批准的分子测试所检测,所述受试者的疾病已在一线或二线奥希替尼时或之后进展。在一个特定实施方案中,所公开的化合物是与适用于治疗患有转移性NSCLC的受试者的第2代或第3代TKI组合使用。

[0265] 在一个具体实施方案中,本文所公开的缺失、突变和插入是通过FDA批准的测试来检测。

[0266] 使用检测方法,本领域普通技术人员可容易地确定受试者在细胞、癌症、基因或基因产物中具有的某些EGFR改变,例如,受试者是否具有本文所述的一种或多种突变或缺失,所述检测方法选自例如以下的本领域中已知的那些方法:基于杂交的方法、基于扩增的方法、微阵列分析、流式细胞术分析、DNA测序、下一代测序(NGS)、引物延伸、PCR、原位杂交、荧光原位杂交、斑点印迹和Southern印迹。

[0267] 为检测一种或多种EGFR缺失和/或突变,可从受试者收集原发性肿瘤样品、循环肿瘤DNA(ctDNA)、循环肿瘤细胞(CTC)和/或循环外泌体。对样品进行处理,使用本领域中已知的技术分离核酸,然后使用本领域中已知的方法对核酸进行测序。然后将序列映射至个别

外显子,并且对转录表达的量度(例如RPKM,或所映射的每百万读段的每千碱基读段)进行量化。原始序列和外显子阵列数据可从例如TCGA、ICGC和NCBI基因表达合集(Gene Expression Omnibus,GEO)的来源获得。对于给定样品,用基因标识符信息标注个别外显子坐标,并且标记属于激酶结构域的外显子。然后对所有肿瘤样品的外显子水平进行z-评分归一化。

[0268] 本公开的化合物、其药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物可用于治疗已对用一种或多种其他EGFR抑制剂治疗变得难治的受试者。"难治"意指受试者的癌症先前对药物有反应,但后来反应较差或根本无反应。在一些实施方案中,受试者已对一种或多种第一代EGFR抑制剂(例如厄洛替尼、吉非替尼、埃克替尼(icotinib)或拉帕替尼(lapatinib))变得难治。在一些实施方案中,受试者已对用一种或多种第二代EGFR抑制剂(例如阿法替尼、达克替尼、波齐替尼(poziotinib)或来那替尼(neratinib))治疗变得难治。在一些实施方案中,受试者已对用一种或多种第一代抑制剂和一种或多种第二代抑制剂治疗变得难治。在一些实施方案中,受试者已对用一种或多种第三代抑制剂(例如奥西替尼、那扎替尼或艾维替尼)治疗变得难治。在一个实施方案中,受试者已对用一种或多种第一代EGFR抑制剂和一种或多种第三代EGFR抑制剂治疗变得难治。在一些实施方案中,受试者已对用一种或多种第二代EGFR抑制剂和一种或多种第三代EGFR抑制剂治疗变得难治。在一些实施方案中,受试者已对用一种或多种第一代抑制剂和一种或多种第三代EGFR抑制剂治疗变得难治。

[0269] 组合

[0270] 本公开的化合物、其药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物可与一种或多种其他药理学活性物质组合使用。例如,本公开包括治疗疾患/疾病/或癌症的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用本公开的化合物或其药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物与以下的组合:EGFR(或EGFR突变体)抑制剂,例如阿法替尼、奥西替尼、拉帕替尼、厄洛替尼、达克替尼、波齐替尼、来那替尼、吉非替尼JBJ-04-125-02、艾氟替尼(alflutinib)(AST 2818)、阿美替尼(aumolertinib)(以前为阿莫替尼(almonertinib))(HS10296)、BBT-176、BI-4020、BPI-361175、BPI-D0316、CH7233163、吉利替尼(gilitertinib)、埃克替尼、JND-3229、拉泽替尼、那扎替尼(EGF 816)、艾维替尼、PCC-0208027、雷自替尼(rezivertinib)(BPI-7711)、TQB3804、左立替尼(zorifertinib)(AZ-3759)或DZD9008;EGFR抗体,例如西妥昔单抗(cetuximab)、帕尼单抗(panitumumab)、奈昔木单抗(necitumumab)、HLX07、JMT101;或双特异性EGFR和MET抗体(例如艾万妥单抗(JNJ-61186372、JNJ-372))。对于治疗癌症(例如NSCLC),使用本公开的化合物或其药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物与一线疗法(例如第一代、第二代或第三代EGFR抑制剂)(即,作为癌症变得难治前的初始治疗)的组合可预先阻止或延迟癌症变得难治。通常,癌症的特征在于本文所述的一种EGFR基因型。

[0271] 在一个方面,本公开的化合物、其药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物可与国际申请公开第WO 2021/133809号中所公开的化合物、其药学上可接受的盐或包含其的药物组合物组合施用。

[0272] 在一个实施方案中,本公开的化合物、其药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物可与下文所提供的化合物组合施用:

[0273] (3S,4R)-3-氟-1-(4-(5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-(甲基磺酰基甲基)氮杂环丁-1-基)异喹啉-3-基氨基)嘧啶-2-基)-4-甲基哌啶-4-醇,

[0274] (3R,4S)-3-氟-1-(4-(5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-(甲基磺酰基甲基)氮杂环丁-1-基)异喹啉-3-基氨基)嘧啶-2-基)-4-甲基哌啶-4-醇,

[0275] N-(2-((3S,4R)-3-氟-4-甲氧基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂环丁-1-基)异喹啉-3-胺,

[0276] N-(2-((3R,4S)-3-氟-4-甲氧基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂环丁-1-基)异喹啉-3-胺,

[0277] N-(2-((3S,4R)-3-氟-4-(甲氧基-d3)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂环丁-1-基)异喹啉-3-胺,

[0278] N-(2-((3R,4S)-3-氟-4-(甲氧基-d3)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂环丁-1-基)异喹啉-3-胺,

[0279] (3S,4R)-1-(4-(8-((2R,3S)-3-(乙基磺酰基甲基)-2-甲基氮杂环丁-1-基)-5-异丙基-2,6-萘啶-3-基氨基)嘧啶-2-基)-3-氟-4-甲基哌啶-4-醇,

[0280] (3S,4R)-1-(4-(8-((2R,3S)-3-(乙基磺酰基甲基)-2-甲基氮杂环丁-1-基)-5-异丙基-2,7-萘啶-3-基氨基)嘧啶-2-基)-3-氟-4-甲基哌啶-4-醇,

[0281] 2-((3S,4R)-1-(4-(8-((2R,3S)-3-(乙基磺酰基甲基)-2-甲基氮杂环丁-1-基)-5-异丙基异喹啉-3-基氨基)嘧啶-2-基)-3-氟哌啶-4-基氧基)乙醇,

[0282] (3S,4S)-5,5-二氟-1-(4-(5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-(甲基磺酰基甲基)氮杂环丁-1-基)异喹啉-3-基氨基)嘧啶-2-基)-4-甲氧基哌啶-3-醇,

[0283] (3R,4R)-5,5-二氟-1-(4-(5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-(甲基磺酰基甲基)氮杂环丁-1-基)异喹啉-3-基氨基)嘧啶-2-基)-4-甲氧基哌啶-3-醇,

[0284] (3S,4S)-1-(4-(8-((2R,3S)-3-(乙基磺酰基甲基)-2-甲基氮杂环丁-1-基)-5-异丙基异喹啉-3-基氨基)嘧啶-2-基)-4-甲氧基哌啶-3-醇,

[0285] (3R,4R)-1-(4-(8-((2R,3S)-3-(乙基磺酰基甲基)-2-甲基氮杂环丁-1-基)-5-异丙基异喹啉-3-基氨基)嘧啶-2-基)-4-甲氧基哌啶-3-醇,

[0286] 其药学上可接受的盐、或包含其的药物组合物。

[0287] 或者,本公开的化合物、其药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物可与不为EGFR抑制剂的其他抗癌剂组合施用,例如与以下组合施用:MEK,包括突变体MEK抑制剂(曲美替尼(trametinib)、考比替尼(cobimtetinib)、比尼替尼(binimetinib)、司美替尼(selumetinib)、雷莫替尼(refametinib));c-MET,包括突变体c-Met抑制剂(赛沃替尼(savolitinib)、卡博替尼(cabozantinib)、福瑞替尼(foretinib)、谷美替尼(glumetinib)、特泊替尼(tepotinib))和MET抗体(依玛妥珠单抗(emibetuzumab)、特利妥珠单抗维多汀(telisotuzumab vedotin)(ABBV 339));有丝分裂激酶抑制剂(CDK4/6抑制剂,例如帕博西尼(palbociclib)、瑞博西尼(ribociclib)、阿贝西尼(abemacicilb)、GIT38);抗血管生成剂,例如贝伐珠单抗(bevacizumab)、尼达尼布(nintedanib);细胞凋亡诱导剂,例如Bcl-2抑制剂,例如维奈托克(venetoclax)、奥巴克拉(obatoclax)、那维克拉(navitoclax)、帕西克拉(palcitoclax)(APG-1252),和Mcl-1抑制剂,例如AZD-5991、AMG-176、S-64315;mTOR抑制剂,例如雷帕霉素(rapamycin)、替西罗莫司(temsirolimus)、依韦

莫司(everolimus)、利达福莫司(ridoforolimus);RET抑制剂,如普拉替尼(pralsetinib)和赛尔帕替尼(selpercatinib),和PI3K抑制剂达克利司(dactolisib)(BEZ235)、匹替利司(pictilisib)(GDC-0941)、LY294002、艾代拉利司(idelalisib)(CAL-101);JAK抑制剂(例如AZD4205、伊他替尼(itacitinib))、Aurora A抑制剂(例如阿利塞替(alisertib));BCR/ABL和/或Src家族酪氨酸激酶抑制剂(例如达沙替尼(dasatinib));VEGF抑制剂(例如MP0250;雷莫芦单抗(ramucirumab));多激酶蛋白抑制剂(例如安洛替尼(anlotinib)、米哚妥林(midostaurin));PARP抑制剂(例如尼拉帕尼(niraparib));铂疗法(例如顺铂(cisplatin)(CDDP)、卡铂(carboplatin)(CBDCA)或奈达铂(nedaplatin)(CDGP));PD-L1抑制剂(例如德瓦鲁单抗(durvalumab)(MEDI 4736));HER2/neu受体抑制剂(例如曲妥珠单抗(trastuzumab));抗HER2或抗HER3抗体-药物偶联物(例如帕曲妥珠单抗德鲁替康(patritumab deruxtecan)(U3-1402)、曲妥珠单抗艾坦辛(trastuzumab emtansine));或免疫基因疗法(例如oncoprex)。

[0288] “受试者”是需要治疗的人类。

[0289] 施用方法和剂型

[0290] 经施用以向受试者提供“有效量”的化合物的精确量将取决于施用模式、癌症的类型和严重程度以及受试者的特征,例如一般健康状况、年龄、性别、体重和对药物的耐受性。本领域技术人员根据这些和其他因素将能够确定适当剂量。当与其他治疗剂组合施用时,例如当与抗癌剂组合施用时,任何其他治疗剂的“有效量”将取决于所用药物的类型。经批准治疗剂的适宜剂量是已知的并且可由本领域技术人员根据受试者的状况、所治疗疾患的类型和所用式(A)或式(I)的化合物的量、通过遵循例如文献中所报道和Physician's Desk Reference(第57版,2003)中所推荐的剂量来调节。

[0291] “治疗(treating)”或“治疗(treatment)”是指获得期望药理学和/或生理学效应。效应可为治疗效应,其包括部分或基本上达到以下结果中的一者或多者:部分或基本上降低疾病、疾患或癌症的程度;改善或改进与疾病、疾患或癌症相关的临床症状或指标;延迟、抑制或减小疾病、疾患或癌症进展的可能性;或减小疾病、疾患或癌症复发的可能性。

[0292] 术语“有效量”意指在施用于受试者时产生有益或期望结果(包括临床结果,例如与对照相比,抑制、阻抑或减轻受试者的所治疗疾患的症状)的量。例如,治疗有效量可以单位剂量形式给予(例如0.1mg至约50g/天,或者1mg至约5克/天;和在另一替代方案中10mg至1克/天)。

[0293] 如本文所用的术语“施用(administer)”、“施用(administering)”、“施用(administration)”等是指可用于使组合物能够递送至期望生物作用位点的方法。这些方法包括(但不限于)关节内(在关节中)、静脉内、肌内、肿瘤内、真皮内、腹膜内、皮下、经口、经局部、鞘内、吸入、透皮、经直肠等。可与本文所述的剂和方法一起使用的施用技术见于例如Goodman和Gilman,The Pharmacological Basis of Therapeutics,当前版;Pergamon;和Remington's,Pharmaceutical Sciences(当前版),Mack Publishing Co.,Easton,Pa。

[0294] 另外,本公开的化合物、其药学上可接受的盐或本公开的药物组合物可与其他治疗剂共施用。如本文所用的术语“共施用”、“与……组合施用”和其语法等效形式意在涵盖向单一受试者施用两种或更多种治疗剂,并且旨在包括其中通过相同或不同的施用途径或在相同或不同时间施用剂的治疗方案。在一些实施方案中,本公开的一种或多种化合物、其

药学上可接受的盐或本公开的药物组合物将与其他剂共施用。这些术语涵盖向受试者施用两种或更多种剂,以使得两种剂和/或其代谢物同时存在于受试者中。其包括以单独组合物同时施用、以单独组合物在不同时间施用和/或以其中存在两种剂的组合物施用。因此,在一些实施方案中,本文所述的化合物和其他剂是以单一组合物施用。在一些实施方案中,本文所述的化合物和其他剂在组合物中混合。

[0295] 具体施用模式和剂量方案将由主治临床医师根据病例的具体情况(例如受试者、疾病、所涉及的疾病状态、具体治疗)来选择。治疗可涉及在几天至数月或甚至数年的时段内每日或多日或少于每日(例如每周或每月等)给药。然而,考虑使用所公开的EGFR抑制剂治疗疾病的已批准组合物的剂量作为指南,本领域普通技术人员将立即认识到适当和/或等效的剂量。

[0296] 如本领域技术人员应理解,本公开的化合物或其药学上可接受的盐可根据所选施用途径以多种形式施用于患者。本教导的化合物可例如通过口服、胃肠外、经颊、舌下、经鼻、直肠、贴剂、泵或透皮施用来施用,并且相应地配制药物组合物。胃肠外施用包括静脉内、腹膜内、皮下、肌内、经上皮、经鼻、肺内、鞘内、直肠和局部施用模式。胃肠外施用可通过在所选时间段内连续输注来进行。

[0297] 本公开的药物组合物经配制以与其预期施用途径相容。在一个实施方案中,组合物是根据常规程序以适于静脉内、皮下、肌内、口服、鼻内或局部施用于人类的药物组合物配制。在优选实施方案中,药物组合物经配制用于静脉内施用。

[0298] 通常,对于口服治疗施用,本公开的化合物或其药学上可接受的盐可与赋形剂一起纳入并且以可摄取片剂、颊片剂、糖锭、胶囊、酏剂、悬浮液、糖浆、糯米纸囊剂等的形式使用。

[0299] 通常,对于胃肠外施用,通常可在适宜地与表面活性剂(例如羟丙基纤维素)混合的水中制备本公开化合物或其药学上可接受的盐的溶液。也可于甘油、液体聚乙二醇、DMSO和其含或不含醇的混合物中和于油中制备分散液。在普通储存和使用条件下,这些制剂含有防止微生物生长的防腐剂。

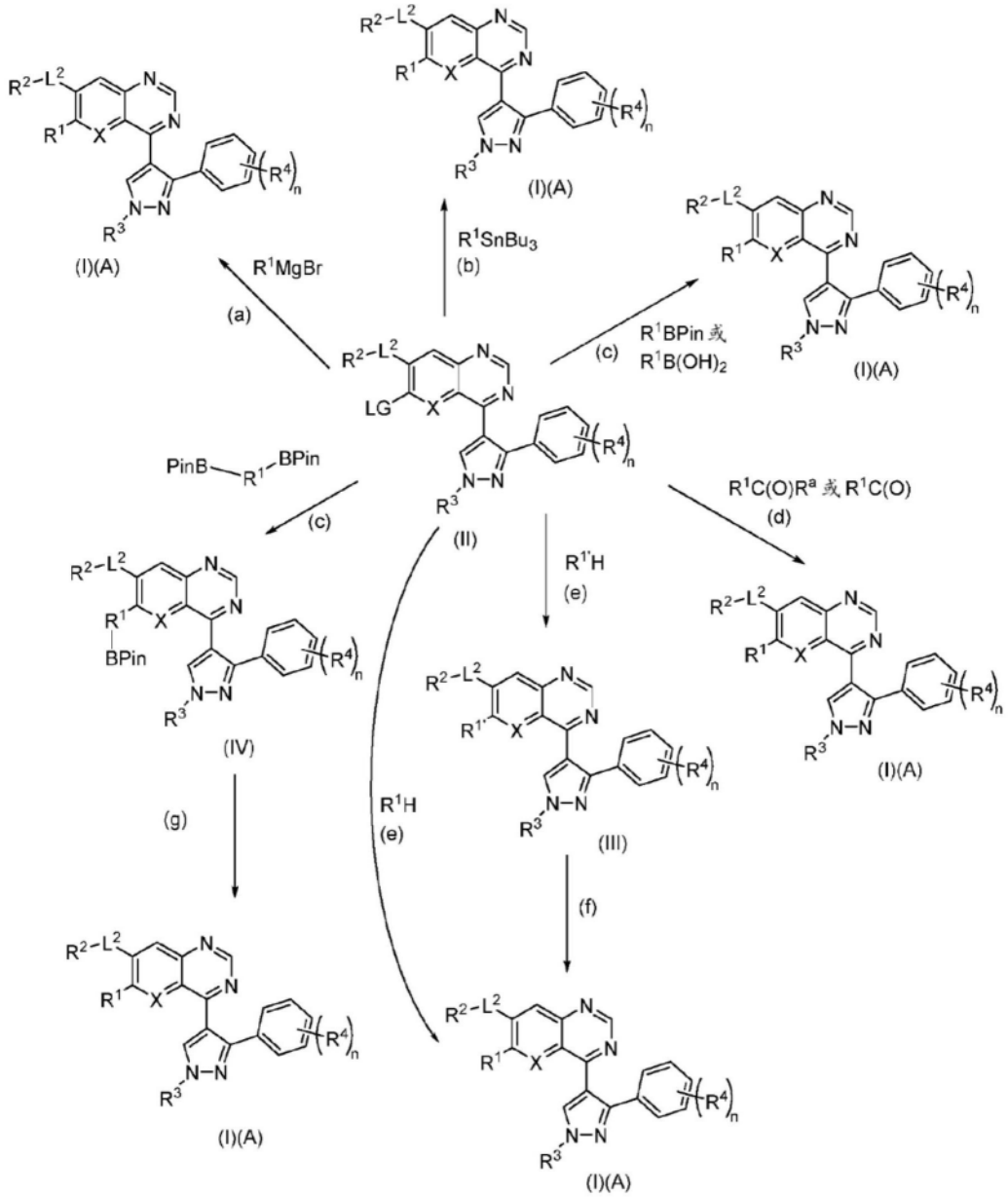
[0300] 通常,对于可注射用途,本公开化合物的无菌水溶液或分散液和用于临时制备无菌可注射溶液或分散液的本公开化合物的无菌粉末是适当的。

[0301] 本公开的化合物可根据以下一般合成方法来制备。

[0302] 一般合成方案

[0303] 根据第一方法,式(I)(A)化合物(其中L^1是键)可从式(II)、式(III)和式(IV)的化合物制备,如通过方案1A所图解说明。

[0304]



[0305] **方案 1A**

[0306] LG是适宜离去基,通常卤基或三氟甲磺酸酯,并且优选地Cl或Br或三氟甲磺酸酯。式(I)(A)化合物可从式(II)化合物和R^1MgBr、通过方法步骤(a)在NMP存在下与Grignard试剂的Fe催化的交叉偶联反应制备,如Muñoz等人,Angew.Chem.Int.Ed.2018,57,6496所述。优选条件包括在0℃与室温之间在THF中,式(II)化合物与R^1MgBr、Fe(III)乙酰丙酮、NMP反应。

[0307] 或者,式(I)(A)化合物可从式(II)化合物和R^1Sn(烷基)$_3$、通过方法步骤(b)与适宜烷基或芳基锡烷的钯催化的交叉偶联反应(Stille反应)制备。典型交叉偶联反应条件包括含有适宜膦配体的钯催化剂、在无机碱存在下、在适宜水性溶剂中、在室温与反应的回流温度之间。优选条件包括在适宜催化剂(例如$Pd(PPh_3)_2Cl_2$、$Pd(PPh_3)_4$)存在下,任选地在添加剂、通常LiCl存在下,在适宜溶剂(例如二噁烷)中,在升高温度(例如90℃-100℃)下,式(II)化合物与R^1SnBu_3反应。

[0308] 或者,式(I)(A)化合物可从式(II)化合物和R^1BPin或$R^1B(OH)_2$、根据方法步骤(c)

钯催化的交叉偶联反应(例如Suzuki反应)制备。典型交叉偶联反应条件包括在无机碱存在下,在适宜水性溶剂中,在室温与反应的回流温度之间,式(II)化合物与R^1BPin或$R^1B(OH)_2$和含有适宜膦配体的钯催化剂反应。优选条件包括在Xphos Pd G3、$Pd(dppf)Cl_2$、$Pd_2(dppf)_3Pd(PPh_3)_4$、cataCXium A Pd G3或$PdCl_2(Amphos)_2$和适宜碱(例如K_3PO_4、$KHCO_3$、K_2CO_3或Cs_2CO_3)存在下,在适宜溶剂(例如二噁烷水溶液、DME或DMSO)中,在70℃与100℃之间,式(II)化合物与R^1BPin或$R^1B(OH)_2$反应。

[0309] 或者,式(I)(A)化合物(其中R^1是C_1-C_4烷基或被OH取代的C_3-C_6环烷基)可从式(II)化合物和$R^1C(O)R^a$或$R^1C(O)$、通过方法步骤(d)制备。优选条件包括在强碱(例如n-BuLi)存在下,在适宜溶剂(例如THF)中,在低温(例如-78℃)下,式(II)化合物与$R^1C(O)R^a$或$R^1C(O)$反应。

[0310] 式(III)化合物(其中R^1是烷基、环烷基或杂环基,并且R^1'是其不饱和前体)可从式(II)化合物和R^1'H、通过方法步骤(e)钯催化的交叉偶联反应(例如Heck反应)制备。优选条件包括在适宜钯催化剂(例如$Pd(dppf)Cl_2$或$Pd(PPh_3)_4$)存在下,在适宜碱(例如K_2CO_3或K_3PO_4)存在下,在适宜溶剂(例如二噁烷水溶液或THF)中,在升高温度(例如80℃)下,式(II)化合物与R^1'H反应。

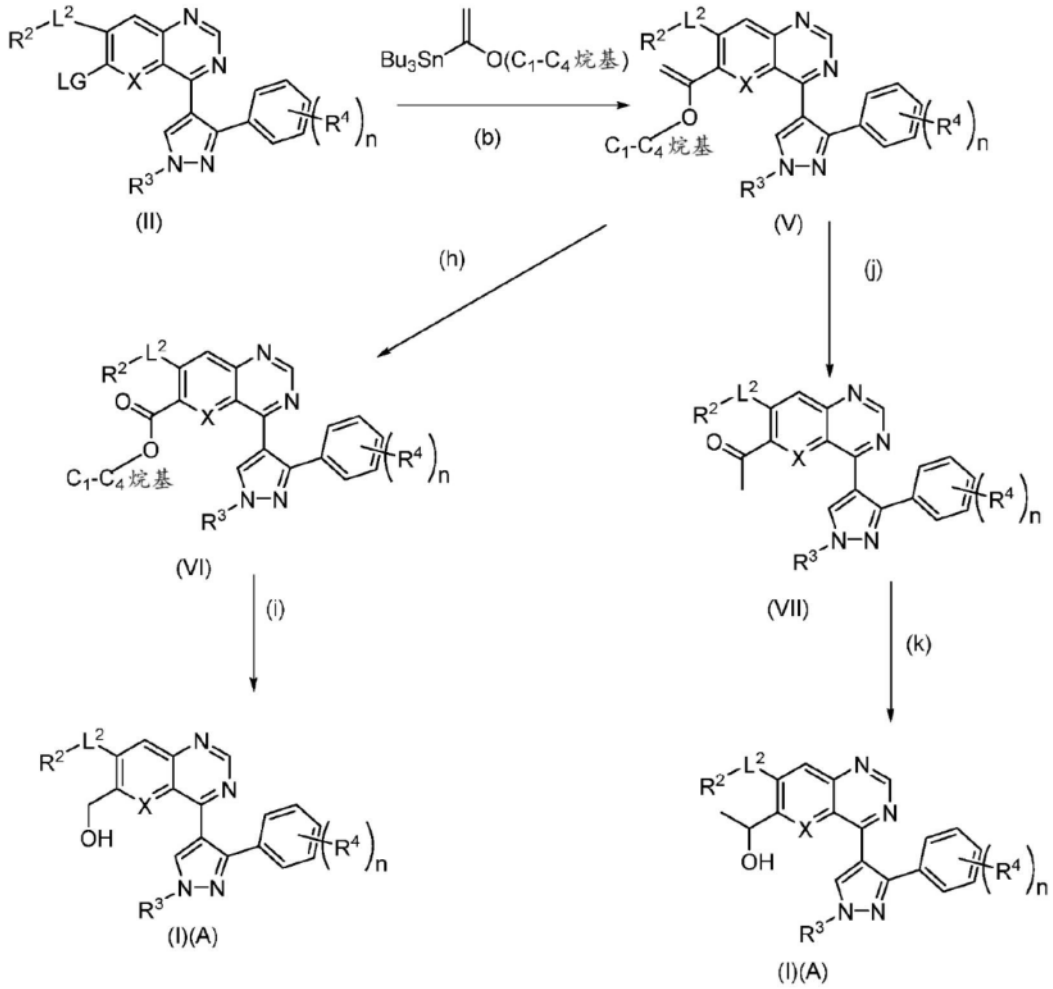
[0311] 式(I)(A)化合物可从式(III)化合物通过方法步骤(f)还原反应制备。优选条件包括在AcOH存在下,在适宜醇溶剂(例如MeOH)中,在室温下,式(III)化合物与适宜还原剂(例如$NaCNBH_3$)反应。

[0312] 或者,其中R^1是杂芳基,式(I)(A)化合物可从式(II)化合物和R^1H通过如先前所述的方法步骤(e)制备。

[0313] 式(IV)化合物可从式(II)化合物和$R^1(BPin)_2$通过如先前上文所述的方法步骤(c)制备。式(I)(A)化合物(其中R^1是被OH取代的环烷基)可从式(IV)化合物通过方法步骤(g)氧化反应制备。典型条件包括在适宜溶剂(例如THF水溶液)中,在约室温下,式(IV)化合物与适宜氧化剂(例如$NaBO_3$)反应。

[0314] 根据第二方法,式(I)(A)化合物(其中L^1是键)可从式(II)、式(V)、式(VI)和式(VII)的化合物制备,如通过方案1B所图解说明。

[0315]



方案 1B

[0316] 式(V)化合物可从式(II)化合物和(C_1-C_4烷基)OC(CH)Sn(烷基)$_3$、通过方法步骤(b)与适宜烷基锡烷的钯催化的交叉偶联反应(如先前方案1A中所述的Stille反应)制备。

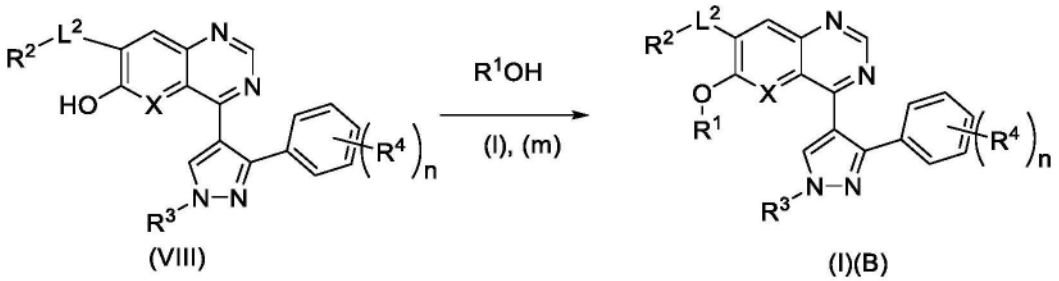
[0317] 式(VI)化合物可从式(V)化合物通过方法步骤(h)氧化反应制备。典型条件包括在适宜溶剂(例如DCM水溶液)中,在室温下,式(V)化合物与$KMnO_4$、$NaIO_4$反应。

[0318] 式(I)(A)化合物可从式(VI)化合物、根据方法步骤(i)酯的还原反应制备。典型条件包括在适宜溶剂(例如THF)中,在低温(例如-30℃)下,式(VI)化合物与DIBAL-H反应。

[0319] 式(VII)化合物可从式(V)化合物通过方法步骤(j)制备。典型条件包括在DCM中,在室温下,式(V)化合物与TFA反应。

[0320] 式(I)(A)化合物可从式(VII)化合物通过方法步骤(k)酮的还原反应制备。典型条件包括在适宜溶剂(例如MeOH)中,式(VII)化合物与适宜还原剂(例如$NaBH_4$)反应。

[0321] 根据第三方法,式(I)(B)化合物(其中L^1是O)可从式(VIII)化合物制备,如通过方案1C所图解说明。

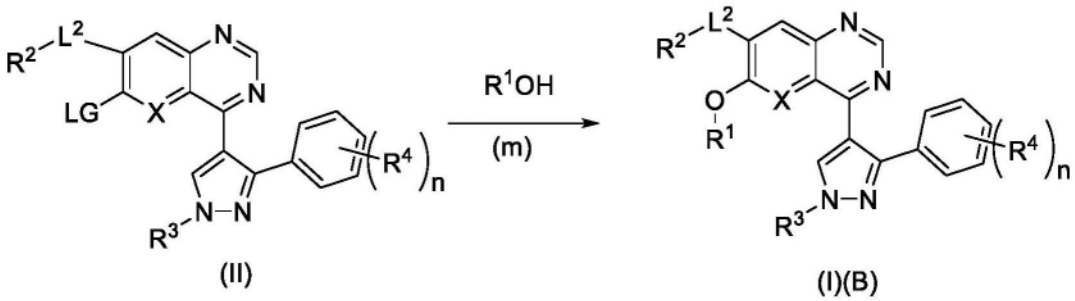
[0322] 

方案 1C

[0323] 式(I)(B)化合物可从式(VIII)化合物根据方法步骤(l)Mitsunobu反应制备。典型条件包括在PPh_3和适宜偶氮二甲酸酯(例如DEAD、DIAD或DBAD)存在下,在适宜溶剂(例如THF)中,在-10℃与室温之间,式(VIII)的醇与R^1OH反应。

[0324] 或者,式(I)(B)化合物可从式(VIII)化合物和R^1OH通过方法步骤(m)烷基化反应制备。典型条件包括在无机碱(例如NaH、KOtBu、KOH或K_2CO_3)存在下,在适宜溶剂(例如DMF或THF)中,在室温与升高温度(例如80℃)之间,式(VIII)化合物与R^1OH反应。

[0325] 根据第四方法,式(I)(B)化合物(其中L^1是O)可从式(II)化合物制备,如通过方案1D所图解说明。

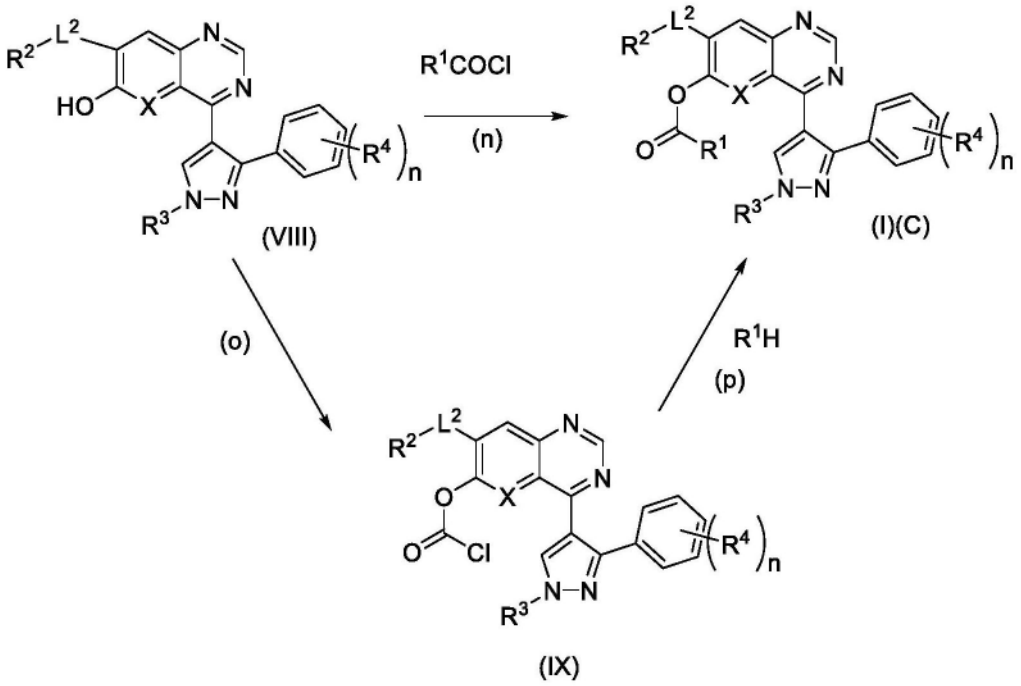
[0326] 

方案 1D

[0327] 式(I)(B)化合物可从式(II)化合物和R^1OH通过如先前上文方案1C中所述的烷基化反应制备。

[0328] 根据第五方法,式(I)(C)化合物(其中L^1是OC(O))可从式(VIII)和式(IX)的化合物制备,如通过方案1E所图解说明。

[0329]



方案 1E

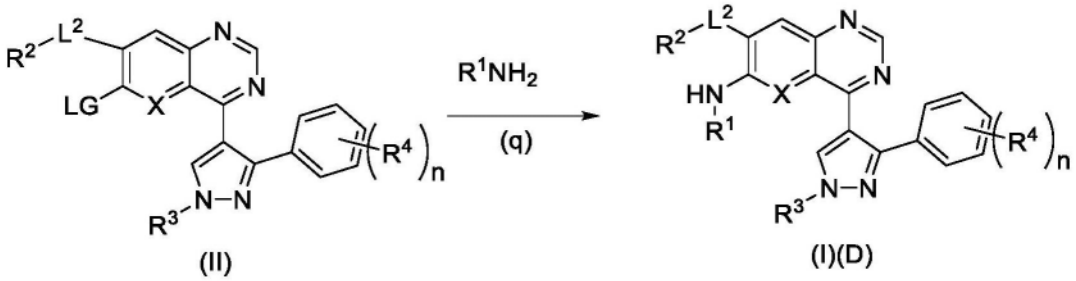
[0330] 式(IX)化合物可从式(VIII)化合物通过方法步骤(o)光气化反应制备。典型条件包括在适宜有机碱(例如DIPEA)存在下,在适宜溶剂(例如THF)中,在低温至室温下,式(VIII)化合物与光气或三光气反应。

[0331] 式(I)(C)化合物可从式(IX)化合物和R^1H根据方法步骤(p)制备。典型条件包括在适宜有机碱(例如TEA)存在下,在适宜有机溶剂(例如DCM)中,在约室温下,式(IX)化合物与R^1H反应。

[0332] 或者,式(I)(C)化合物可从式(VIII)化合物和R^1COCl、通过方法步骤(n)制备。典型条件包括在适宜无机或有机碱(例如K_2CO_3或TEA或吡啶)存在下,在适宜溶剂(例如DMF、THF、MeCN或DCM)中,在室温与升高温度(例如80℃)之间,式(VIII)化合物与R^1COCl反应。

[0333] 根据第六方法,式(I)(D)化合物(其中L^1是NH,或其中L^1是键并且R^1是N连接的杂环)可从式(II)化合物制备,如通过方案1F所图解说明。

[0334]



方案 1F

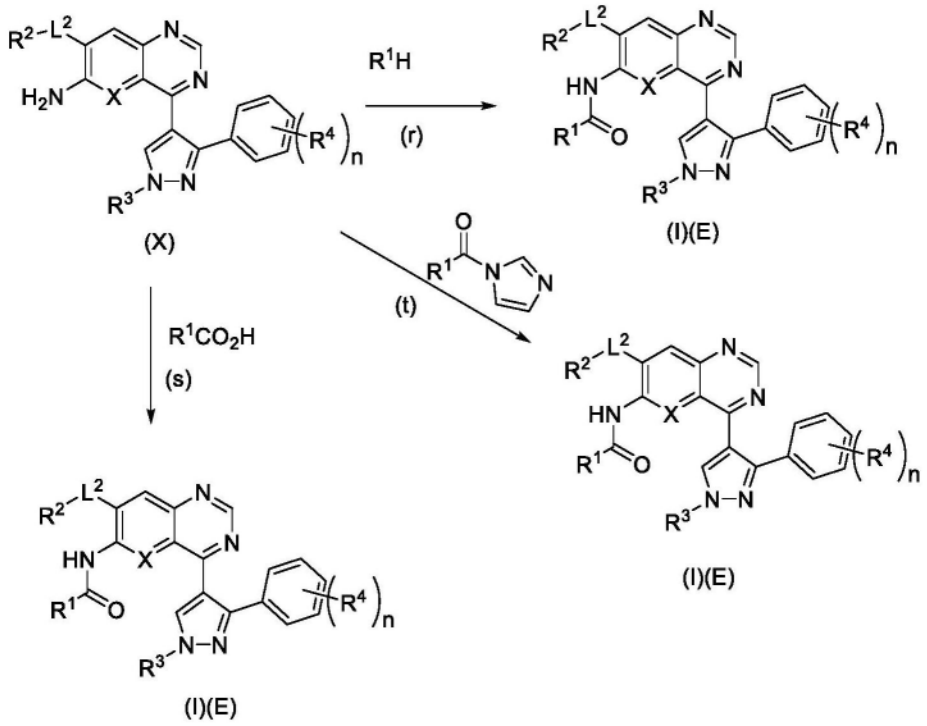
[0335] 式(I)(D)化合物可从式(II)化合物和R^1NH_2根据方法步骤(q)Buchwald-Hartwig交叉偶联制备。典型条件包括在适宜无机碱、适宜催化剂存在下,在适宜溶剂中,在升高温度下,式(II)化合物与R^1NH_2反应。优选条件包括在BrettPhos Pd G3、Rockphos Pd、Xantphos

Pd G3、RuPhos Pd、E-Phos Pd G4、PEPPSIPd-Ipent-O-甲吡啶或BINAP Pd G2或Xphos或Xphos Pd G3与$Pd_2(dba)_3$的组合存在下，在适宜碱(例如Cs_2CO_3、K_2CO_3、K_3PO_4、KOAc或NaOtBu)存在下，在适宜溶剂(例如甲苯、二噁烷或MeCN)中，在80℃与120℃之间，式(II)化合物与R^1NH_2反应。

[0336] 或者，式(I)(D)化合物可从式(II)化合物和R^1NH_2根据方法步骤(z)胺化反应制备。优选条件包括任选地在有机或无机碱存在下，任选地在适宜溶剂(例如DMSO)中，在升高温度(例如100℃)下，式(II)化合物与R^1NH_2反应。

[0337] 根据第七方法，式(I)(E)化合物(其中L^1是NHC(O))可从式(X)化合物制备，如通过方案1G所图解说明。

[0338]



方案1G

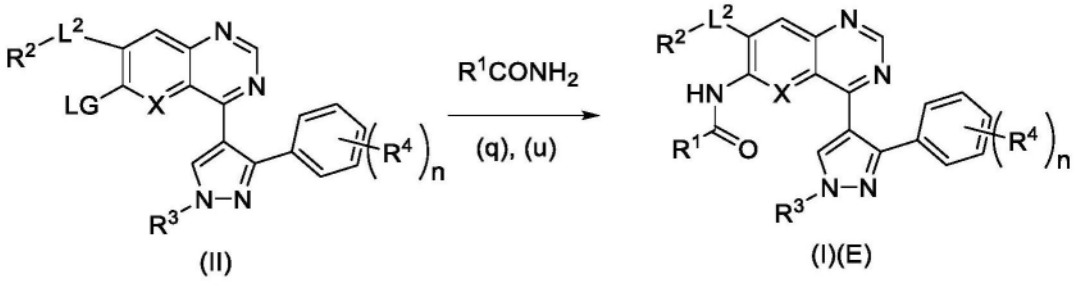
[0339] 式(I)(E)化合物可从式(X)化合物和R^1H根据方法步骤(r)制备。典型条件包括在适宜有机碱(例如吡啶或TEA)存在下，任选地在适宜溶剂(例如DCM)中，在-78℃与60℃之间，式(XX)化合物与适宜“羰基化剂”(例如氯甲酸4-硝基苯基酯、2,4,6-三氯苯甲酰氯或CDI)反应，然后任选地在有机碱(例如TEA)存在下，在适宜溶剂(例如DCM)中，在室温与约80℃之间，与R^1H反应。

[0340] 或者，式(I)(E)化合物可从式(X)化合物和$R^1C(O)Cl$根据如先前上文方案1E中所述的方法步骤(n)制备。或者，式(I)(E)化合物可在适宜偶联剂和有机碱存在下，任选地在适宜极性非质子溶剂中，从式(X)化合物和R^1CO_2H根据方法步骤(s)酰胺键形成反应制备。优选条件包括在偶联剂(优选地T3P®、CDI或HATU)与DMAP的组合存在下，在适宜有机碱(例如TEA、DIPEA或吡啶)存在下，任选地在适宜溶剂(例如DMF、二噁烷或THF)中，在室温与反应的回流温度之间，式(X)的胺与R^1CO_2H反应。

[0341] 或者，式(I)(E)化合物可从式(X)化合物和$R^1C(O)$咪唑根据方法步骤(t)制备。优

选条件包括在强碱(例如NaH)存在下,在适宜溶剂(例如THF)中,在低温(通常0℃)下,式(X)化合物与$R^1C(O)$咪唑反应。

[0342] 根据第八方法,式(I)(E)化合物可从式(II)化合物制备,如通过方案1H所图解说明。

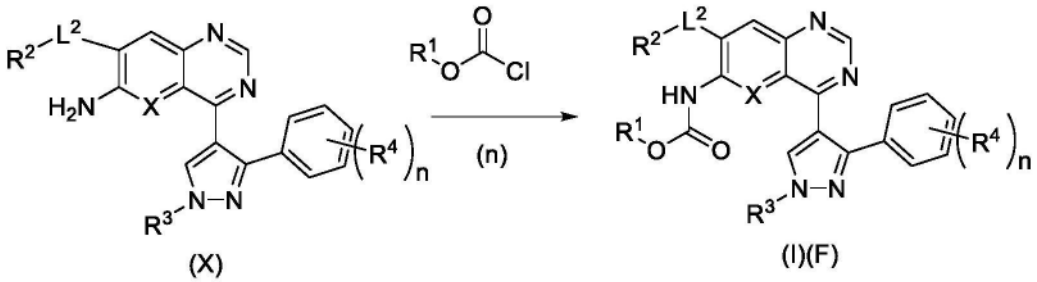
[0343] 

方案 1H

[0344] 式(I)(E)化合物可从式(II)化合物和R^1CONH_2根据如先前方案1F中所述的方法步骤(q)制备。

[0345] 或者,式(I)(E)化合物可从式(II)化合物和R^1CONH_2根据方法步骤(u)Ullmann型铜介导的偶联反应制备。优选条件包括在CuI、适宜配体(例如N1,N2-二甲基乙烷-1,2-二胺或L-脯氨酸)、适宜无机碱(例如K_2CO_3或K_3PO_4)存在下,在二噁烷或DMSO中,在90℃与120℃之间,式(II)化合物与R^1CONH_2反应。

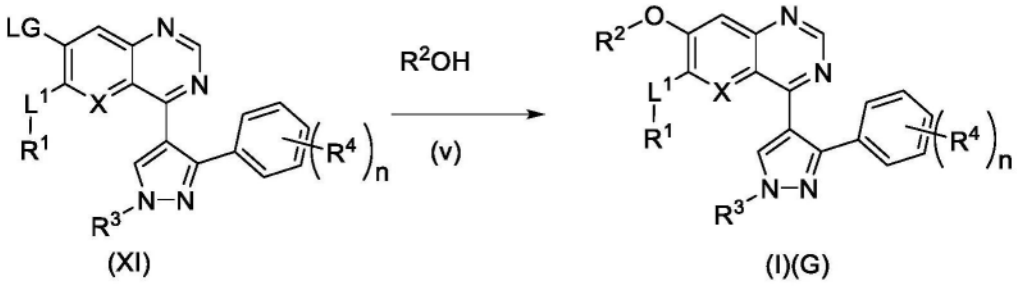
[0346] 根据第九方法,式(I)(F)化合物(其中L^1是NHC(O)O)可从式(X)化合物制备,如通过方案1I所图解说明。

[0347] 

方案 1I

[0348] 式(I)(F)化合物可从式(X)化合物和$R^1OC(O)Cl$根据如先前上文方案1E中所述的方法步骤(n)制备。

[0349] 根据第十方法,式(I)(G)化合物(其中L^2是O)可从式(XI)化合物制备,如通过方案2A所图解说明。

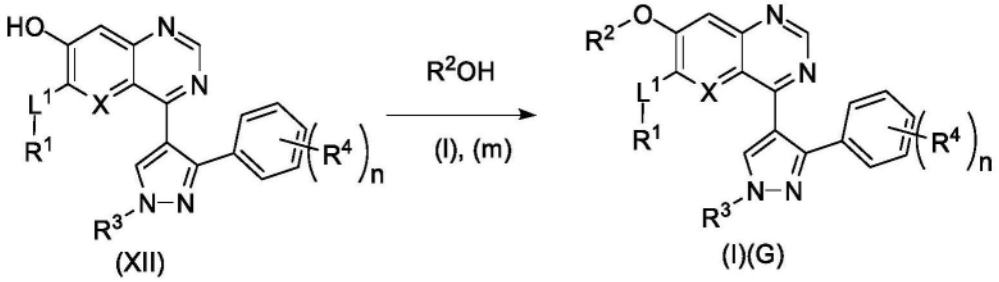
[0350] 

方案 2A

[0351] LG是如先前所定义。

[0352] 式(I)(G)化合物可从式(XI)化合物和R^2OH根据方法步骤(v)Buchwald-Hartwig交叉偶联反应制备。典型条件包括在适宜无机碱、适宜催化剂存在下,在适宜溶剂中,在升高温度下,式(XI)化合物与R^2OH反应。优选条件包括在BrettPhos Pd G3、Rockphos Pd、Xantphos Pd G3或t-BuXphos和$Pd_2(dba)_3$以及适宜碱(例如Cs_2CO_3)存在下,在适宜溶剂(例如甲苯、DMSO或二噁烷水溶液)中,在约95℃下,式(XI)化合物与R^2OH反应。

[0353] 根据第十一方法,式(I)(G)化合物(其中L^2是O)可从式(XII)化合物制备,如通过方案2B所图解说明。

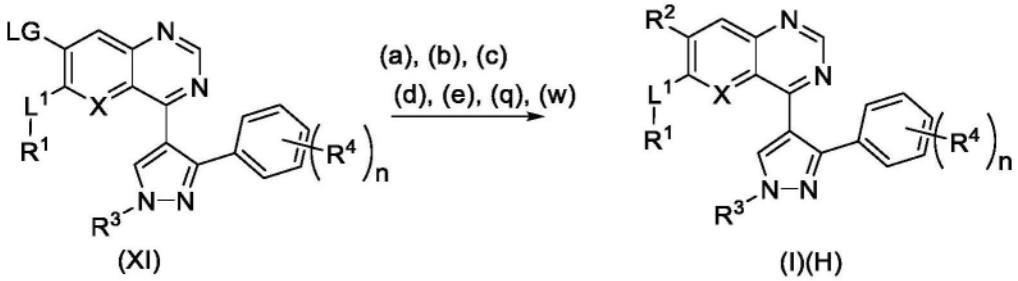
[0354] 

方案 2B

[0355] 式(I)(G)化合物可从式(XII)化合物和R^2OH根据如先前方案1C中所述的方法步骤(l)Mitsunobu反应制备。

[0356] 或者,式(I)(G)化合物可从式(XII)化合物和R^2OH通过如先前上文方案1C中所述的方法步骤(m)烷基化反应制备。

[0357] 根据第十二方法,式(I)(H)化合物(其中L^2是键)可从式(XI)化合物制备,如通过方案2C所图解说明。

[0358] 

方案 2C

[0359] 式(I)(H)化合物可从式(XI)化合物和R^2MgBr通过如先前上文方案1A中所述的方法步骤(a)制备。

[0360] 或者,式(I)(H)化合物可从式(XI)化合物和R^2SnBu_3通过如先前上文方案1A中所述的方法步骤(b)制备。

[0361] 或者,式(I)(H)化合物可从式(XI)化合物和R^2BPin通过如先前上文方案1A中所述的方法步骤(c)制备。

[0362] 或者,式(I)(H)化合物可从式(XI)化合物和$R^2C(O)R^a$通过如先前上文方案1A中所述的方法步骤(d)制备。

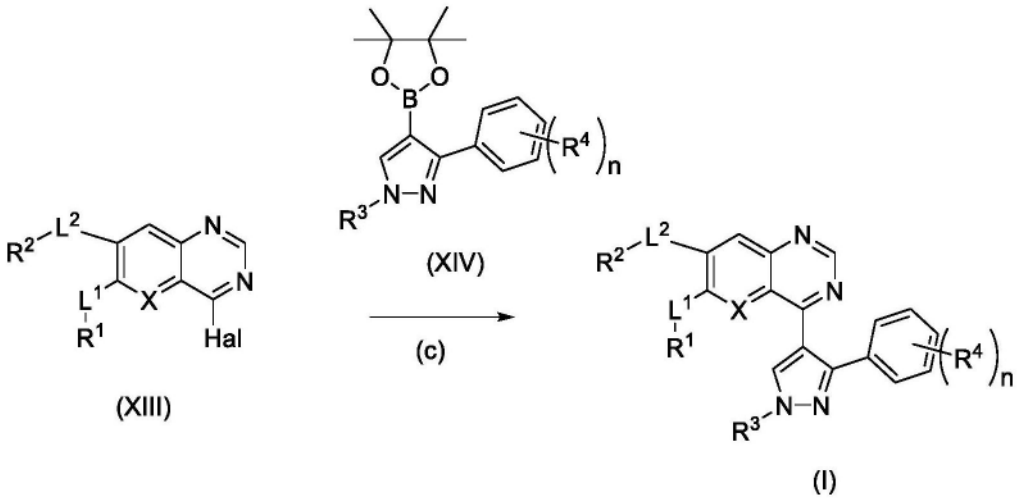
[0363] 或者,式(I)(H)化合物可从式(XI)化合物和R^2'H通过如先前上文方案1A中所述的方法步骤(e)和(f)制备。

[0364] 或者,其中R^2是C_2-C_4炔基,式(I)(H)化合物可从式(XI)化合物和R^2H根据方法步骤(w)钯催化的交叉偶联反应(Sonagashira型反应)制备。典型条件包括在适宜Cu(I)盐(例如CuI)、适宜钯催化剂(例如$Pd(PPh_3)_4$)存在下,在有机碱(例如TEA)存在下,在DMF中,在升高温度(例如100℃)下,式(XI)化合物与R^2H反应。

[0365] 或者,其中R^2是N连接的杂环,式(I)(H)化合物可从式(XI)化合物和R^2H、根据如先前上文方案1F中所述的方法步骤(q)Buchwald反应制备。

[0366] 根据第十三方法,式(I)化合物可从式(XIII)和式(XIV)的化合物制备,如通过方案3所图解说明。

[0367]

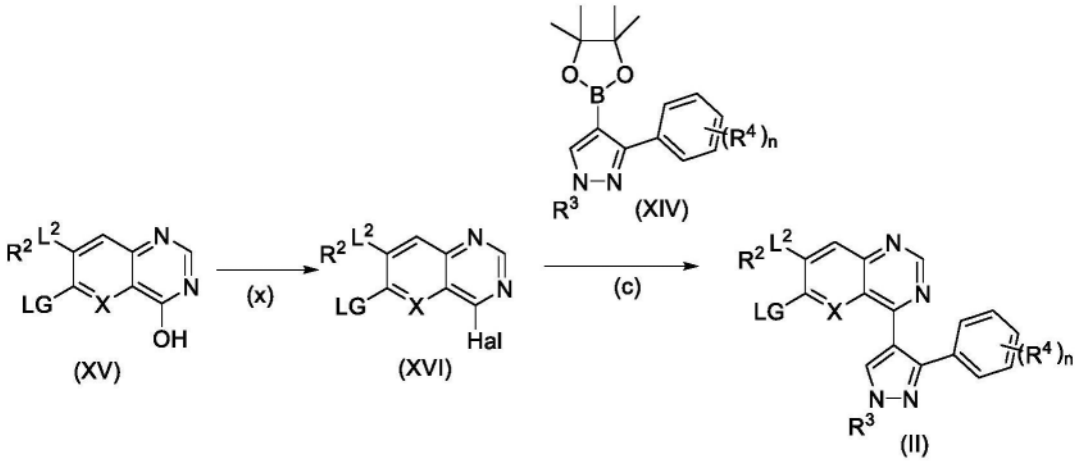


方案3

[0368] Hal是卤素,优选地Cl或Br。

[0369] 式(I)化合物可从式(XIII)和式(XIV)的化合物根据如先前上文方案1A中所述的方法步骤(c)Suzuki型交叉偶联反应制备。

[0370] 根据第十四方法,式(II)化合物可从式(XV)、式(XVI)和式(XIV)的化合物制备,如通过方案4所图解说明。

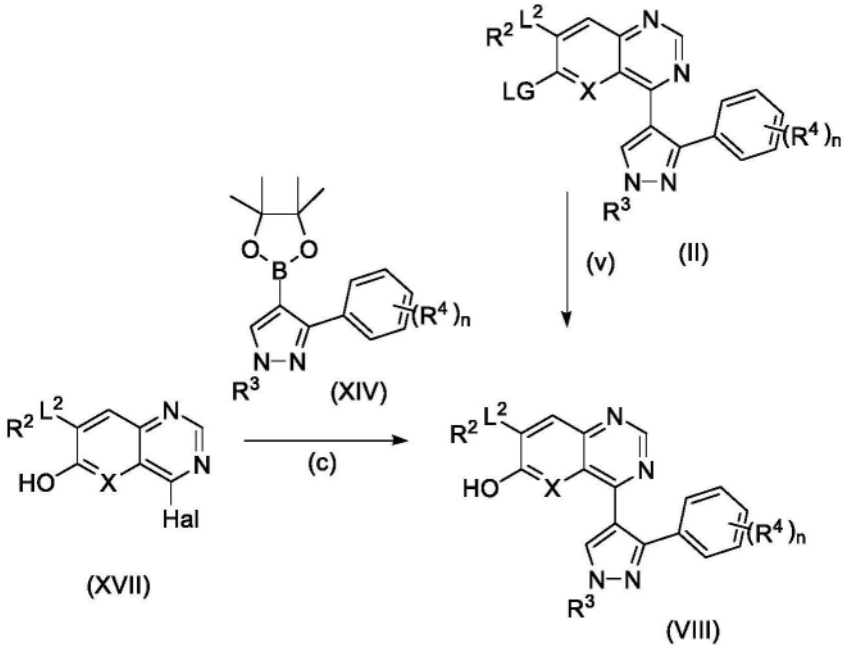
[0371] 

方案 4

[0372] 式(XVI)化合物可从式(XV)化合物通过方法步骤(x)卤化反应、使用适宜卤化剂制备。典型条件包括在PPh_3存在下,任选地在有机碱(例如DIPEA或N,N-二乙基苯胺)存在下,任选地在适宜溶剂(例如DCE或MeCN)中,在升高温度(例如70℃至100℃)下,式(XV)化合物与适宜卤化剂(例如$POCl_3$或CCl_4或$POBr_3$)反应。

[0373] 式(II)化合物可从式(XVI)和式(XIV)的化合物通过如先前上文方案1A中所述的方法步骤(c)Suzuki型交叉偶联反应制备。

[0374] 根据第十五方法,式(VIII)化合物可从式(II)、式(XIV)和式(XVII)的化合物制备,如通过方案5所图解说明。

[0375] 

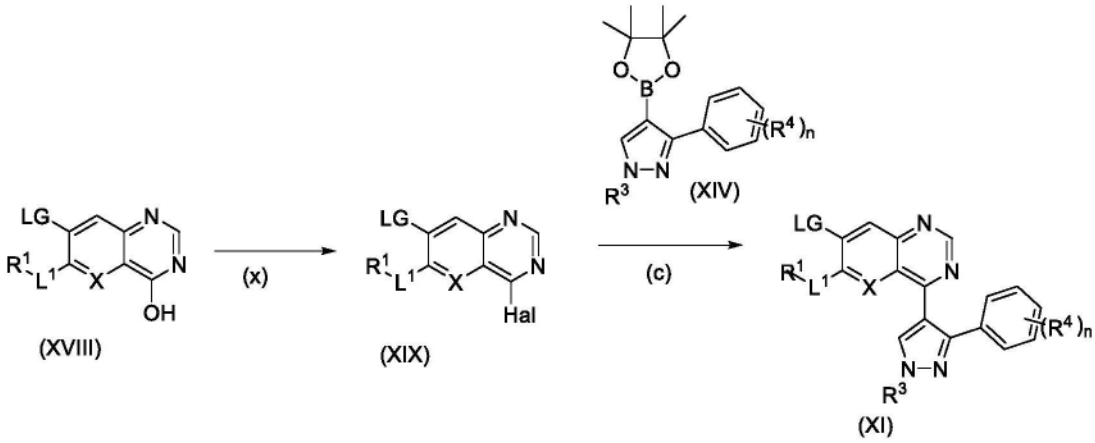
方案 5

[0376] 式(VIII)化合物可从式(II)化合物通过如先前上文方案2A中所述的方法步骤(v)Buchwald型交叉偶联反应制备。

[0377] 式(VIII)化合物可从式(XVII)和式(XIV)的化合物通过如先前上文方案1A中所述

的方法步骤(c)Suzuki型交叉偶联反应制备。

[0378] 根据第十六方法,式(XI)化合物可从式(XVIII)和式(XIX)的化合物制备,如通过方案6所图解说明。

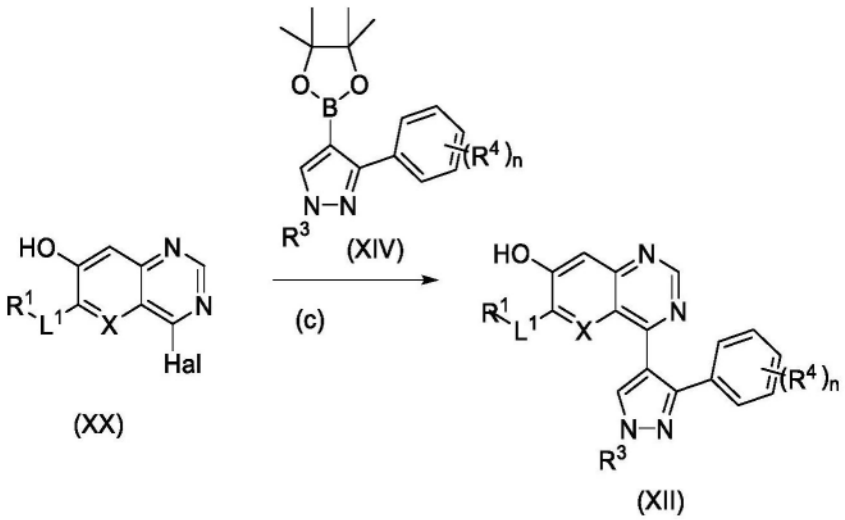
[0379] 

方案 6

[0380] 式(XIX)化合物可从式(XVIII)化合物通过如先前方案4中所述的方法步骤(x)卤化反应制备。

[0381] 式(XI)化合物可从式(XIX)和式(XIV)的化合物根据如先前方案1A中所述的方法步骤(c)制备。

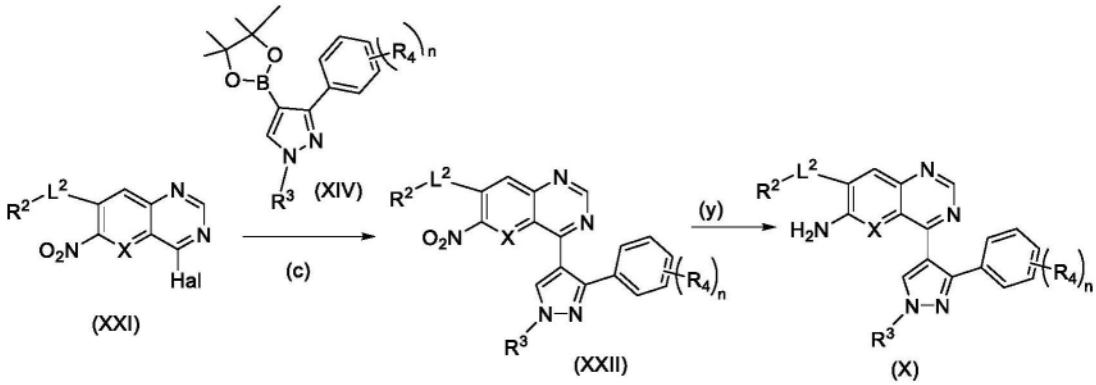
[0382] 根据第十八方法,式(XII)化合物可从式(XX)和式(XIV)的化合物制备,如通过方案7所图解说明。

[0383] 

方案 7

[0384] 式(XII)化合物可从式(XX)和式(XIV)的化合物根据如先前方案1A中所述的方法步骤(c)制备。

[0385] 根据第十九方法,式(X)化合物可从式(XIV)、式(XXI)和式(XXII)的化合物制备,如通过方案8所图解说明。

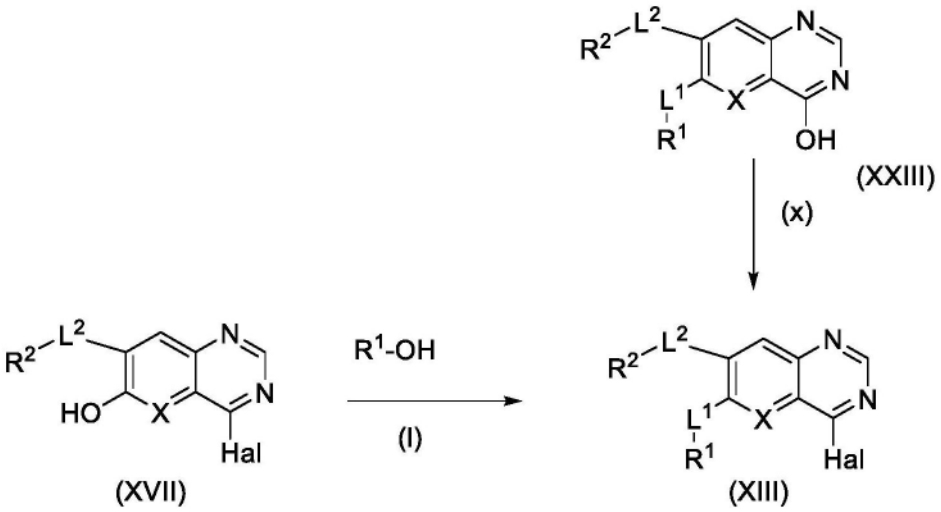
[0386] 

方案 8

[0387] 式(XXII)化合物可从式(XXI)和式(XIV)的化合物通过如先前方案1A中所述的方法步骤(c)Suzuki交叉偶联反应制备。

[0388] 式(X)化合物可从式(XXII)化合物通过方法步骤(y)硝基还原制备。典型条件包括在弱酸存在下,在适宜醇溶剂(例如EtOH水溶液)中,在升高温度(例如80℃)下,式(XXII)化合物与铁反应。

[0389] 根据第二十方法,式(XIII)化合物可从式(XVII)和式(XXIII)的化合物制备,如通过方案9所图解说明。

[0390] 

方案 9

[0391] 式(XIII)化合物可从式(XVII)化合物和R^1OH根据如先前方案1C中所述的方法步骤(l)Mitsunobu反应制备。

[0392] 或者,式(XIII)化合物可从式(XXIII)化合物根据如先前方案4中所述的方法步骤(x)卤化反应制备。

[0393] 式(XIV)、式(XV)、式(XVII)、式(XVIII)、式(XX)、式(XXI)和式(XXIII)的化合物可购得,或者可通过与文献中已知的方法类似的方法或下文实验部分中所述的方法制备。

[0394] 式(I)、式(II)、式(VIII)、式(X)、式(XI)、式(XII)、式(XIII)、式(XIV)、式(XV)、式(XVI)、式(XVII)、式(XVIII)、式(XIX)、式(XX)、式(XXI)和式(XXII)的化合物可通过本领域

技术人员已知的标准化学转化而转化成替代性式(I)、式(II)、式(VIII)、式(X)、式(XI)、式(XII)、式(XIII)、式(XIV)、式(XV)、式(XVI)、式(XVII)、式(XVIII)、式(XIX)、式(XX)、式(XXI)和式(XXII)的化合物。这些转化的实例包括(但不限于):N原子的还原性胺化、杂原子(例如N或O)的烷基化或乙酰化、含N-H的化合物的Chan-Lam偶联反应或酯还原成醇。

[0395] 本领域技术人员应了解,可能需要使用适宜保护基策略来制备式(I)化合物。典型保护基可包括用于保护胺的氨基甲酸酯和优选地Boc,用于保护伯醇的TBS或苄基,用于保护酚OH的苄基、甲基或TBDMS,用于保护吡唑N原子的THP或基团。

[0396] 应进一步了解,可能需要或期望以与方案中所述不同的顺序实施转化,或修改一种或多种转化,以提供本发明的期望化合物。

[0397] 以下实施例旨在具有说明性并且不旨在以任何方式限制本公开的范围。

[0398] 范例

[0399] 示例性化合物的制备

[0400] 定义

[0401]	℃	摄氏度
[0402]	CC	硅胶柱色谱法
[0403]	CAN、MeCN	乙腈
[0404]	AcOH	乙酸
[0405]	DCM	二氯甲烷
[0406]	DIEA	二异丙基乙胺
[0407]	DMF	二甲基甲酰胺
[0408]	DMF-DMA	N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛
[0409]	DMSO	二甲基亚砜
[0410]	EA	乙酸乙酯
[0411]	EDCI	N-(3-二甲基氨基丙基)-N′-乙基碳化二亚胺
[0412]	EtOAc	乙酸乙酯
[0413]	H、h、hr	小时
[0414]	HOBt	1-羟基苯并三唑
[0415]	HPLC	高效液相色谱法
[0416]	IC_{50}	50%抑制浓度
[0417]	i-PrOH	异丙醇
[0418]	IPA	异丙醇
[0419]	min	分钟
[0420]	MTBE	甲基叔丁基醚
[0421]	MeOH	甲醇
[0422]	$Pd_2(dba)_3$	三(二亚苄基丙酮)二钯(0)
[0423]	$Pd(dppf)Cl_2$.DCM	[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)与二氯甲烷的络合物
[0424]	PE	石油醚
[0425]	rt	室温

[0426] TEA 三乙胺

[0427] TFA 三氟乙酸

[0428] THF 四氢呋喃

[0429] RT 保留时间

[0430] 制备型HPLC 制备型高效液相色谱法

[0431] 制备型TLC 制备型薄层色谱法

[0432] TLC 薄层色谱法

[0433] MsCl 甲磺酰氯

[0434] Bpin 硼酸频哪醇酯

[0435] BINAP (2,2′-双(二苯基膦基)-1,1′-联萘)

[0436] $Pd(dppf)Cl_2$ [1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯

[0437] XPhos 2-二环已基膦基-2′,4′,6′-三异丙基联苯

[0438] 用于制备本发明化合物的方法可在可容易地由有机合成领域的技术人员选择的适宜溶剂中实施。在实施反应时的温度(例如可在溶剂冰点至溶剂沸点范围内的温度)下,适宜溶剂基本上可不与起始材料(反应物)、中间体或产物反应。给定反应可在一种溶剂或多于一种溶剂的混合物中实施。取决于具体反应步骤,可由本领域技术人员选择适于具体反应步骤的溶剂。

[0439] 本发明化合物的制备可涉及各个化学基团的保护和脱保护。本领域技术人员可容易地确定对保护和脱保护的需要和适当保护基的选择。保护基的化学可见于例如Wuts和Greene,Protective Groups in Organic Synthesis,第5版,John Wiley&Sons:New Jersey,(2014),其全文都通过引用并入本文。

[0440] 可根据本领域中已知的任何适宜方法来监测反应。例如,可通过谱法(例如核磁共振(NMR)谱(例如,^{1}H或^{13}C)、红外(IR)光谱、分光光度法(例如UV-可见光)、质谱法(MS))或通过色谱方法(例如高效液相色谱法(HPLC)或薄层色谱法(TLC))来监测产物形成。用于化合物表征的分析仪器和方法:

[0441] LC-MS:液相色谱-质谱(LC-MS)数据(分析样品的纯度和属性)是使用以下获得:

[0442] Agilent 1260型LC系统,其使用利用ES-API电离的Agilent 6120型质谱仪,配备有Agilent Poroshel 120(EC-C18,2.7um粒度,3.0x 50mm尺寸)反相柱,温度为22.4摄氏度。流动相由溶剂含0.1%甲酸的水和含0.1%甲酸的乙腈的混合物组成。使用在4分钟过程内从95%水性/5%有机至5%水性/95%有机流动相的恒定梯度。流量恒定在1mL/min;或

[0443] Shimadzu LCMS系统,其使用利用ESI电离的Shimadzu LCMS质谱仪,配备有Agilent(Poroshel HPH-C18 2.7um粒度,3.0x 50mm尺寸)反相柱,温度为22.4摄氏度。流动相由溶剂含5mM NH_4HCO_3(或0.05% TFA)的水和乙腈的混合物组成。使用在2分钟过程内从90%水性/10%有机至5%水性/95%有机流动相的恒定梯度。流量恒定在1.5mL/min。

[0444] 制备型LC-MS:制备型HPLC是在配备有Luna 5u C18(2)100A,AXIA填充,250x 21.2mm反相柱的Shimadzu DiscoveryVP®制备型系统上在22.4摄氏度下实施。流动相由溶剂含0.1%甲酸的水和含0.1%甲酸的乙腈的混合物组成。使用在25分钟过程内从95%水性/5%有机至5%水性/95%有机流动相的恒定梯度。流量恒定在20mL/min。

[0445] 制造商:Yantai Xinnuo Chemicals Co,粒度:10-40um,PH=6.2-7,厚度:1mm,粘

合剂:CMC,规格:200*200mm

[0446] 硅胶色谱法:硅胶色谱法是在Teledyne Isco CombiFlash® Rf装置或Biotage® Isolera Four装置或Biotage® Isolera Prime装置上实施。

[0447] 质子NMR:^{1}H NMR谱是使用以下获得:

[0448] Varian 400MHz Unity Inova 400MHz NMR仪器(获取时间=3.5秒,延迟1秒;16至64次扫描)。在表征时,所有质子在DMSO-d6溶剂中报告为相对于残余DMSO(2.50ppm)的百万分率(ppm);或

[0449] Avance 400MHz Unity Inova 400MHz NM仪器(获取时间=3.99秒,延迟1秒;4至64次扫描)或Avance 300MHz Unity Inova 300MHz NMR仪器(获取时间=5.45秒,延迟1秒;4至64次扫描)。

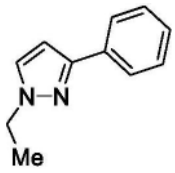
[0450] 制备型LC-MS:制备型HPLC是在配备有柱:XBridge Shield RP18 OBD柱,30*150mm,5um的Waters制备型系统上实施;流动相由水性溶剂(水(10mmol/L NH_4HCO_3+0.05% $NH_3.H_20$))和有机溶剂(乙腈)的溶剂混合物组成。使用从95%水性/5%有机至5%水性/95%有机流动相的恒定梯度。流量是恒定的并且通常是60mL/min。

[0451] 在微波中进行的反应在Biotage Initiator微波装置中进行。

[0452] 本领域普通技术人员应认识到,可对梯度、柱长度和流量进行修改,并且一些条件可能比其他条件更适合用于化合物表征,其取决于所分析的化学物质。

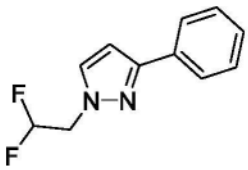
[0453] 中间体的制备

[0454] 制备1:1-乙基-3-苯基-1H-吡唑

[0455] 

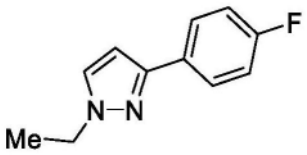
[0456] 将Cs_2CO_3(441g,1.35mol)添加至3-苯基-1H-吡唑(65g,451mmol)于DMF(250mL)中的溶液中,并且将混合物升温至45℃-60℃。滴加碘乙烷(141g,902mL)并且将反应物在45℃-60℃下搅拌过夜。用水(2.5L)稀释冷却的混合物并用EtOAc(700mL x 3)萃取。用盐水(1L x3)洗涤合并的有机萃取物,经Na_2SO_4干燥,过滤并且在减压下蒸发滤液,得到标题化合物(80.8g)。LCMS m/z=173.1$[M+H]^+$。

[0457] 制备2:1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑

[0458] 

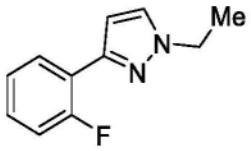
[0459] 在45℃下,向3-苯基-1H-吡唑(84.0g,582mmol)和Cs_2CO_3(569g,1.75mol)于DMF(900mL)中的溶液中滴加1,1-二氟-2-碘乙烷(223g,1.17mol),并且将混合物在45℃下搅拌12h。用H_20(1.50L)稀释反应混合物并用EtOAc(1.50L x 3)萃取。用盐水(2.00L x 2)洗涤合并的有机层,经(Na_2SO4)干燥,过滤并在减压下浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,PE:EtOAc=20:1至3:1)纯化残余物,得到浅黄色油状标题化合物(137g,粗制物)。LCMS m/z=209.2$[M+H]^+$。

[0460] 制备3:1-乙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑

[0461] 

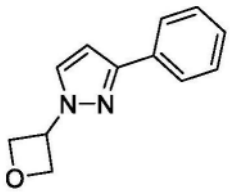
[0462] 将NaH(295mg,12.3mmol)添加至DMF(20mL)中的3-(4-氟苯基)-1H-吡唑(2g,12.3mmol)中并且将溶液搅拌30min。添加碘乙烷(1.91g,12.3mmol)并且将所得溶液在室温下搅拌1h。用水(5mL)淬灭反应并且用DCM(3x10 mL)萃取所得溶液。在减压下蒸发合并的有机萃取物,得到浅黄色固体状标题化合物(1.5g,64.3%产率)。LCMS m/z=191[M+H]$^+$。

[0463] 制备4:1-乙基-3-(2-氟苯基)-1H-吡唑

[0464] 

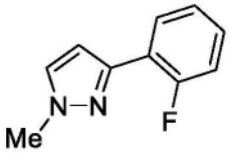
[0465] 在0℃下,将NaH(590mg,24.6mmol)缓慢添加至DMF(10mL)中的3-(2-氟苯基)-1H-吡唑(2g,12.3mmol)中,并且将混合物搅拌30min,然后在0℃下将碘乙烷(3.83g,24.6mmol)添加至混合物中并且将混合物在60℃下搅拌16h。用水(500mL)稀释溶液并用EtOAc(3x200mL)萃取。干燥(Na_2SO_4)合并的有机物并在真空中蒸发至干燥。通过柱色谱法(10:1PE/EtOAc)纯化残余物,得到黄色油状标题化合物(2g,85%)。LCMS:m/z=191[M+H]$^+$。

[0466] 制备5:1-(氧杂环丁-3-基)-3-苯基-1H-吡唑

[0467] 

[0468] 将3-碘氧杂环丁烷(794μL,9.02mmol)添加至3-苯基-1H-吡唑(1.0g,6.94mmol)和NaOtBu(727mg,7.56mmol)于DMF(23.1mL)中的混合物中,并且将反应物在室温下搅拌24h。再添加NaOtBu(242mg)和3-碘氧杂环丁烷(0.26mL)并且将反应物再搅拌24h。用水稀释反应物,分离各层并且用EtOAc(2x 10mL)萃取水相。用水(3x 5mL)洗涤合并的有机层,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并且在减压下去除溶剂。通过ISCO CombiFlash(已烷中的0-30%EtOAc)纯化粗产物,得到浅黄色油状标题化合物(870mg,62.6%产率)。1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.84(d,2H),7.61(d,1H),7.41(td,2H),7.35-7.28(m,1H),6.63(d,1H),5.57-5.44(m,1H),5.14(t,2H),5.10-5.03(m,2H)。

[0469] 制备6:3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑

[0470] 

[0471] 在N_2下,向含有DME(10.30mL)中的1-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(1.5g,7.21mmol)和$PdCl_2$(dppf):DCM(589mg,0.721mmol)的小瓶中添加水(10.30mL)中的Na_2CO_3(2.29g,21.63mmol),然后添加1-溴-2-氟苯(1.183mL,10.81mmol)并且将反应物在90℃下搅拌1h。用水和EtOAc稀释反应混合物,分离有机层,用

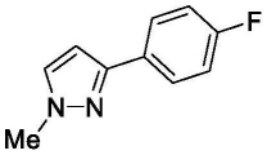
饱和盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,并在真空中浓缩。通过ISCO Combiflash(已烷中的0-60% EtOAc)纯化粗产物,得到橙色油状标题化合物(637mg,50%产率)。

[0472] 制备7:3-(2,6-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑

[0473] 

[0474] 黄色油状标题化合物(1.05g,56%产率)是遵循制备6中所述的程序,从2-溴-1,3-二氟苯和1-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑获得。

[0475] 制备8:3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑

[0476] 

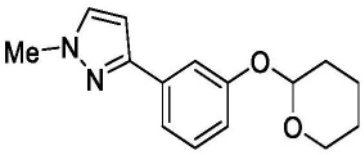
[0477] 将Pd(dppf)Cl_2(465mg,0.571mmol)、K_2CO_3(1.18g,8.56mmol)、1-溴-4-氟苯(1g,5.71mmol)和1-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(1.78g,8.56mmol)于H_2O(6mL)和二噁烷(24mL)中的混合物在80℃下在N_2下搅拌2h。用DCM(100mL)稀释反应混合物并用H_2O(2x 50mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并蒸发至干燥。通过柱色谱法(20:1DCM/MeOH)纯化残余物,得到灰白色固体状标题化合物(800mg,80%)。LCMS:m/z=177$[M+H]^+$。

[0478] 制备9:3-(2,4-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑

[0479] 

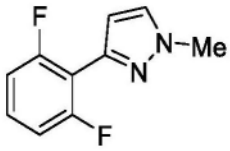
[0480] 黄色油状标题化合物(990mg)是遵循制备8中所述的程序,从1-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑和1-溴-2,4-二氟苯获得。LCMS m/z=195$[M+H]^+$。

[0481] 制备10:1-甲基-3-(3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)苯基)-1H-吡唑

[0482] 

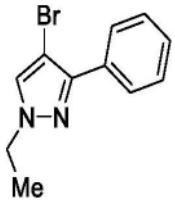
[0483] 将Pd(dppf)Cl_2(1.39g,1.91mmol)、K_2CO_3(3.96g,28.7mmol)、1-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(4g,19.2mmol)和2-(3-溴苯氧基)四氢-2H-吡喃(7.37g,28.7mmol)于二噁烷/H_2O(120mL/30mL)中的混合物在80℃下在N_2下搅拌2h。用EtOAc(3x 150mL)萃取反应混合物并且干燥(Na_2SO_4)合并的有机物并在真空中蒸发至干燥。通过硅胶色谱法(2:1PE/EtOAc)纯化残余物,得到白色固体状标题化合物(3.5g,70%)。LCMS:m/z=259$[M+H]^+$。

[0484] 制备11:3-(2,6-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑

[0485] 

[0486] 将3-溴-1-甲基-1H-吡唑(5g,31.0mmol)、(2,6-二氟苯基)硼酸(7.34g,46.5mmol)、Pd(dtbpf)Cl_2(2.01g,3.10mmol)和K_3PO_4(13.1g,62.0mmol)于二噁烷(60mL)和水(10mL)中的混合物在100℃下搅拌16h。用EtOAc萃取反应混合物并且将合并的有机物蒸发至干燥。通过柱色谱法(20% EtOAc/PE)纯化残余物,得到白色固体状标题化合物(3g,50%)。LCMS m/z=195$[M+H]^+$。

[0487] 制备12:4-溴-1-乙基-3-苯基-1H-吡唑

[0488] 

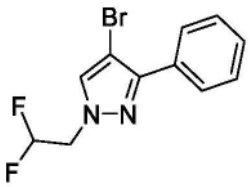
[0489] 将NBS(87.2g,490mmol)添加至1-乙基-3-苯基-1H-吡唑(制备1,80.8g,466mmol)于MeCN(850mL)中的溶液中,并且将反应物在室温下搅拌1h。在真空中浓缩混合物,将残余物溶解于EtOAc(100mL)中并用$NaHCO_3$水溶液(700mL)洗涤。用EtOAc(200mL x 3)萃取水溶液,用盐水(250mL x 5)洗涤合并的有机相,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。通过硅胶柱色谱法(PE/EtOAc 20/1至10/1)纯化残余物,得到115g棕色油状物。通过以下SFC柱进一步纯化此油状物:DAICEL CHIRALCEL OJ(250mm*50mm,10μm),流动相:IPA(0.05% DEA),得到黄色油状标题化合物(40g,35%产率)。1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:7.90(q,2H),7.49(s,1H),7.46-7.44(m,2H),7.42-7.37(m,1H),4.22-4.17(m,2H),1.55-1.51(t,3H)。

[0490] 制备13:4-溴-1-乙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑

[0491] 

[0492] 将1-乙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑(制备3,2g,10.5mmol)、NBS(1.86g,10.5mmol)于MeCN(5.00mL)中的混合物在室温下搅拌2h。在真空中浓缩混合物并且通过硅胶柱色谱法使用DCM/MeOH(20/1)来纯化残余物,得到浅黄色固体状标题化合物(1.5g,53%)。LCMS m/z=269$[M+H]^+$。

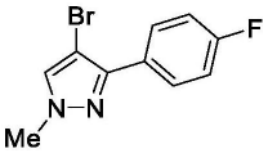
[0493] 制备14:4-溴-1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑

[0494] 

[0495] 向1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑(制备2,137g,658mmol)于MeCN(1.50L)中的溶液中添加NBS(117g,658mmol),并且将反应物在80℃下搅拌1h。在减压下浓缩反应混合物并且通过柱色谱法(SiO_2,PE:EtOAc=20:1至3:1)纯化残余物,得到棕色油状标题化合物

(165g,87.3%产率)。LCMS m/z＝287.0[M+H]$^+$。

[0496] 制备15:4-溴-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑

[0497] 

[0498] 在室温下,将NBS(968mg,5.44mmol)添加至DMF(15mL)中的3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑(制备8,800mg,4.54mmol)中,并且将所得混合物在室温下搅拌2h。用EtOAc(100mL)稀释混合物并用盐水(2x 50mL)洗涤。干燥(Na_2SO_4)合并的有机物并在真空中蒸发至干燥。通过柱色谱法(25:1DCM/MeOH)纯化残余物,得到黄色固体状标题化合物(720mg,90%)。LCMS:m/z＝255[M+H]$^+$。

[0499] 制备16:5-溴-2-甲基-4-苯基噻唑

[0500] 

[0501] 白色固体状标题化合物(1.3g,90%)是使用与针对制备15所述类似的方法,从2-甲基-4-苯基噻唑制备。LCMS:m/z＝254[M+H]$^+$。

[0502] 制备17:4-溴-3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑

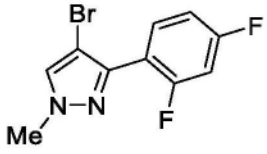
[0503] 

[0504] 在10min内,向3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑(制备6,637mg,3.62mmol)于DMF(9mL)中的溶液中逐份添加NBS(643mg,3.62mmol),并且将反应物在室温下搅拌3h。用水淬灭反应,用EtOAc萃取,用盐水洗涤合并的有机萃取物,然后经无水Na_2SO_4干燥,过滤并且在减压下去除溶剂。通过Combiflash ISCO(已烷中的0-50% EtOAc)纯化粗产物,得到浅棕色油状标题化合物(428mg,46%产率)。LCMS m/z＝255[M+H]$^+$。

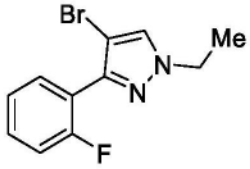
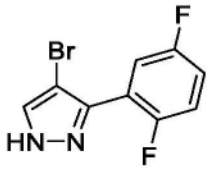
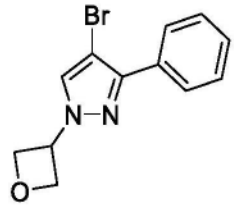
[0505] 制备18至22

[0506] 下表中的化合物是遵循与制备17中所述相似的程序从适当吡唑制备。

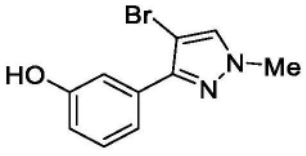
[0507]

制备编号	名称、结构、起始材料(SM)、数据
18	4-溴-3-(2,4-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑  SM：3-(2,4-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑(**制备 9**) 黄色固体，900 mg，65%。LCMS m/z = 273 [M+H]$^+$。

[0508]

19	4-溴-3-(2,6-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑  SM：3-(2,6-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑(**制备 11**) 白色固体，1.35 g，92%产率。1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96 - 7.88 (m, 2H), 7.70 (t, 1H), 7.49 - 7.35 (m, 3H), 5.52 - 5.39 (m, 1H), 5.08 (dt, 4H)。
20	4-溴-1-乙基-3-(2-氟苯基)-1H-吡唑  SM：1-乙基-3-(2-氟苯基)-1H-吡唑(**制备 4**) 黄色油状物(1.6 g, 94%)。LCMS：m/z = 269 $[M+H]^+$。
21	4-溴-3-(2,5-二氟苯基)-1*H*-吡唑  SM：3-(2,5-二氟苯基)-1*H*-吡唑 浅黄色油状物(650 mg, 70%)。LCMS m/z = 259, 261 $[M+H]^+$。
22	4-溴-1-(氧杂环丁-3-基)-3-苯基-1H-吡唑  SM：1-(氧杂环丁-3-基)-3-苯基-1H-吡唑(**制备 5**) 白色固体，1.03 g，85%产率。1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96 - 7.88 (m, 2H), 7.70 (t, 1H), 7.49 - 7.35 (m, 3H), 5.52 - 5.39 (m, 1H), 5.08 (dt, 4H)。

[0509] 制备23:3-(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯酚

[0510] 

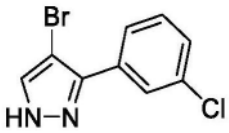
[0511] 在0℃下,将NBS(2.63g,14.8mmol)添加至THF(60mL)中的1-甲基-3-(3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)苯基)-1H-吡唑(制备10,3.5g,13.5mmol)中,并且将混合物在室温下搅拌2h。用EtOAc(3x 100mL)萃取所得溶液,干燥(Na_2SO_4)合并的有机物并蒸发至干燥。通过硅胶色谱法(33% EtOAc/PE)纯化残余物,得到白色固体状标题化合物(2.6g,76%)。LCMS:m/z＝253$[M+H]^+$。

[0512] 制备24:4-溴-3-(2-氟苯基)-1H-吡唑

[0513] 

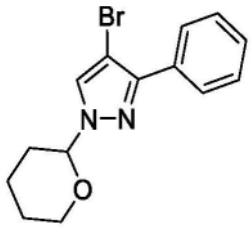
[0514] 将三溴化吡啶鎓(1.67g,5.24mmol)添加至MeOH(9mL)中的3-(2-氟苯基)-1H-吡唑(850mg,5.24mmol)中,并且将反应混合物在室温下搅拌2h。在真空中浓缩所得溶液。通过制备型TLC(30:1DCM/MeOH)纯化残余物,得到浅黄色液体状标题化合物(1.2g,93%)。LCMS m/z=241[M+H]$^+$。

[0515] 制备25:4-溴-3-(3-氯苯基)-1H-吡唑

[0516] 

[0517] 灰白色固体状标题化合物(1.36g,95%)是遵循与制备24中所述相似的程序,从3-(3-氯苯基)-1H-吡唑获得。LCMS m/z=257,259[M+H]$^+$。

[0518] 制备26:4-溴-3-苯基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑

[0519] 

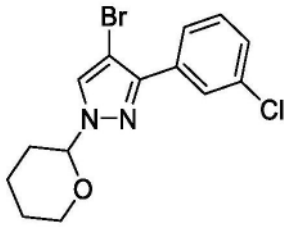
[0520] 向4-溴-3-苯基-1H-吡唑(500mg,2.24mmol)于DCM(30mL)中的混合物中添加二氢吡喃(942mg,11.2mmol)和对甲苯磺酸酯(385mg,2.24mmol)。将反应混合物在50℃下搅拌2h。在真空中去除溶剂。通过柱色谱法(SiO_2,25% EtOAc/PE)纯化残余物,得到灰白色固体状标题化合物(480mg,70%)。LCMS m/z=307,309[M+H]$^+$。

[0521] 制备27:4-溴-3-(2-氟苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑

[0522] 

[0523] 无色液体状标题化合物(750mg,47%产率)是遵循与针对制备26所述相似的程序,从4-溴-3-(2-氟苯基)-1H-吡唑获得。LCMS m/z=325[M+H]$^+$。

[0524] 制备28:4-溴-3-(3-氯苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑

[0525] 

[0526] 灰白色固体状标题化合物(900mg,68%产率)是遵循与制备26中所述相似的程序,从4-溴-3-(3-氯苯基)-1H-吡唑(制备25)和二氢吡喃获得。LCMS m/z=341,343[M+H]$^+$。

[0527] 制备29:4-溴-3-(2,5-二氟苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑

[0528] 

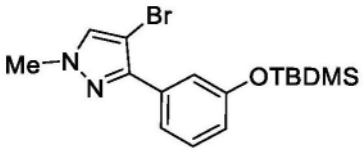
[0529] 无色液体状标题化合物(570mg,67%产率)是使用与制备26中所述相似的程序,从4-溴-3-(2,5-二氟苯基)-1H-吡唑(制备21)获得。LCMS m/z=343,345[M+H]$^+$。

[0530] 制备30:4-溴-3-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑

[0531] 

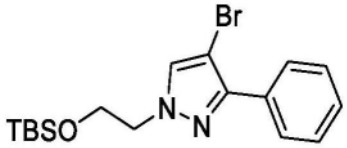
[0532] 将4-溴-3-苯基-1H-吡唑(1.0g,4.48mmol)、三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙酯(0.775mL,5.60mmol)、DMF(9mL)和Cs_2CO_3(2.92g,8.97mmol)的混合物在室温下搅拌过夜。用水稀释反应物并用EtOAc(2x)萃取。用水(4x)和盐水洗涤合并的有机层,经$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法(DCM)纯化残余物,得到标题化合物(894mg,65.4%产率)。1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.23(s,1H),7.83-7.78(m,2H),7.53-7.46(m,2H),7.46-7.41(m,1H),5.21(q,2H)。

[0533] 制备31:4-溴-3-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)苯基)-1-甲基-1H-吡唑

[0534] 

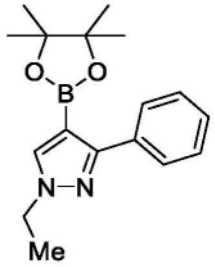
[0535] 在0℃下,将咪唑(2.07g,30.5mmol)添加至DMF(50mL)中的3-(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯酚(2.6g,10.2mmol)和TBSCl(4.60g,30.5mmol)中,并且将反应混合物在室温下搅拌2h。用EtOAc(3x 100mL)萃取所得溶液,干燥(Na_2SO_4)合并的有机物并在真空中蒸发至干燥。通过硅胶色谱法(50% DCM/PE)纯化残余物,得到白色固体状标题化合物(3g,80%)。LCMS:m/z=367[M+H]$^+$。

[0536] 制备32:4-溴-1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-3-苯基-1H-吡唑

[0537] 

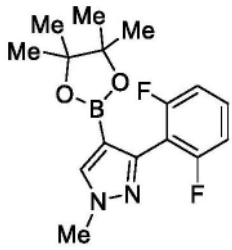
[0538] 向4-溴-3-苯基-1H-吡唑(2g,8.96mmol)、(2-溴乙氧基)(叔丁基)二甲基硅烷(3.20g,13.4mmol)和DMF(25mL)的溶液中添加NaH(321mg,13.4mmol),并且将所得混合物在50℃下搅拌2h。用水淬灭反应并在真空中蒸发至干燥。通过柱色谱法(5% EtOAc/PE)纯化残余物,得到黄色液体状标题化合物(3.2g,85%)。LCMS:m/z=383[M+H]$^+$。

[0539] 制备33:1-乙基-3-苯基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑

[0540] 

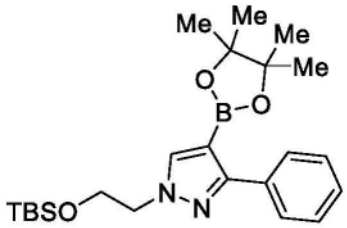
[0541] 将4-溴-1-乙基-3-苯基-1H-吡唑(制备12,40g,159mmol)和2-异丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(59.3g,319mmol)于THF(400mL)中的溶液冷却至-78℃,并且滴加n-BuLi(127mL,2.5M)。将反应物在-60℃下搅拌1h,然后升温至室温并再搅拌30min。在0℃下,将混合物倒入饱和NH_4Cl(水)溶液(500mL)中,并且用EtOAc(500mL x 3)萃取溶液。用盐水(500mL)洗涤合并的有机萃取物,经Na_2SO_4干燥,过滤并且在减压下蒸发滤液。通过硅胶柱(PE/EtOAc 1/0至4/1)纯化残余物,得到黄色固体状标题化合物(22.3g.,47%产率)。LCMS m/z=299$[M+H]^+$。

[0542] 制备34:3-(2,6-二氟苯基)-1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑

[0543] 

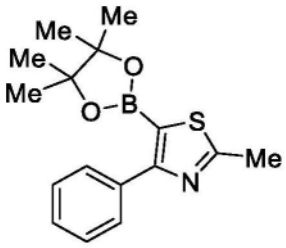
[0544] 白色固体状标题化合物(364mg,49%)是遵循与制备33中所述相似的程序,从4-溴-3-(2,6-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑(制备19)和2-异丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷获得。1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.75(t,1H),7.32-7.24(m,1H),6.92(td,2H),3.98(t,3H),1.21(t,12H)。

[0545] 制备35:1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-3-苯基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑

[0546] 

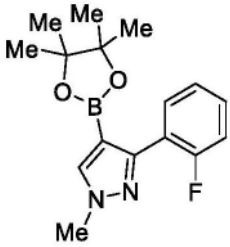
[0547] 在-70℃下搅拌下向4-溴-1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-3-苯基-1H-吡唑(制备32,3g,7.76mmol)和2-异丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(2.15g,11.6mmol)于THF(20mL)中的溶液中添加BuLi,并且在-10℃下继续搅拌1h。用水淬灭反应并在真空中蒸发至干燥。通过柱色谱法纯化残余物,得到黄色固体状标题化合物(500mg,13%)。LCMS:m/z=429$[M+H]^+$。

[0548] 制备36:2-甲基-4-苯基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)噻唑

[0549] 

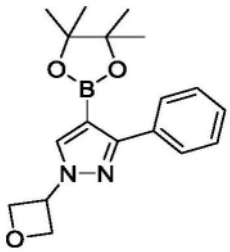
[0550] 在-78℃下,将nBuLi(1.5mL)添加至THF(50mL)中的5-溴-2-甲基-4-苯基噻唑(制备16,1.2g,4.72mmol)中,并且将所得混合物在N_2下搅拌1h。在-78℃下,向此中添加4,4,5,5-四甲基-2-(丙-2-基氧基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(878mg,4.72mmol),并且将反应混合物升温至室温并在25℃下搅拌2h。用EtOAc(3x 100mL)萃取所得溶液,干燥(Na_2SO_4)合并的有机物并在真空中蒸发至干燥。通过柱色谱法(25:1DCM/MeOH)纯化残余物,得到灰白色固体状标题化合物(400mg,28%)。LCMS:m/z=254$[M+H]^+$。

[0551] 制备37:3-(2-氟苯基)-1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑

[0552] 

[0553] 将4-溴-3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑(制备17,428mg,1.68mmol)、KOAc(494mg,5.03mmol)、$B(Pin)_2$(469mg,1.846mmol)和$PdCl_2$(dppf)DCM(68.5mg,0.084mmol)于二噁烷(1.86mL)中的混合物用N_2吹扫并在100℃下搅拌3h。经由用EtOAc洗涤Celite®来过滤反应混合物并且在真空中浓缩滤液。通过硅胶柱(己烷中的0-30% EtOAc)纯化粗产物,得到白色粘性固体状标题化合物(220mg,43%产率)。1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.71(s,1H),7.62-7.55(m,1H),7.31(q,1H),7.16(t,1H),7.12-7.05(m,1H),3.96(s,3H),1.26(t,12H)。

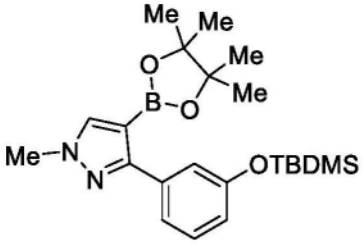
[0554] 制备38:1-(氧杂环丁-3-基)-3-苯基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑

[0555] 

[0556] 白色固体状标题化合物(281mg,40%产率)是遵循制备37中所述的程序,从4-溴-1-(氧杂环丁-3-基)-3-苯基-1H-吡唑(制备22)获得。1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.06-7.94(m,3H),7.44-7.29(m,3H),5.53(p,1H),5.17-5.09(m,2H),5.05(t,2H),1.32(d,12H)。

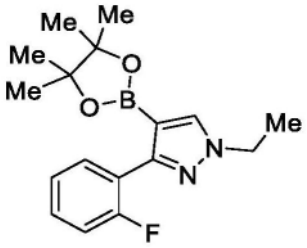
[0557] 制备39:3-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)苯基)-1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲

基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑

[0558] 

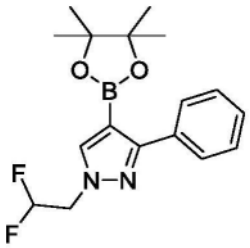
[0559] 将KOAc(1.39g,14.1mmol)、Pd(dppf)Cl_2(517mg,0.707mmol)、4-溴-3-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)苯基)-1-甲基-1H-吡唑(制备31,2.6g,7.07mmol)和B(Pin)$_2$(3.58g,14.1mmol)于二噁烷(60mL)中的混合物在100℃下在N_2下搅拌2h。用EtOAc(3x 100mL)萃取反应混合物。干燥(Na_2SO_4)合并的有机物并在真空中蒸发至干燥。通过硅胶色谱法(10:1EtOAc/PE)纯化残余物,得到白色固体状标题化合物(500mg,17%)。LCMS:m/z=415 $[M+H]^+$。

[0560] 制备40:1-乙基-3-(2-氟苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑

[0561] 

[0562] 将Pd(dppf)Cl_2(544mg,0.743mmol)和KOAc(1.45g,14.8mmol)添加至4-溴-1-乙基-3-(2-氟苯基)-1H-吡唑(制备20,2g,7.43mmol)和B(Pin)$_2$(3.75g,14.8mmol)于DMSO中的溶液中,并且将混合物在80℃下搅拌过夜。用水(500mL)稀释反应混合物并用EtOAc(3x 200mL)萃取。干燥(Na_2SO_4)合并的萃取物并在真空中蒸发至干燥。通过柱色谱法(10:1PE/EtOAc)纯化残余物,得到油状标题化合物(2.1g,89%)。LCMS:m/z=317 $[M+H]^+$。

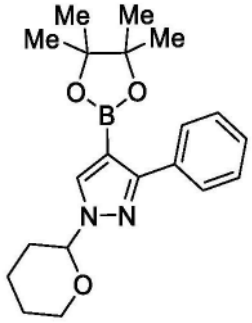
[0563] 制备41:1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑

[0564] 

[0565] 将4-溴-1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑(制备14,160g,557mmol)、(BPin)$_2$(283g,1.11mol)、Pd(dppf)Cl_2.DCM(45.5g,55.7mmol)和KOAc(164g,1.67mol)于DMSO(1.80L)中的混合物脱气并用N_2(x 3)吹扫,并且将混合物在90℃下在N_2下搅拌4h。过滤反应混合物,然后用H_2O(3.60L)稀释并用EtOAc(2.0L x 3)萃取。用盐水(3.0L x 2)洗涤合并的有机层,经(Na_2SO_4)干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。通过柱色谱法(SiO_2,PE:EtOAc=20:1至3:1)纯化残余物。通过制备型HPLC(柱:Phenomenex luna c18 250mm*100mm*

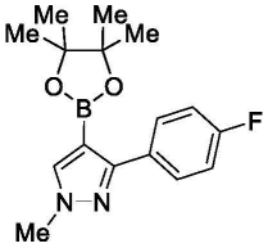
10um;流动相:[水(0.225% FA)-MeCN];B%:50%-70%,25min)进一步纯化残余物,得到浅黄色固体状标题化合物(60.0g,31.4%产率)。LCMS m/z=335.2[M+H]$^+$。

[0566] 制备42:3-苯基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑

[0567] 

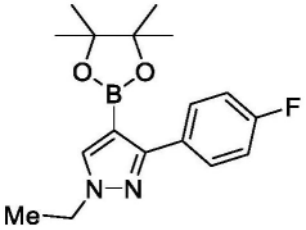
[0568] 向4-溴-3-苯基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(制备26,440mg,1.43mmol)于DMSO(4mL)中的混合物中添加B(Pin)$_2$(726mg,2.86mmol)、K_3PO_4(607mg,2.86mmol)和Pd(dppf)Cl_2.DCM(116mg,0.143mmol),并且将反应混合物在100℃下搅拌2h。用EtOAc萃取反应混合物并且在真空中浓缩有机相。通过柱色谱法(SiO_2,10% MeOH/DCM)纯化残余物,得到浅黄色固体状标题化合物(400mg,79%)。LCMS m/z=355[M+H]$^+$。

[0569] 制备43:3-(4-氟苯基)-1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑

[0570] 

[0571] 将Pd(PPh_3)$_4$(216mg,0.282mmol)、KOAc(414mg,4.23mmol)、4-溴-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑(制备15,720mg,2.82mmol)和B(Pin)$_2$(986mg,3.29mmol)于H_2O(4mL)和DMSO(16mL)中的混合物在100℃下在N_2下搅拌2h。用EtOAc(150mL)稀释混合物,用盐水(2x75mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并在真空中蒸发至干燥。通过柱色谱法(15:1DCM/MeOH)纯化残余物,得到淡黄色固体状标题化合物(600mg,83%)。LCMS:m/z=303[M+H]$^+$。

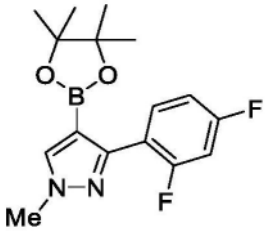
[0572] 制备44:1-乙基-3-(4-氟苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑

[0573] 

[0574] 灰白色固体状标题化合物(1g,56.8%产率)是遵循制备43中所述的程序,从4-溴-1-乙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑(制备13)获得。LCMS m/z=317[M+H]$^+$。

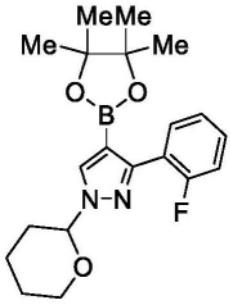
[0575] 制备45:3-(2,4-二氟苯基)-1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊

烷-2-基)-1H-吡唑

[0576] 

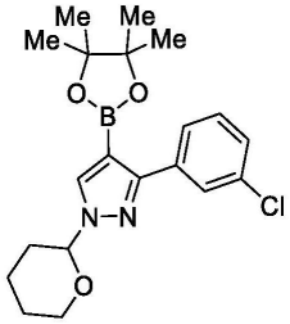
[0577] 灰白色固体状标题化合物(900mg)是遵循与制备43中所述相似的程序,从3-(2,4-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑(制备18)获得。LCMS m/z＝321[M+H]$^+$。

[0578] 制备46:3-(2-氟苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑

[0579] 

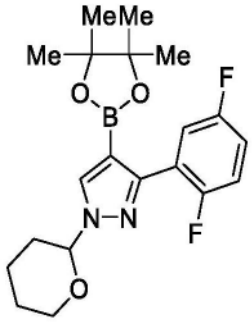
[0580] 无色液体状标题化合物(650mg,76%产率)是遵循与制备43中所述相似的程序,从4-溴-3-(2-氟苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(制备27)获得。LCMS m/z＝373[M+H]$^+$。

[0581] 制备47:3-(3-氯苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑

[0582] 

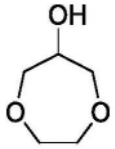
[0583] 黄色固体状标题化合物(380mg,84%)是遵循与制备43中所述相似的程序,从4-溴-3-(3-氯苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(制备28)获得。LCMS m/z＝389[M+H]$^+$。

[0584] 制备48:3-(2,5-二氟苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑

[0585] 

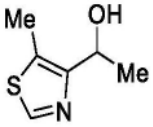
[0586] 将DMSO(3mL)中的4-溴-3-(2,5-二氟苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(制备29,300mg,0.874mmol)、B(Pin)$_2$(441mg 1.74mmol)、Pd(PPh$_3$)$_4$(20.1mg,0.0174mmol)和NaOAc(142mg,1.74mmol)的混合物在100℃下搅拌16h。在减压下浓缩所得溶液。通过制备型TLC(4:1PE/EtOAc)纯化残余物,得到浅黄色油状标题化合物(130mg,38%)。LCMS m/z=391 [M+H]$^+$。

[0587] 制备49:1,4-二氧杂环庚-6-醇

[0588] 

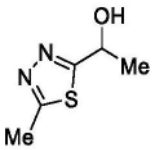
[0589] 向1,4-二氧杂环庚-6-酮(200mg,1.72mmol)于MeOH(10mL)中的混合物中添加冰水中的NaBH$_4$(130mg,3.44mmol),并且将溶液搅拌10min。用水(30mL)稀释所得溶液,用EtOAc(2x20 mL)萃取并且合并有机层。用盐水(20mL)洗涤所得有机溶液,经无水Na$_2$SO$_4$干燥并在真空下浓缩,得到白色固体状标题化合物(150mg,85%产率)。

[0590] 制备50:1-(5-甲基噻唑-4-基)乙-1-醇

[0591] 

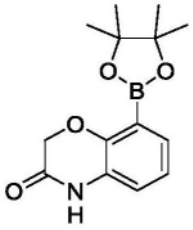
[0592] 在0℃下,将甲基溴化镁(Et$_2$O中的3M,2mL)添加至THF(5mL)中的5-甲基-1,3-噻唑-4-甲醛(250mg,1.96mmol)中,并且将反应混合物在室温下搅拌2h。通过添加1M HCl(5mL)来淬灭反应并且用EtOAc(3x50 mL)萃取混合物。经Na$_2$SO$_4$干燥合并的有机层并在减压下蒸发,得到澄清液体状标题化合物(250mg,89%产率)。LCMS:m/z=144[M+H]$^+$。

[0593] 制备51:1-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)乙-1-醇

[0594] 

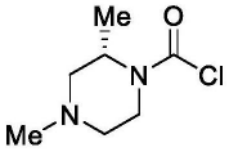
[0595] 标题化合物是遵循制备50中所述的程序,从5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-甲醛制备。LCMS m/z=145[M+H]$^+$。

[0596] 制备52:8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮

[0597] 

[0598] 将8-溴-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-3-酮(300mg,1.31mmol)、$(BPin)_2$(497mg,1.96mmol)、Pd(dppf)Cl_2(96.0mg,1.96mmol)和KOAc(192mg,1.96mmol)于DMSO(15mL)中的混合物在80℃下在N_2下搅拌3h。用H_2O(500mL)稀释溶液并用EtOAc(3x200 mL)萃取。经Na_2SO_4干燥合并的有机层并在真空下浓缩。通过制备型TLC使用PE:EtOAc=2:1来纯化粗产物,得到棕色固体状标题化合物(120mg)。LCMS:m/z=276$[M+H]^+$。

[0599] 制备53:(S)-2,4-二甲基哌嗪-1-羰酰氯

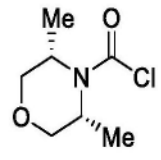
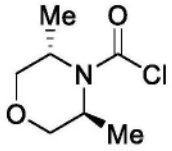
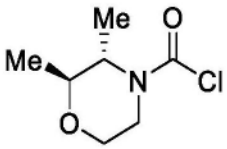
[0600] 

[0601] 在0℃下在N_2下,向三光气(59mg,0.20mmol)于DCM(1mL)中的溶液中添加吡啶(0.142mL,1.75mmol),然后添加(S)-1,3-二甲基哌嗪(0.067mL,0.5mmol)。将反应混合物缓慢升温至室温并搅拌过夜。在减压下去除溶剂,得到标题化合物。

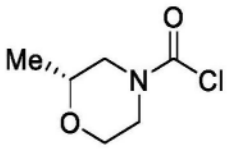
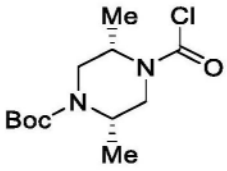
[0602] 制备54至58

[0603] 下表中的化合物是遵循上文制备中所述的程序从适当胺和光气获得。

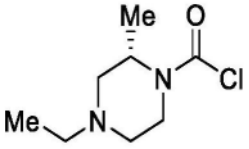
[0604]

制备编号	名称、结构、起始材料(SM)
54	(3S,5R)-3,5-二甲基吗啉-4-羰酰氯  SM：(3S,5R)-3,5-二甲基吗啉
55	(3S,5S)-3,5-二甲基吗啉-4-羰酰氯  SM：(3S,5R)-3,5-二甲基吗啉盐酸盐
56	(2S,3S)-2,3-二甲基吗啉-4-羰酰氯  SM：(2S,3S)-2,3-二甲基吗啉盐酸盐 棕色固体，117 mg，粗制物

[0605]

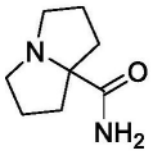
57	(R)-2-甲基吗啉-4-羰酰氯  SM：(R)-2-甲基吗啉盐酸盐 400 mg，粗制物
58	(2S,5S)-4-(氯羰基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯  SM：(2S,5S)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯 棕色油状物，1.1 g，粗制物

[0606] 制备59:(S)-4-乙基-2-甲基哌嗪-1-羰酰氯

[0607] 

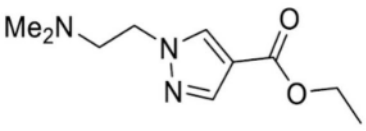
[0608] 在0℃下,将三光气(115mg,0.389mmol)分批添加至DCM(10mL)中的吡啶(184mg,2.33mmol)和(3S)-1-乙基-3-甲基哌嗪(100mg,0.779mmol)中,并且将反应物在室温下搅拌2h。用DCM(50mL)稀释混合物并用盐水(20mL x2)洗涤,经Na_2SO_4干燥有机层并在真空下浓缩。通过制备型TLC使用PE:EtOAc=2:1来纯化残余物,得到白色固体状标题化合物(100mg)。

[0609] 制备60:四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-甲酰胺

[0610] 

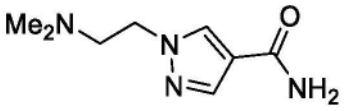
[0611] 将六氢-1H-吡咯嗪-7a-甲酸甲酯(200mg,1.18mmol)添加至甲醇氨中,并且将混合物在80℃下搅拌16h。将反应混合物在真空中蒸发至干燥并且通过制备型TLC(20:1DCM/MeOH=20:1)纯化残余物,得到白色固体状标题化合物(150mg,82%)。LCMS:m/z=155$[M+H]^+$。

[0612] 制备61:1-(2-(二甲基氨基)乙基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯

[0613] 

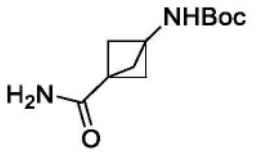
[0614] 将1H-吡唑-4-甲酸乙酯(300mg,2.14mmol)、(2-溴乙基)二甲胺(976mg,6.42mmol)和Cs_2CO_3(2.09g,6.42mmol)添加至DMF中,并且将反应物在60℃下搅拌5h。用水(500mL)稀释溶液,然后用EtOAc(3x200 mL)萃取。经Na_2SO_4干燥有机层并在真空下浓缩。通过柱使用DCM:MeOH=10:1来纯化粗产物,得到黄色油状标题化合物(200mg)。LCMS m/z=212$[M+H]^+$。

[0615] 制备62:1-(2-(二甲基氨基)乙基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[0616] 

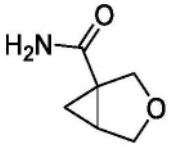
[0617] 将NH_4OH(5mL)中的1-(2-(二甲基氨基)乙基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(制备61,100mg,0.473mmol)加热至80℃并保持4h。在减压下浓缩混合物,得到黄色油状标题化合物(50mg,58%),其未经进一步纯化即使用。LCMS:m/z=183$[M+H]^+$。

[0618] 制备63:(3-氨甲酰基二环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[0619] 

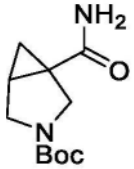
[0620] 将3-((叔丁氧基羰基)氨基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸乙酯(2g,8.28mmol)于NH_4OH中的混合物在60℃下搅拌16h。将溶液蒸发至干燥,得到白色固体状(3-氨甲酰基二环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯(1.5g),其未经进一步纯化即使用。

[0621] 制备64:3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺

[0622] 

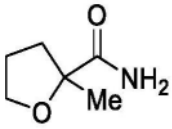
[0623] 向3-氧杂-二环[3.1.0]己烷-1-甲酸(200mg,1.56mmol)于DCM(10mL)中的溶液中添加EDCI(450mg,2.34mmol)和HOBt(316mg,4.00mmol),并且将溶液在室温下搅拌2h。添加35% NH_3水溶液(3mL),并且将反应物在室温下搅拌1h,然后浓缩至干燥。通过制备型TLC(DCM中的5% MeOH)纯化残余物,得到白色固体状标题化合物(140mg,产率=70%)。LCMS:m/z=128$[M+H]^+$。

[0624] 制备65:1-氨甲酰基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯

[0625] 

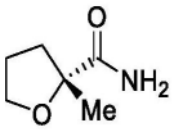
[0626] 向3-((叔丁氧基)羰基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酸(200mg,0.88mmol)于DCM(15mL)中的混合物中添加EDCI(275mg,1.75mmol)和HOBt(236mg,1.75mmol),并且将溶液在25℃下搅拌2h。添加35% NH_3水溶液(3mL),将反应物在25℃下搅拌1h,然后浓缩至干燥。在制备型TLC上使用DCM:MeOH=15:1来纯化残余物,得到白色固体状标题化合物(160mg,产率:80.4%)。LCMS m/z=171$[M+H]^+$。

[0627] 制备66:2-甲基四氢呋喃-2-甲酰胺

[0628] 

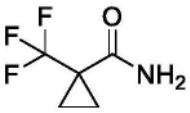
[0629] 白色固体状标题化合物(150mg,76%产率)是遵循与制备65中所述相似的程序,从2-甲基四氢呋喃-2-甲酸获得。LCMS:m/z=130[M+H]$^+$。

[0630] 制备67:(R)-2-甲基四氢呋喃-2-甲酰胺

[0631] 

[0632] 白色固体状标题化合物(70mg,71%)是使用与针对制备65所述类似的方法,从(R)-2-甲基四氢呋喃-2-甲酸制备。LCMS:m/z=130[M+H]$^+$。

[0633] 制备68:1-(三氟甲基)环丙烷-1-甲酰胺

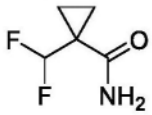
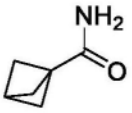
[0634] 

[0635] 向1-(三氟甲基)环丙烷甲酸(10g,64.9mmol)于DCM(150mL)中的混合物中分批添加HOBt(10.5g,77.9mmol)和EDCI(15.0g,77.9mmol)。将溶液在室温下搅拌2h,然后添加35% NH_3水溶液(5mL)。将反应物在室温下搅拌1h,然后浓缩至干燥。在硅胶柱上使用DCM中的5% MeOH来纯化残余物,得到白色固体状标题化合物(9.1g,产率:91%)。LCMS:m/z=154[M+H]$^+$。

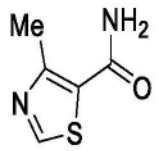
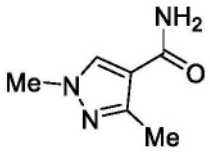
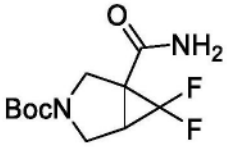
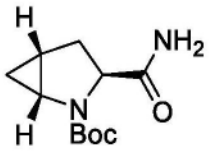
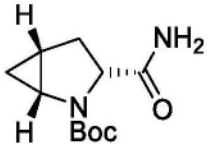
[0636] 制备69至75

[0637] 下表中的化合物是遵循与制备68中所述相似的程序从适当羧酸制备。

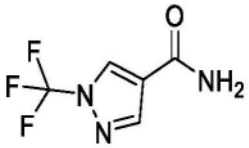
[0638]

制备编号	名称、结构、起始羧酸(RCO_2H)、数据
69	1-(二氟甲基)环丙烷-1-甲酰胺  RCO_2H:1-(二氟甲基)环丙烷-1-甲酸 白色固体(260 mg, 87%),LCMS:m/z = 136 [M+H]$^+$。
70	二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺  RCO_2H:二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸 白色固体,250 g,76%,LCMS m/z = 112 [M+H]$^+$。
71	4-甲基噻唑-5-甲酰胺

[0639]

	 RCO_2H：4-甲基噻唑-5-甲酸 灰白色固体(100 mg, 75%)。LCMS：m/z = 143 $[M+H]^+$。
72	1,3-二甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺  RCO_2H：1,3-二甲基-1H-吡唑-4-甲酸 黄色油状物(100 mg)。LCMS：m/z = 140 $[M+H]^+$。
73	1-氨甲酰基-6,6-二氟-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯  RCO_2H：3-(叔丁氧基羰基)-6,6-二氟-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酸 白色固体(400 mg, 80%)。LCMS：m/z = 207 $[M-55+H]^+$。
74	(1R,3S,5R)-3-氨甲酰基-2-氮杂二环[3.1.0]己烷-2-甲酸叔丁酯  RCO_2H：(1R,3S,5R)-2-(叔丁氧基羰基)-2-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-甲酸 黄色固体(200 mg, 40%)。LCMS：m/z = 227 $[M+H]^+$。
75	(1R,3R,5R)-3-氨甲酰基-2-氮杂二环[3.1.0]己烷-2-甲酸叔丁酯  RCO_2H：(1R,3R,5R)-2-(叔丁氧基羰基)-2-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-甲酸 黄色固体(200 mg, 40%)，LCMS：m/z = 227 $[M+H]^+$。

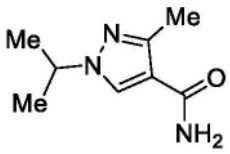
[0640] 制备76:1-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[0641] 

[0642] 将1-(三氟甲基)吡唑-4-甲酸(200mg,1.11mmol)、HOBT(225mg,1.67mmol)、EDCI(319mg,1.67mmol)和NH_4OH(77.8mg,2.22mmol)于DCM(5mL)中的混合物在室温下搅拌3h。通过添加水来淬灭反应并且用DCM(3x10 mL)萃取所得溶液。将合并的有机物在真空中蒸发至

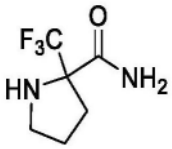
干燥并且通过柱色谱法(SiO_2,20:1DCM/MeOH)纯化残余物,得到灰白色固体状标题化合物(150mg,75%)。

[0643] 制备77:1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺

[0644] 

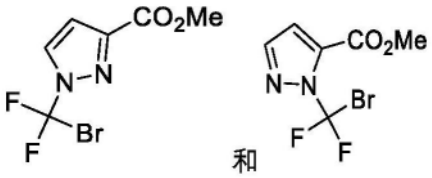
[0645] 白色固体状标题化合物(90mg)是遵循制备76中所述的程序,从1-异丙基-3-甲基吡唑-4-甲酸获得。LCMS:m/z=168$[M+H]^+$。

[0646] 制备78:2-(三氟甲基)吡咯烷-2-甲酰胺

[0647] 

[0648] 将$LiOH.H_2O$(267mg,6.36mmol)、H_2O(2mL)和30% H_2O_2(1mL)添加至2-(三氟甲基)吡咯烷-2-甲腈(300mg,1.82mmol)于MeOH(6mL)中的溶液中,并且将反应混合物在室温下搅拌2h。用水稀释反应混合物并用EtOAc萃取。干燥(Na_2SO_4)合并的有机物并在真空中蒸发至干燥。通过柱色谱法(2:1EtOAc/PE)纯化残余物,得到无色油状标题化合物(140mg,42%)。LCMS:m/z=183$[M+H]^+$。

[0649] 制备79和80:1-(溴二氟甲基)-1H-吡唑-3-甲酸甲酯和1-(溴二氟甲基)-1H-吡唑-5-甲酸甲酯

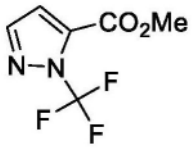
[0650] 

[0651] 在0℃下,向1H-吡唑-3-甲酸甲酯(3g,23.7mmol)于DMF(45mL)中的混合物中添加NaH(1.42g,59.2mmol),并且将反应混合物在0℃下搅拌15min。添加二溴二氟甲烷(14.9g,71.1mmol)并且将反应物在25℃下搅拌16h。将反应混合物添加至冰水中并用EtOAc萃取。将合并的有机物在真空中蒸发至干燥并且通过柱色谱法(14% EtOAc/PE)纯化残余物,得到标题化合物。

[0652] 峰1,制备79;1-(溴二氟甲基)-1H-吡唑-3-甲酸甲酯(无色油状物,3g,50%)。LCMS:m/z=255$[M+H]^+$;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ:8.61(dt,1H),7.06(d,1H),3.87(s,4H)。

[0653] 峰2,制备80;1-(溴二氟甲基)-1H-吡唑-5-甲酸甲酯(无色油状物,400mg,7%)。LCMS:m/z=255$[M+H]^+$;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.02(d,1H),7.26(dt,1H),3.89(s,3H)。

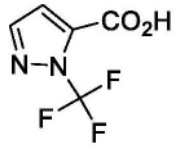
[0654] 制备81:1-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-甲酸甲酯

[0655] 

[0656] 在-78℃下在N_2气氛下,向1-(溴二氟甲基)-1H-吡唑-5-甲酸甲酯(制备80,400mg,1.56mmol)于DCM(20mL)中的混合物中添加$AgBF_4$(912mg,4.68mmol),并且将反应物在室温

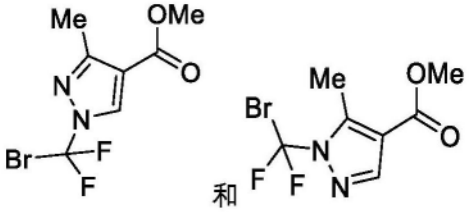
下搅拌过夜。用水(40mL)稀释所得溶液并用DCM(2x 50mL)萃取。用盐水(30mL)洗涤合并的有机物,干燥(Na_2SO_4)并在真空中蒸发至干燥。通过柱色谱法(10% EtOAc/PE)纯化残余物,得到黄色油状标题化合物(300mg,99%)。LCMS:m/z=195$[M+H]^+$。

[0657] 制备82:1-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-甲酸

[0658] 

[0659] 向1-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-甲酸甲酯(制备81,300mg,1.54mmol)于THF/H_2O中的溶液中添加LiOH(110mg,4.62mmol),并且将混合物在25℃下搅拌4h。将所得溶液在真空中蒸发至干燥,得到白色固体状标题化合物(150mg,54%),其未经进一步纯化即使用。

[0660] 制备83:1-(溴二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲酸甲酯和1-(溴二氟甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-甲酸甲酯

[0661] 

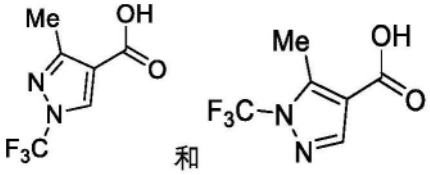
[0662] 在0℃下,将NaH(567mg,14.2mmol)添加至DMF(10mL)中的3-甲基-1H-吡唑-4-甲酸甲酯(2g,14.2mmol)中,并且然后在0℃下搅拌30min,然后添加CF_2Br_2(4.43g,21.3mmol),并将所得混合物在室温下搅拌16h。将混合物在真空中蒸发至干燥并且通过制备型TLC(2:1PE/EtOAc)纯化残余物,得到淡黄色固体状标题化合物的混合物(1.9g,50%)。LCMS:m/z=269$[M+H]^+$。

[0663] 制备84:3-甲基-1-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酸甲酯和5-甲基-1-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酸甲酯

[0664] 

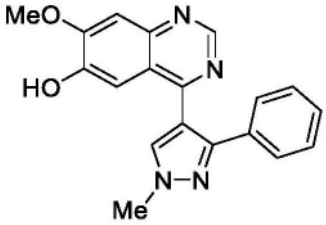
[0665] 在-78℃下在N_2下,将$AgBF_4$(2.88g,14.8mmol)添加至1-(溴二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲酸甲酯和1-(溴二氟甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-甲酸甲酯(制备83,2g,7.43mmol)于DCM(30mL)中的混合物中,并且将所得混合物在室温下搅拌16h。过滤反应混合物并且在真空中浓缩滤液。通过制备型TLC(50% EtOAc/PE)纯化残余物,得到灰白色油状标题化合物的混合物(540mg)。LCMS:m/z=209$[M+H]^+$。

[0666] 制备85:3-甲基-1-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酸和5-甲基-1-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酸

[0667] 

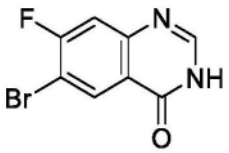
[0668] 在室温下,将LiOH(343mg,14.3mmol)添加至3-甲基-1-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酸甲酯和5-甲基-1-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酸甲酯(制备84,500mg,2.40mmol)于THF/H_2O(15mL/5mL)中的混合物中,并且将所得混合物在室温下搅拌16h。用水稀释反应混合物并且用HCl(1M)将pH调节至pH 6～7并用EtOAc(100mL)萃取。用水(3x 100mL)和盐水(100mL)洗涤合并的有机物,然后干燥(Na_2SO_4)并在真空中蒸发至干燥。通过柱色谱法(20:1DCM/MeOH)纯化残余物,得到白色固体状标题化合物(430mg,92%)。LCMS:m/z=195$[M+H]^+$。

[0669] 制备86:7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-醇

[0670] 

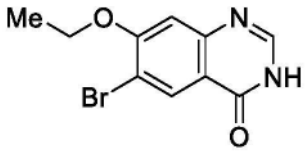
[0671] 将4-氯-7-甲氧基喹唑啉-6-醇(2.0g,9.49mmol)、1-甲基-3-苯基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(3.21g,11.3mmol)、Pd(dppf)Cl_2(1.38g,1.89mmol)和K_3PO_4(4.0g,18.9mmol)于二噁烷和H_2O中的混合物在100℃下在N_2下搅拌2h。将冷却的混合物在EtOAc与水之间分配,分离各层并且用EtOAc萃取水相。经Na_2SO_4干燥合并的有机层并在真空中浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物,用DCM/MeOH(20:1)洗脱,得到黄色固体状标题化合物(2.20g,69.8%)。LCMS m/z=333$[M+H]^+$。

[0672] 制备87:6-溴-7-氟喹唑啉-4(3H)-酮

[0673] 

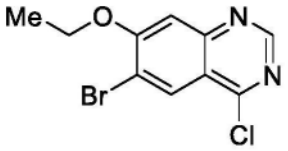
[0674] 将2-氨基-5-溴-4-氟苯甲酸(2g,8.54mmol)和乙酸甲脒(4.43g,42.6mmol)于EtOH(20mL)中的混合物在100℃下搅拌16h。将混合物浓缩至干燥,用水稀释残余物并用DCM萃取。经Na_2SO_4干燥合并的有机层,过滤并且在减压下蒸发滤液,得到灰白色固体状标题化合物(2g,产率=96%)。LCMS m/z=243,245$[M+H]^+$。

[0675] 制备88:6-溴-7-乙氧基喹唑啉-4(3H)-酮

[0676] 

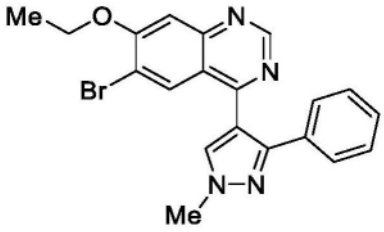
[0677] 向EtONa于EtOH中的溶液(21%,10mL)中添加6-溴-7-氟喹唑啉-4(3H)-酮(制备87,2g,8.22mmol),并且将反应物在80℃下搅拌16h。将反应物浓缩至干燥,用水稀释残余物并且将混合物过滤。在真空中干燥固体,得到白色固体状标题化合物(2.1g,产率=90%)。LCMS m/z=271$[M+H]^+$。

[0678] 制备89:6-溴-4-氯-7-乙氧基喹唑啉

[0679] 

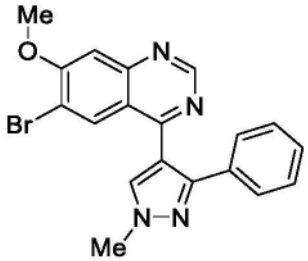
[0680] 将6-溴-7-乙氧基喹唑啉-4(3H)-酮(制备88,2.2g,8.17mmol)于$POCl_3$(10mL)中的溶液在100℃下搅拌3h。将冷却的混合物浓缩至干燥并且用DCM(5mL)稀释残余物。将所得溶液滴加至饱和Na_2CO_3(水溶液)(30mL)中并且用DCM萃取混合物。经Na_2SO_4干燥有机层,过滤并浓缩至干燥,得到棕色固体状标题化合物(2.4g,产率=90%)。LCMS m/z=289$[M+H]^+$。

[0681] 制备90:6-溴-7-乙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉

[0682] 

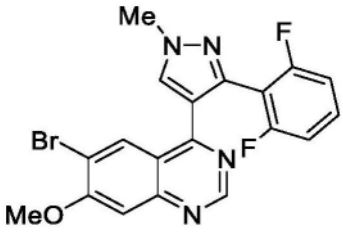
[0683] 将6-溴-4-氯-7-乙氧基喹唑啉(制备89,300mg,1.04mmol)、1-甲基-3-苯基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(443mg,1.56mmol)、K_3PO_4(331mg,1.56mmol)和$Pd(PPh_3)_4$(48mg,0.0416mmol)于二噁烷(15mL)和水(5mL)中的混合物在80℃下搅拌3h。将反应混合物蒸发至干燥并且通过制备型TLC(20:1DCM/MeOH)纯化残余物,得到黄色固体状标题化合物(225mg,53%)。LCMS:m/z=409、411$[M+H]^+$。

[0684] 制备91:6-溴-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉

[0685] 

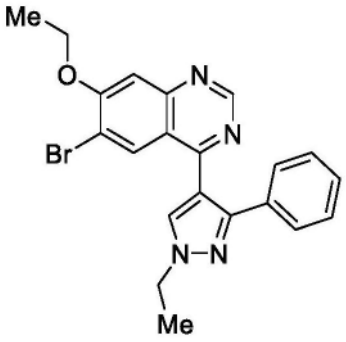
[0686] 白色固体状标题化合物(1.0g,49%)是遵循与制备90中所述相似的程序,从6-溴-4-氯-7-甲氧基喹唑啉和1-甲基-3-苯基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑获得。LCMS m/z=397$[M+H]^+$。

[0687] 制备92:6-溴-4-(3-(2,6-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉

[0688] 

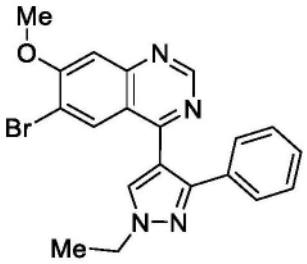
[0689] 灰白色固体状标题化合物(160mg,88%)是使用与针对制备90所述类似的方法,从6-溴-4-氯-7-甲氧基喹唑啉和3-(2,6-二氟苯基)-1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(制备34)制备。LCMS:m/z=397$[M+H]^+$。

[0690] 制备93:6-溴-7-乙氧基-4-(1-乙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉

[0691] 

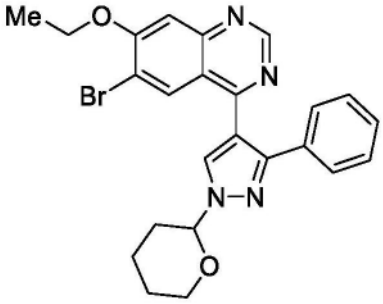
[0692] 灰白色固体状标题化合物(180mg,61%产率)是遵循与制备90中所述相似的程序,从6-溴-4-氯-7-乙氧基喹唑啉(制备89)和1-乙基-3-苯基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(制备33)获得。LCMS m/z=423,425[M+H]$^+$。

[0693] 制备94:6-溴-4-(1-乙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉

[0694] 

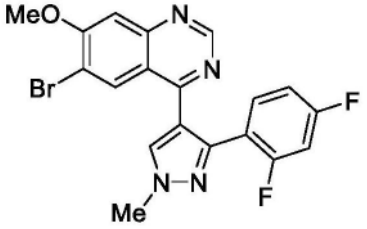
[0695] 黄色固体状标题化合物(200mg,57%产率)是遵循制备90中所述的程序,从6-溴-4-氯-7-甲氧基喹唑啉和1-乙基-3-苯基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(制备33)获得。LCMS m/z=409,411[M+H]$^+$。

[0696] 制备95:6-溴-7-乙氧基-4-(3-苯基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)喹唑啉

[0697] 

[0698] 黄色固体状标题化合物(560mg,56%产率)是遵循与制备90中所述相似的程序,从6-溴-4-氯-7-乙氧基喹唑啉(制备89)和3-苯基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(制备42)获得。LCMS m/z=479,481[M+H]$^+$。

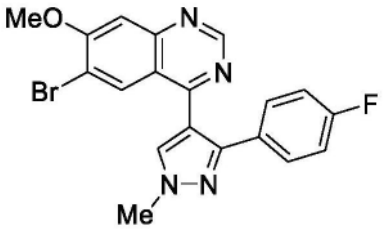
[0699] 制备96:6-溴-4-(3-(2,4-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉

[0700] 

[0701] 将Pd(PPh$_3$)$_4$(95.2mg,0.124mmol)和K$_3$PO$_4$(394mg,1.86mmol)添加至H$_2$O(4mL)和二

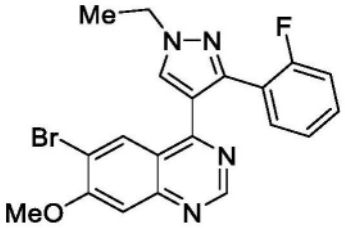
噁烷(16mL)中的3-(2,4-二氟苯基)-1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(制备45,400mg,1.24mmol)和6-溴-4-氯-7-甲氧基喹唑啉(404mg,1.48mmol)中,并且将反应混合物在80℃下在N_2下搅拌2h。用DCM(100mL)稀释混合物,用盐水(50mL x2)洗涤,经Na_2SO_4干燥有机层并在真空下浓缩。通过硅胶柱使用DCM:MeOH=20:1来纯化残余物,得到白色固体状标题化合物(400mg)。LCMS m/z=431[M+H]$^+$。

[0702] 制备97:6-溴-4-(3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉

[0703] 

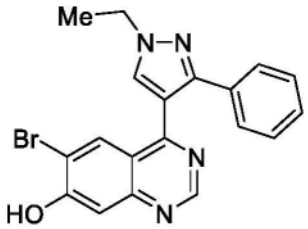
[0704] 将Pd(dppf)Cl_2(465mg,0.571mmol)、K_3PO_4(419mg,1.98mmol)、3-(4-氟苯基)-1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(制备43,400mg,1.32mmol)和6-溴-4-氯-7-甲氧基喹唑啉(432mg,1.58mmol)于H_2O(6mL)和二噁烷(24mL)中的混合物在80℃下在N_2下搅拌2h。用EtOAc(150mL)稀释混合物,用盐水(2x 75mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并在真空中蒸发至干燥。通过柱色谱法(15:1DCM/MeOH)纯化残余物,得到灰白色固体状标题化合物(205mg,51%)。LCMS:m/z=413[M+H]$^+$。

[0705] 制备98:6-溴-4-(1-乙基-3-(2-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉

[0706] 

[0707] 将Pd(dppf)Cl_2(133mg,1.82mmol)和K_2CO_3(251mg,1.82mmol)添加至6-溴-4-氯-7-甲氧基喹唑啉(500mg,1.82mmol)和1-乙基-3-(2-氟苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(制备40,575mg,1.82mmol)于二噁烷/H_2O中的溶液中,并且将混合物在80℃下搅拌3h。用EtOAc(3x 20mL)萃取所得溶液,干燥(Na_2SO_4)并在真空中蒸发至干燥。通过制备型TLC(30:1DCM/MeOH)纯化残余物,得到黄色固体状标题化合物(290mg,37%)。LCMS:m/z=427[M+H]$^+$。

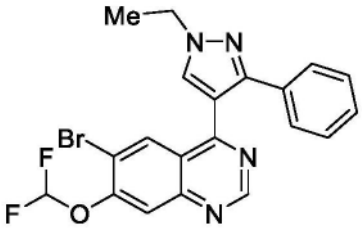
[0708] 制备99:6-溴-4-(1-乙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-7-醇

[0709] 

[0710] 将6-溴-4-(1-乙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉(制备94,400mg,0.977mmol)和吡啶盐酸盐(2.25g,19.5mmol)的混合物在140℃下搅拌8h。用DCM(100mL)稀释混合物,用盐水(2x 50mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并在真空中蒸发至干燥。通过制备型TLC(25:1DCM/MeOH)纯化残余物,得到黄色固体状标题化合物(200mg,52%)。LCMS:m/z=395[M

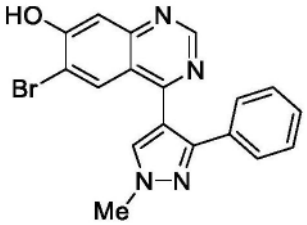
+H]$^+$。

[0711] 制备100:6-溴-7-(二氟甲氧基)-4-(1-乙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉

[0712] 

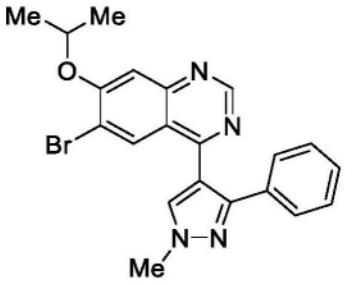
[0713] 在室温下,将2-氯-2,2-二氟乙酸钠(76.9mg,0.505mmol)添加至K_2CO_3(69.6mg,0.505mmol)、6-溴-4-(1-乙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-7-醇(制备99,200mg,0.505mmol)于DMF(10mL)和H_2O(1mL)中的混合物中,并且将所得混合物加热至100℃并保持16h。用EtOAc(100mL)稀释混合物并用盐水(2x 50mL)洗涤。干燥(Na_2SO_4)合并的有机物并在真空中蒸发至干燥。通过制备型TLC(25:1DCM/MeOH)纯化残余物,得到白色固体状标题化合物(120mg,53%)。LCMS:m/z=395[M+H]$^+$。

[0714] 制备101:6-溴-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-7-醇

[0715] 

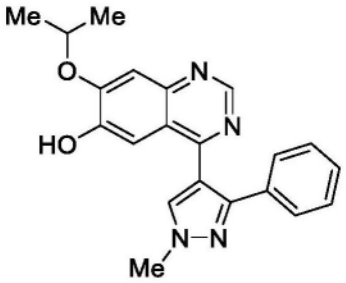
[0716] 将6-溴-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉(制备91,300mg,0.759mmol)于BBr_3(10.40g,41.51mmol)中的溶液在80℃下搅拌6h。在0℃下将混合物滴加至H_2O(30mL)中,用Na_2CO_3将pH调节至pH 8-9并且用DCM(20mLx3)萃取混合物。经Na_2SO_4干燥合并的有机层,过滤并在减压下浓缩。通过制备型TLC(PE/EtOAc=1/1)纯化残余物,得到黄色固体状标题化合物(74mg,25.6%)。

[0717] 制备102:6-溴-7-异丙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉

[0718] 

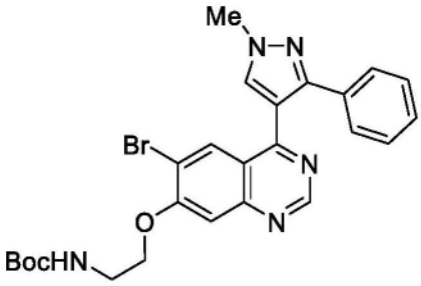
[0719] 向6-溴-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-7-醇(制备101,45mg,0.118mmol)和2-碘丙烷(30.1mg,0.177mmol)于DMF(3mL)中的溶液中添加K_2CO_3(32.63mg,0.236mmol),并且将反应物在80℃下搅拌2h。用H_2O(5mL)稀释反应混合物并用EtOAc(3mLx3)萃取。用盐水(5mL x 2)洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过制备型TLC(PE中的0至100% EtOAc)纯化残余物,得到白色固体状标题化合物(27mg,54%)。

[0720] 制备103:7-异丙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-醇

[0721] 

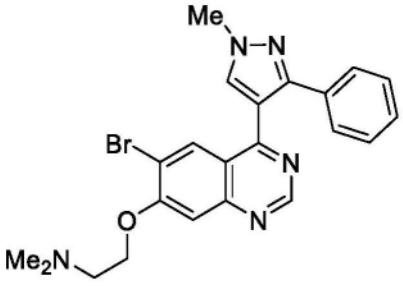
[0722] 向6-溴-7-异丙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉(制备102,37mg,0.087mmol)于二噁烷(1mL)和H_2O(0.25mL)中的溶液中添加$Pd_2(dba)_3$(8.0mg,0.009mmol)、t-BuXphos(7.42mg,0.0175mmol)和KOH(9.81mg,0.175mmol),并且将反应物在80℃下在N_2下搅拌2h。在减压下浓缩反应混合物并且通过制备型TLC(EtOAc/MeOH=10/1)纯化残余物,得到黄色固体状标题化合物(16.0mg,50.8%)。

[0723] 制备104:(2-((6-溴-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-7-基)氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

[0724] 

[0725] 将6-溴-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-7-醇(制备101,150mg,0.393mmol)、N-(2-溴乙基)氨基甲酸叔丁酯(176mg,0.786mmol)和Cs_2CO_3(257mg,0.786mmol)于DMF(5ml)中的混合物在100℃下搅拌16h。用水稀释反应物并用EtOAc(3x50ml)萃取。干燥(Na_2SO_4)合并的有机物并且在真空中蒸发至干燥并通过制备型TLC(10:1DCM/MeOH)纯化残余物,得到浅黄色固体状标题化合物(180mg,87%)。LCMS:m/z=523[M+H]$^+$。

[0726] 制备105:2-((6-溴-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-7-基)氧基)-N,N-二甲基乙-1-胺

[0727] 

[0728] 部分1.将TFA添加至DCM中的(2-((6-溴-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-7-基)氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(制备104,200mg,0.381mmol)中,并且将混合物在室温下搅拌4h。将反应物在真空中蒸发至干燥,得到2-((6-溴-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-7-基)氧基)乙-1-胺,其未经纯化即用于部分2中。

[0729] 部分2.将HCHO溶液(173μL,1.76mmol)添加至2-((6-溴-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡

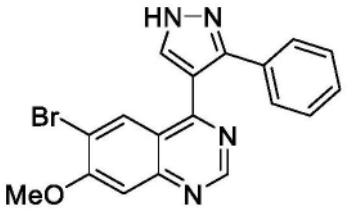
唑-4-基)喹唑啉-7-基)氧基)乙-1-胺(部分1,150mg,0.354mmol)于DCM中的溶液中,然后添加Na(OAc)$_3$BH(224mg,1.06mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌1h。通过NH_4Cl溶液来淬灭反应并用DCM萃取。将合并的有机物蒸发至干燥并且通过制备型TLC(10:1DCM/MeOH)纯化残余物,得到白色固体状标题化合物(70mg,41%)。LCMS:m/z=454$[M+H]^+$。

[0730] 制备106:6-溴-4-(1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉

[0731] 

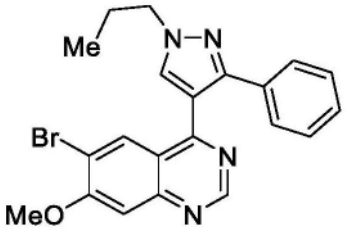
[0732] 将1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-3-苯基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(制备35,390mg,0.774mmol)、6-溴-4-氯-7-甲氧基喹唑啉(317mg,1.16mmol)、Pd$(PPh_3)_4$(30mg,0.026mmol)和K_3PO_4(326mg,1.54mmol)于二噁烷(12mL)和H_2O(3mL)中的混合物在80℃下搅拌2h。将反应混合物蒸发至干燥并且通过制备型TLC(35:1DCM/MeOH)纯化残余物,得到黄色固体状标题化合物(240mg,52%)。LCMS:m/z=541$[M+H]^+$。

[0733] 制备107:6-溴-7-甲氧基-4-(3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉

[0734] 

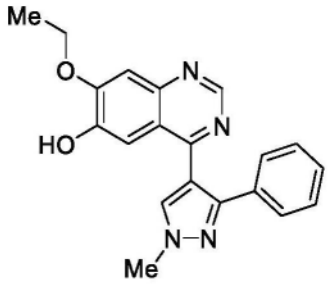
[0735] 向6-溴-4-(1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉(制备106,570mg,1.10mmol)于DCM(20mL)中的溶液中添加TFA(5mL),并且将反应物在室温下搅拌2h。将反应物浓缩至干燥,用DCM稀释残余物并用饱和Na_2CO_3水溶液洗涤。分离有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干燥,得到黄色固体状标题化合物(480mg,产率:84.9%)。LCMS m/z=381,383$[M+H]^+$。

[0736] 制备108:6-溴-7-甲氧基-4-(3-苯基-1-丙基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉

[0737] 

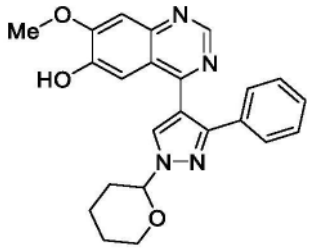
[0738] 将NaH(31.3mg,0.786mmol)添加至6-溴-7-甲氧基-4-(3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉(制备107,150mg,0.393mmol)、1-溴丙烷(96.6mg,0.786mmol)和DMF(5mL)的溶液中,并且将混合物在50℃下搅拌2h。用水淬灭反应并蒸发至干燥。通过制备型TLC(20:1DCM/MeOH)纯化残余物,得到黄色固体状标题化合物(120mg,38%)。LCMS:m/z=425$[M+H]^+$。

[0739] 制备109:7-乙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-醇

[0740] 

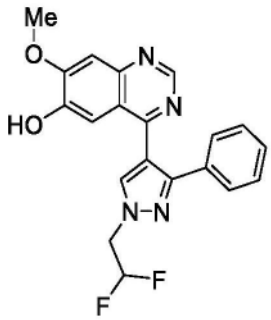
[0741] 将6-溴-7-乙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉(制备90,500mg,1.22mmol)、BrettPhos Pd G3(111mg,0.122mmol)和Cs_2CO_3(598mg,1.83mmol)于H_2O(2mL)和二噁烷(10mL)中的混合物在100℃下搅拌16h。用EtOAc(100mL)稀释反应混合物并用盐水(2x50mL)洗涤。经Na_2SO_4干燥有机层并在真空中浓缩。通过制备型TLC(15:1DCM/MeOH)纯化残余物,得到黄色固体状标题化合物(350mg,83%)。LCMS m/z=347$[M+H]^+$。

[0742] 制备110:7-甲氧基-4-(3-苯基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-醇

[0743] 

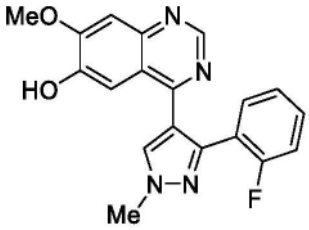
[0744] 将4-氯-7-甲氧基喹唑啉-6-醇(315mg,1.5mmol)、3-苯基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(制备42,634mg,1.79mmol)、$Pd(dppf)_2Cl_2$(109mg,0.150mmol)和K_3PO_4(1.27g,6.0mmol)于二噁烷(9mL)和H_2O(3mL)中的混合物加热至80℃并保持3h。将反应混合物浓缩至干燥并且通过柱色谱法纯化残余物,得到浅棕色糖浆状标题化合物(400mg,66%)。LCMS m/z=403$[M+H]^+$。

[0745] 制备111:4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-醇

[0746] 

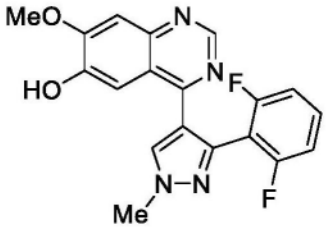
[0747] 将4-氯-7-甲氧基喹唑啉-6-醇(3g,14.2mmol)、1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(制备41,5.68g,17.0mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(1.64g,1.42mmol)和K_3PO_4(3.60g,17.0mmol)于二噁烷/H_2O中的混合物在80℃下搅拌16h。用EtOAc(3x20 mL)萃取所得溶液。经Na_2SO_4干燥合并的有机层并在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,3%MeOH/DCM)纯化粗产物,得到黄色固体状标题化合物(2.4g,44%)。LCMS m/z=383$[M+H]^+$。

[0748] 制备112:4-(3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-醇

[0749] 

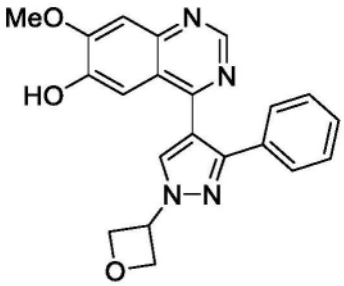
[0750] 向4-氯-7-甲氧基喹唑啉-6-醇(70mg,0.332mmol)、K_2CO_3(92mg,0.665mmol)和3-(2-氟苯基)-1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(制备37,151mg,0.499mmol)于水(0.317mL)、二噁烷(1.266mL)和DME(0.633mL)中的混合物中添加Pd$(PPh_3)_4$(38.4mg,0.033mmol),并且将反应物在100℃下在N_2下搅拌5h。经由Celite®过滤混合物,用DCM/MeOH洗脱,并且在真空中浓缩混合物。通过Combiflash Isco,12g金柱,DCM中的0-20% MeOH纯化残余物,得到黄色粘性油状标题化合物(92.4mg,63.5%产率)。

[0751] 制备113:4-(3-(2,6-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-醇

[0752] 

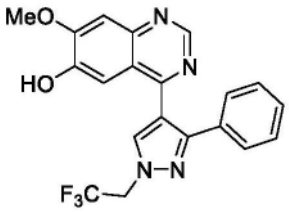
[0753] 灰白色固体状标题化合物(40.6mg,46.4%产率)是遵循制备112中所述的程序,从4-氯-7-甲氧基喹唑啉-6-醇和3-(2,6-二氟苯基)-1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(制备34)获得。

[0754] 制备114:7-甲氧基-4-(1-(氧杂环丁-3-基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-醇

[0755] 

[0756] 浅黄色固体状标题化合物(89.6mg,36%产率)是遵循制备112中所述的程序,从1-(氧杂环丁-3-基)-3-苯基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(制备38)和4-氯-7-甲氧基喹唑啉-6-醇获得。

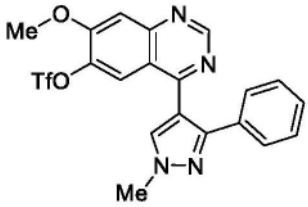
[0757] 制备115:7-甲氧基-4-(3-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-醇

[0758] 

[0759] 向4-溴-3-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑(制备30,250mg,0.819mmol)、$(BPin)_2$(250mg,0.983mmol)、KOAc(241mg,2.458mmol)和$PdCl_2$(dppf)-DCM(100mg,

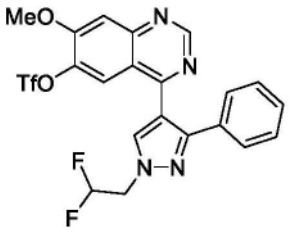
0.123mmol)于二噁烷(4mL)中的混合物用N_2鼓泡5min,并且将反应物在90℃下加热过夜。将混合物冷却至室温,添加4-氯-7-甲氧基喹唑啉-6-醇(86mg,0.410mmol)、2M K_2CO_3水溶液(1.229mL,2.46mmol)和额外$PdCl_2$(dppf)-DCM(100mg,0.123mmol),并且将反应物在90℃下加热过夜。用水(1mL)稀释反应物并剧烈混合。将所得溶液添加至Isolute HMN SPE管(5mL大小)中并且允许用EtOAc进行重力洗脱。浓缩滤液并在真空下干燥。通过硅胶柱色谱法(DCM至DCM中的20％ MeOH)纯化残余物,得到标题化合物(142mg,39.0％)。LCMS m/z＝401.1[M+H]$^+$。

[0760] 制备116:三氟甲磺酸7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基酯

[0761] 

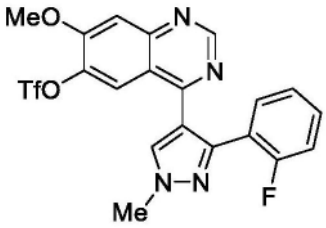
[0762] 在-60℃下,将Tf_2O(2.11g,7.50mmol)滴加至无水DCM(20mL)中的7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-醇(制备86,1g,3.0mmol)和TEA(1.21g,12.0mmol)中,并且将反应物搅拌1h。用DCM(2x50 mL)萃取溶液,用盐水(50mL)洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥并在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,1:1DCM/EtOAc)纯化残余物,得到黄色固体状标题化合物(1.0g,72％)。LCMS m/z＝465[M+H]$^+$。

[0763] 制备117:三氟甲磺酸4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基酯

[0764] 

[0765] 将TEA(116mg,1.15mmol)添加至4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-醇(制备111,220mg,0.575mmol)于DCM(20mL)中的冰冷却溶液中。滴加Tf_2O并且将反应物搅拌1h。用$NaHCO_3$水溶液中和反应,用DCM(60mL x 3)萃取并且在真空中浓缩合并的有机萃取物。通过TLC PE:EtOAc＝1:1纯化粗化合物,得到红色固体状标题化合物(250mg)。LCMS m/z＝515[M+H]$^+$。

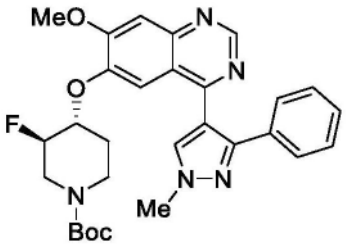
[0766] 制备118:三氟甲磺酸4-(3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基酯

[0767] 

[0768] 向4-(3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-醇(制备112,

200mg,0.570mmol)于DCM(15mL)中的溶液中添加TEA(230mg,2.28mmol),并且将溶液冷却至-50℃。添加Tf_2O(482mg,1.71mmol)并且在-50℃下将反应物搅拌1h。在真空下浓缩混合物,用水(100mL)稀释残余物,用EtOAc(2x100 mL)萃取混合物并且合并有机层。用盐水(50mL)洗涤有机溶液,经无水Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。通过色谱法使用DCM:MeOH(10:1)来纯化产物,得到黄色固体状标题化合物(240mg,87.5%)。LCMS m/z=483$[M+H]^+$。

[0769] 制备119:(3R,4R)-3-氟-4-((7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

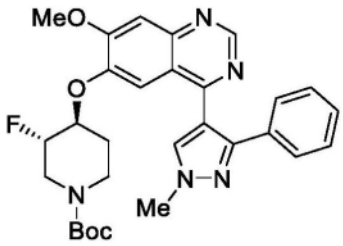
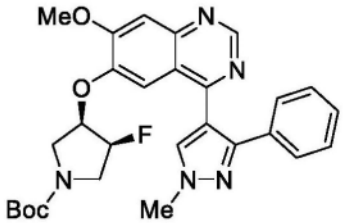
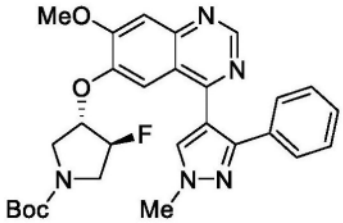
[0770] 

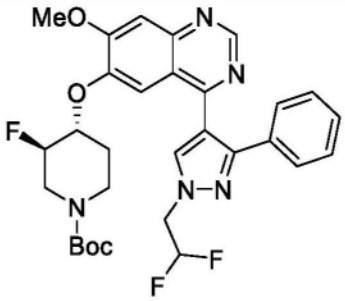
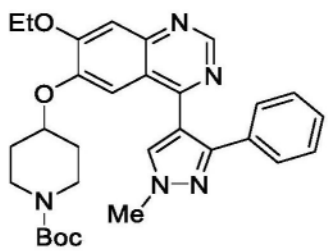
[0771] 在-10℃下,将DIAD(484mg,2.40mmol)滴加至THF中的PPh_3(789mg,3.0mmol)、7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-醇(制备86,200mg,0.60mmol)和(3R,4S)-3-氟-4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(526mg,2.40mmol)中,并且将所得混合物在室温下搅拌8h。用EtOAc(100mL)稀释混合物并用盐水(50mL x 2)洗涤。经Na_2SO_4干燥有机层并在真空下浓缩。通过制备型TLC纯化残余物,用PE:EtOAc=1:1洗脱,得到黄色固体状标题化合物(250mg)。LCMS m/z=534$[M+H]^+$。

[0772] 制备120至124

[0773] 下表中的化合物是遵循与制备119中所述相似的程序从适当喹唑啉-6-醇和醇制备。

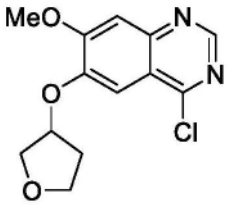
[0774]

制备编号	名称/结构/起始材料(SM)/数据
120	(3S,4S)-3-氟-4-((7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯  SM：7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-醇(**制备 86**)和(3S,4R)-3-氟-4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯 黄色固体，250 mg，62%产率。LCMS m/z = 534 $[M+H]^+$
121	顺式-外消旋-(3S,4R)-3-氟-4-((7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯  顺式外消旋物 SM：7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-醇(**制备 86**)和反式-外消旋-(3R,4R)-3-氟-4-羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 黄色固体，360 mg，85%产率。LCMS m/z = 520 $[M+H]^+$
122	反式-外消旋-(3S,4S)-3-氟-4-((7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)氧基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯  反式-外消旋物 SM：7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-醇(**制备 86**)和顺式-外消旋-(3S,4R)-3-氟-4-羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 白色固体，400 mg，85%产率。LCMS m/z = 520 $[M+H]^+$
123	(3R,4R)-4-((4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)-3-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯

	 SM：4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-醇(**制备111**)和(3R,4S)-3-氟-4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯。 黄色固体，200 mg，44%产率。LCMS m/z = 584 $[M+H]^+$
124	4-((7-乙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯  SM：7-乙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-醇(**制备 109**)和 4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯 黄色固体，100 mg，65.7%产率

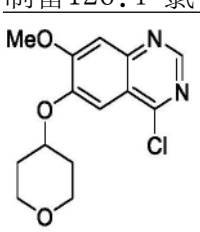
[0775]

[0776] 制备125:4-氯-7-甲氧基-6-((四氢呋喃-3-基)氧基)喹唑啉

[0777] 

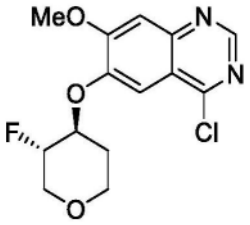
[0778] 将4-氯-7-甲氧基喹唑啉-6-醇(200mg,0.949mmol)、PPh_3(495mg,1.89mmol)和四氢呋喃-3-醇(166mg,1.89mmol)于THF(20mL)中的混合物在室温下搅拌10min。添加DIAD(382mg,1.89mmol),并且将反应物在室温下搅拌4h。用水淬灭反应并且将混合物浓缩至干燥。通过制备型TLC纯化残余物,用PE:EtOAc＝1:1洗脱,得到灰白色固体状标题化合物(200mg,产率:75%)。LCMS m/z＝281$[M+H]^+$。

[0779] 制备126:4-氯-7-甲氧基-6-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)喹唑啉

[0780] 

[0781] 无色油状标题化合物(240mg,86％产率)是遵循制备125中所述的程序,从4-氯-7-甲氧基喹唑啉-6-醇和四氢-2H-吡喃-4-醇获得。LCMS m/z＝295$[M+H]^+$。

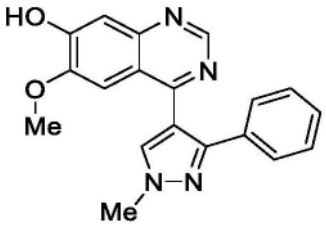
[0782] 制备127:反式-外消旋-4-氯-6-(((3S,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)-7-甲氧基喹唑啉

[0783] 

反式外消旋物

[0784] 在0℃下,将PPh_3(1.24g,4.74mmol)和DIAD(773mg,3.79mmol)添加至THF(5mL)中的4-氯-7-甲氧基喹唑啉-6-醇(200mg,0.949mmol)和顺式-外消旋-(3S,4SR)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-醇(569mg,4.74mmol)中,并且将反应混合物在室温下在N_2下搅拌2h。用EtOAc(3x40mL)萃取混合物,经Na_2SO_4干燥合并的有机层并在真空下浓缩。通过制备型TLC使用DCM:MeOH=25:1来纯化粗产物,得到黄色固体状标题化合物(110mg,37%)。LCMS:m/z=313 $[M+H]^+$。

[0785] 制备128:6-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-7-醇

[0786] 

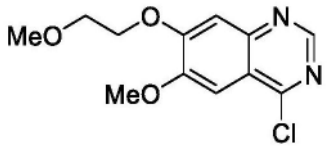
[0787] 将Pd(dppf)Cl_2(173mg,0.237mmol)和K_2CO_3(489mg,3.55mmol)添加至二噁烷/H_2O(4/1V/V)中的4-氯-6-甲氧基喹唑啉-7-醇(500mg,2.37mmol)和1-甲基-3-苯基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑中。将反应物在80℃下在N_2下搅拌过夜。用EtOAc(3x50 mL)萃取所得溶液。经Na_2SO_4干燥合并的有机层并在真空中浓缩。通过制备型TLC(25:1DCM/MeOH)纯化粗产物,得到黄色固体状标题化合物(209mg,27%)。LCMS m/z=333 $[M+H]^+$。

[0788] 制备129:4-氯-7-乙氧基-6-甲氧基喹唑啉

[0789] 

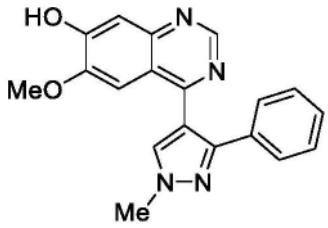
[0790] 在0℃下,将DIAD(1.15g,5.68mmol)滴加至THF(15mL)中的PPh_3(1.86g,7.10mmol)、4-氯-6-甲氧基喹唑啉-7-醇(300mg,1.42mmol)和EtOH(327mg,7.10mmol)中,并且将反应物在室温下搅拌2h。用EtOAc(3x50 mL)萃取所得溶液,经Na_2SO_4干燥合并的有机层并在真空下浓缩。通过制备型TLC使用DCM:MeOH=25:1来纯化粗产物,得到黄色固体状标题化合物(200mg,59%)。LCMS m/z=239 $[M+H]^+$。

[0791] 制备130:4-氯-6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉

[0792] 

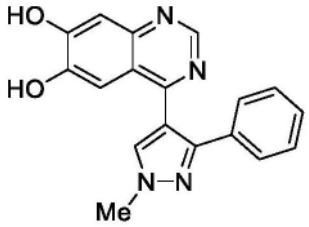
[0793] 黄色固体状标题化合物(500mg,56%产率)是遵循制备129中所述的程序,从4-氯-6-甲氧基喹唑啉-7-醇和2-甲氧基乙-1-醇获得。LCMS m/z=269[M+H]$^+$。

[0794] 制备131:6-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-7-醇

[0795] 

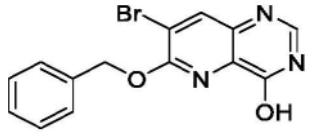
[0796] 在N_2下,向4-氯-6-甲氧基喹唑啉-7-醇(350mg,1.66mmol)于二噁烷/H_2O(4/1V/V)中的溶液中添加1-甲基-3-苯基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(565mg,1.99mmol)、K_2CO_3(458mg,3.32mmol)和Pd(dppf)Cl_2(121mg,0.166mmol),并且将反应物在80℃下搅拌2h。将反应混合物冷却至室温,然后用水(20mL)稀释。用EtOAc(2x20 mL)萃取所得溶液,合并有机层,用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。通过制备型TLC(DCM:MeOH=10:1)纯化粗产物,得到黄色固体状标题化合物(270mg,49.0%)。LCMS m/z=333[M+H]$^+$。

[0797] 制备132:4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6,7-二醇

[0798] 

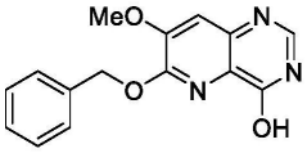
[0799] 在0℃下,向6-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-7-醇(制备131,140mg,0.421mmol)于DCE(5mL)中的溶液中滴加BBr_3(1.06g,4.21mmol)。将混合物在25℃下搅拌1h,然后用H_2O(10mL)淬灭并用DCM(10mL x 2)萃取。用MeOH(20mL)稀释水层,过滤混合物并且在减压下浓缩滤液,得到黄色固体状标题化合物(150mg,粗制物)。

[0800] 制备133:6-(苄基氧基)-7-溴吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-醇

[0801] 

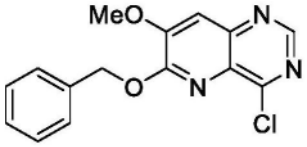
[0802] 向苄基醇(177.26mg,1.64mmol)于DMF(2.0mL)中的溶液中添加NaH(98.35mg,2.46mmol,60%纯度),并且将混合物在25℃下搅拌5min。添加7-溴-6-氟吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-醇(400mg,1.64mmol),并且将反应物在25℃下搅拌20min。在0℃下用H_2O(8mL)稀释反应物,并且然后滴加1M HCl直至pH=3。过滤反应混合物并且在减压下浓缩滤饼,得到白色固体状标题化合物。

[0803] 制备134:6-(苄基氧基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-醇

[0804] 

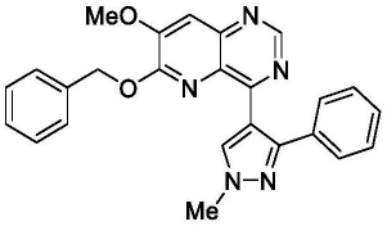
[0805] 向6-(苄基氧基)-7-溴吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-醇(制备133,200mg,0.602mmol)于MeOH(5.0mL)和DMSO(5.0mL)中的溶液中添加t-BuXphos(25.57mg,0.06mmol)、Cs_2CO_3(392.37mg,1.20mmol)和$Pd_2(dba)_3$(55.14mg,0.06mmol),并且将混合物在80℃下在N_2下搅拌2h。在0℃下用H_2O(8mL)稀释粗产物,并且然后滴加1M HCl直至pH=3。过滤反应混合物并且将滤液冷冻干燥。通过从H_2O(2mL)重结晶来纯化粗产物,得到灰白色固体状标题化合物。

[0806] 制备135:6-(苄基氧基)-4-氯-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶

[0807] 

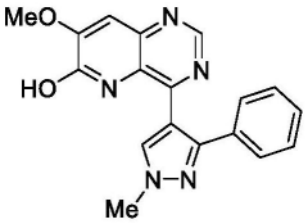
[0808] 向6-(苄基氧基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-醇(制备134,100mg,0.353mmol)于CCl_4(1.0mL)和DCE(2.0mL)中的溶液中添加PPh_3(277.8mg,1.06mmol),并且将反应物在75℃下在N_2下搅拌2h。在减压下浓缩反应混合物并且通过柱色谱法(PE/EtOAc=1/0至1/1)纯化残余物,得到黄色胶状标题化合物(150mg,粗制物)。

[0809] 制备136:6-(苄基氧基)-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶

[0810] 

[0811] 向6-(苄基氧基)-4-氯-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶(制备135,150mg,0.497mmol)和1-甲基-3-苯基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡唑(70.63mg,0.249mmol)于H_2O(0.10mL)、DME(1.00mL)和二噁烷(2.00mL)中的溶液中添加Pd$(PPh_3)_4$(57.45mg,0.05mmol)和K_2CO_3(137.41mg,0.994mmol)。将混合物在100℃下在N_2下搅拌1hr。在减压下浓缩反应混合物以获得残余物。通过制备型TLC(PE/EtOAc=0/1)纯化残余物,得到白色固体状标题化合物(40mg,19.0%产率)。1H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 9.05(s,1H),7.97(s,1H),7.49-7.47(m,2H),7.41(s,1H),7.37-7.34(m,5H),7.26-7.24(m,3H),5.06(s,2H),4.03(s,3H),4.01(s,3H)。

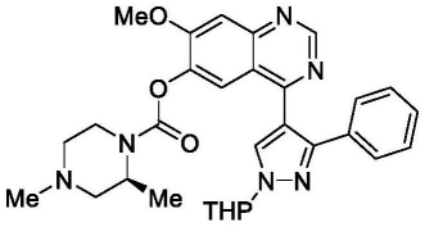
[0812] 制备137:7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-醇

[0813] 

[0814] 向6-(苄基氧基)-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧

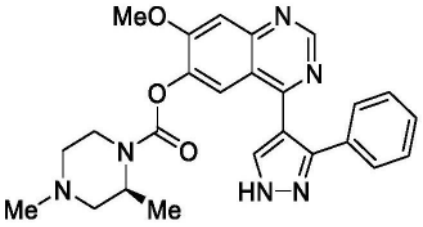
啶(制备136,40.0mg,0.095mmol)于EtOAc(5.0mL)中的溶液中添加Pd/C(40.0mg,10%纯度,H_2O中的50%),并且将反应物在25℃下在H_2(15psi)下搅拌16h。过滤反应混合物并且在减压下将滤液浓缩成黄色固体状标题化合物(40.0mg,粗制物)。

[0815] 制备138:(2S)-2,4-二甲基哌嗪-1-甲酸7-甲氧基-4-(3-苯基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基酯

[0816] 

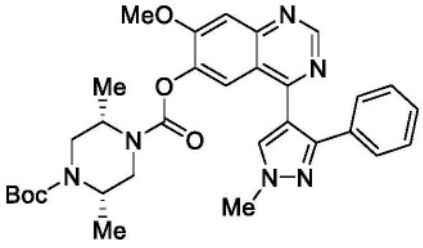
[0817] 将7-甲氧基-4-(3-苯基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-醇(制备110,100mg,0.248mmol)、(2S)-2,4-二甲基哌嗪-1-羰酰氯(43mg,0.248mmol)和K_2CO_3(68mg,0.497mmol)于MeCN(5.0mL)中的混合物在0℃下搅拌2h。将反应混合物浓缩至干燥。通过硅胶柱使用DCM中的5% MeOH来纯化残余物,得到浅黄色固体状标题化合物(100mg,产率=74%)。LCMS m/z=543$[M+H]^+$。

[0818] 制备139:(S)-2,4-二甲基哌嗪-1-甲酸7-甲氧基-4-(3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基酯

[0819] 

[0820] 在0℃下,向(2S)-2,4-二甲基哌嗪-1-甲酸7-甲氧基-4-(3-苯基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基酯(制备138,100mg,0.184mmol)于DCM(5mL)中的溶液中添加TFA(2mL),并且将反应物在室温下搅拌3h。将混合物浓缩至干燥,用DCM稀释残余物并用饱和Na_2CO_3水溶液洗涤。分离有机层并且经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干燥,得到浅黄色固体状标题化合物(100mg,粗制物)。LCMS m/z=459$[M+H]^+$。

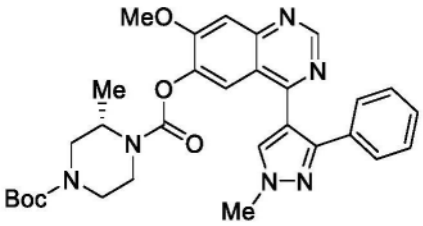
[0821] 制备140:(2S,5S)-2,5-二甲基哌嗪-1,4-二甲酸1-(叔丁基)酯4-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)酯

[0822] 

[0823] 向7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-醇(制备86,100mg,0.301mmol)和(2S,5S)-4-(氯羰基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(制备58,166.54mg,0.602mmol)于DMF(2mL)中的混合物中添加K_2CO_3(83.17mg,0.602mmol),并且将反应物在80℃下搅拌1h。过滤混合物并且在减压下浓缩滤液,得到黄色固体状标题化合物(150mg,粗制

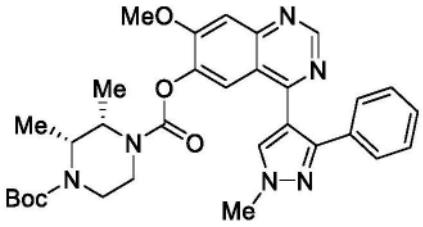
物)。

[0824] 制备141:(S)-2-甲基哌嗪-1,4-二甲酸4-(叔丁基)酯1-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)酯

[0825] 

[0826] 黄色固体状标题化合物(100mg,粗制物)是遵循制备140中所述的程序,从7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-醇(制备86)和(2S)-4-(氯羰基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯获得。

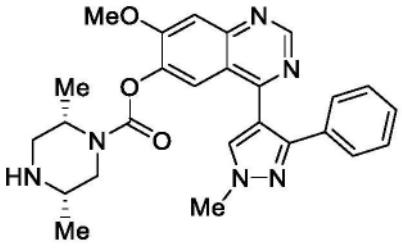
[0827] 制备142:(2R,3S)-2,3-二甲基哌嗪-1,4-二甲酸1-(叔丁基)酯4-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)酯

[0828] 

[0829] 部分1:在0℃下,向7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-醇(制备86,500mg,1.50mmol)和DIPEA(291.65mg,2.26mmol)于THF(20mL)中的溶液中滴加三光气(1.050g,3.54mmol),并且将反应物在25℃下搅拌1h。在减压下浓缩反应混合物,得到黄色固体状氯甲酸7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基酯(500mg,粗制物),其直接用于下一步骤中。

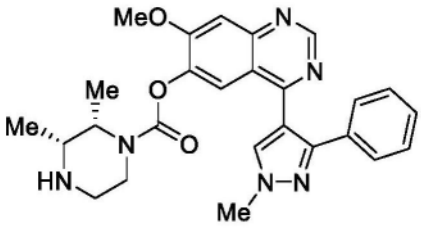
[0830] 部分2:向氯甲酸7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基酯(200mg,0.507mmol)和(2R,3S)-2,3-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(54.28mg,0.253mmol)于DCM(2mL)中的溶液中添加TEA(102.52mg,1.01mmol),并且将反应物在25℃下搅拌2h。在减压下浓缩反应混合物并且通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10um;流动相:[水(10mM NH_4HCO_3)-MeCN];B%:30%-60%,10min)纯化残余物,得到白色固体状标题化合物(80mg,27.6%产率)。^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 9.18(s,1H),7.79(s,1H),7.45(s,1H),7.40-7.34(m,3H),7.23-7.18(m,3H),6.80-6.73(m,1H),4.06(s,3H),4.05-4.01(m,1H),3.98(s,3H),3.97-3.92(m,1H),3.72-3.63(m,2H),3.57-3.44(m,2H),1.50(s,9H),1.36(d,3H),1.29(d,3H)。

[0831] 制备143:(2S,5S)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基酯

[0832] 

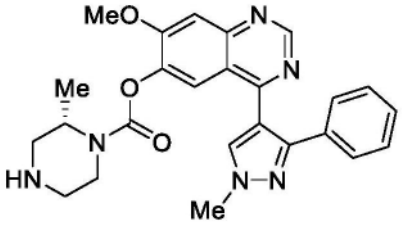
[0833] 将(2S,5S)-2,5-二甲基哌嗪-1,4-二甲酸1-(叔丁基)酯4-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)酯(制备140,150mg,0.262mmol)于HCl/EtOAc(5.0mL)中的混合物在20℃下搅拌20min。在真空中浓缩混合物并且通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3um;流动相:[水(0.05% NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3)-MeCN];B%:20%-45%,8min)纯化残余物,得到淡黄色固体状标题化合物(66.30mg,53.6%产率)。1H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 9.20(s,1H),7.82(s,1H),7.52(s,1H),7.43-7.40(m,3H),7.25-7.23(m,3H),4.33-4.27(m,1H),4.09(s,3H),4.02(s,3H),3.92-3.84(m,1H),3.13-3.07(m,1H),2.89(br d,1H,J=12.4Hz),2.84-2.67(m,2H),1.35(br dd,3H,J=18.0,6.8Hz),1.14-1.13(m,3H)。

[0834] 制备144:(2S,3R)-2,3-二甲基哌嗪-1-甲酸7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基酯

[0835] 

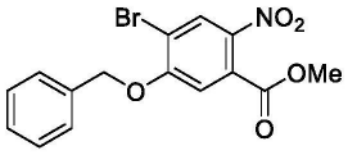
[0836] 黄色固体状标题化合物(36.2mg,58%产率)是遵循与制备143中所述相似的程序,从(2R,3S)-2,3-二甲基哌嗪-1,4-二甲酸1-(叔丁基)酯4-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)酯(制备142)获得。

[0837] 制备145:(S)-2-甲基哌嗪-1-甲酸7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基酯三氟乙酸盐

[0838] 

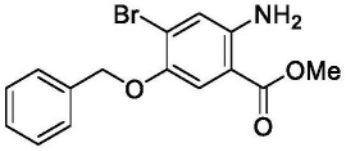
[0839] 向(S)-2-甲基哌嗪-1,4-二甲酸4-(叔丁基)酯1-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)酯(制备141,100mg,0.179mmol)于DCM(1.5mL)中的混合物中添加TFA(0.5mL),并且将反应物在20℃下搅拌0.5h。在减压下浓缩混合物,得到黄色油状标题化合物(120mg,粗制物)。

[0840] 制备146:5-(苄基氧基)-4-溴-2-硝基苯甲酸甲酯

[0841] 

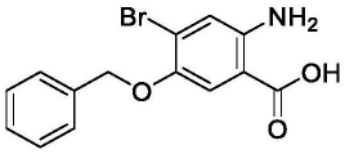
[0842] 在0℃下,向苯基甲醇(7.76g,71.8mmol)于THF(200mL)中的混合物中添加NaH(1.72g,71.8mmol),将溶液在0℃下搅拌15min,然后添加4-溴-5-氟-2-硝基苯甲酸甲酯(10g,35.9mmol)并且将反应混合物在25℃下搅拌16h。将混合物添加至冰水中并用EtOAc萃取。在真空下浓缩有机相并且通过柱色谱法(PE中的50% EtOAc)纯化残余物,得到黄色固体状标题化合物(6g,产率:45.8%)。LCMS m/z=366[M+H]$^+$。

[0843] 制备147:2-氨基-5-(苄基氧基)-4-溴苯甲酸甲酯

[0844] 

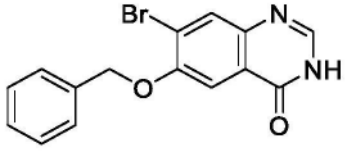
[0845] 将5-(苄基氧基)-4-溴-2-硝基苯甲酸甲酯(制备146,6g,16.3mmol)、Fe(13.6g,244mmol)和HCl(8.54g,244mmol)于EtOH(100mL)和水(10mL)中的混合物在80℃下搅拌2h。过滤冷却的混合物并且在减压下蒸发滤液。用DCM(100mL)稀释粗固体,用$NaHCO_3$碱化并用DCM萃取。经Na_2SO_4干燥有机相并过滤并且然后浓缩,得到黄色固体状标题化合物(5g,91.4%产率)。LCMS m/z=336[M+H]$^+$。

[0846] 制备148:2-氨基-5-(苄基氧基)-4-溴苯甲酸

[0847] 

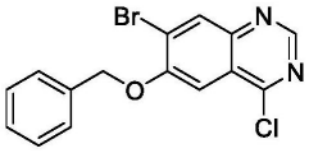
[0848] 向2-氨基-5-(苄基氧基)-4-溴苯甲酸甲酯(制备147,5g,14.8mmol)于THF/H_2O中的溶液中添加LiOH(1.06g,44.4mmol),并且将反应物在25℃下搅拌4h。用水(100mL)稀释所得溶液,用EtOAc(2x50 mL)萃取并且合并有机层。用盐水(20mL)洗涤所得溶液,经无水Na_2SO_4干燥并在减压下蒸发,得到黄色固体状标题化合物(4g,84.0%)。LCMS m/z=322[M+H]$^+$。

[0849] 制备149:6-(苄基氧基)-7-溴喹唑啉-4(3H)-酮

[0850] 

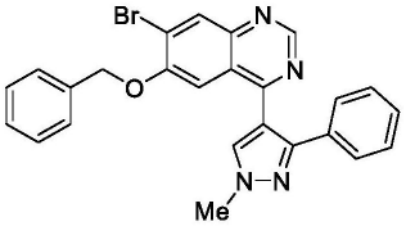
[0851] 向2-氨基-5-(苄基氧基)-4-溴苯甲酸(制备148,4g,12.4mmol)于EtOH(100mL)中的溶液中添加乙脒(ethanimidamide)(3.60g,62.0mmol),并且将反应物在80℃下搅拌16h。在真空中浓缩溶液,添加水并且过滤出所得固体,得到黄色固体状标题化合物(3.5g,85.3%,黄色固体状)。LCMS m/z=322[M+H]$^+$。

[0852] 制备150:6-(苄基氧基)-7-溴-4-氯喹唑啉

[0853] 

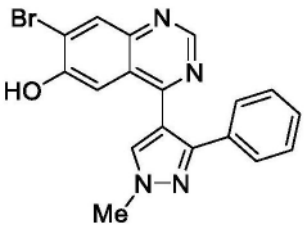
[0854] 向6-(苄基氧基)-7-溴-3,4-二氢喹唑啉-4-酮(制备149,3.5g,10.5mmol)于MeCN(100mL)中的溶液中添加TEA(6.36g,63.0mmol),然后添加三氯氧磷(8.04g,52.5mmol),并且将反应物在80℃下搅拌3h。将冷却的混合物倒入碳酸氢钠溶液中并用EtOAc萃取。干燥($MgSO_4$)有机层,过滤并且将溶剂蒸发至干燥。通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc=2:1)纯化粗产物,得到黄色固体状标题化合物(2.0g,54.4%)。LCMS m/z=350$[M+H]^+$。

[0855] 制备151:6-(苄基氧基)-7-溴-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉

[0856] 

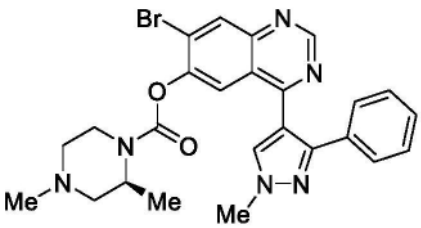
[0857] 将6-(苄基氧基)-7-溴-4-氯喹唑啉(制备150,699mg,2mmol)、1-甲基-3-苯基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(625mg,2.20mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(346mg,0.30mmol)和K_3PO_4(805mg,3.80mmol)于DMSO(20mL)中的混合物加热至80℃并保持3h。冷却至室温后,用5% NaOH(水溶液)(50mL)淬灭混合物。用EtOAc(20mL x 3)萃取混合物,合并有机层并在真空中浓缩。通过硅胶柱色谱法(DCM/EtOAc=1:1至DCM/MeOH=15:1)纯化残余物,得到黄色固体状标题化合物(300mg)。

[0858] 制备152:7-溴-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-醇

[0859] 

[0860] 将6-(苄基氧基)-7-溴-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉(制备151,282mg,0.6mmol)于TFA(20mL)中的溶液加热至80℃并保持3h。冷却至室温后,在减压下蒸发混合物,得到黄色糖浆状标题化合物(190mg,83%)。

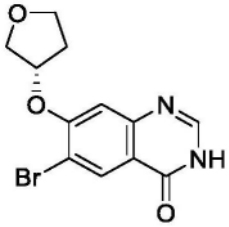
[0861] 制备153:(S)-2,4-二甲基哌嗪-1-甲酸7-溴-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基酯

[0862] 

[0863] 将7-溴-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-醇(制备152,190mg,0.5mmol)、(2S)-2,4-二甲基哌嗪-1-羰酰氯(176mg,1mmol)和K_2CO_3(207mg,1.5mmol)于MeCN

(5mL)中的混合物加热至80℃并保持3h。在真空中浓缩冷却的混合物并且通过制备型TLC(DCM/MeOH＝15:1)纯化残余物,得到黄色糖浆状标题化合物(200mg,76.9%)。LCMS m/z＝521[M+H]$^+$。

[0864] 制备154:(S)-6-溴-7-((四氢呋喃-3-基)氧基)喹唑啉-4(3H)-酮

[0865] 

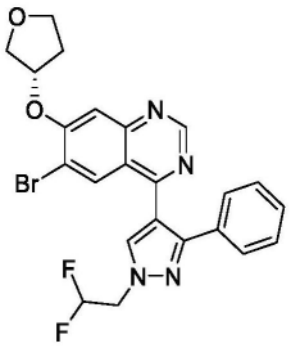
[0866] 在室温下,向6-溴-7-氟喹唑啉-4(3H)-酮(200mg,0.826mmol)和(S)-四氢呋喃-3-醇(145mg,1.65mmol)于DMF(10mL)中的溶液中添加NaH(60%,66mg,1.65mmol),并且将反应物在80℃下搅拌3h。用水淬灭反应混合物并用DCM萃取。经Na_2SO_4干燥合并的有机层,过滤并浓缩至干燥。通过制备型TLC使用DCM:MeOH＝25:1来纯化残余物,得到白色固体状标题化合物(180mg,产率:70%)。LCMS:m/z＝311、313[M+H]$^+$。

[0867] 制备155:(S)-6-溴-4-氯-7-((四氢呋喃-3-基)氧基)喹唑啉

[0868] 

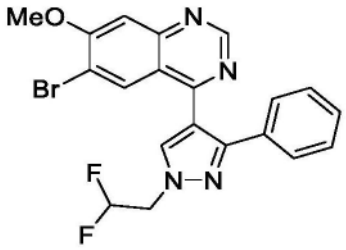
[0869] 将(S)-6-溴-7-((四氢呋喃-3-基)氧基)喹唑啉-4(3H)-酮(制备154,180mg,0.579mmol)于$POCl_3$(5mL)中的溶液在100℃下搅拌3h。将冷却的反应物浓缩至干燥并且然后使用DCM(5mL)稀释残余物。用饱和Na_2CO_3(水溶液)(30mL)稀释所得溶液并用DCM萃取。经Na_2SO_4干燥有机层,过滤并浓缩至干燥,得到棕色固体状标题化合物(200mg,粗制物)。LCMS:m/z＝330[M+H]$^+$。

[0870] 制备156:(S)-6-溴-4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-((四氢呋喃-3-基)氧基)喹唑啉

[0871] 

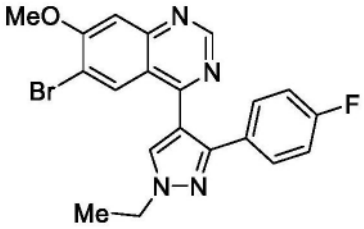
[0872] 黄色固体状标题化合物(150mg,50%产率)是遵循制备90中所述的程序,从(S)-6-溴-4-氯-7-((四氢呋喃-3-基)氧基)喹唑啉(制备155)和1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(制备41)获得。LCMS:m/z＝501、503[M+H]$^+$。

[0873] 制备157:6-溴-4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉

[0874] 

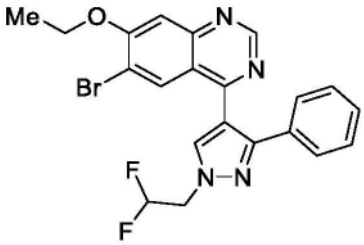
[0875] 标题化合物(400mg,90%产率)是遵循与制备90中所述相似的程序,从6-溴-4-氯-7-甲氧基喹唑啉和1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(制备41)获得。LCMS:m/z=445、447[M+H]$^+$。

[0876] 制备158:6-溴-4-(1-乙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉

[0877] 

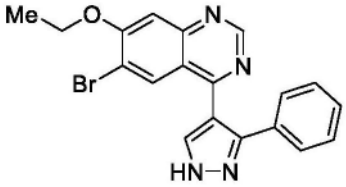
[0878] 浅黄色固体状标题化合物(50mg,37%产率)是遵循与制备90中所述相似的程序,从1-乙基-3-(4-氟苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(制备44)和6-溴-4-氯-7-甲氧基喹唑啉获得。LCMS m/z=427[M+H]$^+$。

[0879] 制备159:6-溴-4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-乙氧基喹唑啉

[0880] 

[0881] 将Pd(dppf)Cl_2(76.0mg,0.104mmol)和K_2CO_3(215mg,1.56mmol)添加至二噁烷/H_2O(10mL/2.5mL)中的6-溴-4-氯-7-乙氧基喹唑啉(制备89,300mg,1.04mmol)和1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(制备41,380mg,1.14mmol)中,并且将反应混合物在80℃下加热16h。用EtOAc(100mL)稀释反应混合物并且依序用水(100mL x 3)和盐水(100mL)洗涤。经Na_2SO_4干燥有机层,过滤并在减压下蒸发。通过制备型TLC纯化粗产物,用PE:EtOAc=1:1洗脱,得到浅黄色固体状标题化合物(360mg,75.4%)。LCMS m/z=458[M+H]$^+$。

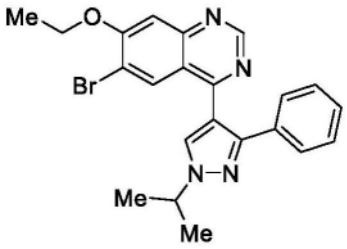
[0882] 制备160:6-溴-7-乙氧基-4-(3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉

[0883] 

[0884] 向6-溴-7-乙氧基-4-(3-苯基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)喹唑啉(制备95,600mg,1.25mmol)于DCM(9mL)中的溶液中添加TFA(3mL),并且将反应物在室温下

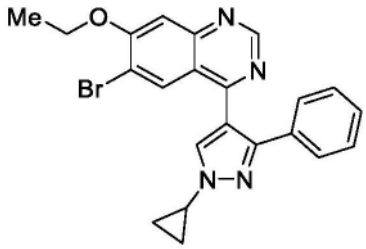
搅拌1h。将反应物浓缩至干燥,用饱和Na_2CO_3水溶液稀释残余物并用DCM萃取。经Na_2SO_4干燥合并的有机层,过滤并浓缩至干燥,得到浅黄色固体状标题化合物(400mg,产率=80%)。LCMS:m/z=395、397$[M+H]^+$。

[0885] 制备161:6-溴-7-乙氧基-4-(1-异丙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉

[0886] 

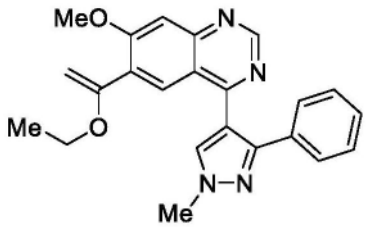
[0887] 向6-溴-7-乙氧基-4-(3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉(制备160,200mg,0.505mmol)和2-碘丙烷(171mg,1.01mmol)于DMF(10mL)中的混合物中添加NaH(24.2mg,1.01mmol),并且将反应物在50℃下搅拌1h。用冰水淬灭反应,然后浓缩至干燥。通过制备型TLC使用DCM:MeOH=20:1来纯化残余物,得到浅黄色固体状标题化合物(150mg,产率=68%)。LCMS:m/z=437、439$[M+H]^+$。

[0888] 制备162:6-溴-4-(1-环丙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-乙氧基喹唑啉

[0889] 

[0890] 将$Cu(OAc)_2$(92mg,0.760mmol)和联吡啶(118mg,0.760mmol)于DCE(15mL)中的混合物在80℃下搅拌30min,然后冷却。添加6-溴-7-乙氧基-4-(3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉(制备160,150mg,0.380mmol)、环丙基硼酸(65mg,0.760mmol)和Na_2CO_3(80mg,0.760mmol),并且将反应物在80℃下在O_2气氛下搅拌4h。将混合物浓缩至干燥并且通过制备型TLC使用DCM:MeOH=25:1来纯化残余物,得到浅黄色固体状标题化合物(80mg,产率:48%)。LCMS:m/z=435、437$[M+H]^+$。

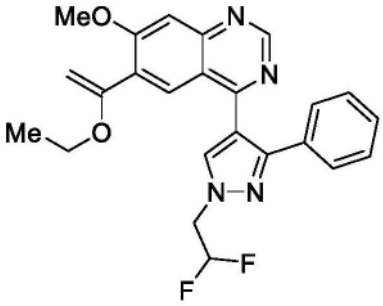
[0891] 制备163:6-(1-乙氧基乙烯基)-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉

[0892] 

[0893] 在N_2下,向三氟甲磺酸7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基酯(制备116,1g,2.15mmol)于二噁烷/H_2O(20mL/5mL)中的溶液中添加三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷(776mg,2.15mmol)、K_2CO_3(593mg,4.30mmol)和$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(171mg,0.21mmol),并且将反应物在100℃下搅拌4h。将反应混合物冷却至室温,然后用水(25mL)稀释。用EtOAc(2x40 mL)萃取所得溶液并且合并有机层。用盐水(20mL)洗涤所得混合物,经无水Na_2SO_4干

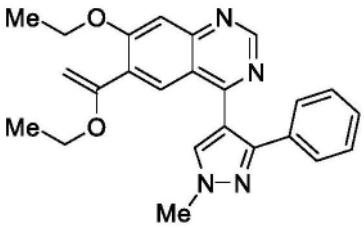
燥并在真空下浓缩。通过色谱法使用PE:EtOAc(1:1)来纯化产物,得到黄色固体状标题化合物(600mg,72.2%)。LCMS m/z＝387[M+H]$^+$。

[0894] 制备164:4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-6-(1-乙氧基乙烯基)-7-甲氧基喹唑啉

[0895] 

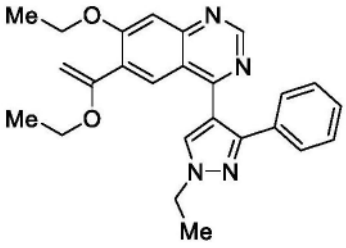
[0896] 白色固体状标题化合物(211mg,48%)是遵循制备163中所述的程序,从三氟甲磺酸4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基酯(制备117)获得。LCMS m/z＝437[M+H]$^+$。

[0897] 制备165:7-乙氧基-6-(1-乙氧基乙烯基)-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉

[0898] 

[0899] 将6-溴-7-乙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉(制备90,200mg,0.488mmol)、(1-乙氧基乙烯基)三乙基锡烷(270mg,0.976mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(30mg,0.043mmol)和Cs_2CO_3(317mg,0.976mmol)于二噁烷(15mL)中的混合物在100℃下搅拌4h,并且然后在真空中浓缩反应混合物。通过制备型TLC使用DCM:MeOH＝15:1来纯化残余物,得到灰黄色固体状标题化合物(160mg,产率:75.8%)。LCMS:m/z＝401[M+H]$^+$。

[0900] 制备166:7-乙氧基-6-(1-乙氧基乙烯基)-4-(1-乙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉

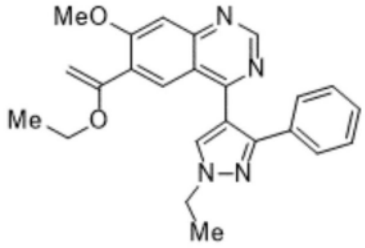
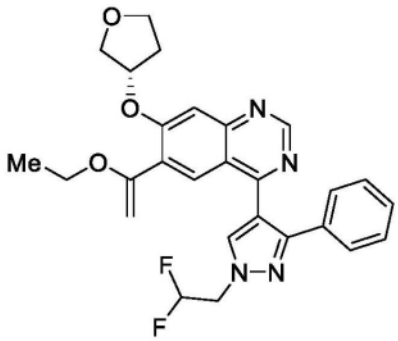
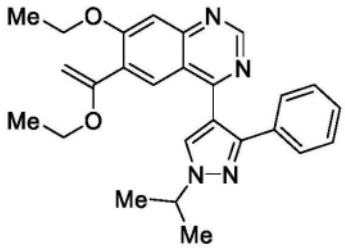
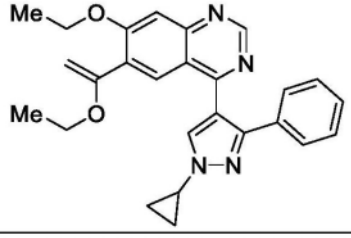
[0901] 

[0902] 将6-溴-7-乙氧基-4-(1-乙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉(制备93,180mg,0.425mmol)、三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷(230mg,0.637mmol)和$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(29.8mg,0.0425mmol)于二噁烷(15mL)中的混合物在100℃下搅拌2h,并且浓缩至干燥。通过制备型TLC使用DCM:MeOH＝20:1来纯化残余物,得到浅黄色固体状标题化合物(130mg,74%)。LCMS:m/z＝415[M+H]$^+$。

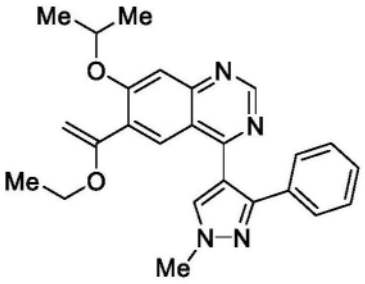
[0903] 制备167至171

[0904] 下表中的化合物是遵循与制备166中所述相似的程序,从适当6-溴喹唑啉和三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷制备。

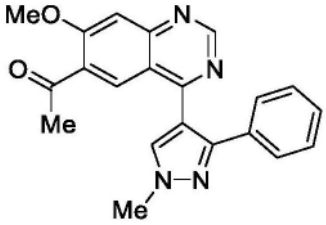
[0905]

制备编号	名称、结构、起始材料(SM)、数据
167	6-(1-乙氧基乙烯基)-4-(1-乙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉  SM：6-溴-4-(1-乙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉(**制备 94**)。 黄色固体，240 mg，90%产率。LCMS m/z = 401 $[M+H]^+$
168	(S)-4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-6-(1-乙氧基乙烯基)-7-((四氢呋喃-3-基)氧基)喹唑啉  SM：(S)-6-溴-4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-((四氢呋喃-3-基)氧基)喹唑啉(**制备 156**) 110 mg，产率=75%，浅黄色固体状。LCMS：m/z = 493 $[M+H]^+$。
169	7-乙氧基-6-(1-乙氧基乙烯基)-4-(1-异丙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉  SM：6-溴-7-乙氧基-4-(1-异丙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉(**制备 161**) 120 mg，55%产率。LCMS m/z = 429 $[M+H]^+$
170	4-(1-环丙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-乙氧基-6-(1-乙氧基乙烯基)喹唑啉 

[0906]

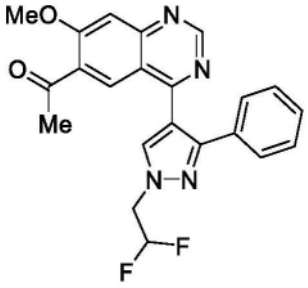
	SM：6-溴-4-(1-环丙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-乙氧基喹唑啉(**制备 162**) 黄色固体，125 mg，85%。LCMS m/z = 427 $[M+H]^+$
171	6-(1-乙氧基乙烯基)-7-异丙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉  SM：6-溴-7-异丙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉(**制备 102**) 浅黄色固体，300 mg，85%产率。LCMS m/z = 415 $[M+H]^+$

[0907] 制备172:1-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)乙-1-酮

[0908] 

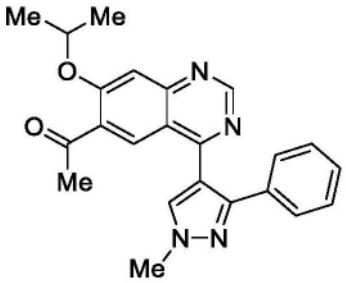
[0909] 将6-(1-乙氧基乙烯基)-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉(制备163,150mg,0.388mmol)于TFA(3.0mL)和DCM(3.0mL)中的混合物在25℃下搅拌1h。在减压下蒸发混合物,得到黄色固体状标题化合物(120mg,86.3%)。LCMS m/z＝359$[M+H]^+$。

[0910] 制备173:1-(4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)乙-1-酮

[0911] 

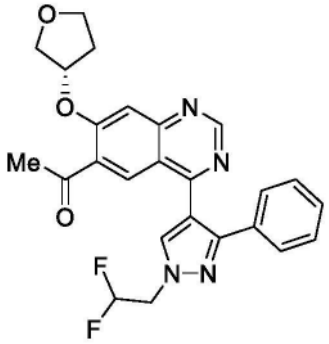
[0912] 1-(4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)乙-1-酮是遵循制备172中所述的程序,从4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-6-(1-乙氧基乙烯基)-7-甲氧基喹唑啉(制备164)获得。LCMS m/z＝409$[M+H]^+$。

[0913] 制备174:1-(7-异丙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)乙-1-酮

[0914] 

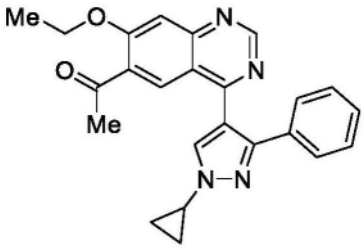
[0915] 浅黄色固体状标题化合物是遵循制备172中所述的程序,从6-(1-乙氧基乙烯基)-7-异丙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉(制备171)获得。LCMS m/z＝387[M+H]$^+$。

[0916] 制备175:(S)-1-(4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-((四氢呋喃-3-基)氧基)喹唑啉-6-基)乙-1-酮

[0917] 

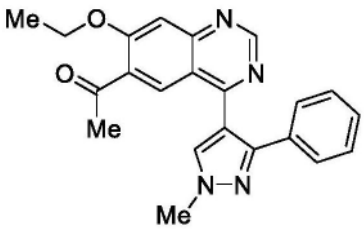
[0918] 将(S)-4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-6-(1-乙氧基乙烯基)-7-((四氢呋喃-3-基)氧基)喹唑啉(制备168,110mg,0.223mmol)于DCM(12mL)和TFA(4mL)中的混合物在室温下搅拌1h,然后浓缩至干燥。通过制备型TLC使用DCM:MeOH＝30:1来纯化残余物,得到浅黄色固体状标题化合物(90mg,产率＝86%)。LCMS:m/z＝465[M+H]$^+$。

[0919] 制备176:1-(4-(1-环丙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-乙氧基喹唑啉-6-基)乙-1-酮

[0920] 

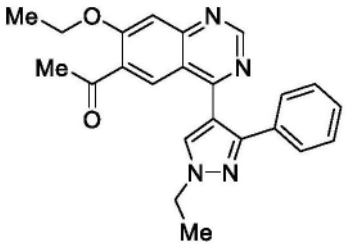
[0921] 灰白色固体状标题化合物(95mg,81%产率)是遵循制备175中所述的程序,从4-(1-环丙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-乙氧基-6-(1-乙氧基乙烯基)喹唑啉(制备170)获得。LCMS m/z＝399[M+H]$^+$。

[0922] 制备177:1-(7-乙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)乙-1-酮

[0923] 

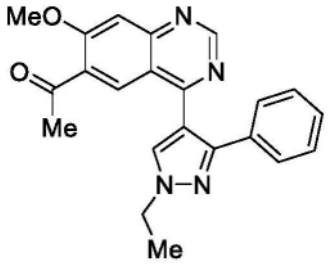
[0924] 将7-乙氧基-6-(1-乙氧基乙烯基)-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉(制备165,260mg,0.601mmol)于TFA(2mL)和DCM(10mL)中的混合物在25℃下搅拌2h,并且在真空中浓缩混合物。用饱和Na_2CO_3水溶液稀释残余物并用EtOAc萃取。经Na_2SO_4干燥合并的有机层,过滤并浓缩至干燥,得到黄色固体状标题化合物(240mg,产率:99.1%)。LCMS m/z=373$[M+H]^+$。

[0925] 制备178:1-(7-乙氧基-4-(1-乙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)乙-1-酮

[0926] 

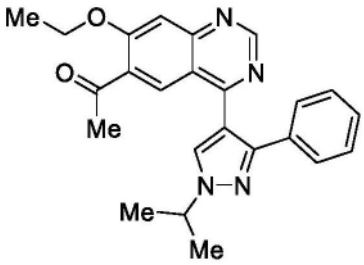
[0927] 灰白色固体状标题化合物(100mg 82%产率)是遵循制备177中所述的程序,从7-乙氧基-6-(1-乙氧基乙烯基)-4-(1-乙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉(制备166)获得。LCMS:m/z=387$[M+H]^+$。

[0928] 制备179:1-(4-(1-乙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)乙-1-酮

[0929] 

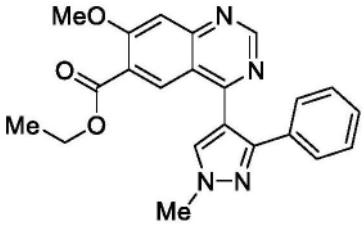
[0930] 黄色固体状标题化合物(140mg,68%产率)是遵循制备177中所述的程序,从6-(1-乙氧基乙烯基)-4-(1-乙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉(制备167)获得。LCMS m/z=373$[M+H]^+$。

[0931] 制备180:1-(7-乙氧基-4-(1-异丙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)乙-1-酮

[0932] 

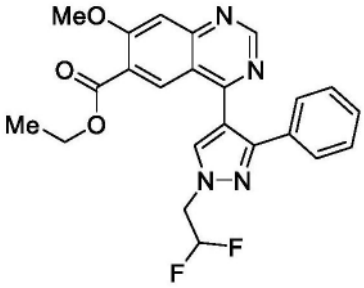
[0933] 将7-乙氧基-6-(1-乙氧基乙烯基)-4-(1-异丙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉(制备169,120mg,0.238mmol)于DCM(10mL)和TFA(2mL)中的溶液在25℃下搅拌2h,并且然后浓缩至干燥。用饱和Na_2CO_3水溶液稀释残余物并用EtOAc萃取。经Na_2SO_4干燥有机层,过滤并浓缩至干燥并且在制备型TLC上使用DCM:MeOH=40:1纯化,得到黄色固体状标题化合物(76mg,产率:57.3%)。LCMS:m/z=401$[M+H]^+$。

[0934] 制备181:7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-甲酸乙酯

[0935] 

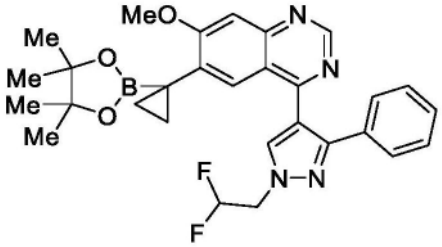
[0936] 向6-(1-乙氧基乙烯基)-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉(制备163,150mg,0.388mmol)于二噁烷(6mL)中的溶液中添加$NaIO_4$(166mg,0.776mmol)于水(2mL)中的溶液,然后分批添加$KMnO_4$(12.2mg,0.078mmol)。将所得溶液在25℃下搅拌2h,然后用DCM(2x20 mL)萃取并且合并有机层。用H_2O(2x20 mL)和盐水(10mL)洗涤所得混合物,经Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。通过TLC DCM:MeOH=10:1纯化残余物,得到白色固体状标题化合物(100mg,66.6%)。LCMS m/z=389$[M+H]^+$。

[0937] 制备182:4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-甲酸乙酯

[0938] 

[0939] 白色固体状4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-甲酸乙酯(100mg,66.6%产率)是遵循与制备181中所述相似的程序,从4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-6-(1-乙氧基乙烯基)-7-甲氧基喹唑啉(制备164)获得。LCMS m/z=439$[M+H]^+$。

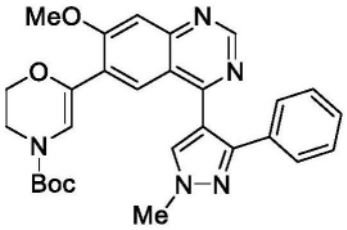
[0940] 制备183:4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基-6-(1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)环丙基)喹唑啉

[0941] 

[0942] 将Cs_2CO_3(5.11g,15.7mmol)添加至二噁烷/H_2O(50mL/5mL)中的cataCXium A Pd G3(389mg,0.524mmol)、三氟甲磺酸4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基酯(制备117,2.7g,5.24mmol)和2,2'-(环丙烷-1,1-二基)双(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷)(4.61g,15.7mmol)中,并且将反应物在100℃下搅拌16h。用EtOAc(300mL)稀释混合物,用盐水(100mL x 2)洗涤,经Na_2SO_4干燥有机层并在真空下浓缩。通过硅胶柱纯化残余物,用DCM:MeOH=25:1洗脱,得到黄色固体状标题化合物(2.4g)。LCMS:m/z=533$[M+H]^+$。

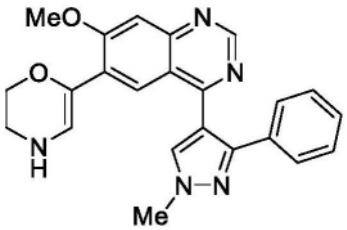
[0943] 制备184:6-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-2,3-二

氢-4H-1,4-噁嗪-4-甲酸叔丁酯

[0944] 

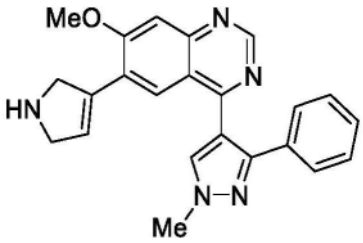
[0945] 在室温下,将Pd(dppf)Cl_2(36.9mg,0.051mmol)和K_2CO_3(104mg,0.757mmol)添加至H_2O(1mL)和二噁烷(4mL)中的6-溴-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉(制备91,200mg,0.505mmol)和6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2,3-二氢-4H-1,4-噁嗪-4-甲酸叔丁酯(188mg,0.606mmol)中,并且将反应混合物在80℃下在N_2下加热2h。用EtOAc(3x50 mL)萃取所得溶液,经(Na_2SO_4)干燥合并的有机层并在真空下浓缩。通过制备型TLC使用DCM:MeOH=25:1来纯化粗产物,得到黄色固体状标题化合物(150mg,59%)。LCMS:m/z=500[M+H]$^+$。

[0946] 制备185:6-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-3,4-二氢-2H-1,4-噁嗪三氟乙酸盐

[0947] 

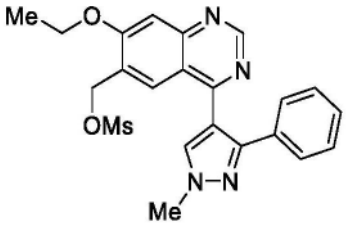
[0948] 将TFA(2mL)添加至DCM(5mL)中的6-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-2,3-二氢-4H-1,4-噁嗪-4-甲酸叔丁酯(制备184,60mg,0.12mmol)中,并且将反应混合物在室温下搅拌2h。在真空下浓缩混合物,得到黄色油状标题化合物(40mg,83%)。LCMS:m/z=400[M+H]$^+$。

[0949] 制备186:6-(2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉三氟乙酸盐

[0950] 

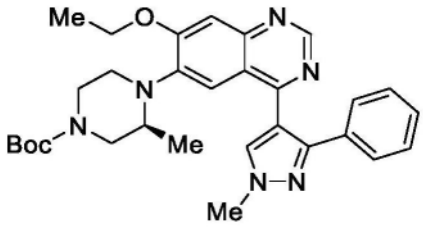
[0951] 在80℃下搅拌6-溴-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉(制备91,50mg,0.126mmol)、Pd(PPh_3)$_4$(14.62mg,0.013mmol)、THF(0.5mL)、K_3PO_4(126μl,0.253mmol)和3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-甲酸叔丁酯(56mg,0.19mmol)的混合物。用水和DCM稀释冷却的混合物,分离各层并且在真空中浓缩有机相。通过硅胶柱(MeOH:DCM)纯化残余物,得到3-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-甲酸叔丁酯。将此溶解于TFA(1mL)中,并且将溶液在室温下搅拌过夜。在减压下蒸发溶液,得到标题化合物。

[0952] 制备187:甲磺酸(7-乙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)甲酯

[0953] 

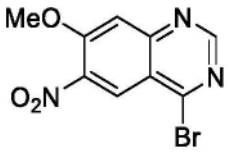
[0954] 将甲磺酰氯(155mg,1.25mmol)滴加至(7-乙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)甲醇(实施例99,300mg,0.832mmol)和TEA(251mg,2.49mmol)于DCM(10mL)中的冰冷却溶液中,并且将反应物在室温下搅拌1h。用EtOAc(3x50 mL)萃取反应物,经Na_2SO_4干燥合并的有机层并在真空下浓缩。通过制备型TLC使用DCM:MeOH=20:1来纯化粗产物,得到黄色固体状标题化合物(200mg)。LCMS:m/z=439$[M+H]^+$。

[0955] 制备188:(S)-4-(7-乙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0956] 

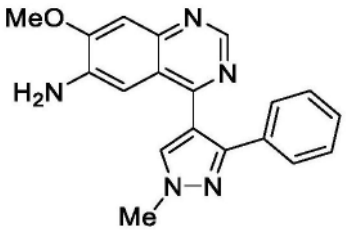
[0957] 将PEPPSIPd-Ipent-O-甲吡啶(40.9mg,0.049mmol)和Cs_2CO_3(318mg,0.976mmol)添加至二噁烷(10mL)中的6-溴-7-乙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉(制备90,200mg,0.488mmol)和(3S)-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(195mg,0.976mmol)中,并且在N_2下将反应物加热至80℃并保持16h。用EtOAc(100mL)稀释反应混合物并且依序用水(100mL x 3)和饱和盐水(100mL)洗涤。经Na_2SO_4干燥有机层,过滤并在减压下蒸发。通过制备型TLC使用DCM:MeOH=20:1来纯化粗产物,得到浅黄色固体状标题化合物(220mg,85.6%)。LCMS m/z=529$[M+H]^+$。

[0958] 制备189:4-溴-7-甲氧基-6-硝基喹唑啉

[0959] 

[0960] 在室温下,将三溴氧磷(2.59g,9.04mmol)添加至MeCN(10mL)中的7-甲氧基-6-硝基-3,4-二氢喹唑啉-4-酮(1g,4.52mmol)中,并且将所得混合物加热至90℃并保持1h。将反应混合物倒入100g碎冰中并用EtOAc(3x 50mL)萃取。干燥(Na_2SO_4)合并的有机物并在真空中蒸发至干燥。通过柱色谱法(SiO_2,33% EtOAc/PE)纯化残余物,得到浅黄色固体状标题化合物(350mg),其未经进一步纯化即使用。

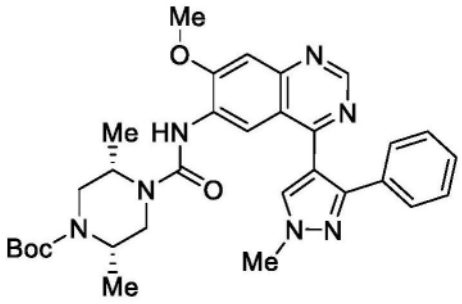
[0961] 制备190:7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-胺

[0962] 

[0963] 部分1:将4-溴-7-甲氧基-6-硝基喹唑啉(制备189,350mg,1.23mmol)、1-甲基-3-苯基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(417mg,1.47mmol)、K_2CO_3(344mg,2.46mmol)和Pd(dppf)Cl_2(100mg,0.123mmol)于二噁烷/水(10mL/2.5mL)中的混合物在80℃下在N_2下加热16h。用EtOAc(3x 30mL)萃取反应混合物并且干燥(Na_2SO_4)合并的有机物并在真空中蒸发至干燥。通过制备型TLC(15:1DCM/MeOH)纯化残余物,得到浅黄色固体状7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-6-硝基喹唑啉(300mg)。LCMS:m/z=362$[M+H]^+$。

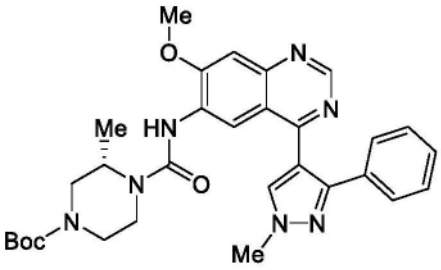
[0964] 部分2:将7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-6-硝基喹唑啉(部分1,300mg,0.830mmol)、铁(463mg,8.30mmol)和NH_4Cl(448mg,8.30mmol)于EtOH/H_2O(10mL/2.5mL)中的混合物加热至80℃并保持1h。经由Celite®垫过滤反应混合物并且将滤液在真空中蒸发至干燥。通过制备型TLC(12:1DCM/MeOH)纯化残余物,得到浅黄色固体状标题化合物(250mg)。LCMS:m/z=332$[M+H]^+$。

[0965] 制备191:(2S,5S)-4-((7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)氨甲酰基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0966] 

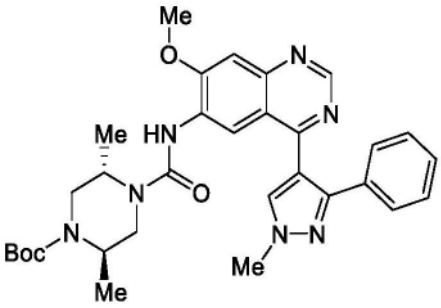
[0967] 在0℃下,向7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-胺(制备190,70.0mg,0.211mmol)于DCM(2mL)中的溶液中添加吡啶(33.42mg,0.422mmol)和氯甲酸4-硝基苯基酯(63.87mg,0.317mmol),并且将反应物在25℃下搅拌1h。将混合物滴加至(2S,5S)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(226.35mg,1.06mmol)和TEA(64.13mg,0.634mmol)于DCM(2mL)中的溶液中,并且将反应物在45℃下搅拌16h。在减压下浓缩反应混合物并且通过制备型TLC(PE/EtOAc=0:1)纯化残余物,得到黄色胶状标题化合物(70mg,58%)。^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 9.08-9.02(m,1H),8.72(s,1H),7.86(s,1H),7.41-7.38(m,2H),7.34(s,1H),7.22-7.14(m,4H),4.28(d,1H),4.08(d,6H),4.00-3.94(m,1H),2.98(d,2H),2.89-2.82(m,2H),1.25(d,6H),1.20(s,9H)。

[0968] 制备192:(S)-4-((7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)氨甲酰基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0969] 

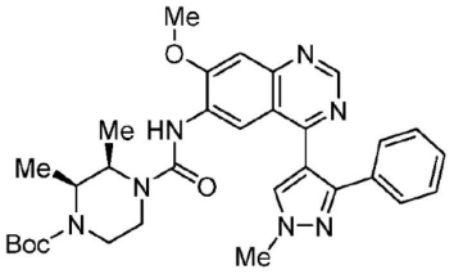
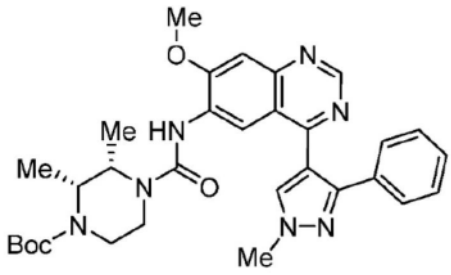
[0970] 黄色固体状标题化合物(50mg,30％产率)是遵循与制备191中所述相似的程序,从7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-胺(制备190)、氯甲酸4-硝基苯基酯和(3S)-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯获得。

[0971] 制备193:(2R,5S)-4-((7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)氨甲酰基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0972] 

[0973] 黄色固体状标题化合物(190mg,55％产率)是遵循与制备191中所述相似的程序,从7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-胺(制备190)、氯甲酸4-硝基苯基酯和(2R,5S)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯获得。

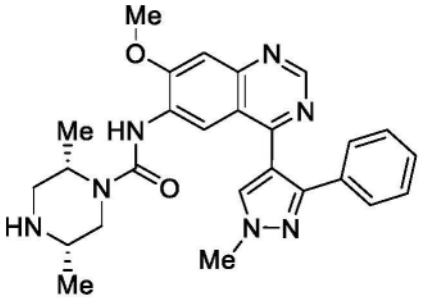
[0974] 制备194:(2S,3R)-4-((7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)氨甲酰基)-2,3-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯或(2S,3R)-4-((7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)氨甲酰基)-2,3-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0975]  和 

[0976] 黄色固体状标题化合物的外消旋物是遵循与制备191中所述相似的程序,从7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-胺(制备190)、氯甲酸4-硝基苯基酯和顺式-2,3-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯获得。LCMS m/z＝486[M+H]$^+$。通过以下制备型手性SFC柱进一步纯化此外消旋物:DAICEL CHIRALCEL OJ(250mm*30mm,10um);流动相:A为CO_2并且B为IPA(0.1％ NH_4OH);梯度:B％＝15％等度洗脱模式;流量:60g/min,得到峰1(10.0mg,6％)和峰2(10.0mg,6％),制备194,(2S,3R)-4-((7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)氨甲酰基)-2,3-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯或(2S,3R)-4-((7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)氨甲酰基)-2,3-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯。^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 8.99(s,1H),8.63(s,1H),7.80(s,1H),

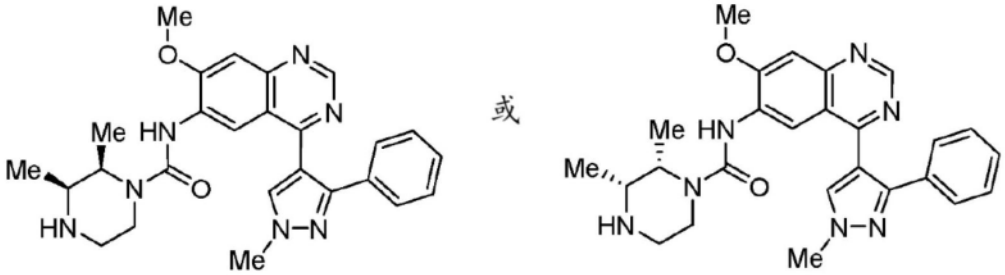
7.31-7.34(m,2H),7.16-7.22(m,2H),7.10-7.13(m,3H),4.21-4.25(m,1H),4.03(s,1H),4.01(s,3H),4.00(s,3H),3.72-3.90(m,2H),3.55-3.63(m,1H),3.36-3.47(m,2H),1.41(s,9H),1.27(d,3H),1.23(d,3H)。

[0977] 制备195:(2S,5S)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酰胺甲酸盐

[0978] 

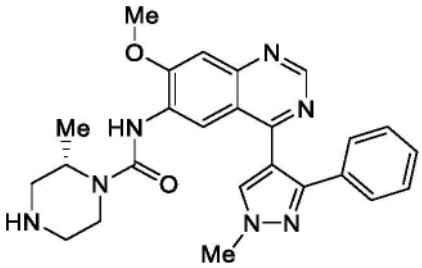
[0979] 将HCl/EtOAc(10mL)中的(2S,5S)-4-((7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)氨甲酰基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(制备191,70.0mg,0.122mmol)在25℃下搅拌5h。在减压下浓缩反应混合物并且通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Luna C18 200*40mm*10um;流动相:[水(0.2% FA)-MeCN];B%:1%-50%,8min)纯化,得到淡黄色固体状标题化合物(11.7mg,18%)。LCMS m/z=472[M+H]$^+$。^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 9.07(s,1H),8.67(s,1H),7.87(s,1H),7.38-7.44(m,2H),7.36(s,1H),7.25(s,2H),7.19(d,3H),4.15-4.26(m,1H),4.10(s,3H),4.08(s,3H),3.83(d,1H),2.98-3.15(m,2H),2.75-2.96(m,2H),1.38(d,3H),1.27(d,3H)。

[0980] 制备196:(2R,3S)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-2,3-二甲基哌嗪-1-甲酰胺或(2S,3R)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-2,3-二甲基哌嗪-1-甲酰胺

[0981] 

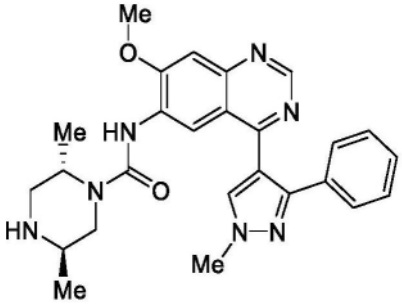
[0982] 将(2S,3R)-4-((7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)氨甲酰基)-2,3-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯或(2S,3R)-4-((7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)氨甲酰基)-2,3-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯制备194(10.0mg,0.0175mmol)于HCl/EtOAc(2mL)中的溶液在25℃下搅拌1h。在减压下浓缩反应混合物。通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3um;流动相:[水-(0.05% NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3)-MeCN];B%:20%-45%,8min)纯化残余物,得到白色固体状标题化合物(2.60mg,30%)。LCMS m/z=472[M+H]$^+$。^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 9.04(s,1H),8.67(s,1H),7.84(s,1H),7.37-7.41(m,2H),7.31(s,1H),7.22-7.24(m,1H),7.15-7.18(m,3H),4.06(s,3H),3.99-4.05(m,5H),3.63-3.74(m,1H),2.98-3.17(m,3H),2.81-2.88(m,1H),1.18(d,3H,J=6.8Hz),1.10(d,3H,J=7.2Hz)。

[0983] 制备197:(S)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺三氟乙酸盐

[0984] 

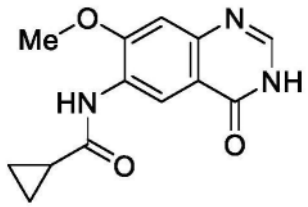
[0985] 将(S)-4-((7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)氨甲酰基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(制备192,50mg,0.090mmol)于TFA(0.2mL)和DCM(1mL)中的混合物在25℃下搅拌1h。在减压下浓缩反应混合物,得到黄色油状标题化合物(20mg,粗制物)。

[0986] 制备198:(2S,5R)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酰胺

[0987] 

[0988] 将(2R,5S)-4-((7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)氨甲酰基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(制备193,190mg,0.332mmol)于DCM(2mL)和TFA(0.4mL)中的混合物在25℃下搅拌1h。在减压下浓缩反应混合物。通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10um;流动相:[水(10mM NH_4HCO_3)-MeCN];B%:12%-42%,10min)纯化残余物,得到黄色固体状标题化合物(22.1mg,13%产率)。LCMS m/z=472 $[M+H]^+$。^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 9.10(s,1H),8.69(s,1H),8.17(d,1H),7.90(s,1H),7.41(dd,2H),7.38(s,1H),7.22-7.20(m,3H),6.89(d,1H),4.23(s,1H),4.11(d,6H),3.62(d,1H),3.52-3.47(m,1H),3.44(s,1H),3.37(dd,1H),2.79(dd,1H),1.40(d,3H),1.34(d,3H)。

[0989] 制备199:N-(7-甲氧基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)环丙烷甲酰胺

[0990] 

[0991] 在0℃下,将环丙烷羰酰氯(6.54g,62.6mmol)滴加至DCM(35mL)中的6-氨基-7-甲氧基-3,4-二氢喹唑啉-4-酮(4g,20.9mmol)和TEA(11.9g,104mmol)中。将所得混合物在室温下搅拌1h。过滤所得固体并用EtOAc(20mL)洗涤,得到黄色固体状标题化合物(3.9g,产率:97%)。LCMS m/z=260 $[M+H]^+$。

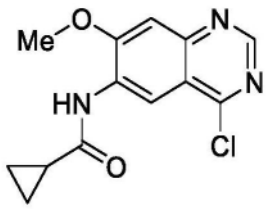
[0992] 制备200:N-(7-甲氧基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)丙酰胺

[0993] 

[0994] 部分1.将Fe(804mg,14.4mmol)和NH_4Cl(163mg,14.4mmol)添加至EtOH/H_2O(10mL/2mL)中的7-甲氧基-6-硝基喹唑啉-4(3H)-酮(400mg,1.8mmol)中,并且将所得混合物加热至80℃并保持2h。过滤反应物并且在真空中浓缩滤液并通过制备型TLC(15:1DCM/MeOH)纯化残余物,得到白色固体状6-氨基-7-甲氧基喹唑啉-4(3H)-酮(300mg),其未经进一步纯化即使用。

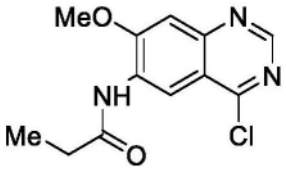
[0995] 部分2.将6-氨基-7-甲氧基喹唑啉-4(3H)-酮(部分1,300mg,1.56mmol)于丙酸酐(5mL)中的溶液加热至120℃并保持2h。将反应物在真空中蒸发至干燥并且通过制备型TLC(15:1DCM/MeOH)纯化残余物,得到白色固体状标题化合物(180mg,40%)。LCMS:m/z=248[M+H]$^+$。

[0996] 制备201:N-(4-氯-7-甲氧基喹唑啉-6-基)环丙烷甲酰胺

[0997] 

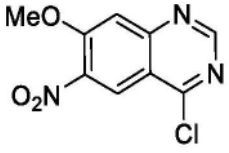
[0998] 在室温下,将$POCl_3$(1.46g,9.60mmol)和TEA(1.17g,11.5mmol)添加至MeCN(15mL)中的N-(7-甲氧基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)环丙烷甲酰胺(制备199,500mg,1.92mmol)中。将反应混合物加热至80℃并保持2h,然后倒在冰水上。添加Na_2CO_3(1M)以达到pH8。用EtOAc萃取所得溶液并在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,5:1DCM/EtOAc)纯化粗产物,得到黄色固体状标题化合物(400mg,75%)。LCMS m/z=278[M+H]$^+$。

[0999] 制备202:N-(4-氯-7-甲氧基喹唑啉-6-基)丙酰胺

[1000] 

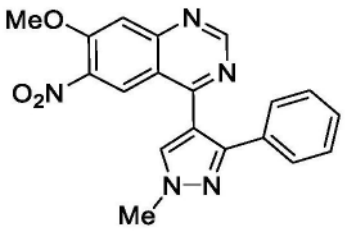
[1001] 将$POCl_3$(167mg,1.09mmol)添加至MeCN(5mL)中的N-(7-甲氧基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)丙酰胺(制备200,180mg,0.727mmol)中,加热至100℃并保持1h。在0℃下用H_2O(2mL)淬灭反应并用EtOAc(3x 15mL)萃取。干燥(Na_2SO_4)合并的有机物并在真空中蒸发至干燥。通过制备型TLC(15:1DCM/MeOH)纯化残余物,得到淡黄色固体状标题化合物(60mg,31%)。LCMS:m/z=266[M+H]$^+$。

[1002] 制备203:4-氯-7-甲氧基-6-硝基喹唑啉

[1003] 

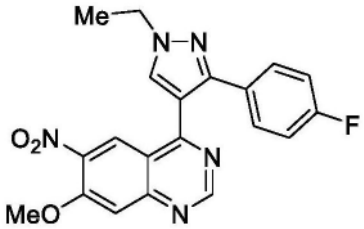
[1004] 将7-甲氧基-6-硝基喹唑啉-4-醇(10g,45.2mmol)悬浮于$POCl_3$(165g,1.08mol)中并且将混合物加热至110℃并保持4h。将反应混合物在真空中蒸发至干燥并且将残余物溶解于DCM(50mL)和$NaHCO_3$水溶液(50mL)的混合物中。干燥有机层并蒸发至干燥,得到黄色固体状标题化合物(7g,58%),其未经进一步纯化即使用。

[1005] 制备204:7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-6-硝基喹唑啉

[1006] 

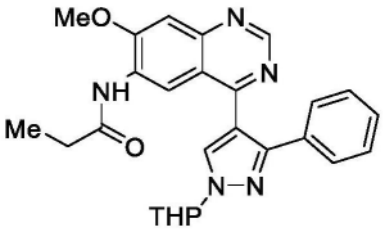
[1007] 向4-氯-7-甲氧基-6-硝基喹唑啉(制备203,1.07g,3.76mmol)、1-甲基-3-苯基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(1g,3.76mmol)和Cs_2CO_3(2.45g,7.51mmol)于二噁烷(10mL)、H_2O(2mL)中的混合物中添加Pd-118(122.40mg,0.188mmol),并且将混合物在100℃下搅拌2h。在减压下浓缩反应混合物并且通过硅胶色谱法(ISCO®;0-30%EtOAc/PE)纯化残余物,得到黄色固体状标题化合物(1g,66%)。

[1008] 制备205:4-(1-乙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基-6-硝基喹唑啉

[1009] 

[1010] 在25℃下,向4-溴-7-甲氧基-6-硝基喹唑啉(制备189,200mg,0.704mmol)和1-乙基-3-(4-氟苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(制备44,222mg,0.704mmol)于二噁烷(8mL)和H_2O(2mL)中的混合物中添加Pd(dppf)Cl_2(25.7mg,0.0352mmol)和K_2CO_3(193mg,1.40mmol),并且将混合物在80℃下在N_2下搅拌4h。用水(40mL)稀释反应混合物并用EtOAc(2x 40mL)萃取。用盐水(20mL)洗涤合并的有机物,干燥(Na_2SO_4)并在真空中蒸发至干燥。通过制备型TLC(20:1DCM/MeOH)纯化残余物,得到黄色固体状标题化合物(120mg,43%)。LCMS:m/z=394$[M+H]^+$。

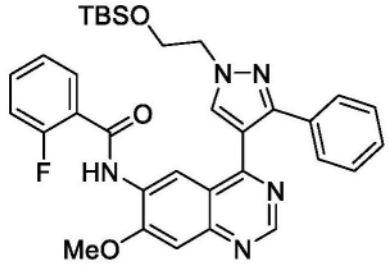
[1011] 制备206:N-(7-甲氧基-4-(3-苯基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)丙酰胺

[1012] 

[1013] 将N-(4-氯-7-甲氧基喹唑啉-6-基)丙酰胺(制备202,60mg,0.225mmol)、3-苯基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(制备42,87.5mg,0.247mmol)、K_2CO_3(63mg,0.450mmol)和Pd(dppf)Cl_2(18.3mg,

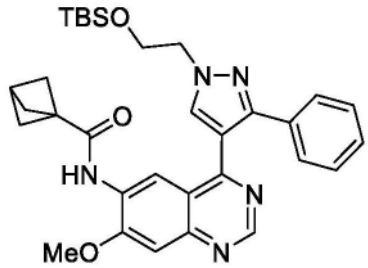
0.0225mmol)于二噁烷/水(3mL/0.8mL)中的溶液在80℃下在N_2下加热2h。将反应物在真空中蒸发至干燥并且通过制备型TLC(15:1DCM/MeOH)纯化残余物,得到黄色固体状标题化合物(20mg,19%)。LCMS:m/z=458[M+H]$^+$。

[1014] 制备207:N-(4-(1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)-2-氟苯甲酰胺

[1015] 

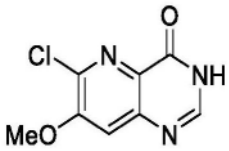
[1016] 将6-溴-4-(1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉(制备106,100mg,0.167mmol)、2-氟苯甲酰胺(34.7mg,0.250mmol)、$Pd_2(dba)_3$(20mg,0.0193mmol)、XPhos(20mg,0.0345mmol)和Cs_2CO_3(108mg,0.334mmol)于甲苯(10mL)中的混合物在100℃下搅拌2h。将反应混合物在真空中蒸发至干燥并且通过制备型TLC(35:1DCM/MeOH)纯化残余物,得到黄色固体状标题化合物(84mg,73%)。LCMS:m/z=598[M+H]$^+$。

[1017] 制备208:N-(4-(1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺

[1018] 

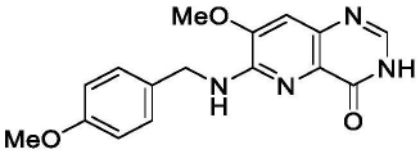
[1019] 黄色固体状标题化合物(159mg,86%)是使用与针对制备207所述类似的方法,从6-溴-4-(1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉(制备106)和二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺(制备70)制备。LCMS:m/z=570[M+H]$^+$。

[1020] 制备209:6-氯-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮

[1021] 

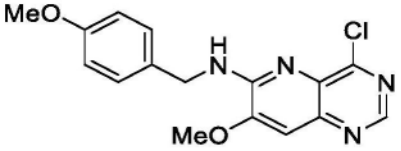
[1022] 在室温下,将乙酸甲脒(420g,4.04mol)添加至EtOH(2.0L)中的3-氨基-6-氯-5-甲氧基吡啶甲酸(220g,1.01mol)中,并且将所得混合物加热至90℃并保持24h。通过过滤收集固体,得到棕色固体状标题化合物(201g,94%)。LCMS:m/z=212[M+H]$^+$。

[1023] 制备210:7-甲氧基-6-((4-甲氧基苄基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮

[1024] 

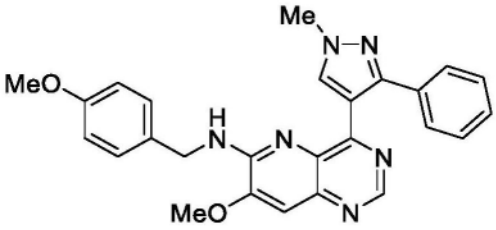
[1025] 在室温下,将1-(4-甲氧基苯基)甲胺(45.2g,330mmol)添加至DMSO(50mL)中的6-氯-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮(制备209,10g,47.2mmol)中,并且将所得混合物在100℃下搅拌2h。用EtOAc(100mL)稀释混合物并用盐水(2x 50mL)洗涤。干燥(Na_2SO_4)合并的有机物并在真空中蒸发至干燥。通过柱色谱法(SiO_2,25:1DCM/MeOH)纯化残余物,得到黄色固体状标题化合物(8g,54%)。LCMS:m/z=313$[M+H]^+$。

[1026] 制备211:4-氯-7-甲氧基-N-(4-甲氧基苄基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-胺

[1027] 

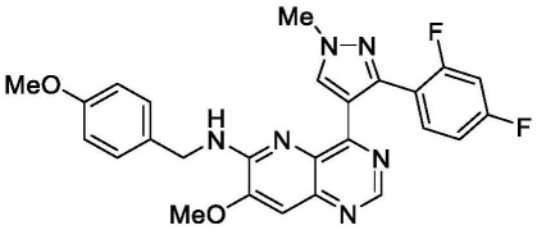
[1028] 在室温下,将$POCl_3$(15.7g,102mmol)和N,N-二乙基苯胺(25.7g,153mmol)添加至MeCN(15mL)中的7-甲氧基-6-((4-甲氧基苄基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮(制备210,8g,25.6mmol)中,并且将反应物在80℃下搅拌2h。将所得混合物添加至冰水中并且使用Na_2CO_3水溶液(1M)将pH调节至pH 8并用EtOAc(2x 500mL)萃取。干燥(Na_2SO_4)合并的有机萃取物并在真空中蒸发至干燥。通过硅胶色谱法(10:1DCM/EtOAc)纯化残余物,得到黄色固体状标题化合物(7g,83%)。LCMS:m/z=331$[M+H]^+$。

[1029] 制备212:7-甲氧基-N-(4-甲氧基苄基)-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-胺

[1030] 

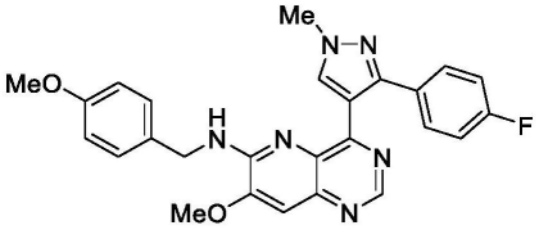
[1031] 将Pd(dppf)Cl_2(1.76g,2.11mmol)、K_2CO_3(4.36g,31.6mmol)、4-氯-7-甲氧基-N-(4-甲氧基苄基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-胺(制备211,7g,21.1mmol)和1-甲基-3-苯基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(8.97g,31.6mmol)于H_2O(30mL)和二噁烷(120mL)中的混合物在80℃下在N_2下搅拌2h。用EtOAc(200mL)稀释混合物并用水(2x 50mL)洗涤。干燥(Na_2SO_4)合并的有机物并在真空中蒸发至干燥。通过硅胶色谱法(20:1DCM/MeOH)纯化残余物,得到黄色油状标题化合物(6.5g,68%)。LCMS:m/z=453$[M+H]^+$。

[1032] 制备213:4-(3-(2,4-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基-N-(4-甲氧基苄基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-胺

[1033] 

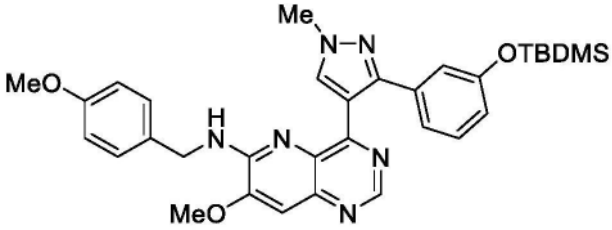
[1034] 灰白色固体状标题化合物(550mg,80%)是使用与针对制备212所述类似的方法,从4-氯-7-甲氧基-N-(4-甲氧基苄基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-胺(制备211)和3-(2,4-二氟苯基)-1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(制备45)制备。LCMS:m/z=489[M+H]$^+$。

[1035] 制备214:4-(3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基-N-(4-甲氧基苄基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-胺

[1036] 

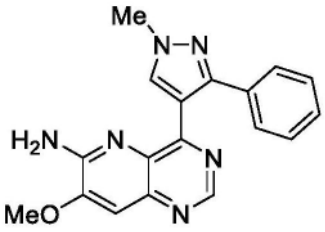
[1037] 黄色固体状标题化合物(600mg,85%)是使用与针对制备212所述类似的方法,从4-氯-7-甲氧基-N-(4-甲氧基苄基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-胺(制备211)和3-(4-氟苯基)-1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(制备43)制备。LCMS:m/z=471[M+H]$^+$。

[1038] 制备215:4-(3-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基-N-(4-甲氧基苄基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-胺

[1039] 

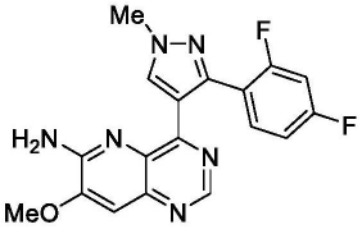
[1040] 将Pd(PPh$_3$)$_4$(138mg,0.120mmol)、K$_3$PO$_4$(381mg,1.79mmol)、4-氯-7-甲氧基-N-(4-甲氧基苄基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-胺(制备211,396mg,1.20mmol)和3-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)苯基)-1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(制备39,500mg,1.20mmol)于二噁烷/H$_2$O(8mL/2mL)中的混合物在80℃下在N$_2$下搅拌2h。用EtOAc(3x 50mL)萃取所得溶液并且干燥(Na$_2$SO$_4$)合并的有机萃取物并在真空中蒸发至干燥。通过硅胶色谱法(25:1DCM/MeOH)纯化残余物,得到黄色固体状标题化合物(370mg,52%)。LCMS:m/z=583[M+H]$^+$。

[1041] 制备216:7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-胺

[1042] 

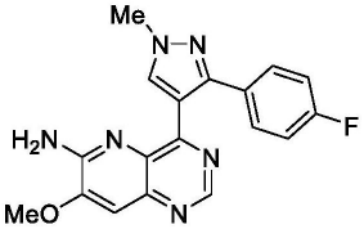
[1043] 在室温下,将TFA(5mL)添加至7-甲氧基-N-(4-甲氧基苄基)-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-胺(制备212,3g,5.49mmol)中,并且将混合物在60℃下搅拌3h。用EtOAc(100mL)稀释混合物,用盐水(2x 50mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并在真空中蒸发至干燥。通过硅胶色谱法(18:1DCM/MeOH)纯化残余物,得到黄色固体状标题化合物(2.5g)。LCMS:m/z=333[M+H]$^+$。

[1044] 制备217:4-(3-(2,4-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-胺

[1045] 

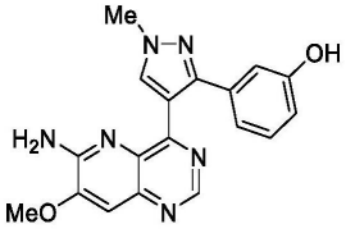
[1046] 将4-(3-(2,4-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基-N-(4-甲氧基苄基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-胺(制备213,550mg,1.12mmol)和TFA(5mL)的混合物在60℃下在N_2下搅拌3h。用EtOAc(100mL)稀释混合物并用$NaHCO_3$(水溶液)(2x 50mL)洗涤。干燥(Na_2SO_4)合并的有机物,在真空中蒸发至干燥并且通过硅胶色谱法(18:1DCM/EtOAc)纯化残余物,得到黄色固体状标题化合物(320mg,78%)。LCMS:m/z=369[M+H]$^+$。

[1047] 制备218:4-(3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-胺

[1048] 

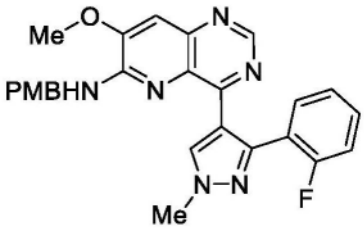
[1049] 黄色固体状标题化合物(400mg,90%)是使用与针对制备217所述类似的方法,从4-(3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基-N-(4-甲氧基苄基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-胺(制备214)制备。LCMS:m/z=351[M+H]$^+$。

[1050] 制备219:3-(4-(6-氨基-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯酚

[1051] 

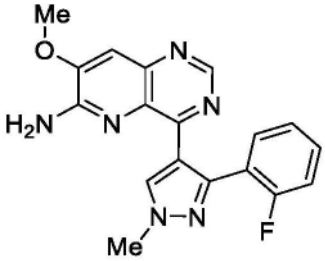
[1052] 将4-(3-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基-N-(4-甲氧基苄基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-胺(制备215,370mg,0.634mmol)于TFA(5mL)中的溶液在60℃下搅拌2h。用EtOAc(3x 50mL)萃取所得溶液并且干燥(Na_2SO_4)合并的萃取物并蒸发至干燥。通过制备型TLC(15:1DCM/MeOH)纯化残余物,得到黄色固体状标题化合物(140mg,63%)。LCMS:m/z=349$[M+H]^+$。

[1053] 制备220:4-(3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基-N-(4-甲氧基苄基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-胺

[1054] 

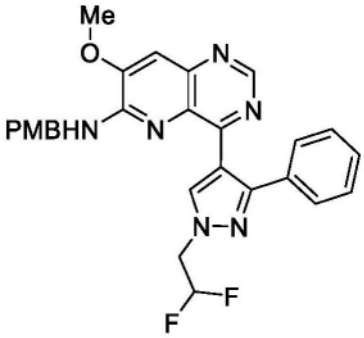
[1055] 将4-氯-7-甲氧基-N-(4-甲氧基苄基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-胺(制备211,800mg,2.4mmol)、K_2CO_3(672mg,4.8mmol)、Pd(dppf)Cl_2(174mg,0.24mmol)和3-(2-氟苯基)-1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(制备37,724mg,2.4mmol)于二噁烷/H_2O(10mL/2mL)中的混合物在80℃下搅拌1h。将反应混合物浓缩至干燥。通过柱色谱法(SiO_2,5%MeOH/DCM)纯化残余物,得到灰白色固体状标题化合物(800mg,71%)。LCMS m/z=471$[M+H]^+$。

[1056] 制备221:4-(3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-胺三氟乙酸盐

[1057] 

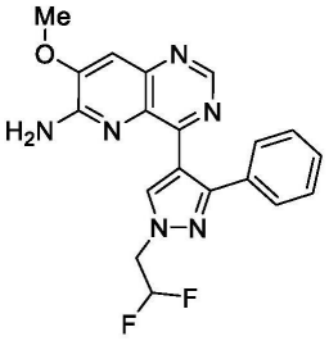
[1058] 在0℃下,向4-(3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基-N-(4-甲氧基苄基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-胺(制备220,800mg,1.70mmol)于DCM(5mL)中的溶液中添加TFA(2mL),并且将反应混合物在室温下搅拌3h。将溶液浓缩至干燥,得到黄色油状标题化合物(600mg,90%)。LCMS m/z=351$[M+H]^+$。

[1059] 制备222:4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基-N-(4-甲氧基苄基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-胺

[1060] 

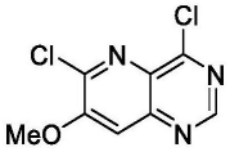
[1061] 浅黄色固体状标题化合物(560mg,43%)是遵循制备220中所述的程序,从4-氯-7-甲氧基-N-(4-甲氧基苄基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-胺(制备211)和1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(制备41)获得。LCMS m/z=503[M+H]$^+$。

[1062] 制备223:4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-胺三氟乙酸盐

[1063] 

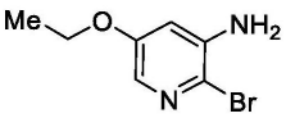
[1064] 浅黄色油状标题化合物(400mg,粗制物)是遵循制备221中所述的程序,从4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基-N-(4-甲氧基苄基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-胺(制备222)获得。LCMS m/z=383[M+H]$^+$。

[1065] 制备224:4,6-二氯-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶

[1066] 

[1067] 在室温下,将N,N-二乙基苯胺(986g,6.61mol)添加至MeCN(2000mL)中的6-氯-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮(制备209,200g,945mmol)和$POCl_3$(722g,4.72mol)中,并且将所得混合物在80℃下加热2h。将反应混合物添加至冰水中并且添加Na_2CO_3(5M)直至pH=8。用EtOAc萃取溶液并在真空下浓缩合并的有机物。通过硅胶色谱法(5:1DCM/EtOAc)纯化残余物,得到黄色固体状标题化合物(178g,82%)。LCMS:m/z=230[M+H]$^+$。

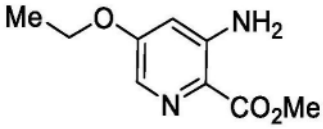
[1068] 制备225:2-溴-5-乙氧基吡啶-3-胺

[1069] 

[1070] 在室温下,将NaOEt(45mL)添加至2-溴-5-氟吡啶-3-胺(6g,31.4mmol)于EtOH(45mL)中的溶液中,并且将混合物在120℃下加热16h。冷却至25℃后,将混合物蒸发至干燥

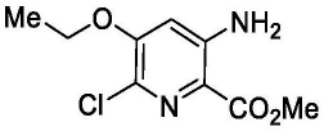
并且通过柱色谱法(SiO_2,5:1PE/EtOAc)纯化残余物,得到灰白色固体状标题化合物(5.1g,75%)。LCMS:m/z=217[M+H]$^+$。

[1071] 制备226:3-氨基-5-乙氧基吡啶甲酸甲酯

[1072] 

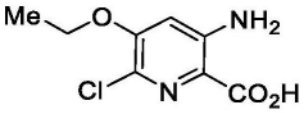
[1073] 将2-溴-5-乙氧基吡啶-3-胺(制备225,5.5g,25.3mmol)、TEA(7.65g,75.8mmol)和Pd(dppf)Cl_2(1.84g,2.53mmol)于MeOH(100mL)中的混合物在80℃下在CO气氛(10atm)下搅拌16h。用EtOAc(200mL)稀释反应混合物,用水(3x 200mL)和饱和盐水(200mL)洗涤。干燥(Na_2SO_4)有机层并在真空中蒸发至干燥。通过硅胶柱色谱法(20% EtOAc/PE)纯化残余物,得到黄色固体状标题化合物(1.5g,30%)。LCMS:m/z=197[M+H]$^+$。

[1074] 制备227:3-氨基-6-氯-5-乙氧基吡啶甲酸甲酯

[1075] 

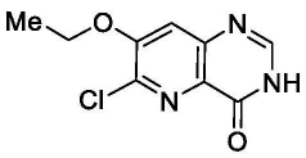
[1076] 在室温下,将NCS(1.48g,11.1mmol)添加至3-氨基-5-乙氧基吡啶甲酸甲酯(制备226,2g,10.1mmol)于MeCN(50mL)中的溶液中,并且将所得混合物加热至80℃并保持16h。用EtOAc(150mL)稀释反应混合物,用水(3x 150mL)和饱和盐水(150mL)洗涤。干燥(Na_2SO_4)有机层并在真空中蒸发至干燥。通过硅胶色谱法(2:1PE/EtOAc)纯化残余物,得到浅黄色固体状标题化合物(1.6g,69%)。LCMS:m/z=231[M+H]$^+$。

[1077] 制备228:3-氨基-6-氯-5-乙氧基吡啶甲酸

[1078] 

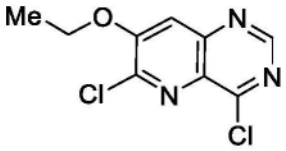
[1079] 在室温下,将LiOH(996mg,41.5mmol)添加至THF/H_2O(15mL/5mL)中的3-氨基-6-氯-5-乙氧基吡啶甲酸甲酯(制备227,1.6g,6.93mmol)中,并且将所得混合物在室温下搅拌16h。用HCl(1mmol)将pH调节至pH 3。用DCM(200mL)稀释反应混合物并且用水(3x 200mL)和饱和盐水(200mL)洗涤。干燥(Na_2SO_4)合并的有机物并在真空中蒸发至干燥,得到灰白色固体状标题化合物(1.4g,93%)。LCMS:m/z=217[M+H]$^+$。

[1080] 制备229:6-氯-7-乙氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮

[1081] 

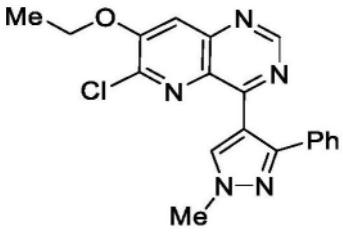
[1082] 在室温下,将甲脒乙酸盐(5.75g,55.3mmol)添加至EtOH(50mL)中的3-氨基-6-氯-5-乙氧基吡啶甲酸(制备228,1.5g,6.92mmol)中,并且将所得混合物加热至80℃并保持16h。用水(200mL)稀释反应混合物并且通过过滤收集固体,得到白色固体状标题化合物(1.5g,96%)。LCMS:m/z=226[M+H]$^+$。

[1083] 制备230:4,6-二氯-7-乙氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶

[1084] 

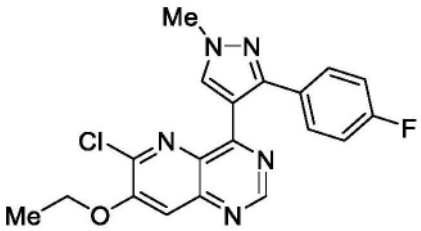
[1085] 在室温下,将$POCl_3$(5.11g,33.2mmol)添加至MeCN(50mL)中的6-氯-7-乙氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮(制备229,1.5g,6.64mmol)和N,N-二乙基苯胺(6.92g,46.4mmol)中,并且将所得混合物加热至80℃并保持2h。将溶液倒入冰水中并且通过添加$NaHCO_3$水溶液(1.00M)将pH调节至pH 8。用EtOAc萃取溶液并在真空中蒸发至干燥。通过硅胶柱色谱法(3:1DCM:EtOAc)纯化残余物,得到灰白色固体状标题化合物(1.4g,86%)。LCMS:m/z=244 $[M+H]^+$。

[1086] 制备231:6-氯-7-乙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶

[1087] 

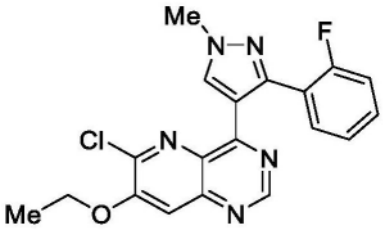
[1088] 在室温下,将$Pd(PPh_3)_4$(235mg,0.204mmol)和K_3PO_4(864mg,4.08mmol)添加至二噁烷/H_2O(16mL/4mL)中的4,6-二氯-7-乙氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶(制备230,500mg,2.04mmol)和1-甲基-3-苯基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(579mg,2.04mmol)中,并且在N_2下将所得混合物加热至80℃并保持2h。用EtOAc(200mL)稀释反应混合物,用水(3x 100mL)和饱和盐水(100mL)洗涤。干燥(Na_2SO_4)合并的有机物并在真空中蒸发至干燥。通过硅胶柱色谱法(20:1DCM/MeOH)纯化残余物,得到灰白色固体状标题化合物(290mg,39%)。LCMS:m/z=366$[M+H]^+$。

[1089] 制备232:6-氯-7-乙氧基-4-(3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶

[1090] 

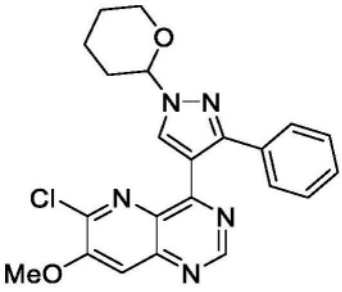
[1091] 黄色固体状标题化合物(1g,32%)是遵循与制备97中所述相似的程序,从4,6-二氯-7-乙氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶(制备230)和3-(4-氟苯基)-1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(制备43)获得。LCMS:m/z=385$[M+H]^+$。

[1092] 制备233:6-氯-7-乙氧基-4-(3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶

[1093] 

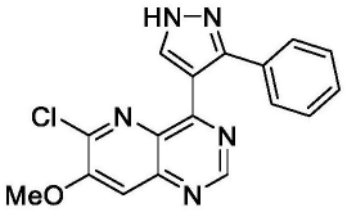
[1094] 黄色固体状标题化合物(500mg,20%)是遵循与制备231中所述相似的程序,从4,6-二氯-7-乙氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶(制备230)和3-(2-氟苯基)-1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(制备37)获得。LCMS:m/z=384[M+H]$^+$。

[1095] 制备234:6-氯-7-甲氧基-4-(3-苯基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶

[1096] 

[1097] 黄色固体状标题化合物(4.2g,42%产率)是遵循与制备231中所述相似的程序,从4,6-二氯-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶(制备224)和3-苯基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(制备42)获得。LCMS:m/z=442[M+H]$^+$。

[1098] 制备235:6-氯-7-甲氧基-4-(3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶

[1099] 

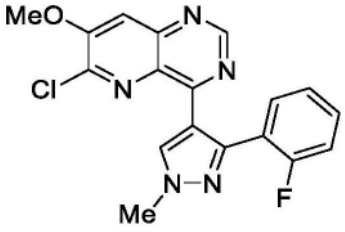
[1100] 将6-氯-7-甲氧基-4-(3-苯基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶(制备234,2g,4.73mmol)于TFA(10mL)和DCM(30mL)中的混合物在室温下在N_2下搅拌3h。用EtOAc(120mL)稀释反应混合物并用H_2O(60mL)洗涤。干燥(Na_2SO_4)合并的有机物并在真空中蒸发至干燥。通过制备型TLC(50% DCM/EtOAc)纯化残余物,得到黄色固体状标题化合物(1.5g,94%)。LCMS:m/z=338[M+H]$^+$。

[1101] 制备236:6-氯-7-甲氧基-4-(1-(甲基-d_3)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶和6-氯-7-甲氧基-4-(1-(甲基-d_3)-5-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶

[1102] 

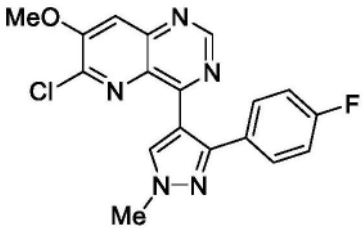
[1103] 将D_3I(1.96g,14.8mmol)、K_2CO_3(2.04g,14.8mmol)和6-氯-7-甲氧基-4-(3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶(制备235,1g,2.96mmol)于DMF(10mL)中的混合物在室温下在N_2下搅拌3h。用EtOAc(120mL)稀释反应混合物并用水(60mL)洗涤。干燥(Na_2SO_4)合并的有机物并蒸发至干燥。通过制备型TLC(2:1DCM/EtOAc)纯化残余物,得到黄色固体状6-氯-7-甲氧基-4-(1-(甲基-d_3)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶和6-氯-7-甲氧基-4-(1-(甲基-d_3)-5-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶的混合物(700mg,67%),其未经进一步纯化。LCMS:m/z=355[M+H]$^+$。

[1104] 制备237:6-氯-4-(3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶

[1105] 

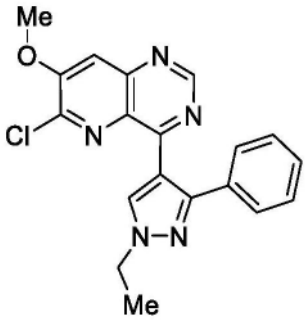
[1106] 白色固体状标题化合物(150mg,47%)是遵循与制备231中所述相似的程序,从4,6-二氯-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶(制备224)和3-(2-氟苯基)-1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(制备37)获得。LCMS:m/z=370[M+H]$^+$。

[1107] 制备238:6-氯-4-(3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶

[1108] 

[1109] 黄色固体状标题化合物(300mg,37%)是遵循与制备231中所述相似的程序,从4,6-二氯-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶(制备224,500mg,2.17mmol)和3-(4-氟苯基)-1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(制备43)获得。LCMS:m/z=370[M+H]$^+$。

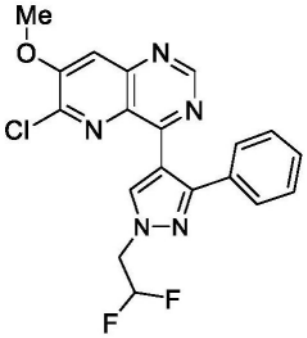
[1110] 制备239:6-氯-4-(1-乙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶

[1111] 

[1112] 在室温下,将K_3PO_4(5.0g,23.6mmol)添加至二噁烷/H_2O中的Pd(dppf)Cl_2.DCM(1.41g,1.73mmol)、4,6-二氯-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶(制备224,5.0g,21.6mmol)和1-乙基-3-苯基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(制备33,

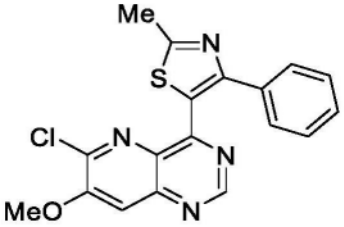
5.79g,19.4mmol)中,并且将反应物在60℃下搅拌16h。用EtOAc(300mL)稀释反应混合物并用盐水(2x100 mL)洗涤。经Na_2SO_4干燥有机层并在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,5:1DCM/EtOAc)纯化残余物,得到黄色固体状标题化合物(1.6g,23%)。LCMS m/z=366[M+H]+。

[1113] 制备240:6-氯-4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶

[1114] 

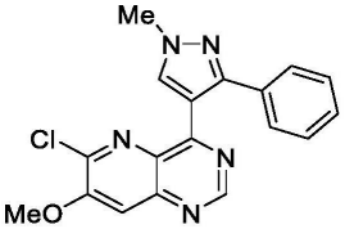
[1115] 黄色固体状标题化合物(852mg,24%产率)是遵循制备239中所述的程序,从4,6-二氯-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶(制备224)和1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(制备41)获得。LCMS m/z=402[M+H]+。

[1116] 制备241:5-(6-氯-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)-2-甲基-4-苯基噻唑

[1117] 

[1118] 黄色固体状标题化合物(40mg,16%产率)是遵循与制备231中所述相似的程序,从4,6-二氯-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶(制备224)和2-甲基-4-苯基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3-噻唑获得。LCMS:m/z=369[M+H]+。

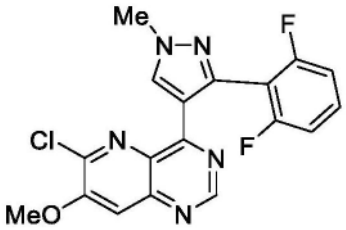
[1119] 制备242:6-氯-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶

[1120] 

[1121] 在室温下,将K_3PO_4(250g,1.18mol)添加至二噁烷/H_2O中的Pd(dppf)Cl_2.DCM(70.5g,86.4mmol)、4,6-二氯-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶(制备224,250g,1.08mol)和1-甲基-3-苯基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(276g,972mmol)中,并且将所得混合物在60℃下搅拌16h。用EtOAc(3L)稀释反应物并用盐水(2x1L)洗涤。干燥(Na_2SO_4)合并的有机物并且在真空中蒸发至干燥并通过硅胶色谱法(5:1DCM/EtOAc)纯化残余物,得到黄色固体状标题化合物(66g,17%)。LCMS:m/z=352[M+H]+。

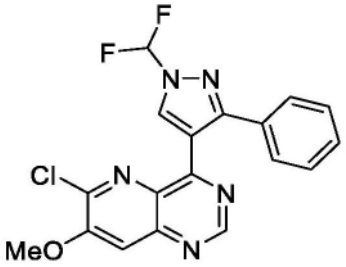
[1122] 制备243:6-氯-4-(3-(2,6-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并

[3,2-d]嘧啶

[1123] 

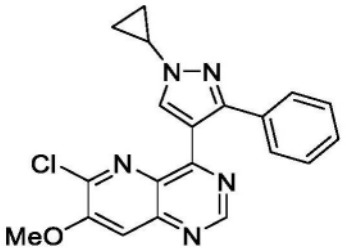
[1124] 在N_2下,4,6-二氯-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶(制备224,600mg,2.60mmol)、3-(2,6-二氟苯基)-1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(制备34,915mg,2.86mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(300mg,0.260mmol)和K_3PO_4(1.10g,5.20mmol)于二噁烷(10mL)和H_2O(2mL)中的混合物,并且将混合物在80℃下搅拌3h。用EtOAc萃取反应混合物并且干燥合并的有机物并在真空中蒸发至干燥。通过制备型TLC(15:1DCM/MeOH)纯化残余物,得到白色固体状标题化合物(200mg,20%)。LCMS:m/z=388$[M+H]^+$。

[1125] 制备244:6-氯-4-(1-(二氟甲基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶

[1126] 

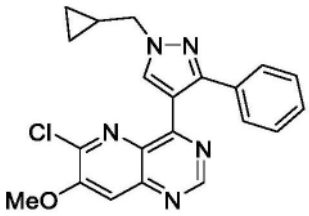
[1127] 将6-氯-7-甲氧基-4-(3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶(制备235,200mg,0.592mmol)、(溴二氟甲基)膦酸二乙酯(315mg,1.18mmol)、KF(68.5mg,1.18mmol)和KI(195mg,1.18mmol)于MeCN(10mL)中的混合物在60℃下搅拌16h。将反应混合物在真空中蒸发至干燥并且通过制备型TLC(30:1DCM/MeOH)纯化残余物,得到黄色固体状标题化合物(60mg,26%)。LCMS:m/z=487$[M+H]^+$。

[1128] 制备245:6-氯-4-(1-环丙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶

[1129] 

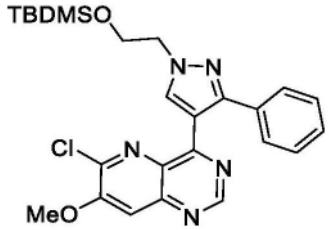
[1130] 将$Cu(OAc)_2$(192mg,0.592mmol)、2,2'-联吡啶(92.4mg,0.592mmol)和DCE(15mL)的混合物在80℃下搅拌0.5h。添加6-氯-7-甲氧基-4-(3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶(制备235,100mg,0.296mmol)、环丙基硼酸(50.8mg,0.592mmol)和Na_2CO_3(62.7mg,0.592mmol),并且将所得混合物在80℃下在N_2下搅拌4h。将反应混合物在真空中蒸发至干燥并且通过制备型TLC(30:1DCM/MeOH)纯化残余物,得到黄色固体状标题化合物(60mg,86%)。LCMS:m/z=378$[M+H]^+$。

[1131] 制备246:6-氯-4-(1-(环丙基甲基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶

[1132] 

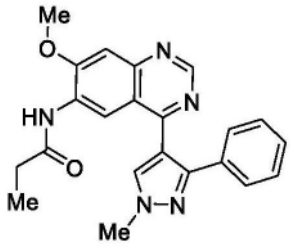
[1133] 将6-氯-7-甲氧基-4-(3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶(制备235,200mg,0.592mmol)、(溴甲基)环丙烷(159mg,1.18mmol)和Cs_2CO_3(384mg,1.18mmol)于MeCN(8mL)中的混合物在60℃下搅拌6h。将反应混合物在真空中蒸发至干燥并且通过制备型TLC(40:1DCM/MeOH)纯化残余物,得到黄色固体状标题化合物(80mg,35%)。LCMS:m/z=392[M+H]$^+$。

[1134] 制备247:4-(1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-6-氯-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶

[1135] 

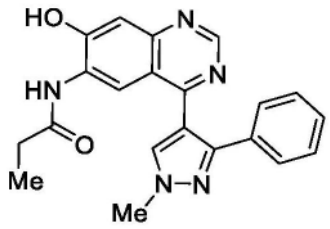
[1136] 黄色固体状标题化合物(120mg,41%)是使用与针对制备246所述类似的方法,从6-氯-7-甲氧基-4-(3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶(制备235)和(2-溴乙氧基)(叔丁基)二甲基硅烷制备。LCMS:m/z=496[M+H]$^+$。

[1137] 制备248:N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)丙酰胺

[1138] 

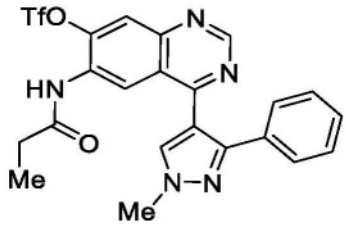
[1139] 向7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-胺(制备190,5g,15.0mmol)和丙酸(1.66g,22.6mmol)于THF(50mL)中的溶液中添加T3P®(10mL,EtOAc中的50%溶液)和吡啶(1.18g,15.0mmol)。将反应物在室温下搅拌2h并用水淬灭。用EtOAc萃取反应混合物,经Na_2SO_4干燥有机层,然后在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,20:1DCM/MeOH)纯化残余物,得到黄色固体状标题化合物(5.81g,99%)。LCMS m/z=388[M+H]$^+$。

[1140] 制备249:N-(7-羟基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)丙酰胺

[1141] 

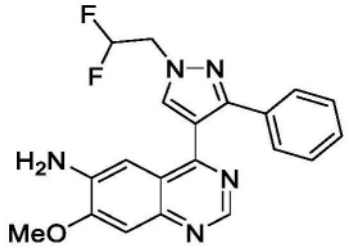
[1142] 向吡啶(4mL)中的N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)丙酰胺(制备248,400mg,1.03mmol)中添加吡啶-HCl(1.18g,10.3mmol),并且将反应物在100℃下搅拌过夜。在真空中浓缩反应物并用TEA调节至pH 8。通过制备型TLC(10:1DCM/MeOH)纯化残余物,得到黄色油状标题化合物(200mg,52%)。LCMS m/z=374[M+H]$^+$。

[1143] 制备250:三氟甲磺酸4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-6-丙酰氨基喹唑啉-7-基酯

[1144] 

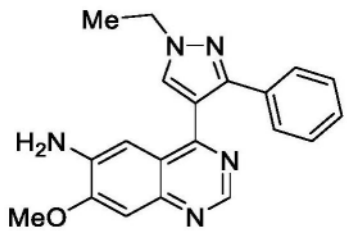
[1145] 在0℃下在N_2下,向DCM(2mL)中的N-(7-羟基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)丙酰胺(制备249,200mg,0.535mmol)和TEA(226mg,0.802mmol)中滴加Tf_2O(226mg,0.802mmol),并且将反应物在室温下搅拌2h。用水/冰淬灭反应并用DCM萃取。在真空中浓缩合并的有机物并且通过制备型TLC(5:1DCM/MeOH)纯化残余物,得到黄色固体状标题化合物(100mg,37%)。LCMS m/z=506[M+H]$^+$。

[1146] 制备251:4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-胺

[1147] 

[1148] 黄色固体状标题化合物(300mg,56%)是使用与针对制备190所述类似的2部分方法,从4-溴-7-甲氧基-6-硝基喹唑啉(制备189)和1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(制备41)制备。LCMS:m/z=382[M+H]$^+$。

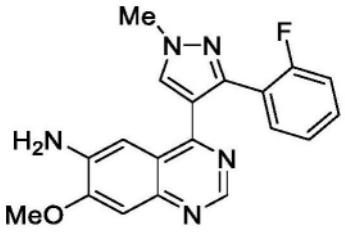
[1149] 制备252:4-(1-乙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-胺

[1150] 

[1151] 白色固体状标题化合物(120mg)是使用与针对制备190所述类似的2部分方法,从4-溴-7-甲氧基-6-硝基喹唑啉(制备189)和1-乙基-3-苯基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二

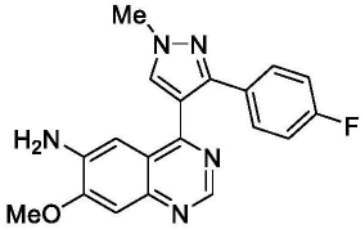
氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(制备33)制备。LCMS:m/z＝346[M+H]$^+$。

[1152] 制备253:4-(3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-胺

[1153] 

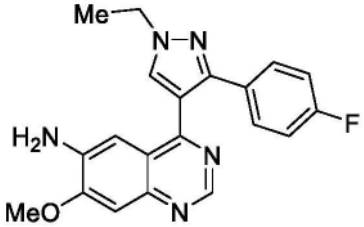
[1154] 白色固体状标题化合物(80mg,77%)是使用与针对制备190所述类似的2部分方法,从7-甲氧基-6-硝基-3,4-二氢喹唑啉-4-酮和3-(2-氟苯基)-1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(制备37)制备。LCMS:m/z＝350[M+H]$^+$。

[1155] 制备254:4-(3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-胺

[1156] 

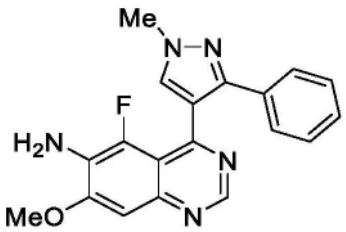
[1157] 黄色固体状标题化合物(100mg,54%)是使用与针对制备190所述类似的2部分方法,从7-甲氧基-6-硝基-3,4-二氢喹唑啉-4-酮和3-(4-氟苯基)-1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(制备43)制备。LCMS:m/z＝380[M+H]$^+$。

[1158] 制备255:4-(1-乙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-胺

[1159] 

[1160] 向4-(1-乙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基-6-硝基喹唑啉(制备205,120mg,0.305mmol)于EtOH(5mL)和H_2O(0.5mL)中的混合物中添加Fe(341mg,6.10mmol)和HCl(0.2mL),并且将反应混合物在80℃下搅拌3h。过滤冷却的反应混合物并且将滤液蒸发至干燥。通过制备型TLC(20:1DCM/MeOH)纯化残余物,得到黄色固体状标题化合物(80mg,73%)。LCMS:m/z＝364[M+H]$^+$。

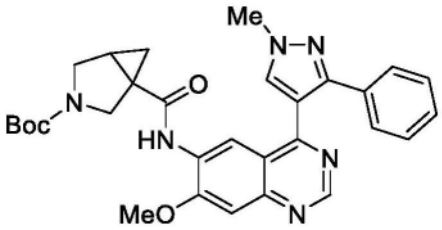
[1161] 制备256:5-氟-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-胺

[1162] 

[1163] 在室温下,将Selectfluor(266mg,0.754mmol)添加至MeCN(15mL)中的7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-胺(制备190,250mg,0.754mmol)中,并且将混

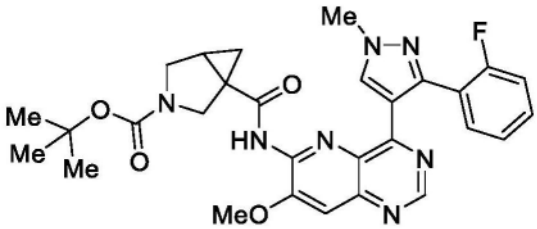
合物在室温下搅拌2h。用EtOAc(100mL)稀释混合物并用盐水(2x 50mL)洗涤。干燥(Na_2SO_4)合并的有机物并在真空中蒸发至干燥。通过柱色谱法(SiO_2,15:1DCM/MeOH)纯化残余物,得到黄色固体状标题化合物(180mg,37%)。LCMS:m/z=350[M+H]$^+$。

[1164] 制备257:1-((7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)氨甲酰基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯

[1165] 

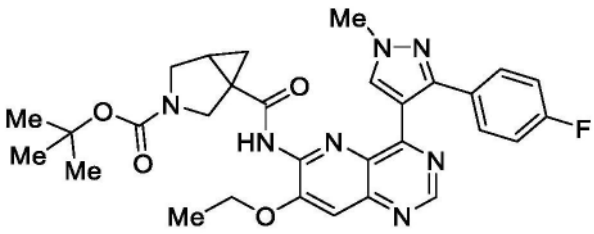
[1166] 黄色固体状标题化合物(310mg,95%)是使用与针对实例205所述类似的方法,从7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-胺(制备190)和1-氨甲酰基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(制备65)制备。LCMS:m/z=541[M+H]$^+$。

[1167] 制备258:1-((4-(3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氨甲酰基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯

[1168] 

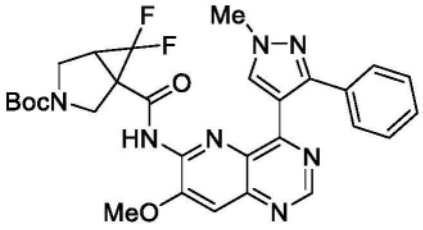
[1169] 将BINAP Pd G3(35.2mg,0.0378mmol)、Cs_2CO_3(184mg,0.567mmol)、6-氯-4-(3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶(制备237,140mg,0.378mmol)和1-氨甲酰基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(制备65,128mg,0.567mmol)于二噁烷(10mL)中的混合物在100℃下在N_2下搅拌3h。用水稀释反应混合物,用EtOAc(3x 50mL)萃取并且干燥(Na_2SO_4)合并的萃取物并在真空中蒸发至干燥。通过制备型TLC(25:1DCM/MeOH)纯化残余物,得到黄色固体状标题化合物(100mg,47%)。LCMS:m/z=560[M+H]$^+$。

[1170] 制备259:1-((7-乙氧基-4-(3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氨甲酰基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯

[1171] 

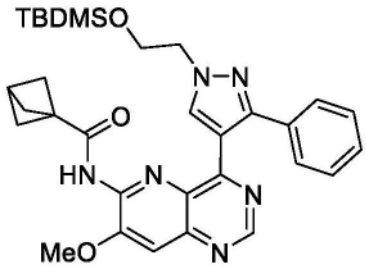
[1172] 黄色固体状标题化合物(320mg,71%)是从6-氯-7-乙氧基-4-(3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶(制备232)和1-氨甲酰基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(制备65)使用与针对制备258所述类似的方法制备。LCMS:m/z=574[M+H]$^+$。

[1173] 制备260:6,6-二氟-1-((7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氨甲酰基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯

[1174] 

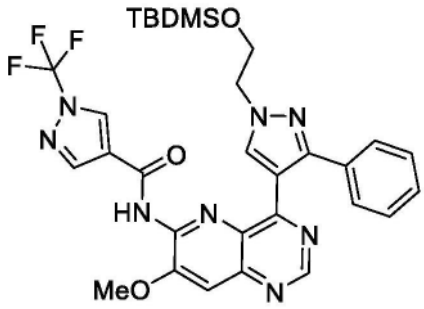
[1175] 将6-氯-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶(制备242,110mg,0.312mmol)、1-氨甲酰基-6,6-二氟-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(制备73,81.8mg,0.312mmol)、$Pd_2(dba)_3$(5mg,5.46μmol)、XantPhos(180mg,0.312mmol)和Cs_2CO_3(101mg,0.312mmol)于甲苯(15mL)中的混合物在100℃下搅拌3h。将反应混合物在真空中蒸发至干燥并且通过制备型TLC(30:1DCM/MeOH)纯化残余物,得到黄色固体状标题化合物(70mg,39%)。LCMS:m/z=578$[M+H]^+$。

[1176] 制备261:N-(4-(1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺

[1177] 

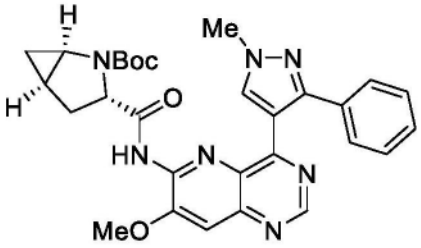
[1178] 黄色固体状标题化合物(80mg,58%)是使用与针对制备260所述类似的方法,从4-(1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-6-氯-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶(制备247)和二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺(制备70)制备。LCMS:m/z=571$[M+H]^+$。

[1179] 制备262:N-(4-(1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-1-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1180] 

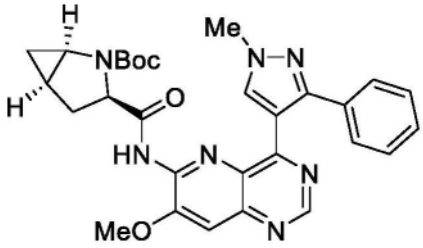
[1181] 黄色固体状标题化合物(60mg,47%)是使用与针对制备260所述类似的方法,从4-(1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-6-氯-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶(制备247)和1-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(制备76)制备。LCMS:m/z=639$[M+H]^+$。

[1182] 制备263:(1R,3S,5R)-3-((7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氨甲酰基)-2-氮杂二环[3.1.0]己烷-2-甲酸叔丁酯

[1183] 

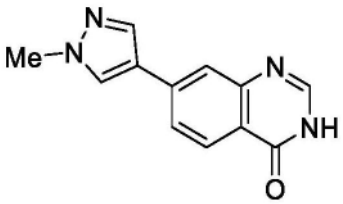
[1184] 黄色固体状标题化合物(100mg,43%)是使用与针对制备260所述类似的方法,从(1R,3S,5R)-3-氨甲酰基-2-氮杂二环[3.1.0]己烷-2-甲酸叔丁酯(制备74)和6-氯-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶(制备242)制备。LCMS:m/z=542 $[M+H]^+$。

[1185] 制备264:(1R,3R,5R)-3-((7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氨甲酰基)-2-氮杂二环[3.1.0]己烷-2-甲酸叔丁酯

[1186] 

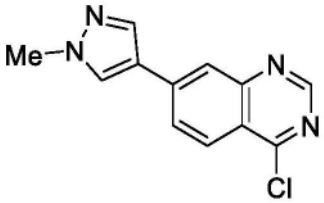
[1187] 黄色固体状标题化合物(100mg,43%)是使用与针对制备260所述类似的方法,从(1R,3R,5R)-3-氨甲酰基-2-氮杂二环[3.1.0]己烷-2-甲酸叔丁酯(制备75)和6-氯-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶(制备242)制备。LCMS:m/z=542 $[M+H]^+$。

[1188] 制备265:7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-4(3H)-酮

[1189] 

[1190] 在N_2下,将二噁烷(100mL)和H_2O(20mL)中的7-溴喹唑啉-4(3H)-酮(3.00g,13.3mmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡唑(3.33g,16.0mmol)、$KHCO_3$(3.71mg,26.7mmol)和Pd(dppf)Cl_2(975mg,1.33mmol)置于圆底烧瓶中,并且将所得溶液在100℃下搅拌1h。用H_2O(50mL)稀释反应混合物,通过过滤去除固体并且用EtOAc(3x50 mL)萃取所得溶液。在真空中浓缩有机层。通过柱色谱法(SiO_2,20:1DCM/MeOH)纯化残余物,得到浅黄色固体状标题化合物(1.70g,56%)。LCMS m/z=227 $[M+H]^+$。

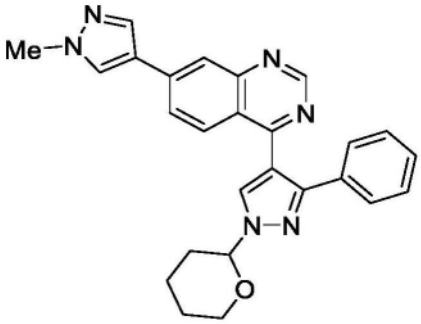
[1191] 制备266:4-氯-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉

[1192] 

[1193] 在N_2下,将7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-4(3H)-酮(制备265,1.70mg,

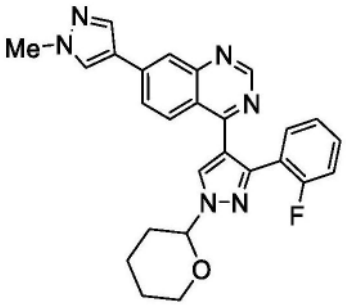
7.51mmol)、$POCl_3$(10.0mL)和DIPEA(2.91g,22.5mmol)置于40mL压力罐反应器中,并且将所得溶液在100℃下搅拌2h。在真空下浓缩混合物并且用水(10mL)稀释残余物。用DCM(3x10 mL)萃取所得溶液并且在真空中浓缩合并的有机层,得到浅黄色固体状标题化合物(1.30g,71%)。LCMS m/z=245[M+H]$^+$。

[1194] 制备267:7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(3-苯基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)喹唑啉

[1195] 

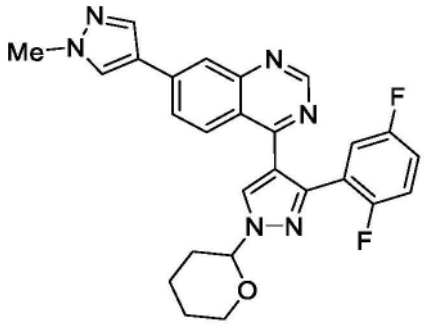
[1196] 将3-苯基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(制备42,289mg,0.816mmol)、DMSO(1mL)中的4-氯-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉(制备266,100mg,0.408mmol)、Pd(PPh_3)$_4$(47.1mg,0.0408mmol)和K_3PO_4(173mg,0.816mmol)置于8mL密封管中。将反应混合物在100℃下搅拌2h。用EtOAc(3x10 mL)萃取所得溶液。在减压下浓缩有机相。通过制备型TLC(20:1DCM/MeOH)纯化残余物,得到白色固体状标题化合物(65mg,36%)。LCMS m/z=437[M+H]$^+$。

[1197] 制备268:4-(3-(2-氟苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉

[1198] 

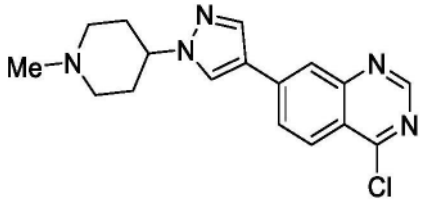
[1199] 浅黄色固体状标题化合物(80mg,54%产率)是遵循制备267中所述的程序,从3-(2-氟苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(制备46)和4-氯-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉(制备266)获得。LCMS m/z=455[M+H]$^+$。

[1200] 制备269:4-(3-(2,5-二氟苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉

[1201] 

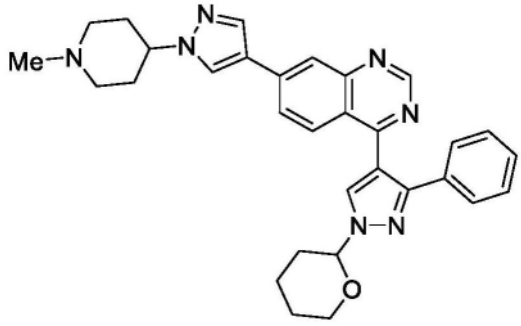
[1202] 白色固体状标题化合物(60mg)是遵循与制备267中所述相似的程序,从4-氯-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉(制备266)和3-(2,5-二氟苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(制备48)获得。

[1203] 制备270:4-氯-7-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)喹唑啉

[1204] 

[1205] 将DMF(1.2mL)中的7-溴-4-氯喹唑啉(100mg,0.410mmol)、1-甲基-4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶(238mg,0.820mmol)、Pd(dppf)Cl_2.DCM(33.4mg,0.041mmol)和K_2CO_3(113mg,0.820mmol)置于20mL密封管中。将反应混合物在100℃下搅拌16h。在真空中浓缩所得溶液。通过制备型TLC(20:1DCM/MeOH)纯化残余物,得到白色固体状标题化合物(80mg,60%)。

[1206] 制备271:7-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-4-(3-苯基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)喹唑啉

[1207] 

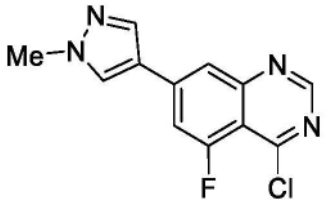
[1208] 黄色固体状标题化合物(25mg,16%产率)是遵循与制备267中所述相似的程序,从3-苯基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(制备42)和4-氯-7-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)喹唑啉(制备270)获得。LCMS m/z=437$[M+H]^+$。

[1209] 制备272:5-氟-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-4(3H)-酮

[1210] 

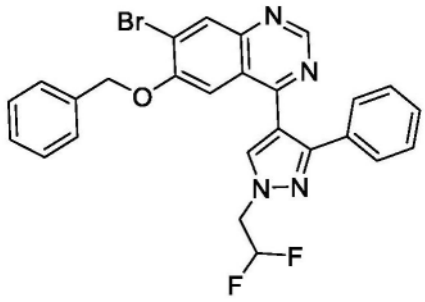
[1211] 白色固体状标题化合物(400mg,80％产率)是遵循与制备265中所述相似的程序,从1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑和7-溴-5-氟喹唑啉-4(3H)-酮获得。LCMS m/z＝245[M+H]$^+$。

[1212] 制备273:4-氯-5-氟-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉

[1213] 

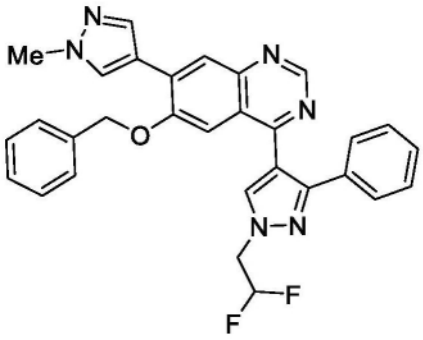
[1214] 白色固体状标题化合物(200mg,47％产率)是遵循与制备266中所述相似的程序,从5-氟-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-4(3H)-酮(制备272)获得。LCMS m/z＝263[M+H]$^+$。

[1215] 制备274:6-(苄基氧基)-7-溴-4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉

[1216] 

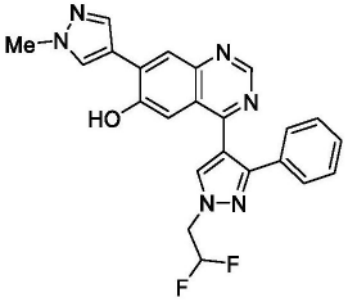
[1217] 在N_2下,向6-(苄基氧基)-7-溴-4-氯喹唑啉(制备150,1g,2.86mmol)和1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(制备41,955mg,2.86mmol)于二噁烷(20mL)和H_2O(5mL)中的混合物中添加Pd(dppf)Cl_2(209mg,0.286mmol)和K_2CO_3(789mg,5.72mmol),并且将反应物在80℃下搅拌4h。用水(40mL)稀释混合物并用EtOAc(2x40 mL)萃取。用盐水(20mL)洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩。通过制备型TLC(10:1DCM/MeOH)纯化粗产物,得到黄色固体状标题化合物(700mg,74％)。LCMS m/z＝521[M+H]$^+$。

[1218] 制备275:6-(苄基氧基)-4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉

[1219] 

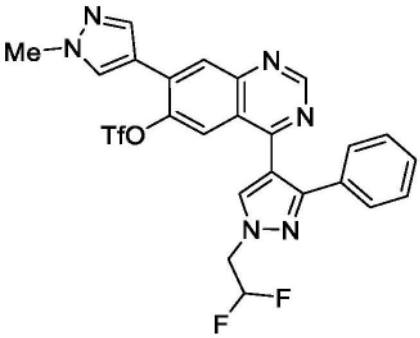
[1220] 白色固体状标题化合物(550mg,79%产率)是遵循与制备274中所述相似的程序,从6-(苄基氧基)-7-溴-4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉(制备274)和1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑获得。LCMS m/z=523$[M+H]^+$。

[1221] 制备276:4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-醇

[1222] 

[1223] 向6-(苄基氧基)-4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉(制备275,550mg,1.05mmol)于MeOH(10mL)中的混合物中添加Pd/C(150mg),并且将反应物在25℃下在H_2气氛下搅拌4h。过滤混合物并且将滤液蒸发至干燥,得到黄色固体状标题化合物(400mg,88.1%)。

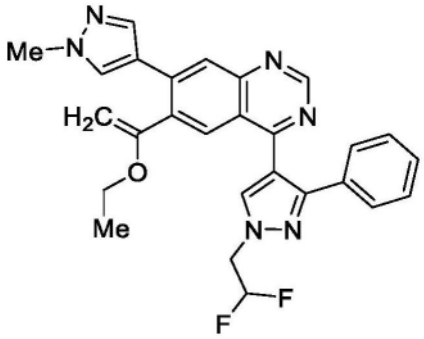
[1224] 制备277:三氟甲磺酸4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基酯

[1225] 

[1226] 将4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-醇(制备276,400mg,0.925mmol)于DCM(10mL)和TEA(233mg,2.31mmol)中的溶液冷却至-50℃。滴加Tf_2O(467mg,1.84mmol)并且将反应物搅拌1h。用水淬灭反应并用DCM(2x50mL)萃取。用盐水(50mL)洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,1:1DCM/EtOAc)纯化粗产物,得到黄色固体状标题化合物(500mg,96%)。LCMS m/z=

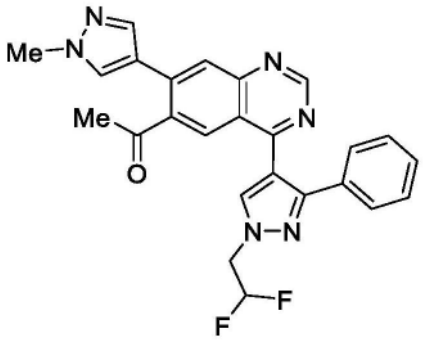
565[M+H]$^+$。

[1227] 制备278:4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-6-(1-乙氧基乙烯基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉

[1228] 

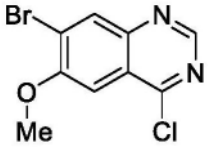
[1229] 在N_2下,向三氟甲磺酸4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基酯(制备277,500mg,0.886mmol)于二噁烷/H_2O中的溶液中添加三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷(319mg,0.885mmol)、K_2CO_3(244mg,1.77mmol)和Pd$(PPh_3)_2Cl_2$(57.5mg,0.089mmol)。将反应混合物在100℃下搅拌4h,然后冷却至室温,用水(25mL)稀释并用EtOAc(2x40 mL)萃取。用盐水(20mL)洗涤合并的有机层,然后经Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,1:1PE/EtOAc)纯化粗产物,得到黄色固体状标题化合物(400mg,93%)。LCMS m/z=487[M+H]$^+$。

[1230] 制备279:1-(4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)乙-1-酮

[1231] 

[1232] 将4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-6-(1-乙氧基乙烯基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉(制备278,400mg,0.822mmol)于TFA(3mL)和DCM(9mL)中的溶液在25℃下搅拌1h。在减压下浓缩反应混合物,得到黄色固体状标题化合物(220mg 58%),其未经进一步纯化即用于下一步骤中。LCMS m/z=489[M+H]$^+$。

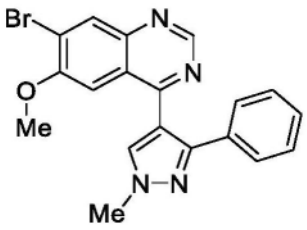
[1233] 制备280:7-溴-4-氯-6-甲氧基喹唑啉

[1234] 

[1235] 在室温下,将TEA(479mg,4.70mmol)添加至MeCN(1mL)中的$POCl_3$(599mg,3.92mmol)和7-溴-6-甲氧基喹唑啉-4(3H)-酮(200mg,0.784mmol)中。将反应混合物加热至80℃并保持2h。将所得溶液添加至冰水中,然后添加Na_2CO_3(1M)以调节至pH 8。用EtOAc萃取溶液并在减压下浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,100% DCM)纯化粗产物,得到黄色固体状标题

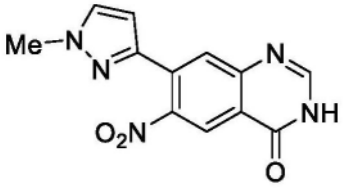
化合物(60mg,28%)。LCMS m/z=273[M+H]$^+$。

[1236] 制备281:7-溴-6-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉

[1237] 

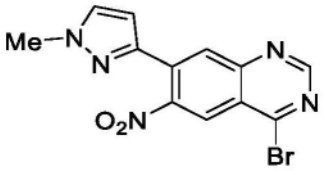
[1238] 黄色固体状标题化合物(40mg,46%)是遵循制备231中所述的程序,从7-溴-4-氯-6-甲氧基喹唑啉(制备280)和1-甲基-3-苯基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑获得。LCMS m/z=395[M+H]$^+$。

[1239] 制备282:7-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-6-硝基喹唑啉-4(3H)-酮

[1240] 

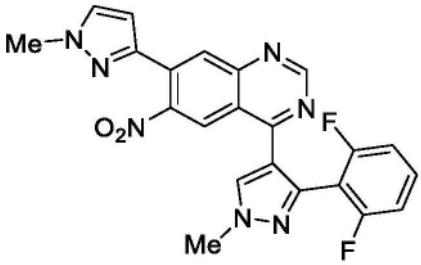
[1241] 向7-溴-6-硝基-3,4-二氢喹唑啉-4-酮(500mg,1.85mmol)于二噁烷和水中的溶液中添加1-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3-二氧杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(389mg,1.85mmol)、K_2CO_3(511mg,3.70mmol)和Pd(dppf)Cl_2(270mg,0.370mmol),并且将反应物在100℃下搅拌2h。用EtOAc(20mL x 3)萃取混合物并用盐水(10mL)洗涤。经Na_2SO_4干燥有机层并在真空下浓缩。通过制备型TLC(DCM:MeOH=10:1)纯化残余物,得到黄色固体状标题化合物(400mg,80%)。LCMS:m/z=272[M+H]$^+$。

[1242] 制备283:4-溴-7-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-6-硝基喹唑啉

[1243] 

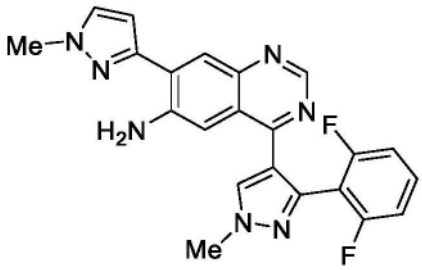
[1244] 将7-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-6-硝基喹唑啉-4(3H)-酮(制备282,400mg,1.47mmol)、DIPEA(400mg,1.47mmol)和$POBr_3$(400mg,2.20mmol)于MeCN(5mL)中的溶液在80℃下搅拌2h。将混合物倒入冰-$NaHCO_3$中,用EtOAc(3x20 mL)萃取并用盐水(10mL)洗涤。经Na_2SO_4干燥有机层并在减压下浓缩。通过制备型TLC(10:1DCM/MeOH)纯化残余物,得到黄色固体状标题化合物(280mg,57%)。LCMS m/z=334[M+H]$^+$。

[1245] 制备284:4-(3-(2,6-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基]-7-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-6-硝基喹唑啉

[1246] 

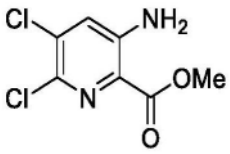
[1247] 黄色固体状标题化合物(40mg,25%产率)是遵循与制备274中所述相似的程序,从4-溴-7-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-6-硝基喹唑啉(制备283)和3-(2,6-二氟苯基)-1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(制备34)获得。LCMS m/z=448[M+H]$^+$。

[1248] 制备285:4-(3-(2,6-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)喹唑啉-6-胺

[1249] 

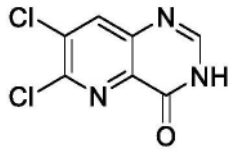
[1250] 向4-(3-(2,6-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基]-7-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-6-硝基喹唑啉(制备284,40mg,0.089mmol)的溶液中添加EtOH(3mL)和H_2O(1mL)中的铁(49.9mg,0.894mmol)和NH_4Cl(47.8mg,0.894mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌2h,然后过滤并在减压下浓缩。通过制备型TLC(10:1DCM/MeOH)纯化残余物,得到黄色固体状标题化合物(30mg,80%)。

[1251] 制备286:3-氨基-5,6-二氯吡啶甲酸甲酯

[1252] 

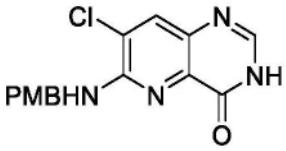
[1253] 在室温下,将NCS(749mg,5.59mmol)添加至MeCN(10mL)中的3-氨基-5-氯吡啶-2-甲酸甲酯(950mg,5.09mmol)中。将所得混合物加热至80℃并保持16h。用EtOAc(100mL)稀释反应混合物,用水(100mL x 3)和饱和盐水(100mL)洗涤。经Na_2SO_4干燥有机层,过滤并蒸发,得到粗产物。通过硅胶柱纯化此粗产物,用PE:EtOAc=4:1洗脱,得到黄色固体状标题化合物(1.1g,产率:98.2%)。LCMS m/z=221[M+H]$^+$。

[1254] 制备287:6,7-二氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮

[1255] 

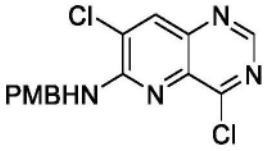
[1256] 在室温下,将AcOH(1mL)添加至甲酰胺(10mL)中的3-氨基-5,6-二氯吡啶甲酸甲酯(制备286,1.1g,4.97mmol)中,并且将反应物加热至120℃并保持16h。用EtOAc(100mL)稀释反应混合物,用水(100mLx3)和饱和盐水(100mL)洗涤。经Na_2SO_4干燥有机层,过滤并蒸发。通过硅胶柱使用DCM:MeOH=20:1来纯化粗产物,得到棕色固体状标题化合物(900mg,产率:84.1%)。LCMS m/z=215[M+H]$^+$。

[1257] 制备288:7-氯-6-((4-甲氧基苄基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮

[1258] 

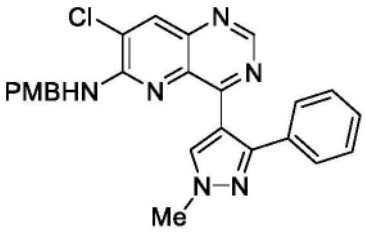
[1259] 将1-(4-甲氧基苯基)甲胺(2.85g,20.8mmol)添加至DMSO(10mL)中的6,7-二氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮(制备287,900mg,4.16mmol)中,并且将所得混合物在80℃下加热16h。用EtOAc(100mL)稀释反应混合物,用水(100mLx3)和饱和盐水(100mL)洗涤。经Na_2SO_4干燥有机层,过滤并蒸发。通过制备型TLC使用DCM:MeOH=20:1来纯化粗产物,得到棕色固体状标题化合物(900mg,产率:68.7%)。LCMS m/z=317[M+H]$^+$。

[1260] 制备289:4,7-二氯-N-(4-甲氧基苄基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-胺

[1261] 

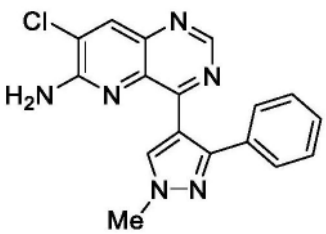
[1262] 在室温下,将N,N-二乙基苯胺(2.95g,19.8mmol)添加至MeCN(15mL)中的$POCl_3$(2.17g,14.2mmol)和7-氯-6-((4-甲氧基苄基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮(制备288,900mg,2.84mmol)中。将所得混合物在80℃下加热2h。将所得溶液添加至冰水中,然后添加1M Na_2CO_3直至pH=8。用EtOAc萃取溶液并在真空下浓缩。通过硅胶柱使用DCM:EtOAc=3:1来纯化残余物,得到黄色固体状标题化合物(360mg,产率:37.8%)。LCMS m/z=335[M+H]$^+$。

[1263] 制备290:7-氯-N-(4-甲氧基苄基)-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-胺

[1264] 

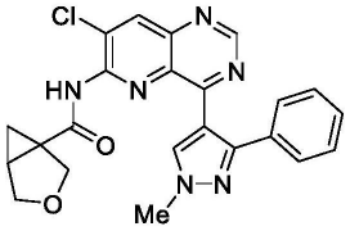
[1265] 将Pd(dppf)Cl_2(76.0mg,0.104mmol)、K_3PO_4(330mg,1.56mmol)、4,7-二氯-N-(4-甲氧基苄基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-胺(制备289,350mg,1.04mmol)和1-甲基-3-苯基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(295mg,1.04mmol)于二噁烷/H_2O(8mL/2mL)中的混合物在80℃下在N_2下加热16h。用EtOAc(100mL)稀释反应混合物,用水(100mLx3)和饱和盐水(100mL)洗涤。经Na_2SO_4干燥有机层,过滤并蒸发。通过硅胶柱使用DCM:MeOH=20:1来纯化粗产物,得到黄色固体状标题化合物(350mg,产率:73.6%)。LCMS m/z=457[M+H]$^+$。

[1266] 制备291:7-氯-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-胺

[1267] 

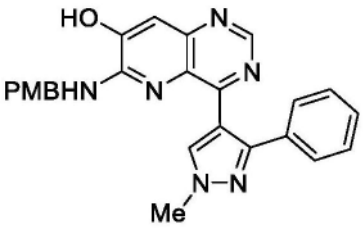
[1268] 将7-氯-N-(4-甲氧基苄基)-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-胺(制备290,340mg,0.744mmol)于TFA(3mL)中的溶液加热至60℃并保持2h。在真空下浓缩混合物。通过制备型TLC使用DCM:MeOH=10:1来纯化粗产物,得到黄色固体状标题化合物(160mg,产率:64.0%)。LCMS m/z=337[M+H]$^+$。

[1269] 制备292:N-(7-氯-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺

[1270] 

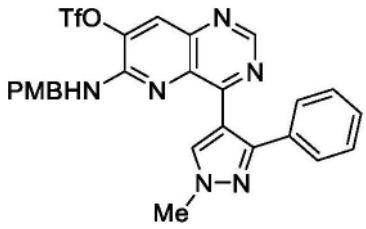
[1271] 在0℃下,将2,4,6-三氯苯甲酰氯(324mg,1.33mmol)添加至THF(10mL)中的TEA(224mg,2.22mmol)和3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酸(169mg,1.33mmol)中。搅拌1h后,添加7-氯-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-胺(制备291,150mg,0.445mmol),并且将混合物在80℃下搅拌16h。用EtOAc(100mL)稀释反应混合物,用水(100mL x 3)和盐水(100mL)洗涤。经Na_2SO_4干燥有机层,过滤并蒸发,得到粗产物。通过制备型TLC使用DCM:MeOH=20:1来纯化粗产物。通过制备型HPLC(柱:XBridge制备型OBD C18柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3+0.1% $NH_3.H_2O$),流动相B:MeCN;流量:60mL/min;梯度:30% B至50% B于8min内)纯化残余物,得到白色固体状标题化合物(34.1mg,17.2%)。LCMS:m/z=447[M+H]$^+$,^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.10(s,1H),9.03(s,1H),8.94(s,1H),8.64(s,1H),7.52-7.45(m,2H),7.31(q,J=2.9Hz,3H),4.06-3.98(m,5H),3.80(s,2H),2.36(t,J=6.5Hz,1H),1.56(dd,J=8.3,4.5Hz,1H),0.99(t,J=4.9Hz,1H)。

[1272] 制备293:6-((4-甲氧基苄基)氨基)-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-醇

[1273] 

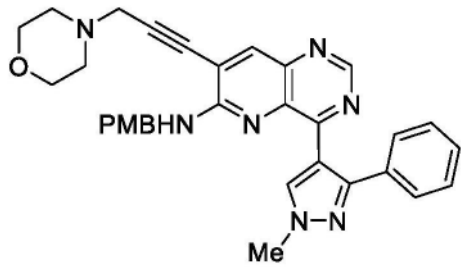
[1274] 将L-Selectride(1.67g,8.82mmol)添加至THF(16mL)中的7-甲氧基-N-(4-甲氧基苄基)-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-胺(制备212,2g,4.41mmol)中,并且将反应混合物在80℃下搅拌2h,然后用EtOAc(200mL)稀释并用盐水(2x10 mL)洗涤。经Na_2SO_4干燥有机层并在减压下浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,25:1DCM/MeOH)纯化残余物,得到白色固体状标题化合物(1.1g,55%)。LCMS m/z=439[M+H]$^+$。

[1275] 制备294:三氟甲磺酸6-((4-甲氧基苄基)氨基)-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基酯

[1276] 

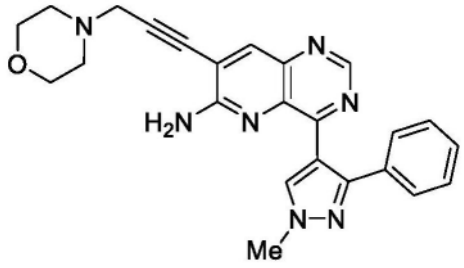
[1277] 在室温下,将Tf_2O(321mg,1.14mmol)添加至6-((4-甲氧基苄基)氨基)-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-醇(制备293,500mg,1.14mmol)、DMAP(137mg,0.57mmol)和吡啶(456mg,5.70mmol)于DCM(20mL)中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌2h,然后用EtOAc(100mL)稀释并用盐水(2x50 mL)洗涤。用Na_2SO_4干燥有机层并在减压下浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,15:1DCM/MeOH)纯化残余物,得到黄色固体状标题化合物(160mg,32%)。LCMS m/z=571$[M+H]^+$。

[1278] 制备295:N-(4-甲氧基苄基)-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-(3-吗啉基丙-1-炔-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-胺

[1279] 

[1280] 将CuI(10.0mg,0.524mmol)添加至TEA(119mg,1.04mmol)、三氟甲磺酸6-((4-甲氧基苄基)氨基)-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基酯(制备294,150mg,0.262mmol)和4-(丙-2-炔-1-基)吗啉(98.3mg,0.786mmol)于DME(5mL)中的混合物中,并且将反应物在80℃下在N_2下搅拌2h。用EtOAc(150mL)稀释混合物并用盐水(2x75 mL)洗涤。经Na_2SO_4干燥有机层并在减压下浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,15:1DCM/EtOAc)纯化残余物,得到灰白色固体状标题化合物(80mg,54%)。LCMS m/z=546$[M+H]^+$。

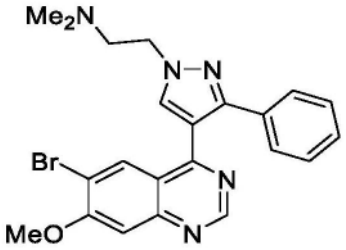
[1281] 制备296:4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-(3-吗啉基丙-1-炔-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-胺

[1282] 

[1283] 在室温下,将TFA(5mL)添加至N-(4-甲氧基苄基)-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-(3-吗啉基丙-1-炔-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-胺(制备295,80mg,0.146mmol)中。将反应混合物在60℃下搅拌3h,然后用EtOAc(100mL)稀释并用盐水(2x50 mL)洗涤。用Na_2SO_4干燥有机层并在减压下浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,18:1DCM/MeOH)纯化残余物,得到黄色固体状标题化合物(50mg,63%)。LCMS m/z=426$[M+H]^+$。

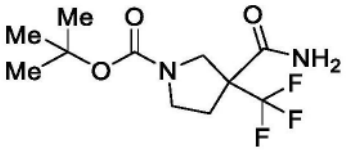
[1284] 制备297:2-(4-(6-溴-7-甲氧基喹唑啉-4-基)-3-苯基-1H-吡唑-1-基)-N,N-二甲

基乙-1-胺

[1285] 

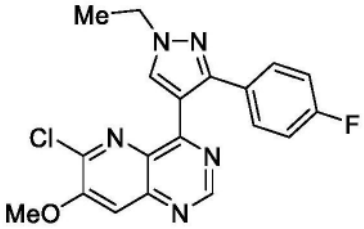
[1286] 将NaH(60％,66.6mg,1.67mmol)添加至6-溴-7-甲氧基-4-(3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉(制备107,320mg,839μmol)、(2-溴乙基)二甲基胺氢溴酸盐(389mg,1.67mmol)于DMF(15mL)中的溶液中,并且将混合物在50℃下搅拌2h。用水淬灭反应并在真空中蒸发至干燥。通过制备型TLC(20:1DCM/MeOH)纯化残余物,得到黄色固体状标题化合物(100mg,10.5％)。LCMS m/z＝452,454[M+H]$^+$。

[1287] 制备298:3-氨甲酰基-3-(三氟甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1288] 

[1289] 向1-(叔丁氧基羰基)-3-(三氟甲基)吡咯烷-3-甲酸(300mg,1.05mmol)于DCM(10mL)中的溶液中添加EDCI(256mg,1.65mmol)和HOBt(222mg,1.65mmol),并且将混合物在室温下搅拌2h,然后添加NH3(35％水溶液,3mL)。将所得混合物在室温下搅拌1h并且然后浓缩至干燥。通过制备型TLC(15:1DCM/MeOH)纯化残余物,得到灰色固体状标题化合物(200mg,66％),其未经进一步纯化即使用。

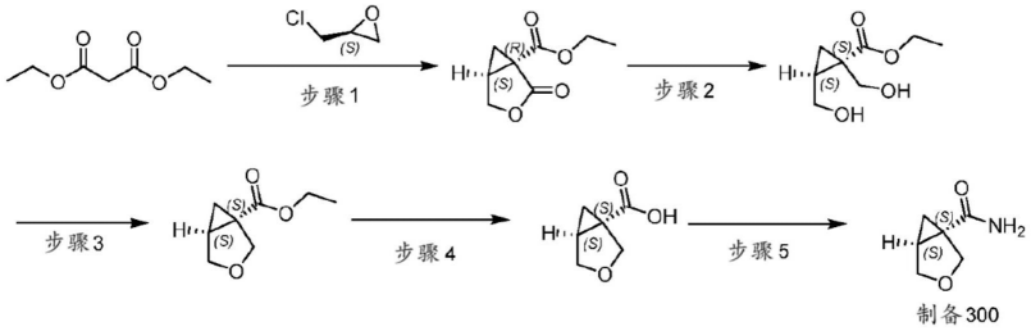
[1290] 制备299:6-氯-4-(1-乙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶

[1291] 

[1292] 向用惰性氮气氛吹扫并维持的20mL压力罐反应器中放置1-乙基-3-(4-氟苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(制备44,400mg,1.26mmol)、K_2CO_3(324mg,2.52mmol)、Pd(dppf)Cl_2(92mg,0.126mmol)、4,6-二氯-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶(制备224,289mg,1.26mmol)、二噁烷(5mL)和水(1mL),并且将所得溶液在80℃下搅拌2hr。将反应混合物施加至硅胶柱上并用20:1DCM/MeOH洗脱,得到灰白色固体状标题化合物(200mg,41％)。LCMS:m/z＝384[M+H]$^+$。

[1293] 制备300:(1S,5S)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺

[1294]



[1295] 步骤1:(1R,5S)-2-氧代-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酸乙酯

[1296] 在20℃下,向丙二酸二乙酯(228g,1.42mol)于乙醇(1.2L)中的溶液中缓慢添加20%乙醇钠(463g,1.36mol)乙醇溶液。将混合物在20℃下在氮气下搅拌0.5小时。然后在20℃下,向混合物中添加(S)-2-(氯甲基)环氧乙烷(120g,1.30mol)于乙醇(200mL)中的溶液。将混合物在80℃下在氮气下搅拌16小时。完成时,在冷却至25℃后,在真空中浓缩混合物。将残余物溶解于乙酸乙酯(1.0L)和盐酸水溶液(1.0M,1.4L)中并分配。用乙酸乙酯(700mL×2)萃取水相。用盐水(300mL)洗涤有机层,经无水硫酸钠干燥并在真空中浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:乙酸乙酯=10:1至3:1)纯化残余物,得到浅黄色油状标题化合物(168g,76%产率)。

[1297] 步骤2:(1S,2S)-1,2-双(羟基甲基)环丙烷-1-甲酸乙酯

[1298] 平行实施两批反应:在0~5℃下,向(1R,5S)-2-氧代-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酸乙酯(84.0g,493mmol)于乙醇(850mL)中的溶液中逐份添加硼氢化钠(14.9g,395mmol)。将混合物在20℃下搅拌2小时。完成时,在0℃下用盐酸水溶液(0.2M,100mL)淬灭反应,将混合物在20℃下搅拌0.5小时。合并两批的混合物并在真空中浓缩。用盐水(200mL)稀释残余物,用二氯甲烷/异丙醇=3:1(100mL×3)萃取。经硫酸钠干燥有机层,过滤并在真空中浓缩,得到浅黄色油状标题化合物(136g,79%产率)。

[1299] 步骤3:(1S,5S)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酸乙酯

[1300] 平行实施两批反应:在0-5℃下,向(1S,2S)-1,2-双(羟基甲基)环丙烷-1-甲酸乙酯(63.0g,361mmol)、三乙胺(110g,1.09mol)和N,N-二甲基吡啶-4-胺(8.84g,72.3mmol)于二氯甲烷(1.2L)中的溶液中缓慢添加对甲苯磺酰氯(138g,723mmol)。将混合物在20℃下在氮气下搅拌16小时。完成时,合并两批的混合物。用盐酸水溶液(2.0M,1.2L)洗涤混合物。用二氯甲烷(1.0L)萃取水相。用盐水(500mL)洗涤合并的有机层,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:乙酸乙酯=20:1)纯化残余物,得到浅黄色油状标题化合物(130g,粗制物)。

[1301] 步骤4:(1S,5S)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酸

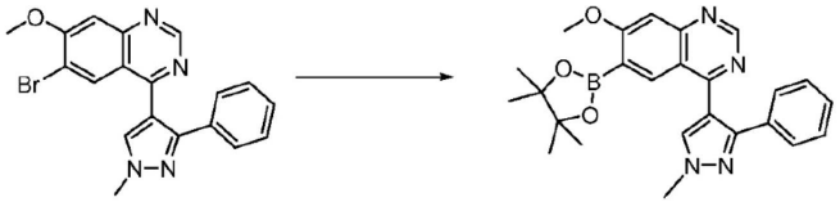
[1302] 在20℃下,向(1S,5S)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酸乙酯(130g,粗制物)于四氢呋喃(1.2L)和甲醇(200mL)中的溶液中添加氢氧化锂水合物(70.0g,1.67mol)于水(400mL)中的溶液。将混合物在20℃下搅拌3小时。完成时,用水(2.5L)稀释混合物,用叔丁基甲基醚(1.0L×3)萃取。用硫酸氢钾固体(700g,5.14mol)酸化水相,将混合物搅拌0.5小时。向混合物中添加乙酸乙酯(1.5L),过滤混合物并分配。用乙酸乙酯(1.5L×2)萃取水相。用盐水(500mL)洗涤合并的有机层,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,得到黄色油状标题化合物。^{1}H-NMR行列表数据:^{1}H NMR(400MHz,6d-DMSO):δppm 12.98-11.69(m,1H),3.85

(d,J=8.4Hz,1H),3.75(d,J=8.4Hz,1H),3.72-3.68(m,1H),3.68-3.64(m,1H),2.08-2.04(m,1H),1.33(dd,J=8.0,4.0Hz,1H),0.85-0.82(m,1H)。

[1303] 步骤5:(1S,5S)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺

[1304] 向(1S,5S)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酸(1S,5S)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酸(100mg,781μmol)于DCM(10mL)中的混合物中添加EDCI(225mg,1.17mmol)、HOBt(158mg,1.17mmol)。在室温下搅拌1h。然后添加NH_3(35%水溶液,2mL)并在室温下搅拌30min。浓缩至干燥。在制备型TLC上使用DCM:MeOH=15:1来纯化残余物,得到白色固体状标题化合物(75mg,产率:75%)。LC-MS:(ES,m/z):RT=0.913min,LCMS:m/z=128[M+1]。

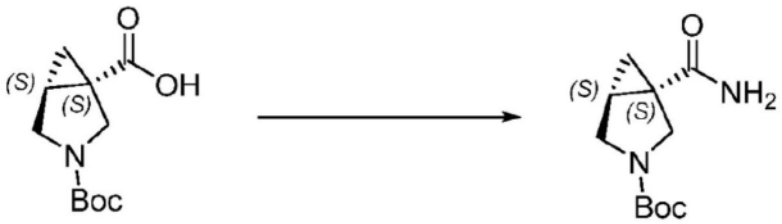
[1305] 制备301:7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)喹唑啉

[1306] 

制备301

[1307] 在-78℃下,向6-溴-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉(制备91,100mg,253μmol)、2-异丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(271mg,506μmol)于THF(10mL)中的溶液中添加BuLi(0.2mL,己烷中的2.5M,506μmol)。在-10℃下搅拌1h。用水淬灭。用EtOAC萃取。经Na_2SO_4干燥有机层。过滤并浓缩至干燥,得到灰色固体状标题化合物(150mg,粗制物)。LC-MS:(ES,m/z):RT=1.235min,LCMS:m/z=443[M+1]。

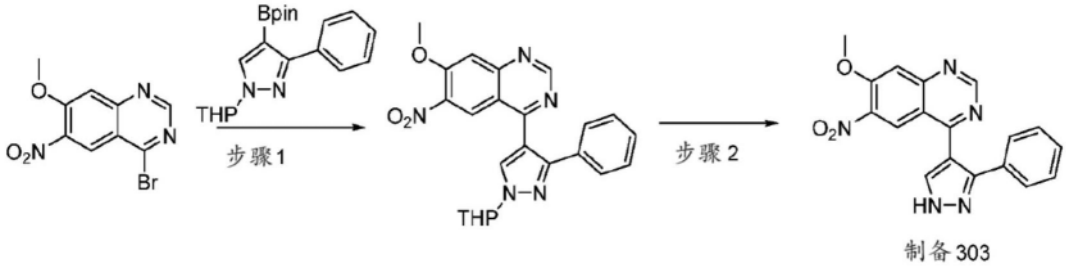
[1308] 制备302:(1S,5S)-1-氨甲酰基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯

[1309] 

制备302

[1310] 向(1S,5S)-3-(叔丁氧基羰基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酸(100mg,440μmol)于DCM(10mL)中的混合物中添加EDCI(126mg,660μmol)、HOBt(89mg,660μmol)。在室温下搅拌1h。然后添加NH_3(35%水溶液,2mL)并在室温下搅拌30min。浓缩至干燥。在制备型TLC上使用DCM:MeOH=15:1来纯化残余物,得到白色固体状标题化合物(70mg,产率:70%)。LC-MS:(ES,m/z):RT=0.871min,LCMS:m/z=171[M-55]。

[1311] 制备303:7-甲氧基-6-硝基-4-(3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉

[1312] 

制备303

[1313] 步骤1:合成7-甲氧基-6-硝基-4-[1-(噁烷-2-基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基]喹唑啉:

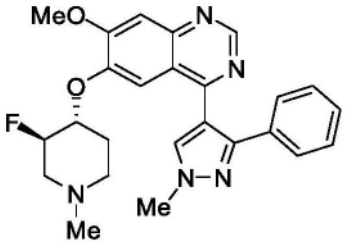
[1314] 将4-溴-7-甲氧基-6-硝基喹唑啉(568mg,2mmol)、1-(噁烷-2-基)-3-苯基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(1.05g,3mmol)、Pd(dppf)Cl2(155mg,0.2mmol)和K2CO3(549mg,4mmol)于二噁烷(8mL)和H2O(2mL)中的反应混合物在80℃下搅拌4hr,然后倒入水中,并且获得标题化合物(900mg,粗制物)。LC-MS:(ES,m/z):RT=1.319min,LCMS:m/z=432[M+1]。

[1315] 步骤2:合成7-甲氧基-6-硝基-4-(3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉:

[1316] 将7-甲氧基-6-硝基-4-[1-(噁烷-2-基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基]喹唑啉(500mg,1.15mmol)添加至二噁烷中的HCl(5mL)中并搅拌2hr,然后通过过滤器收集标题化合物(400mg,产率:90%)。LC-MS:(ES,m/z):RT=1.107min,LCMS:m/z=347.9[M+1]。

[1317] 实施例的制备

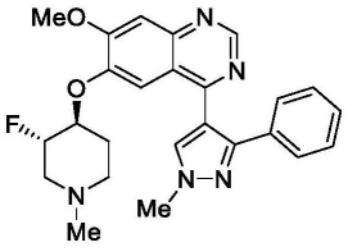
[1318] 实施例1:6-(((3R,4R)-3-氟-1-甲基哌啶-4-基)氧基)-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉

[1319] 

[1320] 部分1:将TFA(5mL)添加至DCM(15mL)中的(3R,4R)-3-氟-4-((7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(制备119,250mg,0.468mmol)中,并且将反应物在室温下搅拌1h。在真空下浓缩混合物,得到黄色油状6-(((3R,4R)-3-氟哌啶-4-基)氧基)-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉三氟乙酸盐(150mg)。

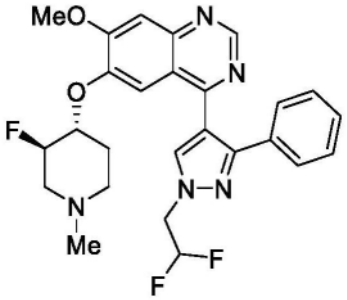
[1321] 部分2:将此油状物溶解于DCM中,添加甲醛(0.5mL)和$Na(OAc)_3BH$(73.3mg,0.346mmol),并且将反应物在室温下搅拌16h。用EtOAc(100mL)稀释混合物,用盐水(50mL x2)洗涤,经Na_2SO_4干燥有机层并在真空下浓缩。通过以下制备型HPLC纯化残余物:柱:XBridge制备型OBD C18柱,30×150mm,5um;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:MeCN;流量:60mL/min;梯度:20% B至40% B于8min内;得到白色固体状标题化合物(20.5mg)。LCMS:m/z=448$[M+H]^+$,^1H NMR(DMSO-d_6,400MHz):ppmδ=9.08(s,1H),8.22(s,1H),7.37(s,1H),7.32-7.19(m,5H),6.99(s,1H),4.52(dtd,1H),4.03(s,3H),3.96(s,3H),3.86-3.73(m,1H),2.95(td,1H),2.55(s,1H),2.24(s,3H),2.12(td,1H),2.01-1.91(m,1H),1.50(d,1H),1.36-1.22(m,1H)。

[1322] 实施例2:6-(((3S,4S)-3-氟-1-甲基哌啶-4-基)氧基)-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉

[1323] 

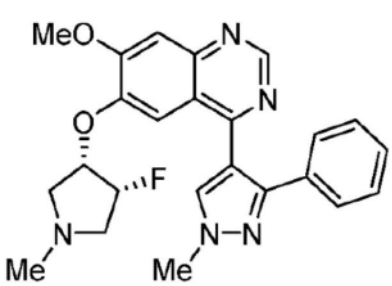
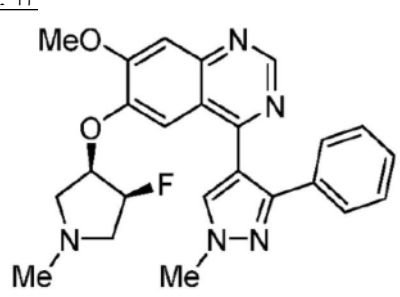
[1324] 白色固体状标题化合物(35.7mg,17%)是遵循实施例1中所述的程序,从(3S,4S)-3-氟-4-((7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(制备120)和甲醛获得。LCMS:m/z=448[M+H]$^+$,1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)ppmδ=9.08(s,1H),8.22(s,1H),7.37(s,1H),7.32-7.19(m,5H),6.99(s,1H),4.52(d,1H,J=49.8Hz),4.02(s,3H),3.96(s,3H),3.80(s,1H),2.96(s,1H),2.25(s,3H),2.13(s,1H),2.20-1.97(m,1H),1.49(bs,1H),1.29-1.28(m,1H),1.23-1.22(m,1H)。

[1325] 实施例3:4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-6-(((3R,4R)-3-氟-1-甲基哌啶-4-基)氧基)-7-甲氧基喹唑啉

[1326] 

[1327] 白色固体状标题化合物(81.7mg,66%产率)是遵循与实施例1中所述相似的程序,从(3R,4R)-4-((4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)-3-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯(制备123)和甲醛获得,其中例外为通过以下柱纯化粗产物:YMC-Actus Triart C18 ExRS,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmoL/L NH_4HCO_3+0.1% $NH_3.H_2O$),流动相B:MeCN;流量:60mL/min;梯度:23% B至56% B于7min内,56% B。LCMS:m/z=498[M+H]$^+$,1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.08(s,1H),8.34(s,1H),7.40(s,1H),7.31-7.26(m,5H),7.03(s,1H),6.55(t,1H),4.83(td,2H),4.66-4.56(m,1H),3.98(s,3H),3.88(s,1H),2.97(s,1H),2.57(s,1H),2.24(s,3H),2.11(td,1H),2.01-1.91(m,1H),1.60(d,1H),1.41-1.27(m,1H)。

[1328] 实施例4和5:6-(((3S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯烷-3-基)氧基)-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉和6-(((3R,4S)-4-氟-1-甲基吡咯烷-3-基)氧基)-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉

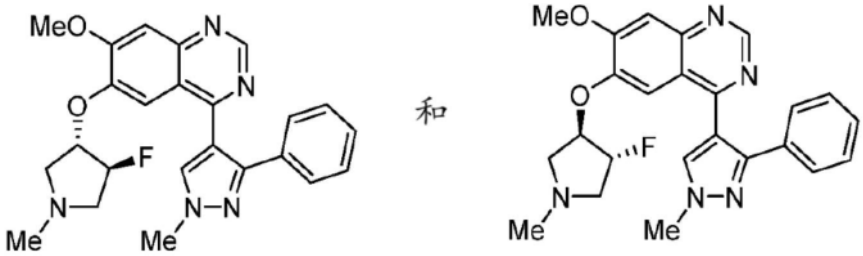
[1329]  和 

[1330] 白色固体状顺式-外消旋-6-(((3S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯烷-3-基)氧基)-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉(170mg,65%产率)是遵循与实施例1中所述相似的程序,从顺式-外消旋-(3S,4R)-3-氟-4-((7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(制备121)和甲醛获得,其中例外为通过以下柱纯化粗制物:YMC-Actus Triart C18 ExRS,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3+0.1% $NH_3.H_2O$),流动相B:MeCN;流量:60mL/min;梯度:19% B至49% B于7min内。

[1331] 通过以下手性制备型HPLC柱进一步纯化此化合物:CHIRALPAK IF,2*25cm,5μm;流动相A:己烷:DCM=3:1(0.5%2M NH_3-MeOH),流动相B:IPA;流量:20mL/min;梯度:10% B等度;得到峰1(86.7mg,产率:51%),白色固体状,实施例4,(6-(((3S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯烷-3-基)氧基)-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉或6-(((3R,4S)-4-氟-1-甲基吡咯烷-3-基)氧基)-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉。LCMS:m/z=434[M+H]$^+$,1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.07(s,1H),8.24(s,1H),7.38(s,1H),7.34-7.28(m,2H),7.27-7.22(m,3H),6.99(s,1H),4.96-4.77(m,1H),4.36(dq,1H),4.03(s,3H),3.97(s,3H),2.89-2.75(m,2H),2.69-2.56(m,2H),2.30(s,3H)。

[1332] 进一步洗脱得到峰2,11.1mg,6%产率,白色固体状,实施例5,(6-(((3R,4S)-4-氟-1-甲基吡咯烷-3-基)氧基)-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉或6-(((3S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯烷-3-基)氧基)-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉。LCMS:m/z=434[M+H]$^+$,1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.07(s,1H),8.23(s,1H),7.38(s,1H),7.32(dd,2H),7.26-7.22(m,3H),6.98(s,1H),4.85(dtd,1H),4.31(dq,1H),4.03(s,3H),3.97(s,3H),2.81-2.69(m,2H),2.62-2.53(m,2H),2.25(s,3H)。

[1333] 实施例6和7:6-(((3S,4S)-4-氟-1-甲基吡咯烷-3-基)氧基)-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉和6-(((3R,4R)-4-氟-1-甲基吡咯烷-3-基)氧基)-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉

[1334] 

[1335] 遵循实施例4中所述的程序,从反式-外消旋-(3S,4S)-3-氟-4-((7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)氧基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(制备122)和甲醛获得灰白色固体状反式-外消旋-6-(((3S,4S)-4-氟-1-甲基吡咯烷-3-基)氧基)-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉(157mg,47%)。

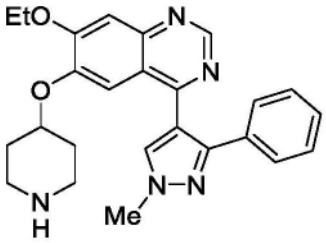
[1336] 通过以下制备型手性HPLC进一步纯化此粗产物:柱:Lux 5um Cellulose-4,2.12*25cm,5μm;流动相A:己烷(0.5%2M NH_3-MeOH),流动相B:IPA;流量:20mL/min;梯度:30% B等度,得到

[1337] 峰1,实施例6,51.6mg,白色固体状,6-(((3S,4S)-4-氟-1-甲基吡咯烷-3-基)氧基)-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉和6-(((3R,4R)-4-氟-1-甲基吡咯烷-3-基)氧基)-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉。LCMS m/z=434[M

+H]$^+$。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.07(s,1H),8.25(s,1H),7.40(s,1H),7.34-7.26(m,2H),7.26-7.17(m,3H),7.06(s,1H),5.02(d,1H),4.43(dt,1H),3.99(d,6H),2.92(dd,1H),2.76(t,2H),2.24(s,4H)。

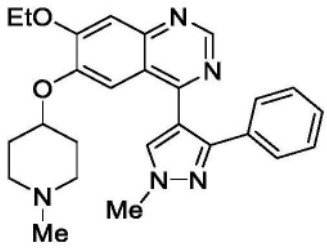
[1338] 和峰2,58.5mg,白色固体状,实施例7,6-(((3R,4R)-4-氟-1-甲基吡咯烷-3-基)氧基)-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉或6-(((3S,4S)-4-氟-1-甲基吡咯烷-3-基)氧基)-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉。LCMS:m/z=434[M+H]$^+$,1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.07(s,1H),8.25(s,1H),7.40(s,1H),7.34-7.26(m,2H),7.26-7.17(m,3H),7.06(s,1H),5.02(s,1H),4.43(dt,1H),3.99(d,6H),2.92(dd,1H),2.76(t,2H),2.24(s,4H)。

[1339] 实施例8:7-乙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-6-(哌啶-4-基氧基)喹唑啉

[1340] 

[1341] 将TFA(3mL)滴加至DCM(9mL)中的4-((7-乙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(制备124,70mg,0.132mmol)中,并且将反应物在室温下搅拌1h。在真空下浓缩混合物,得到黄色油状粗产物。用以下制备型HPLC柱纯化此粗产物:XBridge制备型OBD C18柱,30×150mm,5um;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3+0.1% $NH_3.H_2O$),流动相B:MeCN;流量:60mL/min;梯度:13% B至43% B于8min内,得到白色固体状标题化合物。LCMS m/z=430[M+H]$^+$,1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):ppmδ=9.06(s,1H),8.20(s,1H),7.32(s,1H),7.30-7.24(m,2H),7.24-7.19(m,3H),6.89(s,1H),4.22(q,2H),4.02(s,3H),3.82(s,1H),2.84(d,2H),2.40(t,2H),1.50(d,2H),1.40(t,3H),1.22(d,2H)。

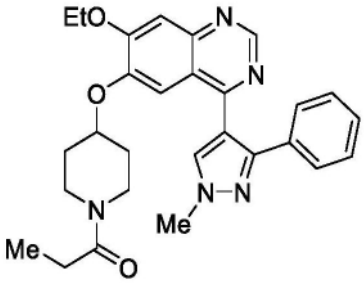
[1342] 实施例9:7-乙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-6-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)喹唑啉

[1343] 

[1344] 将Na(OAc)$_3$BH(49.1mg,0.232mmol)分批添加至DCM(10mL)中的7-乙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-6-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)喹唑啉(实施例8,50mg,0.116mmol)和甲醛(25.5mg,0.580mmol)中,并且将反应物在室温下搅拌2h。在真空下浓缩混合物并且通过以下制备型HPLC柱纯化残余物:YMC-Actus Triart C18,30mm x 150mm,5um;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3+0.1% $NH_3.H_2O$),流动相B:MeCN;流量:60mL/min;梯度:40%B至60% B于8min内,得到白色固体状标题化合物(12.8mg,25%)。LCMS:m/z=444[M+H]$^+$,1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.06(s,1H),8.20(s,1H),7.33(s,1H),7.31-7.21(m,

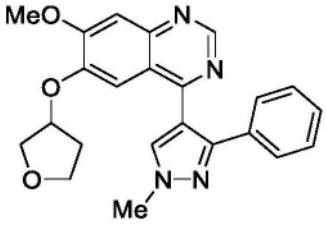
2H),7.25-7.19(m,3H),6.89(s,1H),4.22(q,2H),4.02(s,3H),3.83-3.76(m,1H),2.55(t,2H),2.16(s,3H),2.00(t,2H),1.51(s,2H),1.44-1.31(m,5H)。

[1345] 实施例10:1-(4-((7-乙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-1-酮

[1346] 

[1347] 将TEA(21.1mg,0.209mmol)添加至7-乙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-6-(哌啶-4-基氧基)喹唑啉(实施例8,30mg,0.07mmol)和丙-2-烯酰氯(12.8mg,0.139mmol)于DCM(3mL)中的冰冷却混合物中,并且将反应混合物在25℃下搅拌1h。在真空中浓缩混合物并且通过制备型HPLC(柱:XBridge Shield RP18 OBD柱,30*150mm,5um;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3+0.1% $NH_3.H_2O$),流动相B:MeCN;流量:60mL/min;梯度:22% B至45% B于10min内)纯化残余物,得到白色固体状标题化合物(17.7mg,产率:52.3%)。LCMS:m/z=486[M+H]$^+$。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.07(s,1H),7.35(s,1H),7.32-7.26(m,2H),7.26-7.21(m,3H),6.97(s,1H),4.23(q,2H),4.12-4.06(m,1H),4.02(s,3H),3.78-3.69(m,1H),3.57(d,1H),3.19(t,1H),3.10(t,1H),2.32(q,2H),1.59(d,1H),1.48(s,1H),1.39(t,4H),1.22(d,1H),0.99(t,3H)。

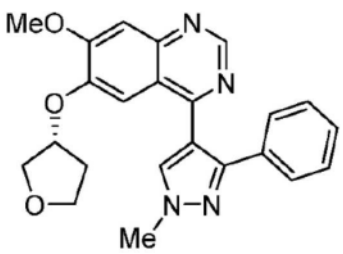
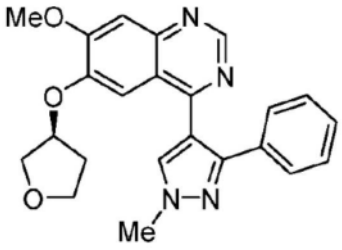
[1348] 实施例11:7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-6-((四氢呋喃-3-基)氧基)喹唑啉

[1349] 

[1350] 将4-氯-7-甲氧基-6-((四氢呋喃-3-基)氧基)喹唑啉(制备125,80mg,0.284mmol)、1-甲基-3-苯基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(80mg,0.281mmol)、K_3PO_4(59.6mg,0.281mmol)和Pd(PPh_3)$_4$(25mg,0.0216mmol)于二噁烷(15mL)和水(4mL)中的混合物在100℃下搅拌16h。将反应混合物浓缩至干燥。在制备型TLC上纯化残余物,用DCM:MeOH=20:1洗脱。通过以下制备型HPLC纯化粗产物:柱:YMC-Actus Triart C18,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3+0.1% $NH_3.H_2O$),流动相B:MeCN;流量:60mL/min;梯度:30% B至45% B于8min内,得到白色固体状标题化合物(38.9mg)。LCMS:m/z=403[M+H]$^+$;1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ:9.07(s,1H),8.23(s,1H),7.37(s,1H),7.30(dd,2H),7.27-7.18(m,3H),6.86(s,1H),4.47(s,1H),4.03(s,3H),3.96(s,3H),3.76-3.51(m,4H),1.94(m,1H),1.73-1.63(m,1H)。

[1351] 实施例12和13:(R)-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-6-((四氢呋喃-3-基)氧基)喹唑啉和(S)-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-6-((四氢呋

喃-3-基)氧基)喹唑啉

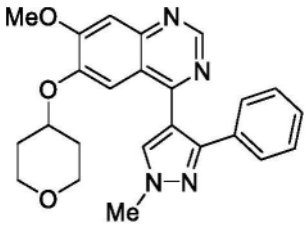
[1352]  和 

[1353] 通过以下柱进一步纯化7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-6-((四氢呋喃-3-基)氧基)喹唑啉(实施例11,30mg):CHIRALPAK AD-H,2*25cm,5μm;流动相A:己烷(0.5%2M NH_3-MeOH),流动相B:EtOH;流量:40mL/min;梯度:30% B等度,得到

[1354] 峰1,9.3mg,白色固体状,实施例12,(R)-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-6-((四氢呋喃-3-基)氧基)喹唑啉或(S)-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-6-((四氢呋喃-3-基)氧基)喹唑啉。LCMS:m/z=403[M+H]$^+$;1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:9.07(s,1H),8.24(s,1H),7.37(s,1H),7.20-7.33(m,5H),6.86(s,1H),4.44-4.51(m,1H),4.03(s,3H),3.96(s,3H),3.57-3.77(m,3H),3.53(d,1H),1.95(m,1H),1.68(m,1H)。

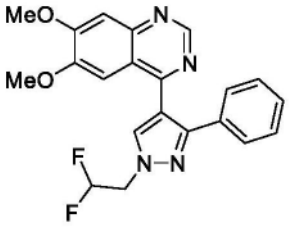
[1355] 和峰2,6.1mg,白色固体状,实施例13,(S)-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-6-((四氢呋喃-3-基)氧基)喹唑啉或(R)-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-6-((四氢呋喃-3-基)氧基)喹唑啉。LCMS:m/z=403[M+H]$^+$,1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.07(s,1H),8.24(s,1H),7.39-7.09(m,6H),6.86(s,1H),4.51-4.44(m,1H),4.03(s,3H),3.96(s,3H),3.77-3.57(m,3H),3.53(d,1H),2.02-1.89(m,1H),1.68(m,1H)。

[1356] 实施例14:7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-6-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)喹唑啉

[1357] 

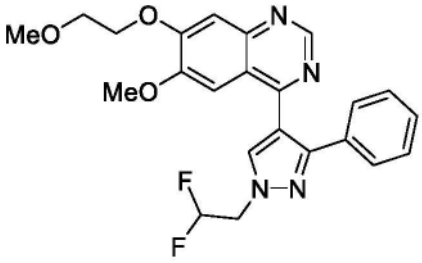
[1358] 白色固体状标题化合物(54mg,51%产率)是遵循与实施例11中所述相似的程序,从4-氯-7-甲氧基-6-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)喹唑啉(制备126)和1-甲基-3-苯基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑获得,其中例外为通过以下制备型HPLC纯化化合物:柱:YMC-Actus Triart C18 ExRS,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3+0.1% $NH_3.H_2O$),流动相B:MeCN;流量:60mL/min;梯度:17% B至50% B于7min内。LCMS m/z=417[M+H]$^+$,1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ=9.08(s,1H),8.21(s,1H),7.36(s,1H),7.28(dd,2H),7.22(dd,3H),6.92(s,1H),4.02(s,4H),3.96(s,3H),3.73(dt,2H),3.33-3.27(m,2H),1.52(m,2H),1.33(m,2H)。

[1359] 实施例15:4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-6,7-二甲氧基喹唑啉

[1360] 

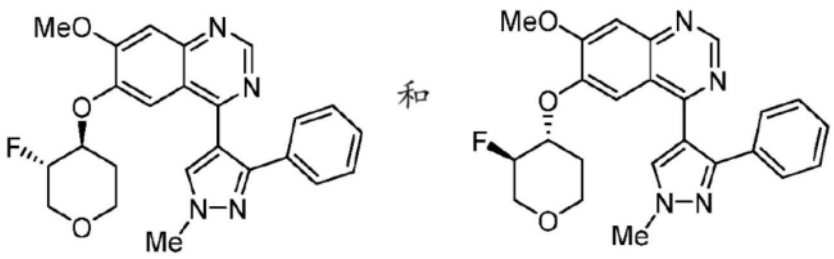
[1361] 白色固体状标题化合物(59.8mg,33%产率)是遵循与实施例11中所述相似的程序,从4-氯-6,7-二甲氧基喹唑啉和1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(制备41)获得。LCMS:m/z=397[M+H]$^+$,1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ=9.07(s,1H),8.40(s,1H),7.36(s,1H),7.28(m,5H),6.90(s,1H),6.55(t,1H),4.91-4.75(m,2H),3.96(s,3H),3.47(s,3H)。

[1362] 实施例16:4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉

[1363] 

[1364] 将Pd(PPh$_3$)$_4$(120mg,0.104mmol)、K$_3$PO$_4$(332mg,1.56mmol)、4-氯-6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉(制备130,280mg,1.04mmol)和1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(制备41,521mg,1.56mmol)于二噁烷中的混合物在80℃下搅拌16h。用EtOAc(120mL)稀释反应混合物并用水(60mL)洗涤。经Na$_2$SO$_4$干燥有机层,过滤并在真空下浓缩。通过制备型TLC使用DCM:MeOH=10:1来纯化粗产物。通过制备型HPLC(柱:Xselect CSH C18 OBD柱,30*150mm 5μm,n;流动相A:水(0.05% FA),流动相B:MeCN;流量:60mL/min;梯度:33% B等度)纯化残余物,得到灰白色固体状标题化合物(63.5mg)。LCMS:m/z=441[M+H]$^+$,1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.06(s,1H),8.40(s,1H),7.37(s,1H),7.35-7.27(m,5H),6.89(s,1H),6.56(t,1H),4.84(td,2H),4.34-4.27(m,2H),3.76-3.70(m,2H),3.47(s,3H),3.32(s,3H)。

[1365] 实施例17和18:6-(((3S,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉和6-(((3R,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉

[1366] 

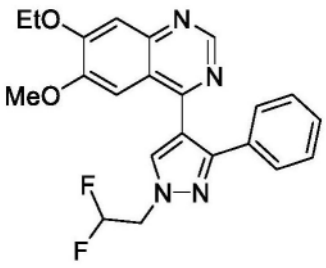
[1367] 将Pd(dppf)Cl$_2$(26.9mg,35.1umol)和K$_2$CO$_3$(72.5mg,0.526mmol)添加至H$_2$O(0.5mL)和二噁烷(2mL)中的反式-外消旋-4-氯-6-(((3S,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氧

基)-7-甲氧基喹唑啉(制备127,110mg,0.351mmol)和1-甲基-3-苯基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(149mg,0.526mmol)中,并且在N_2下将反应混合物加热至80℃并保持2h。用EtOAc(3x30 mL)萃取所得溶液,经Na_2SO_4干燥合并的有机层并在真空下浓缩。通过制备型HPLC(柱:XBridge Shield RP18 OBD柱,30*150mm,5um;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3+0.1% $NH_3.H_2O$),流动相B:MeCN;流量:60mL/min;梯度:30% B至43% B于8min内)纯化粗产物;得到白色固体状反式-外消旋-6-(((3S,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉(50mg,32%)。LCMS m/z=435[M+H]$^+$。通过以下手性HPLC柱纯化此化合物(50mg,0.115mmol):Lux 5um Cellulose-4,2.12*25cm,5μm;流动相A:己烷(0.5%2M NH_3-MeOH),流动相B:IPA;流量:20mL/min;梯度:50% B等度;得到

[1368] 峰1,14.3mg,28%,白色固体状,实施例17,6-(((3S,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉或6-(((3R,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉。LCMS:m/z=435[M+H]$^+$,1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.09(s,1H),8.23(s,1H),7.39(s,1H),7.35-7.19(m,5H),7.06(s,1H),4.57-4.36(m,1H),4.19-3.85(m,8H),3.72-3.60(m,1H),3.50-3.36(m,2H),1.68-1.52(m,1H),1.32(dtd,1H)。

[1369] 和峰2,6.9mg,13%,白色固体状,实施例18,6-(((3R,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉或6-(((3S,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉。LCMS:m/z=435[M+H]$^+$;1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.09(s,1H),8.23(s,1H),7.39(s,1H),7.34-7.18(m,5H),7.06(s,1H),4.58-4.39(m,1H),4.17-3.87(m,8H),3.70-3.62(m,1H),3.47-3.35(m,2H),1.66-1.54(m,1H),1.32(dtd,1H)。

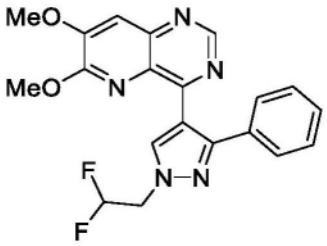
[1370] 实施例19:4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-乙氧基-6-甲氧基喹唑啉

[1371] 

[1372] 将Pd(dppf)Cl_2(32.1mg,0.042mmol)和K_2CO_3(86.5mg,0.627mmol)添加至H_2O(0.5mL)和二噁烷(2mL)中的4-氯-7-乙氧基-6-甲氧基喹唑啉(制备129,100mg,0.418mmol)和1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(制备41,209mg,0.627mmol)中,并且在N_2下将反应物加热至80℃并保持2h。用EtOAc(3x30 mL)萃取所得溶液,经Na_2SO_4干燥合并的有机萃取物并在真空下浓缩。通过以下制备型HPLC纯化粗产物:柱:XBridge Shield RP18 OBD柱,30*150mm,5um;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$),流动相B:MeCN;流量:60mL/min;梯度:37% B至47% B于8min内,得到白色固体状标题化合物(36.2mg,21%)。LCMS:m/z=411[M+H]$^+$,1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.06(s,1H),8.39(s,1H),7.40-7.19(m,6H),6.89(s,1H),6.55(tt,1H),4.84

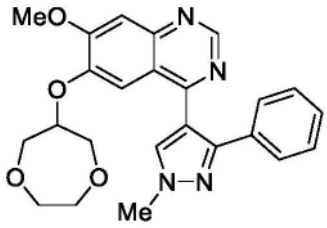
(td,2H),4.23(q,2H),3.47(s,3H),1.40(t,3H)。

[1373] 实施例20:4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-6,7-二甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶

[1374] 

[1375] 向用惰性N_2气氛吹扫并维持的压力罐反应器中放置4-氯-6,7-二甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶(实施例7,WO2019148036,60mg,0.266mmol)、1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(制备41,106.6mg,0.319mmol)、K_2CO_3(74.04mg,0.532mmol)、水(1.0mL)、Pd(dppf)Cl_2(19.46mg,0.027mmol)和二噁烷(5.0mL),并且将反应物在80℃下搅拌1h。用EtOAc(3x10 mL)萃取混合物,并且在真空下浓缩合并的有机萃取物。通过硅胶柱纯化残余物,用DCM/MeOH(20/1)洗脱。通过以下制备型HPLC进一步纯化产物:XBridge制备型OBD C18柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:MeCN;流量:60mL/min;梯度:39% B至49% B于8min内,得到白色固体状标题化合物(14.6mg,13.8%)。LCMS:m/z=398[M+H]$^+$。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.94(s,1H),8.74(s,1H),7.61(s,1H),7.43(dd,2H),7.35-7.25(m,3H),6.52(t,1H),4.84(td,2H),4.01(s,3H),3.84(s,3H)。

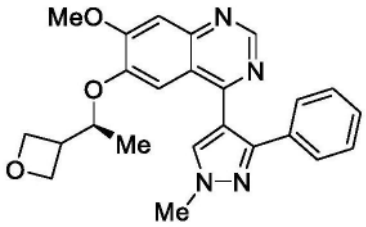
[1376] 实施例21:6-((1,4-二氧杂环庚-6-基)氧基)-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉

[1377] 

[1378] 向1,4-二氧杂环庚-6-醇(制备49,106mg,0.902mmol)和7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-醇(制备86,150mg,0.451mmol)于THF(10mL)中的冰冷却混合物中添加PPh_3(353mg,1.35mmol),并且将溶液搅拌10min。添加DIAD(226mg,1.12mmol)并且将反应物在25℃下搅拌过夜。在真空下浓缩反应混合物,用水(20mL)稀释所得溶液并且用EtOAc(2x20 mL)萃取混合物。用盐水(20mL)洗涤合并的有机层,经无水Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。通过制备型TLC使用DCM:MeOH(10:1)来纯化产物。然后通过制备型HPLC(柱:YMC-Actus Triart C18,30mm X 150mm,5um;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$),流动相B:MeCN;流量:60mL/min;梯度:32% B至42% B于8min内)纯化残余物,得到标题化合物(49.3mg,产率:25.2%)。LCMS:m/z=433[M+H]$^+$。1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.06(s,1H),8.23(s,1H),7.37(s,1H),7.34-7.17(m,5H),6.89(s,1H),4.28(p,1H),4.03(s,3H),3.96(s,3H),3.79-3.53(m,8H)。

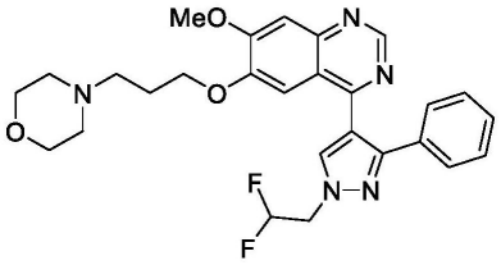
[1379] 实施例22:(S)-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-6-(1-(氧杂环丁-

3-基)乙氧基)喹唑啉

[1380] 

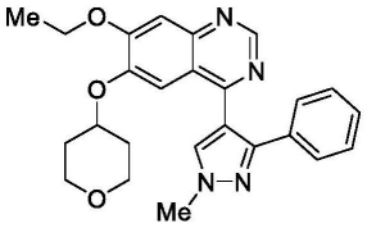
[1381] 白色固体状标题化合物(120.3mg,56%产率)是遵循与实施例21中所述相似的程序,从7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-醇(制备86)和(1R)-1-(氧杂环丁-3-基)乙-1-醇获得。LCMS:m/z=478.4[M+H]$^+$,1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.08(s,1H),8.24(s,1H),7.35(s,6H),6.97(s,1H),4.55(ddd,2H),4.30(t,2H),4.23(t,1H),4.18-4.07(m,3H),3.93(s,3H),3.16-3.04(m,1H),1.20(d,2H),0.85(d,3H)。

[1382] 实施例23:4-(3-((4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)丙基)吗啉

[1383] 

[1384] 白色固体状标题化合物(95.3mg,48%产率)是遵循与实施例21中所述相似的程序,从4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-醇(制备111)和3-(吗啉-4-基)丙-1-醇获得,其中例外为通过制备型HPLC(XBridge Shield RP18 OBD柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3+0.1% $NH_3.H_2O$),流动相B:MeCN;流量:60mL/min;梯度:30% B至40% B于8min内)纯化粗产物。LCMS m/z=510[M+H]$^+$。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.06(s,1H),8.37(s,1H),7.35(s,1H),7.33-7.20(m,5H),6.88(s,1H),6.55(t,1H),4.83(td,2H),3.96(s,3H),3.63-3.53(m,6H),2.36-2.28(m,6H),1.77(p,2H)。

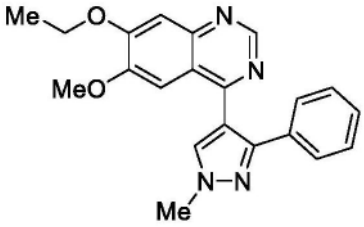
[1385] 实施例24:7-乙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-6-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)喹唑啉

[1386] 

[1387] 向7-乙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-醇(制备109,60mg,0.173mmol)于THF中的冰冷却溶液中添加PPh_3(158mg,0.606mmol)和四氢-2H-吡喃-4-醇(53.0mg,0.519mmol),然后添加DBAD(119mg,0.519mmol),并且将反应物在室温下搅拌3h。在真空下浓缩所得混合物。通过制备型HPLC(柱:XBridge Shield RP18 OBD柱,30*150mm,5um;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3+0.1% $NH_3.H_2O$),流动相B:MeCN;流量:60mL/min;梯度:30% B至42% B于8min内)纯化残余物,得到白色固体状标题化合物(20.7mg,产率:

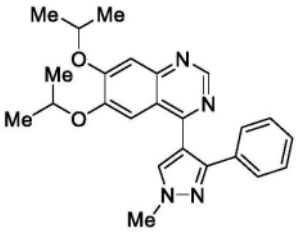
27.8%)。LCMS:m/z=431[M+H]$^+$。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.07(s,1H),8.21(s,1H),7.34(s,1H),7.28(dd,2H),7.24-7.20(m,3H),6.93(s,1H),4.23(q,2H),4.02(s,3H),3.73(dt,2H),3.35-3.24(m,2H),1.52(dd,2H),1.40(t,3H),1.32(ddd,2H)。

[1388] 实施例25:7-乙氧基-6-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉

[1389] 

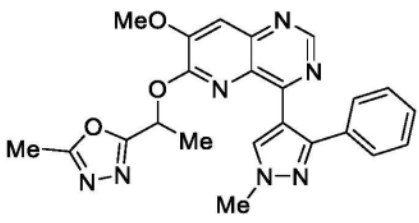
[1390] 向6-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-7-醇(制备131,270mg,0.812mmol)于DMF中的溶液中添加碘乙烷(378mg,2.43mmol)和K_2CO_3(335mg,2.43mmol),并且将反应物在室温下搅拌3h。用水(50mL)稀释所得溶液,用EtOAc(2x30 mL)萃取并且合并有机层。用盐水(30mL)洗涤有机溶液,经无水Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。通过制备型HPLC(柱:YMC-Actus Triart C18,30mm X 150mm,5um;流动相A:水(20mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:MeCN;流量:60mL/min;梯度:30% B至60% B于8min内)纯化残余物,得到白色固体状标题化合物(110.5mg,产率:37.6%)。LCMS m/z=361[M+H]$^+$;1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.04(s,1H),8.28(s,1H),7.31-7.18(m,6H),6.88(s,1H),4.22(q,2H),3.43(s,3H),1.40(t,3H)。

[1391] 实施例26:6,7-二异丙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉

[1392] 

[1393] 向4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6,7-二醇(制备132,50mg,0.157mmol)和KOH(26.44mg,0.471mmol)于DMF(2mL)中的溶液中添加2-碘丙烷(53.40mg,0.314mmol),并且将反应物在60℃下搅拌2h。过滤反应混合物并且在真空中浓缩滤液。通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3um;流动相:[水(0.05% NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3)-MeCN];B%:40%-60%,8min)纯化残余物,得到淡黄色固体状标题化合物(36.7mg,58%产率)。LCMS m/z=403[M+H]$^+$,1H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 9.12(s,1H),7.82(s,1H),7.39(dd,2H),7.29(s,1H),7.19-7.17(m,3H),6.95(s,1H),4.77-4.68(m,1H),4.07(s,3H),3.89-3.82(m,1H),1.44(d,6H),1.07(d,6H)。

[1394] 实施例27:2-(1-((7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氧基)乙基)-5-甲基-1,3,4-噁二唑

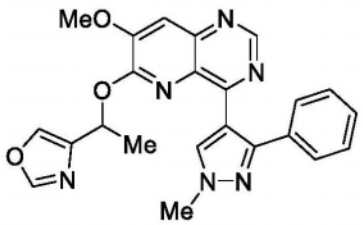
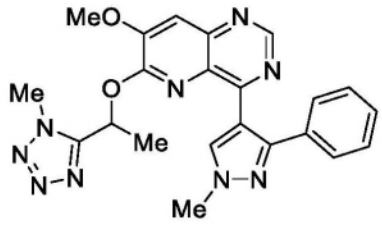
[1395] 

[1396] 将6-氯-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶(制备242,50mg,0.142mmol)、1-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)乙醇(27.32mg,0.213mmol)和KOtBu(31.90mg,0.284mmol)于THF(5.0mL)中的混合物在80℃下搅拌12h。通过添加H_2O来淬灭反应,用DCM(3x10 mL)萃取混合物并且在真空中浓缩合并的有机萃取物。通过硅胶柱纯化残余物,用DCM/MeOH(20/1)洗脱。通过以下制备型HPLC柱进一步纯化粗产物:YMC-Actus Triart C18 ExRS,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3+0.1% $NH_3.H_2O$),流动相B:MeCN;流量:60mL/min;梯度:30% B至50% B于8min内,得到16.9mg(26.8%)灰白色固体状标题化合物。LCMS:m/z=444[M+H]$^+$,1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.94(s,1H),8.55(s,1H),7.68(s,1H),7.41(dq,2H),7.28(q,3H),6.15(q,1H),4.04(d,6H),2.43(s,3H),1.68(d,3H)。

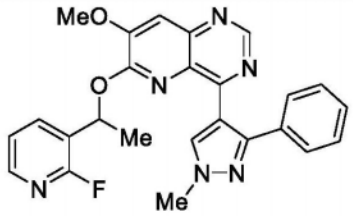
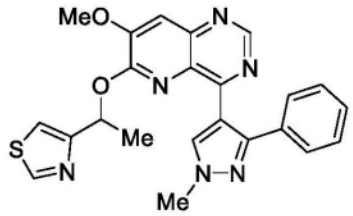
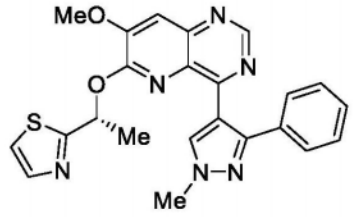
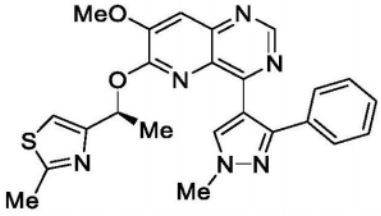
[1397] 实施例28至33

[1398] 下表中的化合物是遵循与实施例27中的程序相似的程序,从6-氯-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶(制备242)和适当醇制备。

[1399]

实施例编号	名称、结构、起始材料(SM)、HPLC、数据
28	4-(1-((7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氧基)乙基)噁唑  SM:1-(1,3-噁唑-4-基)乙醇 灰白色固体,10.8 mg,18%产率。LCMS m/z = 429 [M+H]$^+$。 1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.94 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.85 (t, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.46 - 7.35 (m, 2H), 7.27 (ddt, 3H), 5.91 (q, 1H), 4.00 (d, 6H), 1.55 (d, 3H)。
29	7-甲氧基-6-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)乙氧基)-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶  SM:1-(1-甲基-1,2,3,4-四唑-5-基)乙醇 灰白色固体,7.2 mg,11%产率。LCMS m/z = 444 [M+H]$^+$。 1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.97 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.42 - 7.32 (m, 2H), 7.26 (dp, 3H), 6.32 (q, 1H), 4.05 (d, 6H), 3.87 (s, 3H), 1.72 (d, 3H)。
30	6-(1-(2-氟吡啶-3-基)乙氧基)-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶

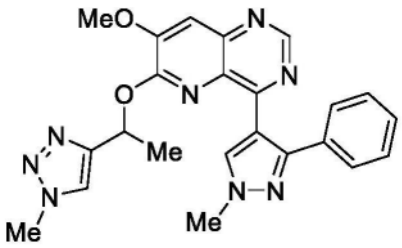
[1400]

	 SM：1-(2-氟吡啶-3-基)乙醇 灰白色固体，12 mg，18.5%产率。LCMS m/z = 457 $[M+H]^+$。 1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.91 (s, 1H), 8.14 (d, 2H), 7.84 (t, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.40 - 7.28 (m, 2H), 7.27 (dq, 4H), 6.17 (d, 1H), 4.04 (d, 6H), 1.60 (d, 3H)。
31	4-(1-((7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氧基)乙基)噻唑  SM：1-(噻唑-4-基)乙-1-醇 46.7 mg，73%产率。1H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ 8.91 - 8.87 (m, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 2H), 7.26 - 7.23 (m, 1H), 7.23 - 7.14 (m, 3H), 6.06 (q, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 1.57 (d, 3H)。
32	(R)-2-(1-((7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氧基)乙基)噻唑  SM：(1R)-1-(1,3-噻唑-2-基)乙醇 11.8 mg，19%产率，浅黄色固体状。LCMS m/z = 445 $[M+H]^+$ 1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.92 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.72 - 7.63 (m, 2H), 7.45 - 7.34 (m, 2H), 7.27 (dt, 3H), 6.25 (q, 1H), 4.04 (d, 6H), 1.69 (d, 3H)。
33	(S)-4-(1-((7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氧基)乙基)-2-甲基噻唑 

[1401]

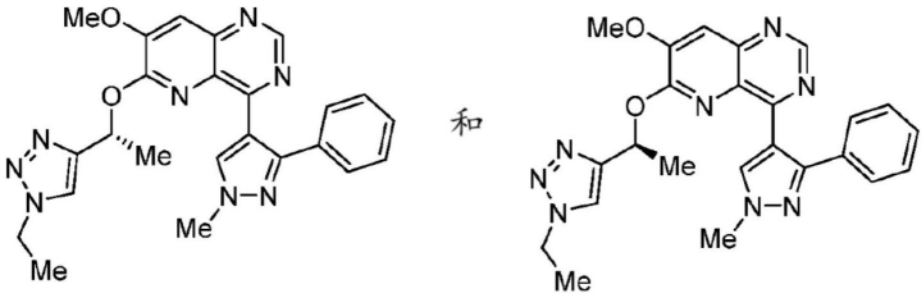
	SM：(1S)-1-(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)乙-1-醇 HPLC：XBridge Shield RP18 OBD 柱，30*150 mm, 5 μm；流动相 A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.1% $NH_3.H_2O$)，流动相 B：MeCN；流量：60 mL/min；梯度：15% B 至 63% B 于 10 min 内 71.9 mg，55%产率，灰白色固体状。 LCMS m/z = 459 $[M+H]^+$ 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.90 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.45 - 7.36 (m, 2H), 7.31 - 7.23 (m, 3H), 7.21 (d, 1H), 6.11 (q, 1H), 4.01 (d, 6H), 2.64 (s, 3H), 1.59 (d, 3H)。

[1402] 实施例34:7-甲氧基-6-(1-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)乙氧基)-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶

[1403] 

[1404] 向4打兰瓶中的6-氯-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶(制备242,75mg,0.213mmol)中添加1-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)乙-1-醇和KOtBu(298μl,0.298mmol)于THF(1mL)中的溶液,并且将反应物加热至80℃并保持2h。在真空中浓缩反应混合物并且通过反相Isco(X Select CSH C18 OBD制备型柱,5um,30mm X 250mm。0-40%0.1% TFA MeCN/水梯度)纯化粗产物,得到标题化合物(70mg,74%产率)。1H NMR(MeOH-d_4)δ:8.91(s,1H),8.44(d,1H),7.67(d,1H),7.52(s,1H),7.45-7.40(m,2H),7.35-7.25(m,3H),6.08(q,1H),4.12(s,3H),4.07(s,3H),4.01(s,3H),1.68(d,3H)。

[1405] 实施例35和36:(R)-6-(1-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)乙氧基)-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶和(S)-6-(1-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)乙氧基)-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶

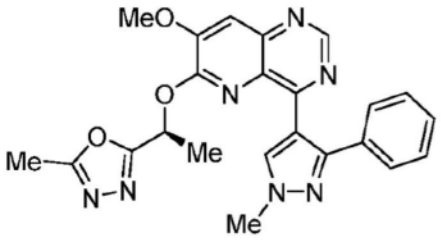
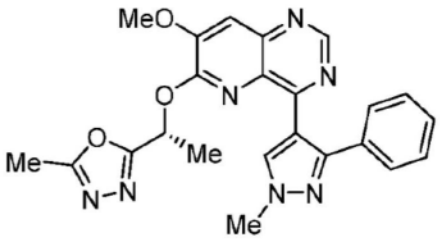
[1406] 

[1407] 遵循与实施例34中所述相似的程序,从6-氯-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶(制备242)和1-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)乙-1-醇获得6-(1-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)乙氧基)-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶(70mg,74%产率)。通过以下柱进一步纯化此化合物(40mg):CHIRALPAK IE,2*25cm,5μm;流动相A:已烷:DCM=3:1(0.5%2M NH_3-MeOH),流动相B:IPA;流量:20mL/min;梯度:15%B等度,得到

[1408] 峰1,10.1mg,白色固体状,实施例35,(R)-6-(1-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)乙氧基)-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶或(S)-6-(1-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)乙氧基)-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶。LCMS m/z=457[M+H]$^+$;1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.91(s,1H),8.55(s,1H),7.91(s,1H),7.59(s,1H),7.43-7.40(m,2H),7.28-7.26(m,3H),6.11(q,1H),4.31-4.28(m,2H),4.01(s,3H),3.99(s,3H),1.63(d,3H),1.35(t,3H)。

[1409] 和峰2,15.5mg,白色固体状,实施例36,(S)-6-(1-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)乙氧基)-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶或(R)-6-(1-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)乙氧基)-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶。LCMS:m/z=457[M+H]$^+$ 1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.91(s,1H),8.55(s,1H),7.91(s,1H),7.59(s,1H),7.43-7.40(m,2H),7.28-7.26(m,3H),6.11(q,1H),4.31-4.28(m,2H),4.01(s,3H),3.99(s,3H),1.63(d,3H),1.35(t,3H)。

[1410] 实施例37和38:(S)-2-(1-((7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氧基)乙基)-5-甲基-1,3,4-噁二唑和(R)-2-(1-((7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氧基)乙基)-5-甲基-1,3,4-噁二唑

[1411]  和 

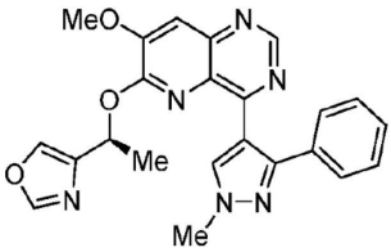
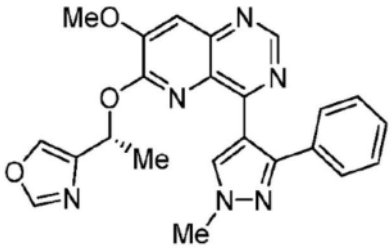
[1412] 通过以下柱进一步纯化2-(1-((7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氧基)乙基)-5-甲基-1,3,4-噁二唑(实施例27):CHIRALPAK IH,2*25cm,5μm;流动相A:己烷(0.5%2M NH_3-MeOH),流动相B:EtOH;流量:20mL/min;梯度:30%B等度;得到

[1413] 峰1,2.3mg,23%,灰白色固体状,实施例37,(S)-2-(1-((7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氧基)乙基)-5-甲基-1,3,4-噁二唑或(R)-2-(1-((7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氧基)乙基)-5-甲基-1,3,4-噁二唑。LCMS:m/z=444[M+H]$^+$。1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.96(s,1H),8.58(s,1H),7.58(q,1H),7.46-7.36(m,2H),7.28(q,3H),6.08(s,1H),4.04(d,6H),2.48-2.40(m,3H),1.68(d,3H)。

[1414] 进一步洗脱得到峰2,2.3mg,23%,灰白色固体状,实施例38,(R)-2-(1-((7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氧基)乙基)-5-甲基-1,3,4-噁二唑或(S)-2-(1-((7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氧基)乙基)-5-甲基-1,3,4-噁二唑。LCMS:m/z=444[M+H]$^+$。1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.94(s,1H),8.54(s,1H),7.68(s,1H),7.41(dd,2H),7.32-7.23(m,3H),6.15(d,1H),4.04(d,6H),2.43(s,3H),1.68(d,3H)。

[1415] 实施例39和40:(S)-4-(1-((7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氧基)乙基)噁唑和(R)-4-(1-((7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡

唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氧基)乙基)噁唑

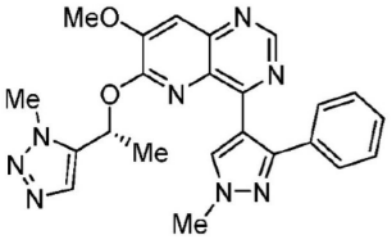
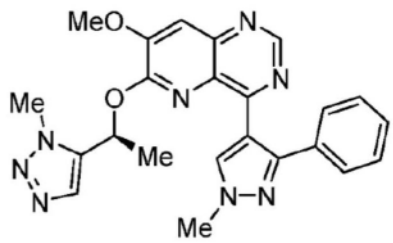
[1416]  和 

[1417] 通过以下制备型手性HPLC柱进一步纯化4-(1-((7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氧基)乙基)噁唑(实施例28):柱:CHIRALPAK IG,2*25cm,5μm;流动相A:EtOH,流动相B:已烷(0.5%2M NH_3-MeOH);流量:20mL/min;梯度:50% B等度,得到

[1418] 峰1,6.7mg,13%产率,灰白色固体状,实施例39,(S)-4-(1-((7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氧基)乙基)噁唑或(R)-4-(1-((7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氧基)乙基)噁唑。LCMS m/z=429[M+H]$^+$。1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.95(s,1H),8.47(s,1H),8.36(s,1H),7.85(s,1H),7.61(s,1H),7.40(d,2H),7.31-7.23(m,3H),5.92(d,1H),4.00(d,6H),1.55(d,3H)。

[1419] 进一步洗脱得到峰2,11mg,22.1%,灰白色固体状,实施例40,(R)-4-(1-((7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氧基)乙基)噁唑或(S)-4-(1-((7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氧基)乙基)噁唑。LCMS m/z=429[M+H]$^+$。1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.95(s,1H),8.47(s,1H),8.37(s,1H),7.85(s,1H),7.61(s,1H),7.41(s,2H),7.31-7.23(m,3H),5.92(d,1H),4.01(d,6H),1.55(d,3H)。

[1420] 实施例41和42:(R)-7-甲氧基-6-(1-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)乙氧基)-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶和(S)-7-甲氧基-6-(1-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)乙氧基)-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶

[1421]  和 

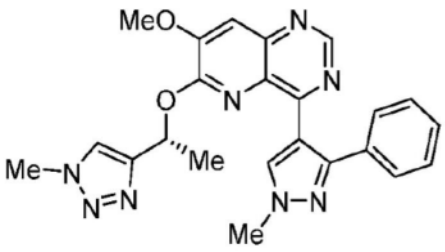
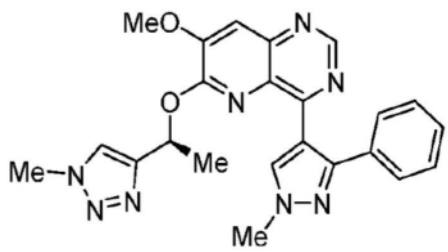
[1422] 遵循与实施例34中所述相似的程序,从6-氯-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶(制备242)和1-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)乙-1-醇获得7-甲氧基-6-(1-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)乙氧基)-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶(84mg)。通过制备型手性HPLC使用以下条件进一步纯化此化合物:柱:CHIRAL ART Amylose-SA,2*25cm,5μm;流动相A:MtBE(0.5%2M NH_3-MeOH),流动相B:MeOH:DCM=1:1;流量:20mL/min;梯度:10% B等度,得到

[1423] 峰1,23mg,黄色固体状,实施例41((R)-7-甲氧基-6-(1-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)乙氧基)-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶或(S)-7-甲氧基-6-(1-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)乙氧基)-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,

2-d]嘧啶。LCMS m/z＝443[M+H]$^+$,1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.98(s,1H),8.33(s,1H),7.73(s,1H),7.64(s,1H),7.38(dd,2H),7.27-7.19(m,3H),6.02(q,1H),4.01(d,6H),3.79(s,3H),1.61(d,3H)。

[1424] 进一步洗脱得到峰2,20.3mg,白色固体状,实施例42。(S)-7-甲氧基-6-(1-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)乙氧基)-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶或(R)-7-甲氧基-6-(1-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)乙氧基)-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶。LCMS m/z＝443[M+H]$^+$,1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.98(s,1H),8.33(s,1H),7.73(s,1H),7.64(s,1H),7.38(dt,2H),7.27-7.21(m,3H),6.02(q,1H),4.01(d,6H),3.79(s,3H),1.61(d,3H)。

[1425] 实施例43和44:(R)-7-甲氧基-6-(1-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)乙氧基)-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶和(S)-7-甲氧基-6-(1-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)乙氧基)-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶

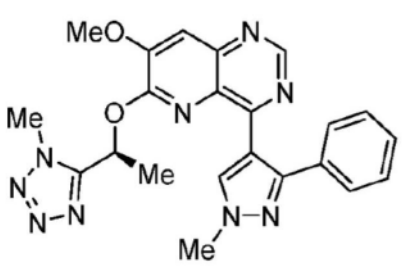
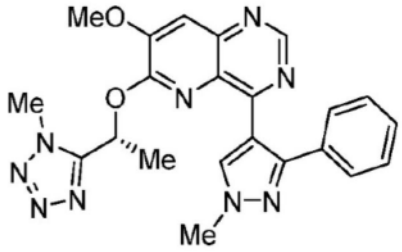
[1426]  和 

[1427] 通过以下柱进一步纯化7-甲氧基-6-(1-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)乙氧基)-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶(实施例34,70mg):CHIRAL ART Cellulose-SB,2*25cm,5μm;流动相A:己烷(0.5%2M NH_3-MeOH),流动相B:EtOH;流量:20mL/min;梯度:15% B等度,得到

[1428] 峰1,5.7mg,白色固体状,实施例43,(R)-7-甲氧基-6-(1-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)乙氧基)-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶或(S)-7-甲氧基-6-(1-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)乙氧基)-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶。LCMS m/z＝443[M+H]$^+$。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.91(s,1H),8.55(s,1H),7.86(s,1H),7.59(s,1H),7.42(dd,2H),7.28(h,3H),6.15(q,1H),4.02(s,9H),1.63(d,3H)。

[1429] 和峰2,11.2mg,白色固体状,实施例44,(S)-7-甲氧基-6-(1-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)乙氧基)-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶或(R)-7-甲氧基-6-(1-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)乙氧基)-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.91(s,1H),8.55(s,1H),7.86(s,1H),7.59(s,1H),7.46-7.37(m,2H),7.27(p,3H),6.15(q,1H),4.05-3.94(m,9H),1.63(d,3H)。

[1430] 实施例45和46:(S)-7-甲氧基-6-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)乙氧基)-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶和(R)-7-甲氧基-6-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)乙氧基)-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶

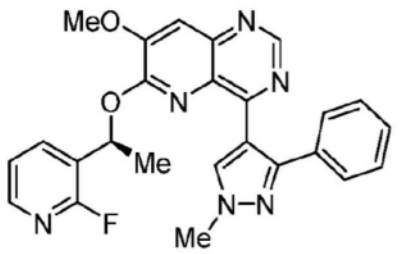
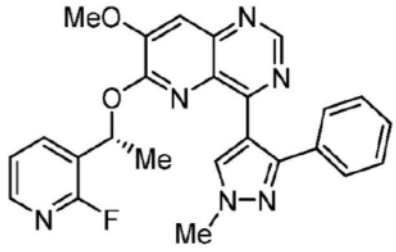
[1431]  和 

[1432] 通过以下制备型HPLC柱进一步纯化7-甲氧基-6-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)乙氧基)-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶(实施例29):CHIRALPAK ID,2*25cm,5μm;流动相A:己烷:DCM=3:1(0.5%2M NH_3-MeOH),流动相B:IPA;流量:20mL/min;梯度:10% B等度,得到

[1433] 峰1,47.8mg,32.0%,浅黄色固体状,实施例45,(S)-7-甲氧基-6-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)乙氧基)-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶或(R)-7-甲氧基-6-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)乙氧基)-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶。LCMS m/z=444[M+H]$^+$。1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.97(s,1H),8.31(s,1H),7.68(s,1H),7.38(dq,2H),7.30-7.21(m,3H),6.32(q,1H),4.05(d,6H),3.88(s,3H),1.72(d,3H),1.05(d,1H)。

[1434] 和峰2,42.6mg,28.5%,灰白色固体状,实施例46,(R)-7-甲氧基-6-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)乙氧基)-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶或(S)-7-甲氧基-6-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)乙氧基)-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶。LCMS m/z=444[M+H]$^+$。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.97(s,1H),8.31(s,1H),7.69(s,1H),7.37(qd,2H),7.30-7.22(m,3H),6.32(q,1H),4.05(d,6H),3.88(s,3H),1.72(d,3H)。

[1435] 实施例47和48:(S)-6-(1-(2-氟吡啶-3-基)乙氧基)-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶和(R)-6-(1-(2-氟吡啶-3-基)乙氧基)-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶

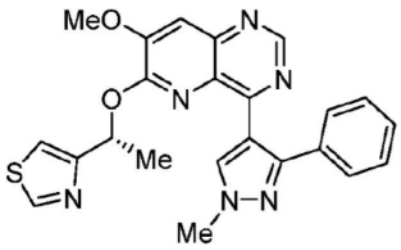
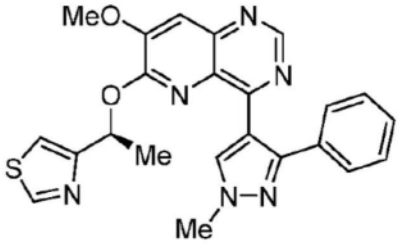
[1436]  和 

[1437] 6-(1-(2-氟吡啶-3-基)乙氧基)-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶(实施例30)是通过HPLC(柱CHIRALPAK AD-H,2*25cm,5μm;流动相A:己烷(0.5%2M NH_3-MeOH),流动相B:EtOH;流量:20mL/min;梯度:30% B等度)进一步纯化,得到

[1438] 峰1,1.5mg,灰白色固体状,实施例47,(S)-6-(1-(2-氟吡啶-3-基)乙氧基)-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶或(R)-6-(1-(2-氟吡啶-3-基)乙氧基)-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶。LCMS m/z=457[M+H]$^+$;1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.91(s,1H),8.14(d,2H),7.90-7.77(m,1H),7.65(s,1H),7.36(dd,2H),7.33-7.20(m,4H),6.17(q,1H),4.04(d,6H),1.60(d,3H)。

[1439] 进一步洗脱得到峰2,1.3mg,灰白色固体状,实施例48,(R)-6-(1-(2-氟吡啶-3-基)乙氧基)-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶或(S)-6-(1-(2-氟吡啶-3-基)乙氧基)-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶。LCMS m/z=457[M+H]$^+$;1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.91(s,1H),8.14(d,2H),7.90-7.77(m,1H),7.65(s,1H),7.36(dq,2H),7.29(ddd,1H),7.28-7.20(m,3H),6.17(q,1H),4.04(d,6H),1.60(d,3H)。

[1440] 实施例49和50:(R)-4-(1-((7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氧基)乙基)噻唑和(S)-4-(1-((7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氧基)乙基)噻唑

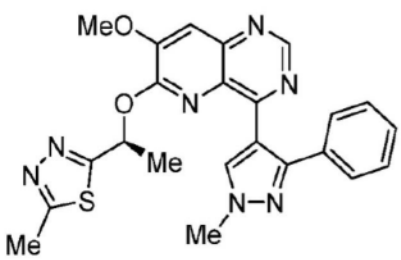
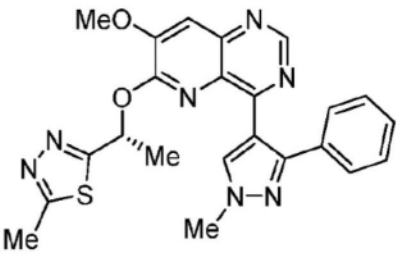
[1441]  和 

[1442] 通过以下制备型手性HPLC柱进一步纯化4-(1-((7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氧基)乙基)噻唑(实施例31,40mg):CHIRALPAK IG,2*25cm,5μm;流动相A:己烷(0.5%2M NH_3-MeOH),流动相B:EtOH;流量:20mL/min;梯度:30% B等度,得到

[1443] 峰1,9.6mg,灰白色固体状,实施例49((R)-4-(1-((7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氧基)乙基)噻唑或(S)-4-(1-((7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氧基)乙基)噻唑)。LCMS m/z=445[M+H]$^+$,1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.12(d,1H),8.90(s,1H),8.32(s,1H),7.61(s,1H),7.46(d,3H),7.26(h,3H),6.20(q,1H),4.00(d,6H),1.63(d,3H),1.23(s,1H)。

[1444] 进一步洗脱得到峰2,8.7mg,灰白色固体状,实施例50,((S)-4-(1-((7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氧基)乙基)噻唑或(R)-4-(1-((7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氧基)乙基)噻唑)。LCMS m/z=445[M+H]$^+$,1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.12(d,1H),8.90(s,1H),8.32(s,1H),7.61(s,1H),7.46(dd,3H),7.26(h,3H),6.20(q,1H),4.00(d,6H),1.63(d,3H),1.23(s,1H)。

[1445] 实施例51和52:(S)-2-(1-((7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氧基)乙基)-5-甲基-1,3,4-噻二唑和(R)-2-(1-((7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氧基)乙基)-5-甲基-1,3,4-噻二唑

[1446]  和 

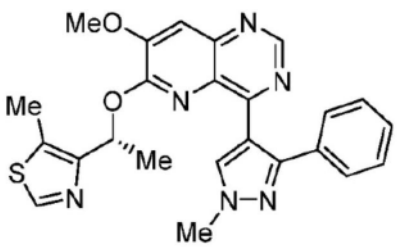
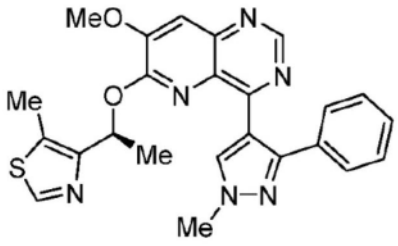
[1447] 将KOtBu(126mg,1.13mmol)添加至THF(6mL)中的1-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)

乙-1-醇(制备51,162mg,1.13mmol)和6-氯-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶(制备242,200mg,0.568mmol)中,并且将反应混合物在80℃下搅拌2h。用EtOAc(3x 60mL)萃取所得溶液,经Na_2SO_4干燥合并的有机层并在真空下浓缩。通过以下制备型HPLC纯化粗产物:柱:YMC-Actus Triart C18 ExRS,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3+0.1% NH3.H_2O),流动相B:MeCN;流量:60mL/min;梯度:27% B至49% B于8min内;得到2-(1-((7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氧基)乙基)-5-甲基-1,3,4-噻二唑(80mg,产率:30%)。LCMS m/z=460[M+H]$^+$。

[1448] 通过以下柱进一步纯化此化合物:CHIRALPAK AD-H,2*25cm,5μm;流动相A:己烷(0.5%2M NH3-MeOH),流动相B:EtOH;流量:20mL/min;梯度:30% B等度;得到峰1,27.4mg,34%产率,白色固体状,实施例51,(S)-2-(1-((7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氧基)乙基)-5-甲基-1,3,4-噻二唑或(R)-2-(1-((7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氧基)乙基)-5-甲基-1,3,4-噻二唑。LCMS m/z=460[M+H]$^+$;1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.94(s,1H),8.41(s,1H),7.68(s,1H),7.42-7.37(m,2H),7.27(dt,3H),6.25(q,1H),4.05(d,6H),2.64(s,3H),1.72(d,3H)。

[1449] 和峰2,27.3mg,产率:34%,白色固体状,实施例52,(R)-2-(1-((7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氧基)乙基)-5-甲基-1,3,4-噻二唑或(S)-2-(1-((7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氧基)乙基)-5-甲基-1,3,4-噻二唑。LCMS m/z=460[M+H]$^+$;1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.95(s,1H),8.41(s,1H),7.68(s,1H),7.42-7.38(m,2H),7.27(dt,3H),6.25(q,1H),4.05(d,6H),2.64(s,3H),1.72(d,3H)。

[1450] 实施例53和54:(R)-4-(1-((7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氧基)乙基)-5-甲基噻唑和(S)-4-(1-((7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氧基)乙基)-5-甲基噻唑

[1451] 
和


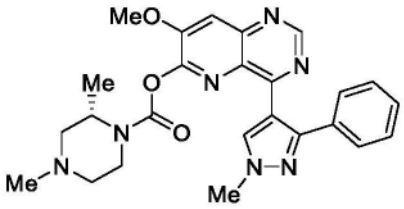
[1452] 在0℃下,将NaH(69.9mg,1.74mmol)添加至THF(8mL)中的1-(5-甲基噻唑-4-基)乙-1-醇(制备50,250mg,1.74mmol)中。搅拌30min后,添加6-氯-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶(制备242,306mg,0.870mmol)并且将反应物在80℃下搅拌2h。通过添加水(10mL)来淬灭反应,用EtOAc萃取混合物并且在真空中浓缩合并的有机萃取物。通过制备型TLC使用DCM:MeOH=25:1来纯化粗产物,得到白色固体状4-(1-((7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氧基)乙基)-5-甲基噻唑(50mg,产率:12%)。LCMS:m/z=459[M+H]$^+$。

[1453] 通过制备型手性HPLC按照以下条件进一步纯化此粗产物:柱:CHIRALPAK IE,2*25cm,5μm;流动相A:己烷:DCM=3:1(0.5%2M NH_3-MeOH),流动相B:IPA;流量:20mL/min;梯

度:10% B等度;得到峰1,14.5mg,29%,白色固体状,实施例53,(R)-4-(1-((7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氧基)乙基)-5-甲基噻唑或(S)-4-(1-((7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氧基)乙基)-5-甲基噻唑。LCMS:m/z=459[M+H]$^+$,1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.95(s,1H),8.80(s,1H),8.39(s,1H),7.56(s,1H),7.38-7.32(m,2H),7.25(dt,3H),6.23(q,1H),4.03(s,3H),3.98(s,3H),2.17(s,3H),1.53(d,3H)。

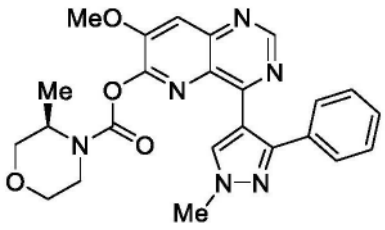
[1454] 和峰2,14mg,28%产率,白色固体状,实施例54,(S)-4-(1-((7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氧基)乙基)-5-甲基噻唑或(R)-4-(1-((7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氧基)乙基)-5-甲基噻唑。LCMS m/z=459[M+H]$^+$;1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.95(s,1H),8.80(s,1H),8.39(s,1H),7.56(s,1H),7.38-7.33(m,2H),7.28-7.22(m,3H),6.23(q,1H),4.03(s,3H),3.98(s,3H),2.17(s,3H),1.53(d,3H)。

[1455] 实施例55:(S)-2,4-二甲基哌嗪-1-甲酸7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基酯

[1456] 

[1457] 向7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-醇(制备137,40mg,0.120mmol)和K_2CO_3(82.92mg,0.60mmol)于DMF(1.00mL)中的溶液中添加(S)-2,4-二甲基哌嗪-1-羰酰氯(制备53,42.4mg,0.240mmol),并且将反应物在80℃下搅拌6h。过滤反应混合物并且在真空中浓缩滤液。通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge制备型OBD C18 150*40mm*10um;流动相:[水(0.05% NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3)-MeCN];B%:20%-50%于8min内)纯化残余物,得到淡黄色固体状标题化合物(13.5mg,23.7%产率)。LCMS m/z=474[M+H]$^+$。1H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 9.01(s,1H),8.49(s,1H),7.87(s,1H),7.39(d,1H),7.29-7.27(m,3H),4.28-4.21(m,1H),4.02(d,6H),3.88-3.70(m,2H),2.79(d,1H),2.68(d,1H),2.20(s,3H),2.14-2.09(m,1H),1.91(s,1H),1.33(s,3H)。

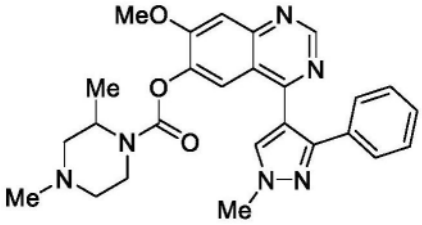
[1458] 实施例56:(R)-3-甲基吗啉-4-甲酸7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基酯

[1459] 

[1460] 向7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-醇(制备137,30mg,0.09mmol)和(R)-3-甲基吗啉-4-羰酰氯(29.45mg,0.18mmol)于DMF(0.5mL)中的溶液中添加K_2CO_3(37.32mg,0.27mmol)。将混合物在80℃下在N_2下搅拌12h。在减压下浓缩反应混合物并且通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um;流动相:[水

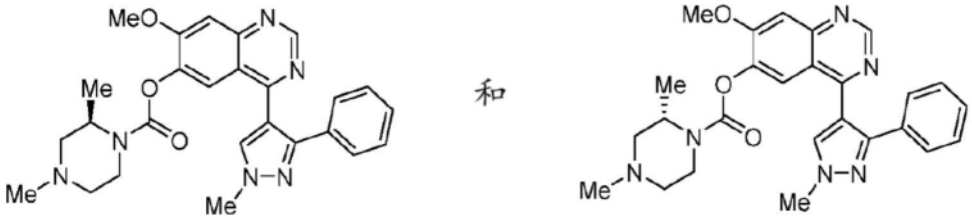
(0.2%FA)-MeCN];B%:15%-45%,8min)纯化残余物,得到黄色固体状标题化合物(2.30mg,产率:4.96%,FA)。LCMS m/z=461[M+H]$^+$1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 9.00(s,1H),8.50(s,1H),7.61(s,1H),7.57-7.51(m,2H),7.34-7.28(m,3H),4.29(br s,1H),4.03(s,6H),3.94(br s,2H),3.74(br s,2H),3.62-3.53(m,1H),3.37(s,1H),1.45(br s,3H)。

[1461] 实施例57:2,4-二甲基哌嗪-1-甲酸7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基酯

[1462] 

[1463] 向7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-醇(制备86,300mg,0.90mmol)和K_2CO_3(248mg,1.80mmol)于DMF中的溶液中添加2,4-二甲基哌嗪-1-羰酰氯(238mg,1.35mmol),并且将反应物在室温下搅拌过夜。将混合物在EtOAc与水之间分配,经Na_2SO_4干燥有机层并在真空中浓缩。通过以下柱纯化粗产物:XBridge Shield RP18 OBD柱,30*150mm,5um;流动相A:水(0.05% NH_3H_2O),流动相B:MeCN;流量:60mL/min;梯度:42% B至52%B于7min内;得到灰白色固体状标题化合物(200mg)。LCMS:m/z=473.4[M+H]$^+$,1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ9.17(s,1H),7.77(s,1H),7.48(s,1H),7.43-7.32(m,3H),7.27-7.13(m,3H),4.31(s,1H),4.05(s,3H),3.98(s,3H),3.90(d,1H),3.29(s,1H),2.79(d,1H),2.70-2.60(m,1H),2.29(s,3H),2.21(dd,1H),2.01(td,1H),1.36(d,3H)。

[1464] 实施例58和59:(R)-2,4-二甲基哌嗪-1-甲酸7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基酯和(S)-2,4-二甲基哌嗪-1-甲酸7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基酯

[1465] 

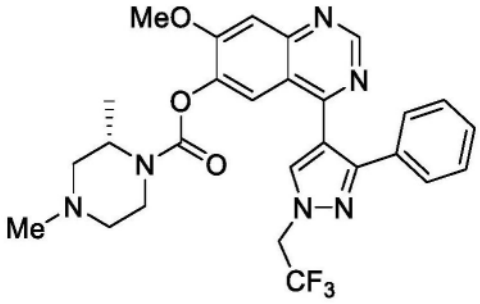
[1466] 通过以下制备型HPLC柱进一步纯化2,4-二甲基哌嗪-1-甲酸7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基酯(实施例57):CHIRALPAK AD-H,2*25cm,5μm;流动相A:己烷(0.5%2M NH_3-MeOH),流动相B:EtOH,流量:23mL/min;梯度:23% B等度,得到

[1467] 峰1,浅黄色固体状,60mg,42%,实施例58,(R)-2,4-二甲基哌嗪-1-甲酸7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基酯或(S)-2,4-二甲基哌嗪-1-甲酸7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基酯,LCMS:m/z=473.2[M+H]$^+$,1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ9.05(s,1H),8.10(s,1H),7.51(s,1H),7.43(s,1H),7.30(dd,2H),7.28-7.17(m,3H),4.30(s,1H),4.07(s,3H),4.01(s,3H),2.83(d,1H),2.74(d,1H),2.29(s,3H),2.22(dd,1H),2.08-1.98(m,1H),1.36(d,3H)。

[1468] 进一步洗脱得到峰2,浅黄色固体状,60mg,42%,实施例59,(S)-2,4-二甲基哌嗪-1-甲酸7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基酯或(R)-2,4-二甲基哌

嗪-1-甲酸7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基酯。LCMS:m/z＝473.2 $[M+H]^+$,1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ9.05(s,1H),8.09(s,1H),7.51(s,1H),7.43(s,1H),7.30(dd,2H),7.27-7.17(m,3H),4.30(s,1H),4.06(s,3H),4.01(s,3H),2.87-2.79(m,1H),2.74(d,1H),2.29(s,3H),2.22(dd,1H),2.08-1.97(m,1H),1.36(d,3H)。

[1469] 实施例60:(S)-2,4-二甲基哌嗪-1-甲酸7-甲氧基-4-(3-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基酯

[1470] 

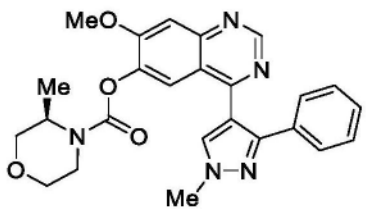
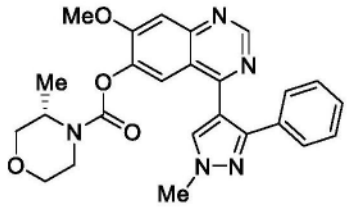
[1471] 将K_2CO_3(145mg,1.049mmol)和(S)-2,4-二甲基哌嗪-1-羰酰氯(制备53,61.8mg,0.350mmol)添加至7-甲氧基-4-(3-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-醇(制备115,70mg,0.175mmol)于DMF(2.5mL)中的溶液中,并且将反应物在室温下在N_2下搅拌过夜。用水(1mL)稀释混合物并剧烈搅拌。将所得溶液添加至Isolute HMN SPE管(5mL大小)中并且允许用EtOAc进行重力洗脱并且浓缩滤液并在真空下干燥。通过硅胶柱色谱法(含有NH_4OH的DCM至DCM中的20％ MeOH)纯化残余物,得到标题化合物(44mg,46.6％产率)。LCMS m/z＝305,307 $[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.69(s,1H),9.19(s,1H),8.41(s,1H),7.58(s,1H),7.54-7.42(m,1H),7.35-7.20(m,7H),5.35(q,2H),4.63-4.10(m,3H),4.01(s,3H),3.60-2.97(m,6H),2.87(s,3H),1.44-1.23(m,3H)。

[1472] 实施例61至70

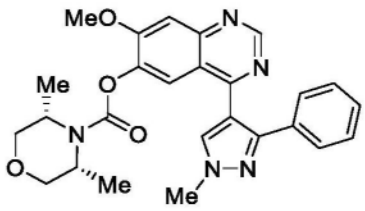
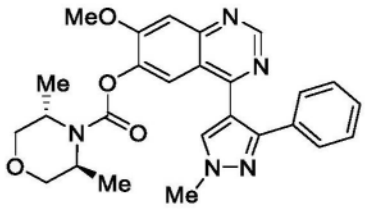
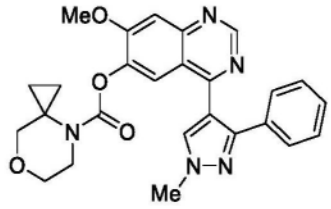
[1473] 下表中的化合物是遵循与实施例60中所述相似的程序,从下文所列的适当喹唑啉-6-醇和羰酰氯制备。

[1474] (喹唑啉-6-醇)1:7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-醇(制备86),(喹唑啉-6-醇)2:4-(3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-醇(制备112),(喹唑啉-6-醇)3:4-(3-(2,6-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-醇(制备113),(喹唑啉-6-醇)4:7-甲氧基-4-(1-(氧杂环丁-3-基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-醇(制备114),(喹唑啉-6-醇)5:4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-醇(制备111)

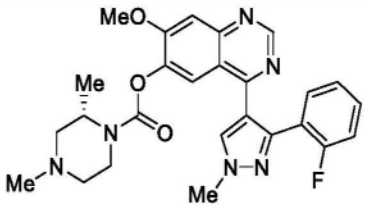
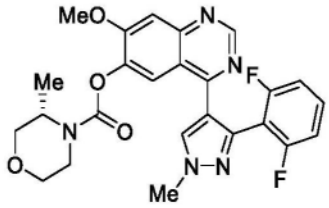
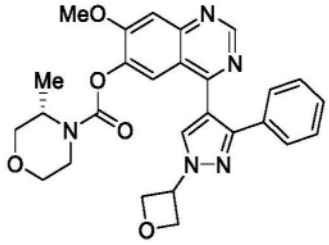
[1475]

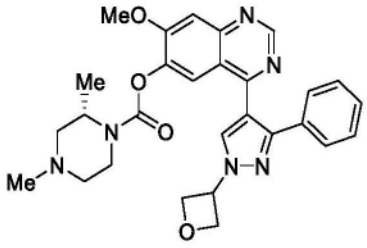
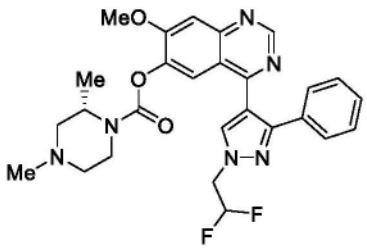
实施例编号	名称、结构、起始材料、数据
61	(R)-3-甲基吗啉-4-甲酸 7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基酯  SM：(喹唑啉-6-醇) 1 和(R)-3-甲基吗啉-4-羰酰氯 44 mg，91%产率，白色固体状。LCMS m/z = 460 $[M+H]^+$ 1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.13 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.25 (q, 3H), 4.15-3.91 (m, 6H), 3.87 (d, 1H), 3.75 - 3.54 (m, 3H), 3.43-3.30 (m, 3H), 1.30 (s, 3H)。
62	(S)-3-甲基吗啉-4-甲酸 7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基酯  SM：(喹唑啉-6-醇) 1 和(S)-3-甲基吗啉-4-羰酰氯 黄色固体，40.2 mg, 58%产率。LCMS m/z = 460 $[M+H]^+$ 1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.11 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.29 (dd, 2H), 7.26 - 7.16 (m, 3H), 4.00 (d, 6H), 3.85 (dd, 1H), 3.65 (d, 1H),

[1476]

	3.57 (dd, 1H), 3.45 - 3.36 (m, 4H), 1.32 - 1.25 (m, 3H)。
63	(3S,5R)-3,5-二甲基吗啉-4-甲酸 7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基酯  SM：(喹唑啉-6-醇) 1 和(3S,5R)-3,5-二甲基吗啉-4-羰酰氯(制备 54) 73 mg，86%产率，浅黄色固体状。LCMS m/z = 474 $[M+H]^+$。1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.14 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.31 (dt, 2H), 7.24 (q, 3H), 4.02 (dd, 6H), 3.96 (d, 2H), 3.72 (d, 2H), 3.57 (dt, 2H), 1.34 (d, 6H)。
64	(3S,5S)-3,5-二甲基吗啉-4-甲酸 7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基酯  SM：(喹唑啉-6-醇) 1 和(3S,5S)-3,5-二甲基吗啉-4-羰酰氯(制备 55) 7.7 mg，16%产率，浅黄色固体状。LCMS m/z = 474 $[M+H]^+$ 1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.13 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.52 (s, 2H), 7.29 (d, 2H), 7.23 (t, 3H), 4.01 (dd, 6H), 3.92 - 3.72 (m, 4H), 3.46 (s, 2H), 1.29 (d, 6H)。
65	7-氧杂-4-氮杂螺[2.5]辛烷-4-甲酸 7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基酯  SM：7-氧杂-4-氮杂螺[2.5]辛烷-4-羰酰氯和(喹唑啉-6-醇) 1 24 mg，51%产率，白色固体状。LCMS m/z = 472 $[M+H]^+$ 1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.12 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.29 (d, 2H), 7.23 (t, 3H), 4.01 (t, 6H), 3.60 (d, 6H), 1.05 (s, 2H), 0.85 (s, 2H)。
66	(S)-2,4-二甲基哌嗪-1-甲酸 4-(3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基酯

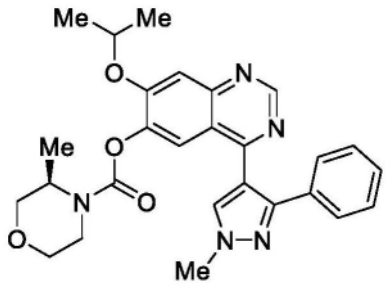
[1477]

	 SM：(S)-2,4-二甲基哌嗪-1-羰酰氯(制备 53)和(喹唑啉-6-醇) 2。 白色固体，35.4 mg, 34%产率。LCMS m/z = 491 $[M+H]^+$ 1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.37 (q, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.06 - 6.91 (m, 1H), 4.25 (s, 1H), 4.06 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.81 (s, 1H), 3.24 (s, 1H), 2.80 (d, 1H), 2.75 - 2.64 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.12 (d, 1H), 1.92 (s, 1H), 1.33 (s, 3H)。
67	(S)-3-甲基吗啉-4-甲酸 4-(3-(2,6-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基酯  SM：(S)-3-甲基吗啉-4-羰酰氯和(喹唑啉-6-醇) 3，灰白色固体，46.1 mg，93%产率。LCMS m/z = 496 $[M+H]^+$ 1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.92 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.05 (t, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.93 - 3.84 (m, 1H), 3.84 - 3.30 (m, 6H), 1.34 (s, 3H)。
68	(S)-3-甲基吗啉-4-甲酸 7-甲氧基-4-(1-(氧杂环丁-3-基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基酯  SM：(喹唑啉-6-醇) 4 和(S)-3-甲基吗啉-4-羰酰氯。 40.4 mg，81%产率，白色固体状。 LCMS m/z = 502 $[M+H]^+$。1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.12 (d, 1H), 8.40 (t, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.35 (dt, 2H), 7.26 (q, 3H), 5.75 - 5.69 (m, 1H), 5.08 (dq, 2H), 5.00 (td, 2H), 3.99 (t, 4H), 3.85 (d, 1H), 3.75 - 3.51 (m, 2H), 3.41-3.26 (m, 3H), 1.28 (s, 3H)。
69	(S)-2,4-二甲基哌嗪-1-甲酸 7-甲氧基-4-(1-(氧杂环丁-3-基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基酯

	 SM：(喹唑啉-6-醇) 4 和(S)-2,4-二甲基哌嗪-1-羰酰氯(制备 53)。 42.9 mg，83%产率，灰白色固体状。LCMS m/z = 515 $[M+H]^+$ 1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.11 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 7.26 (q, 3H), 5.74 (s, 1H), 5.08 (t, 2H), 4.20 (s, 1H), 3.98 (d, 3H), 3.75 (s, 1H), 3.19 (s, 1H), 2.76 (d, 1H), 2.63 (s, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.06 (d, 1H), 1.87 (s, 1H), 1.28 (s, 3H)。
70	(S)-2,4-二甲基哌嗪-1-甲酸 4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基酯  SM：(喹唑啉-6-醇) 5 和(S)-2,4-二甲基哌嗪-1-羰酰氯(制备 53)。 26.3 mg，77%产率，灰白色固体状。LCMS m/z = 523 $[M+H]^+$ 1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.14 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.53 (t, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.26 (t, 3H), 6.55 (dd, 1H), 4.82 (t, 2H), 4.20 (s, 1H), 3.99 (d, 3H), 3.75 (s, 1H), 3.25 (s, 1H), 2.77 (d, 1H), 2.64 (d, 1H), 2.20 (d, 4H), 2.07 (d, 1H), 1.88 (s, 1H), 1.28 (s, 3H)。

[1478]

[1479] 实施例71：(R)-3-甲基吗啉-4-甲酸7-异丙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基酯

[1480] 

[1481] 向(R)-3-甲基吗啉-4-羰酰氯(14.53mg,0.089mmol)和6-溴-7-异丙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉(制备102,16mg,0.044mmol)于DMF(0.50mL)中的溶液中添加K_2CO_3(18.41mg,0.133mmol),并且将反应物在80℃下在N_2下搅拌12h。在减压下浓缩反应混合物并且通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3um;流动相:[水(0.05% NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3)-MeCN];B%:25%-60%,8min)纯化残余物,得到黄色固体状标题化合物(13mg,60.1%)。LCMS m/z＝488$[M+H]^+$,1H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm9.13(s,1H),7.73(s,1H),7.49(s,1H),7.33(s,2H),7.21-7.16(m,1H),7.21-7.16(m,3H),4.75

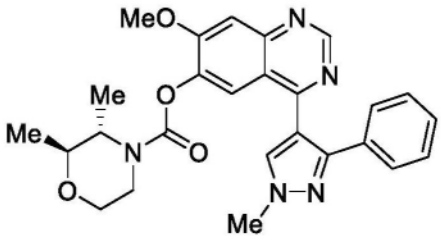
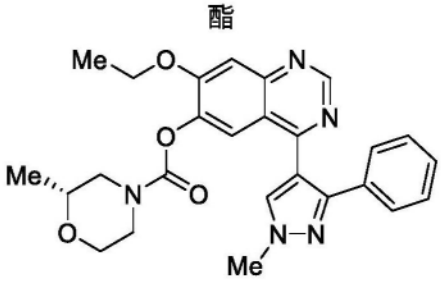
(spt,1H),4.22-4.11(m,1H),4.03(s,3H),3.90(d,1H),3.79(d,1H),3.72-3.61(m,2H),3.49(dt,1H),3.32(s,1H),1.46-1.32(m,9H)。

[1482] 实施例72至75

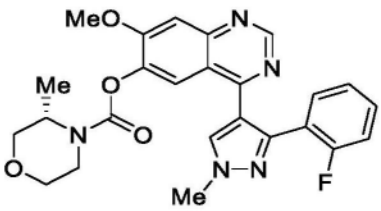
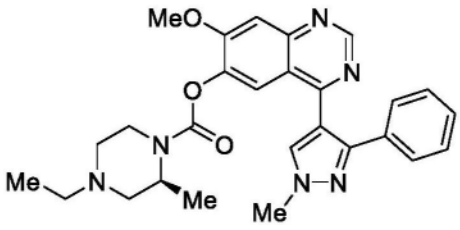
[1483] 下表中的化合物是遵循与实施例71中所述相似的程序,从适当喹唑啉-6-醇和羰酰氯制备。

[1484] (喹唑啉-6-醇)6:7-乙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-醇(制备109)

[1485]

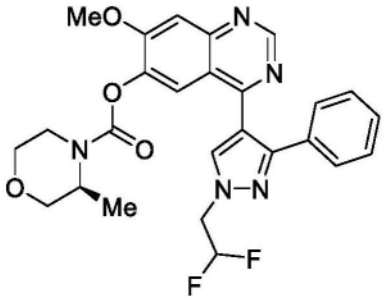
实施例编号	名称、结构、起始材料(SM)、数据
72	(2S,3S)-2,3-二甲基吗啉-4-甲酸 7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基酯  SM：(喹唑啉-6-醇) 1 和(2S,3S)-2,3-二甲基吗啉-4-羰酰氯(制备 56) 获得 26.7 mg，91.8%产率，黄色固体状。LCMS m/z = 474 $[M+H]^+$ 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.13 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 2H), 7.27 - 7.23 (m, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.89 - 3.62 (m, 5H), 3.57 (dd, 1H), 1.30 (dd, 6H)。
73	(R)-2-甲基吗啉-4-甲酸 7-乙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基酯 

[1486]

	SM：(喹唑啉-6-醇) 6 和(R)-2-甲基吗啉-4-羰酰氯(制备 57) 制备型 HPLC (柱：Phenomenex Gemini-NX C18 75*30 mm*3 um；流动相：[水(0.05% NH_3H_2O+10 mM NH_4HCO_3)-MeCN]；B%：20%-45%, 8 min) 8.10 mg，产率：19.8%，淡黄色固体状。LCMS m/z = 474 $[M+H]^+$ 1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.18 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.41-7.38 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.22-7.20 (m, 3H), 4.23 (q, 2H), 4.06 (s, 3H), 4.01-3.93 (m, 3H), 3.66-3.60 (m, 2H), 3.18-3.04 (m, 1H), 2.86-2.69 (m, 1H), 1.49 (t, 3H), 1.22 (d, 3H)。
74	(S)-3-甲基吗啉-4-甲酸 4-(3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基酯  SM：(喹唑啉-6-醇) 2 和(S)-3-甲基吗啉-4-羰酰氯 制备型 HPLC (柱：Phenomenex Gemini-NX C18 75*30 mm*3 um；流动相：[水(0.05% NH_3H_2O+10 mM NH_4HCO_3)-MeCN]；B%：30%-60%, 8 min 151 mg，18.3%，黄色固体状。LCMS m/z = 478 $[M+H]^+$。1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.10 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.63-7.61 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.26-7.25 (m, 1H), 7.16-7.14 (m, 1H), 6.89-6.86 (m, 1H), 4.21 (d, 1H), 4.10 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.95 (dd, 1H), 3.82 (d, 1H), 3.76-3.72 (m, 2H), 3.59-3.56 (m, 1H), 3.37 (br.s, 1H), 1.41 (d, 3H)。
75[A]	(S)-4-乙基-2-甲基哌嗪-1-甲酸 7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基酯  SM：(喹唑啉-6-醇) 1 和(S)-4-乙基-2-甲基哌嗪-1-羰酰氯(制备 59) XBridge 制备型 OBD C18 柱，30*150 mm, 5 μm；流动相 A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.1% $NH_3.H_2O$)，流动相 B：MeCN；流量：60 mL/min；梯度：30% B 至 50% B 于 8 min 内； 10 mg，13.7%，白色固体状。LCMS：m/z = 487.5 $[M+H]^+$。1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.11 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.35 - 7.27 (m, 2H), 7.24 (q, 3H), 4.22 (s, 1H), 4.00 (d, 6H), 3.77 (s, 1H), 3.18 (s, 1H), 2.87 (d, 1H), 2.74 (d, 1H), 2.34 (s, 2H), 2.08 (s, 0H), 1.89 (s, 1H), 1.28 (s, 3H), 1.03 (t, 3H)。

[1487] A＝使用MeCN来代替DMF

[1488] 实施例76：(S)-3-甲基吗啉-4-甲酸4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基酯

[1489] 

[1490] 在N_2下,向4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-醇(制备111,45mg,0.118mmol)于DMF(0.588mL)中的溶液中添加K_2CO_3(32.5mg,0.235mmol)和(S)-3-甲基吗啉-4-羰酰氯(38.5mg,0.235mmol),并且将反应物在室温下搅拌过夜。在真空中浓缩混合物并且通过ISCO Combiflash(DCM中的0-15% MeOH)纯化残余物,获得不纯的产物,通过以下制备型手性HPLC柱进一步纯化此不纯的产物:CHIRALPAK IG,2*25cm,5μm;流动相A:己烷:DCM=3:1(0.5%2M NH3-MeOH),流动相B:EtOH;流量:16mL/min;梯度:50%B等度,得到26.1mg白色固体状标题化合物。LCMS:m/z=510$[M+H]^+$,1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.14(s,1H),8.35(s,1H),7.54(s,2H),7.36-7.27(m,5H),6.55(t,1H),4.82(td,2H),4.06(s,4H),3.86(dd,1H),3.66(d,3H),3.42(td,2H),1.28(s,3H)。

[1491] 实施例77至85

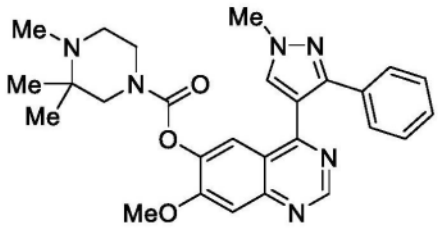
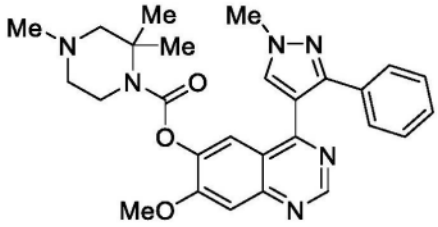
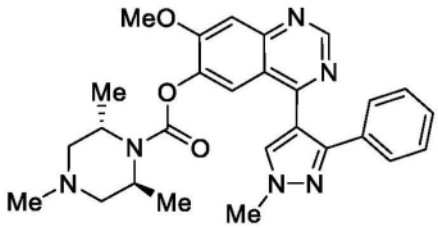
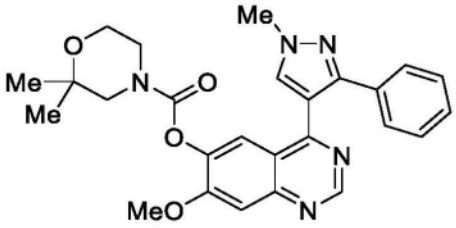
[1492] 标题化合物是使用如下文所概述的文库方案,从7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-醇(制备86)和适当胺(RNH_2)制备。

[1493] 将DIPEA(0.184mL,1.05mmol)添加至7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-醇(制备86,69.7mg,0.21mmol)和三光气(62.4mg,0.21mmol)于DCM(4mL)中的混合物中,同时干冰冷却并且振荡1h。添加适当胺(0.32mmol)并且将反应混合物在30℃下振荡2h。过滤反应物并且通过Speedvac蒸发至干燥。通过制备型HPLC(柱:Xtimate C18 150*25mm*5μm;流动相:A:NH_4OH/H_2O=0.05%v/v;B:MeCN)纯化残余物,得到标题化合物。

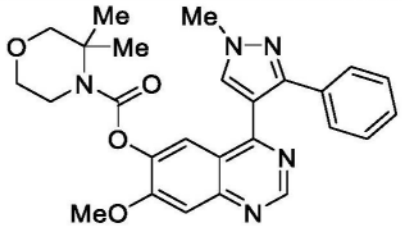
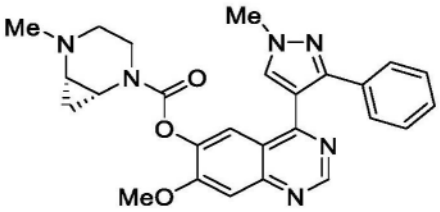
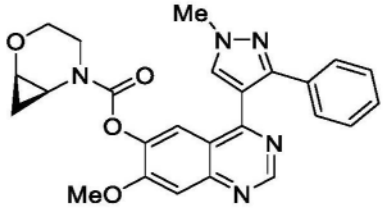
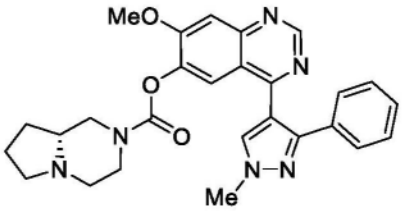
[1494]

实施例编号	名称/结构/胺/数据
77	3,3,4-三甲基哌嗪-1-甲酸 7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-

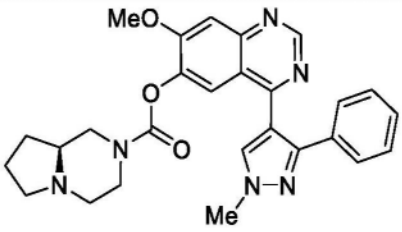
[1495]

	基酯  胺：1,2,2-三甲基哌嗪 LCMS：m/z = 487 [M+H]$^+$
78	2,2,4-三甲基哌嗪-1-甲酸 7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基酯  胺：1,3,3-三甲基哌嗪 LCMS：m/z = 487 [M+H]$^+$
79	(2S,6S)-2,4,6-三甲基哌嗪-1-甲酸 7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基酯  胺：(3S,5S)-1,3,5-三甲基哌嗪 LCMS m/z = 487 [M+H]$^+$
80	2,2-二甲基吗啉-4-甲酸 7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基酯  胺：2,2-二甲基吗啉 LCMS：m/z = 474 [M+H]$^+$
81	3,3-二甲基吗啉-4-甲酸 7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基酯

[1496]

	 胺：3,3-二甲基吗啉 LCMS：m/z = 474 $[M+H]^+$
82	顺式-外消旋-(1R,6S)-5-甲基-2,5-二氮杂二环[4.1.0]庚烷-2-甲酸 7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基酯  胺：顺式-外消旋-(1S,6R)-2-甲基-2,5-二氮杂二环[4.1.0]庚烷 LCMS：m/z = 471 $[M+H]^+$
83	顺式-外消旋-(1R,6S)-2-氧杂-5-氮杂二环[4.1.0]庚烷-5-甲酸 7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基酯  胺：顺式-外消旋-(1R,6S)-2-氧杂-5-氮杂二环[4.1.0]庚烷 LCMS：m/z = 458 $[M+H]^+$
84	(S)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-甲酸 7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基酯  胺：(R)-八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪 LCMS m/z = 485 $[M+H]^+$
85	(R)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-甲酸 7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基酯

[1497]

	 胺：(S)-八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪 LCMS m/z = 485 $[M+H]^+$

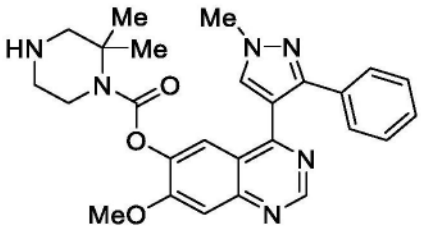
[1498] 实施例86至88

[1499] 部分1:使用如下文所概述的文库方案,从7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-醇(制备86)和适当胺(RNH_2)制备标题化合物。

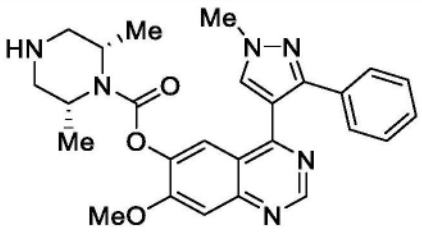
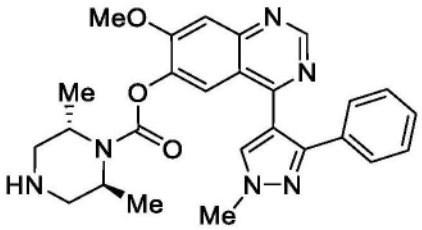
[1500] 将DIPEA(0.184mL,1.05mmol)添加至7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-醇(制备86,69.7mg,0.21mmol)和三光气(62.4mg,0.21mmol)于DCM(4mL)中的混合物中,同时干冰冷却并振荡1h。添加适当胺(0.32mmol)并且将反应混合物在30℃下振荡2h。过滤反应物并通过Speedvac蒸发至干燥。

[1501] 部分2:向部分1的产物于DCM(3.0mL)中的溶液中添加HCl-二噁烷(4M,10当量),并且将反应物在30℃下搅拌5h。在减压下浓缩混合物以获得残余物。通过以下制备型HPLC柱纯化残余物:Xtimate C18 150*25mm*5μm;流动相:A:NH_4OH/H_2O=0.05%v/v;B:MeCN,得到期望产物。

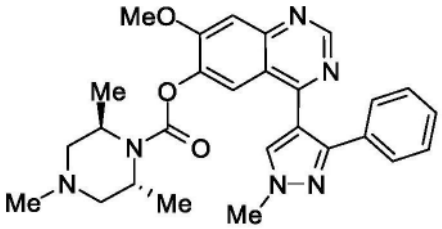
[1502]

实施例编号	名称、结构、起始胺、数据
86	2,2-二甲基哌嗪-1-甲酸 7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基酯  胺：3,3-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯 LCMS：m/z = 473 $[M+H]^+$
87	(2R,6S)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸 7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基酯

[1503]

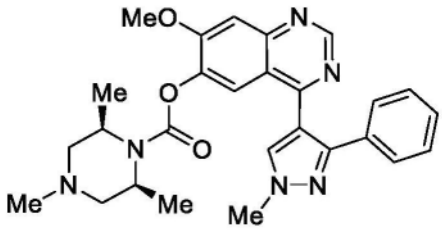
	 胺：3,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯 LCMS：m/z = 473 [M+H]+
88	(2S,6S)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸 7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基酯  胺：(3S,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯 LCMS m/z = 237.2 [M+H]+

[1504] 实施例89：(2R,6R)-2,4,6-三甲基哌嗪-1-甲酸7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基酯

[1505] 

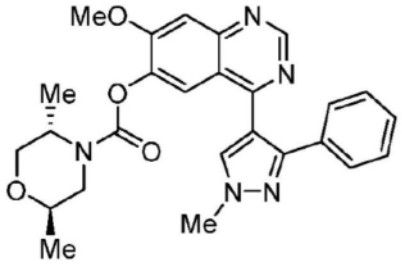
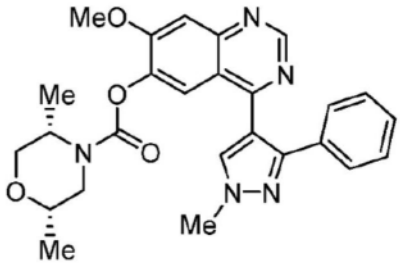
[1506] 向(2R,6R)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基酯(实施例88,100mg,0.21mmol)、TEA(152.2μL,1.05mmol)和AcOH(0.3mL)于MeOH(3mL)中的溶液中添加甲醛(37％,25.95mg,0.32mmol)和2-甲吡啶硼烷复合物(66.34mg,0.62mmol)。将反应混合物在50℃下振荡16h,然后过滤并且通过Speedvac去除溶剂。通过HPLC纯化残余物,得到标题化合物。LCMS m/z＝464[M+H]+

[1507] 实施例90：(2R,6R)-2,4,6-三甲基哌嗪-1-甲酸7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基酯

[1508] 

[1509] 标题化合物是遵循实施例89中所述的程序,从(2R,6S)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基酯(实施例87)和甲醛获得。LCMS m/z＝464[M+H]+

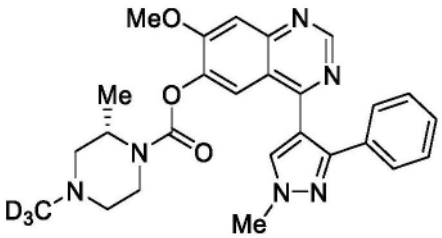
[1510] 实施例91和92:反式-外消旋-(2R,5S)-2,5-二甲基吗啉-4-甲酸7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基酯和顺式-外消旋-(2S,5S)-2,5-二甲基吗啉-4-甲酸7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基酯

[1511]  和 

[1512] 遵循针对实施例77至85所述的程序,从7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-醇(制备86)和2,5-二甲基吗啉获得2,5-二甲基吗啉-4-甲酸7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基酯(114.9mg)。通过SFC DAICEL CHIRALPAK AD(250mm*30mm,10um)0.1% NH_3H_2O,30% EtOH进一步纯化化合物,得到峰1,实施例91,53mg,白色固体状,反式-外消旋-(2R,5S)-2,5-二甲基吗啉-4-甲酸7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基酯或顺式-外消旋-(2S,5S)-2,5-二甲基吗啉-4-甲酸7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基酯。LCMS m/z=474[M+H]$^+$

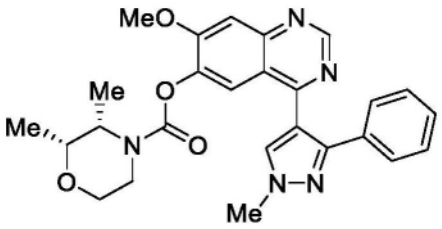
[1513] 进一步洗脱得到峰2,实施例92,62.0mg,白色固体状,顺式-外消旋-(2R,5S)-2,5-二甲基吗啉-4-甲酸7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基酯或反式-外消旋-(2S,5S)-2,5-二甲基吗啉-4-甲酸7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基酯。LCMS m/z=474[M+H]$^+$

[1514] 实施例93:(S)-2-甲基-4-(甲基-d3)哌嗪-1-甲酸7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基酯

[1515] 

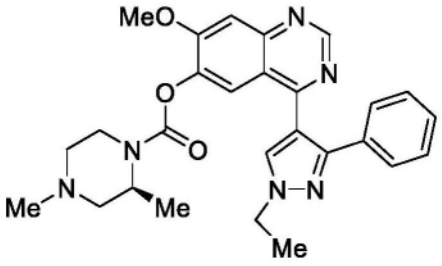
[1516] 向(S)-2-甲基哌嗪-1-甲酸7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基酯三氟乙酸盐(制备145,50mg,0.109mmol)和K_2CO_3(15.07mg,0.109mmol)于DMF(2mL)中的混合物中添加三氘代(碘)甲烷(23.71mg,0.164mmol),并且将反应混合物在0℃下搅拌0.5h。在真空下浓缩反应物以去除三氘代(碘)甲烷,过滤混合物并在减压下浓缩。通过以下制备型HPLC纯化残余物:Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3um;流动相:[水(0.05% NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3)-MeCN,得到黄色固体状标题化合物(33.70mg,65%产率)。LCMS m/z=476[M+H]$^+$。1H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 9.21(s,1H),7.83(s,1H),7.52(s,1H),7.43-7.41(m,3H),7.26-7.24(m,3H),4.36(br s,1H),4.10(s,3H),4.03(s,3H),3.94(br d,1H),3.33(br s,1H),2.83(br d,1H),2.69(br d,1H),2.25(br dd,1H),2.05(td,1H),1.41(br d,3H)。

[1517] 实施例94:(2R,3S)-2,3-二甲基吗啉-4-甲酸7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基酯

[1518] 

[1519] 在0℃下,向7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-醇(制备86,100mg,0.301mmol)和碳酸双(三氯甲基)酯(446.43mg,1.50mmol)于THF(20mL)中的溶液中滴加DIPEA(50.55mg,0.391mmol),并且将反应物在25℃下搅拌12h。在减压下浓缩反应混合物,得到黄色固体状氯甲酸7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基酯(100mg,粗制物)。向(2R,3S)-2,3-二甲基吗啉盐酸盐(15mg,0.1mmol)和TEA(20mg,0.198mmol)于DCM(2mL)中的混合物中添加氯甲酸7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基酯(42.96mg,0.109mmol),并且将反应物在20℃下搅拌1h。浓缩混合物并且通过以下制备型HPLC柱纯化残余物:Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3um;流动相:[水(0.05%NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3)-MeCN];B%:20%-55%,8min,得到淡黄色固体状标题化合物(13.4mg,26.0%产率)。LCMS m/z=474.2[M+H]$^+$1H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 9.22(s,1H),7.86(s,1H),7.53(d,1H),7.46(s,1H),7.42(dd,2H),7.26-7.24(m,3H),4.11(s,3H),4.08(br s,1H),4.04(s,3H),4.00-3.94(m,1H),3.85-3.81(m,1H),3.78-3.75(m,1H),3.65(br t,1H),3.40-3.20(m,1H),1.30-1.18(m,6H)。

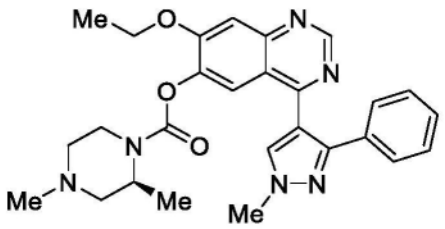
[1520] 实施例95:(S)-2,4-二甲基哌嗪-1-甲酸4-(1-乙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基酯

[1521] 

[1522] 在0℃下,向(S)-2,4-二甲基哌嗪-1-甲酸7-甲氧基-4-(3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基酯(制备139,100mg,0.218mmol)于DMF(5mL)中的溶液中添加NaH(10mg,0.436mmol),并且将溶液在室温下搅拌1h。添加碘乙烷(102.04mg,0.654mmol),并且将反应物在室温下搅拌3h。用水淬灭反应混合物并用DCM萃取。经Na_2SO_4干燥有机层,过滤并浓缩至干燥。通过硅胶柱使用DCM中的5% MeOH来纯化残余物并且通过以下制备型手性HPLC柱进一步纯化:CHIRAL ART Cellulose-SC,2*25cm,5μm;流动相A:己烷(0.5%2M NH_3-MeOH),流动相B:EtOH;流量:20mL/min;梯度:50% B等度,得到白色固体状标题化合物(14mg,产率=46.8%)。LCMS m/z=487[M+H]$^+$

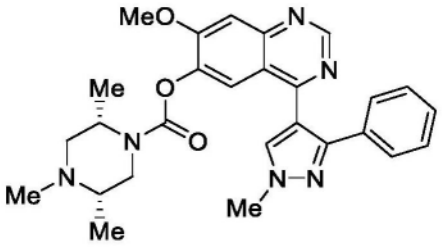
[1523] 1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.12(s,1H),8.30(s,1H),7.53(d,2H),7.35-7.27(m,2H),7.24(q,3H),4.31(q,2H),4.19(s,1H),3.99(s,3H),3.75(s,1H),3.15(s,1H),2.79(s,1H),2.64(d,1H),2.20(s,3H),2.07(d,1H),1.86(d,1H),1.52(t,3H),1.28(d,3H)。

[1524] 实施例96:(S)-2,4-二甲基哌嗪-1-甲酸7-乙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基酯

[1525] 

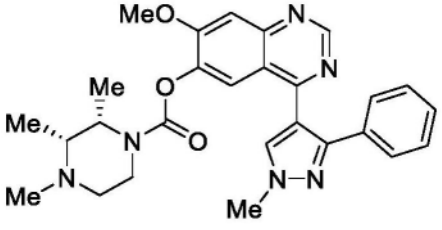
[1526] 将(S)-2,4-二甲基哌嗪-1-甲酸7-溴-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基酯(制备153,104mg,0.20mmol)、EtOH(184mg,4mmol)、RockphosPd(20mg,催化量)和Cs_2CO_3(195mg,0.60mmol)于甲苯(5mL)中的混合物在95℃下搅拌3h。冷却至室温后,浓缩混合物。通过以下制备型HPLC柱纯化残余物:XBridge制备型OBD C18柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3+0.1% $NH_3.H_2O$),流动相B:MeCN;流量:60mL/min;梯度:30% B至50% B于8min内,得到白色固体状标题化合物(11.4mg,11.7%产率)。LCMS m/z=487[M+H]$^+$,1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ=9.10(s,1H),8.23(s,1H),7.60(s,1H),7.49(s,1H),7.36-7.09(m,5H),4.25(s,3H),4.02(s,3H),3.79(s,1H),3.33-3.30(m,1H),3.23(d,1H),2.72(dd,2H),2.19(s,3H),2.07(d,1H),1.88(s,1H),1.44-1.08(m,6H)。

[1527] 实施例97:(2S,5S)-2,4,5-三甲基哌嗪-1-甲酸7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基酯

[1528] 

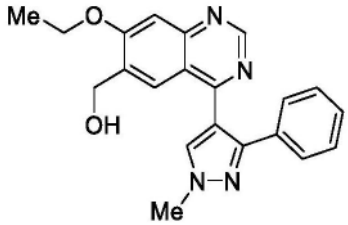
[1529] 向(2S,5S)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基酯(制备143,40mg,0.085mmol)于MeOH(2mL)中的混合物中添加H_2O中的HCHO(13.74mg,0.169mmol,37.0%纯度),并且将溶液在20℃下搅拌0.5h。添加$NaBH_3CN$(7.98mg,0.127mmol),并且将反应物在20℃下搅拌12h。浓缩混合物并且通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3um;流动相:[水(0.05% NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3)-MeCN];B%:30%-55%,8min)纯化残余物,得到黄色固体状标题化合物(18.80mg,45.7%产率)。LCMS m/z=487[M+H]$^+$。1H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 9.21(s,1H),7.82(s,1H),7.52(s,1H),7.43-7.42(m,3H),7.26-7.24(m,3H),4.36-4.33(m,1H),4.10(s,3H),4.03(s,3H),3.88-3.80(m,1H),3.02-2.84(m,1H),2.70(br d,1H),2.45-2.37(m,1H),2.31(s,3H),2.04(br s,1H),1.40(br dd,3H),1.14(br d,3H)。

[1530] 实施例98:(2S,3R)-2,3,4-三甲基哌嗪-1-甲酸7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基酯

[1531] 

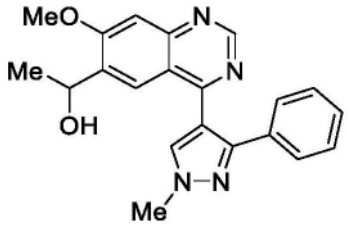
[1532] 向(2S,3R)-2,3-二甲基哌嗪-1-甲酸7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基酯(制备144,30.0mg,0.059mmol)于MeOH(2.0mL)中的溶液中添加AcOH(17.70mg,0.295mmol)直至pH=5。添加HCHO(5.71uL,0.077mmol,37%纯度,水溶液),将溶液在25℃下搅拌1h,然后添加$NaBH_3CN$(5.56mg,0.088mmol)并且将反应物在25℃下搅拌1h。通过添加丙酮(1mL)来淬灭反应混合物,然后在减压下浓缩。通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3um;流动相:[水(0.05% NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3)-MeCN])纯化残余物,得到黄色固体状标题化合物(26.70mg,91.8%产率)。LCMS m/z=486[M+H]$^+$。1H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 9.08(s,1H),8.12(s,1H),7.59(s,1H),7.47(s,1H),7.30(s,2H),7.24(s,3H),4.60-4.32(m,1H),4.31-4.13(m,1H),4.08(s,3H),4.03(s,3H),3.61-3.35(m,3H),3.22-3.05(m,1H),1.40-1.29(m,6H)。

[1533] 实施例99:(7-乙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)甲醇

[1534] 

[1535] 将6-溴-7-乙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉(制备90,500mg,1.22mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(85.6mg,0.122mmol)和三丁基锡烷基甲醇(587mg,1.83mmol)于二噁烷(20mL)中的混合物在80℃下在N_2下搅拌16h。用EtOAc(3x20 mL)萃取所得溶液,经Na_2SO_4干燥合并的有机层并在真空下浓缩。通过制备型TLC使用DCM:MeOH=25:1来纯化粗产物,得到黄色固体状标题化合物(300mg)。LCMS:m/z=361[M+H]$^+$。

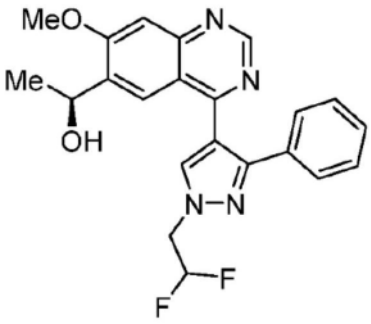
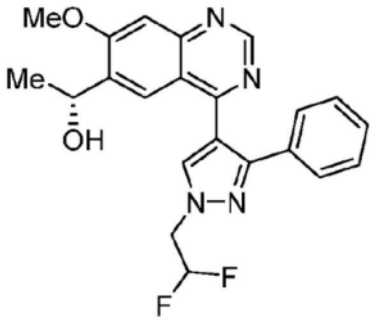
[1536] 实施例100:1-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)乙-1-醇

[1537] 

[1538] 向1-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)乙-1-酮(制备172,130mg,0.363mmol)于冰浴中的MeOH中的溶液中添加$NaBH_4$(27.5mg,0.72mmol),并且将混合物在室温下搅拌3h。用水淬灭溶液并在真空下浓缩。用水(20mL)稀释混合物,用EtOAc(2x20mL)萃取所得溶液,合并有机层,用盐水(15mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。通过制备型HPLC(柱:YMC-Actus Triart C18 ExRS,30mm x 150mm,5um;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3+0.1% $NH_3.H_2O$),流动相B:MeCN;流量:60mL/min;梯度:14% B至47% B)纯化残余物,得到白色固体状标题化合物(97.4mg,产率:79.4%)。LCMS:m/z=361[M+H]$^+$。1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.09(s,1H),8.21(s,1H),7.91(d,1H),7.34(s,1H),7.30-7.23(m,2H),7.20(dp,3H),5.20-4.81(m,2H),4.04(s,3H),3.98(s,3H),1.06(d,3H)。

[1539] 实施例101和102:(S)-1-(4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)乙-1-醇和(R)-1-(4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧

基喹唑啉-6-基)乙-1-醇

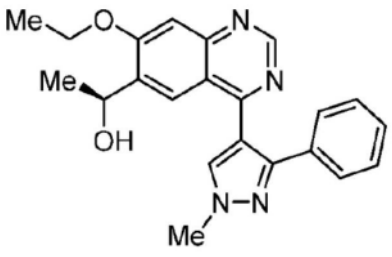
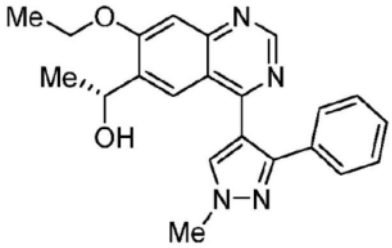
[1540]  和 

[1541] 遵循与实施例100中所述相似的程序,从1-(4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)乙-1-酮(制备173)获得白色固体状1-(4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)乙-1-醇(30mg,50%产率)。通过以下柱进一步纯化1-(4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)乙-1-醇(20mg):CHIRAL ART Cellulose-SB,3*25cm,5μm;流动相A:己烷(0.5%2M NH_3-MeOH),流动相B:IPA;流量:20mL/min;梯度:30% B等度,得到

[1542] 峰1,实施例101,(S)-1-(4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)乙-1-醇或(R)-1-(4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)乙-1-醇,白色固体状(4mg,40%),LCMS:m/z=411[M+H]$^+$;1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.42(s,1H),8.42(d,2H),8.10(dd,2H),7.76(dd,1H),7.60-7.50(m,2H),7.37(d,1H),5.11-5.01(m,1H),4.17(d,3H),3.90(s,3H),2.86(dd,1H),2.43(d,J=4.0Hz,0H),2.16(s,6H),1.48(d,3H)。

[1543] 进一步洗脱得到峰2,9mg,40%,白色固体状,实施例102,(R)-1-(4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)乙-1-醇或(S)-1-(4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)乙-1-醇。LCMS m/z=411[M+H]$^+$。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.11(s,1H),8.31(s,1H),7.88(d,1H),7.35(s,1H),7.27(ddd,2H),7.26-7.18(m,3H),6.56(t,1H),5.06(d,1H),4.99-4.89(m,1H),4.84(td,2H),3.99(s,3H),1.05(d,3H)。

[1544] 实施例103和104:(S)-1-(7-乙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)乙-1-醇和(R)-1-(7-乙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)乙-1-醇

[1545]  和 

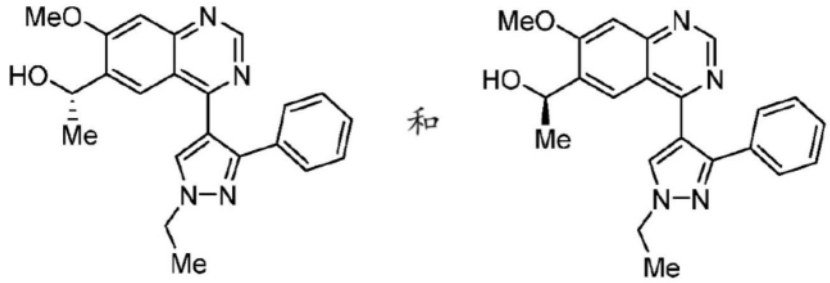
[1546] 将1-(7-乙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)乙-1-酮(制备177,240mg,0.593mmol)和$NaBH_4$(74.3mg,1.18mmol)于MeOH(15mL)中的混合物在25℃下搅拌2h。用水淬灭反应混合物并且然后浓缩至干燥。通过制备型TLC纯化残余物,用DCM:MeOH=20:1洗脱。通过以下制备型HPLC柱进一步纯化产物:CHIRALPAK IH,5*25cm,5μm;流动相

A:已烷(0.5%2M NH_3-MeOH),流动相B:EtOH,流量:20mL/min;梯度:15% B等度,得到

[1547] 峰1,32.7mg,白色固体状,实施例103,(S)-1-(7-乙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)乙-1-醇或(R)-1-(7-乙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)乙-1-醇。LCMS m/z=375[M+H]$^+$。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.08(s,1H),8.21(s,1H),7.91(s,1H),7.30(s,1H),7.23(dq,5H),5.11-4.87(m,2H),4.34-4.17(m,2H),4.04(s,3H),1.41(t,3H),1.08(d,3H)。

[1548] 进一步洗脱得到峰2,31.2mg,白色固体状,实施例104,(R)-1-(7-乙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)乙-1-醇或(S)-1-(7-乙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)乙-1-醇。LCMS m/z=375[M+H]$^+$。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.08(s,1H),8.21(s,1H),7.90(d,1H),7.30(s,1H),7.25(ddd,2H),7.20(q,3H),4.94(q,2H),4.32-4.19(m,2H),4.04(s,3H),1.41(t,3H),1.08(d,3H)。

[1549] 实施例105和106:(S)-1-(4-(1-乙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)乙-1-醇和(R)-1-(4-(1-乙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)乙-1-醇

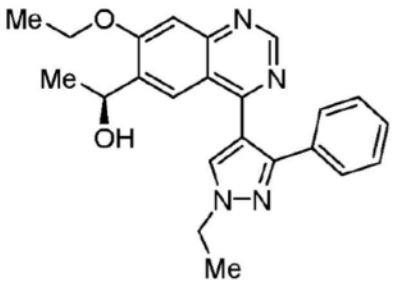
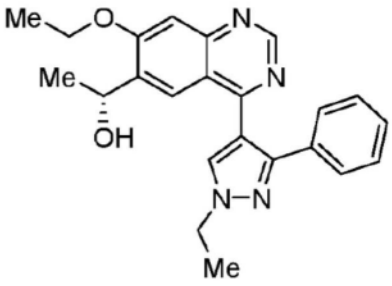
[1550] 

[1551] 遵循实施例103和104中所述的程序,从1-(4-(1-乙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)乙-1-酮(制备179)获得1-(4-(1-乙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)乙-1-醇。通过以下制备型手性HPLC进一步纯化外消旋产物:柱:CHIRAL ART Cellulose-SB,2*25cm,5μm;流动相A:已烷(0.5%2M NH_3/MeOH),流动相B:EtOH;流量:20mL/min;梯度:20% B等度,得到

[1552] 峰1,6.9mg,白色固体状,实施例105,(S)-1-(4-(1-乙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)乙-1-醇或(R)-1-(4-(1-乙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)乙-1-醇。LCMS:m/z=375[M+H]$^+$1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ=9.09(s,1H),8.26(s,1H),7.90(d,1H),7.33(s,1H),7.31-7.22(m,2H),7.20(m,3H),5.07(d,1H),4.98-4.88(m,1H),4.33(q,2H),3.98(s,3H),1.53(t,3H),1.05(d,3H)。

[1553] 进一步洗脱得到峰2,6.5mg,浅蓝色固体状,实施例106,(R)-1-(4-(1-乙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)乙-1-醇或(S)-1-(4-(1-乙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)乙-1-醇,LCMS:m/z=375[M+H]$^+$;1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ=9.09(s,1H),8.26(s,1H),7.90(d,1H),7.33(s,1H),7.31-7.22(m,2H),7.20(m,3H),5.07(d,1H),4.98-4.88(m,1H),4.33(q,2H),3.98(s,3H),1.53(t,3H),1.05(d,3H)。

[1554] 实施例107和108:(S)-1-(7-乙氧基-4-(1-乙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)乙-1-醇和(R)-1-(7-乙氧基-4-(1-乙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)乙-1-醇

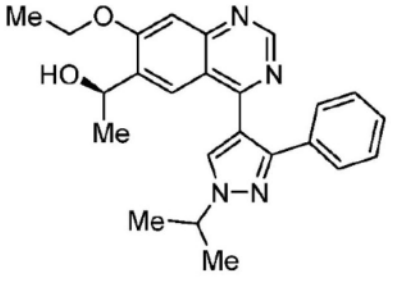
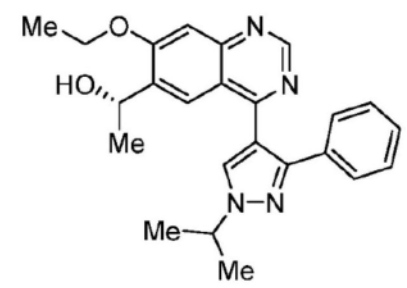
[1555]  和 

[1556] 向1-(7-乙氧基-4-(1-乙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)乙-1-酮(制备178,100mg,0.258mmol)于MeOH(3mL)中的溶液中添加$NaBH_4$(19.5mg,0.516mmol),并且将反应物在室温下搅拌1h。用水淬灭反应并且然后浓缩至干燥。通过制备型TLC使用DCM:MeOH=25:1来纯化残余物。通过以下制备型HPLC柱进一步纯化产物:Lux 5um Cellulose-2,2.12*25cm,5μm;流动相A:己烷(0.5%2M NH_3-MeOH),流动相B:EtOH;流量:20mL/min;梯度:10% B等度,得到

[1557] 峰1,10.9mg,浅黄色固体状,实施例107,(S)-1-(7-乙氧基-4-(1-乙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)乙-1-醇或(R)-1-(7-乙氧基-4-(1-乙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)乙-1-醇。LCMS:m/z=389$[M+H]^+$,1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ9.04(s,1H),8.16(s,1H),7.96(d,1H),7.35-7.28(m,3H),7.22(qd,3H),5.10(q,1H),4.40(q,2H),4.29(qt,2H),1.64(t,3H),1.52(t,3H),1.17(d,3H)。

[1558] 进一步洗脱得到峰2,10mg,浅黄色固体状,实施例108,(R)-1-(7-乙氧基-4-(1-乙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)乙-1-醇或(S)-1-(7-乙氧基-4-(1-乙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)乙-1-醇。1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ9.04(s,1H),8.16(s,1H),7.96(d,1H),7.35-7.28(m,3H),7.22(qd,3H),5.10(q,1H),4.40(q,2H),4.29(qt,2H),1.64(t,3H),1.52(t,3H),1.17(d,3H)。

[1559] 实施例109和110:(R)-1-(7-乙氧基-4-(1-异丙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)乙-1-醇和(S)-1-(7-乙氧基-4-(1-异丙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)乙-1-醇

[1560]  和 

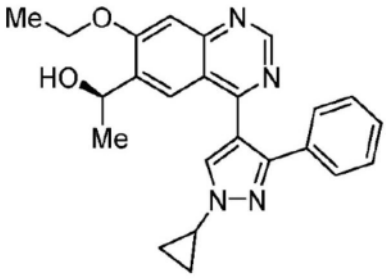
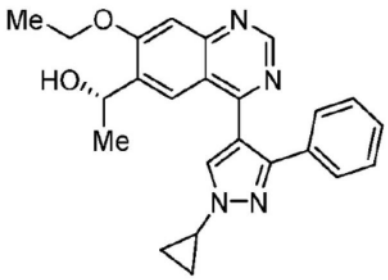
[1561] 遵循实施例107和108中所述的程序,从1-(7-乙氧基-4-(1-异丙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)乙-1-酮(制备180)获得1-(7-乙氧基-4-(1-异丙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)乙-1-醇。通过以下制备型HPLC柱进一步纯化外消旋化合物:Lux 5um Cellulose-2,2.12*25cm,5μm;流动相A:己烷(0.5%2M NH_3-MeOH),流动相B:EtOH;流量:20mL/min;梯度:10% B等度,得到

[1562] 峰1,6.7mg,白色固体状,实施例109,(R)-1-(7-乙氧基-4-(1-异丙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)乙-1-醇或(S)-1-(7-乙氧基-4-(1-异丙基-3-苯基-1H-吡唑-4-

基)喹唑啉-6-基)乙-1-醇。LCMS:m/z＝403[M+H]$^+$,1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ＝9.08(s,1H),8.28(s,1H),7.90(s,1H),7.32-7.17(m,6H),4.94(q,1H),4.69(p,1H),4.32-4.19(m,2H),1.57(d,6H),1.41(t,3H),1.06(d,3H)。

[1563] 进一步洗脱得到峰2,5.4mg,白色固体状,实施例110,(S)-1-(7-乙氧基-4-(1-异丙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)乙-1-醇或(R)-1-(7-乙氧基-4-(1-异丙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)乙-1-醇。LCMS:m/z＝403[M+H]$^+$;1H NMR(400MHZ,DMSO-d_6)δ＝9.08(s,1H),8.29(s,1H),7.90(s,1H),7.33-7.18(m,6H),5.06(d,1H),4.94(s,1H),4.74-4.64(m,1H),4.30-4.20(m,2H),1.57(d,6H),1.41(t,3H),1.05(d,3H)。

[1564] 实施例111和112:(R)-1-(4-(1-环丙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-乙氧基喹唑啉-6-基)乙-1-醇和(S)-1-(4-(1-环丙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-乙氧基喹唑啉-6-基)乙-1-醇

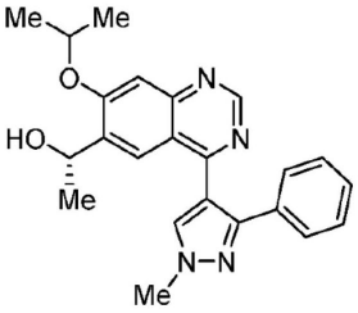
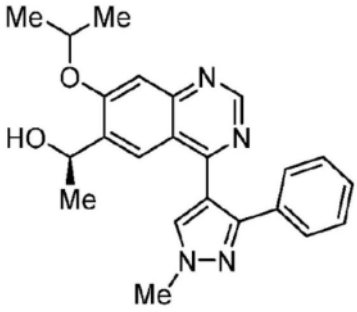
[1565]  和 

[1566] 遵循实施例107和108中所述的程序,从1-(4-(1-环丙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-乙氧基喹唑啉-6-基)乙-1-酮(制备176)获得1-(4-(1-环丙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-乙氧基喹唑啉-6-基)乙-1-醇。通过以下制备型手性HPLC进一步纯化外消旋物:柱:CHIRALPAK AD-H,5*25cm,5μm;流动相A:己烷(0.5%2M NH_3-MeOH),流动相B:EtOH;流量:20mL/min;梯度:15% B等度,得到

[1567] 峰1,15.3mg,白色固体状,实施例111,(R)-1-(4-(1-环丙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-乙氧基喹唑啉-6-基)乙-1-醇或(S)-1-(4-(1-环丙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-乙氧基喹唑啉-6-基)乙-1-醇,LCMS m/z＝401[M+H]$^+$1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ9.01(s,1H),8.16(s,1H),7.91(d,1H),7.31-7.22(m,3H),7.25-7.13(m,3H),5.17-5.03(m,1H),4.26(qd,2H),3.86(tt,1H),1.49(t,3H),1.35-1.24(m,2H),1.27-1.09(m,5H)。

[1568] 进一步洗脱得到峰2,8.6mg,白色固体状,实施例112,(S)-1-(4-(1-环丙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-乙氧基喹唑啉-6-基)乙-1-醇或(R)-1-(4-(1-环丙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-乙氧基喹唑啉-6-基)乙-1-醇。LCMS:m/z＝401[M+H]$^+$,1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ9.01(s,1H),8.16(s,1H),7.91(d,1H),7.31-7.22(m,3H),7.25-7.13(m,3H),5.17-5.03(m,1H),4.26(qd,2H),3.86(tt,1H),1.49(t,3H),1.35-1.24(m,2H),1.27-1.09(m,5H)。

[1569] 实施例113和114:(S)-1-(7-异丙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)乙-1-醇和(R)-1-(7-异丙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)乙-1-醇

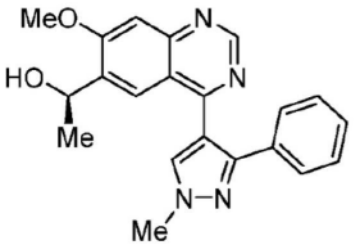
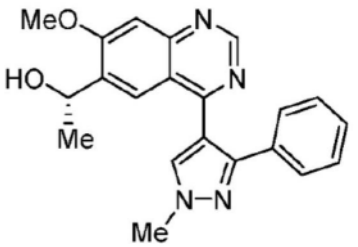
[1570]  和 

[1571] 将$NaBH_4$(61.9mg,1.63mmol)添加至MeOH(5mL)中的1-(7-异丙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)乙-1-酮(制备174,210mg,0.543mmol)中,并且将反应物在25℃下搅拌2h。通过添加NH_4Cl水溶液来淬灭反应并用EtOAc萃取。在真空中浓缩合并的有机萃取物并且通过以下制备型HPLC纯化粗制物:柱:CHIRALPAK IA,2*25cm,5μm;流动相A:己烷(0.5%2M NH_3-MeOH),流动相B:EtOH;流量:20mL/min;梯度:10% B等度,得到浅黄色固体状1-(7-异丙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)乙-1-醇(110mg,产率52.3%)。通过以下柱进一步纯化此粗产物:CHIRALPAK IA,2*25cm,5μm;流动相A:己烷(0.5%2M NH_3-MeOH),流动相B:EtOH;流量:20mL/min;梯度:10% B等度,得到

[1572] 峰1,31.2mg,产率:62.7%,浅黄色固体状,实施例113,(S)-1-(7-异丙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)乙-1-醇或(R)-1-(7-异丙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)乙-1-醇。LCMS:m/z=389$[M+H]^+$;1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.06(s,1H),8.19(s,1H),7.93(s,1H),7.32(s,1H),7.26(qd,2H),7.21(q,3H),5.05(s,1H),4.93(p,2H),4.04(s,3H),1.36(dd,6H),1.24(s,1H),1.09(d,3H)。

[1573] 进一步洗脱得到峰2,24.9mg,浅黄色固体状,实施例114。(R)-1-(7-异丙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)乙-1-醇或(S)-1-(7-异丙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)乙-1-醇。LCMS:m/z=389$[M+H]^+$;1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.06(s,1H),8.19(s,1H),7.93(s,1H),7.32(s,1H),7.30-7.20(m,2H),7.21(q,3H),5.05(d,1H),4.94(dt,1H),4.92(s,1H),4.04(s,3H),1.36(dd,6H),1.09(d,3H)。

[1574] 实施例115和116:(R)-1-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)乙-1-醇和(S)-1-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)乙-1-醇

[1575]  和 

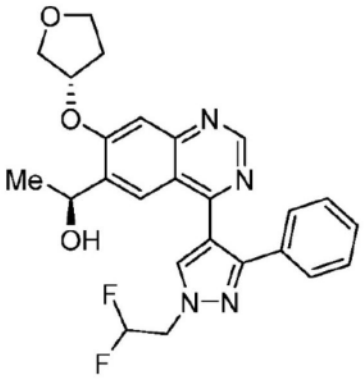
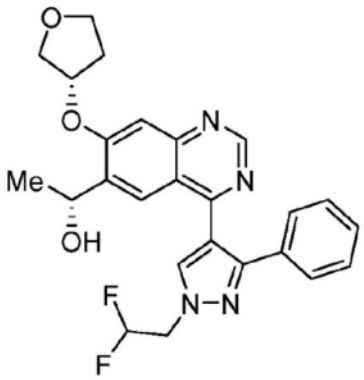
[1576] 通过以下制备型HPLC柱纯化1-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)乙-1-醇(实施例100,70mg,0.194mmol):CHIRAL ART Cellulose-SB,3*25cm,5um;流动相A:己烷:DCM=3:1(0.5%2M NH_3-MeOH),流动相B:IPA;流量:20mL/min;梯度:10%B等度,得到

[1577] 峰1,27.2mg,白色固体状,实施例115,(R)-1-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-

吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)乙-1-醇或(S)-1-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)乙-1-醇。LCMS:m/z=361[M+H]$^+$。1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.09(s,1H),8.21(s,1H),7.90(s,1H),7.34(s,1H),7.28-7.12(m,5H),5.09(s,1H),4.94(q,1H),4.01(d,6H),1.06(d,3H)。

[1578] 进一步洗脱得到峰2,28.9mg,白色固体状,实施例116,(S)-1-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)乙-1-醇或(R)-1-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)乙-1-醇。LCMS:m/z=361[M+H]$^+$。1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.10(s,1H),8.22(s,1H),7.90(s,1H),7.34(s,1H),7.28-7.13(m,5H),4.94(q,1H),4.04(s,3H),3.98(s,3H),1.06(d,3H)。

[1579] 实施例117和118:(S)-1-(4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-(((S)-四氢呋喃-3-基)氧基)喹唑啉-6-基)乙-1-醇和(R)-1-(4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-(((S)-四氢呋喃-3-基)氧基)喹唑啉-6-基)乙-1-醇

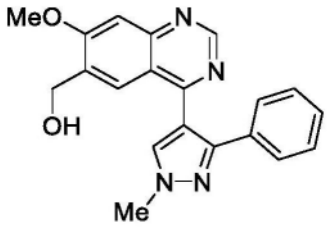
[1580]  和 

[1581] 向(S)-1-(4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-((四氢呋喃-3-基)氧基)喹唑啉-6-基)乙-1-酮(制备175,50mg,0.107mmol)于MeOH(10mL)中的溶液中添加$NaBH_4$(8.09mg,0.214mmol),并且将反应物在室温下搅拌1h。用水淬灭反应并且将混合物浓缩至干燥。在制备型TLC上使用DCM:MeOH=30:1来纯化残余物。通过以下手性HPLC进一步纯化产物:柱:CHIRALPAK ID,2*25cm,5μm;流动相A:己烷:DCM=3:1(0.5%2M NH_3-MeOH),流动相B:EtOH;流量:20mL/min;梯度:5% B等度,得到

[1582] 峰1,19.5mg,白色固体状,实施例117,(S)-1-(4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-(((S)-四氢呋喃-3-基)氧基)喹唑啉-6-基)乙-1-醇或(R)-1-(4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-(((S)-四氢呋喃-3-基)氧基)喹唑啉-6-基)乙-1-醇。LCMS:m/z=467[M+H]$^+$1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.11(s,1H),8.31(s,1H),7.91(s,1H),7.40-7.22(m,3H),7.25-7.18(m,3H),6.55(t,1H),5.39-5.31(m,1H),5.06(s,1H),4.86(m,3H),3.99(dd,1H),3.90-3.77(m,3H),2.40-2.26(m,1H),2.05(m,1H),1.07(d,3H)。

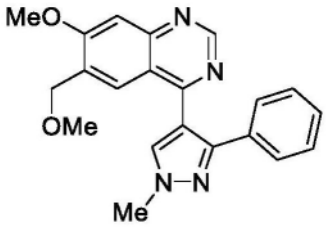
[1583] 进一步洗脱得到峰2,8.6mg,白色固体状,实施例118,(R)-1-(4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-(((S)-四氢呋喃-3-基)氧基)喹唑啉-6-基)乙-1-醇或(S)-1-(4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-(((S)-四氢呋喃-3-基)氧基)喹唑啉-6-基)乙-1-醇。LCMS:m/z=467[M+H]$^+$1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.11(s,1H),8.31(s,1H),7.91(s,1H),7.40-7.22(m,3H),7.25-7.18(m,3H),6.55(t,1H),5.39-5.31(m,1H),5.06(s,1H),4.86(m,3H),3.99(dd,1H),3.90-3.77(m,3H),2.40-2.26(m,1H),2.05(m,1H),1.07(d,3H)。

[1584] 实施例119:(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)甲醇

[1585] 

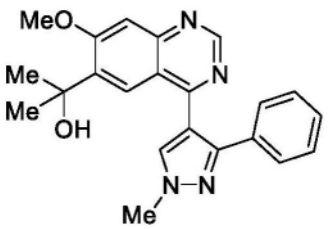
[1586] 将7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-甲酸乙酯(制备181,50mg,0.129mmol)于无水THF(3mL)中的溶液冷却至-30℃,并且在5min内在N_2气氛下滴加甲苯中的DIBAL-H(1.0M,0.46mL)。将反应物在-10℃下搅拌1h,然后用HCl淬灭并在EtOAc与H_2O之间分配。用EtOAc(3×)再萃取水相并且用盐水洗涤合并的有机级分,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩,产生粗黄色油状物。通过制备型HPLC(柱:YMC-Actus Triart C18,30mm x 150mm,5um;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3+0.1% $NH_3.H_2O$),流动相B:MeCN;流量:60mL/min;梯度:26% B至36% B于8min内)纯化残余物,得到白色固体状标题化合物(14.3mg,产率:32.1%)。LCMS m/z=347[M+H]$^+$1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.08(s,1H),8.20(s,1H),7.94(d,1H),7.37(s,1H),7.34-7.28(m,2H),7.27-7.14(m,3H),4.53(d,2H),4.03(s,3H),3.99(s,3H)。

[1587] 实施例120:7-甲氧基-6-(甲氧基甲基)-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉

[1588] 

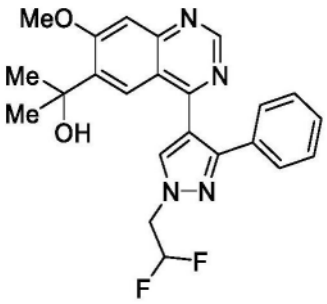
[1589] 在0℃下,向(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)甲醇(实施例119,50mg,0.144mmol)于DMF(4mL)中的混合物中添加NaH(10.3mg,3.33mmol),将混合物在0℃下搅拌15min,然后添加碘甲烷(61.4mg,0.433mmol)并且将反应混合物在25℃下搅拌3h。将反应物添加至冰水中,然后在真空下浓缩。通过制备型HPLC(柱:XBridge制备型OBD C18柱,30×150mm,5um;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3+0.1% $NH_3.H_2O$),流动相B:MeCN;流量:60mL/min;梯度:23% B至53% B于8min内)纯化残余物,得到黄色固体状标题化合物(16.9mg,产率:32.4%)。LCMS m/z=361[M+H]$^+$1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.13(s,1H),8.21(s,1H),7.73(d,1H),7.39(s,1H),7.31-7.12(m,5H),4.38(d,2H),4.01(d,6H),3.13(s,3H)。

[1590] 实施例121:2-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)丙-2-醇

[1591] 

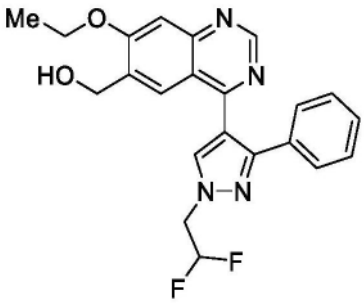
[1592] 将7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-甲酸乙酯(制备181,100mg,0.257mmol)于无水THF(5mL)中的溶液冷却至-10℃,并且在5min内在Ar气氛下添加MeMgBr(THF中的3.0M,0.25mL)。将反应物在-10℃下搅拌1h,然后用饱和NH_4Cl(2.0mL)淬灭并在EtOAc与H_2O之间分配。用EtOAc(3×)萃取水溶液并且用盐水洗涤合并的有机级分,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩,产生粗黄色油状物。通过制备型HPLC(柱YMC-Actus Triart C18,30mm X 150mm,5um;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3+0.1% $NH_3.H_2O$),流动相B:MeCN;流量:60mL/min;梯度:25% B至55% B于8min内)纯化残余物;得到白色固体状标题化合物(49.6mg,产率:51.5%)。LCMS m/z=375[M+H]$^+$1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.06(s,1H),8.24(s,1H),8.16(s,1H),7.36(s,1H),7.31-7.24(m,2H),7.21(dp,3H),5.04(s,1H),4.03(s,3H),4.00(s,3H),1.41(s,6H)。

[1593] 实施例122:2-(4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)丙-2-醇

[1594] 

[1595] 白色固体状标题化合物(9.9mg,20%)是遵循与实施例121中所述相似的程序,从4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-甲酸乙酯(制备182)获得,其中例外为通过以下HPLC纯化粗制物:柱:XSelect CSH制备型C18 OBD柱,19*250mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3+0.1% $NH_3.H_2O$),流动相B:MeCN;流量:20mL/min;梯度:40% B至42% B于10min内。LCMS:m/z=425[M+H]$^+$;1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.08(s,1H),8.34(s,1H),8.14(s,1H),7.37(s,1H),7.33-7.17(m,5H),6.55(t,1H),4.99(s,1H),4.84(td,2H),4.00(s,3H),1.41(s,6H)。

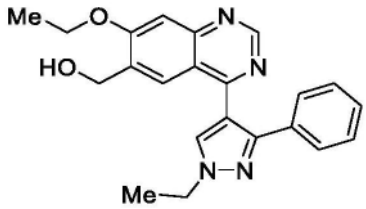
[1596] 实施例123:(4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-乙氧基喹唑啉-6-基)甲醇

[1597] 

[1598] 将$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(50.3mg,0.072mmol)添加至二噁烷(10mL)中的6-溴-4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-乙氧基喹唑啉(制备159,330mg,0.72mmol)和(三丁基锡烷基)甲醇(343mg,1.07mmol)中,并且将反应物在80℃下在N_2下加热16h。用EtOAc(100mL)稀释反应混合物并且依序用水(100mL x 3)和饱和盐水(100mL)洗涤。经Na_2SO_4干燥有机层,过滤并在减压下蒸发。通过制备型TLC使用DCM:MeOH=25:1来纯化粗产物并且通过

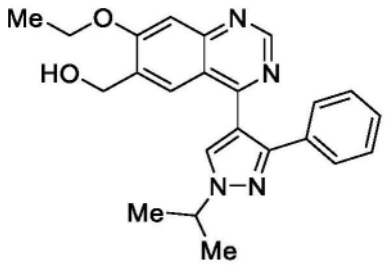
以下制备型HPLC柱进一步纯化:YMC-Actus Triart C18,30mm X 150mm,5um;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3+0.1% $NH_3.H_2O$),流动相B:MeCN;流量:60mL/min;梯度:30% B至65% B于8min内;得到白色固体状标题化合物(39.5mg,13.4%)。LCMS:m/z=411[M+H]$^+$,1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.08(s,1H),8.29(s,1H),7.94-7.89(m,1H),7.41-7.26(m,3H),7.29-7.20(m,3H),6.55(t,0H),5.21(t,1H),4.83(td,2H),4.52(dd,2H),4.27(q,2H),1.41(t,3H)。

[1599] 实施例124:(7-乙氧基-4-(1-乙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)甲醇

[1600] 

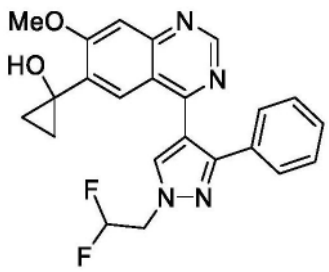
[1601] 白色固体状标题化合物(19.9mg,22.5%产率)是遵循与实施例123中所述相似的程序,从6-溴-7-乙氧基-4-(1-乙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉(制备93)获得。LCMS m/z=375[M+H]$^+$,1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.06(s,1H),8.24(s,1H),7.94(d,1H),7.36-7.28(m,3H),7.21(p,3H),5.20(t,1H),4.53(dd,2H),4.29(dq,4H),1.52(t,3H),1.42(t,3H)。

[1602] 实施例125:(7-乙氧基-4-(1-异丙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)甲醇

[1603] 

[1604] 白色固体状标题化合物(5.8mg)是遵循与实施例123中所述相似的程序,从6-溴-7-乙氧基-4-(1-异丙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉(制备161)和(三丁基锡烷基)甲醇获得,其中例外为通过以下制备型HPLC纯化化合物:柱:XBridge制备型Phenyl OBD柱,19*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3+0.1% $NH_3.H_2O$),流动相B:MeOH;流量:25mL/min;梯度:55% B至73% B于7min内。LCMS:m/z=250[M+H]$^+$,^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.06(s,1H),8.26(s,1H),7.94(d,1H),7.35-7.27(m,3H),7.22(dt,3H),5.19(s,1H),4.67(h,1H),4.52(d,2H),4.27(q,2H),1.57(d,6H),1.42(t,3H)。

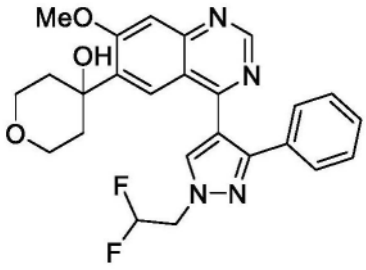
[1605] 实施例126:1-(4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)环丙-1-醇

[1606] 

[1607] 将$NaBO_3$(2.07g,13.5mmol)添加至THF/H_2O(20mL/20mL)中的4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基-6-(1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊

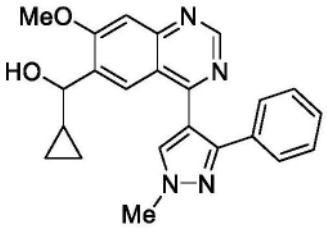
烷-2-基)环丙基)喹唑啉(制备183,2.4g,4.50mmol)中,并且将反应物在室温下搅拌2h。用DCM(200mL)稀释混合物,用盐水(200mL x 2)洗涤,经Na_2SO_4干燥有机层并在真空下浓缩。通过制备型HPLC(柱:XBridge Shield RP18 OBD柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$),流动相B:MeCN;流量:60mL/min;梯度:21% B至54% B于7min内)纯化残余物,得到白色固体状标题化合物(689.1mg)。LCMS:m/z=423[M+H]$^+$;1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):ppmδ=9.12(s,1H),8.35(s,1H),7.67(s,1H),7.35(s,1H),7.33-7.25(m,2H),7.29-7.17(m,3H),6.56(tt,1H),5.54(s,1H),4.84(td,2H),3.99(s,3H),0.87-0.75(m,2H),0.51-0.43(m,2H)。

[1608] 实施例127:4-(4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)四氢-2H-吡喃-4-醇

[1609] 

[1610] 在-78℃下在N_2下,将正丁基锂(0.1mL,2.5M,0.25mmol)滴加至THF(10mL)中的6-溴-4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉(制备157,44.5mg,0.1mmol)和四氢-4H-吡喃-4-酮(40mg,0.4mmol)中,并且将反应物缓慢升温至室温并搅拌直至起始材料耗尽。在真空中浓缩混合物并且通过制备型HPLC(柱:YMC-Actus Triart C18,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3+0.1% $NH_3.H_2O$),流动相B:MeCN;流量:60mL/min;梯度:23% B至43% B于10min内)纯化残余物,得到白色固体状标题化合物(12.2mg,26%)。LCMS m/z=467[M+H]$^+$。1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.09(s,1H),8.37(s,1H),8.19(s,1H),7.41(s,1H),7.30(dd,2H),7.28-7.19(m,3H),6.80-6.26(m,2H),5.01(s,1H),4.84(td,2H),4.03(s,3H),3.81-3.61(m,4H),2.41(dd,2H),1.22(d,2H)。

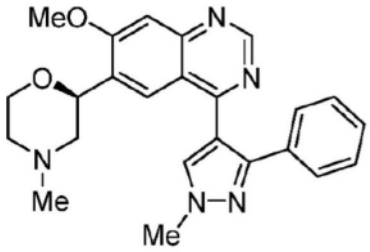
[1611] 实施例128:环丙基(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)甲醇

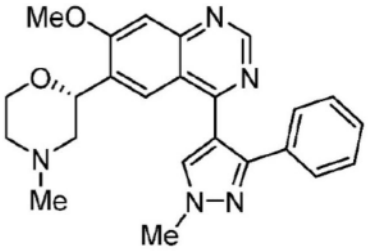
[1612] 

[1613] 将正丁基锂(2.5M,111μl,0.278mmol)滴加至6-溴-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉(制备91,100mg,0.253mmol)于DCM(3mL)中的溶液中,并且将溶液搅拌20min。滴加环丙烷甲醛(21.3mg,0.3mmol)于DCM(1mL)中的溶液并且将反应物升温至室温。用饱和NH_4Cl溶液淬灭反应并且用DCM萃取混合物。干燥合并的有机层并在真空中浓缩。通过制备型HPLC(柱:XBridge Shield RP18 OBD,30*150mm,5um;流动相:0-40%(0.1%TFA改质的水/MeCN),60mL/min)纯化粗物质,得到标题化合物(9.2mg,9.41%产率)。1H NMR(MeOH-d_4)δ:9.12(d,1H),8.19(d,1H),8.04(s,1H),7.42(s,1H),7.35(dd,2H),7.23(t,

3H),4.46(d,1H),4.12(d,3H),4.07(d,3H),0.71(p,1H),0.40(t,1H),0.27(p,3H)。

[1614] 实施例129和130:(S)-2-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-4-甲基吗啉和(R)-2-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-4-甲基吗啉

[1615] 

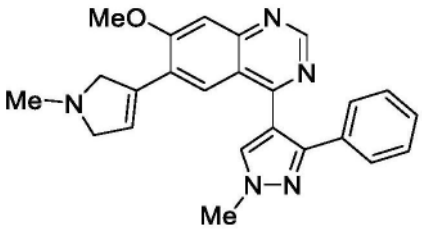
和


[1616] 将6-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-3,4-二氢-2H-1,4-噁嗪(制备185,40mg,0.10mmol)和双(甲醛)(0.5mL)添加至MeOH(3mL)和AcOH(0.3mL)中,并且将溶液在室温下搅拌30min。添加$NaCNBH_3$(12.5mg,0.20mmol),并且将反应物在室温下搅拌2h。用EtOAc(3x30 mL)萃取反应混合物,经Na_2SO_4干燥合并的有机层并在真空下浓缩。通过以下制备型HPLC柱纯化粗产物:XBridge Shield RP18 OBD柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3+0.1% $NH_3.H_2O$),流动相B:MeCN;流量:60mL/min;梯度:11%至41% B于10min内,得到白色固体状7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-6-(4-甲基吗啉-2-基)喹唑啉(10mg,24%)。LCMS:m/z=416$[M+H]^+$。通过以下制备型手性HPLC进一步纯化此化合物(10mg,0.024mmol):CHIRALPAK IH,2*25cm,5μm;流动相A:己烷(0.5%2M NH_3-MeOH),流动相B:EtOH;流量:20mL/min;梯度:30% B等度,得到

[1617] 峰1,2.5mg,25%,白色固体状,实施例129,(S)-2-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-4-甲基吗啉或(R)-2-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-4-甲基吗啉。LCMS:m/z=416$[M+H]^+$,1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.16(s,1H),8.24(s,1H),7.66(d,,1H),7.34(s,1H),7.20(s,5H),4.67-4.56(m,1H),4.04(s,3H),3.97(s,3H),3.90-3.81(m,1H),3.55(t,1H),2.59(t,,2H),2.13(s,3H),1.97(dt,1H),0.97(t,1H)。

[1618] 进一步洗脱得到峰2,白色固体状,3.6mg,36%,实施例130。LCMS:m/z=416$[M+H]^+$,1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.16(s,1H),8.24(s,1H),7.66(d,1H),7.34(s,1H),7.20(s,5H),4.67-4.57(m,1H),4.04(s,3H),3.97(s,3H),3.90-3.81(m,1H),3.63-3.49(m,1H),2.59(t,2H),2.11(s,3H),1.93(td,1H),1.04-0.93(m,1H)。

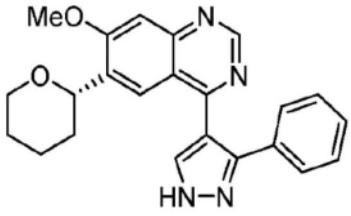
[1619] 实施例131:7-甲氧基-6-(1-甲基-2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉

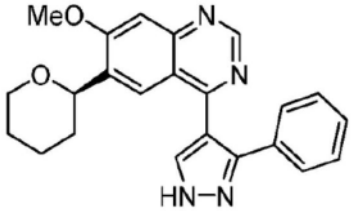
[1620] 

[1621] 将多聚甲醛(0.053g,0.710mmol)和MeOH(3mL)添加至6-(2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉三氟乙酸盐(制备186,54mg,

0.142mmol)中,并且在室温下搅拌溶液。在真空中浓缩溶液并且重复所述过程。将MeOH(3mL)和$Na(OAc)_3BH$(0.150g,0.71mmol)添加至残余物中,并且在室温下搅拌反应物。在真空中浓缩反应混合物并且通过制备型HPLC纯化残余物,得到标题化合物。1H NMR(MeOH-d_4)δ:9.17(s,1H),8.20(d,1H),7.62(s,1H),7.45(s,1H),7.36(dd,2H),7.33-7.23(m,3H),6.17-6.13(m,1H),4.45(dd,2H),4.10(d,6H),4.01(d,1H),3.04(s,3H)。

[1622] 实施例132和133:(S)-7-甲氧基-4-(3-苯基-1H-吡唑-4-基)-6-(四氢-2H-吡喃-2-基)喹唑啉和(R)-7-甲氧基-4-(3-苯基-1H-吡唑-4-基)-6-(四氢-2H-吡喃-2-基)喹唑啉

[1623] 

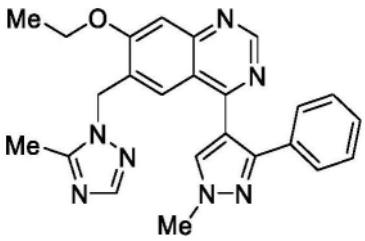
和


[1624] 将6-溴-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉(制备91,100mg,0.253mmol)于DCM(3mL)中的溶液冷却至-78℃。滴加正丁基锂(253μL,0.632mmol)并且将溶液搅拌30min。添加5-氯戊醛(36.6mg,0.304mmol)的溶液并且将反应物缓慢升温至室温并搅拌2h。将混合物在水与DCM之间分配并且在真空中浓缩有机层。将粗产物溶解于DMF(1mL)中,添加氢化钠(25.3mg,0.632mmol)并且将溶液在室温下搅拌1h。用饱和NH_4Cl淬灭反应并用DCM萃取。在减压下蒸发合并的有机层并且通过以下HPLC柱纯化残余物:XBridge Shield RP18 OBD柱,30*150mm,5um;0-40%(0.1% TFA改质的水/MeCN),60mL/min,得到7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-6-(四氢-2H-吡喃-2-基)喹唑啉(27.9mg,27.5%产率)。通过以下手性HPLC柱进一步纯化7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-6-(四氢-2H-吡喃-2-基)喹唑啉(19mg):CHIRALPAK IH,2*25cm,5μm;流动相A:己烷(0.5%2M NH_3-MeOH),流动相B:EtOH;流量:20mL/min;梯度:20% B等度,得到

[1625] 峰1,实施例132,3.0mg,灰白色固体状,(S)-7-甲氧基-4-(3-苯基-1H-吡唑-4-基)-6-(四氢-2H-吡喃-2-基)喹唑啉或(R)-7-甲氧基-4-(3-苯基-1H-吡唑-4-基)-6-(四氢-2H-吡喃-2-基)喹唑啉。LCMS:m/z=401$[M+H]^+$。1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.12(s,1H),8.21(s,1H),7.67(s,1H),7.32(s,1H),7.20(d,5H),4.46(d,1H),4.03(s,3H),3.96(s,3H),3.92(s,1H),3.43(s,1H),1.71-1.56(m,2H),1.47(s,3H),0.60(d,1H)。

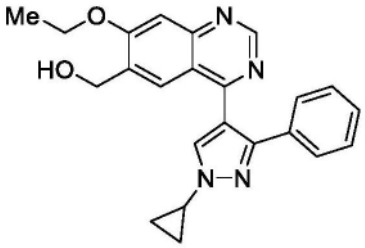
[1626] 和峰2,实施例133,4.6mg,灰白色固体状,(R)-7-甲氧基-4-(3-苯基-1H-吡唑-4-基)-6-(四氢-2H-吡喃-2-基)喹唑啉或(S)-7-甲氧基-4-(3-苯基-1H-吡唑-4-基)-6-(四氢-2H-吡喃-2-基)喹唑啉。LCMS:m/z=401$[M+H]^+$。1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.12(s,1H),8.21(s,1H),7.67(s,1H),7.32(s,1H),7.26-7.15(m,5H),4.46(d,1H),4.03(s,3H),3.96(s,3H),3.92(s,1H),1.61(dd,2H),1.47(s,3H),0.60(d,1H)。

[1627] 实施例134:7-乙氧基-6-((5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基)-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉

[1628] 

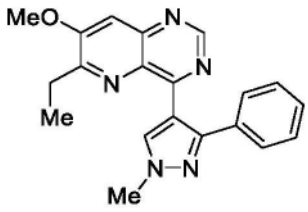
[1629] 将Cs_2CO_3(27.2mg,0.027mmol)、甲磺酸(7-乙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)甲酯(制备187,120mg,0.273mmol)和5-甲基-1H-1,2,4-三唑(22.6mg,0.273mmol)于DMF(10mL)中的混合物在80℃下搅拌16h。用EtOAc(3x20 mL)萃取反应物,经Na_2SO_4干燥合并的有机层并在真空下浓缩。通过以下制备型HPLC柱纯化粗产物:XBridge制备型OBD C18柱,30×150mm,5um;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3+0.1% $NH_3.H_2O$),流动相B:MeCN;流量:60mL/min;梯度:21% B至41% B于8min内;并且通过以下柱进一步纯化:柱:CHIRAL ART Cellulose-SB,5*25cm,5μm;流动相A:MtBE(0.5%2M NH_3-MeOH),流动相B:EtOH;流量:20mL/min;梯度:20% B等度;得到峰1,白色固体状标题化合物(5.5mg),LCMS:m/z=426$[M+H]^+$,1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.10(s,1H),8.12(s,1H),7.73(s,1H),7.55(s,2H),7.38-7.20(m,5H),5.26(s,2H),4.24(dd,2H),4.01(s,3H),2.34(d,3H),1.35(t,3H)。

[1630] 实施例135:(4-(1-环丙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-乙氧基喹唑啉-6-基)甲醇

[1631] 

[1632] 将6-溴-4-(1-环丙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-乙氧基喹唑啉(制备162,40mg,0.092mmol)、三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷(58.7mg,0.183mmol)和Pd$(PPh_3)_2Cl_2$(15mg,0.021mmol)于二噁烷(20mL)中的混合物在100℃下搅拌2h。将反应混合物浓缩至干燥并且在制备型TLC上使用DCM:MeOH=40:1来纯化残余物。在以下制备型HPLC上进一步纯化产物:柱:YMC-Actus Triart C18,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3+0.1% $NH_3.H_2O$),流动相B:MeCN;流量:60mL/min;梯度:30% B至60% B于8min内,得到白色固体状标题化合物(7.5mg)。LCMS:m/z=387$[M+H]^+$,^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ9.02(s,1H),8.18(s,1H),7.94(d,1H),7.35-7.26(m,3H),7.29-7.17(m,3H),4.63(d,2H),4.30(q,2H),3.88(m,1H),1.52(t,3H),1.30(m,2H),1.24-1.13(m,2H)。

[1633] 实施例136:6-乙基-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶

[1634] 

[1635] 将6-氯-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶(制备

242,70mg,0.199mmol)、NMP(1.0mL)、THF(5.0mL)、乙酰丙酮铁(III)(140.6mg,0.398mmol)和乙基溴化镁(79.56mg,0.597mmol)的混合物在0℃下在N_2下在压力反应器中搅拌2h。通过添加NH_4Cl(水溶液)来淬灭反应,用EtOAc(3x10 mL)萃取混合物并且在真空中浓缩合并的有机物。通过硅胶柱纯化残余物,用DCM/MeOH(20/1)洗脱。通过以下制备型HPLC柱进一步纯化产物:XBridge Shield RP18 OBD柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3+0.1% $NH_3.H_2O$),流动相B:MeCN;流量:60mL/min;梯度:8% B至56% B于10min内,得到灰白色固体状标题化合物(19.2mg,27.9%)。LCMS m/z=346$[M+H]^+$。1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ:8.90(s,1H),8.70(s,1H),7.67(dd,1H),7.31(s,2H),7.04(td,3H),4.02(td,6H),2.88(s,2H),1.10(s,3H)。

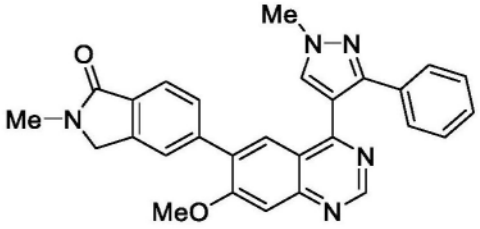
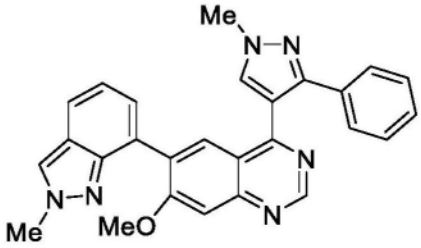
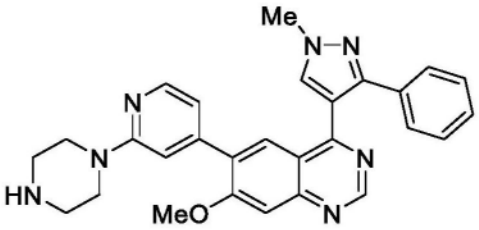
[1636] 实施例137至147

[1637] 标题化合物是使用如下文所概述的文库方案,从6-溴-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉(制备91)和适当硼酸酯制备。具体程序(1或2)如表中所注明。

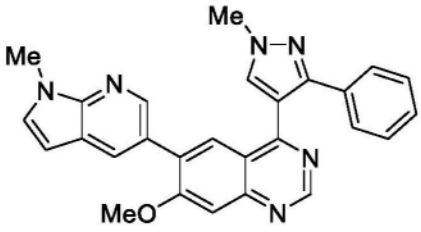
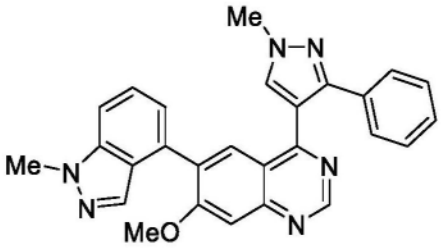
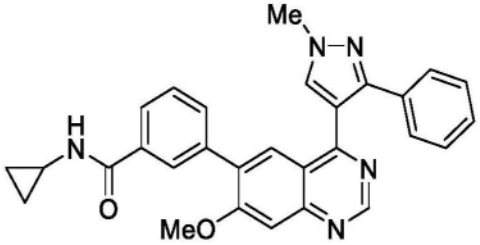
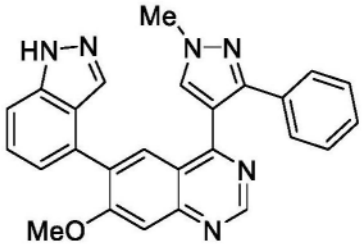
[1638] 程序1:在N_2下,向6-溴-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉(制备91,71.1mg,0.18mmol)和适当硼酸酯(0.27mmol)于二噁烷(3mL)中的溶液中添加Cs_2CO_3(2.0M水溶液,0.54mmol)和Pd-132(0.018mmol),并且将混合物在100℃下搅拌16h。用水(5mL)稀释反应混合物并用EtOAc(3x 4mL)萃取。通过speedvac浓缩合并的有机物并且通过制备型HPLC(柱:Xtimate C18 150*25mm*5μm;流动相:A:NH_4OH/H_2O=0.05%v/v;B:MeCN)纯化残余物,得到标题化合物。

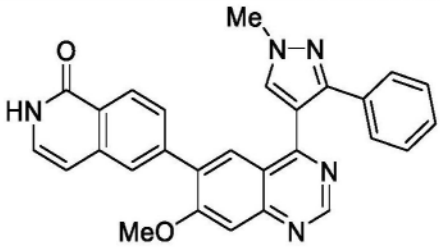
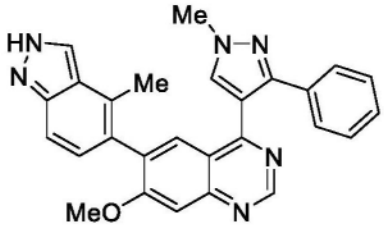
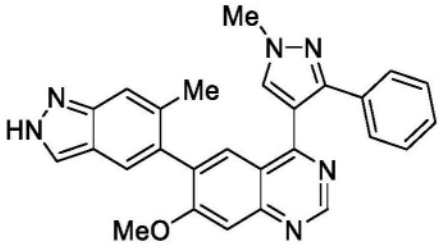
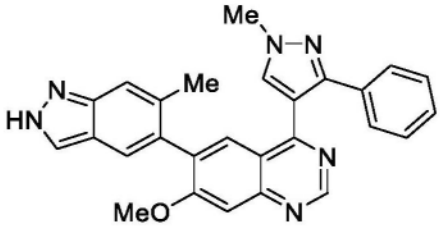
[1639] 程序2:在N_2下,向6-溴-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉(制备91,71.1mg,0.18mmol)和适当硼酸酯(0.27mmol,1.5当量)于二噁烷(3mL)中的溶液中添加K_3PO_4(2.0M水溶液,0.54mmol)和Xphos Pd G3(0.018mmol),并且将混合物在80℃下搅拌16h。用水(5mL)洗涤反应混合物并用EtOAc(3x 4mL)萃取。通过speedvac浓缩合并的有机物并且通过制备型HPLC(柱:Xtimate C18 150*25mm*5μm;流动相:A:NH_4OH/H_2O=0.05%v/v;B:MeCN)纯化残余物,得到标题化合物。

[1640]

实施例编号	名称/结构/程序/硼酸酯/数据
137	5-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-2-甲基异吲哚啉-1-酮  程序 1；硼酸酯：(2-甲基-1-氧代异吲哚啉-5-基)硼酸 LCMS：m/z = 462 $[M+H]^+$
138	7-甲氧基-6-(2-甲基-2H-吲唑-7-基)-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉  程序 1；硼酸酯：(2-甲基-2H-吲唑-7-基)硼酸 LCMS：m/z = 447 $[M+H]^+$
139[A]	7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-6-(2-(哌嗪-1-基)吡啶-4-基)喹唑啉甲酸盐  程序 1；硼酸酯：4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 LCMS：m/z = 478 $[M+H]^+$
140	7-甲氧基-6-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉

[1641]

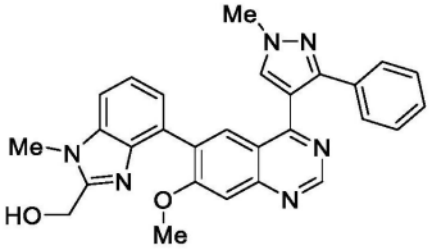
	 程序 1；硼酸酯：1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 LCMS：m/z = 447 [M+H]+
141	7-甲氧基-6-(1-甲基-1H-吲唑-4-基)-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉  程序 1；硼酸酯：(1-甲基-1H-吲唑-4-基)硼酸 LCMS：m/z = 447 [M+H]+
142	N-环丙基-3-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)苯甲酰胺  程序 2；硼酸酯：N-环丙基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰胺 LCMS：m/z = 476 [M+H]+
143	6-(1H-吲唑-4-基)-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉  程序 2；硼酸酯：4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑 LCMS：m/z = 433 [M+H]+
144	6-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)异喹啉-1(2H)-酮

	 程序 2；硼酸酯：6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)异喹啉-1(2H)-酮 LCMS：m/z = 460 $[M+H]^+$
145	7-甲氧基-6-(4-甲基-2H-吲唑-5-基)-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉  程序 2；硼酸酯：(4-甲基-2H-吲唑-5-基)硼酸 LCMS：m/z = 447 $[M+H]^+$
146	7-甲氧基-6-(6-甲基-2H-吲唑-5-基)-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉  程序 2；硼酸酯：(6-甲基-2H-吲唑-5-基)硼酸 LCMS：m/z = 447 $[M+H]^+$
147	7-甲氧基-6-(6-甲基-2H-吲唑-5-基)-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉  程序 2；硼酸酯：7-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑 LCMS：m/z = 447 $[M+H]^+$

[1642]

[1643] A-通过以下柱纯化粗制物:Xtimate C18 150*25mm*5μm;流动相:A:FA/H_2O=0.225%v/v;B:MeCN

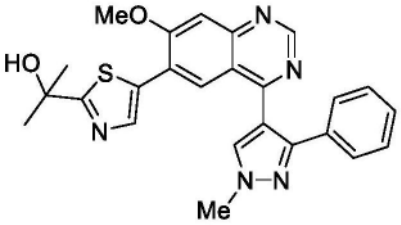
[1644] 实施例148:(4-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲醇

[1645] 

[1646] 步骤1.在N_2下,向6-溴-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉(制备91,71.1mg,0.18mmol)和双(频哪醇合)二硼(0.27mmol)于二噁烷(3mL)中的溶液中添加KOAc(0.54mmol)和Pd(dppf)Cl_2.DCM(0.018mmol),并且将混合物在100℃下搅拌16h。用水(5mL)稀释反应混合物并用EtOAc(3x 4mL)萃取。通过speedvac浓缩合并的有机物,得到7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)喹唑啉,其未经进一步纯化即使用。

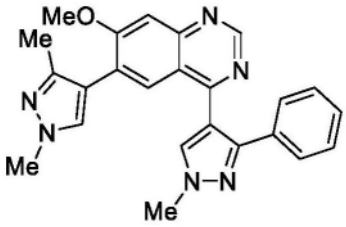
[1647] 步骤2.在N_2下,向7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)喹唑啉(部分1,0.18mmol)和(4-溴-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲醇(0.27mmol)于二噁烷(3mL)中的溶液中添加Cs_2CO_3(2.0M水溶液,0.54mmol)和Pd(dppf)Cl_2.DCM(0.018mmol),并且将混合物在80℃下搅拌16h。用水(5mL)稀释反应混合物并用EtOAc(3x 4mL)萃取。将合并的有机物蒸发至干燥并且通过制备型HPLC(柱:Xtimate C18 150*25mm*5μm;流动相:A:FA/H_2O=0.225%v/v;B:MeCN)纯化残余物,得到标题化合物。LCMS:m/z=477$[M+H]^+$。

[1648] 实施例149:2-(5-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)噻唑-2-基)丙-2-醇

[1649] 

[1650] 向6-溴-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉(制备91,80mg,0.202mmol)、5-(三丁基锡烷基)噻唑(91mg,0.243mmol)和Pd$(PPh_3)_2Cl_2$(7.10mg,0.010mmol)于二噁烷(1.5mL)中的混合物用N_2鼓泡并且加热至90℃并保持5h。在减压下浓缩反应混合物并通过以下HPLC柱纯化:XBridge Shield RP18 OBD柱,30*150mm,5um;0-40%(0.1% TFA改性的水/MeCN),60mL/min,得到标题化合物(94mg)。1H NMR(MeOH-d_4)δ:9.04(d,1H),8.13(d,1H),7.81-7.75(m,1H),7.38-7.33(m,2H),7.24(dt,2H),7.14-7.08(m,3H),4.00(d,6H),1.51(s,6H)。

[1651] 实施例150:6-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉

[1652] 

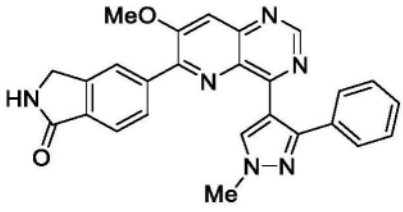
[1653] 向三氟甲磺酸7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基酯(制备116,35mg,0.075mmol)和1,3-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(29.3mg,0.132mmol)于二噁烷(0.685mL)和水(0.069mL)中的混合物中添加K_3PO_4(32.0mg,0.151mmol)和$PdCl_2$(dppf):DCM(12.31mg,0.015mmol),并且将反应物在80℃下在N_2下搅拌2h。经由Celite®塞过滤反应混合物,经由使用含有5% MeOH的DCM洗涤,并且在减压下蒸发滤液。通过硅胶柱色谱法(ISCO)纯化残余物,得到棕色固体状标题化合物(24.8mg,80%)。1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.12(d,1H),8.23(d,1H),7.63(d,1H),7.50(d,1H),7.45(d,1H),7.32(d,2H),7.24(q,3H),4.01(dd,6H),3.77(d,3H),1.95(d,3H)。

[1654] 实施例151:7-甲氧基-6-(7-甲氧基-2H-吲唑-4-基)-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉

[1655] 

[1656] 将K_2CO_3(67.8mg,0.492mmol)、Pd(dppf)Cl_2(26.7mg,0.033mmol)、7-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2H-吲唑(90mg,0.328mmol)和6-溴-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉(制备91,194mg,0.492mmol)于H_2O(2mL)和二噁烷(8mL)中的混合物在80℃下在N_2下搅拌2h。用DCM(100mL)稀释混合物,用水(50mL x 2)洗涤,经Na_2SO_4干燥有机层并在真空下浓缩。通过硅胶柱使用DCM:MeOH=20:1来纯化残余物。通过以下制备型HPLC进一步纯化残余物:柱:YMC-Actus Triart C18 ExRS,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4CO_3+0.1% $NH_3.H_2O$),流动相B:MeCN;流量:60mL/min;梯度:28% B至47% B于8min内,得到灰白色固体状标题化合物(62mg)。LCMS:m/z=463[M+H]$^+$。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.30(s,1H),9.17(s,1H),8.25(s,1H),7.66(s,1H),7.58-7.49(m,2H),7.29(tdd,5H),6.78(d,1H),6.47(d,1H),3.97(d,6H),3.93(s,3H)。

[1657] 实施例152:5-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)异吲哚啉-1-酮

[1658] 

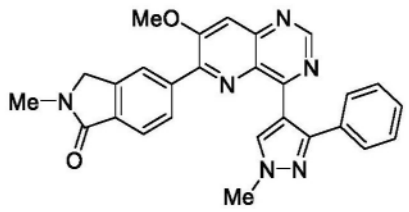
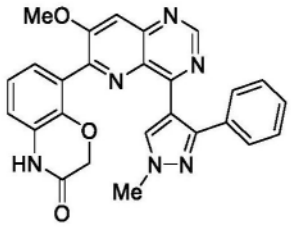
[1659] 向6-氯-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶(制备242,200mg,0.568mmol)于二噁烷(4.00mL)和H_2O(1.0mL)中的溶液中添加5-(4,4,5,5-四甲

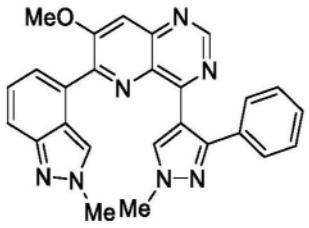
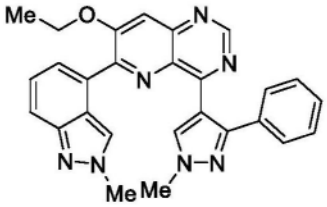
基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮(176mg,0.681mmol)、K_2CO_3(234mg,1.70mmol)和Pd(dppf)Cl_2.DCM(46.3mg,0.057mmol),并且将反应物在80℃下搅拌3h。在真空下浓缩混合物,用水(20mL)稀释残余物并用EtOAc(2x20 mL)萃取。用盐水(20mL)洗涤合并的有机层,经无水Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。通过以下制备型HPLC柱纯化粗产物:Oxbridge Shield RP18 OBD柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3+0.1% $NH_3.H_2O$),流动相B:MeCN;流量:60mL/min;梯度:5% B至42% B于10min内,得到黄色固体状标题化合物(12.5mg,4.9%)。LCMS:m/z=449.2$[M+H]^+$,1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.89(s,1H),9.40(d,1H),8.33(d,2H),8.03(d,1H),7.81(d,1H),7.73-7.51(m,1H),7.35(s,1H),7.35(s,1H),5.16(s,2H),3.86(s,3H),3.44(d,J=3.6Hz,1H),3.29(s,2H),2.34(s,2H),2.22(s,3H),2.14(s,3H)。

[1660] 实施例153至156

[1661] 下表中的化合物是遵循与实施例152中所述相似的程序,从适当吡啶并[3,2-d]嘧啶和硼酸酯制备。

[1662]

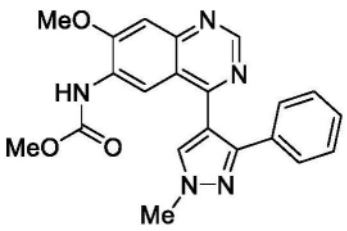
实施例编号	名称、结构、起始材料(SM)、数据
153	5-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-甲基异吲哚啉-1-酮  SM：6-氯-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶(制备242)和 2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮 柱：X Bridge Shield RP18 OBD 柱，30*150 mm, 5 μm；流动相 A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.1% $NH_3.H_2O$)，流动相 B：MeCN；流量：60 mL/min；梯度：10% B 至 59% B 于 10 min 内 77.1 mg，74.1%，灰白色固体状。LCMS：m/z =463 $[M+H]^+$，1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.16 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.74 - 7.60 (m, 2H), 7.45 - 7.38 (m, 3H), 7.35 - 7.14 (m, 3H), 4.51 (s, 2H), 4.02 (d, 6H), 3.13 (s, 3H)
154[A]	8-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮  SM：8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(制备 52)和 6-氯-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶(制备 242) 柱：XBridge Shield RP18 OBD 柱，30*150 mm, 5 μm；流动相 A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.1% $NH_3.H_2O$)，流动相 B：MeCN；流量：60 mL/min；梯度：5% B 至 52% B； 59.8 mg，白色固体状。 LCMS：m/z = 465 $[M+H]^+$ 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.81 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.37-7.34 (m, 2H), 7.30-7.27 (m, 3H), 7.01-6.95 (m, 2H), 6.45 (dd, 2.5 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.97 (s, 3H)。
155[A]	7-甲氧基-6-(2-甲基-2H-吲唑-4-基)-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-

	d]嘧啶  SM：6-氯-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶(制备242)和 2-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2H-吲唑 柱：YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30*150 mm, 5 μm；流动相 A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.1% $NH_3.H_2O$)，流动相 B：MeCN；流量：60 mL/min；梯度：30% B 至 52% B 于 8 min 内 73.7 mg，65%，灰白色固体状。 LCMS：m/z = 448 $[M+H]^+$，1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.03 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.84 (d, 2H), 7.45 - 7.40 (m, 2H), 7.34 - 7.28 (m, 3H), 7.19 - 7.08 (m, 2H), 4.20 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.91 (s, 3H)。
156	7-乙氧基-6-(2-甲基-2H-吲唑-4-基)-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶  SM：6-氯-7-乙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶(制备231)和 2-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2H-吲唑 柱：XBridge Shield RP18 OBD 柱，30*150 mm, 5 μm；流动相 A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.1% $NH_3.H_2O$)，流动相 B：MeCN；流量：60 mL/min；梯度：1% B 至 59% B 于 10 min 内 71.6 mg，81.2%，灰白色固体状。 LCMS：m/z = 462 $[M+H]^+$，1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.01 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.84 (d, 2H), 7.49 - 7.39 (m, 2H), 7.36 - 7.26 (m, 3H), 7.23 (dd, 1H), 7.12 (dd, 1H), 4.31 (q, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 1.25 (t, 3H)。

[1663]

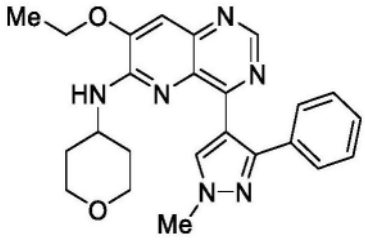
[1664] A-使用Cs_2CO_3代替K_2CO_3

[1665] 实施例157：(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)氨基甲酸甲酯

[1666] 

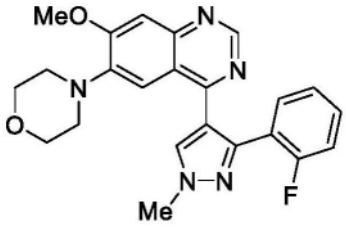
[1667] 在0℃下,将氯甲酸甲酯(25mg,0.264mmol)滴加至DCM(3mL)中的7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-胺(制备190,80mg,0.241mmol)和TEA(48.6mg,0.481mmol)中,并且将混合物在室温下搅拌3h。在真空下浓缩混合物并且通过以下制备型HPLC纯化粗产物:柱:XBridge制备型OBD C18柱,30×150mm,5um;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3+0.1% $NH_3.H_2O$),流动相B:MeCN;流量:60mL/min;梯度:26% B至41% B于7min内,得到灰白色固体状标题化合物(20.5mg)。LCMS:m/z=390[M+H]$^+$;H NMR(300MHz,DMSO-d_6):ppmδ9.03(s,1H),8.88(s,1H),8.35(s,1H),8.17(s,1H),7.41(s,1H),7.33-7.23(m,2H),7.20(dp,3H),4.02(d,6H),3.65(s,3H)。

[1668] 实施例158:7-乙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-胺

[1669] 

[1670] 将Cs_2CO_3(44.3mg,0.136mmol)添加至二噁烷(4mL)中的四氢-2H-吡喃-4-胺(27.6mg,0.273mmol)、Ruphos Pd(5.70mg,0.007mmol)和6-氯-7-乙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶(制备231,25mg,0.068mmol)中,并且将反应混合物在100℃下在N_2下搅拌3h。用EtOAc(100mL)稀释混合物,用盐水(50mL x 2)洗涤,经Na_2SO_4干燥有机层并在真空下浓缩。通过制备型TLC使用DCM:MeOH=15:1来纯化残余物。通过制备型HPLC(柱:XBridge Shield RP18 OBD柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$),流动相B:MeCN;流量:60mL/min;梯度:32% B至42% B于8min内)进一步纯化产物,得到灰白色固体状标题化合物(13.1mg)。LCMS:m/z=431[M+H]$^+$1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.66(s,1H),8.48(s,1H),7.44-7.30(m,2H),7.28-7.19(m,4H),6.81(d,1H),4.28(q,2H),3.98(s,3H),3.90(s,2H),3.39(d,1H),1.72(d,2H),1.66-1.56(m,1H),1.59-1.49(m,1H),1.44(t,3H)。

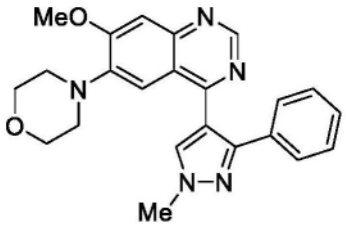
[1671] 实施例159:4-(4-(3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)吗啉

[1672] 

[1673] 在N_2下,向三氟甲磺酸4-(3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基酯(制备118,240mg,0.5mmol)于二噁烷(10mL)中的溶液中添加吗啉(108mg,1.24mmol)、Cs_2CO_3(645mg,1.98mmol)和BINAP Pd G3(46.2mg,0.05mmol),并且将反应物在100℃下搅拌3h。用水(20mL)稀释冷却的反应混合物,用EtOAc(2x20 mL)萃取并且合并有机层。用盐水(20mL)洗涤有机溶液,经无水Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。通过以下制备型HPLC柱纯化粗产物:YMC-Altus Traits C18,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3+

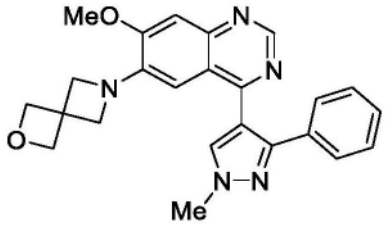
0.1% $NH_3.H_2O$),流动相B:MeCN;流量:60mL/min;梯度:19% B至49% B于7min内,得到灰白色固体状标题化合物(42.1mg,20.2%)。LCMS:m/z=420、421[M+H]$^+$1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.94(s,1H),8.39(s,1H),7.65(td,1H),7.32(d,2H),7.24(td,1H),7.08-6.82(m,2H),4.06(s,3H),3.97(s,3H),3.71-3.62(m,4H),2.71(t,4H)。

[1674] 实施例160:4-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)吗啉

[1675] 

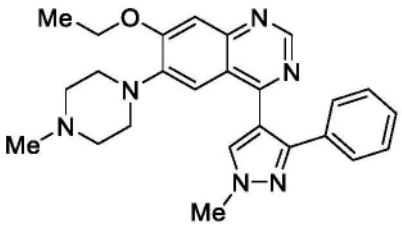
[1676] 将三氟甲磺酸7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基酯(制备116,50mg,0.108mmol)、Cs_2CO_3(70.2mg,0.215mmol)和Xantphos Pd G3(10.21mg,0.011mmol)于二噁烷(1.08mL)中的混合物用N_2吹扫并在100℃下搅拌过夜。经由硅胶过滤冷却的反应混合物,用DCM:MeOH(95:5)洗脱并且在真空中浓缩滤液。通过ISCO Combiflash纯化粗产物,得到米色固体状标题化合物(23mg,53%产率)。LCMS m/z=402[M+H]$^+$1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.12-8.97(m,1H),8.28(t,1H),7.39-7.17(m,6H),6.90(t,1H),4.05(t,3H),3.99(t,3H),3.70-3.59(m,4H),2.64(d,4H)。

[1677] 实施例161:6-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷

[1678] 

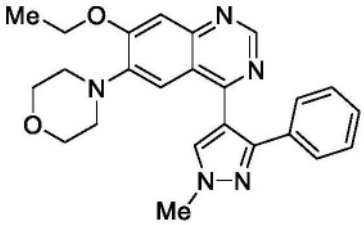
[1679] 将三氟甲磺酸7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基酯(制备116,40mg,0.086mmol)、Cs_2CO_3(56.1mg,0.172mmol)和Xantphos Pd G3(8.17mg,0.0086mmol)于二噁烷(0.86mL)中的混合物用N_2吹扫并在100℃下搅拌。经由硅胶过滤冷却的反应物,用含有5%MeOH的DCM洗脱并且在真空中浓缩滤液。通过反相ISCO纯化残余物,用H_2O中的含有0.1% TFA的5%-70% MeCN洗脱,用饱和Na_2CO_3中和含有产物的级分并用DCM(含有5% MeOH)萃取。经无水Na_2SO_4干燥合并的有机萃取物,过滤并且在减压下去除溶剂,得到黄色固体状标题化合物(19.3mg,54%)。1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.93(s,1H),8.22(s,1H),7.25(dd,6H),6.29(d,J=3.2Hz,1H),4.64(s,4H),4.04(s,3H),3.95(s,3H),3.81(s,4H)。

[1680] 实施例162:7-乙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-6-(4-甲基哌嗪-1-基)喹唑啉

[1681] 

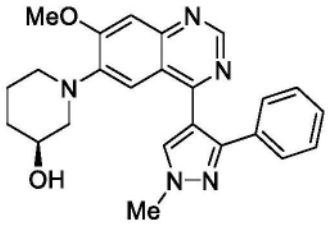
[1682] 向6-溴-7-乙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉(制备90,50mg,0.122mmol)和1-甲基哌嗪(10.6mg,0.122mmol)于二噁烷(3mL)中的混合物中添加Ruphos Pd(10.2mg,0.012mmol)和Cs_2CO_3(79.5mg,0.244mmol),并且将反应混合物在100℃下在N_2下搅拌4h。用水(20mL)稀释混合物,用EtOAc(2x20 mL)萃取并且合并有机层。用盐水(20mL)洗涤溶液,经无水Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。通过TLC纯化产物,用DCM:MeOH(10:1)洗脱。通过以下制备型HPLC柱进一步纯化产物:XBridge Shield RP18 OBD柱,30*150mm,5um;流动相A:水(10mmol/l NH_4HCO_3+0.1% $NH_3.H_2O$),流动相B:MeCN;流量:60mL/min;梯度:28% B至45% B于8min内,得到标题化合物(15.5mg,30.6%)。LCMS:m/z=429[M+H]$^+$,1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.03(s,1H),8.26(s,1H),7.31-7.17(m,6H),6.86(s,1H),4.22(q,2H),4.03(s,3H),3.61(d,4H),2.64(d,4H),1.41(t,3H).(d,4H),1.41(t,3H)。

[1683] 实施例163:4-(7-乙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)吗啉

[1684] 

[1685] 标题化合物(15.5mg,30.6%产率)是遵循实施例162中所述的程序,从6-溴-7-乙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉(制备90)和吗啉获得。LCMS m/z=416[M+H]$^+$。1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.03(s,1H),8.26(s,1H),7.31-7.17(m,6H),6.86(s,1H),4.22(q,2H),4.03(s,3H),3.61(d,4H),2.64(d,4H),1.41(t,3H)。

[1686] 实施例164:(S)-1-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)哌啶-3-醇

[1687] 

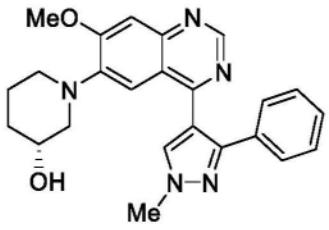
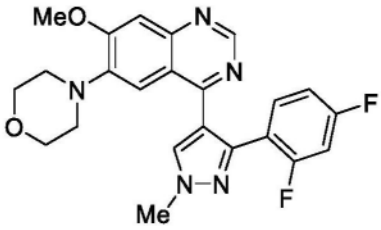
[1688] 向6-溴-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉(制备91,100mg,0.253mmol)于二噁烷(8mL)中的溶液中添加(3S)-哌啶-3-醇(76.6mg,0.758mmol)、Cs_2CO_3(492mg,1.51mmol)和PEPPSIPd-Ipent-O-甲吡啶(21.2mg,25.2μmol),并且将反应物在120℃下搅拌16h。用水(20mL)稀释冷却的混合物,用EtOAc(2x20 mL)萃取并且合并有机层。用盐水(20mL)洗涤有机溶液,经无水Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。通过制备型HPLC(柱:XBridge Shield RP18 OBD柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3+0.1% $NH_3.H_2O$),流动相B:MeCN;流量:60mL/min;梯度:12% B至46% B于7min内)纯化残余物;得

到黄色固体状标题化合物(19.3mg,18.5%)。LCMS:m/z=416[M+H]$^+$。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.03(s,1H),8.25(s,1H),7.33-7.12(m,6H),6.88(s,1H),4.71(d,1H),4.03(s,3H),3.97(s,3H),3.50(dq,1H),3.17(d,1H),2.73(d,1H),2.11(dd,1H),1.98(t,1H),1.84(d,1H),1.61(d,1H),1.41(q,1H),1.19-1.05(m,1H)。

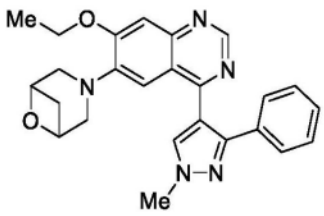
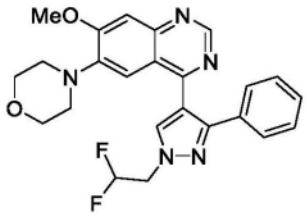
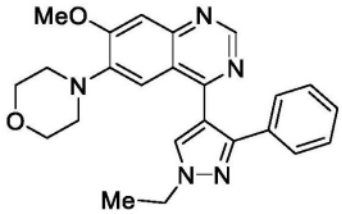
[1689] 实施例165至170

[1690] 下表中的化合物是遵循与实施例164中所述相似的程序,从适当溴喹唑啉和胺制备。

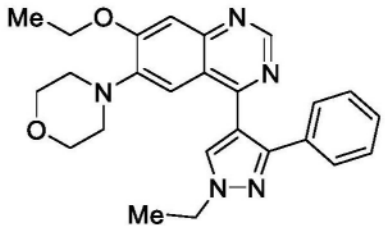
[1691]

实施例编号	名称/结构/起始材料/数据
165	(R)-1-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)哌啶-3-醇  SM：6-溴-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉(制备 91)和(3R)-哌啶-3-醇 黄色固体，16.9 mg，16%产率 制备型 HPLC (柱：YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30*150 mm, 5 μm；流动相 A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.1% $NH_3.H_2O$)，流动相 B：MeCN；流量：60 mL/min；梯度：23% B 至 53% B 于 7 min 内。LCMS m/z = 416 $[M+H]^+$ 1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.90 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.21 - 7.02 (m, 6H), 6.75 (s, 1H), 4.57 (d, 1H), 3.87 (d, 6H), 3.37 (dq, 1H), 3.05 (d, 1H), 2.61 (d, 1H), 2.07 - 1.92 (m, 1H), 1.91 - 1.78 (m, 1H), 1.71 (d, 1H), 1.49 (d, 1H), 1.28 (d, 1H), 1.10 - 0.88 (m, 1H)。
166^A	4-(4-(3-(2,4-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)吗啉  SM：吗啉和 6-溴-4-(3-(2,4-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉(制备 96) 33.8 mg，浅黄色固体状 制备型 HPLC 柱：YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30*150 mm, 5 μm；流动相 A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.1% $NH_3.H_2O$)，流动相 B：MeCN；流量：60 mL/min；梯度：25% B 至 55% B 于 7 min 内，LCMS m/z = 438 $[M+H]^+$。1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.91 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.73 - 7.59 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.13 (td, 1H), 7.13 - 6.98 (m, 3H), 4.03 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.67 (t, 4H),

[1692]

	2.77 (t, 4H)。
167[A]	3-(7-乙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-6-氧杂-3-氮杂二环[3.1.1]庚烷  SM：6-溴-7-乙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉(制备 90)和 6-氧杂-3-氮杂二环[3.1.1]庚烷 黄色固体，26.2 mg，31%产率 柱：XBridge Shield RP18 OBD 柱，30*150 mm, 5 μm；流动相 A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.1% $NH_3.H_2O$)，流动相 B：MeCN；流量：60 mL/min；梯度：32% B 至 42% B 于 8 min.内。LCMS：m/z = 428 $[M+H]^+$，1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.97 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 3H), 7.21 (dt, 3H), 6.91 (s, 1H), 4.50 (d, 2H), 4.25 (q, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.45 (d, 2H), 3.13 (d, 2H), 2.99 (q, 1H), 2.05 (d, 1H), 1.42 (t, 3H)。
168[A,B]	4-(4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)吗啉  SM：6-溴-4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉(制备 157)和吗啉 灰白色固体，78.5 mg，55%， 制备型 HPLC：柱：XBridge Shield RP18 OBD 柱，30*150 mm, 5 μm；流动相 A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.1% $NH_3.H_2O$)，流动相 B：MeCN；流量：60 mL/min；梯度：23% B 至 56% B 于 7 min 内；LCMS m/z = 452 $[M+H]^+$。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.06 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.34-7.23 (m, 6H), 6.90 (s, 1H), 6.56 (tt, 1H), 4.84 (dt, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.64 (m, 4H), 2.74 (m ,4H)。
169	4-(4-(1-乙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)吗啉  SM：6-溴-4-(1-乙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉(制备 94)和吗啉 制备型 HPLC (柱：XBridge Shield RP18 OBD 柱，30*150 mm, 5 μm；流动相

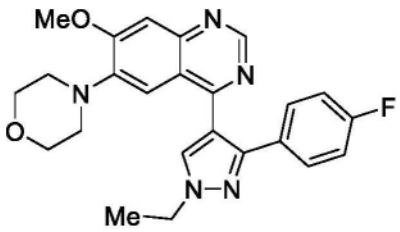
[1693]

	A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.1% $NH_3.H_2O$)，流动相 B：MeCN；流量：60 mL/min；梯度：6% B 至 57% B 于 10 min 内 黄色固体(20.2 mg, 10%)。LCMS m/z = 416 $[M+H]^+$ 1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.04 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.34 - 7.23 (m, 4H), 7.23 - 7.17 (m, 3H), 6.88 (s, 1H), 4.32 (q, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.61 (d, 4H), 2.61 (t, 4H), 1.52 (t, 3H)
170	4-(7-乙氧基-4-(1-乙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)吗啉  SM：6-溴-7-乙氧基-4-(1-乙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉(制备 93)和吗啉 制备型 HPLC (柱：Xselect CSH C18 OBD 柱，30*150 mm 5 μm, n；流动相 A：水(0.1% FA)，流动相 B：MeCN；流量：6.22 mL/min；梯度：35% B 至 50% B 于 8 min 内，50% B； 灰白色固体状(14.1 mg, 7%)。LCMS m/z = 430 $[M+H]^+$ 1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.02 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.32 - 7.17 (m, 7H), 6.86 (s, 1H), 4.32 (q, 2H), 4.22 (q, 2H), 3.61 (t, 4H), 2.63 (t, 4H), 1.52 (t, 3H), 1.40 (t, 3H)。

[1694] A-使用MeCN代替二噁烷

[1695] B-使用K_2CO_3代替Cs_2CO_3

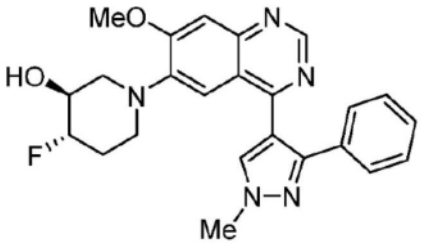
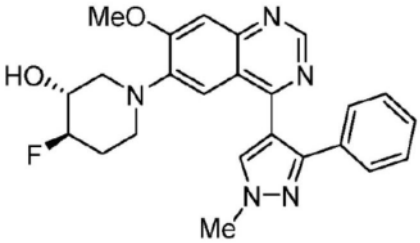
[1696] 实施例171:4-(4-(1-乙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)吗啉

[1697] 

[1698] 将6-溴-4-(1-乙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉(制备158,50.0mg,0.117mmol)、Cs_2CO_3(76.7mg,0.234mmol)、Brettphos Pd G3(10.6mg,0.012mmol)、吗啉(10.1mg,0.117mmol)和二噁烷(5mL)的混合物在80℃下在N_2下搅拌1h。然后通过添加H_2O来淬灭冷却的反应物,用EtOAc(3x10 mL)萃取溶液并且在真空下浓缩合并的有机萃取物。通过以下制备型HPLC柱纯化残余物:YMC-Actus Triart C18 ExRS,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3+0.1% $NH_3.H_2O$),流动相B:MeCN;流量:60mL/min;梯度:31%B至51% B于8min内,得到浅黄色固体状标题化合物(20.7mg,41.5%)。LCMS m/z＝434$[M+H]^+$,1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.03(s,1H),8.34(s,1H),7.31(dt,3H),7.13-7.00(m,2H),6.91(s,1H),4.31(q,2H),3.98(s,3H),3.65(d,1H),3.65(s,3H),1.51(t,2H)。

[1699] 实施例172和173:(3S,4S)-4-氟-1-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)哌啶-3-醇和(3R,4R)-4-氟-1-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-

4-基)喹唑啉-6-基)哌啶-3-醇

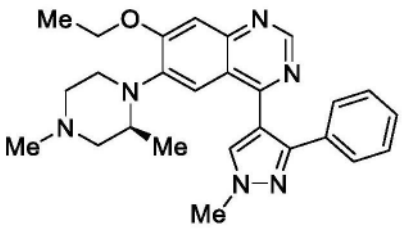
[1700]  和 

[1701] 将反式-外消旋-4-氟哌啶-3-醇(60mg,0.5mmol)、6-溴-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉(制备91,200mg,0.5mmol)、BrettPhos Pd G3(39.3mg,0.05mmol)和Cs_2CO_3(329mg,1mmol)于二噁烷(5mL)中的混合物在100℃在N_2下搅拌10h。添加水,用EtOAc萃取混合物并且在真空中浓缩合并的有机相。通过制备型HPLC(柱:Xselect CSH C18 OBD柱,30*150mm 5μm,n;流动相A:水(0.1% FA),流动相B:MeCN;流量:60mL/min;梯度:22% B至32% B于8min内)纯化残余物,得到黄色固体状反式-外消旋-4-氟-1-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)哌啶-3-醇(30mg)。LCMS:m/z=434 $[M+H]^+$。通过手性制备型HPLC(柱:柱:Lux 5um Amylose-1,5*25cm,10μm;流动相A:己烷(0.5%2M NH_3-MeOH),流动相B:IPA;流量:20mL/min;梯度:40%等度)进一步纯化此化合物(30mg),得到

[1702] 峰1,实施例172,(3S,4S)-4-氟-1-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)哌啶-3-醇或(3R,4R)-4-氟-1-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)哌啶-3-醇,白色固体状(2.1mg)。LCMS:m/z=434$[M+H]^+$,1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.03(s,1H),8.25(s,1H),7.29-7.22(m,6H),6.89(s,1H),5.31(d,1H),4.33-4.17(m,1H),4.00(m,6H),3.56(s,1H),3.19(m,1H),2.79(d,1H),2.32(t,1H),2.12(t,1H),1.99(s,1H),1.64-1.51(m,1H)

[1703] 进一步洗脱得到峰2,4.8mg,白色固体状,实施例173,(3R,4R)-4-氟-1-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)哌啶-3-醇或(3S,4S)-4-氟-1-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)哌啶-3-醇。LCMS:m/z=434$[M+H]^+$ 1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.03(s,1H),8.25(s,1H),7.29-7.19(m,6H),6.88(s,1H),5.31(d,1H),4.20-4.40(m,1H)4.00(m,6H),3.52(s,1H),3.22(s,1H),2.78(s,1H),2.33(m,1H),2.12(m,1H),1.99(s,1H),1.58(s,1H)。

[1704] 实施例174:(S)-6-(2,4-二甲基哌嗪-1-基)-7-乙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉

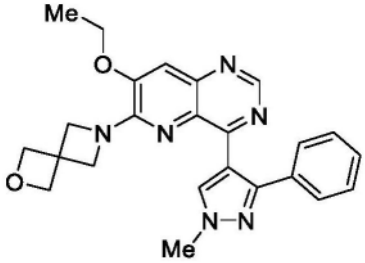
[1705] 

[1706] 部分1:在室温下,将TFA(2mL)添加至DCM(6mL)中的(S)-4-(7-乙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(制备188,60mg,0.113mmol)中,并且将反应物搅拌2h。在真空下浓缩混合物并且通过制备型HPLC按照以下

条件纯化残余物:柱:XBridge Shield RP18 OBD柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmoL/L NH_4HCO_3+0.1% $NH_3.H_2O$),流动相B:MeCN;流量:60mL/min;梯度:20% B至40% B于8min内;得到黄色固体状(S)-7-乙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-6-(2-甲基哌嗪-1-基)喹唑啉(8mg,16.5%)。

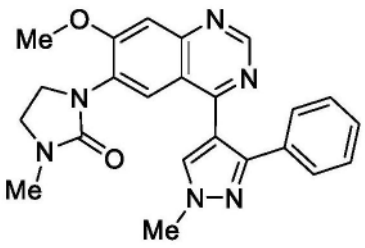
[1707] 部分2:在0℃下,将$NaBH(OAc)_3$(178mg,0.840mmol)添加至DCM(10mL)中的(S)-7-乙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-6-(2-甲基哌嗪-1-基)喹唑啉(180mg,0.420mmol)和HCHO(94.0mg,2.09mmol)中,并且将反应物在室温下搅拌2h。在真空下浓缩混合物并且通过以下制备型HPLC柱纯化残余物:XBridge Shield RP18 OBD柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3+0.1% $NH_3.H_2O$),流动相B:MeCN;流量:60mL/min;梯度:30% B至44% B于8min内,得到黄色固体状标题化合物(62.5mg)。LCMS m/z=443$[M+H]^{+1}$H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.03(s,1H),8.20(s,1H),7.29-7.22(m,3H),7.22-7.16(m,3H),6.82(s,1H),4.30-4.11(m,2H),4.03(s,3H),3.77(s,1H),2.84(t,1H),2.51(s,1H),2.36(s,1H),2.24(d,1H),2.13-2.09(m,4H),1.99(d,1H),1.40(t,3H),0.63(d,3H)。

[1708] 实施例175:6-(7-乙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷

[1709] 

[1710] 在室温下,将PEPPSIPd-Ipent-O-甲吡啶(18.3mg,0.218mmol)和Cs_2CO_3(106mg,0.327mmol)添加至二噁烷(5mL)中的6-氯-7-乙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶(制备231,80mg,0.218mmol)和2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷(25.8mg,0.261mmol)中。在N_2下将反应混合物加热至100℃并保持16h,然后用EtOAc(100mL)稀释,用水(3x100 mL)和盐水(100mL)洗涤。经Na_2SO_4干燥有机层,过滤并蒸发至干燥。通过制备型TLC(20:1DCM/MeOH)纯化粗产物,然后通过制备型HPLC(YMC-Actus Triart C18 ExRS,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3+0.1% $NH_3.H_2O$),流动相B:MeCN;流量:60mL/min;梯度:14% B至44% B于7min内)纯化,得到白色固体状标题化合物(12.6mg,13%)。LCMS m/z=429$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.67(s,1H),8.61(s,1H),7.43-7.32(m,2H),7.32-7.21(m,4H),4.70(s,4H),4.34-4.12(m,6H),4.02(s,3H),1.43(t,3H)。

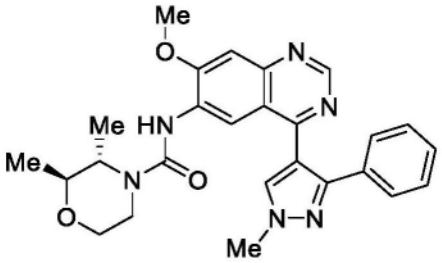
[1711] 实施例176:1-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-3-甲基咪唑烷-2-酮

[1712] 

[1713] 将三氟甲磺酸7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基酯(制备

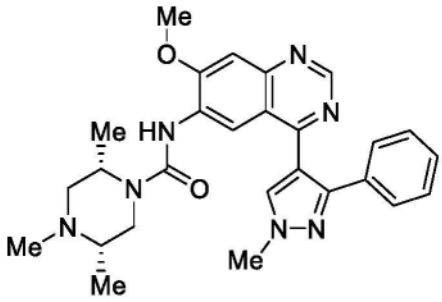
116,50mg,0.108mmol)、Cs_2CO_3(70.2mg,0.215mmol)、1-甲基咪唑烷-2-酮(21.56mg,0.215mmol)和XantPhos Pd G3(10.2mg,0.0108mmol)于二噁烷(1.1mL)中的混合物在100℃下在N_2下搅拌过夜。将混合物冷却,经由硅胶塞(5% DCM/MeOH)过滤并通过Combiflash Isco纯化,得到米色固体状标题化合物(4.9mg,11%)。LCMS m/z=415[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.10(d,1H),8.24(s,1H),7.71(d,1H),7.46(s,1H),7.36-7.18(m,5H),4.04(s,3H),4.00(s,3H),3.49(t,2H),3.40(t,2H),2.74(d,3H)。

[1714] 实施例177:(2S,3S)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-2,3-二甲基吗啉-4-甲酰胺

[1715] 

[1716] 向7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-胺(制备190,50.0mg,0.151mmol)和吡啶(23.9mg,0.302mmol)于DCM(1mL)中的溶液中添加氯甲酸4-硝基苯基酯(45.6mg,0.226mmol)。将反应混合物在25℃下搅拌1h并且然后添加至DCM(1mL)中的(2S,3S)-2,3-二甲基吗啉HCl盐(91.5mg,0.604mmol)和TEA(30.5mg,0.302mmol)中。将反应混合物在45℃下搅拌12h,然后在减压下浓缩。通过以下制备型HPLC柱纯化残余物:Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3um;流动相:[水(0.05% NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3)-MeCN];B%:15%-45%,8min,得到黄色固体状标题化合物(15.0mg,19%)。LCMS m/z=473[M+H]$^+$。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 9.03(s,1H),8.36(s,1H),8.18(s,1H),7.91(s,1H),7.43(s,1H),7.32-7.26(m,2H),7.23-7.17(m,3H),4.06(s,3H),4.04(s,3H),3.91-3.82(m,1H),3.79-3.69(m,2H),3.64(d,1H),3.55(dd,1H),3.19(dt,1H),1.23(t,6H)。

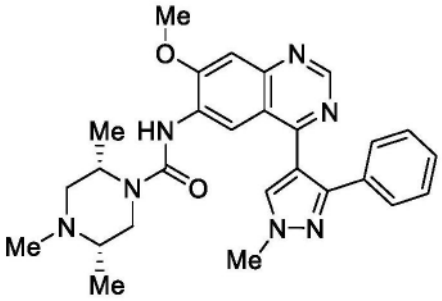
[1717] 实施例178:(2S,5S)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-2,4,5-三甲基哌嗪-1-甲酰胺

[1718] 

[1719] 向(2S,5S)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酰胺(制备195,30.0mg,0.064mmol)于MeOH(2mL)中的溶液中添加HCHO(5.16mg,0.064mmol),并且将溶液在25℃下搅拌1h。添加$NaBH_3CN$(6.00mg,0.095mmol)并且将混合物在25℃下搅拌1h,然后用丙酮(1mL)淬灭。在减压下蒸发溶剂。通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um;流动相:[水(0.2% FA)-MeCN];B%:18%-50%,8min)纯化残余物,得到黄色固体状标题化合物(3.90mg,11%)。LCMS m/z=486[M+H]$^+$。^{1}H-

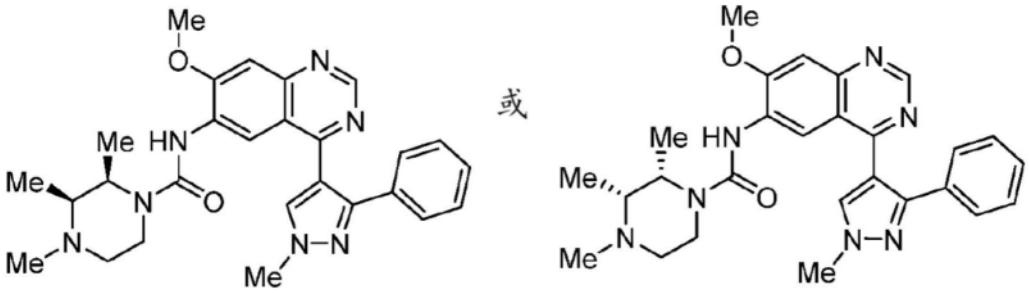
NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 9.10(s,1H),8.71(s,1H),7.90(s,1H),7.50-7.42(m,3H),7.41(s,1H),7.23(s,3H),4.24(d,1H),4.13(s,3H),4.11(s,3H),3.80(d,1H),2.98-3.05(m,1H),2.85-2.91(m,1H),2.52(d,2H),2.40(s,3H),1.45(d,3H),1.26(d,3H)。

[1720] 实施例179:(2R,3S)-4-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-2,3-二甲基吗啉

[1721] 

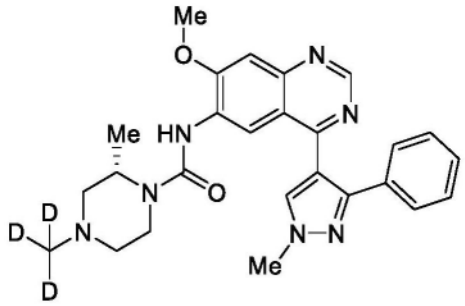
[1722] 黄色固体状标题化合物(27.3mg,57%产率)是遵循与实施例177中所述相似的程序,从7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-胺(制备190)、氯甲酸4-硝基苯基酯和(2R,3S)-2,3-二甲基吗啉(商购)获得。LCMS m/z=473[M+H]$^+$。^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 8.99(s,1H),8.62(s,1H),7.79(s,1H),7.34-7.32(m,2H),7.27(s,1H),7.17(s,1H),7.12-7.10(m,3H),4.01(s,3H),4.00(s,3H),3.92-3.85(m,2H),3.65(qd,1H),3.57-3.51(m,2H),3.23-3.16(m,1H),1.12(dd,6H)。

[1723] 实施例180:(2R,3S)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-2,3,4-三甲基哌嗪-1-甲酰胺或(2S,3R)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-2,3,4-三甲基哌嗪-1-甲酰胺

[1724] 

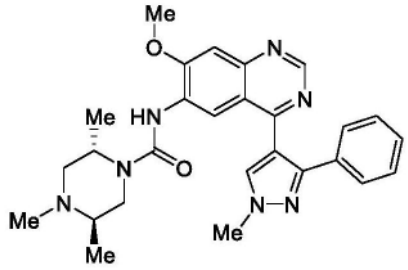
[1725] 白色固体状标题化合物(7.1mg,35%产率)是遵循与实施例178中所述相似的程序,从(2R,3S)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-2,3-二甲基哌嗪-1-甲酰胺或(2S,3R)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-2,3-二甲基哌嗪-1-甲酰胺(制备196)获得。LCMS m/z=486[M+H]$^+$。^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 8.98(s,1H),8.61(s,1H),7.78(s,1H),7.35-7.31(m,2H),7.19(s,1H),7.17(s,1H),7.13-7.10(m,3H),4.00(d,6H),3.71-3.61(m,1H),3.31(s,1H),2.83(s,1H),2.33-2.16(m,6H),1.18(d,3H),1.07(d,3H)。

[1726] 实施例181:(S)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-2-甲基-4-(甲基-d3)哌嗪-1-甲酰胺

[1727] 

[1728] 在0℃下,向(S)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺三氟乙酸盐(制备197,40mg,0.070mmol)和K_2CO_3(9.67mg,0.070mmol)于DMF(1mL)中的溶液中添加三氘代(碘)甲烷(20.3mg,0.140mmol)。将混合物在0℃下搅拌1h,然后通过添加饱和NH_3水溶液(2mL,25%)淬灭并且在真空中浓缩反应混合物。通过制备型HPLC(Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um;流动相:[水(0.2% FA)-MeCN];B%:1%-30%,8min)纯化残余物,得到黄色固体状标题化合物(24.7mg,63%产率,93%纯度)。LCMS m/z=476$[M+H]^+$。^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 9.08(s,1H),8.74(s,1H),7.90(s,1H),7.44(dd,2H),7.37(s,1H),7.32(s,1H),7.22(dd,3H),4.24(d,2H),4.11(d,6H),3.82(d,1H),3.36-3.29(m,1H),2.88(d,1H),2.75(d,1H),2.25(dd,1H),2.09-2.02(m,1H),1.39(d,3H)。

[1729] 实施例182:(2S,5R)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-2,4,5-三甲基哌嗪-1-甲酰胺

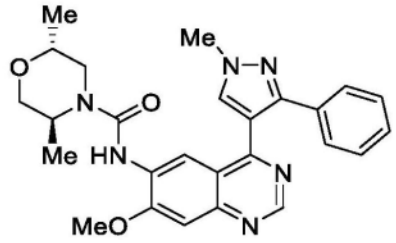
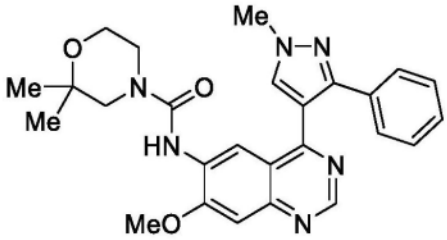
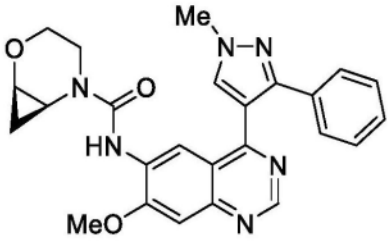
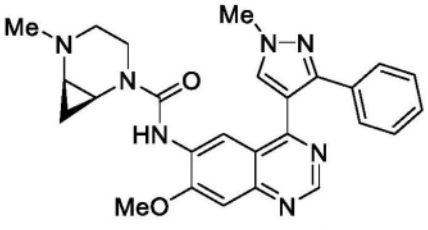
[1730] 

[1731] 淡黄色固体状标题化合物(11.9mg,9%产率,92%纯度)是遵循与实施例178中所述相似的程序,从(2S,5R)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酰胺(制备198)获得。LCMS m/z=486$[M+H]^+$。H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 9.08(s,1H),8.72(s,1H),7.90(s,1H),7.44(dd,2H)7.36(s,1H),7.32(s,1H),7.22-7.20(m,3H),4.22(s,1H),4.11(d,6H),3.64(d,1H),3.47(dd,1H),2.96(s,1H),2.83(dd,1H),2.38-2.35(m,4H),1.38(d,3H),1.05(d,3H)。

[1732] 实施例183至186

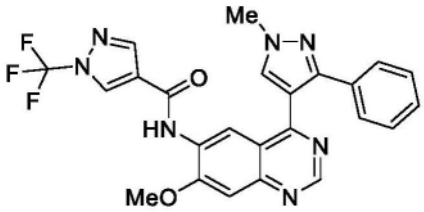
[1733] 标题化合物是使用如下文所概述的文库方案,从7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-胺(制备190)和适当胺(RNH_2)制备。在干冰下,向7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-胺(制备190,69.5mg,0.21mmol)和CDI(178mg,0.42mmol)于DCM(4mL)中的混合物中添加TEA(0.183mL,1.26mmol),并将混合物振荡1h并且然后在60℃下振荡16h。在干冰下向此中添加适当胺(0.32mmol)并继续振荡1h,然后在30℃下振荡16h。过滤反应混合物并通过Speedvac蒸发至干燥。通过制备型HPLC(柱:Xtimate C18 150*25mm*5μm;流动相:A:NH_4OH/H_2O=0.05%v/v;B:MeCN)纯化残余物,得到标题化合物。

[1734]

实施例编号	名称/结构/胺/数据
183	(2R,5S)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-2,5-二甲基吗啉-4-甲酰胺  胺：(2R,5S)-2,5-二甲基吗啉 LCMS：m/z = 473 $[M+H]^+$
184	N-[7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基]-2,2-二甲基吗啉-4-甲酰胺  胺：2,2-二甲基吗啉 LCMS：m/z = 473 $[M+H]^+$
185	N-[7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基]-2-氧杂-5-氮杂二环[4.1.0]庚烷-5-甲酰胺  胺：(1R,6S)-2-氧杂-5-氮杂二环[4.1.0]庚烷 LCMS：m/z = 457 $[M+H]^+$
186	N-[7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基]-5-甲基-2,5-二氮杂二环[4.1.0]庚烷-2-甲酰胺  胺：(1R,6S)-2-甲基-2,5-二氮杂二环[4.1.0]庚烷 LCMS：m/z = 470 $[M+H]^+$

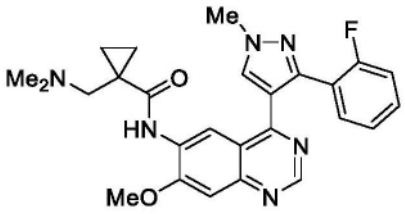
[1735]

[1736] 实施例187:N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-1-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1737] 

[1738] 将7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-胺(制备190,200mg,0.604mmol)、1-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酸(108mg,603μmol)、T3P®(1.53g,2.41mmol)和吡啶(0.5mL)于THF中的混合物在50℃下搅拌2h。用EtOAc(3x 60mL)萃取反应物并用水洗涤。干燥(Na_2SO_4)合并的有机物并在真空中蒸发至干燥。通过制备型HPLC(XBridge制备型OBD C18柱,30x 150mm,5μm;32%-53% MeCN/H_2O(10mM NH_4HCO_3+0.1% NH_4OH))纯化残余物,得到白色固体状标题化合物(138mg,46%)。LCMS:m/z=494$[M+H]^+$;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ:9.67(s,1H),9.20(s,1H),9.07(s,1H),8.49(s,1H),8.45-8.38(m,1H),8.18(s,1H),7.49(s,1H),7.33-7.23(m,2H),7.18(ddt,3H),4.03(d,6H)。

[1739] 实施例188:1-((二甲基氨基)甲基)-N-(4-(3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)环丙烷-1-甲酰胺

[1740] 

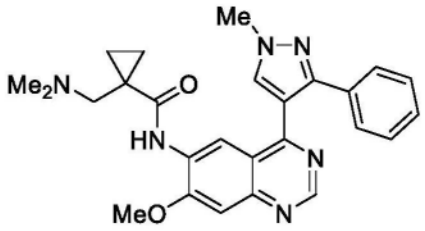
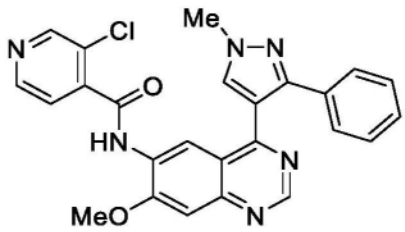
[1741] 白色固体状标题化合物(28.5mg,21%)是使用与针对实施例187所述类似的方法,从4-(3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-胺(制备253)和1-((二甲基氨基)甲基)环丙烷-1-甲酸制备,其中例外为通过制备型HPLC(XBridge Shield RP18 OBD,30x 150mm,5μm;26%-65% MeCN/H_2O(10mM NH_4HCO_3+0.1% NH_4OH))纯化化合物。LCMS:m/z=380$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:12.63(s,1H),8.99(s,1H),8.86(s,1H),8.29(s,1H),7.56(td,1H),7.39(s,1H),7.30(tdd,1H),7.18(td,1H),6.95(ddd,1H),4.09(s,3H),4.04(s,3H),2.36(s,6H),1.15(q,2H),0.66(q,2H)。

[1742] 实施例189-213

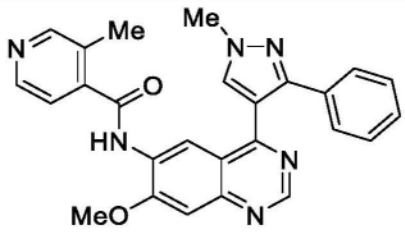
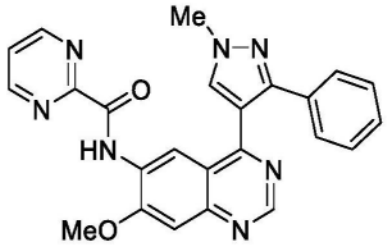
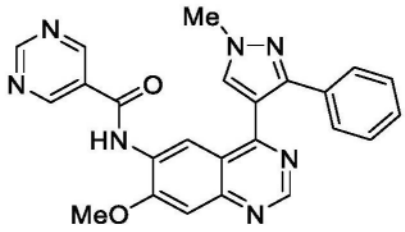
[1743] 标题化合物是使用与针对实施例187所述类似的方法,从适当胺和适当羧酸(RCO_2H)制备。

[1744] 胺-1:7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-胺(制备190);胺-2:4-(3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-胺(制备254);胺-3:4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-胺(制备251)

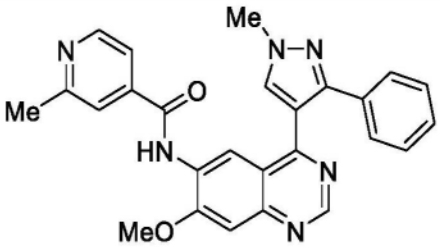
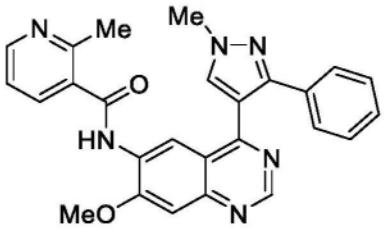
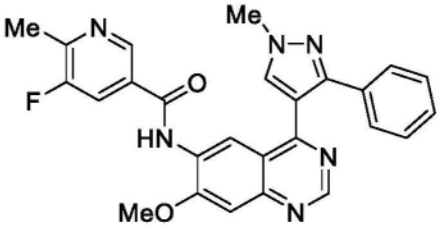
[1745]

实施例编号	名称/结构/RCO_2H/数据
189	1-((二甲基氨基)甲基)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)环丙烷-1-甲酰胺  胺-1；RCO_2H：1-((二甲基氨基)甲基)环丙烷-1-甲酸 HPLC：XBridge 制备型 OBD, 30 x 150 mm, 5 μm；39%-59% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3+0.1% $NH_3.H_2O$) 白色固体(14.6 mg, 11%)。LCMS：m/z = 457 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 12.63 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.30-7.22 (m, 2H), 7.22-7.14 (m, 3H), 4.10 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 3.35 (s, 2H), 2.35 (s, 6H), 1.11 (q, 2H), 0.63 (q, 2H)。
190	3-氯-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)异烟酰胺  胺-1；RCO_2H：3-氯异烟酸 HPLC：XBridge 制备型 OBD, 30 x 150 mm, 5 μm；19%-49% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH) 白色固体(38.5 mg, 27%)。LCMS：m/z = 471 $[M+H]^+$；^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.31 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.74 (d, 2H), 8.64 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.57-7.45 (m, 2H), 7.33-7.23 (m, 5H), 4.04 (d, 6H)。
191	N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-3-甲基异烟酰胺

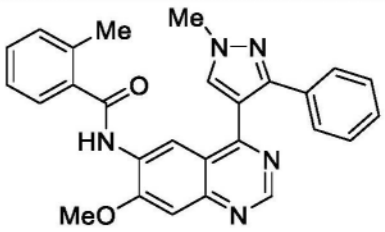
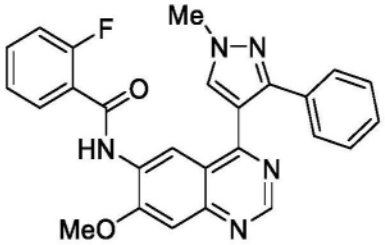
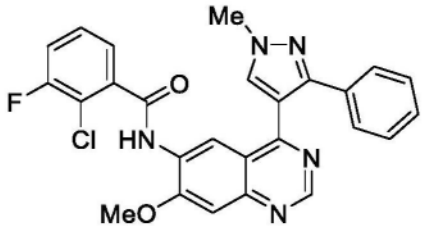
[1746]

	 胺-1；RCO_2H：3-甲基吡啶-4-甲酸 HPLC：XBridge 制备型 OBD, 30 x 150 mm, 5 μm；31%-56% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH) 白色固体(57.6 mg, 60%)。LCMS：m/z = 451 $[M+H]^+$；^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.94 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.55-8.41 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.30-7.20 (m, 2H), 7.24-7.14 (m, 3H), 4.01 (d, 6H), 2.28 (s, 3H)。
192	N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)嘧啶-2-甲酰胺  胺-1；RCO_2H：嘧啶-2-甲酸 HPLC：XBridge 制备型 OBD, 30 x 150 mm, 5 μm；17%-47% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH) 白色固体(8.1 mg, 12%)。LCMS：m/z = 438 $[M+H]^+$；^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.63 (s, 1H), 9.09-9.01 (m, 4H), 8.24 (s, 1H), 7.77 (t, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.35-7.25 (m, 2H), 7.24-7.12 (m, 3H), 4.15 (s, 3H), 4.04 (s, 3H)。
193	N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)嘧啶-5-甲酰胺  胺-1；RCO_2H：嘧啶-5-甲酸 HPLC：XBridge 制备型 OBD, 30 x 150 mm, 5 μm；29%-54% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH) 白色固体(28.1 mg, 27%)。LCMS：m/z = 438 $[M+H]^+$；^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.22 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 9.19 (s, 2H), 9.10 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.35-7.26 (m, 2H), 7.24-7.16 (m, 3H), 4.08 (s, 3H), 4.03 (s, 3H)。
194	N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-2-甲基异烟酰胺

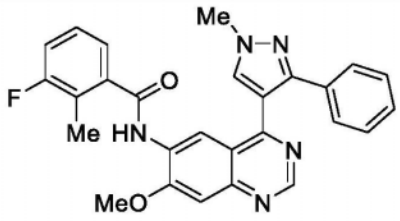
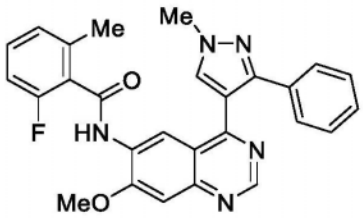
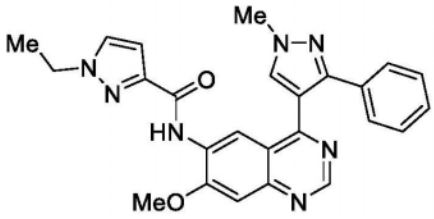
[1747]

	 胺-1；RCO_2H：2-甲基吡啶-4-甲酸 HPLC：XBridge 制备型 OBD, 30 x 150 mm, 5 μm；28%-38% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% $NH_3.H_2O$) 白色固体(50.1 mg, 46%)。LCMS：m/z = 451 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.94 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.30 (ddt, 2H), 7.24-7.16 (m, 3H), 4.05 (d, 3H), 4.01 (s, 3H), 2.59 (s, 3H)。
195	N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-2-甲基烟酰胺  胺-1；RCO_2H：2-甲基烟酸 HPLC：YMC-Actus Triart 30 x 150 mm, 5 μm；20%-50% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH) 灰白色固体(32 mg, 24%)。LCMS：m/z = 451 $[M+H]^+$；^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.91 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.63 (s, 2H), 8.24 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.37-7.16 (m, 6H), 4.03 (d, 6H), 3.2 (s, 3H)。
196	5-氟-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-6-甲基烟酰胺  胺-1；RCO_2H：5-氟-6-甲基吡啶-3-甲酸 HPLC：YMC-Actus Triart 30 x 150 mm, 5 μm；27%-57% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH) 白色固体(46.6 mg, 66%)。LCMS：m/z = 469 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.97 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.83 (t, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.09 (dd, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.31 (ddt, 2H), 7.21 (ddt, 3H), 4.08 - 4.03 (m, 6H), 2.54 (d, 3H)。
197	N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-2-甲基苯甲酰胺

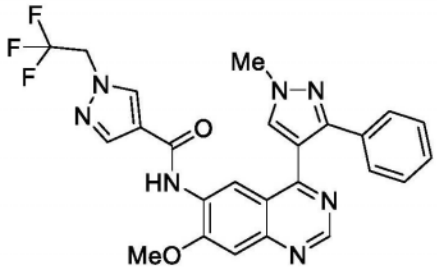
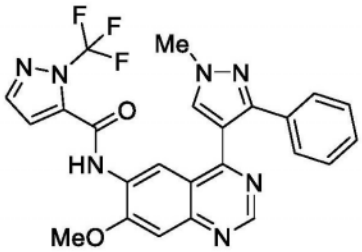
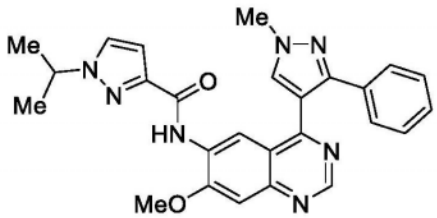
[1748]

	 胺-1；RCO_2H：2-甲基苯甲酸 HPLC：YMC-Actus Triart 30 x 150 mm, 5 μm；31%-64% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH) 白色固体(40.9 mg, 37%)。LCMS：m/z = 450 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.50 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.46-7.37 (m, 3H), 7.29-7.19 (m, 7H), 4.03 (s, 1H), 4.02 (s, 1H), 2.07 (s, 1H)。
198	2-氟-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)苯甲酰胺  胺-1；RCO_2H：2-氟苯甲酸 通过过滤收集产物。 白色固体(20.4 mg, 18%)。LCMS：m/z = 454 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.72 (d, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.84 (t, 1H), 7.69-7.59 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.43-7.33 (m, 2H), 7.30 (dt, 2H), 7.19 (p, 3H), 4.10 (s, 3H), 4.05 (s, 3H)。
199	2-氯-3-氟-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)苯甲酰胺  胺-1；RCO_2H：2-氯-3-氟苯甲酸 HPLC：XBridge Shield RP18 OBD, 30 x 150 mm, 5 μm；35%-55% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH) 白色固体(69.2 mg, 59%)。LCMS：m/z = 488 $[M+H]^+$；^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.11 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.49 (d, 3H), 7.40-7.16 (m, 6H), 4.04 (d, 6H)。
200	3-氟-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-2-甲基苯甲酰胺

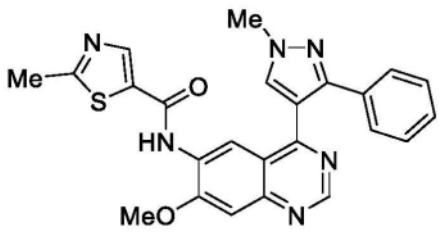
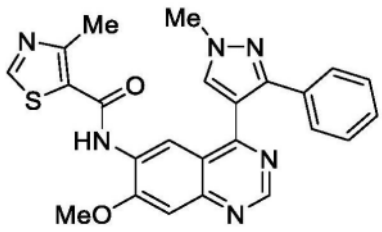
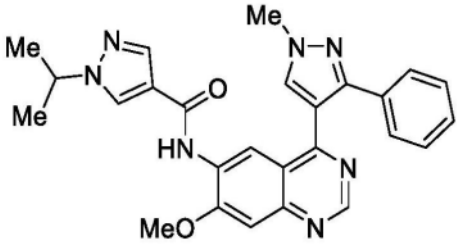
[1749]

	 胺-1；RCO_2H：3-氟-2-甲基苯甲酸 HPLC：XBridge Shield RP18 OBD, 30 x 150 mm, 5 μm；35%-55% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH) 灰白色固体(49.4 mg, 44%)。LCMS：m/z = 468 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.71 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.35-7.19 (m, 8H), 4.03 (d, 6H), 2.23 (d, 3H)。
201	2-氟-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-6-甲基苯甲酰胺  胺-1；RCO_2H：2-氟-6-甲基苯甲酸 HPLC：YMC-Actus Triart C19 ExRS, 30 x 150 mm, 5 μm；29%-62% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH) 白色固体(17.3 mg, 15%)。LCMS：m/z = 468 $[M+H]^+$；^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.06 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.38 (td, 1H), 7.28 (dtd, 2H), 7.21 (dt, 3H), 7.15-7.05 (m, 2H), 4.03 (d, 6H), 2.25 (s, 3H)。
202	1-乙基-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺  胺-1；RCO_2H：1-乙基-1H-吡唑-3-甲酸 HPLC：YMC-Actus Triart C19 ExRS, 30 x 150 mm, 5 μm；27%-60% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH) 白色固体(70.7 mg, 52%)。LCMS：m/z = 454 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.48 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.36-7.27 (m, 2H), 7.19 (qd, 3H), 6.78 (d, 1H), 4.26 (q, 2H), 4.14 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 1.44 (t, 3H)。
203	N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

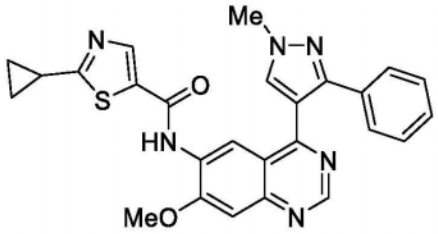
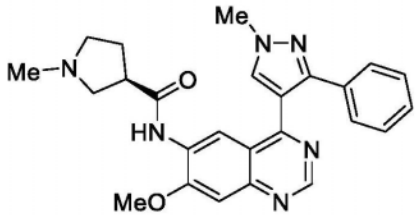
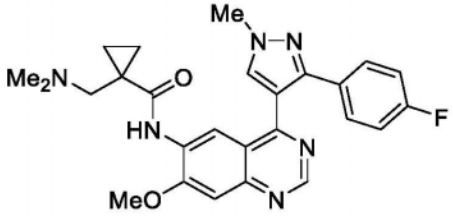
[1750]

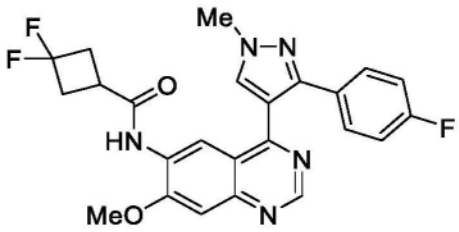
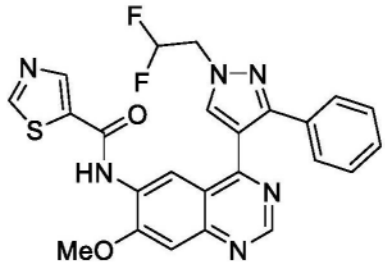
	 胺-1；RCO_2H：1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-甲酸 HPLC：XBridge 制备型 OBD C18, 30 x 150 mm, 5 μm；35%-55% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH) 白色固体(66.1 mg, 86%)。LCMS：m/z = 508 $[M+H]^+$；^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.44 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.50 (d, 2H), 8.16 (d, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.33-7.24 (m, 2H), 7.18 (dt, 3H), 5.20 (d, 2H), 4.03 (d, 6H)。
204	N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-1-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-甲酰胺  胺-1；RCO_2H：1-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-甲酸(制备 82) HPLC：XBridge Shield RP18 OBD, 30 x 150 mm, 5 μm；22%-58% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH) 白色固体(45.3 mg, 33%)。LCMS：m/z = 494 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.30 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.49-8.43 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.31-7.22 (m, 2H), 7.20 (qd, 3H), 7.10 (s, 1H), 4.04 (d, 6H)
205	1-异丙基-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺  胺-1：RCO_2H：1-异丙基-1H-吡唑-3-甲酸 HPLC：YMC-Actus Triart C19 ExRS, 30 x 150 mm, 5 μm；40%-70% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH) 白色固体(87.5 mg, 62%)。LCMS：m/z = 468 $[M+H]^+$；^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.50 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.33-7.24 (m, 2H), 7.17 (dd, 3H), 6.77 (d, 1H), 4.61 (p, 1H), 4.13 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 1.46 (d, 6H)。
206	N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-2-甲基噻唑-5-甲酰

[1751]

	胺  胺-1；RCO_2H：2-甲基-1,3-噻唑-5-甲酸 通过过滤收集产物。白色固体(20.1 mg, 15%)。LCMS：m/z = 457 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.83 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.46 (s, 2H), 8.22 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.30 (dd, 2H), 7.21 (q, 3H), 4.08 (s, 6H), 2.71 (s, 3H)。
207	N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-4-甲基噻唑-5-甲酰胺  胺-1；RCO_2H：4-甲基-1,3-噻唑-5-甲酸 通过过滤收集产物。白色固体(72 mg, 52%)。LCMS：m/z = 457 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.52 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.33-7.25 (m, 2H), 7.21 (dp, 3H), 4.06 (d, 6H), 2.66 (s, 3H), 1.55-1.45 (m, 1H), 1.00-0.91 (m, 1H)。
208	1-异丙基-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺  胺-1；RCO_2H：1-异丙基-1H-吡唑-4-甲酸 HPLC：YMC-Actus Triart C19 ExRS, 30 x 150 mm, 5 μm；25%-55% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH) 白色固体(38.3 mg, 27%)。LCMS：m/z = 468 $[M+H]^+$；^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.24 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.31 (dd, 2H), 7.25-7.16 (m, 3H), 4.61-4.50 (m, 1H), 4.06 (d, 6H), 1.45 (d, 6H)。
209	2-环丙基-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)噻唑-5-甲酰胺

[1752]

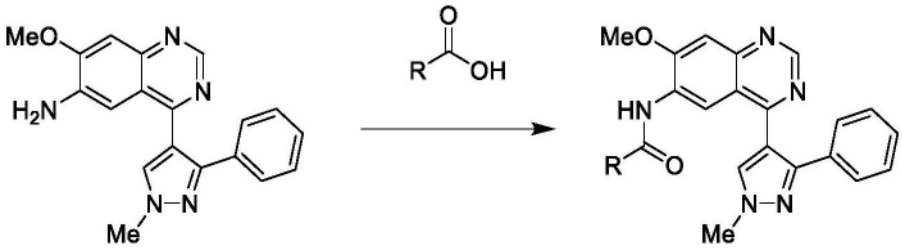
	 胺-1；RCO_2H：2-环丙基-1,3-噻唑-5-甲酸 HPLC：YMC-Actus Triart C19 ExRS, 30 x 150 mm, 5 μm；31%-58% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH) 白色固体(21.1 mg, 14%)。LCMS：m/z = 483 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.81 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.31-7.28 (m, 2H), 7.31-7.19 (m, 3H), 4.07 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 2.49-2.45 (m, 1H), 1.21-1.16 (m, 2H), 1.06-1.02 (m, 2H)。
210	(R)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-1-甲基吡咯烷-3-甲酰胺  胺-1；RCO_2H：(3R)-1-甲基吡咯烷-3-甲酸 HPLC：XSelect CSH C18 OBD, 30 x 150 mm, 5 μm；20%-35% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH) 白色固体(44.9 mg, 48%)。LCMS：m/z = 443 $[M+H]^+$；^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.89 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.31-7.20 (m, 2H), 7.19 (dt, 3H), 4.05 (d, 6H), 3.08 (s, 1H), 2.61 (dt, 2H), 2.47-2.34 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.10-1.97 (m, 2H)。
211	1-((二甲基氨基)甲基)-N-(4-(3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)环丙烷-1-甲酰胺  胺-2；酸：1-((二甲基氨基)甲基)环丙烷-1-甲酸 HPLC：XBridge Shield RP18 OBD 柱，30 x 150 mm, 5 μm；30%-60% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH) 白色固体(31.1 mg, 23%)；LCMS：m/z = 475 $[M+H]^+$；^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 12.62 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.34-7.14 (m, 2H), 7.08-6.87 (m, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 2.48 (d, 2H), 2.33 (s, 6H), 1.09 (q, 2H), 0.62 (q, 2H)。
212	3,3-二氟-N-(4-(3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)环丁

	烷-1-甲酰胺  胺-2；酸：3,3-二氟环丁烷-1-甲酸 HPLC：XBridge Shield RP18 OBD 柱，30 x 150 mm, 5 μm；18%-54% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH) 白色固体(63.7 mg)；LCMS：m/z = 468 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.65 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.35-7.25 (m, 2H), 7.08-6.98 (m, 2H), 4.05 (d, 6H), 3.52 (s, 1H), 2.74 (dt, 4H)。
213	N-(4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)噻唑-5-甲酰胺  胺-3；酸：噻唑-5-甲酸 HPLC：XBridge Shield RP18 OBD 柱，30 x 150 mm, 5 μm；9%-55% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH) 灰白色固体(76 mg, 39%)；LCMS：m/z = 493 $[M+H]^+$；^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.99 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.34 (d, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.31 (dd, 2H), 7.22 (dd, 3H), 6.88-6.26 (m, 1H), 4.83 (td, 2H), 4.08 (s, 3H)。

[1753]

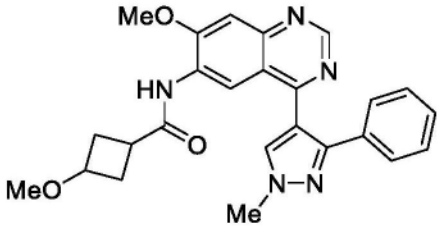
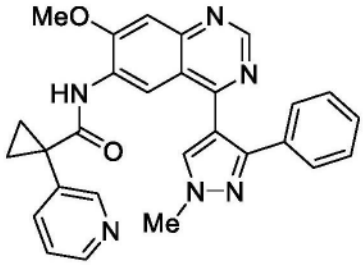
[1754] 实施例214-228

[1755] 标题化合物是使用如下文所概述的1步文库方案制备。

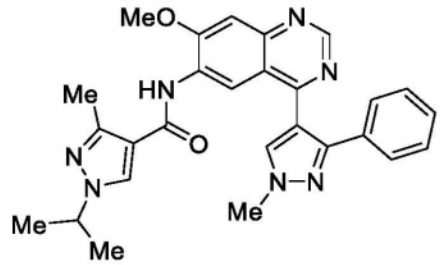
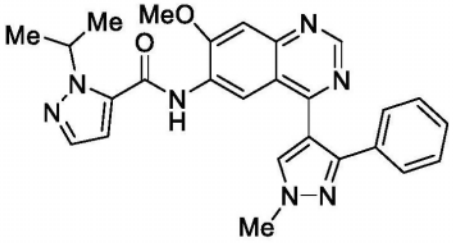
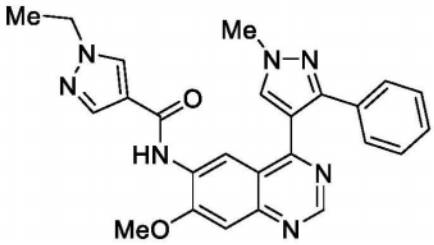
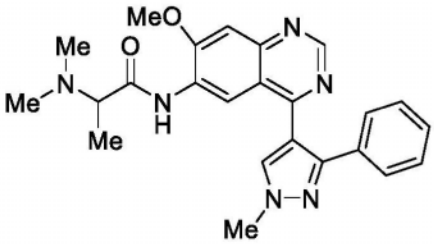
[1756] 

[1757] 将吡啶(1mL)和T_3P®(1mL)添加至7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-胺(制备190,66.3mg,0.20mmol)和适当羧酸(RCO_2H,0.20mmol)于THF(1mL)中的混合物中,并且将混合物在50℃下振荡5h。通过Speedvac将反应混合物蒸发至干燥。通过制备型HPLC(Xtimate C18 25x 150mm,5μm;MeCN/(0.05%v/v NH_4OH/H_2O);溶剂梯度针对每个化合物优化)纯化残余物,得到标题化合物。

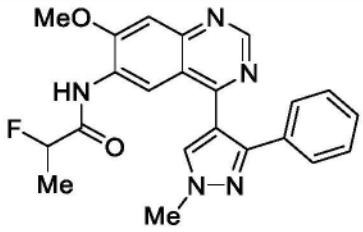
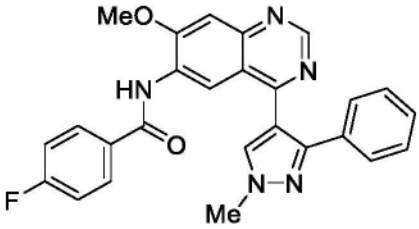
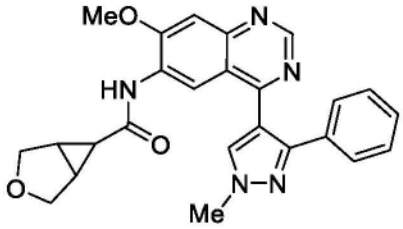
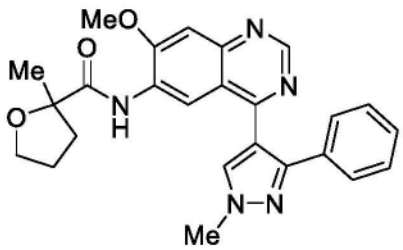
[1758]

实施例编号	名称/结构/RCO_2H/数据
214	N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-1-(甲氧基甲基)环丁烷-1-甲酰胺  RCO_2H：1-(甲氧基甲基)环丁烷-1-甲酸 LCMS：m/z = 458 $[M+H]^+$
215	3-甲氧基-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)环丁烷-1-甲酰胺  RCO_2H：3-甲氧基环丁烷-1-甲酸 LCMS：m/z = 444 $[M+H]^+$
216	N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-1-(吡啶-3-基)环丙烷-1-甲酰胺  RCO_2H：1-(吡啶-3-基)环丙烷-1-甲酸 LCMS：m/z = 477 $[M+H]^+$。
217	1-异丙基-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺

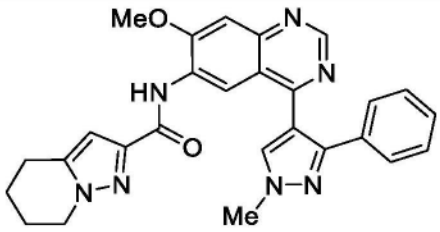
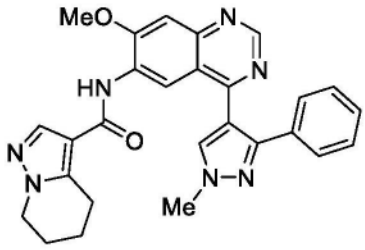
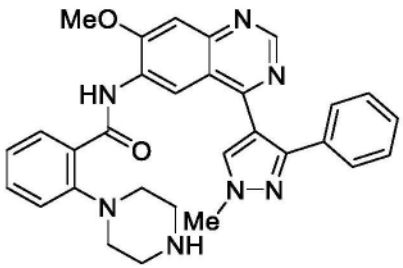
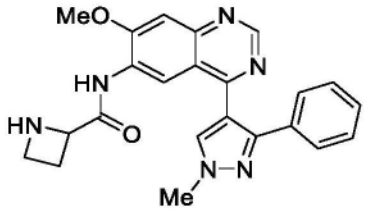
[1759]

	 RCO_2H：1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-甲酸 LCMS：m/z = 482 $[M+H]^+$
218	1-异丙基-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺  RCO_2H：1-异丙基-1H-吡唑-5-甲酸 LCMS：m/z = 468 $[M+H]^+$
219	1-乙基-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺  RCO_2H：1-乙基-1H-吡唑-5-甲酸 LCMS：m/z = 454 $[M+H]^+$
220	2-(二甲基氨基)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)丙酰胺  RCO_2H：二甲基丙氨酸 LCMS：m/z = 431 $[M+H]^+$
221	2-氟-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)丙酰胺

[1760]

	 RCO_2H：2-氟丙酸 LCMS：m/z = 406 $[M+H]^+$
222	4-氟-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)苯甲酰胺  RCO_2H：4-氟苯甲酸 LCMS：m/z = 454 $[M+H]^+$
223	N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺  RCO_2H：3-氧杂二环[3.1.0]己烷-6-甲酸 LCMS：m/z = 442 $[M+H]^+$
224	N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-2-甲基四氢呋喃-2-甲酰胺  RCO_2H：2-甲基四氢呋喃-2-甲酸 LCMS：m/z = 520 $[M+H]^+$
225	N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酰胺

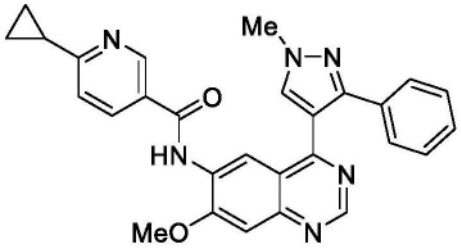
[1761]

	 RCO_2H：4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸 LCMS：m/z = 480 $[M+H]^+$
226	N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺  RCO_2H：4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸 LCMS：m/z = 480 $[M+H]^+$
227†	N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-2-(哌嗪-1-基)苯甲酰胺  RCO_2H：2-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)苯甲酸 LCMS：m/z = 520 $[M+H]^+$
228†	N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)氮杂环丁烷-2-甲酰胺  RCO_2H：1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-2-甲酸 LCMS：m/z = 415 $[M+H]^+$

[1762] †需要额外Boc脱保护。向Boc保护的中间体(粗制物)于DCM(3.0mL)中的溶液中添加TFA(1.0mL)。将混合物在30℃下搅拌2hr。在减压下浓缩混合物以获得残余物。通过制备型HPLC纯化残余物,得到标题化合物。

[1763] 实施例229:6-环丙基-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-

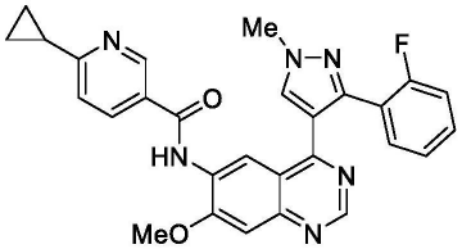
6-基)烟酰胺

[1764] 

[1765] 部分1:在0℃下,将DMF(44.6mg,0.304mmol)添加至6-环丙基烟酸(500mg,3.04mmol)和草酰氯(771mg,6.08mmol)于DCM中的混合物中。将反应物升温至室温并在25℃下搅拌1h。将混合物在真空中蒸发至干燥并且未经进一步纯化即用于部分2中。

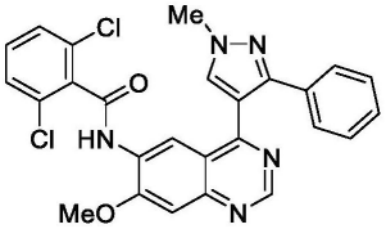
[1766] 部分2:将吡啶(35.7mg,0.452mmol)滴加至7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-胺(制备190,200mg,0.604mmol)和6-环丙基吡啶-3-羰酰氯(部分1,131mg,0.724mmol)于DCM中的混合物中,并且将反应物在室温下搅拌1h。通过制备型HPLC(XBridge Shield RP18 OBD柱,30*150mm,5μm;35%-50% MeCN/H_2O(10mM NH_4HCO_3+0.1% NH_4OH))纯化反应物,得到白色固体状标题化合物(144mg,50%)。LCMS:m/z=477$[M+H]^+$;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ:9.77(s,1H),9.06(s,1H),8.88(d,1H),8.54(s,1H),8.20(s,1H),8.09(dd,1H),7.52-7.39(m,2H),7.34-7.23(m,2H),7.18(ddt,3H),4.03(d,6H),2.19(tt,1H),1.09-0.93(m,4H)。

[1767] 实施例230:6-环丙基-N-(4-(3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)烟酰胺

[1768] 

[1769] 白色固体状标题化合物(72.9mg,30%)是使用与针对实施例229所述类似的2部分方法、但使用TEA作为碱,从4-(3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-胺(制备253)和6-环丙基烟酸制备。LCMS:m/z=495$[M+H]^+$;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ:9.83(s,1H),8.94(s,2H),8.70(s,1H),8.36(s,1H),8.19-8.10(m,1H),7.60(s,1H),7.47(d,2H),7.32(s,1H),7.20(d,1H),6.99(s,1H),4.06(s,6H),2.22(s,1H),1.05(d,4H)。

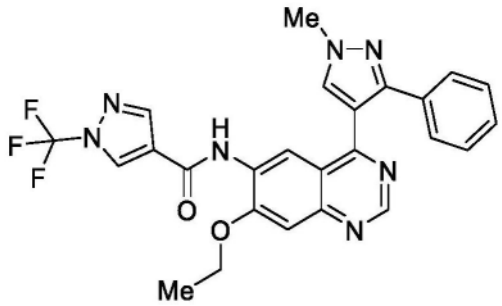
[1770] 实施例231:2,6-二氯-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)苯甲酰胺

[1771] 

[1772] 灰白色固体状标题化合物(27.4mg,22%)是使用与针对实施例229所述类似的2部分方法,从7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-胺(制备190)和2,6-二

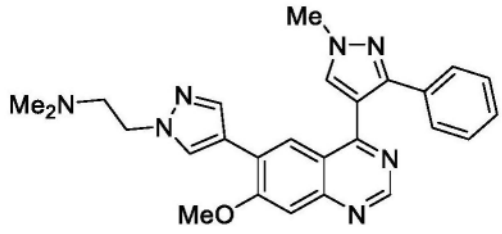
氯苯甲酸制备。LCMS:m/z＝504[M+H]$^+$;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ:10.39(s,1H),9.11(s,1H),8.75(s,1H),8.24(s,1H),7.60-7.43(m,4H),7.34-7.23(m,2H),7.23-7.14(m,3H),4.04(d,6H)。

[1773] 实施例232:N-(7-乙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-1-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1774] 

[1775] 用N_2吹扫1-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(制备76,30mg,0.168mmol)、6-溴-7-乙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉(制备90,82.3mg,0.201mmol)、K_2CO_3(46.6mg,0.335mmol)、XPhos(7.99mg,0.017mmol)、$Pd_2(dba)_3$(15.3mg,0.017mmol)于二噁烷(5mL)中的混合物,并且在100℃下在N_2下搅拌3h。通过添加5mL水来淬灭反应并且用EtOAc(3x10mL)萃取所得混合物。将合并的萃取物在真空中蒸发至干燥并且通过柱色谱法(20:1DCM/MeOH)纯化残余物,然后通过以下制备型HPLC柱纯化:XBridge Shield RP18 OBD柱,30x 150mm,5μm;8%-56% MeCN/H_2O(10mM NH_4HCO_3+0.1% NH_4OH),得到灰白色固体状标题化合物(9.3mg,11%)。LCMS:m/z＝508[M+H]$^+$;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ:9.63(s,1H),9.18(s,1H),9.08(s,1H),8.46(d,2H),8.21(s,1H),7.50(s,1H),7.30(dd,2H),7.21(q,3H),4.37(q,2H),4.03(s,3H),1.48(t,3H)。

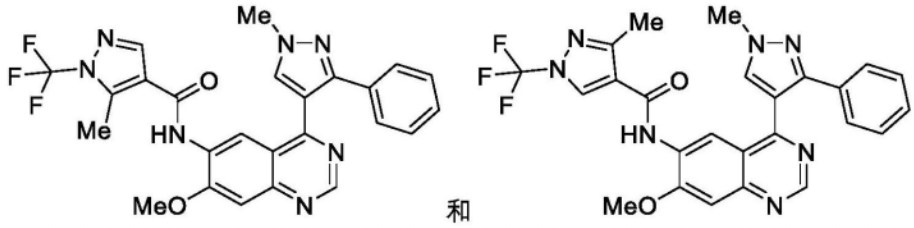
[1776] 实施例233:2-(4-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-1H-吡唑-1-基)-N,N-二甲基乙-1-胺

[1777] 

[1778] 将6-溴-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉(制备91,100mg,0.252mmol)、N,N-二甲基-2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)乙-1-胺(133mg,0.504mmol)、Pd(PPh_3)$_4$(15mg,12.9μmol)和K_2CO_3(69.6mg,0.504mmol)于二噁烷(8mL)和H_2O(2mL)中的混合物在100℃下搅拌2h。将反应混合物蒸发至干燥并且通过制备型TLC(15:1DCM/MeOH)和制备型HPLC(YMC-Actus Triart C18 ExRS,30x150mm,5μm;21%-51% MeCN/H_2O(10mM NH_4HCO_3+0.1% NH_4OH))纯化残余物,得到白色固体状标题化合物(60.7mg,53%)。LCMS:m/z＝454[M+H]$^+$;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ:9.08(s,1H),8.30(s,1H),7.95(d,1H),7.83(s,1H),7.49(d,1H),7.43(s,1H),7.35(m,2H),7.28-7.19(m,3H),4.19(t,2H),4.05(d,6H),2.64(t,2H),2.17(s,6H)。

[1779] 实施例234和235:N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-

基)-5-甲基-1-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺和N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-3-甲基-1-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

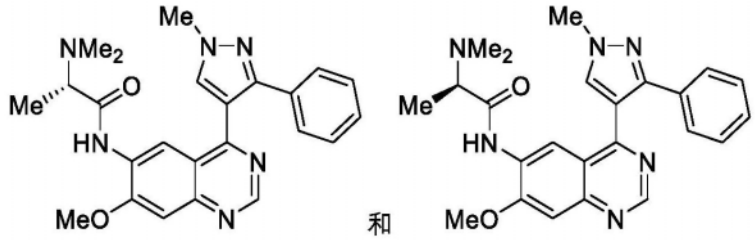
[1780] 

[1781] 将7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-胺(制备190,150mg,452μmol)和3-甲基-1-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酸和5-甲基-1-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酸(制备85,262mg,1.35mmol)和T3P®(3mL)和吡啶(3mL)于THF(4mL)中的混合物在室温下加热至50℃并保持2h。将混合物在真空中蒸发至干燥并且通过制备型HPLC(XBridge Shield RP18 OBD,30x 150mm,5μm;27%-63% MeCN/H_2O(10mM NH_4HCO_3+0.1% NH_4OH))纯化残余物,得到N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-5-甲基-1-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺和N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-3-甲基-1-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺的混合物(170mg,74%)。通过制备型SFC色谱法(Diacel DCpak P4VP,30x 250mm,5μm;CO_2中的25% IPA(0.5%2M NH_3-MeOH))分离标题化合物的混合物,得到:

[1782] 峰1,白色固体(26.1mg,15%)。实施例234,N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-5-甲基-1-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺。LCMS:m/z=508[M+H]$^+$;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ:9.63(s,1H),9.09(s,1H),8.43(d,2H),8.23(d,1H),7.51(s,1H),7.30-7.21(m,5H),4.05(d,6H),2.69(d,3H)。

[1783] 峰2,白色固体(69.1mg,41%)。实施例235,N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-3-甲基-1-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺。LCMS:m/z=508[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:9.49(s,1H),9.10(d,2H),8.53(s,1H),8.22(s,1H),7.50(s,1H),7.29(ddt,2H),7.24-7.16(m,3H),4.08-4.03(m,6H),2.43(s,3H)。

[1784] 实施例236和237:(S)-2-(二甲基氨基)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺和(R)-2-(二甲基氨基)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)丙酰胺

[1785] 

[1786] 部分1.在室温下,将T3P®(2mL)和吡啶(2mL)添加至THF(2mL)中的7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-胺(制备190,200mg,0.603mmol)和2-溴丙酸(275mg,1.80mmol)中,并且将所得混合物加热至50℃并保持16h。用EtOAc(100mL)稀释反应混合物并用水(3x 100mL)和盐水(100mL)洗涤。干燥(Na_2SO_4)有机层并蒸发至干燥并且通过制备型TLC(20:1DCM/MeOH)纯化残余物,得到黄色固体状2-溴-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺(130mg,46%)。LCMS:m/z=466[M+H]$^+$。

[1787] 部分2.在室温下,将Cs_2CO_3(181mg,556μmol)添加至DMF(5mL)中的溴-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺(部分1,130mg,278μmol)和二甲胺(1mL)中,并且将所得混合物加热至40℃并保持16h。将混合物在真空中蒸发至干燥并且用EtOAc(100mL)稀释残余物并用水(3x 100mL)和饱和盐水(100mL)洗涤。干燥(Na_2SO_4)合并的有机物并蒸发至干燥。通过制备型TLC(15:1DCM/MeOH)纯化残余物,然后通过制备型HPLC(YMC-Actus Triart C18 ExRS,30x 150mm,5μm;25%-58% MeCN/H_2O(10mM NH_4HCO_3+0.1% NH_4OH))纯化,得到白色固体状2-(二甲基氨基)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺(80mg,66%)。LCMS:m/z=431$[M+H]^+$。

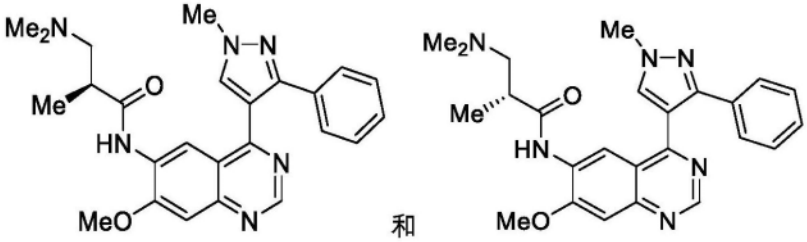
[1788] 部分3.使用制备型HPLC(CHIRALPAK IG,20x 250mm,5μm;50% EtOH/己烷(0.5%2M NH_3-MeOH))分离2-(二甲基氨基)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺(部分3,80mg,0.185mmol),得到标题化合物。

[1789] 峰1,实施例236(白色固体,36.4mg,46%)。(S)-2-(二甲基氨基)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺或(R)-2-(二甲基氨基)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺。LCMS:m/z=431$[M+H]^+$;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ:9.85(s,1H),9.05(s,1H),8.81(s,1H),8.21(s,1H),7.47(s,1H),7.30-7.18(m,5H),4.06(d,6H),3.25(t,1H),2.23(s,6H),1.12(d,3H)。

[1790] 峰2,实施例237(白色固体,33.4mg,42%)。(R)-2-(二甲基氨基)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺或(S)-2-(二甲基氨基)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺。LCMS:m/z=431$[M+H]^+$;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ:9.85(s,1H),9.05(s,1H),8.81(s,1H),8.21(s,1H),7.47(s,1H),7.30-7.19(m,5H),4.06(d,6H),3.26(q,1H),2.23(s,6H),1.12(d,3H)。

[1791] 实施例238和239:(S)-3-(二甲基氨基)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-2-甲基丙酰胺和(R)-3-(二甲基氨基)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-2-甲基丙酰胺

[1792]

[1793] 

[1794] 部分1.使用与针对实施例187所述类似的方法,从7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-胺(制备190)和3-(二甲基氨基)-2-甲基丙酸制备3-(二甲基氨基)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-2-甲基丙酰胺。LCMS:m/z=445$[M+H]^+$。

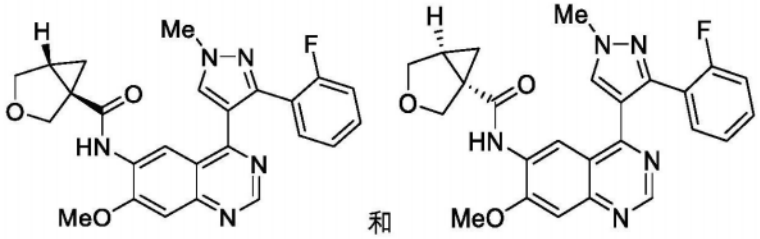
[1795] 部分2.通过手性HPLC(CHIRAL ART Cellulose-SB,20x 250mm,5μm;20% IPA/己烷(0.5%2M NH_3-MeOH))分离3-(二甲基氨基)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-2-甲基丙酰胺(部分1),得到标题化合物。

[1796] 峰1,实施例238(白色固体,37.1mg)。(S)-3-(二甲基氨基)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-2-甲基丙酰胺或(R)-3-(二甲基氨基)-N-(7-甲

氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-2-甲基丙酰胺。LCMS:m/z=445[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:11.60(s,1H),9.01(s,1H),8.86(s,1H),8.15(s,1H),7.42(s,1H),7.27(dtd,2H),7.23-7.15(m,3H),4.08(s,6H),2.73(ddd,1H),2.59(t,1H),2.30(s,6H),2.19(dd,1H),1.01(d,3H)。

[1797] 峰2,实施例239(白色固体,29.1mg)。(R)-3-(二甲基氨基)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-2-甲基丙酰胺或(S)-3-(二甲基氨基)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-2-甲基丙酰胺。LCMS:m/z=445[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:11.61(s,1H),9.01(s,1H),8.86(s,1H),8.15(s,1H),7.42(s,1H),7.27(dtd,2H),7.23-7.15(m,3H),4.08(s,6H),2.73(ddd,1H),2.59(t,1H),2.30(s,6H),2.19(dd,1H),1.01(d,3H)。

[1798] 实施例240和241:(1R,5R)-N-(4-(3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺和(1S,5S)-N-(4-(3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺

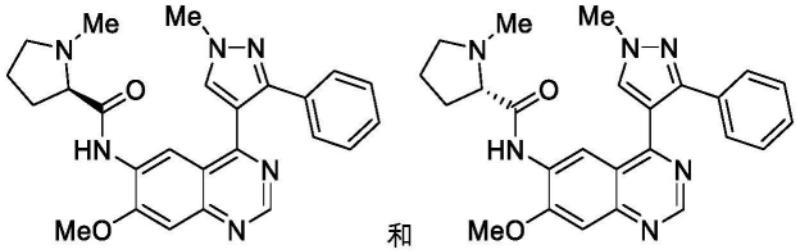
[1799] 

[1800] 标题化合物是使用与实施例238和239中所述类似的2部分程序,从4-(3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-胺(制备253)和3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酸制备。通过手性HPLC(CHIRAL ART Amylose-C NEO,20x 250mm,5μm;30% IPA/己烷(0.5%2M NH_3-MeOH))纯化外消旋产物,得到:

[1801] 峰1,实施例240(灰白色固体,136.2mg,45%)。(1R,5R)-N-(4-(3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺或(1S,5S)-N-(4-(3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺。LCMS:m/z=460[M+H]$^+$;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ:8.90(s,1H),8.71(s,1H),8.56(s,1H),8.30(s,1H),7.57(td,1H),7.42(s,1H),7.30(ddd,1H),7.18(dd,1H),6.96(ddd,1H),4.04(s,5H),3.97(s,2H),3.73(d,2H),2.19(ddd,1H),1.41(dd,1H),0.89(t,1H)。

[1802] 峰2,实施例241(灰白色固体,134.5mg,45%)。(1S,5S)-N-(4-(3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺或(1R,5R)-N-(4-(3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺。LCMS:m/z=460[M+H]$^+$;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ:8.90(s,1H),8.71(s,1H),8.56(s,1H),8.30(s,1H),7.57(td,1H),7.42(s,1H),7.37-7.25(m,1H),7.19(td,1H),6.96(ddd,1H),4.04(s,5H),3.97(s,2H),3.73(d,2H),2.18(td,1H),1.41(dd,J=8.3,4.4Hz,1H),0.89(t,1H)。

[1803] 实施例242和243:(R)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-1-甲基吡咯烷-2-甲酰胺和(S)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-1-甲基吡咯烷-2-甲酰胺

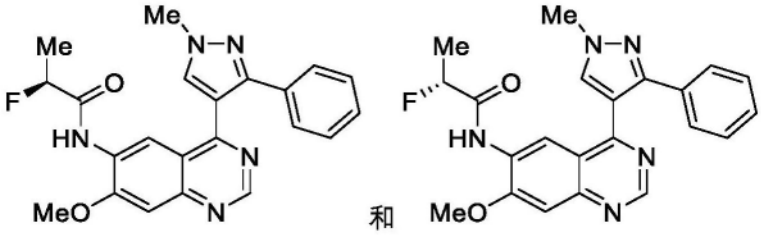
[1804]  和

[1805] 标题化合物是使用与针对实施例240和241所述类似的2部分程序,从7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-胺(制备190)和1-甲基吡咯烷-2-甲酸制备。通过手性HPLC(Chiralpak IG,20x 250mm,5μm;50% EtOH/己烷(0.5%2M NH_3-MeOH))纯化外消旋产物,得到:

[1806] 峰1,实施例242(白色固体,27.7mg,35%)。(R)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-1-甲基吡咯烷-2-甲酰胺或(S)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-1-甲基吡咯烷-2-甲酰胺;LCMS:m/z=443[M+H]$^+$;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ:9.92(s,1H),9.05(s,1H),8.83(s,1H),8.22(s,1H),7.48(s,1H),7.27-7.14(m,5H),4.10-4.04(m,6H),3.15(t,1H),2.95(dd,1H),2.39(s,4H),2.17(s,1H),1.80-1.68(m,3H)。

[1807] 峰2,实施例243(白色固体,30mg,37%)。(R)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-1-甲基吡咯烷-2-甲酰胺或(S)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-1-甲基吡咯烷-2-甲酰胺;LCMS:m/z=443[M+H]$^+$;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ:δ9.92(s,1H),9.05(s,1H),8.83(s,1H),8.22(s,1H),7.48(s,1H),7.26-7.14(m,5H),4.10-4.04(s,6H),3.15(t,1H),2.95(dd,1H),2.39(s,4H),2.17(s,1H),1.80-1.68(m,3H)。

[1808] 实施例244和245:(S)-2-氟-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺和(R)-2-氟-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)丙酰胺

[1809]  和

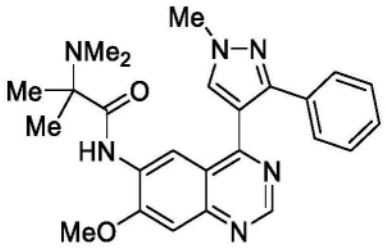
[1810] 标题化合物是通过制备型HPLC(CHIRALPAK IG,20x 250mm,5μm;7% EtOH/3:1己烷/DCM(0.5%2M NH_3-MeOH))从2-氟-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺(实施例221)获得。

[1811] 峰1,实施例244(白色固体,4.5mg)(S)-2-氟-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺或(R)-2-氟-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺。LCMS:m/z=406[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:9.31(d,1H),9.08(s,1H),8.69(s,1H),8.21(s,1H),7.49(s,1H),7.26(p,5H),5.38(p,1H),4.09(s,6H),1.53(d,3H),1.46(d,3H)。

[1812] 峰2,实施例245(白色固体,1.9mg)。(R)-2-氟-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-

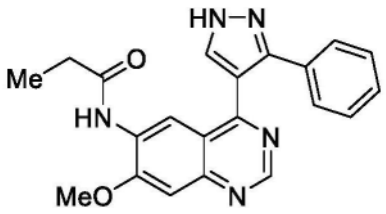
1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺或(S)-2-氟-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺。LCMS:m/z＝406[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:9.31(d,1H),9.08(s,1H),8.69(s,1H),8.21(s,1H),7.49(s,1H),7.26(p,5H),5.38(p,1H),4.09(s,6H),1.53(d,3H),1.46(d,3H)。

[1813] 实施例246:2-(二甲基氨基)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-2-甲基丙酰胺

[1814] 

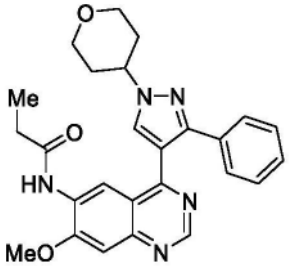
[1815] 使用与针对实施例236(部分1和部分2)所述类似的2部分方法,从7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-胺(制备190)、2-溴-2-甲基丙酸和二甲胺制备白色固体状标题化合物(14.2mg,8%)。通过制备型HPLC(XBridge Shield RP18 OBD柱,30x150mm,5μm;37%-47% MeCN/H_2O(10mM NH_4HCO_3+0.1% NH_4OH))纯化。LCMS:m/z＝445[M+H]$^+$;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ:9.94(s,1H),9.05(s,1H),8.77(s,1H),8.22(s,1H),7.47(s,1H),7.29-7.18(m,5H),4.07(d,6H),2.18(s,6H),1.13(s,6H)。

[1816] 实施例247:N-(7-甲氧基-4-(3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)丙酰胺

[1817] 

[1818] 将N-(7-甲氧基-4-(3-苯基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)丙酰胺(制备206,20mg,43.7μmol)于HCl(二噁烷中的4M,1mL)中的溶液在室温下搅拌1h。在真空中浓缩反应混合物并且通过制备型HPLC(XSelect CSH制备型C18 OBD,19x250mm,5μm;25%-60% MeCN/H_2O(0.1% HCO_2H))纯化残余物,得到黄色固体状标题化合物(3.7mg,22%)。LCMS:m/z＝374[M+H]$^+$;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ:13.4(s,1H),9.34(s,1H),8.99(s,1H),8.79(s,1H),7.41(s,1H),7.32(dd,2H),7.24(s,3H),4.05(s,3H),2.40(t,2H),1.02(t,3H)。

[1819] 实施例248:N-(7-甲氧基-4-(3-苯基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)丙酰胺

[1820] 

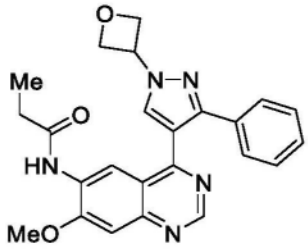
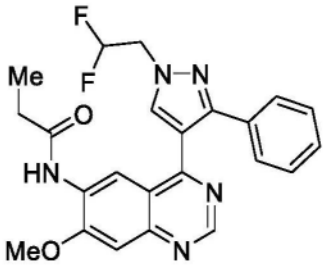
[1821] 将N-(7-甲氧基-4-(3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)丙酰胺(实施例247,

120mg,0.321mmol)、4-碘四氢-2H-吡喃(68mg,0.321mmol)、Cs_2CO_3(209mg,0.642mmol)于DMF(4mL)中的混合物在80℃下搅拌2h。用EtOAc(3x 20mL)萃取反应混合物并且干燥(Na_2SO_4)合并的有机物并在真空中蒸发至干燥。通过制备型HPLC(CHIRAL ART Cellulose-SC,20x 250mm,5μm;50% EtOH/己烷(0.5%2M NH_3-MeOH))纯化残余物,得到白色固体状标题化合物(14.5mg,10%)。LCMS:m/z=458[M+H]$^+$;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ:9.35(s,1H),9.03(s,1H),8.79(s,1H),8.31(s,1H),7.44(s,1H),7.37-7.27(m,2H),7.22(ddt,3H),4.61(tt,1H),4.07(s,3H),4.01(s,1H),3.55(td,2H),2.43(q,2H),2.19-2.00(m,4H),1.04(t,3H)。

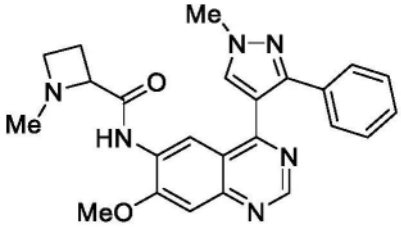
[1822] 实施例249-250

[1823] 标题化合物是使用与针对实施例248所述类似的方法,从N-(7-甲氧基-4-(3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)丙酰胺(实施例247)和适当卤化物制备。

[1824]

实施例编号	名称/结构/卤化物/数据
249	N-(7-甲氧基-4-(1-(氧杂环丁-3-基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)丙酰胺  卤化物:3-碘氧杂环丁烷 制备型 HPLC (CHIRAL ART Cellulose-SC, 20 x 250 mm, 5 μm;50% EtOH/己烷(0.5% 2M NH_3-MeOH)) 白色固体(40.4 mg, 29%)。LCMS:m/z = 430 [M+H]$^+$;^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.35 (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 8.42 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.39-7.29 (m, 2H), 7.24 (tt, 3H), 5.85-5.69 (m, 1H), 5.06-4.81 (p, 4H), 4.07 (s, 3H), 2.43 (q, 2H), 1.04 (t, 3H)。
250	N-(4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)丙酰胺  卤化物:2-溴-1,1-二氟乙烷 制备型 HPLC (CHIRAL ART Cellulose-SC, 20 x 250 mm, 5 μm;50% EtOH/己烷(0.5% 2M NH_3-MeOH)) 白色固体(13.1 mg, 9%)。LCMS:m/z = 438 [M+H]$^+$;^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.33 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.34 - 7.17 (m, 5H), 6.54 (t, 1H), 4.84 (td, 2H), 4.07 (s, 3H), 2.42 (q, 2H), 1.03 (t, 3H)。

[1825] 实施例251:N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-1-甲基氮杂环丁烷-2-甲酰胺

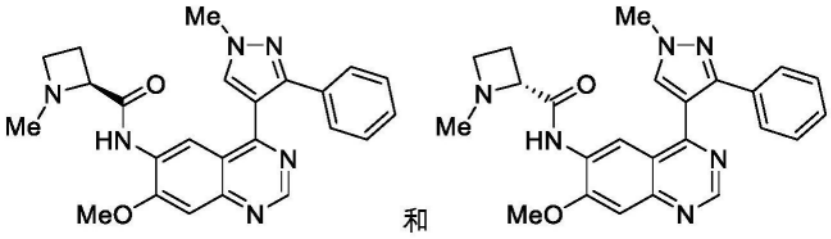
[1826] 

[1827] 部分1.使用与针对实施例236和237的部分1所述类似的方法,从7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-胺(制备190)和1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-2-甲酸制备黄色固体状2-((7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)氨甲酰基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(130mg,84%)。LCMS:m/z=515[M+H]$^+$。

[1828] 部分2.将2-((7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)氨甲酰基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(部分1,130mg,0.252mmol)于TFA(1mL)和DCM(2mL)中的溶液在20℃下搅拌2h。用EtOAc(3x 20mL)萃取混合物并且用盐水(10mL)洗涤合并的有机物,干燥(Na_2SO_4)并在真空中蒸发至干燥。通过制备型TLC(10:1DCM/MeOH)纯化残余物,得到黄色固体状N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)氮杂环丁烷-2-甲酰胺(100mg,96%)。LCMS:m/z=415[M+H]$^+$。

[1829] 部分3.将HCHO(97.2mg,1.20mmol,37%纯度)添加至N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)氮杂环丁烷-2-甲酰胺(部分2,100mg,0.241mmol)于MeOH(3mL)中的溶液中,并且将混合物在20℃下搅拌20min。向此中添加$NaBH(OAc)_3$(153mg,0.722mmol),并将混合物在20℃下搅拌1h并且然后蒸发至干燥。通过制备型HPLC(XBridge Shield RP18 OBD,30x 150mm,5μm;19%-55% MeCN/H_2O(10mM NH_4HCO_3+0.1% NH_4OH))纯化残余物,得到白色固体状标题化合物(10mg,10%)。LCMS:m/z=438[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:9.94(s,1H),9.06(s,1H),8.86(s,1H),8.21(s,1H),7.50(s,1H),7.30-7.23(m,2H),7.20(q,3H),4.12(s,3H),4.03(s,3H),3.55(s,1H),2.98(s,1H),2.35(s,3H),2.01(s,1H)。

[1830] 实施例252和253:(S)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-1-甲基氮杂环丁烷-2-甲酰胺和(R)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-1-甲基氮杂环丁烷-2-甲酰胺

[1831] 

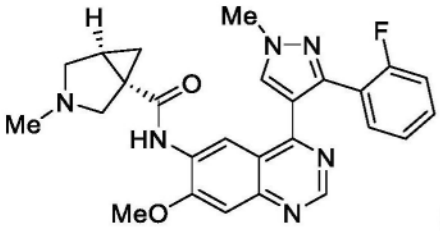
[1832] 通过手性HPLC(CHIRALPAK IG,20x 250mm,5μm;40% EtOH/己烷(0.5%2M NH_3-MeOH))分离N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-1-甲基氮杂环丁烷-2-甲酰胺(实施例251),得到标题化合物:

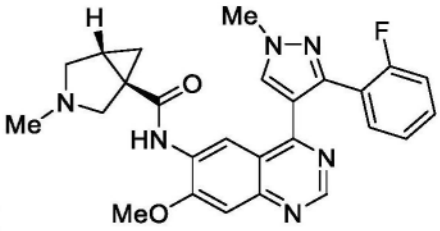
[1833] 峰1,白色固体(1.4mg,14%)。实施例252:(S)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-1-甲基氮杂环丁烷-2-甲酰胺或(R)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲

基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-1-甲基氮杂环丁烷-2-甲酰胺。LCMS:m/z=429[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:9.93(s,1H),9.06(s,1H),8.87(s,1H),8.20(s,1H),7.50(s,1H),7.30-7.23(m,2H),7.23-7.16(m,3H),4.12(s,3H),4.03(s,3H),3.55(t,1H),3.43-3.34(m,1H),2.98(q,1H),2.34(s,3H),2.40-2.28(m,1H),2.01(dt,1H)。

[1834] 峰2,白色固体状(1.6mg,16%)。实施例253:(R)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-1-甲基氮杂环丁烷-2-甲酰胺或(S)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-1-甲基氮杂环丁烷-2-甲酰胺。LCMS:m/z=429[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:9.94(s,1H),9.06(s,1H),8.86(s,1H),8.20(s,1H),7.50(s,1H),7.30-7.23(m,2H),7.23-7.16(m,3H),4.12(s,3H),4.03(s,3H),3.55(s,1H),2.99(s,1H),2.35(s,4H),2.01(s,1H)。

[1835] 实施例254和255:(1S,5S)-N-(4-(3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺和(1R,5R)-N-(4-(3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺

[1836] 

和


[1837] 部分1.向4-(3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-胺(制备253,150mg,0.429mmol)于DMF(10mL)中的溶液中添加3-(叔丁氧基羰基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酸(290mg,1.28mmol)、DIPEA(332mg,2.57mmol)和HATU(813mg,2.14mmol),在60℃下搅拌3h。用H_2O(20mL)稀释反应混合物并用EtOAc(2x 20mL)萃取。用盐水(20mL)洗涤合并的有机物,干燥(Na_2SO_4)并在真空中蒸发至干燥。通过TLC(10:1DCM/MeOH)纯化残余物,得到白色固体状1-((4-(3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氨甲酰基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(160mg,67%)。LCMS:m/z=559[M+H]$^+$。

[1838] 部分2.将DCM(10mL)和TFA(3mL)中的1-((4-(3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氨甲酰基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(部分1,160mg,0.286mmol)在25℃下搅拌2h。将反应物在真空中蒸发至干燥,得到黄色固体状N-(4-(3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺三氟乙酸盐(110mg,84%)。LCMS:m/z=459[M+H]$^+$。

[1839] 部分3.向N-(4-(3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺三氟乙酸盐(部分2,110mg,0.239mmol)于DCM(10mL)和HCHO(37%水溶液,1mL)中的溶液中添加AcOH(1mL),并且将混合物在25℃下搅拌30min。向此中添加$NaBH(OAc)_3$(101mg,0.478mmol)并继续搅拌2h。用EtOAc(100mL)稀释反应混合物并用盐水(2x 50mL)洗涤。干燥(Na_2SO_4)合并的有机物并在真空中蒸发至干燥,得到白色固体状N-(4-(3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺,通过制备型HPLC(Chiralpak AD-H,20x 250mm,5μm;30%

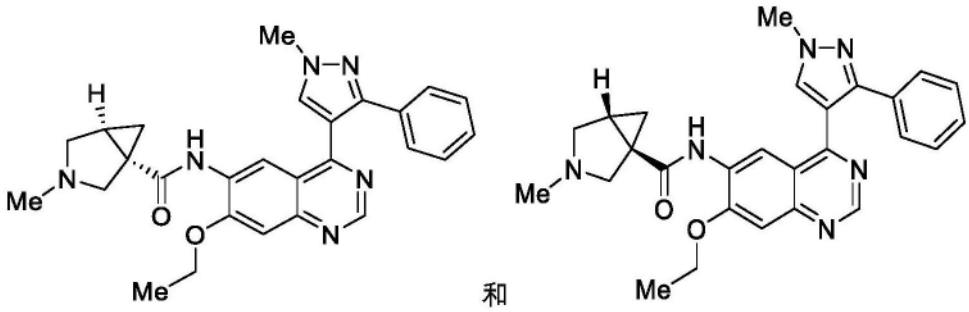
IPA/己烷(0.5%2M NH_3-MeOH))纯化,得到标题化合物。

[1840] 峰1,灰白色固体(24.2mg,22%)。实施例254,(1S,5S)-N-(4-(3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺或(1R,5R)-N-(4-(3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺。LCMS:m/z=473[M+H]$^+$;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ:8.90(s,1H),8.67(s,1H),8.53(s,1H),8.31(s,1H),7.61-7.50(m,1H),7.44(s,1H),7.32(d,1H),7.18(d,1H),6.98(d,1H),4.06(d,6H),3.20(d,1H),2.91(d,1H),2.59(d,1H),2.39-2.26(m,4H),1.95(d,1H),1.31(d,1H),1.27-1.12(m,1H)。

[1841] 峰2,灰白色固体(26.3mg,24%)。实施例255,(1R,5R)-N-(4-(3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺或(1S,5S)-N-(4-(3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺。LCMS:m/z=473[M+H]$^+$;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ:8.90(s,1H),8.67(s,1H),8.53(s,1H),8.31(s,1H),7.57(t,1H),7.44(s,1H),7.31(s,1H),7.19(s,1H),6.98(d,1H),4.06(d,6H),3.20(d,1H),2.92(s,1H),2.58(s,1H),2.38-2.25(m,4H),1.96(s,1H),1.32(s,1H),1.19(s,1H)。

[1842] 实施例256和257:(1S,5S)-N-(7-乙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺和(1R,5R)-N-(7-乙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺

[1843]

[1844] 

[1845] 部分1.使用与针对实施例306所述类似的方法,从6-溴-7-乙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉(制备90)制备1-((7-乙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)氨甲酰基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(90mg)。LCMS:m/z=555[M+H]$^+$。

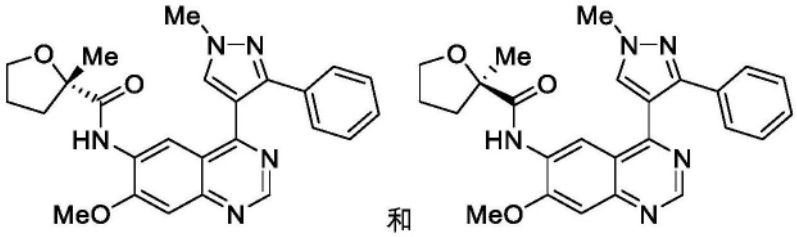
[1846] 部分2.将1-((7-乙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)氨甲酰基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(部分1,90mg,0.162mmol)添加至1:4DCM/(二噁烷中的HCl)的冰冷混合物中,并将所得混合物在室温下搅拌1h并且然后在真空中蒸发至干燥,得到白色固体。将固体溶解于10:1MeOH/AcOH中并冷却至0℃,然后添加HCHO(1mL)和氰基硼氢化钠(24.9mg,0.396mmol)。将所得混合物在室温下搅拌3h。用EtOAc(120mL)稀释混合物并用水(60mL)洗涤。干燥(Na_2SO_4)有机物并在真空中蒸发至干燥。通过制备型HPLC(YMC-Actus Triart C18 ExRS,30x 150mm,5μm;30%-47% MeCN/H_2O(10mM NH_4HCO_3+0.1% NH_4OH))纯化残余物,得到灰白色固体状N-(7-乙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺(50mg)。LCMS:m/z=469[M+H]$^+$。

[1847] 部分3.通过手性SFC(CHIRAL ART Amylose-C NEO,30x 250mm,5μm;流动相:CO_2中的35% IPA(0.5%2M NH_3-MeOH))进一步分离N-(7-乙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺(部分2),得到标题化合物。

[1848] 峰1,灰白色固体(10.9mg)。实施例256,(1S,5S)-N-(7-乙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺或(1R,5R)-N-(7-乙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺。LCMS:m/z=469[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:9.04(s,1H),8.54(s,1H),8.47(s,1H),8.16(s,1H),7.44(s,1H),7.30-7.23(m,2H),7.23-7.16(m,3H),4.34(q,2H),4.02(s,3H),3.17(d,1H),2.90(d,1H),2.56(d,1H),2.27(s,4H),1.96-1.89(m,1H),1.47(t,3H),1.31(t,1H),1.23(s,1H),1.16(dd,1H)。

[1849] 峰2,灰白色固体(12.8mg)。实施例257,(1R,5R)-N-(7-乙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺或(1S,5S)-N-(7-乙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺。LCMS:m/z=469[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:9.04(s,1H),8.53(s,2H),8.16(s,1H),7.44(s,1H),7.30-7.23(m,2H),7.23-7.15(m,3H),4.34(q,2H),4.02(s,3H),3.19(s,1H),2.92(s,1H),2.60(s,1H),2.29(s,4H),1.94(s,1H),1.47(t,3H),1.31(t,1H),1.23(s,1H),1.17(s,1H)。

[1850] 实施例258和259:(S)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-2-甲基四氢呋喃-2-甲酰胺和(R)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-2-甲基四氢呋喃-2-甲酰胺

[1851] 

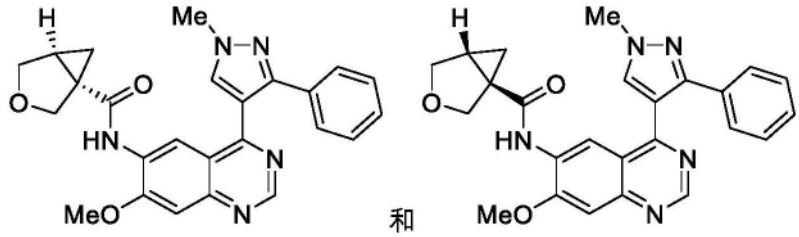
[1852] 通过制备型HPLC(Chiralpak AD-H,20x 250mm,5μm;50% EtOH/己烷(0.5%2M NH_3-MeOH))纯化N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-2-甲基四氢呋喃-2-甲酰胺(实施例224,21mg,47.3μmol),得到标题化合物。

[1853] 峰1,灰白色固体(2.5mg)。实施例258,(S)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-2-甲基四氢呋喃-2-甲酰胺或(R)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-2-甲基四氢呋喃-2-甲酰胺。LCMS:m/z=444[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:9.37(s,1H),9.07(s,1H),8.80(s,1H),8.23(s,1H),7.48(s,1H),7.29-7.19(m,5H),4.04(s,6H),4.02-3.86(m,2H),2.21(ddd,1H),1.99-1.88(m,3H),1.37(s,3H)。

[1854] 峰2,灰白色固体(1.9mg)。实施例259,(R)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-2-甲基四氢呋喃-2-甲酰胺或(S)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-2-甲基四氢呋喃-2-甲酰胺。LCMS:m/z=444[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:9.37(s,1H),9.07(s,1H),8.80(s,1H),8.23(s,1H),7.48(s,1H),

7.23-7.12(m,5H),4.10(s,6H),4.02-3.86(m,2H),2.26-2.14(m,1H),2.00-1.88(m,3H),1.37(s,3H)。

[1855] 实施例260和261:(1S,5S)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-5-甲基-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺和(1R,5R)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺

[1856]  和

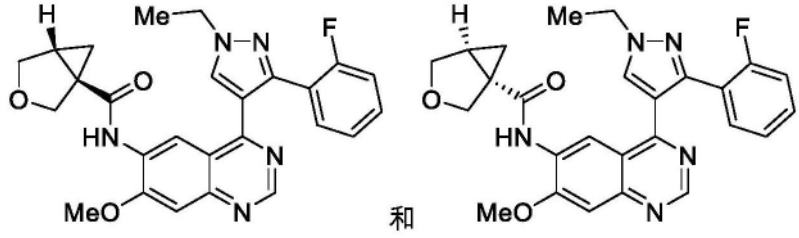
[1857] 部分1.使用与针对实施例306所述类似的方法,从6-溴-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉(制备91)和3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺(制备64)制备N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺(50mg,23%)。LCMS:m/z=442[M+H]$^+$。

[1858] 部分2.通过手性HPLC(CHIRAL ART Cellulose-SB,20x 250mm,5μm;10%EtOH/MTBE(0.5%2M NH_3-MeOH))进一步分离N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺(部分1),得到标题化合物。

[1859] 峰1,白色固体(18.7mg)。实施例260,(1S,5S)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-5-甲基-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺或(1R,5R)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺。LCMS:m/z=442[M+H]$^+$;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ:9.06(s,1H),8.69(s,1H),8.43(s,1H),8.17(s,1H),7.46(s,1H),7.27(ddt,2H),7.20(dt,3H),4.04(d,6H),3.95(s,2H),3.79-3.66(m,2H),2.22-2.11(m,1H),1.39(dd,1H),0.87(t,1H)。

[1860] 峰2,白色固体(18.0mg)。实施例261,(1R,5R)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-5-甲基-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺或(1S,5S)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺。LCMS:m/z=442[M+H]$^+$;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ:9.06(s,1H),8.69(s,1H),8.43(s,1H),8.17(s,1H),7.46(s,1H),7.27(ddt,2H),7.20(dt,3H),4.04(d,6H),3.95(s,2H),3.79-3.66(m,2H),2.22-2.11(m,1H),1.39(dd,1H),0.87(t,1H)。

[1861] 实施例262和263:(1R,5R)-N-(4-(1-乙基-3-(2-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺和(1S,5S)-N-(4-(1-乙基-3-(2-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺

[1862]  和

[1863] 部分1.将$Pd_2(dba)_3$(42.8mg,0.04y mmol)、XPhos(27.0mg,0.047mmol)和K_2CO_3

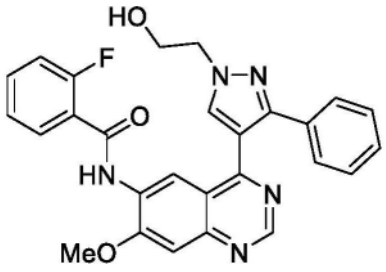
(96.8mg,0.702mmol)添加至6-溴-4-(1-乙基-3-(2-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉(制备98,200mg,0.468mmol)和3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺(89.2mg,0.702mmol)于甲苯中的溶液中,并且将混合物在100℃下搅拌3h。用EtOAc(3x 50mL)萃取反应混合物并且干燥(Na_2SO_4)合并的有机物并在真空中蒸发至干燥。通过制备型HPLC(YMC-Actus Triart C18ExRS,30x 150mm,5μm;30%-53% MeCN/H_2O(10mM NH_4HCO_3+0.1% NH_4OH))纯化残余物,得到白色固体状N-(4-(1-乙基-3-(2-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺(100mg)。

[1864] 部分2.通过制备型SFC(Chiralpak IG,30x 250mm,5μm;CO2中的35% MeOH(0.1% 2M NH_3-MeOH))进一步纯化N-(4-(1-乙基-3-(2-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺(部分1,100mg),得到标题化合物:

[1865] 峰1,实施例262,黄色固体,34.5mg;(1R,5R)-N-(4-(1-乙基-3-(2-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺和(1S,5S)-N-(4-(1-乙基-3-(2-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺。LCMS:m/z=474$[M+H]^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:8.91(s,1H),8.70(s,1H),8.59(s,1H),8.36(s,1H),7.59(td,1H),7.43(s,1H),7.36-7.30(m,1H),7.20(dt,1H),6.99-6.94(m,1H),4.33(q,2H),4.05(s,3H),3.97(s,2H),3.77-3.74(m,2H),2.21-2.17(m,1H),1.53(t,3H),1.43-1.39(m,2H)。

[1866] 峰2,实施例263,棕色固体,45.1mg;(1S,5S)-N-(4-(1-乙基-3-(2-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺和(1R,5R)-N-(4-(1-乙基-3-(2-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺。LCMS:m/z=474$[M+H]^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:ppm 8.91(s,1H),8.70(s,1H),8.59(s,1H),8.36(s,1H),7.59(td,1H),.43(s,1H),7.36-7.30(m,1H),7.20(dt,1H),6.99-6.94(m,1H),4.34(q,2H),4.05(s,3H),3.97(s,2H),3.77-3.74(m,2H),2.21-2.17(m,1H),1.53(t,3H),1.43-1.39(m,2H)。

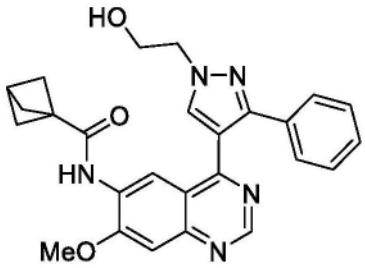
[1867] 实施例264:2-氟-N-(4-(1-(2-羟基乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)苯甲酰胺

[1868] 

[1869] 将N-(4-(1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)-2-氟苯甲酰胺(制备207,80mg,116μmol)和二噁烷中的7M HCl(10mL)的溶液在25℃下搅拌2h。将反应混合物蒸发至干燥并且通过制备型HPLC(XBridge制备型OBD C18柱,30x 150mm,5μm;42%-72% MeCN/H_2O(10mM NH_4HCO_3+0.1% NH_4OH))纯化残余物,得到灰白色固体状标题化合物(20.3mg,35%)。LCMS:m/z=484$[M+H]^+$;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ:9.74(d,1H),9.09(s,1H),8.87(s,1H),8.25(s,1H),7.83(t,1H),7.69-7.58(m,1H),7.51(s,1H),7.45-7.27(m,4H),7.21(q,3H),5.06(t,1H),4.35(t,2H),

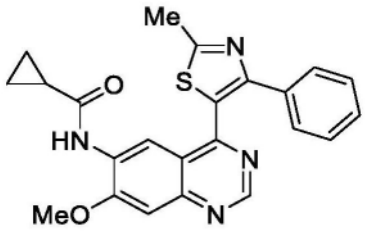
4.10(s,3H),3.90(m,2H)。

[1870] 实施例265:N-(4-(1-(2-羟基乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺

[1871] 

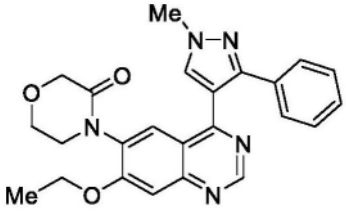
[1872] 白色固体状标题化合物(58mg,52%)是使用与针对实施例264所述类似的方法,从N-(4-(1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺(制备208)制备。YMC-Actus Triart C18,30x 150mm,5μm;35%-50%MeCN/H_2O(10mM NH_4HCO_3+0.1% NH_4OH)。LCMS:m/z=456[M+H]$^+$;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ:9.06(s,1H),8.71(s,1H),8.55(s,1H),8.19(s,1H),7.47(s,1H),7.34-7.25(m,2H),7.21(q,3H),5.04(t,1H),4.33(t,2H),4.07(s,3H),3.88(q,2H),2.47(s,1H),2.08(s,6H)。

[1873] 实施例266:N-(7-甲氧基-4-(2-甲基-4-苯基噻唑-5-基)喹唑啉-6-基)环丙烷甲酰胺

[1874] 

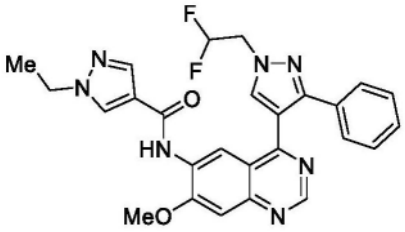
[1875] 在室温下,将$Pd_2(dppf)_3$(36.3mg,49.6μmol)和K_2CO_3(102mg,0.745mmol)添加至H_2O(1.5mL)和二噁烷(6mL)中的2-甲基-4-苯基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3-噻唑(150mg,0.497mmol)和N-(4-氯-7-甲氧基喹唑啉-6-基)环丙烷甲酰胺(制备201,137mg,0.496mmol)中,并且将所得在80℃下在N_2下加热2h。用EtOAc(3x 50mL)萃取反应混合物并且干燥(Na_2SO_4)合并的有机物并在真空中蒸发至干燥。通过制备型HPLC(XBridge Shield RP18 OBD柱,30x 150mm,5μm;13%-61% MeCN/H_2O(10mM NH_4HCO_3+0.1% NH_4OH))纯化残余物,得到白色固体状标题化合物(87mg,42%)。LCMS:m/z=417[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:9.65(s,1H),9.14(s,1H),8.54(d,1H),7.44(s,1H),7.25-7.20(m,2H),7.19-7.11(m,3H),4.06(s,3H),2.82(s,3H),2.13(p,1H),0.76(d,4H)。

[1876] 实施例267:4-(7-乙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)吗啉-3-酮

[1877] 

[1878] 将6-溴-7-乙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉(制备90,200mg,0.488mol)、吗啉-3-酮(49.3mg,0.488mmol)、CuI(9.61mg,0.0488mmol)、N1,N2-二甲基乙烷-1,2-二胺(8.58mg,0.0976mmol)、K_3PO_4(206mg,0.976mmol)于二噁烷(5mL)中的混合物在120℃下在N_2下搅拌10h。通过过滤去除固体并且将滤液蒸发至干燥。通过制备型HPLC(XBridge Shield RP18 OBD柱,30x 150mm,5μm;47% MeCN/H_2O(10mM NH_4HCO_3+0.1% NH_4OH))纯化残余物,得到白色固体状标题化合物(8.3mg)。LCMS:m/z=430[M+H]$^+$;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ:9.14(s,1H),8.25(s,1H),7.66(s,1H),7.47(s,1H),7.32-7.18(m,6H),4.25(m,2H),4.15(s,2H),4.02(s,3H),3.88(m,2H),3.24(m,2H),1.36(t,3H)。

[1879] 实施例268:N-(4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)-1-乙基-1H-吡唑-4-甲酰胺

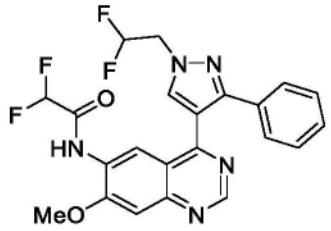
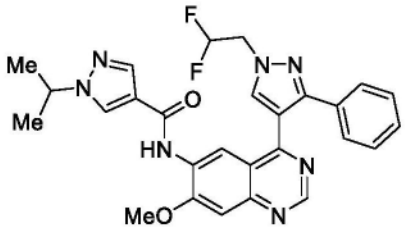
[1880] 

[1881] 向4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-胺(制备251,50mg,0.131mmol)和1-乙基-1H-吡唑-4-甲酸(27.6mg,0.197mmol)于吡啶(2mL)中的溶液中添加EDCI(37.7mg,0.197mol),并且将混合物在60℃下搅拌4h。将反应混合物蒸发至干燥并且通过制备型HPLC(Waters Xbridge BEH C18,30x 100mm,10μm;20%-45% MeCN/H_2O(10mM NH_4HCO_3+0.05% NH_4OH))纯化残余物,得到白色固体状标题化合物(14.9mg,21%)。LCMS:m/z=504[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:9.12(s,1H),9.04(s,1H),8.28(s,1H),8.01(s,1H),7.97(s,1H),7.85(s,1H),7.41-7.46(m,2H),7.40(s,1H),7.22(d,2H),7.21(d,1H),6.12-6.47(m,1H),4.66(td,2H),4.25(q,2H),4.14(s,3H),1.55(t,3H)。

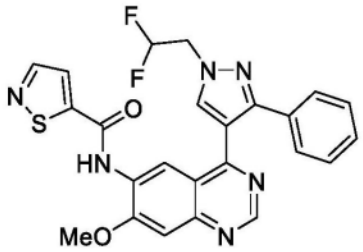
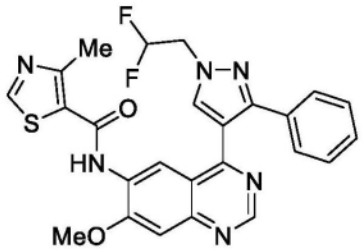
[1882] 实施例269-274

[1883] 标题化合物是使用与针对实施例268所述类似的方法,从4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-胺(制备251)和适当羧酸(RCO_2H)制备。

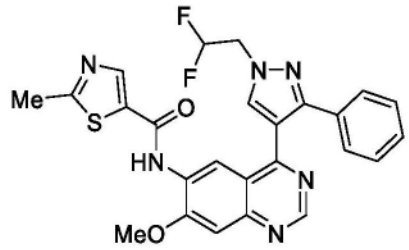
[1884]

实施例编号	名称/结构/胺/RCO_2H/数据
269	N-(4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)-2,2-二氟乙酰胺  酸：2,2-二氟乙酸 HPLC：XBridge BEH C18, 30 x 150 mm, 10 μm；20%-50% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.05% NH_4OH) 白色固体(4.4 mg, 6.7%)。LCMS：m/z = 460 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.10 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.33 (s, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.16-7.11 (m, 3H), 6.38-6.06 (m, 1H), 6.06-5.77 (m, 1H), 4.56 (td, 2H), 4.04 (s, 3H)。
270	N-(4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)-1-异丙基-1H-吡唑-4-甲酰胺  酸：1-异丙基-1H-吡唑-4-甲酸 HPLC：Phenomenex Gemini-NX C18, 30 x 75 mm, 3 μm；35%-60% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.05% NH_4OH) 黄色固体(36.3 mg, 52%)。LCMS：m/z = 518 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.12 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.00 (d, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.44 (dd, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.24-7.20 (m, 3H), 6.48-6.10 (m, 1H), 4.65 (td, 2H), 4.56 (dt, 1H), 4.14 (s, 3H), 1.56 (d, 6H)。
271	N-(4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)异噻唑-4-甲酰胺

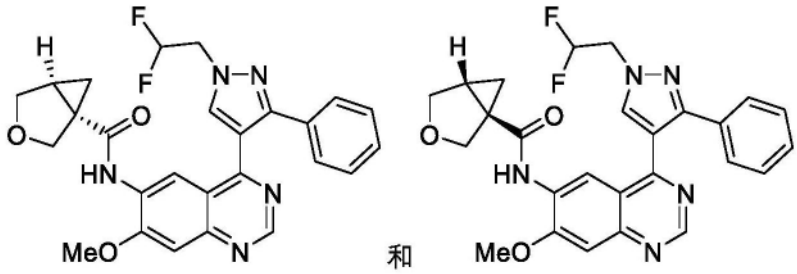
[1885]

	 酸：异噻唑-4-甲酸 HPLC：Phenomenex Gemini-NX C18, 30 x 75 mm, 3 μm；25%-55% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.05% NH_4OH) 黄色固体(75 mg, 83%)。LCMS：m/z = 493 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.21 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.43-7.41 (m, 2H), 7.22-7.20 (m, 3H), 6.45-6.29 (m, 1H), 4.66 (td, 2H, J = 17.6, 4.0 Hz), 4.14 (s, 3H)。
272	N-(4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)异噻唑-5-甲酰胺  酸：异噻唑-5-甲酸 HPLC：Phenomenex Gemini-NX C18, 30 x 75 mm, 3 μm；30%-60% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.05% NH_4OH) 白色固体(25.3 mg, 65%)。LCMS：m/z =493 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.18 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.49-7.39 (m, 3H), 7.25-7.17 (m, 3H), 6.47-6.15 (m, 1H), 4.67 (td, 2H), 4.15 (s, 3H)。
273	N-(4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)-4-甲基噻唑-5-甲酰胺  酸：4-甲基噻唑-5-甲酸 HPLC：Phenomenex Gemini-NX C18, 30 x 75 mm, 3 μm；20%-50% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.05% NH_4OH 白色固体(16.7 mg, 42%)。LCMS：m/z = 507 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.07 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.34-7.32 (m, 2H), 7.15-7.11 (m, 3H), 6.36-6.06 (m, 1H), 4.58 (dt, 2H), 4.08 (s, 3H), 2.72 (s, 3H)。

[1886]

274	N-(4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)-2-甲基噻唑-5-甲酰胺  酸：2-甲基噻唑-5-甲酸 HPLC：Phenomenex Gemini-NX C18, 30 x 75 mm, 3 μm；30%-60% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.05% NH_4OH) 白色固体(11.2 mg, 28%)。LCMS：m/z = 507 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.07 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.35-7.32 (m, 2H), 7.15-7.11 (m, 3H), 6.37-6.07 (m, 1H), 4.58 (dt, 2H), 4.08 (s, 3H), 2.72 (s, 3H)。

[1887] 实施例275和276：(1S,5S)-N-(4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺和(1R,5R)-N-(4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺

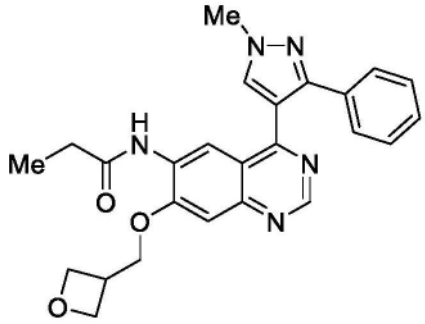
[1888]  和

[1889] 向4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-胺(制备251,238mg,0.624mmol)和3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酸(100mg,0.780mmol)于EtOAc(1mL)中的溶液中添加DIPEA(303mg,2.34mmol)、HATU(594mg,1.56mmol)和DMAP(95.4mg,0.780mmol),并且将混合物在70℃下搅拌12h。过滤反应混合物并且在减压下浓缩滤液并通过制备型HPLC(Xtimate C18 150*25mm*5μm:20%-60% MeCN/H_2O(+0.2% HCO_2H))纯化残余物,得到白色固体状N-(4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺(30mg,7.8%),然后通过手性SFC(Chiralpak IG,30x 250mm,10μm;CO_2中的40%-60% IPA)纯化,得到标题化合物。

[1890] 峰1,实施例275,(14.4mg,47%);(1S,5S)-N-(4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺或(1R,5R)-N-(4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺。LCMS:m/z＝492$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:9.12(1H,s),8.93(1H,s),7.99(1H,s),7.90(1H,s),7.42-7.39(2H,m),7.25-7.19(3H,m),6.43-6.12(1H,m),4.64(td,2H),4.11(3H,s),4.10-4.03(2H,m),3.92-3.83(2H,m),2.17(ddd,1H),1.49(dd,1H),1.10(t,1H)。

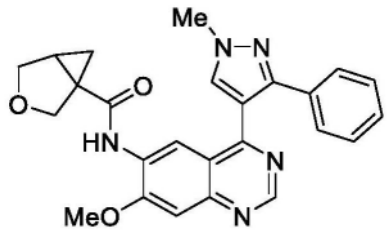
[1891] 峰2,实施例276,(9.3mg,30%);(1R,5R)-N-(4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺或(1S,5S)-N-(4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺。LCMS:m/z=492[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:9.12(1H,s),8.93(1H,s),7.99(1H,s),7.90(1H,s),7.42-7.39(2H,m),7.25-7.19(3H,m),6.43-6.12(1H,m),4.64(td,2H),4.11(3H,s),4.10-4.03(2H,m),3.92-3.83(2H,m),2.17(ddd,1H),1.49(dd,1H),1.10(t,1H)。

[1892] 实施例277:N-(4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-(氧杂环丁-3-基甲氧基)喹唑啉-6-基)丙酰胺

[1893] 

[1894] 向N-(7-羟基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)丙酰胺(制备249,35mg,0.094mmol)和3-(溴甲基)氧杂环丁烷(14.2mg,0.094mmol)于DMF(0.5mL)中的溶液中添加K_2CO_3(38.9mg,0.281mmol),并且将混合物在60℃下搅拌12h。过滤反应混合物并且在真空中浓缩滤液。通过制备型HPLC(Xbridge BEH C18 25x 100mm,5μm;15%-45% MeCN/H_2O(10mM NH4HCO3))纯化残余物,得到黄色固体状标题化合物(10.7mg,26%)。LCMS:m/z=441[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:8.12(s,1H),7.90(s,1H),7.45-7.43(m,2H),7.40(s,1H),7.24(d,2H),7.22(s,1H),5.05(dd,2H),4.69(t,2H),4.48(d,2H),4.12(s,3H),3.58-3.51(m,1H),2.49-2.43(m,2H),1.28(t,3H)。

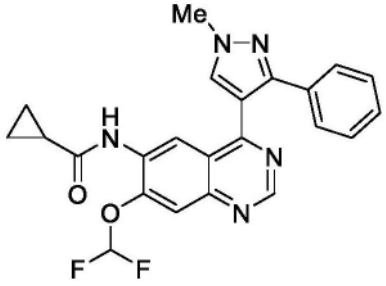
[1895] 实施例278:N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺

[1896] 

[1897] 向7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-胺(制备190,19.4mg,0.059mmol)和3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酸(15mg,0.117mmol)于EtOAc(1mL)中的溶液中添加DIPEA(45.4mg,0.351mmol)和HATU(89mg,0.234mmol),并且将混合物在70℃下搅拌3h。添加DMAP(14.3mg,0.117mmol)并且将混合物在70℃下搅拌5h。过滤反应混合物,在减压下浓缩滤液并且通过制备型HPLC(Phenomenex Gemini-NX C18 30x 75mm,3μm;20%-45% MeCN/H_2O(H_2O(10mM NH_4HCO_3+0.05% NH_4OH))纯化残余物,得到黄色固体状标题化合物(1.7mg,3.3%)。LCMS:m/z=442[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:9.10(s,1H),8.90(s,1H),7.87(s,1H),7.86(s,1H),7.40(s,1H),7.39-7.37(m,2H),7.19-7.18(m,3H),4.10(s,

3H),4.08(s,3H),3.91-3.83(m,2H),2.18-2.14(m,1H),1.58-1.46(m,2H),1.09(t,1H),0.88-0.83(m,1H)。

[1898] 实施例279:N-(7-(二氟甲氧基)-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)环丙烷甲酰胺

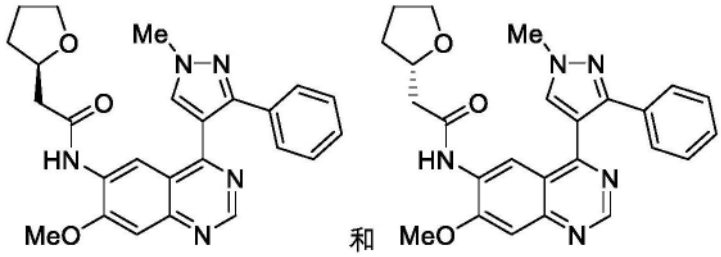
[1899] 

[1900] 部分1.向7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-胺(制备190,200mg,0.604mmol)和环丙烷甲酸(156mg,1.81mmol)于吡啶(2.5mL)中的混合物中添加EDCI(174mg,0.905mmol),并且将混合物在60℃下搅拌14h。在减压下浓缩反应混合物并且通过制备型TLC(10:1EtOAc/EtOH)纯化残余物,得到黄色固体状N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)环丙烷甲酰胺(300mg,粗制物),其未经进一步纯化即使用。

[1901] 部分2.向N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)环丙烷甲酰胺(部分1,200mg,0.500mmol)于DMF(2mL)中的混合物中添加NaSMe(330mg,4.71mmol),并且将混合物在120℃下在N_2下搅拌1h。用1M HCl将反应混合物调节至pH 5并且在EtOAc(5mL)与H_2O(3mL)之间分配。用EtOAc(3x 5mL)萃取水相并且干燥(Na_2SO_4)合并的有机物并在真空中蒸发至干燥,得到黄色油状N-(7-羟基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)环丙烷甲酰胺(200mg,粗制物),其未经进一步纯化即使用。

[1902] 部分3.向N-(7-羟基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)环丙烷甲酰胺(部分2,100mg,0.259mmol)和(2-氯-2,2-二氟-乙酰基)氧基钠(59.3mg,0.389mmol)于DMF(2mL)中的混合物中添加K_2CO_3(53.8mg,0.389mmol),并且将混合物在80℃下搅拌2h。在减压下浓缩反应混合物并且通过制备型HPLC(Phenomenex Gemini-NX C18 30x 75mm,3μm;30%-60% MeCN/H_2O(10mM NH_4HCO_3+0.05% NH_4OH))纯化残余物,得到淡黄色固体状标题化合物(28mg,24%)。LCMS:m/z=436$[M+H]^+$;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:9.08(s,1H),8.94(s,1H),7.83(s,1H),7.79(s,1H),7.58(s,1H),7.28(dd,2H),7.14-7.08(m,3H),6.93-6.57(m,1H),4.00(s,3H),1.51-1.47(m,1H),1.05-1.01(m,2H),0.87-0.84(m,2H)。

[1903] 实施例280和281:(R)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-2-(四氢呋喃-2-基)乙酰胺和(S)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-2-(四氢呋喃-2-基)乙酰胺

[1904] 

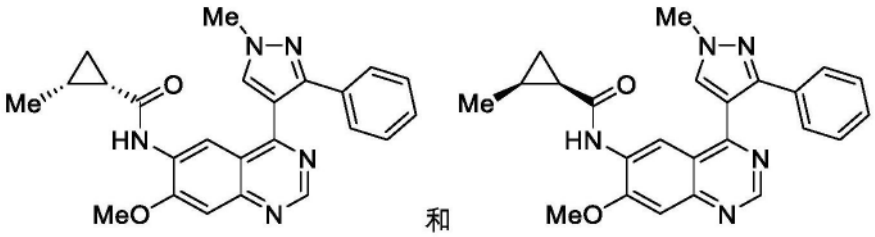
[1905] 部分1.将吡啶(1mL)和T3P®(1mL)添加至7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-胺(制备190,66.3mg,0.20mmol)和2-(四氢呋喃-2-基)乙酸(26mg,0.20mmol)于THF(1mL)中的混合物中,并且将混合物在50℃下振荡5h。通过Speedvac将反应混合物蒸发至干燥。通过制备型HPLC纯化残余物,得到N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-2-(四氢呋喃-2-基)乙酰胺。

[1906] 部分2.通过手性HPLC(CHIRALPAK AD-H,20x 250mm,5μm;40% MeOH/已烷(0.5% 2M NH_3-MeOH))纯化MeOH中的N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-2-(四氢呋喃-2-基)乙酰胺(部分1,41mg,92.4μmol),得到:

[1907] 峰1:黄色固体,6.6mg。实施例280:(R)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-2-(四氢呋喃-2-基)乙酰胺或(S)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-2-(四氢呋喃-2-基)乙酰胺。LCMS:m/z=444[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:9.49(s,1H),9.04(s,1H),8.77(s,1H),8.18(s,1H),7.44(s,1H),7.27(ddt,2H),7.19(tt,3H),4.12(qd,1H),4.07(s,3H),4.03(s,3H),3.81(ddd,1H),3.65(td,1H),2.66(dd,1H),2.56(dd,1H),1.98(dddd,1H),1.93-1.75(m,2H),1.48(ddt,1H),1.24(s,1H)。

[1908] 峰2:黄色固体,8.4mg。实施例281:(S)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-2-(四氢呋喃-2-基)乙酰胺或(R)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-2-(四氢呋喃-2-基)乙酰胺。LCMS:m/z=514.35[M+H]$^+$,^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:9.49(s,1H),9.04(s,1H),8.77(d,1H),8.18(s,1H),7.44(s,1H),7.27(dtd,2H),7.19(tt,3H),4.17-4.08(m,7H),3.81(ddd,1H),3.65(td,1H),2.66(dd,2H),1.98(dddd,1H),1.93-1.75(m,2H),1.48(ddt,1H),1.28-1.17(m,1H)。

[1909] 实施例282和283:(1S,2R)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-2-甲基环丙烷-1-甲酰胺和(1R,2S)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-2-甲基环丙烷-1-甲酰胺

[1910] 

[1911] 部分1.将吡啶(1mL)和T3P®(1mL)添加至7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-胺(制备190,66.3mg,0.20mmol)和顺式-外消旋-(1R,2S)-2-甲基环丙烷-1-甲酸(20mg,0.20mmol)于THF(1mL)中的混合物中,并且将混合物在50℃下振荡5h。通过Speedvac将反应混合物蒸发至干燥并且通过制备型HPLC纯化残余物,得到顺式-外消旋-(1R,2S)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-2-(三氟甲基)环丙烷-1-甲酰胺。

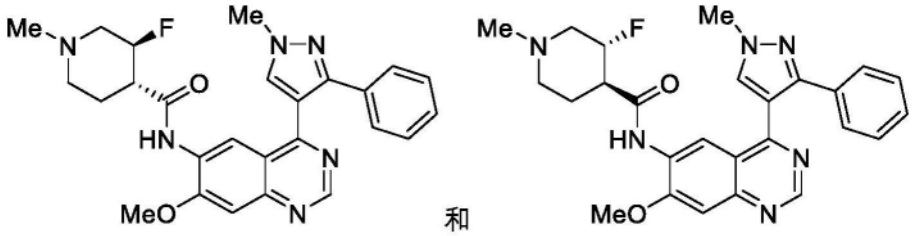
[1912] 部分2.通过手性HPLC(CHIRALPAK IE,20x 250mm,5μm;10% EtOH/MTBE(0.5%2M NH_3-MeOH))纯化MeOH中的顺式-外消旋-(1R,2S)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-2-甲基环丙烷-1-甲酰胺(部分1,34mg,82.2μmol),得到:

[1913] 峰1,白色固体(2mg)。实施例282:(1S,2R)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-

吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-2-甲基环丙烷-1-甲酰胺或(1R,2S)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-2-甲基环丙烷-1-甲酰胺。LCMS:m/z=414[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:9.52(s,1H),9.04(s,1H),8.67(d,1H),8.18(s,1H),7.42(s,1H),7.29-7.19(m,2H),7.22-7.12(m,3H),4.04(d,6H),2.12(td,1H),1.28-1.18(m,1H),1.06(d,3H),0.93(td,1H),0.75(ddd,1H)。

[1914] 峰2,白色固体(17.4mg)。实施例283:(1R,2S)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-2-甲基环丙烷-1-甲酰胺或(1S,2R)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-2-甲基环丙烷-1-甲酰胺。LCMS:m/z=414[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:9.62(s,1H),9.02(s,1H),8.70(s,1H),8.16(s,1H),7.43(s,1H),7.30-7.21(m,2H),7.24-7.13(m,3H),4.08(s,3H),4.01(s,3H),1.93(dt,1H),1.26-1.14(m,1H),1.08(d,3H),0.98(ddd,1H),0.63(ddd,1H)。

[1915] 实施例284和285:(3S,4S)-3-氟-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-1-甲基哌啶-4-甲酰胺和(3R,4R)-3-氟-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-1-甲基哌啶-4-甲酰胺

[1916] 

[1917] 部分1.将吡啶(1mL)和T$_3$P®(1mL)添加至7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-胺(制备190,66.3mg,0.20mmol)和反式-外消旋-(3R,4R)-3-氟-1-甲基哌啶-4-甲酸(32.2mg,0.20mmol)于THF(1mL)中的混合物中,并且将混合物在50℃下振荡5h。通过Speedvac将反应混合物蒸发至干燥并且通过制备型HPLC(Xtimate C18,25x 150mm,5mm;MeCN/H2O(0.05%v/v NH_4OH/H_2O))纯化残余物,得到反式-外消旋-(3R,4R)-3-氟-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-1-甲基哌啶-4-甲酰胺。

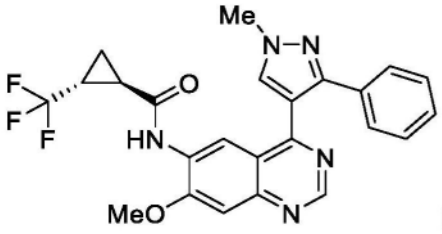
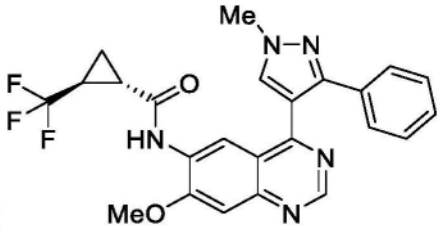
[1918] 部分2.通过手性HPLC(CHIRALPAK IH,20x 250mm,5μm;10% EtOH/MTBE(0.5%2M NH_3-MeOH))纯化MeOH中的反式-外消旋-(3R,4R)-3-氟-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-1-甲基哌啶-4-甲酰胺(部分1,29.5mg,62.1μmol),得到:

[1919] 峰1,灰白色固体(3.8mg)。实施例284:(3S,4S)-3-氟-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-1-甲基哌啶-4-甲酰胺或(3R,4R)-3-氟-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-1-甲基哌啶-4-甲酰胺。LCMS:m/z=475[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:9.76(s,1H),9.07(s,1H),8.70(s,1H),8.21(s,1H),7.46(s,1H),7.24(dd,5H),4.96(s,1H),4.05(d,6H),3.12(s,4H),2.09(s,2H),2.01(q,1H),1.69(s,1H)。

[1920] 峰2,灰白色固体(2mg)。实施例285:(3R,4R)-3-氟-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-1-甲基哌啶-4-甲酰胺或(3S,4S)-3-氟-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-1-甲基哌啶-4-甲酰胺。LCMS:m/z=475[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:9.58(s,1H),9.05(s,1H),8.74(d,1H),8.21(s,1H),7.43(s,1H),7.20-7.14(m,5H),4.80(s,1H),4.05(d,5H),3.17(s,1H),2.86(s,3H),2.53(d,

3H),1.85(s,2H),1.24(s,1H)。

[1921] 实施例286和287:(1R,2R)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-2-(三氟甲基)环丙烷-1-甲酰胺和(1S,2S)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-2-(三氟甲基)环丙烷-1-甲酰胺

[1922]  和 

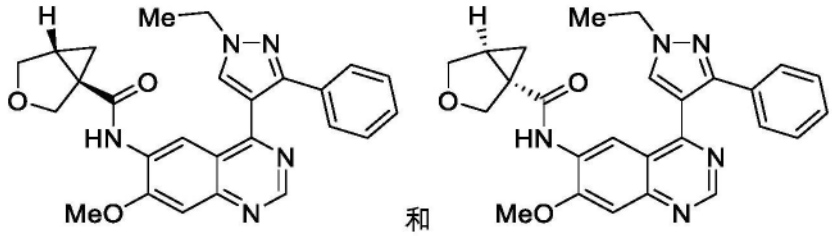
[1923] 部分1.向7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-胺(制备190,100mg,0.302mmol)于吡啶(3mL)中的溶液中添加EDCI(93mg,0.483mmol)和反式-外消旋-(1R,2S)-2-(三氟甲基)环丙烷甲酸(69.7mg,0.453mmol),并且将混合物在70℃下搅拌16h。将反应混合物蒸发至干燥并且用H_2O稀释残余物并用DCM(2x)萃取。干燥(Na2SO4)合并的萃取物并蒸发至干燥。通过柱色谱法(ISCO,0-100% EtOAc/DCM,然后25% MeOH/DCM)纯化残余物,得到反式-外消旋-(1R,2R)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-2-(三氟甲基)环丙烷-1-甲酰胺(105mg,74%)。

[1924] 部分2.通过手性HPLC(LUX Cellulose-2,21.2x 250mm,5μm;20% IPA/MTBE(0.5%2M NH_3-MeOH))纯化MeOH中的反式-外消旋-(1R,2R)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-2-(三氟甲基)环丙烷-1-甲酰胺(部分1),得到:

[1925] 峰1,白色固体(24.3mg)。实施例286:(1R,2R)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-2-(三氟甲基)环丙烷-1-甲酰胺或(1S,2S)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-2-(三氟甲基)环丙烷-1-甲酰胺。LCMS:m/z=468$[M+H]^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:10.03(s,1H),9.04(s,1H),8.70(s,1H),8.16(s,1H),7.45(s,1H),7.26-7.23(m,2H),7.19-7.16(m,3H),4.08(s,3H),4.01(s,3H),2.81-2.76(m,1H),2.26-2.19(m,1H),1.25(t,2H)。

[1926] 峰2,白色固体(23.9mg)。实施例287:(1S,2S)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-2-(三氟甲基)环丙烷-1-甲酰胺或(1R,2R)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-2-(三氟甲基)环丙烷-1-甲酰胺。LCMS:m/z=468$[M+H]^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:10.02(s,1H),9.04(s,1H),8.70(s,1H),8.16(s,1H),7.45(s,1H),7.26-7.23(m,2H),7.19-7.16(m,3H),4.08(s,3H),4.01(s,3H),2.81-2.76(m,1H),2.26-2.19(m,1H),1.25(t,2H)。

[1927] 实施例288和289:(1R,5R)-N-(4-(1-乙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺和(1S,5S)-N-(4-(1-乙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺

[1928]  和

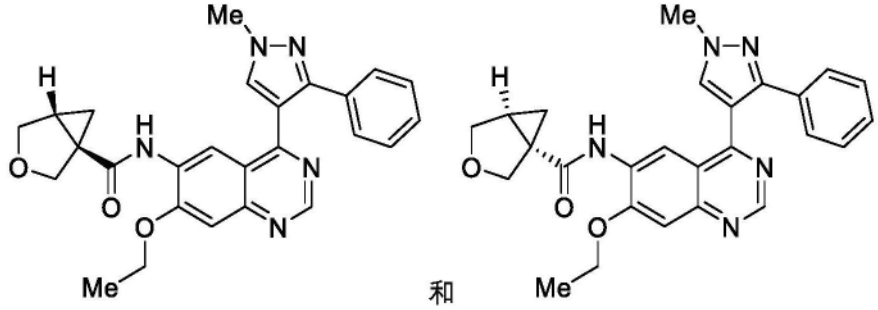
[1929] 部分1.在室温下,将XPhos(33mg,69.3μmol)、$Pd_2(dba)_3$(31.6mg,34.6μmol)和K_2CO_3(71.7mg,0.520mmol)添加至二噁烷(6mL)中的6-溴-4-(1-乙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉(制备94,120mg,0.347mmol)和3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺(制备64,66.6mg,0.520mmol)中,并且在N_2下将反应混合物加热至100℃并保持2h。用EtOAc(3x 40mL)萃取所得溶液并且干燥(Na_2SO_4)合并的萃取物并蒸发至干燥。通过制备型HPLC(XBridge Shield RP18 OBD柱,30x 150mm,5μm;8%-54% MeCN/H_2O(10mM NH_4HCO_3+0.1% NH_4OH))纯化残余物,得到白色固体状N-(4-(1-乙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺(30mg,18%)。LCMS:m/z=456[M+H]$^+$。

[1930] 部分2.通过手性HPLC(Chiral ART Cellulose-SB,20x 250mm,5μm;10% IPA/MTBE(0.5%2M NH_3-MeOH))纯化MeOH中的N-(4-(1-乙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺(部分1,30mg,65.8μmol),得到:

[1931] 峰1,白色固体(11.5mg)。实施例288:(1R,5R)-N-(4-(1-乙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺或(1S,5S)-N-(4-(1-乙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺。LCMS:m/z=456[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:9.05(s,1H),8.68(s,1H),8.46(s,1H),8.22(s,1H),7.46(s,1H),7.25(ddt,5H),4.31(q,2H),4.05(s,3H),3.95(s,2H),3.77-3.67(m,2H),2.16(ddd,1H),1.52(t,3H),1.38(dd,1H),0.87(t,1H)。

[1932] 峰2,白色固体(12.3mg)。实施例289:(1S,5S)-N-(4-(1-乙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺或(1R,5R)-N-(4-(1-乙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺。LCMS:m/z=456[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:9.05(s,1H),8.68(s,1H),8.46(s,1H),8.22(s,1H),7.46(s,1H),7.25(dq,5H),4.31(q,2H),4.05(s,3H),3.95(s,2H),3.79-3.67(m,2H),2.16(ddd,1H),1.52(t,3H),1.38(dd,1H),0.87(t,1H)。

[1933] 实施例290和291:(1R,5R)-N-(7-乙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺和(1S,5S)-N-(7-乙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺

[1934]  和

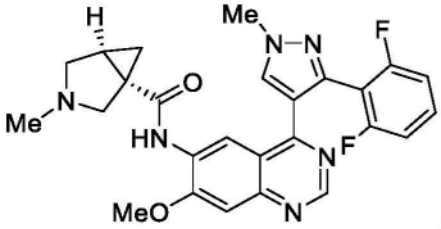
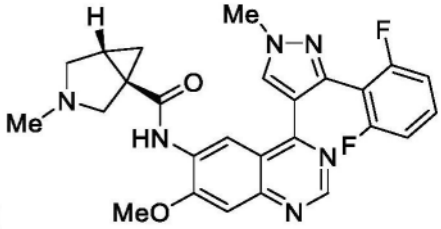
[1935] 标题化合物是使用与针对实施例288和289所述类似的2部分方法,从3-氧杂二环

[3.1.0]己烷-1-甲酰胺(制备64)和6-溴-7-乙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉(制备90)制备。手性HPLC(Chiral ART Cellulose-SB,20x 250mm,5μm;5% EtOH/MTBE (0.5%2M NH_3-MeOH)),得到:

[1936] 峰1,白色固体(15.3mg)。实施例290:(1R,5R)-N-(7-乙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺或(1S,5S)-N-(7-乙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺。LCMS:m/z=456[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:9.05(s,1H),8.59(s,1H),8.45(s,1H),8.17(s,1H),7.44(s,1H),7.23-7.16(m,5H),4.32(q,2H),4.02(s,5H),3.78-3.67(m,2H),2.15(ddd,1H),1.46(t,3H),1.38(dd,1H),1.23(s,1H),0.89(t,1H)。

[1937] 峰2,白色固体(16.4mg)。实施例291:(1S,5S)-N-(7-乙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺或(1R,5R)-N-(7-乙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺。LCMS:m/z=456[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:9.05(s,1H),8.59(s,1H),8.45(s,1H),8.17(s,1H),7.44(s,1H),7.30-7.23(m,2H),7.23-7.16(m,3H),4.32(q,2H),4.02(s,5H),3.78-3.67(m,2H),2.15(ddd,1H),1.46(t,3H),1.38(dd,1H),1.23(s,1H),0.89(t,1H)。

[1938] 实施例292和293:(1S,5S)-N-(4-(3-(2,6-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺或(1R,5R)-N-(4-(3-(2,6-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺

[1939]  和 

[1940] 部分1.将Cs_2CO_3(78.8mg,242μmol)、$Pd_2(dba)_3$(14.8mg,16.2μmol)、Xphos (9.36mg,16.2μmol)、6-溴-4-(3-(2,6-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉(制备92,70mg,162μmol)和1-氨甲酰基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(制备65,73.3mg,324μmol)于1,4-二噁烷(6mL)中的混合物在100℃下搅拌5h。用EtOAc(100mL)稀释混合物并用水(2x50mL)洗涤。干燥(Na_2SO_4)合并的有机物并蒸发至干燥。通过柱色谱法(18:1DCM/MeOH)纯化残余物,得到黄色固体状1-((4-(3-(2,6-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氨甲酰基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(45mg,64%)。LCMS:m/z=475[M+H]$^+$。

[1941] 部分2.在室温下,将TFA(1mL)添加至DCM(3mL)中的1-((4-(3-(2,6-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氨甲酰基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(部分1,45mg,78μmol)中,并且将所得混合物搅拌1h。将反应混合物在真空中蒸发至干燥,得到白色固体状N-(4-(3-(2,6-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺(35mg,56%)。LCMS:m/z=456[M+H]$^+$。

[1942] 部分3.在室温下,将$NaBH(OAc)_3$(30.9mg,146μmol)添加至DCM(5mL)中的N-(4-(3-(2,6-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己

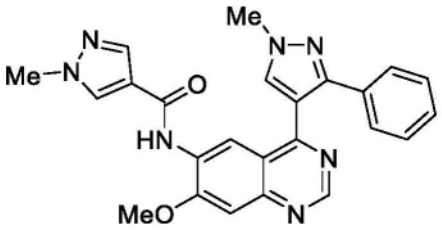
烷-1-甲酰胺(部分2,35mg,73.4μmol)和HCHO(0.1mL,37％水溶液)中,并且将混合物在室温下搅拌2h。用EtOAc(100mL)稀释混合物并用盐水(2x 50mL)洗涤并且干燥(Na_2SO_4)合并的有机物并在真空中蒸发至干燥。通过制备型HPLC(CHIRALPAK ID,30x 250mm,5μm;30％MeOH/MTBE(0.5％2M NH_3-MeOH))纯化残余物,得到灰白色固体状N-(4-(3-(2,6-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺(20mg)。

[1943] 部分4.通过手性HPLC(Chiral ART Amylose-SA,20x 250mm,5μm;5％(50％MeOH/DCM)/MTBE(0.5％2M NH_3-MeOH))纯化MeOH中的N-(4-(3-(2,6-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺(部分3,12mg,24.4μmol),得到:

[1944] 峰1,灰白色固体。实施例292:(1S,5S)-N-(4-(3-(2,6-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺或(1R,5R)-N-(4-(3-(2,6-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺。LCMS:m/z＝491[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:8.84(s,1H),8.72(s,1H),8.58(s,1H),8.41(s,1H),7.45-7.33(m,2H),7.01(t,2H),4.06(d,6H),2.92(d,2H),2.62(d,1H),2.37(d,1H),2.29(s,3H),1.34(t,1H),1.24(s,1H),1.21(d,1H)。

[1945] 峰2,灰白色固体。实施例293:(1R,5R)-N-(4-(3-(2,6-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺或(1S,5S)-N-(4-(3-(2,6-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺。LCMS:m/z＝491[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:8.84(s,1H),8.72(s,1H),8.58(s,1H),8.40(s,1H),7.45-7.33(m,2H),7.01(t,2H),4.06(d,6H),2.62(d,2H),2.36(dd,1H),2.29(s,3H),1.99(s,1H),1.34(t,1H),1.24(s,1H),1.21(s,1H)。

[1946] 实施例294:N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺

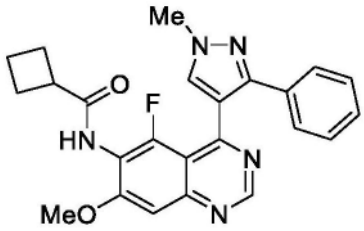
[1947] 

[1948] 部分1:将$SOCl_2$(3mL)中的1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸(200mg,1.58mmol)在60℃下搅拌1h。将反应混合物在真空中蒸发至干燥,得到1-甲基-1H-吡唑-4-羰酰氯,其未经进一步纯化即用于部分2中。

[1949] 部分2:将吡啶(7.14mg,90.5μmol)滴加至7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-胺(P 190,60mg,0.181mmol)和1-甲基-1H-吡唑-4-羰酰氯(部分1,39.1mg,0.271mmol)于DCM中的混合物中,并且将混合物在室温下搅拌1h。将反应物在真空中蒸发至干燥并且通过制备型HPLC(YMC-Actus Triart C18 ExRS,30x 150mm,5μm;11％-45％MeCN/H_2O(10mM NH_4HCO_3+0.1％ $NH_3.H_2O$))纯化残余物,得到白色固体状标题化合物(41.6mg,52％)。LCMS:m/z＝440[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:9.19(s,1H),9.06(s,

1H),8.58(s,1H),8.38(s,1H),8.21(s,1H),8.01(d,1H),7.49(s,1H),7.35-7.26(m,2H),7.20(dp,3H),4.09(s,3H),4.03(s,3H),3.89(s,3H)。

[1950] 实施例295:N-(5-氟-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)环丁烷甲酰胺

[1951] 

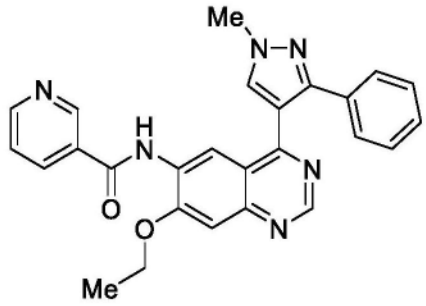
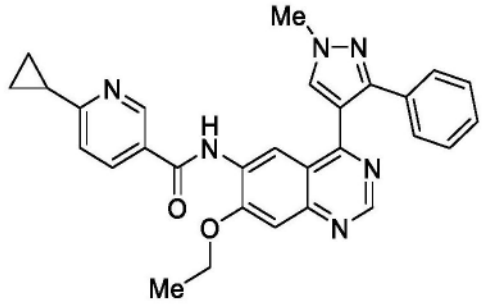
[1952] 在0℃下,将环丁烷羰酰氯(27mg,0.228mmol)添加至DCM(3mL)中的5-氟-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-胺(制备256,20mg,57.2μmol)和TEA(29.1mg,286μmol)中,并且将所得混合物在室温下搅拌2h。将反应混合物在真空中蒸发至干燥并且通过制备型HPLC(XBridge Shield RP18 OBD柱,30x 150mm,5μm;27%-37% MeCN/H_2O(10mM NH_4HCO_3+0.1% NH_4OH))纯化残余物,得到白色固体状标题化合物(11.3mg,37%)。LCMS:m/z=432[M+H]$^+$;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ:9.18(s,1H),9.03(s,1H),7.91(d,1H),7.26(d,1H),7.14(dd,2H),7.13-7.03(m,3H),3.87(d,6H),3.12(s,1H),2.03(d,4H),1.98(s,2H)。

[1953] 实施例296-319

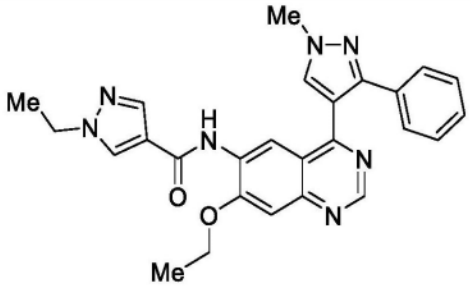
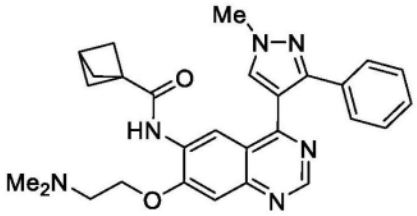
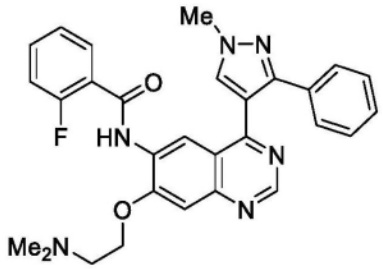
[1954] 标题化合物是使用与针对实施例232所述类似的方法,从适当卤化物和适当酰胺制备。

[1955] 卤化物-1:6-溴-7-乙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉(制备90);卤化物-2:6-氯-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶(制备242);卤化物-3:2-((6-溴-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-7-基)氧基)-N,N-二甲基乙-1-胺(制备105);卤化物-4:6-溴-7-甲氧基-4-(3-苯基-1-丙基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉(制备108);卤化物-5:6-溴-7-(二氟甲氧基)-4-(1-乙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉(制备100);卤化物-6:6-溴-4-(3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉(制备97);卤化物-7:6-氯-7-乙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶(制备231);卤化物-8:6-溴-4-(1-乙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉(制备94);卤化物-9:2-(4-(6-溴-7-甲氧基喹唑啉-4-基)-3-苯基-1H-吡唑-1-基)-N,N-二甲基乙-1-胺(制备297);卤化物-10:6-氯-4-(1-乙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶(制备239)

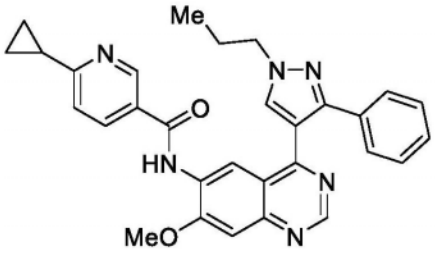
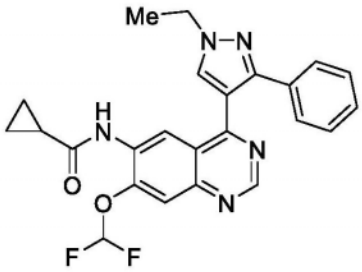
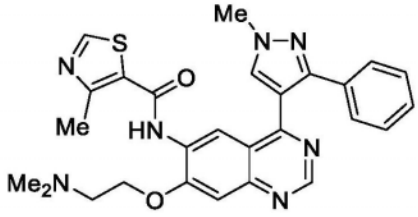
[1956]

实施例编号	名称/结构/卤化物/$RCONH_2$/数据
296[A]	N-(7-乙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)烟酰胺  卤化物-1；$RCONH_2$：吡啶-2-甲酰胺 HPLC：XBridge Shield RP18 OBD 柱，30 x 150 mm, 5 μm；26%-36% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH) 白色固体(61.9 mg, 56%)。LCMS：m/z =451 $[M+H]^+$；^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.89 (s, 1H), 9.12-9.03 (m, 2H), 8.78 (dd, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.30-8.20 (m, 2H), 7.59 (dd, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.35-7.26 (m, 2H), 7.25-7.16 (m, 3H), 4.36 (q, 2H), 4.04 (s, 3H)。
297[A]	6-环丙基-N-(7-乙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)烟酰胺  卤化物-1；$RCONH_2$：6-环丙基烟酰胺 HPLC：XBridge Shield RP18 OBD, 30 x 150 mm, 5 μm；41%-51% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH) 白色固体(23.4 mg, 20%)。LCMS：m/z = 491 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.69 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.90 (d, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.10 (dd, 1H), 7.51-7.43 (m, 2H), 7.31 (dd, 2H), 7.23-7.17 (m, 3H), 4.36 (q, 2H), 4.04 (s, 3H), 2.22 (m, 1H), 1.48 (t, 3H), 1.10-0.97 (m, 4H)。
298[A]	N-(7-乙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-1-乙基-1H-吡唑-4-甲酰胺

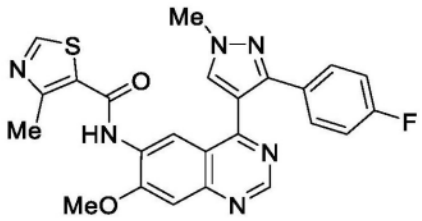
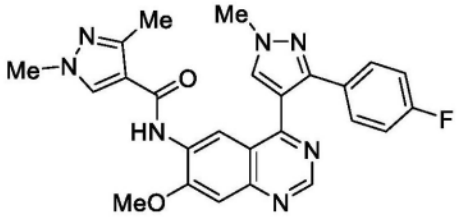
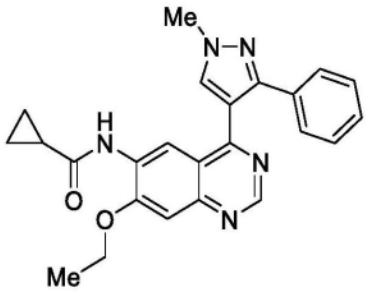
[1957]

	 卤化物-1；$RCONH_2$：1-乙基-1H-吡唑-4-甲酰胺 HPLC：XBridge Shield RP18 OBD, 30 x 150 mm, 5 μm；30%-45% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH) 白色固体(75.5 mg, 66%)。LCMS：m/z = 469 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.08 (m, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.20 (m, 3H), 4.37 (q, 2H), 4.19 (q, 2H), 4.03 (s, 3H), 1.45 (m, 6H)。
299	N-(7-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺  卤化物-3；$RCONH_2$：二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺(**制备 70**)。 HPLC：XBridge Shield RP18 OBD, 30 x 150 mm, 5 μm；34%-49% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH)。 白色固体(19.7 mg, 31%)。LCMS：m/z = 483 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.05 (s, 1H), 8.61 (d, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.32-7.24 (m, 2H), 7.24-7.17 (m, 3H), 4.38 (t, 2H), 4.03 (s, 3H), 2.78 (t, 2H), 2.50 (s, 1H), 2.28 (s, 6H), 2.07 (s, 6H)。
300	N-(7-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-2-氟苯甲酰胺  卤化物-3；$RCONH_2$：2-氟苯甲酰胺。 HPLC：YMC-Actus Triart C18, 30 x 150 mm, 5 μm；40%-70% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH) 白色固体(15.9 mg, 20%)。LCMS：m/z = 511 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.78 (d, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.96-7.87 (m,

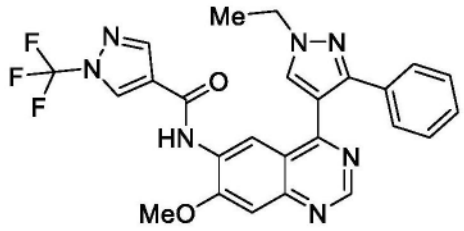
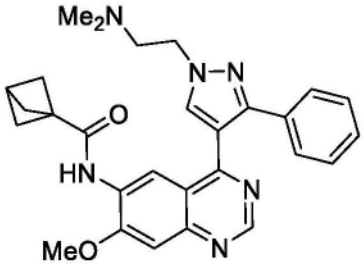
[1958]

	1H), 7.73-7.62 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.49-7.37 (m, 2H), 7.30 (tt, 2H), 7.25-7.16 (m, 3H), 4.41 (t, 2H), 4.06 (s, 3H), 2.76 (t, 2H), 2.23 (s, 6H)。
301	6-环丙基-N-(7-甲氧基-4-(3-苯基-1-丙基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)烟酰胺  卤化物-4；酰胺：6-环丙基吡啶-3-甲酰胺 HPLC：XBridge 制备型 Phenyl OBD 柱，19 x 250 mm, 5 μm；60%-80% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH) LCMS：m/z = 505 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.79 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.90 (d, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.11 (dd, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.36-7.29 (m, 2H), 7.21 (m, 3H), 4.25 (t, 2H), 4.08 (s, 3H), 2.22 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.24 (s, 1H), 1.09-1.00 (m, 4H), 0.96 (m, 3H)。
302	N-(7-(二氟甲氧基)-4-(1-乙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)环丙烷甲酰胺  卤化物-5；酰胺：环丙烷甲酰胺 HPLC：YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30 x 150 mm, 5 μm；32%-65% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH) 白色固体(48.9 mg, 44%)；LCMS：m/z = 450 $[M+H]^+$；^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.94 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.97-7.34 (m, 2H), 7.35-7.26 (m, 2H), 7.22 (d, 3H), 4.32 (q, 2H), 2.20-2.10 (s, 1H), 1.52 (t, 3H), 0.82 (d, 4H)。
303	N-(7-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-4-甲基噻唑-5-甲酰胺  卤化物-3；$RCONH_2$：4-甲基噻唑-5-甲酰胺(**制备 71**)。 HPLC：XBridge 制备型 OBD C18, 30 x 150 mm, 5 μm；22%-42% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH)

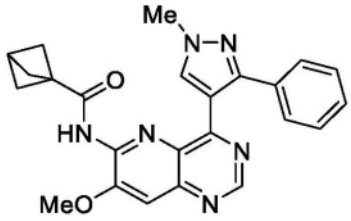
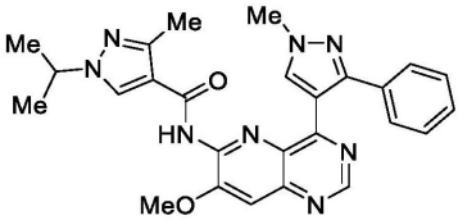
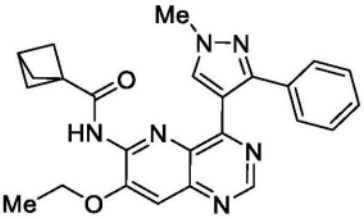
[1959]

	白色固体(22 mg, 32%)。LCMS：m/z = 514 $[M+H]^+$；^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:9.42 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.34-7.24 (m, 2H), 7.30-7.15 (m, 3H), 4.39 (t, 2H), 4.05 (s, 3H), 2.73 (d, 5H), 2.23 (s, 6H)。
304	N-(4-(3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)-4-甲基噻唑-5-甲酰胺  卤化物-6；酰胺：4-甲基噻唑-5-甲酰胺(**制备 71**) HPLC：XBridge Shield RP18 OBD 柱，30 x 150 mm, 5 μm；23%-59% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH) 灰白色固体(21.9 mg, 64%)；LCMS：m/z = 475 $[M+H]^+$；^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.52 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.38-7.25 (m, 2H), 7.09-6.96 (m, 2H), 4.03 (d, 6H), 2.64 (s, 3H)。
305	N-(4-(3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺  卤化物-6；酰胺：1,3-二甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺(**制备 72**) XBridge Shield RP18 OBD 柱，30 x 150 mm, 5 μm；23%-59% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH) 白色固体(10.1 mg)；LCMS：m/z = 472 $[M+H]^+$；^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.94 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.27-7.16 (m, 2H), 6.92 (t, 2H), 3.94 (d, 6H), 3.69 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.11 (t, 2H)。
306[B]	N-(7-乙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)环丙烷甲酰胺  卤化物-1；$RCONH_2$：环丙烷甲酰胺。

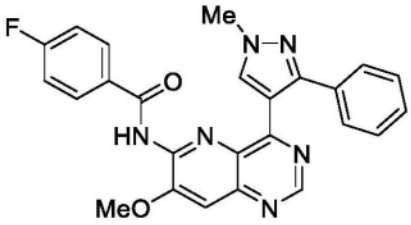
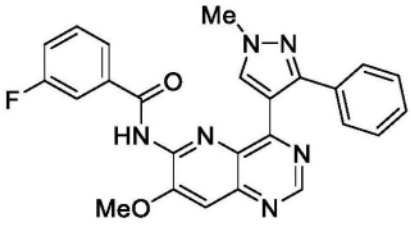
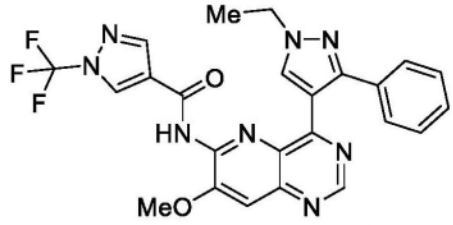
[1960]

	HPLC (XBridge Shield RP18 OBD, 30 x 150 mm, 5 μm；32%-43% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH) 白色固体(61.9 mg, 60%)。LCMS：m/z =414 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.51 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.29-7.22 (m, 2H), 7.22-7.15 (m, 3H), 4.37 (q, 2H), 4.02 (s, 3H), 2.17-2.09 (m, 1H), 1.50 (t, 3H), 1.49 (s, 1H), 0.80 (d, 4H)。
307	N-(4-(1-乙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)-1-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺  卤化物-8；酰胺：1-(三氟甲基)吡唑-4-甲酰胺 HPLC：Xbridge Shield RP18 OBD, 30 x 150 mm, 5 μm；8%-56% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH) 灰白色固体(33.7 mg, 27%)；LCMS：m/z = 508 $[M+H]^+$；^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.69 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.37-7.26 (m, 2H), 7.21 (dp, 3H), 4.32 (q, 2H), 4.09 (s, 3H), 1.53 (t, 3H)。
308	N-(4-(1-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺  卤化物-9：RCO_2H：二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺(**制备 70**) HPLC：Atlantis HILIC OBD, 19 x 150 mm, 5 μm；47%-57% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH) 白色固体(33.7 mg, 32%)；LCMS：m/z = 425 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.05 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.22 (m, 3H), 4.37 (t, 2H), 4.08 (s, 3H), 2.80 (t, 2H), 2.48 (s, 1H), 2.24 (s, 6H), 2.08 (s, 5H)。
309[B]	N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺

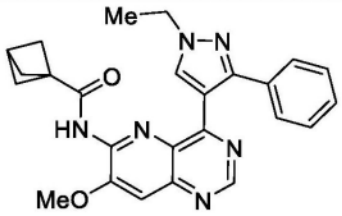
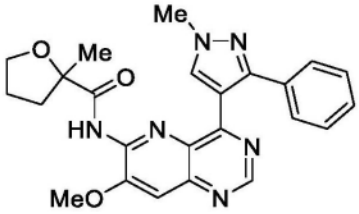
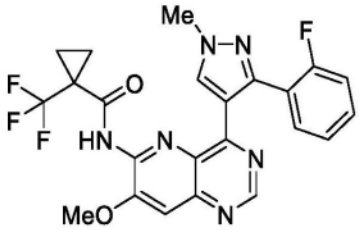
[1961]

	 卤化物-2；$RCONH_2$：二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺(**制备 70**)。 HPLC：XBridge Shield RP18 OBD 柱，30 x 150 mm, 5 μm；8%-56% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH) 白色固体(43.5 mg, 36%)。LCMS：m/z =495 $[M+H]^+$；^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.56 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.57-7.48 (m, 2H), 7.34 (dd, 3H), 4.10 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.19 (s, 1H),2.19 (s, 6H)。
310^B	1-异丙基-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺  卤化物-2；$RCONH_2$：1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺(制备 77)。 HPLC：YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30 x 150 mm, 5 μm；30%-50% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH) 白色固体(12.9 mg, 13%)。LCMS：m/z = 483 $[M+H]^+$；^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.89 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.54 (td, 2H), 7.34 (qd, 3H), 4.47 (h, 1H), 4.10 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.45 (d, 6H)。
311^{A,B}	N-(7-乙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺  卤化物-7；$RCONH_2$：二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺(**制备 70**) HPLC：XBridge Shield RP18 OBD, 30 x 150 mm, 5 μm；34%-62% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH) 白色固体(22.5 mg, 23%)。LCMS：m/z = 441 $[M+H]^+$；^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.41 (d, 2H), 8.83 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.57-7.48 (m, 2H), 7.34 (dd, 3H), 4.37 (q, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.54 (s, 1H), 2.18 (s, 6H), 1.48 (t, 3H)。
312	4-氟-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

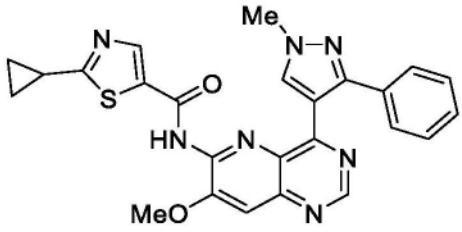
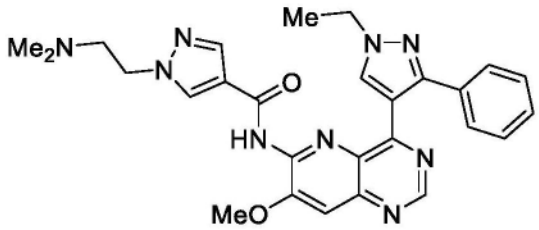
[1962]

	 卤化物-2；$RCONH_2$：4-氟苯甲酰胺 HPLC：YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30 x 150 mm, 5 μm；30%-50% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH) 灰白色固体(4.7 mg, 3.6%)。LCMS：m/z = 455 $[M+H]^+$；^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.59 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.17-8.07 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.51 (dd, 2H), 7.42 (t, 2H), 7.33 (p, 3H), 4.08 (s, 3H), 3.99 (s, 3H)。
313	3-氟-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯甲酰胺  卤化物-2；$RCONH_2$：3-氟苯甲酰胺 HPLC：XBridge Shield RP18 OBD, 30 x 150 mm, 5 μm；8%-56% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH) 灰白色固体(11.7 mg, 9%)。LCMS：m/z = 455 $[M+H]^+$；^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.63 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.87 (dd, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.64 (td, 1H), 7.52 (td, 3H), 7.37-7.29 (m, 3H), 4.08 (s, 3H), 4.00 (s, 3H)。
314	N-(4-(1-乙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-1-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺  卤化物-10；$RCONH_2$：1-(三氟甲基)吡唑-4-甲酰胺 YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30 x 150 mm, 5 μm；30%-50% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH) 灰白色固体(9.9 mg, 12%)。LCMS：m/z = 509 $[M+H]^+$；^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.55 (s, 1H), 9.30 (d, 2H), 8.89 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.58-7.49 (m, 2H), 7.33 (dt, 3H), 4.29 (q, 2H), 4.11 (s, 3H), 1.56 (t, 3H)。
315	N-(4-(1-乙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺

[1963]

	 卤化物-10；$RCONH_2$：二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺(**制备 70**) HPLC：YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30 x 150 mm, 5 μm；30%-50% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH) 灰白色固体(16.4 mg, 23%)。LCMS：m/z = 441 $[M+H]^+$；^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.60 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.60-7.50 (m, 2H), 7.34 (dd, 3H), 4.28 (q, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.16 (s, 1H), 2.16 (s, 6H), 1.57 (t, 3H)。
316	N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-甲基四氢呋喃-2-甲酰胺  卤化物-2；$RCONH_2$：2-甲基氧杂环戊烷-2-甲酰胺 柱色谱法(SiO_2)：20:1 DCM/MeOH 灰白色固体(60 mg, 22%)。LCMS：m/z = 445 $[M+H]^+$；^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.06 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.60-7.48 (m, 2H), 7.35 (qd, 3H), 4.13 (s, 3H), 4.09-4.00 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 2.46-2.31 (m, 1H), 2.08-1.86 (m, 3H), 1.51 (s, 3H)。
317	N-(4-(3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-1-(三氟甲基)环丙烷-1-甲酰胺  卤化物-11；$RCONH_2$：1-(三氟甲基)环丙烷-1-甲酰胺 HPLC：XBridge Shield RP18 OBD, 30 x 150 mm, 5 μm；22%-65% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH) 黄色固体(12.8 mg, 10%)。LCMS：m/z = 487 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.72 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.45-7.39 (m, 1H), 7.27-7.22 (m, 1H), 7.17-7.11 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 1.64 (m, 2H), 1.47 (m, 2H)。
318	2-环丙基-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)噻唑-5-甲酰胺

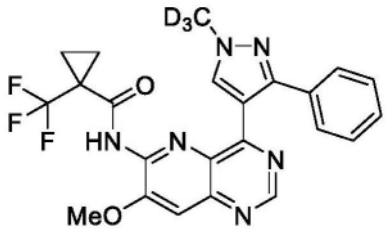
[1964]

	 卤化物-2；$RCONH_2$：2-环丙基-1,3-噻唑-5-甲酰胺 HPLC：XSelect CSH C18, 30 x 150 mm, 5 μm；37%-52% MeCN/H_2O ($MeCN/H_2O$ (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH) 黄色固体(29.8 mg, 22%)。LCMS：m/z = 484 $[M+H]^+$；^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.66 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.79 (s ,1H), 7.52-7.48 (m, 2H), 7.35-7.28 (m, 3H), 4.07 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 2.56-2.50 (m, 1H), 1.26-1.19 (m, 2H), 1.12-1.06 (m, 2H)。
319[A]	1-(2-(二甲基氨基)乙基)-N-(4-(1-乙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺  卤化物-10；$RCONH_2$：1-(2-(二甲基氨基)乙基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(制备 62) HPLC：XBridge Shield RP18 OBD, 30 x 150 mm, 5 μm；7%-56% MeCN/H_2O ($MeCN/H_2O$ (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH) 白色固体(45.5 mg, 32%)。LCMS：m/z = 512 $[M+H]^+$；^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.07 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.53 (dd, 2H), 7.33 (dd, 3H), 4.37-4.19 (m, 4H), 4.09 (s, 3H), 2.68 (t, 2H), 2.18 (s, 6H), 1.56 (t, 3H)。

[1965] A-使用甲苯代替二噁烷

[1966] B-使用Cs_2CO_3代替K_2CO_3

[1967] 实施例320:N-(7-甲氧基-4-(1-(甲基-d_3)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-1-(三氟甲基)环丙烷-1-甲酰胺

[1968] 

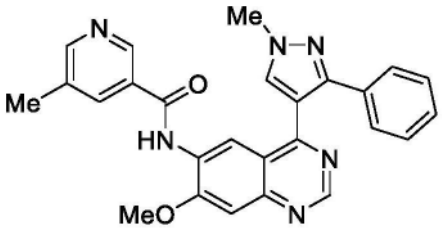
[1969] 将XPhos(64.8mg,0.112mmol)、$Pd_2(dba)_3$(58.3mg,56.3μmol)、Cs_2CO_3(275mg,0.844mmol)、2-环丙基-3,3,3-三氟丙酰胺(141mg,0.844mmol)以及6-氯-7-甲氧基-4-(1-(甲基-d_3)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶和6-氯-7-甲氧基-4-(1-(甲基-d_3)-5-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶的混合物(制备236,200mg,0.563mmol)于二噁烷(10mL)中的混合物在100℃下在N_2下加热3h。用EtOAc(120mL)稀释反应混合物并用水

(60mL)洗涤。干燥(Na_2SO_4)合并的有机物并在真空中蒸发至干燥。通过制备型TLC(20:1DCM/MeOH)和通过制备型HPLC(XSelect CSH制备型C18 OBD,19x 250mm,5μm;63%-74% MeCN/H_2O(10mM NH_4HCO_3+0.1% NH_4OH))纯化残余物,得到:

[1970] 峰1,灰白色固体(33.5mg)。实施例320:N-(7-甲氧基-4-(1-(甲基-d_3)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-1-(三氟甲基)环丙烷-1-甲酰胺。LCMS:m/z=472[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:9.77(s,1H),9.16(s,1H),8.88(s,1H),7.77(s,1H),7.54-7.46(m,2H),7.38-7.28(m,3H),4.08(s,3H),1.62(s,2H),1.54-1.42(m,2H)。

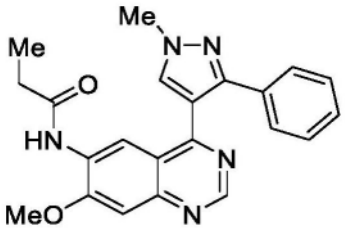
[1971] 和峰2,N-(7-甲氧基-4-(1-(甲基-d_3)-5-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-1-(三氟甲基)环丙烷-1-甲酰胺。

[1972] 实施例321:N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-5-甲基烟酰胺

[1973] 

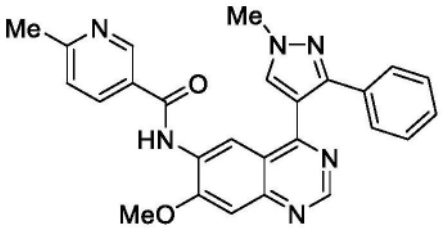
[1974] 将EDCI(173mg,903μmol)、DIPEA(37.0mg,301μmol)、7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-胺(制备190,100mg,301μmol)和5-甲基吡啶-3-甲酸(123mg,903μmol)于DCM(5mL)中的混合物在室温下搅拌2h。用EtOAc(100mL)稀释反应混合物并且依序用水(3x 100mL)和饱和盐水(100mL)洗涤。干燥(Na_2SO_4)合并的有机物并在真空中蒸发至干燥。依序通过制备型TLC(20:1DCM/MeOH)和制备型HPLC(XBridge Shield RP18 OBD柱,30x 150mm,5μm;25%-40% MeCN/H_2O(10mM NH_4HCO_3+0.1% NH_4OH))来纯化残余物,得到白色固体状标题化合物(86.8mg,64.2%)。LCMS:m/z=451[M+H]$^+$;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ:9.92(s,1H),9.09(s,1H),8.87(d,1H),8.65-8.58(m,1H),8.56(s,1H),8.23(s,1H),8.09(d,1H),7.52(s,1H),7.35-7.17(m,5H),4.05(m,6H),2.39(s,3H)。

[1975] 实施例322:N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)丙酰胺

[1976] 

[1977] 在0℃下,将丙酰氯(26.7mg,289μmol)添加至DCM(4mL)中的7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-胺(制备190,80mg,241μmol)和TEA(48.6mg,482μmol)中,并且在室温下搅拌1h。将反应混合物蒸发至干燥并且通过制备型HPLC(XBridge制备型OBD C18柱,30x 150mm,5μm;35%-65% MeCN/H_2O(10mmol/L NH_4HCO_3+0.1% $NH_3.H_2O$))纯化残余物,得到白色固体状标题化合物(41.8mg,45%)。LCMS:m/z=388[M+H]$^+$;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ:9.00(s,1H),8.71(d,1H),8.15(s,1H),7.41(s,1H),7.26(dd,2H),7.20-7.13(m,3H),4.02(d,6H),2.44-2.33(m,2H),1.02(t,3H)。

[1978] 实施例323:N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-6-甲基烟酰胺

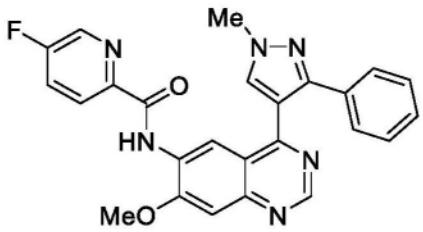
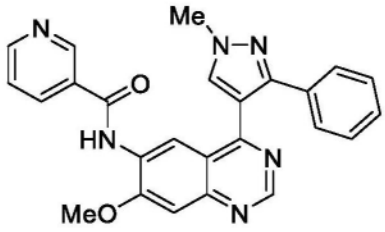
[1979] 

[1980] 将EDCI(173mg,903μmol)、DMAP(111mg,903μmol)、7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-胺(制备190,100mg,301μmol)和6-甲基吡啶-3-甲酸(123mg,903μmol)于DCM(5mL)中的溶液在室温下搅拌2h。用EtOAc(100mL)稀释反应混合物并且依序用水(3x 100mL)和饱和盐水(100mL)洗涤。干燥(Na_2SO_4)合并的有机物并蒸发至干燥。通过制备型TLC(20:1DCM/MeOH)纯化残余物,然后通过制备型HPLC(Xselect CSH C18 OBD,30x 150mm,5μm,20%-35% MeCN/H_2O(0.1% HCO_2H))纯化,得到白色固体状标题化合物(53.7mg,40%)。LCMS:m/z=451$[M+H]^+$;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ:9.87(s,1H),9.09(s,1H),8.96(d,1H),8.55(s,1H),8.23(s,1H),8.16(dd,1H),7.52(s,1H),7.42(d,1H),7.35-7.27(m,2H),7.21(ddt,3H),4.10(s,3H),4.05(s,3H),2.56(s,3H)。

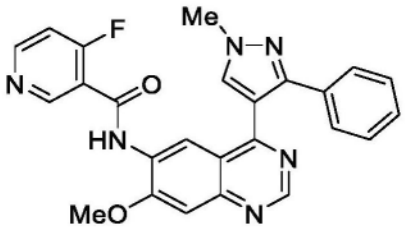
[1981] 实施例324-325

[1982] 标题化合物是使用与针对实施例323所述类似的方法,从7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-胺(制备190)和适当羧酸(RCO_2H)制备。

[1983]

实施例编号	名称/结构/RCO_2H/数据
324	5-氟-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)吡啶酰胺  RCO_2H：5-氟吡啶-2-甲酸 HPLC：YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30 x 150 mm, 5 μm；34%-67% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH) 粉色固体(33.2 mg, 24%)。LCMS：m/z = 455 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.48 (s, 1H), 9.07 (s, 2H), 8.78-8.73 (m, 1H), 8.26 (d, 2H), 8.05-7.97 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.35-7.28 (m, 2H), 7.18 (d, 3H), 4.16 (s, 6H)。
325	N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)烟酰胺  RCO_2H：吡啶-3-甲酸 HPLC：XBridge Shield RP18 OBD, 30 x 150 mm, 5 μm；20-40% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH) 白色固体(127 mg, 64%)。LCMS：m/z = 437 $[M+H]^+$；^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.98 (s, 1H), 9.13-9.03 (m, 2H), 8.78 (dd, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.31-8.20 (m, 2H), 7.57 (ddd, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.31 (ddt, 2H), 7.21 (dp, 3H), 4.06 (d, 6H)。

[1984] 实施例326:4-氟-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)烟酰胺

[1985] 

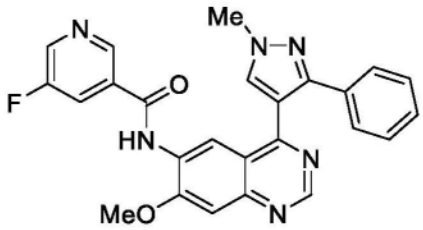
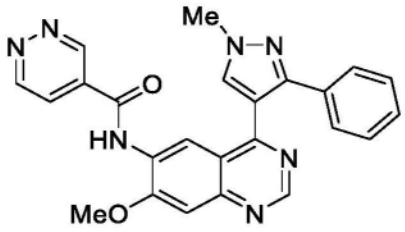
[1986] 将HATU(400mg,1.05mmol)和DIPEA(156mg,1.20mmol)添加至DMF(10mL)中的7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-胺(制备190,100mg,301μmol)和4-氟吡啶-3-甲酸(127mg,903μmol)中,并且将混合物在50℃下搅拌3h。用EtOAc(120mL)稀释反应混合物并用水(60mL)洗涤。干燥(Na_2SO_4)有机层并蒸发至干燥并且通过制备型TLC(10:1DCM/MeOH)纯化残余物,然后通过制备型HPLC(YMC-Actus Triart C18,30x 150mm,5μm;25%-62% MeCN/H_2O(10mM NH_4HCO_3+0.1% NH_4OH))纯化,得到灰白色固体状标题化合物

(49.8mg,35%)。LCMS:m/z=455[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:10.10(s,1H),9.09(s,1H),8.81-8.72(m,2H),8.62-8.56(m,1H),8.23(s,1H),7.69(t,1H),7.50(s,1H),7.29(qd,2H),7.25-7.16(m,3H),4.05(d,6H)。

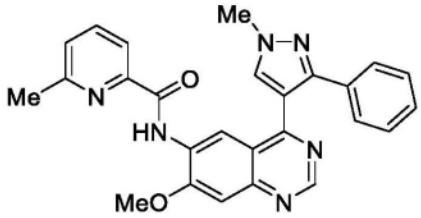
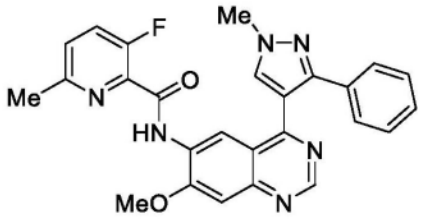
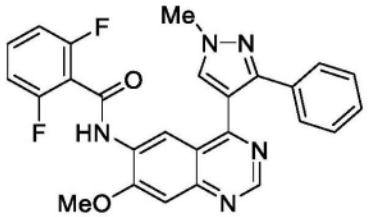
[1987] 实施例327-331

[1988] 标题化合物是使用与针对实施例326所述类似的方法,从7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-胺(制备190)和适当羧酸(RCO_2H)制备。

[1989]

实施例编号	名称/结构/RCO_2H/数据
327	5-氟-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)烟酰胺  RCO_2H：5-氟烟酸 HPLC：XBridge Shield RP18 OBD, 30 x 150 mm, 5 μm；27%-40% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH) 灰白色固体(45.7 mg, 33%)。LCMS：m/z = 455 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.06 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.94 (t, 1H), 8.80 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.23-8.13 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.36-7.27 (m, 2H), 7.21 (tt, 3H), 4.07 (s, 6H)。
328	N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)哒嗪-4-甲酰胺  RCO_2H：哒嗪-4-甲酰胺

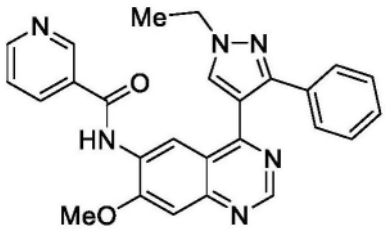
[1990]

	HPLC：XBridge Shield RP18 OBD, 30 x 150 mm, 5 μm；11%-41% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH) 淡黄色固体(54.4 mg, 52%)。LCMS：m/z = 438 $[M+H]^+$；^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.31 (s, 1H), 9.54 (dd, 1H), 9.46 (dd, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.03 (dd, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.33-7.23 (m, 2H), 7.19 (dt, 3H), 4.05 (d, 3H) ,4.01 (s, 3H)。
329	N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-6-甲基吡啶酰胺  RCO_2H：6-甲基吡啶-2-甲酸 HPLC：XBridge Shield RP18 OBD, 30 x 150 mm, 5 μm；52%-77% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH) 白色固体(5.1 mg, 4%)。LCMS：m/z = 451 $[M+H]^+$；^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.83 (s, 1H), 7.06 (d, 2H), 8.26 (s, 1H), 7.98 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.18 (m, 3H), 4.18 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 2.73 (s, 3H)。
330	3-氟-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-6-甲基吡啶酰胺  RCO_2H：3-氟-6-甲基吡啶-2-甲酸 HPLC：YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30 x 150 mm, 5 μm；33%-66% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH) 黄色固体(49.1 mg, 35%)。LCMS：m/z = 469 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.65 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.35-7.26 (m, 2H), 7.19 (qd, 3H), 4.16 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 2.59 (s, 3H)。
331	2,6-二氟-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)苯甲酰胺  RCO_2H：2,6-二氟苯甲酸 HPLC：XBridge 制备型 OBD C18, 30 x 150 mm, 5 μm；26%-56% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH)

[1991]

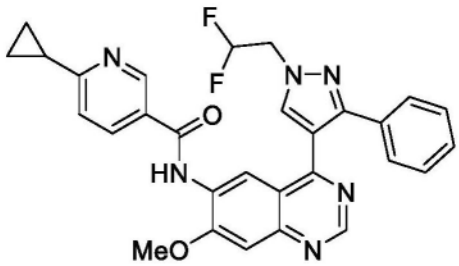
	黄色固体(7.5 mg, 5%)。LCMS：m/z = 472 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.38 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.77 (s, 1H),8.25 (s, 1H), 7.56-7.54(m, 1H), 7.47 (s,1H),7.26-7.17 (m, 7H), 4.03 (s, 6H)。

[1992] 实施例332:N-(4-(1-乙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)烟酰胺

[1993] 

[1994] 在0℃下,将烟碱酰氯(122mg,0.868mmol)添加至THF(10mL)中的TEA(132mg,1.30mmol)和4-(1-乙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-胺(制备252,150mg,0.434mmol)中,并且将所得混合物加热至室温并保持3h。用EtOAc(120mL)稀释反应混合物并用水(60mL)洗涤。干燥(Na_2SO_4)合并的有机物并在真空中蒸发至干燥。通过制备型HPLC(XBridge Shield RP18 OBD柱,30x 150mm,5μm;4%-52% MeCN/H_2O(10mM NH_4HCO_3+0.1% NH_4OH))纯化残余物,得到白色固体状标题化合物(125mg,64%)。LCMS:m/z=451$[M+H]^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:9.96(s,1H),9.12-9.04(m,2H),8.77(dd,1H),8.61(s,1H),8.31-8.22(m,2H),7.56(dd,2H),7.38-7.29(m,2H),7.21(q,3H),4.33(q,2H),4.08(s,3H),1.53(t,3H)。

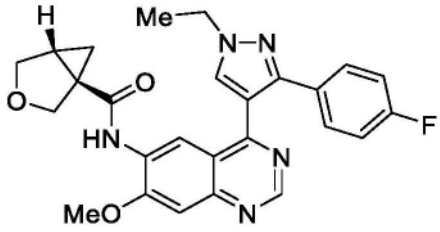
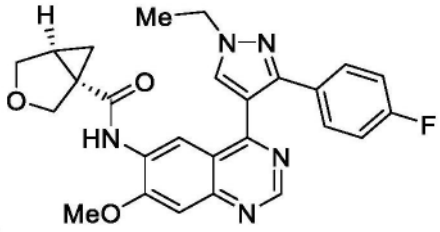
[1995] 实施例333:6-环丙基-N-(4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)烟酰胺

[1996] 

[1997] 向4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-胺三氟乙酸盐(制备223,100mg,0.2622mmol)于DCM(5mL)中的混合物中添加6-环丙基吡啶-3-羰酰氯(部分1,实施例229,47.6mg,0.2622mmol)和吡啶(62.1mg,0.78mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌3h。在真空下浓缩反应混合物。通过制备型HPLC(XBridge制备型OBD C18柱:YMC-Actus Triart C18 ExRS,30mm x 150mm,5um;流动相A:水(10mmol/L NH4HCO3+0.1% NH3.H2O),流动相B:MeCN;流量:60mL/min;梯度:34% B至67% B于7min内)纯化粗产物,得到白色固体状标题化合物,26mg,18.8%。LCMS:m/z=427$[M+H]^+$;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ:9.80(s,1H),9.11(s,1H),8.90(d,1H),8.54(s,1H),8.33(s,1H),8.11(dd,1H),7.54-7.43(m,2H),7.31(dd,2H),7.27-7.15(m,3H),6.54(t,2H),4.96-4.72(m,2H),4.08(s,3H),2.22(s,1H),1.12-0.95(m,4H)。

[1998] 实施例334和335:(1R,5R)-N-(4-(1-乙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺和(1S,5S)-N-(4-(1-乙基-3-(4-氟苯

基)-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺

[1999]  和 

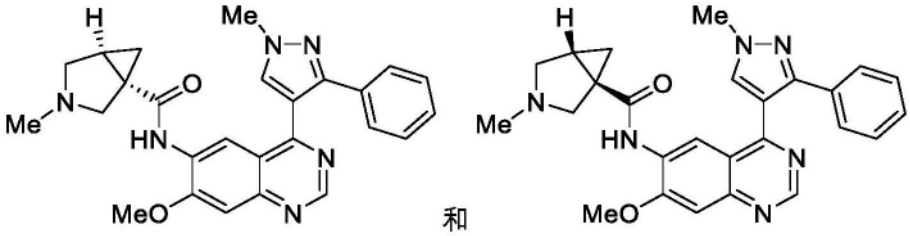
[2000] 部分1.向4-(1-乙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-胺(制备255,80mg,0.22mmol)于THF中的溶液中添加3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酸(84.5mg,0.660mmol)、T3P®(0.5mL)和吡啶(0.5mL),并且将混合物在60℃下搅拌3h。将反应混合物在真空中蒸发至干燥并且通过制备型HPLC(XBridge Shield RP18 OBD柱,30x 150mm,5μm;11%-57%MeCN/H_2O(10mM NH_4HCO_3+0.1% NH_4OH))纯化残余物,得到白色固体状N-(4-(1-乙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺(40mg,38%)。

[2001] 部分2.通过手性HPLC(Chiral ART Cellulose-SB,20x 250mm,5μm;5% MeOH/(50%己烷/MTBE(0.5%2M NH_3-MeOH))纯化MeOH中的N-(4-(1-乙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺(部分1,40mg,84.5μmol),得到:

[2002] 峰1,白色固体(12.4mg)。实施例334:(1R,5R)-N-(4-(1-乙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺或(1S,5S)-N-(4-(1-乙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺。LCMS:m/z=474$[M+H]^+$;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ:8.94(s,1H),8.58(s,1H),8.33(s,1H),8.13(s,1H),7.34(s,1H),7.30-7.17(m,2H),7.02-6.88(m,2H),4.19(q,2H),3.94(s,3H),3.83(s,2H),3.68-3.54(m,2H),2.04(ddd,1H),1.39(t,3H),1.26(dd,1H),0.76(t,1H)。

[2003] 峰2,白色固体(9.1mg)。实施例335:(1S,5S)-N-(4-(1-乙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺或(1R,5R)-N-(4-(1-乙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺。LCMS:m/z=474$[M+H]^+$;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ:8.94(s,1H),8.58(s,1H),8.33(s,1H),8.13(s,1H),7.34(s,1H),7.30-7.17(m,2H),7.02-6.88(m,2H),4.19(q,2H),3.94(s,3H),3.83(s,2H),3.68-3.54(m,2H),2.04(ddd,1H),1.39(t,3H),1.26(dd,1H),0.76(t,1H)。

[2004] 实施例336和337:(1S,5S)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺和(1R,5R)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺

[2005]  和

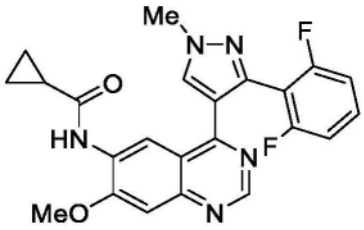
[2006] 部分1.将1-((7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)氨甲酰基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(制备257,310mg,0.573mmol)于TFA(1mL)和DCM(2mL)中的混合物在20℃下搅拌2hr。用EtOAc(3x 20mL)萃取反应混合物,用盐水(10mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并蒸发至干燥。通过制备型TLC(10:1DCM/MeOH)纯化残余物,得到黄色固体状N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺(200mg,79%)。LCMS:m/z=441[M+H]$^+$。

[2007] 部分2.向N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺(部分1,200mg,454μmol)于MeOH(3mL)中的混合物中添加HCHO(184mg,2.27mmol,37%纯度),并且将混合物在20℃下搅拌20min。添加$NaBH(OAc)_3$(288mg,1.36μmol),并且将混合物在20℃下搅拌1hr.并且然后蒸发至干燥。通过制备型HPLC(YMC-Actus Triart C18 ExRS,30x 150mm,5μm;17%-50% MeCN/H_2O(10mM NH_4HCO_3+0.1% NH_4OH))纯化残余物,得到白色固体状N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺(120mg,58%),随后通过手性SFC(Reg-AD,30x 250mm,5μm;CO_2中的25% IPA(0.5%2M NH_3-MeOH))纯化,得到:

[2008] 峰1,白色固体(26.1mg)。实施例336:(1S,5S)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺或(1R,5R)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺。LCMS:m/z=429[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:9.05(s,1H),8.53(d,2H),8.17(s,1H),7.47(s,1H),7.32-7.24(m,2H),7.24-7.16(m,3H),4.08(s,3H),4.02(s,3H),3.18(d,1H),2.90(d,1H),2.57(d,1H),2.33(dd,1H),2.27(s,3H),1.93(ddd,1H),1.30(t,1H),1.16(dd,1H)。

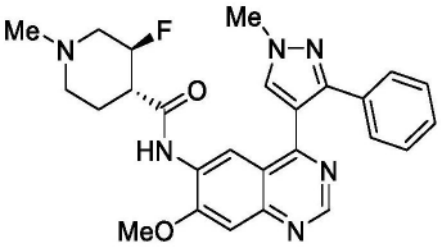
[2009] 峰2,白色固体(34.1mg)。实施例337:(1R,5R)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺或(1S,5S)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺。LCMS:m/z=429[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:9.05(s,1H),8.53(d,2H),8.17(s,1H),7.48(s,1H),7.31-7.24(m,2H),7.21(q,3H),4.08(s,3H),4.02(s,3H),3.19(d,1H),2.90(d,1H),2.58(d,1H),2.34(d,1H),2.28(s,3H),1.98-1.89(m,1H),1.30(t,1H),1.16(dd,1H)。

[2010] 实施例338:N-(4-(3-(2,6-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)环丙烷甲酰胺

[2011] 

[2012] 向N-(4-氯-7-甲氧基喹唑啉-6-基)环丙烷甲酰胺(制备201,50mg,0.180mmol)、碳酸钾(49.8mg,0.360mmol)和3-(2,6-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑(制备7,72.1mg,0.225mmol)于DME(0.4mL)、二噁烷(0.7mL)和H_2O(0.2mL)中的混合物中添加Pd(PPh_3)$_4$(20.8mg,0.018mmol),并且将混合物用N_2吹扫并在100℃下搅拌1h。经由celite塞使用DCM/MeOH过滤反应混合物并且将滤液在真空中蒸发至干燥并通过ISCO(12g SiO_2,0-10% MeOH/DCM)纯化残余物,得到淡黄色固体状标题化合物(58mg,74%)。LCMS:m/z=429[M+H]$^+$;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ:9.79(d,1H),8.90(t,1H),8.84(d,1H),8.41(d,1H),7.43(d,1H),7.16-6.94(m,2H),4.08(dd,5H),2.22(s,1H),0.86(dd,4H)。

[2013] 实施例339:反式-外消旋-(3R,4R)-3-氟-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-1-甲基哌啶-4-甲酰胺三氟乙酸盐

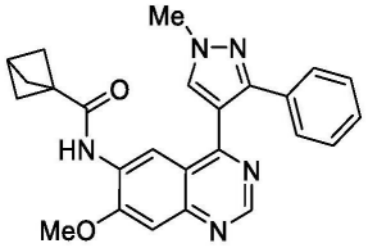
[2014] 

[2015] 部分1.向反式-外消旋-(3R,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-3-氟哌啶-4-甲酸(107mg,0.433mmol)于吡啶(5mL)中的溶液中添加EDCI(89mg,0.462mmol)和7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-胺(制备190,95.7mg,0.289mmol),并且将所得混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物蒸发至干燥并且通过色谱法(SiO_2,ISCO,0-100%10% MeOH(+0.1%NH_4Cl)/DCM)纯化残余物,得到反式-外消旋-(3R,4R)-3-氟-4-((7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)氨甲酰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(42.4mg,26.2%),将其用TFA(1mL)处理。将混合物蒸发至干燥,得到反式-外消旋-(3R,4R)-3-氟-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)哌啶-4-甲酰胺,其未经纯化即使用。

[2016] 部分2.在20mL小瓶中放置反式-外消旋-(3R,4R)-3-氟-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)哌啶-4-甲酰胺(部分1,35mg,0.076mmol)和THF中的甲醛溶液(2mL,37%w/w),并蒸发至干燥。用THF(0.5mL)和MeOH(0.5mL)和甲醛(0.5mL,6.16mmol)稀释残余物并且温和地加热以获得澄清溶液。将溶液冷却至室温并且添加DIPEA(208μl,1.192mmol),然后在3min后添加NaBH(OAc)$_3$(48.3mg,0.228mmol),并在室温下搅拌反应物。用EtOAc和饱和$NaHCO_3$稀释混合物。蒸发反应混合物并且通过HPLC(使用1% TFA改性的MeCN/H_2O的Gilson)纯化残余物,得到标题化合物(35mg,26%)。LCMS:m/z=475[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ:9.08(d,1H),8.86(s,1H),8.20(s,1H),7.48(d,1H),7.31(d,2H),7.21(q,3H),5.20-4.80(m,1H),4.00-3.00(m,6H),4.16(d,3H),4.13(d,3H),3.00(s,

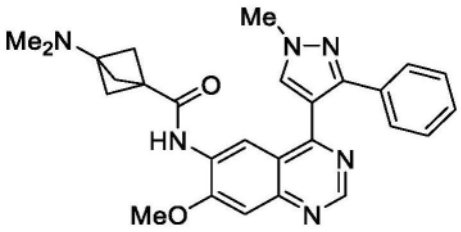
3H)2.60-2.00(m,2H)。

[2017] 实施例340:N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺

[2018] 

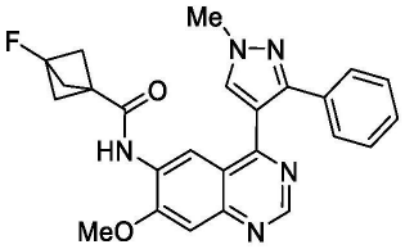
[2019] 将二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸(18.37mg,0.164mmol)和EDCI(50.3mg,0.262mmol)添加至7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-胺(制备190,54.3mg,0.164mmol)于吡啶(1.5mL)和DCM(1.0mL)中的溶液中,并且将混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物在真空中蒸发至干燥并且通过ISCO色谱法(SiO_2,12g Redi ISCO;0-100%(10% MeOH+1%NH_4Cl)/DCM)纯化残余物,得到标题化合物(44.9mg,63%)。LCMS:m/z=426$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:9.08(q,1H),8.97(q,1H),7.99(s,1H),7.85(q,1H),7.40(m,2H,7.35(d,1H,7.18(s,3H),4.09(s,3H),4.06(s,3H),2.55(q,1H),2.16(s,6H)。

[2020] 实施例341:3-(二甲基氨基)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺三氟乙酸盐

[2021] 

[2022] 向3-(二甲基氨基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸(14.05mg,0.091mmol)于吡啶(1.5mL)中的溶液中添加EDCI(18.51mg,0.097mmol)和7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-胺(制备190,20mg,0.060mmol),并且将混合物在室温下搅拌3h。将反应物在真空中蒸发至干燥并且通过HPLC(使用0.01% TFA改性的MeCN/H_2O的Gilson)纯化残余物,得到标题化合物(30.2mg,89%)。LCMS:m/z=469$[M+H]^+$;^1H NMR(DMSO-d_6)δ:9.14(s,1H),9.08(s,1H),8.48(s,1H),8.18(s,1H),7.49(s,1H),7.30-7.25(m,2H),7.20(tt,3H),4.07(s,3H),4.05(s,3H),2.74(s,6H),2.34(s,6H)。

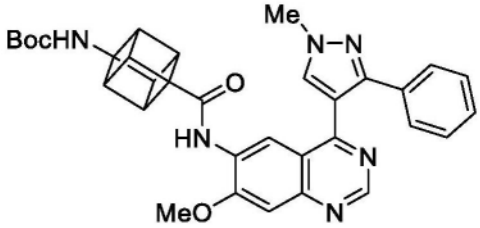
[2023] 实施例342:3-氟-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺

[2024] 

[2025] 向3-氟二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸(11.78mg,0.091mmol)于吡啶(1.5mL)中的溶液中添加EDCI(18.51mg,0.097mmol)和7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-

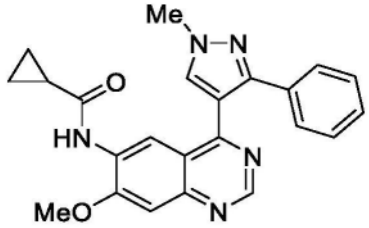
6-胺(制备190,20mg,0.060mmol),并且将混合物在室温下搅拌3h。将反应物在真空中蒸发至干燥并且通过HPLC(使用0.01% TFA改性的MeCN/H_2O的Gilson)纯化残余物,得到标题化合物(26.5mg,99%)。LCMS:m/z=444[M+H]$^+$;^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ:9.07(s,1H),9.04(s,1H),8.49(s,1H),8.19(s,1H),7.48(s,1H),7.28(dd,2H),7.22(s,0H),7.24-7.17(m,3H),4.05(d,6H),2.55(s,4H),2.41(d,6H)。

[2026] 实施例343:(4-((7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)氨甲酰基)立方烷-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[2027] 

[2028] 向4-((叔丁氧基羰基)氨基)立方烷-1-甲酸(95mg,0.362mmol)于吡啶(1.5mL)中的溶液中添加EDCI(93mg,0.483mmol)和7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-胺(制备190,100mg,0.320mmol),并且将混合物在室温下搅拌1h。添加DCM和水并且分离各层。用DCM再萃取水层并且干燥合并的有机物并蒸发至干燥。通过色谱法(SiO_2,ISCO,0-100% EtOAc/DCM,然后0-25% MeOH/DCM)纯化残余物,得到标题化合物(141mg,81%)。^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ:9.00(s,1H),8.79(s,1H),8.12(s,1H),7.41(s,1H),7.32-7.30(m,2H),7.30-7.18(m,3H),4.85(s,3H),4.13-4.08(m,6H),1.49(s,9H)。

[2029] 实施例344:N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)环丙烷甲酰胺

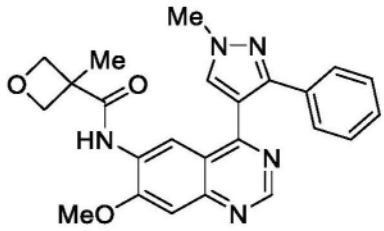
[2030] 

[2031] 在N_2下,向含有7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-胺(制备190,25mg,0.075mmol)于THF(0.377mL)中的溶液的小瓶中添加吡啶(15.25μL,0.189mmol)、环丙烷甲酸(9.57μL,0.113mmol)和T3P®(112μl,0.189mmol),并且将反应物在50℃下搅拌3h。在减压下去除溶剂并且将残余物溶解于DCM中并用水洗涤。干燥(Na_2SO_4)合并的萃取物并在真空中蒸发至干燥。通过ISCO(4g SiO_2,0-20% MeOH/DCM)纯化残余物,然后通过RP-ISCO(4%-70% MeCN/H_2O(+0.1% TFA))纯化,得到米色固体状标题化合物(16.2mg,54%)。LCMS:m/z=400[M+H]$^+$;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ:9.69(s,1H),9.03(d,1H),8.69(s,1H),8.16(s,1H),7.44(s,1H),7.26(d,2H),7.19(d,3H),4.08(s,3H),4.02(s,3H),2.15(s,1H),0.78(d,4H)。

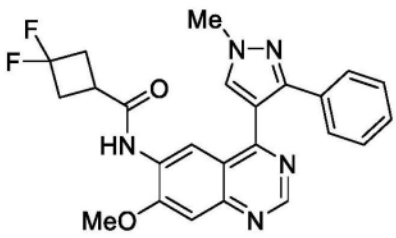
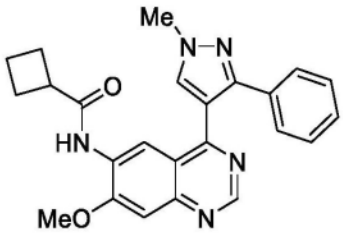
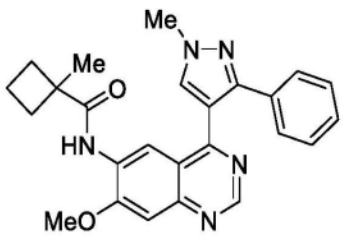
[2032] 实施例345-354

[2033] 标题化合物是使用与针对实施例344所述类似的方法,从7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-胺(制备190)和适当羧酸(RCO_2H)制备。

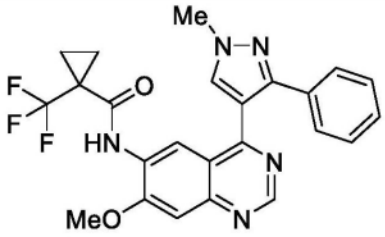
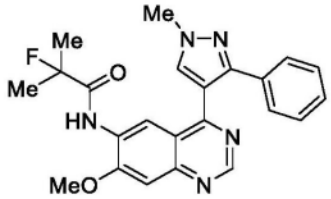
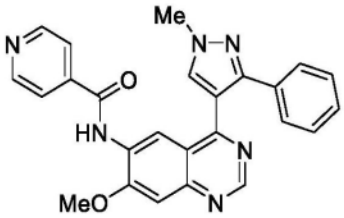
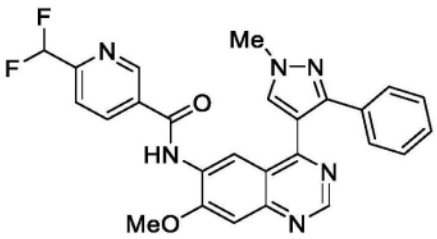
[2034]

实施例编号	名称/结构/RCO_2H/数据
345	N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-3-甲基氧杂环丁烷-3-甲酰胺  RCO_2H：3-甲基氧杂环丁烷-3-甲酸 ISCO (12 g, SiO_2；0-10% MeOH/DCM) 黄色固体(24.1 mg, 74%)。LCMS：m/z = 430 $[M+H]^+$；^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.32 (s, 1H), 9.07 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.27 (dd, 2H), 7.23-7.18 (m, 3H), 4.75 (t, 2H), 4.36 (d, 2H), 4.08-4.02 (m, 6H), 1.58 (s, 3H)。

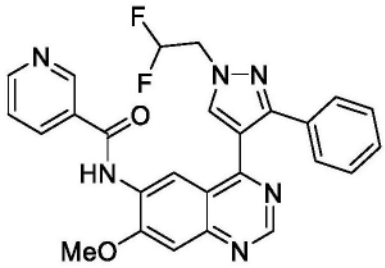
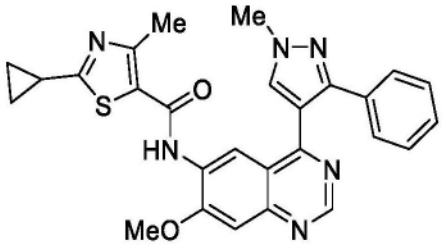
[2035]

346	3,3-二氟-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)环丁烷-1-甲酰胺  RCO_2H：3,3-二氟环丁烷-1-甲酸 ISCO (12 g, SiO_2；0-10% MeOH/DCM) 粉色固体(21.7 mg, 64%)。LCMS：m/z = 450 $[M+H]^+$；^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.63 (s, 1H), 9.07 (d, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.27 (dd, 2H), 7.20 (d, 3H), 4.07 (dd, 6H), 3.37 (d, 1H), 2.76 (dt, 4H)。
347	N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)环丁烷甲酰胺  RCO_2H：环丁烷甲酸 ISCO (12 g, SiO_2；0-10% MeOH/DCM) 淡绿色固体(38.8 mg, 89%)。LCMS：m/z = 414 $[M+H]^+$；^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.15 (d, 1H), 9.09-8.98 (m, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.36-7.13 (m, 5H), 4.06 (d, 6H), 3.50-3.41 (m, 1H), 2.27-2.02 (m, 4H), 2.02-1.72 (m, 2H)。
348	N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-1-甲基环丁烷-1-甲酰胺  RCO_2H：1-甲基环丁烷-1-甲酸 ISCO (12 g, SiO_2；0-10% MeOH/DCM) 白色固体(27.4 mg, 71%)。LCMS：m/z = 428 $[M+H]^+$；^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.07 (d, 1H), 8.68-8.51 (m, 2H), 8.21 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.28 (q, 2H), 7.21 (q, 3H), 4.07 (dd, 6H), 2.46-2.32 (m, 2H), 1.96 (q, 1H), 1.85 (dq, 2H), 1.74 (dq, 1H), 1.44 (d, 3H)。
349	N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-1-(三氟甲基)环丙烷-1-甲酰胺

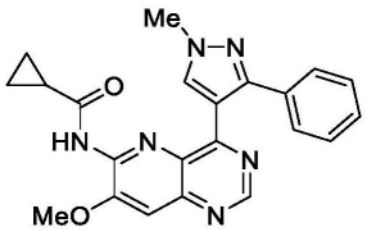
[2036]

	 RCO_2H：1-(三氟甲基)环丙烷-1-甲酸 ISCO (12 g, SiO_2；0-10% MeOH/DCM) 白色固体(6.6 mg, 16%)。LCMS：m/z = 468 $[M+H]^+$；^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.10 (d, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.27 (q, 2H), 7.21 (dd, 3H), 4.09 (d, 3H), 4.04 (d, 3H), 1.47 (s, 2H), 1.39 (d, 2H)。
350	2-氟-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-2-甲基丙酰胺  RCO_2H：2-氟-2-甲基丙酸 通过过滤收集产物(白色固体，28.1 mg, 74%)。LCMS：m/z = 420 $[M+H]^+$；^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.10 (d, 1H), 9.02 (d, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.23-7.18 (m, 3H), 4.11 (d, 3H), 4.05 (d, 3H), 1.60 (d, 3H), 1.56 (d, 3H)。
351	N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)异烟酰胺  RCO_2H：异烟酸 ISCO (12 g, SiO_2；0-10% MeOH/DCM)和 RP-ISCO (5%-75% MeCN/H_2O + 0.1% TFA)；LCMS：m/z = 437 $[M+H]^+$；^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ:
352	6-(二氟甲基)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)烟酰胺  RCO_2H：6-(二氟甲基)烟酸 ISCO (12 g, SiO_2；0-10% MeOH/DCM)

[2037]

	白色固体(29.9 mg, 68%)。LCMS：m/z = 487 $[M+H]^+$；^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.14 (s, 1H), 9.17-9.08 (m, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.92-7.86 (m, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.23 (t, 3H), 7.19-6.93 (m, 1H), 4.07 (dd, 6H)。
353	N-(4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)烟酰胺  RCO_2H：烟酸 ISCO (12 g, SiO_2；0-10% MeOH/DCM) 白色固体(24.5 mg, 64%)。LCMS：m/z = 487 $[M+H]^+$；^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.97 (d, 1H), 9.20-9.09 (m, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.79 (d, 1H), 8.60-8.46 (m, 1H), 8.35 (t, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.57 (dd, 2H), 7.40-7.29 (m, 2H), 7.29-7.20 (m, 3H), 6.75-6.33 (m, 1H), 4.85 (t, 2H), 4.10 (t, 3H)。
354	2-环丙基-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-4-甲基噻唑-5-甲酰胺  RCO_2H：2-环丙基-4-甲基噻唑-5-甲酸 ISCO (12 g, SiO_2；0-10% MeOH/DCM)和 RP-ISCO (10%-70% MeCN/H_2O + 0.1% TFA); 白色固体(34.3 mg, 33%)。LCMS：m/z = 497 $[M+H]^+$；^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.27 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.31 (dd, 2H), 7.25-7.15 (m, 3H), 4.09 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.44 (tt, 1H), 1.19 (qd, 2H), 1.09-0.97 (m, 2H)。

[2038] 实施例355:N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)环丙烷甲酰胺

[2039] 

[2040] 将7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-胺(制备216,20mg,0.060mmol)、环丙基(1H-咪唑-1-基)甲酮(27.29mg,0.181mmol)、THF(5mL)、NaH

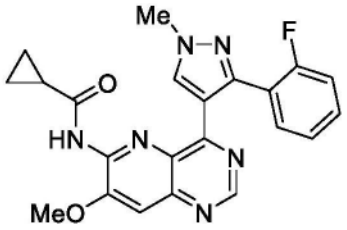
(2.89mg,0.120mmol)的混合物在0℃下在N_2下搅拌2h。用H_2O(5mL)淬灭反应并且通过过滤去除固体。用EtOAc(3x 10mL)萃取滤液并在真空中蒸发至干燥。通过柱色谱法(20:1DCM/MeOH)纯化残余物,然后通过制备型HPLC(YMC-Actus Triart C18 ExRS,30x 150mm,5μm;30%-50% MeCN/H_2O(10mM NH_4HCO_3+0.1% NH_4OH))纯化,得到灰白色固体状标题化合物(4.9mg,20%)。LCMS:m/z=401$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:10.53(s,1H),9.51(s,1H),8.81(s,1H),7.70(s,1H),7.54(dd,2H),7.40-7.29(m,3H),4.11(s,3H),3.97(s,3H),2.31(dd,1H),1.02-0.94(m,2H),0.91(dt,2H)。

[2041] 实施例356-359

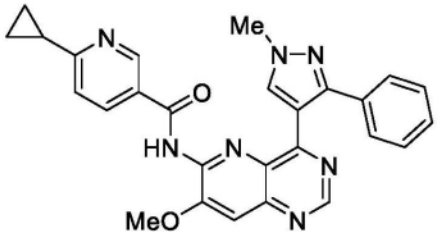
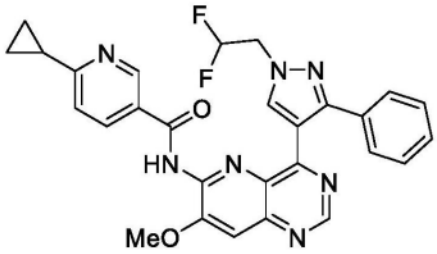
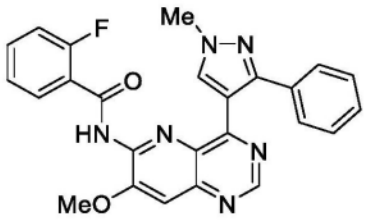
[2042] 使用与针对实施例355所述类似的方法,从适当吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-胺(胺)和适当(1H-咪唑-1-基)甲酮制备标题化合物。

[2043] 胺-1:7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-胺(制备216);胺-2:4-(3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-胺(制备221);胺-3:4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-胺(制备223)

[2044]

实施例编号	名称/结构/胺/RC(O)咪唑/数据
356	N-(4-(3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)环丙烷甲酰胺  胺-2;RCOIm:环丙基(1H-咪唑-1-基)甲酮 HPLC:YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30 x 150 mm, 5 μm;31%-51% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH) 灰白色固体(52 mg, 44%)。LCMS:m/z = 419 $[M+H]^+$;^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.56 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.57-7.37 (m, 2H), 7.25 (td, 1H), 7.17 (dd, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 2.39-2.29 (m, 1H), 1.05-0.86 (m, 4H)。
357	6-环丙基-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-

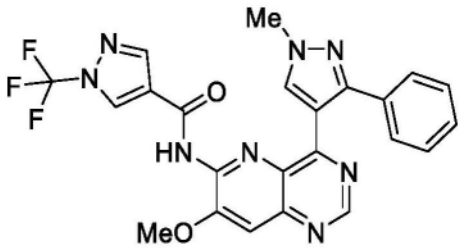
[2045]

	基)烟酰胺  胺-2；RCOIm：(6-环丙基吡啶-3-基)(1H-咪唑-1-基)甲酮 HPLC：XBridge Shield RP18 OBD, 30 x 150 mm, 5 μm；8%-56% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH) 灰白色固体(18.4 mg, 26%)。LCMS：m/z = 478 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.65 (s, 1H), 9.17 (d, 1H), 9.00 (d, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.21 (dd, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.54-7.46 (m, 3H), 7.32 (dd, 3H), 4.08 (d, 3H), 3.99 (s, 3H), 2.24 (tt, 1H), 1.11-0.99 (m, 4H)。
358	6-环丙基-N-(4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)烟酰胺  胺-3；RCOIm：(6-环丙基吡啶-3-基)(1H-咪唑-1-基)甲酮 HPLC：XBridge Shield RP18 OBD, 30 x 150 mm, 5 μm；8%-56% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH) 灰白色固体(14.8 mg, 15%)。LCMS：m/z = 528 $[M+H]^+$；^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.65 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 9.00 (d, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.20 (dd, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.56-7.45 (m, 3H), 7.34 (dp, 3H), 6.54 (t, 1H), 4.77 (td, 2H), 4.08 (s, 3H), 2.28-2.18 (m, 1H), 1.13-0.99 (m, 4H)。
359	2-氟-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯甲酰胺  胺-1；RCOIm：(2-氟苯基)(1H-咪唑-1-基)甲酮 HPLC：XBridge Shield RP18 OBD, 30 x 150 mm, 5 μm；8%-56% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH) 灰白色固体(16.3 mg, 17%)。LCMS：m/z = 455 $[M+H]^+$；^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.62 (d, 1H), 9.35 (d, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.95-7.83 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.62 (qd, 1H), 7.51 (dd, 2H), 7.44-7.29 (m, 5H), 4.11 (s, 3H), 4.01

[2046]

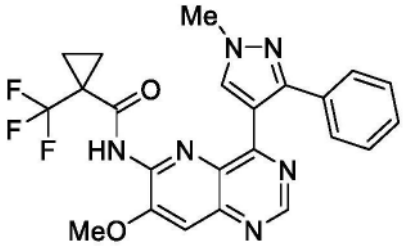
	(s, 3H)。

[2047] 实施例360:N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-1-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[2048] 

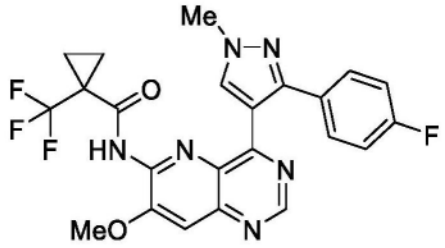
[2049] 向用惰性氮气氛吹扫并维持的20mL压力罐反应器中放置1-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(制备76,30mg,0.168mmol)、6-氯-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶(制备242,70.7mg,0.201mmol)、K_2CO_3(46.6mg,0.335mmol)、XPhos(7.99mg,0.017mmol)、$Pd_2(dba)_3$(15.3mg,0.017mmol)和二噁烷(5mL),并且将所得混合物在100℃下搅拌3h。通过添加5mL水来淬灭反应并且用EtOAc(3x 10mL)萃取所得溶液。将合并的有机物蒸发至干燥并且通过柱色谱法(20:1DCM/MeOH)纯化残余物,然后通过制备型HPLC(XBridge Shield RP18 OBD柱,30x 150mm,5μm;8%-56% MeCN/H_2O(10mM NH_4HCO_3+0.1% NH_4OH))纯化,得到灰白色固体状标题化合物(6mg,7.2%)。LCMS:m/z=495$[M+H]^+$;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ:10.59(s,1H),9.31(s,1H),9.18(s,1H),8.90(s,1H),8.55(s,1H),7.81(s,1H),7.51(dq,2H),7.33(dt,3H),4.10(s,3H),4.00(s,3H)。

[2050] 实施例361:N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-1-(三氟甲基)环丙烷-1-甲酰胺

[2051] 

[2052] 向用惰性氮气氛吹扫并维持的20mL压力罐反应器中放置6-氯-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶(制备242,70mg,0.199mmol)、1-(三氟甲基)环丙烷-1-甲酰胺(制备68,36.6mg,0.239mmol)、K_2CO_3(55.4mg,0.398mmol)、$Pd_2(dba)_3$(18.2mg,0.020mmol)、XPhos(9.49mg,0.020mmol)和二噁烷(5mL),并且将所得溶液在100℃下搅拌3h。通过添加H_2O(5mL)来淬灭反应并用DCM(3x10 mL)萃取。将合并的萃取物在真空中蒸发至干燥并且通过柱色谱法(20:1DCM/MeOH)纯化残余物,然后通过以下制备型HPLC柱纯化:YMC-Actus Triart C18 ExRS,30x 150mm,5μm;30%-50% MeCN/H_2O(10mM NH_4HCO_3+0.1% NH_4OH)),得到白色固体状标题化合物(23.9mg,25.6%)。LCMS:m/z=469$[M+H]^+$;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ:9.79(brs,1H),9.17(s,1H),8.88(s,1H),7.78(s,1H),7.51-7.48(m,2H),7.33-7.31(m,3H),4.08(s,3H),3.99(s,3H),1.62(m,2H),1.48-1.47(m,2H)。

[2053] 实施例362:N-(4-(3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-1-(三氟甲基)环丙烷-1-甲酰胺

[2054] 

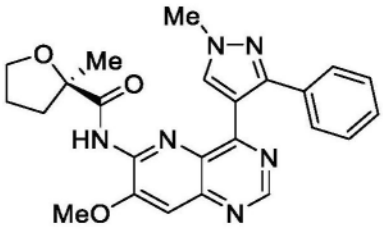
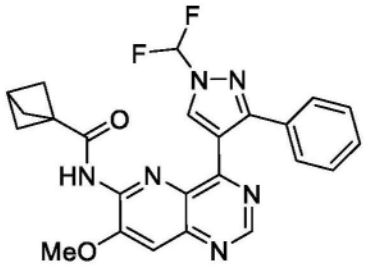
[2055] 将6-氯-4-(3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶(制备238,120mg,0.324mmol)、1-(三氟甲基)环丙烷-1-甲酰胺(制备68,59.4mg,0.388mmol)、Cs_2CO_3(158mg,0.485mmol)、BINAP Pd G2(25mg,0.027mmol)于二噁烷(10mL)中的混合物在100℃下搅拌3h。将反应混合物在真空中蒸发至干燥并且通过制备型HPLC(YMC-Actus Triart C18ExRS,30x 150mm,5μm;46%-76% MeCN/H_2O(10mM NH_4HCO_3+0.1% NH_4OH))纯化残余物,得到黄色固体状标题化合物(36.7mg,23%)。LCMS:m/z=487[M+H]$^+$,^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:9.77(s,1H),9.22(s,1H),8.89(s,1H),7.77(s,1H),7.60-7.50(m,2H),7.21-7.10(m,2H),4.08(s,3H),3.99(s,3H),1.62(s,2H),1.54-1.42(m,2H)。

[2056] 实施例363-371

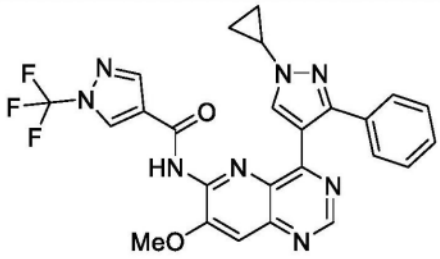
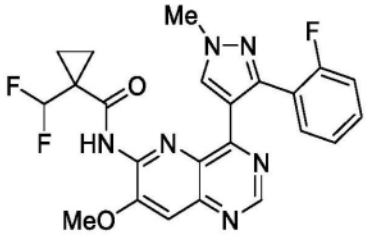
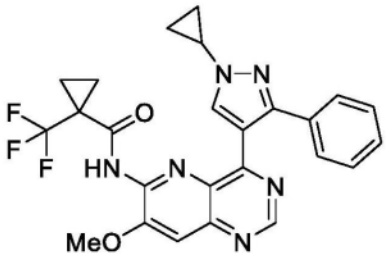
[2057] 标题化合物是使用与针对实施例362所述类似的方法,从适当氯吡啶并[3,2-d]嘧啶(卤化物)和酰胺($RCONH_2$)制备。

[2058] 卤化物-A:6-氯-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶(制备242);卤化物-B:6-氯-4-(1-(二氟甲基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶(制备244);卤化物-C:6-氯-4-(3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶(制备237);卤化物-D:6-氯-4-(1-环丙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶(制备245);卤化物-E:6-氯-4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶(制备240);卤化物-F:6-氯-4-(1-乙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶(制备239)

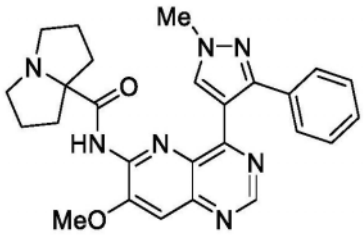
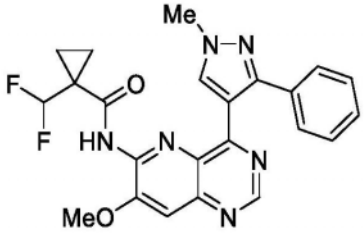
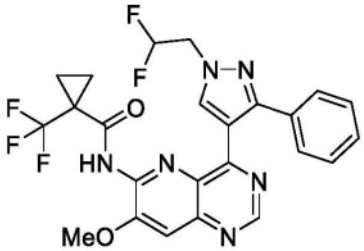
[2059]

实施例编号	名称/结构/卤化物/$RCONH_2$/数据
363	(R)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-甲基四氢呋喃-2-甲酰胺  卤化物-A；$RCONH_2$：(R)-2-甲基四氢呋喃-2-甲酰胺(**制备 67**) 制备型 TLC：30:1 DCM/MeOH 白色固体(8.1 mg, 9%)。LCMS：m/z = 445 $[M+H]^+$；^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 10.11 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.68-7.54 (m, 3H), 7.37 (dd, 3H), 4.16-4.03 (m, 8H), 2.59 (t, 1H), 2.10-1.93 (m, 3H), 1.62 (s, 3H)。
364	N-(4-(1-(二氟甲基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺  卤化物-B；$RCONH_2$：二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺(**制备 70**) HPLC：XBridge Shield RP18 OBD, 30 x 150 mm, 5 μm；23%-72% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH) 白色固体(8.4 mg, 23%)。LCMS：m/z = 463 $[M+H]^+$；^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.78 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.22-7.76 (m, 2H), 7.57-7.48 (m, 2H), 7.43-7.35 (m, 3H), 4.11 (s, 3H), 2.54 (s, 1H), 2.17 (s, 6H)。
365	N-(4-(1-环丙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-1-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

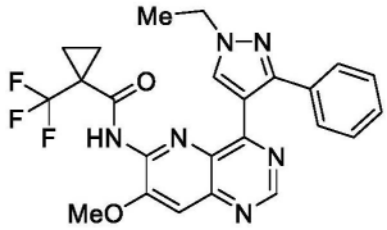
[2060]

	 卤化物-D；$RCONH_2$：1-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(**制备 76**) HPLC：XBridge Shield RP18 OBD, 30 x 150 mm, 5 μm；24%-66% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH) 白色固体(5.2 mg, 13%)。LCMS：m/z = 521 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.56 (s, 1H), 9.32 (d, 2H), 8.88 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.56-7.48 (m, 2H), 7.36-7.30 (m, 3H), 4.12 (s, 3H), 3.87 (m, 1H), 1.27 (m, 2H), 1.11 (m, 2H)。
366	1-(二氟甲基)-N-(4-(3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)环丙烷-1-甲酰胺  卤化物-A；$RCONH_2$：1-(二氟甲基)环丙烷-1-甲酰胺(**制备 69**) HPLC：XBridge Shield RP18 OBD, 30 x 150 mm, 5 μm；38%-58% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH) 白色固体(31.3 mg, 21%)。LCMS：m/z = 459 $[M+H]^+$；^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.69-9.56 (m, 2H), 8.76 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.53-7.39 (m, 2H), 7.27-7.21 (m, 1H), 7.18-7.14 (m, 1H), 6.38 (t, 1H), 4.11 (s,3H), 4.06 (s, 3H), 1.30-1.27 (m, 2H), 1.26-1.19 (m, 2H)。
367	N-(4-(1-环丙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-1-(三氟甲基)环丙烷-1-甲酰胺  卤化物-D；$RCONH_2$：1-(三氟甲基)环丙烷-1-甲酰胺(**制备 68**) HPLC：XBridge Shield RP18 OBD, 30 x 150 mm, 5 μm；51%-71% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH) 白色固体(10.9 mg, 16%)。LCMS：m/z = 495 $[M+H]^+$；^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.72 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.52 (dd, 2H), 7.34 (dd, 3H), 4.10 (s, 3H), 3.85 (m, 1H), 1.64 (s, 2H), 1.60-1.45 (m, 2H), 1.27

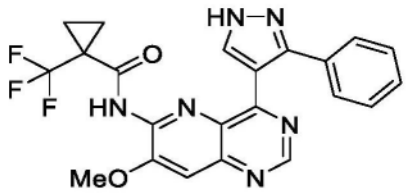
[2061]

	(m, 2H), 1.09 (m, 2H)。
368	N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-甲酰胺  卤化物-A；$RCONH_2$：四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-甲酰胺(**制备 60**) HPLC：XBridge Shield RP18 OBD, 30 x 150 mm, 5 μm；24%-64% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH) 白色固体(35.1 mg, 26%)。LCMS：m/z = 470 $[M+H]^+$；^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.46 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.59-7.49 (m, 2H), 7.42-7.29 (m, 3H), 4.12 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 3.19 (dt, 2H), 2.82-2.68 (m, 2H), 2.29-2.14 (m, 2H), 1.97-1.81 (m, 4H), 1.72 (dd, 1H)。
369	1-(二氟甲基)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)环丙烷-1-甲酰胺  卤化物-A；$RCONH_2$：1-(二氟甲基)环丙烷-1-甲酰胺(**制备 69**) HPLC：XBridge Shield RP18 OBD, 30 x 150 mm, 5 μm；22%-62% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH) 白色固体(16.3 mg, 16%)。LCMS：m/z = 451 $[M+H]^+$；^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.66 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.56-7.47 (m, 2H), 7.33 (dd, 3H), 6.41 (t, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 1.48 (d, 2H), 1.32-1.21 (m, 2H)。
370	N-(4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-1-(三氟甲基)环丙烷-1-甲酰胺  卤化物-E；$RCONH_2$：1-(三氟甲基)环丙烷-1-甲酰胺(**制备 68**) HPLC：YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30 x 150 mm, 5 μm；47%-67% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH)

[2062]

	白色固体(50.7 mg, 40%)。LCMS：m/z = 519 $[M+H]^+$；^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.63 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.38 (dq, 2H), 7.21 (p, 3H), 6.66-6.18 (m, 1H), 4.64 (td, 2H), 1.57-1.28 (m, 4H)。
371	N-(4-(1-**乙基**-3-**苯基**-1H-**吡唑**-4-**基**)-7-**甲氧基吡啶并**[3,2-d]**嘧啶**-6-**基**)-1-(**三氟甲基**)**环丙烷**-1-**甲酰胺**  **卤化物**-F；$RCONH_2$：1-(**三氟甲基**)**环丙烷**-1-**甲酰胺**(**制备 68**) HPLC：YMC-Actus Triart C18 ExRS, 20 x 250 mm, 5 μm；52%-82% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH) **白色固体**(18.3 mg, 28%)。LCMS：m/z = 467 $[M+H]^+$；^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.75 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.52 (dd, 2H), 7.33 (dd, 3H), 4.28 (q, 2H), 4.10 (s, 3H), 1.65-1.43 (m, 7H)。

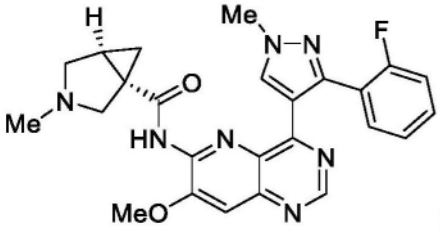
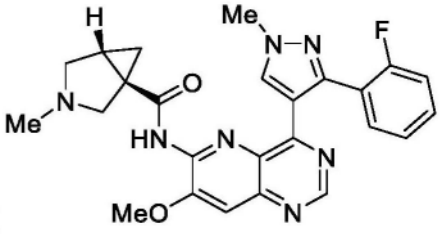
[2063] 实施例372:N-(7-甲氧基-4-(3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-1-(三氟甲基)环丙烷-1-甲酰胺

[2064] 

[2065] 部分1.从6-氯-7-甲氧基-4-(3-苯基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶(制备234)和1-(三氟甲基)环丙烷-1-甲酰胺(制备68)制备黄色固体状N-(7-甲氧基-4-(3-苯基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-1-(三氟甲基)环丙烷-1-甲酰胺(35mg,68%)。LCMS:m/z＝539$[M+H]^+$。

[2066] 部分2:将HCl/MeOH(4M,4mL)添加至二噁烷(8mL)中的N-(7-甲氧基-4-(3-苯基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-1-(三氟甲基)环丙烷-1-甲酰胺(部分1,35mg)中,并且将混合物在室温下搅拌1h。将混合物蒸发至干燥并且通过制备型HPLC(YMC-Actus Triart C18 ExRS,20x 250mm,5μm;52%-82% MeCN/H_2O(10mM NH_4HCO_3+0.1% NH_4OH))纯化残余物,得到黄色固体状标题化合物(6.8mg)。LCMS:m/z＝455$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:13.48(s,1H),9.70(s,1H),9.24(s,1H),8.88(s,1H),7.77(s,1H),7.55-7.49(m,2H),7.36(s,3H),4.08(s,3H),1.60(s,2H),1.56-1.42(m,2H)。

[2067] 实施例373和374:(1S,5S)-N-(4-(3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺和(1R,5R)-N-(4-(3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺

[2068]  和 

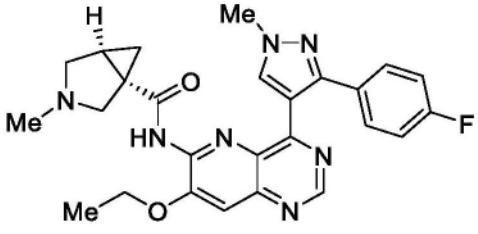
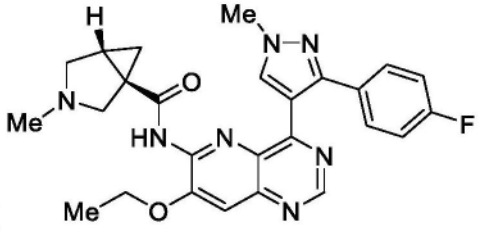
[2069] 部分1.在室温下,将TFA添加至DCM中的1-((4-(3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氨甲酰基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(制备258,100mg,0.178mmol)中,并且将混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物蒸发至干燥并且将残余物溶解于DCM(10mL)中。向此中添加HCHO和$NaBH(OAc)_3$(75.4mg,0.356mmol),并且将混合物在室温下搅拌2h。用EtOAc(3x 50mL)萃取反应混合物并且干燥(Na_2SO_4)合并的有机物并在真空中蒸发至干燥。通过制备型HPLC(YMC-Actus Triart C18 ExRS,30x150mm,5μm;26%-53% MeCN/H_2O(10mM NH_4HCO_3+0.1% NH_4OH))纯化残余物,得到白色固体状N-(4-(3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺(50mg),其用于部分2中。

[2070] 部分2.通过手性SFC(CHIRAL ART Amylose-C NEO 30x 250mm,5μm;CO_2中的40% MeOH(0.1%2M NH_3-MeOH))进一步纯化N-(4-(3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺(部分1,50mg),得到:

[2071] 峰1,白色固体(7.3mg);实施例373:(1S,5S)-N-(4-(3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺或(1R,5R)-N-(4-(3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺。LCMS:m/z=474$[M+H]^+$;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ:9.52(s,1H),9.24(s,1H),8.74(s,1H),7.68(s,1H),7.54-7.48(m,1H),7.44-7.38(m,1H),7.27-7.21(m,1H),7.17-7.10(m,1H),4.07(s,3H),4.00(s,3H),3.25(d,1H),2.94(d,1H),2.73-2.68(m,1H),2.45-2.38(m,1H),2.30-2.25(m,3H),2.14-2.08(m,1H),1.41-1.38(m,1H),1.34-1.30(m,1H)。

[2072] 峰2,白色固体(12.1mg);实施例374:(1R,5R)-N-(4-(3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺或(1S,5S)-N-(4-(3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺。LCMS:m/z=474$[M+H]^+$;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ:9.52(s,1H),9.24(s,1H),8.74(s,1H),7.68(s,1H),7.54-7.48(m,1H),7.46-7.38(m,1H),7.27-7.21(m,1H),7.17-7.10(m,1H),4.07(s,3H),4.00(s,3H),3.25(d,1H),2.94(d,1H),2.73-2.68(m,1H),2.43-2.38(m,1H),2.30-2.26(m,3H),2.14-2.08(m,1H),1.41-1.38(m,1H),1.34-1.30(m,1H)。

[2073] 实施例375和376:(1S,5S)-N-(7-乙氧基-4-(3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺和(1R,5R)-N-(7-乙氧基-4-(3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺

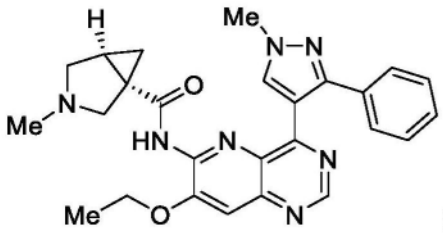
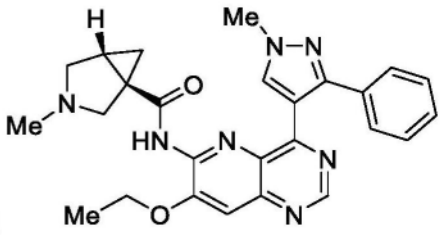
[2074]  和 

[2075] 标题化合物是使用与针对实施例373和374所述类似的2部分程序,从1-((7-乙氧基-4-(3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氨甲酰基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(制备259)制备。

[2076] 峰1,白色固体(68.8mg,46%);实施例375:(1S,5S)-N-(7-乙氧基-4-(3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺或(1R,5R)-N-(7-乙氧基-4-(3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺。LCMS:m/z=488[M+H]$^+$;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ:9.35(s,1H),9.25(s,1H),8.84(s,1H),7.69(s,1H),7.62-7.50(m,2H),7.26-7.09(m,2H),4.34(q,2H),3.98(s,3H),3.23(d,1H),2.95(d,1H),2.68(d,1H),2.39(dd,1H),2.30(s,3H),2.09(q,1H),1.51-1.36(m,4H),1.32(dd,1H)。

[2077] 峰2,白色固体(53.4mg,36%);实施例376:(1R,5R)-N-(7-乙氧基-4-(3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺或(1S,5S)-N-(7-乙氧基-4-(3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺。LCMS:m/z=488[M+H]$^+$;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ:δ9.35(s,1H),9.26(s,1H),8.84(s,1H),7.69(s,1H),7.56(m,2H),7.26-7.10(m,2H),4.34(q,2H),3.98(s,3H),3.24(d,1H),2.95(d,1H),2.69(d,1H),2.42(s,1H),2.30(s,3H),2.10(s,1H),1.52-1.37(m,4H),1.32(dd,1H)。

[2078] 实施例377和378:(1S,5S)-N-(7-乙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺和(1R,5R)-N-(7-乙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺

[2079]  和 

[2080] 部分1.在室温下,将RuPhos Pd(59.3mg,71μmol)和Cs_2CO_3(345mg,1.06mmol)添加至二噁烷(10mL)中的6-氯-7-乙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶(制备231,260mg,0.710mmol)和1-氨甲酰基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(制备65,239mg,1.06mmol)中,并且在N_2下将所得混合物加热至100℃并保持16h。用EtOAc(100mL)稀释反应混合物并用水(3x 100mL)、饱和盐水(100mL)洗涤。干燥(Na_2SO_4)合并的有机物并在真空中蒸发至干燥。通过制备型TLC(20:1DCM/MeOH)纯化残余物,得到黄色固体状1-((7-乙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氨甲酰基)-

3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(260mg,66%)。LCMS:m/z=556[M+H]$^+$。

[2081] 部分2:将TFA(2mL)添加至DCM(4mL)中的1-((7-乙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氨甲酰基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(部分1,240mg,0.431mmol)中,并且将所得混合物在室温下搅拌2h。将反应混合物蒸发至干燥并且通过制备型TLC(10:1DCM/MeOH)纯化残余物,得到黄色固体状N-(7-乙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺(160mg,82%)。LCMS:m/z=456[M+H]$^+$。

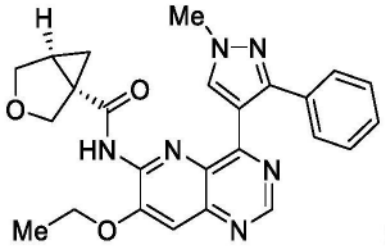
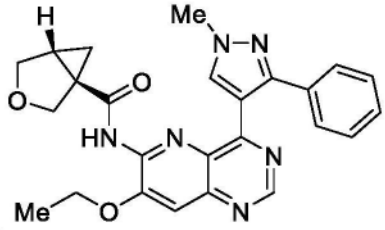
[2082] 部分3.将$NaBH(OAc)_3$(174mg,0.822mmol)添加至DCM(10mL)中的N-(7-乙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺(部分2,150mg,0.329mmol)和HCHO(98.4mg,3.28mmol)中。将所得混合物在室温下搅拌2h。将混合物蒸发至干燥并且通过制备型HPLC(XBridge Shield RP18 OBD柱,30x 150mm,5μm;19%-58% MeCN/H_2O(10mM NH_4HCO_3+0.1% NH_4OH))纯化残余物,得到白色固体状N-(7-乙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺(100mg,65%)。

[2083] 通过手性HPLC(CHIRAL ART Cellulose-SC,20x 250mm,5μm;10% IPA/(3:1己烷/DCM(0.5%2M NH_3-MeOH))从N-(7-乙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺(部分3,100mg)获得标题化合物。

[2084] 峰1,白色固体(44mg,44%);实施例377:(1S,5S)-N-(7-乙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺或(1R,5R)-N-(7-乙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺。LCMS:m/z=470[M+H]$^+$;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ:9.29(s,2H),8.83(s,1H),7.70(s,1H),7.51(dd,2H),7.33(dd,3H),4.35(q,2H),3.99(s,3H),3.3-3.26(m,1H),2.95-2.61(m,2H),2.42(s,1H),2.31(s,3H),2.11(s,1H),1.52-1.33(m,5H)。

[2085] 峰2,白色固体(41.1mg,41%);实施例378:(1R,5R)-N-(7-乙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺或(1S,5S)-N-(7-乙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺。LCMS:m/z=470[M+H]$^+$;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ:9.28(d,2H),8.83(s,1H),7.69(s,1H),7.51(dd,2H),7.33(dd,3H),4.34(q,2H),3.99(s,3H),3.24(d,1H),2.95(d,1H),2.69(d,1H),2.42(s,1H),2.30(s,3H),2.11(dd,1H),1.46-1.32(m,5H)。

[2086] 实施例379和380:(1S,5S)-N-(7-乙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺和(1R,5R)-N-(7-乙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺

[2087]  和 

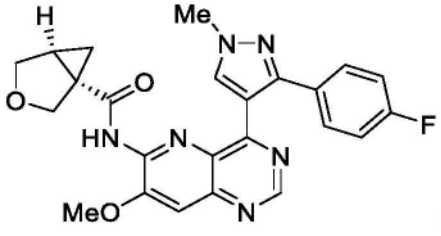
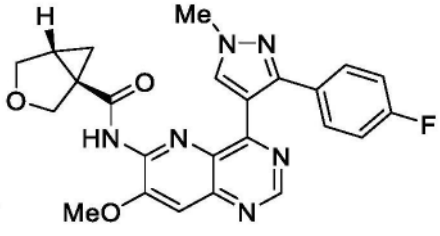
[2088] 部分1.在室温下,将RuPhos Pd(45.6mg,54.6μmol)和Cs_2CO_3(13.3mg,40.9μmol)添加至二噁烷(10mL)中的6-氯-7-乙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶(制备231,200mg,546μmol)和3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺(制备64,104mg,818μmol)中,并且在N_2下将所得混合物加热至80℃并保持2h。用EtOAc(100mL)稀释反应混合物,用水(3x 100mL)和饱和盐水(100mL)洗涤。干燥(Na_2SO_4)合并的有机物并蒸发至干燥并且通过制备型TLC(20:1DCM/MeOH)纯化残余物,然后通过制备型HPLC(YMC-Actus Triart C18,30x 150mm,5μm;42%-52% MeCN/H_2O(10mM NH_4HCO_3+0.1% NH_4OH))纯化,得到白色固体状N-(7-乙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺(100mg,40%)。

[2089] 部分2.通过制备型HPLC纯化N-(7-乙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺(部分1,100mg,0.219mmol),得到:

[2090] 峰1,白色固体(15.7mg,16%);实施例379:(1S,5S)-N-(7-乙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺或(1R,5R)-N-(7-乙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺。LCMS:m/z=457$[M+H]^+$;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ:9.48(s,1H),9.19(s,1H),8.85(s,1H),7.71(s,1H),7.55-7.45(m,2H),7.36-7.28(m,3H),4.34(q,2H),4.10-3.96(m,5H),3.79(s,2H),2.32(s,1H),1.59-1.40(m,4H),0.98(t,1H)。

[2091] 峰2,白色固体(20mg,20%);实施例380:(1R,5R)-N-(7-乙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺或(1S,5S)-N-(7-乙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺。LCMS:m/z=457$[M+H]^+$;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ:9.48(s,1H),9.19(s,1H),8.85(s,1H),7.71(s,1H),7.50(dd,2H),7.32(dd,3H),4.34(q,2H),4.10-3.96(m,5H),3.79(s,2H),2.32(s,1H),1.54(dd,1H),1.46(t,3H),0.98(t,1H)。

[2092] 实施例381和382:(1S,5S)-N-(4-(3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺和(1R,5R)-N-(4-(3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺

[2093]  和 

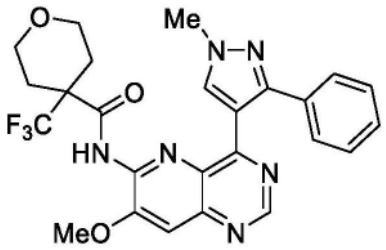
[2094] 部分1.在0℃下,向3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酸(54.8mg,0.428mmol)和TEA(216mg,2.14mmol)于THF(10mL)中的混合物中添加2,4,6-三氯苯甲酰氯(104mg,0.428mmol),将反应混合物在25℃下搅拌2h。向此中添加4-(3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-胺(制备218,150mg,0.428mmol),并且将混合物在60℃下搅拌过夜。将反应混合物蒸发至干燥并且用EtOAc(100mL)稀释残余物,用盐水(2x 50mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并在真空中蒸发至干燥。通过制备型HPLC(XBridge Shield RP18 OBD柱,30x 150mm,5μm;8%-56% MeCN/H_2O(10mM NH_4HCO_3+0.1% NH_4OH))纯化残余物,得到黄色固体状N-(4-(3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺。

[2095] 部分2.通过手性HPLC(CHIRALPAK IG,20x 250mm,5μm;5% EtOH/(己烷/DCM=3:1(0.5%2M NH_3-MeOH))纯化N-(4-(3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺(部分1,80mg,0.173mmol),得到:

[2096] 峰1,白色固体(21.5mg,27%);实施例381,(1S,5S)-N-(4-(3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺或(1R,5R)-N-(4-(3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺。LCMS:m/z=461[M+H]$^+$;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ:9.53(s,1H),9.24(s,1H),8.88(s,1H),7.73(s,1H),7.62-7.40(m,2H),7.15(t,2H),4.18-3.92(m,8H),3.86-3.69(m,2H),2.34(dd,1H),2.08(s,0H),1.54(d,1H),0.97(t,1H)。

[2097] 峰2,白色固体(17.7mg,22%);实施例382,(1R,5R)-N-(4-(3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺或(1S,5S)-N-(4-(3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺。LCMS:m/z=461[M+H]$^+$;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ:9.52(s,1H),9.24(s,1H),8.88(s,1H),7.72(s,1H),7.64-7.42(m,2H),7.16(d,2H),4.12-3.96(m,8H),3.79(d,2H),2.42-2.27(m,1H),2.08(s,0H),1.54(d,1H),1.23(s,0H),0.97(t,1H)。

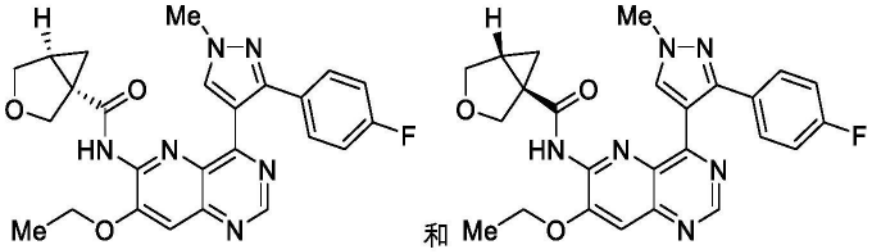
[2098] 实施例383:N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-4-(三氟甲基)四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺

[2099] 

[2100] 使用与针对实施例381的部分1所述类似的方法,从4-(三氟甲基)四氢-2H-吡喃-4-甲酸、2,4,6-三氯苯甲酰氯和6-氯-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶(制备242)制备白色固体状标题化合物(11mg,43%)。制备型HPLC(XBridge Shield RP18 OBD柱,30x 150mm,5μm;8%-56% MeCN/H_2O(10mM NH_4HCO_3+0.1% NH_4OH))。LCMS:m/z=513[M+H]$^+$;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ:10.36(s,1H),8.97(s,1H),8.83(s,1H),

7.83(s,1H),7.48(dd,2H),7.31(dt,3H),4.05 -3.94(m,8H),3.48(t,2H),2.53(m,2H),1.86(t,2H)。

[2101] 实施例384和385:(1S,5S)-N-(7-乙氧基-4-(3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺和(1R,5R)-N-(7-乙氧基-4-(3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺

[2102] 

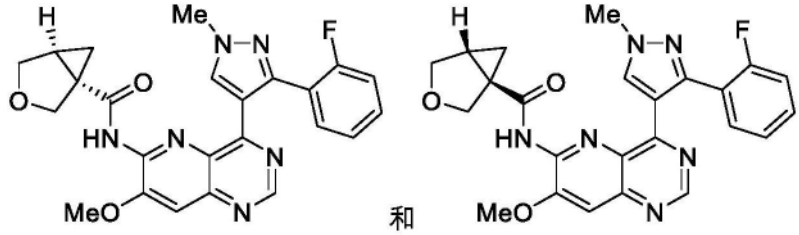
[2103] 部分1.在室温下,将BINAP Pd(48.5mg,52.1μmol)和Cs_2CO_3(254mg,781μmol)添加至二噁烷(10mL)中的6-氯-7-乙氧基-4-(3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶(制备232,200mg,521μmol)和3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺(制备64,99.2mg,781μmol)中,并且在N_2下将所得混合物加热至100℃并保持16h。用EtOAc(100mL)稀释反应混合物,用水(3x 100mL)和饱和盐水(100mL)洗涤。干燥(Na_2SO_4)有机层,在真空中蒸发至干燥。通过制备型TLC(20:1DCM/MeOH)纯化残余物,然后通过制备型HPLC(XBridge制备型OBD C18柱,30x 150mm,5μm;35%-55% MeCN/H_2O(10mM NH_4HCO_3+0.1% NH_4OH))纯化,得到白色固体状N-(7-乙氧基-4-(3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺(80mg,32%)。

[2104] 部分2.通过制备型手性HPLC(CHIRAL ART Amylose-SA,20x 250mm,5μm;15% EtOH/(已烷(0.5%2M NH_3-MeOH))进一步纯化N-(7-乙氧基-4-(3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺(80mg,0.168mmol),得到:

[2105] 峰1,白色固体(28.4mg,36%);实施例384:(1S,5S)-N-(7-乙氧基-4-(3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺或(1R,5R)-N-(7-乙氧基-4-(3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺。LCMS:m/z=475$[M+H]^+$;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ:9.46(s,1H),9.25(s,1H),8.86(s,1H),7.70(s,1H),7.55(dd,2H),7.15(t,2H),4.34(q,2H),4.10-3.96(m,5H),3.85-3.72(m,2H),2.31(S,1H),1.54(dd,1H),1.46(t,3H),0.98(t,1H)。

[2106] 峰2,白色固体(25mg,31%);实施例385:(1R,5R)-N-(7-乙氧基-4-(3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺或(1S,5S)-N-(7-乙氧基-4-(3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺。LCMS:m/z=475$[M+H]^+$;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ:9.46(s,1H),9.25(s,1H),8.86(s,1H),7.70(s,1H),7.60-7.50(m,2H),7.22-7.09(m,2H),4.33(q,2H),4.10-3.96(m,5H),3.85-3.72(m,2H),2.32(s,1H),1.54(dd,1H),1.46(t,3H),0.98(t,1H)。

[2107] 实施例386和387:(1S,5S)-N-(4-(3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺和(1R,5R)-N-(4-(3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺

[2108]  和

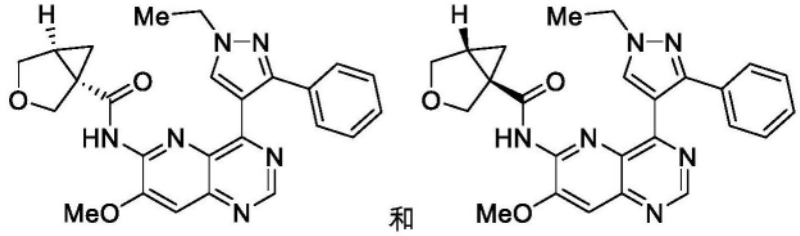
[2109] 部分1:使用与针对实施例232所述类似的方法,从6-氯-4-(3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶(制备237)和3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺(制备64)制备白色固体状N-(4-(3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺(30mg),其中例外为通过YMC-Actus Triart C18 ExRS,30x 150mm,5μm;28%-51% MeCN/H_2O(10mM NH_4HCO_3+0.1% NH_4OH)纯化粗制物。

[2110] 部分2.通过手性HPLC(CHIRALPAK IG,30x 250mm,5μm;CO_2中的35%[50%MeOH/DCM(+0.1%2M NH_3-MeOH)])分离N-(4-(3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺(部分1),得到黄色固体状标题化合物。

[2111] 实施例386,峰1(8.8mg):(1S,5S)-N-(4-(3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺或(1R,5R)-N-(4-(3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺。LCMS:m/z=461$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:9.50(s,1H),9.41(s,1H),8.77(s,1H),7.72(s,1H),7.52(td,1H),7.45-7.38(m,1H),7.24(td,1H),7.16-7.08(m,1H),4.07-4.01(m,8H),3.79(d,2H),2.38-2.35(m,1H),1.55(dd,1H),0.98(t,1H)。

[2112] 实施例387,峰2(6.8mg):(1R,5R)-N-(4-(3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺或(1S,5S)-N-(4-(3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺。LCMS:m/z=461$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:9.50(s,1H),9.41(s,1H),8.77(s,1H),7.71(s,1H),7.52(td,1H),7.45-7.39(m,1H),7.24(td,7.5Hz,1H),7.16-7.09(m,1H),4.07-4.01(m,8H),3.79(d,J=1.3Hz,2H),2.38-2.32(m,1H),1.55(dd,1H),0.98(t,1H)。

[2113] 实施例388和389:(1S,5S)-N-(4-(1-乙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺和(1R,5R)-N-(4-(1-乙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺

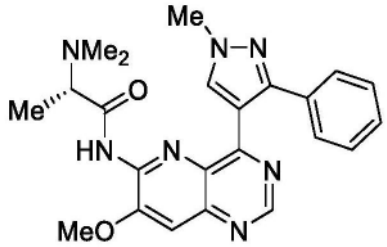
[2114]  和

[2115] 白色固体状标题化合物是使用与针对实施例386和387所述类似的2部分方法,从6-氯-4-(1-乙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶(制备239)和3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺(制备64)制备。

[2116] 实施例388,峰1(21.9mg):(1S,5S)-N-(4-(1-乙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺或(1R,5R)-N-(4-(1-乙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺。LCMS:m/z=457[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:9.53(s,1H),9.29(s,1H),8.86(s,1H),7.73(s,1H),7.56-7.49(m,2H),7.38-7.28(m,3H),4.27(q,2H),4.07(s,5H),3.78(d,2H),2.33(s,1H),1.60-1.49(m,4H),0.97(t,1H)。

[2117] 实施例389,峰2(11.9mg):(1R,5R)-N-(4-(1-乙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺或(1S,5S)-N-(4-(1-乙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺。LCMS:m/z=457[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:9.53(s,1H),9.29(s,1H),8.86(s,1H),7.73(s,1H),7.56-7.48(m,2H),7.38-7.27(m,3H),4.27(q,2H),4.10-3.97(m,5H),3.78(d,2H),2.37-2.29(m,1H),1.60-1.49(m,4H),0.97(t,1H)。

[2118] 实施例390:(S)-2-(二甲基氨基)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)丙烯酰胺

[2119] 

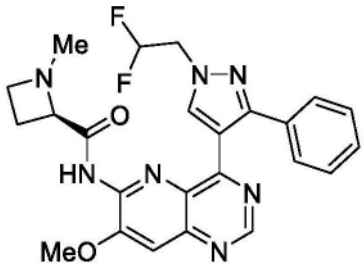
[2120] 部分1.将6-氯-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶(制备242,100mg,0.284mmol)、(S)-(1-氨基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(53mg,0.284mmol)、$Pd_2(dba)_3CHCl_3$(29mg,0.028mmol)、XPhos(13.5mg,0.028mmol)、K_2CO_3(78mg,0.568mmol)于二噁烷(5mL)中的混合物在100℃下在N_2下搅拌3h。将反应混合物蒸发至干燥并且通过柱色谱法(SiO_2,5% MeOH/DCM)纯化残余物,得到白色固体状(S)-(1-((7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(80mg,56%)。LCMS:m/z=504[M+H]$^+$。

[2121] 部分2.将TFA(2mL)添加至(S)-(1-((7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(部分1,80mg,0.158mmol)于DCM(5mL)中的溶液中,并且将所得混合物在室温下搅拌3h。将反应混合物在真空中蒸发至干燥,得到白色固体状(S)-2-氨基-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡

唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)丙烯酰胺(50mg,78%),其未经进一步纯化即使用。LCMS:m/z=404[M+H]$^+$。

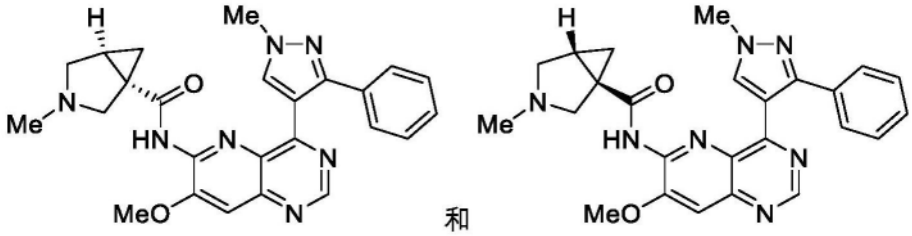
[2122] 部分3.将白色固体状(S)-2-氨基-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)丙烯酰胺(50mg,0.124mmol)、HCHO(1mL)于DCM(3mL)中的混合物在室温下搅拌1h。向此中添加$NaBH(OAc)_3$(52mg,0.248mmol)并且继续再搅拌3h。将反应混合物在真空中蒸发至干燥并且通过制备型HPLC(XBridge Shield RP18 OBD,30x 150mm,5μm;23%-35% MeCN/H_2O(10mM NH_4HCO_3+0.1% NH_4OH))纯化残余物,得到白色固体状标题化合物(3.5mg,6.5%)。LCMS:m/z=432[M+H]$^+$;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ:10.64(s,1H),9.84(s,1H),8.79(s,1H),7.72(s,1H),7.55(dd,2H),7.36(dd,3H),4.13(s,3H),4.01(s,3H),3.47(t,1H),2.35(s,6H),1.26(d,3H)。

[2123] 实施例391:(R)-N-(4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-1-甲基氮杂环丁烷-2-甲酰胺

[2124] 

[2125] 白色固体状标题化合物(22mg,34%)是使用与针对实施例390所述类似的3部分程序,从6-氯-4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶(制备240)和(R)-2-氨甲酰基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯制备。LCMS:m/z=480[M+H]$^+$;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ:10.56(s,1H),9.82(s,1H),8.70(s,1H),7.62(s,1H),7.43(d t,2H),7.25(d d,J=4.9,1.9Hz,3H),6.83-5.91(m,1H),4.61(td,2H),4.03(s,3H),3.62(t,1H),3.40-3.26(m,1H),2.93(q,1H),2.30(s,4H),2.23-1.87(m,1H)。

[2126] 实施例392和393:(1S,5S)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺和(1R,5R)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺

[2127] 

[2128] 部分1.使用与针对实施例390所述类似的方法,从6-氯-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶(制备242)和1-氨甲酰基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(制备65)制备标题化合物的外消旋混合物。

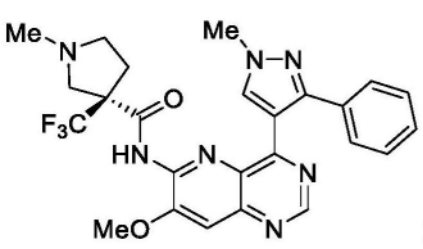
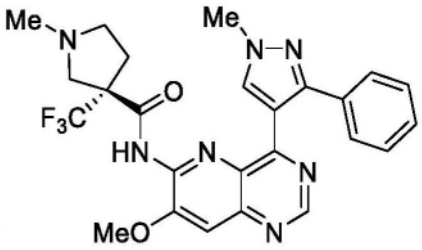
[2129] 部分2.通过手性HPLC(CHIRAL ART Cellulose-SC,20x 250mm,5μm;5% IPA/MtBE(0.5%2M NH_3-MeOH))从部分1的化合物获得标题化合物,得到:

[2130] 峰1(白色固体,1.2mg),实施例392:(1S,5S)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-

1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺或(1R,5R)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺。LCMS:m/z=456[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ:9.51(s,1H),8.78(s,1H),7.60(s,1H),7.58-7.51(m,2H),7.37(ddd,3H),4.17(s,3H),4.08(s,3H),3.38(d,1H),3.09(d,1H),2.89(d,1H),2.61(dd,1H),2.44(s,3H),2.22(m,1H),1.53(m,1H),1.47(m,1H),1.37-1.29(m,4H)。

[2131] 峰2(白色固体,1.3mg),实施例393:(1R,5R)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺或(1S,5S)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺。LCMS:m/z=456[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:9.32(d,2H),8.85(s,1H),7.73(s,1H),7.56-7.49(m,2H),7.34(dd,3H),4.08(s,3H),3.99(s,3H),3.25(d,1H),2.95(d,1H),2.70(s,1H),2.44-2.37(m,1H),2.31(s,3H),2.12(m,1H),1.41(m,1H),1.32(m,1H),1.24(s,1H)。

[2132] 实施例394和395:(R)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-1-甲基-3-(三氟甲基)吡咯烷-3-甲酰胺和(S)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-1-甲基-3-(三氟甲基)吡咯烷-3-甲酰胺

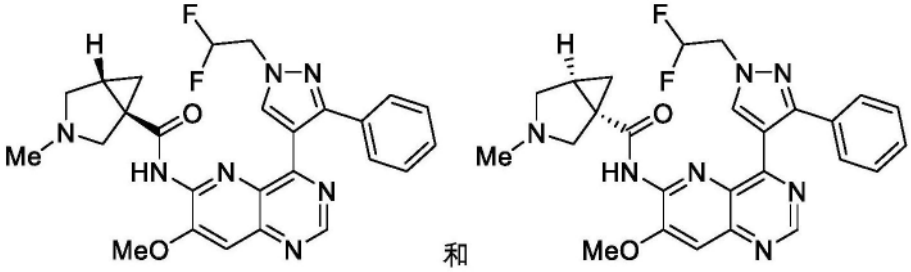
[2133]  和 

[2134] 使用与针对实施例392和393所述类似的2部分方法,从6-氯-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶(制备242)和3-氨甲酰基-3-(三氟甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(制备298)制备标题化合物。手性HPLC(CHIRAL ART Cellulose-SC,20x250mm,5μm;2%EtOH/MtBE(0.1%DEA))提供:

[2135] 峰1(白色固体,6.4mg),实施例394:(R)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-1-甲基-3-(三氟甲基)吡咯烷-3-甲酰胺或(S)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-1-甲基-3-(三氟甲基)吡咯烷-3-甲酰胺。LCMS:m/z=512[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:11.82(s,1H),9.70(s,1H),8.79(s,1H),7.69(s,1H),7.53(dd,2H),7.34(dd,3H),4.11(s,3H),3.98(s,3H),3.50(m,1H),3.22(s,1H),2.59(m,1H),2.54(m,3H),2.40(m,3H)。

[2136] 峰2(白色固体,8.2mg),实施例395:(S)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-1-甲基-3-(三氟甲基)吡咯烷-3-甲酰胺或(R)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-1-甲基-3-(三氟甲基)吡咯烷-3-甲酰胺。LCMS:m/z=512[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:11.82(s,1H),9.70(s,1H),8.79(s,1H),7.69(s,1H),7.58-7.49(m,2H),7.40-7.30(m,3H),4.11(s,3H),3.98(s,3H),3.50(m,1H),3.22(s,1H),2.59(m,1H),2.54(s,3H),2.48-2.34(m,3H)。

[2137] 实施例396和397:(1R,5R)-N-(4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺和(1S,5S)-N-(4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺

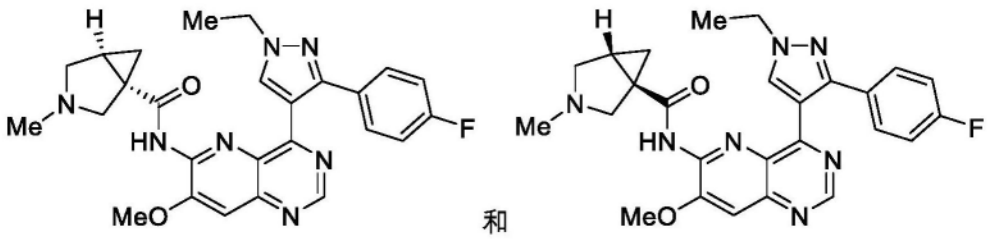
[2138] 

[2139] 使用与针对实施例392和393所述类似的2部分方法,从6-氯-4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶(制备240)和1-氨甲酰基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(制备65)制备标题化合物。手性HPLC(CHIRALPAK AD-H,20x 250mm,5μm;10% IPA/己烷(0.5%2M NH_3-MeOH))提供:

[2140] 峰1(白色固体,11.2mg),实施例396:(1R,5R)-N-(4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺或(1S,5S)-N-(4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺。LCMS:m/z=506[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:9.34(d,2H),8.90(s,1H),7.75(s,1H),7.57-7.47(m,2H),7.35(dt,3H),6.78-6.26(m,1H),4.75(td,2H),4.08(s,3H),3.23(d,1H),2.94(d,1H),2.67(d,1H),2.39(dd,1H),2.30(s,3H),2.09(s,1H),1.60-1.29(m,2H)。

[2141] 峰2(白色固体,10.1mg),实施例397:(1R,5R)-N-(4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺或(1S,5S)-N-(4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺。LCMS:m/z=506[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:9.34(d,J=11.2Hz,2H),8.90(s,1H),7.75(s,1H),7.60-7.47(m,2H),7.35(dt,J=4.5,2.8Hz,3H),6.56(s,1H),4.75(td,J=15.0,3.8Hz,2H),4.08(s,3H),3.23(d,J=8.5Hz,1H),2.94(d,J=8.9Hz,1H),2.66(s,1H),2.51(p,J=1.9Hz,1H),2.39-2.21(m,3H),2.09(ddd,J=8.4,5.0,3.4Hz,1H),1.49-1.23(m,02H)。

[2142] 实施例398和399:(1S,5S)-N-(4-(1-乙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺和(1R,5R)-N-(4-(1-乙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺

[2143] 

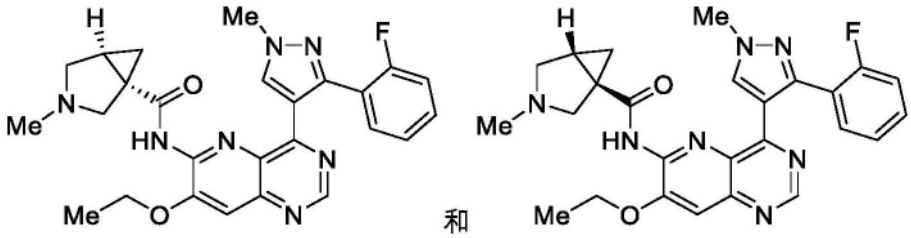
[2144] 使用与针对实施例392和393所述类似的2部分方法,从6-氯-4-(1-乙基-3-(4-氟

苯基)-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶(制备299)和1-氨甲酰基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(制备65)制备标题化合物。手性HPLC(CHIRALPAK IC-3,4.6x50mm,3μm;7%IPA/(3:1已烷/DCM(+0.5%2M NH_3-MeOH)))提供:

[2145] 峰1(灰白色固体,4.8mg),实施例398:(1S,5S)-N-(4-(1-乙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺或(1R,5R)-N-(4-(1-乙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺。LCMS:m/z=488[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:9.43(s,1H),9.28(s,1H),8.85(s,1H),7.72(s,1H),7.63-7.53(m,2H),7.21-7.11(m,2H),4.26(q,2H),4.08(s,3H),3.32-3.21(m,1H),2.94(d,1H),2.68(s,1H),2.40(s,1H),2.30(s,3H),2.10(s,1H),1.56(t,3H),1.40(t,1H),1.32(s,1H)。

[2146] 峰1(灰白色固体,5.4mg),实施例399:(1R,5R)-N-(4-(1-乙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺或(1S,5S)-N-(4-(1-乙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺。LCMS:m/z=488[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:9.43(s,1H),9.28(s,1H),8.85(s,1H),7.72(s,1H),7.63-7.54(m,2H),7.21-7.11(m,2H),4.26(q,2H),4.08(s,3H),3.27(d,1H),2.94(d,1H),2.69(s,1H),2.40(s,1H),2.30(s,3H),2.09(s,1H),1.56(t,3H),1.40(t,1H),1.31(s,1H)。

[2147] 实施例400和401:(1S,5S)-N-(7-乙氧基-4-(3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺和(1R,5R)-N-(7-乙氧基-4-(3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺

[2148] 

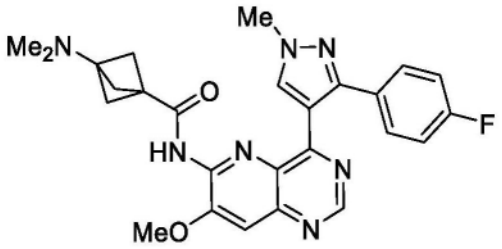
[2149] 使用与针对实施例392和393所述类似的2部分方法,从6-氯-7-乙氧基-4-(3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶(制备233)和1-氨甲酰基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(制备65)制备标题化合物。通过手性HPLC(CHIRALPAK IG,30x250mm,5μm;50% MeOH(+0.1%2M NH_3-MeOH))在CO_2中纯化外消旋物,得到:

[2150] 峰1(白色固体,8mg),实施例400:(1S,5S)-N-(7-乙氧基-4-(3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺或(1R,5R)-N-(7-乙氧基-4-(3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺。LCMS:m/z=488[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:9.53(s,1H),9.19(s,1H),8.73(s,1H),7.67(s,1H),7.53-7.48(m,1H),7.49-7.39(m,1H),7.24(t,1H),7.14(t,1H),4.35(q,2H),4.01(s,3H),3.24(d,1H),2.95(d,1H),2.69(d,1H),2.42-2.38(m,1H),2.31(s,3H),2.14-2.08(m,1H),1.47(t,3H),1.43-1.41(m,1H),1.35-1.31(m,1H)。

[2151] 峰2(白色固体,10.3mg),实施例401:(1R,5R)-N-(7-乙氧基-4-(3-(2-氟苯基)-1-

甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺或(1S,5S)-N-(7-乙氧基-4-(3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺。LCMS:m/z＝488[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:9.53(s,1H),9.19(s,1H),8.73(s,1H),7.67(s,1H),7.53-7.48(m,1H),7.49-7.39(m,1H),7.24(t,1H),7.14(t,1H),4.35(q,2H),4.01(s,3H),3.24(d,1H),2.95(d,1H),2.69(d,1H),2.42-2.38(m,1H),2.31(s,3H),2.14-2.08(m,1H),1.47(t,3H),1.43-1.41(m,1H),1.35-1.31(m,1H)。

[2152] 实施例402:3-(二甲基氨基)-N-(4-(3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺

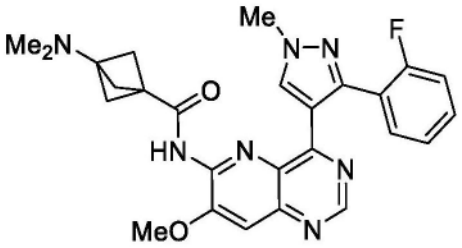
[2153] 

[2154] 部分1.将二噁烷(10mL)中的6-氯-4-(3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶(制备238,130mg,0.351mmol)、(3-氨甲酰基二环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯(制备63,79.4mg,0.351mmol)、K_2CO_3(114mg,0.351mmol)、BINAP Pd G2(5mg,5.33μmol)在100℃下搅拌3h。将反应混合物在真空中蒸发至干燥并且通过制备型TLC(20:1DCM/MeOH)纯化残余物,得到黄色固体状(3-((4-(3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氨甲酰基)二环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯(80mg,41%)。LCMS:m/z＝560[M+H]$^+$。

[2155] 部分2.将(3-((4-(3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氨甲酰基)二环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯(部分1,80mg,0.143mmol)于DCM(10mL)和TFA(3mL)中的混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物蒸发至干燥并且用饱和Na_2CO_3稀释并用DCM萃取。干燥(Na_2SO_4)有机物并蒸发至干燥。通过制备型TLC(20:1DCM/MeOH)纯化残余物,得到黄色固体状3-氨基-N-(4-(3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺(50mg,83%)。LCMS:m/z＝460[M+H]$^+$。

[2156] 部分3.向MeOH(10mL)中的3-氨基-N-(4-(3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺(部分2,40mg,0.087mmol)、甲醛(35%水溶液,0.2mL)中添加$NaBH_4$(9.87mg,0.261mmol),并且将混合物在室温下搅拌1h。用水淬灭反应并蒸发至干燥并且通过制备型HPLC(Xselect CSH C18 OBD,30x 150mm 5μm,5%-35% MeCN/H_2O(0.1% HCO_2H))纯化残余物,得到黄色固体状标题化合物(3.8mg)。LCMS:m/z＝488[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:9.50(d,2H),8.84(s,1H),7.72(s,1H),7.61-7.53(m,2H),7.16(t,2H),4.04(d,6H),2.12(d,12H)。

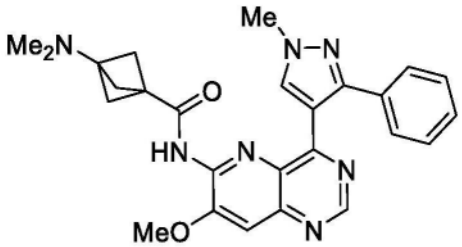
[2157] 实施例403:3-(二甲基氨基)-N-(4-(3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺

[2158] 

[2159] 部分1.将二噁烷(10mL)中的6-氯-4-(3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶(制备237,150mg,0.405mmol)、(3-氨甲酰基二环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯(制备63,137mg,0.607mmol)、Cs_2CO_3(197mg,0.607mmol)、BINAP Pd G2(37mg,40.5μmol)在100℃下搅拌3h。用EtOAc(3x 50mL)萃取反应混合物。干燥(Na_2SO_4)合并的有机物并且在真空中蒸发至干燥并通过制备型TLC(25:1DCM/MeOH)纯化残余物,得到黄色固体状(3-((4-(3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氨甲酰基)二环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯(120mg,53%)。LCMS:m/z=560[M+H]$^+$。

[2160] 部分2.将(3-((4-(3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氨甲酰基)二环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯(部分1,120mg,0.214mmol)于DCM(10mL)和TFA(3mL)中的混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物蒸发至干燥,得到黄色固体状3-氨基-N-(4-(3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺(100mg),将其溶解于MeOH(10mL)中。向此中添加$NaCNBH_3$(53.9mg,214μmol)、HCHO(0.2mL)和AcOH(0.5mL),并且将混合物在室温下搅拌2h。用EtOAc(3x50mL)萃取所得溶液并且干燥(Na_2SO_4)合并的有机物并蒸发至干燥。通过制备型HPLC(XBridge Shield RP18 OBD,30x 150mm,5μm;11%-54% MeCN/H_2O(10mmol/L NH_4HCO_3 +0.1% $NH_3.H_2O$))纯化残余物,得到白色固体状标题化合物(10.9mg,10%)。LCMS:m/z=488[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:9.64(s,1H),9.48(s,1H),8.74(s,1H),7.70(s,1H),7.51(td,1H),7.43(m,1H),7.24(t,1H),7.15(t,1H),4.09(s,3H),4.02(s,3H),2.16(s,6H),2.10(s,3H)。

[2161] 实施例404:3-(二甲基氨基)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺

[2162] 

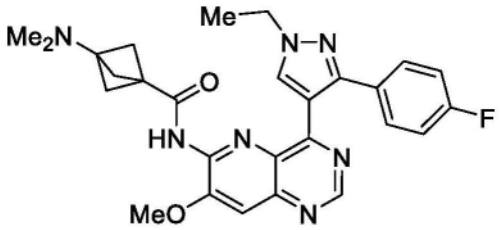
[2163] 部分1.将6-氯-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶(制备242,115mg,0.326mmol)、(3-氨甲酰基二环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯(制备63,110mg,0.489mmol)、K_2CO_3(159mg,0.489mmol)、BINAP Pd G2(25mg,0.027mmol)于二噁烷(10mL)中的混合物在100℃下搅拌3h。将反应混合物蒸发至干燥并且通过制备型TLC(20:1DCM/MeOH)纯化残余物,得到黄色固体状(3-((7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氨甲酰基)二环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯(100mg,

56%)。LCMS:m/z=542[M+H]$^+$。

[2164] 部分2.将(3-((7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氨甲酰基)二环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯(部分1,110mg,0.125mmol)于DCM(9mL)和TFA(3mL)中的混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物蒸发至干燥并且用饱和Na_2CO_3稀释残余物并用DCM萃取。干燥(Na_2SO_4)有机层并在真空中蒸发至干燥。通过制备型TLC(20:1DCM/MeOH)纯化残余物,得到黄色固体状3-氨基-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺(50mg,55%)。LCMS:m/z=442[M+H]$^+$。

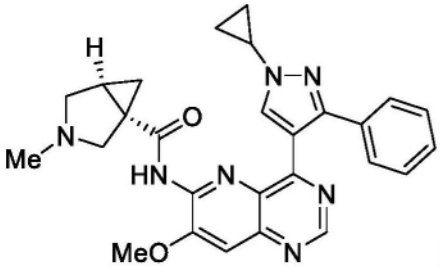
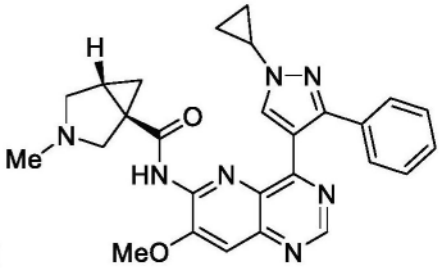
[2165] 部分3.将$NaBH_3CN$(12.7mg,0.203mmol)添加至3-氨基-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺(部分2,30mg,67.9μmol)、甲醛(35%水溶液,0.3mL)和AcOH(12.7mg,0.203mmol)于MeOH(10mL)中的混合物中,并且将混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物蒸发至干燥并且通过制备型HPLC(XSelect CSH C18 OBD,30x 150mm,5μm;5%-30% MeCN/H_2O(0.1% HCO_2H))纯化残余物,得到白色固体状标题化合物(1.5mg,5%)。LCMS:m/z=470[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:9.61(s,1H),8.82(s,1H),8.46(s,1H),7.60-7.54(m,2H),7.43(s,1H),7.32-7.26(m,3H),4.05(s,6H),2.33(d,12H)。

[2166] 实施例405:3-(二甲基氨基)-N-(4-(1-乙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺

[2167] 

[2168] 白色固体状标题化合物(9.8mg)是使用与针对实施例390所述类似的3部分方法,从6-氯-4-(1-乙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶(制备299)和(3-氨甲酰基二环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯(制备63)制备。制备型HPLC(XBridge Shield RP18OBD,30x 150mm,5μm;17%-53% MeCN/H_2O(10mM NH_4HCO_3+0.1% NH_4OH))。LCMS:m/z=503[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:9.55(d,2H),8.84(s,1H),7.72(s,1H),7.63-7.54(m,2H),7.22-7.11(m,2H),4.27(q,2H),4.09(s,3H),2.15(s,6H),2.08(s,6H),1.56(t,3H)。

[2169] 实施例406和407:(1S,5S)-N-(4-(1-环丙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺和(1R,5R)-N-(4-(1-环丙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺

[2170]  和 

[2171] 部分1.将6-氯-4-(1-环丙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶(制备245,20mg,0.053mmol)、1-氨甲酰基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(制备65,23.7mg,0.105mmol)、BINAP Pd G2(10mg,0.016mmol)、Cs_2CO_3(34.2mg,0.105mmol)于二噁烷(6mL)中的混合物在80℃下搅拌2h。将反应混合物蒸发至干燥并且通过制备型TLC(35:1DCM/MeOH)纯化残余物,得到黄色固体状1-((4-(1-环丙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氨甲酰基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(10mg,33%)。LCMS:m/z=568[M+H]$^+$。

[2172] 部分2.将TFA(2mL)添加至1-((4-(1-环丙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氨甲酰基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(部分1,40mg,0.070mmol)于DCM(10mL)中的溶液中,并且将溶液在室温下搅拌2h。将反应混合物在真空中蒸发至干燥,得到黄色固体状N-(4-(1-环丙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺(70mg,85%)。LCMS:m/z=468[M+H]$^+$。

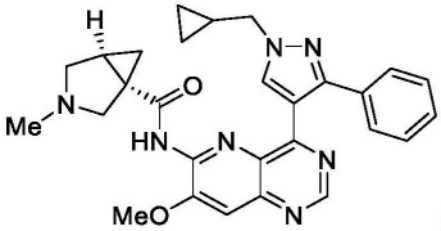
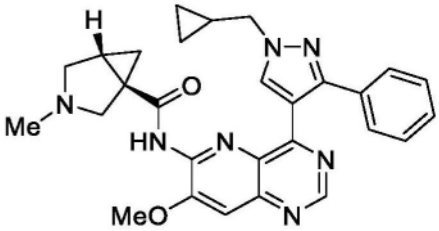
[2173] 部分3.将$NaBH(OAc)_3$(25.2mg,0.119mmol)添加至N-(4-(1-环丙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺(部分2,70mg,0.060mmol)、HCHO(35%水溶液,2mL)于DCM(5mL)中的溶液中,并且将混合物在室温下搅拌2h。用水淬灭反应并在真空中蒸发至干燥。通过制备型SFC(Chiral ND2,3x 100,3μm;CO_2中的MeOH(0.1% DEA))纯化残余物,得到标题化合物。

[2174] 峰1(白色固体,3.2mg),实施例406:(1S,5S)-N-(4-(1-环丙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺或(1R,5R)-N-(4-(1-环丙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺。LCMS:m/z=482[M+H]$^+$;^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ:9.61(s,1H),8.88(s,1H),8.39(s,1H),7.63(dd,2H),7.48(s,1H),7.35(dd,3H),4.12(s,3H),3.81(tt,1H),2.36(d,8H),1.48(s,2H),1.26(s,2H),1.17-1.04(m,2H)。

[2175] 峰2(白色固体,5.9mg),实施例407:(1R,5R)-N-(4-(1-环丙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺或(1S,5S)-N-(4-(1-环丙基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺。LCMS:m/z=482[M+H]$^+$;^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ:9.63(s,1H),8.87(s,1H),8.41(s,1H),7.63(dd,2H),7.48(s,1H),7.35(dd,3H),4.12(s,3H),3.80(tt,1H),3.50-2.72(m,3H),2.48(s,4H),2.21(s,1H),1.49(dd,3H),1.26(s,1H),1.16-1.03(m,2H)。

[2176] 实施例408和409:(1S,5S)-N-(4-(1-(环丙基甲基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺和(1R,5R)-N-

(4-(1-(环丙基甲基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺

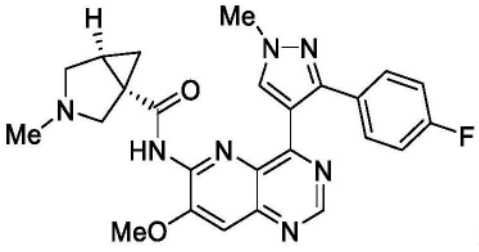
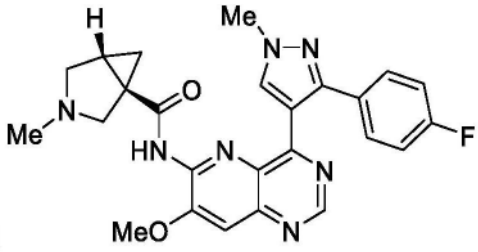
[2177]  和 

[2178] 使用与针对实施例406和407所述类似的3部分程序,从6-氯-4-(1-(环丙基甲基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶(制备246)和1-氨甲酰基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(制备65)制备白色固体状标题化合物。通过手性SFC(Chiral ART Amylose-C NEO,30x 250mm,5μm;CO_2中的35% MeOH(0.1%2M NH_3/MeOH))纯化,得到标题化合物。

[2179] 峰1(白色固体,3.5mg),实施例409:(1S,5S)-N-(4-(1-(环丙基甲基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺或(1R,5R)-N-(4-(1-(环丙基甲基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺。LCMS:m/z=496[M+H]$^+$;^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ:9.72(s,1H),8.88(s,1H),8.40(s,1H),7.64(m,2H),7.48(s,1H),7.35(m,3H),4.20-4.09(m,5H),3.33(s,1H),3.09(s,1H),2.77(s,1H),2.30(m,5H),1.49(s,2H),1.26(s,1H),0.75-0.63(m,2H),0.55(m,2H)。

[2180] 峰2(白色固体,6.1mg),实施例408:(1R,5R)-N-(4-(1-(环丙基甲基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺或(1S,5S)-N-(4-(1-(环丙基甲基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺。LCMS:m/z=496[M+H]$^+$;^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ:9.71(s,1H),8.88(s,1H),8.40(s,1H),7.64(m,2H),7.48(s,1H),7.35(m,3H),4.20-4.09(m,5H),3.39(s,1H),3.12(s,1H),2.82(s,1H),2.47(s,4H),2.16(s,1H),1.49(s,2H),1.26(s,1H),0.75-0.59(m,2H),0.59-0.50(m,2H)。

[2181] 实施例410和411:(1S,5S)-N-(4-(3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺和(1R,5R)-N-(4-(3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺

[2182]  和 

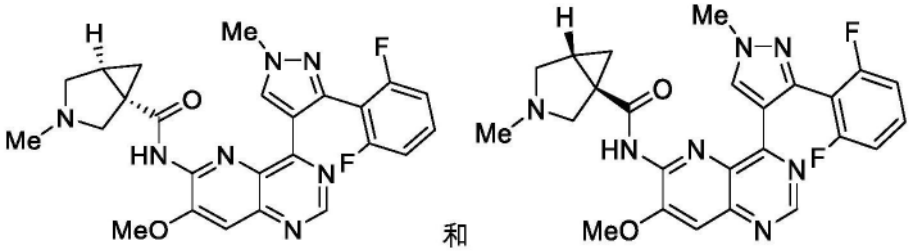
[2183] 使用与针对实施例406和407所述类似的3部分程序,从6-氯-4-(3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶(制备238)和1-氨甲酰基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(制备65)制备白色固体状标题化合物。通过手性HPLC(Chiral

ART Cellulose-SC,20x 250mm,5μm;10% IPA/(3:1已烷/DCM(0.5%2M NH_3-MeOH))纯化,得到标题化合物。

[2184] 峰1(淡黄色固体,7.3mg),实施例410:(1S,5S)-N-(4-(3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺或(1R,5R)-N-(4-(3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺。LCMS:m/z=474[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:9.35(d,2H),8.85(s,1H),7.72(s,1H),7.57(d,2H),7.15(t,2H),4.03(d,6H),3.24(d,1H),2.94(d,1H),2.68(d,1H),2.40(dd,1H),2.30(s,3H),2.11(m,1H),1.43-1.26(m,2H),1.23(s,1H)。

[2185] 峰2(白色固体,4.5mg),实施例411:(1R,5R)-N-(4-(3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺或(1S,5S)-N-(4-(3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺。LCMS:m/z=474[M+H]$^+$;^{1}H NMR(300MHz,400MHz,DMSO-d_6)δ:9.35(s,1H),9.28(s,1H),8.85(s,1H),7.71(s,1H),7.57(d,2H),7.15(t,2H),4.07(s,3H),3.98(s,3H),3.24(d,1H),2.94(d,1H),2.68(d,1H),2.40(dd,1H),2.30(s,3H),2.10(m,1H),1.43-1.26(m,2H)。

[2186] 实施例412和413:(1S,5S)-N-(4-(3-(2,6-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺和(1R,5R)-N-(4-(3-(2,6-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺

[2187] 

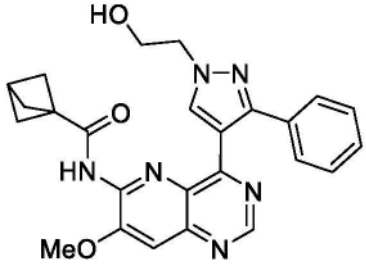
[2188] 使用与针对实施例406和407所述类似的3部分程序,从6-氯-4-(3-(2,6-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶(制备243)和1-氨甲酰基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(制备65)制备白色固体状标题化合物。通过手性SFC(Chiralpak IE,20x 250mm,5μm;40% IPA/已烷(0.5%2M NH_3-MeOH))纯化外消旋物,得到标题化合物。

[2189] 峰1(淡黄色固体,5.9mg),实施例412:(1S,5S)-N-(4-(3-(2,6-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺或(1R,5R)-N-(4-(3-(2,6-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺。LCMS:m/z=492[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ:9.97(s,1H),8.63(s,1H),7.52(s,1H),7.45(tt,1H),7.09-6.94(m,2H),4.11(d,6H),3.39(d,1H),3.09(d,1H),2.90(d,1H),2.62(dd,1H),2.44(s,3H),2.23(ddd,1H),1.57-1.43(m,2H)。

[2190] 峰2(淡黄色固体,6mg),实施例413:(1R,5R)-N-(4-(3-(2,6-二氟苯基)-1-甲基-

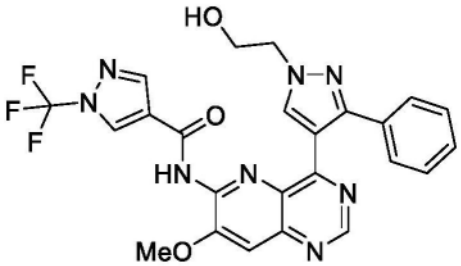
1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺或(1S,5S)-N-(4-(3-(2,6-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺。LCMS:m/z=492[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ:9.97(s,1H),8.63(s,1H),7.52(s,1H),7.45(tt,1H),7.09-6.95(m,2H),4.11(d,6H),3.38(d,1H),3.22(s,1H),3.09(d,1H),2.89(d,1H),2.60(dd,1H),2.43(s,3H),2.28-2.16(m,1H),1.57-1.42(m,2H)。

[2191] 实施例414:N-(4-(1-(2-羟基乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺

[2192] 

[2193] 将HCl/二噁烷(4M,5mL)添加至N-(4-(1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺(制备261,80mg,0.140mmol)于二噁烷(5mL)中的溶液中,并且将混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物在真空中蒸发至干燥并且通过制备型HPLC(YMC-Actus Triart C18,30x 150mm,5μm;38%-48% MeCN/H_2O(10mM NH_4HCO_3+0.1% NH_4OH))纯化残余物,得到白色固体状标题化合物(18mg,28%)。LCMS:m/z=457[M+H]$^+$;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ:9.58(s,1H),9.41(s,1H),8.84(s,1H),7.74(s,1H),7.58-7.49(m,2H),7.34(d,3H),5.00(t,1H),4.28(t,2H),4.09(s,3H),3.99-3.89(m,2H),2.18(s,6H)。

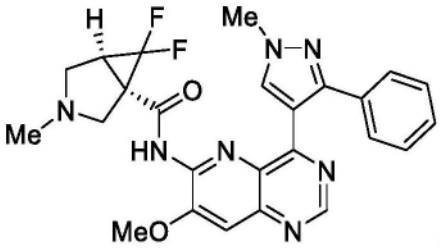
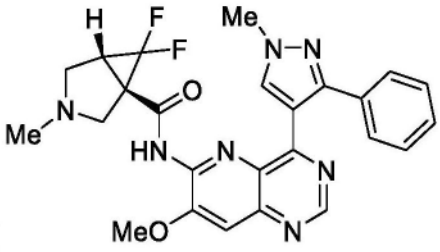
[2194] 实施例415:N-(4-(1-(2-羟基乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-1-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[2195] 

[2196] 使用与针对实施例414所述类似的方法,从N-(4-(1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-1-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(制备262)制备白色固体状标题化合物(13.9mg)。通过制备型HPLC(YMC-Actus Triart C18,30x 150mm,5μm;26%-56% MeCN/H_2O(10mM NH_4HCO_3+0.1% NH_4OH))纯化粗产物。LCMS:m/z=525[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:10.53(s,1H),9.26(m,2H),8.90(s,1H),8.54(s,1H),7.80(s,1H),7.53(m,2H),7.32(m,3H),4.99(t,1H),4.29(t,2H),4.10(s,3H),3.92(q,2H)。

[2197] 实施例416和417:(1R,5S)-6,6-二氟-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺和(1S,5R)-

6,6-二氟-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺

[2198]  和 

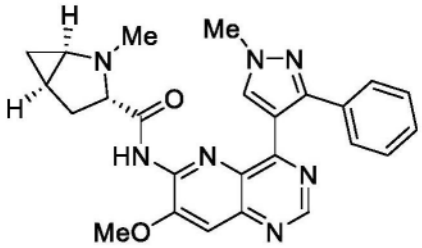
[2199] 部分1.向6,6-二氟-1-((7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氨甲酰基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(制备260,70mg,0.121mmol)于二噁烷(5mL)中的溶液中添加HCl/二噁烷(4M,5mL),并且将混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物在真空中蒸发至干燥并且通过制备型TLC(20:1MeOH/DCM)纯化残余物,得到黄色固体状6,6-二氟-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺(50mg,86%)。LCMS:m/z=478[M+H]$^+$。

[2200] 部分2.向6,6-二氟-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺(部分1,50mg,0.105mmol)、HCHO(35%水溶液,1mL)于DCM(10mL)中的混合物中添加$NaBH(OAc)_3$(44.4mg,0.210mmol),并且在室温下搅拌1h。用水淬灭反应混合物并在真空中蒸发至干燥。通过制备型TLC(25:1DCM/MeOH)纯化残余物,得到6,6-二氟-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺。通过手性SFC(Chiralpak IH,20x250mm,5μm;30% EtOH/己烷(0.5%2M NH_3-MeOH))纯化,得到标题化合物。

[2201] 峰1(灰白色固体,3.1mg),实施例416:(1R,5S)-6,6-二氟-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺或(1S,5R)-6,6-二氟-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺。LCMS:m/z=492[M+H]$^+$;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ:10.53(s,1H),9.19(s,1H),8.87(s,1H),7.76(s,1H),7.50(dd,2H),7.32(dd,3H),4.04(d,6H),2.99(s,3H),2.51(s,3H),2.29(s,2H)。

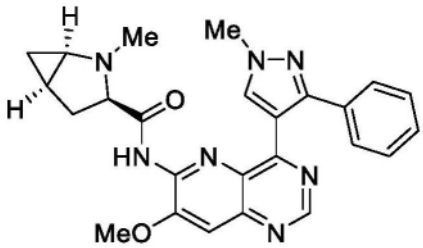
[2202] 峰2(灰白色固体,2.1mg),实施例417:(1S,5R)-6,6-二氟-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺或(1R,5S)-6,6-二氟-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺。LCMS:m/z=492[M+H]$^+$;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ:10.53(s,1H),9.19(s,1H),8.87(s,1H),7.76(s,1H),7.50(dd,2H),7.32(dd,3H),4.04(d,6H),2.99(s,3H),2.51(s,3H),2.29(s,2H)。

[2203] 实施例418:(1R,3S,5R)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-甲基-2-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺

[2204] 

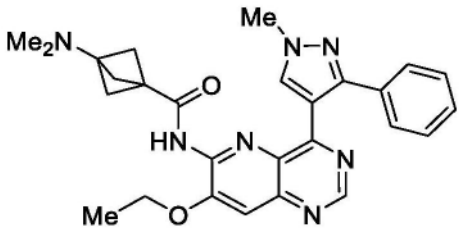
[2205] 使用与针对实施例416所述类似的2部分程序,从(1R,3S,5R)-3-((7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氨甲酰基)-2-氮杂二环[3.1.0]己烷-2-甲酸叔丁酯(制备263)制备黄色固体状标题化合物。制备型HPLC(YMC-Actus Triart C18 ExRS,30x 150mm,5μm;42%-69% MeCN/H_2O(10mM NH_4HCO_3+0.1% NH_4OH))提供标题化合物。LCMS:m/z=456[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:10.47(s,1H),9.81(s,1H),8.77(s,1H),7.69(s,1H),7.57-7.49(m,2H),7.35(qd,3H),4.02(s,3H),3.98(s,3H),2.96(td,1H),2.88(dd,1H),2.42(s,4H),2.04(ddd,1H),1.48(dd,1H),0.73(ddd,1H),0.22(dt,1H)。

[2206] 实施例419:(1R,3R,5R)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-甲基-2-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺

[2207] 

[2208] 使用与针对实施例416所述类似的2部分程序,从(1R,3R,5R)-3-((7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氨甲酰基)-2-氮杂二环[3.1.0]己烷-2-甲酸叔丁酯(制备264)制备灰白色固体状标题化合物。制备型HPLC(YMC-Actus Triart C18 ExRS,30x150mm,5μm;41%-71% MeCN/H_2O(10mM NH_4HCO_3+0.1% NH_4OH))提供标题化合物。LCMS:m/z=456[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:10.90(s,1H),9.87(s,1H),8.77(s,1H),7.71(s,1H),7.58-7.51(m,2H),7.40-7.29(m,3H),4.14(s,3H),4.00(s,3H),3.82(dd,1H),2.73(s,1H),2.59(s,3H),2.44(s,1H),2.39-2.23(m,2H),1.54(dq,1H),0.52(q,1H)。

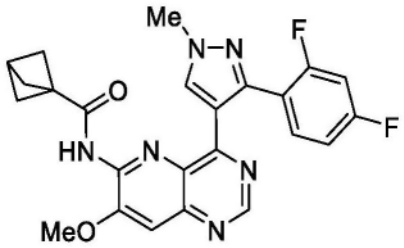
[2209] 实施例420:3-(二甲基氨基)-N-(7-乙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺

[2210] 

[2211] 使用与针对实施例377和378所述类似的3部分程序,从6-氯-7-乙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶(制备231)和(3-氨甲酰基二环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯(制备63)制备白色固体状标题化合物。通过XBridge Shield RP18

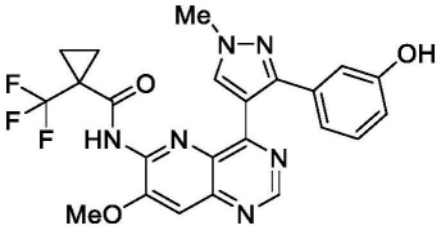
OBD,30x 150mm,5μm;9%-57% MeCN/H_2O(10mM NH_4HCO_3+0.1% NH_4OH))纯化粗产物。LCMS:m/z=484[M+H]$^+$;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ:9.47(s,1H),9.39(s,1H),8.82(s,1H),7.70(s,1H),7.51(dd,2H),7.42-7.19(m,3H),4.36(q,2H),4.00(s,3H),2.16(s,6H),2.08(s,6H),1.47(t,3H)。

[2212] 实施例421:N-(4-(3-(2,4-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺

[2213] 

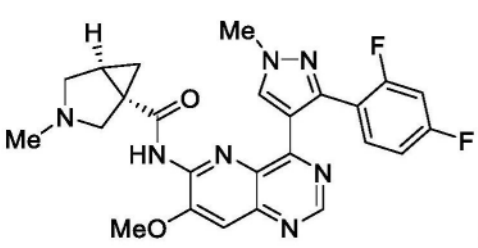
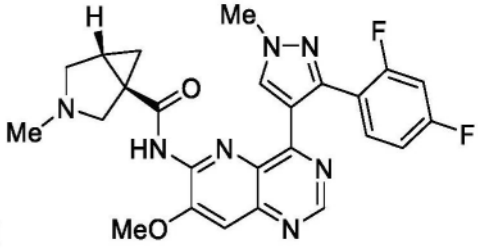
[2214] 使用与实施例381的部分1中所述类似的方法,从4-(3-(2,4-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-胺(制备217)和二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸制备灰白色固体状标题化合物(7.6mg,20%)。通过制备型HPLC(XBridge Shield RP18 OBD,30x 150mm,5μm;18%-62% MeCN/H_2O(10mM NH_4HCO_3+0.1% NH_4OH))纯化粗产物。LCMS:m/z=463[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:9.66(s,1H),9.46(s,1H),8.77(s,1H),7.71(s,1H),7.54(td,1H),7.20(td,1H),7.18-7.08(m,1H),4.09(s,3H),4.01(s,3H),2.53(s,1H),2.20(s,6H)。

[2215] 实施例422:N-(4-(3-(3-羟基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-1-(三氟甲基)环丙烷-1-甲酰胺

[2216] 

[2217] 使用与针对实施例381所述类似的方法,从3-(4-(6-氨基-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯酚(制备219)和1-(三氟甲基)环丙烷-1-甲酸制备白色固体状标题化合物(31.9mg,16%)。通过制备型HPLC(XSelect CSH C18 OBD,19x 250mm,5μm;35%-50% MeCN/H_2O(0.1% HCO_2H))纯化粗产物。LCMS:m/z=485[M+H]$^+$;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ:9.82(s,1H),9.26(s,1H),9.05(s,1H),8.93(s,1H),7.79(s,1H),7.10(t,1H),6.91(dp,2H),6.70(ddd,1H),4.08(s,3H),3.98(s,3H),1.62(s,2H),1.49-1.43(m,2H)。

[2218] 实施例423和424:(1S,5S)-N-(4-(3-(2,4-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺和(1R,5R)-N-(4-(3-(2,4-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺

[2219]  和 

[2220] 部分1.使用与实施例381的部分1中所述类似的方法,从4-(3-(2,4-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-胺(制备217)和3-(叔丁氧基羰基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酸制备灰白色固体状1-((4-(3-(2,4-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氨甲酰基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(7.6mg,20%)。LCMS:m/z=578[M+H]$^+$。

[2221] 部分2.使用与针对实施例390所述类似的方法,从1-((4-(3-(2,4-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氨甲酰基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(部分1)制备黄色固体状N-(4-(3-(2,4-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺(16mg,80%)。

[2222] 部分3.使用与针对实施例390所述类似的方法,从N-(4-(3-(2,4-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺(部分2)制备灰白色固体状N-(4-(3-(2,4-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺。

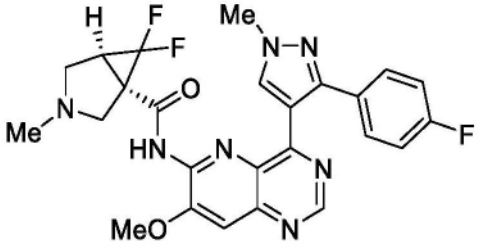
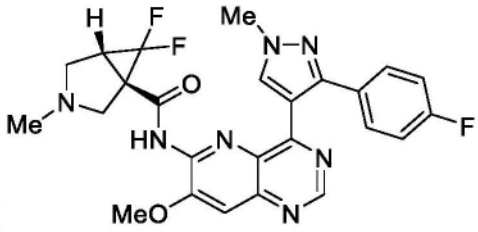
[2223] 部分4.通过手性HPLC(Chiral ART Cellulose-SC,20x 250mm,5μm;10% IPA/(3:1己烷/DCM(+0.5%2M NH_3-MeOH)))分离N-(4-(3-(2,4-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺(部分3),得到标题化合物。

[2224] 峰1(白色固体,2.3mg),实施例423:(1S,5S)-N-(4-(3-(2,4-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺或(1R,5R)-N-(4-(3-(2,4-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺。LCMS:m/z=492[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:9.54(s,1H),9.26(s,1H),8.78(s,1H),7.70(s,1H),7.55(q,1H),7.24-7.12(m,1H),7.12(d,1H),4.08(s,3H),4.03(s,1H),4.01(s,3H),3.25(s,2H),2.95(d,1H),2.70(s,1H),2.31(s,3H),2.13(s,1H),1.41(d,1H),1.33(d,1H),1.24(s,1H)。

[2225] 峰2(白色固体,3.7mg),实施例424:(1R,5R)-N-(4-(3-(2,4-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺或(1S,5S)-N-(4-(3-(2,4-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺。LCMS:m/z=492[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:9.54(s,1H),9.26(s,1H),8.78(s,1H),7.70(s,1H),7.55(q,1H),7.24-7.08(m,2H),4.08(s,3H),4.01(s,3H),2.96(d,1H),2.70(d,1H),2.43(s,2H),2.31(s,3H),1.41(t,1H),1.33(dd,1H),1.23(s,2H)。

[2226] 实施例425和426:(1R,5S)-6,6-二氟-N-(4-(3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-

基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺和(1S,5R)-6,6-二氟-N-(4-(3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺

[2227]  和 

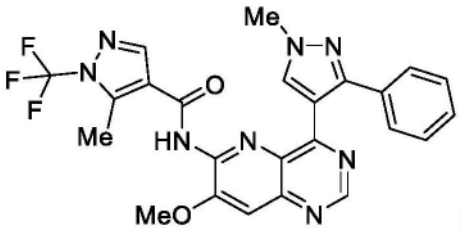
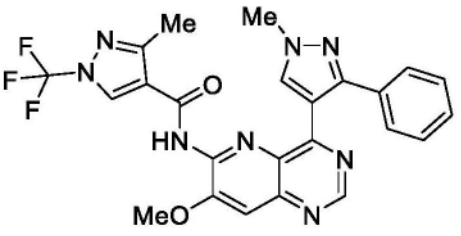
[2228] 使用与针对实施例423和424所述类似的4部分方法,从4-(3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-胺(制备218)和3-(叔丁氧基羰基)-6,6-二氟-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酸制备标题化合物。通过手性HPLC(Chiralpak IH,20x 250mm,5μm;10%EtOH/MtBE(0.5%2M NH_3-MeOH))纯化外消旋物,得到:

[2229] 峰1(白色固体,40.3mg),实施例425:(1R,5S)-6,6-二氟-N-(4-(3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺或(1S,5R)-6,6-二氟-N-(4-(3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺。LCMS:m/z=510 $[M+H]^+$;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_4)δ:10.48(s,1H),9.24(s,1H),8.88(s,1H),7.75(s,1H),7.56(dd,2H),7.25-6.93(m,2H),4.04(d,6H),3.30(d,1H),3.06-2.80(m,4H),2.24(s,3H)。

[2230] 峰2(白色固体,36.6mg),实施例426:(1S,5R)-6,6-二氟-N-(4-(3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺或(1R,5S)-6,6-二氟-N-(4-(3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺。LCMS:m/z=510 $[M+H]^+$;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_4)δ:10.48(s,1H),9.24(s,1H),8.88(s,1H),7.75(s,1H),7.56(dd,2H),7.25-6.93(m,2H),4.04(d,6H),3.30(d,1H),3.06-2.80(m,4H),2.24(s,3H)。

[2231] 实施例427和428:N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-5-甲基-1-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺和N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)

[2232] 吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-1-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[2233]  和 

[2234] 将3-甲基-1-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酸和5-甲基-1-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酸(制备85,100mg,0.515mmol)、HOBT(104mg,0.773mmol)和EDCI(148mg,0.773mmol)于DCM(10mL)中的溶液在室温下搅拌1h。添加NH_3水溶液(2mL)并将反应物再搅拌1小时并且然后浓缩。通过制备型TLC使用DCM:MeOH=20:1来纯化残余物,得到白色固体状3-甲基-1-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺和5-甲基-1-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺的混合物(80mg,

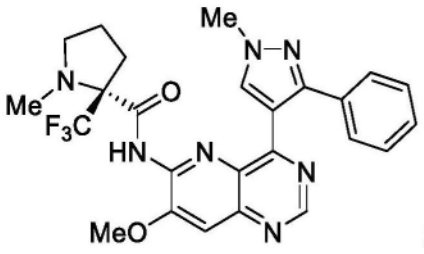
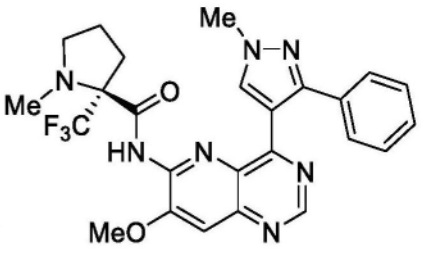
产率＝80.4%)。

[2235] 将3-甲基-1-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺和5-甲基-1-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(80mg,0.414mmol)、6-氯-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶(制备242,145mg,0.414mmol)、K_2CO_3(86mg,0.621mmol)、XPhos(30mg,0.062mmol)和$Pd_2(dba)_3$(57mg,0.062mmol)于二噁烷(5mL)中的混合物在100℃下在N_2下搅拌3h。用水稀释反应混合物并用EtOAc萃取。将合并的有机物在真空中蒸发至干燥并且通过硅胶色谱法(5%MeOH/DCM)纯化残余物,然后通过制备型HPLC(XBridge制备型OBD C18柱,30x 150mm,5μm;34%-54% MeCN/H_2O(10mM NH_4HCO_3+0.1% NH_4OH))纯化,得到:

[2236] 峰1,白色固体(35.4mg,17%)。实施例427,N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-5-甲基-1-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺。LCMS:m/z＝509$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:10.53(s,1H),9.15(s,1H),8.89(s,1H),8.46(s,1H),7.79(s,1H),7.50(dd,2H),7.32(qd,3H),4.08(s,3H),3.99(s,3H),3.17(d,1H),2.77(q,3H)。

[2237] 峰2,白色固体(12.2mg,6%)。实施例428,N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-1-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺。LCMS:m/z＝509$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:10.41(s,1H),9.27(s,1H),9.21(s,1H),8.87(s,1H),7.78(s,1H),7.52(dd,2H),7.33(dd,3H),4.10(s,3H),3.99(s,3H),2.54(s,3H)。

[2238] 实施例429和430:(R)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-1-甲基-2-(三氟甲基)吡咯烷-2-甲酰胺和(S)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-1-甲基-2-(三氟甲基)吡咯烷-2-甲酰胺

[2239] 
和


[2240] 部分1.将6-氯-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶(制备242,180mg,0.511mmol)、2-(三氟甲基)吡咯烷-2-甲酰胺(制备78,93.0mg,0.511mmol)、XPhos(58.9mg,0.102mmol)和$Pd_2(dba)_3$(46.7mg,0.051mmol)于二噁烷(10mL)中的混合物在100℃下在N_2下搅拌16h。用EtOAc(100mL)稀释反应混合物并用盐水(2x 50mL)洗涤。干燥(Na_2SO_4)合并的有机物并在真空中蒸发至干燥并且通过制备型TLC(20%EtOAc/PE)纯化残余物,得到黄色固体状N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-(三氟甲基)吡咯烷-2-甲酰胺(100mg,39%)。LCMS:m/z＝498$[M+H]^+$。

[2241] 部分2.在室温下,将$NaCNBH_3$(15.2mg,0.402mmol)添加至MeOH中的甲醛(162mg,2.01mmol)和N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-(三氟甲基)吡咯烷-2-甲酰胺(100mg,0.201mmol)中,并且将所得混合物在室温下搅拌16h。将混合物在真空中蒸发至干燥并且通过制备型TLC(25:1DCM/MeOH)纯化残余物,得到

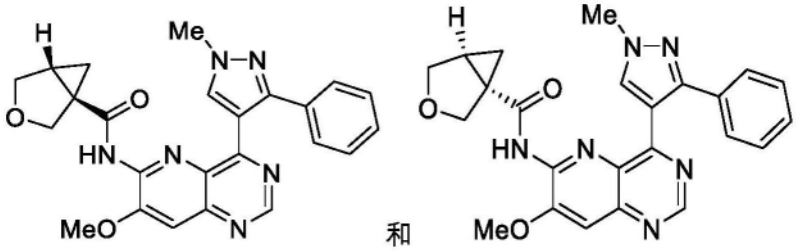
黄色固体状N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-1-甲基-2-(三氟甲基)吡咯烷-2-甲酰胺(50mg,47%)。LCMS:m/z=512[M+H]$^+$。

[2242] 部分3.通过手性HPLC(Lux 5um Cellulose-4,21.2x 250mm,5μm;15% EtOH/己烷(0.5%2M NH_3-MeOH))分离N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-1-甲基-2-(三氟甲基)吡咯烷-2-甲酰胺,得到标题化合物。

[2243] 峰1,黄色固体(15.8mg)。实施例429,(R)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-1-甲基-2-(三氟甲基)吡咯烷-2-甲酰胺或(S)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-1-甲基-2-(三氟甲基)吡咯烷-2-甲酰胺。LCMS:m/z=512[M+H]$^+$;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ:9.61(s,1H),8.82(s,1H),7.75(s,1H),7.53(dd,2H),7.34(dd,3H),4.12(s,3H),3.99(s,3H),2.91(q,1H),2.66(d,3H),2.49-2.29(m,2H),1.95(d,2H),1.44(s,6H),0.91(s,1H),0.80(dd,1H)。

[2244] 峰2,黄色固体(13.4mg)。实施例430,(S)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-1-甲基-2-(三氟甲基)吡咯烷-2-甲酰胺或(R)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-1-甲基-2-(三氟甲基)吡咯烷-2-甲酰胺。LCMS:m/z=512[M+H]$^+$;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ:10.67(s,1H),9.61(s,1H),8.82(s,1H),7.75(s,1H),7.53(dd,2H),7.38-7.30(m,3H),4.12(s,3H),3.99(s,3H),2.91(q,1H),2.66(s,3H),2.40(dq,2H),1.95(q,2H),1.23(s,3H),0.80(dd,1H)。

[2245] 实施例431和432:(1R,5R)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺和(1S,5S)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺

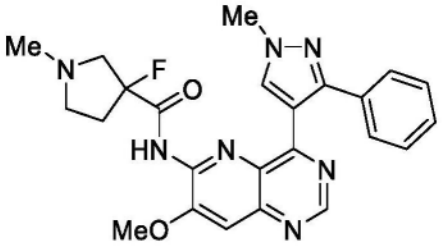
[2246] 

[2247] 使用与针对实施例232所述类似的方法,从6-氯-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶(制备242)和3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺(制备64)制备白色固体状N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺(40mg,16%)。LCMS:m/z=443[M+H]$^+$。通过手性HPLC(柱:CHIRALPAK IH,5*25cm,5μm;流动相A:己烷(0.5%2M NH_3-MeOH),流动相B:EtOH;流量:20mL/min;梯度:15%等度)进一步纯化化合物,得到:

[2248] 峰1,灰白色固体(25.1mg)。实施例431:(1R,5R)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺或(1S,5S)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺。LCMS:m/z=443[M+H]$^+$;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ:9.58(s,1H),9.19(s,1H),8.87(s,1H),7.75(s,1H),7.55-7.45(m,2H),7.40-7.27(m,3H),4.10-3.97(m,8H),3.94-3.79(d,2H),2.35(ddd,1H),1.54(dd,1H),0.97(t,1H)。

[2249] 峰2,灰白色固体(22.1mg)。实施例432:(1S,5S)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺或(1R,5R)-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺。LCMS:m/z=443[M+H]$^+$;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ:9.58(s,1H),9.19(s,1H),8.87(s,1H),7.75(s,1H),7.57-7.45(m,2H),7.33(dt,3H),4.10-3.97(m,8H),3.79(d,2H),2.40-2.29(m,1H),1.54(dd,1H),0.97(t,1H)。

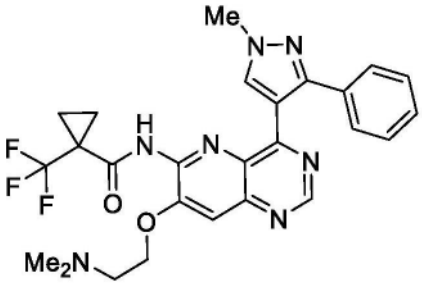
[2250] 实施例433:3-氟-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-1-甲基吡咯烷-3-甲酰胺

[2251] 

[2252] 部分1.使用与针对实施例232所述类似的方法,从6-氯-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶(制备242)和3-氟吡咯烷-3-甲酰胺制备白色固体状3-氟-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)吡咯烷-3-甲酰胺(100mg,52%)。LCMS:m/z=446[M+H]$^+$。

[2253] 部分2.将3-氟-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)吡咯烷-3-甲酰胺(部分1,100mg,0.223mmol)和甲醛溶液(0.1mL)于MeOH(2mL)和AcOH(0.2mL)中的混合物在室温下搅拌20min,然后在0℃下添加$NaCNBH_3$(28.0mg,0.446mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌2h。用EtOAc(3x 30mL)萃取所得溶液并且干燥(Na_2SO_4)合并的有机物并蒸发至干燥。通过制备型HPLC(YMC-Actus Triart C18 ExRS,30x 150mm,5μm;29%-51% MeCN/H_2O(10mmol/L NH_4HCO_3+0.1% $NH_3.H_2O$))纯化残余物,得到白色固体状标题化合物(13.1mg,12%)。LCMS:m/z=462[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:10.17(d,1H),9.52(s,1H),8.84(s,1H),7.77(s,1H),7.55-7.50(m,2H),7.34(dd,3H),4.10(s,3H),4.00(s,3H),3.04(d,2H),2.90(d,1H),2.64(d,2H),2.39(s,3H),2.30(s,1H)。

[2254] 实施例434:N-(7-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-1-(三氟甲基)环丙烷-1-甲酰胺

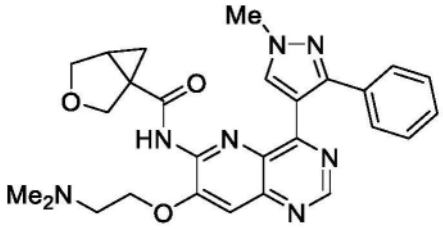
[2255] 

[2256] 部分1.在0℃下,将L-Selectride(121mg,640μmol)添加至N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-1-(三氟甲基)环丙烷-1-甲酰胺(实施例361,150mg,0.320mmol)于THF(10mL)中的溶液中,并且将反应混合物在0℃下搅拌15min并且然后在80℃下搅拌4h。将反应混合物倒入冰水中并且在真空下浓缩反应混合物。

用EtOAc(100mL)稀释混合物并用盐水(2x 50mL)洗涤。干燥(Na_2SO_4)合并的有机物并且在真空中蒸发至干燥并通过柱色谱法(10:1DCM/MeOH)纯化残余物,得到黄色固体状N-(7-羟基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-1-(三氟甲基)环丙烷-1-甲酰胺(90mg,62%)。LCMS:m/z=455[M+H]$^+$。

[2257] 部分2.在冰浴温度下,向N-(7-羟基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-1-(三氟甲基)环丙烷-1-甲酰胺(部分1,70mg,0.154mmol)和2-(二甲基氨基)乙-1-醇(41.1mg,0.462μmol)于THF(5mL)中的混合物中依序添加PPh_3(173mg,0.66mmol)和DIAD(93mg,0.462mmol),并且将反应混合物在25℃下在N_2下搅拌16h.。将混合物在真空中蒸发至干燥并且通过制备型TLC(10:1EtOAc/MeOH)和制备型HPLC(Selects CSH C18 OBD,30x 150mm,5μm,15%-25% MeCN/H_2O(0.1% HCO2H))纯化残余物,得到灰白色固体状标题化合物(16.3mg,14%)。LCMS:m/z=526[M+H]$^+$;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ:9.19(s,1H),8.87(s,1H),7.81(s,1H),7.49(d,2H),7.32(d,3H),4.38(s,1H),3.99(s,3H),2.73(t,2H),2.26(s,6H),1.63(s,2H),1.59-1.29(m,2H)。

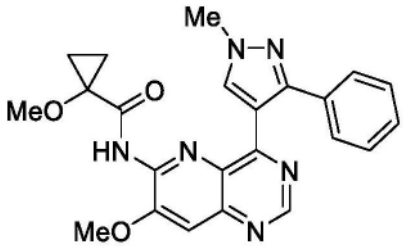
[2258] 实施例435:N-(7-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺

[2259] 

[2260] 部分1.使用与针对实施例232所述类似的方法,从6-氯-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶(制备242)和3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺(制备64)制备黄色固体状N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺(120mg,16%)。LCMS:m/z=443[M+H]$^+$。

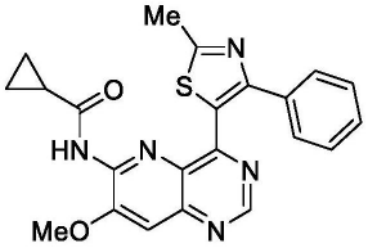
[2261] 部分2.使用与针对实施例434所述类似的方法,从N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺(部分1)制备标题化合物。通过制备型HPLC(Bridge OBD C18,30x 150mm,5μm;44%-69% MeCN/H_2O(10mM NH_4HCO_3+0.1% NH_4OH))纯化粗制物,得到标题化合物(2.1mg,2.3%)。LCMS:m/z=500[M+H]+;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ:9.35(s,1H),9.09(s,1H),8.74(s,1H),7.66(s,1H),7.55-7.29(m,2H),7.20(m,3H),4.23(d,2H),4.11-3.76(m,5H),3.76-3.57(m,2H),2.63(d,2H),2.15(s,7H),1.41(m,1H),1.11(s,1H),0.86(t,1H)。

[2262] 实施例436:1-甲氧基-N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)环丙烷-1-甲酰胺

[2263] 

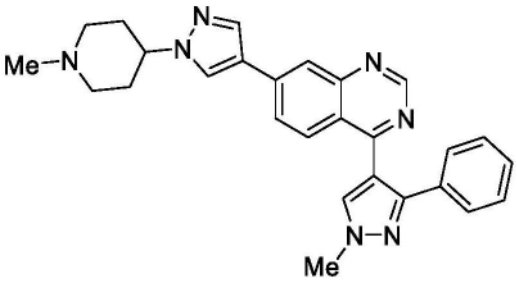
[2264] 向6-氯-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶(制备242,50mg,0.142mmol)于DMF(1.5mL)中的溶液中添加$Pd_2(dba)_3$(6.51mg,7.11μmol)、BINAP(4.43mg,7.11μmol)、XPhos Pd G3(5.94mg,7.11μmol)、NaO^tBu(41mg,0.426mmol)和1-甲氧基环丙烷-1-甲酰胺,并且将混合物在室温下搅拌16h。添加DCM和水并且分离有机物。用DCM再萃取水层并且干燥合并的有机物并蒸发至干燥。通过反相ISCO C18色谱法纯化残余物,得到标题化合物(46mg,75%)。LCMS:m/z=431$[M+H]^+$;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ:9.88(d,1H),8.80(d,1H),7.65(s,1H),7.58-7.56(m,2H),7.45-7.35(m,3H),4.25(s,3H),4.08(s,3H),3.54(s,3H),1.48(q,2H),1.37(q,2H)。

[2265] 实施例437:N-(7-甲氧基-4-(2-甲基-4-苯基噻唑-5-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)环丙烷甲酰胺

[2266] 

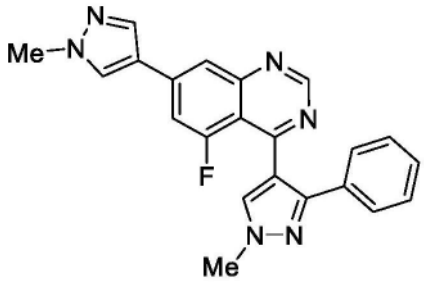
[2267] 使用与针对实施例232所述类似的方法,从5-(6-氯-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)-2-甲基-4-苯基噻唑(制备241)和环丙烷甲酰胺制备黄色固体状标题化合物(3.9mg,8%)。通过制备型HPLC(YMC-Actus Triart C18 ExRS,30x 150mm,5μm;30%-54% MeCN/H_2O(10mM NH_4HCO_3+0.1% NH_4OH))纯化粗制物。LCMS:m/z=418$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:10.11(s,1H),9.02(s,1H),7.75(s,1H),7.36-7.32(m,2H),7.23(d,3H),4.05(s,3H),2.78(s,3H),2.26(dq,1H),0.88-0.76(m,4H)。

[2268] 实施例438:4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)喹唑啉

[2269] 

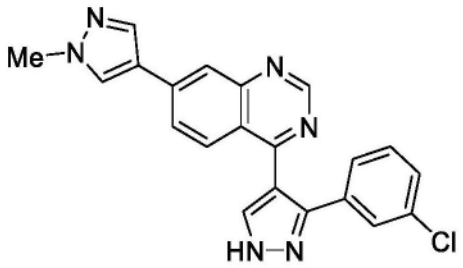
[2270] 白色固体状标题化合物(20mg,15%产率)是遵循与实施例20中所述相似的程序,从4-氯-7-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)喹唑啉(制备270)和1-甲基-3-苯基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑获得。LCMS m/z=450$[M+H]^+$。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.16(s,1H),8.58(s,1H),8.28(s,1H),8.19(d,2H),7.89-7.73(m,2H),7.32(dt,2H),7.22(p,3H),4.26-4.10(m,1H),4.04(s,3H),2.89(d,2H),2.24(s,3H),2.18-1.88(m,6H)。

[2271] 实施例439:5-氟-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉

[2272] 

[2273] 灰白色固体状标题化合物(50mg,17％)是遵循与实施例20中所述相似的程序,从4-氯-5-氟-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉(制备273)和1-甲基-3-苯基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑获得。LCMS m/z＝385[M+H]$^+$。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz):ppmδ＝9.20(s,1H),8.49(s,1H),8.21-8.13(m,2H),8.06(d,1H),7.64(dd,1H),7.26(dd,2H),7.19(dq,3H),4.00(s,3H),3.89(s,3H)。

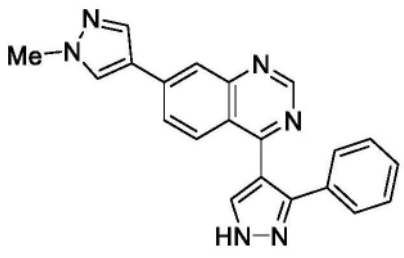
[2274] 实施例440:4-(3-(3-氯苯基)-1H-吡唑-4-基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉

[2275] 

[2276] 部分1:将DMSO(1mL)中的3-(3-氯苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(制备47,100mg,0.361mmol)、4-氯-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉(制备266,105mg,0.433mmol)、Pd(PPh$_3$)$_4$(41.7mg,0.0361mmol)和K$_3$PO$_4$(153mg,722μmol)添加至8mL密封管中。将反应混合物在100℃下搅拌16h。添加水并且用EtOAc萃取反应混合物。用盐水洗涤合并的有机萃取物,然后在减压下蒸发。通过TLC使用DCM/MeOH(20/1)来纯化粗产物,得到60mg灰白色固体状4-(3-(3-氯苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉。

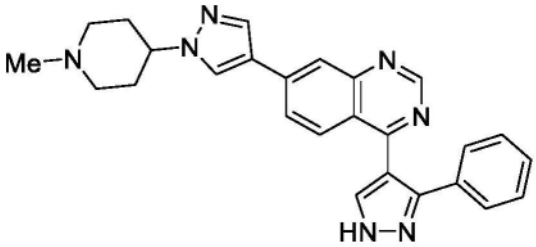
[2277] 部分2:将TFA(1mL)添加至4-(3-(3-氯苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉(60mg,0.128mmol)于DCM(4mL)中的溶液中,并且将反应物在室温下搅拌2h。蒸发反应混合物并且通过以下制备型HPLC柱纯化:XBridge Shield RP18OBD柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(0.05％ NH_3H_2O),流动相B:MeCN;流量:60mL/min;梯度:32％ B至40％ B于7min内,得到白色固体状标题化合物(17mg)。LCMS m/z＝387[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.65(s,1H),9.16(s,1H),8.47(s,1H),8.17(dd,J＝12.1,1.2Hz,2H),7.94-7.81(m,2H),7.56-7.46(m,1H),7.37-7.18(m,4H),3.90(s,3H)。

[2278] 实施例441:7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉

[2279] 

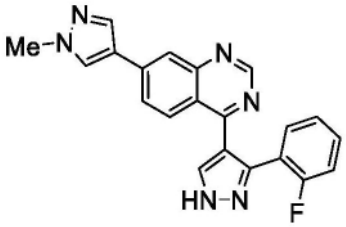
[2280] 将DCM(2mL)中的7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(3-苯基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)喹唑啉(制备267,60mg,0.137mmol)置于20mL密封管中,然后添加TFA(0.5mL)。将所得溶液在室温下搅拌2h,然后在减压下浓缩。通过以下制备型HPLC条件纯化粗产物:柱:XBridge制备型OBD C18柱,30×150mm,5um;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$),流动相B:MeCN;流量:60mL/min;梯度:27% B至37% B于7min内;得到白色固体状标题化合物(17mg,35%)。LCMS m/z=353[M+H]$^+$。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.16(s,1H),8.46(s,1H),8.16(dd,3H),7.90-7.72(m,2H),7.42-7.32(m,3H),7.32-7.22(m,3H),3.90(s,3H)。

[2281] 实施例442:7-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-4-(3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉

[2282] 

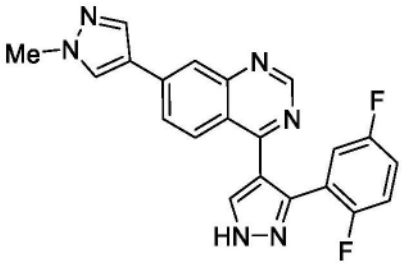
[2283] 黄色固体状标题化合物(5mg,20%产率)是从7-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-4-(3-苯基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)喹唑啉(制备271)遵循与实施例441中所述相似的程序获得。LCMS m/z=436[M+H]$^+$。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ13.59(s,1H),9.17(s,1H),8.57(s,1H),8.19(d,3H),7.82(d,2H),7.52-7.03(m,5H),4.15(dt,1H),2.97-2.77(m,2H),2.22(s,3H),2.13-1.79(m,6H)。

[2284] 实施例443:4-[3-(2-氟苯基)-1H-吡唑-4-基]-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉

[2285] 

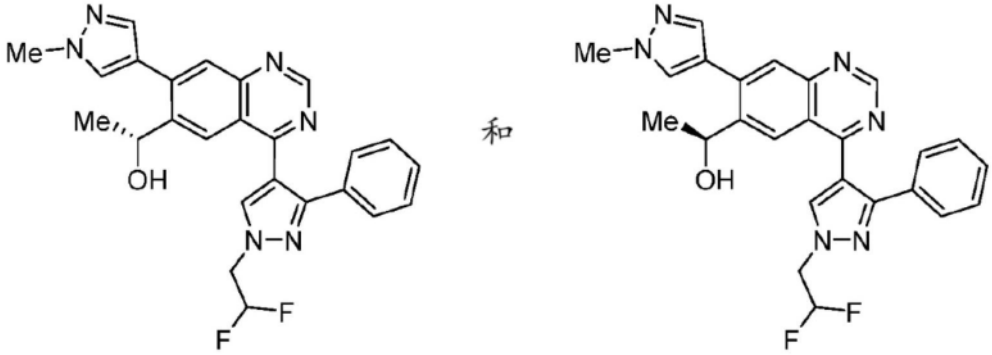
[2286] 白色固体状标题化合物(10mg,25%产率)是从4-(3-(2-氟苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉(制备268)遵循与实施例441中所述相似的程序获得。LCMS m/z=371[M+H]$^+$。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ13.72(s,1H),9.02(s,1H),8.46(s,1H),8.42-8.24(m,1H),8.22-8.12(m,2H),8.01(d,1H),7.84(dd,1H),7.62(t,1H),7.36(t,1H),7.26(td,1H),7.05(s,1H),3.91(s,3H)。

[2287] 实施例444:4-(3-(2,5-二氟苯基)-1H-吡唑-4-基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉

[2288] 

[2289] 灰白色固体状标题化合物(20mg,31％产率)是使用与实施例441中所述相似的程序,从4-(3-(2,5-二氟苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉(制备269)获得。LCMS m/z＝389[M+H]$^+$。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ13.79(s,1H),9.03(s,1H),8.50(d,2H),8.16(d,2H),8.05(d,1H),7.88(dd,1H),7.48(s,1H),7.14(d,2H),3.91(s,3H)。

[2290] 实施例445和446:(R)-1-(4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)乙-1-醇和(S)-1-(4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)乙-1-醇

[2291] 

[2292] 在0℃下,向1-(4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)乙-1-酮(制备279,220mg,0.480mmol)于MeOH中的溶液中添加$NaBH_4$(18.2mg,0.479mmol)。将反应混合物搅拌0.5h,然后用水淬灭并在减压下浓缩,然后用水(20mL)稀释并用EtOAc(2x20 mL)萃取。用盐水(15mL)洗涤合并的有机层,然后经Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩。通过以下制备型HPLC柱纯化粗产物:XBridge Shield RP18 OBD柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3+0.1％ $NH_3.H_2O$),流动相B:MeCN;流量:60mL/min;梯度:15％ B至45％ B于8min内;得到白色固体状1-(4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)乙-1-醇(100mg,45％)。LCMS m/z＝461[M+H]$^+$。

[2293] 通过以下制备型HPLC柱进一步纯化此固体(100mg,0.217mmol):Lux 5um Cellulose-2,2.12*25cm,5μm;流动相A:已烷(0.5％2M NH_3-MeOH),流动相B:EtOH;流量:20mL/min;梯度:30％ B等度,得到

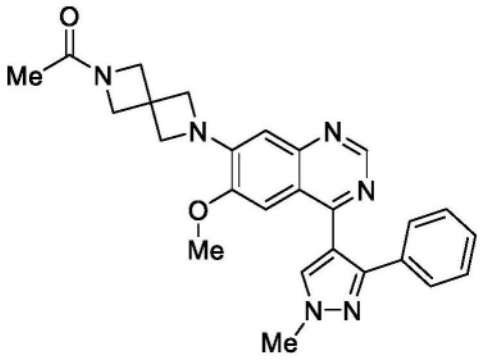
[2294] 峰1,实施例445,黄色固体状(32.6mg),(R)-1-(4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)乙-1-醇或(S)-1-(4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)乙-1-醇。

[2295] LCMS m/z＝461[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ9.19(s,1H),8.29(s,1H),8.13(s,1H),7.94(d,2H),7.74(d,1H),7.45-7.35(m,2H),7.31-7.18(m,3H),6.60-6.25(m,1H),

5.10(q,1H),4.81(td,2H),4.00(s,3H),1.35-1.25(m,1H),1.08(d,3H)。

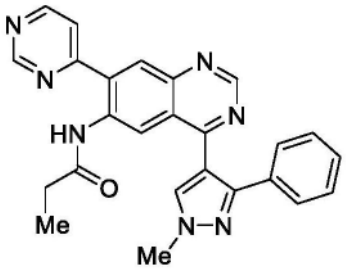
[2296] 和峰2,实施例446,黄色固体状(26.4mg),(S)-1-(4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)乙-1-醇或(R)-1-(4-(1-(2,2-二氟乙基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)乙-1-醇,LCMS m/z=461[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ9.19(s,1H),8.29(s,1H),8.13(s,1H),7.94(d,2H),7.74(d,1H),7.45-7.35(m,2H),7.31-7.18(m,3H),6.60-6.25(m,1H),5.10(q,,1H),4.81(td,,2H),4.00(s,3H),1.35-1.25(m,1H),1.08(d,3H)。

[2297] 实施例447:1-(6-(6-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-7-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)乙-1-酮

[2298] 

[2299] 在室温下,将XantPhos(11.6mg,0.0202mmol)、$Pd_2(dba)_3$(9.25mg,0.101mmol)和Cs_2CO_3(82.1mg,0.252mmol)添加至二噁烷(4mL)中的7-溴-6-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉(制备281,40mg,0.101mmol)和1-(2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)乙-1-酮二盐酸盐(32.1mg,0.151mmol)中。在N_2下将反应混合物加热至100℃并保持2h。用EtOAc(3x30 mL)萃取所得溶液。用Na_2SO_4干燥有机层并在减压下浓缩。通过以下制备型HPLC纯化粗产物:YMC-Actus Triart C18 ExRS,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$),流动相B:MeCN;流量:60mL/min;梯度:14% B至44% B于7min内;得到黄色固体状标题化合物(16.4mg,35%)。LCMS m/z=455[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.88(s,1H),8.21(s,1H),7.35-7.19(m,5H),6.72(s,1H),6.53(s,1H),4.26(d,6H),4.01(d,5H),3.39(s,3H),1.75(s,3H)。

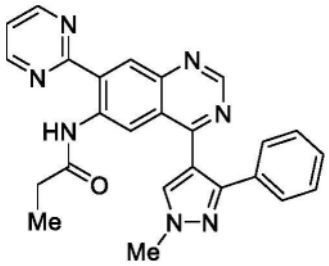
[2300] 实施例448:N-(4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-(嘧啶-4-基)喹唑啉-6-基)丙酰胺

[2301] 

[2302] 将三氟甲磺酸4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-6-丙酰氨基喹唑啉-7-基酯(制备250,100mg,0.197mmol)、4-(三丁基锡烷基)嘧啶(97.1mg,0.236mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(45.4mg,0.0394mmol)和LiCl(16.5mg,0.394mmol)于二噁烷中的混合物在100℃下搅拌2h,然后用EtOAc和水萃取。经Na_2SO_4干燥有机层并在减压下浓缩。通过制备型HPLC(柱:YMC-

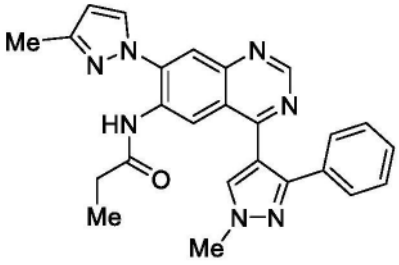
Actus Triart C18 ExRS,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH4HCO3+0.1% NH3.H2O),流动相B:MeCN;流量:60mL/min;梯度:14% B至44% B于7min内)纯化残余物,得到黄色固体状标题化合物(9.0mg,10%)。LCMS m/z=436[M+H]$^+$。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ 10.90(s,1H),9.38(d,1H),9.21(s,1H),9.01(d,1H),8.70(s,1H),8.44(s,1H),8.31(s,1H),8.13(dd,1H),7.33(dt,2H),7.27-7.19(m,3H),4.06(s,3H),2.31(q,2H),1.04(t,3H)。

[2303] 实施例449:N-(4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-(嘧啶-2-基)喹唑啉-6-基)丙酰胺

[2304] 

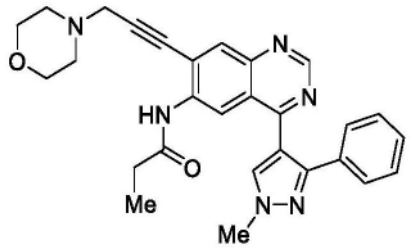
[2305] 黄色固体状标题化合物(3.1mg,3.6%产率)是遵循与实施例448中所述相似的程序,从三氟甲磺酸4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-6-丙酰氨基喹唑啉-7-基酯(制备250)和2-(三丁基锡烷基)吡啶获得。LCMS m/z=436[M+H]$^+$。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ 12.31(s,1H),9.15(dd,4H),9.06(s,1H),8.32(s,1H),7.68(t,1H),7.33(dd,2H),7.26-7.18(m,3H),4.06(s,3H),2.44(t,2H),1.14(t,3H)。

[2306] 实施例450:N-(7-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)丙酰胺

[2307] 

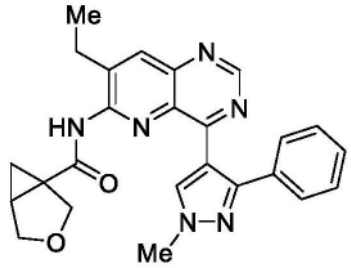
[2308] 将二噁烷(5mL)中的三氟甲磺酸4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-6-丙酰氨基喹唑啉-7-基酯(制备250,100mg,0.197mmol)、3-甲基-1H-吡唑(32.3mg,0.394mmol)、Cs_2CO_3(128mg,0.394mmol)和E-Phos Pd G4(72.4mg,0.0788mmol)的混合物在80℃下在N_2下搅拌2h。用EtOAc(20mL)稀释混合物并用盐水(10mL x 2)洗涤。用Na_2SO_4干燥有机层并在真空下浓缩。通过制备型HPLC(柱:XBridge Shield RP18 OBD柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH4HCO3+0.1% NH3.H2O),流动相B:MeCN;流量:60mL/min;梯度:21% B至50% B于7min内,50% B)纯化残余物;得到灰白色固体状标题化合物(1.1mg,产率:1.26%)。LCMS m/z=438[M+H]$^+$。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.90(s,1H),9.15(s,1H),8.95(s,1H),8.46(s,1H),8.29(s,1H),8.18(s,1H),7.86(s,1H),7.32-7.31(m,2H),7.23-7.22(m,3H),4.05(s,3H),2.37-2.31(m,2H),2.19-2.16(m,3H),1.07(t,J=7.5Hz,3H)。

[2309] 实施例451:N-(4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-(3-吗啉基丙-1-炔-1-基)喹唑啉-6-基)丙酰胺

[2310] 

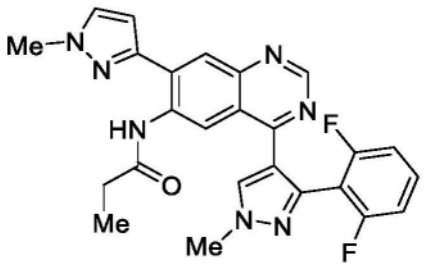
[2311] 在室温下在N_2下,向三氟甲磺酸4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-6-丙酰氨基喹唑啉-7-基酯(制备250,50mg,0.099mmol)、4-(丙-2-炔-1-基)吗啉(14.7mg,0.118mmol)和CuI(7.5mg,0.197mmol))于DMF(2mL)中的溶液中添加TEA(198mg,1.97mmol)和$Pd(PPh_3)_4$(5.70mg,0.00494mmol)。将反应混合物在100℃下搅拌2h。用DCM萃取反应混合物。蒸发溶剂并且通过以下柱纯化残余物:XBridge Shield RP18 OBD柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH4HCO3+0.1% NH3.H2O),流动相B:MeCN;流量:60mL/min;梯度:12%B至51% B于7min内,51% B;得到浅黄色固体状标题化合物(7.5mg,15%)。LCMS m/z=481$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.31(s,1H),9.16(s,1H),8.43(s,1H),8.25(s,1H),8.10(s,1H),7.34-7.08(m,5H),4.04(s,3H),3.70-3.58(m,6H),2.57(t,4H),2.39(q,2H),1.08(t,3H)。

[2312] 实施例452:N-(7-乙基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺

[2313] 

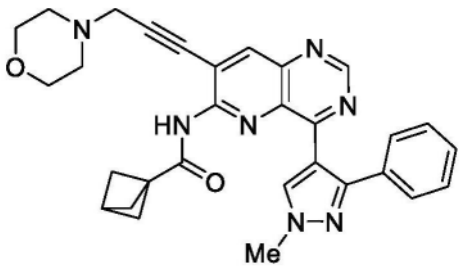
[2314] 在0℃下,将EtMgBr(71.5mg,0.537mmol)添加至THF/NMP(4mL/1mL)中的N-(7-氯-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺(制备292,80mg,0.179mmol)和三(乙酰丙酮合)铁(III)(189mg,0.537mmol)中。将反应混合物在室温下搅拌16h,然后用EtOAc(100mL)稀释,用水(3x100 mL)和盐水(100mL)洗涤。经Na_2SO_4干燥有机层,过滤并蒸发至干燥。通过制备型TLC(20:1DCM/MeOH)纯化粗产物,然后通过制备型HPLC(柱:Aeris PEPTIDE 5um XB-C18 Axia,21.2mm x 250mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3+0.1% $NH_3.H_2O$),流动相B:MeCN;流量:60mL/min;梯度:28% B至58% B于8min内)纯化,得到灰白色固体状标题化合物(23.1mg,29%)。LCMS m/z=451$[M+H]^+$。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.88(s,1H),9.00(s,1H),8.93(s,1H),8.22(s,1H),7.49(dd,2H),7.36-7.27(m,3H),4.10-3.93(m,5H),3.80(s,2H),2.82(q,2H),2.39-2.28(m,1H),1.54(dd,1H),1.28(t,3H),0.97(t,1H)。

[2315] 实施例453:N-(4-(3-(2,6-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)喹唑啉-6-基)丙酰胺

[2316] 

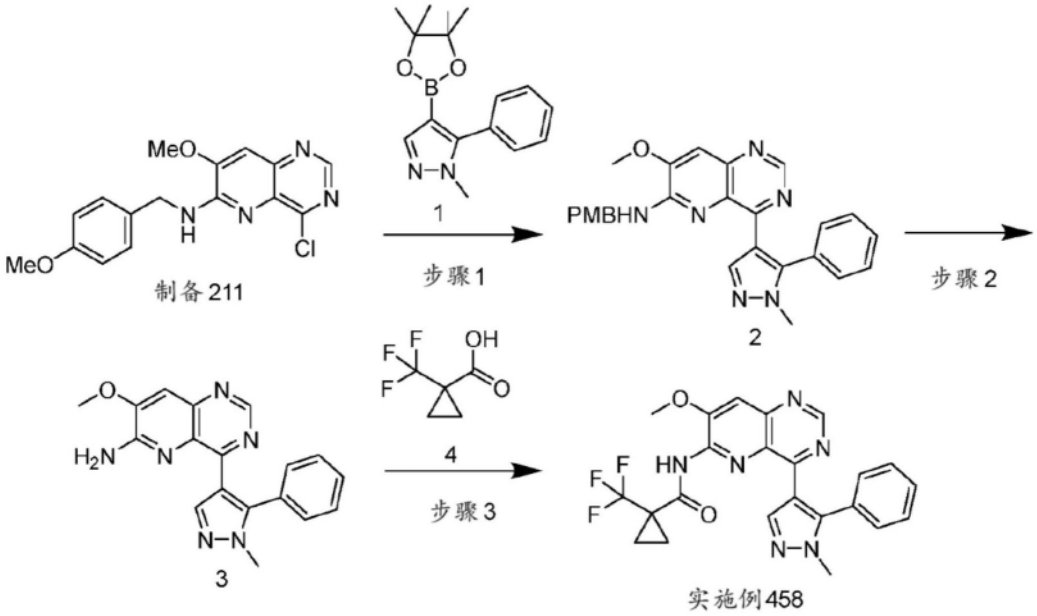
[2317] 将4-(3-(2,6-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)喹唑啉-6-胺(制备285,25mg,0.0598mmol)、T3P®(0.06mL,0.119mmol)、丙酸(5.31mg,0717mmol)和吡啶(9.41mg,0.119mmol)于THF(3mL)中的混合物在室温下搅拌45min,然后用EtOAc(50mL)稀释并用盐水(2x20 mL)洗涤。用Na_2SO_4干燥有机层并在减压下浓缩。通过以下制备型HPLC纯化残余物:XBridge Shield RP18 OBD柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3+0.1% $NH_3.H_2O$),流动相B:MeCN;流量:60mL/min;梯度:15% B至45% B于8min内;得到灰白色固体状标题化合物(11.1mg,99%)。LCMS m/z=474[M+H]$^+$。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.75(s,1H),9.41(s,1H),8.91(s,1H),8.54(s,1H),8.42(s,1H),8.01(d,1H),7.62-7.34(m,1H),7.24(d,1H),7.05(t,2H),4.10(s,3H),4.05(s,3H),2.54(s,1H),1.24(t,4H)。

[2318] 实施例454:N-(4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-(3-吗啉基丙-1-炔-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺

[2319] 

[2320] 在0℃下经1h,将2,4,6-三氯苯甲酰氯(34.4mg,0.141mmol)添加至TEA(23.7mg,0.235mmol)和二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸(15.8mg,0.141mmol)于THF(4mL)中的混合物中。添加4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-(3-吗啉基丙-1-炔-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-胺(制备296,20mg,0.0470mmol)并且将反应混合物在80℃下在N_2下搅拌4h。用EtOAc(100mL)稀释混合物并用盐水(2x50 mL)洗涤。用Na_2SO_4干燥有机层并在减压下浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,15:1DCM/EtOAc)纯化残余物,然后通过以下制备型HPLC纯化:XBridge Shield RP18 OBD柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3+0.1% NH_3.H2O),流动相B:MeCN;流量:60mL/min;梯度:15% B至45% B于8min内;得到黄色固体状标题化合物(1.4mg,6%)。LCMS m/z=520[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.90(s,1H),9.23(s,1H),8.97(s,1H),8.46(s,1H),7.54-7.47(m,2H),7.33(dd,2H),4.00(s,2H),3.70-3.61(m,5H),2.62-2.51(m,7H),2.18(s,6H)。

[2321] 实施例458:N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-5-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-1-(三氟甲基)环丙烷-1-甲酰胺

[2322] 

[2323] 步骤1:7-甲氧基-N-(4-甲氧基苄基)-4-(1-甲基-5-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-胺

[2324] 通过经氮气鼓泡将4-氯-7-甲氧基-N-(4-甲氧基苄基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-胺(制备211,1.22g,3.7mmol)、1-甲基-5-苯基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(1.16g,1.1当量)和碳酸钾(1.03g,2.0当量)于环丁砜(8.0mL)和水(4.4mL)中的混合物脱气10分钟。添加[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)(268mg,10mol%)并且将混合物加热至90℃(外部温度)。1.5h后,将混合物冷却至室温并用乙酸乙酯(30mL)稀释。用水(3×20mL)洗涤混合物并且用硫酸钠干燥有机层并过滤。在减压下蒸发溶剂,得到红色/棕色油状物。通过柱色谱法(40g硅胶,0-5%二氯甲烷/甲醇梯度)纯化,得到淡橙色泡沫状标题化合物(1.45g,3.70mmol,87%产率)。LC-MS:(ES,m/z):RT=1.481min,LCMS:m/z=453.2[M+1]。

[2325] 步骤2:7-甲氧基-4-(1-甲基-5-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-胺

[2326] 将4-氯-7-甲氧基-N-(4-甲氧基苄基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-胺(150mg,0.33mmol)和三氟乙酸(2.0mL)的混合物在90℃(外部温度)下加热1hr。冷却反应混合物并在减压下浓缩。用水(5mL)和二氯甲烷(5mL)稀释残余物并且用饱和碳酸氢钠水溶液将pH调节至9。分离各层,并且用二氯甲烷萃取水层并用硫酸钠干燥合并的有机层。在减压下蒸发溶剂,提供棕色固体,将其从二氯甲烷和庚烷重结晶,得到灰白色固体状标题化合物(80mg,0.24mmol)。LC-MS:

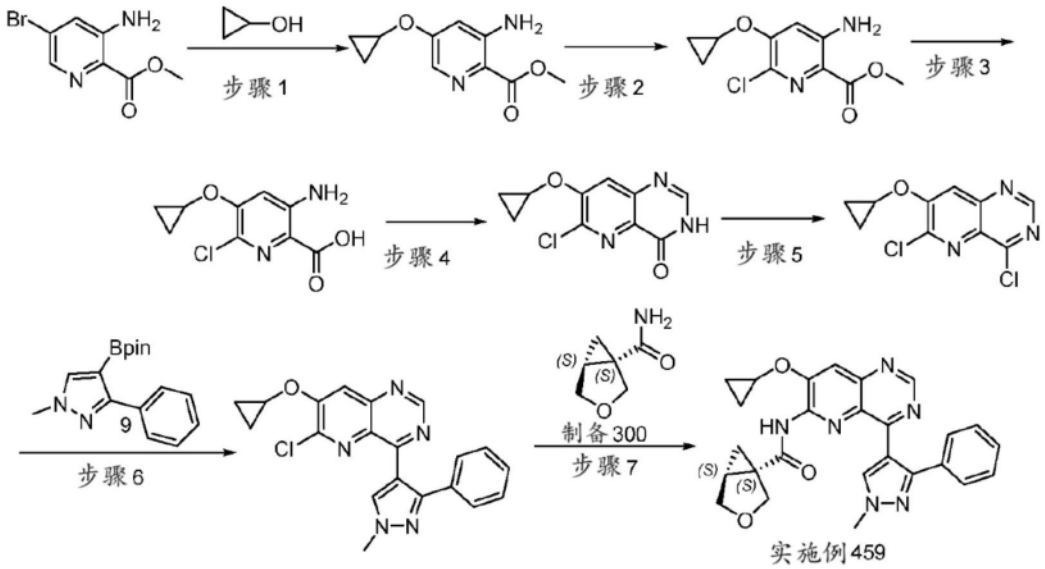
[2327] (ES,m/z):RT=1.34min,LCMS:m/z=333.2[M+1]。

[2328] 步骤3:N-(7-甲氧基-4-(1-甲基-5-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-1-(三氟甲基)环丙烷-1-甲酰胺

[2329] 将7-甲氧基-N-(4-甲氧基苄基)-4-(1-甲基-5-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-胺(80mg,0.24mmol)与1-(三氟甲基)环丙烷-1-甲酸(56mg,1.5当量)和氯-N,N,N′,N′-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(140mg,2.0当量)一起置于二氯甲烷(1.0mL)中。添加N-甲基咪唑(75μL,4.0当量)并且将混合物在室温下搅拌过夜。添加二氯甲烷(5mL)和水(5mL),并且分离各层。用二氯甲烷(2×5mL)萃取水层并且用水洗涤合并的有机层。用硫酸钠干燥

并过滤后,在减压下浓缩混合物,得到灰白色固体状标题化合物(92mg,0.20mmol)。LC-MS:(ES,m/z):RT=1.667min,LCMS:m/z=469.2[M+1]。^{1}H NMR(400MHz,CD_2Cl_2)δ9.31(s,1H);9.18(s,1H);8.66(s,1H);7.46(s,1H);7.45-7.41(m,3H);7.40-7.31(m,2H);4.09(s,3H);3.72(s,3H);1.70-1.63(m,2H);1.45-1.36(m,2H)。

[2330] 实施例459:(1S)-N-[7-环丙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺

[2331] 

[2332] 步骤1:3-氨基-5-环丙氧基吡啶-2-甲酸甲酯:

[2333] 将3-氨基-5-溴吡啶-2-甲酸甲酯(4g,17.3mmol)、Cs_2CO_3(8.44g,25.9mmol)和Rockphos Pd(1.41g,1.73mmol)、环丙醇(1.50g,25.9mmol)于二噁烷(40mL)中的反应混合物在100℃下在N_2下搅拌3h。用EA(200mL)稀释混合物并用盐水(100mL*2)洗涤,用Na_2SO_4干燥有机层并在真空下浓缩。通过硅胶柱使用PE:EA=2:1来纯化残余物,得到灰白色固体状标题化合物(1g,产率:22.6%)。LC-MS:(ES,m/z):RT=0.956min,LCMS:m/z=209[M+1]。

[2334] 步骤2:3-氨基-6-氯-5-环丙氧基吡啶-2-甲酸甲酯:

[2335] 在冰浴上,将NCS(1.01g,5.76mmol)添加至3-氨基-5-环丙氧基吡啶-2-甲酸甲酯(1g,4.80mmol)于THF(20mL)中的溶液中。将所得混合物在室温下搅拌2h。用EA(100mL)稀释混合物并用盐水(50mL*2)洗涤,用Na_2SO_4干燥有机层并在真空下浓缩。通过硅胶柱使用DCM:EA=15:1来纯化残余物。这产生浅黄色固体状标题化合物(750mg,产率:87.2%)。LC-MS:(ES,m/z):RT=0.988min,LCMS:m/z=243[M+1]。

[2336] 步骤3:3-氨基-6-氯-5-环丙氧基吡啶-2-甲酸:

[2337] 在室温下,将LiOH(185mg,6.18mmol)添加至THF(16mL)和H_2O(4mL)中的3-氨基-6-氯-5-环丙氧基吡啶-2-甲酸甲酯(750mg,3.09mmol)中。将所得混合物在40℃下搅拌10h。用盐酸将混合物调节至PH=3。然后用EA(100mL)稀释并用盐水(50mL*2)洗涤,用Na_2SO_4干燥有机层并在真空下浓缩。通过硅胶柱使用DCM:MeOH=18:1来纯化残余物。这产生黄色固体状标题化合物(600mg,75.2%)。LC-MS:(ES,m/z):RT=1.112min,LCMS:m/z=229[M+1]。

[2338] 步骤4:6-氯-7-环丙氧基-3H,4H-吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-酮:

[2339] 在室温下,将甲脒(methanimidamide)(230mg,5.24mmol)添加至EtOH(20mL)中的3-氨基-6-氯-5-环丙氧基吡啶-2-甲酸(600mg,2.62mmol)中。将所得混合物在80℃下搅拌

2h。在真空下浓缩混合物并且然后用DCM(100mL)稀释并用水(50mL*2)洗涤,用Na_2SO_4干燥有机层并在真空下浓缩。通过硅胶柱使用DCM:EA＝25:1来纯化残余物。这产生白色固体状标题化合物(300mg,产率:52％)。LC-MS:(ES,m/z):RT＝1.253min,LCMS:m/z＝238[M+1]。

[2340] 步骤5:4,6-二氯-7-环丙氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶:

[2341] 在0℃下,将$POCl_3$(593mg,3.78mmol)和N-N-二乙基苯胺(945mg,6.30mmol)添加至CH_3CN(15mL)中的6-氯-7-环丙氧基-3H,4H-吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-酮(300mg,1.26mmol)中。将所得混合物在80℃下搅拌2h。用EA(50mL)稀释混合物并用碳酸氢钠水溶液(50mL*2)洗涤,用Na_2SO_4干燥有机层并在真空下浓缩。通过硅胶柱使用DCM:EA＝25:1来纯化残余物。这产生白色固体状标题化合物(100mg,产率:31％)。LC-MS:(ES,m/z):RT＝1.323min,LCMS:m/z＝256[M+1]。

[2342] 步骤6:4-{6-氯-7-环丙氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基}-1-甲基-3-苯基-1H-吡唑:

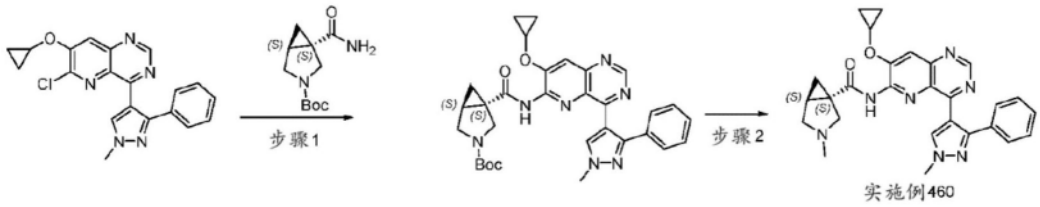
[2343] 将Pd(dppf)Cl_2(28.6mg,35.1μmol)、K_3PO_4(82.2mg,386μmol)、4,6-二氯-7-环丙氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶(90mg,351μmol)和1-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)乙-1-醇(99.7mg,351μmol)于二噁烷/H_2O(9mL/3mL)中的反应混合物在60℃下在N_2下加热3h。用EtOAc(60mL)稀释反应混合物,并且依序用水(30mL)洗涤。经Na_2SO_4干燥有机层,过滤并在真空下浓缩。通过制备型TLC使用DCM:EA＝1:1来纯化粗产物。收集白色固体状标题化合物(93mg,产率:70.4％)。

[2344] LC-MS:(ES,m/z):RT＝1.245min,LCMS:m/z＝378[M+1]。

[2345] 步骤7:(1S)-N-[7-环丙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺:

[2346] 将4-{6-氯-7-环丙氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基}-1-甲基-3-苯基-1H-吡唑(35mg,92.6μmol)、(1S,5S)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺(制备300,11.7mg,92.6μmol)、XantPhos(10.6mg,18.5μmol)、Pd2(dba)3(9.59mg,9.26μmol)和K_2CO_3(19.0mg,138μmol)于二噁烷(5mL)中的反应混合物在100℃下在N_2下加热3h。用EtOAc(120mL)稀释反应混合物,并且依序用水(60mL)洗涤。经Na_2SO_4干燥有机层,过滤并在真空下浓缩。通过制备型TLC使用DCM:MeOH＝30:1来纯化粗产物。通过制备型HPLC按照以下条件纯化残余物:柱:Xselect CSH F-Phenyl OBD柱,19*250mm,5μm;流量:25mL/min;梯度:55％ B至80％ B于10min内,80％ B;波长:254/220nm;RT1(min):9.87;收集灰白色固体状标题化合物(1.4mg)。LC-MS:(ES,m/z):RT＝1.199min,LCMS:m/z＝469[M+1];1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ9.54(s,1H),9.13(s,1H),8.89(s,1H),7.96(s,1H),7.50(s,2H),7.36-7.30(m,3H),4.27(s,1H),4.01(d,J＝8.6Hz,5H),3.78(s,2H),2.32(s,1H),1.52(s,1H),0.96(s,3H),0.85(s,2H)。

[2347] 实施例460:(1S,5S)-N-[7-环丙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺

[2348] 

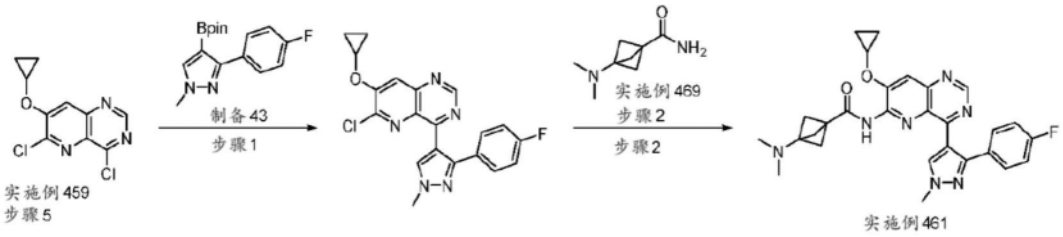
[2349] 步骤1:(1S,5S)-1-{[7-环丙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]氨甲酰基}-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯:

[2350] 将XantPhos(30.4mg,52.8μmol)、$Pd_2(dba)_3$(27.3mg,26.4μmol)、K_2CO_3(54.6mg,396μmol)、4-{6-氯-7-环丙氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基}-1-甲基-3-苯基-1H-吡唑(实施例459的步骤6的产物,100mg,264μmol)和(1S,5S)-1-氨甲酰基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(制备302,119mg,528μmol)于二噁烷(10mL)中的反应混合物在100℃下在N_2下加热3h。用EtOAc(50mL)稀释反应混合物,并且依序用水(30mL)洗涤。经Na_2SO_4干燥有机层,过滤并在真空下浓缩。通过制备型TLC使用DCM:MeOH=25:1来纯化粗产物。收集灰白色固体状标题化合物(70mg)。LC-MS:(ES,m/z):RT=1.106min,LCMS:m/z=568[M+1]。

[2351] 步骤2:(1S,5S)-N-[7-环丙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]-3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺:

[2352] 在室温下,将TFA(5mL)添加至DCM(15mL)中的(1S,5S)-1-{[7-环丙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]氨甲酰基}-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(66mg,116μmol)中。将所得混合物在室温下搅拌1h。真空浓缩混合物,得到60mg白色固体状(1S,5S)-N-[7-环丙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺。在0℃下,将$NaCNBH_3$(14.6mg,232μmol)分批添加至MeOH/CH_3COOH(10mL/1mL)中的(1S,5S)-N-[7-环丙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺(60mg,116μmol)和HCHO(1mL)中。将所得混合物在室温下搅拌3h。用EtOAc(30mL)稀释反应混合物,并且依序用水(20mL)洗涤。经Na_2SO_4干燥有机层,过滤并在真空下浓缩。通过制备型TLC使用DCM:MeOH=20:1来纯化粗产物。通过制备型HPLC按照以下条件纯化残余物:柱:Sunfire制备型C18柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(0.1% FA),流动相B:ACN;流量:60mL/min;梯度:5%B至28%B于7min内;波长:254/220nm,得到白色固体状标题化合物(15.0mg)。LC-MS:(ES,m/z):RT=1.717min,LCMS:m/z=482[M+1];1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ9.30(s,1H),9.21(s,1H),8.86(s,1H),7.93(s,1H),7.55-7.47(m,2H),7.33(dd,J=5.1,2.0Hz,3H),4.27(dt,J=6.0,3.1Hz,1H),3.98(s,3H),3.21(d,J=8.5Hz,1H),2.94(d,J=8.9Hz,1H),2.65(d,J=8.6Hz,1H),2.38(dd,J=8.9,3.6Hz,1H),2.29(s,3H),2.08(dq,J=8.3,4.3,3.9Hz,1H),1.39(t,J=4.4Hz,1H),1.28(dd,J=8.3,3.8Hz,1H),0.95(dd,J=5.6,2.9Hz,2H),0.95-0.82(m,2H)。

[2353] 实施例461:N-{7-环丙氧基-4-[3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基]吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基}-3-(二甲基氨基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺

[2354] 

[2355] 步骤1:4-{6-氯-7-环丙氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基}-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑:

[2356] 将Pd(dppf)Cl_2(38.1mg,46.8μmol)、K_3PO_4(104mg,491μmol)、4,6-二氯-7-环丙氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶(实施例459的步骤5的产物,120mg,468μmol)和3-(4-氟苯基)-1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(制备43,127mg,421μmol)于二噁烷/H_2O(9mL/3mL)中的反应混合物在60℃下在N_2下加热3h。用EtOAc(120mL)稀释反应混合物,并且依序用水(60mL)洗涤。经Na_2SO_4干燥有机层,过滤并在真空下浓缩。通过制备型TLC使用DCM:EA=15:1来纯化粗产物。收集灰白色固体状标题化合物(66mg)。LC-MS:(ES,m/z):RT=1.070min,LCMS:m/z=396[M+1]。

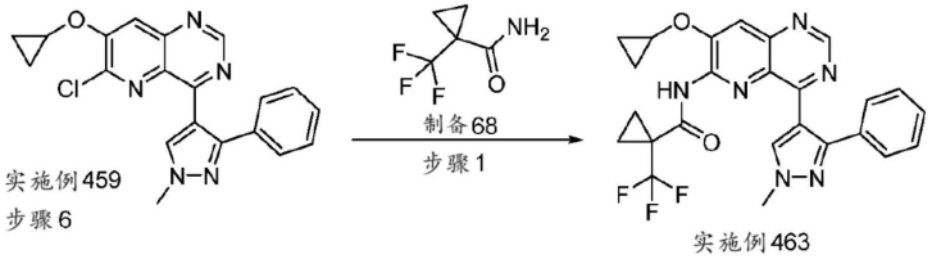
[2357] 步骤2:N-{7-环丙氧基-4-[3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基]吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基}-3-(二甲基氨基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺:

[2358] 在室温下,4-{6-氯-7-环丙氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基}-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑(55mg,138μmol)、3-(二甲基氨基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺(实施例469的步骤2的产物,42.5mg,276μmol)、XantPhos(15.8mg,27.6μmol)、$Pd_2(dba)_3$(14.2mg,13.8μmol)和Cs_2CO_3(67.4mg,207μmol)于甲苯(5mL)中的反应混合物。将所得混合物在80℃下在N_2下加热3h。用EtOAc(50mL)稀释反应混合物,并且依序用水(30mL)洗涤。经Na_2SO_4干燥有机层,过滤并在真空下浓缩。通过制备型TLC使用DCM:MeOH=25:1来纯化粗产物。通过制备型HPLC按照以下条件纯化残余物:柱:XBridge制备型OBD C18柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流量:60mL/min;梯度:27% B至57% B于7min内,57% B;波长:220nm;RT1(min):5.22;收集白色固体状标题化合物(7.1mg)。

[2359] LC-MS:(ES,m/z):RT=5.422min,LCMS:m/z=514[M+1];^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ9.48(s,1H),9.38(s,1H),8.87(s,1H),7.94(s,1H),7.61-7.52(m,2H),7.16(t,J=8.9Hz,2H),4.36(s,1H),3.99(s,3H),2.17(s,6H),2.08(s,6H),0.96(d,J=5.7Hz,2H),0.87(s,2H)。

[2360] 实施例462-有意省略

[2361] 实施例463:N-[7-环丙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]-1-(三氟甲基)环丙烷-1-甲酰胺

[2362] 

[2363] 步骤1:N-[7-环丙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-

6-基]-1-(三氟甲基)环丙烷-1-甲酰胺:

[2364] 将4-{6-氯-7-环丙氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基}-1-甲基-3-苯基-1H-吡唑(实施例459的步骤6的产物,45mg,119μmol)、1-(三氟甲基)环丙烷-1-甲酰胺(制备68,36.4mg,238μmol)、XantPhos(13.7mg,23.8μmol)、$Pd_2(dba)_3$(12.3mg,11.9μmol)和K_2CO_3(24.5mg,178μmol)于二噁烷中的反应混合物(5mL)在100℃下在N_2下加热3h。用EtOAc(120mL)稀释反应混合物,并且依序用水(60mL)洗涤。经Na_2SO_4干燥有机层,过滤并在真空下浓缩。通过制备型TLC使用DCM:MeOH=25:1来纯化粗产物。通过制备型HPLC按照以下条件纯化残余物:柱:XBridge制备型OBD C18柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$),流动相B:ACN;流量:60mL/min;梯度:42% B至67% B于8min内,67%B;波长:254/220nm。收集黄色固体状标题化合物(22.2mg)。LC-MS:(ES,m/z):RT=1.244min,LCMS:m/z=495[M+1];^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ9.79(s,1H),9.07(s,1H),8.91(s,1H),7.97(s,1H),7.52-7.45(m,2H),7.32(dd,J=5.1,2.0Hz,3H),4.30(dt,J=5.9,3.1Hz,1H),3.99(s,3H),1.59(s,2H),1.56-1.41(m,2H),1.23(s,1H),1.00-0.91(m,2H),0.81(q,J=3.8,2.5Hz,2H)。

[2365] 实施例464:N-[7-羟基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]-1-(三氟甲基)环丙烷-1-甲酰胺

[2366] 

实施例361 实施例464

[2367] 在冰浴上,将L-Selectride(218mg,852μmol)添加至THF(10mL)中的N-[7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]-1-(三氟甲基)环丙烷-1-甲酰胺(实施例361,200mg,426μmol)中。将混合物在80℃下搅拌2h。用EA(100mL)稀释混合物并用盐水(50mL*2)洗涤,用Na_2SO_4干燥有机层并在真空下浓缩。通过制备型TLC使用DCM:MeOH=25:1来纯化残余物。通过以下柱纯化残余物:XBridge Shield RP18 OBD柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流量:60mL/min;梯度:9%B至34% B于8min内;波长:220/254nm。产生黄色固体状化合物(156.5mg,产率:80%)。LC-MS:(ES,m/z):RT=0.737min,LCMS:m/z=455[M+1];^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.81(s,1H),9.33(s,1H),8.71(s,1H),7.50(dd,J=6.8,2.8Hz,2H),7.32(dd,J=5.2,2.0Hz,4H),3.98(s,3H),1.62(s,2H),1.50-1.42(m,2H)。

[2368] 实施例465:N-(7-(二氟甲氧基)-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-1-(三氟甲基)环丙烷-1-甲酰胺

[2369] 

实施例464 实施例465

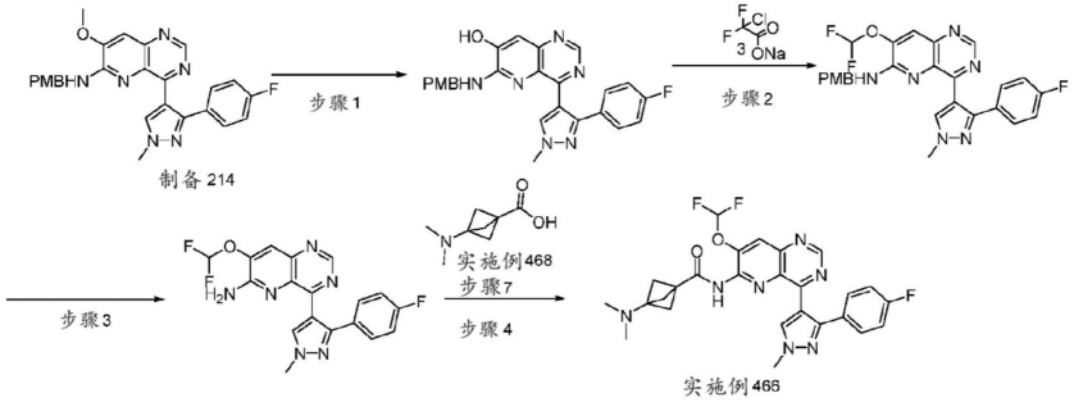
[2370] 步骤1:N-(7-(二氟甲氧基)-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧

啶-6-基)-1-(三氟甲基)环丙烷-1-甲酰胺:

[2371] 在0℃下,将KF(64.3mg,1.09mmol)和KI(182mg,1.09μmol)添加至ACN(5mL)中的N-[7-羟基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]-1-(三氟甲基)环丙烷-1-甲酰胺(实施例464,100mg,220μmol)和(溴二氟甲基)膦酸二乙酯(291mg,1.09mmol)中。将反应混合物在室温下搅拌4h。用3x50 mL的EA萃取所得溶液。用Na_2SO_4干燥有机层并在真空下浓缩。通过制备型HPLC按照以下条件纯化粗产物:柱:XBridge Shield RP18 OBD柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3+0.1% $NH_3.H_2O$),流动相B:ACN;流量:60mL/min;梯度:35% B至68% B于7min内;波长:254/220nm;这产生浅黄色固体状标题化合物(15.8mg,产率:14%)。LC-MS:(ES,m/z):RT=1.342min,LCMS:m/z=505[M+1];^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.25(s,1H),9.00(d,J=10.1Hz,2H),8.08(s,1H),7.67(d,J=72.3Hz,1H),7.49(s,2H),7.31(p,J=3.5Hz,3H),4.01(s,3H),1.61(s,2H),1.48(t,J=3.8Hz,2H)。

[2372] 实施例466:N-[7-(二氟甲氧基)-4-[3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基]吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]-3-(二甲基氨基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺

[2373]



[2374] 步骤1:4-[3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基]-6-{[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基}吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-醇:

[2375] 在室温下,将L-Selectride(817mg,3.18mmol)添加至THF(20mL)中的4-[3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基]-7-甲氧基-N-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-胺(制备214,1.0g,2.12mmol)中。将所得混合物在80℃下搅拌2h。用EA(100mL)稀释混合物并用盐水(50mL*2)洗涤,用Na_2SO_4干燥有机层并在真空下浓缩。通过硅胶柱使用DCM:EA=25:1来纯化残余物。这产生白色固体状标题化合物(550mg,产率:53.4%)。A.LC-MS:(ES,m/z):RT=0.945min,LCMS:m/z=457[M+1]。

[2376] 步骤2:合成7-(二氟甲氧基)-4-[3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基]-N-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-胺:

[2377] 在室温下,将2-氯-2,2-二氟乙酸钠(332mg,2.18mmol)添加至4-[3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基]-6-{[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基}吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-醇(500mg,1.09mmol)和K_2CO_3(224mg,1.63mmol)于DMF(16mL)和H_2O(4mL)中的混合物中。将所得混合物在80℃下在N_2下搅拌3h。用EA(50mL)稀释混合物并用盐水(20mL*2)洗涤,用Na_2SO_4干燥有机层并在真空下浓缩。通过硅胶柱使用DCM:MeOH=18:1来纯化残余物。这产生白色固体状标题化合物(156mg,产率:31.4%)。LC-MS:(ES,m/z):RT=1.341min,LCMS:m/z=507

[M+1]。

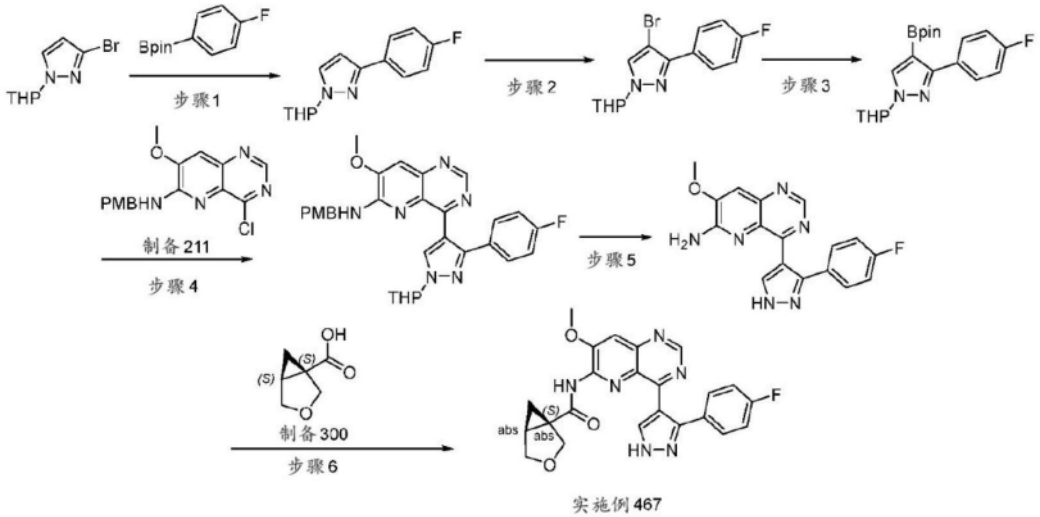
[2378] 步骤3:7-(二氟甲氧基)-4-[3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基]吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-胺:

[2379] 将7-(二氟甲氧基)-4-[3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基]-N-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-胺(156mg,308μmol)于TFA(15mL)中的反应混合物在60℃下搅拌3h。在真空下浓缩混合物并且然后用DCM(50mL)稀释并用碳酸氢钠水溶液(50mL*2)洗涤,用Na_2SO_4干燥有机层并在真空下浓缩。通过硅胶柱使用DCM:MeOH=18:1来纯化残余物。这产生白色固体状标题化合物(70mg,33.8%)。LC-MS:(ES,m/z):RT=1.251min,LCMS:m/z=387[M+1]。

[2380] 步骤4:N-[7-(二氟甲氧基)-4-[3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基]吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]-3-(二甲基氨基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺:

[2381] 将Py(2mL)和T_3P(2mL)、3-(二甲基氨基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸(实施例468的步骤7的产物,60.0mg,387μmol)和7-(二氟甲氧基)-4-[3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基]吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-胺(50mg,129μmol)于THF(3mL)中的混合物在50℃下搅拌3h。在真空下浓缩混合物。通过制备型TLC使用DCM:EA=18:1来纯化残余物。通过制备型HPLC按照以下条件纯化残余物:柱:XBridge Shield RP18 OBD柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流量:60mL/min;梯度:29% B至54% B于8min内;波长:220/254nm;这产生灰白色固体状标题化合物(9.0mg)。LC-MS:(ES,m/z):RT=1.381min,LCMS:m/z=524[M+1];^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.05(s,1H),9.19(s,1H),8.98(s,1H),8.05(d,J=1.1Hz,1H),7.60-7.50(m,3H),7.20-7.10(m,2H),4.00(s,3H),2.16(s,6H),2.07(s,6H)。

[2382] 实施例467:(1S,5S)-N-{4-[3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-4-基]-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基}-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺

[2383] 

实施例467

[2384] 步骤1:3-(4-氟苯基)-1-(噁烷-2-基)-1H-吡唑:

[2385] 将Pd(pddf)Cl_2(705mg,865μmol)、K_2CO_3(1.78g,12.9mmol)、3-溴-1-(噁烷-2-基)-1H-吡唑(2g,8.65mmol)和2-(4-氟苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(3.84g,17.3mmol)于二噁烷/H_2O(20mL/5mL)中的反应混合物在100℃下在N_2下加热3h。用EtOAc(120mL)稀释反应混合物,并依序用水(60mL)洗涤。经Na_2SO_4干燥有机层,过滤并在真

空下浓缩。通过硅胶柱使用PE:EA＝3:1来纯化粗产物。收集黄色油状标题化合物(1.9g)。LC-MS:(ES,m/z):RT＝1.074min,LCMS:m/z＝247[M+1]。

[2386] 步骤2:4-溴-3-(4-氟苯基)-1-(噁烷-2-基)-1H-吡唑:

[2387] 在室温下,将NBS(984mg,5.53mmol)分批添加至DMF(10mL)中的3-(4-氟苯基)-1-(噁烷-2-基)-1H-吡唑(1.05g,4.26mmol)中。将所得混合物在室温下在N_2下搅拌16h。用EtOAc(100mL)稀释反应混合物,并依序用水(50mL)洗涤。经Na_2SO_4干燥有机层,过滤并在真空下浓缩。通过硅胶柱使用PE:EA＝4:1来纯化粗产物。收集黄色油状标题化合物(846mg)。LC-MS:(ES,m/z):RT＝1.380min,LCMS:m/z＝325[M+1]。

[2388] 步骤3:3-(4-氟苯基)-1-(噁烷-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑:

[2389] 将Pd(pddf)Cl_2(200mg,246μmol)、AcOK(364mg,3.68mmol)、4-溴-3-(4-氟苯基)-1-(噁烷-2-基)-1H-吡唑(800mg,2.46mmol)和4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(1.24g,4.92mmol)于DMSO(10mL)中的反应混合物在60℃下在N_2下加热3h。用EtOAc(120mL)稀释反应混合物,并依序用水(60mL)洗涤。经Na_2SO_4干燥有机层,过滤并在真空下浓缩。通过硅胶柱使用PE:EA＝3:1来纯化粗产物。收集白色固体状标题化合物(1g)。LC-MS:(ES,m/z):RT＝1.249min,LCMS:m/z＝373[M+1]。

[2390] 步骤4:4-[3-(4-氟苯基)-1-(噁烷-2-基)-1H-吡唑-4-基]-7-甲氧基-N-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-胺:

[2391] 将Pd(pddf)Cl_2(123mg,151μmol)、K_2CO_3(311mg,2.26mmol)、4-氯-7-甲氧基-N-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-胺(制备211,500mg,1.51mmol)和3-(4-氟苯基)-1-(噁烷-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(562mg,1.51mmol)于二噁烷/H_2O(8mL/2mL)中的反应混合物在80℃下在N_2下加热3h。用EtOAc(60mL)稀释反应混合物,并依序用水(40mL)洗涤。经Na_2SO_4干燥有机层,过滤并在真空下浓缩。通过制备型TLC使用DCM:MeOH＝25:1来纯化粗产物。收集白色固体状标题化合物(428mg)。LC-MS:(ES,m/z):RT＝1.099min,LCMS:m/z＝541[M+1]。

[2392] 步骤5:4-[3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-4-基]-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-胺:

[2393] 将4-[3-(4-氟苯基)-1-(噁烷-2-基)-1H-吡唑-4-基]-7-甲氧基-N-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-胺(420mg,776μmol)于TFA(10mL)中的反应混合物在60℃下加热3h。在真空下浓缩反应混合物并且然后用EtOAc(30mL)稀释,并且依序用(饱和)$NaHCO_3$(水溶液)(20mL)洗涤。经Na_2SO_4干燥有机层,过滤并在真空下浓缩。收集白色固体状标题化合物(348mg)。LC-MS:(ES,m/z):RT＝0.617min,LCMS:m/z＝337[M+1]。

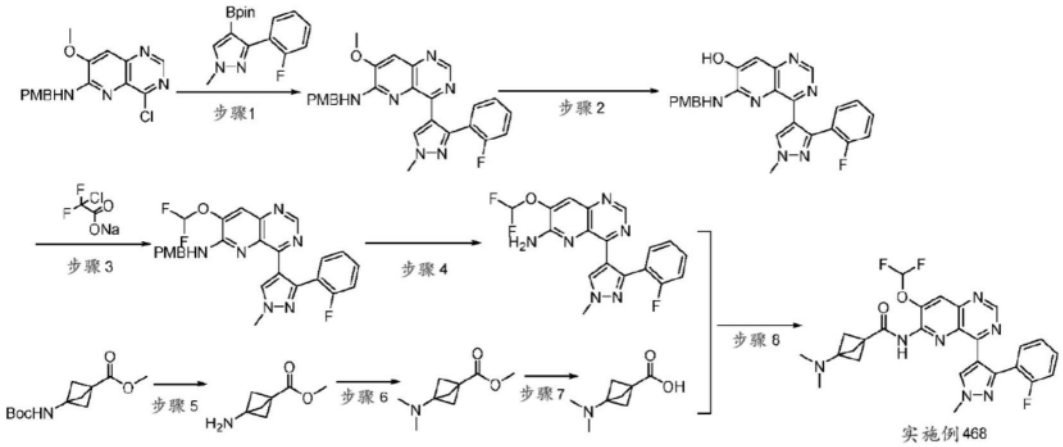
[2394] 步骤6:(1S,5S)-N-{4-[3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-4-基]-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基}-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺:

[2395] 在0℃下,将2,4,6-三氯苯甲酰氯(331mg,1.36mmol)添加至THF(10mL)中的(1S,5S)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酸(制备300,174mg,1.36mmol)和TEA(696mg,6.83mmol)中。将所得溶液在室温下搅拌30min。并且在室温下,将4-[3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-4-基]-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-胺(230mg,683μmol)添加至混合物中。将所得溶液在80℃下搅拌16h。用EtOAc(60mL)稀释反应混合物,并依序用水(30mL)洗涤。经Na_2SO_4干燥有机层,

过滤并在真空下浓缩。通过制备型TLC使用DCM:MeOH＝20:1来纯化粗产物。通过制备型HPLC按照以下条件纯化残余物:柱:YMC-Actus Triart C18 ExRS,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3+0.1% $NH_3.H_2O$),流动相B:ACN;流量:60mL/min;梯度:34%B至60% B于10min内,60% B;波长:254nm;220nm;RT1(min):4.85/9.18;收集灰白色固体状标题化合物(42.3mg)。LC-MS:(ES,m/z):RT＝1.100min,LCMS:m/z＝421[M+1];^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ13.49(s,1H),9.49(s,1H),9.32(s,1H),8.87(s,1H),7.73(s,1H),7.57(dd,J＝8.7,5.6Hz,2H),7.19(s,2H),4.14-3.96(m,5H),3.79(d,J＝1.6Hz,2H),3.18(d,J＝5.2Hz,1H),2.32(t,J＝7.0Hz,1H),1.52(dd,J＝8.3,4.5Hz,1H),1.24(s,1H),0.97(t,J＝4.9Hz,1H)。

[2396] 实施例468:N-[7-(二氟甲氧基)-4-[3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基]吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]-3-(二甲基氨基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺

[2397]



[2398] 步骤1:4-[3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基]-7-甲氧基-N-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-胺:

[2399] 将Pd(dppf)Cl_2(246mg,302μmol)、K_2CO_3(625mg,4.53mmol)、4-氯-7-甲氧基-N-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-胺(制备211,1g,3.02mmol)和3-(2-氟苯基)-1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(制备37,1.09g,3.62mmol)于H_2O(9mL)和二噁烷(36mL)中的反应混合物在80℃下在N_2下搅拌2h。用DCM(60mL)稀释混合物并用水(30mL*2)洗涤,用Na_2SO_4干燥有机层并在真空下浓缩。通过硅胶柱使用DCM:MeOH＝20:1来纯化残余物。这产生白色固体状标题化合物(800mg,产率:87%)。LC-MS:(ES,m/z):RT＝1.109min,LCMS:m/z＝471[M+1]。

[2400] 步骤2:4-[3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基]-6-{[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基}吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-醇:

[2401] 在室温下,将L-Selectride(686mg,2.67mmol)添加至THF(20mL)中的4-[3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基]-7-甲氧基-N-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-胺(840mg,1.78mmol)中。将所得混合物在80℃下搅拌2h。在真空下浓缩混合物。通过硅胶柱使用DCM:EA＝25:1来纯化残余物。这产生白色固体状标题化合物(550mg,产率:63.5%)。LC-MS:(ES,m/z):RT＝0.887min,LCMS:m/z＝457[M+1]。

[2402] 步骤3:7-(二氟甲氧基)-4-[3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基]-N-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-胺:

[2403] 在室温下,将2-氯-2,2-二氟乙酸钠(166mg,1.09mmol)添加至DMF(10mL)和H_2O

(2mL)中的4-[3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基]-6-{[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基}吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-醇(250mg,547μmol)和K_2CO_3(113mg,820μmol)中。将所得混合物在80℃下搅拌3h。用EA(50mL)稀释混合物并用盐水(20mL*2)洗涤,用Na_2SO_4干燥有机层并在真空下浓缩。通过硅胶柱使用DCM:MeOH=18:1来纯化残余物。这产生白色固体状标题化合物(75mg,产率:80%)。LC-MS:(ES,m/z):RT=1.234min,LCMS:m/z=507[M+1]。

[2404] 步骤4:7-(二氟甲氧基)-4-[3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基]吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-胺:

[2405] 在室温下,将7-(二氟甲氧基)-4-[3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基]-N-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-胺(75mg,148μmol)添加至TFA(5mL)中。将所得混合物在60℃下搅拌3h。用EA(150mL)稀释混合物并用盐水(70mL*2)洗涤,用Na_2SO_4干燥有机层并在真空下浓缩。通过硅胶柱使用DCM:MeOH=18:1来纯化残余物。这产生白色固体状标题化合物(55mg,55.5%)。LC-MS:(ES,m/z):RT=0.865min,LCMS:m/z=387[M+1]。

[2406] 步骤5:3-氨基二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯:

[2407] 在室温下,将TFA(5mL)添加至DCM(20mL)中的3-{[(叔丁氧基)羰基]氨基}二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯(2g,8.1mmol)中。将所得混合物在室温下搅拌1h。用DCM(100mL)稀释混合物并用碳酸氢钠水溶液(50mL*2)洗涤,用Na_2SO_4干燥有机层并在真空下浓缩。通过硅胶柱使用DCM:EA=25:1来纯化残余物。这产生白色固体状标题化合物(1.2g,产率:36%)。LC-MS:(ES,m/z):RT=0.653min,LCMS:m/z=142[M+1]。

[2408] 步骤6:3-(二甲基氨基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯:

[2409] 在室温下经0.5h,将HCHO(254mg,10.2mmol)添加至MeOH(20mL)和AcOH(2mL)中的3-氨基二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯(1.2g,8.50mmol)中。然后在冰浴上将$NaBH_3CN$(642mg,10.2mmol)添加至混合物中。将所得混合物在室温下搅拌2h。用EA(100mL)稀释混合物并用盐水(50mL*2)洗涤,用Na_2SO_4干燥有机层并在真空下浓缩。通过硅胶柱使用PE:EA=15:1来纯化残余物。这产生灰白色固体状标题化合物(800mg,产率:78%)。LC-MS:(ES,m/z):RT=0.569min,LCMS:m/z=170[M+1]。

[2410] 步骤7:3-(二甲基氨基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸:

[2411] 在室温下,将LiOH(236mg,9.44mmol)添加至THF(16mL)和H_2O(4mL)中的3-(二甲基氨基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯(800mg,4.72mmol)中。将所得混合物在40℃下搅拌10h。向混合物中添加稀盐酸直至PH试纸呈碱性。然后用EA(100mL)稀释并用盐水(50mL*2)洗涤,用Na_2SO_4干燥有机层并在真空下浓缩。通过硅胶柱使用DCM:MeOH=18:1来纯化残余物。这产生黄色固体状标题化合物(300mg,42.5%)。LC-MS:(ES,m/z):RT=0.767min,LCMS:m/z=156[M+1]。

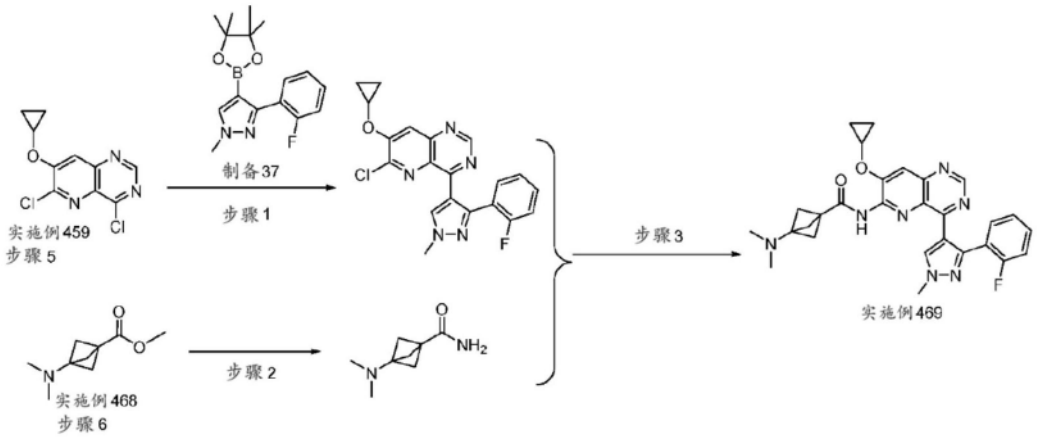
[2412] 步骤8:N-[7-(二氟甲氧基)-4-[3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基]吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]-3-(二甲基氨基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺:

[2413] 将Py(2mL)和T_3P(2mL)、(3R)-1-甲基吡咯烷-3-甲酸(81.6mg,632μmol)和7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-胺(70mg,211μmol)于THF(5mL)中的混合物在50℃下搅拌3小时。

[2414] 在真空下浓缩混合物。通过硅胶柱使用DCM:EA=18:1来纯化残余物。通过制备型HPLC按照以下条件纯化残余物:柱:XBridge制备型OBD C18柱,30*150mm,5μm;流动相A:水

(10mmol/L NH_4HCO_3+0.05% NH_3H_2O),流动相B:ACN;流量:60mL/min;梯度:于7min内;波长:220nm;这产生灰白色固体状标题化合物(9.4mg)。LC-MS:(ES,m/z):RT=0.662min,LCMS:m/z=524[M+1];^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.98(s,1H),9.36(s,1H),8.88(s,1H),8.04(s,1H),7.59-7.50(m,3H),7.25(td,J=7.5,1.2Hz,1H),7.14(ddd,J=10.5,8.3,1.2Hz,1H),4.03(s,3H),2.16(s,6H),2.09(s,6H)。

[2415] 实施例469:N-{7-环丙氧基-4-[3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基]吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基}-3-(二甲基氨基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺

[2416] 

[2417] 步骤1:6-氯-7-环丙氧基-4-(3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶

[2418] 将Pd(dppf)cl_2(35.7mg,43.8μmol)、5-溴-N-[5-(2-环丙基-2H-1,2,3,4-四唑-5-基)-4-氟-2-甲基苯基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(实施例459的步骤5的产物,200mg,438μmol)、3-(2-氟苯基)-1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(制备37,184mg,657μmol)和K_3PO_4(90.6mg,657μmol)于H_2O(4mL)和二噁烷(16mL)中的反应混合物在80℃下在N_2下搅拌2h。用DCM(100mL)稀释混合物并用水(50mL*2)洗涤,用Na_2SO_4干燥有机层并在真空下浓缩。通过硅胶柱使用DCM:MeOH=20:1来纯化残余物。这产生白色固体状标题化合物(120mg,产率:90%)。LC-MS:(ES,m/z):RT=0.898min,LCMS:m/z=396[M+1]。

[2419] 步骤2:3-(二甲基氨基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺:

[2420] 在室温下,将$NH_3.H_2O$(15mL)添加至3-(二甲基氨基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯(实施例468的步骤6,4500mg,3.8mmol)中。将所得混合物在室温下搅拌2h。在真空下浓缩混合物。这产生白色固体状标题化合物(500mg,产率:91%)。LC-MS:(ES,m/z):RT=0.736min,LCMS:m/z=155[M+1]。

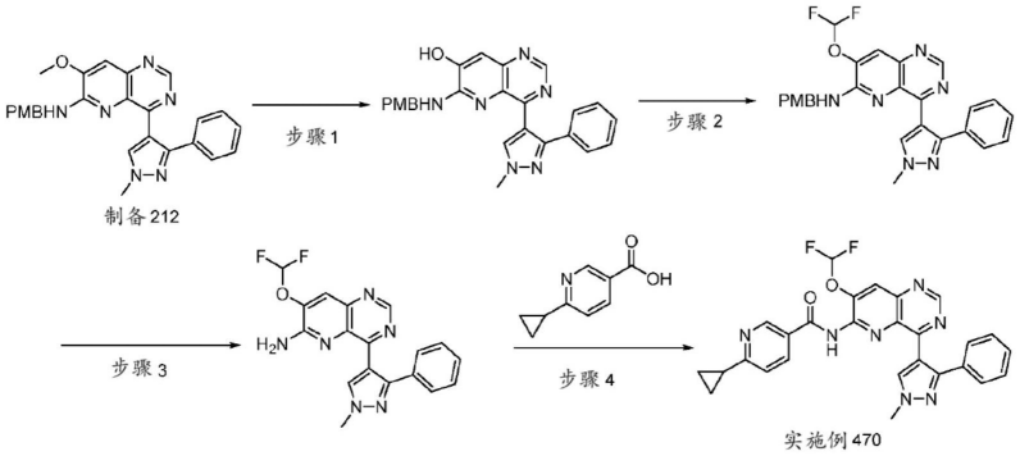
[2421] 步骤3:N-{7-环丙氧基-4-[3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基]吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基}-3-(二甲基氨基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺:

[2422] 将4-{6-氯-7-环丙氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基}-3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑(60mg,151μmol)、3-(二甲基氨基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺(46.5mg,302μmol)、XantPhos(17.4mg,30.2μmol)、$Pd_2(dba)_3$(13.8mg,15.1μmol)和K_2CO_3(302μmol,41.9mg)于二噁烷(6mL)中的混合物在100℃下在N_2下加热3h。在真空下浓缩混合物。通过制备型TLC使用DCM:MeOH=25:1来纯化残余物并且通过制备型HPLC按照以下条件进一步纯化:柱:YMC-

Actus Triart C18,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3+0.1% $NH_3.H_2O$),流动相B:ACN;流量:60mL/min;梯度:40% B至55% B于8min内,55% B;波长:254nm。这产生灰白色固体状标题化合物(9.7mg)。LC-MS:(ES,m/z):RT=1.049min,LCMS:m/z=514[M+1];^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.56(s,1H),9.39(s,1H),8.76(s,1H),7.91(s,1H),7.52(td,J=7.5,1.9Hz,1H),7.48-7.38(m,1H),7.25(td,J=7.5,1.2Hz,1H),7.20-7.10(m,1H),4.28(dt,J=6.0,3.0Hz,1H),4.01(s,3H),2.16(s,6H),2.08(s,6H),0.95(t,J=5.6Hz,4H)。

[2423] 实施例470:6-{[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基}-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-醇

[2424]



[2425] 步骤1:6-{[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基}-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-醇:

[2426] 在室温下,将L-Selectride(678mg,2.64mmol)添加至THF(20mL)中的7-甲氧基-N-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-胺(制备212,800mg,1.76mmol)中。将所得混合物在80℃下搅拌2h。在真空下浓缩混合物。通过硅胶柱使用DCM:EA=25:1来纯化残余物。这产生白色固体状标题化合物(550mg,产率:67%)。LC-MS:(ES,m/z):RT=0.997min,LCMS:m/z=439[M+1]。

[2427] 步骤2:7-(二氟甲氧基)-N-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-胺:

[2428] 在室温下,将2-氯-2,2-二氟乙酸钠(362mg,2.38mmol)添加至6-{[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基}-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-醇(700mg,1.59mmol)和K_2CO_3(328mg,2.38mmol)于DMF(20mL)和H_2O(5mL)中的混合物中。将所得混合物在80℃下在N_2下搅拌3h。用EA(50mL)稀释混合物并用盐水(30mL*2)洗涤,用Na_2SO_4干燥有机层并在真空下浓缩。通过硅胶柱使用DCM:MeOH=18:1来纯化残余物。这产生白色固体状标题化合物(300mg,产率:60%)。LC-MS:(ES,m/z):RT=1.120min,LCMS:m/z=489[M+1]。

[2429] 步骤3:7-(二氟甲氧基)-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-胺:

[2430] 将7-(二氟甲氧基)-N-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-胺(300mg,614μmol)于TFA(15mL)中的反应混合物在60℃下搅拌3h。在真空下浓缩混合物。用DCM(100mL)稀释混合物并用碳酸氢钠水溶液(50mL*2)洗涤,用Na_2SO_4干燥有机层并在真空下浓缩。通过硅胶柱使用DCM:MeOH=18:1来纯化残余物。这产生

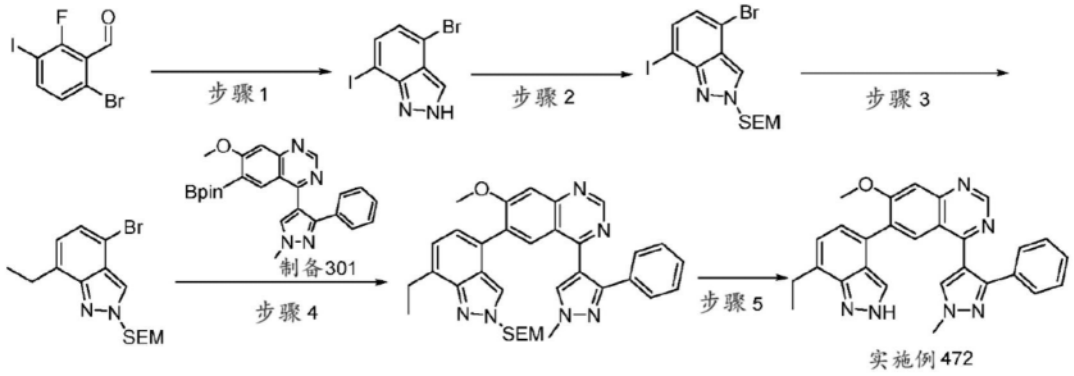
白色固体状标题化合物(200mg,50%)。LC-MS:(ES,m/z):RT=0.903min,LCMS:m/z=369[M+1]。

[2431] 步骤4:6-环丙基-N-[7-(二氟甲氧基)-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]吡啶-3-甲酰胺:

[2432] 在冰浴上经1h,将2,4,6-三氯苯甲酰氯(58mg,151μmol)添加至THF(10mL)中的TEA(46.5mg,405μmol)和6-环丙基吡啶-3-甲酸(44.0mg,270μmol)中。然后在室温下,将7-(二氟甲氧基)-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-胺(50mg,135μmol)添加至混合物中。将所得混合物在80℃下搅拌4h。用EA(60mL)稀释混合物并用盐水(30mL*2)洗涤,用Na_2SO_4干燥有机层并在真空下浓缩。通过硅胶柱使用PE:EA=15:1来纯化残余物。通过制备型HPLC按照以下条件纯化残余物:柱:XBridge Shield RP18 OBD柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流量:60mL/min;梯度:35%B至60% B于8min内;波长:220/254nm;这产生灰白色固体状标题化合物(9.7mg)。LC-MS:(ES,m/z):RT=0.826min,LCMS:m/z=514[M+1];^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.08(s,1H),9.01(s,3H),8.21(dd,J=8.2,2.3Hz,1H),8.12(s,1H),7.58(s,4H),7.55-7.46(m,3H),7.34-7.28(m,3H),3.99(s,3H),2.24(ddd,J=12.6,8.1,5.1Hz,1H),1.05(dtd,J=10.1,8.2,5.3Hz,4H)。

[2433] 实施例471-有意省略

[2434] 实施例472:6-(7-乙基-2H-吲唑-4-基)-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉

[2435] 

[2436] 步骤1:4-溴-7-碘-2H-吲唑:

[2437] 在室温下,将$N_2H_4.H_2O$(2.54g,21.2mmol)添加至DMSO(16mL)中的6-溴-2-氟-3-碘苯甲醛(1g,3.04mmol)中。将所得混合物在120℃下搅拌2h。用EA(100mL)稀释混合物并用盐水(50mL*2)洗涤,用Na_2SO_4干燥有机层并在真空下浓缩。通过硅胶柱使用PE:EA=15:1来纯化残余物。这产生灰白色固体状标题化合物(850mg,83%)。LC-MS:(ES,m/z):RT=1.121min,LCMS:m/z=323[M+1]。

[2438] 步骤2:4-溴-7-碘-2-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-2H-吲唑:

[2439] 在0℃下,将NaH(148mg,3.70mmol)添加至DMF(10mL)中的4-溴-7-碘-2H-吲唑(600mg,1.85mmol)中。将所得混合物在0℃下搅拌0.5h。然后在0℃下,将SEM-Cl(462mg,2.77mmol)添加至混合物中。将所得混合物在室温下搅拌2h。用DCM(100mL)和水(50mL*2)稀释混合物,用Na_2SO_4干燥有机层并在真空下浓缩。通过硅胶柱使用DCM:EA=25:1来纯化残余物。这产生白色固体状标题化合物(300mg,产率:49%)。LC-MS:(ES,m/z):RT=0.988min,LCMS:m/z=453[M+1];

[2440] 步骤3:4-溴-7-乙基-2-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-2H-吲唑:

[2441] 将4-溴-7-碘-2-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-2H-吲唑(300mg,661μmol)、Et_2ZN(206mg,661μmol)和Pd(dppf)cl_2(53.9mg,66.1μmol)于甲苯(10mL)中的反应混合物在60℃下在N_2下搅拌3h。用EA(100mL)稀释混合物并用盐水(50mL*2)洗涤,用Na_2SO_4干燥有机层并在真空下浓缩。通过硅胶柱使用DCM:EA=15:1来纯化残余物。这产生浅黄色固体状标题化合物(200mg,产率:53%)。LC-MS:(ES,m/z):RT=0.795min,LCMS:m/z=355[M+1]。

[2442] 步骤4:6-(7-乙基-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-4-基)-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉:

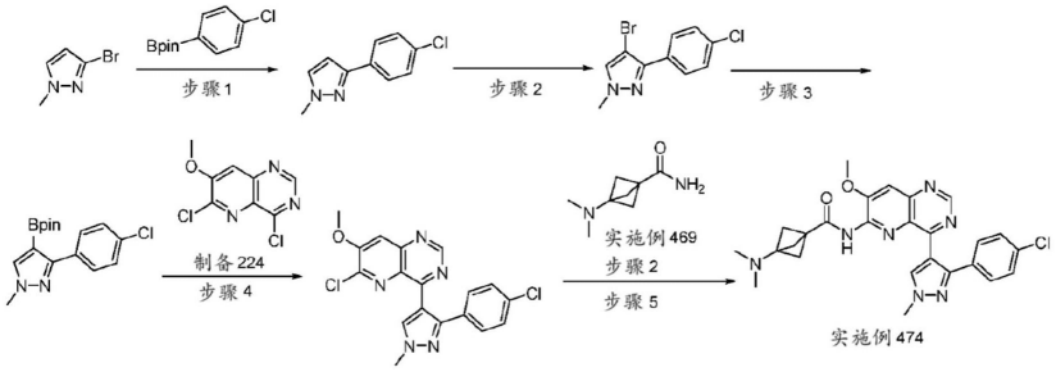
[2443] 将4-溴-7-乙基-2-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-2H-吲唑(200mg,562μmol)、7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)喹唑啉(制备301,248mg,562μmol)、Pd(dppf)Cl_2(41.1mg,56.2μmol)和K_2CO_3(116mg,843μmol)于二噁烷/H_2O(8mL/2mL)中的反应混合物在80℃下在N_2下搅拌2h。用EA(50mL)稀释混合物并用盐水(30mL*2)洗涤,用Na_2SO_4干燥有机层并在真空下浓缩。通过硅胶柱使用DCM:MeOH=20:1来纯化残余物。这产生黄色固体状标题化合物(100mg,产率:83%)。LC-MS:(ES,m/z):RT=1.132min,LCMS:m/z=591[M+1]。

[2444] 步骤5:6-(7-乙基-2H-吲唑-4-基)-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉:

[2445] 在室温下,将TFA(2mL)添加至DCM(6mL)中的6-(7-乙基-2-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-2H-吲唑-4-基)-7-甲氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉(100mg,169μmol)中。将所得混合物在室温下搅拌2h。在真空下浓缩混合物并用DCM(100mL)稀释并且用碳酸氢钠水溶液(50mL*2)洗涤,用Na_2SO_4干燥有机层并在真空下浓缩。通过硅胶柱使用DCM:EA=25:1来纯化残余物。通过制备型HPLC按照以下条件纯化残余物:柱:XBridge Shield RP18 OBD柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3+0.1% $NH_3.H_2O$),流动相B:ACN;流量:60mL/min;梯度:28% B至61% B于7min内;波长:254/220nm;这产生白色固体状标题化合物(26.3mg)。LC-MS:(ES,m/z):RT=0.840min,LCMS:m/z=461[M+1];^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.17(s,1H),9.18(s,1H),8.25(s,1H),7.68(s,1H),7.61-7.51(m,2H),7.34-7.24(m,5H),7.10(d,J=7.2Hz,1H),6.47(d,J=7.1Hz,1H),3.94(d,J=10.1Hz,6H),2.92(q,J=7.5Hz,2H),1.30(t,J=7.5Hz,3H)。

[2446] 实施例473-有意省略

[2447] 实施例474:N-{4-[3-(4-氯苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基]-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基}-3-(二甲基氨基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺

[2448] 

[2449] 步骤1:3-(4-氯苯基)-1-甲基-1H-吡唑:

[2450] 将Pd(pddf)Cl_2(1.01g,1.24mmol)、K_2CO_3(2.56g,18.6mmol)、3-溴-1-甲基-1H-吡唑(2g,12.4mmol)和2-(4-氯苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(3.53g,14.8mmol)于二噁烷/H_2O(40mL/10mL)中的反应混合物在80℃下在N_2下加热16h。用EtOAc(120mL)稀释反应混合物,并且依序用水(60mL)洗涤。经Na_2SO_4干燥有机层,过滤并在真空下浓缩。通过制备型TLC使用PE:EA=3:1来纯化粗产物。收集白色固体状标题化合物(1.74g)。LC-MS:(ES,m/z):RT=0.670min,LCMS:m/z=193[M+1]。

[2451] 步骤2:4-溴-3-(4-氯苯基)-1-甲基-1H-吡唑:

[2452] 在室温下,将NBS(1.86g,10.5mmol)添加至DMF(10mL)中的3-(4-氯苯基)-1-甲基-1H-吡唑(1.573g,8.14mmol)中。将所得混合物在室温下搅拌3h。用EtOAc(120mL)稀释反应混合物,并且依序用水(60mL)洗涤。经Na_2SO_4干燥有机层,过滤并在真空下浓缩。通过制备型TLC使用PE:EA=5:1来纯化粗产物。收集白色固体状标题化合物(2.10g)。LC-MS:(ES,m/z):RT=0.918min,LCMS:m/z=273[M+1]。

[2453] 步骤3:3-(4-氯苯基)-1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑:

[2454] 将Pd(pddf)Cl_2(600mg,736μmol)、AcOK(1.08g,11.0mmol)、4-溴-3-(4-氯苯基)-1-甲基-1H-吡唑(2g,7.36mmol)和4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(3.73g,14.7mmol)于DMSO(10mL)中的反应混合物在80℃下在N_2下加热3h。用EtOAc(120mL)稀释反应混合物,并且依序用水(60mL)洗涤。经Na_2SO_4干燥有机层,过滤并在真空下浓缩。通过制备型TLC使用DCM:MeOH=30:1来纯化粗产物。收集白色固体状标题化合物(943mg)。LC-MS:(ES,m/z):RT=0.800min,LCMS:m/z=319[M+1]。

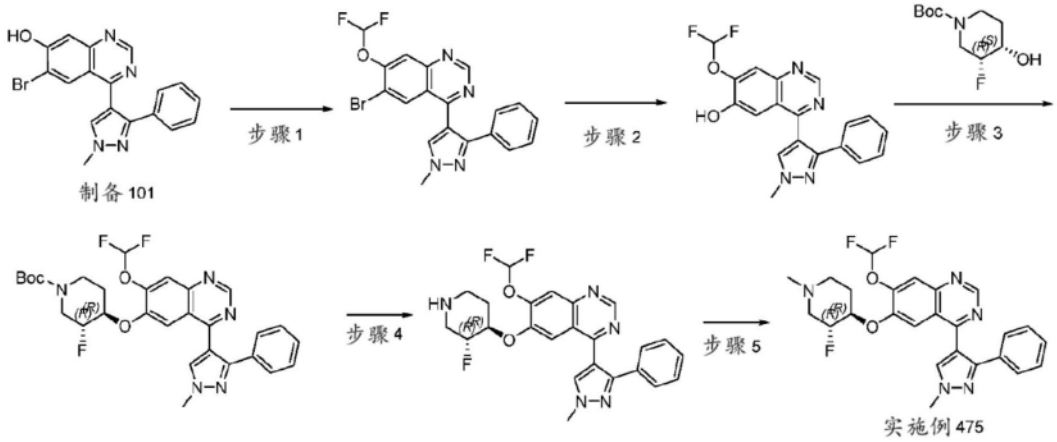
[2455] 步骤4:4-{6-氯-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基}-3-(4-氯苯基)-1-甲基-1H-吡唑:

[2456] 将Pd(pddf)Cl_2(264mg,324μmol)、K_3PO_4(724mg,3.40mmol)、4,6-二氯-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶(制备224,746mg,3.24mmol)和3-(4-氯苯基)-1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(927mg,2.91mmol)于二噁烷/H_2O(9mL/3mL)中的反应混合物在60℃下在N_2下加热16h。用EtOAc(120mL)稀释反应混合物,并依序用水(60mL)洗涤。经Na_2SO_4干燥有机层,过滤并在真空下浓缩。通过制备型TLC使用DCM:EA=1:1来纯化粗产物。收集白色固体状标题化合物(432mg)。LC-MS:(ES,m/z):RT=0.692min,LCMS:m/z=386[M+1]。

[2457] 步骤5:N-{4-[3-(4-氯苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基]-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基}-3-(二甲基氨基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺:

[2458] 将4-{6-氯-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基}-3-(4-氯苯基)-1-甲基-1H-吡唑(200mg,517μmol)、3-(二甲基氨基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺(实施例469的步骤2的产物,158mg,1.03mmol)、XantPhos(59.3mg,103μmol)、$Pd_2(dba)_3$(53.5mg,51.7μmol)和Cs_2CO_3(252mg,775μmol)于二噁烷(10mL)中的反应混合物在100℃下在N_2下加热3h。用EtOAc(120mL)稀释反应混合物,并且依序用水(60mL)洗涤。经Na_2SO_4干燥有机层,过滤并在真空下浓缩。通过制备型TLC使用DCM:MeOH=20:1来纯化粗产物,过滤并蒸发,得到粗产物。收集灰白色固体状标题化合物(32.1mg)。LC-MS:(ES,m/z):RT=0.640min,LCMS:m/z=504[M+1];1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ9.55(s,1H),9.47(s,1H),8.85(s,1H),7.72(s,1H),7.60-7.52(m,2H),7.43-7.37(m,2H),4.09(s,3H),3.99(s,3H),2.15(s,6H),2.09(s,6H)。

[2459] 实施例475:7-(二氟甲氧基)-6-{[(3R,4R)-3-氟-1-甲基哌啶-4-基]氧基}-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉

[2460] 

[2461] 步骤1:6-溴-7-(二氟甲氧基)-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉

[2462] 在室温下,KF(121mg,2.09mmol)、KI(260mg,1.57mmol)、6-溴-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-7-醇(制备101,200mg,524μmol)和(溴二氟甲基)膦酸二乙酯(419mg,1.57mmol)于MeCN(15mL)中的反应混合物。将所得混合物在室温下搅拌16h。用EA(50mL)稀释反应混合物,并用水(30mL*3)和饱和盐水(100mL*1)洗涤。经Na_2SO_4干燥有机层,过滤并蒸发,得到粗产物。通过制备型TLC使用DCM:MeOH=10:1来纯化粗产物,得到黄色固体状标题化合物(40mg,产率:50%)。LC-MS:(ES,m/z):RT=1.229min,LCMS:m/z=431[M+1]。

[2463] 步骤2:7-(二氟甲氧基)-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-醇:

[2464] 将BrettPhos Pd G3(33.5mg,37.0μmol)、6-溴-7-(二氟甲氧基)-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉(80mg,185μmol)和Cs_2CO_3(241mg,740μmol)于二噁烷/H_2O(4mL/1mL)中的反应混合物在100℃下在N_2下加热4h。用EA(50mL)稀释反应混合物并用水(20mL*3)和饱和盐水(20mL*1)洗涤。经Na_2SO_4干燥有机层,过滤并蒸发,得到粗产物。通过制备型TLC使用DCM:MeOH=20:1来纯化粗产物,得到棕色固体状标题化合物(40mg,产率:58.7%)。LC-MS:(ES,m/z):RT=0.524min,LCMS:m/z=369[M+1]。

[2465] 步骤3:(3R,4R)-4-{[7-(二氟甲氧基)-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑

啉-6-基]氧基}-3-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯:

[2466] 在0℃下,将DIAD(43.6mg,216μmol)添加至THF(5mL)中的PPh_3(84.8mg,324μmol)、7-(二氟甲氧基)-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-醇(40mg,108μmol)和(3R,4S)-3-氟-4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(71.0mg,324μmol)中。将所得混合物在室温下搅拌16h。用EA(50mL)稀释反应混合物,并且用水(50mL*3)和饱和盐水(50mL*1)洗涤。经Na_2SO_4干燥有机层,过滤并蒸发,得到粗产物。通过制备型TLC使用DCM:MeOH=10:1来纯化粗产物,得到棕色固体状标题化合物(30mg,产率:48.7%)。LC-MS:(ES,m/z):RT=1.392min,LCMS:m/z=570[M+1]。

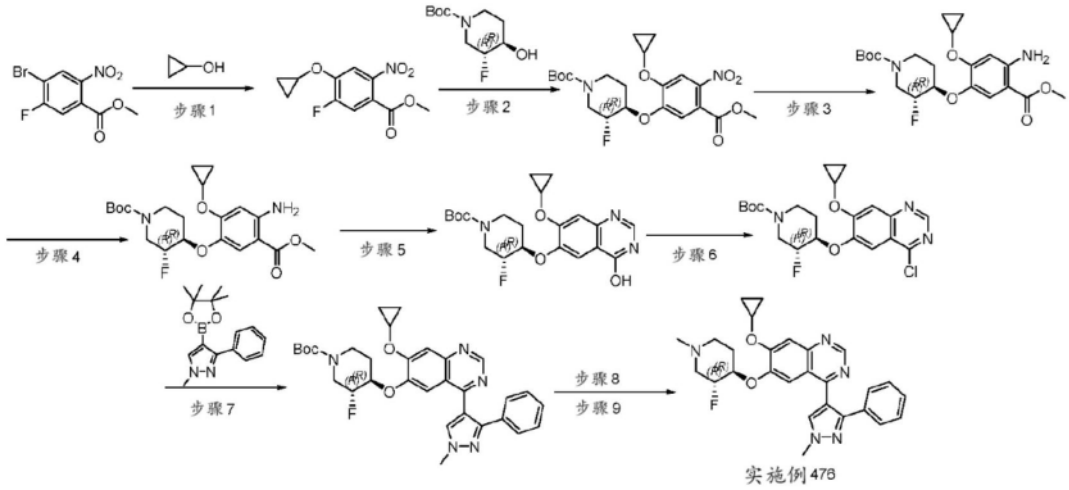
[2467] 步骤4:7-(二氟甲氧基)-6-{[(3R,4R)-3-氟哌啶-4-基]氧基}-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉:

[2468] 在室温下,将TFA(0.1mL)添加至DCM(0.4mL)中的(3R,4R)-4-{[7-(二氟甲氧基)-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基]氧基}-3-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯(30mg,52.6μmol)中。将所得混合物在室温下保持2h。用EA(50mL)稀释反应混合物,并且用饱和$NaHCO_3$水溶液(50mL*3)和饱和盐水(50mL*1)洗涤。经Na_2SO_4干燥有机层,过滤并蒸发,得到20mg粗产物。此粗产物未经纯化即用于下一步骤。LC-MS:(ES,m/z):RT=0.805min,LCMS:m/z=470[M+1]。

[2469] 步骤5:7-(二氟甲氧基)-6-{[(3R,4R)-3-氟-1-甲基哌啶-4-基]氧基}-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉:

[2470] 在0℃下,将$NaCNBH_3$(5.35mg,85.2μmol)添加至MeOH/CH_3COOH(1mL/0.1mL)中的7-(二氟甲氧基)-6-{[(3R,4R)-3-氟哌啶-4-基]氧基}-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉(20mg,42.6μmol)和HCHO(12.7mg,213μmol)中。将所得混合物在室温下搅拌1h。用EA(50mL)稀释反应混合物,并且用水(50mL*3)和饱和盐水(30mL*1)洗涤。经Na_2SO_4干燥有机层,过滤并蒸发,得到粗产物。通过制备型TLC使用DCM:MeOH=20:1来纯化粗产物。通过制备型HPLC按照以下条件纯化残余物:柱:XBridge Shield RP18 OBD柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3+0.1% $NH_3.H_2O$),流动相B:ACN;流量:60mL/min;梯度:24% B至57% B于7min内,57% B;波长:254/220nm,得到白色固体状标题化合物(2.2mg,产率:10.7%)。LC-MS:(ES,m/z):RT=1.175min,LCMS:m/z=484[M+1];^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ9.21(s,1H),8.32(s,1H),7.73(d,J=10.6Hz,1H),7.70-7.50(m,1H),7.38-7.30(m,2H),7.29-7.24(m,4H),4.70-4.66(m,1H),4.07(s,3H),3.95(s,1H),3.01(s,1H),2.60(s,1H),2.31-2.08(m,5H),1.62(s,1H),1.41(d,J=11.1Hz,1H)。

[2471] 实施例476:7-环丙氧基-6-(((3R,4R)-3-氟-1-甲基哌啶-4-基)氧基)-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉

[2472] 

实施例478

[2473] 步骤1:4-环丙氧基-5-氟-2-硝基苯甲酸甲酯:

[2474] 在室温下,4-溴-5-氟-2-硝基苯甲酸甲酯(4g,14.3mmol)、环丙醇(4.15g,71.5mmol)、RockPhos Pd G_3(1.19g,1.43mmol)和Cs_2CO_3(9.32g,28.6mmol)于甲苯(40mL)中的反应混合物。将所得混合物在100℃下加热16h。用EA(100mL)稀释反应混合物,并且用水(100mL*3)和饱和盐水(100mL*1)洗涤。经Na_2SO_4干燥有机层,过滤并蒸发,得到粗产物。通过制备型TLC使用PE:EA=4:1来纯化粗产物,得到棕色固体状标题化合物(600mg,产率:16.4%)。LC-MS:(ES,m/z):RT=1.139min,LCMS:m/z=256[M+1]。

[2475] 步骤2:(3R,4R)-4-[2-环丙氧基-5-(甲氧基羰基)-4-硝基苯氧基]-3-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯:

[2476] 在0℃下,将NaH(94.0mg,2.35mmol)添加至DMF(20mL)中的4-环丙氧基-5-氟-2-硝基苯甲酸甲酯(600mg,2.35mmol)和(3R,4R)-3-氟-4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(618mg,2.82mmol)中。将所得混合物加热至50℃并保持2h。用EA(150mL)稀释反应混合物,并且用水(150mL*3)和饱和盐水(150mL*1)洗涤。经Na_2SO_4干燥有机层,过滤并蒸发,得到300mg棕色固体状粗产物。此粗产物未经纯化即用于下一步骤。LC-MS:(ES,m/z):RT=1.271min,LCMS:m/z=399.2[M-56]。

[2477] 步骤3:(3R,4R)-4-[4-氨基-2-环丙氧基-5-(甲氧基羰基)苯氧基]-3-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯:

[2478] 在室温下,Fe(324mg,5.80mmol)、NH_4Cl(313mg,5.80mmol)和(3R,4R)-4-[2-环丙氧基-5-(甲氧基羰基)-4-硝基苯氧基]-3-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯(330mg,726μmol)于EtOH/H_2O(8mL/2mL)中的反应混合物。将所得混合物加热至80℃并保持2h。经由Celite垫过滤混合物并且在真空下浓缩滤液。通过制备型TLC使用DCM:MeOH=20:1来纯化粗产物,得到黄色固体状标题化合物(260mg,产率:84.4%)。LC-MS:(ES,m/z):RT=1.243min,LCMS:m/z=369.2[M-58]。

[2479] 步骤4:2-氨基-5-{[(3R,4R)-1-[(叔丁氧基)羰基]-3-氟哌啶-4-基]氧基}-4-环丙氧基苯甲酸:

[2480] 在室温下,将LiOH(88.0mg,3.67mmol)添加至MeOH/H_2O(8mL/2mL)中的(3R,4R)-4-[4-氨基-2-环丙氧基-5-(甲氧基羰基)苯氧基]-3-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯(260mg,612μmol)中。将所得混合物在室温下搅拌4h。在真空下浓缩混合物。通过制备型TLC使用PE:EA=4:1

来纯化粗产物,得到黄色固体状标题化合物(210mg,产率:83.6%)。LC-MS:(ES,m/z):RT=1.104min,LCMS:m/z=355[M-58]。

[2481] 步骤5:(3R,4R)-4-[(7-环丙氧基-4-羟基喹唑啉-6-基)氧基]-3-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯:

[2482] 在室温下,2-氨基-5-{[(3R,4R)-1-[(叔丁氧基)羰基]-3-氟哌啶-4-基]氧基}-4-环丙氧基苯甲酸(210mg,511μmol)和甲脒乙酸盐(20.1mg,194μmol)于EtOH(10mL)中的反应混合物。将所得混合物加热至80℃并保持16h。用水(200mL*2)稀释所得溶液,通过过滤收集固体,并且收集白色固体状标题化合物(200mg,产率:93.4%)。LC-MS:(ES,m/z):RT=1.055min,LCMS:m/z=420[M+1]。

[2483] 步骤6:(3R,4R)-4-[(4-氯-7-环丙氧基喹唑啉-6-基)氧基]-3-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯:

[2484] 在室温下,将$POCl_3$(383mg,2.50mmol)添加至MeCN(10mL)中的(3R,4R)-4-[(7-环丙氧基-4-羟基喹唑啉-6-基)氧基]-3-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯(210mg,500μmol)和N,N-二乙基苯胺(525mg,3.50mmol)中。将所得混合物加热至80℃并保持2h。将所得溶液添加至冰水中,然后添加$NaHCO_3$(1.00M)直至pH=8。用EA萃取溶液并在真空下浓缩。通过硅胶柱使用DCM:EA=3:1来纯化残余物,得到黄色固体状标题化合物(200mg,产率:91.7%)。LC-MS:(ES,m/z):RT=1.094min,LCMS:m/z=438.2[M+1]。

[2485] 步骤7:(3R,4R)-4-{[7-环丙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基]氧基}-3-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯:

[2486] 在N_2下,将Pd(dppf)Cl_2(33.3mg,45.6μmol)、K_2CO_3(94.3mg,684μmol)、(3R,4R)-4-[(4-氯-7-环丙氧基喹唑啉-6-基)氧基]-3-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯(200mg,456μmol)和1-甲基-3-苯基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(155mg,547μmol)于二噁烷/H_2O(8mL/2mL)中的反应混合物加热至80℃并保持2h。用EA(100mL)稀释反应混合物,并且用水(100mL*3)和饱和盐水(100mL*1)洗涤。经Na_2SO_4干燥有机层,过滤并蒸发,得到粗产物。通过制备型TLC使用DCM:MeOH=20:1来纯化粗产物,得到棕色固体状标题化合物(40mg,产率:50%)。LC-MS:(ES,m/z):RT=1.171min,LCMS:m/z=560.2[M+1]。

[2487] 步骤8:7-环丙氧基-6-{[(3R,4R)-3-氟哌啶-4-基]氧基}-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉:

[2488] 在室温下,将TFA(1mL)添加至DCM(4mL)中的(3R,4R)-4-{[7-环丙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基]氧基}-3-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯(150mg,268μmol)中。将所得混合物在室温下搅拌2h。蒸发反应混合物并且然后用EA(50mL)稀释,并且用饱和$NaHCO_3$水溶液(50mL*3)和饱和盐水(50mL*1)洗涤。经Na_2SO_4干燥有机层,过滤并蒸发,得到110mg粗产物。此粗产物未经纯化即用于下一步骤。LC-MS:(ES,m/z):RT=0.797min,LCMS:m/z=460.2[M+1]。

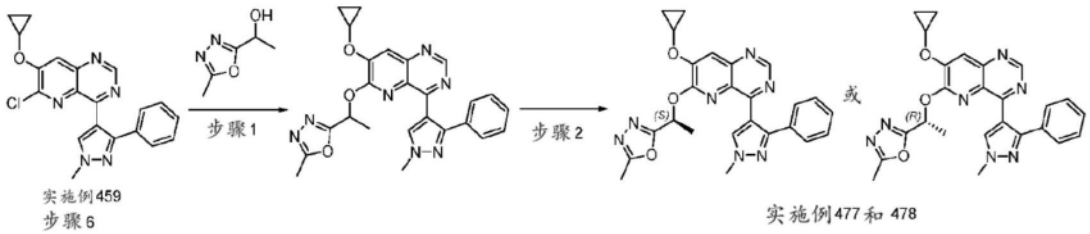
[2489] 步骤9:7-环丙氧基-6-(((3R,4R)-3-氟-1-甲基哌啶-4-基)氧基)-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉:

[2490] 在0℃下,将$NaCNBH_3$(27.3mg,434μmol)添加至MeOH(5mL)中的HCHO(32.4mg,1.08mmol)和7-环丙氧基-6-{[(3R,4R)-3-氟哌啶-4-基]氧基}-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉(100mg,217μmol)中。将所得混合物在室温下搅拌2h。用EA(50mL)稀释反应

混合物,并且用水(20mL*3)和饱和盐水(100mL*1)洗涤。经Na_2SO_4干燥有机层,过滤并蒸发,得到粗产物。通过制备型TLC使用DCM:MeOH=20:1来纯化粗产物。通过制备型HPLC按照以下条件纯化残余物:(柱:柱:XBridge Shield RP18 OBD柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3+0.1% $NH_3.H_2O$),流动相B:ACN;流量:60mL/min;梯度:21% B至46% B于8min内;波长:220/254nm),得到白色固体状标题化合物(6.8mg,产率:12.8%)。LC-MS:(ES,m/z):RT=0.980min,LCMS:m/z=474.2[M+1];^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ9.08(s,1H),8.22(s,1H),7.66(s,1H),7.32 -7.23(m,5H),7.04(s,1H),4.60-4.45(m,1H),4.08-3.91(m,4H),3.80-3.72(m,1H),3.31(m,1H),2.95-2.87(m,1H),2.22(s,3H),2.17-2.06(m,1H),1.98-1.92(m,1H),1.49(s,1H),1.35-1.21(m,1H),0.92(q,J=6.6,6.1Hz,2H),0.76(s,2H)。

[2491] 实施例477:2-[(1R)-1-{[7-环丙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]氧基}乙基]-5-甲基-1,3,4-噁二唑或2-[(1S)-1-{[7-环丙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]氧基}乙基]-5-甲基-1,3,4-噁二唑

[2492] 实施例478:2-[(1S)-1-{[7-环丙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]氧基}乙基]-5-甲基-1,3,4-噁二唑或2-[(1R)-1-{[7-环丙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]氧基}乙基]-5-甲基-1,3,4-噁二唑

[2493] 

[2494] 步骤1:2-(1-{[7-环丙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]氧基}乙基)-5-甲基-1,3,4-噁二唑:

[2495] 在室温下,将t-BuOK(29.5mg,264μmol)添加至THF(5mL)中的4-{6-氯-7-环丙氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基}-1-甲基-3-苯基-1H-吡唑(实施例459的步骤6的产物,50.0mg,132μmol)和1-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)乙-1-醇(33.8mg,264μmol)中。将所得混合物在80℃下加热3h。用EtOAc(30mL)稀释反应混合物,并且依序用水(20mL)洗涤。经Na_2SO_4干燥有机层,过滤并在真空下浓缩。通过制备型TLC使用DCM:MeOH=25:1来纯化粗产物。通过制备型HPLC按照以下条件纯化残余物:柱:XBridge制备型OBD C18柱,30*150mm,5μm;流量:60mL/min;梯度:35% B至45% B于8min内;波长:254/220nm;收集白色固体状标题化合物(56mg)。LC-MS:(ES,m/z):RT=1.004min,LCMS:m/z=470[M+1]。

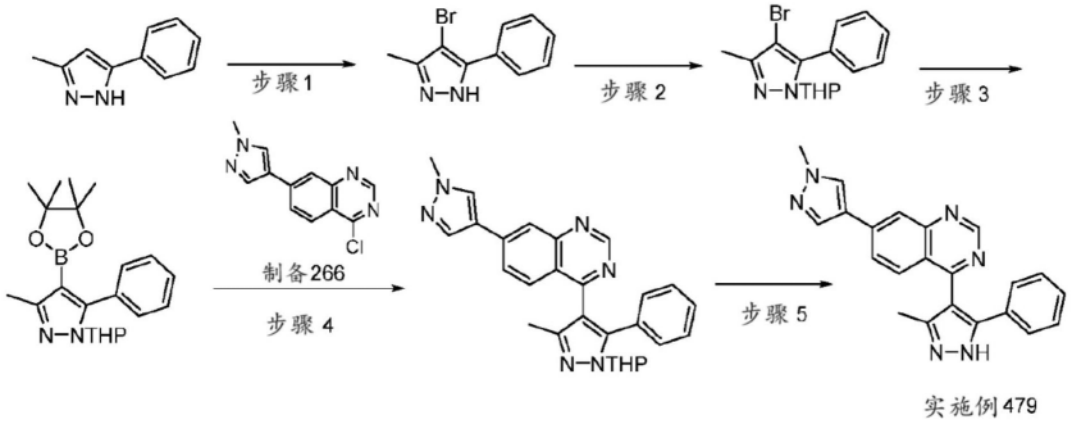
[2496] 步骤2:手性分离:

[2497] 通过制备型手性HPLC使用以下条件纯化MeOH中的2-(1-{[7-环丙氧基-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]氧基}乙基)-5-甲基-1,3,4-噁二唑(56mg,119μmol):柱:Lux 5um Cellulose-4,2.12*25cm,5μm;流动相A:己烷(0.5%2M NH_3-MeOH)--HPLC,流动相B:EtOH--HPLC;流量:20mL/min;梯度:50% B至50% B于23min内;波长:220/254nm,提供:

[2498] 实施例477:(第一洗脱化合物,RT1(min):15.46,3mg)LC-MS:(ES,m/z):RT=1.133min,LCMS:m/z=512[M+1];手性HPLC(ES):RT=2.46min,1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ 8.94(s,1H),8.54(s,1H),7.90(s,1H),7.44-7.37(m,2H),7.27(q,J=2.9Hz,3H),6.13(q,J=6.6Hz,1H),4.24(s,1H),4.04(s,3H),2.41(s,3H),1.66(d,J=6.7Hz,3H),1.23(s,1H),0.95(d,J=6.1Hz,2H),0.87-0.82(m,2H)。

[2499] 实施例478:(第二洗脱化合物,RT2(min):19.486,5.1mg)LC-MS:(ES,m/z):RT=1.133min,LCMS:m/z=512[M+1];手性HPLC(ES):RT=3.21min,1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ 8.94(s,1H),8.54(s,1H),7.90(s,1H),7.40(dt,J=6.3,3.7Hz,2H),7.27(p,J=3.9,3.4Hz,3H),6.13(q,J=6.7Hz,1H),4.18(dt,J=6.1,3.1Hz,1H),4.04(s,3H),2.41(s,3H),1.66(d,J=6.7Hz,3H),1.23(s,1H),0.95(d,J=5.9Hz,2H),0.85(s,2H)。

[2500] 实施例479:7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(3-甲基-5-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉

[2501] 

实施例479

[2502] 步骤1:4-溴-3-甲基-5-苯基-1H-吡唑:

[2503] 向3-甲基-5-苯基-1H-吡唑(3g,18.9mmol)于DMF(30mL)中的混合物中添加N-溴琥珀酰亚胺(4.02g,22.6mmol),将反应混合物在室温下搅拌3h。LCMS是良好的。将反应混合物添加至冰水中并用EA(50mL*3)萃取。在真空下浓缩有机相。通过快速色谱法(DCM中的20% MeOH)纯化残余物,得到黄色油状标题化合物(4g,产率:88.8%)。LC-MS:(ES,m/z):RT=1.075min,LCMS:m/z=237[M+1];

[2504] 步骤2:4-溴-3-甲基-5-苯基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑:

[2505] 向4-溴-3-甲基-5-苯基-1H-吡唑(4g,16.8mmol)于DCM(50mL)中的混合物中添加二氢吡喃(7.06g,84.0mmol)和对甲苯磺酸酯(2.89g,16.8mmol),将反应混合物在60℃下搅拌4h。LCMS是良好的。将反应混合物添加至冰水中并用EA(50mL*3)萃取。在真空下浓缩有机相。通过快速色谱法(DCM中的10% MeOH)纯化残余物,得到黄色固体状标题化合物(2.3g,产率:42.6%)。LC-MS:(ES,m/z):RT=2.761min,LCMS:m/z=278[M+1];

[2506] 步骤3:3-甲基-5-苯基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑:

[2507] 在氮气下,向4-溴-3-甲基-1-(噁烷-2-基)-5-苯基-1H-吡唑(1.7g,5.29mmol)于无水DMSO(20mL)中的溶液中添加4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(2.66g,10.5mmol)、四(三苯基膦)钯(611mg,529μmol)和乙酸钾(1.03g,10.5mmol)。将混合物在120℃下搅拌6hr。LCMS显示反应完成。将反应

混合物冷却至室温。用25mL水稀释所得溶液。用2x40 mL的乙酸乙酯萃取所得溶液并且合并有机层。用20mL盐水洗涤所得混合物。经无水硫酸钠干燥混合物并在真空下浓缩。通过用DCM:MeOH(20:1)色谱法来纯化产物。这产生浅黄色固体状标题化合物(800mg,产率:41.2%)。LC-MS:(ES,m/z):RT=1.958min,LCMS:m/z=369[M+1];

[2508] 步骤4:7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(3-甲基-5-苯基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)喹唑啉:

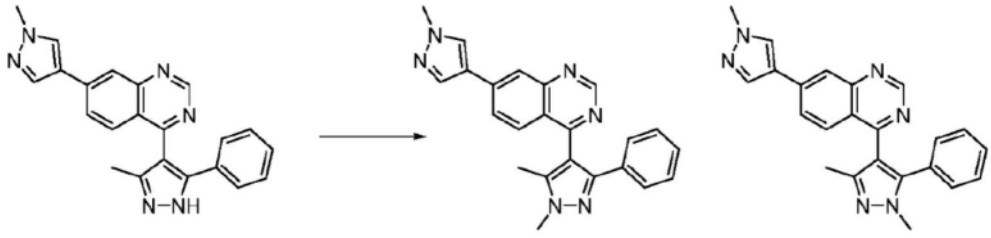
[2509] 将3-甲基-5-苯基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(394mg,1.07mmol)、4-氯-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉(制备266,400mg,1.63mmol)、K_3PO_4(227mg,1.63mmol)和四(三苯基膦)钯(62.2mg,53.9μmol)于二噁烷/H_2O(20mL/5mL)中的反应混合物在80℃下搅拌2H。LCMS显示反应完成。将反应混合物冷却至室温。用25mL水稀释所得溶液。用2x40 mL的EA萃取所得溶液并且合并有机层。用20mL盐水洗涤所得混合物。经无水硫酸钠干燥混合物并在真空下浓缩。通过用DCM:MeOH(50:1)色谱法来纯化产物。这产生4-[3-甲基-1-(噁烷-2-基)-5-苯基-1H-吡唑-4-基]-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉(200mg,产率:82.6%)。LC-MS:(ES,m/z):RT=1.695min,LCMS:m/z=451[M+1];

[2510] 步骤5:7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(3-甲基-5-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉:

[2511] 在室温下,将TFA(0.5mL)滴加至CH_2Cl_2(2mL)中的7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(3-甲基-5-苯基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)喹唑啉(20mg,44.3μmol)中。将所得溶液在室温下搅拌2h。在真空下浓缩所得溶液。通过制备型TLC用DCM/MeOH(20:1)纯化残余物。通过制备型快速HPLC使用以下条件(柱:YMC-Actus Triart C18,30*250,5um;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3+0.1% $NH_3.H_2O$),流动相B:ACN;流量:60mL/min;梯度:20% B至50% B于7min内;254nm、220nm)来纯化粗产物。这产生白色固体状标题化合物(5mg,产率:30.7%)。LC-MS:(ES,m/z):RT=1.072min,LCMS:m/z=367[M+1];^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ9.26(s,1H),8.42(s,1H),8.19-8.10(m,2H),7.72(dd,J=8.8,1.8Hz,1H),7.59(d,J=8.7Hz,1H),7.23(d,J=4.8Hz,3H),7.18(s,2H),3.89(s,3H),2.54(s,3H)。

[2512] 实施例480:4-(1,5-二甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉

[2513] 实施例481:4-(1,3-二甲基-5-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉

[2514] 

实施例479 实施例480 实施例481

[2515] 在室温下,将碘甲烷(69.5mg,490μmol)滴加至DMF(2mL)中的7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(3-甲基-5-苯基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉(实施例479,90mg,245μmol)和Cs_2CO_3(40mg,367.5μmol)中。将所得溶液在室温下搅拌2h。在真空下浓缩所得溶液。通过制备型TLC使用DCM/MeOH(50:1)来纯化残余物。通过制备型快速HPLC使用以下条件(柱:XBridge制

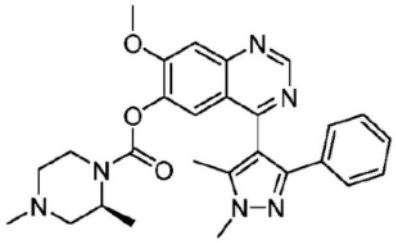
备型OBD C18柱,30×150mm,5um;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3+0.1% $NH_3.H_2O$),流动相B:ACN;流量:60mL/min;梯度:24B至39B于7min内;254/220nm)来纯化粗产物,得到:

[2516] 实施例481第一洗脱峰,4-(1,3-二甲基-5-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉(16mg,产率:17.8%)。LC-MS:(ES,m/z):RT=1.147min,LCMS:m/z=381[M+1];^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ9.19(s,1H),8.41(s,1H),8.12-8.05(m,2H),7.71-7.57(m,2H),7.34-7.21(m,6H),3.86(d,J=18.1Hz,6H),2.17(s,3H)。

[2517] 实施例480:第二洗脱峰,白色固体状4-(1,5-二甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉(20mg,22.2%)。LC-MS:(ES,m/z):RT=1.156min,LCMS:m/z=381[M+1];^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ9.27(s,1H),8.43(s,1H),8.19-8.09(m,2H),7.79-7.56(m,2H),7.24-7.06(m,6H),3.91(d,J=20.3Hz,6H),2.22(s,3H)。

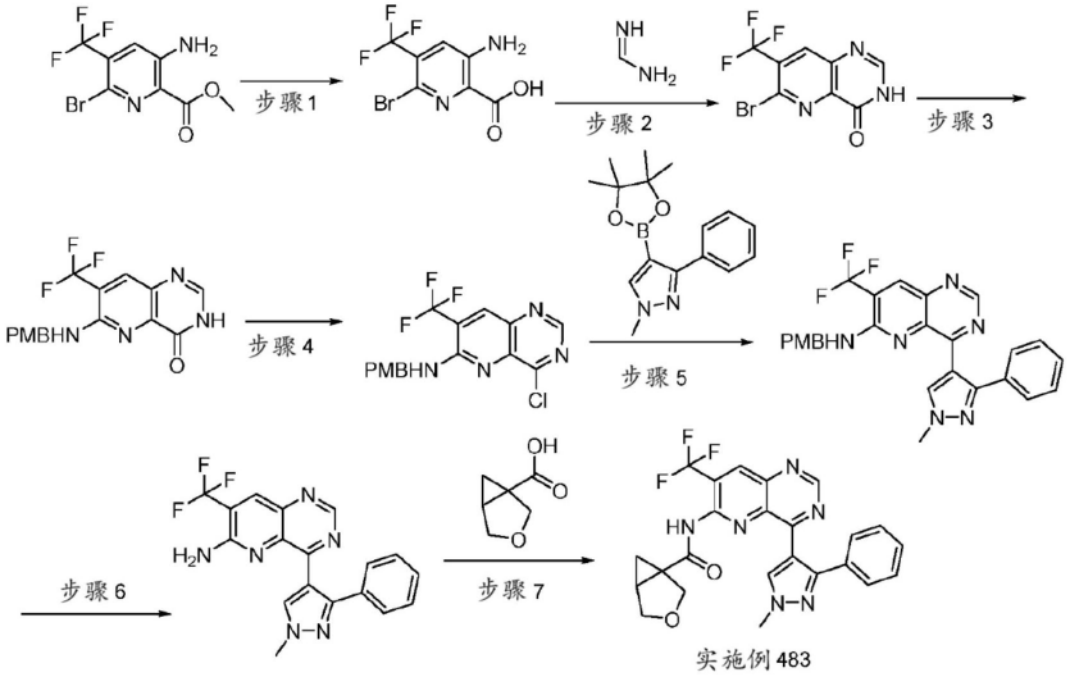
[2518] 实施例482:(S)-2,4-二甲基哌嗪-1-甲酸4-(1,5-二甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基酯

[2519] 使用与实施例480和实施例59类似的化学制备。

[2520] 

实施例482

[2521] 实施例483:N-(4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-(三氟甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺

[2522] 

实施例483

[2523] 步骤1:合成3-氨基-6-溴-5-(三氟甲基)吡啶-2-甲酸:在0℃下,将LiOH(250mg,10.0mmol)添加至THF/H_2O(12mL/3mL)中的3-氨基-6-溴-5-(三氟甲基)吡啶-2-甲酸甲酯

(600mg,2.00mmol)中。将反应混合物在室温下搅拌2h。用3x100 mL的EA萃取所得溶液。用Na_2SO_4干燥有机层并在真空下浓缩。这产生白色固体状标题化合物(500mg,产率:87%)。LC-MS:(ES,m/z):RT=0.697min,LCMS:m/z=283[M-1]。

[2524] 步骤2:合成6-溴-7-(三氟甲基)-3H,4H-吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-酮:

[2525] 将3-氨基-6-溴-5-(三氟甲基)吡啶-2-甲酸(480mg,1.68mmol)和乙酸甲脒(529mg,5.04mmol)于EtOH(20mL)中的反应混合物在80℃下加热16h。在真空下浓缩所得混合物。用EA(100mL)稀释残余物并用3x100 mL的EA萃取。用Na_2SO_4干燥有机层并在真空下浓缩。这产生白色固体状标题化合物(400mg,产率:81%)。LC-MS:(ES,m/z):RT=0.533min,LCMS:m/z=294[M+1]。

[2526] 步骤3:合成6-{[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基}-7-(三氟甲基)-3H,4H-吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-酮:

[2527] 将6-溴-7-(三氟甲基)-3H,4H-吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-酮(350mg,1.19mmol)和1-(4-甲氧基苯基)甲胺(326mg,2.38mmol)于DMSO(6mL)中的反应混合物加热至80℃并保持16h。用3x100 mL的EA萃取所得溶液。用Na_2SO_4干燥有机层并在真空下浓缩。通过硅胶柱使用DCM:MeOH=20:1来纯化粗产物。这产生黄色固体状标题化合物(350mg,产率:84%)。LC-MS:(ES,m/z):RT=0.845min,LCMS:m/z=351[M+1]。

[2528] 步骤4:合成4-氯-N-[(4-甲氧基苯基)甲基]-7-(三氟甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-胺:

[2529] 在0℃下,将N,N-二乙基苯胺(1.04g,6.99mmol)添加至ACN(15mL)中的6-{[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基}-7-(三氟甲基)-3H,4H-吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-酮(350mg,999μmol)和$POCl_3$(763mg,4.99mmol)中。将反应混合物在80℃下加热2h。将所得溶液添加至冰水中,然后用Na_2CO_3(水溶液)调节至pH=8。用EA萃取溶液并在真空下浓缩。通过硅胶柱使用DCM:EA=5:1来纯化粗产物。这产生黄色固体状标题化合物(300mg,产率:81%)。LC-MS:(ES,m/z):RT=1.295min,LCMS:m/z=369[M+1]。

[2530] 步骤5:合成N-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-(三氟甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-胺:

[2531] 将4-氯-N-[(4-甲氧基苯基)甲基]-7-(三氟甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-胺(300mg,813μmol)、1-甲基-3-苯基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(231mg,813μmol)、$Pd(PPh_3)_4$(93.9mg,81.3μmol)和K_3PO_4(257mg,1.21mmol)于二噁烷/H_2O(10mL/2mL)中的反应混合物在80℃下加热2h。用3x30 mL的EA萃取所得溶液。用Na_2SO_4干燥有机层并在真空下浓缩。通过硅胶柱使用DCM:MeOH=25:1来纯化粗产物。这产生黄色固体状标题化合物(360mg,产率:90%)。LC-MS:(ES,m/z):RT=1.258min,LCMS:m/z=491[M+1]。

[2532] 步骤6:4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-(三氟甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-胺:

[2533] 将N-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-(三氟甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-胺(360mg,733μmol)于TFA(5mL)中的反应混合物在60℃下加热2h。在真空下浓缩所得混合物。用EA(30mL)稀释残余物并用3x30 mL的EA萃取。用(饱和)$NaHCO_3$(水溶液)(50mL)洗涤有机层并用Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。这产生黄色固体状标题化合

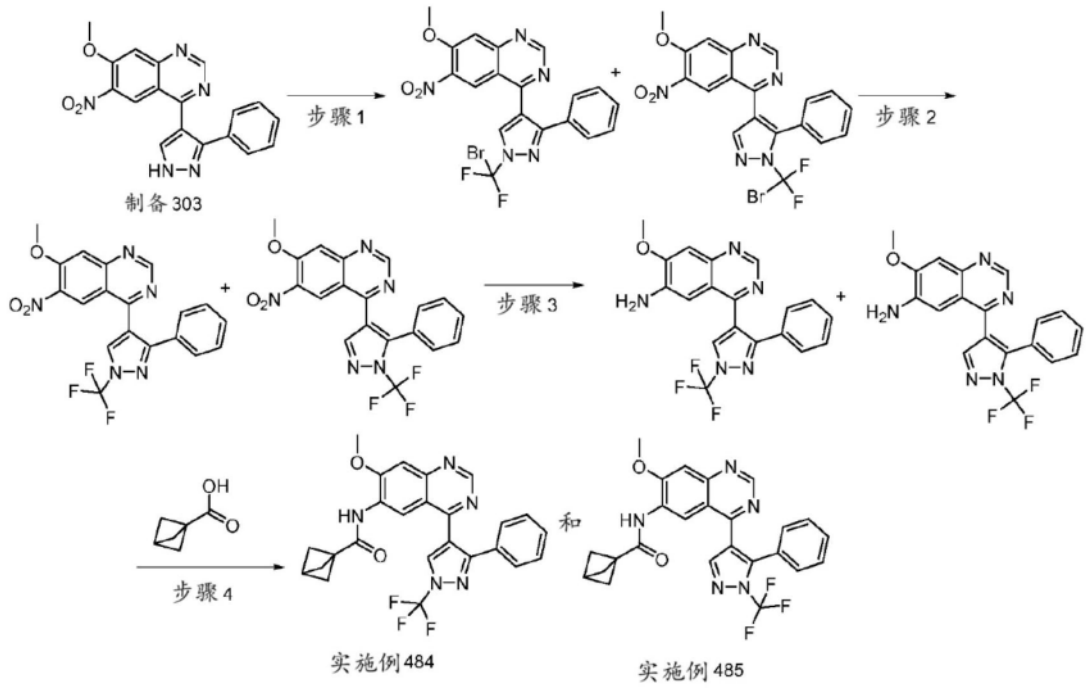
物(210mg,产率:77%)。LC-MS:(ES,m/z):RT=1.115min,LCMS:m/z=371[M+1]。

[2534] 步骤7:N-(4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-(三氟甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺:

[2535] 在0℃下,将TEA(329mg,3.23mmol)添加至THF(8mL)中的3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酸(206mg,1.61mmol)和2,4,6-三氯苯甲酰氯(392mg,1.61mmol)中。将反应混合物在室温下搅拌1h。然后在0℃下在混合物中添加4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-(三氟甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-胺(200mg,540μmol)。将反应混合物在80℃下搅拌16h。用3x60mL的EA萃取所得溶液。用Na_2SO_4干燥有机层并在真空下浓缩。通过制备型HPLC按照以下条件纯化粗产物:柱:XBridge Shield RP18 OBD柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(0.1% FA),流动相B:ACN;流量:60mL/min;梯度:19% B至59% B于7min内;波长:254/220nm;这产生浅黄色固体状标题化合物(36.0mg,产率:13%)。LC-MS:(ES,m/z):RT=1.351min,LCMS:m/z=481[M+1];^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.13(s,1H),9.17(s,1H),8.87(d,J=19.3Hz,2H),7.57-7.46(m,2H),7.38-7.28(m,3H),4.07-3.93(m,5H),3.86-3.72(m,2H),2.31(d,J=6.2Hz,1H),1.52(dd,J=8.3,4.4Hz,1H),1.00(t,J=5.0Hz,1H)。

[2536] 实施例484:N-(7-甲氧基-4-(3-苯基-1-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺

[2537] 实施例485:N-(7-甲氧基-4-(5-苯基-1-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺

[2538] 

[2539] 步骤1:4-[1-(溴二氟甲基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基]-7-甲氧基-6-硝基喹唑啉和4-[1-(溴二氟甲基)-5-苯基-1H-吡唑-4-基]-7-甲氧基-6-硝基喹唑啉的合成混合物:

[2540] 在0℃下,将NaH(92.0mg,2.30mmol)添加至DMF(10mL)中的(制备303,400mg,1.15mmol)中。将混合物在0℃下搅拌30min,然后在0℃下添加CF2Br2(478mg,2.30mmol)。将所得混合物在室温下保持16h。用EA(100mL)稀释反应混合物,并且用水(100mL*3)和饱和盐水(100mL*1)洗涤。经Na2SO4干燥有机层,过滤并蒸发,得到粗产物。通过制备型TLC使用

DCM:MeOH＝25:1来纯化粗产物,得到黄色固体状标题化合物(245mg,产率:44.7％)。LC-MS:(ES,m/z):RT＝1.454min,LCMS:m/z＝476[M+1]。

[2541] 步骤2:7-甲氧基-6-硝基-4-[3-苯基-1-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]喹唑啉和7-甲氧基-6-硝基-4-[5-苯基-1-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]喹唑啉的合成混合物:

[2542] 在-78℃下在N2下,将AgBF4(198mg,1.02mmol)添加至DCM(10mL)中的4-[1-(溴二氟甲基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基]-7-甲氧基-6-硝基喹唑啉和4-[1-(溴二氟甲基)-5-苯基-1H-吡唑-4-基]-7-甲氧基-6-硝基喹唑啉的混合物(244mg,514μmol)中。将所得混合物在室温下保持16h。过滤掉固体。在真空下浓缩滤液。通过制备型TLC使用DCM:MeOH＝20:1来纯化粗产物,得到灰白色固体状标题化合物(150mg,产率:70.4％)。LC-MS:(ES,m/z):RT＝1.404min,LCMS:m/z＝416[M+1]。

[2543] 步骤3:7-甲氧基-4-[3-苯基-1-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]喹唑啉-6-胺和7-甲氧基-4-[5-苯基-1-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]喹唑啉-6-胺的合成混合物:

[2544] 在室温下,将Fe(161mg,2.88mmol)和NH4Cl(155mg,2.88mmol)添加至EtOH/H2O(10mL/2.5mL)中的7-甲氧基-6-硝基-4-[3-苯基-1-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]喹唑啉和7-甲氧基-6-硝基-4-[3-苯基-1-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]喹唑啉的混合物(150mg,361μmol)中。将所得混合物加热至80℃并保持2h。过滤掉固体。在真空下浓缩滤液。通过硅胶柱使用DCM:MeOH＝20:1来纯化粗产物,得到白色固体状标题化合物(120mg,产率:86.3％)。LC-MS:(ES,m/z):RT＝1.307min和0.902min,LCMS:m/z＝386[M+1]。

[2545] 步骤4:合成N-{7-甲氧基-4-[3-苯基-1-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]喹唑啉-6-基}二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺和[[PH-BPM-B3116-100,X674333]]N-{7-甲氧基-4-[5-苯基-1-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]喹唑啉-6-基}二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺:在室温下,将T3P(2mL)和Py(2mL)添加至THF(5mL)中的7-甲氧基-4-[3-苯基-1-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]喹唑啉-6-胺(120mg,311μmol)和二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸(69.7mg,622μmol)中。将所得混合物加热至60℃并保持2h。在真空下浓缩混合物。通过制备型TLC使用DCM:MeOH＝20:1来纯化粗产物。通过制备型HPLC按照以下条件纯化残余物:柱:XBridge Shield RP18 OBD柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH4HCO3+0.1％ NH3.H2O),流动相B:ACN;流量:60mL/min;梯度:29％ B至70％ B于9min内,70％ B;波长:254/220nm。这产生80mg标题化合物的混合物。

[2546] 将混合物溶解于MeOH中并且通过制备型手性HPLC使用以下条件来纯化:柱:CHIRAL ART Cellulose-SC,2*25cm,5μm;流动相A:己烷(0.5％2M NH3-MeOH)--HPLC,流动相B:IPA--HPLC;流量:20mL/min;梯度:15％ B至15％ B于27min内;波长:220/254nm;RT1(min):16.656;RT2(min):22.239;样品溶剂:EtOH-HPLC,得到:

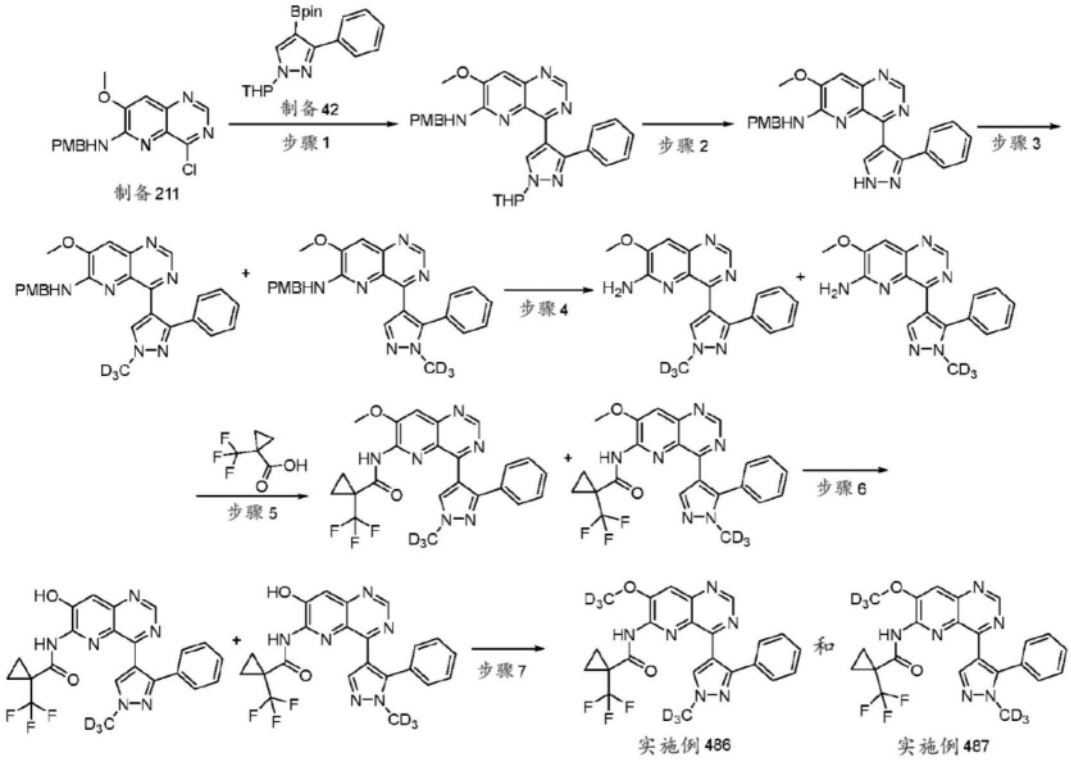
[2547] 实施例484:第一洗脱峰(33.3mg)LC-MS:(ES,m/z):RT＝1.192min,LCMS:m/z＝480[M+1];1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ9.15(s,1H),9.07(s,1H),8.74(s,1H),8.57(s,1H),7.54(s,1H),7.38-7.23(m,5H),4.10(s,3H),2.47(s,1H),2.09(s,6H)。

[2548] 实施例484:第二洗脱峰(14.8mg)LC-MS:(ES,m/z):RT＝1.213min,LCMS:m/z＝480[M+1];1H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ9.02(s,1H),8.75(s,1H),8.60(s,1H),8.39(s,1H),7.47-7.35(m,6H),4.06(s,3H),2.54(s,1H),2.14(s,6H)。

[2549] 实施例486:N-(7-(甲氧基-d3)-4-(1-(甲基-d3)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并

[3,2-d]嘧啶-6-基)-1-(三氟甲基)环丙烷-1-甲酰胺

[2550] 实施例487:N-(7-(甲氧基-d3)-4-(1-(甲基-d3)-5-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-1-(三氟甲基)环丙烷-1-甲酰胺

[2551] 

[2552] 步骤1:合成7-甲氧基-N-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-[1-(噁烷-2-基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基]吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-胺:

[2553] 在室温下,4-氯-7-甲氧基-N-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-胺(制备211,3g,9.06mmol)、3-苯基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(制备42,2.5g,9.06mmol)、Pd(dppf)Cl_2(739mg,906μmol)和K_2CO_3(1.25g,9.06mmol)于H_2O(9mL)和二噁烷(36mL)中的反应混合物。将所得混合物在80℃下在N_2下搅拌2h。用DCM(200mL)稀释混合物并用水(100mL*2)洗涤,用Na_2SO_4干燥有机层并在真空下浓缩。通过硅胶柱使用DCM:MeOH=20:1来纯化残余物。这产生白色固体状标题化合物(2.8g,产率:59%)。LC-MS:(ES,m/z):RT=1.052min,LCMS:m/z=523[M+1]。

[2554] 步骤2:合成7-甲氧基-N-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-[1-(2H3)甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基]吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-胺:

[2555] 在室温下,将TFA(7mL)添加至DCM(20mL)中的7-甲氧基-N-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-[1-(噁烷-2-基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基]吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-胺(2.8g,5.35mmol)中。将所得混合物在室温下搅拌1h。用DCM(200mL)稀释混合物并用碳酸氢钠水溶液(100mL*2)洗涤,用Na_2SO_4干燥有机层并在真空下浓缩。通过硅胶柱使用DCM:EA=25:1来纯化残余物。这产生白色固体状标题化合物(2.0g,产率:55%)。LC-MS:(ES,m/z):RT=1.126min,LCMS:m/z=439[M+1]。

[2556] 步骤3:7-甲氧基-N-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-[1-($^2H_3$)甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基]吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-胺和7-甲氧基-N-(4-甲氧基苄基)-4-(1-(甲基-d3)-5-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-胺的合成混合物:

[2557] 在冰浴上在N_2下,将DIAD(1.61g,8.55mmol)添加至7-甲氧基-N-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-(3-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-胺(2.5g,5.70mmol)、PPh_3(2.78g,8.55mmol)和CD_3OD(342mg,5.70mmol)于THF(20mL)中的溶液中。将所得混合物在室温下在N_2下搅拌10h。用EA(200mL)稀释混合物并用盐水(70mL*2)洗涤,用Na_2SO_4干燥有机层并在真空下浓缩。通过硅胶柱使用DCM:EA=15:1来纯化残余物。这产生浅黄色固体状标题化合物(1.5g,产率:75%)。LC-MS:(ES,m/z):RT=0.897min,LCMS:m/z=456[M+1]。

[2558] 步骤4:7-甲氧基-4-[1-($^2H_3$)甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基]吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-胺和7-甲氧基-4-(1-(甲基-d3)-5-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-胺的合成混合物:

[2559] 在室温下,将7-甲氧基-N-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-[1-($^2H_3$)甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基]吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-胺(2g,4.39mmol)添加至TFA(20mL)中。将所得混合物在60℃下搅拌3h。用EA(150mL)稀释混合物并用盐水(70mL*2)洗涤,用Na_2SO_4干燥有机层并在真空下浓缩。通过硅胶柱使用DCM:MeOH=18:1来纯化残余物。这产生白色固体状标题化合物(1.2g,产率:68%)。LC-MS:(ES,m/z):RT=0.679min,LCMS:m/z=336[M+1]。

[2560] 步骤5:N-{7-羟基-4-[1-($^2H_3$)甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基]吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基}-1-(三氟甲基)环丙烷-1-甲酰胺和N-(7-甲氧基-4-(1-(甲基-d3)-5-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-1-(三氟甲基)环丙烷-1-甲酰胺的合成混合物:

[2561] 在0℃下经1h,将2,4,6-三氯苯甲酰氯(1.45g,5.96mmol)和TEA(1.23g,8.94mmol)添加至THF(20mL)中的1-(三氟甲基)环丙烷-1-甲酸(918mg,5.96mmol)中。然后在室温下,将4-[3-(2,4-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基]-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-胺(1.2g,4.87mmol)添加至混合物中。将所得混合物在80℃下在N_2下搅拌4h。用EA(150mL)稀释混合物并用盐水(70mL*2)洗涤,用Na_2SO_4干燥有机层并在真空下浓缩。通过硅胶柱使用PE:EA=15:1来纯化残余物。这产生灰白色固体状标题化合物(1g,产率:71.4%)。LC-MS:(ES,m/z):RT=1.234min,LCMS:m/z=472[M+1]。

[2562] 步骤6:N-{7-羟基-4-[1-($^2H_3$)甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基]吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基}-1-(三氟甲基)环丙烷-1-甲酰胺和N-(7-羟基-4-(1-(甲基-d3)-5-苯基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-1-(三氟甲基)环丙烷-1-甲酰胺的合成混合物:

[2563] 在室温下,将L-Selectride(339mg,1.06mmol)添加至THF(10mL)中的N-{7-甲氧基-4-[1-($^2H_3$)甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基]吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基}-1-(三氟甲基)环丙烷-1-甲酰胺(500mg,1.06mmol)中。将所得混合物在80℃下搅拌2h。在真空下浓缩混合物。通过硅胶柱使用DCM:EA=25:1来纯化残余物。这产生白色固体状标题化合物(150mg,产率:31%)。LC-MS:(ES,m/z):RT=1.116min,LCMS:m/z=458[M+1]。

[2564] 步骤7:合成实施例486和487:

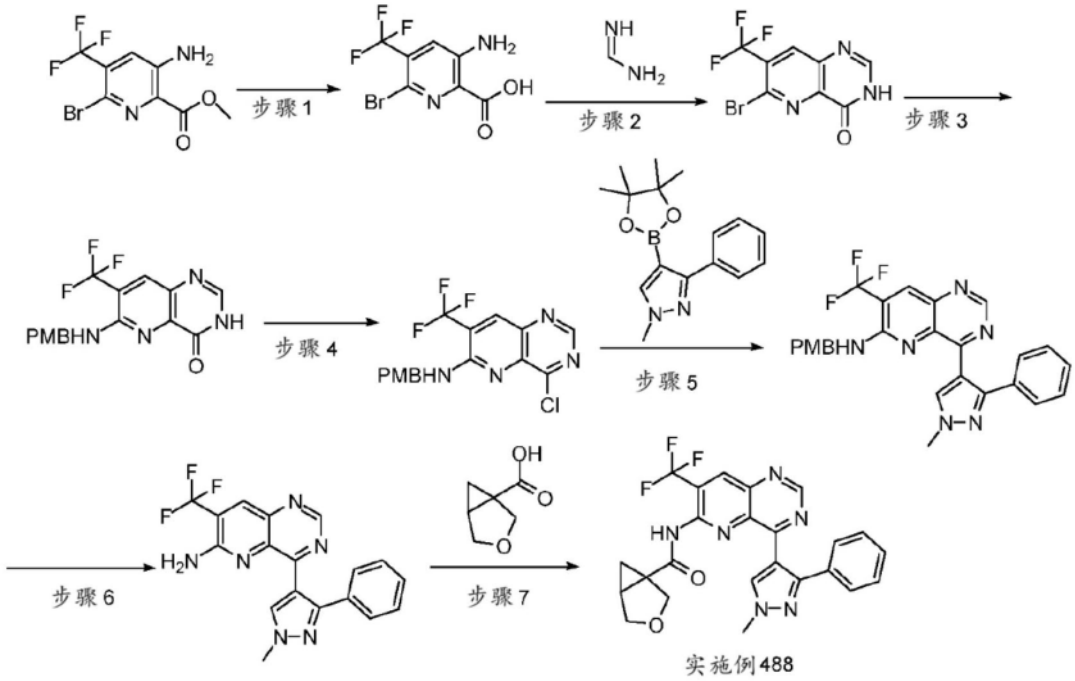
[2565] 在冰浴上在N_2下,将DIAD(83.5mg,261μmol)滴加至N-{7-羟基-4-[1-($^2H_3$)甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基]吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基}-1-(三氟甲基)环丙烷-1-甲酰胺(80mg,174μmol)和PPh_3(31.3mg,522μmol)和CD_3OD(31.3mg,522μmol)于THF(10mL)中的溶液中。将所得混合物在室温下在N_2下搅拌10h。用EA(100mL)稀释混合物并用盐水(50mL*2)洗涤,用Na_2SO_4干燥有机层并在真空下浓缩。通过硅胶柱使用DCM:EA=15:1来纯化残余物。通过以下柱纯化残余物:Xselect CSH F-Phenyl OBD柱,19*250mm,5μm;流动相A:水(0.1%FA),流动

相B:MeOH--HPLC;流量:25mL/min;梯度:66％ B至77％ B于10min内;波长:254/220nm,得到:

[2566] 实施例486:第一洗脱峰(9.9mg)LC-MS(ES,m/z):RT＝1.313min,LCMS:m/z＝475[M+1]。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.77(s,1H),9.17(s,1H),8.88(s,1H),7.77(s,1H),7.54-7.46(m,2H),7.32(dd,J＝5.1,2.0Hz,3H),1.62(s,2H),1.53-1.42(m,2H)。

[2567] 实施例487:第二洗脱峰(5.3mg)LC-MS:(ES,m/z):RT＝1.288min,LCMS:m/z＝475[M+1];^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.74(s,1H),8.96(s,1H),8.73(s,1H),7.71(s,1H),7.49-7.36(m,5H),1.65(s,2H),1.38(s,2H)。

[2568] 实施例488:N-(4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-(三氟甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺

[2569] 

[2570] 步骤1:合成3-氨基-6-溴-5-(三氟甲基)吡啶-2-甲酸:

[2571] 在0℃下,将LiOH(250mg,10.0mmol)添加至THF/H2O(12mL/3mL)中的3-氨基-6-溴-5-(三氟甲基)吡啶-2-甲酸甲酯(600mg,2.00mmol)中。将反应混合物在室温下搅拌2h。用3x100 mL的EA萃取所得溶液。用Na2SO4干燥有机层并在真空下浓缩。这产生白色固体状标题化合物(500mg,产率:87％)。LC-MS:(ES,m/z):RT＝0.697min,LCMS:m/z＝283[M-1]。

[2572] 步骤2:合成6-溴-7-(三氟甲基)-3H,4H-吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-酮:

[2573] 将3-氨基-6-溴-5-(三氟甲基)吡啶-2-甲酸(480mg,1.68mmol)和乙酸甲脒(529mg,5.04mmol)于EtOH(20mL)中的反应混合物在80℃下加热16h。在真空下浓缩所得混合物。用EA(100mL)稀释残余物并用3x100 mL的EA萃取。用Na2SO4干燥有机层并在真空下浓缩。这产生白色固体状标题化合物(400mg,产率:81％)。LC-MS:(ES,m/z):RT＝0.533min,LCMS:m/z＝294[M+1]。

[2574] 步骤3:合成6-{[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基}-7-(三氟甲基)-3H,4H-吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-酮:

[2575] 将6-溴-7-(三氟甲基)-3H,4H-吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-酮(350mg,1.19mmol)和1-

(4-甲氧基苯基)甲胺(326mg,2.38mmol)于DMSO(6mL)中的反应混合物加热至80℃并保持16h。用3x100 mL的EA萃取所得溶液。用Na2SO4干燥有机层并在真空下浓缩。通过硅胶柱使用DCM:MeOH＝20:1来纯化粗产物。这产生黄色固体状标题化合物(350mg,产率:84%)。LC-MS:(ES,m/z):RT＝0.845min,LCMS:m/z＝351[M+1]。

[2576] 步骤4:合成4-氯-N-[(4-甲氧基苯基)甲基]-7-(三氟甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-胺:

[2577] 在0℃下,将N,N-二乙基苯胺(1.04g,6.99mmol)添加至ACN(15mL)中的6-{[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基}-7-(三氟甲基)-3H,4H-吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-酮(350mg,999μmol)和POCl3(763mg,4.99mmol)中。将反应混合物在80℃下加热2h。将所得溶液添加至冰水中,然后用Na_2CO_3(水溶液)调节至pH＝8。用EA萃取溶液并在真空下浓缩。通过硅胶柱使用DCM:EA＝5:1来纯化粗产物。这产生黄色固体状标题化合物(300mg,产率:81%)。LC-MS:(ES,m/z):RT＝1.295min,LCMS:m/z＝369[M+1]。

[2578] 步骤5:合成N-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-(三氟甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-胺:

[2579] 将4-氯-N-[(4-甲氧基苯基)甲基]-7-(三氟甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-胺(300mg,813μmol)、1-甲基-3-苯基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(231mg,813μmol)、Pd(PPh3)4(93.9mg,81.3μmol)和K3PO4(257mg,1.21mmol)于二噁烷/H2O(10mL/2mL)中的反应混合物在80℃下加热2h。用3x30 mL的EA萃取所得溶液。用Na2SO4干燥有机层并在真空下浓缩。通过硅胶柱使用DCM:MeOH＝25:1来纯化粗产物。这产生黄色固体状标题化合物(360mg,产率:90%)。LC-MS:(ES,m/z):RT＝1.258min,LCMS:m/z＝491[M+1]。

[2580] 步骤6:合成4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-(三氟甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-胺:

[2581] 将N-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-(三氟甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-胺(360mg,733μmol)于TFA(5mL)中的反应混合物在60℃下加热2h。在真空下浓缩所得混合物。用EA(30mL)稀释残余物并用3x30 mL的EA萃取。用(饱和)NaHCO3(水溶液)(50mL)洗涤有机层并用Na2SO4干燥并在真空下浓缩。这产生黄色固体状标题化合物(210mg,产率:77%)。LC-MS:(ES,m/z):RT＝1.115min,LCMS:m/z＝371[M+1]。

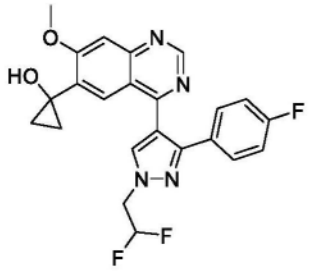
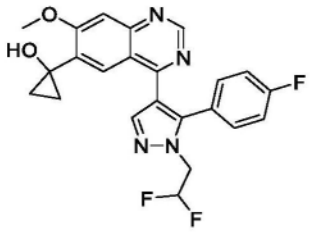
[2582] 步骤7:合成[[PH-BPM-B3185-0,]]N-(4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-(三氟甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺:

[2583] 在0℃下,将TEA(329mg,3.23mmol)添加至THF(8mL)中的3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酸(206mg,1.61mmol)和2,4,6-三氯苯甲酰氯(392mg,1.61mmol)中。将反应混合物在室温下搅拌1h。然后在0℃下在混合物中添加4-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-7-(三氟甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-胺(200mg,540μmol)。将反应混合物在80℃下搅拌16h。用3x60 mL的EA萃取所得溶液。用Na2SO4干燥有机层并在真空下浓缩。通过制备型HPLC按照以下条件纯化粗产物:柱:XBridge Shield RP18 OBD柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(0.1% FA),流动相B:ACN;流量:60mL/min;梯度:19% B至59% B于7min内;波长:254/220nm;这产生浅黄色固体状标题化合物(36.0mg,产率:13%)。LC-MS:(ES,m/z):RT＝1.351min,LCMS:m/z＝481[M+1];1H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ10.13(s,1H),9.17(s,1H),8.87(d,J＝19.3Hz,2H),

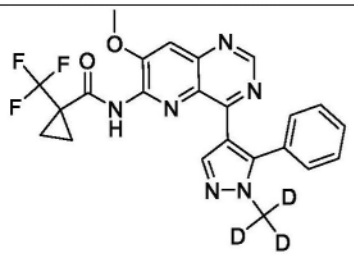
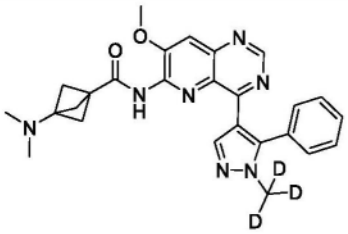
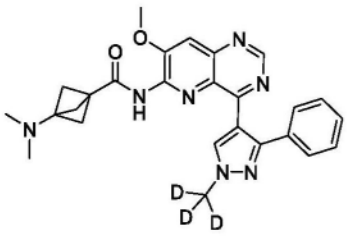
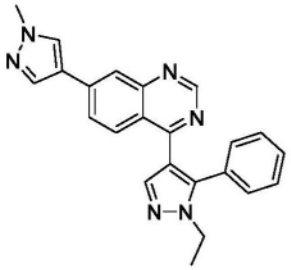
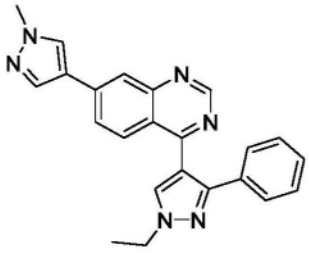
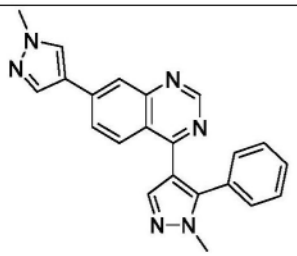
7.57-7.46(m,2H),7.38-7.28(m,3H),4.07-3.93(m,5H),3.86-3.72(m,2H),2.31(d,J＝6.2Hz,1H),1.52(dd,J＝8.3,4.4Hz,1H),1.00(t,J＝5.0Hz,1H)。

[2584] 以下化合物是使用适当起始材料和上文所述的方法制备。

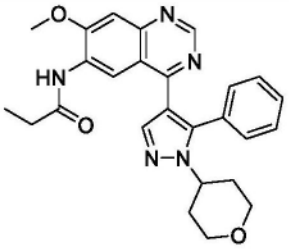
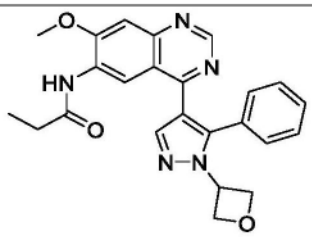
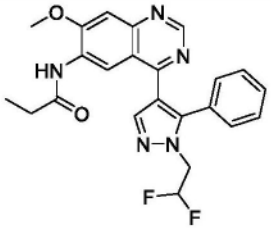
[2585]

实施例	结构	数据
489		LC-MS：(ES, *m/z*) ：*RT* = 0.945 min，LCMS：*m/z* = 441 [M+1]；手性 HPLC RT = 1.549 min。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 9.12 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.41 - 7.30 (m, 3H), 7.08 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 6.87 - 6.09 (m, 1H), 5.55 (s, 1H), 4.84 (td, J = 15.0, 3.7 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 0.90 - 0.80 (m, 2H), 0.64 - 0.54 (m, 2H)。
490		LC-MS：(ES, *m/z*) ：*RT* = 1.770 min，LCMS：*m/z* = 441 [M+1]；手性 HPLC RT = 2.018 min。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.99 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.44 - 7.33 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.28 - 7.17 (m, 2H), 6.46 (tt, J = 54.7, 3.8 Hz, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.61 (td, J = 14.6, 3.8 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 0.94 (t, J = 2.7 Hz, 2H), 0.93 - 0.83 (m, 2H)。

[2586]

492	 实施例 320 的其他产物	LC-MS：(ES, m/z)：RT =1.197 min，LCMS：m/z = 472 [M+1]，^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.74 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 3H), 7.44 - 7.36 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 1.60 (s, 2H), 1.55 - 1.43 (m, 2H), 1.23 (s, 1H)。
493		LC-MS：(ES, *m/z*)：RT = 1.400 min，LCMS：m/z = 473 [M+1]；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.59 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 3H), 7.43 - 7.37 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 2.16 (s, 6H), 2.08 (s, 6H)。
494		LC-MS：(ES, *m/z*)：RT = 1.095 min，LCMS：m/z = 473 [M+1]；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.56 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.55 - 7.49 (m, 2H), 7.33 (dd, J = 5.1, 2.0 Hz, 3H), 4.09 (s, 3H), 2.16 (s, 6H), 2.09 (s, 6H)。
495		LC-MS：(ES, *m/z*)：RT = 0.978 min，LCMS：m/z = 381 [M+1]；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 9.04 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.16 - 8.07 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 7.44 - 7.29 (m, 5H), 4.17 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.37 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。
496		LC-MS：(ES, m/z)：RT = 0.982 min，LCMS：m/z = 381 [M+1]；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 9.16 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.17 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.91 - 7.66 (m, 2H), 7.33 (dd, J = 6.6, 3.1 Hz, 2H), 7.23 (dt, J = 4.6, 2.8 Hz, 3H), 4.32 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.53 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。
497		LC-MS：(ES, *m/z*)：RT = 1.301 min，LCMS：*m/z* = 367 [M+1]；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 9.06 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.12 (dd, J = 7.4, 1.3 Hz, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.44 - 7.27 (m, 5H), 3.90 (s, 6H)。

[2587]

498		LC-MS：(ES, *m/z*)：RT =1.087 min，LCMS：*m/z* = 458 [M+1]，^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.37 (s, 1H), 8.87 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.43 - 7.26 (m, 6H), 4.07 - 3.90 (m, 6H), 3.37 (s, 2H), 2.46 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.20 (td, *J* = 12.2, 4.4 Hz, 2H), 1.87 (d, *J* = 12.7 Hz, 2H), 1.11 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H)。
499		LC-MS：(ES, *m/z*)：RT =1.022 min，LCMS：*m/z* = 430 [M+1]，^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.36 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.40 - 7.29 (m, 2H), 7.24 (hept, *J* = 3.5 Hz, 3H), 5.77 (tt, *J* = 7.6, 6.2 Hz, 1H), 5.06 (p, *J* = 6.8 Hz, 4H), 4.07 (s, 3H), 2.43 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.04 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H)。
500		LC-MS：(ES, *m/z*)：RT =1.154 min，LCMS：*m/z* = 438 [M+1]，^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.37 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.41 - 7.25 (m, 6H), 6.46 (t, *J* = 3.9 Hz, 1H), 4.59 (td, *J* = 14.5, 3.9 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 2.45 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.10 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H)。

[2588] 实验数据

[2589] 生物实施例1.生物化学EGFR抑制测定

[2590] 在生物化学测定中测量本公开化合物的抑制效应,所述生物化学测定测量在腺苷-5'-三磷酸(ATP)和不同浓度的测试化合物存在下,在100mM 2-[4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基]乙磺酸(HEPES)(pH 7.5)、10mM $MgCl_2$、0.015% Brij-35、1mM二硫苏糖醇(DTT)、1.0%二甲基亚砜(DMSO)中,EGFR酶磷酸化2.5微摩尔浓度的5-FAM-EEPLYWSFPAKKK-$CONH_2$肽底物(ProfilerPro激酶肽底物22,PerkinElmer,部件编号760366)的磷酸化活性。在1.0mM ATP下或在EGFR酶的ATP Km下实施测定。使反应进行直至10%至20%的总肽在室温(25℃)下磷酸化并用35mM 2,2',2",2"'-(乙烷-1,2-二基二氮基)四乙酸(EDTA)终止。使用电泳分离并测量磷酸化肽(产物)和底物的Caliper迁移率变动检测方法来检测产物。针对化合物的浓度对数值和点对活性百分比绘图以生成表观IC_{50}。EGFR的以下酶形式是这些测定中所用的实施例:

[2591] EGFR WT(SignalChem,E10-112G)

[2592] EGFR L858R(SignalChem,E10-122BG)

[2593] EGFR(d746-750)(SignalChem,E10-122JG)

[2594] EGFR L858R C797S(SignalChem,E10-122ZG)

[2595] EGFR(d746-750)C797S(SignalChem,E10-122TG)

[2596] 生物实施例2.细胞EGFR抑制测定

[2597] PC-9/A431pEGFRAlphaLISA测定

[2598] 在细胞测定中评价化合物的抑制效应,所述细胞测定使用AlphaLISA sureFire

ultra p-EGFR(Tyr1068)测定试剂盒(PerkinElmer,ALSU-PEGFR-A50K)测量EGFR在PC-9细胞系(ECACC,#90071810,Milipore/Sigma)和A431细胞系(ATCC,CRL-1555)中细胞内磷酸化的水平。在384孔板(Corning,3764)的每孔中,将PC-9细胞以3.125x10^5个细胞/ml接种于40μL补充有10% FBS的无苯酚DMEM中,同时将A431以3.125x10^5个细胞/ml接种于40μL含有0.5% FBS的无苯酚DMEM中。使细胞在37℃/5% CO_2下粘附过夜。第二天,使用液体处理器Echo550将化合物以4倍10点连续稀释从化合物来源板转移至细胞板,并且在37℃/5% CO_2下温育4小时。在温育器中,在收获前,用最终浓度为30ng/ml的EGF刺激A431细胞达10min。从板去除培养基并且用10μL的1x AlphaLISA溶解缓冲液(补充有1x蛋白酶/磷酸酶抑制剂混合液)溶解细胞,然后在室温下以600rpm振荡30分钟。将溶解物转移至Optiplate(Apricot designs)并且将5ul的1x受体珠粒混合物(在即将使用前制备)添加至每个孔中,然后在室温下在黑暗中温育1.5-2h。然后在柔光或绿色滤波器下,将5μL新鲜制得的供体珠粒混合物添加至每个孔中,在振荡器上充分混合并且将板密封并在室温下在黑暗中温育过夜。第二天,在Envision上使用标准AlphaLisa设置来读取板。针对化合物的浓度对数值对pEGFR抑制%绘图以生成IC_{50}值。

[2599] 测试化合物的生物测定数据提供于下表2中。对于针对EGFR L858R C797S和EGFR(d746-750)C797S突变体的抑制活性,以及对于细胞中突变体EGFR的磷酸化的抑制,使用以下指定:≤10nM=A;10.1-50nM=B;并且>50.1nm=C。

[2600] 表2

[2601]

实施例编号	Enz EGFR_L858R IC_{50} (nM)	Enz EGFR_外显子 19-del746-750 IC_{50} (nM)	Ext pEGFR_PC-9 Ex19Del IC_{50} (nM)
1	4.2	1.8	4.2
2	4.3	1.9	4.9
3	2.4	1.5	0.3
4	4.1	2.4	8.5
5	3.0	2.0	4.6
6	2.3	1.7	3.5
7	3.2	1.6	5.5
8	4.8	3.4	4.5
9	13.1	6.4	9.8
10	3.5	1.9	2.8
11	2.9	2.4	5.1
12	2.8	1.3	5.6
13	4.0	1.9	6.2
14	3.6	2.0	5.0
15	1.5	0.8	1.5
16	1.8	1.2	2.1
17	1.8	1.1	2.4
18	3.1	1.8	4.3
19	1.6	0.8	1.3
20	1.2	0.5	0.9
21	7.4	3.0	10.5
22	1.7	1.2	4.8
23	1.9	0.9	0.8
24	1.3	0.8	2.6
25	1.4	0.9	2.1
26	2.9	1.6	8.0
27	5.5	3.0	8.1
28	1.2	0.9	0.7
29	4.8	1.9	11.3
30	1.4	1.0	1.1
31	1.0	0.8	1.1
32	1.1	0.8	1.2
33	1.1	0.7	0.8
34	6.1	1.6	2.5
35	2.3	1.9	2.7
36	9.7	3.2	14
37	5.3	2.0	4.6
38	5.9	6.7	25.6
39	3.5	2.1	5.3
40	4.2	2.9	1.5
41	8.3	4.1	9.2
42	9.6	2.9	43.9
43	1.4	0.8	1.9
44	3.9	2.4	14.6
45	9.4	3.6	14.3
46	4.4	1.9	11.7
47	2.6	1.4	2.1
48	1.8	1.4	1.1
49	1.3	0.6	1.2
50	0.5	0.3	0.3
51	6.9	5.3	30.6

[2602]

52	12.3	2.7	6.3
53	12.8	1.1	2.7
54	10.6	1.0	1.6
55	5.0	2.0	3.6
56	3.4	2.1	3.0
57	2.3	1.7	2.2
58	4.5	2.5	5.1
59	3.3	2.0	4.2
60	5.1	3.6	3.6
61	4.5	2.3	7.9
62	4.2	2.5	8.7
63	4.8	2.4	2.5
64	6.1	2.1	13.7
65	6.1	2.5	2.5
66	2.9	2.2	5.2
67	8.3	2.8	12.4
68	6.3	2.7	3.0
69	7.1	3.1	5.8
70	2.7	1.7	1.6
71	4.5	2.5	6.8
72	3.8	1.7	5.1
73	2.9	1.6	11.1
74	829.1	661.9	4.5
75	3.6	2.2	3.6
76	2.1	0.9	1.4
77	7.2	3.5	9.7
78	7.0	2.4	8.1
79	6.5	3.1	9.60
80	6.0	3.1	9.6
81	6.1	2.2	5.2
82	5.3	3.3	3.9
83	3.0	2.2	4.9
84	4.9	3.3	6.5
85	3.9	2.7	13.3
86	5.0	2.5	5.8
87	4.9	2.1	5.7
88	3.2	1.9	7.5
89	5.4	1.9	5.7
90	14.0	8.5	31.6
91	9.3	5.6	9.5
92	9.3	3.4	13.4
93	4.3	2.5	4.3
94	6.4	3.2	11.3
95	3.0	1.7	2.4
96	1.6	1.1	1.9
97	7.8	4.9	12.4
98	6.8	3.4	9.3
99	2.0	1.1	4.2
100	2.9	2.0	7.6
101	3.2	1.9	5.7
102	2.0	1.2	4.1
103	1.7	0.6	2.7
104	2.1	1.3	5.2
105	3.3	1.3	6.5
106	3.4	1.8	10.9

[2603]

107	1.3	0.6	3.3
108	1.3	0.9	2.7
109	3.8	2.2	4.7
110	1.8	1.4	2.5
111	1.4	0.7	2.5
112	1.9	1.2	3.8
113	5.5	2.4	11.2
114	2.9	2.3	28.9
115	2.3	1.2	10.6
116	1.2	1.1	11.5
117	1.9	0.6	3.4
118	3.9	2.4	6.0
119	3.9	2.1	13.6
120	2.9	0.8	7.3
121	7.6	2.7	13.8
122	1.9	1.3	2.8
123	1.6	1.0	3.0
124	1.3	0.9	3.0
125	1.4	0.9	2.1
126	1.9	0.9	3.2
127	2.6	1.4	2.6
128	3.6	2.5	12.5
129	4.3	1.1	2.7
130	21.5	5.2	16.1
131	1.6	1.9	3.3
132	1.4	0.9	0.6
133	1.1	0.5	2.4
134	4.0	2.1	11.6
135	1.2	0.7	3.1
136	0.8	0.4	1.3
137	3.9	2.2	3.6
138	5.6	2.1	4.6
139			5.1
140	4.5	1.9	6.7
141	7.1	1.9	7.6
142	3.2	2.8	7.1
143	4.5	1.7	3.2
144			8.3
145			5.9
146	8.2	4.0	10.8
147	13.7	1.2	2.3
148	7.0	3.0	8.3
149	4.9	2.1	12.8
150	2.2	1.2	1.5
151	8.2	1.9	8.7
152	2.0	1.0	1.9
153	1.0	0.5	0.9
154	3.8	1.1	13
155	7.3	2.0	5.1
156	3.2		2.4
157	1.0	0.6	1.0
158	1.7	1.4	0.2
159	3.0	1.5	3.8
160	20.0	2.9	8.3
161	4.6	2.5	8.1

[2604]

162	7.0	2.6	6.0
163	3.6	1.4	5.5
164	2.9	1.7	6.4
165	3.4	1.7	10.2
166	1.7	0.7	3.2
167	1.9	1.1	1.7
168	1.5	1.0	0.8
169	1.7	0.9	1.9
170	2.0	0.9	1.2
171	5.2	2.9	4.8
172	6.7	2.2	11.7
173	9.0	3.6	13.8
174	2.8	2.3	3.4
175	1.6	1.0	1.2
176	5.4	3.0	11
177	4.3	2.1	6.1
178	6.2	3.3	5.4
179	5.5	2.8	4.0
180	3.8	2.2	4.0
181	4.3	2.7	4.5
182	4.1	1.8	5.2
183	8.0	3.6	10.7
184	3.5	1.8	7.9
185	2.1	1.3	3.1
186	3.2	2.3	4.0
187	2.6	1.5	4.0
188	2.0	0.8	1.3
189	4.0	1.9	4.3
190	1.1	0.8	1.5
191	3.8	1.8	6.4
192	1.1	0.7	1.6
193	1.5	0.7	2.9
194	1.4	0.7	1.7
195	3.8	1.6	5.9
196	1.7	0.9	1.5
197	1.8	0.8	2.5
198	1.3	0.8	1.1
199	1.6	1.1	1.9
200	5.7	2.4	8.4
201	2.0	1.4	3.8
202	0.9	0.6	0.6
203	2.1	1.1	4.9
204	2.1	1.3	1.4
205	1.2	0.8	0.8
206	0.8	0.4	0.5
207	1.4	0.8	1.0
208	1.1	0.7	1.8
209	1.5	0.8	0.9
210	1.1	0.6	1.7
211	2.8	1.5	3.3
212	0.4	0.2	1.0
213	0.9	0.6	0.6
214	1.6	0.9	1.2
215	2.7	1.6	1.1
216	2.1	0.9	3.8

[2605]

217	1.7	0.9	1.2
218	2.1	1.0	2.7
219	1.9	1.1	1.7
220	5.0	1.7	4.7
221	1.8	1.0	2.3
222	1.5	0.9	1.5
223	2.9	2.1	3.2
224	5.1	3.0	3.9
225	14.0	9.0	5.1
226	1.6	1.0	1.4
227	15.2	2.7	6.7
228	2.8	1.7	5.6
229	3.5	1.7	3.7
230	1.5	0.9	2.3
231	1.5	1.0	2.4
232	2.7	1.5	4.1
233	2.9	1.7	2.5
234	1.9	1.1	2.8
235	1.6	0.9	1.5
236	3.8	1.4	3.9
237	5.4	2.0	6.6
238	12.0	8.2	26
239	4.1	1.7	4.0
240	1.8	0.8	1.4
241	3.0	1.5	2
242	7.0	2.1	6.6
243	4.9	2.4	4.4
244	2.2	1.3	2.3
245	1.9	1.0	2.6
246	5.6	2.5	7.8
247	1.0	0.7	0.8
248	2.0	1.5	1.3
249	2.2	1.4	2.1
250	1.4	1.0	0.9
251			3.5
252			3.2
253	2.4	1.9	3.9
254	2.1	0.8	2.5
255	2.7	1.8	3.8
256	0.8	0.4	2.0
257	1.5	0.9	4.8
258	3.8	0.9	4.2
259	2.6	1.1	4.2
260	6.8	1.2	3.2
261	2.8	1.3	6.1
262	1.1	0.6	1.1
263	1.7	0.7	2.7
264	0.6	0.4	0.3
265	3.2	1.8	2.3
266	1.5	1.0	4.9
267	108.7	9.8	12.1
268	1.8	1.1	0.8
269	1.3	0.9	0.9
270	2.1	1.4	1.4
271	1.3	0.8	1.0

[2606]

272	1.2	1.0	0.5
273	1.5	1.0	0.6
274	1.5	0.9	0.6
275	1.9	1.3	1.9
276	2.0	1.6	1.3
277	3.7	1.9	6.0
278	4.5	2.3	7.8
279	3.3	1.8	6.5
280	2.4	1.7	2.5
281	2.2	1.4	2.3
282	2.2	1.6	0.7
283	1.7	0.9	1.1
284	8.7	4.7	18.7
285	1.3	0.8	0.5
286	3.5	1.6	4.3
287	4.5	1.2	13
288	1.9	1.2	2.0
289	1.5	0.8	1.5
290	1.3	0.9	1.5
291	1.6	1.0	1.7
292	145.0	3.2	9.6
293	277.0	3.4	8.9
294	1.0	0.5	1.1
295	4.6	2.1	5.3
296	1.4	0.7	1.1
297	0.9	0.5	0.9
298	1.6	0.9	1.0
299	15.3	5.4	7.1
300	5.0	1.7	3.5
301	2.7	2.0	0.8
302	1.4	0.7	1.6
303	11.0	2.9	8.8
304	1.8	1.0	1.2
305	5.1	3.3	3.5
306	1.4	1.1	0.6
307	1.7	0.9	1.4
308	7.3	3.5	6.1
309	3.1	1.9	2.8
310	3.4	1.3	3.1
311	3.4	1.9	2.1
312	6.9	3.2	8.8
313	2.7	0.8	3.8
314	1.4	0.8	1.1
315	1.7	1.1	0.6
316	3.5	0.8	3.1
317	2.7	1.2	1.5
318	0.7	0.4	0.7
319	1.1	0.7	0.4
320	2.0	0.6	1.1
321	5.2	2.7	5.3
322	2.1	1.7	1.6
323	3.3	1.6	3.9
324	3.8	2.0	2.6
325	1.7	1.0	2.0
326	1.2	0.8	1.0

[2607]

327	10.4	5.1	10.4
328	2.3	1.1	4.5
329	1.4	0.9	1.3
330	1.0	0.7	0.8
331	1.7	1.0	1.5
332	2.3	1.6	2.1
333	1.3	0.8	1.7
334	2.4	1.5	2.2
335	2.9	1.6	3.0
336			4.0
337			5.9
338	1.9	1.2	2.3
339	1.7	1.0	0.8
340	3.3	1.6	2.5
341	6.4	3.0	8.3
342	6.7	3.5	11.2
343			4.5
344	1.6	1.0	0.8
345	4.7	1.9	7.8
346	2.1	1.3	0.9
347	2.4	1.2	0.6
348	3.2	1.7	3.4
349	2.0	1.0	3.5
350	3.1	1.5	4.4
351	3.1	1.7	4.6
352	3.6	1.7	4.9
353	2.3	1.3	1.6
354	2.6	1.2	0.8
355	1.7	1.0	0.8
356	1.9	1.1	1.2
357	2.2	1.1	4.4
358	1.8	1.1	1.0
359	1.6	0.7	1.6
360	1.8	1.0	2.7
361	1.6	0.9	1.2
362	1.1	0.5	0.7
363	5.4	1.7	3.5
364	2.1	1.0	4.0
365	1.8	0.9	2.0
366	1.4	0.8	1.4
367	1.6	0.9	0.5
368	3.9	1.5	4.6
369	1.3	0.7	0.9
370	1.1	0.7	0.4
371	1.4	0.9	0.8
372	1.6	0.7	1.5
373	2.2	0.8	2.3
374	4.3	1.4	3.6
375	2.4	0.9	2.5
376	1.3	0.4	2.7
377	2.2	1.3	2.8
378	1.3	0.7	1.2
379	2.5	0.7	0.8
380	2.5	0.7	1.4
381	1.9	0.7	1.4

[2608]

382	2.4	0.6	1.6
383	4.5	1.7	5.7
384	1.1	0.3	1.1
385	1.7	0.4	0.7
386	2.1	1.1	1.7
387	2.0	0.9	1.5
388	4.8	0.5	0.4
389	6.4	0.7	0.4
390	9.3	3.9	8.7
391	2.5	1.3	0.7
392	6.1	2.2	5.9
393	2.1	0.9	3.5
394	6.9	2.7	9.3
395	3.1	1.2	5.3
396	1.7	1.1	0.5
397	2.3	1.0	1.6
398	2.6	1.4	1.3
399	1.2	0.9	1.3
400	141.0	1.6	2.0
401	53.0	1.2	2.3
402	3.1	1.3	3.8
403	4.2	1.2	5
404	5.9	0.7	3.6
405	2.0	0.8	1.7
406	1.2	0.7	0.9
407	2.1	0.7	1.4
408	1.5	0.7	0.7
409	1.0	0.6	0.8
410	2.9	1.1	2.5
411	2.6	1.3	2.3
412	26.0		6.7
413	10.0		23.2
414	2.1	1.3	1.2
415	3.0	1.5	7.8
416	1.8	1.0	0.8
417	1.5	0.8	0.9
418	1.8	0.6	1.8
419	1.6	1.0	0.4
420	30.4	1.7	5.9
421	1.3	1.8	1.9
422	6.7	1.0	4.1
423	4.1	1.6	3.8
424	2.3	1.2	1.5
425	2.8	1.0	0.8
426	2.8	1.1	1.3
427	2.0	0.7	2.1
428	3.9	1.2	7.7
429	5.9	2.7	11.4
430	19.0	3.7	16
431	1.4	0.6	1.2
432	1.9	0.9	2.5
433	24.9	1.6	10.5
434	6.8	2.0	3.5
435	25.8	3.1	9.7
436	8.0	1.0	4.6

[2609]

437	1.4	0.8	4.2
438	1.2	0.8	0.3
439	0.7	0.4	1.7
440	0.9		1.1
441	1.1	0.7	0.40
442	1.4	1.1	0.4
443	0.8	0.4	0.3
444	0.5	0.4	0.5
445	1.5	1.0	2.7
446	0.9	0.6	0.7
447	1.6	0.9	1.6
448			6.5
449	1.3	0.9	1.9
450	1.2	0.7	1.0
451	3.5	2.0	2.8
452	28.9	5.3	14.8
453	1.3	0.7	0.4
454	18.1	4.8	11
458			
459	3.8	1.0	1.2
460	5.7	1.5	3.2
461	12.7	2.9	7.2
463	3.9	0.8	1.7
464	0.9	0.3	1.4
465	4.9	0.8	3.5
466	39.0	7.3	31.2
467	5.5	1.3	5.3
468	60.4	7.4	22.0
469	11.1	2.4	2.7
470	26.0	4.5	23.8
472	7.6	1.9	2.7
474	5.6	2.0	3.6
475	65.5	21.0	71.6
476	5.4	1.3	
477	7.7	9.0	25.0
478	10.5	2.8	3.6
479	2.7	2.1	25.9
480	5.6	4.4	69.1
481	70.5	78	953
482	207.0	97.0	320.0
483	748.5	299.5	1706
484	48.7	13.4	184
485	121	76.3	1208
486	2.2	0.7	1.5
487	50.0	19.5	173.1
488	416.0	126	980.8
489	6.9	3.9	13.8
490	82	237	836
492	70.7	47.3	636
493	92.4	31.9	257.6
494	4.4	1.2	3.6
495	1.2	2.3	15.3
496	0.7	0.6	0.4
497	1.4	1.8	38.6
498	306	349	589

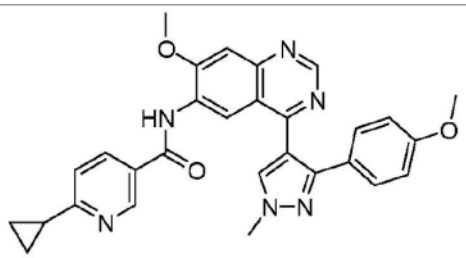
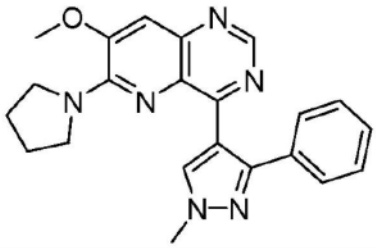
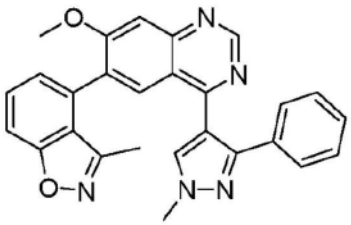
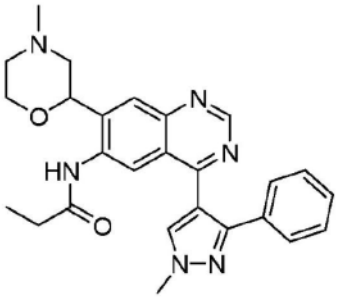
[2610]

499	17	33	495
500	2.9	7.0	55.7
制备 190	1.3	0.8	5.4

[2611] 还制备并测试了其他实施例455-457和458A,并且发现其在上文生物实施例1和2中所述的所有三种EGFR L858R、EGFR(d746-750)和EGFR PC9生物测定中具有大于10μM的抑制活性,参见下表3。

[2612] 表3

[2613]

实施例编号	结构
455	
456	
457	
458A	

[2614] 等同物

[2615] 在权利要求中,除非上下文指示相反情况或从上下文显而易见,否则例如“一个”、“一种”和“所述”的冠词可意指一个或多于一个。除非上下文指示相反情况或从上下文显而易见,否则如果一个、一个以上或所有组成员存在于、用于给定产物或方法或以其他方式与给定产物或方法相关,则在组的一个或多个成员之间包括“或”的权利要求或描述被视为令人满意的。本公开包括其中组的恰好一个成员存在于、用于给定产物或方法或以其他方式与给定产物或方法相关的实施方案。本公开包括其中多于一个或所有组成员存在于、用于给定产物或方法或以其他方式与给定产物或方法相关的实施方案。

[2616] 另外,本公开涵盖其中将来自一条或多条所列权利要求的一个或多个限制、要素、条款和描述性术语引入另一权利要求中的所有变化、组合和排列。例如,附属于另一权利要求的任一权利要求可经修改以包括在附属于同一基本权利要求的任何其他权利要求中发

现的一个或多个限制。当要素是以列表(例如以马库什组(Markush group)格式)呈现时,还公开了每个要素亚组,并且可从所述组去除任何要素。应理解,一般而言,当本公开或本公开的方面被称为包含特定要素和/或特征时,本公开或本公开方面的某些实施方案由此类要素和/或特征组成或基本上由其组成。出于简洁目的,那些实施方案尚未在本文中具体逐字阐述。当给出范围时,包括端点。另外,除非另外指明或从上下文和本领域普通技术人员的理解显而易见,否则在本公开的不同实施方案中,表示为范围的值可假设为所述范围内的任何特定值或子范围,除非上下文另外明确说明,否则精确至所述范围下限单位的十分之一。

[2617] 本领域技术人员仅使用常规实验即可认识到或能够确定本文所述和要求保护的公开内容的特定实施方案的许多等同物。此类等同物旨在涵盖于所附权利要求中。