

[19] Patents Registry
The Hong Kong Special Administrative Region
香港特別行政區
專利註冊處

[11] 40020552 B
CN 110997637 B

[12] **STANDARD PATENT (R) SPECIFICATION**
轉錄標準專利說明書

[21] Application no. 申請編號
62020010199.1

[51] Int. Cl.
C07D 231/00 (2006.01) C07D 231/54 (2006.01)
C07C 233/09 (2006.01) A61K 31/195 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01) A61K 31/416 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

[22] Date of filing 提交日期
30.06.2020

[54] AROMATIC DERIVATIVE, PREPARATION METHOD FOR SAME, AND MEDICAL APPLICATIONS THEREOF
芳香類衍生物、其製備方法及其在醫藥上的應用

[30] Priority 優先權
05.09.2017 CN 201710791233.1

[43] Date of publication of application 申請發表日期
23.10.2020

[45] Date of publication of grant of patent 批予專利的發表日期
12.05.2023

[86] International application no. 國際申請編號
PCT/CN2018/104007

[87] International publication no. and date 國際申請發表編號及日期
WO2019/047826 14.03.2019

CN Application no. & date 中國專利申請編號及日期
CN 201880034411.9 04.09.2018

CN Publication no. & date 中國專利申請發表編號及日期
CN 110997637 10.04.2020

Date of grant in designated patent office 指定專利當局批予專利日期
27.09.2022

[73] Proprietor 專利所有人
Shanghai BioArdis Co., Ltd.
保仕健生物科技(上海)有限公司
中國
上海市浦東新區中國(上海)自由貿易試驗區
郭守敬路 199 號 307 室 201203

[72] Inventor 發明人
SHAO, Ning 邵寧
WANG, Ding 王丁
YUAN, Hongbin 袁宏斌
KAYSER, Frank 弗蘭克·凱澤

[74] Agent and / or address for service 代理人及/或送達地址
香港柳沈知識產權服務公司
香港
灣仔港灣道 30 號
新鴻基中心 37 樓 3716 室



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 110997637 B

(45) 授权公告日 2022.09.27

(21) 申请号 201880034411.9

(22) 申请日 2018.09.04

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 110997637 A

(43) 申请公布日 2020.04.10

(66) 本国优先权数据
201710791233.1 2017.09.05 CN(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2019.11.25(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/CN2018/104007 2018.09.04(87) PCT国际申请的公布数据
W02019/047826 ZH 2019.03.14(73) 专利权人 保仕健生物科技(上海)有限公司
地址 201203 上海市浦东新区中国(上海)
自由贸易试验区郭守敬路199号307室(72) 发明人 邵宁 王丁 袁宏斌
弗兰克·凯泽(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所
11105

专利代理师 牟科 邹宗亮

(51) Int.Cl.

C07D 231/00 (2006.01)

C07D 231/54 (2006.01)

C07C 233/09 (2006.01)

A61K 31/195 (2006.01)

A61K 31/415 (2006.01)

A61K 31/416 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(56) 对比文件

WO 2016064960 A1, 2016.04.28

US 2016136168 A1, 2016.05.19

WO 2016164703 A1, 2016.10.13

CN 104540809 A, 2015.04.22

CN 105658642 A, 2016.06.08

WO 2016134294 A1, 2016.08.25

Robin A. Fairhurst 等. Approaches to selective fibroblast growth factor receptor 4 inhibition through targeting the ATPpocket middle-hinge region. 《MedChemComm》. 2017, Fig1, 7.

审查员 郝小燕

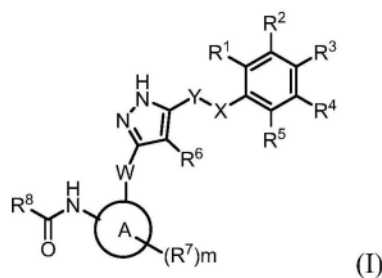
权利要求书11页 说明书101页

(54) 发明名称

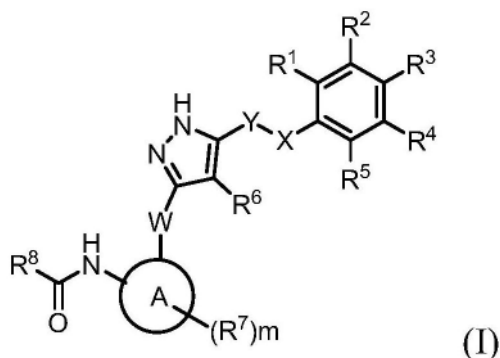
芳香类衍生物、其制备方法及其在医药上的应用

(57) 摘要

一种通式(I)所示的芳香类衍生物及其可药用的盐或含有其的药物组合物、及其制备方法, 以及上述芳香类衍生物及其可药用的盐或含有其的药物组合物在制备治疗剂, 特别是FGFR4酪氨酸激酶抑制剂, 和在制备治疗和/或预防肿瘤与炎症等疾病的药物中的用途。其中通式(I)的各取代基与说明书中的定义相同。



1. 通式 (I) 所示的化合物或其可药用的盐、互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体：



其中：

环A不存在或者选自亚苯基、亚环己基和5-6元亚杂芳基；

R^1 和 R^5 各自独立地选自H和卤素；

R^2 和 R^4 各自独立地为 C_1 - C_6 烷氧基；

R^3 为H；

R^6 各自独立地选自H和 $-CH_2CH_2-$ ，且当 R^6 为 $-CH_2CH_2-$ 时，其另一端连接至X；

R^7 各自独立地选自H、卤素、 C_1 - C_6 烷基和 $-NR^aR^b$ ；其中， R^a 和 R^b 各自独立地选自H和任选被 $-NR^cR^d$ 取代的 C_1 - C_6 烷基； R^c 和 R^d 各自独立地选自H和 C_1 - C_6 烷基；或者， R^a 和 R^b 和他们所连接的N原子一起形成6元杂环基；

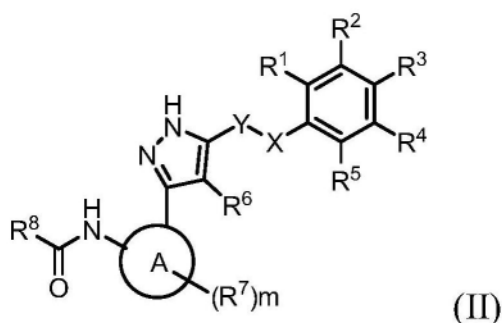
R^8 选自乙烯基和丙炔基；

X选自 $-O-$ 、 $-NH-$ 和 $-CH_2-$ ；Y选自 $-O-$ 、 $-NH-$ 和 $-CH_2-$ ；条件是X和Y中至少有一个是 CH_2 ；

W选自化学键、 $-NH-$ 或 $-CH_2-$ ；且

m为0或1。

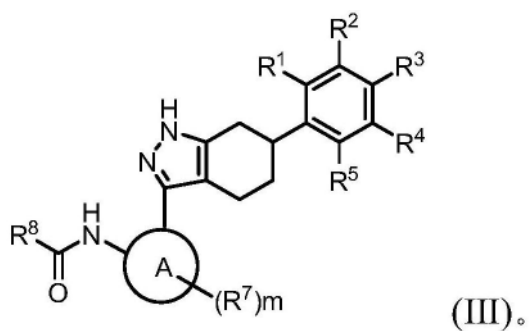
2. 根据权利要求1所述的通式 (I) 所示的化合物或其可药用的盐、互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体，其为通式 (II) 所示的化合物：



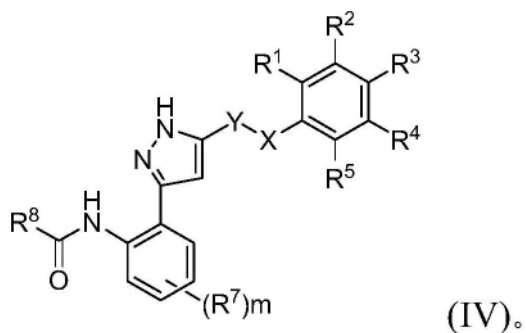
其中：

R^6 为H。

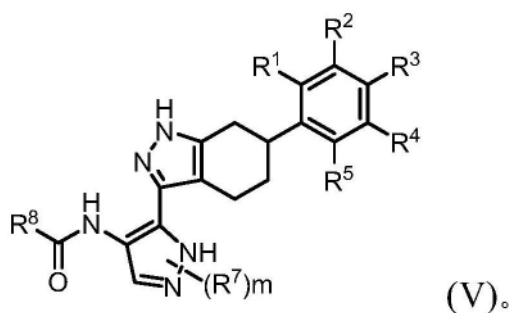
3. 根据权利要求1所述的通式 (I) 所示的化合物或其可药用的盐、互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体，其为通式 (III) 所示的化合物：



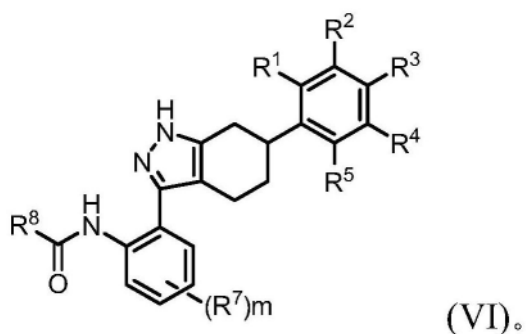
4. 根据权利要求1所述的通式 (I) 所示的化合物或其可药用的盐、互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体, 其为通式 (IV) 所示的化合物:



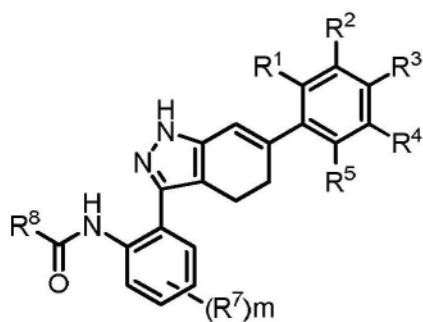
5. 根据权利要求1所述的通式 (I) 所示的化合物或其可药用的盐、互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体, 其为通式 (V) 所示的化合物:



6. 根据权利要求1所述的通式 (I) 所示的化合物或其可药用的盐、互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体, 其为通式 (VI) 所示的化合物:



7. 根据权利要求1所述的通式 (I) 所示的化合物或其可药用的盐、互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体, 其为通式 (VII) 所示的化合物:



(VII)。

8. 根据权利要求1至3中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体,其中环A为亚苯基或亚吡啶基。

9. 根据权利要求1至7中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体,其中 R^1 和 R^5 各自独立地选自H、Cl和F。

10. 根据权利要求1至7中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体,其中 R^2 和 R^4 为 $-OCH_3$ 。

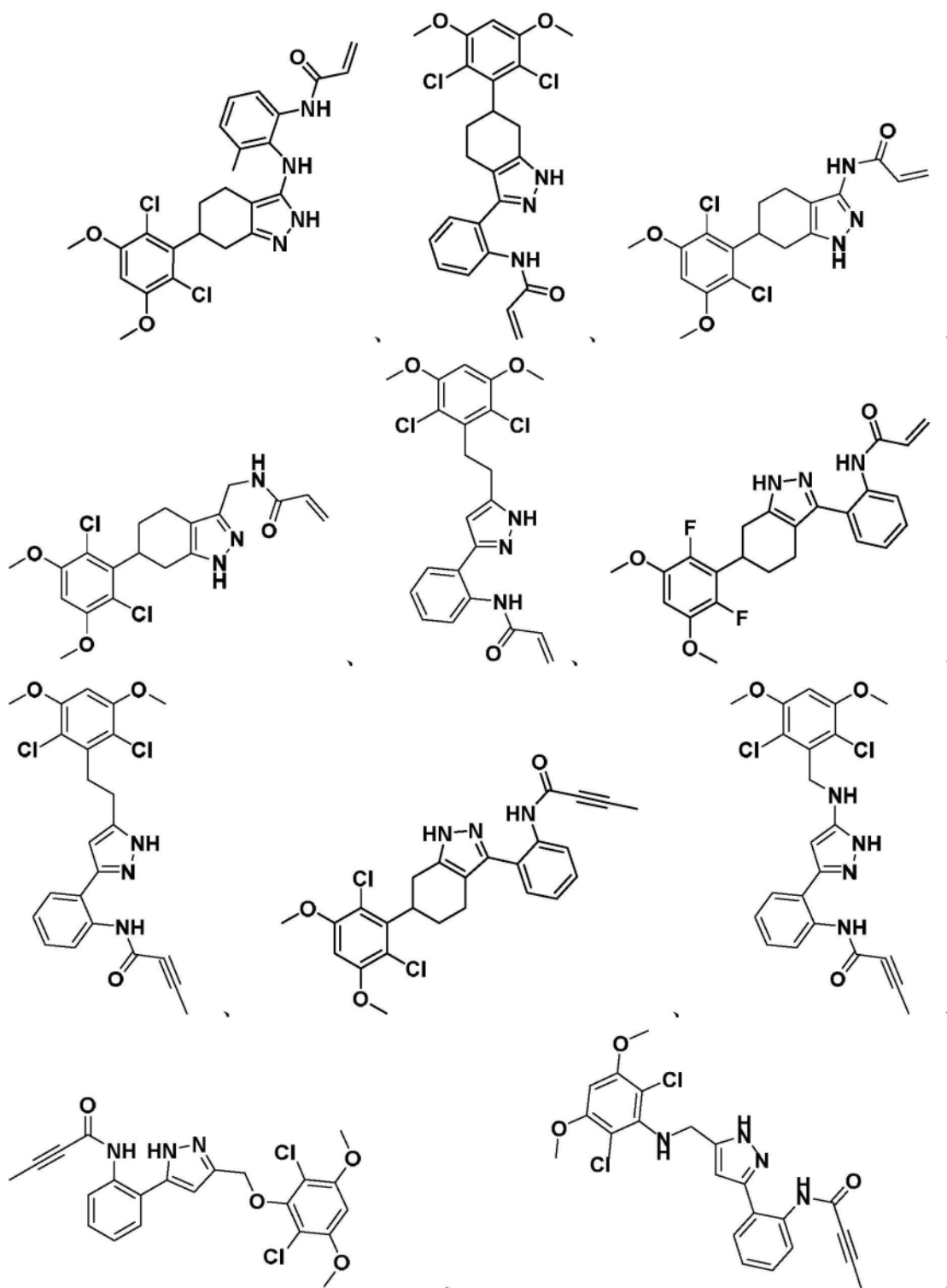
11. 根据权利要求1至7中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体,其中 R^7 为H、卤素、甲基、 $-N(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、4-甲基-哌嗪基或吗啉基。

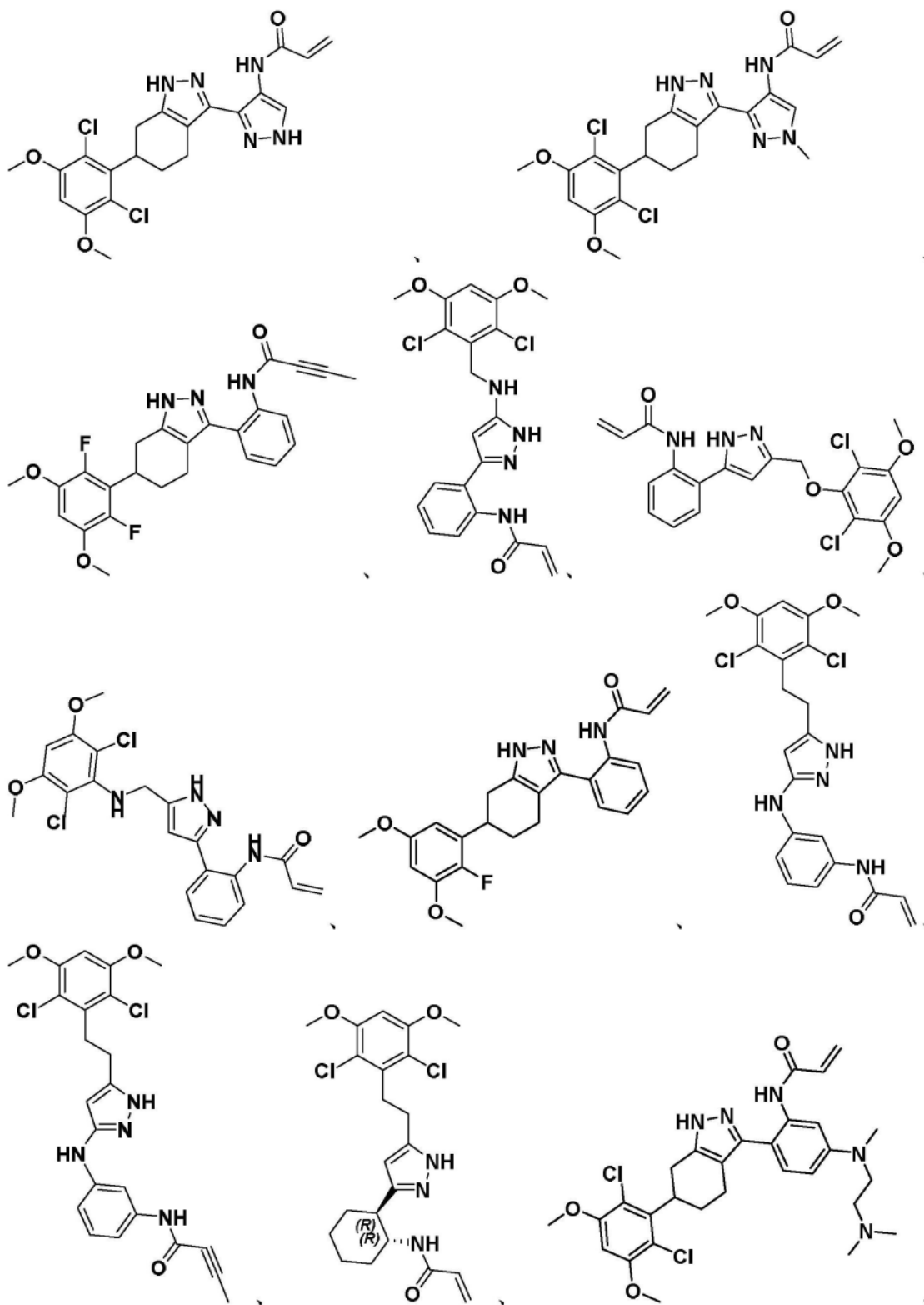
12. 根据权利要求1至7中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体,其中 R^8 为乙烯基。

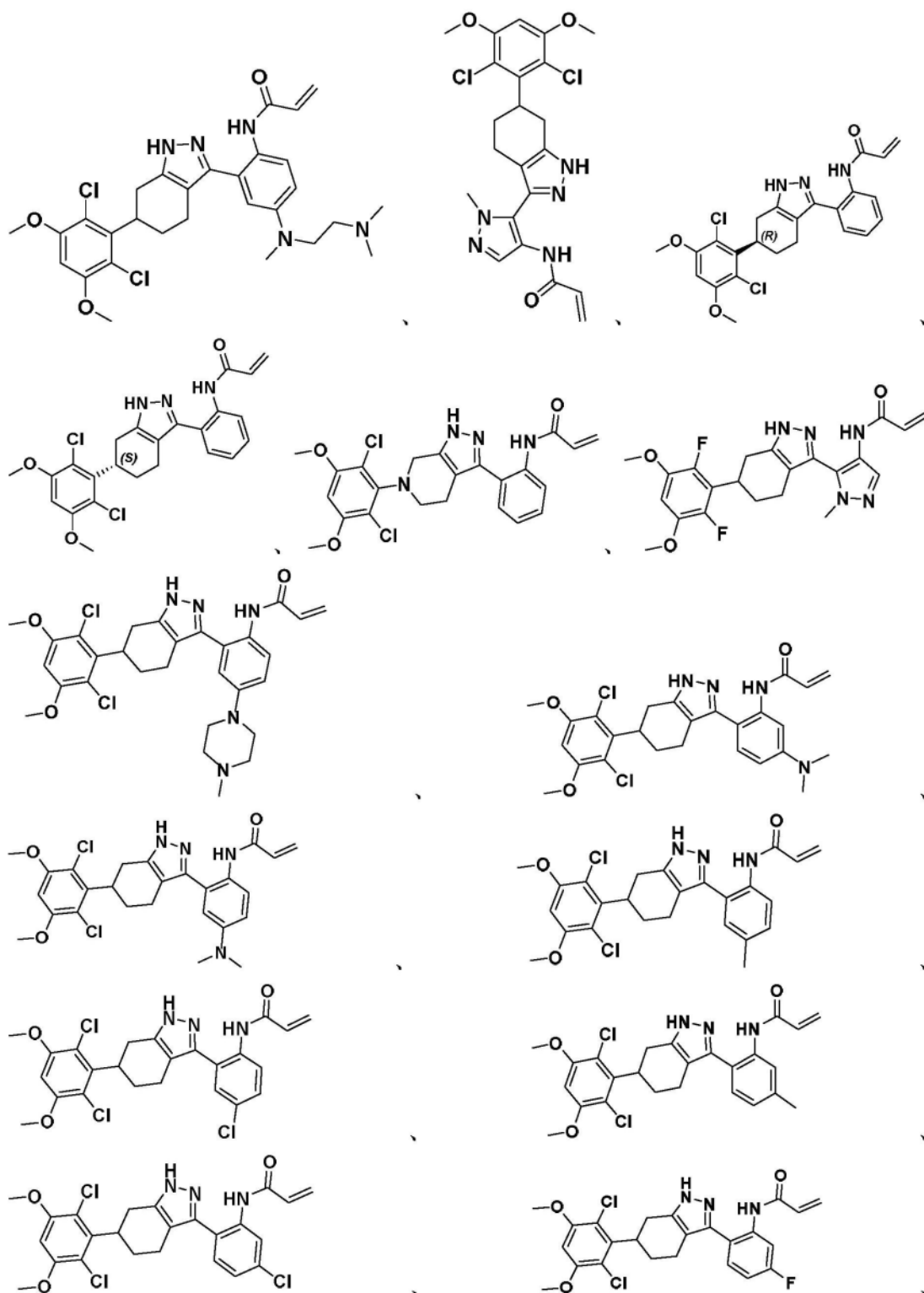
13. 根据权利要求1至7中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体,其中m为0。

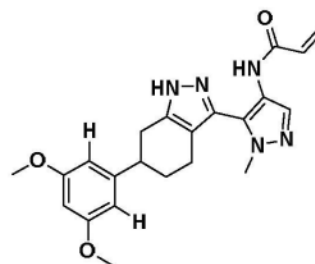
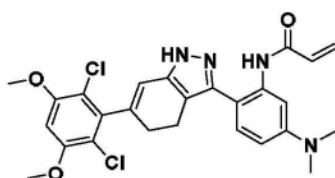
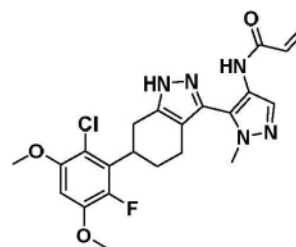
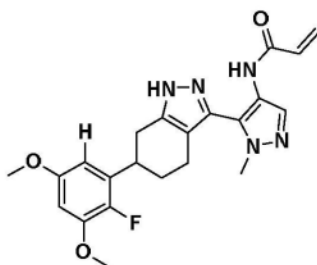
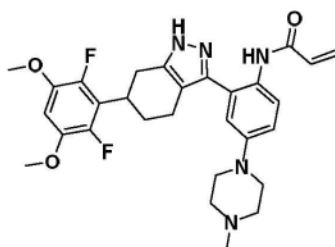
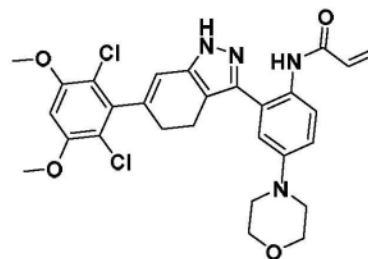
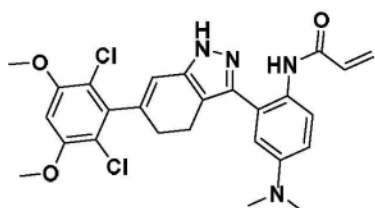
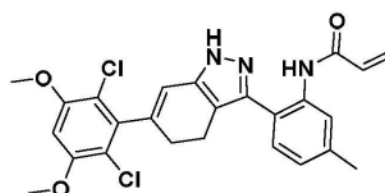
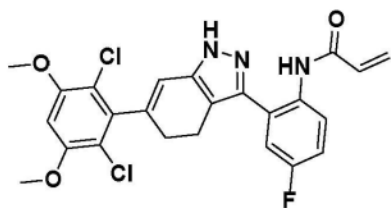
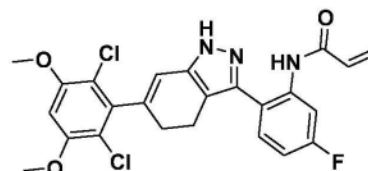
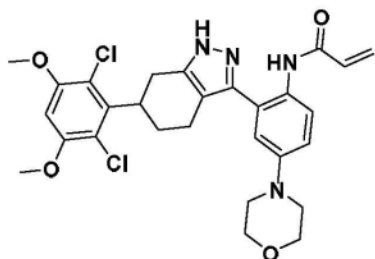
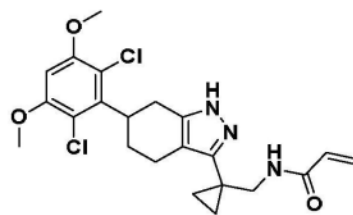
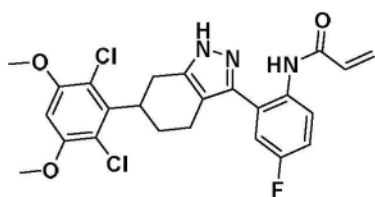
14. 根据权利要求1至7中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体,其中m为1。

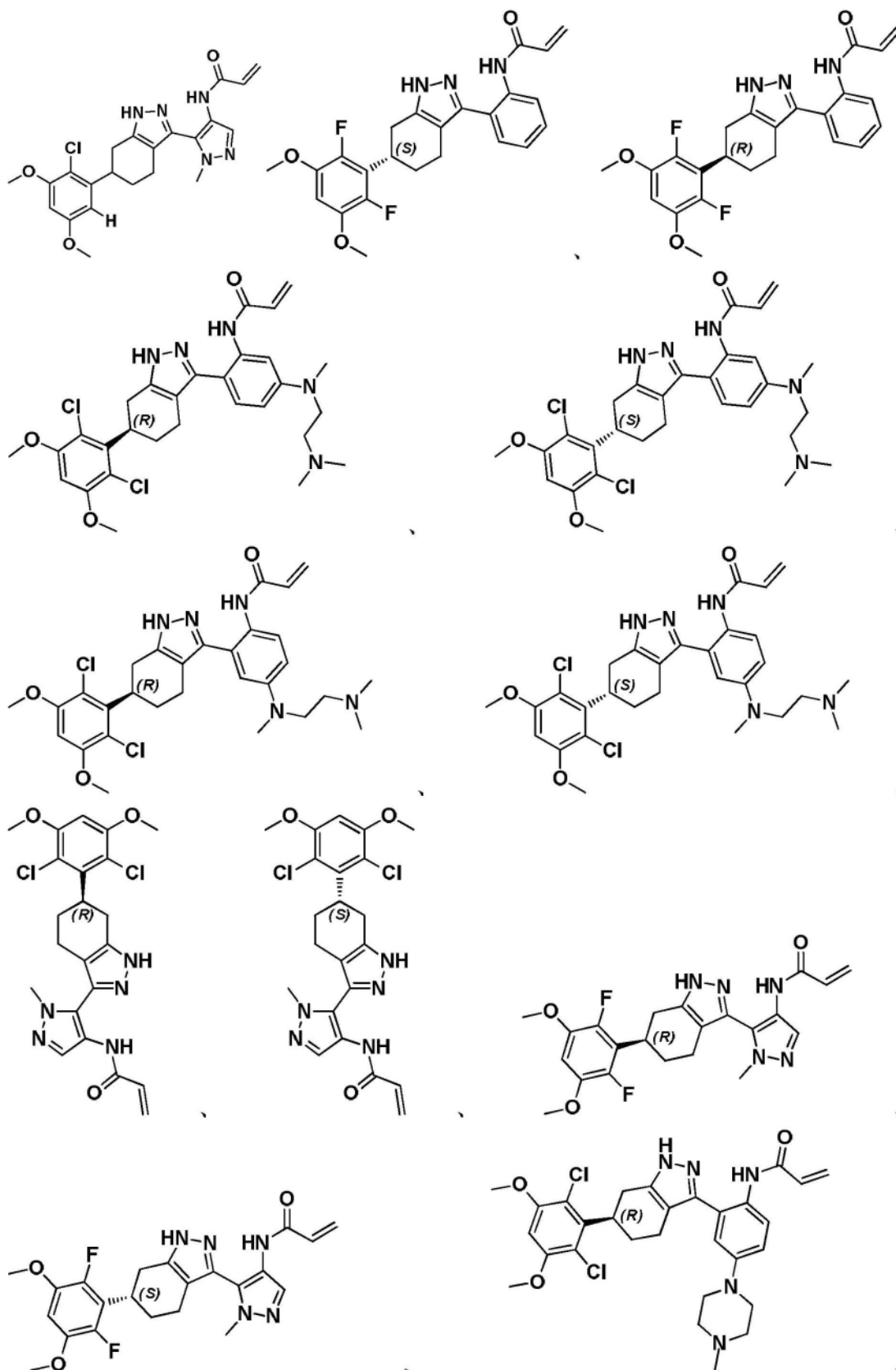
15. 化合物或其可药用的盐、互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体,其中该化合物选自:

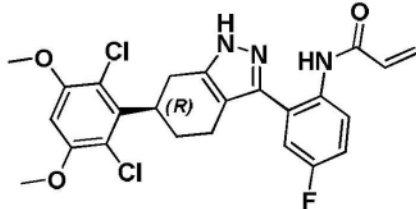
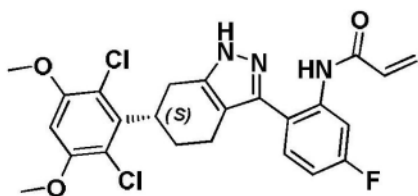
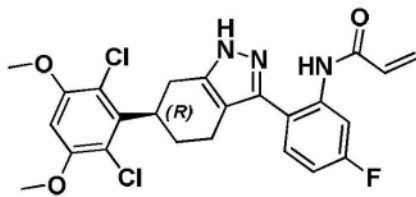
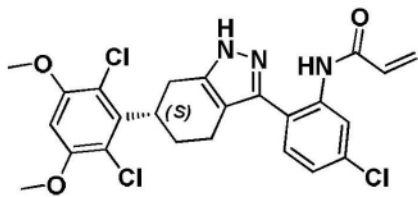
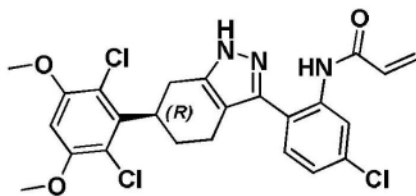
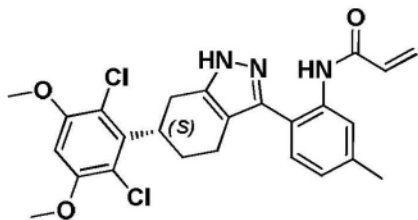
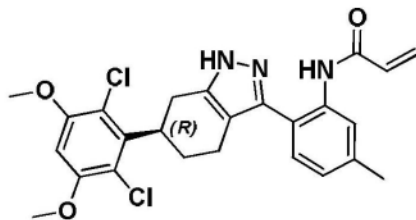
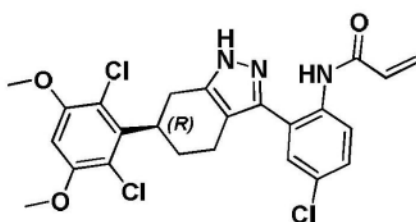
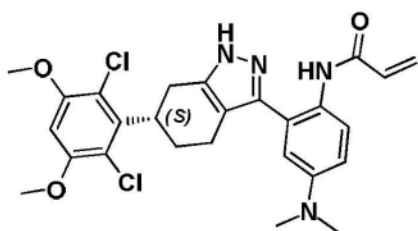
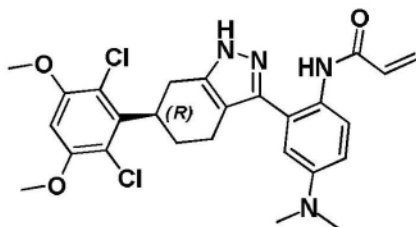
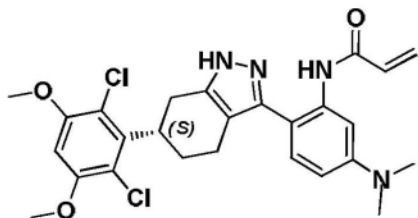
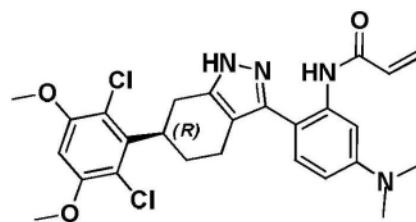
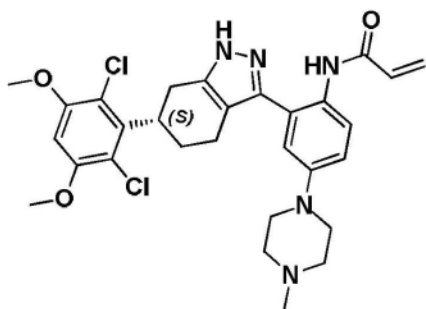


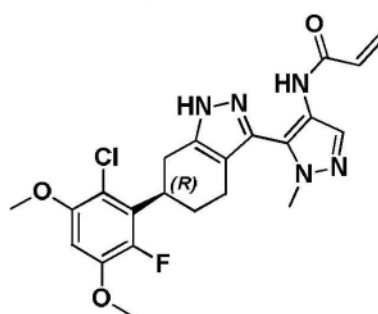
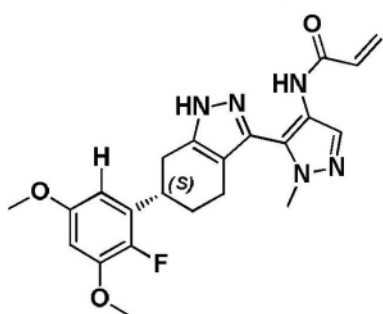
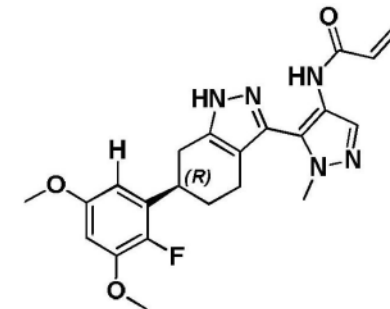
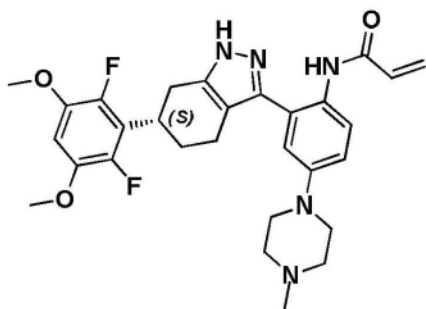
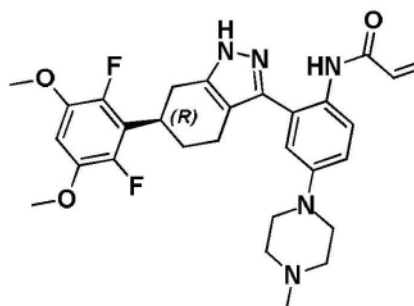
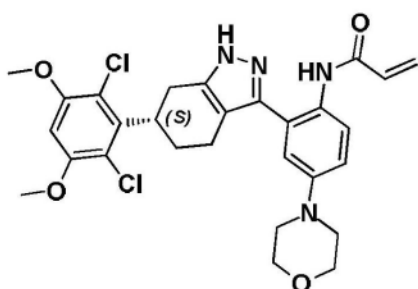
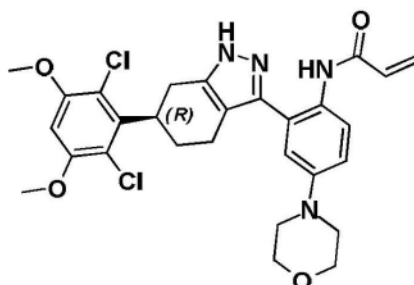
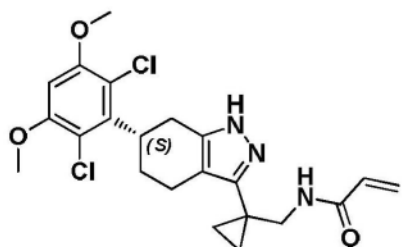
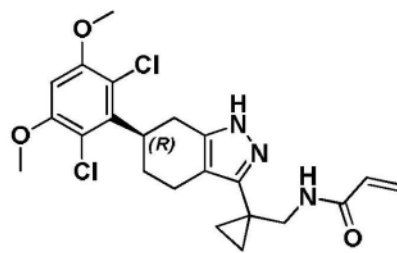
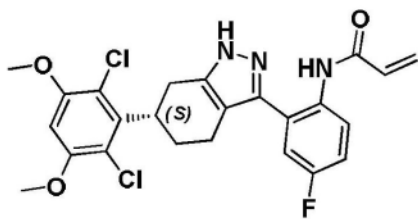


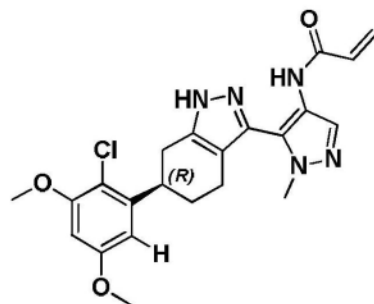
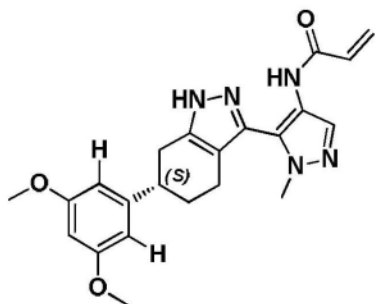
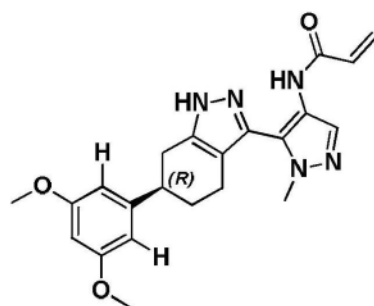
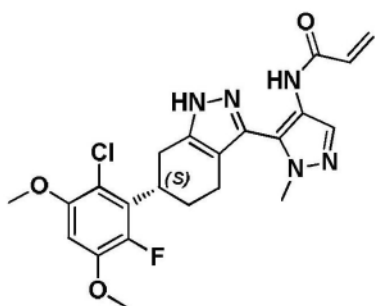




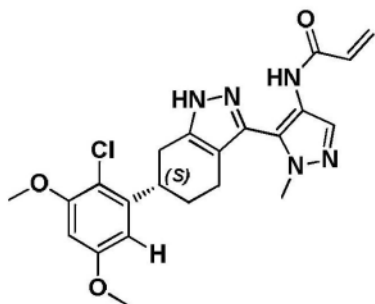








和



16. 药物组合物, 其含有根据权利要求1-15中任一项所述的化合物或其可药用的盐、互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体, 及药学上可接受的赋形剂。

17. 根据权利要求1-15中任一项所述的化合物或其可药用的盐、互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体, 或根据权利要求16所述的药物组合物在制备用于治疗 and/或预防FGFR4酪氨酸激酶介导的疾病的药物中的用途。

18. 根据权利要求17的用途, 其中所述疾病为肿瘤。

19. 根据权利要求18的用途, 其中所述肿瘤选自胃癌、甲状腺癌、前列腺癌、乳腺癌、肉瘤、皮肤癌、肝癌、胰腺癌、肺癌、肾癌、结直肠癌和卵巢癌。

20. 根据权利要求19的用途, 其中所述肉瘤为横纹肌肉瘤。

21. 根据权利要求19的用途, 其中所述皮肤癌为黑色素瘤。

22. 根据权利要求19的用途, 其中所述肝癌为肝细胞癌或胆管上皮癌。

23. 根据权利要求19的用途, 其中所述胰腺癌为胰腺上皮内瘤样病变或胰腺导管腺癌。

24. 根据权利要求19的用途, 其中所述肺癌为非小细胞肺癌和肺腺癌。

25. 根据权利要求19的用途, 其中所述肾癌为肾细胞癌。

芳香类衍生物、其制备方法及其在医药上的应用

发明领域

[0001] 本发明涉及一种新的芳香类衍生物或其可药用的盐、互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、前药、水合物或溶剂合物,及其混合物,或含有其的药物组合物,及其制备方法。本发明还涉及使用所述芳香族醚类衍生物治疗和/或预防FGFR4酪氨酸激酶介导的疾病的方法,以及所述芳香族醚类衍生物在制备FGFR4酪氨酸激酶抑制剂和药物中的用途。

背景技术

[0002] 成纤维细胞生长因子(FGF)是由垂体和下丘脑分泌的多肽,具有促进成纤维细胞有丝分裂、中胚层细胞的生长,刺激血管形成和在创伤愈合及肢体再生中发挥重要作用。FGF受体(FGFR)信号系统对正常的发育及生理过程具有至关重要的作用。FGFR有四种亚型FGFR1-4,这四种亚型的氨基酸序列有着高度的保守性。FGFR1-4对不同的生长因子有着不同的结合力,其在组织的分布也相互不同。一条完整的FGFR受体蛋白包括细胞外部分,疏水单链细胞膜部分和细胞内酪氨酸激酶部分。当FGFR细胞外部分和FGF生长因子相互作用,引发下游链式的信号传导(Ras-MAPK、AKT-PI3K、磷脂酶C),最终影响和调节细胞生长、分裂和分化(Eswarakumar,Cytokine&Growth Factor Reviews,2005)。

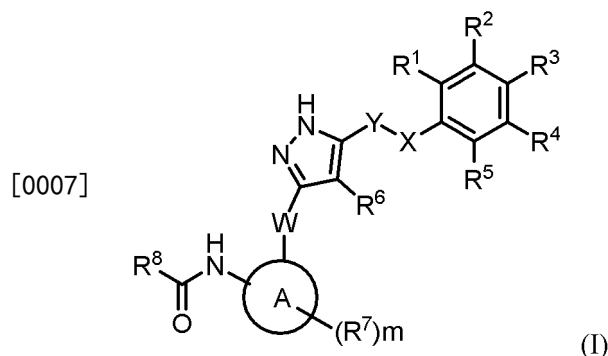
[0003] 异常刺激这个信号通路(包括FGF生长因子过度表达、FGFR受体的过度表达和FGFR受体的基因突变)导致肿瘤的生长和对治疗的耐受。对几千种肿瘤样品的DNA测序发现FGFR通路常常发生突变。FGFR4是由FGFR-4基因编码的蛋白。FGFR4基因有着18个外显子。FGF-FGFR信号失调与肿瘤发生及演化相关。已经被发现在老鼠体内,FGFR4-FGF19信号轴与肝细胞癌(HCCs)紧密相关。肝癌等几种类型的癌症中,FGFR4表达被明显提高。同时,肝癌的发生需要FGFR4。FGF19转基因小鼠的后代能够发展为肝癌,然而,与FGFR4敲除的老鼠所繁殖的后代不会发展为肝癌。当FGF19被FGF19特异性抗体中和后,肿瘤的生长受到抑制。另外,FGFR4过度表达还出现在其他种类的肿瘤,包括乳腺癌,结直肠癌,胰腺癌,前列腺癌,肺癌,和甲状腺癌中。FGFR4突变出现在横纹肌肉瘤中。对于FGFR4的小分子靶向抑制可以被用于癌症的治疗中。当老鼠经过FGFR-1抑制剂治疗后,发现可以导致在软组织里发生磷酸钙沉积等副作用(Brown,AP et al. (2005),Toxicol.Pathol.,p.449-455)。这些表明了对FGFR4受体的选择性抑制,而不是广泛抑制FGFR1-4受体,会避免这样的副作用。

[0004] 尽管目前已公开了一系列的FGFR4抑制剂的专利申请,其中包括W02014011900、W02015061572、W020150197519、W02015008844、W02015057938、W02015059668、W02012174476、W02015057963、W02016064960、W02016134294、W02016134314、和W02016134320等,但仍需开发新的具有更好药效的化合物。经过不断努力,本发明设计具有通式(I)所示的结构的化合物,并发现具有此类结构的化合物表现出优异的效果和作用。

发明内容

[0005] 本发明涉及以下技术方案:

[0006] 在一方面,本发明提供了通式(I)所示的化合物或其可药用的盐、互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、前药、水合物或溶剂合物,及其混合物:



[0008] 其中:

[0009] 环A不存在或者选自6-14元亚芳基、5-10元亚杂芳基、C₃-C₈亚环烷基或3-10元亚杂环基;

[0010] R¹、R²、R³、R⁴和R⁵各自独立地选自H、卤素、氰基、NO₂、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₈环烷基、-OR¹³、-NR¹¹R¹²、-C(O)R¹³、-C(O)OR¹³、-C(O)NR¹¹R¹²、-NR¹¹C(O)R¹³、-NR¹¹C(O)OR¹³、-NR¹¹C(O)NR¹¹R¹²、-OC(O)R¹³、-OC(O)OR¹³、-OC(O)NR¹¹R¹²、-S(O)_pR¹³、-S(O)_pOR¹³、-S(O)_pNR¹¹R¹²、-OS(O)_pR¹³或-NR¹¹S(O)_pR¹³;

[0011] R⁶各自独立地选自H或-CH₂CH₂-,且当R⁶为-CH₂CH₂-时,其另一端连接至X,任选地-CH₂CH₂-中的一个亚甲基被-O-或-NH-替代;

[0012] R⁷各自独立地选自H、卤素、氰基、NO₂、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₈环烷基、-OR¹³、或-NR^aR^b;其中,R^a和R^b各自独立地选自H或任选被-NR^cR^d取代的C₁-C₆烷基;R^c和R^d各自独立地选自H或C₁-C₆烷基;

[0013] R⁸选自任选取代的C₂-C₆烯基或C₂-C₆炔基;

[0014] R¹¹、R¹²和R¹³各自独立地选自H、C₁-C₆烷基、C₁-C₆杂烷基、C₃-C₈环烷基、3-10元杂环基、5-10元杂芳基或6-14元芳基;

[0015] X选自-O-、-NH-或-CH₂-;Y选自-O-、-NH-或-CH₂-;条件是X和Y中至少有一个是CH₂;

[0016] W选自化学键、-NH-或-CH₂-;

[0017] m为0、1、2、3或4;

[0018] p为1或2。

[0019] 在另一方面,本发明提供了一种药物组合物,其含有本发明化合物或其可药用的盐、互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、前药、水合物或溶剂合物,及其混合物,及药学上可接受的赋形剂。在具体实施方案中,本发明化合物以有效量提供在所述药物组合物中。在具体实施方案中,本发明化合物以治疗有效量提供。在具体实施方案中,本发明化合物以预防有效量提供。在另一实施方案中,本发明的药物组合物还含有其它治疗剂。

[0020] 在另一方面,本发明提供了一种试剂盒,其包括:第一容器,其中含有本发明化合物或其可药用的盐、互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、前药、水合物或溶剂合物,及其混合物;和任选地,第二容器,其中含有其它治疗剂;和任选地,第三容器,其中含有用于稀释或悬浮所述化合物和/或其它治疗剂的药学上可接受的赋形剂。

[0021] 在另一方面,本发明还提供了本发明化合物或其可药用的盐、互变异构体、外消旋

体、对映异构体、非对映异构体、前药、水合物或溶剂合物，及其混合物，或本发明的药物组合物在制备FGFR4酪氨酸激酶抑制剂中的用途。

[0022] 在另一方面，本发明还提供了本发明化合物或其可药用的盐、互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、前药、水合物或溶剂合物，及其混合物，或本发明的药物组合物在制备用于治疗 and/或预防FGFR4酪氨酸激酶介导的疾病的药物中的用途。

[0023] 在另一方面，本发明还提供了本发明化合物或其可药用的盐、互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、前药、水合物或溶剂合物，及其混合物，或本发明药物组合物，其用于治疗 and/或预防FGFR4酪氨酸激酶介导的疾病。

[0024] 在另一方面，本发明还提供了一种在受试者中治疗和/或预防FGFR4酪氨酸激酶介导的疾病的方法，包括向所述受试者给药本发明的化合物或其可药用的盐、互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、前药、水合物或溶剂合物，及其混合物，或本发明的药物组合物。

[0025] 在上述方面的具体实施方案中，所述疾病为肿瘤，例如胃癌、甲状腺癌、前列腺癌、乳腺癌、肉瘤（例如横纹肌肉瘤）、皮肤癌（例如黑色素瘤）、肝癌（例如肝细胞癌和胆管上皮癌）、胰腺癌（例如胰腺上皮内瘤样病变和胰腺导管腺癌）、肺癌（例如非小细胞肺癌和肺腺癌）、肾癌（例如肾细胞癌）、结直肠癌和卵巢癌。

具体实施方式

[0026] 定义

[0027] 本发明使用的术语具有本领域技术人员所熟知的含义。当在本发明中进行定义时，优先采用本发明的定义。

[0028] 当列出数值范围时，既定包括每个值和在该范围内的子范围。例如“C₁-C₆烷基”包括C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₁-C₆、C₁-C₅、C₁-C₄、C₁-C₃、C₁-C₂、C₂-C₆、C₂-C₅、C₂-C₄、C₂-C₃、C₃-C₆、C₃-C₅、C₃-C₄、C₄-C₆、C₄-C₅和C₅-C₆烷基。

[0029] “C₁-C₆烷基”是指具有1至6个碳原子的直链或支链饱和烃基团，也称为“低级烷基”。在一些实施方案中，C₁-C₄烷基是特别优选的。所述烯基的实例包括但不限于：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、及其各种支链异构体等。烷基可以是任选取代的或未取代的。

[0030] “C₂-C₆烯基”是指具有2至6个碳原子和一个或多个碳-碳双键（例如，1,2或3个碳-碳双键）的直链或支链烃基团。一个或多个碳-碳双键可以在内部（例如，在2-丁烯基中）或端部（例如，在1-丁烯基中）。在一些实施方案中，C₂-C₄烯基是特别优选的。所述烯基的实例包括但不限于：乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、丁二烯基、戊烯基、戊二烯基、己烯基、及其各种支链异构体等。烯基可以是任选取代的或未取代的。

[0031] “C₂-C₆炔基”是指具有2至6个碳原子、一个或多个碳-碳叁键（例如，1,2或3个碳-碳叁键）以及任选一个或多个碳-碳双键（例如，1,2或3个碳-碳双键）的直链或支链烃基团。在一些实施方案中，C₂-C₄炔基是特别优选的。在一些实施方案中，炔基不含有任何双键。一个或多个碳叁键可以在内部（例如，在2-丁炔基中）或端部（例如，在1-丁炔基中）。所述炔基的

实例包括但不限于：乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、戊炔基、己炔基、及其各种支链异构体等。炔基可以是任选取代的或未取代的。

[0032] “ C_1-C_6 杂烷基”是指本文所定义的烷基，在母体链内，它进一步含有一或多个（例如，1、2、3或4个）杂原子（例如，氧、硫、氮、硼、硅、磷），其中，一个或多个杂原子在所述母体碳链内的相邻碳原子之间，和/或，一个或多个杂原子在碳原子和母体分子之间，即，在连接点之间。杂烷基可以是任选取代的或未取代的。在一些实施方案中，作为具体实例， C_1-C_6 杂烷基包括 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷硫基、 C_1-C_6 烷氨基等，其详细定义如下。

[0033] “ C_1-C_6 烷氧基”是指基团-OR，其中，R为取代或未取代的 C_1-C_6 烷基。在一些实施方案中， C_1-C_4 烷氧基是特别优选的。具体的所述烷氧基包括但不限于：甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、仲丁氧基、正戊氧基、正己氧基和1,2-二甲基丁氧基、及其各种支链异构体等。烷氧基可以是任选取代的或未取代的。

[0034] “ C_1-C_6 烷硫基”是指基团-SR，其中，R为任选取代的 C_1-C_6 烷基。在一些实施方案中， C_1-C_4 烷硫基是特别优选的。具体的所述 C_1-C_6 烷硫基包括但不限于：甲硫基、乙硫基、正丙硫基、异丙硫基、正丁硫基、叔丁硫基、仲丁硫基、正戊硫基、正己硫基和1,2-二甲基丁硫基、及其各种支链异构体等。烷硫基可以是任选取代的或未取代的。

[0035] “ C_1-C_6 烷氨基”是指基团-NHR或者-NR₂，其中，R为任选取代的 C_1-C_6 烷基。在一些实施方案中， C_1-C_4 烷氨基是特别优选的。具体的所述 C_1-C_6 烷氨基包括但不限于：甲氨基、乙氨基、正丙氨基、异丙氨基、正丁氨基、叔丁氨基、二甲氨基、甲乙氨基和二乙氨基、及其各种支链异构体等。烷氨基可以是任选取代的或未取代的。

[0036] “卤素”是指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)和碘(I)。

[0037] “氰基”是指-CN。

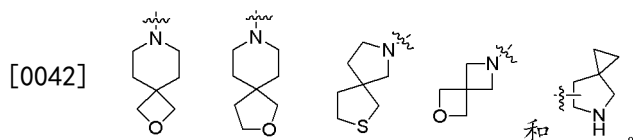
[0038] “ C_1-C_6 卤代烷基”和“ C_1-C_6 卤代烷氧基”是指上述“ C_1-C_6 烷基”和“ C_1-C_6 烷氧基”，其被一个或多个卤素基团取代。在一些实施方案中， C_1-C_4 卤代烷基是特别优选的，更优选 C_1-C_2 卤代烷基。在一些实施方案中， C_1-C_4 卤代烷氧基是特别优选的，更优选 C_1-C_2 卤代烷氧基。示例性的所述卤代烷基包括但不限于： $-CF_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHFCH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CHCl_2$ 、2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基等。示例性的所述卤代烷氧基包括但不限于： $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 等。卤代烷基和卤代烷氧基可以是任选取代的或未取代的。

[0039] “ C_3-C_8 环烷基”是指具有3至8个环碳原子和零个杂原子的非芳香环烃基团。在一些实施方案中， C_3-C_6 环烷基是特别优选的，更优选 C_5-C_6 环烷基。环烷基还包括其中上述环烷基与一个或多个环烷基、杂环基、芳基或杂芳基稠合、桥接或成螺环的环体系，其中连接点在环烷基环上，且在这样的情况中，碳的数目继续表示环烷基体系中的碳的数目。示例性的所述环烷基包括但不限于：环丙基、环丙烯基、环丁基、环丁烯基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚烯基、环庚二烯基、环庚三烯基、环辛基、环辛烯基、二环[2.2.1]庚基、二环[2.2.2]辛基、及其各种支链异构体等。环烷基可以是任选取代的或未取代的。

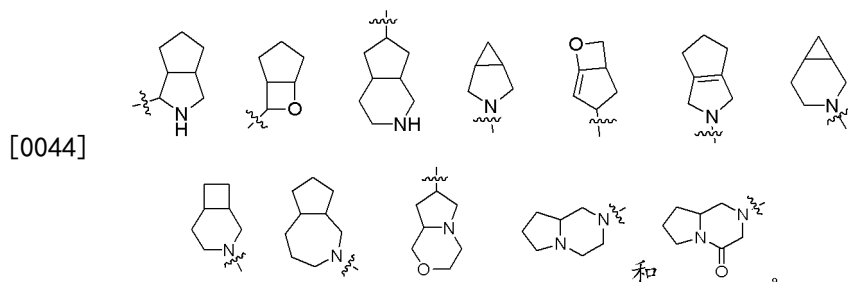
[0040] “3-10元杂环基”或是指具有环碳原子和1至4个环杂原子的3至10元非芳香环系的基团，其中，每个杂原子独立地选自氮、氧、硫、硼、磷和硅。在包含一个或多个氮原子的杂环基中，只要化合价允许，连接点可为碳或氮原子。在一些实施方案中，3-8元杂环基是优选的，其为具有环碳原子和1至3个环杂原子的3至8元非芳香环系；在一些实施方案中，4-7元

杂环基是特别优选的,其为具有环碳原子和1至3个环杂原子的4至7元非芳香环系;更优选5-6元杂环基,其为具有环碳原子和1至3个环杂原子的5至6元非芳香环系。示例性的包含一个杂原子的3元杂环基包括但不限于:氮杂环丙烷基、氧杂环丙烷基、硫杂环丙烷基。示例性的含有一个杂原子的4元杂环基包括但不限于:氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基和硫杂环丁烷基。示例性的含有一个杂原子的5元杂环基包括但不限于:四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢噻吩基、吡咯烷基、二氢吡咯基和吡咯基-2,5-二酮。示例性的包含两个杂原子的5元杂环基包括但不限于:二氧杂环戊烷基、氧硫杂环戊烷基、二硫杂环戊烷基和噁唑烷-2-酮。示例性的包含三个杂原子的5元杂环基包括但不限于:三唑啉基、噁二唑啉基和噻二唑啉基。示例性的包含一个杂原子的6元杂环基包括但不限于:哌啶基、二氢吡喃基、四氢吡喃基、二氢吡啶基和硫杂环己烷基。示例性的包含两个杂原子的6元杂环基包括但不限于:哌嗪基、吗啉基、二硫杂环己烷基、二噁烷基。示例性的包含三个杂原子的6元杂环基包括但不限于:六氢三嗪基。示例性的含有一个杂原子的7元杂环基包括但不限于:氮杂环庚烷基、氧杂环庚烷基和硫杂环庚烷基。示例性的包含一个杂原子的8元杂环基包括但不限于:氮杂环辛烷基、氧杂环辛烷基和硫杂环辛烷基。示例性的与6元芳基环稠合的5元杂环基(在本文中称作5,6-双环杂环基)包括但不限于:二氢吡啶基、异二氢吡啶基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并噻吩基、苯并噁唑啉酮基,等等。示例性的与6元芳基环稠合的6元杂环基(本文还指的是6,6-双环杂环基)包括但不限于:四氢喹啉基、四氢异喹啉基,等等。杂环基包括螺环、稠环和桥环的杂环基。

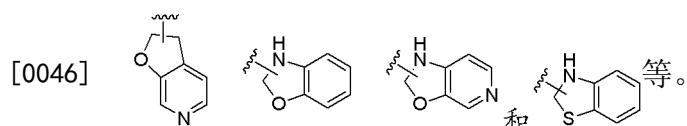
[0041] “螺杂环基”指5至20元,单环之间共用一个原子(称螺原子)的多环杂环基团,其中一个或多个环原子选自氮、氧或S(O)_m(其中m是整数0至2)的杂原子,其余环原子为碳。这些可以含有一个或多个双键,但没有一个环具有芳香性。优选为6至14元,更优选为7至10元。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺环烷基分为单螺杂环基、双螺杂环基或多螺杂环基,优选为单螺环烷基和双螺环烷基。更优选为4元/4元、4元/5元、4元/6元、5元/5元或5元/6元单螺环烷基。螺环烷基的非限制性实例包括:



[0043] “稠杂环基”指5至20元,系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对原子的多环杂环基团,一个或多个环可以含有一个或多个双键,但没有一个环具有芳香性,其中一个或多个环原子选自氮、氧或S(O)_m(其中m是整数0至2)的杂原子,其余环原子为碳。优选为6至14元,更优选为7至10元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠杂环烷基,优选为双环或三环,更优选为5元/5元或5元/6元双环稠杂环基。稠杂环基的非限制性实例包括:

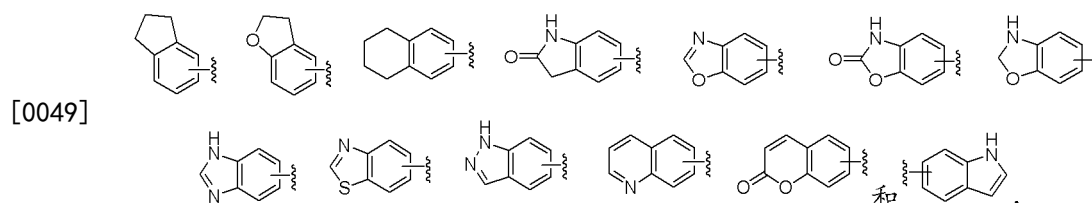


[0045] 所述杂环基环可以稠合于芳基、杂芳基或环烷基环上,其中与母体结构连接在一起的环为杂环基,非限制性实例包括:



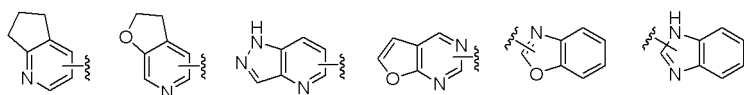
[0047] 杂环基可以是任选取代的或未取代的。

[0048] “6-14元芳基”是指具有6-14个环碳原子和零个杂原子的单环或多环的(例如,双环或三环) $4n+2$ 芳族环体系(例如,具有以环状排列共享的6、10或14个 π 电子)的基团。在一些实施方案中,芳基具有六个环碳原子(“6元芳基”;例如,苯基)。在一些实施方案中,芳基具有十个环碳原子(“10元芳基”;例如,萘基,例如,1-萘基和2-萘基)。在一些实施方案中,芳基具有十四个环碳原子(“14元芳基”;例如,蒽基)。在一些实施方案中,6-10元芳基是特别优选的,更优选6元芳基。所述芳基可以稠合于杂芳基、杂环基或环烷基环上,其中与母体结构连接在一起的环为芳基环,非限制性实例包括:

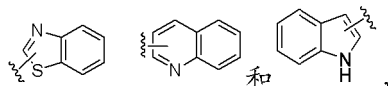


[0050] 芳基可以是取代的或未取代的。

[0051] “5-10元杂芳基”是指具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-10元单环或双环的 $4n+2$ 芳族环体系(例如,具有以环状排列共享的6或10个 π 电子)的基团,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫。在含有一个或多个氮原子的杂芳基中,只要化合价允许,连接点可以是碳或氮原子。在一些实施方案中,5-6元杂芳基是特别优选的,其为具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-6元单环的 $4n+2$ 芳族环体系。示例性的含有一个杂原子的5元杂芳基包括但不限于:吡咯基、呋喃基和噻吩基。示例性的含有两个杂原子的5元杂芳基包括但不限于:咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基和异噻唑基。示例性的含有三个杂原子的5元杂芳基包括但不限于:三唑基、噁二唑基和噻二唑基。示例性的含有四个杂原子的5元杂芳基包括但不限于:四唑基。示例性的含有一个杂原子的6元杂芳基包括但不限于:吡啶基。示例性的含有两个杂原子的6元杂芳基包括但不限于:哒嗪基、嘧啶基和吡嗪基。示例性的含有三个或四个杂原子的6元杂芳基分别包括但不限于:三嗪基和四嗪基。示例性的含有一个杂原子的7元杂芳基包括但不限于:氮杂环庚三烯基、氧杂环庚三烯基和硫杂环庚三烯基。示例性的5,6-双环杂芳基包括但不限于:吲哚基、异吲哚基、吲唑基、苯并三唑基、苯并噻吩基、异苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并异呋喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噻二唑基、茚嗪基和嘌呤基。示例性的6,6-双环杂芳基包括但不限于:萘啶基、喹啶基、喹啉基、异喹啉基、噌琳基、喹喔琳基、酞嗪基和喹唑啉基。所述杂芳基环可以稠合于芳基、杂环基或环烷基环上,其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环,非限制性实例包括:



[0052]



[0053] 杂芳基可以是任选取代的或未取代的。

[0054] 本文使用的“亚烷基”、“亚烯基”、“亚炔基”、“亚芳基”、“亚杂芳基”、“亚环烷基”和“亚杂环基”分别指的是上述烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环基的二价基团。所述基团可以是任选取代的或未取代的。

[0055] “ C_1-C_6 亚烷基”是指除去 C_1-C_6 烷基的一个氢而形成的二价的亚烷基,并且可以是取代或未取代的亚烷基。在一些实施方案中, C_1-C_4 亚烷基是特别优选的。未取代的所述亚烷基包括但不限于:亚甲基($-CH_2-$)、亚乙基($-CH_2CH_2-$)、亚丙基($-CH_2CH_2CH_2-$)、亚丁基($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$)、亚戊基($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$)、亚己基($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$),等等。示例性的取代的所述亚烷基,例如,被一个或多个烷基(甲基)取代的所述亚烷基,包括但不限于:取代的亚甲基($-CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$)、取代的亚乙基($-CH(CH_3)CH_2-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2-$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2-$)、取代的亚丙基($-CH(CH_3)CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2C(CH_3)_2-$),等等。

[0056] “ C_2-C_6 亚烯基”是指除去 C_2-C_6 烯基的一个氢而形成的二价的亚烯基,并且可以是取代或未取代的亚烯基。在一些实施方案中, C_2-C_4 亚烯基是特别优选的。示例性的未取代的所述亚烯基包括但不限于:亚乙烯基($-CH=CH-$)和亚丙烯基(例如, $-CH=CHCH_2-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$)。示例性的取代的所述亚烯基,例如,被一个或多个烷基(甲基)取代的亚烯基,包括但不限于:取代的亚乙基($-C(CH_3)=CH-$ 、 $-CH=C(CH_3)-$)、取代的亚丙烯基($-C(CH_3)=CHCH_2-$ 、 $-CH=C(CH_3)CH_2-$ 、 $-CH=CHCH(CH_3)-$ 、 $-CH=CHC(CH_3)_2-$ 、 $-CH(CH_3)-CH=CH-$ 、 $-C(CH_3)_2-CH=CH-$ 、 $-CH_2-C(CH_3)=CH-$ 、 $-CH_2-CH=C(CH_3)-$),等等。

[0057] “ C_2-C_6 亚炔基”是指除去 C_2-C_6 炔基的一个氢而形成的二价的亚炔基,并且可以是取代或未取代的亚炔基。在一些实施方案中, C_2-C_4 亚炔基是特别优选的。示例性的所述亚炔基包括但不限于:亚乙炔基($-C\equiv C-$)、取代或未取代的亚丙炔基($-C\equiv CCH_2-$),等等。

[0058] “6-14元亚芳基”、“5-10元亚杂芳基”、“ C_3-C_8 亚环烷基”和“3-10元亚杂环基”分别指的是除去上述6-14元芳基、5-10元杂芳基、 C_3-C_8 环烷基和3-10元杂环基的一个氢而形成的二价基团。

[0059] 本发明的所有基团均任选地被取代。“任选”或“任选地”意味着随后所描述地事件或情形可以但不必发生,该说明包括该事件或情形发生或不发生二者。例如,“任选被烷基取代的杂环基团”意味着烷基可以但不必须存在,该说明包括杂环基团被烷基取代的情形和杂环基团不被烷基取代的情形。

[0060] “取代的”指基团中的一个或多个氢原子,优选为最多5个,更优选为1~3个氢原子彼此独立地被相应数目的取代基取代。不言而喻,取代基仅处在它们的可能的化学位置,本领域技术人员能够在不付出过多努力的情况下确定(通过实验或理论)可能或不可能的取代。例如,具有游离氢的氨基或羟基与具有不饱和(如烯属)键的碳原子结合时可能是不稳定的。

[0061] 示例性的碳原子上的取代基包括但不限于:卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、-

OH、 $-\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{ON}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_3^+\text{X}^-$ 、 $-\text{N}(\text{OR}^{\text{cc}})\text{R}^{\text{bb}}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SSR}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{C}(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{bb}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{Si}(\text{R}^{\text{aa}})_3$ 、 $-\text{OSi}(\text{R}^{\text{aa}})_3$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{S})\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{P}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{P}(\text{R}^{\text{cc}})_3$ 、 $-\text{OP}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{OP}(\text{R}^{\text{cc}})_3$ 、 $-\text{B}(\text{R}^{\text{aa}})_2$ 、 $-\text{B}(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{BR}^{\text{aa}}(\text{OR}^{\text{cc}})$ 、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基,其中,每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个 R^{dd} 基团取代;

[0062] 或者在碳原子上的两个偕氢被基团 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{NN}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $=\text{NNR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $=\text{NNR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $=\text{NNR}^{\text{bb}}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $=\text{NR}^{\text{bb}}$ 或 $=\text{NOR}^{\text{cc}}$ 取代;

[0063] R^{aa} 的每个独立地选自烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基,或者两个 R^{aa} 基团结合以形成杂环基或杂芳基环,其中,每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个 R^{dd} 基团取代;

[0064] R^{bb} 的每个独立地选自:氢、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{SOR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{cc}})_2$ 、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基,或者两个 R^{bb} 基团结合以形成杂环基或杂芳基环,其中,每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个 R^{dd} 基团取代;

[0065] R^{cc} 的每个独立地选自氢、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基,或者两个 R^{cc} 基团结合以形成杂环基或杂芳基环,其中,每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个 R^{dd} 基团取代;

[0066] R^{dd} 的每个独立地选自:卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{\text{ee}}$ 、 $-\text{ON}(\text{R}^{\text{ff}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_3^+\text{X}^-$ 、 $-\text{N}(\text{OR}^{\text{ee}})\text{R}^{\text{ff}}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^{\text{ee}}$ 、 $-\text{SSR}^{\text{ee}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{ee}}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{ee}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{ee}}$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^{\text{ee}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{ff}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{ee}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{ff}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{ee}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{ff}}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{ff}})\text{OR}^{\text{ee}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{ff}})\text{R}^{\text{ee}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{ff}})\text{OR}^{\text{ee}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{ff}})\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{ff}})\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{ff}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{ff}})\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{ff}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{ee}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{ee}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{ee}}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{R}^{\text{ee}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{ee}}$ 、 $-\text{Si}(\text{R}^{\text{ee}})_3$ 、 $-\text{OSi}(\text{R}^{\text{ee}})_3$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{ee}}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{ee}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{S})\text{SR}^{\text{ee}}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{ee}}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{ee}})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{R}^{\text{ee}})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{ee}})_2$ 、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基,其中,每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个 R^{gg} 基团取代,或者两个偕 R^{dd} 取代基可结合以形成 $=\text{O}$ 或 $=\text{S}$;

[0067] R^{ee} 的每个独立地选自烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂环基和杂芳基,其中,每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个 R^{gg} 基团取代;

[0068] R^{ff} 的每个独立地选自氢、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳

基,或者两个 R^{ff} 基团结合形成杂环基或杂芳基环,其中,每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个 R^{gg} 基团取代;

[0069] R^{gg} 的每个独立地是:卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OH$ 、 $-OC_{1-6}$ 烷基、 $-ON$ (C_{1-6} 烷基)₂、 $-N$ (C_{1-6} 烷基)₂、 $-N$ (C_{1-6} 烷基)₃ X^- 、 $-NH$ (C_{1-6} 烷基)₂ X^- 、 $-NH_2$ (C_{1-6} 烷基) X^- 、 $-NH_3^+X^-$ 、 $-N$ (OC_{1-6} 烷基)(C_{1-6} 烷基)、 $-N(OH)$ (C_{1-6} 烷基)、 $-NH(OH)$ 、 $-SH$ 、 $-SC_{1-6}$ 烷基、 $-SS$ (C_{1-6} 烷基)、 $-C(=O)$ (C_{1-6} 烷基)、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2$ (C_{1-6} 烷基)、 $-OC(=O)$ (C_{1-6} 烷基)、 $-OCO_2$ (C_{1-6} 烷基)、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)N$ (C_{1-6} 烷基)₂、 $-OC(=O)NH$ (C_{1-6} 烷基)、 $-NHC(=O)$ (C_{1-6} 烷基)、 $-N$ (C_{1-6} 烷基) $C(=O)$ (C_{1-6} 烷基)、 $-NHC(=O)$ (C_{1-6} 烷基)、 $-NHC(=O)N$ (C_{1-6} 烷基)₂、 $-NHC(=O)NH$ (C_{1-6} 烷基)、 $-NHC(=O)NH_2$ 、 $-C(=NH)O$ (C_{1-6} 烷基)、 $-OC(=NH)$ (C_{1-6} 烷基)、 $-OC(=NH)OC_{1-6}$ 烷基、 $-C(=NH)N$ (C_{1-6} 烷基)₂、 $-C(=NH)NH$ (C_{1-6} 烷基)、 $-C(=NH)NH_2$ 、 $-OC(=NH)N$ (C_{1-6} 烷基)₂、 $-OC(NH)NH$ (C_{1-6} 烷基)、 $-OC(NH)NH_2$ 、 $-NHC(NH)N$ (C_{1-6} 烷基)₂、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、 $-NHSO_2$ (C_{1-6} 烷基)、 $-SO_2N$ (C_{1-6} 烷基)₂、 $-SO_2NH$ (C_{1-6} 烷基)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2C_{1-6}$ 烷基、 $-SO_2OC_{1-6}$ 烷基、 $-OSO_2C_{1-6}$ 烷基、 $-SOC_{1-6}$ 烷基、 $-Si$ (C_{1-6} 烷基)₃、 $-OSi$ (C_{1-6} 烷基)₃、 $-C(=S)N$ (C_{1-6} 烷基)₂、 $C(=S)NH$ (C_{1-6} 烷基)、 $C(=S)NH_2$ 、 $-C(=O)S$ (C_{1-6} 烷基)、 $-C(=S)SC_{1-6}$ 烷基、 $-SC(=S)SC_{1-6}$ 烷基、 $-P(=O)_2$ (C_{1-6} 烷基)、 $-P(=O)$ (C_{1-6} 烷基)₂、 $-OP(=O)$ (C_{1-6} 烷基)₂、 $-OP(=O)$ (OC_{1-6} 烷基)₂、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_7 环烷基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_3-C_7 杂环基、 C_5-C_{10} 杂芳基;或者两个偕 R^{gg} 取代基可结合形成 $=O$ 或 $=S$;其中, X^- 为反离子。

[0070] 示例性的氮原子上取代基包括但不限于:氢、 $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、 $-N(R^{cc})_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{cc})_2$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2R^{cc}$ 、 $-SO_2OR^{cc}$ 、 $-SOR^{aa}$ 、 $-C(=S)N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)SR^{cc}$ 、 $-C(=S)SR^{cc}$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{cc})_2$ 、 $-P(=O)(NR^{cc})_2$ 、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基,或者连接至氮原子的两个 R^{cc} 基团结合形成杂环基或杂芳基环,其中,每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个 R^{dd} 基团取代,且其中 R^{aa} 、 R^{bb} 、 R^{cc} 和 R^{dd} 如上所述。

[0071] 术语“可药用的盐”是指,在可靠的医学判断范围内,适合与人和低等动物的组织接触而没有过度毒性、刺激性、变态反应等等,并且与合理的益处/危险比例相称的那些盐。可药用的盐在本领域是众所周知的。例如,Berge等人在J.Pharmaceutical Sciences (1977) 66:1-19中详细描述的可药用的盐。本发明化合物的可药用的盐包括衍生自合适的无机和有机酸和无机和有机碱的盐。药学上可接受的无毒的酸加成盐的实例是与无机酸形成的盐,例如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸,或与有机酸形成的盐,例如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、枸橼酸、琥珀酸或丙二酸。也包括使用本领域常规方法形成的盐,例如,离子交换方法。其它可药用的盐包括:己二酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、重硫酸盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酯酸盐、过硫酸盐、3-苯丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、戊酸盐,等等。衍生自合适的碱的可药用的盐包括碱金属、碱土金属、铵和 $N^+(C_{1-4})$

烷基)₄盐。代表性的碱金属或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁盐,等等。如果合适的话,其它的可药用的盐包括与反离子形成的无毒的铵盐、季铵盐和胺阳离子,反离子例如卤离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低级烷基磺酸根和芳基磺酸根。

[0072] 给药的“受试者”包括但不限于:人(即,任何年龄组的男性或女性,例如,儿科受试者(例如,婴儿、儿童、青少年)或成人受试者(例如,年轻的成人、中年的成人或年长的成人))和/或非人的动物,例如,哺乳动物,例如,灵长类(例如,食蟹猴、恒河猴)、牛、猪、马、绵羊、山羊、啮齿动物、猫和/或狗。在一些实施方案中,受试者是人。在一些实施方案中,受试者是非人动物。

[0073] “疾病”、“障碍”和“病症”在本文中可互换地使用。

[0074] 除非另作说明,否则,本文使用的术语“治疗”包括受试者患有具体疾病、障碍或病症时所发生的作用,它降低疾病、障碍或病症的严重程度,或延迟或减缓疾病、障碍或病症的发展(“治疗性治疗”),还包括在受试者开始患有具体疾病、障碍或病症之前发生的作用(“预防性治疗”)。

[0075] 通常,化合物的“有效量”是指足以引起目标生物反应的数量。正如本领域普通技术人员所理解的那样,本发明化合物的有效量可以根据下列因素而改变:例如,生物学目标、化合物的药代动力学、所治疗的疾病、给药模式以及受试者的年龄健康情况和症状。有效量包括治疗有效量和预防有效量。

[0076] 除非另作说明,否则,本文使用的化合物的“治疗有效量”是在治疗疾病、障碍或病症的过程中足以提供治疗益处的量,或使与疾病、障碍或病症有关的一或多种症状延迟或最小化的量。化合物的治疗有效量是指单独使用或与其它疗法联用时,治疗剂的量,它在治疗疾病、障碍或病症的过程中提供治疗益处。术语“治疗有效量”可以包括改善总体治疗、降低或避免疾病或病症的症状或病因、或增强其它治疗剂的治疗效果的量。

[0077] 除非另作说明,否则,本文使用的化合物的“预防有效量”是足以预防疾病、障碍或病症的量,或足以预防与疾病、障碍或病症有关的一或多种症状的量,或防止疾病、障碍或病症复发的量。化合物的预防有效量是指单独使用或与其它药剂联用时,治疗剂的量,它在预防疾病、障碍或病症的过程中提供预防益处。术语“预防有效量”可以包括改善总体预防的量,或增强其它预防药剂的预防效果的量。

[0078] “组合”以及相关术语是指同时或依次给药本发明化合物和其它治疗剂。例如,本发明化合物可以与其它治疗剂以分开的单位剂型同时或依次给药,或与其它治疗剂一起在单一单位剂型中同时给药。

[0079] “前药”是指在体内通过例如在血液中水解转变成其具有医学效应的活性形式的化合物。药学上可接受的前药描述于T.Higuchi和V.Stella, *Prodrugs as Novel Delivery Systems*, A.C.S. Symposium Series, Vol.14, Edward B.Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, 以及D.Fleisher、S.Ramon和H.Barbra “Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs”, *Advanced Drug Delivery Reviews* (1996) 19 (2) 115-130, 将每篇引入本文作为参考。

[0080] 前药为任何共价键合的载体,当将这种前药给予患者时,其在体内释放本发明化合物。通常通过修饰官能团来制备前药,该修饰使得前药在体内裂解产生母体化合物。前药

包括,例如,其中羟基、氨基或巯基与任意基团键合的本发明化合物,当将其给予患者时,可以裂解形成羟基、氨基或巯基。因此,前药的代表性实例包括但不限于,本发明化合物通过其中的羟基、氨基或巯基官能团与乙酸、甲酸或苯甲酸形成的共价衍生物。另外,在羧酸(-COOH)的情况下,可以使用酯,例如甲酯、乙酯等。酯本身可以是有活性的和/或可以在人体体内条件下水解。合适的药学上可接受的体内可水解的酯包括容易在人体中分解而释放母体酸或其盐的那些。

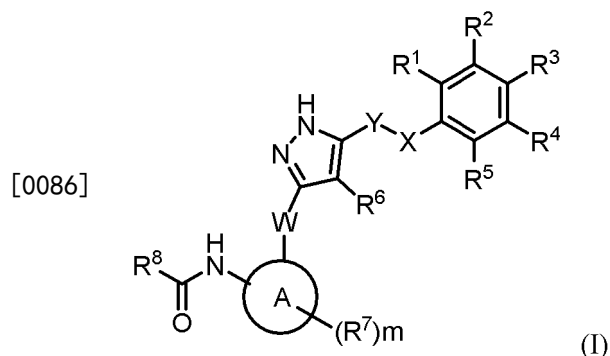
[0081] 本领域技术人员将理解,许多有机化合物可以与溶剂形成复合物,其在该溶剂中发生反应或从该溶剂中沉淀或结晶出来。这些复合物称为“溶剂合物”。当溶剂是水时,复合物称为“水合物”。本发明涵盖了本发明化合物的所有溶剂合物。

[0082] 本发明化合物可包括一个或多个不对称中心,且因此可以存在多种立体异构体形式,例如,对映异构体、非对映异构体和外消旋体形式。例如,本发明化合物可为单独的对映异构体、非对映异构体或几何异构体(例如顺式和反式异构体),或者可为立体异构体的混合物的形式,包括外消旋混合物和富含一种或多种立体异构体的混合物。异构体可通过本领域技术人员已知的方法从混合物中分离,所述方法包括:手性高压液相色谱法(HPLC)以及手性盐的形成和结晶;或者优选的异构体可通过不对称合成来制备。

[0083] 此外,本发明化合物还可以以“互变异构体”存在。“互变异构体”是指由于有机化合物的结构在两种官能团间产生平衡互相转换的现象而产生的异构体。

[0084] 化合物

[0085] 在一个实施方案中,本发明提供了一种通式(I)所示的化合物或其可药用的盐、互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、前药、水合物或溶剂合物,及其混合物:



[0087] 其中:

[0088] 环A不存在或者选自6-14元亚芳基、5-10元亚杂芳基、C₃-C₈亚环烷基或3-10元亚杂环基;

[0089] R¹、R²、R³、R⁴和R⁵各自独立地选自H、卤素、氰基、NO₂、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₈环烷基、-OR¹³、-NR¹¹R¹²、-C(O)R¹³、-C(O)OR¹³、-C(O)NR¹¹R¹²、-NR¹¹C(O)R¹³、-NR¹¹C(O)OR¹³、-NR¹¹C(O)NR¹¹R¹²、-OC(O)R¹³、-OC(O)OR¹³、-OC(O)NR¹¹R¹²、-S(O)_pR¹³、-S(O)_pOR¹³、-S(O)_pNR¹¹R¹²、-OS(O)_pR¹³或-NR¹¹S(O)_pR¹³;

[0090] R⁶各自独立地选自H或-CH₂CH₂-,且当R⁶为-CH₂CH₂-时,其另一端连接至X,任选地-CH₂CH₂-中的一个亚甲基被-O-或-NH-替代;

[0091] R⁷各自独立地选自H、卤素、氰基、NO₂、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₈环烷基、-OR¹³、或-NR^aR^b;其中,R^a和R^b各自独立地选自H或任选被-NR^cR^d取代的C₁-

C₆烷基;R^c和R^d各自独立地选自H或C₁-C₆烷基;或者,R^a、R^b和他们所连接的N原子一起形成3-10元杂环基(例如6元杂环基),其任选被C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基取代;

[0092] R⁸选自任选取代的C₂-C₆烯基或C₂-C₆炔基;

[0093] R¹¹、R¹²和R¹³各自独立地选自H、C₁-C₆烷基、C₁-C₆杂烷基、C₃-C₈环烷基、3-10元杂环基、5-10元杂芳基或6-14元芳基;

[0094] X选自-O-、-NH-或-CH₂-;Y选自-O-、-NH-或-CH₂-;条件是X和Y中至少有一个是CH₂;

[0095] W选自化学键、-NH-或-CH₂-;

[0096] m为0、1、2、3或4;

[0097] p为1或2。

[0098] 在具体实施方案中,R¹、R²、R³、R⁴和R⁵各自独立地选自H、卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基或C₁-C₆卤代烷氧基。

[0099] 在具体实施方案中,R¹和R⁵各自独立地选自卤素,优选为Cl或F。

[0100] 在具体实施方案中,R²和R⁴各自独立地选自C₁-C₆烷氧基,优选为甲氧基。

[0101] 在具体实施方案中,R³为H。

[0102] 在具体实施方案中,R⁶选自H。

[0103] 在具体实施方案中,R⁷各自独立地选自H、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基或-NR^aR^b;其中,R^a和R^b各自独立地选自H或任选被-NR^cR^d取代的C₁-C₆烷基;R^c和R^d各自独立地选自H或C₁-C₆烷基,或者,R^a、R^b和他们所连接的N原子一起形成3-10元杂环基(例如6元杂环基),其任选被C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基取代;优选R⁷选自H或C₁-C₆烷基或-NR^aR^b,优选为甲基或-N(CH₃)CH₂CH₂N(CH₃)₂。

[0104] 在具体实施方案中,R⁸选自C₂-C₆烯基或C₂-C₆炔基,优选选自乙烯基或丙炔基。

[0105] 在具体实施方案中,环A选自6-14元亚芳基,优选为6元亚芳基。

[0106] 在具体实施方案中,环A选自5-10元亚杂芳基,优选为5-6元亚杂芳基,优选为5元亚杂芳基。

[0107] 在具体实施方案中,环A选自C₃-C₈亚环烷基。

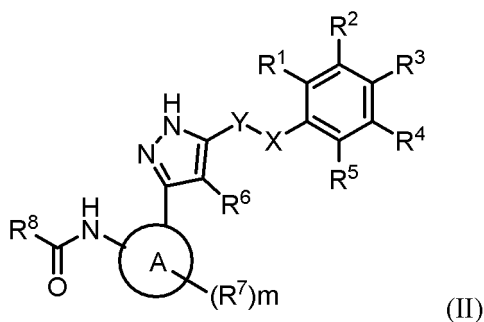
[0108] 在具体实施方案中,环A选自苯基、萘基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、四唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、四嗪基或环己基的二价基团,优选选自亚苯基、亚吡唑基或亚环己基。

[0109] 在具体实施方案中,W选自化学键。

[0110] 在具体实施方案中,m为1。

[0111] 在另一实施方案中,本发明提供了通式(II)所示的化合物或其可药用的盐、互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、前药、水合物或溶剂合物,及其混合物:

[0112]



[0113] 其中：

[0114] 环A不存在或者选自6-14元亚芳基、5-10元亚杂芳基、 C_3 - C_8 亚环烷基或3-10元亚杂环基；

[0115] R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 各自独立地选自H、卤素、氰基、 NO_2 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_8 环烷基、 $-OR^{13}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}C(O)R^{13}$ 、 $-NR^{11}C(O)OR^{13}$ 、 $-NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)OR^{13}$ 、 $-OC(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-S(O)_pR^{13}$ 、 $-S(O)_pOR^{13}$ 、 $-S(O)_pNR^{11}R^{12}$ 、 $-OS(O)_pR^{13}$ 或 $-NR^{11}S(O)_pR^{13}$ ；

[0116] R^6 各自独立地选自H或 $-CH_2CH_2-$ ，且当 R^6 为 $-CH_2CH_2-$ 时，其另一端连接至X，任选地 $-CH_2CH_2-$ 中的一个亚甲基被-O-或-NH-替代；

[0117] R^7 各自独立地选自H、卤素、氰基、 NO_2 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_8 环烷基、 $-OR^{13}$ 、或 $-NR^aR^b$ ；其中， R^a 和 R^b 各自独立地选自H或任选被 $-NR^cR^d$ 取代的 C_1 - C_6 烷基； R^c 和 R^d 各自独立地选自H或 C_1 - C_6 烷基；

[0118] R^8 选自任选取代的 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基；

[0119] R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 各自独立地选自H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、 C_3 - C_8 环烷基、3-10元杂环基、5-10元杂芳基或6-14元芳基；

[0120] X选自-O-、-NH-或 $-CH_2-$ ；Y选自-O-、-NH-或 $-CH_2-$ ；条件是X和Y中至少有一个是 CH_2 ；

[0121] m为0、1、2、3或4；

[0122] p为1或2。

[0123] 在具体实施方案中，环A选自6-14元亚芳基，优选为6元亚芳基。

[0124] 在具体实施方案中，环A选自5-10元亚杂芳基，优选为5-6元亚杂芳基，优选为5元亚杂芳基。

[0125] 在具体实施方案中，环A选自 C_3 - C_8 亚环烷基。

[0126] 在具体实施方案中，环A选自苯基、萘基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、四唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、四嗪基或环己基的二价基团，优选选自亚苯基、亚吡唑基或亚环己基。

[0127] 在具体实施方案中， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 各自独立地选自H、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基或 C_1 - C_6 卤代烷氧基。

[0128] 在具体实施方案中， R^1 和 R^5 各自独立地选自卤素，优选为Cl或F。

[0129] 在具体实施方案中， R^2 和 R^4 各自独立地选自 C_1 - C_6 烷氧基，优选为甲氧基。

[0130] 在具体实施方案中， R^3 为H。

[0131] 在具体实施方案中， R^6 各自独立地选自H或 $-CH_2CH_2-$ ，且当 R^6 为 $-CH_2CH_2-$ 时，其另一

端连接至X。在具体实施方案中, R^6 为H。

[0132] 在具体实施方案中, R^6 选自H。

[0133] 在具体实施方案中, R^7 各自独立地选自H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基或 $-NR^aR^b$; 其中, R^a 和 R^b 各自独立地选自H或任选被 $-NR^cR^d$ 取代的 C_1 - C_6 烷基; R^c 和 R^d 各自独立地选自H或 C_1 - C_6 烷基, 优选 R^7 选自H或 C_1 - C_6 烷基或 $-NR^aR^b$, 优选为甲基或 $-N(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)_2$, 优选为H。

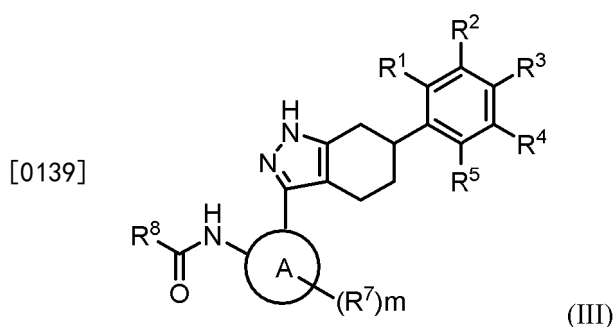
[0134] 在具体实施方案中, R^8 选自 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基, 优选选自乙烯基或丙炔基。

[0135] 在具体实施方案中, X选自-O-、-NH-或 $-CH_2-$; Y选自-O-、-NH-或 $-CH_2-$; 条件是X和Y中至少有一个是 CH_2 。

[0136] 在具体实施方案中, X为 $-CH_2-$; Y选自-O-、-NH-或 $-CH_2-$;

[0137] 在具体实施方案中, m为1。

[0138] 在另一实施方案中, 本发明提供了通式(III)所示的化合物或其可药用的盐、互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、前药、水合物或溶剂合物, 及其混合物:



[0140] 其中:

[0141] 环A不存在或者选自6-14元亚芳基、5-10元亚杂芳基、 C_3 - C_8 亚环烷基或3-10元亚杂环基;

[0142] R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 各自独立地选自H、卤素、氰基、 NO_2 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_8 环烷基、 $-OR^{13}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}C(O)R^{13}$ 、 $-NR^{11}C(O)OR^{13}$ 、 $-NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)OR^{13}$ 、 $-OC(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-S(O)_pR^{13}$ 、 $-S(O)_pOR^{13}$ 、 $-S(O)_pNR^{11}R^{12}$ 、 $-OS(O)_pR^{13}$ 或 $-NR^{11}S(O)_pR^{13}$;

[0143] R^7 各自独立地选自H、卤素、氰基、 NO_2 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_8 环烷基、 $-OR^{13}$ 、或 $-NR^aR^b$; 其中, R^a 和 R^b 各自独立地选自H或任选被 $-NR^cR^d$ 取代的 C_1 - C_6 烷基; R^c 和 R^d 各自独立地选自H或 C_1 - C_6 烷基; 或者, R^a 、 R^b 和他们所连接的N原子一起形成3-10元杂环基(例如6元杂环基), 其任选被 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基取代;

[0144] R^8 选自任选取代的 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基;

[0145] R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 各自独立地选自H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、 C_3 - C_8 环烷基、3-10元杂环基、5-10元杂芳基或6-14元芳基;

[0146] m为0、1、2、3或4;

[0147] p为1或2。

[0148] 在具体实施方案中, 环A选自6-14元亚芳基, 优选为6元亚芳基。

[0149] 在具体实施方案中, 环A选自5-10元亚杂芳基, 优选为5-6元亚杂芳基, 优选为5元亚杂芳基。

[0150] 在具体实施方案中, 环A选自 C_3 - C_8 亚环烷基。

[0151] 在具体实施方案中,环A选自苯基、萘基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、四唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、四嗪基或环己基的二价基团,优选选自亚苯基、亚吡唑基或亚环己基。

[0152] 在具体实施方案中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 各自独立地选自H、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基或 C_1 - C_6 卤代烷氧基。

[0153] 在具体实施方案中, R^1 和 R^5 各自独立地选自H或卤素,优选为H、Cl或F。

[0154] 在具体实施方案中, R^1 和 R^5 各自独立地选自卤素,优选为Cl或F。

[0155] 在具体实施方案中, R^2 和 R^4 各自独立地选自 C_1 - C_6 烷氧基,优选为甲氧基。

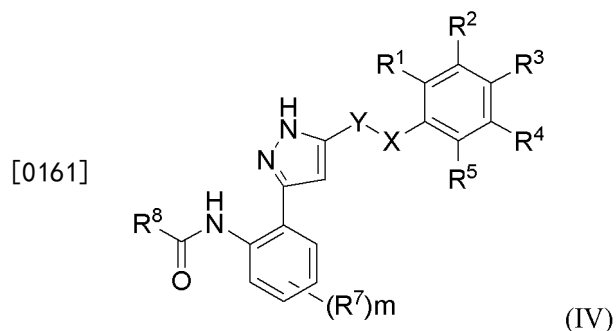
[0156] 在具体实施方案中, R^3 为H。

[0157] 在具体实施方案中, R^7 各自独立地选自H、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基或 $-NR^aR^b$;其中, R^a 和 R^b 各自独立地选自H或任选被 $-NR^cR^d$ 取代的 C_1 - C_6 烷基; R^c 和 R^d 各自独立地选自H或 C_1 - C_6 烷基,或者, R^a 、 R^b 和他们所连接的N原子一起形成3-10元杂环基(例如6元杂环基),其任选被 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基取代;优选 R^7 选自H、卤素、甲基、 $-N(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、4-甲基-哌嗪基或吗啉基,优选为H、卤素、甲基、 $-N(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 或4-甲基-哌嗪基,优选为H、甲基、 $-N(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 或4-甲基-哌嗪基,优选为H或 C_1 - C_6 烷基或 $-NR^aR^b$,优选为甲基或 $-N(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 。

[0158] 在具体实施方案中, R^8 选自 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基,优选选自乙烯基或丙炔基,优选为乙烯基。

[0159] 在具体实施方案中,m为1。

[0160] 在另一实施方案中,本发明提供了通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐、互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、前药、水合物或溶剂合物,及其混合物,其为通式(IV)所示的化合物:



[0162] 其中:

[0163] R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 各自独立地选自H、卤素、氰基、 NO_2 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_8 环烷基、 $-OR^{13}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}C(O)R^{13}$ 、 $-NR^{11}C(O)OR^{13}$ 、 $-NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)OR^{13}$ 、 $-OC(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-S(O)_pR^{13}$ 、 $-S(O)_pOR^{13}$ 、 $-S(O)_pNR^{11}R^{12}$ 、 $-OS(O)_pR^{13}$ 或 $-NR^{11}S(O)_pR^{13}$;

[0164] R^7 各自独立地选自H、卤素、氰基、 NO_2 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_8 环烷基、 $-OR^{13}$ 、或 $-NR^aR^b$;其中, R^a 和 R^b 各自独立地选自H或任选被 $-NR^cR^d$ 取代的 C_1 - C_6 烷基; R^c 和 R^d 各自独立地选自H或 C_1 - C_6 烷基;

[0165] R^8 选自任选取代的 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基;

[0166] R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 各自独立地选自H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、 C_3 - C_8 环烷基、3-10元杂环基、5-10元杂芳基或6-14元芳基；

[0167] X选自-O-、-NH-或- CH_2 -；Y选自-O-、-NH-或- CH_2 -；条件是X和Y中至少有一个是 CH_2 ；

[0168] m为0、1、2、3或4；

[0169] p为1或2。

[0170] 在具体实施方案中， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 各自独立地选自H、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基或 C_1 - C_6 卤代烷氧基。

[0171] 在具体实施方案中， R^1 和 R^5 各自独立地选自卤素，优选为Cl或F。

[0172] 在具体实施方案中， R^2 和 R^4 各自独立地选自 C_1 - C_6 烷氧基，优选为甲氧基。

[0173] 在具体实施方案中， R^3 为H。

[0174] 在具体实施方案中， R^7 各自独立地选自H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基或- NR^aR^b ；其中， R^a 和 R^b 各自独立地选自H或任选被- NR^cR^d 取代的 C_1 - C_6 烷基； R^c 和 R^d 各自独立地选自H或 C_1 - C_6 烷基，优选 R^7 选自H或 C_1 - C_6 烷基或- NR^aR^b ，优选为甲基或- $N(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 。

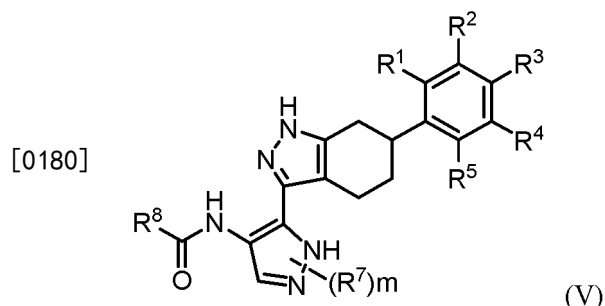
[0175] 在具体实施方案中， R^8 选自 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基，优选选自乙烯基或丙炔基。

[0176] 在具体实施方案中，X选自-NH-，Y选自- CH_2 -。

[0177] 在具体实施方案中，X选自- CH_2 -，Y选自-NH-。

[0178] 在具体实施方案中，m为1。

[0179] 在另一实施方案中，本发明提供了通式(V)所示的化合物或其可药用的盐、互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、前药、水合物或溶剂合物，及其混合物：



[0181] 其中：

[0182] R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 各自独立地选自H、卤素、氰基、 NO_2 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_8 环烷基、- OR^{13} 、- $NR^{11}R^{12}$ 、- $C(O)R^{13}$ 、- $C(O)OR^{13}$ 、- $C(O)NR^{11}R^{12}$ 、- $NR^{11}C(O)R^{13}$ 、- $NR^{11}C(O)OR^{13}$ 、- $NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$ 、- $OC(O)R^{13}$ 、- $OC(O)OR^{13}$ 、- $OC(O)NR^{11}R^{12}$ 、- $S(O)_pR^{13}$ 、- $S(O)_pOR^{13}$ 、- $S(O)_pNR^{11}R^{12}$ 、- $OS(O)_pR^{13}$ 或- $NR^{11}S(O)_pR^{13}$ ；

[0183] R^7 各自独立地选自H、卤素、氰基、 NO_2 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_8 环烷基、- OR^{13} 、或- NR^aR^b ；其中， R^a 和 R^b 各自独立地选自H或任选被- NR^cR^d 取代的 C_1 - C_6 烷基； R^c 和 R^d 各自独立地选自H或 C_1 - C_6 烷基；

[0184] R^8 选自任选取代的 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基；

[0185] R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 各自独立地选自H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、 C_3 - C_8 环烷基、3-10元杂环基、5-10元杂芳基或6-14元芳基；

[0186] m为0、1或2；

[0187] p为1或2。

[0188] 在具体实施方案中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 各自独立地选自H、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基或 C_1 - C_6 卤代烷氧基。

[0189] 在具体实施方案中, R^1 和 R^5 各自独立地选自H或卤素, 优选为H、Cl或F。

[0190] 在具体实施方案中, R^1 和 R^5 各自独立地选自卤素, 优选为Cl或F。

[0191] 在具体实施方案中, R^2 和 R^4 各自独立地选自 C_1 - C_6 烷氧基, 优选为甲氧基。

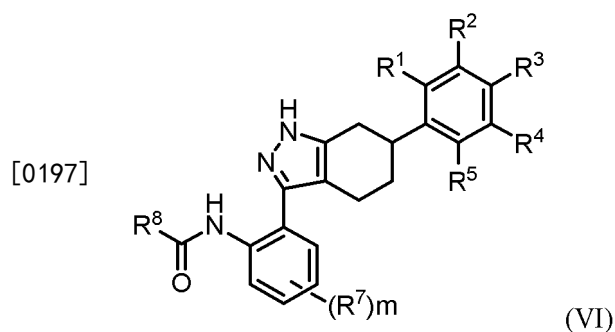
[0192] 在具体实施方案中, R^3 为H。

[0193] 在具体实施方案中, R^7 各自独立地选自H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基或 $-NR^aR^b$; 其中, R^a 和 R^b 各自独立地选自H或任选被 $-NR^cR^d$ 取代的 C_1 - C_6 烷基; R^c 和 R^d 各自独立地选自H或 C_1 - C_6 烷基, 优选 R^7 选自H或 C_1 - C_6 烷基或 $-NR^aR^b$, 优选为甲基或 $-N(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)_2$, 优选为H或甲基。

[0194] 在具体实施方案中, R^8 选自 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基, 优选选自乙烯基或丙炔基, 优选为乙烯基。

[0195] 在具体实施方案中, m 为1。

[0196] 在另一实施方案中, 本发明提供了通式(VI)所示的化合物或其可药用的盐、互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、前药、水合物或溶剂合物, 及其混合物, 其为通式(VI)所示的化合物:



[0198] 其中:

[0199] R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 各自独立地选自H、卤素、氰基、 NO_2 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_8 环烷基、 $-OR^{13}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}C(O)R^{13}$ 、 $-NR^{11}C(O)OR^{13}$ 、 $-NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)OR^{13}$ 、 $-OC(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-S(O)_pR^{13}$ 、 $-S(O)_pOR^{13}$ 、 $-S(O)_pNR^{11}R^{12}$ 、 $-OS(O)_pR^{13}$ 或 $-NR^{11}S(O)_pR^{13}$;

[0200] R^7 各自独立地选自H、卤素、氰基、 NO_2 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_8 环烷基、 $-OR^{13}$ 、或 $-NR^aR^b$; 其中, R^a 和 R^b 各自独立地选自H或任选被 $-NR^cR^d$ 取代的 C_1 - C_6 烷基; R^c 和 R^d 各自独立地选自H或 C_1 - C_6 烷基; 或者, R^a 、 R^b 和他们所连接的N原子一起形成3-10元杂环基(例如6元杂环基), 其任选被 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基取代;

[0201] R^8 选自任选取代的 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基;

[0202] R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 各自独立地选自H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、 C_3 - C_8 环烷基、3-10元杂环基、5-10元杂芳基或6-14元芳基;

[0203] m 为0、1、2、3或4;

[0204] p 为1或2。

[0205] 在具体实施方案中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 各自独立地选自H、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基或 C_1 - C_6 卤代烷氧基。

[0206] 在具体实施方案中, R^1 和 R^5 各自独立地选自H或卤素, 优选为H、Cl或F。

[0207] 在具体实施方案中, R^1 和 R^5 各自独立地选自卤素, 优选为Cl或F。

[0208] 在具体实施方案中, R^2 和 R^4 各自独立地选自 C_1 - C_6 烷氧基, 优选为甲氧基。

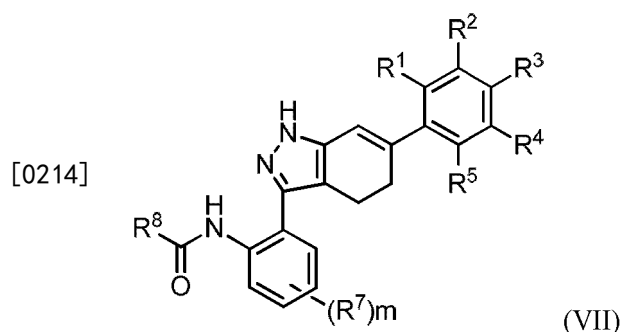
[0209] 在具体实施方案中, R^3 为H。

[0210] 在具体实施方案中, R^7 各自独立地选自H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基或 $-NR^aR^b$; 其中, R^a 和 R^b 各自独立地选自H或任选被 $-NR^cR^d$ 取代的 C_1 - C_6 烷基; R^c 和 R^d 各自独立地选自H或 C_1 - C_6 烷基, 或者, R^a 、 R^b 和他们所连接的N原子一起形成3-10元杂环基(例如6元杂环基), 其任选被 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基取代; 优选 R^7 选自H、卤素、甲基、 $-N(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、4-甲基-哌嗪基或吗啉基, 优选为H、卤素、 $-N(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 或4-甲基-哌嗪基, 优选为H、 $-N(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 或4-甲基-哌嗪基, 优选为H或 C_1 - C_6 烷基或 $-NR^aR^b$, 优选为甲基或 $-N(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 。

[0211] 在具体实施方案中, R^8 选自 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基, 优选选自乙烯基或丙炔基, 优选为乙烯基。

[0212] 在具体实施方案中, m 为1。

[0213] 在另一实施方案中, 本发明提供了通式(VII)所示的化合物或其可药用的盐、互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、前药、水合物或溶剂合物, 及其混合物, 其为通式(VI)所示的化合物:



[0215] 其中,

[0216] R^1 和 R^5 各自独立地为卤素, 优选地选自Cl或F;

[0217] R^2 和 R^4 各自独立地为 C_1 - C_6 烷氧基, 优选地为 $-OCH_3$;

[0218] R^3 为H;

[0219] R^7 各自独立地选自卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基或 $-NR^aR^b$; 其中, R^a 和 R^b 各自独立地选自H或任选被 $-NR^cR^d$ 取代的 C_1 - C_6 烷基; R^c 和 R^d 各自独立地选自H或 C_1 - C_6 烷基; 或者, R^a 、 R^b 和他们所连接的N原子一起形成3-10元杂环基(例如6元杂环基), 其任选被 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基取代; 优选地, R^7 选自卤素、甲基、 $-N(CH_3)_2$ 或吗啉基;

[0220] R^8 为任选取代的 C_2 - C_6 烯基; 优选地, R^8 为乙烯基;

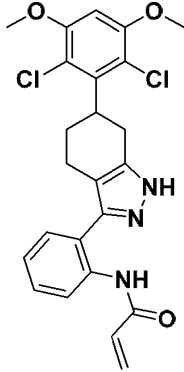
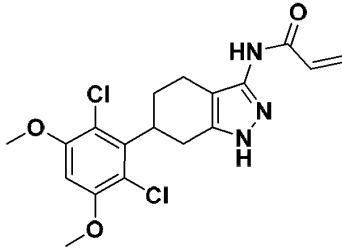
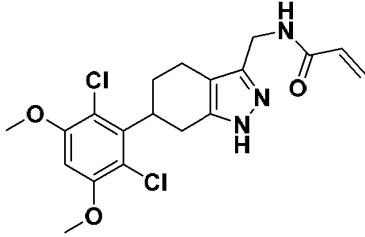
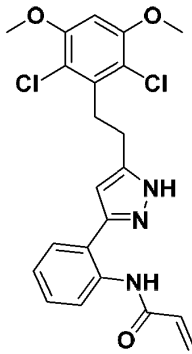
[0221] m 为0、1、2、3或4; 优选地, m 为0、1或2; 优选地, m 为1。

[0222] 本发明的典型化合物包括, 但并不限于:

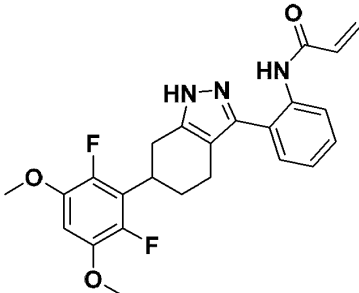
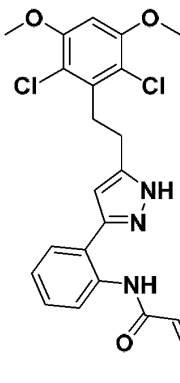
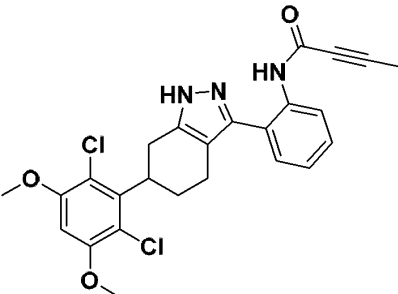
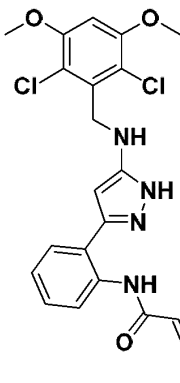
[0223]

化合物编号	化合物结构与命名
010	<div data-bbox="788 226 1118 562"></div> <div data-bbox="507 577 1394 613">N-(2-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)氨基)-3-甲基苯基)丙</div>

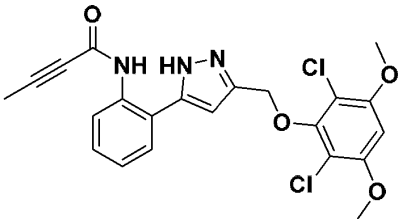
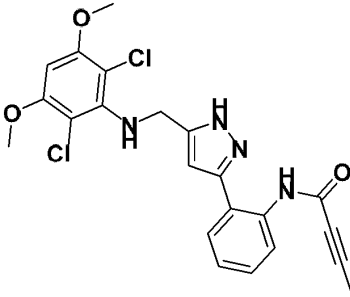
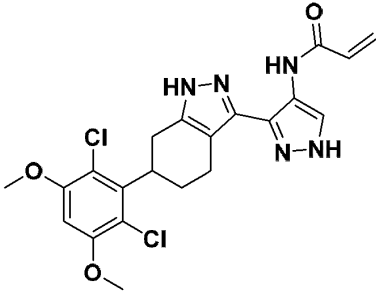
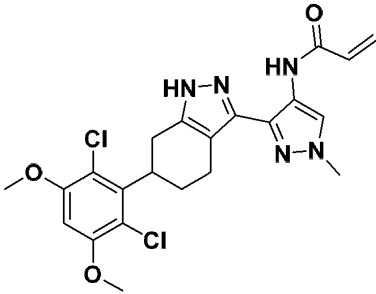
[0224]

	烯酰胺
015	 <p>N-(2-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑-3-基)苯基)丙烯酰胺</p>
027	 <p>N-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑-3-基)丙烯酰胺</p>
083	 <p>N-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑-3-基)甲基)丙烯酰胺</p>
091	 <p>N-(2-(5-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯乙基)-1H-吡唑-3-基)苯基)丙烯酰胺</p>

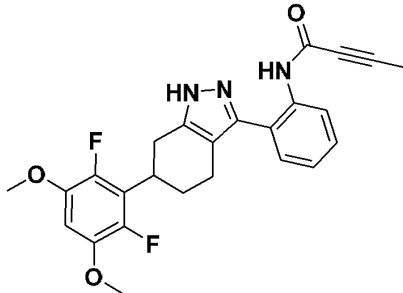
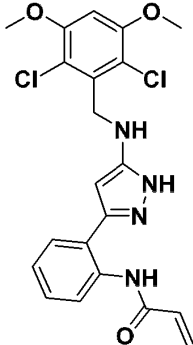
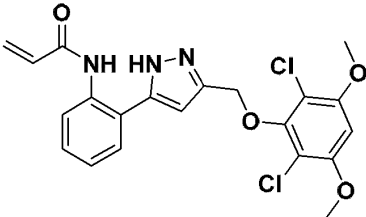
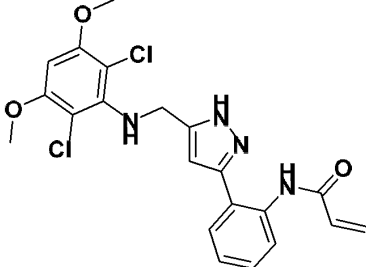
[0225]

093	
	N-(2-(6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)苯基)丙烯酰胺
096	
	N-(2-(5-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)乙基)-1H-吡唑-3-基)苯基)丁-2-炔酰胺
098	
	N-(2-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)苯基)丁-2-炔酰胺
100	
	N-(2-(5-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苄基氨基)-1H-吡唑-3-基)苯基)丁-2-炔酰胺

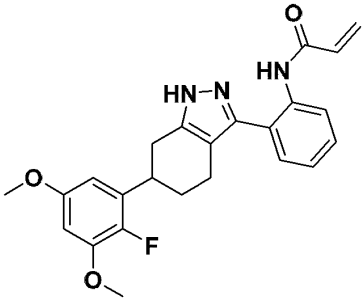
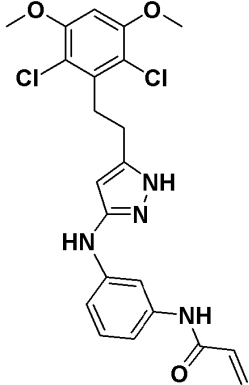
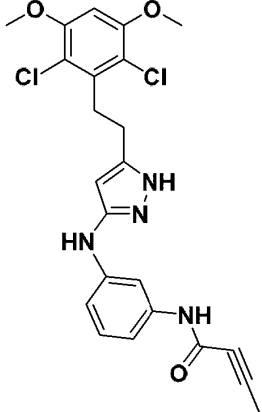
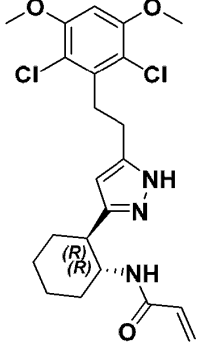
[0226]

101	 <p>N-(2-(3-((2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)苯基)丁-2-炔酰胺</p>
102	 <p>N-(2-(5-(((2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)氨基)甲基)-1H-吡唑-3-基)苯基)丁-2-炔酰胺</p>
103	 <p>N-(3-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺</p>
107	 <p>N-(3-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺</p>

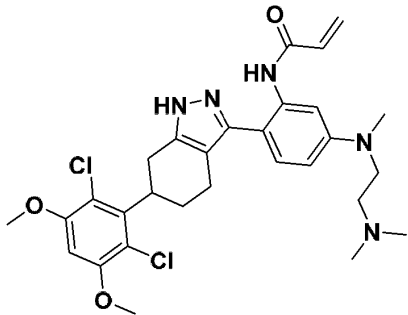
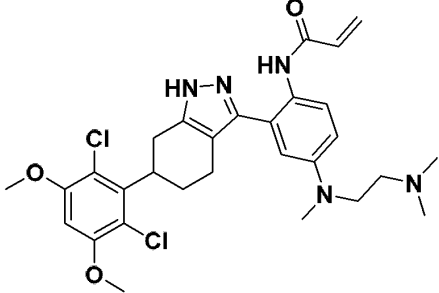
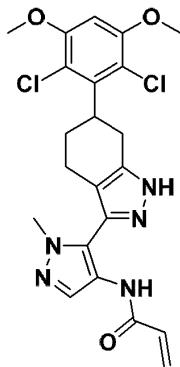
[0227]

109	 <p data-bbox="528 490 1370 521">N-(2-(6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)苯基)丁-2-炔酰胺</p>
111	 <p data-bbox="585 904 1318 936">N-(2-(5-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苄基氨基)-1H-吡唑-3-基)苯基)丙烯酰胺</p>
112	 <p data-bbox="552 1193 1350 1225">N-(2-(3-((2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)苯基)丙烯酰胺</p>
113	 <p data-bbox="544 1534 1358 1565">N-(2-(5-(((2,6-二氯-3,5-二甲氧苄基)氨基)甲基)-1H-吡唑-3-基)苯基)丙烯酰胺</p>

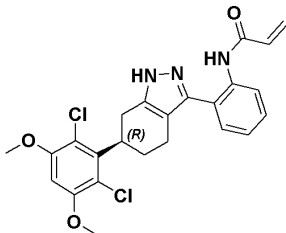
[0228]

114	 <p>N-(2-(6-(2-氟-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)苯基)丙烯酰胺</p>
117	 <p>N-(3-(5-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯乙基)-1H-吡唑-3-基氨基)苯基)丙烯酰胺</p>
120	 <p>N-(3-(5-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯乙基)-1H-吡唑-3-基氨基)苯基)丁-2-炔酰胺</p>
122	 <p>N-(3-(5-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯乙基)-1H-吡唑-3-基氨基)苯基)丁-2-炔酰胺</p>

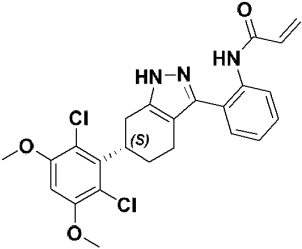
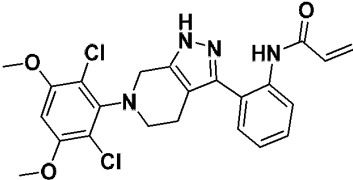
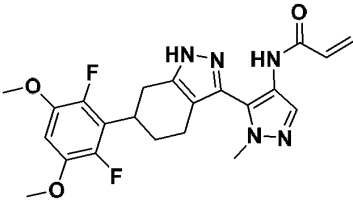
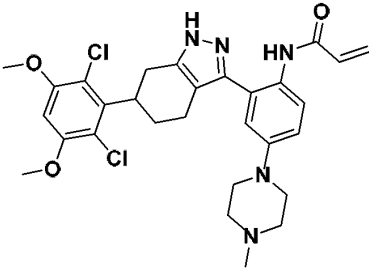
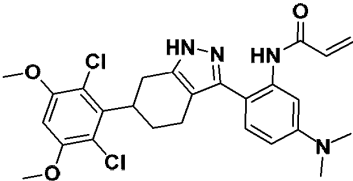
[0229]

133	<p>N-((1R,2R)-2-(5-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯乙基)-1H-吡唑-3-基)环己基)丙烯酰胺</p> 
137	<p>N-(2-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-5-((2-(二甲氨基)乙基)(甲基)氨基)苯基)丙烯酰胺</p> 
140	 <p>N-(5-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-羧基乙酰胺</p>

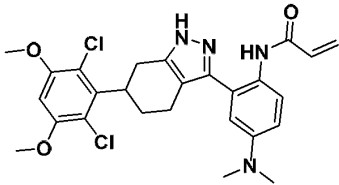
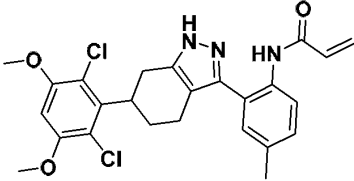
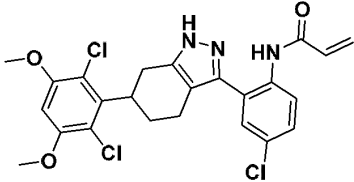
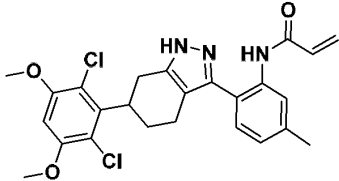
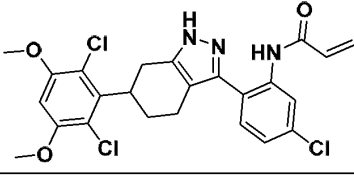
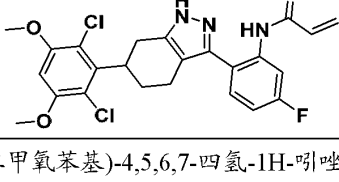
[0230]

化合物编号	化合物结构与命名
015-P1	

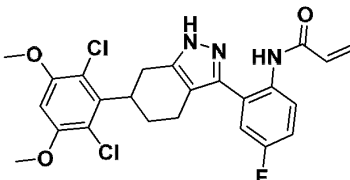
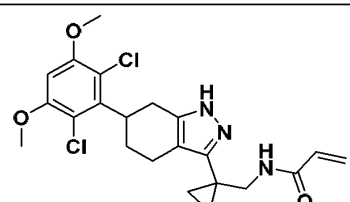
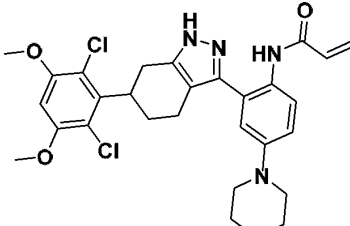
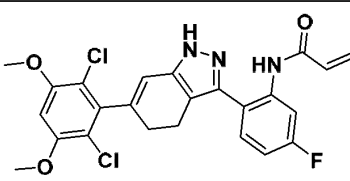
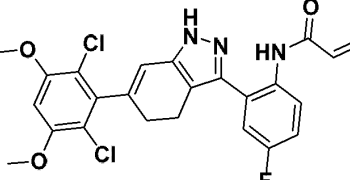
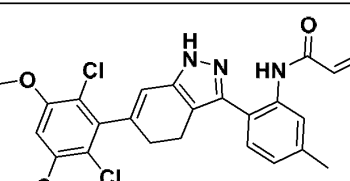
[0231]

	(R)-N-(2-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)苯基)丙烯酰胺
015-P2	
	(S)-N-(2-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)苯基)丙烯酰胺
095	
	N-(2-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基)苯基)丙烯酰胺
281	
	N-(5-(6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺
283	
	N-(2-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺
284	
	N-(2-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-5-(二甲氨基)苯基)丙烯酰胺

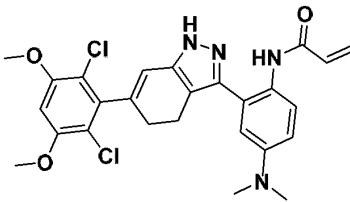
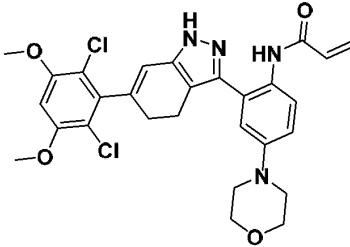
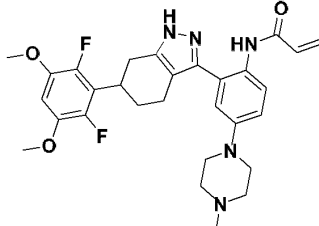
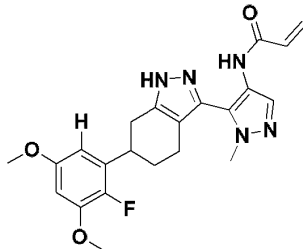
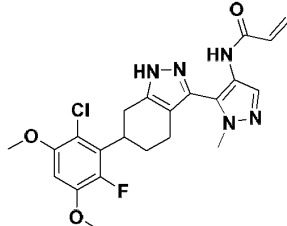
[0232]

285	
	N-(2-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-4-(二甲氨基)苯基)丙烯酰胺
286	
	N-(2-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-4-甲基苯基)丙烯酰胺
287	
	N-(4-氯-2-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)苯基)丙烯酰胺
288	
	N-(2-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-5-甲基苯基)丙烯酰胺
289	
	N-(5-氯-2-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)苯基)丙烯酰胺
291	
	N-(2-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-5-氟苯基)丙烯酰胺

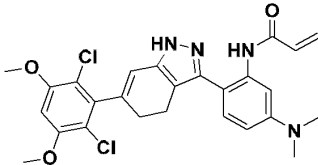
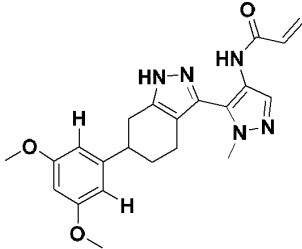
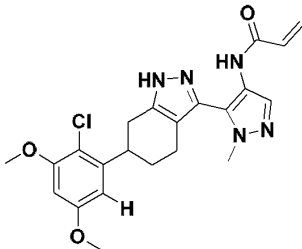
[0233]

292	
	N-(2-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-4-氟苯基)丙烯酰胺
293	
	N-(1-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)环丙基)甲基)丙烯酰胺
295	
	N-(2-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-4-吗啉代苯基)丙烯酰胺
296	
	N-(2-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-3-基)-5-氟苯基)丙烯酰胺
297	
	N-(2-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-3-基)-4-氟苯基)丙烯酰胺
298	
	N-(2-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-3-基)-5-甲基苯基)丙烯酰胺

[0234]

299	 <p>N-(2-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5-二氢-1H-咪唑-3-基)-4-(二甲氨基)苯基)丙烯酰胺</p>
300	 <p>N-(2-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5-二氢-1H-咪唑-3-基)-4-吗啉代苯基)丙烯酰胺</p>
301	 <p>N-(2-(6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑-3-基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺</p>
302	 <p>N-(5-(6-(2-氟-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺</p>
303	 <p>N-(5-(6-(2-氯-6-氟-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺</p>

[0235]

304	 <p>N-(2-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5-二氢-1H-咪唑-3-基)-5-(二甲氨基)苯基)丙烯酰胺</p>
310	 <p>N-(5-(6-(3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺</p>
311	 <p>N-(5-(6-(2-氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺</p>

[0236] 基团

[0237] 在本发明的通式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)和(VII)中,各个通式中出现的基团 R^1 - R^8 、 R^{11} - R^{13} 、X、Y、W和环A等如下定义,如果存在于所述通式中。同样,本发明还包括它们的定义之间互相组合的技术方案。

[0238] R^1

[0239] 在本发明中, R^1 选自H、卤素、氰基、 NO_2 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_8 环烷基、 $-\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{13}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_p\text{R}^{13}$ 或 $-\text{NR}^{11}\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{13}$,其中 NR 、 R^{12} 、 R^{13} 和 p 如说明书中所定义。优选地, R^1 选自H、F、Cl、甲氧基或乙氧基。更优选地, R^1 选自H、F或Cl。

[0240] R^2

[0241] 在本发明中, R^2 选自H、卤素、氰基、 NO_2 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_8 环烷基、 $-\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{13}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_p\text{R}^{13}$ 或 $-\text{NR}^{11}\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{13}$,其中 NR 、 R^{12} 、 R^{13} 和 p 如说明书中所定义。优选地, R^2 选自H、F、Cl、甲氧基或乙氧基。优选地, R^2 选自H或甲氧基或乙氧基。

[0242] R^3

[0243] 在本发明中, R^3 选自H、卤素、氰基、 NO_2 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6

炔基、 C_3-C_8 环烷基、 $-OR^{13}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}C(O)R^{13}$ 、 $-NR^{11}C(O)OR^{13}$ 、 $-NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)OR^{13}$ 、 $-OC(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-S(O)_pR^{13}$ 、 $-S(O)_pOR^{13}$ 、 $-S(O)_pNR^{11}R^{12}$ 、 $-OS(O)_pR^{13}$ 或 $-NR^{11}S(O)_pR^{13}$ ，其中 NR 、 R^{12} 、 R^{13} 和 p 如说明书中所定义。优选地， R^3 选自H、F、Cl、甲氧基或乙氧基。优选地， R^3 选自H。

[0244] R^4

[0245] 在本发明中， R^4 选自H、卤素、氰基、 NO_2 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_8 环烷基、 $-OR^{13}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}C(O)R^{13}$ 、 $-NR^{11}C(O)OR^{13}$ 、 $-NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)OR^{13}$ 、 $-OC(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-S(O)_pR^{13}$ 、 $-S(O)_pOR^{13}$ 、 $-S(O)_pNR^{11}R^{12}$ 、 $-OS(O)_pR^{13}$ 或 $-NR^{11}S(O)_pR^{13}$ ，其中 NR 、 R^{12} 、 R^{13} 和 p 如说明书中所定义。优选地， R^4 选自H、F、Cl、甲氧基或乙氧基。优选地， R^4 选自H或甲氧基或乙氧基。

[0246] R^5

[0247] 在本发明中， R^5 选自H、卤素、氰基、 NO_2 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_8 环烷基、 $-OR^{13}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}C(O)R^{13}$ 、 $-NR^{11}C(O)OR^{13}$ 、 $-NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)OR^{13}$ 、 $-OC(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-S(O)_pR^{13}$ 、 $-S(O)_pOR^{13}$ 、 $-S(O)_pNR^{11}R^{12}$ 、 $-OS(O)_pR^{13}$ 或 $-NR^{11}S(O)_pR^{13}$ ，其中 NR 、 R^{12} 、 R^{13} 和 p 如说明书中所定义。优选地， R^5 选自H、F、Cl、甲氧基或乙氧基。优选地， R^5 选自H、F或Cl。

[0248] R^6

[0249] 在本发明中， R^6 选自H或 $-CH_2CH_2-$ 。当 R^6 为 $-CH_2CH_2-$ 时，其另一端连接至X，任选地 $-CH_2CH_2-$ 中的一个亚甲基被 $-O-$ 或 $-NH-$ 替代。

[0250] R^7

[0251] 在本发明中， R^7 选自H、卤素、氰基、 NO_2 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_8 环烷基、 $-OR^{13}$ 、或 $-NR^aR^b$ ；其中， R^a 和 R^b 各自独立地选自H或任选被 $-NR^cR^d$ 取代的 C_1-C_6 烷基； R^c 和 R^d 各自独立地选自H或 C_1-C_6 烷基； R^{13} 如说明书中所定义。优选地， R^7 选自H或 C_1-C_6 烷基或 $-NR^aR^b$ 。优选地， R^7 为甲基或 $-N(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 。

[0252] R^8

[0253] 在本发明中， R^8 选自任选取代的 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基，其中，任选的取代基如说明书中所定义。优选地， R^8 为乙烯基、乙炔基或丙炔基。

[0254] R^{11}

[0255] 在本发明中， R^{11} 选自H、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 杂烷基、 C_3-C_8 环烷基、3-10元杂环基、5-10元杂芳基或6-14元芳基。

[0256] R^{12}

[0257] 在本发明中， R^{12} 选自H、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 杂烷基、 C_3-C_8 环烷基、3-10元杂环基、5-10元杂芳基或6-14元芳基。

[0258] R^{13}

[0259] 在本发明中， R^{13} 选自H、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 杂烷基、 C_3-C_8 环烷基、3-10元杂环基、5-10元杂芳基或6-14元芳基。

[0260] 环A

[0261] 在本发明中，环A选自6-14元芳基、5-10元杂芳基、 C_3-C_8 环烷基或3-10元亚杂环基。优选地，环A为6-10元芳基、5-6元杂芳基。优选地，环A为6元芳基或5元杂芳基。优选地，环A

选自苯基、萘基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、四唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、四嗪基或环己基,优选选自苯基、吡唑基或环己基。

[0262] X和Y

[0263] 在本发明中,X选自-O-、-NH-或-CH₂-,Y选自-O-、-NH-或-CH₂-;条件是X和Y中至少有一个是CH₂。优选地,X选自-O-,Y选自-CH₂-。优选地,X选自-NH-,Y选自-CH₂-。优选地,X选自-CH₂-,Y选自-CH₂-。优选地,Y选自-O-,X选自-CH₂-。优选地,Y选自-NH-,X选自-CH₂-。另外,当X与R⁶连接成环时,此时X不可为-O-。

[0264] W

[0265] 在本发明中,W选自化学键、-NH-或-CH₂-。

[0266] 药物组合物、制剂和试剂盒

[0267] 在另一方面,本发明提供了药物组合物,其包含本发明化合物(还称为“活性组分”)和药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,所述药物组合物包含有效量的活性组分。在一些实施方案中,所述药物组合物包含治疗有效量的活性组分。在一些实施方案中,所述药物组合物包含预防有效量的活性组分。

[0268] 用于本发明的药学上可接受的赋形剂是指不会破坏一起调配的化合物的药理学活性的无毒载剂、佐剂或媒剂。可以用于本发明组合物中的药学上可接受的载剂、佐剂或媒剂包括(但不限于)离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白(如人类血清白蛋白)、缓冲物质(如磷酸盐)、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾、饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、盐或电解质(如硫酸鱼精蛋白)、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐、硅胶、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、基于纤维素的物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯-嵌段聚合物、聚乙二醇以及羊毛脂。

[0269] 本发明还包括试剂盒(例如,药物包装)。所提供的试剂盒可以包括本发明化合物、其它治疗剂,以及含有本发明化合物、其它治疗剂的第一和第二容器(例如,小瓶、安瓿瓶、瓶、注射器和/或可分散包装或其它合适的容器)。在一些实施方案中,提供的试剂盒还可以任选包括第三容器,其含有用于稀释或悬浮本发明化合物和/或其它治疗剂的药用赋形剂。在一些实施方案中,提供在第一容器和第二容器中的本发明化合物和其它治疗剂组合形成一个单位剂型。

[0270] 给药

[0271] 本发明提供的药物组合物可以通过许多途径给药,包括但不限于:口服给药、肠胃外给药、吸入给药、局部给药、直肠给药、鼻腔给药、口腔给药、阴道给药、通过植入剂给药或其它给药方式。例如,本文使用的肠胃外给药包括皮下给药、皮内给药、静脉内给药、肌肉内给药、关节内给药、动脉内给药、滑膜腔内给药、胸骨内给药、脑脊髓膜内给药、病灶内给药、和颅内的注射或输液技术。

[0272] 通常,给予有效量的本文所提供的化合物。按照有关情况,包括所治疗的病症、选择的给药途径、实际给予的化合物、个体患者的年龄、体重和响应、患者症状的严重程度,等等,可以由医生确定实际上给予的化合物的量。

[0273] 当用于预防本发明所述病症时,给予处于形成所述病症危险之中的受试者本文所提供的化合物,典型地基于医生的建议并在医生监督下给药,剂量水平如上所述。处于形成

具体病症的危险之中的受试者,通常包括具有所述病症的家族史的受试者,或通过遗传试验或筛选确定尤其对形成所述病症敏感的那些受试者。

[0274] 还可以长期给予本文所提供的药物组合物(“长期给药”)。长期给药是指在长时间内给予化合物或其药物组合物,例如,3个月、6个月、1年、2年、3年、5年等等,或者可无限期地持续给药,例如,受试者的余生。在一些实施方案中,长期给药意欲在长时间内在血液提供所述化合物的恒定水平,例如,在治疗窗内。

[0275] 可以使用各种给药方法,进一步递送本发明的药物组合物。例如,在一些实施方案中,可以推注给药药物组合物,例如,为了使化合物在血液中的浓度提高至有效水平。推注剂量取决于通过身体的活性组分的目标全身性水平,例如,肌肉或皮下的推注剂量使活性组分缓慢释放,而直接递送至静脉的推注(例如,通过IV静脉滴注)能够更加快速地递送,使得活性组分在血液中的浓度快速升高至有效水平。在其它实施方案中,可以以持续输液形式给予药物组合物,例如,通过IV静脉滴注,从而在受试者身体中提供稳态浓度的活性组分。此外,在其它实施方案中,可以首先给予推注剂量的药物组合物,而后持续输液。

[0276] 口服组合物可以采用散装液体溶液或混悬剂或散装粉剂形式。然而,更通常,为了便于精确地剂量给药,以单位剂量形式提供所述组合物。术语“单位剂型”是指适合作为人类患者及其它哺乳动物的单元剂量的物理离散单位,每个单位包含预定数量的、适于产生所需要的治疗效果的活性物质与合适药学赋形剂。典型的单位剂量形式包括液体组合物的预装填的、预先测量的安瓿或注射器,或者在固体组合物情况下的丸剂、片剂、胶囊剂等。在这种组合物中,所述化合物通常为较少的组分(约0.1至约50重量%,或优选约1至约40重量%),剩余部分为对于形成所需给药形式有用的各种载体或赋形剂以及加工助剂。

[0277] 对于口服剂量,代表性的方案是,每天一个至五个口服剂量,尤其是两个至四个口服剂量,典型地是三个口服剂量。使用这些剂量给药模式,每个剂量提供大约0.01至大约20mg/kg的本发明化合物,优选的剂量各自提供大约0.1至大约10mg/kg,尤其是大约1至大约5mg/kg。

[0278] 为了提供与使用注射剂量类似的血液水平,或比使用注射剂量更低的血液水平,通常选择透皮剂量,数量为大约0.01至大约20%重量,优选大约0.1至大约20%重量,优选大约0.1至大约10%重量,且更优选大约0.5至大约15%重量。

[0279] 从大约1至大约120小时,尤其是24至96小时,注射剂量水平在大约0.1mg/kg/小时至至少10mg/kg/小时的范围。为了获得足够的稳定状态水平,还可以给予大约0.1mg/kg至大约10mg/kg或更多的预载推注。对于40至80kg的人类患者来说,最大总剂量不能超过大约2g/天。

[0280] 适于口服给药的液体形式可包括合适的水性或非水载体以及缓冲剂、悬浮剂和分散剂、着色剂、调味剂,等等。固体形式可包括,例如,任何下列组份,或具有类似性质的化合物:粘合剂,例如,微晶纤维素、黄耆胶或明胶;赋形剂,例如,淀粉或乳糖,崩解剂,例如,褐藻酸、Primogel或玉米淀粉;润滑剂,例如,硬脂酸镁;助流剂,例如,胶体二氧化硅;甜味剂,例如,蔗糖或糖精;或调味剂,例如,薄荷、水杨酸甲酯或橙味调味剂。

[0281] 可注射的组合物典型地基于可注射用的无菌盐水或磷酸盐缓冲盐水,或本领域中已知的其它可注射的赋形剂。如前所述,在这种组合物中,活性化合物典型地为较少的组分,经常为约0.05至10%重量,剩余部分为可注射的赋形剂等。

[0282] 典型地将透皮组合物配制为含有活性组分的局部软膏剂或乳膏剂。当配制为软膏剂时,活性组分典型地与石蜡或可与水混溶的软膏基质组合。或者,活性组分可与例如水包油型乳膏基质一起配制为乳膏剂。这种透皮制剂是本领域中公知的,且通常包括用于提升活性组分或制剂的稳定的皮肤渗透的其它组份。所有这种已知的透皮制剂和组份包括在本发明提供的范围内。

[0283] 本发明化合物还可通过经皮装置给予。因此,经皮给药可使用贮存器(reservoir)或多孔膜类型、或者多种固体基质的贴剂实现。

[0284] 用于口服给予、注射或局部给予的组合物在上述组份仅仅是代表性的。其它材料以及加工技术等阐述于Remington's Pharmaceutical Sciences,17th edition,1985,Mack Publishing Company,Easton,Pennsylvania的第8部分中,本文以引用的方式引入该文献。

[0285] 本发明化合物还可以以持续释放形式给予,或从持续释放给药系统中给予。代表性的持续释放材料的描述可在Remington's Pharmaceutical Sciences中找到。

[0286] 本发明还涉及本发明化合物的药学上可接受的制剂。在一个实施方案中,所述制剂包含水。在另一个实施方案中,所述制剂包含环糊精衍生物。最常见的环糊精为分别由6、7和8个 α -1,4-连接的葡萄糖单元组成的 α -、 β -和 γ -环糊精,其在连接的糖部分上任选包括一个或多个取代基,其包括但不限于:甲基化的、羟基烷基化的、酰化的和磺烷基醚取代。在一些实施方案中,所述环糊精为磺烷基醚 β -环糊精,例如,磺丁基醚 β -环糊精,也称作Captisol。参见,例如,U.S.5,376,645。在一些实施方案中,所述制剂包括六丙基- β -环糊精(例如,在水中,10-50%)。

[0287] 组合

[0288] 本发明化合物或其组合物可以与其它治疗剂组合给药,以治疗所述疾病。已知治疗剂的实例包括但不限于阿德力霉素(Adriamycin)、地塞米松(dexamethasone)、长春新碱(vincristine)、环磷酰胺(cyclophosphamide)、氟尿嘧啶(flourouracil)、拓扑替康(topotecan)、紫杉酚(taxol)、干扰素、铂衍生物、紫杉烷(taxane)(例如太平洋紫杉醇(paclitaxel))、长春花生物碱(例如长春碱(vinblastine))、蒽环霉素(anthracycline)(例如多柔比星(doxorubicin))、表鬼臼毒素(epipodophyllotoxin)(例如依托泊苷(etoposide))、顺铂(cisplatin)、mTOR抑制剂(例如雷帕霉素(rapamycin))、甲氨蝶呤(methotrexate)、放线菌素D(actinomycin D)、海兔毒素10(dolastatin 10)、秋水仙碱(colchicine)、吐根素(emetine)、三甲曲沙(trimetrexate)、氯苯氨啉(metoprine)、环孢霉素(cyclosporine)、道诺霉素(daunorubicin)、替尼泊苷(teniposide)、两性霉素(amphotericin)、烷化剂(例如苯丁酸氮芥(chlorambucil))、5-氟尿嘧啶、喜树碱(camptothecin)、顺铂、甲硝哒唑(metronidazole)以及GleevecTM。在其它实施例中,本发明化合物与如阿瓦斯汀(Avastin)或维克替比(VECTIBIX)等生物剂组合给药。

[0289] 在一些实施方案中,本发明化合物或其组合物可以与选自以下中的任一种或一种以上的抗增殖剂或化学治疗剂组合给药:阿巴瑞克(abarelix)、阿地白介素(aldesleukin)、阿仑单抗(alemtuzumab)、阿利维甲酸(alitretinoin)、别嘌醇(allopurinol)、六甲蜜胺(altretamine)、氨磷汀(amifostine)、阿那曲唑(anastrozole)、三氧化二砷、天冬酰胺酶、阿扎胞苷(azacitidine)、BCG Live、贝伐单抗(bevacuzimab)、氟

尿嘧啶、贝瑟罗汀 (bexarotene)、博莱霉素 (bleomycin)、硼替佐米 (bortezomib)、白消安 (busulfan)、二甲睾酮 (calusterone)、卡培他滨 (capecitabine)、喜树碱、卡铂 (carboplatin)、卡莫司汀 (carmustine)、塞内昔布 (celecoxib)、西妥昔单抗 (cetuximab)、苯丁酸氮芥 (chlorambucil)、克拉屈滨 (cladribine)、氯法拉滨 (clofarabine)、环磷酰胺、阿糖胞苷 (cytarabine)、放线菌素D、达贝泊汀 α (darbepoetin alfa)、道诺霉素、地尼白介素 (denileukin)、右雷佐生 (dexrazoxane)、多烯紫杉醇 (docetaxel)、多柔比星、盐酸多柔比星、丙酸屈他雄酮 (dromostanolone propionate)、表柔比星 (epirubicin)、依伯汀 α (epoetin alfa)、埃罗替尼 (erlotinib)、雌莫司汀 (estramustine)、磷酸依托泊苷、依托泊苷、依西美坦 (exemestane)、非格司亭 (filgrastim)、氟尿苷 (floxuridine)、氟达拉滨 (fludarabine)、氟维司群 (fulvestrant)、吉非替尼、吉西他滨 (gemcitabine)、吉妥珠单抗 (gemtuzumab)、乙酸戈舍瑞林 (goserelin acetate)、乙酸组氨瑞林 (histrelin acetate)、羟基脲 (hydroxyurea)、替伊莫单抗 (ibritumomab)、艾达霉素 (idarubicin)、异环磷酰胺 (ifosfamide)、甲磺酸伊马替尼 (imatinib mesylate)、干扰素 α -2a、干扰素 α -2b、伊立替康 (irinotecan)、来那度胺 (lenalidomide)、来曲唑 (letrozole)、甲酰四氢叶酸 (leucovorin)、乙酸亮丙立德 (leuprolide acetate)、左旋咪唑 (levamisole)、洛莫司汀 (lomustine)、乙酸甲地孕酮 (megestrol acetate)、美法仑 (melphalan)、巯嘌呤 (mercaptopurine)、6-MP、巯乙磺酸钠 (mesna)、甲氨蝶呤、补骨脂素 (methoxsalen)、丝裂霉素C (mitomycin C)、米托坦 (mitotane)、米托蒽醌 (mitoxantrone)、诺龙 (nandrolone)、奈拉滨 (nelarabine)、诺非单抗 (nofetumomab)、奥普瑞白介素 (oprelvekin)、奥沙利铂 (oxaliplatin)、太平洋紫杉醇、帕利夫明 (palifermin)、帕米膦酸盐 (pamidronate)、培加酶 (pegademase)、培门冬酶 (pegaspargase)、乙二醇化非格司亭 (pegfilgrastim)、培美曲塞二钠 (pemetrexed disodium)、喷司他汀 (pentostatin)、哌泊溴烷 (pipobroman)、普卡霉素 (plicamycin)、吡吩姆钠 (porfimer sodium)、丙卡巴肼 (procarbazine)、奎纳克林 (quinacrine)、拉布立酶 (rasburicase)、利妥昔单抗 (rituximab)、沙格司亭 (sargramostim)、索拉非尼 (sorafenib)、链脲霉素 (streptozocin)、顺丁烯二酸舒尼替尼 (sunitinib maleate)、滑石、他莫西芬 (tamoxifen)、替莫唑胺 (temozolomide)、替尼泊苷、VM-26、睾内酯 (testolactone)、硫鸟嘌呤 (thioguanine)、6-TG、噻替派 (thiotepa)、拓朴替康、托瑞米芬 (toremifene)、托西莫单抗 (tositumomab)、曲妥珠单抗 (trastuzumab)、维甲酸 (tretinoin)、ATRA、尿嘧啶氮芥 (uracil mustard)、伐柔比星 (valrubicin)、长春碱、长春新碱 (vincristine)、长春瑞滨 (vinorelbine)、唑来膦酸盐 (zoledronate) 或唑来膦酸 (zoledronic acid)。

[0290] 本发明化合物还可以组合的治疗剂的其它实例包括但不限于：用于阿尔茨海默氏病 (Alzheimer's Disease) 的治疗剂，如盐酸多奈哌齐 (donepezil hydrochloride) 和雷斯替明 (rivastigmine)；用于帕金森氏病 (Parkinson's Disease) 的治疗剂，如L-DOPA/卡比多巴 (carbidopa)、恩他卡朋 (entacapone)、罗匹尼洛 (ropinrole)、普拉克索 (pramipexole)、溴麦角环肽 (bromocriptine)、培高利特 (pergolide)、三己芬迪 (trihexephendyl) 以及三环癸胺 (amantadine)；用于多发性硬化症 (Multiple Sclerosis; MS) 的治疗剂，如 β 干扰素、乙酸格拉默 (glatiramer acetate) 和米托蒽醌；用于哮喘的治疗剂，如舒喘宁 (albuterol) 和孟鲁司特；用于精神分裂症的治疗剂，如再普乐 (zyprexa)、理

斯必妥 (risperdal)、思瑞康 (seroquel) 以及氟哌啶醇 (haloperidol); 消炎剂, 如皮质类固醇、TNF 阻断剂、IL-1RA、硫唑嘌呤 (azathioprine)、环磷酰胺以及柳氮磺胺吡啶 (sulfasalazine); 免疫调节剂和免疫抑制剂, 如环孢素 (cyclosporin)、他克莫司 (tacrolimus)、雷帕霉素、霉酚酸吗啉乙酯 (mycophenolate mofetil)、干扰素、皮质类固醇、环磷酰胺、硫唑嘌呤以及柳氮磺胺吡啶; 神经营养因子, 如乙酰胆碱酯酶抑制剂、MAO 抑制剂、干扰素、抗惊厥剂、离子通道阻断剂、利鲁唑 (riluzole) 以及抗帕金森氏病剂; 用于心血管疾病的治疗剂, 如 β 阻断剂、ACE 抑制剂、利尿剂、硝酸盐、钙离子通道阻断剂以及他汀类 (statin); 用于肝病的治疗剂, 如皮质类固醇、消胆胺 (cholestyramine)、干扰素以及抗病毒剂; 用于血液病症的治疗剂, 如皮质类固醇、抗白血病剂以及生长因子; 以及用于免疫缺陷病症的治疗剂, 如 γ 球蛋白。

[0291] 那些其它活性剂可以与含有本发明化合物的组合物分开给药, 作为多次给药方案的一部分。或者, 那些活性剂可以是单一剂型的一部分, 与本发明化合物一起混合在单一组合物中。如果作为多次给药方案的一部分给药, 那么两种活性剂可以同时、依次或彼此间隔一段时间 (通常彼此间隔在 5 小时以内) 提供。

[0292] 适应症和疾病

[0293] FGFR-4 在肝细胞癌 (HCC) 进展期间调控增殖、存活和 α -胎蛋白分泌; FGFR-4 抑制剂因此是用于此未满足医疗需要的有希望的潜在治疗剂 (Ho 等人, *Journal of Hepatology*, 2009, 50:118-27)。HCC 每年折磨全世界超过 550,000 人且是任何癌症类型中 1 年存活率最差者之一。

[0294] 经由 FGF19 (纤维母细胞生长因子 (FGF) 家族成员, 其由激素组成) 参与调控血糖、血脂和能量稳态显示了 FGFR-4 与 HCC 间的联系的其它证据。已在 FGF19 基因转殖小鼠中观察到增加的肝细胞增殖和肝肿瘤形成。FGF19 活化 FGFR-4 (其在肝中的主要受体), 且认为 FGFR-4 活化是 FGF19 能够增加肝细胞增殖并诱导肝细胞癌形成的机制 (Wu 等人, *J Biol Chem* (2010) 285 (8):5165-5170)。FGF19 还已被他人识别为 HCC 中的驱动基因 (Sawey 等人, *Cancer Cell* (2011) 19:347-358)。因此, 认为本文所公开化合物 (其是 FGFR-4 的潜在和选择性抑制剂) 可用于治疗 HCC 和其它肝癌。

[0295] 肿瘤基因组筛查已在人类乳腺癌细胞系 MDA-MB-453 中鉴定出活化纤维母细胞生长因子受体 4 (FGFR-4) Y367C 突变。因此, 其已表明 FGFR-4 可能为乳腺癌中肿瘤生长的驱动物 (Roidl 等人, *Oncogene* (2010) 29 (10):1543-1552)。因此, 认为本文所公开化合物 (其为 FGFR-4 的强效选择性抑制剂) 可用于治疗 FGFR-4 调节的乳腺癌。

[0296] FGFR-4 上游基因的分子变化 (例如, 易位) 会导致 FGFR-4 活化/过表达。例如, PAX3-FKHR 易位/基因融合会导致 FGFR-4 过表达。因此机制所致的 FGFR-4 过表达与横纹肌肉瘤 (RMS) 相关联 (Cao 等人, *Cancer Res* (2010) 70 (16):6497-6508)。FGFR-4 自身中的突变 (例如, 激酶结构域突变) 会导致蛋白质过活化; 此机制已与 RMS 亚族群相关 (Taylor 等人, *J Clin Invest* (2009) 119:3395-3407)。因此, 认为本文所公开化合物 (其为 FGFR-4 的强效选择性抑制剂) 可用于治疗 FGFR-4 调节的 RMS 和其它肉瘤。

[0297] 其它疾病与 FGFR-4 上游基因的变化或与 FGFR-4 自身中的突变相关联。例如, FGFR-4 的激酶结构域中的突变导致过活化, 其与肺腺癌相关 (Ding 等人, *Nature* (2008) 455 (7216):1069-1075)。FGFR-4 的扩增与诸如肾细胞癌的病症相关 (TCGA 暂行资料)。另外, 使

FGFR4沉默且抑制配体-受体结合显著减慢卵巢肿瘤生长,从而表明FGFR4的抑制剂可用于治疗卵巢癌(Zaid等人,Clin.Cancer Res. (2013) 809)。

[0298] 胆汁酸水平的致病性升高与FGF19水平变化相关(Vergnes等人,Cell Metabolism (2013) 17,916-28)。因此,FGF19的水平降低在促进胆汁酸的合成中且因此在高脂血症的治疗中可具有益处。

[0299] 因此,本发明化合物可以用于治疗多种与FGFR有关的疾病,其中所述疾病包括但不限于:胃癌、甲状腺癌、前列腺癌、乳腺癌、肉瘤(例如横纹肌肉瘤)、皮肤癌(例如黑色素瘤)、肝癌(例如肝细胞癌和胆管上皮癌)、胰腺癌(例如胰腺上皮内瘤样病变和胰腺导管腺癌)、肺癌(例如非小细胞肺癌和肺腺癌)、肾癌(例如肾细胞癌)、结直肠癌和卵巢癌。

[0300] 实施例

[0301] 本发明通式(I)所述的化合物或其可药用的盐的制备,可通过以下实施例中所述的示例性方法以及本领域技术人员所用的相关公开文献操作完成,但这些实施例并非限制着本发明的范围。

[0302] 化合物的结构是通过核磁共振(NMR)或质谱(MS)来确定的。NMR的测定是用Bruker AVANCE-400或Varian Oxford-300核磁仪,测定溶剂为氘代二甲基亚砜(DMSO-d₆)、氘代氯仿(CDCl₃)、氘代甲醇(CD₃OD),内标为四甲基硅烷(TMS),化学位移是以10⁻⁶(ppm)作为单位给出。

[0303] MS的测定用Agilent SQD(ESI)质谱仪(生产商:Agilent,型号:6110)或Shimadzu SQD(ESI)质谱仪(生产商:Shimadzu,型号:2020)。

[0304] HPLC的测定使用安捷伦1200DAD高压液相色谱仪(Sunfire C18,150×4.6mm,5μm,色谱柱)和Waters 2695-2996高压液相色谱仪(Gimini C18 150×4.6mm,5μm色谱柱)。

[0305] 薄层层析硅胶板使用青岛海洋GF254硅胶板,薄层色谱法(TLC)使用的硅胶板采用的规格是0.15mm~0.2mm,薄层层析分离纯化产品采用的规格是0.4mm~0.5mm硅胶板。

[0306] 柱层析一般使用青岛海洋200~300目硅胶为载体。

[0307] 本发明的已知的起始原料可以采用或按照本领域已知的方法来合成,或可购买自ABCR GmbH&Co.KG,Acros Organics,Aldrich Chemical Company,韶远化学科技(Accela ChemBio Inc)、北京耦合化学品等公司。

[0308] 实施例中如无特殊说明,反应均在氩气氛或氮气气氛下进行。

[0309] 氩气氛或氮气气氛是指反应瓶连接一个约1L容积的氩气或氮气气球。

[0310] 氢气气氛是指反应瓶连接一个约1L容积的氢气气球。

[0311] 加压氢化反应使用北京佳维科创科技有限公司GCD-500G高纯氢气发生器和BLT-2000中压氢化仪。

[0312] 氢化反应通常抽真空,充入氢气,反复操作3次。

[0313] 微波反应使用CEM Discover-SP型微波反应器。

[0314] 实施例中如无特殊说明,反应的温度为室温,温度范围是20℃-30℃。

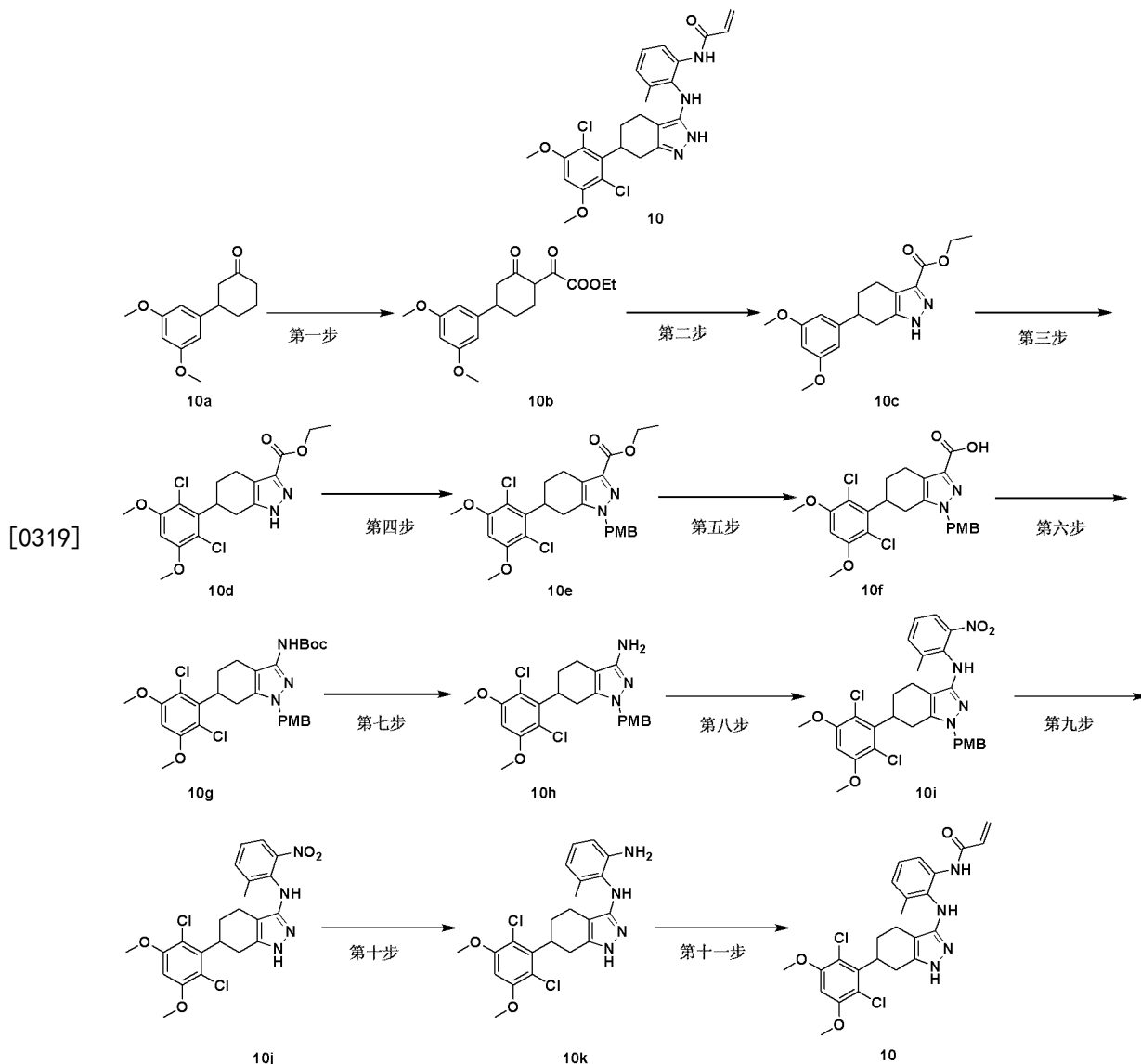
[0315] 实施例中的反应进程的监测采用薄层色谱法(TLC),反应所使用的展开剂的体系有A:二氯甲烷和甲醇体系;B:石油醚和乙酸乙酯体系,溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节。

[0316] 纯化化合物采用的柱层析的洗脱剂的体系和薄层色谱法的展开剂的体系包括A:

二氯甲烷和甲醇体系;B:石油醚和乙酸乙酯体系,溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节,也可以加入少量的酸性或碱性试剂(如三乙胺)进行调节。

[0317] 实施例10

[0318] N-(2-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)氨基)-3-甲基苯基)丙烯酰胺



[0320] 参照实例093b的操作步骤合成实例10a

[0321] 第一步

[0322] 2-(4-(3,5-二甲氧苯基)-2-羰基环己基)-2-羰基乙酸乙基酯10b

[0323] 将二异丙基氨基锂于-78℃缓慢滴加到化合物3-(3,5-二甲氧苯基)环己烷-1-酮10a (9.5g, 40.6mmol, 1eq) 的无水四氢呋喃溶液中, 在-78℃搅拌半个小时。然后将草酸二乙酯 (8.9g, 60.9mmol, 1.5eq) 滴加到反应液中, 升至室温, 搅拌2小时。后处理: 加10mL氯化铵水溶液淬灭反应, 分层有机相减压脱溶, 残余物经硅胶柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=5:1), 得到目标产物2-(4-(3,5-二甲氧苯基)-2-羰基环己基)-2-羰基乙酸乙基酯10b (7.7g, 黄色液体), 产率: 57%。

[0324] MS m/z (ESI): 335 [M+1]。

[0325] 第二步

[0326] 6-(3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-羧酸乙基酯10c

[0327] 将化合物2-(4-(3,5-二甲氧苯基)-2-羰基环己基)-2-羰基乙酸乙基酯10b(7.7g, 23.1mmol, 1eq), 水合肼(1.6g, 1.1eq)溶于乙醇/醋酸10:1(90mL)中, 在65℃下反应3小时。后处理:减压脱溶, 残余物经硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=2:1)纯化, 得目标产物6-(3, 5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-羧酸乙基酯10c(3.5g, 黄色液体), 产率:46%。

[0328] MS m/z (ESI): 331 [M+1]。

[0329] 第三步

[0330] 6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-羧酸乙基酯10d

[0331] 将化合物6-(3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-羧酸乙基酯10c(800mg, 2.4mmol, 1eq), 氯化钾(359mg, 4.8mmol, 2eq)溶于二氧六环/水3:1(40mL)中, 在0℃条件下缓慢滴加oxane(3.0g, 4.8mmol, 2eq), 继续搅拌3h。后处理:加50mL碳酸氢钠水溶液稀释, 用乙酸乙酯萃取, 有机相减压脱溶残余物经硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=2:1)纯化, 得目标产物6-(3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-羧酸乙基酯10d(700mg, 黄色液体), 产率:72%。

[0332] MS m/z (ESI): 399 [M+1]。

[0333] 第四步

[0334] 6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-1-(4-甲氧苄基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-羧酸乙基酯10e

[0335] 将化合物6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-羧酸乙基酯10d(2.5g, 6.3mmol, 1eq)溶于DMF(40mL)中, 在0℃条件下缓慢滴加氢化钠(0.38g, 9.5mmol, 1.5eq), 搅拌0.5h, 加入对甲氧基氯苄(1.5g, 9.5mmol, 1.5eq), 继续搅拌3h。后处理:加50mL水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取, 有机相减压脱溶残余物经硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=3:1)纯化, 得目标产物6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-1-(4-甲氧苄基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-羧酸乙基酯10e(1.2g, 白色固体)。

[0336] MS m/z (ESI): 519 [M+1]。

[0337] 第五步

[0338] 6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-1-(4-甲氧苄基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-羧酸10f

[0339] 将化合物6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-1-(4-甲氧苄基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-羧酸乙基酯10e(2.0g, 3.9mmol, 1eq)溶于甲醇/四氢呋喃/水=10:10:3(23mL)中, 在0℃条件下加氢氧化钠(0.46g, 11.6mmol, 3eq), 升到50℃搅拌5h。后处理:有机相减压脱溶, 加1N的稀盐酸50mL, 用乙酸乙酯萃取, 旋干残余物经硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=1:1)纯化, 得目标产物6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-1-(4-甲氧苄基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-羧酸10f(1.1g, 白色固体)。产率:58%。

[0340] MS m/z (ESI): 491 [M+1]。

[0341] 第六步

[0342] (6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-1-(4-甲氧苄基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)氨基甲酸叔-丁基酯10g

[0343] 将化合物6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苄基)-1-(4-甲氧苄基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-羧酸10f (1.1g, 2.2mmol, 1eq), 叠氮磷酸二苯酯 (935mg, 3.4mmol, 1.5eq), 三乙胺 (0.66g, 6.6mmol, 3eq) 溶于叔丁醇 (20mL) 中, 氮气保护下回流反应4h。后处理: 有机相减压脱溶, 旋干残余物经硅胶柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=10:1) 纯化, 得目标产物6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苄基)-1-(4-甲氧苄基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基) 氨基甲酸叔-丁基酯 10g (0.6g, 白色固体)。产率: 50%。

[0344] MS m/z (ESI): 562 [M+1]。

[0345] 第七步

[0346] 6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苄基)-1-(4-甲氧苄基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-胺 10h

[0347] 将化合物6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苄基)-1-(4-甲氧苄基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基) 氨基甲酸叔-丁基酯 10g (600mg, 1.1mmol, 1eq) 溶于无水二氯甲烷 (15mL) 中, 加入三氟乙酸 (3mL), 室温反应2h。后处理: 有机相减压脱溶, 加饱和碳酸氢钠水溶液 (50mL), 用乙酸乙酯萃取, 旋干得目标产物6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苄基)-1-(4-甲氧苄基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-胺 10h (0.3g, 白色固体)。产率: 60%。

[0348] MS m/z (ESI): 342 [M+1]。

[0349] 第八步

[0350] 6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苄基)-1-(4-甲氧苄基)-氮-(2-甲基-6-硝基苄基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-胺 10i

[0351] 将化合物6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苄基)-1-(4-甲氧苄基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-胺 10h (300mg, 0.65mmol, 1eq), 2-溴-1-甲基-3-硝基苯 (280mg, 1.30mmol, 2eq), 三(二亚苄基丙酮) 二钯 (119mg, 0.13mmol, 0.2eq), 2-二环己基磷-2,4,6-三异丙基联苯 (124mg, 0.26mmol, 0.4eq), 碳酸铯 (424mg, 1.32mmol, 2eq) 溶于无水DMF (10mL) 中, 在氮气保护条件下于90℃加热4h。后处理: 有机相减压脱溶, 加水溶液 (20mL), 用乙酸乙酯萃取, 旋干残余物经硅胶柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=5:1) 纯化, 得目标产物6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苄基)-1-(4-甲氧苄基)-N-(2-甲基-6-硝基苄基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-胺 10i (0.13g, 黄色固体)。产率: 34%。

[0352] MS m/z (ESI): 597 [M+1]。

[0353] 第九步

[0354] 6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苄基)-N-(2-甲基-6-硝基苄基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-胺 10j

[0355] 将化合物6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苄基)-1-(4-甲氧苄基)-N-(2-甲基-6-硝基苄基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-胺 10i (130mg, 0.22mmol, 1eq) 溶于无水二氯甲烷 (30mL) 中, 加入三氟甲磺酸酐 (0.5mL), 室温反应30min。后处理: 加饱和碳酸氢钠水溶液 (20mL), 用二氯甲烷萃取, 旋干得目标产物6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苄基)-N-(2-甲基-6-硝基苄基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-胺 10j (90mg, 黄色固体)。产率: 86%。

[0356] MS m/z (ESI): 477 [M+1]。

[0357] 第十步

[0358] N1-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苄基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)-6-甲基苄-

1,2-二胺10k

[0359] 将化合物6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-N-(2-甲基-6-硝基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-胺10j(90mg,0.19mmol,1eq)溶于乙醇(15mL)中,加入锌粉(123mg,1.9mmol,10eq)和氯化铵(218mg,1.9mmol,10eq),50℃反应3h。后处理:旋干溶剂,用乙酸乙酯稀释,水洗,旋干得目标产物N1-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)-6-甲基苯-1,2-二胺10k(60mg,黄色固体)。产率:70%。

[0360] MS m/z (ESI): 447 [M+1]。

[0361] 第十一步

[0362] N-(2-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)氨基)-3-甲基苯基)丙烯酰胺10

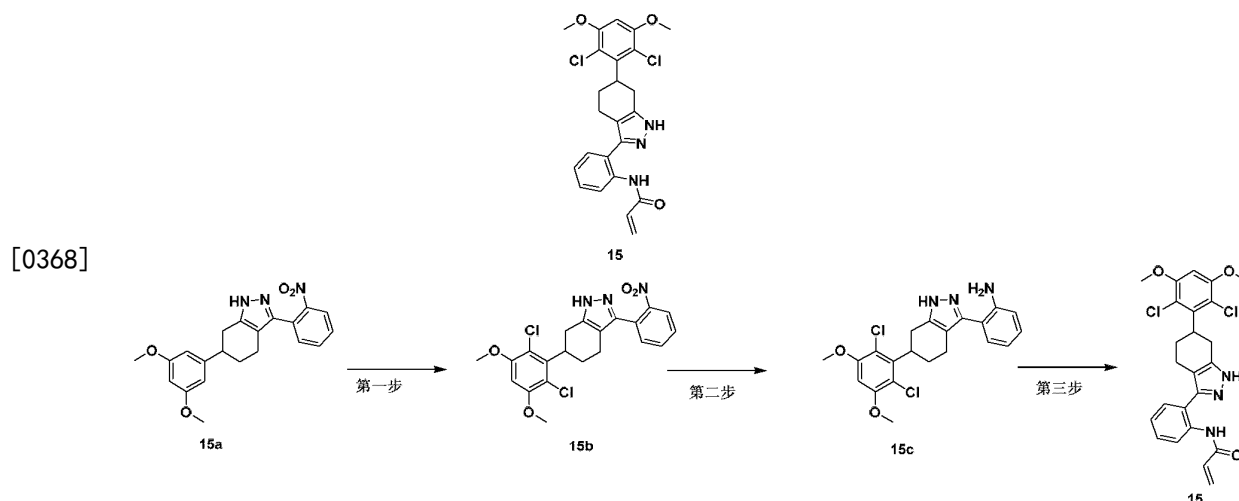
[0363] 将化合物N1-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)-6-甲基苯-1,2-二胺10k(40mg,0.09mmol,1eq)和N,N-二异丙基乙胺(23mg,0.18mmol,1eq)溶于无水二氯甲烷(10mL)中,降温至-40℃,缓慢加入丙烯酰氯(8mg,0.09mmol,1eq)的二氯甲烷溶液,反应0.5h。后处理:旋干溶剂,用制备液相分离,冻干得目标产物N-(2-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)氨基)-3-甲基苯基)丙烯酰胺10(5.8mg,白色固体)。产率:14%。

[0364] MS m/z (ESI): 501 [M+1]。

[0365] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 11.77 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 7.58 (d, J=6.1Hz, 1H), 7.12-6.97 (m, 2H), 6.88 (d, J=10.6Hz, 1H), 6.46 (dd, J=17.0, 10.2Hz, 1H), 6.21 (dd, J=17.0, 1.7Hz, 1H), 5.73 (dd, J=10.2, 1.7Hz, 1H), 3.90 (dd, J=18.3, 3.2Hz, 7H), 3.32-3.20 (m, 2H), 2.57 (d, J=5.2Hz, 1H), 2.34-2.24 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.70 (d, J=9.9Hz, 1H)。

[0366] 实施例15

[0367] N-(2-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)氨基)-3-甲基苯基)丙烯酰胺



[0369] 参照实例093d的操作步骤合成实例15a。

[0370] 第一步

[0371] 6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-3-(2-硝基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶15b

[0372] 将6-(3,5-二甲氧苯基)-3-(2-硝基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶15a(250mg,

0.66mmol, 1eq) 加到5ml乙酸中, 加入NCS (184mg, 1.39mmol, 2.1eq), 50℃反应3h。后处理: 减压脱溶, 残余物用石油醚/乙酸乙酯 (2:1) 体系过硅胶层析柱得到黄色固体产物6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-3-(2-硝基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶15b (200mg, 黄色固体)。产率: 68%。

[0373] MS m/z (ESI): 448 [M+1]。

[0374] 第二步

[0375] 2-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基) 苯胺15c

[0376] 将化合物6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-3-(2-硝基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶15b (200mg, 0.45mmol, 1eq) 溶于乙醇 (10mL) 中, 加入锌粉 (290mg, 4.5mmol, 10eq) 和氯化铵 (517mg, 4.5mmol, 10eq), 50℃反应3h。后处理: 旋干溶剂, 用乙酸乙酯稀释, 水洗, 有机相旋干得目标产物2-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基) 苯胺15c (131mg, 黄色固体)。产率: 70%。

[0377] MS m/z (ESI): 418 [M+1]。

[0378] 第三步

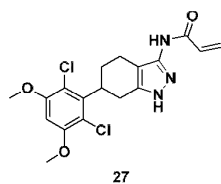
[0379] N-(2-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基) 苯基) 丙烯酰胺15

[0380] 将化合物2-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基) 苯胺15c (120mg, 0.29mmol, 1eq) 和N,N-二异丙基乙胺 (75mg, 0.58mmol, 1eq) 溶于无水二氯甲烷 (10mL) 中, 降温至-40℃, 缓慢加入丙烯酰氯 (26mg, 0.29mmol, 1eq) 的二氯甲烷溶液, 反应0.5h。后处理: 旋干溶剂, 用制备液相分离, 冻干得目标产物N-(2-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基) 苯基) 丙烯酰胺15 (5mg, 白色固体)。产率: 4%。

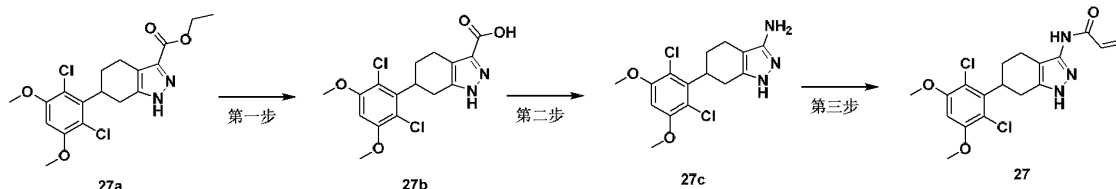
[0381] MS m/z (ESI): 501 [M+1]。

[0382] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 12.98 (s, 1H), 11.48 (s, 1H), 8.49 (d, J=6.9Hz, 1H), 7.59 (d, J=7.0Hz, 1H), 7.33 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.18 (t, J=7.1Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.43-6.20 (m, 2H), 5.82 (d, J=9.2Hz, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.93 (d, J=3.6Hz, 6H), 3.42 (d, J=12.8Hz, 1H), 2.86-2.57 (m, 4H), 1.84 (d, J=11.6Hz, 1H)。

[0383] 实施例27



[0384]



[0385] 第一步

[0386] 6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-羧酸27b

[0387] 将化合物6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-羧酸乙基酯27a (700mg, 1.76mmol, 1eq) 溶于甲醇/四氢呋喃/水=5:5:2 (12mL) 中, 在0℃条件下加氢氧

化钠 (0.21g, 5.28mmol, 3eq), 升到50℃搅拌5h。后处理: 有机相减压脱溶, 加1N的稀盐酸15mL, 固体过滤干燥, 得目标产物6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-羧酸27b (0.52g, 白色固体)。产率: 70%。

[0388] MS m/z (ESI): 371 [M+1]。

[0389] 第二步

[0390] 6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-胺27c

[0391] 将化合物6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-羧酸27b (2.5g, 6.8mmol, 1eq), 叠氮磷酸二苯酯 (2.3g, 8.1mmol, 1.2eq), 三乙胺 (1.4g, 13.6mmol, 2eq) 溶于乙腈 (40mL) 中, 氮气保护下回流反应4h。后处理: 有机相减压脱溶, 旋干残余物经硅胶柱层析 (二氯甲烷: 甲醇=10:1) 纯化, 得目标产物6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-胺27c (0.3g, 淡黄色固体)。产率: 13%。

[0392] MS m/z (ESI): 342 [M+1]。

[0393] 第三步

[0394] N-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基) 丙烯酰胺27

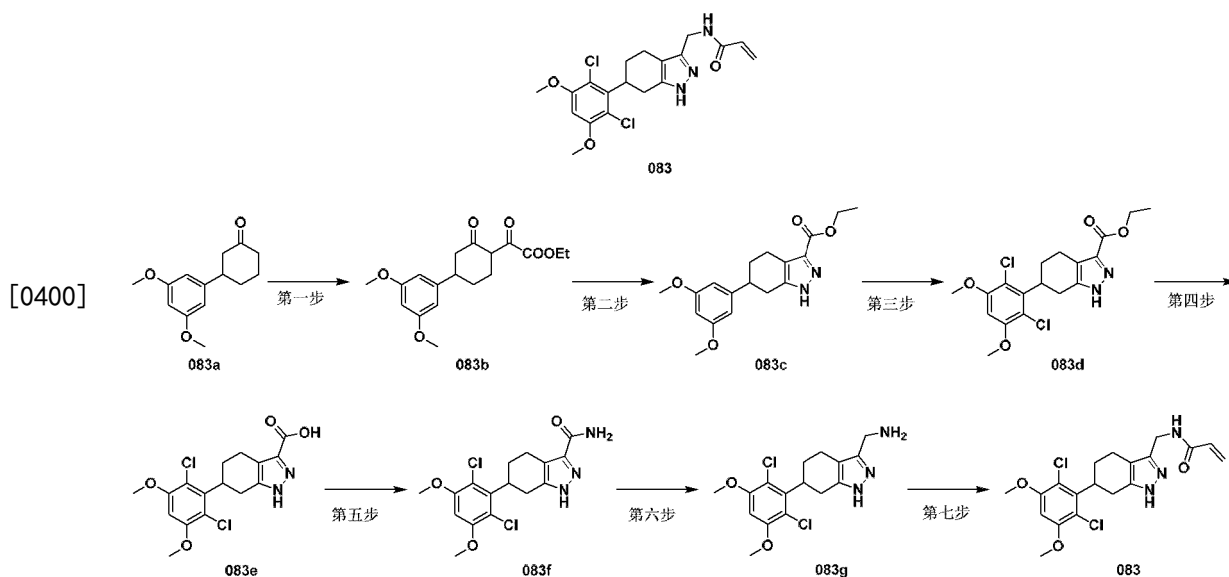
[0395] 将化合物6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-胺27c (10mg, 0.03mmol, 1eq) 溶于5mL二氯甲烷, 加入N,N-二异丙基乙胺 (8mg, 0.06mmol, 2eq), 降温至-40℃, 滴加丙烯酰氯 (8mg, 0.06mmol, 1eq) 的二氯甲烷溶液, 搅拌30min。后处理: 减压脱溶, 用制备液相分离, 冻干得到目标产物N-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基) 丙烯酰胺27 (3mg, 白色固体)。产率: 25%。

[0396] MS m/z (ESI): 396 [M+1]。

[0397] ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.53 (s, 1H), 7.42 (dd, J=17.3, 10.5Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.60 (dd, J=17.3, 1.7Hz, 1H), 6.01 (dd, J=10.5, 1.7Hz, 1H), 4.12-4.00 (m, 1H), 3.95 (s, 6H), 3.44 (dd, J=16.6, 12.7Hz, 1H), 2.74 (ddd, J=25.2, 12.6, 5.3Hz, 1H), 2.65-2.55 (m, 2H), 2.37 (ddd, J=15.3, 12.4, 5.5Hz, 1H), 1.86 (d, J=9.2Hz, 1H)。

[0398] 实施例083

[0399] N-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基) 甲基) 丙烯酰胺



[0401] 参照实例010d和027b步骤合成前四步。

[0402] 第五步

[0403] 6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-甲酰胺083f

[0404] 将6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-羧酸083e (3.92g, 10.57mmol, 1eq) 溶于40mL二氯甲烷中, 控温0℃加入草酰氯 (2.68g, 21.13mmol, 2eq), 加入一滴无水N,N-二甲基甲酰胺催化, 于室温搅拌反应2小时, 然后向体系中通30分钟氨气。后处理: 减压脱溶, 剩余物通过硅胶柱层析纯化 (二氯甲烷/甲醇=5:1) 纯化, 得到6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-甲酰胺083f (3.19g, 黄色固体) 产率82%。

[0405] MS m/z (ESI): 370 [M+1]。

[0406] 第六步

[0407] (6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基) 甲胺083g

[0408] 将6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-甲酰胺083f (1.00g, 2.70mmol, 1eq) 溶于60mL四氢呋喃中, 加入硼烷四氢呋喃溶液 (1M) (27mL, 27.00mmol, 10eq), 回流搅拌过夜。后处理: 控温0℃加水淬灭并稀释反应液, 用盐酸溶液调节pH值到3, 用乙酸乙酯萃取掉有机杂质后, 再用氢氧化钠溶液将水相pH值调至9, 用乙酸乙酯萃取, 有机相减压脱溶, 得到(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基) 甲胺083g (0.70g, 黄色固体), 产率: 73%。

[0409] MS m/z (ESI): 356 [M+1]。

[0410] 第七步

[0411] N-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基) 甲基) 丙烯酰胺

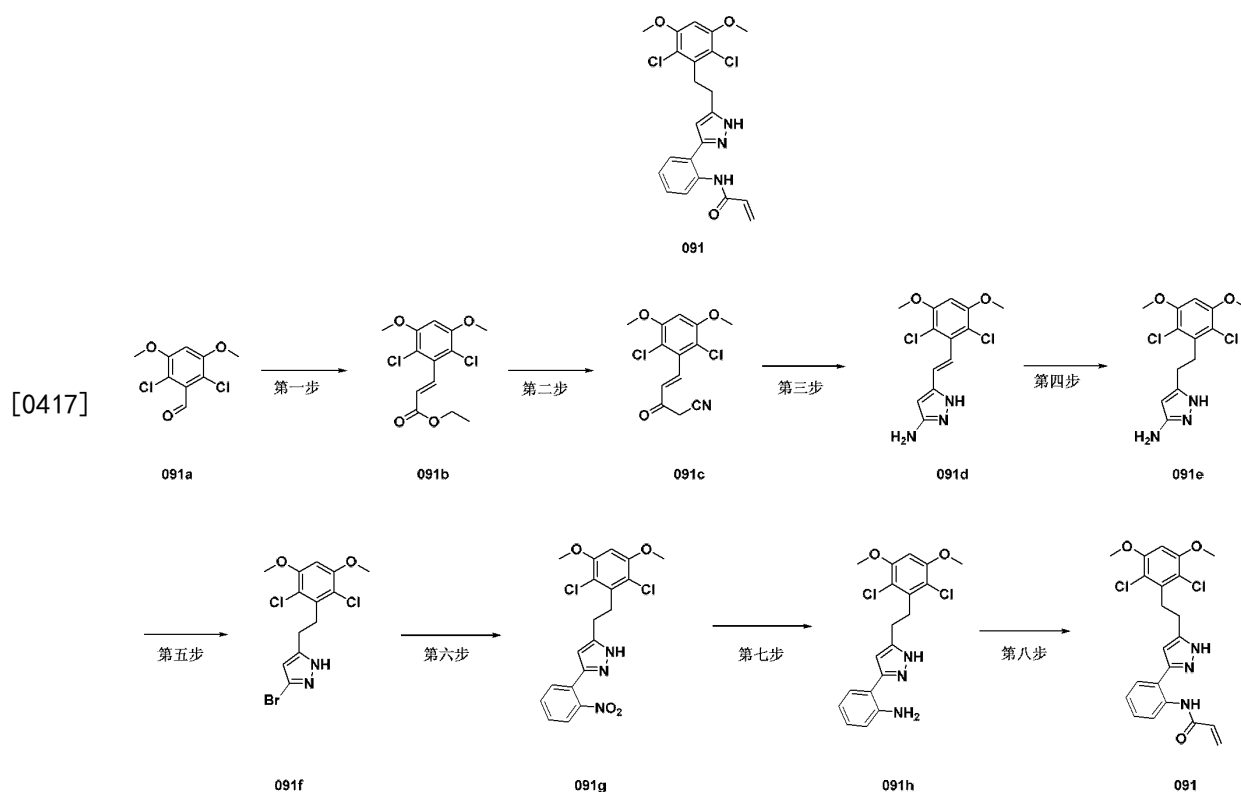
[0412] 将化合物(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基) 甲胺083g (300mg, 0.85mmol, 1eq) 溶于15mL二氯甲烷, 加入N,N-二异丙基乙胺 (220mg, 1.70mmol, 2eq), 降温至-40℃, 逐滴加入丙烯酰氯 (76mg, 0.85mmol, 1eq), 搅拌30min。后处理: 用水-乙酸乙酯体系萃取, 减压脱溶, 残余物经高效液相色谱分离纯化, 得到N-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基) 甲基) 丙烯酰胺 (15mg, 黄色固体), 产率: 4.3%。

[0413] MS m/z (ESI): 410 [M+1]。

[0414] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.47 (t, J=5.3Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.28 (dd, J=17.1, 10.1Hz, 1H), 6.13 (dd, J=17.1, 2.2Hz, 1H), 5.61 (dd, J=10.1, 2.2Hz, 1H), 4.32 (qd, J=15.1, 5.4Hz, 2H), 3.90 (dd, J=15.8, 3.3Hz, 7H), 3.39 (t, J=6.2Hz, 1H), 2.75-2.53 (m, 3H), 2.40 (t, J=12.6Hz, 1H), 1.77 (d, J=9.4Hz, 1H), 1.31 (dd, J=14.9, 7.4Hz, 1H)。

[0415] 实施例91

[0416] N-(2-(5-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯乙基)-1H-吡啶-3-基) 苯基) 丙烯酰胺



[0418] 第一步

[0419] 3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基) 丙烯酸酯乙基酯091b

[0420] 将2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯甲醛(1g, 4.27mmol), 氢化钠(60%)(512mg, 8.54mmol), 四氢呋喃(15mL)混合, 0℃下搅拌, 膦酰基乙酸三乙酯(1.43g, 6.41mmol)溶于四氢呋喃(3mL)缓慢滴加至反应体系中, 升温至室温, 继续搅拌2h。后处理: 向此混合液加入饱和氯化铵溶液(20mL), 有机相减压脱溶, 得到目标产物3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基) 丙烯酸酯乙基酯091b(1.1g, 白色固体), 产率84%。

[0421] MS m/z (ESI): 305 [M+1]。

[0422] 第二步

[0423] 5-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-3-羧基戊-4-烯腈091c

[0424] 氮气保护下将正丁基锂(3mL, 7.2mmol)在零下78℃下混于无水四氢呋喃(20mL), 乙腈(296mg, 7.2mmol)缓慢滴加至反应体系中, 零下78℃下反应1小时, 3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基) 丙烯酸酯乙基酯(1.1g, 3.6mmol)溶于无水四氢呋喃(5mL)缓慢滴加至反应体系中, 缓慢升温至室温, 搅拌3小时。后处理: 向此混合物加入饱和氯化氨水溶液(200mL)淬灭反应, 有机相减压脱溶, 得到目标产物5-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-3-羧基戊-4-烯腈091c(800mg, 白色固体), 产率72%。

[0425] MS m/z (ESI): 300 [M+1]。

[0426] 第三步

[0427] 5-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-胺091d

[0428] 将5-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-3-羧基戊-4-烯腈(800mg, 2.67mmol), 80%水合肼(2mL), 乙酸(1mL)和乙醇(10mL)混合, 升温至60℃, 搅拌3小时。后处理: 冷却至室温, 减压脱溶, 残余物用硅胶柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯=1:1), 得到目标产物5-(2,6-二氯-

3,5-二甲氧基苯乙烯基)-1H-吡唑-3-胺091d(400mg,白色固体),产率38%。

[0429] MS m/z (ESI):314[M+1]。

[0430] 第四步

[0431] 5-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯乙烯基)-1H-吡唑-3-胺091e

[0432] 氢气氛围下将5-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯乙烯基)-1H-吡唑-3-胺(400mg, 1.27mmol), 钯碳催化剂(100mg), 甲醇(10mL)混合, 常温搅拌3小时。后处理: 过滤, 减压脱溶, 得到目标产物5-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯乙烯基)-1H-吡唑-3-胺091e(380mg, 白色固体), 产率95%。

[0433] MS m/z (ESI):316[M+1]。

[0434] 第五步

[0435] 3-溴-5-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯乙烯基)-1H-吡唑091f

[0436] 将5-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯乙烯基)-1H-吡唑-3-胺(5g, 15.8mmol), 氢溴酸(20mL)混合, 常温搅拌1小时。亚硝酸钠(1.2g, 17.3mmol)溶于水(5mL), 0℃下缓慢滴加至反应体系中, 继续搅拌2小时。将次混合液加入至溴化亚铜(3.4g, 23.4mmol)与氢溴酸(50mL)的混合液中, 常温搅拌3小时。后处理: 向此反应液中加入二氯甲烷(200mL×3)萃取, 合并有机相减压脱溶, 所得残余物经硅胶柱层析(石油醚: 乙酸乙酯=1:1)纯化, 得到目标产物3-溴-5-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯乙烯基)-1H-吡唑091f(1.8g, 白色固体), 产率30%。

[0437] MS m/z (ESI):378[M+1]。

[0438] 第六步

[0439] 5-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯乙烯基)-3-(2-硝基苯基)-1H-吡唑091g

[0440] 将3-溴-5-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯乙烯基)-1H-吡唑(500mg, 1.32mmol), 邻硝基苯硼酸(265mg, 1.59mmol), 氢氧化钠(158mg, 3.96mmol), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物(430mg, 0.528mmol), 乙二醇二甲醚(5mL), 水(2.5mL)混合, 氮气保护下升温至100℃, 搅拌6小时。后处理: 减压除去乙二醇二甲醚, 残余物经二氯甲烷(50mL), 水(50mL)萃取, 有机相合并后减压脱溶, 残余物经硅胶柱层析(石油醚: 乙酸乙酯=1:1)纯化, 得到5-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯乙烯基)-3-(2-硝基苯基)-1H-吡唑091g(300mg, 白色固体), 产率53%。

[0441] MS m/z (ESI):422[M+1]。

[0442] 第七步

[0443] 2-(5-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯乙烯基)-1H-吡唑-3-基)苯胺091h

[0444] 将5-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯乙烯基)-3-(2-硝基苯基)-1H-吡唑(300mg, 0.71mmol), 锌粉(463mg, 7.1mmol), 氯化铵(376mg, 7.1mmol)和乙醇(5mL)混合, 升温至50℃, 搅拌2小时。后处理: 冷却至室温, 过滤, 减压脱溶, 得到目标产物2-(5-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯乙烯基)-1H-吡唑-3-基)苯胺091h(250mg, 白色固体), 产率85%。

[0445] MS m/z (ESI):392[M+1]。

[0446] 第八步

[0447] N-(2-(5-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯乙烯基)-1H-吡唑-3-基)苯基)丙烯酰胺091

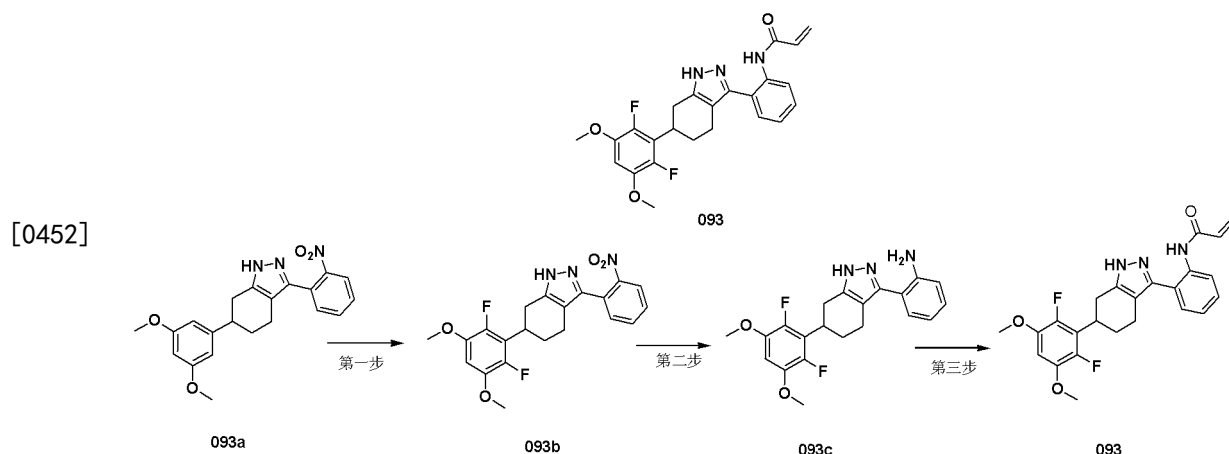
[0448] 将2-(5-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯乙烯基)-1H-吡唑-3-基)苯胺(100mg, 0.25mmol), N,N-二异丙基乙胺(90mg, 0.75mmol)和二氯甲烷(3mL)混合, -40℃搅拌下缓慢

加入丙烯酰氯 (25mg, 0.28mmol), 继续搅拌30分钟。后处理: 向此混合物加10mL水, 再用二氯甲烷 (10mL×3) 萃取, 有机相合并后减压脱溶, 残余物经高效液相色谱制备分离纯化, 得到目标产物N-(2-(5-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯乙基)-1H-吡唑-3-基)苯基)丙烯酰胺091 (15mg, 白色固体), 产率13%。

[0449] MS m/z (ESI): 446 [M+1]。

[0450] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.20 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.70 (ddd, J=12.8, 9.1, 4.7Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.47 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.35 (t, J=7.8Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.47 (dd, J=17.7, 9.3Hz, 2H), 6.28 (dd, J=17.0, 1.5Hz, 1H), 5.77 (m, 1H), 3.93 (s, 6H), 3.24 (m, 2H), 2.80 (m, 2H)。

[0451] 实例093



[0453] 参照实例098d合成实例093a。

[0454] 第一步:

[0455] 6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3-(2-硝基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑093b

[0456] 将6-(3,5-二甲氧基苯基)-3-(2-硝基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑093d (2g, 5mmol) 和乙腈 (100mL) 混合, 0℃下加入select F (3.5g, 10mmol), 缓慢升温至室温, 搅拌过夜。后处理: 减压脱溶, 残余物加入二氯甲烷 (100mL)、水 (100mL) 萃取, 有机相减压脱溶, 残余物用硅胶柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=5:4) 纯化, 得到6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3-(2-硝基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑093b (640mg, 1.5mmol, 黄色固体), 产率: 15%。

[0457] MS m/z (ESI): 416 [M+1]。

[0458] 第二步:

[0459] 2-(6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)苯胺093c

[0460] 将6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3-(2-硝基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑 (200mg, 0.5mmol), 加入锌粉 (135mg, 3mmol), 氯化铵 (260mg, 5mmol), 水 (1mL) 和乙醇 (10mL) 混合, 升温至50℃, 搅拌2小时。后处理: 过滤, 减压脱溶, 加入二氯甲烷 (10mL)、水 (10mL) 萃取, 有机相减压脱溶, 得到2-(6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)苯胺093f (120mg, 0.3mmol, 棕色固体), 产率: 60%。

[0461] MS m/z (ESI): 386 [M+1]。

[0462] 第三步:

[0463] N-(2-(6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)苯基)丙烯

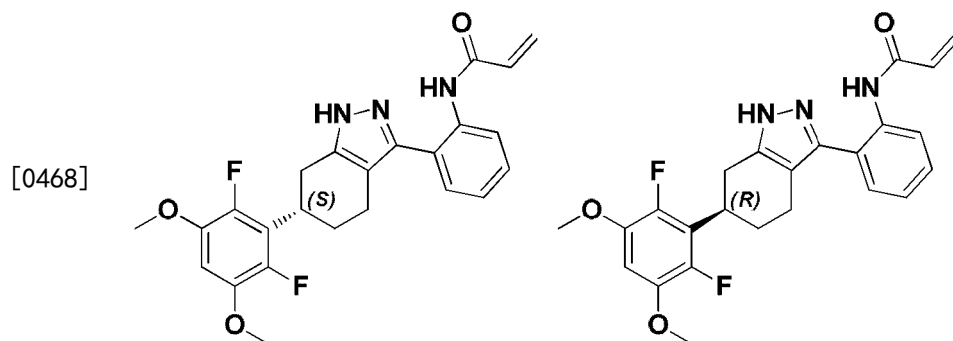
酰胺093

[0464] 将2-(6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)苯胺(120mg, 0.3mmol), N,N-二异丙基乙胺(119mg, 1mmol)和二氯甲烷(3mL)混合, -40℃搅拌下缓慢加入丙烯酰氯(30mg, 0.3mmol), 继续搅拌30分钟。后处理: 向此混合物加10mL水, 再用二氯甲烷(10mL×3)萃取, 有机相合并后减压脱溶, 残余物经高效液相色谱制备分离纯化, 得到N-(2-(6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)苯基)丙烯酰胺093(40mg, 0.1mmol, 白色固体), 产率: 60%。

[0465] MS m/z (ESI): 440 [M+1]。

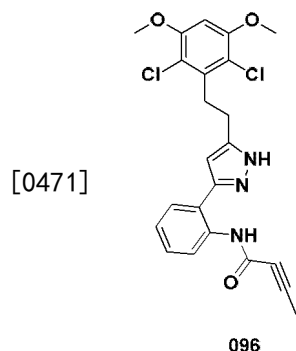
[0466] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 12.98 (s, 1H), 11.51 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.57 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 7.33 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.18 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 6.94 (t, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 6.42-6.21 (m, 2H), 5.81 (d, $J=11.3\text{Hz}$, 1H), 3.97-3.80 (m, 7H), 3.41 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 2.94 (t, $J=5.7\text{Hz}$, 5H), 2.11 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H)。

[0467] 通过手性柱拆分得到P1和P2。手性拆分条件: 设备SFC, 色谱柱: chiralpak-AD流动相: CO₂-IPA (DEA)。在SFC机器上保留时间短的命名P1, 保留时间长的命名P2。P1和P2中一个为R-异构体, 另一个为S-异构体。



[0469] 实施例096

[0470] N-(2-(5-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯乙基)-1H-吡唑-3-基)苯基)丁-2-炔酰胺

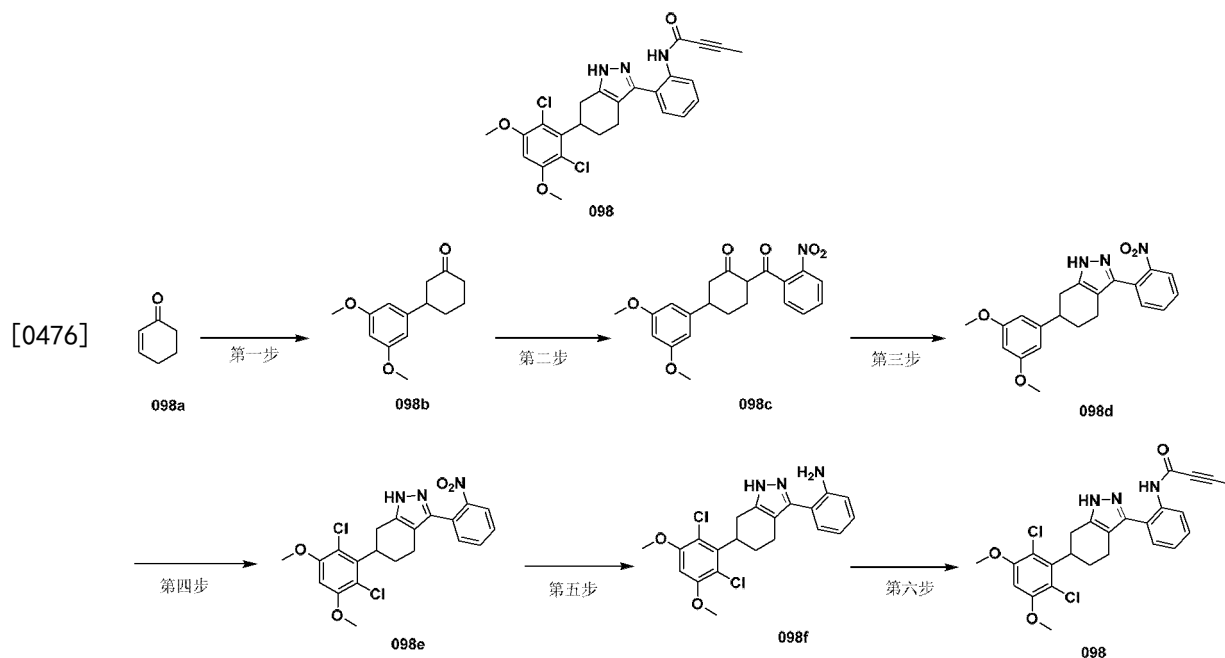


[0472] 参照实施例91操作步骤合成实施例96, 但在第八步将2-(5-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯乙基)-1H-吡唑-3-基)苯胺(100mg, 0.25mmol), 2-丁炔酸(23mg, 0.28mmol)和二氯甲烷(5mL)混合, 0℃搅拌下缓慢滴加二环己基碳二亚胺(57mg, 0.28mmol), 4-二甲氨基吡啶(6mg, 0.025mmol), 继续搅拌30分钟。向此混合物加10mL水, 再用二氯甲烷(10mL×3)萃取, 有机相合并后减压脱溶, 残余物经高效液相色谱制备分离纯化, 得到目标产物N-(2-(5-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基氨基)-1H-吡唑-3-基)苯基)丙烯酰胺096(10mg, 白色固体), 产率8%。

[0473] MS m/z (ESI) : 468 [M+1]。

[0474] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 12.76 (s, 1H), 10.63 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.47 (t, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.32 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 3.92 (s, 6H), 3.23 (m, 2H), 2.80 (s, 2H), 2.06 (s, 3H)。

[0475] 实例098



[0477] 第一步:

[0478] 3-(3,5-二甲氧苯基)环己酮098b

[0479] 将环己烯酮(4g, 41mmol), 2-5二甲氧基苯硼酸(8.5g, 47mmol), 碳酸铯(13g, 41mmol), 醋酸钯(1g, 4mmol), 三苯基膦(2.2g, 8mmol), 氯仿(0.5mL)和甲苯(100mL)混合, 氮气保护下升温至85℃, 搅拌24小时。后处理: 减压脱溶, 残余物经硅胶柱层析(石油醚: 乙酸乙酯=10:1)纯化, 得到3-(3,5-二甲氧苯基)环己酮098b(4.5g, 黄色液体), 产率: 45%。

[0480] MS m/z (ESI) : 235 [M+1]。

[0481] 第二步:

[0482] 5-(3-(3,5-二甲氧苯基)-2-(2-硝基苯甲酰)环己酮098c

[0483] 将3-(3,5-二甲氧苯基)环己酮(4.2g, 18mmol)和四氢呋喃(100mL)混合, 氮气保护下降温至-78℃, 缓慢滴加二异丙基氨基锂(8.3mL, 20mmol), 升温在-40℃, 搅拌2小时, 缓慢加入邻硝基苯甲酰氯(3.5g, 18mmol), 升至室温搅拌3小时。后处理: 用饱和氯化铵水溶液淬灭, 有机相减压脱溶, 残余物经硅胶柱层析(石油醚: 乙酸乙酯=3:1)纯化, 得到5-(3-(3,5-二甲氧苯基)-2-(2-硝基苯甲酰)环己酮098c(3.6g, 黄色固体), 产率: 40%。

[0484] MS m/z (ESI) : 384 [M+1]。

[0485] 第三步:

[0486] 6-(3-(3,5-二甲氧苯基)-3-(2-硝基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶098d

[0487] 将5-(3-(3,5-二甲氧苯基)-2-(2-硝基苯甲酰)环己酮(3.6g, 10mmol)、水合肼(5mL), 乙酸(5mL)和乙醇(50mL)混合, 升温至65℃, 搅拌3小时。后处理: 减压脱溶, 残余物经归家柱层析(石油醚: 乙酸乙酯=3:1)纯化, 得到6-(3-(3,5-二甲氧苯基)-3-(2-硝基苯基)-4,5,6,7-

四氢-1H-吡啶098d (2g, 黄色固体), 产率: 65%。

[0488] MS m/z (ESI): 380 [M+1]。

[0489] 第四步:

[0490] 6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-3-(2-硝基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶098e

[0491] 将6-(3,5-二甲氧苯基)-3-(2-硝基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶 (2g, 5mmol), N-氯代丁二酰亚胺 (12mmol) 和乙酸 (100mL) 中, 升温至80℃反应2h。后处理: 加入二氯甲烷和水分层, 有机相减压脱溶, 用石油醚/乙酸乙酯 (1:1) 体系过硅胶层析柱得到黄色固体产物 6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-3-(2-硝基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶098e (2.2g, 5mmol, 黄色固体), 产率: 90%。

[0492] MS m/z (ESI): 448 [M+1]。

[0493] 第五步:

[0494] 2-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基) 苯胺098f

[0495] 将6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-3-(2-硝基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶098e (400mg, 1mmol) 置于10mL DMF中, 加入锌粉 (310mg, 5mmol, 5eq), 氯化铵 (530mg, 10mmol, 10eq), 1mL水, 50℃反应0.8h。后处理: 减压脱溶, 二氯甲烷和水相分层, 旋干有机相得到固体粗品产物2-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基) 苯胺098f (230mg, 0.5mmol, 白色固体), 产率: 65%。

[0496] MS m/z (ESI): 418 [M+1]。

[0497] 第六步:

[0498] N-(2-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基) 苯基) 丁-2-炔酰胺098

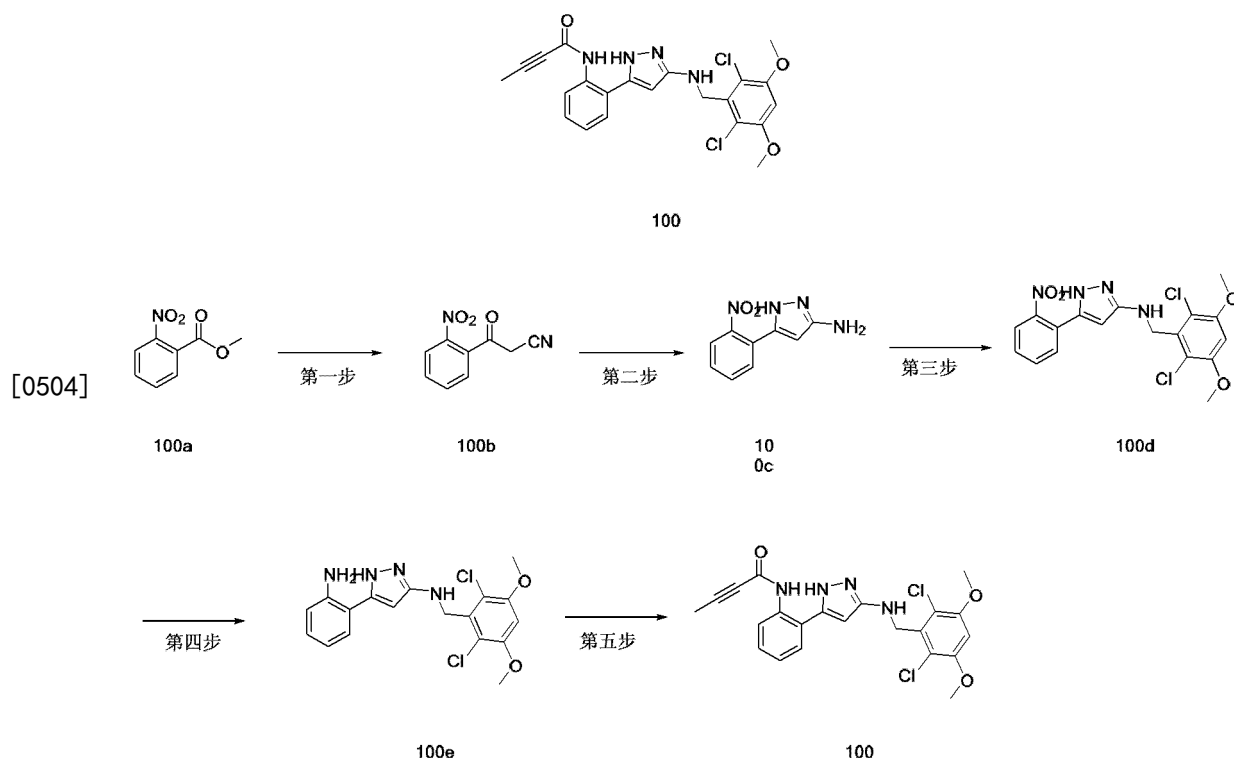
[0499] 将2-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基) 苯胺098f (250mg, 0.6mmol) 置于20mL DCM中, 加入DIPEA (260mg, 2mmol, 3eq)、HATU (300mg, 0.8mmol, 1.2eq), 后缓慢加入2-丁炔酸 (45mg, 0.6mmol, 1eq), 0℃升至室温反应1h。后处理: 减压脱溶, 加入二氯甲烷和水相分层, 有机相旋蒸除去溶剂, 用制备液相分离得到白色固体产物N-(2-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基) 苯基) 丁-2-炔酰胺098 (80mg, 0.16mmol, 白色固体), 产率: 50%。

[0500] MS m/z (ESI): 484 [M+1]。

[0501] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ12.98 (s, 1H), 11.60 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.91 (m, 6H), 3.31 (m, 1H), 2.71 (m, 4H), 2.01 (m, 3H), 1.80 (s, 1H)。

[0502] 实施例100

[0503] N-(2-(5-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苄基氨基)-1H-吡啶-3-基) 苯基) 丁-2-炔酰胺



[0505] 第一步

[0506] 3-(2-硝基苯基)-3-羰基丙腈100b

[0507] 氮气保护下将正丁基锂(69mL,164mmol)在零下78℃下混于无水四氢呋喃(200mL),乙腈(6.7g,164mmol)缓慢滴加至反应体系中,零下78℃下反应1小时,2-硝基苯甲酸甲酯(15g,82mmol)溶于无水四氢呋喃(100mL)缓慢滴加至反应体系中,缓慢升温至室温,搅拌3小时。后处理:向此混合物加入饱和氯化氨水溶液(200mL)淬灭反应,有机相减压脱溶,得到目标产物3-(2-硝基苯基)-3-羰基丙腈100b(10g,黄色固体),产率59%。

[0508] MS m/z (ESI):191[M+1]。

[0509] 第二步

[0510] 5-(2-硝基苯基)-1H-吡唑-3-胺100c

[0511] 将3-(2-硝基苯基)-3-羰基丙腈(10g,52mmol),80%水合肼(3.15g,78mmol),乙酸(10mL)和乙醇(100mL)混合,升温至60℃,搅拌3小时。后处理:冷却至室温,减压脱溶,残余物用硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:1),得到目标产物5-(2-硝基苯基)-1H-吡唑-3-胺100c(8g,黄色固体),产率79%。

[0512] MS m/z (ESI):205[M+1]。

[0513] 第三步

[0514] N-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苄基)-5-(2-硝基苯基)-1H-吡唑-3-胺100d

[0515] 将5-(2-硝基苯基)-1H-吡唑-3-胺(1g,4.9mmol),2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯甲醛(1.1g,4.9mmol),乙酸(2mL)和甲醇(10mL)混合,常温搅拌3小时。搅拌下缓慢加入氰基硼氢化钠(455mg,7.35mmol),继续搅拌30分钟。后处理:减压脱溶,残余物通过硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:1),得到目标产物N-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苄基)-5-(2-硝基苯基)-1H-吡唑-3-胺100d(1.8g,白色固体),产率87%。

[0516] MS m/z (ESI):423[M+1]。

[0517] 第四步

[0518] 5-(2-氨基苯基)-N-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苄基)-1H-吡唑-3-胺100e

[0519] 将N-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苄基)-5-(2-硝基苯基)-1H-吡唑-3-胺(200mg, 0.47mmol), 锌粉(30mg, 4.7mmol), 氯化铵(249mg, 4.7mmol) 和乙醇(5mL) 混合, 升温至50℃, 搅拌2小时。后处理: 冷却至室温, 过滤, 减压脱溶, 得到目标产物5-(2-氨基苯基)-N-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苄基)-1H-吡唑-3-胺100e(150mg, 白色固体), 产率80%。

[0520] MS m/z (ESI): 393 [M+1]。

[0521] 第五步

[0522] N-(2-(5-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苄基氨基)-1H-吡唑-3-基)苯基)丁-2-炔酰胺100

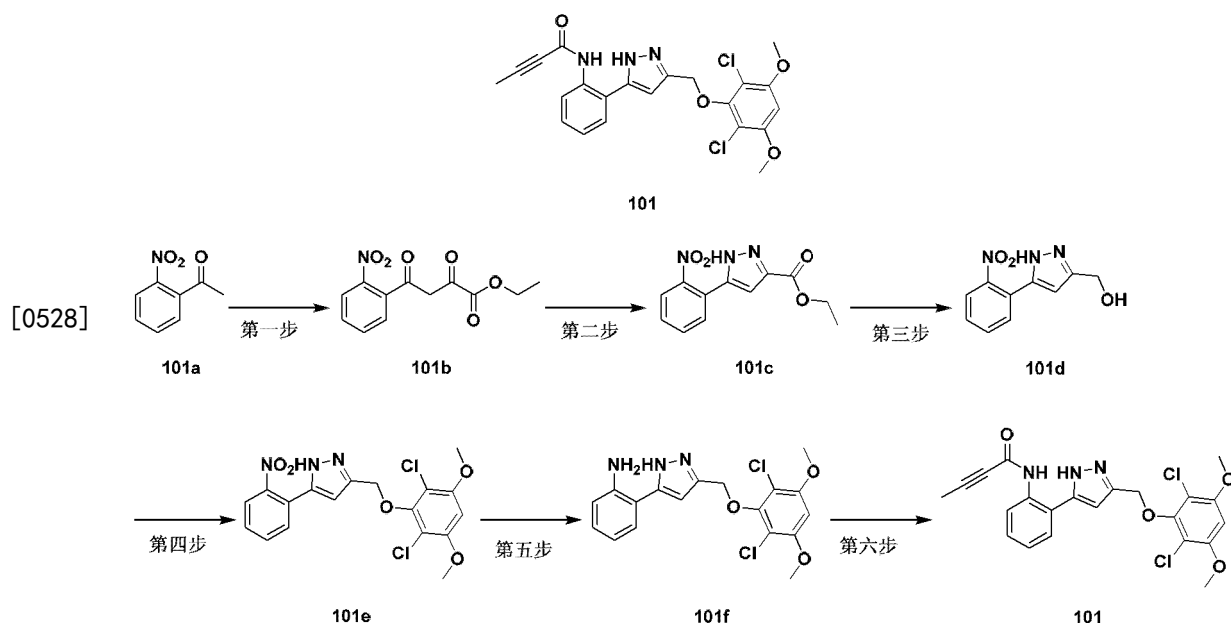
[0523] 将化合物5-(2-氨基苯基)-N-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苄基)-1H-吡唑-3-胺(150mg, 0.38mmol), 2-(7-氧化苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(120mg, 0.38mmol), N,N-二异丙基乙胺(147mg, 1.14mmol) 和二氯甲烷(5mL) 混合, 0℃搅拌下缓慢加入2-丁炔酸(40mg, 0.40mmol), 继续搅拌30分钟。后处理: 向此混合物加10mL水, 再用二氯甲烷(10mL×3) 萃取, 有机相合并后减压脱溶, 残余物经高效液相色谱制备分离纯化, 得到目标产物N-(2-(5-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苄基氨基)-1H-吡唑-3-基)苯基)丁-2-炔酰胺100(15mg, 白色固体), 产率9%。

[0524] MS m/z (ESI): 459 [M+1]。

[0525] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 12.21 (d, $J=41.7\text{Hz}$, 1H), 8.79 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.23 (dd, $J=33.2, 25.1\text{Hz}$, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.00 (d, $J=35.9\text{Hz}$, 2H), 4.49 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 2H), 3.94 (s, 6H), 2.06 (s, 3H)。

[0526] 实施例101

[0527] N-(2-(3-((2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)苯基)丁-2-炔酰胺



[0529] 第一步

[0530] 4-(2-硝基苯基)-2,4-二羰基丁酸乙基酯

[0531] 将化合物1-(2-硝基苯基)乙烷-1-酮101a (16.80g, 101.82mmol, 1eq), 草酸二乙酯 (29.73g, 203.64mmol, 2eq) 溶于无水四氢呋喃 (85mL) 中, 控温0℃分批加入新制的乙醇钠 (13.85g, 203.64mmol, 2eq), 0℃下反应2小时。后处理: 加50mL水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取, 有机相减压脱溶得目标产物4-(2-硝基苯基)-2,4-二羰基丁酸乙基酯101b (21.05g, 棕色液体), 产率: 78%。

[0532] MS m/z (ESI): 265 [M+1]。

[0533] 第二步

[0534] 5-(2-硝基苯基)-1H-吡唑-3-羧酸乙基酯

[0535] 将化合物4-(2-硝基苯基)-2,4-二羰基丁酸乙基酯101b (21.05g, 79.4mmol, 1eq), 水合肼 (7.94g, 158.8mmol, 2eq) 溶于乙醇/醋酸10:1 (165mL) 中, 回流反应2小时。后处理: 减压脱溶, 残余物经硅胶柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=5:1) 纯化, 得目标产物5-(2-硝基苯基)-1H-吡唑-3-羧酸乙基酯101c (16.7g, 黄色固体), 产率: 81%。

[0536] MS m/z (ESI): 261 [M+1]。

[0537] 第三步

[0538] (5-(2-硝基苯基)-1H-吡唑-3-基) 甲醇

[0539] 将化合物5-(2-硝基苯基)-1H-吡唑-3-羧酸乙基酯 (7.48g, 28.66mmol, 1eq) 溶于无水四氢呋喃 (120mL) 中, 控温0℃分批加入四氢铝锂 (1.31g, 34.39mmol, 1.2eq), 室温下反应2小时。后处理: 控温0℃依次加入1.3mL水, 1.3mL氢氧化钠溶液 (15%), 充分搅拌后滤除固体, 滤液减压脱溶的残余物经硅胶柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=1:1) 纯化, 得目标产物 (5-(2-硝基苯基)-1H-吡唑-3-基) 甲醇。

[0540] 101d (4.52g, 黄色固体), 产率: 72%。

[0541] MS m/z (ESI): 219 [M+1]。

[0542] 第四步

[0543] 3-((2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯氧基)甲基)-5-(2-硝基苯基)-1H-吡唑

[0544] 将化合物 (5-(2-硝基苯基)-1H-吡唑-3-基) 甲醇101d (307mg, 1.4mmol, 1eq) 和1,5-二氯-2,4-二甲氧基苯酚8b (312mg, 1.4mmol, 1eq) 以及三苯基磷 (440mg, 1.68mmol, 1.2eq) 溶解到30mL无水四氢呋喃中, 降温到0℃, 滴加偶氮二甲酸二乙酯 (292mg, 1.68mmol, 1.2eq), 升到室温搅拌2小时。加入100mL饱和氯化钠, 分层, 水相用100mL乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 干燥减压脱溶, 残余物用硅胶柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯=1:1), 得到目标产物3-((2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯氧基)甲基)-5-(2-硝基苯基)-1H-吡唑101e (550mg, 白色固体), 产率93%。

[0545] MS m/z (ESI): 424 [M+1]。

[0546] 第五步

[0547] 2-(3-((2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基) 苯胺

[0548] 将化合物3-((2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯氧基)甲基)-5-(2-硝基苯基)-1H-吡唑101e (515mg, 1.21mmol, 1eq) 溶于乙醇 (25mL) 中, 加入水 (2.5mL), 锌粉 (395mg, 6.07mmol, 5eq) 和氯化铵 (262mg, 4.86mmol, 4eq), 50℃反应2h。后处理: 滤除固体, 旋干滤液, 用乙酸乙酯稀释, 水洗, 旋干得目标产物2-(3-((2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基) 苯胺101f (239mg, 黄色固体)。产率: 50%。

[0549] MS m/z (ESI) :394[M+1]。

[0550] 第六步

[0551] N-(2-(3-((2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)苯基)丁-2-炔酰胺

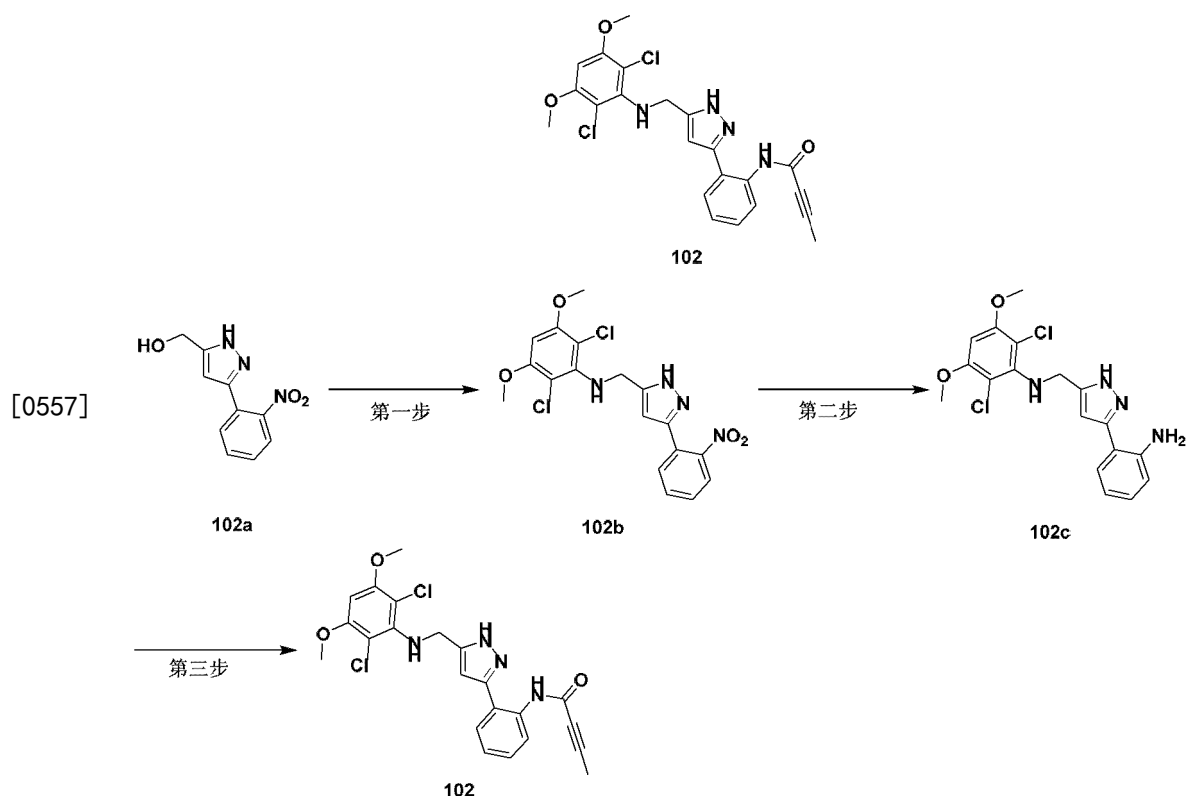
[0552] 将化合物2-(3-((2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)苯胺101f (120mg, 0.31mmol, 1eq), 丁炔酸 (26mg, 0.31mmol, 1eq), N,N-二异丙基乙胺 (118mg, 0.92mmol, 3eq) 溶于二氯甲烷 (20mL) 中, 加入2-(7-氧化苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (139mg, 0.37mmol, 1.2eq), 室温反应2h。后处理: 加水稀释, 用乙酸乙酯萃取, 有机相旋干, 通过制备液相分离冻干得目标产物N-(2-(3-((2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)苯基)丁-2-炔酰胺101 (2.6mg, 淡黄色固体)。产率: 1.9%。

[0553] MS m/z (ESI) :460[M+1]。

[0554] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 13.73 (s, 1H), 11.80 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.80 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.33 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.21 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.93 (s, 6H), 2.07 (s, 3H)。

[0555] 实施例102

[0556] N-(2-(5-(((2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)氨基)甲基)-1H-吡唑-3-基)苯基)丁-2-炔酰胺



[0558] 参考实例101d合成102a

[0559] 第一步

[0560] 2,6-二氯-3,5-二甲氧基-N-((3-(2-硝基苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)苯胺102b

[0561] 将化合物(3-(2-硝基苯基)-1H-吡唑-5-基)甲醇102a (100mg, 0.46mmol, 1eq) 和N,N-二异丙基乙胺 (119mg, 0.92mmol, 2eq) 加到无水二氯甲烷 (15mL) 中, 氮气保护下, 于0℃滴

加甲基磺酰氯 (58mg, 0.50mmol, 1.1eq), 升到室温反应30min。减压旋走二氯甲烷, 加入碳酸钾 (58mg, 0.50mmol, 1.1eq), 2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯胺 (58mg, 0.50mmol, 1.1eq) 以及5mL 的DMF, 加热到80℃反应2h。后处理: 加入15mL水稀释, 用乙酸乙酯萃取, 有机相减压脱溶, 残余物用石油醚/乙酸乙酯 (1:2) 体系过硅胶层析柱得到黄色固体产物2,6-二氯-3,5-二甲氧基-N-((3-(2-硝基苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)苯胺102b (51mg, 黄色固体)。产率: 26%。

[0562] MS m/z (ESI): 423 [M+1]。

[0563] 第二步

[0564] N-((3-(2-氨基苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯胺102c

[0565] 将化合物2,6-二氯-3,5-二甲氧基-N-((3-(2-硝基苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)苯胺102b (520mg, 1.2mmol, 1eq) 溶于乙醇 (10mL) 中, 加入锌粉 (390mg, 6.0mmol, 5eq) 和氯化铵 (690mg, 6.0mmol, 5eq), 50℃反应3h。后处理: 旋干溶剂, 用乙酸乙酯稀释, 水洗, 有机相旋干得目标产物N-((3-(2-氨基苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯胺102c (390mg, 黄色固体)。产率: 81%。

[0566] MS m/z (ESI): 393 [M+1]。

[0567] 第四步

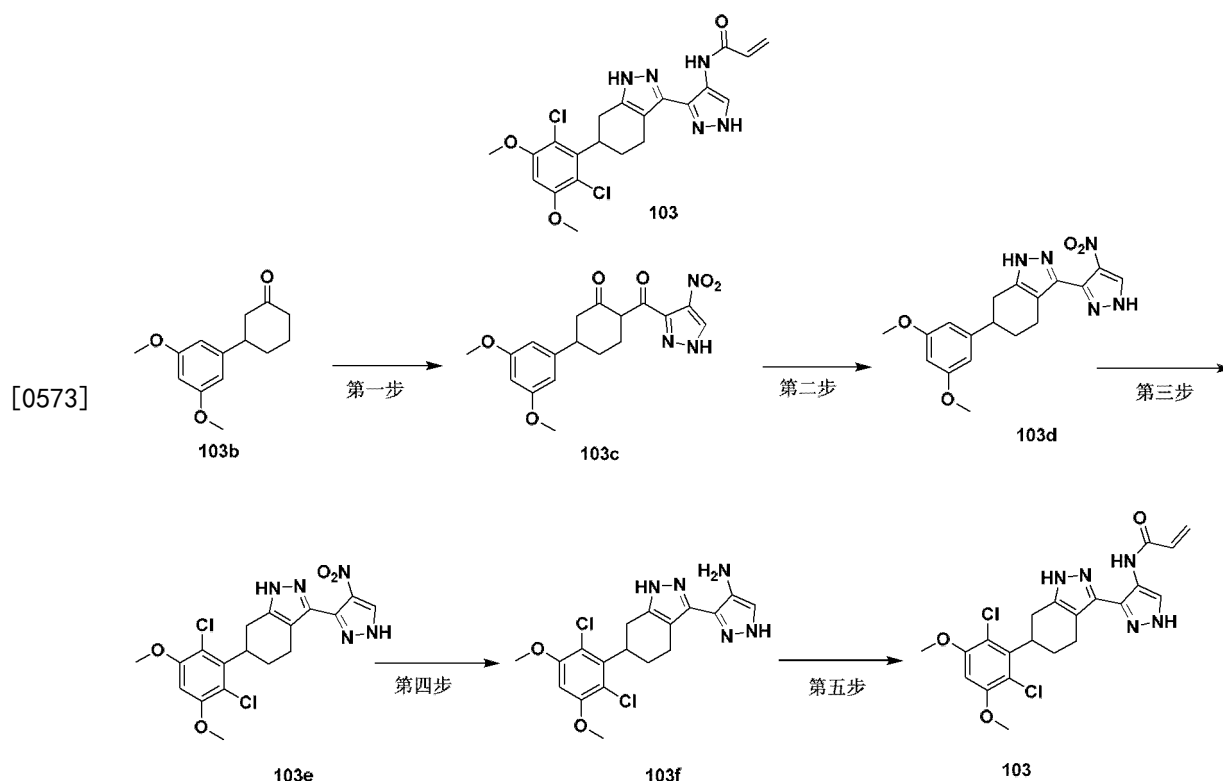
[0568] N-(2-(5-(((2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)氨基)甲基)-1H-吡唑-3-基)苯基)丁-2-炔酰胺102

[0569] 将化合物N-((3-(2-氨基苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯胺102c (80mg, 0.2mmol, 1eq), 丁炔酸 (19mg, 0.2mmol, 1eq), N,N-二异丙基乙胺 (52mg, 0.4mmol, 1eq) 溶于DMF (6mL) 中, 加入2-(7-氧化苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (114mg, 0.3mmol, 1.5eq), 室温反应3h。后处理: 加水稀释, 用乙酸乙酯萃取, 有机相旋干, 通过制备液相分离冻干得目标产物N-(2-(5-(((2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)氨基)甲基)-1H-吡唑-3-基)苯基)丁-2-炔酰胺102 (2mg, 白色固体)。产率: 7%。

[0570] MS m/z (ESI): 459 [M+1]。

[0571] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 11.86 (s, 1H), 8.27 (dd, J=51.5, 7.8Hz, 1H), 7.87-7.62 (m, 2H), 7.28 (dd, J=13.9, 8.2Hz, 2H), 7.20-7.12 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.78-4.59 (m, 2H), 3.86 (s, 6H), 2.07 (d, J=6.5Hz, 3H)。

[0572] 实例103



[0574] 第一步:

[0575] 参照实例098b合成3-(3,5-二甲氧苯基)环己酮103b。

[0576] MS m/z (ESI): 235 [M+1]。

[0577] 第二步:

[0578] 5-(3-(3,5-二甲氧苯基)-2-(4-硝基-1H-吡唑-3-羰基)环己酮103c

[0579] 将3-(3,5-二甲氧苯基)环己酮103b (1.2g, 5mmol) 置于100ml四氢呋喃中, 氮气保护。于-78℃时加入LDA (6mmol), 升温在-40℃, 保持2h, 加入1-氢-4-硝基-3-甲酰氨基吡唑 (900mg, 5mmol), 升至室温反应3h。后处理: 用饱和氯化铵水溶液淬灭, 有机相减压脱溶, 残余物经硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=3:1)纯化, 得到5-(3-(3,5-二甲氧苯基)-2-(4-硝基-1H-吡唑-3-羰基)环己酮103c (630mg, 2mmol, 黄色固体), 产率: 40%。

[0580] MS m/z (ESI): 374 [M+1]。

[0581] 第三步:

[0582] 6-(3-(3,5-二甲氧苯基)-3-(4-硝基-1H-吡唑-3-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶103d

[0583] 将5-(3-(3,5-二甲氧苯基)-2-(4-硝基-1H-吡唑-3-羰基)环己酮103c (630mg, 1.7mmol)、水合肼 (5mL), 乙酸 (5mL) 和乙醇 (50mL) 混合, 升温至65℃, 搅拌3小时。后处理: 减压脱溶, 残余物经硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=3:1)纯化, 得到黄色固体产物6-(3-(3,5-二甲氧苯基)-3-(4-硝基-1H-吡唑-3-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶103d (580mg, 1.2mmol 黄色固体), 产率: 60%。

[0584] MS m/z (ESI): 370 [M+1]。

[0585] 第四步:

[0586] 6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-3-(4-硝基-1H-吡唑-3-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶103e

[0587] 将6-(3,5-二甲氧苯基)-3-(4-硝基-1H-吡唑-3-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑103d (295mg, 0.8mmol) 和20ml乙酸混合, 加入NCS (220mg, 1.8mmol), 80℃反应2h。后处理: 加入二氯甲烷和水分层, 有机相减压脱溶, 用石油醚/乙酸乙酯(1:1)体系过硅胶层析柱得到黄色固体产物6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-3-(4-硝基-1H-吡唑-3-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑103e (120mg, 0.3mmol, 黄色固体), 产率: 90%。

[0588] MS m/z (ESI): 438 [M+1]。

[0589] 第五步:

[0590] 3-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑-4-胺103f

[0591] 将6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-3-(4-硝基-1H-吡唑-3-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑103e (120mg, 0.3mmol) 和N,N-二甲基甲酰胺(10mL)混合, 加入锌粉(100mg, 1.5mmol), 氯化铵(160mg, 3mmol), 1ml水, 50℃反应0.8小时。后处理: 减压脱溶, 加入二氯甲烷和水相分层, 有机相减压脱溶得到固体粗品产物3-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑-4-胺103f (90mg, 0.22mmol, 淡黄色固体), 产率: 60%。

[0592] MS m/z (ESI): 408 [M+1]。

[0593] 第六步:

[0594] N-(3-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑-4-基) 丙烯酰胺103

[0595] 将3-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑-4-胺103f (90mg, 0.3mmol) 和二氯甲烷(20mL)混合, 加入二异丙基乙胺(129mg, 1mmol), 降至-40℃后缓慢加入丙烯酰氯(30mg, 0.3mmol), 反应1h。后处理: 加入二氯甲烷和水相分层, 有机相减压脱溶, 经制备液相分离得到白色固体产物N-(3-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑-4-基) 丙烯酰胺103 (40mg, 0.1mmol, 白色固体), 30%产率: 60%。

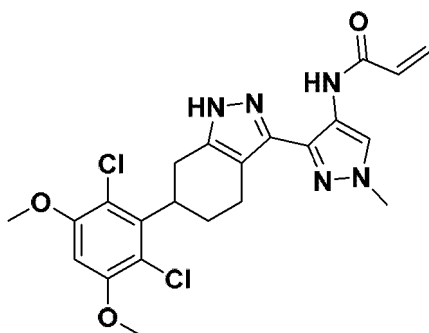
[0596] MS m/z (ESI): 462 [M+1]。

[0597] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.95 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.44 (m, 1H), 6.22 (d, J=16.9Hz, 1H), 5.76 (d, J=10.4Hz, 1H), 3.93 (s, 6H), 3.43 (m, 2H), 3.01 (d, J=12.7Hz, 1H), 2.69 (m, 3H), 1.82 (d, J=8.6Hz, 1H)。

[0598] 实例107

[0599] N-(3-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基) 丙烯酰胺

[0600]

**107**

[0601] 参照实例103合成实例107,但在第二步将1-氢-4-硝基-3-甲酰氯基吡唑替换成1-甲基-4-硝基-3-甲酰氯基吡唑。

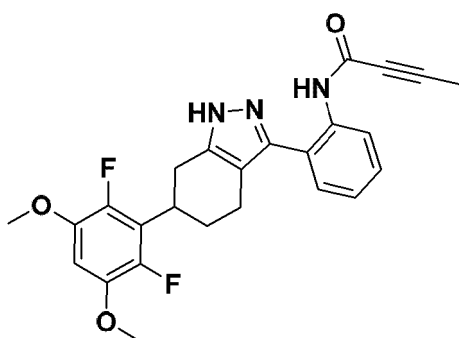
[0602] MS m/z (ESI): 476 [M+1]。

[0603] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 12.70 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.48-6.36 (m, 1H), 6.22 (d, $J=16.6\text{Hz}$, 1H), 5.77 (d, $J=10.7\text{Hz}$, 1H), 3.97 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 3.93 (s, 6H), 3.86 (s, 3H), 3.47-3.37 (m, 1H), 3.04 (s, 1H), 2.78-2.56 (m, 3H), 1.81 (s, 1H)。

[0604] 实例109

[0605] N-(2-(6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)苯基)丁-2-炔酰胺

[0606]

**109**

[0607] 参照实例093合成实例109,但在第四步用2-丁炔酸代替丙烯酰氯:将098f (200mg, 0.5mmol) 和20mL二氯甲烷混合,加入N,N-二异丙基乙胺 (190mg, 1.5mmol)、HATU (260mg, 0.7mmol), 后缓慢加入2-丁炔酸 (40mg, 0.5mmol), 0°C升至室温反应1h。后处理:加入二氯甲烷和水相分层,有机相减压脱溶,经制备液相分离得到白色固体产物N-(2-(6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)苯基)丁-2-炔酰胺109 (60mg, 0.13mmol, 白色固体)。

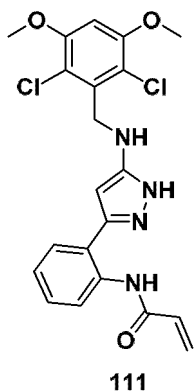
[0608] MS m/z (ESI): 452 [M+1]。

[0609] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 12.99 (s, 1H), 11.59 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.90 (m, 6H), 3.30 (m, 1H), 2.69 (m, 4H), 1.99 (m, 3H), 1.79 (s, 1H)。

[0610] 实施例111

[0611] N-(2-(5-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苄基氨基)-1H-吡唑-3-基)苯基)丙烯酰胺

[0612]



[0613] 参照实施例100操作步骤合成实施例111,但在第五步将5-(2-氨基苯基)-N-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苄基)-1H-吡唑-3-胺(150mg,0.38mmol),N,N-二异丙基乙胺(147mg,1.14mmol)和二氯甲烷(5mL)混合,0℃搅拌下缓慢滴加丙烯酰氯(36mg,0.40mmol),继续搅拌30分钟。后处理:向此混合物加10mL水,再用二氯甲烷(10mL×3)萃取,有机相合并后减压脱溶,残余物经高效液相色谱制备分离纯化,得到目标产物N-(2-(5-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苄基氨基)-1H-吡唑-3-基)苯基)丙烯酰胺111(10mg,白色固体),产率6%。

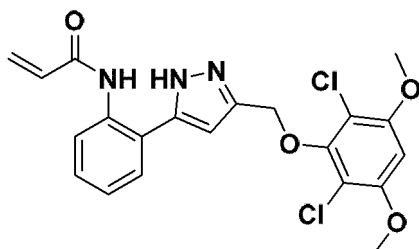
[0614] MS m/z (ESI): 447 [M+1]。

[0615] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 12.23 (s, 1H), 11.98 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.66 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.28 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.14 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.33 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 5.98 (s, 1H), 5.83 (m, 1H), 4.50 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 3.94 (s, 6H)。

[0616] 实施例112

[0617] N-(2-(3-((2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)苯基)丙烯酰胺

[0618]



[0619] 参照实例101步骤合成实例112,但在第六步用丙烯酰氯取代丁炔酸,合成制备N-(2-(3-((2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)苯基)丙烯酰胺112。

[0620] 第六步

[0621] N-(2-(3-((2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)苯基)丙烯酰胺

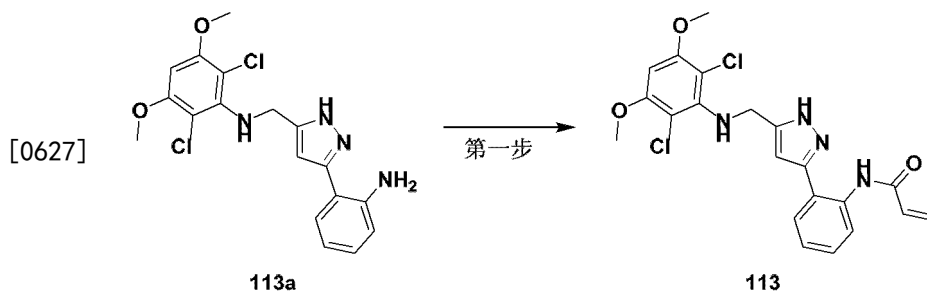
[0622] 将化合物化合物2-(3-((2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)苯胺101f(100mg,0.25mmol,1eq)溶于15mL二氯甲烷,加入N,N-二异丙基乙胺(98mg,0.76mmol,3eq),降温至-40℃,逐滴加入丙烯酰氯(16mg,0.18mmol,0.7eq),搅拌30mm。后处理:用水-乙酸乙酯体系萃取,减压脱溶得到目标产物N-(2-(3-((2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)苯基)丙烯酰胺粗品,经制备可得到(1.5mg,黄色固体),产率:1.3%。

[0623] MS m/z (ESI) : 448 [M+1]。

[0624] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 13.57 (s, 1H), 11.76 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.82 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.33 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.17 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.32 (s, 2H), 5.86 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.89 (d, $J=26.7\text{Hz}$, 6H)。

[0625] 实施例113

[0626] N-(2-(5-(((2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)氨基)甲基)-1H-吡唑-3-基)苯基)丙烯酰胺



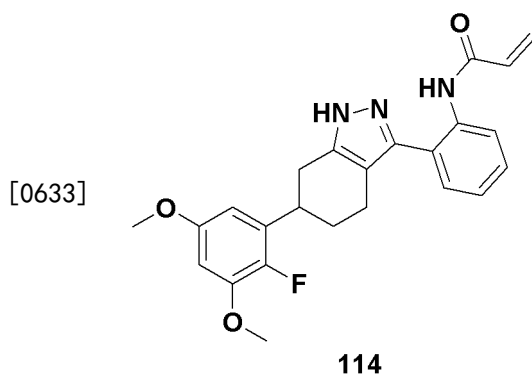
[0628] 参考实例102合成113a。

[0629] 将化合物N-((3-(2-氨基苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯胺113a (100mg, 0.26mmol, 1eq) 溶于二氯甲烷 (10mL), 加入N,N-二异丙基乙胺 (67mg, 0.52mmol, 2eq), 降温至 -40°C , 滴加丙烯酰氯 (23mg, 0.26mmol, 1eq) 的二氯甲烷溶液, 搅拌30min。后处理: 减压脱溶, 用制备液相分离, 冻干得到目标产物N-(2-(5-(((2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)氨基)甲基)-1H-吡唑-3-基)苯基)丙烯酰胺113 (12mg, 白色固体)。产率: 10%。

[0630] MS m/z (ESI) : 447 [M+1]。

[0631] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 13.15 (s, 1H), 11.86 (s, 1H), 8.54 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.30 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.15 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.32 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 2H), 5.85 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.60 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 3.86 (s, 6H)。

[0632] 实例114



[0634] 同实例093合成N-(2-(6-(2-氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)苯基)丙烯酰胺114。

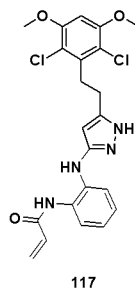
[0635] MS m/z (ESI) : 422 [M+1]。

[0636] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 12.98 (s, 1H), 11.59 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.58 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 7.33 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.19 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 6.63 (dd, $J=6.9, 2.8\text{Hz}$, 1H), 6.55-6.45 (m, 1H), 6.38-6.19 (m, 2H), 5.82 (d, $J=11.4\text{Hz}$, 1H), 3.79 (d, $J=35.1\text{Hz}$, 6H),

3.28 (s, 1H), 2.96-2.74 (m, 4H), 1.97 (s, 2H)。

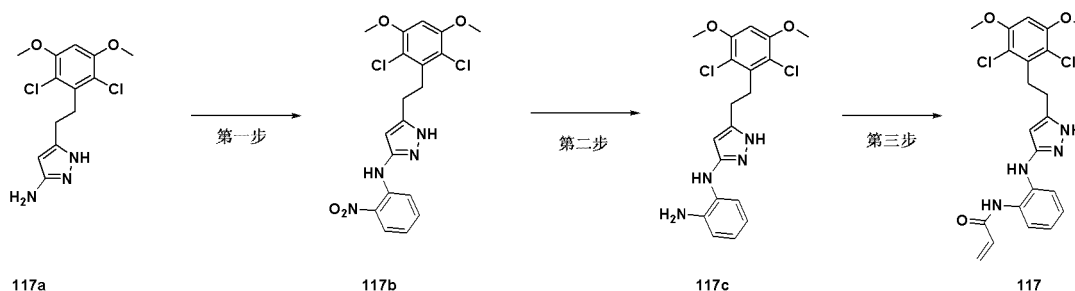
[0637] 实施例117

[0638] N-(3-(5-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯乙基)-1H-吡唑-3-基氨基)苯基)丙烯酰胺



117

[0639]



117a

117b

117c

117

[0640] 参照实施例091e合成117a。

[0641] 第一步

[0642] 3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯乙基)-N-(2-硝基苯基)-1H-吡唑-5-胺117b

[0643] 将5-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯乙基)-1H-吡唑-3-胺(100mg, 0.31mmol), 邻氟硝基苯(53mg, 0.37mmol), N,N-二甲基甲酰胺(3mL)混合, 氮气保护下升温至120℃, 搅拌3小时。后处理: 减压脱溶, 残余物经硅胶柱层析(石油醚: 乙酸乙酯=1:1)纯化, 得到3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯乙基)-N-(2-硝基苯基)-1H-吡唑-5-胺117b(50mg, 黄色固体), 产率36%。

[0644] MS m/z (ESI): 436 [M+1]。

[0645] 第二步

[0646] N1-(3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯乙基)-1H-吡唑-5-基)苯-1,2-二胺117c

[0647] 将3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯乙基)-N-(2-硝基苯基)-1H-吡唑-5-胺(300mg, 0.68mmol), 锌粉(447mg, 6.8mmol), 氯化铵(360mg, 6.8mmol)和乙醇(5mL)混合, 升温至50℃, 搅拌2小时。后处理: 冷却至室温, 过滤, 减压脱溶, 得到目标产物N1-(3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯乙基)-1H-吡唑-5-基)苯-1,2-二胺117c(240mg, 白色固体), 产率86%。

[0648] MS m/z (ESI): 406 [M+1]。

[0649] 第三步

[0650] N-(2-(3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯乙基)-1H-吡唑-5-基氨基)苯基)丙烯酰胺

[0651] 将N1-(3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯乙基)-1H-吡唑-5-基)苯-1,2-二胺(100mg, 0.24mmol), N,N-二异丙基乙胺(92mg, 0.72mmol)和二氯甲烷(5mL)混合, 0℃搅拌下缓慢滴加丙烯酰氯(26mg, 0.29mmol), 继续搅拌30分钟。后处理: 向此混合物加10mL水, 再用二氯甲烷(10mL×3)萃取, 有机相合并后减压脱溶, 残余物经高效液相色谱制备分离纯化, 得到目标产物N-(2-(3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯乙基)-1H-吡唑-5-基氨基)苯基)丙烯酰胺

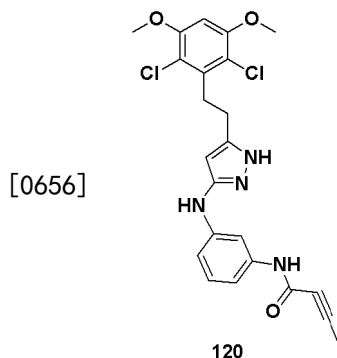
(15mg, 白色固体), 产率13%

[0652] MS m/z (ESI): 460 [M+1]。

[0653] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 11.93 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.37 (d, $J=12.9\text{Hz}$, 2H), 7.07 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.79 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 6.51 (dd, $J=16.8, 10.4\text{Hz}$, 1H), 6.25 (d, $J=17.1\text{Hz}$, 1H), 5.74 (m, 2H), 3.92 (s, 6H), 3.18 (m, 2H), 2.73 (m, 2H)。

[0654] 实施例120

[0655] N-(3-(5-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苄基)-1H-吡唑-3-基氨基)苯基)丁-2-炔酰胺



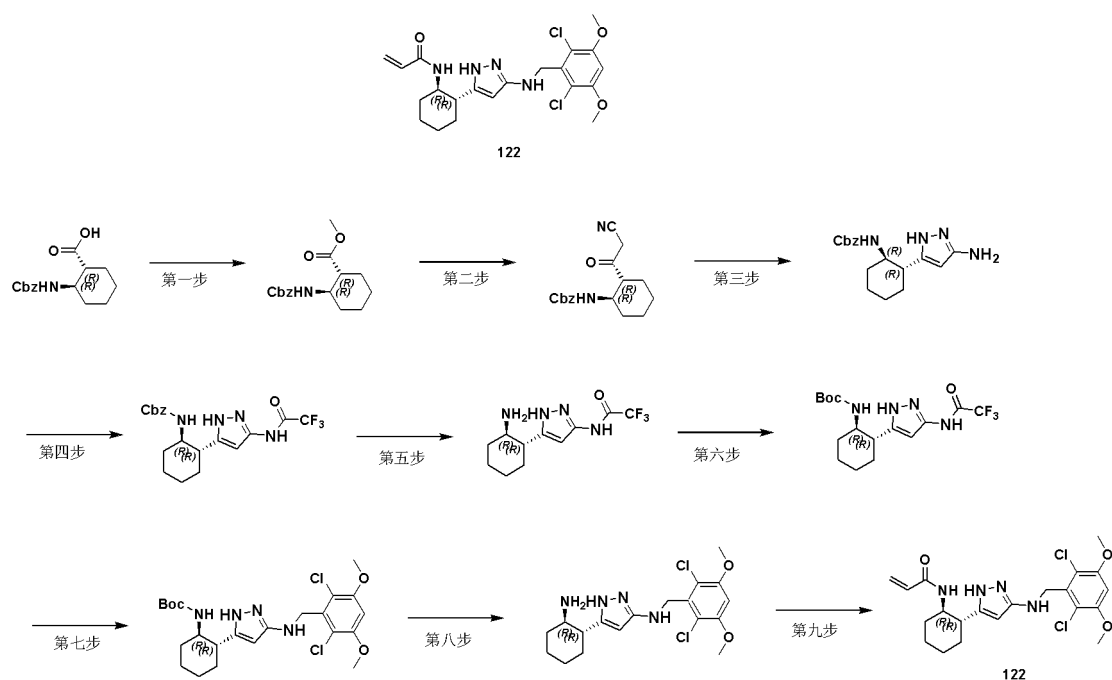
[0657] 参照实施例117操作步骤合成实施例120,但在第三步将N1-(3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苄基)-1H-吡唑-5-基)苯-1,2-二胺(100mg,0.24mmol),2-(7-氧化苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(137mg,0.36mmol),N,N-二异丙基乙胺(87mg,0.72mmol)和二氯甲烷(5mL)混合,0℃搅拌下缓慢加入2-丁炔酸(29mg,1.2mmol),继续搅拌30分钟。后处理:向此混合物加10mL水,再用二氯甲烷(10mL×3)萃取,有机相合并后减压脱溶,残余物经高效液相色谱制备分离纯化,得到目标产物N-(3-(5-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苄基)-1H-吡唑-3-基氨基)苯基)丁-2-炔酰胺120(15mg,白色固体),产率12%。

[0658] MS m/z (ESI): 472 [M+1]。

[0659] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 11.91 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 7.59 (d, $J=20.7\text{Hz}$, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.28 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.08 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 6.84 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 6.77 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 5.72 (s, 1H), 3.92 (s, 6H), 3.18 (m, 2H), 2.73 (m, 2H), 2.05 (s, 3H)。

[0660] 实施例122

[0661] N-((1R,2R)-2-(5-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苄基氨基)-1H-吡唑-3-基)环己基)丙烯酰胺



[0662]

[0663] 第一步

[0664] (1R,2R)-2-(苄氧基羰基氨基)环己羧酸甲基酯122b

[0665] 将(1R,2R)-2-(苄氧基羰基氨基)环己羧酸(1g, 3.6mmol), 二氯亚砷(2mL), 甲醇(10mL)混合, 常温搅拌过夜。后处理: 减压脱溶, 得到(1R,2R)-2-(苄氧基羰基氨基)环己羧酸甲基酯122b(1.1g, 白色固体), 产率95%。

[0666] MS m/z (ESI): 292 [M+1]。

[0667] 第二步

[0668] (1R,2R)-2-(2-氰基乙酰基)环己基氨基甲酸苯甲基酯122c

[0669] 氮气保护下将正丁基锂(3.08mL, 7.4mmol)在零下78℃下混于无水四氢呋喃(20mL), 乙腈(303mg, 7.4mmol)缓慢滴加至反应体系中, 零下78℃下反应1小时, (1R,2R)-2-(苄氧基羰基氨基)环己羧酸甲基酯(1.1g, 3.7mmol)溶于无水四氢呋喃(5mL)缓慢滴加至反应体系中, 缓慢升温至室温, 搅拌3小时。后处理: 向此混合物加入饱和氯化氨水溶液(200mL)淬灭反应, 有机相减压脱溶, 残余物经硅胶柱层析(石油醚: 乙酸乙酯=1:1)纯化, 得到目标产物(1R,2R)-2-(2-氰基乙酰基)环己基氨基甲酸苯甲基酯122c(580mg, 白色固体), 产率51%。

[0670] MS m/z (ESI): 301 [M+1]。

[0671] 第三步

[0672] (1R,2R)-2-(3-氨基-1H-吡唑-5-基)环己基氨基甲酸苯甲基酯122d

[0673] 将(1R,2R)-2-(2-氰基乙酰基)环己基氨基甲酸苯甲基酯(580mg, 1.93mmol), 80%水合肼(2mL), 乙酸(2mL)和乙醇(20mL)混合, 升温至60℃, 搅拌3小时。后处理: 冷却至室温, 减压脱溶, 残余物用硅胶柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯=1:1), 得到目标产物(1R,2R)-2-(3-氨基-1H-吡唑-5-基)环己基氨基甲酸苯甲基酯122d(320mg, 黄色固体), 产率60%。

[0674] MS m/z (ESI): 315 [M+1]。

[0675] 第四步

[0676] (1R,2R)-2-(3-(2,2,2-三氟乙酰氨基)-1H-吡唑-5-基)环己基氨基甲酸苯甲基酯

122e

[0677] 将(1R,2R)-2-(3-氨基-1H-吡唑-5-基)环己基氨基甲酸苯甲基酯(320mg, 1.01mmol), 4-二甲氨基吡啶(49mg, 0.4mmol), N,N-二异丙基乙胺(390mg, 3.03mmol)和二氯甲烷(5mL)混合, 0℃搅拌下缓慢加入三氟乙酸酐(428mg, 2.02mmol), 升温至常温, 搅拌3小时。后处理: 向此混合物加10mL水, 再用二氯甲烷(10mL×3)萃取, 有机相合并后减压脱溶, 得到目标产物(1R,2R)-2-(3-(2,2,2-三氟乙酰氨基)-1H-吡唑-5-基)环己基氨基甲酸苯甲基酯122e(300mg, 白色固体), 产率69%。

[0678] MS m/z (ESI): 411 [M+1]。

[0679] 第五步

[0680] N-(5-((1R,2R)-2-氨基环己基)-1H-吡唑-3-基)-2,2,2-三氟乙酰胺122f

[0681] 氢气氛围下将(1R,2R)-2-(3-(2,2,2-三氟乙酰氨基)-1H-吡唑-5-基)环己基氨基甲酸苯甲基酯(300mg, 0.73mmol), 钯碳催化剂(100mg), 甲醇(10mL)混合, 常温搅拌3小时。后处理: 过滤, 减压脱溶, 得到目标产物N-(5-((1R,2R)-2-氨基环己基)-1H-吡唑-3-基)-2,2,2-三氟乙酰胺122f(110mg, 白色固体), 产率95%。

[0682] MS m/z (ESI): 277 [M+1]。

[0683] 第六步

[0684] (1R,2R)-2-(3-(2,2,2-三氟乙酰氨基)-1H-吡唑-5-基)环己基氨基甲酸苯甲基酯122g

[0685] 将N-(5-((1R,2R)-2-氨基环己基)-1H-吡唑-3-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(110mg, 0.39mmol), N,N-二异丙基乙胺(150mg, 1.17mmol)和四氢呋喃(3mL)混合, 常温搅拌下缓慢滴加二碳酸二叔丁酯(102mg, 0.47mmol), 继续搅拌3小时。后处理: 减压脱溶, 残余物经硅胶柱层析纯化, 得到(1R,2R)-2-(3-(2,2,2-三氟乙酰氨基)-1H-吡唑-5-基)环己基氨基甲酸苯甲基酯122g(90mg, 白色固体), 产率61%。

[0686] MS m/z (ESI): 377 [M+1]。

[0687] 第七步

[0688] (1R,2R)-2-(3-氨基-1H-吡唑-5-基)环己基氨基甲酸苯甲基酯122h

[0689] 将(1R,2R)-2-(3-(2,2,2-三氟乙酰氨基)-1H-吡唑-5-基)环己基氨基甲酸苯甲基酯(90mg, 0.23mmol), 氢氧化钾(26mg, 0.46mmol)和甲醇(3mL)混合, 升温至50℃, 搅拌3小时。后处理: 过滤, 减压脱溶, 得到(1R,2R)-2-(3-氨基-1H-吡唑-5-基)环己基氨基甲酸苯甲基酯122h(60mg, 白色固体), 产率89%。

[0690] MS m/z (ESI): 281 [M+1]。

[0691] 第八步

[0692] (1R,2R)-2-(3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苄基氨基)-1H-吡唑-5-基)环己基氨基甲酸苯甲基酯122i

[0693] 将(1R,2R)-2-(3-氨基-1H-吡唑-5-基)环己基氨基甲酸苯甲基酯(100mg, 0.35mmol), 2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯甲醛(99mg, 0.42mmol), 乙酸(0.5mL)和甲醇(3mL)混合, 常温搅拌3小时。搅拌下缓慢加入氰基硼氢化钠(32mg, 0.52mmol), 继续搅拌30分钟。后处理: 减压脱溶, 残余物通过硅胶柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯=1:1), 得到(1R,2R)-2-(3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苄基氨基)-1H-吡唑-5-基)环己基氨基甲酸苯甲基酯122i

(80mg, 白色固体), 产率67%。

[0694] MS m/z (ESI): 499 [M+1]。

[0695] 第九步

[0696] 5-((1R,2R)-2-氨基环己基)-N-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苄基)-1H-吡唑-3-胺122j

[0697] 将(1R,2R)-2-(3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苄基氨基)-1H-吡唑-5-基)环己基氨基甲酸苯甲基酯(150mg, 0.30mmol)和4M盐酸二氧六环(3mL)混合, 常温搅拌3小时。后处理: 减压脱溶, 得到5-((1R,2R)-2-氨基环己基)-N-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苄基)-1H-吡唑-3-胺122j (100mg, 白色固体), 产率84%。

[0698] MS m/z (ESI): 399 [M+1]。

[0699] 第十步

[0700] N-((1R,2R)-2-(3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苄基氨基)-1H-吡唑-5-基)环己基)丙烯酸酰胺122

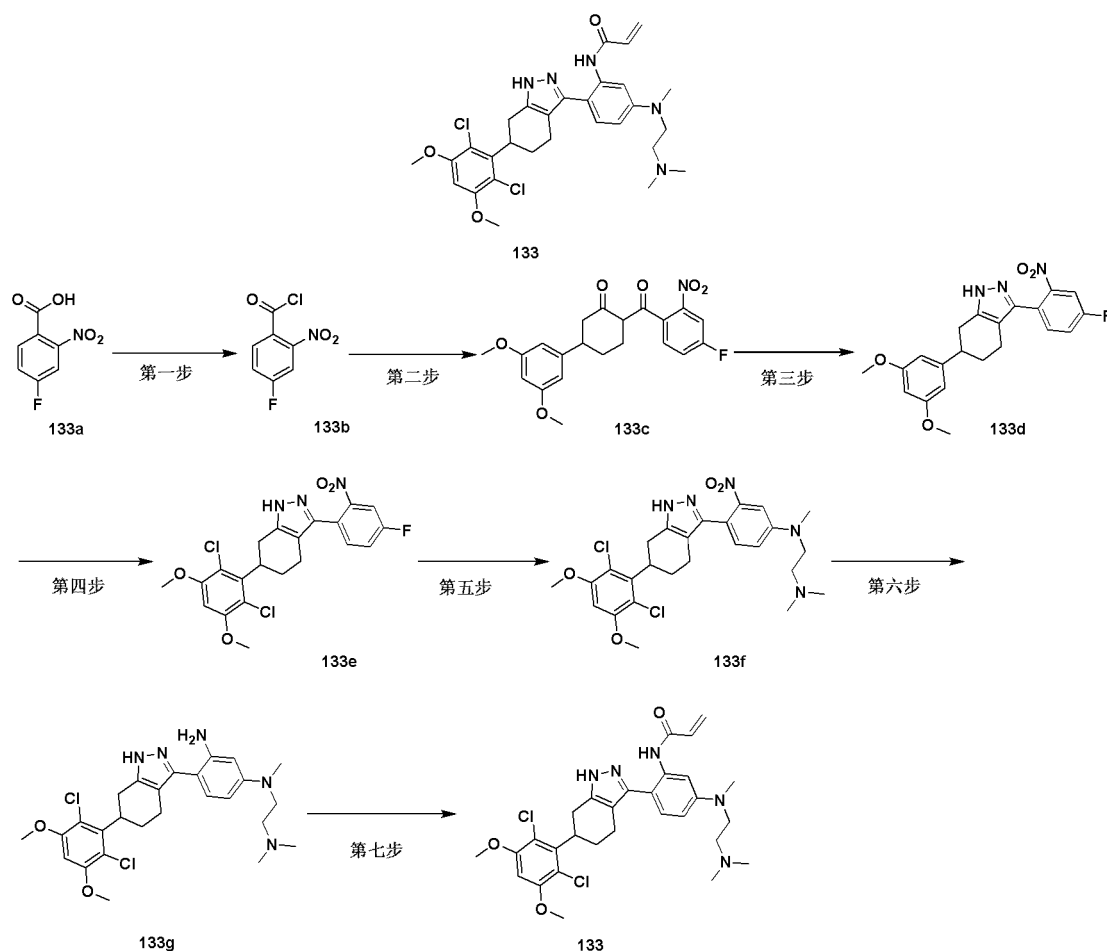
[0701] 将5-((1R,2R)-2-氨基环己基)-N-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苄基)-1H-吡唑-3-胺(100mg, 0.25mmol), N,N-二异丙基乙胺(96mg, 0.75mmol)和二氯甲烷(5mL)混合, 0℃搅拌下缓慢滴加丙烯酸酐(27mg, 0.30mmol), 继续搅拌30分钟。后处理: 向此混合物加10mL水, 再用二氯甲烷(10mL×3)萃取, 有机相合并后减压脱溶, 残余物经高效液相色谱制备分离纯化, 得到目标产物N-((1R,2R)-2-(3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苄基氨基)-1H-吡唑-5-基)环己基)丙烯酸酰胺122 (15mg, 白色固体), 产率13%。

[0702] MS m/z (ESI): 453 [M+1]。

[0703] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 11.13 (s, 1H), 7.88 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.04 (m, 2H), 5.50 (dd, J=9.9, 2.4Hz, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.36 (d, J=5.8Hz, 2H), 3.91 (s, 6H), 3.77 (m, 1H), 1.88 (d, J=10.2Hz, 2H), 1.68 (d, J=11.6Hz, 2H), 1.34 (m, 4H), 1.18 (s, 1H)。

[0704] 实施例133

[0705] N-(2-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苄基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-5-(2-(二甲氨基)乙基)(甲基)氨基)苯基)丙烯酸酰胺



[0706]

[0707] 第一步

[0708] 4-氟-2-硝基苯甲酰氯133b

[0709] 将化合物4-氟-2-硝基苯甲酸133a (5g, 27.0mmol, 1eq) 加到二氯亚砷 (60mL) 中, 滴加1mLDMF催化, 回流反应3h。后处理: 减压脱溶, 旋干得目标产物4-氟-2-硝基苯甲酰氯133b (5.1g, 淡黄色固体)。产率: 93%。

[0710] 第二步

[0711] 5-(3,5-二甲氧苯基)-2-(4-氟-2-硝基苯甲酰)环己烷-1-酮133c

[0712] 将二异丙基氨基锂 (1.3mL, 2.5mmol, 1.1eq) 于-78℃缓慢滴加到化合物3-(3,5-二甲氧苯基)环己烷-1-酮10a (540mg, 2.3mmol, 1eq) 的无水四氢呋喃 (10mL) 溶液中, 在-30℃到-40℃搅拌两个小时。然后将4-氟-2-硝基苯甲酰氯133b (515mg, 2.5mmol, 1.1eq) 滴加到反应液中, 升至室温, 搅拌2小时。后处理: 加10mL氯化铵水溶液淬灭反应, 分层有机相减压脱溶, 残余物经硅胶柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=10:1), 得到目标产物乙基5-(3,5-二甲氧苯基)-2-(4-氟-2-硝基苯甲酰)环己烷-1-酮133c (470mg, 黄色液体), 产率: 51%。

[0713] MS m/z (ESI): 402[M+1]。

[0714] 第三步

[0715] 6-(3,5-二甲氧苯基)-3-(4-氟-2-硝基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑133d

[0716] 将化合物5-(3,5-二甲氧苯基)-2-(4-氟-2-硝基苯甲酰)环己烷-1-酮133c (460mg, 1.15mmol, 1eq), 水合肼 (143mg, 2.3mmol, 2eq) 溶于乙醇/醋酸10:1 (11mL) 中, 在65℃下反应3小时。后处理: 减压脱溶, 残余物经硅胶柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=2:1) 纯化, 得

目标产物6-(3,5-二甲氧苯基)-3-(4-氟-2-硝基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶133d (240mg,黄色固体),产率:53%。

[0717] MS m/z (ESI):398[M+1]。

[0718] 第四步

[0719] 6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-3-(4-氟-2-硝基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶113e

[0720] 将6-(3,5-二甲氧苯基)-3-(4-氟-2-硝基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶133d (1g, 2.5mmol, 1eq) 加到50ml乙酸中,加入NCS (1g, 7.5mmol, 3eq), 65℃反应3h。后处理:减压脱溶,残余物用石油醚/乙酸乙酯(2:1)体系过硅胶层析柱得到黄色固体产物6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-3-(4-氟-2-硝基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶113e (1g,黄色固体)。产率:86%。

[0721] MS m/z (ESI):466[M+1]。

[0722] 第五步

[0723] N1-(4-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)-3-硝基苯基)-N1,N2,N2-三甲基乙烷-1,2-二胺113f

[0724] 将6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-3-(4-氟-2-硝基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶113e (1.3g, 2.8mmol, 1eq) 加到10ml二甲基亚砜中,加入N1,N1,N2-三甲基乙烷-1,2-二胺 (1.4g, 14.0mmol, 5eq), 150℃反应3h。后处理:减压脱溶,残余物用二氯甲烷/甲醇(8:1)体系过硅胶层析柱得到黄色固体产物N1-(4-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)-3-硝基苯基)-N1,N2,N2-三甲基乙烷-1,2-二胺113f (387mg,黄色固体)。产率:25%。

[0725] MS m/z (ESI):548[M+1]。

[0726] 第六步

[0727] 4-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)-N1-(2-(二甲氨基)乙基)-N1-甲基苯-1,3-二胺113g

[0728] 将化合物N1-(4-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)-3-硝基苯基)-N1,N2,N2-三甲基乙烷-1,2-二胺113f (380mg, 0.69mmol, 1eq) 溶于乙醇 (15mL) 中,加入锌粉 (226mg, 3.47mmol, 5eq) 和氯化铵 (184mg, 3.47mmol, 5eq), 50℃反应3h。后处理:旋干溶剂,用乙酸乙酯稀释,水洗,有机相旋干得目标产物4-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)-N1-(2-(二甲氨基)乙基)-N1-甲基苯-1,3-二胺113g (180mg,黄色固体)。产率:50%。

[0729] MS m/z (ESI):518[M+1]。

[0730] 第七步

[0731] N-(2-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)-5-((2-(二甲氨基)乙基)(甲基)氨基)苯基)丙烯酰胺113

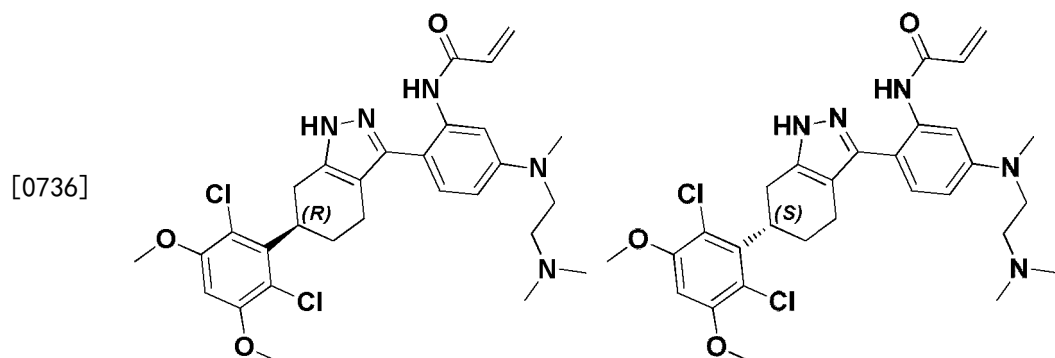
[0732] 将化合物4-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)-N1-(2-(二甲氨基)乙基)-N1-甲基苯-1,3-二胺113g (180mg, 0.35mmol, 1eq) 溶于15mL二氯甲烷,加入N,N-二异丙基乙胺 (90mg, 0.70mmol, 2eq), 降温至-40℃,滴加丙烯酰氯 (31mg, 0.35mmol, 1eq) 的二氯甲烷溶液,搅拌30min。后处理:减压脱溶,用制备液相分离,冻干得到

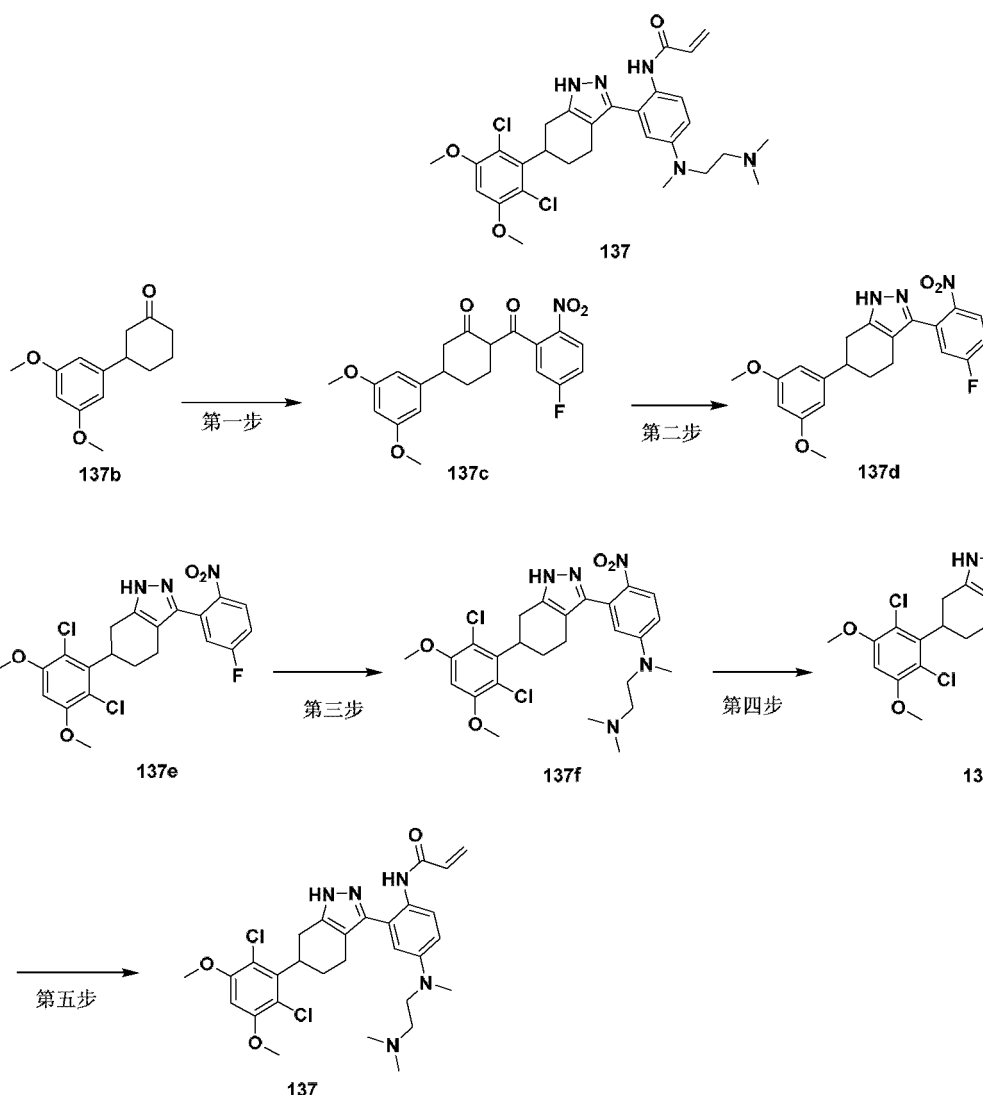
目标产物N-(2-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-5-((2-(二甲氨基)乙基)(甲基)氨基)苯基)丙烯酰胺113(11mg,白色固体)。产率:5.5%。

[0733] MS m/z (ESI): 572[M+1]。

[0734] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 12.84 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.71 (dd, $J=9.1, 2.4\text{Hz}$, 1H), 6.32 (dd, $J=16.9, 10.0\text{Hz}$, 1H), 6.18 (d, $J=16.7\text{Hz}$, 1H), 5.72 (d, $J=10.9\text{Hz}$, 1H), 4.08-3.98 (m, 1H), 3.93 (d, $J=3.6\text{Hz}$, 6H), 3.57-3.35 (m, 4H), 2.93 (s, 3H), 2.70 (ddd, $J=20.1, 14.1, 6.4\text{Hz}$, 4H), 2.28 (s, 6H), 1.80 (d, $J=10.2\text{Hz}$, 1H)。

[0735] 通过手性柱拆分得到P1和P2。手性拆分条件:设备SFC,色谱柱:chiralpak-AD流动相:CO₂-IPA (DEA)。在SFC机器上保留时间短的命名P1,保留时间长的命名P2。P1和P2中一个为R-异构体,另一个为S-异构体。





[0739] 第一步:

[0740] 参照实例098b合成3-(3,5-二甲氧苯基)环己酮137b。

[0741] 第二步:

[0742] 5-(3-(3,5-二甲氧苯基)-2-(5-氟-2-硝基苯甲酰)环己酮103c

[0743] 将3-(3,5-二甲氧苯基)环己酮103b(4g,15mmol)和100mL四氢呋喃混合,氮气保护。于-78℃时加入二异丙基氨基锂(9mL,18mmol),升温至-40℃之间保持2h,加入2-硝基-5-氟-苯甲酰氯(3.5g,15mmol),升至室温反应3h。后处理:饱和氯化铵水溶液淬灭,加入二氯甲烷和水相分层,有机相减压脱溶后用石油醚/乙酸乙酯(3:1)体系过硅胶层析柱得到产物5-(3,5-二甲氧苯基)-2-(5-氟-2-硝基苯甲酰)环己酮137c(5g,10 mmol,黄色固体),产率:40%。

[0744] MS m/z (ESI):402[M+1]。

[0745] 第三步:

[0746] 6-(3-(3,5-二甲氧苯基)-3-(5-氟-2-硝基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶137d

[0747] 将5-(3,5-二甲氧苯基)-2-(5-氟-2-硝基苯甲酰)环己酮137c(4g,10mmol)、水合肼(2g,25mmol)、100ml乙酸/乙醇(1:10)混合,65℃搅拌3h。后处理:加入二氯甲烷和水相分层,有机相减压脱溶后用石油醚/乙酸乙酯(2:1)体系过硅胶层析柱得到黄色固体产物137d

(3.1g, 7mmol, 黄色固体), 产率: 70%。

[0748] MS m/z (ESI): 398 [M+1]。

[0749] 第四步:

[0750] 6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-3-(5-氟-2-硝基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶 137e

[0751] 将6-(3,5-二甲氧苯基)-3-(5-氟-2-硝基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶137d (1g, 2.5mmol) 和50mL乙酸混合, 加入N-氯代丁二酰亚胺(1g, 7.5mmol), 80℃反应2h。后处理: 加入二氯甲烷和水相分层, 有机相减压脱溶后用石油醚/乙酸乙酯(1:1)体系过硅胶层析柱得到黄色固体产物6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-3-(5-氟-2-硝基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶137e (1.1g, 2.3mmol, 黄色固体), 产率: 85%。

[0752] MS m/z (ESI): 466 [M+1]。

[0753] 第五步:

[0754] N1-(3-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)-4-硝基苯基)-N1,N2,N2-三甲基乙烷-1,2-二胺137f

[0755] 将6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-3-(5-氟-2-硝基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶137e (1.1g, 2.3mmol)、N-N' 二甲基-N-甲基乙二胺(1.2g, 12mmol) 和5mL二甲基亚砷混合于封管中, 110℃反应1h。后处理: 减压脱溶得到固体粗品产物N1-(3-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)-4-硝基苯基)-N1,N2,N2-三甲基乙烷-1,2-二胺137f (750mg, 1.3mmol, 黄色固体), 产率: 55%。

[0756] MS m/z (ESI): 548 [M+1]。

[0757] 第六步:

[0758] 3-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)-N1-(2-(二甲氨基)乙基)-N1-甲基苯-1,4-二胺137g

[0759] 将N1-(3-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)-4-硝基苯基)-N1,N2,N2-三甲基乙烷-1,2-二胺137f (750mg, 1.3mmol) 和20ml乙醇混合, 加入锌粉(500mg, 8mmol), 氯化铵(700mg, 13mmol), 3ml水, 50℃反应2h。后处理: 减压脱溶, 加入二氯甲烷和水相分层, 有机相用二氯甲烷/甲醇(10:1)体系过中性氧化铝层析柱得到固体产物3-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)-N1-(2-(二甲氨基)乙基)-N1-甲基苯-1,4-二胺137g (400mg, 0.77mmol, 白色固体), 产率: 60%。

[0760] MS m/z (ESI): 518 [M+1]。

[0761] 第七步:

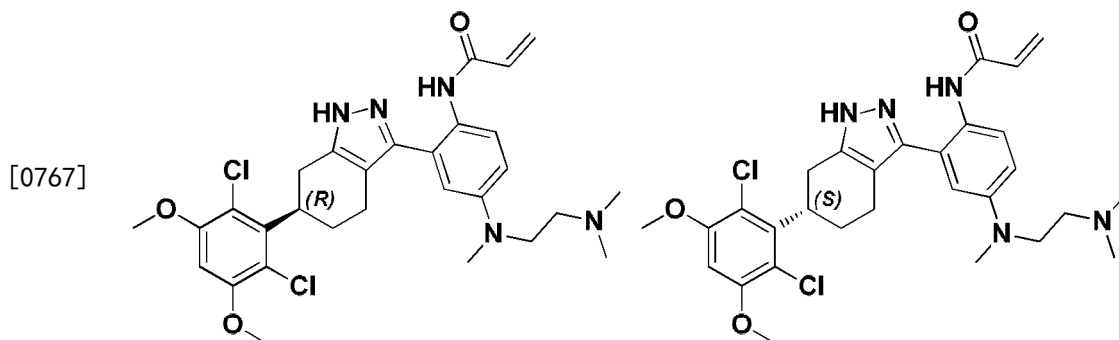
[0762] N-(2-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)-4-((2-(二甲氨基)乙基)(甲基)氨基)苯基)丙烯酰胺137

[0763] 将3-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)-N1-(2-(二甲氨基)乙基)-N1-甲基苯-1,4-二胺137g (400mg, 0.8mmol) 和20mL DCM混合, 加入N,N-二异丙基乙胺(300mg, 2.4mmol), 降至-40℃后缓慢加入丙烯酰氯(40mg, 0.5mmol), 反应1h。后处理: 加入二氯甲烷和水相分层, 有机相减压脱溶, 经制备液相分离得到白色固体产物N-(2-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)-4-((2-(二甲氨基)乙基)(甲基)氨基)苯基)丙烯酰胺137 (100mg, 0.2mmol, 白色固体), 产率: 30%。

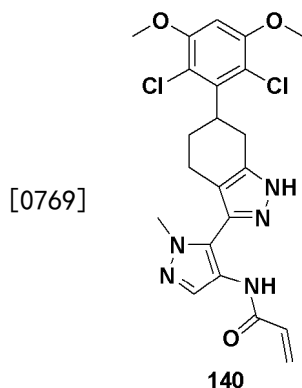
[0764] MS m/z (ESI) : 572 [M+1]。

[0765] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 12.84 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.71 (dd, $J=9.1, 2.4\text{Hz}$, 1H), 6.32 (dd, $J=16.9, 10.0\text{Hz}$, 1H), 6.18 (d, $J=16.7\text{Hz}$, 1H), 5.72 (d, $J=10.9\text{Hz}$, 1H), 4.08-3.98 (m, 1H), 3.93 (d, $J=3.6\text{Hz}$, 6H), 3.57-3.35 (m, 4H), 2.93 (s, 3H), 2.70 (ddd, $J=20.1, 14.1, 6.4\text{Hz}$, 4H), 2.28 (s, 6H), 1.80 (d, $J=10.2\text{Hz}$, 1H)。

[0766] 通过手性柱拆分得到P1和P2。手性拆分条件:设备SFC,色谱柱:chiralpak-AD流动相:CO₂-IPA (DEA)。在SFC机器上保留时间短的命名P1,保留时间长的命名P2。P1和P2中一个为R-异构体,另一个为S-异构体。



[0768] 实施例140



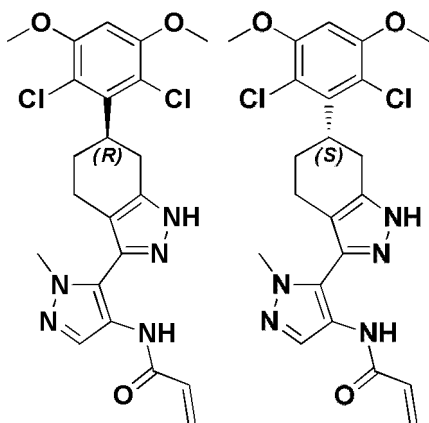
[0770] 参照实施例103操作步骤合成实施例140,但在第一步用1-甲基-4-硝基-5-甲酰氨基吡唑替代1-氢-4-硝基-3-甲酰氨基吡唑。

[0771] MS m/z (ESI) : 476 [M+1]。

[0772] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 12.91 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.52 (dd, $J=17.2, 9.8\text{Hz}$, 1H), 6.19 (d, $J=16.5\text{Hz}$, 1H), 5.70 (m, 1H), 3.93 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 6H), 3.77 (s, 3H), 2.73 (m, 2H), 2.34 (s, 1H), 1.74 (m, 2H), 1.24 (s, 2H)。

[0773] 通过手性柱拆分得到P1和P2。手性拆分条件:设备SFC,色谱柱:chiralpak-AD流动相:CO₂-IPA (DEA)。在SFC机器上保留时间短的命名P1,保留时间长的命名P2。P1和P2中一个为R-异构体,另一个为S-异构体。

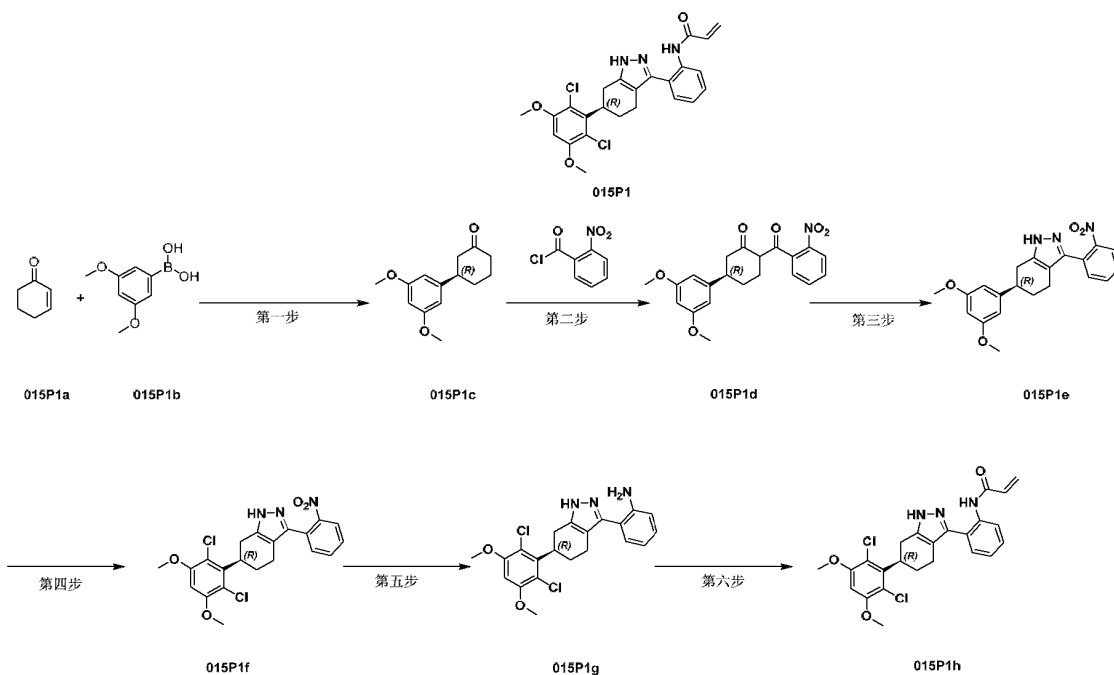
[0774]



[0775] 实施例015-P1

[0776] (R)-N-(2-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)苯基)丙烯酰胺

[0777]



[0778] 第一步:

[0779] (R)-3-(3,5-二甲氧苯基)环己烷-1-酮

[0780] 氩气保护下,将3,5-二甲氧基苯硼酸(22.7g,123mmol),乙酰丙酮二(乙烯)铑(260mg,1mmol),(R)-BINAP(935mg,1.5mmol)加入到250mL二氧六环和25mL水的混合溶剂中,再加入2-环己烯-1-酮(4.8g,50mmol)。上述反应液于105℃油浴中反应6小时。后处理:降至室温,减压浓缩除去二氧六环后,加入150mL的乙酸乙酯,加入1.2M的稀盐酸150毫升洗有机相,弃去水相,有机相再用5%的氢氧化钠溶液150mL再洗一次,分出有机相浓缩至干,所得油状物使用中性氧化铝进行柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=3:1)得(R)-3-(3,5-二甲氧苯基)环己烷-1-酮(4.2g,18mmol,无色油状物),收率:36%。

[0781] MS m/z (ESI): 235 $[M+1]^+$

[0782] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 6.39 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 2H), 6.36 (t, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 3.81 (s, 6H), 3.01-2.90 (m, 1H), 2.64-2.36 (m, 4H), 2.19-2.07 (m, 2H), 1.92-1.70 (m, 2H)。

[0783] 第二步:

[0784] (R)-5-(3,5-二甲氧苯基)-2-(2-硝基苯甲酰基)环己酮

[0785] 将(R)-3-(3,5-二甲氧苯基)环己酮(4.0g,18mmol)和四氢呋喃(100mL)混合,氮气保护下降温至-78℃,缓慢滴加二异丙基氨基锂(8.3mL,20mmol),升温在-40℃,搅拌2小时,缓慢加入邻硝基苯甲酰氯(3.5g,18mmol),升至室温搅拌3小时。后处理:用饱和氯化铵水溶液淬灭,有机相减压脱溶,得到(R)-5-(3,5-二甲氧苯基)-2-(2-硝基苯甲酰基)环己酮(8.7g,淡黄色油状物),下步直接使用,未进行进一步纯化。

[0786] MS m/z (ESI): 384 $[M+1]^+$

[0787] 第三步:

[0788] (R)-6-(3,5-二甲氧苯基)-3-(2-硝基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶

[0789] 将(R)-5-(3,5-二甲氧苯基)-2-(2-硝基苯甲酰基)环己酮粗品(8.0g)、水合肼(10mL,80%),乙酸(10mL)和乙醇(100mL)混合,升温至60℃,搅拌3小时。后处理:减压脱溶,残余物经硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=3:1)纯化,得到(R)-6-(3,5-二甲氧苯基)-3-(2-硝基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶(3.2g,黄色固体),两步收率:50%。

[0790] MS m/z (ESI): 380 $[M+1]^+$

[0791] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.80 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.62-7.57 (m, 2H), 7.46-7.38 (m, 1H), 6.43-6.36 (m, 3H), 3.83 (s, 6H), 3.02-2.92 (m, 1H), 2.87-2.82 (m, 1H), 2.66-2.60 (m, 1H), 2.56-2.53 (m, 2H), 2.13-2.04 (m, 1H), 1.94-1.78 (m, 1H)。

[0792] 第四步:

[0793] (R)-6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-3-(2-硝基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶

[0794] 将(R)-6-(3,5-二甲氧苯基)-3-(2-硝基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶(2.5g, 6.5mmol)溶于50mL乙腈中,降温至-45℃后滴加磺酰氯(2.6g,20mmol),滴加完毕后再于-45℃下反应3小时,加入5mL甲醇淬灭反应。后处理:自然升至室温后浓缩除去溶剂,加入50mL水和100mL乙酸乙酯,分液,有机相减压脱溶,用石油醚/乙酸乙酯(1:1)体系过硅胶层析柱得到(R)-6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-3-(2-硝基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶(2g, 4.4mmol,类白色固体),产率:86%。

[0795] MS m/z (ESI): 449 $[M+1]^+$

[0796] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.79-7.77 (m, 1H), 7.63-7.57 (m, 2H), 7.40-7.36 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.15-4.06 (m, 1H), 3.95 (s, 6H), 3.43-3.36 (m, 1H), 2.78-2.72 (m, 1H), 2.67-2.49 (m, 3H), 1.85-1.81 (m, 1H)。

[0797] 第五步:

[0798] (R)-2-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)苯胺

[0799] 将(R)-6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-3-(2-硝基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶(1.5g,3.3mmol)溶于50mL乙酸乙酯中,加入钯碳(50mg,10%),在氢气氛围下室温搅拌10小时;后处理:过滤除去钯碳,滤液浓缩后得产物(R)-2-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)苯胺(1.5g,白色固体),收率:100%。

[0800] MS m/z (ESI): 419 $[M+1]^+$

[0801] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.34-7.31 (m, 1H), 7.04-7.02 (m, 1H), 6.77-6.70 (m, 2H), 6.55 (s, 1H), 6.01 (s, 2H), 4.17-4.11 (m, 2H), 3.95 (s, 6H), 3.51-3.44 (m, 1H), 2.81-2.64 (m, 4H)。

[0802] 第六步:

[0803] (R)-N-(2-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)苯基)丙烯酰胺

[0804] 将化合物(R)-2-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)苯胺(120mg,0.29mmol)和N,N-二异丙基乙胺(75mg,0.58mmol)溶于无水二氯甲烷(10mL)中,降温至-40℃,缓慢加入丙烯酰氯(26mg,0.29mmol),并于-40℃下反应0.5h。后处理:加入1mL甲醇淬灭反应后,旋干溶剂,用制备液相分离,冻干得目标产物(R)-N-(2-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)苯基)丙烯酰胺(85mg,白色固体),产率:62%。

[0805] MS m/z (ESI): 473 $[M+1]^+$

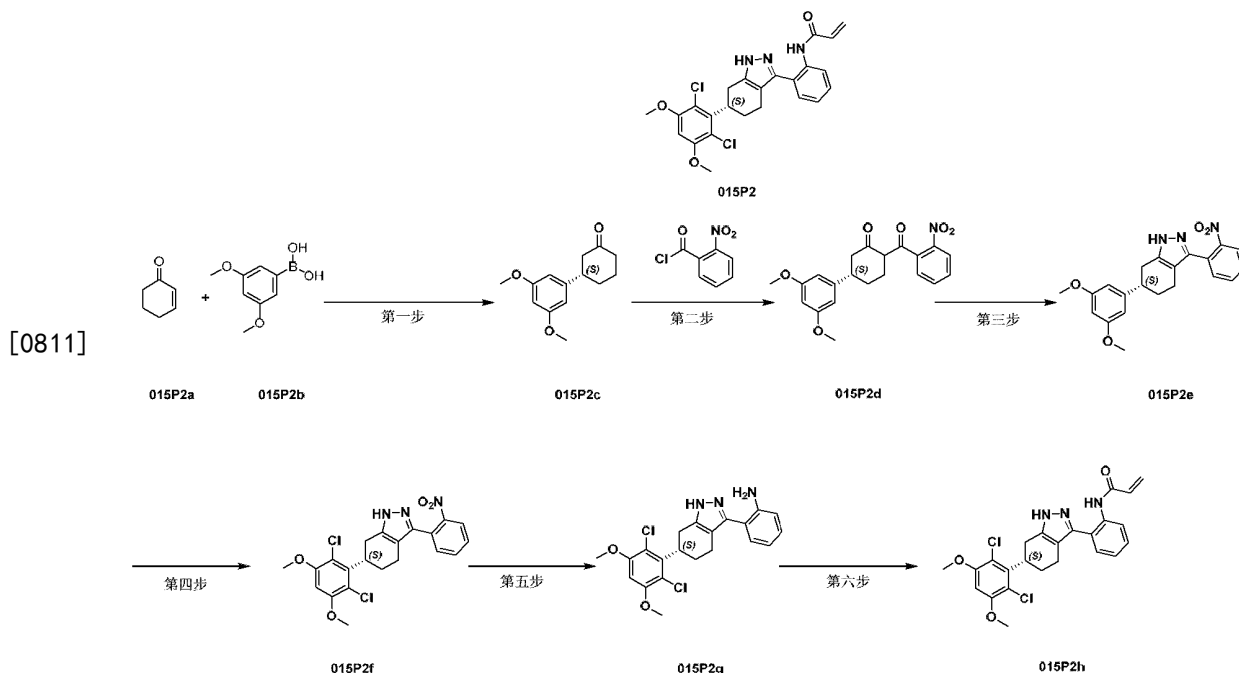
[0806] ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 12.96 (s, 1H), 11.48 (s, 1H), 8.49 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.59 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.32 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.17 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.33-6.20 (m, 2H), 5.81 (d, $J=10.8\text{Hz}$, 1H), 4.03 (br. s, 1H), 3.93 (d, $J=3.7\text{Hz}$, 6H), 3.49-3.37 (m, 1H), 2.82-2.58 (m, 4H), 1.84 (d, $J=11.2\text{Hz}$, 1H)。

[0807] 碱性高效液相纯度: 99.59% (214nm), 99.70% (254nm)。

[0808] ee: 96%

[0809] 实施例015-P2

[0810] (S)-N-(2-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)苯基)丙烯酰胺



[0812] 第一步:

[0813] (S)-3-(3,5-二甲氧苯基)环己烷-1-酮

[0814] 氩气保护下,将3,5-二甲氧基苯硼酸(22.7g,123mmol),乙酰丙酮二(乙烯)铑(260mg,1mmol),(S)-BINAP(935mg,1.5mmol)加入到250mL二氧六环和25mL水的混合溶剂中后,再加入2-环己烯-1-酮(4.8g,50mmol),上述反应液于105℃油浴中反应6小时。后处理:降至室温,减压浓缩除去二氧六环后,加入150mL的乙酸乙酯,再加入1.2M的稀盐酸150mL洗

有机相,弃去水相,有机相再用5%的氢氧化钠溶液150mL再洗一次,分出有机相浓缩至干,所得油状物使用中性氧化铝进行柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=3:1)得(S)-3-(3,5-二甲氧苯基)环己烷-1-酮(3.5g,15mmol,无色油状物)收率:30%。

[0815] MS m/z (ESI): 235 [M+1]⁺

[0816] ¹H NMS (400MHz, CDCl₃): δ6.39 (d, J=2.2Hz, 2H), 6.36 (t, J=2.2Hz, 1H), 3.81 (s, 6H), 3.01-2.91 (m, 1H), 2.64-2.32 (m, 4H), 2.17-2.07 (m, 2H), 1.87-1.78 (m, 2H)。

[0817] 第二步:

[0818] (S)-5-(3,5-二甲氧苯基)-2-(2-硝基苯甲酰)环己酮

[0819] 将(S)-3-(3,5-二甲氧苯基)环己酮(3.5g,15mmol)和四氢呋喃(100mL)混合,氮气保护下降温至-78℃,缓慢滴加二异丙基氨基锂(8.3mL,17mmol),升温至-40℃,搅拌2小时,缓慢加入邻硝基苯甲酰氯(3.5g,18mmol),升至室温搅拌3小时。后处理:用饱和氯化铵水溶液淬灭,有机相减压脱溶,得到(S)-5-(3,5-二甲氧苯基)-2-(2-硝基苯甲酰)环己酮(7.4g,淡黄色油状物),下步直接使用,未进行进一步纯化。

[0820] MS m/z (ESI): 384 [M+1]⁺

[0821] 第三步:

[0822] (S)-6-(3,5-二甲氧苯基)-3-(2-硝基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶

[0823] 将(S)-5-(3,5-二甲氧苯基)-2-(2-硝基苯甲酰)环己酮粗品(7.0g)、水合肼(10mL,80%),乙酸(10mL)和乙醇(100mL)混合,升温至60℃,搅拌3小时。后处理:减压脱溶,残余物经硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=3:1)纯化,得到(S)-6-(3,5-二甲氧苯基)-3-(2-硝基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶(2.5g,黄色固体),两步收率:44%。

[0824] MS m/z (ESI): 380 [M+1]⁺

[0825] ¹H NMS (400MHz, CDCl₃): δ7.73-7.71 (m, 1H), 7.60-7.54 (m, 2H), 7.36-7.34 (m, 1H), 6.41-6.34 (m, 3H), 3.83 (s, 6H), 2.97-2.82 (m, 1H), 2.69-2.60 (m, 1H), 2.52-2.40 (m, 3H), 2.03 (s, 1H), 1.84-1.78 (m, 1H)。

[0826] 第四步:

[0827] (S)-6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-3-(2-硝基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶

[0828] 将(S)-6-(3,5-二甲氧苯基)-3-(2-硝基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶(2.5g,6.5mmol)溶于50mL乙腈中,降温至-45℃后滴加碘酰氯(2.6g,20mmol),滴加完毕后再于-45℃下反应3小时,加入5mL甲醇淬灭反应。后处理:自然升至室温后浓缩除去溶剂,加入50mL水和100mL乙酸乙酯,分液,有机相减压脱溶,用石油醚/乙酸乙酯(1:1)体系过硅胶层析柱得到(S)-6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-3-(2-硝基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶(1.8g,4.0mmol,类白色固体),产率:61%。

[0829] MS m/z (ESI): 449 [M+1]⁺

[0830] ¹H NMS (400MHz, CDCl₃): δ7.86-7.80 (m, 1H), 7.62-7.60 (m, 2H), 7.46-7.41 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.12-4.10 (m, 1H), 3.96 (d, J=1.2Hz, 6H), 3.52-3.45 (m, 1H), 2.82-2.64 (m, 2H), 2.61-2.51 (m, 2H), 1.87-1.83 (m, 1H)。

[0831] 第五步:

[0832] (S)-2-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)苯胺

[0833] 将(S)-6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-3-(2-硝基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶

(1.5g, 3.3mmol) 溶于50mL乙酸乙酯中, 加入Pd/C (50mg), 在氢气氛围下室温搅拌10小时; 后处理: 过滤除去钯碳, 滤液浓缩后用纯乙酸乙酯过硅胶层析柱得到产物 (S) - 2- (6- (2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基) -4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基) 苯胺 (0.8g, 白色固体)。收率: 57%

[0834] MS m/z (ESI): 419 [M+1]⁺

[0835] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.34-7.32 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.80-6.71 (m, 2H), 6.55 (s, 1H), 4.20-4.07 (m, 1H), 3.95 (s, 6H), 3.52-3.45 (m, 1H), 2.82-2.66 (m, 4H), 1.95-1.86 (m, 1H)。

[0836] 第六步:

[0837] (S) -N- (2- (6- (2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基) -4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基) 苯基) 丙烯酰胺

[0838] 将化合物 (S) - 2- (6- (2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基) -4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基) 苯胺 (120mg, 0.29mmol) 和N,N-二异丙基乙胺 (75mg, 0.58mmol) 溶于无水二氯甲烷 (10mL) 中, 降温至 -40℃, 缓慢加入丙烯酰氯 (26mg, 0.29mmol), 并于 -40℃ 下反应0.5h。后处理: 加入1ml甲醇淬灭反应后, 旋干溶剂, 用制备液相分离, 冻干得目标产物 (S) -N- (2- (6- (2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基) -4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基) 苯基) 丙烯酰胺 (90mg, 白色固体), 产率: 65%。

[0839] MS m/z (ESI): 473 [M+1]⁺

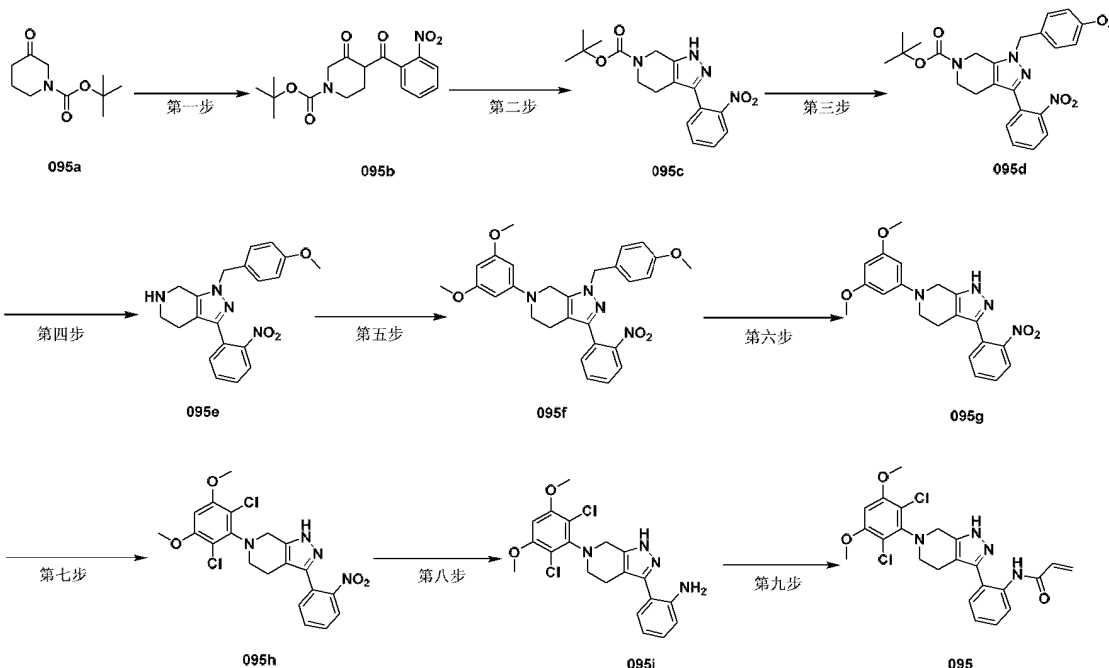
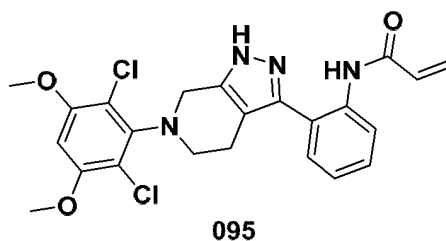
[0840] ¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 12.96 (s, 1H), 11.48 (s, 1H), 8.49 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.59 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.32 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.17 (t, J=7.4Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.41-6.16 (m, 2H), 5.81 (d, J=9.6Hz, 1H), 4.03 (br. s, 1H), 3.93 (d, J=3.7Hz, 6H), 3.50-3.37 (m, 1H), 2.86-2.59 (m, 4H), 1.84 (d, J=11.4Hz, 1H)。

[0841] 碱性液相纯度: 99.59% (214nm), 99.70% (254nm)。

[0842] ee: 95%

[0843] 实施例095

[0844] N- (2- (6- (2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基) -4,5,6,7-四氢-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-3-基) 苯基) 丙烯酰胺



[0845]

[0846] 第一步:

[0847] 4-(2-硝基苯甲酰)-3-羰基哌啶-1-羧酸叔丁基酯

[0848] 将化合物3-羰基哌啶-1-羧酸叔丁基酯095a (20g, 100.5mmol, 1eq), 溶于400mL四氢呋喃中, 控温-78℃加入二异丙基氨基锂 (60.3ml, 120.6mmol, 1.2eq), 滴加完毕后升温到-40℃反应1小时, 然后在-40℃向体系中加入2-硝基苯甲酰氯 (18.6g, 100.5mmol, 1eq), 升至室温反应三小时。后处理: 加入饱和氯化铵的水溶液 (400ml), 乙酸乙酯 (200ml) 萃取三次, 有机相减压脱溶得到目标粗产物4-(2-硝基苯甲酰)-3-羰基哌啶-1-羧酸叔丁基酯095b (42g, 黄色油状物) 产率90%。

[0849] 第二步:

[0850] 3-(2-硝基苯基)-1,4,5,7-四氢-6H-吡啶并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁基酯

[0851] 将化合物4-(2-硝基苯甲酰)-3-羰基哌啶-1-羧酸叔丁基酯095b (40g, 115mmol, 1eq), 水合肼 (14.4g, 287.5mmol, 2.5eq) 溶于乙醇/醋酸10:1 (200mL) 中, 在65℃下反应3小时。后处理: 减压脱溶, 残余物经硅胶柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=2:1) 纯化, 得目标产物3-(2-硝基苯基)-1,4,5,7-四氢-6H-吡啶并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁基酯095c (15.3g, 黄色固体), 产率: 39%。

[0852] MS m/z (ESI): 345 $[M+1]^+$

[0853] 第三步:

[0854] 1-(4-甲氧苄基)-3-(2-硝基苯基)-1,4,5,7-四氢-6H-吡啶并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁基酯

[0855] 将化合物3-(2-硝基苯基)-1,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁基酯095c (4g, 11.6mmol, 1eq) 溶于DMF (120mL) 中, 在0℃条件下缓慢滴加氢化钠 (696mg, 17.4mmol, 1.5eq), 搅拌0.5h, 加入对甲氧基氯苄 (2.7g, 17.4mmol, 1.5eq), 继续搅拌3h。后处理: 加100mL水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取, 有机相减压脱溶残余物经硅胶柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=3:1) 纯化, 得到目标产物1-(4-甲氧苄基)-3-(2-硝基苯基)-1,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁基酯095d (7g, 棕色固体), 产率90%。

[0856] MS m/z (ESI): 445 [M+1]⁺

[0857] 第四步:

[0858] 1-(4-甲氧苄基)-3-(2-硝基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶

[0859] 将化合物1-(4-甲氧苄基)-3-(2-硝基苯基)-1,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁基酯095d (7g, 15.7mmol, 1eq) 加入到二氯甲烷 (150ml) 中, 然后0-10℃加入三氟乙酸溶液 (50ml) 在该温度下搅拌1小时。后处理: 减压脱溶, 残余物经硅胶柱层析 (二氯甲烷: 甲醇=10:1) 纯化, 得到目标化合物1-(4-甲氧苄基)-3-(2-硝基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶095e (3.2g, 棕色固体), 产率: 59%。

[0860] MS m/z (ESI): 345 [M+1]⁺

[0861] 第五步:

[0862] 6-(3,5-二甲氧苄基)-1-(4-甲氧苄基)-3-(2-硝基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶

[0863] 将化合物1-(4-甲氧苄基)-3-(2-硝基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶095e (3g, 8.7mmol, 1eq) 加入到甲苯 (100ml) 中, 加入1-溴-3,5-二甲氧基苯 (2.8g, 13.05mmol, 1.5eq), 三(二亚苄基丙酮) 二钯 (1.6g, 1.74mmol, 0.2eq), 联萘二苯磷 (2.16g, 3.48mmol, 0.4eq), 叔丁醇钠 (3.46g, 36.1mmol, 3eq), 氮气保护下反应6小时。后处理: 减压脱溶, 残余物经硅胶柱层析 (二氯甲烷: 甲醇=10:1) 纯化, 得到目标化合物6-(3,5-二甲氧苄基)-1-(4-甲氧苄基)-3-(2-硝基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶095f (1.38mg, 黄色固体), 产率31%。

[0864] MS m/z (ESI): 501 [M+1]⁺

[0865] 第六步:

[0866] 6-(3,5-二甲氧苄基)-3-(2-硝基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶

[0867] 将化合物6-(3,5-二甲氧苄基)-1-(4-甲氧苄基)-3-(2-硝基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶095f (1.3g, 2.6mmol, 1eq) 加入到三氟乙酸 (50ml) 中, 然后升温80℃回流反应3小时。后处理: 减压脱溶, 残余物经硅胶柱层析 (二氯甲烷: 甲醇=10:1) 纯化, 得到目标化合物6-(3,5-二甲氧苄基)-3-(2-硝基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶095g (400mg, 棕色固体), 产率: 40%。

[0868] MS m/z (ESI): 401 [M+1]⁺

[0869] 第七步:

[0870] 6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苄基)-3-(2-硝基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶

[0871] 将化合物6-(3,5-二甲氧苄基)-3-(2-硝基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶095g (250mg, 0.66mmol, 1eq) 加入到乙腈 (20ml) 中, 然后-40℃加入磺酰氯 (240.6mg,

1.78mmol, 2.7eq) 在该温度下搅拌1小时。后处理: 加入30ml水淬灭, 乙酸乙酯50ml萃取, 有机相减压脱溶, 残余物经硅胶柱层析(石油醚: 乙酸乙酯=1:1) 纯化, 得到目标化合物6-(2, 6-二氯-3, 5-二甲氧苯基)-3-(2-硝基苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-1H-吡唑并[3, 4-c]吡啶095h (150mg, 浅黄色固体), 产率: 50%。

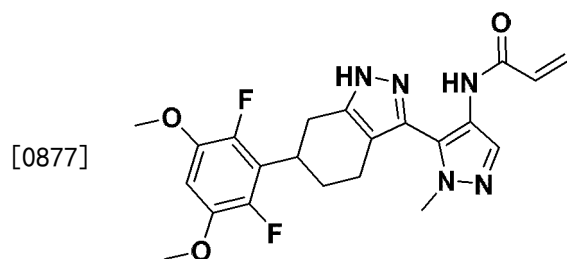
[0872] 第八步和第九步参照实例289步骤合成。最终得到目标产物N-(2-(6-(2, 6-二氯-3, 5-二甲氧苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-1H-吡唑并[3, 4-c]吡啶-3-基) 苯基) 丙烯酰胺。

[0873] MS m/z (ESI): 474 [M+1]⁺

[0874] ¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 12.80 (s, 1H), 10.58 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.54 (s, 2H), 6.18 (s, 3H), 5.80 (s, 1H), 3.74 (s, 6H), 3.45 (s, 2H), 2.84 (s, 2H), 1.98 (s, 2H)。

[0875] 实施例281

[0876] N-(5-(6-(2, 6-二氟-3, 5-二甲氧苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-1H-吡唑-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基) 丙烯酰胺

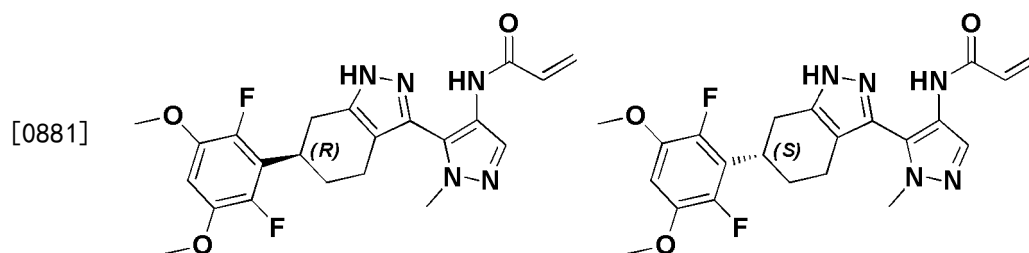


281

[0878] 将6-(3, 5-二甲氧苯基)-3-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)-4, 5, 6, 7-四氢-1H-吡唑 (2g, 5.2mmol) 和乙腈 (50ml) 混合, 0℃下加入select F (3.5g, 10mmol), 缓慢升温至室温, 搅拌过夜。后处理: 减压脱溶, 残余物加入二氯甲烷 (100mL)、水 (100mL) 萃取, 有机相减压脱溶, 残余物用硅胶柱层析(石油醚: 乙酸乙酯=5:4) 纯化, 得到6-(2, 6-二氟-3, 5-二甲氧苯基)-3-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)-4, 5, 6, 7-四氢-1H-吡唑 (800mg, 1.9mmol, 黄色固体), 产率: 19%。

[0879] 参照实例093的操作步骤合成实例281。得到最终产物N-(5-(6-(2, 6-二氟-3, 5-二甲氧苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-1H-吡唑-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基) 丙烯酰胺。再通过手性柱拆分得到P1和P2。

[0880] 手性拆分条件: 设备SFC, 色谱柱: chiralpak-AD流动相: CO₂-IPA (DEA)。在SFC机器上保留时间短的命名P1, 保留时间长的命名P2。P1和P2中一个为R-异构体, 另一个为S-异构体。



[0882] MS m/z (ESI): 443.8 [M+1]⁺

[0883] P1: ¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 12.92 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 6.93 (t, J=

8.3Hz, 1H), 6.53 (dd, J=17.0, 10.2Hz, 1H), 6.19 (dd, J=17.0, 2.1Hz, 1H), 5.66 (dd, J=10.2, 2.1Hz, 1H), 3.86 (s, 6H), 3.76 (s, 3H), 3.43-3.36 (m, 1H), 2.98-2.92 (m, 2H), 2.47-2.38 (m, 1H), 2.13-2.05 (m, 1H), 1.90 (d, J=12.4Hz, 1H)。

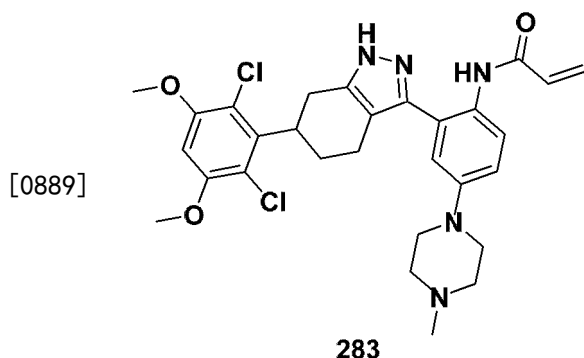
[0884] e.e.99.0%

[0885] P2: ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 12.92 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 6.93 (t, J=8.3Hz, 1H), 6.53 (dd, J=17.0, 10.2Hz, 1H), 6.19 (dd, J=17.0, 2.1Hz, 1H), 5.66 (dd, J=10.2, 2.1Hz, 1H), 3.86 (s, 6H), 3.76 (s, 3H), 3.43-3.36 (m, 1H), 2.98-2.92 (m, 2H), 2.47-2.38 (m, 1H), 2.13-2.05 (m, 1H), 1.90 (d, J=12.4Hz, 1H)。

[0886] e.e.99.8%

[0887] 实施例283

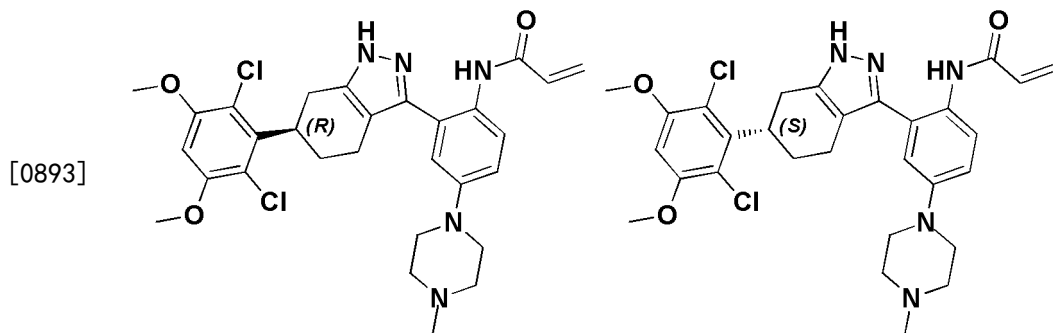
[0888] N-(2-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺



[0890] 参照实例137步骤合成实例283,但在第5步用1-甲基哌嗪取代N-N' 二甲基-N-甲基乙二胺。最终得到目标产物N-(2-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺。

[0891] 最终产物(消旋体)分离条件:设备质谱引导的prep-HPLC;色谱柱:-Gemini-C18 150 x 21.2mm, 5 μ m, 流动相:ACN--H₂O (0.05% NH₃), 梯度:60-80。

[0892] 手性拆分条件:设备SFC, 色谱柱:chiralpak-AS, 流动相:CO₂-EtOH (DEA)。在SFC机器上保留时间短的命名P1, 保留时间长的命名P2。P1和P2中一个为R-异构体, 另一个为S-异构体。



[0894] P1: MS m/z (ESI): 569.9 [M+1]

[0895] ee: 96.995%

[0896] ^1H NMR (400MHz, MeOD): δ 8.01 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.94 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.30-6.19 (m, 2H), 5.67 (d, J=9.3Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.07 (s, 1H), 3.83

(d, J=3.4Hz, 6H), 3.25 (s, 5H), 2.95 (s, 4H), 2.65 (dd, J=21.0, 14.8Hz, 3H), 2.57 (s, 3H)。

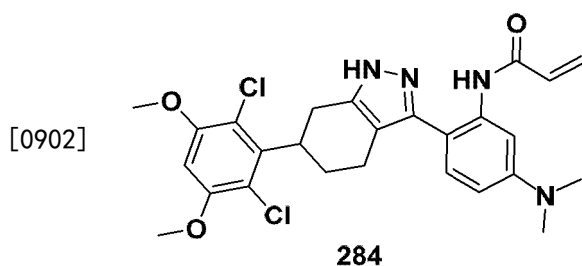
[0897] P2: MS m/z (ESI): 569.8 [M+1]

[0898] ee: 97.5503%

[0899] ^1H NMR (400MHz, MeOD): δ 8.00 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.94 (d, J=9.1Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.24 (d, J=9.4Hz, 2H), 5.66 (d, J=9.1Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.07 (s, 1H), 3.83 (d, J=3.6Hz, 6H), 3.25 (s, 5H), 2.92 (d, J=8.9Hz, 4H), 2.68 (dd, J=15.9, 6.1Hz, 2H), 2.60 (s, 1H), 2.53 (s, 3H)。

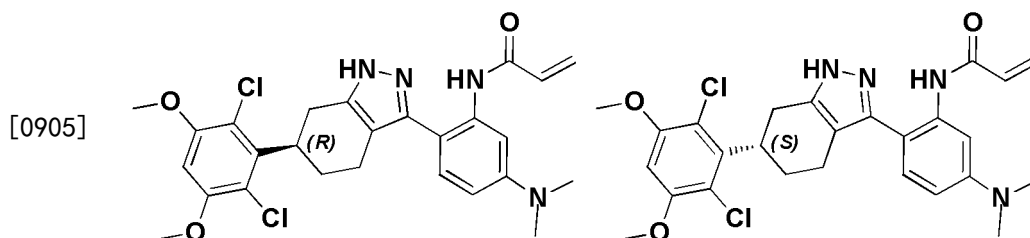
[0900] 实施例284

[0901] N-(2-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-5-(二甲氨基)苯基)丙烯酰胺



[0903] 参照实例133合成实例284,但在第5步用二甲胺盐酸盐取代N-N' 二甲基-N-甲基乙二胺。

[0904] 手性拆分条件:设备SFC,色谱柱:chiralpak-IC,流动相:CO₂-EtOH (DEA)。在SFC机器上保留时间短的命名P1,保留时间长的命名P2。P1和P2中一个为R-异构体,另一个为S-异构体。



[0906] MS m/z (ESI): 516.4 [M+1]⁺

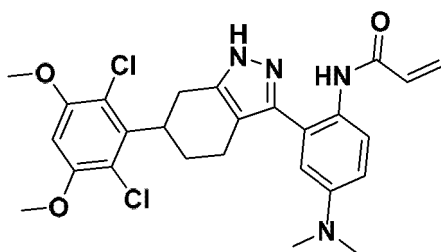
[0907] P1: ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 12.73 (s, 1H), 11.67 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.23-7.15 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.54 (d, J=7.4Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 3.93 (d, J=3.7Hz, 6H), 2.94 (s, 6H), 2.73 (s, 3H), 2.00 (d, J=7.5Hz, 2H), 1.82 (s, 2H)。

[0908] P2: ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 12.74 (s, 1H), 11.67 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.41 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.54 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 3.93 (d, J=3.7Hz, 6H), 2.94 (s, 6H), 2.73 (s, 3H), 2.00 (dd, J=14.4, 6.8Hz, 2H), 1.82 (s, 2H)。

[0909] 实施例285

[0910] N-(2-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-4-(二甲氨基)苯基)丙烯酰胺

[0911]

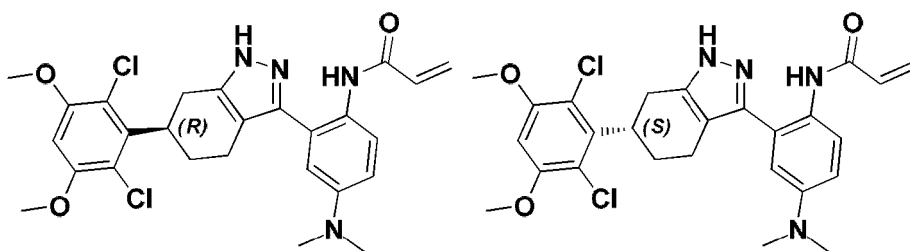
**285**

[0912] 参照实例137的操作步骤合成实例285。但在第5步用二甲胺盐酸盐取代N-N' 二甲基-N-甲基乙二胺。再通过手性柱拆分得到P1,P2。

[0913] 手性拆分条件:设备SFC,色谱柱:chiralpak-IC流动相:HEX-EtOH (DEA)

[0914] 在SFC机器上保留时间短的命名P1,保留时间长的命名P2。P1和P2中一个为R-异构体,另一个为S-异构体。

[0915]



[0916] MS m/z (ESI) : 514.7 $[M+1]^+$

[0917] P1: ^1H NMR (400MHz, DMSO) : δ 12.90 (s, 1H) , 10.96 (s, 1H) , 8.22 (s, 1H) , 6.88 (s, 1H) , 6.83 (s, 1H) , 6.74 (dd, $J=9.1, 2.8\text{Hz}$, 1H) , 6.41-6.25 (m, 1H) , 6.21-6.16 (m, 1H) , 5.71 (dd, $J=10.0, 1.6\text{Hz}$, 1H) , 3.93 (d, $J=3.8\text{Hz}$, 6H) , 2.91 (s, 6H) , 2.84-2.58 (m, 5H) , 2.51 (q, $J=2\text{Hz}$, 2H) 。

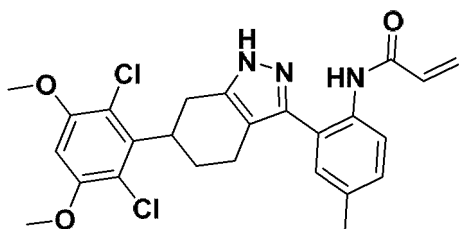
[0918] P2: ^1H NMR (400MHz, DMSO) : δ 12.90 (s, 1H) , 10.96 (s, 1H) , 8.22 (s, 1H) , 6.88 (s, 1H) , 6.83 (s, 1H) , 6.74 (dd, $J=9.1, 2.8\text{Hz}$, 1H) , 6.41-6.25 (m, 1H) , 6.21-6.16 (m, 1H) , 5.71 (dd, $J=10.0, 1.6\text{Hz}$, 1H) , 3.93 (d, $J=3.8\text{Hz}$, 6H) , 2.91 (s, 6H) , 2.84-2.58 (m, 5H) , 2.51 (q, $J=2\text{Hz}$, 2H)

[0919] ee:95.9%

[0920] 实施例286

[0921] N-(2-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)-4-甲基苯基) 丙烯酰胺

[0922]

**286**

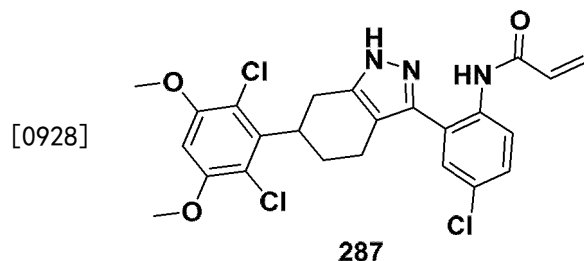
[0923] 参照实例289合成实例286,但在第一步将4-氯-2-硝基苯甲酸取代成5-甲基-2-硝基苯甲酸。最终得到目标产物N-(2-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)-4-甲基苯基) 丙烯酰胺。

[0924] MS m/z (ESI) : 486.1 $[M+1]^+$

[0925] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 10.86 (s, 1H), 8.52 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.15 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.32 (m, 2H), 5.69 (dd, $J=10.0, 1.4\text{Hz}$, 1H), 4.20-4.14 (m, 1H), 3.89-3.56 (m, 7H), 3.66-3.54 (m, 1H), 2.87-2.72 (m, 4H), 2.35 (s, 3H)。

[0926] 实施例287

[0927] N-(4-氯-2-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)苯基)丙烯酰胺

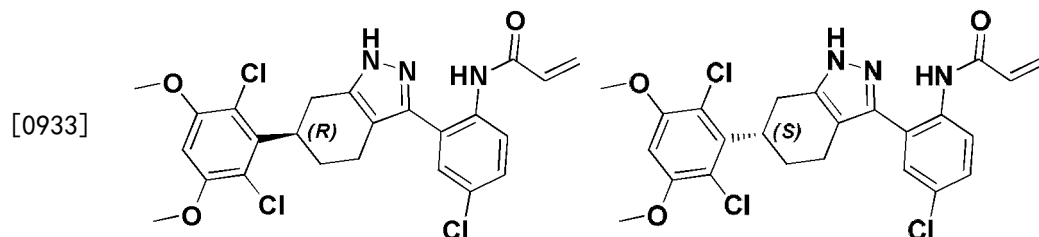


[0929] 参照实例289合成实例287,但在第一步将4-氯-2-硝基苯甲酸替换成5-氯-2-硝基苯甲酸。最终得到目标产物N-(4-氯-2-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)苯基)丙烯酰胺。

[0930] 通过手性拆分得到两个异构体P1 (27mg), P2 (25mg)。

[0931] 手性拆分条件:设备SFC,色谱柱:chiralpak-OD,流动相: CO_2 -EtOH (DEA)。

[0932] 在SFC机器上保留时间短的命名P1,保留时间长的命名P2。P1和P2中一个为R-异构体,另一个为S-异构体。



[0934] P1: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 11.26 (s, 1H), 8.68 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 7.50 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 7.32-7.24 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 6.37-6.22 (m, 2H), 5.73-5.70 (m, 1H), 4.26-4.10 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.63-3.56 (m, 1H), 2.87-2.76 (m, 4H), 1.98-1.95 (m, 1H)。

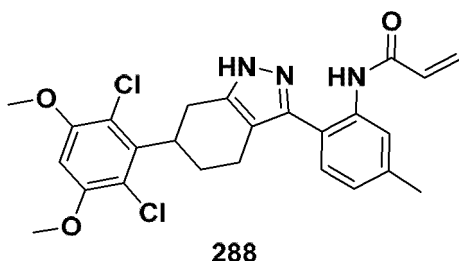
[0935] P2: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 11.29 (s, 1H), 8.67 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 7.50 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 7.29-7.24 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.37-6.21 (m, 2H), 5.73-5.70 (m, 1H), 4.22-4.12 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.62-3.55 (m, 1H), 2.91-2.72 (m, 4H), 2.01-1.91 (m, 1H)。

[0936] ee:99.1%

[0937] 实施例288

[0938] N-(2-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-5-甲基苯基)丙烯酰胺

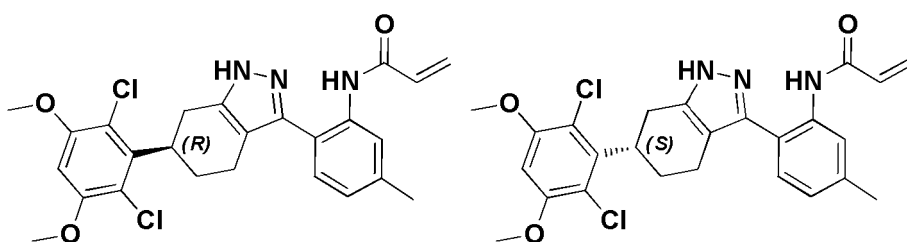
[0939]



[0940] 参照实例289合成实例288,但在第一步用4-甲基-2-硝基苯甲酸取代4-氯-2-硝基苯甲酸。最终得到目标产物N-(2-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-5-甲基苯基)丙烯酰胺。

[0941] 手性拆分条件:设备Chiral prepHPLC,色谱柱:chiralpak-IC,流动相:CO₂-EtOH (DEA)。在机器上保留时间短的命名P1,保留时间长的命名P2。P1和P2中一个为R-异构体,另一个为S-异构体。

[0942]



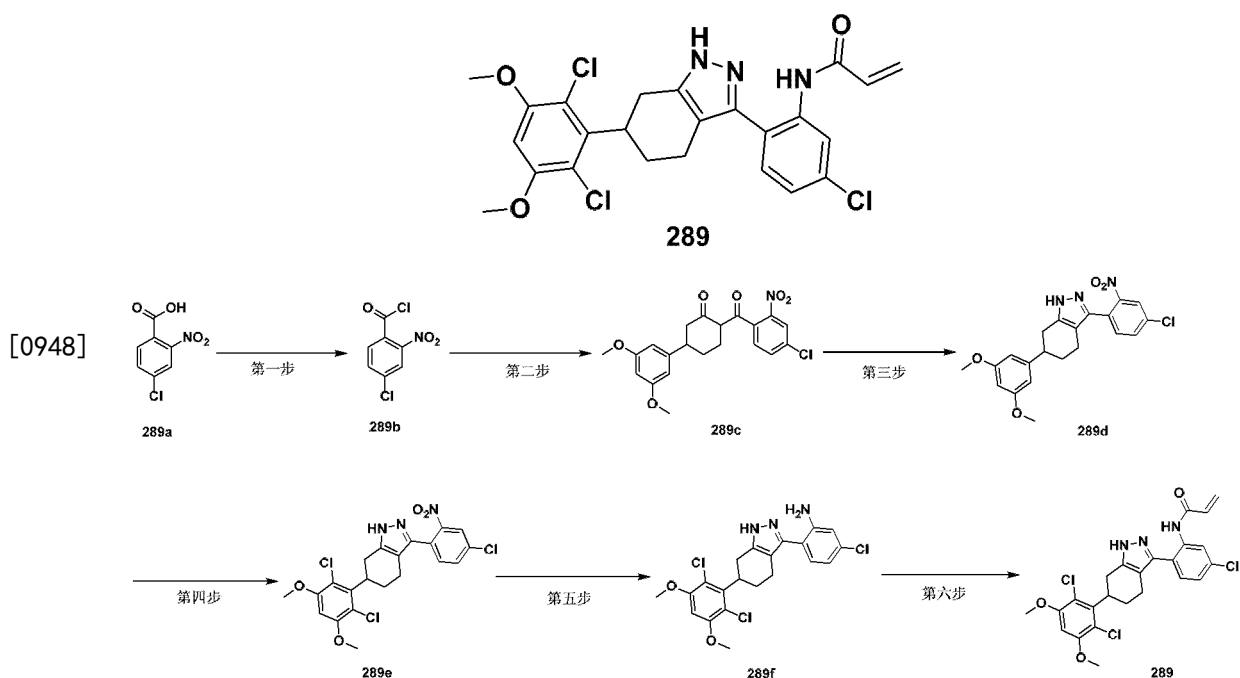
[0943] MS m/z (ESI): 487.4 $[M+1]^+$

[0944] P1: ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 12.91 (s, 1H), 11.48 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.48 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 6.99 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.34-6.22 (m, 2H), 5.81 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.93 (d, $J=3.7\text{Hz}$, 6H), 3.53-3.35 (m, 2H), 2.74 (t, $J=17.6\text{Hz}$, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.84 (d, $J=10.8\text{Hz}$, 1H)。

[0945] P2: ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 12.91 (s, 1H), 11.48 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.48 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.00 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.34-6.22 (m, 2H), 5.81 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.93 (d, $J=3.7\text{Hz}$, 6H), 3.47-3.36 (m, 2H), 2.76 (d, $J=15.3\text{Hz}$, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.84 (d, $J=11.5\text{Hz}$, 1H)。

[0946] 实施例289

[0947] N-(5-氯-2-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)苯基)丙烯酰胺



[0949] 第一步:

[0950] 4-氯-2-硝基苯甲酰氯

[0951] 将化合物4-氯-2-硝基苯甲酸289a (18g, 89.3mmol, 1eq) 加入到二氯亚砷 (150ml) 溶液中, 升温到80℃反应过夜。后处理: 直接将反应体系中的残余的二氯亚砷溶液旋干得目标粗产物4-氯-2-硝基苯甲酰氯289b (20g, 黄色油状物) 直接用于下一步反应, 产率90%。

[0952] MS m/z (ESI): 221 $[M+1]^+$

[0953] 第二步:

[0954] 2-(4-氯-2-硝基苯甲酰)-5-(3,5-二甲氧苯基)环己烷-1-酮

[0955] 将3-(3,5-二甲氧苯基)环己烷-1-酮 (4.5g, 19.2mmol, 1eq) 溶于50mL四氢呋喃中, 控温-78℃加入二异丙基氨基锂 (11.52ml, 23.04mmol, 1.2eq), 滴加完毕后升温到-40℃反应1小时, 然后在-40℃向体系中加入4-氯-2-硝基苯甲酰氯289b (4.2g, 19.2mmol, 1eq), 升至室温反应三小时。后处理: 加入饱和氯化铵的水溶液 (50ml), 乙酸乙酯 (50ml) 萃取三次, 有机相减压脱溶得到目标粗产物2-(4-氯-2-硝基苯甲酰)-5-(3,5-二甲氧苯基)环己烷-1-酮289c (3.8g, 黄色固体) 产率47.5%。

[0956] 第三步和第四步参照实例010步骤合成, 得到目标产物3-(4-氯-2-硝基苯基)-6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶289e。

[0957] 第五步:

[0958] 5-氯-2-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)苯胺

[0959] 将化合物3-(4-氯-2-硝基苯基)-6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶289e (200mg, 0.41mmol, 1eq) 溶于乙酸乙酯 (30mL) 中, 加入钯碳 (150mg, 75%) 通入氢气, 室温反应3h。后处理: 抽滤除去钯碳, 用乙酸乙酯洗3次, 旋干得目标产物5-氯-2-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)苯胺289f (100mg, 黄色固体), 产率: 54%。

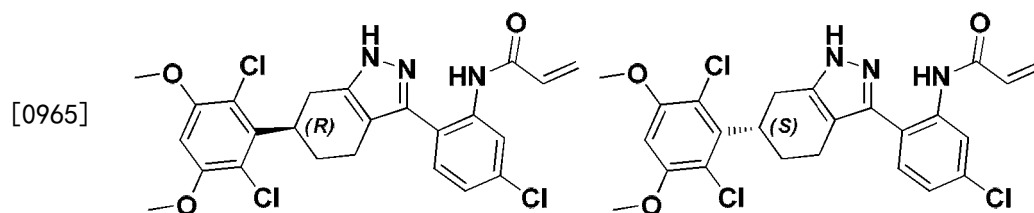
[0960] MS m/z (ESI): 453.8 $[M+1]^+$

[0961] 第六步:

[0962] N-(5-氯-2-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)苯基)丙烯酰胺

[0963] 将化合物5-氯-2-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)苯胺289f (100mg, 0.22mmol, 1eq) 和N,N-二异丙基乙胺 (85mg, 0.66mmol, 3eq) 溶于无水二氯甲烷 (30mL) 中, 降温至-40℃, 缓慢加入丙烯酰氯 (18mg, 0.198mmol, 0.9eq) 的二氯甲烷溶液, 反应0.5h。后处理: 旋干溶剂, 用制备液相分离, 冻干得目标产物N-(5-氯-2-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)苯基)丙烯酰胺 (5.8mg, 白色固体)。产率: 14%。

[0964] 手性拆分条件: 设备Chiral prepHPLC, 色谱柱: chiralpak-IC, 流动相: CO₂-EtOH (DEA)。在机器上保留时间短的命名P1, 保留时间长的命名P2。P1和P2中一个为R-异构体, 另一个为S-异构体。



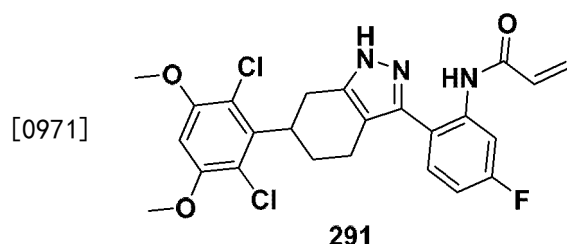
[0966] MS m/z (ESI): 507 $[M+1]^+$

[0967] P1: ¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 13.06 (s, 1H), 11.69 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.62 (d, J =8.1Hz, 1H), 7.24 (d, J =5.3Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.34-6.25 (m, 2H), 5.87 (d, J =11.0Hz, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.93 (d, J =3.6Hz, 6H), 3.49-3.39 (m, 1H), 2.78 (d, J =15.8Hz, 3H), 2.65 (d, J =12.6Hz, 1H), 1.85 (d, J =10.8Hz, 1H)。

[0968] P2: ¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 13.07 (s, 1H), 11.69 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.62 (d, J =8.4Hz, 1H), 7.24 (d, J =8.2Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.31 (t, J =5.9Hz, 2H), 5.88 (s, 1H), 4.07-3.98 (m, 1H), 3.93 (d, J =3.6Hz, 6H), 3.48-3.39 (m, 1H), 2.78 (d, J =15.4Hz, 4H), 1.85 (d, J =11.6Hz, 1H)。

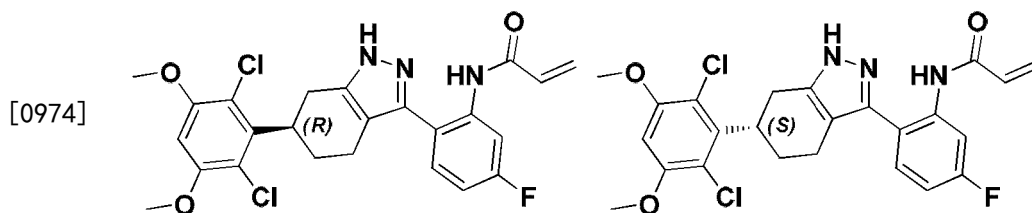
[0969] 实施例291

[0970] N-(2-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)-5-氟苯基)丙烯酰胺



[0972] 参照实例289步骤合成实例291, 但在第一步用4-氟-2-硝基苯甲酸取代4-氯-2-硝基苯甲酸。最终得到目标产物N-(2-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)-5-氟苯基)丙烯酰胺。

[0973] 手性拆分条件: 设备Chiral prep-HPLC, 色谱柱: chiralpak-AD, 流动相: HEX-EtOH (DEA)。在SFC机器上保留时间短的命名P1, 保留时间长的命名P2。P1和P2中一个为R-异构体, 另一个为S-异构体。



[0975] P1:MS m/z (ESI) :489.8[M+1]⁺

[0976] ee:100%

[0977] ¹H NMR (400MHz, DMSO) : δ 13.01 (s, 1H) , 11.74 (s, 1H) , 8.39 (d, J=13.0Hz, 1H) , 7.63 (s, 1H) , 7.02 (s, 1H) , 6.89 (s, 1H) , 6.30 (d, J=2.6Hz, 2H) , 5.87 (d, J=7.7Hz, 1H) , 4.02 (s, 1H) , 3.93 (d, J=3.6Hz, 6H) , 3.47-3.39 (m, 1H) , 2.82-2.61 (m, 4H) , 1.83 (s, 1H) 。

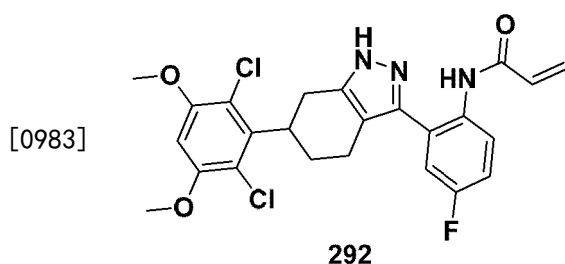
[0978] P2:MS m/z (ESI) :489.9[M+1]⁺

[0979] ee:100%

[0980] ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.33 (s, 1H) , 7.60 (s, 1H) , 6.94 (s, 1H) , 6.77 (s, 1H) , 6.36 (d, J=4.8Hz, 2H) , 5.87-5.78 (m, 1H) , 4.16 (s, 1H) , 3.93 (d, J=3.7Hz, 6H) , 3.56 (dd, J=15.8, 12.2Hz, 1H) , 2.78 (dd, J=15.9, 5.5Hz, 4H) , 1.88 (s, 1H) 。

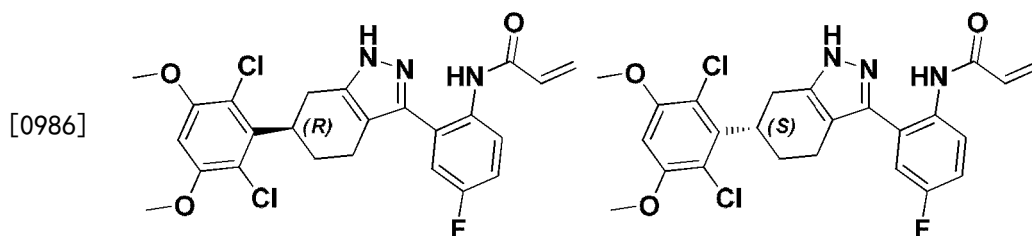
[0981] 实施例292

[0982] N-(2-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-4-氟苯基)丙烯酰胺



[0984] 参照实例291的操作步骤合成实例292。但在第1步用5-氟-2-硝基苯甲酸代替4-氟-2-硝基苯甲酸。最终得到目标产物N-(2-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-4-氟苯基)丙烯酰胺292。再通过手性柱拆分得到P1和P2。

[0985] 手性拆分条件:设备SFC,色谱柱:chiralpak-IC流动相:HEX-EtOH(DEA)在SFC机器上保留时间短的命名P1,保留时间长的命名P2。P1和P2中一个为R-异构体,另一个为S-异构体。



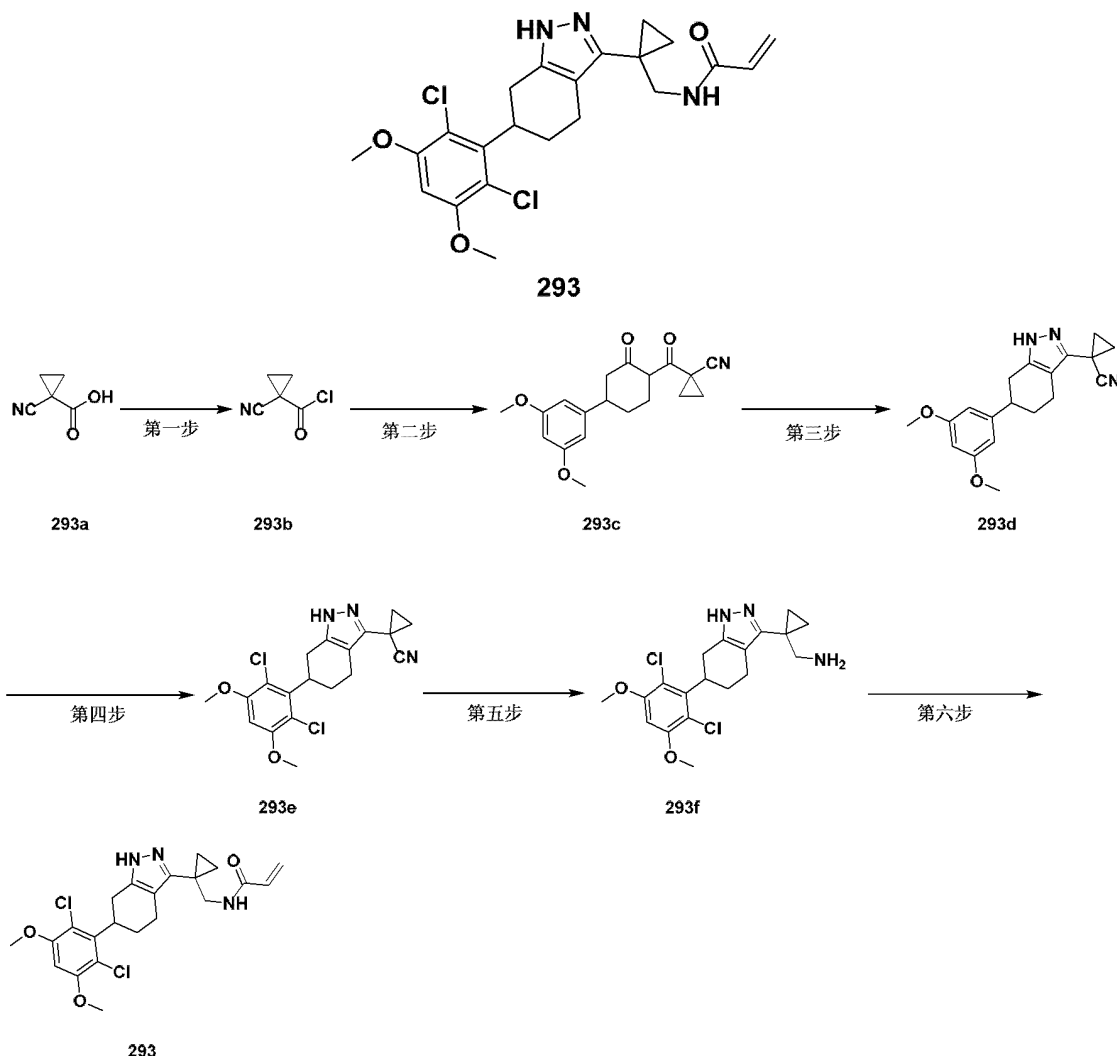
[0987] MS m/z (ESI) :490[M+1]⁺

[0988] P1:¹H NMR (400MHz, MeOD) : δ 8.83 (s, 1H) , 7.68 (d, J=9.7Hz, 1H) , 7.44 (t, J=7.6Hz, 1H) , 7.14 (s, 1H) , 6.75-6.61 (m, 2H) , 6.13 (dd, J=7.6, 2.8Hz, 1H) , 4.47 (s, 1H) , 4.27 (d, J=3.7Hz, 6H) , 3.95-3.81 (m, 1H) , 3.13 (s, 4H) , 2.23 (d, J=9.2Hz, 1H) 。

[0989] P2:¹H NMR (400MHz, MeOD) : δ 8.83 (s, 1H) , 7.68 (d, J=9.7Hz, 1H) , 7.44 (t, J=

7.6Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.75-6.61 (m, 2H), 6.13 (dd, J=7.6, 2.8Hz, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.27 (d, J=3.7Hz, 6H), 3.95-3.81 (m, 1H), 3.13 (s, 4H), 2.23 (d, J=9.2Hz, 1H)。

[0990] 实施例293



[0992] 第一步:

[0993] 1-氰基环丙烷-1-甲酰氯

[0994] 将化合物293a (2g, 18mmol, 1eq), 溶于二氯亚砷(10ml)中, 油浴加热到80℃, 搅拌2h, 降至室温。后处理: 减压浓缩体系, 得到粗品产物。1-氰基环丙烷-1-甲酰氯293b (1.9g, 黄色油状物) 产率83%。

[0995] 第二步:

[0996] 1-(4-(3,5-二甲氧苯基)-2-羰基环己烷-1-羰基)环丙烷-1-甲腈

[0997] 将化合物3-(3,5-二甲氧苯基)环己烷-1-酮 (3.4g, 14mmol, 1eq), 溶于50mL四氢呋喃中, 控温-78℃加入二异丙基氨基锂 (8.4ml, 16.8mmol, 1.2eq), 滴加完毕后升温到-40℃反应1小时, 然后在-40℃向体系中加入1-氰基环丙烷-1-甲酰氯293b (1.8g, 14mmol, 1eq), 升至室温反应三小时。后处理: 加入饱和氯化铵的水溶液 (30ml), 乙酸乙酯 (100ml) 萃取三次, 有机相减压脱溶得到目标粗产物1-(4-(3,5-二甲氧苯基)-2-羰基环己烷-1-羰基)环丙烷-1-甲腈293c (2.6g, 黄色油状物) 产率55%。

[0998] 第三步:

[0999] 1-(6-(3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环丙烷-1-甲腈

[1000] 将化合物1-(4-(3,5-二甲氧苯基)-2-羰基环己烷-1-羰基)环丙烷-1-甲腈293c (2.6g, 8mmol, 1eq), 水合肼(1g, 20mmol, 2.5eq)溶于乙醇/醋酸10:1 (20mL)中, 在65℃下反应3小时。后处理:减压脱溶, 残余物经硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=2:1)纯化, 得目标产物1-(6-(3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环丙烷-1-甲腈293d (1.1g, 黄色固体), 产率:43%。

[1001] MS m/z (ESI): 324.2 [M+1]⁺

[1002] 第四步:

[1003] 1-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环丙烷-1-甲腈

[1004] 将化合物1-(6-(3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环丙烷-1-甲腈293d (1.0g, 3mmol, 1eq), 溶于ACN, -40℃搅拌, 滴加二氯化砒。-40℃继续搅拌3h, 反应结束, 升至室温。后处理:减压脱溶, 残余物经硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=2:1)纯化, 得目标产物1-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环丙烷-1-甲腈293e (0.4g, 黄色固体), 产率:33%。

[1005] MS m/z (ESI): 392.2 [M+1]⁺

[1006] 第五步:

[1007] (1-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环丙基)甲胺

[1008] 将化合物1-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环丙烷-1-甲腈293e (0.4g, 1mmol, 1eq)和BH₃ (2ml, 2mmol, 2eq), 溶于THF, 封管60℃搅拌3h, 后加入甲醇, 60℃继续搅拌3h, 反应结束。后处理:减压脱溶, 残余物经硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=2:1)纯化, 得目标产物(1-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环丙基)甲胺293f (120mg, 黄色固体), 产率:30%。

[1009] MS m/z (ESI): 396.1 [M+1]⁺

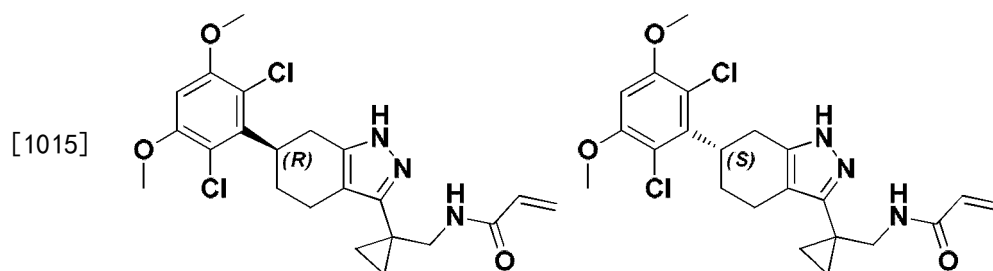
[1010] 第六步:

[1011] N-((1-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环丙基)甲基)丙烯酰胺

[1012] 将化合物(1-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环丙基)甲胺293f (120mg, 0.3mmol, 1eq)和DIEA (116mg, 0.9mmol, 3eq), 溶于DCM, -40℃搅拌, 后滴加丙烯酰氯 (28mg, 0.3mmol, 1eq), -40℃搅拌0.5h, 反应结束。后处理:送制备。目标产物N-((1-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)环丙基)甲基)丙烯酰胺。

[1013] 最终产物(消旋体)分离条件:设备质谱引导的prep-HPLC;色谱柱:-Gemini-C18 150 x 21.2mm, 5μm, 流动相:ACN-H₂O (0.05%NH₃), 梯度:60-80。

[1014] 手性拆分条件:设备SFC, 色谱柱:chiralpak-AS, 流动相:CO₂-EtOH (DEA)。在SFC机器上保留时间短的命名P1, 保留时间长的命名P2。P1和P2中一个为R-异构体, 另一个为S-异构体。



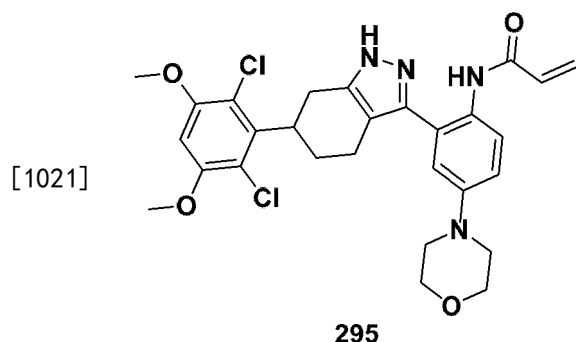
[1016] P1: ^1H NMR (400MHz, DMSO) : δ 12.23-12.18 (m, 1H) , 8.12-8.02 (m, 2H) , 6.86 (s, 1H) , 6.30-6.23 (m, 1H) , 6.06 (dd, $J=17.0, 2.1\text{Hz}$, 1H) , 5.56 (d, $J=11.9\text{Hz}$, 1H) , 3.92 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 7H) , 3.31 (s, 2H) , 2.68 (s, 1H) , 2.58 (s, 1H) , 1.75-1.70 (m, 1H) , 1.24 (s, 1H) , 0.91-0.65 (m, 6H) 。

[1017] P2: ^1H NMR (400MHz, DMSO) : δ 12.23-12.18 (m, 1H) , 8.12-8.02 (m, 2H) , 6.86 (s, 1H) , 6.30-6.23 (m, 1H) , 6.06 (dd, $J=17.0, 2.1\text{Hz}$, 1H) , 5.56 (d, $J=11.9\text{Hz}$, 1H) , 3.92 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 7H) , 3.31 (s, 2H) , 2.68 (s, 1H) , 2.58 (s, 1H) , 1.75-1.70 (m, 1H) , 1.24 (s, 1H) , 0.91-0.65 (m, 6H) 。

[1018] MS m/z (ESI) : 450.1 $[\text{M}+1]^+$

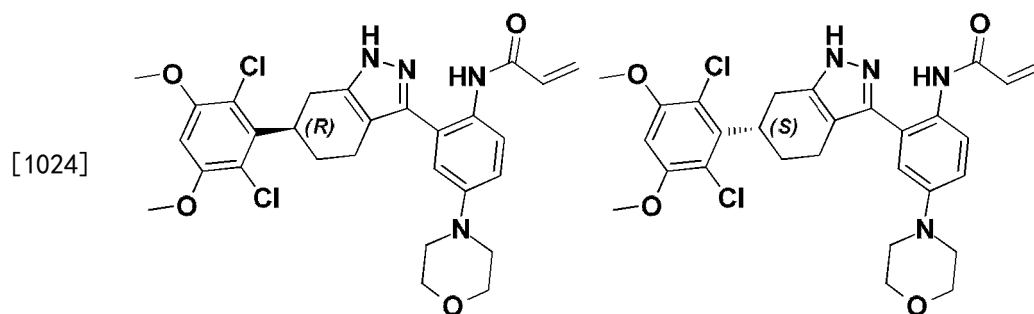
[1019] 实施例295

[1020] N-(2-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)-4-吗啉代苯基) 丙烯酰胺



[1022] 参照实例137步骤合成实例295,但在第5步用吗啉取代N1,N1,N2-三甲基乙烷-1,2-二胺。最终得到目标产物N-(2-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)-4-吗啉代苯基) 丙烯酰胺。

[1023] 手性拆分条件:设备Chiral prep-HPLC,色谱柱:chiralpak-AD,流动相:HEX-ETOH (DEA)。在SFC机器上保留时间短的命名P1,保留时间长的命名P2。P1和P2中一个为R-异构体,另一个为S-异构体。



[1025] P1: MS m/z (ESI) : 557.0 $[\text{M}+1]^+$

[1026] ee:100% (214nm);100% (254nm)

[1027] ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 12.93 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.95 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.93 (d, J=3.7Hz, 6H), 3.76 (t, J=4.4Hz, 4H), 3.12 (d, J=3.5Hz, 4H), 2.94-2.53 (m, 5H), 1.80 (s, 1H)。

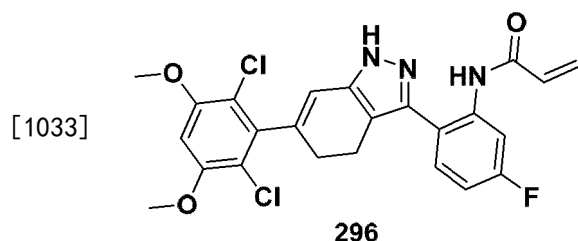
[1028] P2:MS m/z (ESI):557.0[M+1]

[1029] ee:98.128% (214nm);98.596% (254nm)

[1030] ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 12.93 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.01 (d, J=41.8Hz, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.75 (d, J=9.5Hz, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.93 (d, J=3.2Hz, 6H), 3.75 (s, 4H), 3.12 (s, 4H), 2.76 (d, J=20.8Hz, 5H), 1.82 (s, 1H)。

[1031] 实施例296

[1032] N-(2-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-3-基)-5-氟苯基)丙烯酰胺



[1034] 合成291过程中,分离得到的副产物N-(2-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-3-基)-5-氟苯基)丙烯酰胺。

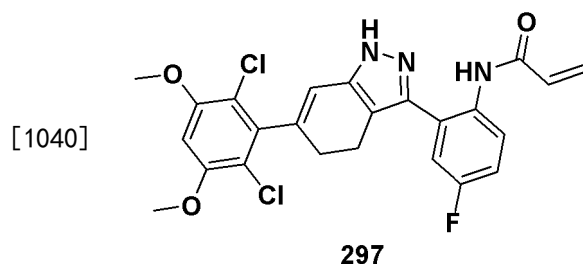
[1035] MS m/z (ESI):487.8[M+1]⁺

[1036] HPLC:91.273% (214nm);94.245% (254nm)

[1037] ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 13.26 (s, 1H), 12.80 (s, 1H), 11.44 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.55 (s, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.40 (s, 2H), 6.28 (d, J=16.9Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 3.94 (s, 6H), 2.95 (s, 1H), 2.44-2.27 (m, 1H)。

[1038] 实施例297

[1039] N-(2-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-3-基)-4-氟苯基)丙烯酰胺



[1041] 合成292过程中,分离得到的副产物产物N-(2-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-3-基)-4-氟苯基)丙烯酰胺。

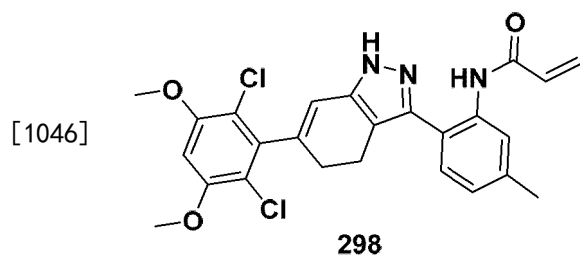
[1042] MS m/z (ESI):488.0[M+1]⁺

[1043] ^1H NMR (400MHz, MeOD): δ 8.36 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.38 (s, 3H), 5.80 (d, J=8.4Hz, 1H), 3.96 (s, 6H), 3.00 (d, J=9.7Hz, 1H), 2.62 (s,

1H) .

[1044] 实施例298

[1045] N-(2-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-3-基)-5-甲基苯基)丙烯酰胺



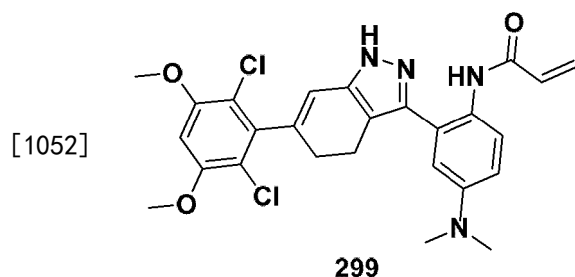
[1047] 合成288过程中,分离得到的副产物产物N-(2-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-3-基)-5-甲基苯基)丙烯酰胺。

[1048] MS m/z (ESI) : 485.4 $[M+1]^+$

[1049] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 12.83 (s, 2H) , 11.08 (s, 1H) , 8.28 (s, 1H) , 7.42 (d, $J=35.7\text{Hz}$, 2H) , 7.18-6.81 (m, 4H) , 6.34 (s, 4H) , 6.18 (d, $J=16.7\text{Hz}$, 2H) , 5.70 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H) , 3.92 (s, 12H) , 2.47 (s, 8H) , 2.34 (s, 6H) 。

[1050] 实施例299

[1051] N-(2-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-3-基)-4-(二甲氨基)苯基)丙烯酰胺



[1053] 合成285过程中,分离得到的副产物产物N-(2-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-3-基)-4-(二甲氨基)苯基)丙烯酰胺。

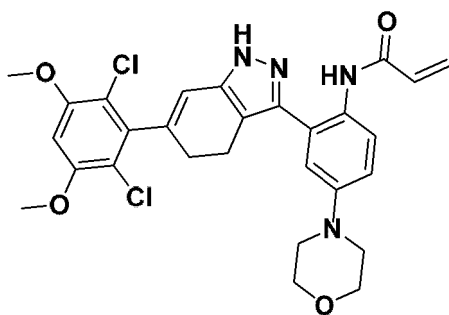
[1054] MS m/z (ESI) : 512.7 $[M+1]^+$

[1055] ^1H NMR (400MHz, DMSO) : δ 12.90 (s, 1H) , 10.96 (s, 1H) , 8.22 (s, 1H) , 6.88 (s, 1H) , 6.83 (s, 1H) , 6.74 (dd, $J=9.1, 2.8\text{Hz}$, 1H) , 6.41-6.25 (m, 1H) , 6.18 (dd, $J=17.0, 1.7\text{Hz}$, 1H) , 5.75-5.69 (m, 1H) , 3.93 (d, $J=3.8\text{Hz}$, 6H) , 2.91 (s, 6H) , 2.84-2.58 (m, 5H) , 2.51 (dt, $J=3.5, 1.7\text{Hz}$, 2H) 。

[1056] 实施例300

[1057] N-(2-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-3-基)-4-吗啉代苯基)丙烯酰胺

[1058]

**300**

[1059] 合成295过程中,分离得到的副产物产物N-(2-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-3-基)-4-吗啉代苯基)丙烯酰胺。

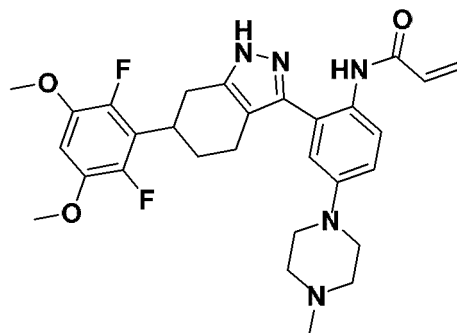
[1060] MS m/z (ESI): 555.0 $[M+1]^+$

[1061] HPLC: 82.029% (214nm); 82.027% (254nm)

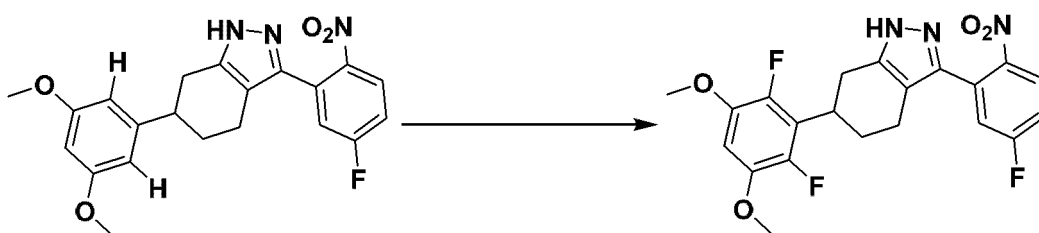
[1062] ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 12.95 (s, 1H), 7.95-7.68 (m, 1H), 7.00 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 6.91 (t, $J=12.6\text{Hz}$, 2H), 6.40 (d, $J=24.2\text{Hz}$, 2H), 6.19 (d, $J=17.0\text{Hz}$, 1H), 5.70 (d, $J=9.8\text{Hz}$, 1H), 3.94 (s, 6H), 3.75 (s, 4H), 3.14 (s, 4H), 2.71 (d, $J=24.4\text{Hz}$, 2H), 2.41 (s, 2H)。

[1063] 实施例301

[1064] N-(2-(6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺

**301**

[1065]

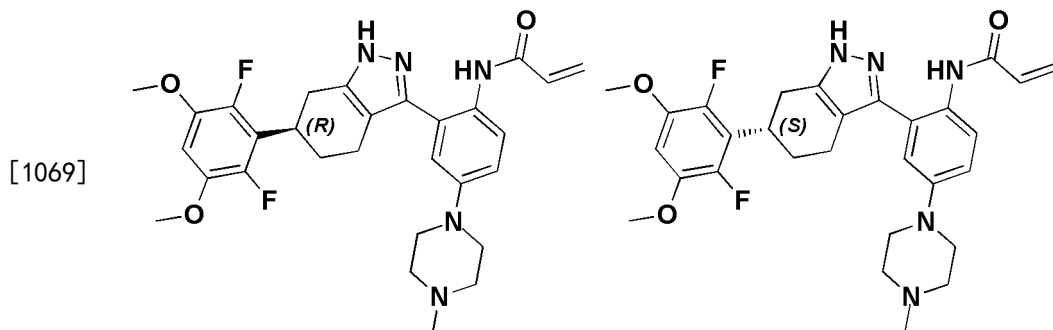


[1066] 6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧苯基)-3-(5-氟-2-硝基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑

[1067] 将6-(3,5-二甲氧苯基)-3-(5-氟-2-硝基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑 (3.33g, 8.13mmol) 和乙腈 (100ml) 混合, 0°C 下加入select F (5.93g, 16.26mmol), 缓慢升温至室温, 搅拌2h. 后处理: 减压脱溶, 残余物加入二氯甲烷 (100mL)、水 (100mL) 萃取, 有机相减压脱溶, 残余物用硅胶柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=5:1) 纯化, 得到6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧苯基)-3-(5-氟-2-硝基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑 (700mg, 1.61mmol, 黄色固体), 产率: 19%。

[1068] 参照实例283的操作步骤合成实例301. 但在第4步用6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧苯基)-3-(5-氟-2-硝基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑代替6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-

3-(5-氟-2-硝基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑。最终得到目标产物N-(2-(6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺301。再通过手性柱拆分得到P1和P2。手性拆分条件:设备SFC,色谱柱:chiralpak-AD流动相:CO₂-IPA(DEA)。在SFC机器上保留时间短的命名P1,保留时间长的命名P2。P1和P2中一个为R-异构体,另一个为S-异构体。



[1070] P1:MS m/z (ESI):538.1[M+1]⁺

[1071] ee:100%

[1072] ¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 12.91 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.94 (d, J=8.3Hz, 2H), 6.30 (s, 1H), 6.19 (d, J=17.0Hz, 1H), 5.73 (d, J=10.1Hz, 1H), 3.86 (s, 6H), 3.37 (s, 2H), 3.14 (s, 4H), 2.92 (s, 2H), 2.67 (s, 1H), 2.46 (s, 4H), 2.22 (s, 3H), 1.99 (s, 2H)。

[1073] P2:MS m/z (ESI):538.2[M+1]⁺

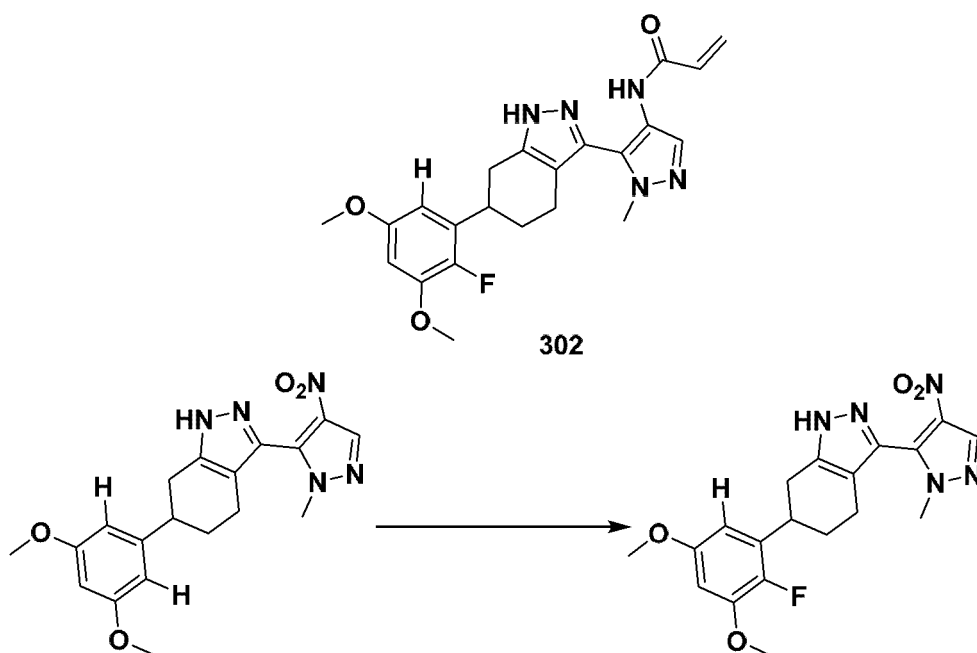
[1074] ee:97.8%

[1075] ¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 12.90 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.93 (t, J=8.0Hz, 2H), 6.30 (s, 1H), 6.19 (d, J=16.9Hz, 1H), 5.73 (d, J=10.1Hz, 1H), 3.86 (s, 6H), 3.37 (s, 2H), 3.14 (s, 4H), 2.94 (d, J=9.5Hz, 2H), 2.68 (s, 1H), 2.46 (s, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.08 (s, 1H), 1.99 (s, 1H)。

[1076] 实施例302

[1077] N-(5-(6-(2-氟-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺

[1078]

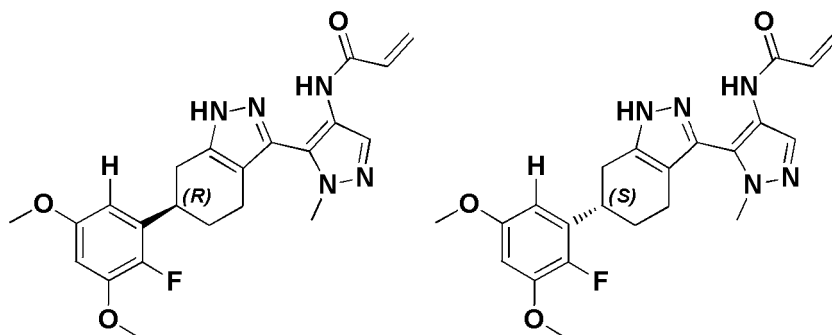


[1079] 6-(2-氟-3,5-二甲氧苯基)-3-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑

[1080] 将6-(3,5-二甲氧苯基)-3-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑 (1.7g, 4.4mmol) 和乙腈 (50ml) 混合, 0℃下加入select F (1.7g, 4.4mmol), 缓慢升温至室温, 搅拌2h。后处理: 减压脱溶, 残余物加入二氯甲烷 (50mL)、水 (50mL) 萃取, 有机相减压脱溶, 残余物用硅胶柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=5:4) 纯化, 得到6-(2-氟-3,5-二甲氧苯基)-3-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑 (800mg, 1.9mmol, 黄色固体), 产率: 47%。

[1081] 参照实例140的操作步骤合成实例302。但在第4步用6-(2-氟-3,5-二甲氧苯基)-3-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑代替6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-3-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑。最终得到目标产物N-(5-(6-(2-氟-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基) 丙烯酸酰胺302。再通过手性柱拆分得到P1和P2。手性拆分条件: 设备SFC, 色谱柱: chiralpak-AD 流动相: CO₂-IPA (DEA)。在SFC机器上保留时间短的命名P1, 保留时间长的命名P2。P1和P2中一个为R-异构体, 另一个为S-异构体。

[1082]



[1083] MS m/z (ESI): 426.0 $[M+1]^+$

[1084] P1: ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 12.91 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.61 (dd, $J=7.0, 2.8$ Hz, 1H), 6.56-6.46 (m, 1H), 6.18 (dd, $J=17.0, 2.0$ Hz, 1H), 5.70-5.62 (m, 1H), 3.83

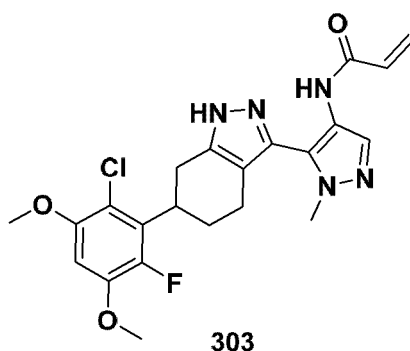
(s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.32-3.20 (m, 1H), 2.96-2.72 (m, 1H), 2.48-2.30 (m, 1H), 1.89 (s, 1H)。

[1085] P2: ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 12.91 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.61 (dd, $J=7.0, 2.8\text{Hz}$, 1H), 6.56-6.46 (m, 1H), 6.19 (dd, $J=17.0, 2.0\text{Hz}$, 1H), 5.66 (dd, $J=10.2, 1.8\text{Hz}$, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.25 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 2.90 (dd, $J=15.7, 5.2\text{Hz}$, 1H), 2.85-2.70 (m, 1H), 2.49-2.30 (m, 1H), 1.89 (s, 1H)。

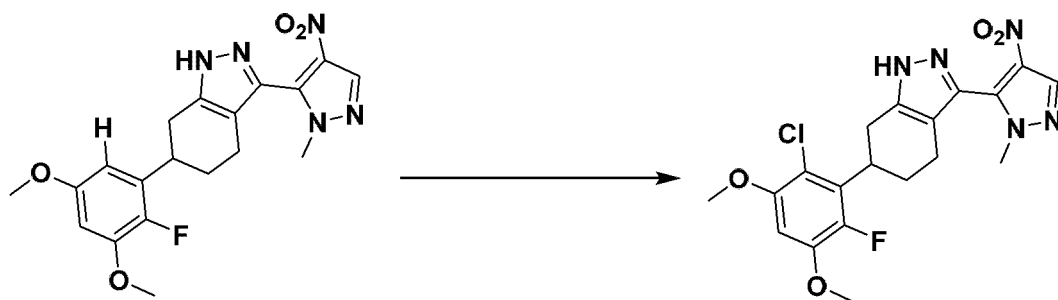
[1086] e.e. 99.6%

[1087] 实施例303

[1088] N-(5-(6-(2-氯-6-氟-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基) 丙烯酰胺



[1089]

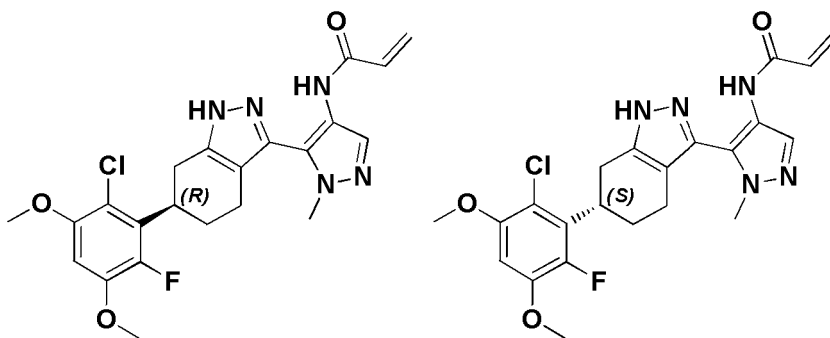


[1090] 6-(2-氯-6-氟-3,5-二甲氧苯基)-3-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑

[1091] 将6-(2-氟-3,5-二甲氧苯基)-3-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑 (556mg, 1.38mmol), N-氯代丁二酰亚胺 (184mg, 1.38mmol) 和乙酸 (20mL) 中, 升温至80℃反应3h。后处理: 加入二氯甲烷和水分层, 有机相减压脱溶, 用石油醚/乙酸乙酯 (1:1) 体系过硅胶层析柱得到黄色固体产物6-(2-氯-6-氟-3,5-二甲氧苯基)-3-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑 (230mg, 38%)。

[1092] 参照实例302的操作步骤合成实例303。但在第5步用6-(2-氯-6-氟-3,5-二甲氧苯基)-3-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑代替6-(2-氟-3,5-二甲氧苯基)-3-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑。最终得到目标产物N-(5-(6-(2-氯-6-氟-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基) 丙烯酰胺303。再通过手性柱拆分得到P1和P2。手性拆分条件: 设备SFC, 色谱柱: chiralpak-AD流动相: CO₂-IPA (DEA)。在SFC机器上保留时间短的命名P1, 保留时间长的命名P2。P1和P2中一个为R-异构体, 另一个为S-异构体。

[1093]

[1094] MS m/z (ESI) : 460.0 $[M+1]^+$

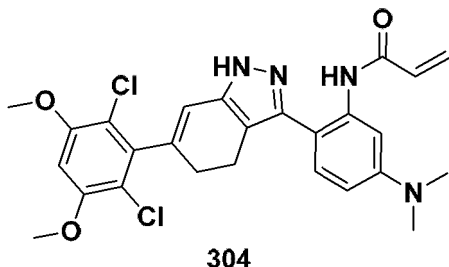
[1095] P1: 1H NMR (400MHz, DMSO) : δ 12.95 (s, 1H) , 9.48 (s, 1H) , 7.85 (s, 1H) , 6.91 (d, $J=7.8$ Hz, 2H) , 6.53 (dd, $J=17.0, 10.2$ Hz, 1H) , 6.19 (dd, $J=17.0, 2.1$ Hz, 1H) , 5.66 (dd, $J=10.2, 2.1$ Hz, 1H) , 3.90 (s, 3H) , 3.89 (s, 3H) , 3.76 (s, 3H) , 3.65 (dd, $J=16.9, 11.1$ Hz, 2H) , 2.86 (dd, $J=15.6, 5.2$ Hz, 1H) , 2.58 (dq, $J=7.8, 5.5$ Hz, 1H) , 2.49-2.35 (m, 2H) , 2.21 (s, 1H) 。

[1096] P2: 1H NMR (400MHz, DMSO) : δ 12.94 (s, 1H) , 9.47 (s, 1H) , 7.85 (s, 1H) , 6.91 (d, $J=7.8$ Hz, 2H) , 6.52 (dd, $J=17.0, 10.2$ Hz, 1H) , 6.19 (dd, $J=17.0, 2.1$ Hz, 1H) , 5.66 (dd, $J=10.2, 2.1$ Hz, 1H) , 3.90 (s, 3H) , 3.89 (s, 3H) , 3.76 (s, 3H) , 3.71-3.58 (m, 2H) , 2.86 (dd, $J=15.7, 5.3$ Hz, 1H) , 2.38-2.46 (m, 2H) , 2.21 (s, 1H) , 1.87 (d, $J=11.9$ Hz, 1H) 。

[1097] 实施例304

[1098] N- (2- (6- (2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基) -4,5-二氢-1H-吡唑-3-基) -5- (二甲氨基) 苯基) 丙烯酰胺

[1099]



[1100] 合成284过程中,分离得到的副产物产物N- (2- (6- (2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基) -4,5-二氢-1H-吡唑-3-基) -5- (二甲氨基) 苯基) 丙烯酰胺。

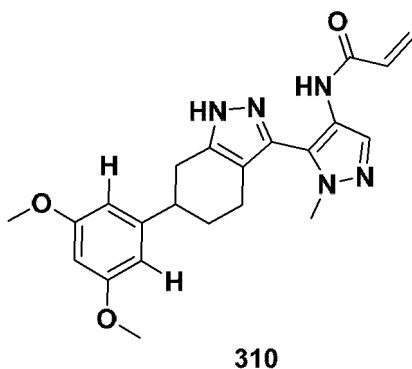
[1101] MS m/z (ESI) : 514.4 $[M+1]^+$

[1102] 1H NMR (400MHz, DMSO) : δ 12.75 (d, $J=187.3$ Hz, 1H) , 11.36 (s, 1H) , 9.41 (s, 1H) , 8.07 (s, 1H) , 7.27 (s, 3H) , 6.91 (s, 2H) , 6.60 (s, 3H) , 6.39-6.03 (m, 6H) , 5.75 (s, 2H) , 3.94 (s, 12H) , 2.95 (s, 12H) , 2.52 (s, 4H) , 2.34 (s, 4H) 。

[1103] 实施例310

[1104] N- (5- (6- (3,5-二甲氧苯基) -4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基) -1-甲基-1H-吡唑-4-基) 丙烯酰胺

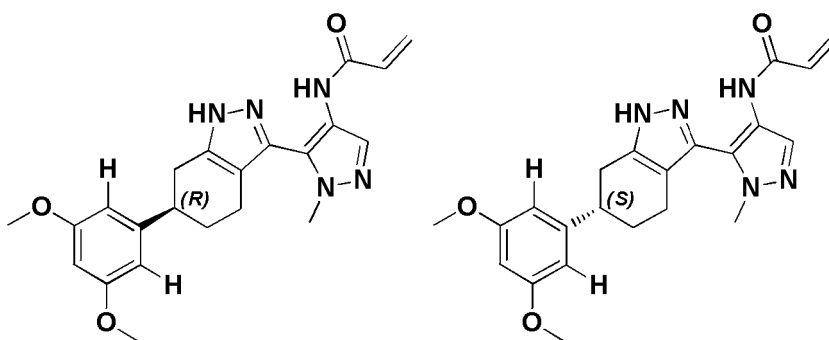
[1105]



[1106] 参照实例140的操作步骤合成实例310。但在第4步用6-(3,5-二甲氧苯基)-3-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑代替6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-3-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑。最终得到目标产物N-(5-(6-(3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺310。

[1107] 手性拆分条件:设备SFC,色谱柱:chiralpak-AD流动相:CO₂-IPA(DEA)。在SFC机器上保留时间短的命名P1,保留时间长的命名P2。P1和P2中一个为R-异构体,另一个为S-异构体。

[1108]



[1109] MS m/z (ESI): 407.8 $[M+1]^+$

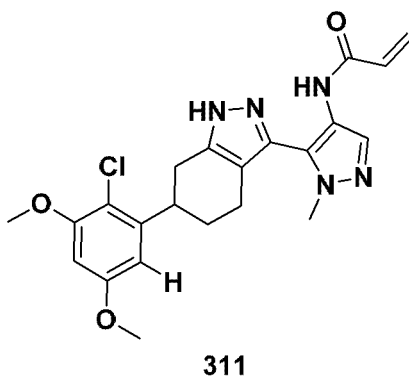
[1110] P1: ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 12.89 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.57-6.46 (m, 3H), 6.37 (t, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 6.19 (dd, $J=17.0, 2.1\text{Hz}$, 1H), 5.66 (dd, $J=10.2, 2.0\text{Hz}$, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.74 (s, 6H), 3.00-2.86 (m, 2H), 2.75 (t, $J=14.3\text{Hz}$, 1H), 2.49-2.41 (m, 1H), 2.36 (d, $J=16.9\text{Hz}$, 1H), 1.97-1.75 (m, 2H).

[1111] P2: ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 12.89 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.57-6.45 (m, 3H), 6.37 (t, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 6.18 (dd, $J=17.0, 2.0\text{Hz}$, 1H), 5.66 (dd, $J=10.2, 1.9\text{Hz}$, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.74 (s, 6H), 2.92 (d, $J=11.9\text{Hz}$, 2H), 2.75 (t, $J=14.1\text{Hz}$, 1H), 2.49-2.41 (m, 1H), 2.36 (d, $J=14.9\text{Hz}$, 1H), 2.01-1.77 (m, 2H).

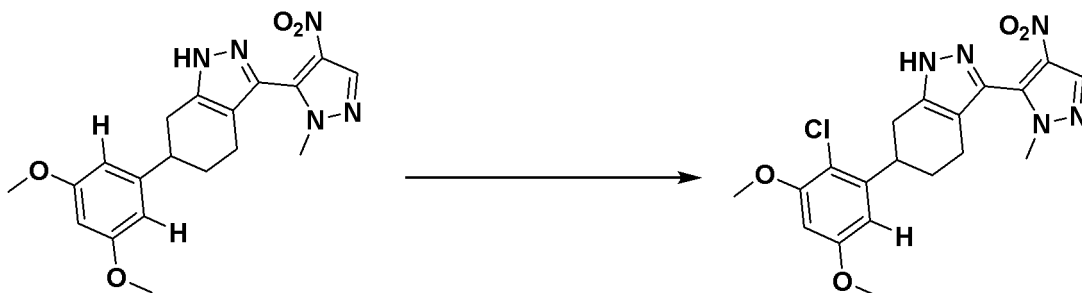
[1112] ee: 100%

[1113] 实施例311

[1114] N-(5-(6-(2-氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺



[1115]

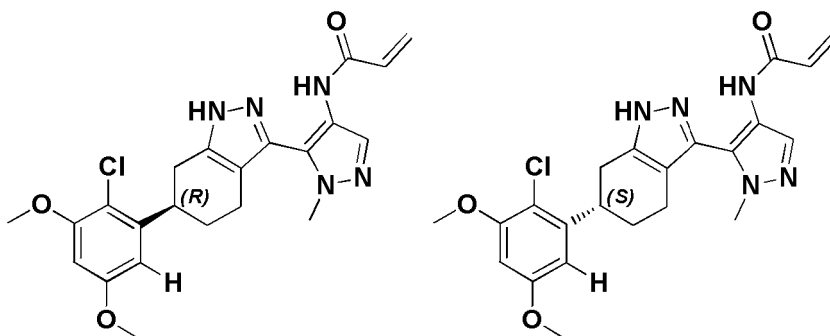


[1116] 将6-(3,5-二甲氧苯基)-3-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑 (250mg, 0.6mmol), N-氯代丁二酰亚胺 (85mg, 0.6mmol) 和乙酸 (10mL) 中, 升温至80°C反应3h。后处理: 加入二氯甲烷和水分层, 有机相减压脱溶, 用石油醚/乙酸乙酯 (1:1) 体系过硅胶层析柱得到黄色固体产物6-(2-氯-3,5-二甲氧苯基)-3-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑 (150mg, 55%)。

[1117] 参照实例302的操作步骤合成实例311。但在第5步用6-(2-氯-3,5-二甲氧苯基)-3-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑代替6-(2-氟-3,5-二甲氧苯基)-3-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑。最终得到目标产物N-(5-(6-(2-氯-3,5-二甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺311。

[1118] 手性拆分条件: 设备SFC, 色谱柱: chiralpak-AD流动相: CO₂-IPA (DEA)。在SFC机器上保留时间短的命名P1, 保留时间长的命名P2。P1和P2中一个为R-异构体, 另一个为S-异构体。

[1119]



[1120] MS m/z (ESI): 442.0 $[M+1]^+$

[1121] P1: ¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 12.96 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 6.62 (d, $J=2.9$ Hz, 2H), 6.52 (dd, $J=17.0, 10.2$ Hz, 1H), 6.19 (d, $J=17.0$ Hz, 1H), 5.66 (d, $J=10.2$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 2.94 (dd, $J=15.7, 5.1$ Hz, 1H),

2.75-2.66 (m, 1H), 2.38 (d, J=14.5Hz, 1H), 1.90 (s, 1H) .

[1122] P2: ^1H NMR (400MHz, DMSO) : δ 12.99 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 6.62 (d, J=3.0Hz, 2H), 6.52 (dd, J=17.0, 10.2Hz, 1H), 6.19 (d, J=17.0Hz, 1H), 5.66 (d, J=10.1Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.53-3.42 (m, 2H), 2.94 (dd, J=15.5, 4.7Hz, 1H), 2.76-2.65 (m, 1H), 2.39 (d, J=14.9Hz, 1H), 1.90 (s, 1H) .

[1123] FGFR4的活性抑制测试

[1124] 使用体外激酶检测实验评估本发明的化合物对酪氨酸激酶FGFR4活性的影响

[1125] 实验方法概述如下:

[1126] 使用CISBIO公司的HTRF®KinEASE™-TK 20000 tests激酶检测试剂盒, 试剂盒提供具有生物素标记的底物, Eu标记的磷酸化位点特异性抗体, 及XL665标记的亲合素和相关缓冲液。FGFR4将底物磷酸化, Eu-Ab识别磷酸化底物, XL665-SA与底物上的生物素结合, 导致Eu与XL665接近从而产生HTRF信号。通过读取HTRF信号的强弱来检测激酶的活性变化。在激酶检测实验中, 主要包括两步反应, 分别是激酶反应和检测反应。在激酶反应中, 激酶消耗ATP将底物磷酸化, 同时产生含有磷酸基团的底物。在检测反应中, 加入检测试剂终止激酶反应, 同时, 检测试剂中的特异性抗体和XL665标记的亲合素分别与底物上的磷酸基团及生物素相结合产生HTRF信号, 信号的强度与底物的磷酸化水平成正比, 从而能够定量检测激酶FGFR4的活性。

[1127] 检测过程中, 化合物与酶的结合孵育在室温下进行, 时间为60min。而激酶反应在37℃恒温进行, 时间为40min。使用Corning 3674黑色384孔检测板, 激酶人的FGFR4蛋白(460-802氨基酸) 购自Carna公司(货号08-136), 激酶底物为TK(购自Cisbio) 和ATP(Sigma), 使用酶标仪TECAN Spark 10M plate reader (TECAN) 读取光信号。激酶反应缓冲液包括1X Enzymatic buffer (CISBIO) 5mM MgCl_2 (Sigma)、1mM DTT (Sigma); 将激酶FGFR4使用缓冲液配制为0.25ug/mL浓度的激酶反应溶液; 底物反应溶液包括0.75uM的底物和500 μM 的ATP。

[1128] 化合物 IC_{50} 由10个浓度点通过以下公式计算。先用100%DMSO将化合物在96孔板中溶解稀释3个浓度: 4mM, 40uM, 0.4uM, 并转8uL化合物到384 LDV Echo Source板, 用Echo550转移化合物到Assay板, 得到10个浓度点, 每个浓度点设置两个复孔(起始点10uM, 3倍稀释)。向384孔检测板中先添加6uL激酶溶液, 混合均匀后室温孵育60分钟; 随后加入4uL底物反应溶液, 反应总体积为10uL, 将反应混合物在37℃恒温反应40分钟; 随后加入10uL激酶检测试剂并终止反应, 然后在TECAN plate reader上读取数值。

[1129] 抑制百分率基于以下公式计算:

[1130] $\text{抑制}\% = [1 - (\text{RLU}_{\text{化合物}} - \text{RLU}_{\text{min}}) / (\text{RLU}_{\text{max}} - \text{RLU}_{\text{min}})] \times 100$

[1131] 其中 $\text{RLU}_{\text{化合物}}$ 为给定化合物浓度下的冷光读数, RLU_{min} 为不加入激酶的情况下的冷光读数, RLU_{max} 为不加入化合物的情况下的冷光读数。通过使用Excel中XLfit程序来计算化合物的 IC_{50} 。

[1132]	化合物编号	IC50 (nM)
	015	80
	093	29.22
	096	348.25
	98	7251.51
	103	101.1

[1133]

107	340.21
111	76.94
113	1881.25
114	158.48
133	4.56
137	27.82
140	24.62

[1134]

化合物编号	IC50 (nM)
015-P1	949.56
015-P2	55.51
281	P1=5.73 P2=2.96
283	P1=190.00 P2=45.00
284	P1=628.39 P2=165.59
285	P1=2616.21 P2=479.39
286	3669.50
287	P1=157.54 P2= 91.08
288	P1=158.39 P2= 922.6
289	P1=108.77 P2=210.06
291	P1=557.00 P2=132.00
292	P1=813.35 P2=135.07
293	P1=1899.07 P2=7400.39
295	P1=1663.88 P2=409.45
296	118.00
297	236.25
298	158.95
299	1544.61
300	504.42
301	P1=3.4 P2=11.8
302	P1=85.5 P2=35.4
303	P1=6.0 P2=5.5
304	174.00
310	P1=445.9 P2=170.6
311	P1=202.8 P2=129.3

[1135] 结论：本发明的化合物对酪氨酸激酶FGFR4的活性具有明显的抑制效应。

[1136] 以上内容是结合具体的优选实施方式对本发明所作的进一步详细说明，不能认定本发明的具体实施只局限于这些说明。对于本发明所属技术领域的普通技术人员来说，在不脱离本发明构思的前提下，还可以做出若干简单推演或替换，都应当视为属于本发明的保护范围。