

一种 ROCK 抑制剂及其制备方法和用途

本申请要求 2019 年 11 月 15 日向中国国家知识产权局提交的, 专利申请号为 201911121236.X, 发明名称为“一种 ROCK 抑制剂及其制备方法和用途”在先申请的优先权。该申请的全文通过引用的方式结合于本申请中。

技术领域

本发明涉及药物领域, 具体涉及可抑制 ROCK 活性的化合物及其制备方法和用途。

背景技术

特发性肺间质纤维化 (Idiopathic interstitial pulmonary fibrosis, IPF), 是一种原因不明的以普通间质性肺炎为改变的慢性、弥漫性肺间质疾病, 其组织病理学及影像学多显示为普通间质性肺炎的表现。因其发病机制复杂, 病情呈不可逆性进展, 早期诊断困难; 确诊后患者生存率随时间推移显著下降, 其 3 年生存率为 50%, 5 年生存率仅为 20%, 比多数癌症 (例如: 白血病、乳腺癌、结肠癌、子宫癌、肾癌等) 的生存率都低, 被称为“不是癌症的癌症”。目前, IPF 尚无肯定显著有效的治疗药物。根据近年来的随机对照临床试验的结果, 结合我国临床实际情况, 可以酌情使用的药物如吡非尼酮、尼达尼布, 仅推荐轻到中度肺功能障碍的 IPF 患者应用尼达尼布治疗, 而重度肺功能障碍的 IPF 患者服用尼达尼布治疗能否获益, 以及药物服用疗程尚需进一步探讨。

Rho GTP 酶(Rho GTPase)于 1985 年被发现, 属于 Ras 超家族, 与 Ras 有 25% 的同源性。目前发现的分布在哺乳动物组织细胞中的 Rho GTP 酶成员主要有 Rho (A、B、C)、Rac (1、2、3)、Cdc42 (Cdc42Hs/G25K、TC10、Tcl)、Rho D、Rho G、Chp (1、2)、Rnd (Rho E/Rnd3、Rnd1/Rho6、Rnd2/Rho7)、Rho H/TTF、Rif、Wrch1 和 Rho BTB (1、2), 其中 Rho (A、B、C) 是 Rho GTP 酶最主要的成员之一。ROCK(Rho-associated protein kinase)又称 Rho 激酶(Rho-associated kinase), 属于丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 分子质量大约 160 kD, 是目前功能研究最为详细的 Rho 下游靶效应分子。ROCK 包括 ROCK1 (ROK β , p160-ROCK) 和 ROCK2 (ROK α) 亚型。两种亚型的氨基酸序列一致性为 65%, 在激酶结构域有高度相似性(92%一致)。ROCK 分布于全身组织, 相比较而言, ROCK1 在非神经组织(血液、小肠、胸腺等)中有更高表达, 而 ROCK2 在脑、心脏和结肠中有更高表达。

ROCK 参与多种心脑血管疾病, 包括高血压、动脉粥样硬化、缺血性脑卒中、心脏病、糖尿病肾病、眼疾病、肿瘤、神经损伤性疾病、辐射损伤以及自身免疫性疾病等的发生。例如, Rho/ROCK 信号通路参与 NAD(P)H 氧化酶激活, 诱导氧化应激, 诱发心脏微血管损伤和 C 反应蛋白诱导的动脉粥样硬化血栓; 高糖可以激活 Rho/ROCK 通路, 诱导内脂脂肪素和 I 型前胶原在成心肌细胞的表达, 使成心肌细胞过增殖而诱发糖尿病心肌病; Rho/ROCK 信号通路激活可以调节 NF- κ B 信号通路, 上调炎症基因并诱导糖尿病肾病的发生; Rho/ROCK 信号通路改变生物膜通透性影响癌细胞的转移; 脊髓损伤时, Rho 活化, 从而诱发生长锥萎缩导致轴突再生障碍, 同时诱发硫酸软骨素蛋白聚糖对神经元生长的抑制作用。

另外, Rho/ROCK 信号通路还参与了纤维化疾病的发生与发展。Rho /ROCK 信号通路激活可以增加局部缺血心肌纤维化水平, 且急性心肌纤维化大鼠心脏组织的 Rho 和 ROCK 表达明显增高。Rho/ROCK 信号通路激活可以诱导肌动蛋白磷酸化, 引发细胞纤维化。体内和体外实验结果均证明, 暴露于辐射一段时间后造成的心肺生理和病理损伤与 Rho/ROCK 通路参与诱导的纤维化有关。电离辐射导致的内皮黏附纤连蛋白和焦点黏着形成、内皮细胞迁移减少、内皮功能障碍与 Rho/ROCK 信号通路激活诱导的肌动蛋白骨架重组和应力纤维形成有关。

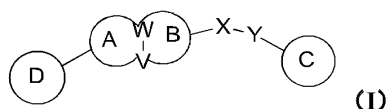
IPF 的肺损伤主要以肺泡上皮细胞(ACEs)为靶点, ACEs 死亡触发创伤愈合反应, 包括天然免疫激活、血管渗漏和血管外凝血、成纤维细胞募集、增殖和活化、细胞外基质合成和交联、肺泡塌陷和上皮细胞再生。ROCK 信号可从根本上调节这些参与愈合反应的细胞的活动, 尤其是上皮细胞、内皮细胞和

成纤维细胞。而 ROCK 在这些反应中的关键作用，进一步提示了 ROCK 抑制剂治疗肺纤维化的潜力。

目前尚无 ROCK 抑制途径治疗包括纤维化在内的众多病症的药物上市。新药剂的发展要求将先导化合物的化学及生物学特性仔细地进行最佳化。进一步地，所述化合物必须具有所希望的药代动力学以及药效动力学特征。该艰巨的开发过程通常要求广泛的试验。在许多情况下，确定所述最佳化合物的过程常常需要制备数以千计的结构上相似的化合物。因此，改善 ROCK 激酶抑制剂，开发出具有 ROCK1 和/或 ROCK2 激酶抑制作用的新骨架化合物，对于上述疾病的治疗具有积极意义。

发明内容

为改善现有技术中存在的问题，本发明提供下式 (I) 所示的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、同位素标记物、氮氧化物、溶剂化物、多晶型物、代谢产物、酯、药学上可接受的盐或前药：



其中，

W 和 V 各自独立的为 C 或者 N；

X 为 $-C(=O)NR_x-$ 、 $-NR_x-C(=O)-$ ；

Y 为化学键，或者无取代或任选被一个、两个或更多个 R_y 取代的如下基团： (C_1-C_{20}) 脂肪烃基，任选地包含一个、两个或更多个杂原子的 (C_1-C_{20}) 脂肪烃基；

环 A 为无取代或任选被一个、两个或更多个 R_{ab} 取代的如下基团： C_{3-20} 脂环烃基，3-20 元杂环基， C_{6-20} 芳基或 5-20 元杂芳基；

环 B 为无取代或任选被一个、两个或更多个 R_{ab} 取代的如下基团： C_{3-20} 脂环烃基，3-20 元杂环基， C_{6-20} 芳基或 5-20 元杂芳基；

环 C 为无取代或任选被一个、两个或更多个 R_c 取代的如下基团： C_{3-20} 脂环烃基，3-20 元杂环基， C_{6-20} 芳基或 5-20 元杂芳基；

环 D 为无取代或任选被一个、两个或更多个 R_d 取代的如下基团： C_{3-20} 脂环烃基，3-20 元杂环基， C_{6-20} 芳基或 5-20 元杂芳基；

每个 R_y ， R_{ab} ， R_c ， R_d 独立的选自 H，卤素，硝基、亚硝基，CN，OH，SH，=O， $-NR_{11}R_{12}$ ， $-C(O)NR_{11}R_{12}$ ， $-C(=S)NR_{11}R_{12}$ ， $-S(O)_2NR_{11}R_{12}$ ， $-C(=NR_{13})NR_{11}R_{12}$ ， $-NHC(O)NR_{11}R_{12}$ ， $-P(O)_2NR_{11}R_{12}$ ， $-P(O)R_{13}NR_{11}R_{12}$ ， $-NR_{11}S(O)_2R_{12}$ ， $-NR_{11}P(O)_2R_{12}$ ， $-NR_{11}P(O)R_{13}R_{12}$ ， $-C(O)R_{14}$ ， $-NHC(O)R_{14}$ ， $-C(O)OR_{15}$ ， $-OC(O)R_{15}$ ，或无取代或任选被一个、两个或更多个 R 取代的如下基团： (C_1-C_{20}) 脂肪烃基，任选地包含一个、两个或更多个杂原子的 (C_1-C_{20}) 脂肪烃基， C_{3-20} 脂环烃基，3-20 元杂环基， C_{6-20} 芳基或 5-20 元杂芳基；

每个 R_x 独立的选自 H、卤素、CN、OH、SH、 $-NR_{11}R_{12}$ 、 $-C(O)NR_{11}R_{12}$ 、 $-C(=S)NR_{11}R_{12}$ 、 $-S(O)_2NR_{11}R_{12}$ 、 $-C(=NR_{13})NR_{11}R_{12}$ 、 $-NHC(O)NR_{11}R_{12}$ 、 $-P(O)_2NR_{11}R_{12}$ 、 $-P(O)R_{13}NR_{11}R_{12}$ 、 $-NR_{11}S(O)_2R_{12}$ 、 $-NR_{11}P(O)_2R_{12}$ 、 $-NR_{11}P(O)R_{13}R_{12}$ 、 $-C(O)R_{14}$ 、 $-NHC(O)R_{14}$ 、 $-C(O)OR_{15}$ 、 $-OC(O)R_{15}$ ，或无取代或任选被一个、两个或更多个 R 取代的如下基团： (C_1-C_{20}) 脂肪烃基，任选地包含一个、两个或更多个杂原子的 (C_1-C_{20}) 脂肪烃基， C_{3-20} 脂环烃基，3-20 元杂环基， C_{6-20} 芳基或 5-20 元杂芳基；

R_{11} 、 R_{12} 各自独立地选自 H、或者未取代的或任选被一个、两个或更多个 R 取代的如下基团： $C(O)R_{14}$ ， (C_1-C_{20}) 脂肪烃基，任选地包含一个、两个或更多个杂原子的 (C_1-C_{20}) 脂肪烃基， C_{3-20} 脂环烃基，3-20 元杂环基， C_{6-20} 芳基或 5-20 元杂芳基；或者， R_{11} 和 R_{12} 连同它们所连接的氮原子一起形成未取代的或任选被一个、两个或更多个 R 取代的 3-20 元杂环基或 5-20 元杂芳基；

R_{13} 选自 H、OH、CN、或者未取代的或任选被一个、两个或更多个 R 取代的 (C_1-C_{20}) 脂肪烃基或任选地包含一个、两个或更多个杂原子的 (C_1-C_{20}) 脂肪烃基；

R_{14} 选自 H、OH、卤素、或者未取代的或任选被一个、两个或更多个 R 取代的如下基团： (C_1-C_{20}) 脂肪烃基，任选地包含一个、两个或更多个杂原子的 (C_1-C_{20}) 脂肪烃基， C_{3-20} 脂环烃基，3-20 元杂环

基, C_{6-20} 芳基或 5-20 元杂芳基;

R_{15} 选自 H、或者未取代的或任选被一个、两个或更多个 R 取代的如下基团: (C_1-C_{20}) 脂肪烃基, 任选地包含一个、两个或更多个杂原子的 (C_1-C_{20}) 脂肪烃基, C_{3-20} 脂环烃基, 3-20 元杂环基, C_{6-20} 芳基或 5-20 元杂芳基;

每个 R 独立的选自=O, 卤素, CN, OH, SH, NH_2 , COOH, 或者未取代的或任选被一个、两个或更多个 R' 取代的如下基团: (C_1-C_{20}) 脂肪烃基, 任选地包含一个、两个或更多个杂原子的 (C_1-C_{20}) 脂肪烃基, C_{3-20} 脂环烃基, 3-20 元杂环基, C_{6-20} 芳基或 5-20 元杂芳基;

每个 R' 独立的选自=O, 卤素, CN, OH, SH, NH_2 , COOH, (C_1-C_{20}) 脂肪烃基, 任选地包含一个、两个或更多个杂原子的 (C_1-C_{20}) 脂肪烃基。

所述“任选地包含一个、两个或更多个杂原子的 (C_1-C_{20}) 脂肪烃基”中, 所述杂原子可以选自硫、氮、氧、磷和硅, 任选地, 杂原子插入至脂肪烃基中任选地 C-C 键和 C-H 键; 例如所述“任选地包含一个、两个或更多个杂原子的 (C_1-C_{20}) 脂肪烃基”, 可以选自 (C_1-C_{20}) 脂肪烃基氧基、 (C_1-C_{20}) 脂肪烃基硫基, (C_1-C_{12}) 脂肪烃基氧基、 (C_1-C_{12}) 脂肪烃基硫基, (C_1-C_6) 脂肪烃基氧基、 (C_1-C_6) 脂肪烃基硫基, (C_1-C_6) 脂肪烃基氧基 (C_1-C_6) 脂肪烃基、 (C_1-C_6) 脂肪烃基硫基 (C_1-C_6) 脂肪烃基、 (C_1-C_6) 脂肪烃基氧基 (C_1-C_6) 脂肪烃基氧基、 (C_1-C_6) 脂肪烃基硫基 (C_1-C_6) 脂肪烃基硫基、N- (C_1-C_3) 脂肪烃基胺基 (C_1-C_6) 脂肪烃基、N,N-二- (C_1-C_3) 脂肪烃基胺基 (C_1-C_6) 脂肪烃基;

所述 (C_1-C_{20}) 脂肪烃基可以选自 (C_1-C_{20}) 烷基、 (C_2-C_{20}) 烯基、 (C_2-C_{20}) 炔基, 进一步的, 选自 (C_1-C_{12}) 烷基、 (C_2-C_{12}) 烯基、 (C_2-C_{12}) 炔基, 在一些实施方式中, 可以选自 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基; 例如, 选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、正己基、乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基、乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基, 进一步的, 可选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、正己基、乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-甲基乙烯基、1-丁烯基、1-乙基乙烯基、1-甲基-2-丙烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-甲基-1-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基、1-戊烯基、1-己烯基、乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、1-异丁炔基、1-异戊炔基、2-异戊炔基、1-甲基-2-丙炔基、3-丁炔基、1-戊炔基、1-己炔基;

所述“卤素”选自 F、Cl、Br、I;

根据本发明的一个实施方案, 在式(I)所示的化合物中, W 和 V 各自独立的为 C 或者 N;

X 为-C(=O)NR_x-, -NR_x-C(=O)-;

Y 为化学键, 或者无取代或任选被一个、两个或更多个 R_y 取代的如下基团: (C_1-C_{12}) 脂肪烃基, 任选地包含一个、两个或更多个杂原子的 (C_1-C_{12}) 脂肪烃基;

环 A 为无取代或任选被一个、两个或更多个 R_{ab} 取代的如下基团: C_{3-12} 脂环烃基, 3-12 元杂环基, C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基;

环 B 为无取代或任选被一个、两个或更多个 R_{ab} 取代的如下基团: C_{3-12} 脂环烃基, 3-12 元杂环基, C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基;

环 C 为无取代或任选被一个、两个或更多个 R_c 取代的如下基团: C_{3-12} 脂环烃基, 3-12 元杂环基, C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基;

环 D 为无取代或任选被一个、两个或更多个 R_d 取代的如下基团: C_{3-12} 脂环烃基, 3-12 元杂环基, C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基;

每个 R_y, R_{ab}, R_c, R_d 独立的选自 H, 卤素, 硝基、亚硝基, CN, OH, SH, =O, -NR₁₁R₁₂、-C(O)NR₁₁R₁₂、-C(=S)NR₁₁R₁₂、-S(O)₂NR₁₁R₁₂、-C(=NR₁₃)NR₁₁R₁₂、-NHC(O)NR₁₁R₁₂、-P(O)₂NR₁₁R₁₂、-P(O)R₁₃NR₁₁R₁₂、-NR₁₁S(O)₂R₁₂、-NR₁₁P(O)₂R₁₂、-NR₁₁P(O)R₁₃R₁₂、-C(O)R₁₄、-NHC(O)R₁₄、-C(O)OR₁₅、-OC(O)R₁₅, 或无取代或任选被一个、两个或更多个 R 取代的如下基团: (C_1-C_{12}) 脂肪烃基, 任选地包含一个、两个或更多个杂原子的 (C_1-C_{12}) 脂肪烃基, C_{3-12} 脂环烃基, 3-12 元杂环基, C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基;

每个 R_x 独立的选自 H、卤素、CN、OH、SH、 $-NR_{11}R_{12}$ 、 $-C(O)NR_{11}R_{12}$ 、 $-C(=S)NR_{11}R_{12}$ 、 $-S(O)_2NR_{11}R_{12}$ 、 $-C(=NR_{13})NR_{11}R_{12}$ 、 $-NHC(O)NR_{11}R_{12}$ 、 $-P(O)_2NR_{11}R_{12}$ 、 $-P(O)R_{13}NR_{11}R_{12}$ 、 $-NR_{11}S(O)_2R_{12}$ 、 $-NR_{11}P(O)_2R_{12}$ 、 $-NR_{11}P(O)R_{13}R_{12}$ 、 $-C(O)R_{14}$ 、 $-NHC(O)R_{14}$ 、 $-C(O)OR_{15}$ 、 $-OC(O)R_{15}$ ，或无取代或任选被一个、两个或更多个 R 取代的如下基团：(C₁-C₁₂) 脂肪烃基，任选地包含一个、两个或更多个杂原子的 (C₁-C₁₂) 脂肪烃基，C₃₋₁₂ 脂环烃基，3-12 元杂环基，C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基；

R_{11} 、 R_{12} 各自独立地选自 H、或者未取代的或任选被一个、两个或更多个 R 取代的如下基团： $-C(O)R_{14}$ ，(C₁-C₁₂) 脂肪烃基，任选地包含一个、两个或更多个杂原子的 (C₁-C₁₂) 脂肪烃基，C₃₋₁₂ 脂环烃基，3-12 元杂环基，C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基；或者， R_{11} 和 R_{12} 连同它们所连接的氮原子一起形成未取代的或任选被一个、两个或更多个 R 取代的 3-12 元杂环基或 5-14 元杂芳基；

R_{13} 选自 H、OH、CN、或者未取代的或任选被一个、两个或更多个 R 取代的 (C₁-C₁₂) 脂肪烃基或任选地包含一个、两个或更多个杂原子的 (C₁-C₁₂) 脂肪烃基；

R_{14} 选自 H、OH、卤素、或者未取代的或任选被一个、两个或更多个 R 取代的如下基团：(C₁-C₁₂) 脂肪烃基，任选地包含一个、两个或更多个杂原子的 (C₁-C₁₂) 脂肪烃基，C₃₋₁₂ 脂环烃基，3-12 元杂环基，C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基；

R_{15} 选自 H、或者未取代的或任选被一个、两个或更多个 R 取代的如下基团：(C₁-C₁₂) 脂肪烃基，任选地包含一个、两个或更多个杂原子的 (C₁-C₁₂) 脂肪烃基，C₃₋₁₂ 脂环烃基，3-12 元杂环基，C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基；

每个 R 独立的选自=O，卤素，CN，OH，SH，NH₂，COOH，或者未取代的或任选被一个、两个或更多个 R' 取代的如下基团：(C₁-C₁₂) 脂肪烃基，任选地包含一个、两个或更多个杂原子的 (C₁-C₁₂) 脂肪烃基，C₃₋₁₂ 脂环烃基，3-12 元杂环基，C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基；

每个 R' 独立的选自=O，卤素，CN，OH，SH，NH₂，COOH，(C₁-C₁₂) 脂肪烃基，任选地包含一个、两个或更多个杂原子的 (C₁-C₁₂) 脂肪烃基。

所述“任选地包含一个、两个或更多个杂原子的 (C₁-C₁₂) 脂肪烃基”中，所述杂原子可以选自硫、氮、氧、磷和硅，任选地，杂原子插入至脂肪烃基中任选地 C-C 键和 C-H 键；例如可以选自 (C₁-C₁₂) 脂肪烃基氧基、(C₁-C₁₂) 脂肪烃基硫基，(C₁-C₆) 脂肪烃基氧基，(C₁-C₆) 脂肪烃基硫基，(C₁-C₆) 脂肪烃基氧基(C₁-C₆)脂肪烃基、(C₁-C₆)脂肪烃基硫基(C₁-C₆)脂肪烃基、(C₁-C₆)脂肪烃基氧基(C₁-C₆)脂肪烃基氧基、(C₁-C₆)脂肪烃基硫基(C₁-C₆)脂肪烃基硫基、N-(C₁-C₃)脂肪烃基胺基(C₁-C₆)脂肪烃基、N,N-二-(C₁-C₃)脂肪烃基胺基(C₁-C₆)脂肪烃基；

所述 (C₁-C₁₂) 脂肪烃基可以选自 (C₁-C₁₂) 烷基、(C₂-C₁₂) 烯基、(C₂-C₁₂) 炔基，在一些实施方式中，可以选自 (C₁-C₆) 烷基、(C₂-C₆) 烯基、(C₂-C₆) 炔基；

所述“卤素”选自 F、Cl、Br、I；

根据本发明的一个实施方案，在式(I)所示的化合物中，

W 和 V 各自独立的为 C 或者 N；

X 为 $-C(=O)NR_x-$ 、 $-NR_x-C(=O)-$ ；

Y 为化学键，或者无取代或任选被一个、两个或更多个 R_y 取代的如下基团：(C₁-C₆) 脂肪烃基，任选地包含一个、两个或更多个杂原子的 (C₁-C₆) 脂肪烃基；

环 A 为无取代或任选被一个、两个或更多个 R_{ab} 取代的如下基团：C₃₋₇ 脂环烃基，3-7 元杂环基，C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基；

环 B 为无取代或任选被一个、两个或更多个 R_{ab} 取代的如下基团：C₃₋₇ 脂环烃基，3-7 元杂环基，C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基；

环 C 为无取代或任选被一个、两个或更多个 R_c 取代的如下基团：C₃₋₇ 脂环烃基，3-7 元杂环基，C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基；

环 D 为无取代或任选被一个、两个或更多个 R_d 取代的如下基团：C₃₋₇ 脂环烃基，3-7 元杂环基，C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基；

每个 R_y , R_{ab} , R_c , R_d 独立的选自 H, 卤素, 硝基、亚硝基, CN, OH, SH, =O, $-NR_{11}R_{12}$, $-C(O)NR_{11}R_{12}$, $-C(=S)NR_{11}R_{12}$, $-S(O)_2NR_{11}R_{12}$, $-C(=NR_{13})NR_{11}R_{12}$, $-NHC(O)NR_{11}R_{12}$, $-P(O)_2NR_{11}R_{12}$, $-P(O)R_{13}NR_{11}R_{12}$, $-NR_{11}S(O)_2R_{12}$, $-NR_{11}P(O)_2R_{12}$, $-NR_{11}P(O)R_{13}R_{12}$, $-C(O)R_{14}$, $-NHC(O)R_{14}$, $-C(O)OR_{15}$, $-OC(O)R_{15}$, 或无取代或任选被一个、两个或更多个 R 取代的如下基团: (C_1-C_6) 脂肪烃基, 任选地包含一个、两个或更多个杂原子的 (C_1-C_6) 脂肪烃基, C_{3-7} 脂环烃基, 3-7 元杂环基, C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基;

每个 R_x 独立的选自 H、卤素、CN、OH、SH、 $-NR_{11}R_{12}$ 、 $-C(O)NR_{11}R_{12}$ 、 $-C(=S)NR_{11}R_{12}$ 、 $-S(O)_2NR_{11}R_{12}$ 、 $-C(=NR_{13})NR_{11}R_{12}$ 、 $-NHC(O)NR_{11}R_{12}$ 、 $-P(O)_2NR_{11}R_{12}$ 、 $-P(O)R_{13}NR_{11}R_{12}$ 、 $-NR_{11}S(O)_2R_{12}$ 、 $-NR_{11}P(O)_2R_{12}$ 、 $-NR_{11}P(O)R_{13}R_{12}$ 、 $-C(O)R_{14}$ 、 $-NHC(O)R_{14}$ 、 $-C(O)OR_{15}$ 、 $-OC(O)R_{15}$, 或无取代或任选被一个、两个或更多个 R 取代的如下基团: (C_1-C_6) 脂肪烃基, 任选地包含一个、两个或更多个杂原子的 (C_1-C_6) 脂肪烃基, C_{3-7} 脂环烃基, 3-7 元杂环基, C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基;

R_{11} 、 R_{12} 各自独立地选自 H、或者未取代的或任选被一个、两个或更多个 R 取代的如下基团: $C(O)R_{14}$, (C_1-C_6) 脂肪烃基, 任选地包含一个、两个或更多个杂原子的 (C_1-C_6) 脂肪烃基, C_{3-7} 脂环烃基, 3-7 元杂环基, C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基; 或者, R_{11} 和 R_{12} 连同它们所连接的氮原子一起形成未取代的或任选被一个、两个或更多个 R 取代的 3-7 元杂环基或 5-10 元杂芳基;

R_{13} 选自 H、OH、CN、或者未取代的或任选被一个、两个或更多个 R 取代的 (C_1-C_6) 脂肪烃基或任选地包含一个、两个或更多个杂原子的 (C_1-C_6) 脂肪烃基;

R_{14} 选自 H、OH、卤素、或者未取代的或任选被一个、两个或更多个 R 取代的如下基团: (C_1-C_6) 脂肪烃基, 任选地包含一个、两个或更多个杂原子的 (C_1-C_6) 脂肪烃基, C_{3-7} 脂环烃基, 3-7 元杂环基, C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基;

R_{15} 选自 H、或者未取代的或任选被一个、两个或更多个 R 取代的如下基团: (C_1-C_6) 脂肪烃基, 任选地包含一个、两个或更多个杂原子的 (C_1-C_6) 脂肪烃基, C_{3-7} 脂环烃基, 3-7 元杂环基, C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基;

每个 R 独立的选自=O, 卤素, CN, OH, SH, NH_2 , COOH, 或者未取代的或任选被一个、两个或更多个 R' 取代的如下基团: (C_1-C_6) 脂肪烃基, 任选地包含一个、两个或更多个杂原子的 (C_1-C_6) 脂肪烃基, C_{3-7} 脂环烃基, 3-7 元杂环基, C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基;

每个 R' 独立的选自=O, 卤素, CN, OH, SH, NH_2 , COOH, (C_1-C_6) 脂肪烃基, 任选地包含一个、两个或更多个杂原子的 (C_1-C_6) 脂肪烃基。

根据本发明的实施方案, 在式(I)所示的化合物中,

其中, W 和 V 各自独立的为 C 或者 N;

X 为 $-C(=O)NR_x-$, $-NR_x-C(=O)-$;

Y 可以选自无取代或任选被一个、两个或更多个 R_y 取代的如下基团: 亚甲基、亚乙基、亚丙基、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-SCH_2-$ 、 $-CH_2S-$;

环 A 为无取代或任选被一个、两个或更多个 R_{ab} 取代的如下基团: C_{3-7} 脂环烃基, 3-7 元杂环基, C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基;

环 B 为无取代或任选被一个、两个或更多个 R_{ab} 取代的如下基团: C_{3-7} 脂环烃基, 3-7 元杂环基, C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基;

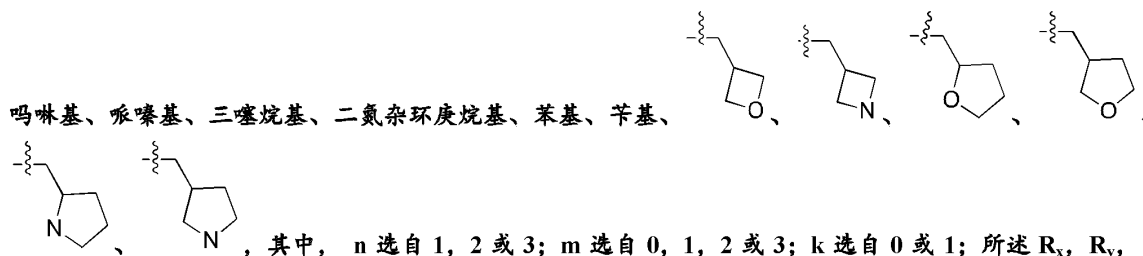
环 C 为无取代或任选被一个、两个或更多个 R_c 取代的如下基团: C_{3-7} 脂环烃基, 3-7 元杂环基, C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基;

环 D 为无取代或任选被一个、两个或更多个 R_d 取代的如下基团: C_{3-7} 脂环烃基, 3-7 元杂环基, C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基;

每个 R_y , R_{ab} , R_c , R_d 可以独立的选自 H、卤素、硝基、亚硝基、CN、OH、SH、COOH、=O、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基、乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊

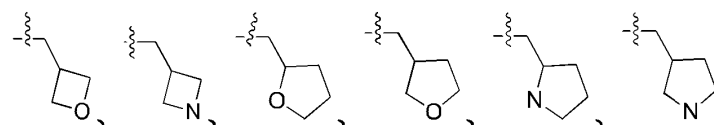
基氧基、己基氧基、 $-O(CH_2)_nO(CH_2)_mCH_3$ 、 $-S(CH_2)_nS(CH_2)_mCH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $NH_2(CH_2)_m$ 、 $(CH_3)_2N(CH_2)_m$ 、 $CH_3NH(CH_2)_m$ 、 $C_6H_5NH(CH_2)_m$ 、 $-(NH)_kC(O)NH_2$ 、 $-(NH)_kC(O)NH(CH_2)_mCH_3$ 、 $-(NH)_kC(O)N(CH_3)(CH_2)_mCH_3$ 、 $-(NH)_kC(O)NHC_6H_5$ 、 $-(NH)_kC(O)(CH_2)_mCH_3$ 、 $-(NH)_kC(O)(CH_2)_mC_6H_5$ 、 $-OC(O)(CH_2)_mCH_3$ 、 $-O(CH_2)_mC(=O)(CH_2)_m$ 、 $-(NH)_kH$ 、 $-C(O)O(CH_2)_mCH_3$ 、 $-OC(O)(CH_2)_mC_6H_5$ 、 $-C(O)O(CH_2)_mC_6H_5$ 、 $-C(=S)NH_2$ 、 $-C(=S)NHCH_3$ 、 $-C(=S)N(CH_3)_2$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_2NHCH_3$ 、 $-S(O)_2N(CH_3)_2$ 、 $-NHS(O)_2NH_2$ 、 $-NHS(O)_2CH_3$ 、 $-NCH_3S(O)_2NHCH_3$ 、 $-P(O)_2NH_2$ 、 $-P(O)_2NHCH_3$ 、 $-P(O)_2N(CH_3)_2$ 、 $-NHP(O)_2CH_3$ 、 $-N(CH_3)P(O)_2CH_3$ 、 $-C(=NH)NH_2$ 、 $-C(=NH)NHCH_3$ 、 $-C(=NH)N(CH_3)_2$ 、 $-C(=NCH_3)NH_2$ 、 $-C(=NCH_3)NHCH_3$ 、 $-C(=NCH_3)N(CH_3)_2$ 、氧杂环丁基、氮杂环丁基、四氢吡喃基、四氢呋喃基、吗啉基、四氢噻吩基、二氧杂环戊烯基、吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、吡咯啉基、四氢吡喃基、吡啶基、二噻烷基、硫代

吗啉基、吡嗪基、三噻烷基、二氮杂环庚烷基、苯基、苄基、



其中， n 选自 1, 2 或 3； m 选自 0, 1, 2 或 3； k 选自 0 或 1；所述 R_x , R_y , R_{ab} , R_c , R_d 可以进一步被一个、两个或更多个 R 取代； R 具有上述任意一实施方案中的定义；

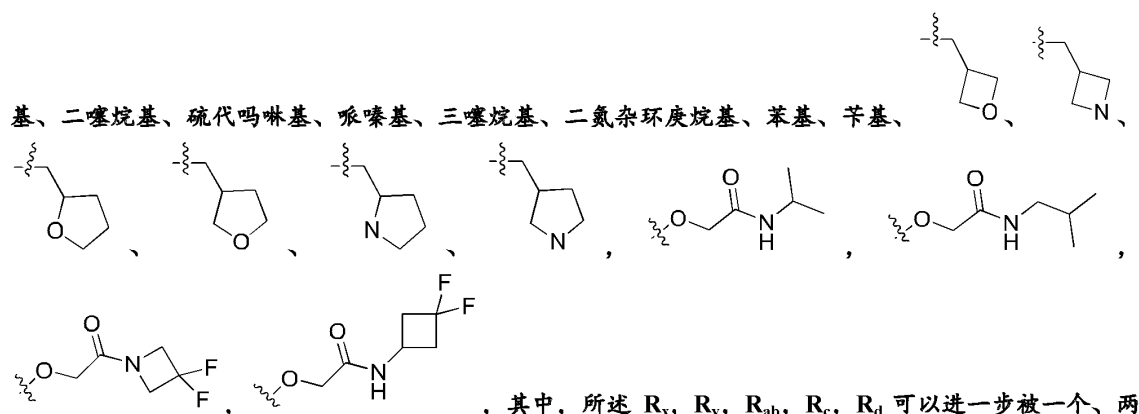
每个 R_x 可以独立的选自 H、卤素、CN、OH、SH、COOH、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基、乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊基氧基、己基氧基、 $-O(CH_2)_nO(CH_2)_mCH_3$ 、 $-S(CH_2)_nS(CH_2)_mCH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $NH_2(CH_2)_m$ 、 $(CH_3)_2N(CH_2)_m$ 、 $CH_3NH(CH_2)_m$ 、 $C_6H_5NH(CH_2)_m$ 、 $-(NH)_kC(O)NH_2$ 、 $-(NH)_kC(O)NH(CH_2)_mCH_3$ 、 $-(NH)_kC(O)N(CH_3)(CH_2)_mCH_3$ 、 $-(NH)_kC(O)NHC_6H_5$ 、 $-(NH)_kC(O)(CH_2)_mCH_3$ 、 $-(NH)_kC(O)(CH_2)_mC_6H_5$ 、 $-OC(O)(CH_2)_mCH_3$ 、 $-C(O)O(CH_2)_mCH_3$ 、 $-OC(O)(CH_2)_mC_6H_5$ 、 $-C(O)O(CH_2)_mC_6H_5$ 、 $-C(=S)NH_2$ 、 $-C(=S)NHCH_3$ 、 $-C(=S)N(CH_3)_2$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_2NHCH_3$ 、 $-S(O)_2N(CH_3)_2$ 、 $-NHS(O)_2NH_2$ 、 $-NHS(O)_2CH_3$ 、 $-NCH_3S(O)_2NHCH_3$ 、 $-P(O)_2NH_2$ 、 $-P(O)_2NHCH_3$ 、 $-P(O)_2N(CH_3)_2$ 、 $-NHP(O)_2CH_3$ 、 $-N(CH_3)P(O)_2CH_3$ 、 $-C(=NH)NH_2$ 、 $-C(=NH)NHCH_3$ 、 $-C(=NH)N(CH_3)_2$ 、 $-C(=NCH_3)NH_2$ 、 $-C(=NCH_3)NHCH_3$ 、 $-C(=NCH_3)N(CH_3)_2$ 、氧杂环丁基、氮杂环丁基、四氢吡喃基、四氢呋喃基、吗啉基、四氢噻吩基、二氧杂环戊烯基、吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、吡咯啉基、四氢吡喃基、吡啶基、二噻烷基、硫代吗啉基、吡嗪基、三噻烷基、二氮杂环庚烷基、苯基、苄基、



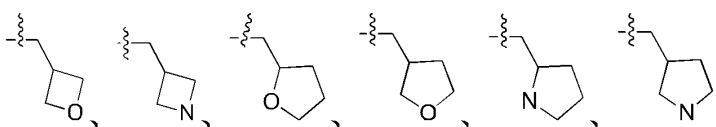
其中， n 选自 1, 2 或 3； m 选自 0, 1, 2 或 3； k 选自 0 或 1；所述 R_x 可以进一步被一个、两个或更多个 R 取代； R 具有上述任意一实施方案中的定义；

根据本发明的实施方案，所述 R_y , R_{ab} , R_c , R_d 可以独立的选自 H、F、Cl、Br、I、硝基、亚硝基、CN、OH、SH、COOH、=O、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、正己基、乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-甲基乙烯基、1-丁烯基、1-乙基乙烯基、1-甲基-2-丙烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-甲基-1-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基、1-戊烯基、1-己烯基、乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、1-异丁炔基、1-异戊炔基、2-异戊炔基、1-甲基-2-丙炔基、3-丁炔基、1-戊炔基、1-己炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、己基氧基、戊基氧基、 $-OCH_2OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_2OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-OCH_2OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2OCH_2CH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2OCH_2CH_2CH_3$ 、 $-SCH_2SCH_3$ 、 $-SCH_2CH_2SCH_3$ 、

-SCH₂CH₂CH₂SCH₃、-SCH₂SCH₂CH₃、-SCH₂SCH₂CH₂CH₃、-SCH₂CH₂SCH₂CH₃、-SCH₂CH₂SCH₂CH₂CH₃、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CH₂CF₃、-CH₂CHF₂、-CH₂CH₂F、NH₂-、NH₂CH₂-、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、(CH₃)₂NCH₂CH₂-、CH₃NHCH₂CH₂-、(CH₃)₂NCH₂-、(CH₃)₂NCH₂CH₂CH₂-、C₆H₅NH-、-C(O)NH₂、-NHC(O)NH₂、-C(O)NHCH₃、-C(O)N(CH₃)₂、-C(O)NHC₆H₅、-NHC(O)NHCH₃、-NHC(O)N(CH₃)₂、-NHC(O)NHC₆H₅、-NHC(O)CH₃、-NHC(O)CH₂CH₃、-NHC(O)CH₂C₆H₅、-C(O)CH₃、-C(O)CH₂CH₃、-C(O)C₆H₅、-OC(O)CH₃、-C(O)OCH₃、-OC(O)C₆H₅、-C(O)OC₆H₅、-OC(O)CH₂CH₃、-C(O)OCH₂CH₃、-OC(O)CH₂C₆H₅、-C(O)OCH₂C₆H₅、-C(=S)NH₂、-C(=S)NHCH₃、-C(=S)N(CH₃)₂、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NHCH₃、-S(O)₂N(CH₃)₂、-NHS(O)₂NH₂、-NHS(O)₂CH₃、-NCH₃S(O)₂NHCH₃、-P(O)₂NH₂、-P(O)₂NHCH₃、-P(O)₂N(CH₃)₂、-NHP(O)₂CH₃、-N(CH₃)P(O)₂CH₃、-C(=NH)NH₂、-C(=NH)NHCH₃、-C(=NH)N(CH₃)₂、-C(=NCH₃)NH₂、-C(=NCH₃)NHCH₃、-C(=NCH₃)N(CH₃)₂、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、四氢吡喃基、四氢呋喃基、吗啉基、四氢噻吩基、二氧杂环戊烯基、吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、吡啶基、四氢吡喃基、哌啶基、二噻烷基、硫代吗啉基、哌嗪基、三噻烷基、二氮杂环庚烷基、苯基、苄基、



所述 R_x 可以独立的选自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、SH、COOH、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、正己基、乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-甲基乙烯基、1-丁烯基、1-乙基乙烯基、1-甲基-2-丙烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-甲基-1-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基、1-戊烯基、1-己烯基、乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、1-异丁炔基、1-异戊炔基、2-异戊炔基、1-甲基-2-丙炔基、3-丁炔基、1-戊炔基、1-己炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、己基氧基、戊基氧基、-OCH₂OCH₃、-OCH₂CH₂OCH₃、-OCH₂CH₂CH₂OCH₃、-OCH₂OCH₂CH₃、-OCH₂OCH₂CH₂CH₃、-OCH₂CH₂OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂OCH₂CH₂CH₃、-SCH₂SCH₃、-SCH₂CH₂SCH₃、-SCH₂CH₂CH₂SCH₃、-SCH₂SCH₂CH₃、-SCH₂SCH₂CH₂CH₃、-SCH₂CH₂SCH₂CH₃、-SCH₂CH₂SCH₂CH₂CH₃、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CH₂CF₃、-CH₂CHF₂、-CH₂CH₂F、NH₂-、NH₂CH₂-、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、(CH₃)₂NCH₂CH₂-、CH₃NHCH₂CH₂-、(CH₃)₂NCH₂-、(CH₃)₂NCH₂CH₂CH₂-、C₆H₅NH-、-C(O)NH₂、-NHC(O)NH₂、-C(O)NHCH₃、-C(O)N(CH₃)₂、-C(O)NHC₆H₅、-NHC(O)NHCH₃、-NHC(O)N(CH₃)₂、-NHC(O)NHC₆H₅、-NHC(O)CH₃、-NHC(O)CH₂CH₃、-NHC(O)CH₂C₆H₅、-C(O)CH₃、-C(O)CH₂CH₃、-C(O)C₆H₅、-OC(O)CH₃、-C(O)OCH₃、-OC(O)C₆H₅、-C(O)OC₆H₅、-OC(O)CH₂CH₃、-C(O)OCH₂CH₃、-OC(O)CH₂C₆H₅、-C(O)OCH₂C₆H₅、-C(=S)NH₂、-C(=S)NHCH₃、-C(=S)N(CH₃)₂、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NHCH₃、-S(O)₂N(CH₃)₂、-NHS(O)₂NH₂、-NHS(O)₂CH₃、-NCH₃S(O)₂NHCH₃、-P(O)₂NH₂、-P(O)₂NHCH₃、-P(O)₂N(CH₃)₂、-NHP(O)₂CH₃、-N(CH₃)P(O)₂CH₃、-C(=NH)NH₂、-C(=NH)NHCH₃、-C(=NH)N(CH₃)₂、-C(=NCH₃)NH₂、-C(=NCH₃)NHCH₃、-C(=NCH₃)N(CH₃)₂、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、四氢吡喃基、四氢呋喃基、吗啉基、四氢噻吩基、二氧杂环戊烯基、吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、吡啶基、四氢吡喃基、哌啶基、二噻烷基、硫代吗啉基、哌嗪基、三噻烷基、二氮杂环庚烷基、


 苯基、苄基、

 R_{ab} , R_c , R_d 可以进一步被一个、两个或更多个 R 取代; 所述 R 具有上述任意一实施方案中的定义;

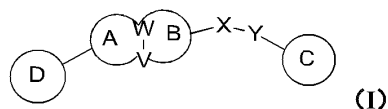
根据本发明的实施方案, 在一些实施方式中, 基团  中, W 和 V 不同时为 N ;

在一些实施方式中, 基团  中, 环 A 和环 B 分别独立的选自苯基、 C_{5-6} 脂环烷基、5-6 元杂环基或 5-6 元杂芳基; 优选的, 环 A 和环 B 至少一个为芳基或杂芳基, 或者 A 和 B 组合构成芳基或杂芳基;

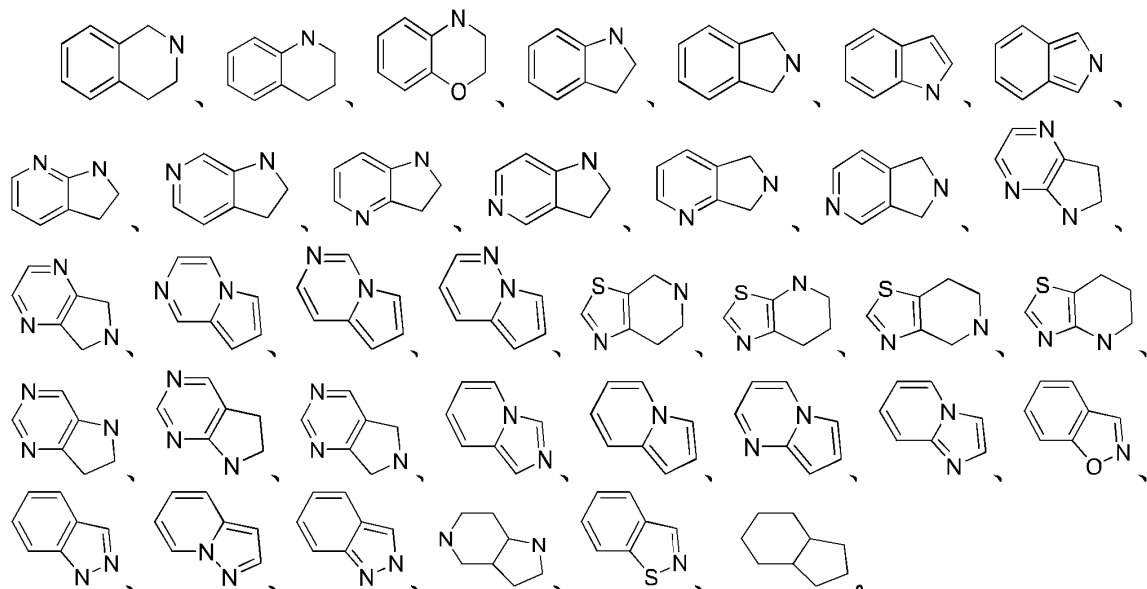
在一些实施方式中, 基团  中, 环 A 和环 B 至少一个为苯基或 5-6 元杂芳基, 另一个选自苯基、 C_{5-6} 脂环烷基、5-6 元杂环基或 5-6 元杂芳基; 或者环 A 和环 B 组合构成芳基或杂芳基;

在一些实施方式中, 基团  中, 环 B 选自含氮 5-6 元杂环基或 5-6 元杂芳基, 且通过环上存在的 N 原子与 X 基团相连。

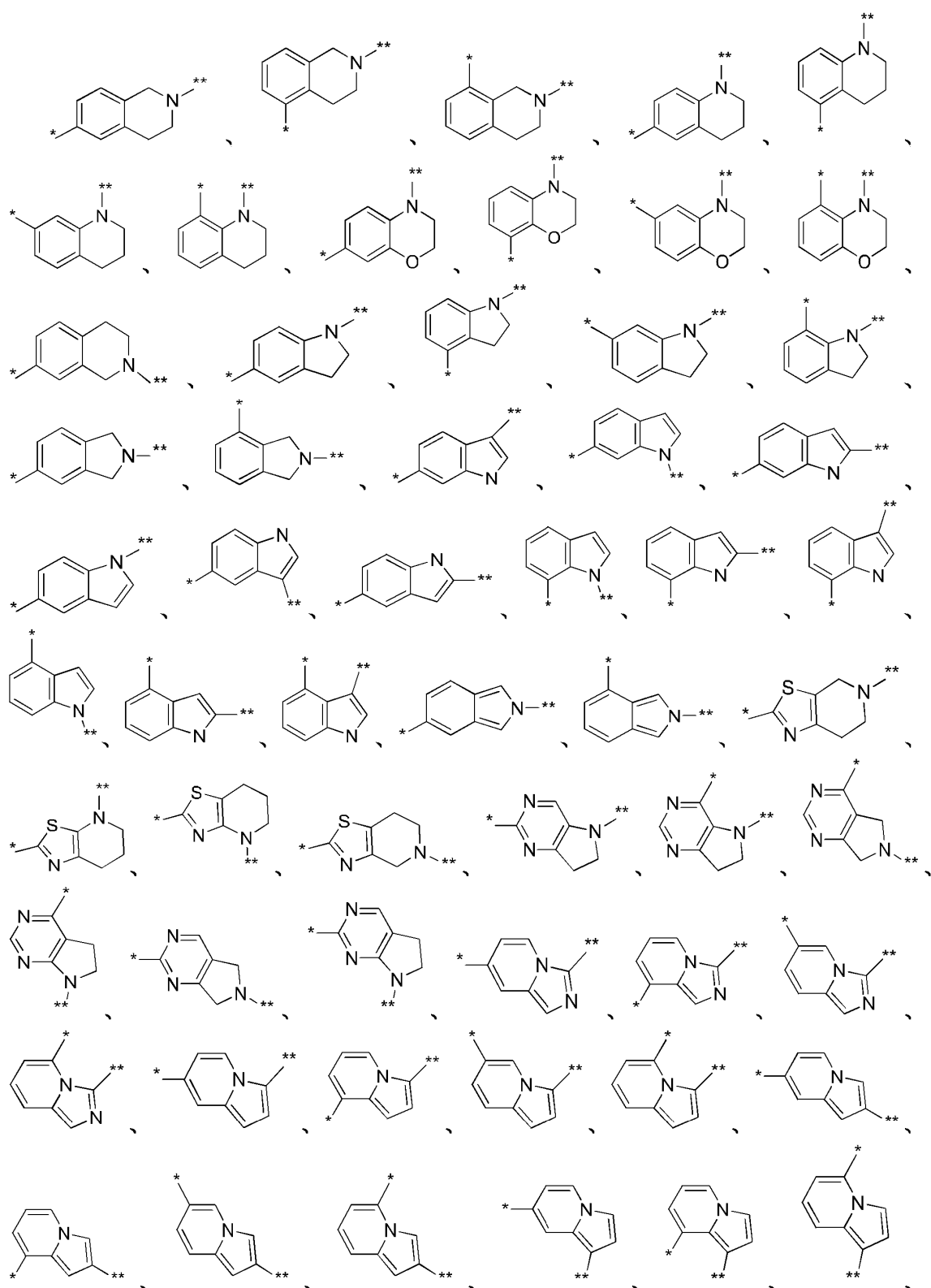
根据本发明的实施方案, 在式(I)所示的化合物中,

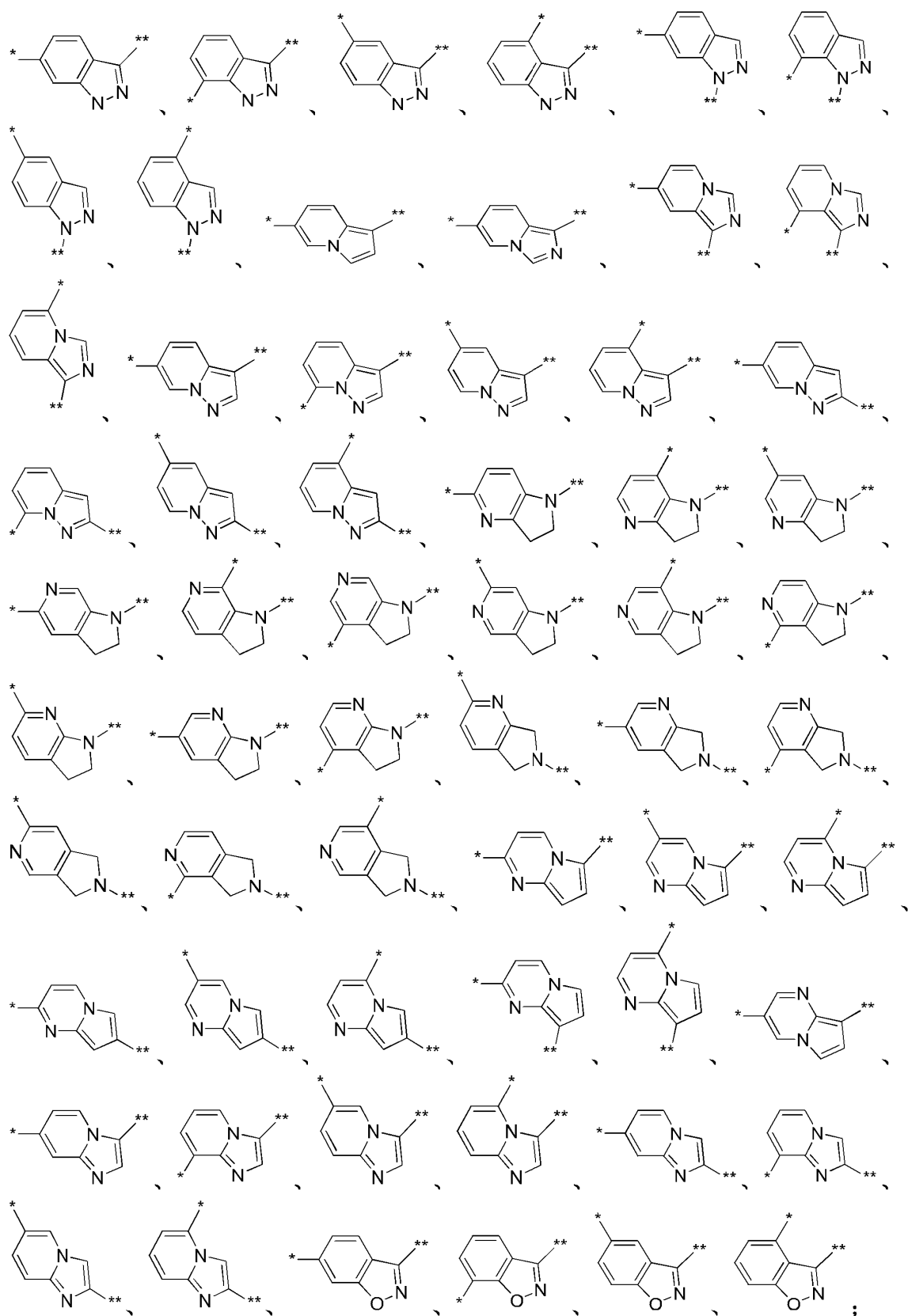


其中, 基团  选自无取代或任选被一个、两个或更多个 R_{ab} 取代的如下结构:



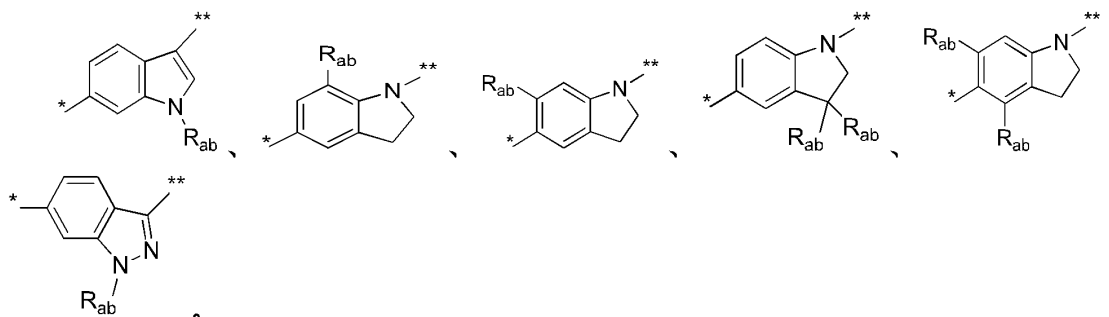
根据本发明的一个实施方案, 基团  选自无取代或任选被一个、两个或更多个 R_{ab} 取代如下结构:





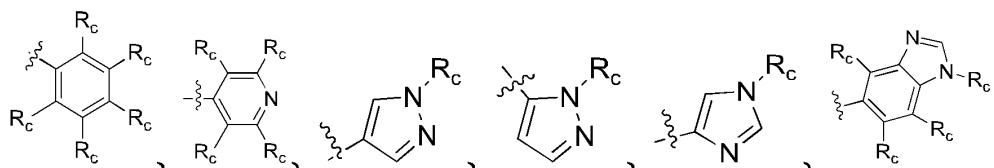
其中，*、**代表所述  分别与环 D、X 相连的位置，例如，*代表与环 D 相连的位置，则**代表与 X 相连的位置；*代表与 X 相连的位置，则**代表与环 D 相连的位置；

在一些实施方式中，基团  选自如下结构：

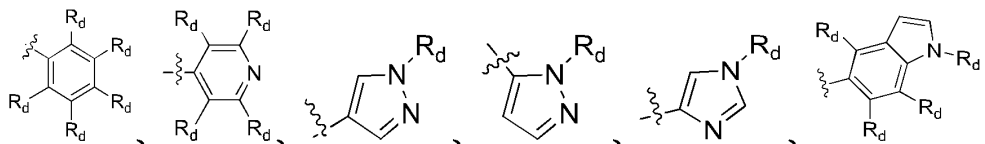


在一些实施方式中，环 C、环 D 分别独立的选自无取代或任选被一个、两个或更多个 R_c/R_d 取代的如下基团：苯基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基、噻-4H-吡唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并咪唑基、苯并三唑基、引唑基、引哌基、异引哌基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、喹啉基、喹唑啉基、异喹啉基、吲哚基、喹啉基、嘌呤基、嘧啶基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、茶啉基、蝶啶基、卟啉基、吡啶基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩恶嗪基；R_c、R_d 具有如上文通式 (I) 任意一技术方案中的定义。

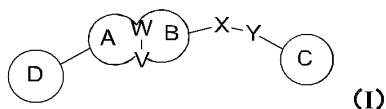
在一些实施方式中，环 C 独立的选自如下结构：



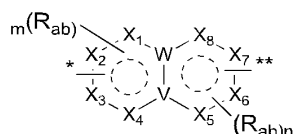
在一些实施方式中，环 D 独立的选自如下结构：



根据本发明的一个实施方案, 在式(I)所示的化合物中,



基团  为如下结构:



其中, W 和 V 各自独立的为 C 或者 N; 且 W、V 不同时为 N;

X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 X_6 、 X_7 和 X_8 各自独立的为化学键、C、S、O或者N;

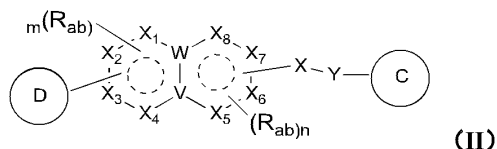
条件是, X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 中至多一个为化学键, 且 X_5 、 X_6 、 X_7 和 X_8 中至多一个为化学键;

其中, *、**代表所述基团分别与环 D、X 相连的位置, 例如, *代表与环 D 相连的位置, 则**代表与 X 相连的位置; *代表与 X 相连的位置, 则**代表与环 D 相连的位置;

结构中所示虚线环代表环结构上相连的两个原子之间可以为单键(即相连环原子对应的虚线部分为无键)或双键(即相连环原子对应的虚线部分为单键)。

W、V、 R_{ab} 、X、Y、环 C、环 D 具有如上文通式 (I) 任一实施方案中的定义, m、n 选自 0 到 7 的整数, 例如, 选自 0, 1, 2, 3, 4。

根据本发明的一个实施方案, 式(I)所示的化合物为下式(II)的化合物:



其中, W 和 V 各自独立的为 C 或者 N;

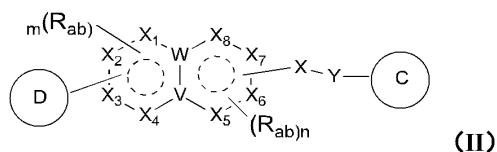
X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 X_6 、 X_7 和 X_8 各自独立的为化学键、C、S、O 或者 N;

条件是, X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 中至多一个为化学键, 且 X_5 、 X_6 、 X_7 和 X_8 中至多一个为化学键;

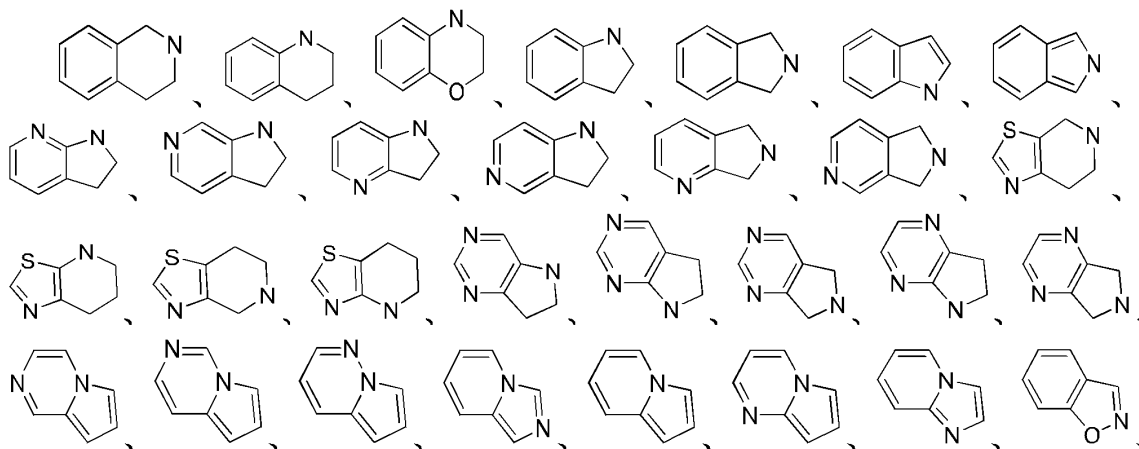
W、V、 R_{ab} 、X、Y、环 C、环 D 具有如上文通式 (I) 任意一技术方案中的定义, m、n 选自 0 到 7 的整数, 例如, 选自 0, 1, 2, 3, 4。

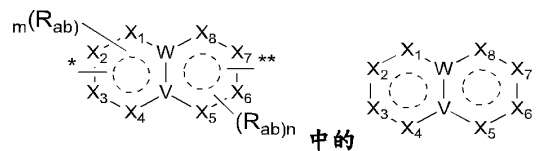
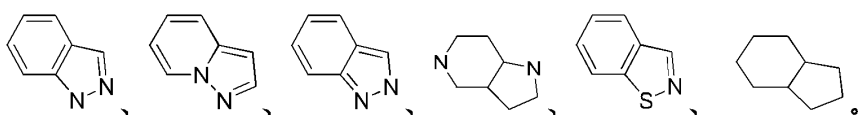
优选的, X 与 通过环上存在的 N 原子相连。

根据本发明的实施方案, 在式(II)化合物中,

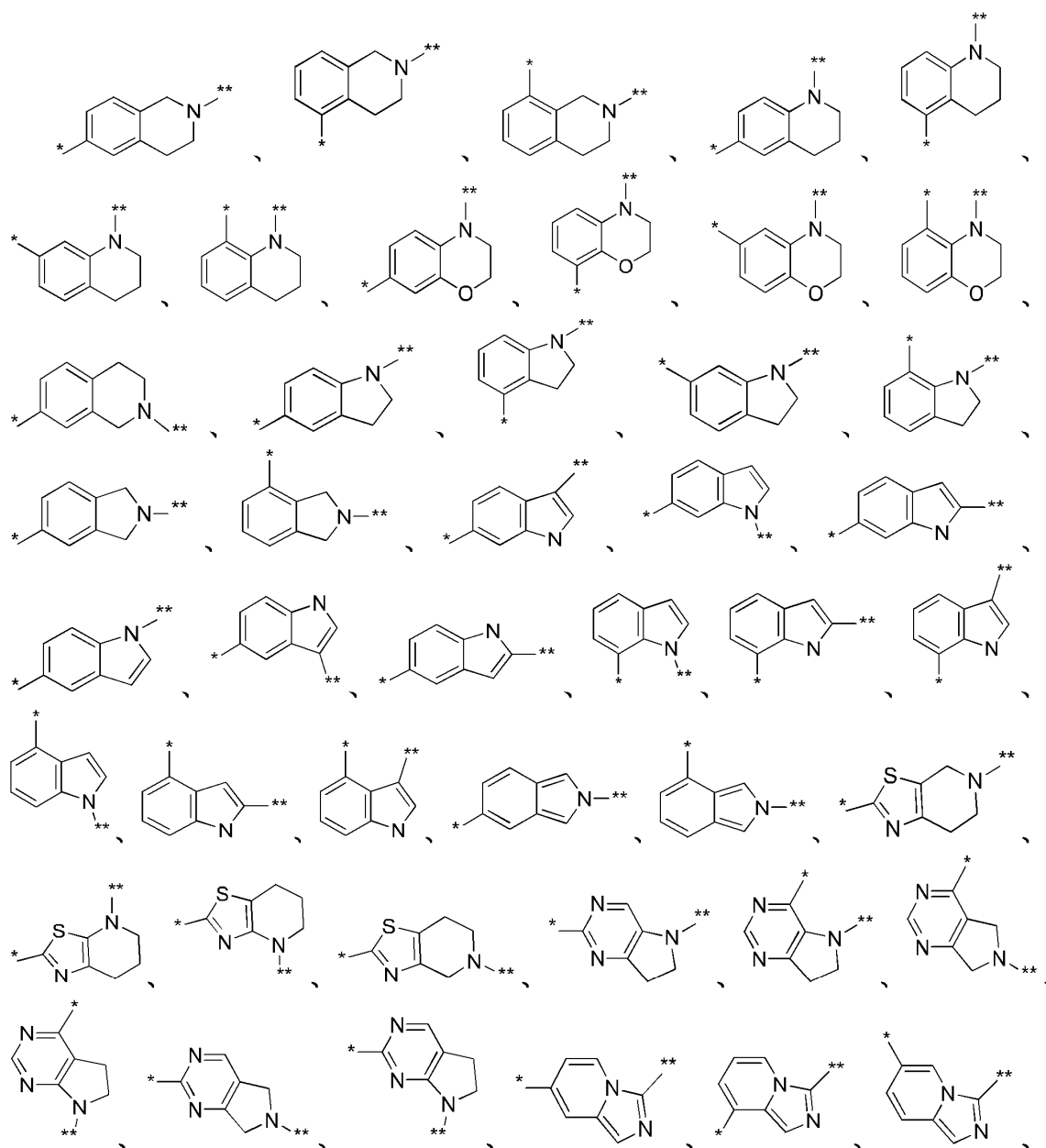


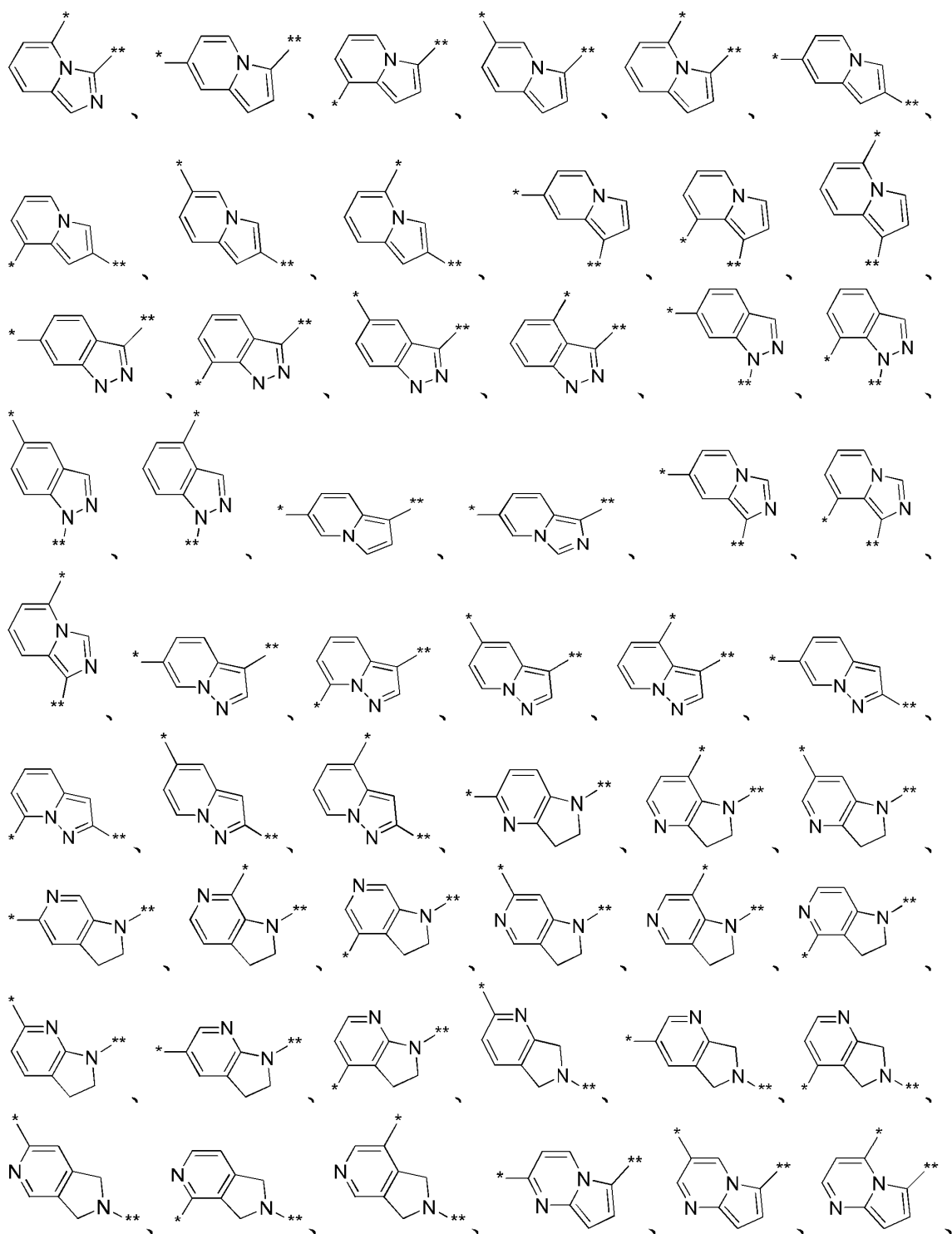
其中, 基团 中的 , 选自如下结构:

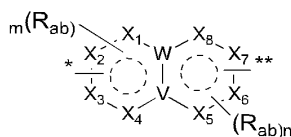
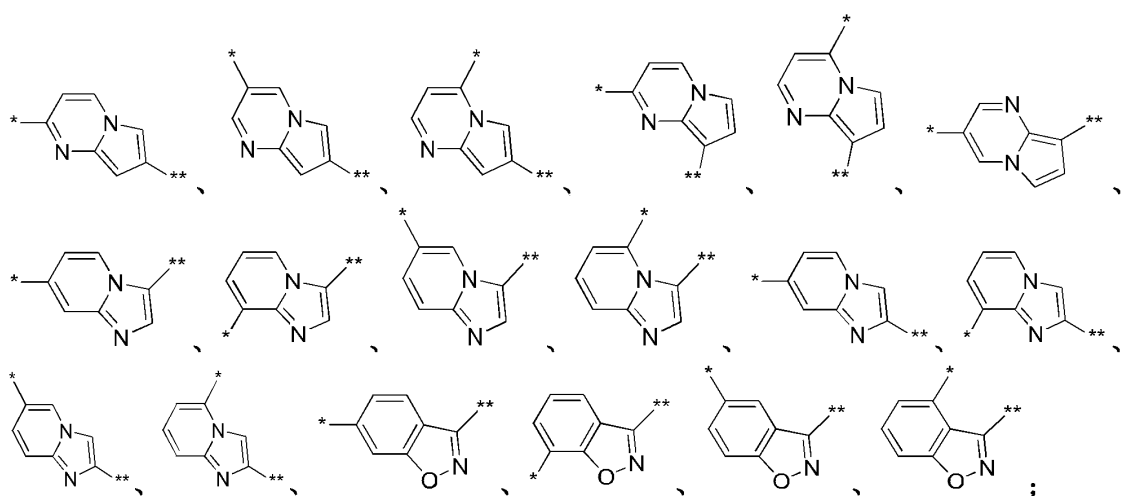




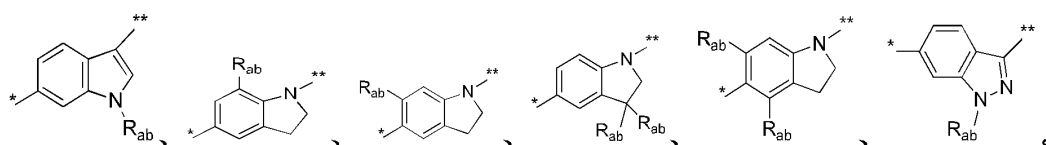
根据本发明的实施方案，在式(II)化合物中，基团
可以选自如下结构：





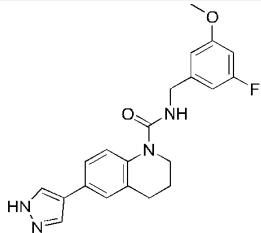
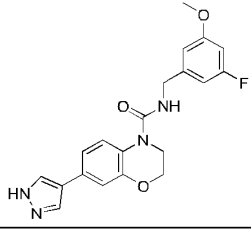
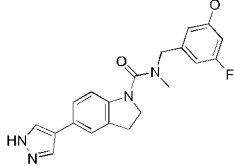
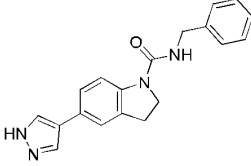
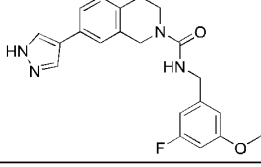
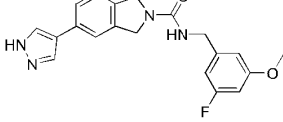
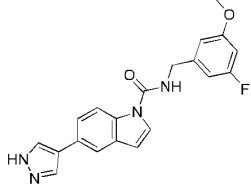
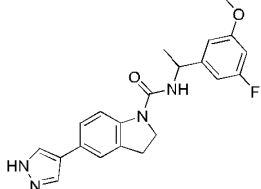


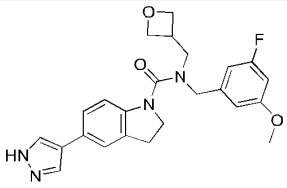
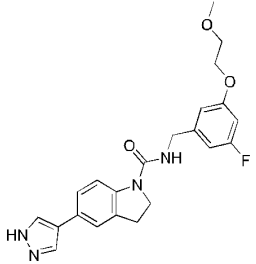
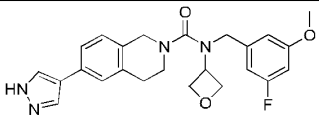
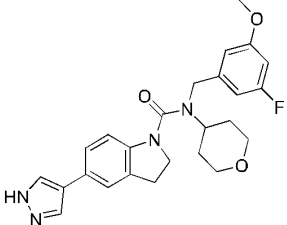
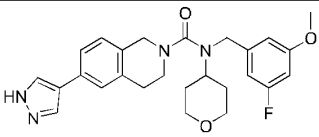
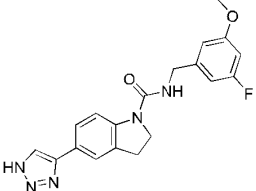
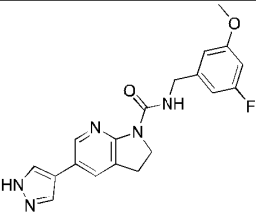
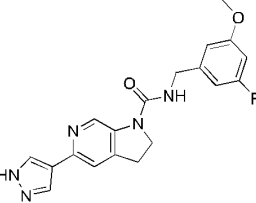
根据本发明的实施方案，基团 $m(R_{ab})$ 中的 $(R_{ab})_n$ ，可以选自如下结构：

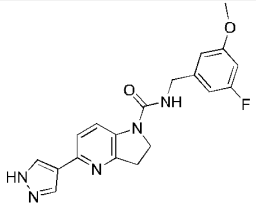
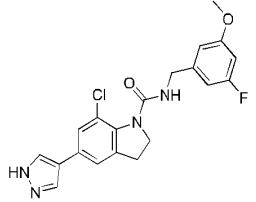
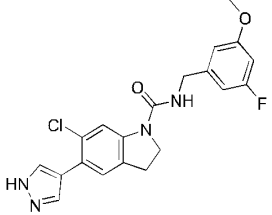
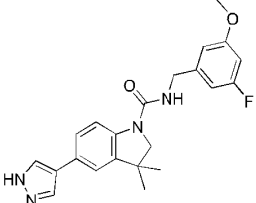
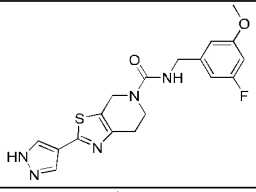
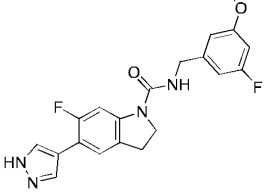
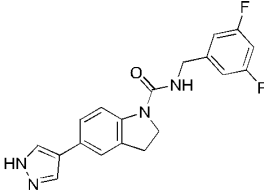


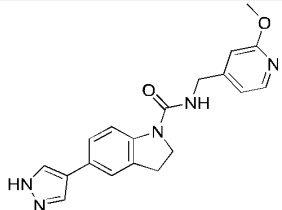
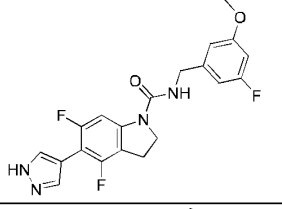
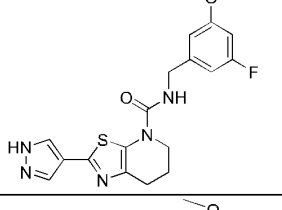
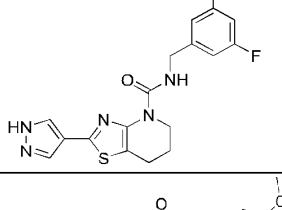
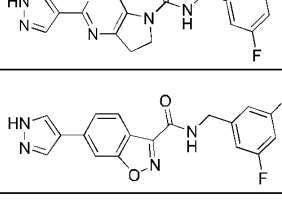
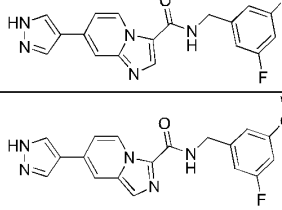
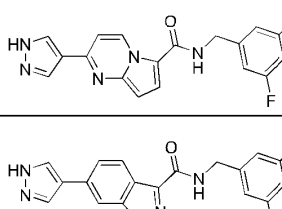
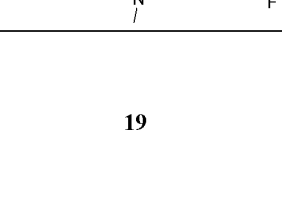
根据本发明的实施方案，所述式 (I) 所示的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、同位素标记物、氮氧化物、溶剂化物、多晶型物、代谢产物、酯、药学上可接受的盐或前药中，式 (I) 化合物可以选自如下结构：

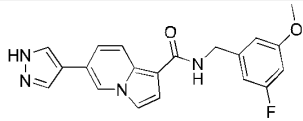
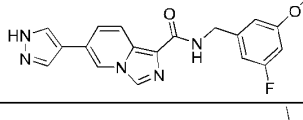
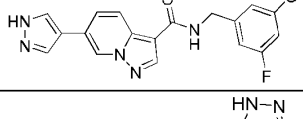
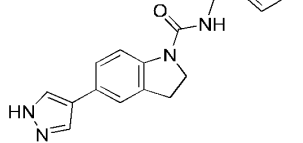
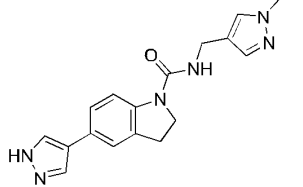
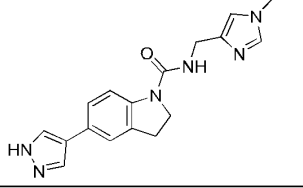
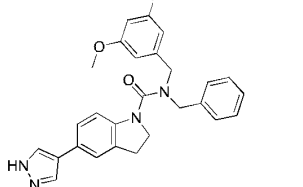
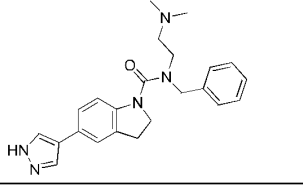
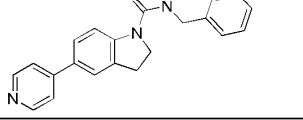
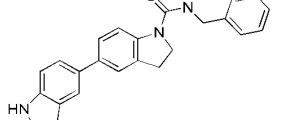
化合物编号	结构式
T201	
T202	

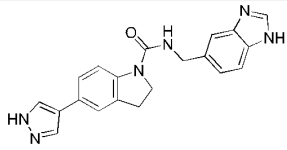
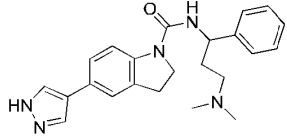
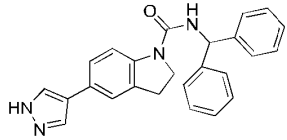
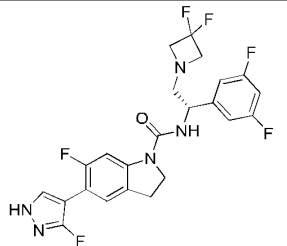
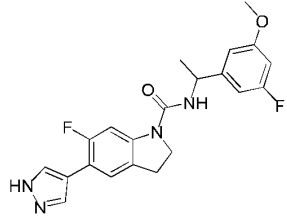
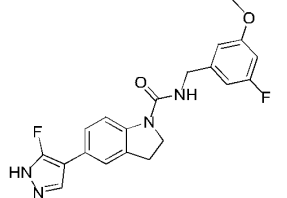
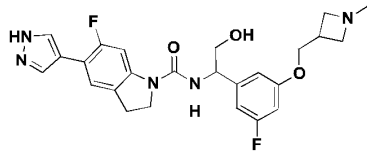
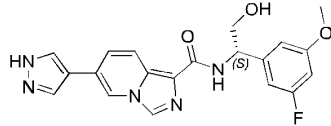
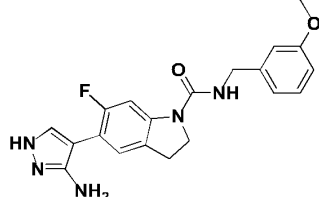
T204	
T205	
T206	
T207	
T208	
T209	
T210	
T211	

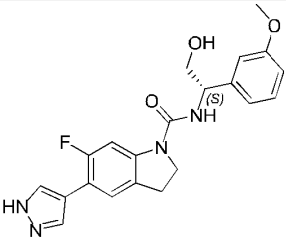
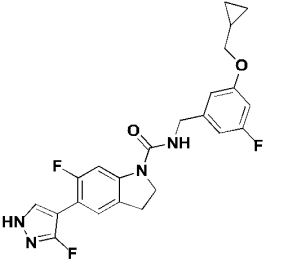
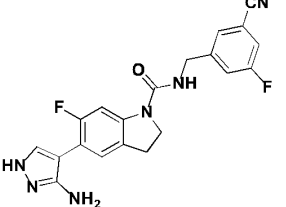
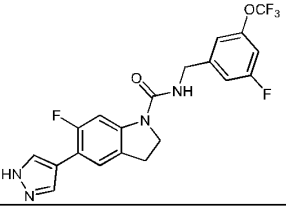
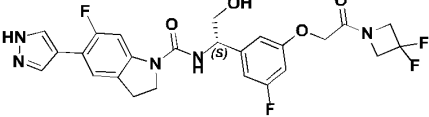
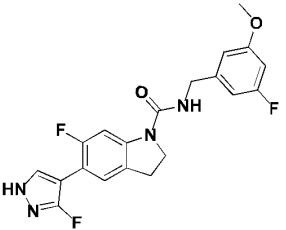
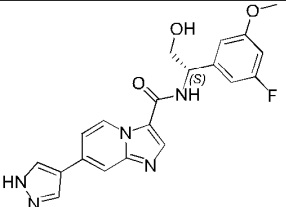
T212	
T213	
T214	
T215	
T216	
T217	
T218	
T219	

T220	
T221	
T222	
T223	
T224	
T225	
T226	

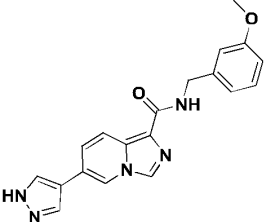
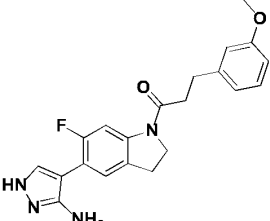
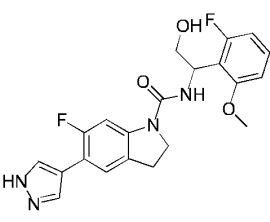
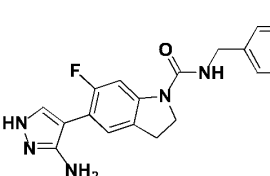
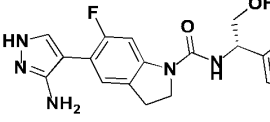
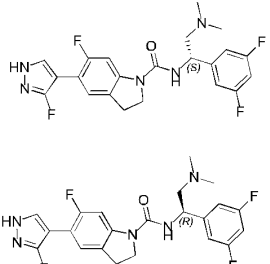
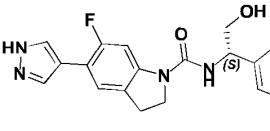
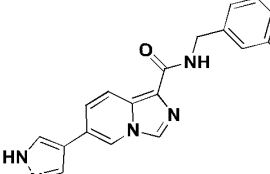
T227	
T228	
T229	
T230	
T231	
T232	
T233	
T234	
T235	
T236	

T237	
T238	
T239	
T240	
T241	
T242	
T243	
T244	
T245	
T246	

T247	
T248	
T249	
T340	
T341	
T342	
T343	
T344	
T345	

T346	
T347	
T348	
T349	
T350	
T351	
T352	

T353	
T354	
T355	
T356	
T357	
T358	
T359	
T360	

T361	
T362	
T363	
T364	
T365	
T366	
T367	
T368	

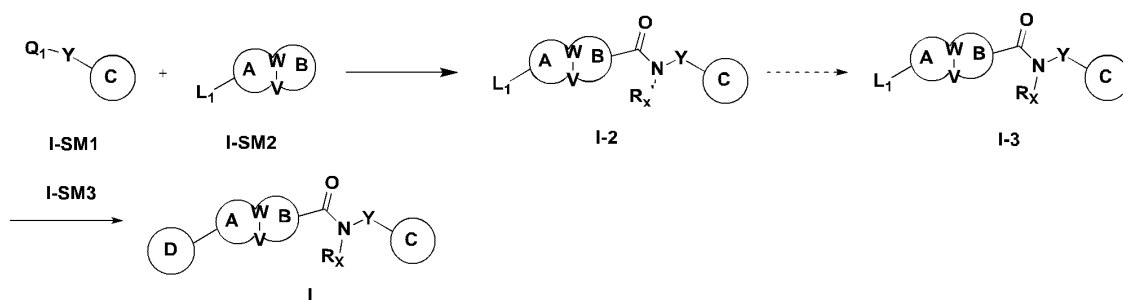
T369	
T370	
T371	
T372	
T373	
T374	
T375	

T376	
T377	
T378	
T379	
T380	
T381	
T382	
T383	
T384	
T385	

T386	
T387	
T388	
T389	
T390	
T391	

本发明还提供式 (I) 所示(包含式 (II))化合物的制备方法, 包括如下方案中的至少一种:

方案 1:



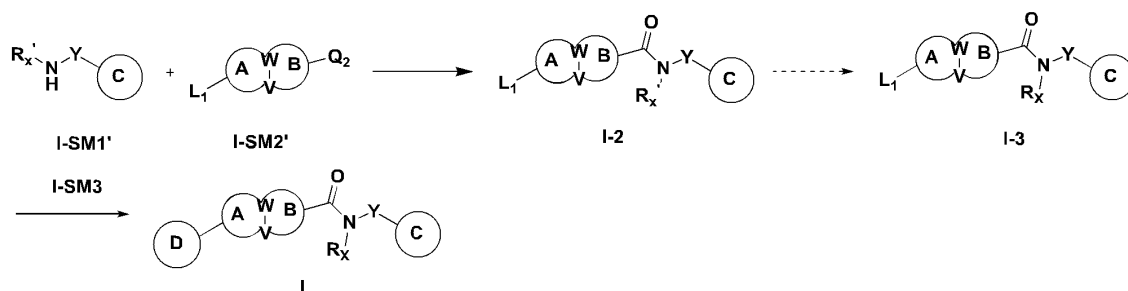
a1) 化合物 I-SM1 在碱性条件下, 与化合物 I-SM2 反应得到化合物 I-2;

a2) 化合物 I-2 可任选进一步对酰胺氮上 R_x 进行衍生化处理, 得到化合物 I-3;

a3) 化合物 I-2 或者 I-3 与化合物 I-SM3 经 Suzuki 偶联反应得到化合物 I;

其中, 所述 A、B、C、D、W、V、Y、 R_x 具有如前文所述式 (I) 中的定义, R_x 选自 R_x 或经过衍生化反应步骤 (a2) 可以转变为 R_x 的基团; L_1 选自卤素, 所述卤素可以选自 F、Cl、Br、I; 基团 Q_1 为异氰酸酯基团或者 $-\text{N}(\text{R}_x)$ -活性甲酸酯基团; 化合物 I-SM3 为含有环 D 基团的硼酸酯;

方案 2:



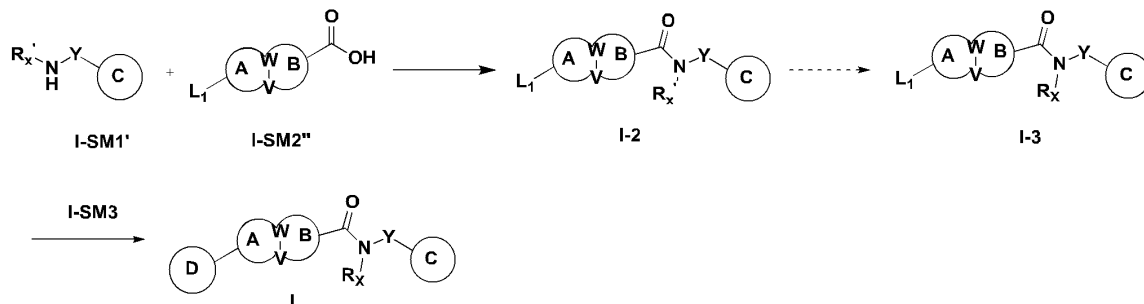
b1) 化合物 I-SM1' 在碱性条件下, 与化合物 I-SM2' 反应得到化合物 I-2;

b2) 化合物 I-2 可任选进一步对酰胺氮上 R_x' 进行衍生化处理, 得到化合物 I-3;

b3) 化合物 I-2 或者 I-3 与化合物 I-SM3 经 Suzuki 偶联反应得到化合物 I;

其中, 所述 A、B、C、D、W、V、Y、R_x 具有如前文所述式 (I) 中的定义, R_x' 选自 R_x 或经过衍生化反应步骤 (b2) 可以转变为 R_x 的基团; L₁ 选自卤素, 所述卤素可以选自 F、Cl、Br、I; 基团 Q₂ 为活性甲酸酯基团; 化合物 I-SM3 为含有环 D 基团的硼酸酯;

或者方案 3:



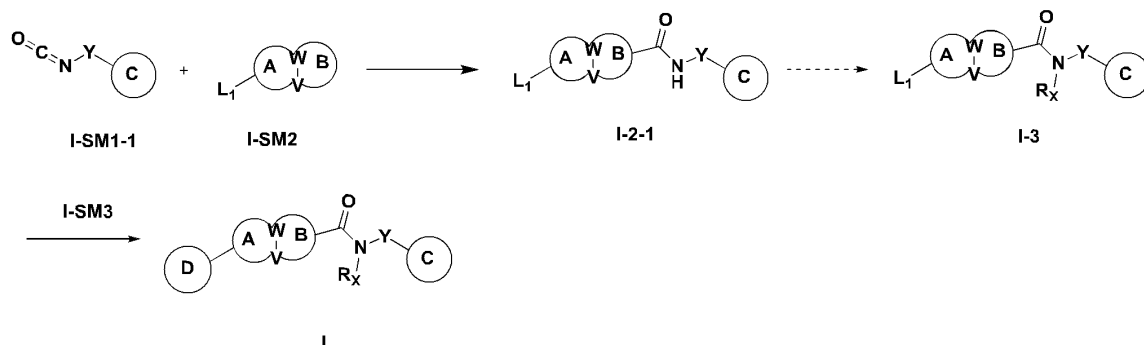
c1) 化合物 I-SM1' 与化合物 I-SM2'' 在碱性条件下反应得到化合物 I-2;

c2) 化合物 I-2 可任选进一步对酰胺氮上 R_x' 进行衍生化处理, 得到化合物 I-3;

c3) 化合物 I-2 或者 I-3 与化合物 I-SM3 经 Suzuki 偶联反应得到化合物 I;

其中, 所述 A、B、C、D、W、V、Y、R_x 具有如前文所述式 (I) 中的定义, R_x' 选自 R_x 或经过衍生化反应步骤 (c2) 可以转变为 R_x 的基团; L₁ 选自卤素, 所述卤素可以选自 F、Cl、Br、I; 化合物 I-SM3 为含有环 D 基团的硼酸酯;

方案 1 具体实例可以包括方案 1-1:



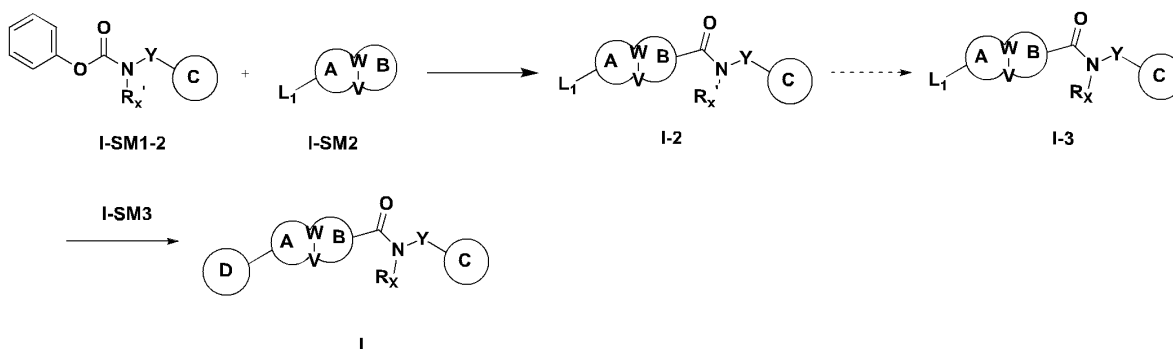
a1') 化合物 I-SM1-1 在碱性条件下, 与化合物 I-SM2 反应得到化合物 I-2-1;

a2') 化合物 I-2-1 可任选进一步对进行酰胺氮进行衍生化处理, 得到化合物 I-3;

a3') 化合物 I-2-1 或者 I-3 与化合物 I-SM3 经 Suzuki 偶联反应得到化合物 I;

其中, 所述 A、B、C、D、W、V、Y、 R_x 具有如前文所述式 (I) 中的定义, 且 R_x 不为 H; L_1 选自卤素, 所述卤素可以选自 F、Cl、Br、I; 化合物 I-SM3 为含有环 D 基团的硼酸酯;

或者方案 1-2:



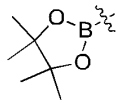
a1'') 化合物 I-SM1-2 在碱性条件下, 与化合物 I-SM2 反应得到化合物 I-2;

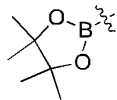
a2'') 化合物 I-2 可任选进一步对酰胺氮上 R_x' 进行衍生化处理, 得到化合物 I-3;

a3'') 化合物 I-2 或者 I-3 与化合物 I-SM3 经 Suzuki 偶联反应得到化合物 I;

其中, 所述环 A、B、C、D、W、V、Y、 R_x 选自如前文所述式 (I) 中所述定义, R_x' 选自 R_x 或经过衍生化反应步骤 (a2'') 可以转变为 R_x 的基团; L_1 选自卤素, 所述卤素可以选自 F、Cl、Br、I; 化合物 I-SM3 为含有环 D 基团的硼酸酯;

上述方案中可任选进行基团保护或者脱保护步骤, 所述步骤可为本领域常规的操作和条件。根据本发明的制备方法, 采用的离去基团和氨基保护基可为本领域常用基团, 例如离去基团可选自卤素 (例如 I



或 Cl)、 等。上述方案中所述的“活性甲酸酯基团”为本领域技术人员常规选择的在反应中提供 C=O 的基团 (甲酸酯中酚或醇片段离去), 例如“-N (R_x')-活性甲酸酯基团”中的“活性甲酸酯基团”, 即在反应中提供构成产物中酰胺结构 -N (R_x')-C(=O)- 中的羰基的基团 (该基团中含酚或醇片段易于离去), 所述“活性甲酸酯基团”优选苯酚甲酸酯 (PhO (C=O)-) 或者取代的苯酚甲酸酯, 例如, 对硝基苯酚甲酸酯 (p-NO₂-PhO (C=O)-)。

根据本发明的制备方法, 各步骤可为本领域常规的操作和条件。其中, 步骤 a1)、a1')、a1'')、b1) 或 c1) 中可为本领域常规的操作和条件, 使用的碱为无机碱或有机碱, 例如, 选自三乙胺 (TEA)、碳酸钾、异丙胺、二异丙基乙胺 (DIEA)、吡啶、碳酸锂、碳酸铯、叔丁醇钾、叔丁醇钠、1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯、甲醇钠、乙醇钠、磷酸钾、磷酸氢钾、磷酸二氢钾、碳酸氢钠、碳酸氢钾中的至少一种。

根据本发明的制备方法, a1)、a1')、a1'')、b1) 或 c1) 可优选在溶剂存在条件下反应, 所述溶剂优选为在非质子有机溶剂, 例如四氢呋喃 (THF)、乙腈、DMF、二氯甲烷、正己烷、乙酸乙酯、乙醚、甲基叔丁基醚、甲苯、氯仿、环己烷、二氧六环或丙酮中的一种或多种。

根据本发明的制备方法, 步骤 a2)、a2')、a2'')、b2) 或 c2) 可为本领域常规的操作和条件。例如烷基化反应, 酰基化反应等, 可优选在溶剂存在条件下反应, 所述溶剂优选为有机溶剂, 例如甲醇、乙醇、异丙醇、叔丁醇、甲苯、氯仿、环己烷、四氢呋喃 (THF)、二氯甲烷、乙腈、DMF、正己烷、乙酸乙酯、乙醚、甲基叔丁基醚、二氧六环或丙酮中的一种或多种, 优选二氯甲烷。

根据本发明的实施方案，步骤 a3)、a3')、a3'')、b3) 或 c3) 中所述偶联反应可为本领域常规的操作和条件，可优选在溶剂存在条件下反应，所述溶剂例如甲醇、乙醇、异丙醇、叔丁醇、甲苯、氯仿、环己烷、四氢呋喃 (THF)、乙腈、DMF、二氯甲烷、正己烷、乙酸乙酯、乙醚、甲基叔丁基醚、丙酮、二氧六环、DMF、水中的一种或多种，优选二氧六环或 DMF 与水的混合溶液。

根据本发明的实施方案，步骤 a3)、a3')、a3'')、b3) 或 c3) 中所述偶联反应可在催化剂和碱存在下进行，所述催化剂包括广泛使用的含 Pd 类催化剂，如 Pd(OAc)₂ 和配体 XPhos，四三苯基膦钯 (即 Pd(PPh₃)₄)、或 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯 (即 Pd(dppf)Cl₂) 等中的至少一种。例如，在 K₃PO₄，Pd(OAc)₂ 和 XPhos 的存在下进行。所述碱可为本领域常规的碱，包括无机碱或有机碱，例如，选自三乙胺 (TEA)、碳酸钾、异丙胺、二异丙基乙胺 (DIEA)、吡啶、增加碳酸锂、碳酸铯、叔丁醇钾、叔丁醇钠、1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯、甲醇钠、乙醇钠、氟化钠、氟化钾、氟化铯、磷酸钾、磷酸氢钾、磷酸二氢钾、碳酸氢钠、碳酸氢钾中的至少一种。

本领域技术人员应当理解，式 (I) 所示的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、氮氧化物可以作为原料或中间体，制备式 (I) 所示的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、氮氧化物的前药或药学上可接受的盐。为此，本发明还提供式 (I) 所示的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、氮氧化物在制备式 (I) 所示的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、氮氧化物的前药或药学上可接受的盐中的用途。

本发明还提供式 (I) 所示的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、氮氧化物、同位素标记物、溶剂化物、多晶型物、代谢产物、酯、药学上可接受的盐或前药中的至少一种在制备药物中用途，所述药物为蛋白质激酶的抑制剂。

特别地，所述的药物具有调节 Rho-激酶的功能。所述药物可用于预防或治疗一种或多种 ROCK 的高表达或 ROCK 的过度激活导致的疾病，如心脑血管疾病、神经系统疾病、纤维化疾病、眼疾病、肿瘤、动脉血栓形成病症、辐射损伤、呼吸系统疾病、以及自身免疫性疾病等，包括动脉粥样硬化、急性冠脉综合征、高血压、脑血管痉挛、脑缺血、缺血性脑卒中、再狭窄、心脏病、心脏衰竭、心肌肥厚、心肌缺血再灌注损伤、糖尿病、糖尿病肾病、癌症、神经元变性(外周的或中枢的)、神经损伤性疾病、脊髓损伤、勃起功能障碍、血小板凝聚、白细胞聚集、青光眼、眼部高血压、哮喘、骨质疏松症、肺纤维化(如特发性肺纤维化)、肝纤维化、肾脏纤维化、COPD、肾透析(上皮稳定性)、肾小球硬化症以及神经元变性炎症等。

本发明还提供一种药物组合物，其包含治疗有效量的式 (I) 所示的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、氮氧化物、同位素标记物、溶剂化物、多晶型物、代谢产物、酯、药学上可接受的盐或前药中的至少一种。

优选地，所述药物组合物还可任选包含药学上可接受的辅料，例如载体、赋形剂。作为实例，所述辅料可以为选自下列中的至少一种：崩解剂、助流剂、润滑剂、稀释剂或填充剂、粘合剂、着色剂。

本发明的药物组合物具有调节 Rho-激酶的功能。所述药物组合物可用于预防或治疗一种或多种 ROCK 的高表达或 ROCK 的过度激活导致的疾病，如心脑血管疾病、神经系统疾病、纤维化疾病、眼疾病、肿瘤、动脉血栓形成病症、辐射损伤、呼吸系统疾病、以及自身免疫性疾病等，包括动脉粥样硬化、急性冠脉综合征、高血压、脑血管痉挛、脑缺血、缺血性脑卒中、再狭窄、心脏病、心脏衰竭、心肌肥厚、心肌缺血再灌注损伤、糖尿病、糖尿病肾病、癌症、神经元变性(外周的或中枢的)、神经损伤性疾病、脊髓损伤、勃起功能障碍、血小板凝聚、白细胞聚集、青光眼、眼部高血压、哮喘、骨质疏松症、肺纤维化(如特发性肺纤维化)、肝纤维化、肾脏纤维化、COPD、肾透析(上皮稳定性)、肾小球硬化症以及神经元变性炎症等。

本发明还提供一种调节 Rho-激酶功能的方法，包括向有此需要的个体给予有效量的所述式 (I) 所

示的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、氮氧化物、同位素标记物、溶剂化物、多晶型物、代谢产物、酯、药学上可接受的盐或前药或所述药物组合物。所述方法可用于预防或治疗一种或多种 ROCK 的高表达或 ROCK 的过度激活导致的疾病。

本发明还提供一种预防或治疗一种或多种 ROCK 的高表达或 ROCK 的过度激活导致的疾病的方法，包括向有此需要的个体给予有效量的所述式 (I) 所示的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、氮氧化物、同位素标记物、溶剂化物、多晶型物、代谢产物、酯、药学上可接受的盐或前药或所述药物组合物。所述疾病例如心脑血管疾病、神经系统疾病、纤维化疾病、眼疾病、肿瘤、动脉血栓形成病症、辐射损伤、呼吸系统疾病、以及自身免疫性疾病，包括动脉粥样硬化、急性冠脉综合征、高血压、脑血管痉挛、脑缺血、缺血性脑卒中、再狭窄、心脏病、心脏衰竭、心肌肥厚、心肌缺血再灌注损伤、糖尿病、糖尿病肾病、癌症、神经元变性(外周的或中枢的)、神经损伤性疾病、脊髓损伤、勃起功能障碍、血小板凝聚、白细胞聚集、青光眼、眼部高血压、哮喘、骨质疏松症、肺纤维化(如特发性肺纤维化)、肝纤维化、肾脏纤维化、COPD、肾透析(上皮稳定性)、肾小球硬化症以及神经元变性炎症等。

在另一个方面，本文提供式(I)的化合物，其用于调节 Rho-激酶功能，包括向有此需要的个体给予有效量的一种或更多种本发明的化合物，或者包含所述化合物的药物组合物。

在又一个方面，本文提供式(I)的化合物，其用于预防或治疗一种或多种 ROCK 的高表达或 ROCK 的过度激活导致的疾病的方法，包括向有此需要的个体给予有效量的所述式 (I) 所示的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、氮氧化物、同位素标记物、溶剂化物、多晶型物、代谢产物、酯、药学上可接受的盐或前药或所述药物组合物。所述疾病例如心脑血管疾病、神经系统疾病、纤维化疾病、眼疾病、肿瘤、动脉血栓形成病症、辐射损伤、呼吸系统疾病、以及自身免疫性疾病，包括动脉粥样硬化、急性冠脉综合征、高血压、脑血管痉挛、脑缺血、缺血性脑卒中、再狭窄、心脏病、心脏衰竭、心肌肥厚、心肌缺血再灌注损伤、糖尿病、糖尿病肾病、癌症、神经元变性(外周的或中枢的)、神经损伤性疾病、脊髓损伤、勃起功能障碍、血小板凝聚、白细胞聚集、青光眼、眼部高血压、哮喘、骨质疏松症、肺纤维化(如特发性肺纤维化)、肝纤维化、肾脏纤维化、COPD、肾透析(上皮稳定性)、肾小球硬化症以及神经元变性炎症等。

术语定义和说明

除非另有说明，本申请说明书和权利要求书中记载的基团和术语定义，包括其作为实例的定义、示例性的定义、优选的定义、表格中记载的定义、实施例中具体化合物的定义等，可以彼此之间任意组合和结合。这样的组合和结合后的基团定义及化合物结构，应当属于本申请说明书记载的范围内。

本申请说明书和权利要求书记载的数值范围，当该数值范围被定义为“整数”时，应当理解为记载了该范围的两个端点以及该范围内的每一个整数。例如，“0-6 的整数”应当理解为记载了 0、1、2、3、4、5 和 6 的每一个整数。“更多个”表示三个或三个以上。

术语“卤素”指 F、Cl、Br 和 I。换言之，F、Cl、Br 和 I 在本说明书中可描述为“卤素”。

术语“脂肪烃基”包括饱和或不饱和，直链或支链的链状烃基，所述脂肪烃基的类型可选自烷基、烯基、炔基等，所述脂肪烃基的碳原子数可以为 1-20，优选为 1-12，还可以为 1-10，进一步的优选范围为 1-6。例如，所述 (C₁-C₁₂) 脂肪烃基可以选自 (C₁-C₁₂) 烷基、(C₂-C₁₂) 烯基、(C₂-C₁₂) 炔基，在一些实施方式中，可以选自 (C₁-C₆) 烷基、(C₂-C₆) 烯基、(C₂-C₆) 炔基。具体可包括但不限于如下基团：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、正己基、乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基、乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基，进一步的，可选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、正己基、乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-甲基乙烯基、1-丁烯基、1-乙基乙烯基、1-甲基-2-丙烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-甲基-1-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基、1-戊烯基、1-己烯基、乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、1-异丁炔基、1-异戊炔基、2-异戊炔基、1-甲基-2-丙炔基、3-丁炔基、1-戊炔基、1-己炔基；

所述“脂肪烃基”可以任选地包含一个、两个或更多个杂原子（或解释为任选地杂原子插入至脂肪烃

基中任选地 C-C 键和 C-H 键)。适宜的杂原子对于本领域技术人员而言是显而易见的, 并且包括例如硫、氮、氧、磷和硅。所述包含杂原子的脂肪烃基团可选自以下基团: (C₁-C₁₂) 脂肪烃基氧基、(C₁-C₁₂) 脂肪烃基硫基、(C₁-C₆) 脂肪烃基氧基、(C₁-C₆) 脂肪烃基硫基、(C₁-C₆) 脂肪烃基氧基(C₁-C₆) 脂肪烃基、(C₁-C₆) 脂肪烃基硫基(C₁-C₆) 脂肪烃基、(C₁-C₆) 脂肪烃基氧基(C₁-C₆) 脂肪烃基氧基、(C₁-C₆) 脂肪烃基硫基(C₁-C₆) 脂肪烃基硫基、N-(C₁-C₃) 脂肪烃基胺基(C₁-C₆) 脂肪烃基、N,N-二-(C₁-C₃) 脂肪烃基胺基(C₁-C₆) 脂肪烃基; 例如可以为甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、甲氧基甲基、乙氧基甲基、丙氧基甲基、甲氧基乙基、乙氧基乙基、丙氧基乙基、甲氧基丙基、乙氧基丙基、丙氧基丙基、N-甲基胺甲基、N-甲基胺乙基、N-乙基胺乙基、N,N-二甲基胺甲基、N,N-二甲基胺乙基、N,N-二乙基胺乙基; 其他基团中所含“脂肪烃基”部分同上述解释。

术语“C₃₋₂₀ 脂环烃基”应理解为具有脂肪族性质的环烃基, 分子中含有闭合的碳环, 可以表示饱和或部分不饱和的一价单环、双环或多环烃环, 也包括桥环或螺环, 例如当所述脂环烃基含有两个或两个以上的碳环, 它们可用多种方式连接: 分子中两个环可以共用一个碳原子, 这种体系称为螺环; 环上两个碳原子之间可以用碳桥连接, 形成双环或多环体系, 称为桥环; 几个环也可以互相连接形成笼状结构。所述脂环烃基可以具有 3-20 个碳原子, 优选“C₃₋₁₂ 脂环烃基”, 还可以为“C₃₋₇ 脂环烃基”, 其可以具有 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20 个碳原子。所述脂环烃基可以为“环烷基”、“环烯基”、“环炔基”等(碳数可选自上述 3-20 之间任意一个整数), 所述脂环烃基可以是单环烃基, 如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基或环癸基, 或者是双环烃基如十氢化萘环。例如, 术语“C₃₋₇ 环烷基”应理解为表示饱和的一价单环或双环烃环, 可以是螺环或桥环, 其具有 3、4、5、6 或 7 个碳原子。所述 C₃₋₇ 环烷基可以是, 例如, 环丙基、环丁基、环戊基、环己基、双环[1.1.0]丁基、螺戊基、螺[2.3]己基、双环[1.1.1]戊基、双环[2.1.0]戊基、双环[2.1.1]己基或双环[3.1.0]己基。

术语“3-20 元杂环基”意指饱和或部分不饱和的一价单环、双环、或多环烃环, 也包括桥环或螺环, 其包含 1-5 个独立选自 N、O、B、P、Si 和 S 的杂原子。所述“3-20 元杂环基”可以是例如, “3-12 元杂环基”、“3-7 元杂环基”或“5-6 元杂环基”。术语“3-12 元杂环基”意指饱和的一价单环或双环烃环, 其包含 1-5 个, 优选 1-3 个选自 N、O、B、P、Si 和 S 的杂原子。所述杂环基可以通过所述碳原子中的任一个或氮原子(如果存在的话)与分子的其余部分连接。不论杂环基前是否修饰有“取代的”, 杂环基的每个原子独立地任选被取代, 例如, 被 1 至 5 个取代基、1 至 3 个取代基或 1 个取代基取代, 适当的取代基包括但不限于 OH、氨基、氧代、卤素、CN、硝基、C₁₋₂₀ 脂肪烃基、C₃₋₂₀ 脂环烃基等。特别地, 所述杂环基可以包括但不限于: 3 元环, 如氮杂环丙烷基、氧杂环丙烷基和硫杂环丙烷基; 4 元环, 如氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基和硫杂环丁烷基; 5 元环, 如二氢呋喃基、四氢呋喃基、二氧杂环戊烯基、吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、吡啶基、二氢噻吩基、四氢噻吩基、二氢吡咯基、二氧杂环戊烷基、氧硫杂环戊烷基(oxasulfuranyl)、二硫杂环戊烷基(disulfuranyl)、噁唑烷-2-酮、三唑基、噁二唑基和噻二唑基; 或 6 元环, 如二氢吡喃基、四氢吡喃基、哌啶基、吗啉基、二噻烷基、硫代吗啉基、二氢吡啶基、硫杂环己烷基、二硫杂环己烷基、二噁烷基、噻嗪基或三噻烷基; 或 7 元环, 如二氮杂环庚烷基、氮杂环庚烷基、氧杂环庚烷基和硫杂环庚烷基。任选地, 所述杂环基可以是苯并稠合的。所述杂环基可以是双环的, 例如但不限于 5,5 元环, 如六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-基环, 或者 5,6 元双环, 如六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基环。含氮原子的环可以是部分不饱和的, 即它可以包含一个或多个双键, 例如但不限于 2,5-二氢-1H-吡咯基、4H-[1,3,4]噻二嗪基、4,5-二氢噁唑基或 4H-[1,4]噻嗪基, 或者, 它可以是苯并稠合的, 例如但不限于二氢异喹啉基。根据本发明, 所述杂环基是无芳香性的。

术语“C₆₋₂₀ 芳基”应理解为表示具有 6-20 个碳原子的一价芳香性或部分芳香性的单环、双环或三环烃环, 优选“C₆₋₁₄ 芳基”或“C₆₋₁₀ 芳基”。术语“C₆₋₁₄ 芳基”应理解为优选表示具有 6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 个碳原子的一价芳香性或部分芳香性的单环、双环或三环烃环(“C₆₋₁₄ 芳基”), 特别是具有 6 个碳原子的环(“C₆ 芳基”), 例如苯基; 或联苯基, 或者是具有 9 个碳原子的环(“C₉ 芳基”), 例如茚满基或茚基, 或者是具有 10 个碳原子的环(“C₁₀ 芳基”), 例如四氢化萘基、二氢萘基或萘基, 或者是具有 13 个碳原子的环(“C₁₃ 芳基”), 例如蒽基, 或者是具有 14 个碳原子的环(“C₁₄ 芳基”), 例如蒽

基。

术语“5-20 元杂芳基”应理解为包括这样的一价单环、双环或三环芳族环系：其具有 5-20 个环原子且包含 1-5 个独立选自 N、O 和 S 的杂原子，例如“5-14 元杂芳基”、“5-10 元杂芳基”、“5-6 元杂芳基”。术语“5-14 元杂芳基”应理解为包括这样的一价单环、双环或三环芳族环系：其具有 5、6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 个环原子，特别是 5 或 6 或 9 或 10 个碳原子，且其包含 1-5 个，优选 1-3 各独立选自 N、O 和 S 的杂原子并且，另外在每一种情况下可为苯并稠合的。术语“5-6 元杂芳基”应理解为具有 5 或 6 个环原子的一价单环芳族环系，其包含 1-3 各独立选自 N、O 和 S 的杂原子，并且其在每一种情况下可为苯并稠合的。特别地，杂芳基选自噻吩基、呋喃基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基、噻-4H-吡唑基等以及它们的苯并衍生物，例如苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并咪唑基、苯并三唑基、吡唑基、咪唑基、异咪唑基等；或吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基等，以及它们的苯并衍生物，例如喹啉基、喹唑啉基、异喹啉基等；或吡辛因基、吲哚基、嘌呤基等以及它们的苯并衍生物；或噌啉基、酞嗪基、喹啉基、喹喔啉基、茶啉基、蝶啶基、吡啶基、吡嗪基、吩噻嗪基、吩噻嗪基等。

除非另有说明，杂环基、杂芳基或亚杂芳基包括其所有可能的异构形式，例如其位置异构体。因此，对于一些说明性的非限制性实例，吡啶基或亚吡啶基包括吡啶-2-基、亚吡啶-2-基、吡啶-3-基、亚吡啶-3-基、吡啶-4-基和亚吡啶-4-基；噻吩基或亚噻吩基包括噻吩-2-基、亚噻吩-2-基、噻吩-3-基和亚噻吩-3-基。

除非另外指明，否则本文所用的术语“离去基团”应意指在取代或置换反应过程中脱离的带电或不带电的原子或基团。合适的例子包括但不限于 H、F、Br、Cl、I、甲磺酸酯基、甲磺酸酯基等。

在任何用于制备本发明化合物的方法中，可能必需和/或期望保护任何有关分子上的敏感或反应性基团。这可通过常规的保护基来实现，如本领域教科书或工具书描述的保护基。可使用本领域已知的方法在方便的后续阶段移除保护基团。本领域技术人员将认识到，取决于具体的保护基团，可将其他试剂用于该去保护步骤，包括但不限于 Pd/C、Pd(OH)₂、PdCl₂、Pd(OAc)₂/Et₃SiH、兰尼镍、适当选择的酸、适当选择的碱、氟化物等等。

可以根据已知的方法，例如通过萃取、过滤或柱层析来分离目标化合物。

根据其分子结构，本发明的化合物可以是手性的，因此可能存在各种对映异构体形式。因而这些化合物可以以消旋体形式或光学活性形式存在。本发明的化合物或其中间体可以通过本领域技术人员公知的化学或物理方法分离为对映异构体化合物，或者以此形式用于合成。在外消旋的胺的情况下，通过与光学活性的拆分试剂反应，从混合物制得非对映异构体。适当的拆分试剂的示例是光学活性的酸，例如 R 和 S 形式的酒石酸、二乙酰酒石酸、二苯甲酰酒石酸、扁桃酸、苹果酸、乳酸、适当的 N-保护的氨基酸(例如 N-苯甲酰脯氨酸或 N-苯磺酰基脯氨酸)或各种光学活性的樟脑磺酸。借助光学活性的拆分试剂(例如固定在硅胶上的二硝基苯甲酰基苯基甘氨酸、三乙酸纤维素或其它碳水化合物化合物的衍生物或手性衍生化的异丁烯酸酯聚合物)，也可有利地进行色谱对映体拆分。用于此目的的适当的洗脱剂是含水或含醇的溶剂混合物，例如，己烷/异丙醇/乙腈。

本领域技术人员将理解，由于氮需要具有可用的孤对电子用于被氧化为氧化物，因此并非所有的含氮杂环都可以形成 N-氧化物；本领域技术人员将识别能够形成 N-氧化物的含氮杂环。本领域技术人员还将认识到叔胺能够形成 N-氧化物。制备杂环和叔胺的 N-氧化物的合成方法对于本领域技术人员而言是熟知的，所述合成方法包括用过氧酸如过氧乙酸和间氯过氧苯甲酸 (MCPBA)、过氧化氢、烷基氢过氧化物如叔丁基氢过氧化物、过硼酸钠和双环氧乙烷 (dioxirane) 如二甲基双环氧乙烷氧化杂环和叔胺。这些制备 N-氧化物的方法已在文献中广泛地描述和综述。

药学上可接受的盐可以是例如在链或环中具有氮原子的具有足够碱性的本发明的化合物的酸加成盐，例如与如下无机酸形成的酸加成盐：例如盐酸、氢氟酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、焦硫酸、磷酸或硝酸，或硫酸氢盐、或者与如下有机酸形成的酸加成盐：例如甲酸、乙酸、乙酰乙酸、丙酮酸、三氟乙酸、丙酸、丁酸、己酸、庚酸、十一烷酸、月桂酸、苯甲酸、水杨酸、2-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、樟脑酸、肉桂酸、环戊烷丙酸、二葡萄糖酸、3-羟基-2-萘甲酸、烟酸、扑酸、果胶酯酸、过硫酸、3-苯基丙酸、苦味酸、特戊酸、2-羟基乙磺酸、衣康酸、氨基磺酸、三氟甲磺酸、十二烷基硫酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲

苯磺酸、甲磺酸、2-萘磺酸、萘二磺酸、樟脑磺酸、柠檬酸、酒石酸、硬脂酸、乳酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸、己二酸、藻酸、马来酸、富马酸、D-葡萄糖酸、扁桃酸、抗坏血酸、葡庚酸、甘油磷酸、天冬氨酸、磺基水杨酸、半硫酸或硫氰酸。

另外，具有足够酸性的本发明的化合物的另一种适合的药学上可接受的盐是碱金属盐（例如钠盐或钾盐）、碱土金属盐（例如钙盐或镁盐）、铵盐，或与提供生理学可接受的阳离子的有机碱形成的盐，例如与如下物质形成的盐：钠离子、钾离子、N-甲基葡糖胺、二甲基葡糖胺、乙基葡糖胺、赖氨酸、二环己基胺、1,6-己二胺、乙醇胺、葡糖胺、葡甲胺、肌氨酸、丝氨酸、三羟基甲基氨基甲烷、氨基丙二醇、1-氨基-2,3,4-丁三醇。作为实例，所述药学上可接受的盐包括基团-COOH 与如下物质形成的盐：钠离子、钾离子、钙离子、镁离子、N-甲基葡糖胺、二甲基葡糖胺、乙基葡糖胺、赖氨酸、二环己基胺、1,6-己二胺、乙醇胺、葡糖胺、葡甲胺、肌氨酸、丝氨酸、三羟基甲基氨基甲烷、氨基丙二醇、1-氨基-2,3,4-丁三醇。

另外，碱性含氮基团可用如下试剂季铵化：低级烷基卤化物，例如甲基、乙基、丙基和丁基氯化物、溴化物和碘化物；硫酸二烷基酯，例如硫酸二甲酯、硫酸二乙酯、硫酸二丁酯和硫酸二戊酯；长链卤化物，例如癸基、月桂基、肉豆蔻基和硬脂基氯化物、溴化物和碘化物；芳烷基卤化物如苄基和苄乙基溴化物等。作为实例，药学上可接受的盐包括盐酸盐、硫酸盐、硝酸盐、硫酸氢盐、氢溴酸盐、醋酸盐、草酸盐、柠檬酸盐、甲磺酸盐、甲酸盐或葡甲胺盐等。

由于本发明的化合物可存在多个成盐位点，所述“药学上可接受的盐”不仅包括本发明化合物其中 1 个成盐位点上形成的盐，而且还包括其中 2、3 或全部成盐位点上形成的盐。为此，所述“药学上可接受的盐”中式 (I) 化合物与成盐所需的酸的根离子（阴离子）或碱的阳离子摩尔比可以在较大的范围内变化，例如可以是 4:1~1:4，如 3:1、2:1、1:1、1:2、1:3 等。

根据本发明，药学上可接受的阴离子包括选自无机酸或有机酸电离生成的阴离子。所述“无机酸”包括但不限于盐酸、氢氟酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、焦硫酸、磷酸或硝酸。所述“有机酸”包括但不限于甲酸、乙酸、乙酰乙酸、丙酮酸、三氟乙酸、丙酸、丁酸、己酸、庚酸、十一烷酸、月桂酸、苯甲酸、水杨酸、2-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、樟脑酸、肉桂酸、环戊烷丙酸、二葡萄糖、3-羟基-2-萘甲酸、烟酸、扑酸、果胶酯酸、过硫酸、3-苯基丙酸、苦味酸、特戊酸、2-羟基乙磺酸、衣康酸、氨基磺酸、三氟甲磺酸、十二烷基硫酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、甲磺酸、2-萘磺酸、萘二磺酸、樟脑磺酸、柠檬酸、酒石酸、硬脂酸、乳酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸、己二酸、藻酸、马来酸、富马酸、D-葡萄糖酸、扁桃酸、抗坏血酸、葡庚酸、甘油磷酸、天冬氨酸、磺基水杨酸、半硫酸或硫氰酸。

术语“互变异构体”是指因分子中某一原子在两个位置迅速移动而产生的官能团异构体。本发明化合物可表现出互变异构现象。互变异构的化合物可以存在两种或多种可相互转化的种类。质子移变互变异构体来自两个原子之间共价键合的氢原子的迁移。互变异构体一般以平衡形式存在，尝试分离单一互变异构体时通常产生一种混合物，其理化性质与化合物的混合物是一致的。平衡的位置取决于分子内的化学特性。例如，在很多脂族醛和酮如乙醛中，酮型占优势；而在酚中，烯醇型占优势。本发明包含化合物的所有互变异构形式。

术语“有效量”或者“治疗有效量”是指足以实现预期应用（包括但不限于如下定义的疾病治疗）的本发明所述化合物的量。治疗有效量可以取决于以下因素而改变：预期应用（体外或者体内），或者所治疗的受试者和疾病病症如受试者的重量和年龄、疾病病症的严重性和给药方式等，其可以由本领域普通技术人员容易地确定。具体剂量将取决于以下因素而改变：所选择的特定化合物、所依据的给药方案、是否与其它化合物组合给药、给药的时间安排、所给药的组织和所承载的物理递送系统。

术语“辅料”是指可药用惰性成分。赋形剂种类的实例非限制性地包括粘合剂、崩解剂、润滑剂、助流剂、稳定剂、填充剂和稀释剂等。赋形剂能增强药物制剂的操作特性，即通过增加流动性和/或粘着性使制剂更适于直接压缩。适用于上述制剂的典型的药学上可接受的载体的实例为：糖类，例如乳糖、蔗糖、甘露醇和山梨醇；淀粉类，例如玉米淀粉、木薯淀粉和土豆淀粉；纤维素及其衍生物，例如羧甲基纤维素钠，乙基纤维素和甲基纤维素；磷酸钙类，例如磷酸二钙和磷酸三钙；硫酸钠；硫酸钙；聚乙烯吡咯烷酮；聚乙烯醇；硬脂酸；硬脂酸碱土金属盐，例如硬脂酸镁和硬脂酸钙；硬脂酸；植物油类，例

如花生油、棉籽油、芝麻油、橄榄油和玉米油；非离子、阳离子和负离子表面活性剂；乙二醇聚合物；脂肪醇类；和谷物水解固形物以及其它无毒的可相容的填充剂、粘合剂、崩解剂、缓冲剂、防腐剂、抗氧化剂、润滑剂、着色剂等药物制剂中常用到的辅料。

文中部分缩写定义：HATU：2-(7-氧化苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐；Pd(dppf)Cl₂：[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯；EA：乙酸乙酯；Boc：叔丁氧羰基。

本发明的有益效果包括：

本发明提供的化合物具有优异的 ROCK 抑制活性。此外，本发明化合物具有较好的安全性和代谢稳定性，生物利用度高。进一步地，本发明的化合物潜在肝毒性风险小。最后本发明的化合物制备方法简单、易于提纯，因此具有良好的应用前景。

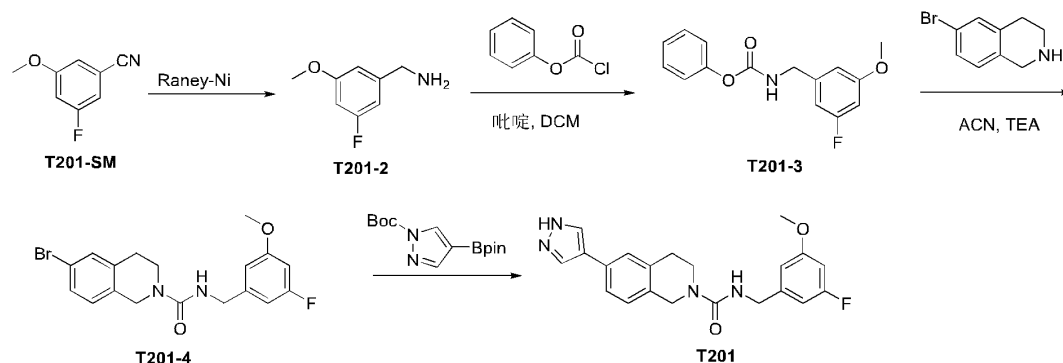
具体实施方式

下文将结合具体实施例对本发明的通式化合物及其制备方法和应用做更进一步的详细说明。下列实施例仅为示例性地说明和解释本发明，而不应被解释为对本发明保护范围的限制。凡基于本发明上述内容所实现的技术均涵盖在本发明旨在保护的范围内。

除非另有说明，以下实施例中使用的原料和试剂均为市售商品，或者可以通过已知方法制备。

<制备实施例>

实施例 1、化合物 N-(3-氟-5-甲氧基苄基)-6-(1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺 (T201) 的制备



1.1 化合物 (3-氟-5-甲氧基苄基) 甲胺 (T201-2) 的制备

向化合物 T201-SM (500 mg) 的甲醇溶液中加入 Raney Ni (100 mg)，氨水 (0.2 mL)，氢气条件下室温搅拌过夜，反应液过滤、减压浓缩后，用柱色谱纯化得到如题产物 300 mg。

LCMS: $[M+H]^+ = 156.3$ 。

1.2 化合物苯基-3-氟-5-甲氧基苄基氨基甲酸酯 (T201-3) 的制备

将化合物 T201-2 (50mg)，吡啶 (76 mg) 溶于 5 mL 二氯甲烷中，0℃下滴加氯甲酸苯酯 (75 mg)，加毕室温搅拌反应 4 个小时。反应液加入水，二氯甲烷萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥。减压浓缩后得到如题产物。

LCMS: $[M+H]^+ = 276.1$ 。

1.3 化合物 6-溴-N-(3-氟-5-甲氧基苄基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺 (T201-4) 的制备

将化合物 T201-3 (30 mg)，6-溴-1,2,3,4-四氢异喹啉 (CAS: 226942-29-6, 23 mg)，三乙胺 (22 mg) 溶于 3 mL 乙腈中，80℃下搅拌过夜，反应结束。减压浓缩后柱色谱纯化得到题述产物 30 mg。

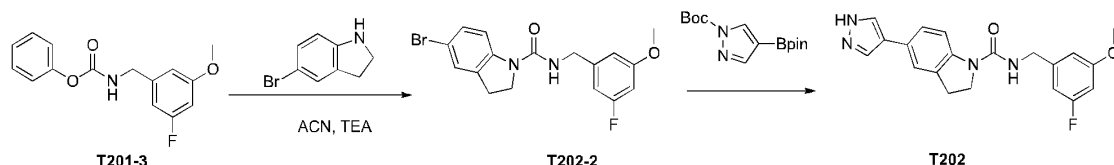
LCMS: $[M+H]^+ = 395.0$ 。

1.4 化合物 N-(3-氟-5-甲氧基苄基)-6-(1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺 (T201) 的制备

将化合物 T201-4 (30 mg), 1-Boc-吡唑-4-硼酸频哪醇酯 (CAS: 552846-17-0; 24 mg), 碳酸钠 (16.2 mg), 醋酸钾 (15 mg), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (8.8 mg) 溶于 10 mL/2 mL 的二氧六环/ H_2O 中, 氮气保护下, 90°C 下搅拌过夜, 反应结束。反应液过滤浓缩, 用制备高效液相色谱纯化, 冷冻干燥后得到目标产物 5 mg。

^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 12.90 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.42-7.41 (m, 2H), 7.19-7.16 (m, 1H), 7.12-7.10 (m, 1H), 6.68-6.64 (m, 3H), 4.51 (s, 2H), 4.24 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.60 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.81 (t, J = 5.6 Hz, 2H); LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 381.1$ 。

实施例 2、化合物 N-(3-氟-5-甲氧基苄基)-5-(1H-吡唑-4-基) 吲哚-1-甲酰胺 (T202) 的制备



2.1 化合物 5-溴-N-(3-氟-5-甲氧基苄基)-2,3-二氢吲哚-1-甲酰胺 (T202-2) 的制备

将化合物 T201-3(300 mg), 5-溴二氢吲哚 (CAS: 22190-33-6, 215 mg), 三乙胺 (219 mg) 溶于 10 mL 乙腈中, 80°C 下搅拌过夜, 反应结束。减压浓缩后柱色谱纯化得到所述化合物 549 mg。

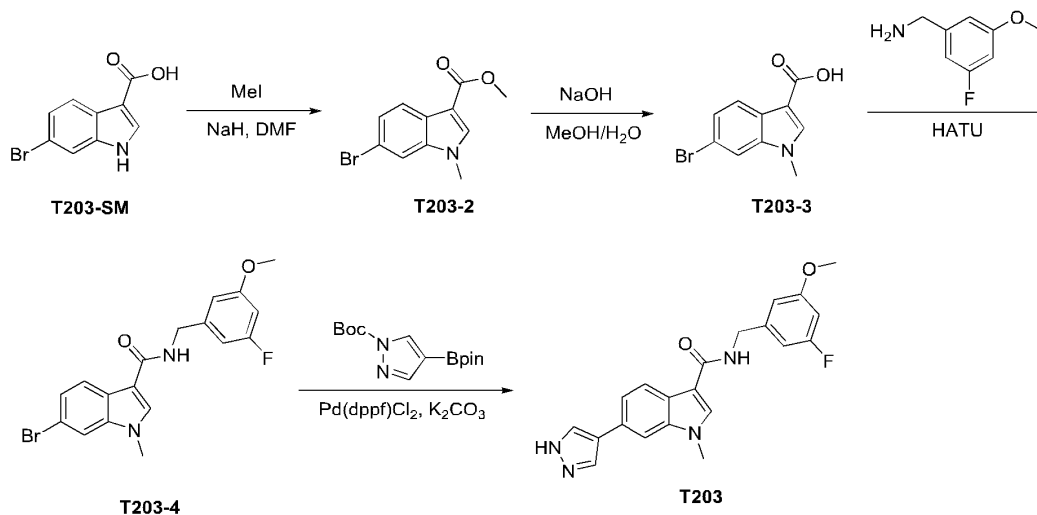
LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 381.3$ 。

2.2 化合物 N-(3-氟-5-甲氧基苄基)-5-(1H-吡唑-4-基) 吲哚-1-甲酰胺 (T202) 的制备

将化合物 T202-2 (200 mg), 1-Boc-吡唑-4-硼酸频哪醇酯 (171 mg), 碳酸钠 (112 mg), 醋酸钾 (103 mg), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (61 mg) 溶于 10 mL/2 mL 的二氧六环/ H_2O 中, 氮气保护下, 90°C 下搅拌过夜, 反应结束。反应液过滤浓缩, 用制备高效液相色谱纯化, 冷冻干燥后得到目标产物 100 mg。

^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 12.80 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.82-7.77 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.32-7.30 (m, 1H), 7.25-7.22 (m, 1H), 6.75-6.66 (m, 3H), 4.30 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.97 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.16 (t, J = 8.4 Hz, 2H). LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 367.1$ 。

实施例 3、化合物 1-甲基-6-(1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-3-羧酸-3-氟-5-甲氧基-苄酰胺 (T203) 的制备



3.1 化合物 6-溴-1-甲基-1H-吲哚-3-羧酸甲酯 (T203-2) 的制备

0°C 下, 氮气保护下, 往化合物 6-溴吲哚-3-羧酸 (CAS: 101774-27-0, 300 mg) 的 DMF (10 mL) 溶液中加入氢氧化钠 (100 mg)。加毕, 0°C 下反应 20 分钟。碘甲烷 (0.23 mL) 一次性加入到上述体系中, 室温下继续搅拌 12 小时。用氯化铵溶液淬灭, 乙酸乙酯萃取。有机相合并后用饱和食盐水洗涤, 有机相干燥后浓缩, 得到粗产品 350 mg, 直接用于下一步反应。

3.2 化合物 6-溴-1-甲基-1H-吡啶-3-羧酸 (T203-3) 的制备

化合物 T203-2 (300 mg) 和氢氧化钠 (150 mg) 的甲醇 (20 mL) 和水 (5 mL) 混合物加热到 50℃, 反应 16 小时。浓缩除去甲醇后, 用稀盐酸调节 pH 值到 1~2。加水 and 乙酸乙酯萃取, 有机相干燥后浓缩, 得到题述化合物 210 mg。

3.3 化合物 6-溴-1-甲基-1H-吡啶-3-羧酸-3-氟-5-甲氧基苯甲酰胺 (T203-4) 的制备

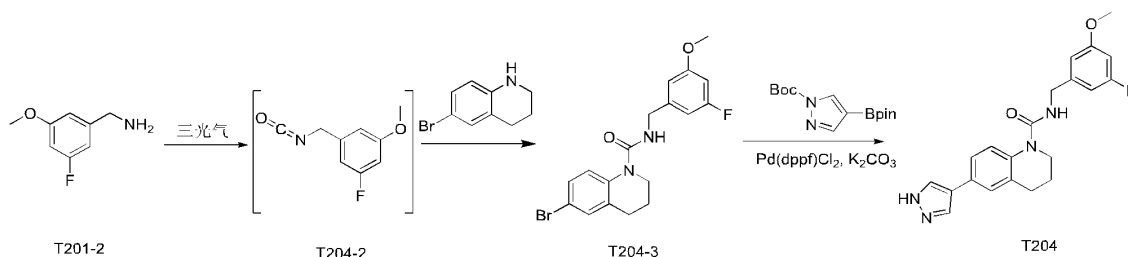
将化合物 T203-3 (210 mg), 化合物 T201-2 (146 mg) 和 DIEA (0.4 mL) 溶于 15 mL DMF 中, 分批加入 HATU (328 mg), 加毕, 室温搅拌过夜。加 30 mL 水稀释, 乙酸乙酯萃取。有机相合并后分别用稀盐酸、碳酸氢钠溶液和食盐水洗涤, 干燥后浓缩, 得到粗产品 310 mg。LCMS: $[M+H]^+ = 393.0$ 。

3.4 化合物 1-甲基-6-(1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶-3-羧酸-3-氟-5-甲氧基-苄酰胺 (T203) 的制备

化合物 T203-4 (220 mg), 1-Boc-吡啶-4-硼酸频哪醇酯 (142 mg), Pd(dppf)Cl₂ (36 mg) 和碳酸钾 (234 mg) 加入到二氧六环 (20 mL) 和水 (4 mL) 中, 反应体系氮气保护下, 加热到 100℃ 反应 16 小时。反应液减压浓缩后, 经制备高效液相色谱纯化, 冷冻干燥后得目标产物 8 mg。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.84 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.20-8.19 (m, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.98 (s, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.44-7.42 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.73-6.67 (m, 2H), 4.43 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.75 (s, 3H)。LCMS: $[M+H]^+ = 379.1$ 。

实施例 4、化合物 N-(3-氟-5-甲氧基苄基)-6-(1H-吡啶-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-甲酰胺 (T204) 的制备



4.1 化合物 6-溴-N-(3-氟-5-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-羧酰胺 (T204-3) 的制备

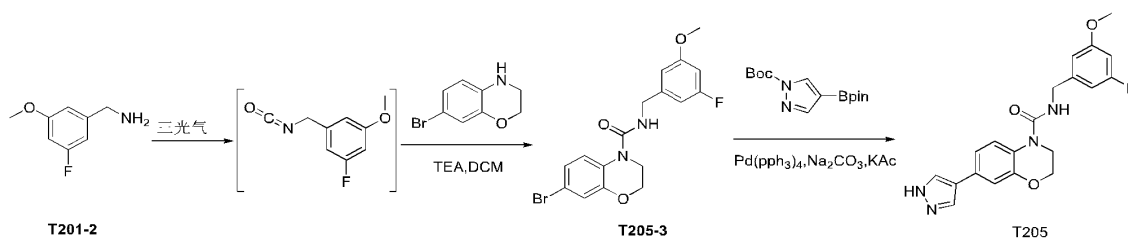
在冰浴搅拌下, 将化合物 T201-2 (200 mg) 溶解在二氯甲烷 (10 mL) 中, 加入三乙胺 (260 mg) 和三光气 (126 mg)。在室温下搅拌反应 2 h 后, 加入化合物 6-溴-1,2,3,4-四氢喹啉 (CAS: 22190-35-8, 270 mg), 在室温下继续搅拌反应过夜。反应结束后, 加入水和二氯甲烷萃取, 有机相减压浓缩后通过柱色谱纯化, 得到产物 80 mg。LCMS: $[M+H]^+ = 393.2$ 。

4.2 化合物 N-(3-氟-5-甲氧基苄基)-6-(1H-吡啶-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-甲酰胺 (T204) 的制备

将化合物 T204-3 (130 mg), 1-Boc-吡啶-4-硼酸频哪醇酯 (146 mg), 碳酸钾 (91.5 mg) 和 Pd(dppf)Cl₂ (24 mg) 分散在二氧六环 (10 mL) 和水 (2 mL) 中。氮气保护下, 加热到 100℃, 回流搅拌过夜。反应结束后, 冷却到室温, 用制备高效液相色谱纯化, 冷冻干燥后得到目标产物 13.5 mg。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.16 (br, 1H), 7.23 (s, 2H), 7.40-7.34 (m, 4H), 6.71-6.69 (m, 3H), 4.26 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.63-3.62 (m, 2H), 2.72-2.71 (m, 2H), 1.86-1.85 (m, 2H); LCMS: $[M+H]^+ = 381.1$ 。

实施例 5、化合物 N-(3-氟-5-甲氧基苄基)-7-(1H-吡啶-4-基)-2H-苯并[B][1,4]恶噻-4(3H)-甲酰胺 (T205) 的制备



5.1 化合物 1-氟-3-(异氰酸酯甲基)-5-甲氧基苯 (T205-3) 的制备

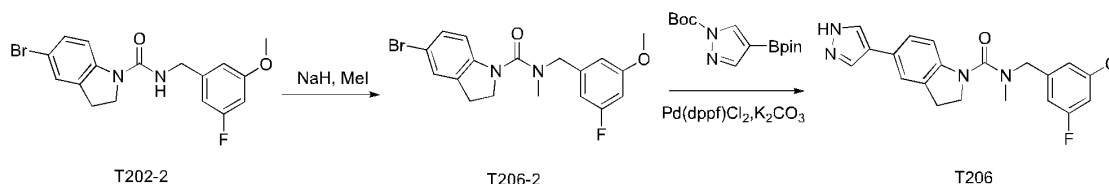
0℃且氮气保护下，向化合物 T201-2 (400 mg)、三乙胺 (521 mg) 的二氯甲烷 (15 mL) 溶液中滴加三光气 (254.6 mg)，加毕，0℃搅拌反应 3 个小时后，加入化合物 7-溴-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁唑 (CAS: 105679-22-9, 400 mg)，室温搅拌过夜，反应结束。减压浓缩后柱色谱纯化，得到产物 160mg。LCMS: $[M+H]^+ = 395.0$ 。

5.2 化合物 N-(3-氟-5-甲氧基苄基)-7-(1H-吡唑-4-基)-2H-苯并[B][1,4]恶唑-4(3H)-甲酰胺 (T205) 的制备

将化合物 T205-3 (160 mg)，1-Boc-吡唑-4-硼酸频哪醇酯 (143 mg)，碳酸钠 (86 mg)，醋酸钾 (79.5 mg)，Pd(PPh₃)₄ (46.9 mg) 溶于 10 mL/2 mL 的二氧六环/H₂O 中，氮气保护下，90℃下搅拌过夜，反应结束。反应液过滤浓缩，用制备高效液相色谱纯化，冷冻干燥后得到目标产物 31 mg。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 12.85 (s, 1H), 7.98 (s, 2H), 7.56-7.54 (m, 1H), 7.48-7.45 (m, 1H), 7.11-7.09 (m, 2H), 6.72-6.66(m, 3H), 4.28 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.21-4.19 (m, 2H), 3.77-3.76(m, 5H) . LCMS: $[M+H]^+ = 383.1$ 。

实施例 6、化合物 N-(3-氟-5-甲氧基苄基)-N-甲基-5-(1H-吡唑-4-基)吲哚-1-甲酰胺 (T206) 的制备



6.1 化合物 5-溴-N-(3-氟-5-甲氧基苄基)-N-甲基吲哚-1-甲酰胺 (T206-2) 的制备

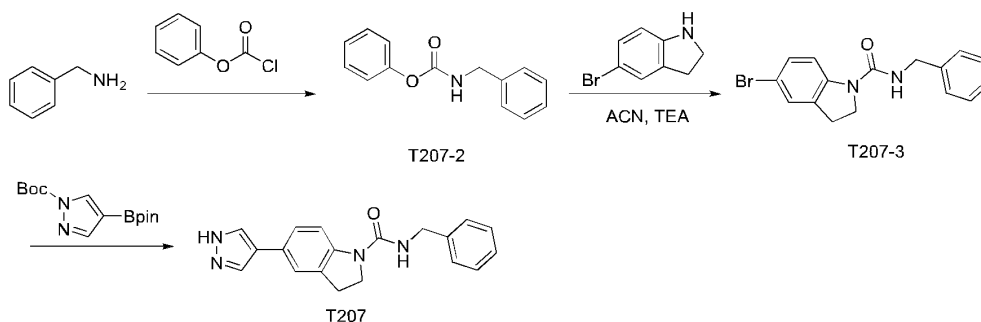
冰浴下向化合物 T202-2(150 mg) 的 DMF 溶液中加入氢氧化钠(60%) (24 mg)，加毕，0℃下反应 1 个小时，向反应体系中加入碘甲烷(56 mg)，加完后室温搅拌过夜，液相监测反应完毕，用氯化铵水溶液淬灭，减压浓缩后柱色谱纯化得到产物 155 mg。LCMS: $[M+H]^+ = 395.1$ 。

6.2 化合物 N-(3-氟-5-甲氧基苄基)-5-(1H-吡唑-4-基)-吲哚-1-甲酰胺 (T206) 的制备

将化合物 T206-2 (160 mg)，1-Boc-吡唑-4-硼酸频哪醇酯 (143 mg)，碳酸钾 (112 mg)，Pd(dppf)Cl₂ (30 mg) 溶于 10 mL/2 mL 的二氧六环/H₂O 中，氮气保护下，110℃下搅拌过夜，反应结束。反应液过滤浓缩，用制备高效液相色谱纯化，得到目标产物 41 mg。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 12.82 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.37-7.35 (m, 1H), 7.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.77-6.72 (m, 3H), 4.43 (s, 2H), 3.89 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.05 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.80 (s, 3H). LCMS: $[M+H]^+ = 381.1$ 。

实施例 7、化合物 N-苄基-5-(1H-吡唑-4-基)吲哚-1-甲酰胺 (T207) 的制备



7.1 化合物苯基苄基氨基甲酸酯 (T207-2) 的制备

将苄胺 (300 mg), 吡啶(663.6 mg)溶于 5 mL 二氯甲烷中, 0℃下滴加氯甲酸苯酯 (658 mg), 滴加完毕室温搅拌过夜, 反应结束。向反应液加入水, 二氯甲烷萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥。有机相减压浓缩后, 得到产物 400 mg。

LCMS: $[M+H]^+ = 228.1$ 。

7.2 化合物 N-苄基-5-溴吡啶-1-甲酰胺 (T207-3) 的制备

将化合物 T207-2 (400 mg), 化合物 5-溴二氢吡啶 (348 mg), 三乙胺 (343.4 mg) 溶于 5 mL 乙腈中, 80 °C 下搅拌过夜, 反应结束。减压浓缩后柱色谱纯化, 得到题述化合物 233 mg。

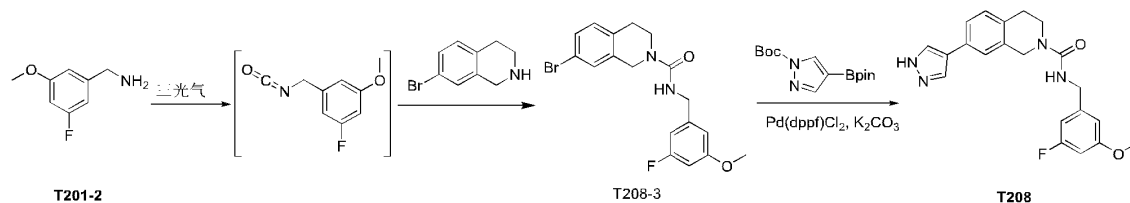
^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.32 – 7.27 (m, 6H), 7.24 – 7.21 (m, 2H), 4.32 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.96 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.14 (t, J = 8.8 Hz, 1H); LCMS: $[M+H]^+ = 331.0$ 。

7.3 化合物 N-苄基-5- (1H-吡唑-4-基) 吡啶-1-甲酰胺 (T207) 的制备

将化合物 T207-3 (221 mg), 1-Boc-吡唑-4-硼酸频哪醇酯 (235 mg), 碳酸钠 (142 mg), Pd(dppf) Cl_2 (97mg) 溶于 10 mL/2 mL 的二氧六环/ H_2O 中, 氮气保护下, 80 °C 下搅拌过夜, 反应结束。反应液过滤浓缩, 用制备高效液相色谱纯化, 得到目标产物 8.8 mg。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 12.76 (br, 1H), 7.89 (br, 2H), 7.80 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.33-7.30 (m, 5H), 7.24-7.20 (m, 2H), 4.34 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.15 (t, J = 8.4 Hz, 1H)。LCMS: $[M+H]^+ = 319.1$ 。

实施例 8、化合物 N- (3-氟-5-甲氧基苄基) -7- (1H-吡唑-4-基) -3,4-二氢异喹啉-2 (1H) -甲酰胺 (T208) 的制备



8.1 化合物 7-溴-N ((-3-氟-5-甲氧基苄基)-3, 4-二氢异喹啉-2) (T208-3) 的制备

在冰浴搅拌下, 将化合物 T201-2 (200 mg)溶解在二氯甲烷 (10 mL) 中, 加入三乙胺 (260 mg) 和三光气 (126 mg)。在室温下搅拌反应 2 h 后, 加入化合物 7-溴-1,2,3,4-四氢异喹啉 (CAS: 17680-55-6, 270 mg), 在室温下继续搅拌反应过夜。反应结束后, 加入水和二氯甲烷萃取, 有机相减压浓缩后通过柱纯化, 得到题述化合物 70 mg。

LCMS: $[M+H]^+ = 393.4$ 。

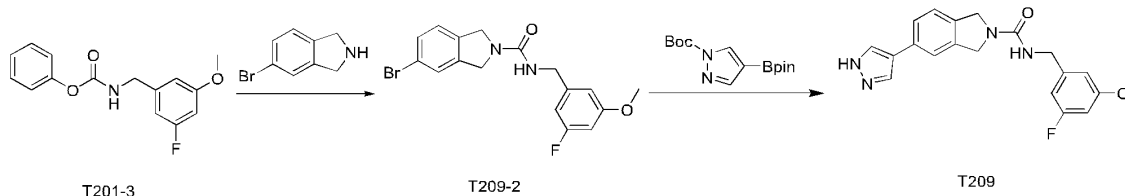
8.2 化合物 N- (3-氟-5-甲氧基苄基) -7- (1H-吡唑-4-基) -3,4-二氢异喹啉-2 (1H) -甲酰胺 (T208) 的制备

将化合物 T208-3 (70 mg), 1-Boc-吡唑-4-硼酸频哪醇酯(78 mg), 碳酸钾 (49 mg) 和 Pd(dppf) Cl_2

(26 mg)分散在二氧六环(10 mL)和水(2 mL)中。氮气保护下,加热到100℃,回流搅拌过夜。反应结束后,冷却到室温,用制备高效液相色谱纯化,得到目标产物 16.1 mg。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.88 (s, 1H), 8.13 (br, 1H), 7.95 (br, 1H), 7.40-7.36 (m, 2H), 7.19-7.12 (m, 2H), 6.67-6.63 (m, 3H), 4.54 (s, 2H), 4.24 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.61-3.58 (m, 2H), 3.78-3.73 (m, 2H); LCMS: [M+H]⁺ = 380.9.

实施例 9、化合物 N- (3-氟-5-甲氧基苄基) -5- (1H-吡唑-4-基) 异吲哚-2-甲酰胺 (T209) 的制备



9.1 化合物 5-溴-N-(3-氟-5-甲氧基苄基)异吲哚-2-甲酰胺 (T209-2) 的制备

将化合物 T201-3 (300 mg) 溶解在乙腈 (10 mL) 中, 加入三乙胺 (220 mg) 和化合物 5-溴异二氢吡啶 (CAS: 127168-84-7, 170 mg), 在 80℃ 下搅拌反应过夜。反应结束后, 减压浓缩, 通过柱色谱纯化, 得到产物 100 mg。LCMS: $[M+H]^+ = 379.3$ 。

9.2 化合物 N-(3-氟-5-甲氧基苄基)-5-(1H-吡唑-4-基) 异吲哚-2-甲酰胺 (T209) 的制备

将化合物 T209-2 (130 mg), 1-Boc-吡唑-4-硼酸频哪醇酯(151.7 mg), 碳酸钾(94.9 mg)和 Pd(dppf)Cl₂(25 mg)分散在二氧六环(10 mL)和水(2 mL)中。氮气保护下, 加热到 110℃回流 16 小时。反应结束后冷却到室温, 用制备高效液相色谱纯化, 得到目标产物 14.8 mg。

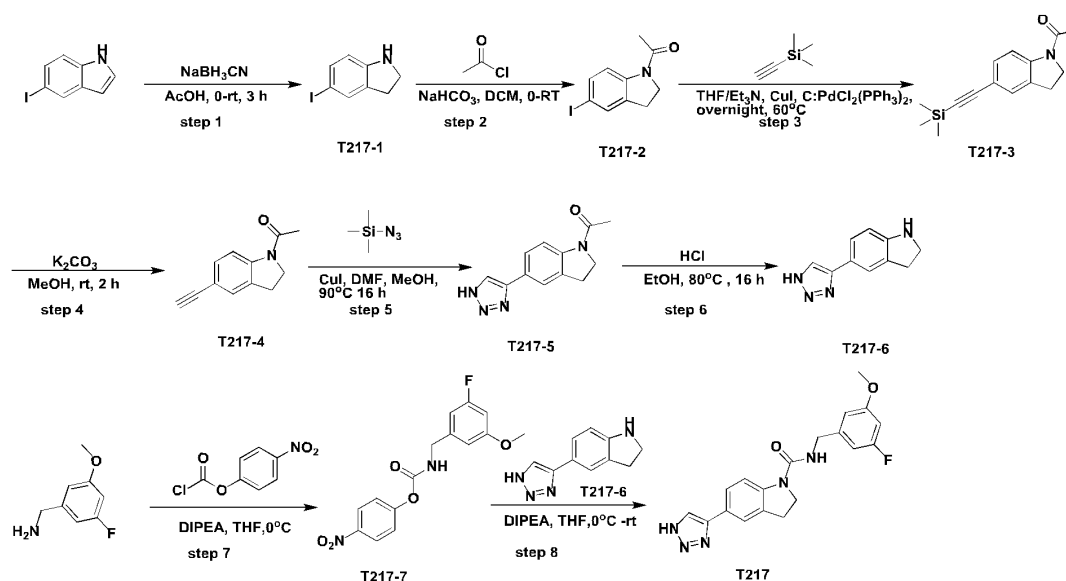
¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.92 (s, 1H), 8.11(br, 2H), 7.56-7.53 (m, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.00-6.97 (m, 1H), 6.74-6.64 (m, 3H), 4.64-4.62 (m, 4H), 4.27 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H). LCMS: [M+H]⁺ = 367.1.

实施例 10

参考上述实施例 1-2、4-9 的制备方法，制备得到如下化合物：

化合物编号	LC-MS: $[M+H]^+$
T210	365.1
T211	382.1
T212	437.2
T213	411.3
T214	437.4
T215	451.0
T216	465.2

实施例 11、化合物 N-(3-氟-5-甲氧苄基)-5-(1H-1,2,3-三唑-4-基)二氢吡啶-1-甲酰胺 (T217) 的制备



1 化合物 5-碘二氢吲哚 (T217-1) 的制备

将 5-碘-1H-吲哚(4.50 g)溶于醋酸(40 mL)中, 0°C 分批加入氰基硼氢化钠(1.75 g), 室温反应 3 个小时。将反应液倒入水(50 mL)中, 用 50%的氢氧化钠水溶液调 PH=10, 乙酸乙酯(50 mL *2)萃取, 饱和食盐水(20 mL *2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 得到粗品, 白色固体 4.53 g。LC-MS [M+H]⁺: 245.9。

2 化合物 1-(5-碘二氢吲哚-1-基)乙烷-1-酮 (T217-2) 的制备

将化合物 T217-1 (4.53 g)溶于二氯甲烷(80 mL)中, 加入碳酸氢钠(7.77 g), 0°C 加入乙酰氯 (2.90 g), 室温搅拌过夜。过滤, 滤液减压浓缩, 得到粗品, 白色固体 5.00 g。LC-MS [M+H]⁺: 287.9。

3 化合物 1-(5-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)二氢吲哚-1-基)乙烷-1-酮 (T217-3) 的制备

将化合物 T217-2 (5.30 g)溶于无水四氢呋喃(60 mL)和三乙胺(30 mL)中, 加入双三苯基磷二氯化钯(1.04 g), 碘化亚铜 (0.28 g)和三甲基硅乙炔 (2.72 g), 氮气保护, 60°C 反应过夜。将反应液过滤, 滤液浓缩, 粗品硅胶柱层析分离(石油醚/乙酸乙酯=20: 1-5: 1), 得到淡黄色固体 4.18 g, 收率: 86%。LC-MS [M+H]⁺: 258.1。

4 化合物 1-(5-乙炔基二氢吲哚-1-基)乙烷-1-酮 (T217-4) 的制备

将化合物 T217-3 (4.18 g)溶于甲醇(80 mL)中, 加入碳酸钾(12.36 g), 25°C 反应 2 个小时。将反应液倒入水(100 mL)中, 乙酸乙酯(100 mL *2)萃取, 饱和食盐水(50 mL *2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 得到淡黄色固体 2.80 g, 收率 84 %。LC-MS [M+H]⁺: 186.1。

5 化合物 1-(5-(1H-1,2,3-三唑-4-基)二氢吲哚-1-基)乙烷-1-酮 (T217-5) 的制备

将化合物 T217-4 (2.80 g)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(30 mL)中, 加入碘化亚铜(0.29 g) 和叠氮三甲基硅 (2.62 g), 氮气保护, 90°C 反应 16 个小时。将反应液过滤, 滤液用乙酸乙酯(60 mL *2)萃取, 饱和食盐水(30 mL)洗涤 (水中含有大量产品), 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 粗品硅胶柱层析分离(二氯甲烷/甲醇=10: 1), 得到淡黄色固体 0.98 g, 收率: 28%。LC-MS [M+H]⁺: 228.9。

6 化合物 5-(1H-1,2,3-三唑-4-基)二氢吲哚盐酸盐 (T217-6) 的制备

将化合物 T217-5 (0.91 g) 溶于乙醇(20 mL)中, 加入 6N 盐酸 (2.50 mL), 80°C 反应 16h。减压浓缩, 得到粗品, 黑色固体 0.96 g, LC-MS [M+H]⁺: 187.0。

7 化合物 4-硝基苯基 (3-氟-5-甲氧苄基)氨基甲酸酯 (T217-7) 的制备

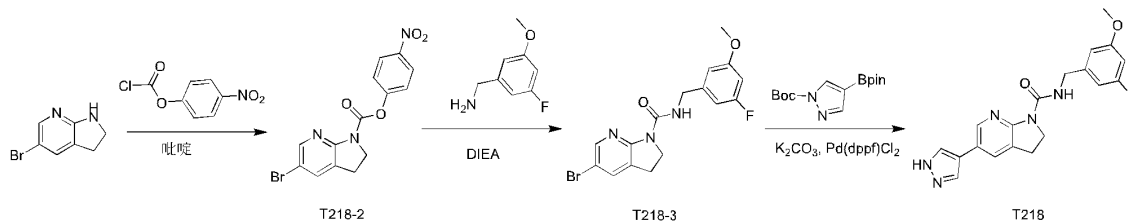
将对硝基氯甲酸苄酯 (0.54 g) 溶于无水四氢呋喃 (5 mL) 中, 0°C 滴加(3-氟-5-甲氧苄基)甲胺 (0.30 g) 和 N,N-二异丙基乙胺 (1.00 g) 的四氢呋喃溶液 (5 mL), 0°C 反应 2 小时。不纯化, 直接投下一步。MS [M+H]⁺=213.9 (溶剂甲醇)。

8 化合物 N-(3-氟-5-甲氧苄基)-5-(1H-1,2,3-三唑-4-基)二氢吲哚-1-甲酰胺 (T217) 的制备

将化合物 T217-6 (0.22 g) 和 N,N-二异丙基乙胺 (0.52 g) 溶于无水四氢呋喃 (5 mL) 中, 0°C 加入化合物 T217-7 (0.42 g), 0°C 反应 2 个小时。甲醇 (5 mL) 淬灭反应, 减压浓缩, 粗品制备色谱分离, 得到白色固体 22.4 mg, 收率 6.1 %。LC-MS $[M+H]^+$: 367.8。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.19 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 6.77 – 6.71 (m, 2H), 6.71 – 6.66 (m, 1H), 4.31 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.00 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.20 (q, J = 8.6 Hz, 2H)。

实施例 12、化合物 N-(3-氟-5-甲氧基苄基)-5-(1H-吡唑-4-基)-2,3-二氢-1H-吡咯并(2,3-b)吡啶-1-甲酰胺 (T218) 的制备



1 化合物 4-硝基苄基 5-溴-2,3-二氢-1H-吡咯并(2,3-b)吡啶-1-羧酸 (T218-2) 的制备

将 4-硝基苄基羧酸苯酯 (1.22 g) 溶于 THF (8 mL) 中, 氮气保护下, 向其滴加 5-溴-2,3-二氢-7-氮杂吲哚 (CAS: 115170-40-6, 1.00 g) 和吡啶 (1.19 g) 的 THF (2 mL) 溶液, 室温搅拌过夜。LCMS 检测反应完全, 反应溶液直接进行下一步反应。MS: $[M+H]^+$ = 364.0。

2 化合物 5-溴-N-(3-氟-5-甲氧基苄基)-2,3-二氢-1H-吡咯并(2,3-b)吡啶-1-甲酰胺 (T218-3) 的制备

将二异丙基乙胺 (3.19 g) 和 (3-氟-5-甲氧基苄基) 甲胺 (1.38 g) 加入到上步反应的反应液中, 室温搅拌过夜。减压浓缩后柱色谱纯化, 得到产物 1.97 g。MS: $[M+H]^+$ = 380.0。

3 化合物 N-(3-氟-5-甲氧基苄基)-5-(1H-吡唑-4-基)-2,3-二氢-1H-吡咯并(2,3-b)吡啶-1-甲酰胺 (T218) 的制备

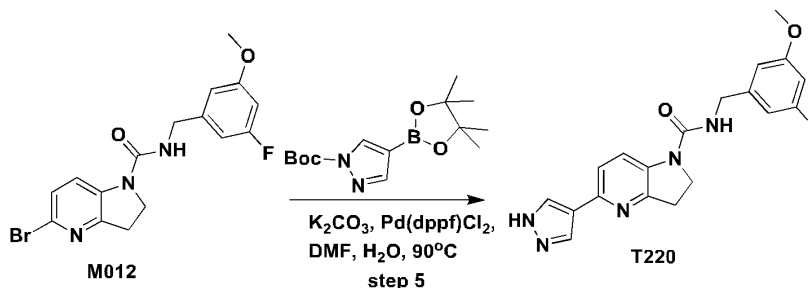
将化合物 T218-3 (500 mg), 1-Boc-吡唑-4-硼酸频哪醇酯 (779 mg)、碳酸钾 (729 mg) 和 Pd(dppf)Cl₂ (96 mg) 溶解到 DMF (5 mL) 和水 (1 mL) 中, 氮气保护下, 90°C 搅拌 3h。恢复至室温, 加入水 (30 mL), 用乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 粗品柱色谱纯化, 得到目标产物 380 mg。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.98 (brs, 1H), 9.35 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.18 (brs, 1H), 7.95 (brs, 1H), 7.86 (s, 1H), 6.78 – 6.68 (m, 3H), 4.47 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.00 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.09 (t, J = 8.4 Hz, 2H); MS: $(M+H)^+$ = 368.2。

实施例 13

参考上述实施例 12 的制备方法, 制备得到化合物 T219, MS: $(M+H)^+$ = 368.2。

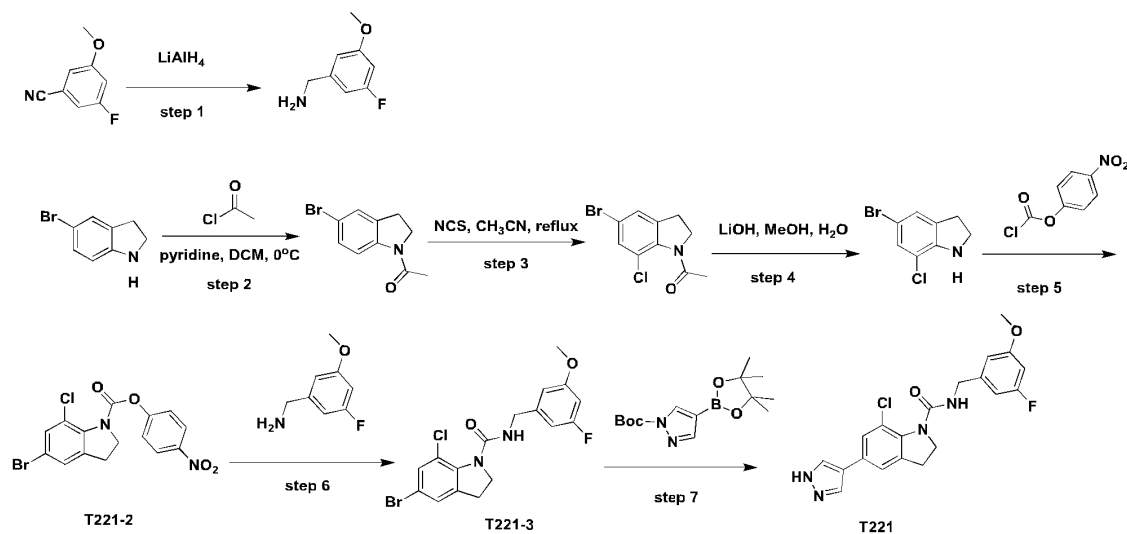
实施例 14、化合物 N-(3-氟-5-甲氧基苄基)-5-(1H-吡唑-4-基)-2,3-二氢-1H-吡咯并(3,2-b)吡啶-1-甲酰胺 (T220) 的制备



将化合物 M012 (500 mg), 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯(779 mg) 和碳酸钾(729 mg) 和 1, 1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯(96 mg) 溶于 DMF (5 mL) 和水(1 mL) 中, 氮气保护, 90℃ 搅拌 3h。恢复至室温, 加入水 (30 mL), 乙酸乙酯萃取(20 mL *3), 合并有机相, 饱和食盐水(20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 粗品硅胶柱层析(DCM: MeOH 95: 5) 纯化, 得到 360 mg 白色固体, 收率 73%。MS (M+H)⁺=367.8。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.92 (brs, 1H), 8.05 (brs, 2H), 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.81 – 6.64 (m, 3H), 4.32 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.01 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.25 (t, J = 8.7 Hz, 2H)。

实施例 15、化合物 7-氯-N-(3-氯-5-甲氧基苄基)-5-(1H-吡唑-4-基) 吡啶-1-甲酰胺 (T221) 的制备



1 化合物 3-氯-5-甲氧基苄胺的制备

四氢铝锂 (10.0 g) 溶解于四氢呋喃 (100 mL), 氮气保护, 冰水浴, 0℃ 下缓慢滴加 3-氯-5-甲氧基苄腈 (8.0 g) 的四氢呋喃溶液 (20 mL), 滴加完成后升至室温继续搅拌反应 3 小时。反应完成后, 反应液置于冰浴中, 缓慢滴加饱和的硫酸钠溶液, 直至气体全部释放。减压浓缩, 旋出有机相, 用水稀释 (30 mL), 乙酸乙酯 (60 mL *3) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤后, 滤液旋干, 得到黄色油状物 6.1 g, 收率 74%, LC-MS [M+H]⁺: 156.0

2 化合物 1-(5-溴吡啶-1-基) 乙烷-1-酮的制备

5-溴二氢吡啶 (4.0 g) 和吡啶 (2.4 g) 溶于四氢呋喃 (50 mL), 冰水浴, 0℃ 下缓慢滴加乙酰氯 (1.9 g), 升至室温搅拌过夜。水 (20 mL) 淬灭, 旋出有机相, 乙酸乙酯 (30 mL *3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液旋干, 粗品硅胶柱纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 10:1), 得到白色固体 4.0 g, 82%。LC-MS [M+H]⁺: 239.8

3 化合物 1-(5-溴-7-氯吡啶-1-基) 乙烷-1-酮的制备

化合物 1-(5-溴吡啶-1-基) 乙烷-1-酮 (3.0 g) 和 NCS (1.8 g) 溶于乙腈 (50 mL), 回流搅拌过夜。降至室温, 将反应液旋干。粗品用硅胶柱纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 3:1), 得到 1.2 g 白色固体, 收率为 35%。LC-MS [M+H]⁺: 273.8

4 化合物 5-溴-7-氯吡啶的制备

化合物 1-(5-溴-7-氯吡啶-1-基) 乙烷-1-酮 (1.2 g) 和一水合氢氧化锂 (1.84 g) 溶于甲醇/水 (1/1, 30 mL), 升温至 70℃ 搅拌过夜。加水 (30 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (30 mL *3) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 粗品硅胶柱纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 2:1), 得到白色固体产物 0.9 g, 收率 88%。LC-MS [M+H]⁺: 231.8

5 化合物 5-溴-7-氯吡啶-1-羧酸对硝基苯酯 (T221-2) 的制备

化合物 5-溴-7-氯吡啶(800 mg) 和吡啶 (816 mg) 溶于四氢呋喃 (20 mL), 加入对硝基氯甲酸苯酯 (832 mg), 室温搅拌 4 小时, 反应液不做处理, 直接用作下一步反应。LC-MS [M+Na]⁺: 418.5

6 化合物 5-溴-7-氯-N-(3-氟-5-甲氧基苄基)-吡啶-1-甲酰胺 (T221-3) 的制备

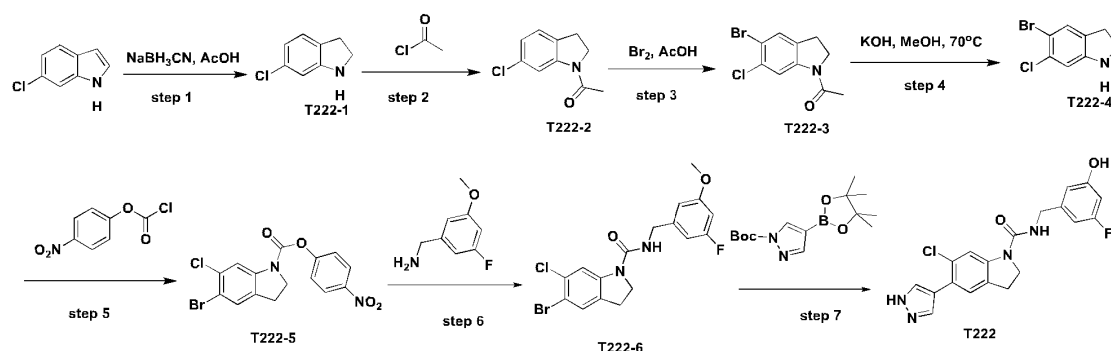
上一步所得反应液中直接加入 (3-氟-5-甲氧基苄基) 甲胺 (1333 mg), 回流搅拌过夜。反应液旋干, 硅胶柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯=2:1), 得到 700 mg (纯度 85%) 淡黄色油状液体, 收率 68%, LC-MS [M+H]⁺: 412.6.

7 化合物 7-氯-N-(3-氟-5-甲氧基苄基)-5-(1H-吡唑-4-基) 吡啶-1-甲酰胺 (T221) 的制备

氮气保护, 化合物 T221-3(500 mg), 1-Boc-吡唑-4-硼酸频哪醇酯 (714 mg), 碳酸钾(500 mg)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(89 mg) 溶于无水二氧六环 (15 mL) 和水 (3mL), 90°C 反应 12 小时。降至室温, 用水 (20 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (15 mL*2) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水 (15mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 粗品硅胶柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯=0-100%), 后经制备色谱纯化得到 40 mg 白色固体, 收率 8.7%。LC-MS [M+H]⁺: 400.9.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.91(brs, 1H), 8.05 (brs, 2H), 7.66 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.78 – 6.67 (m, 3H), 4.30 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.03 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.09 (t, J = 7.9 Hz, 2H).

实施例 16、7-氯-N-(3-氟-5-甲氧基苄基)-5-(1H-吡唑-4-基) 吡啶-1-甲酰胺 (T222) 的制备



1 化合物 6-氯吡啶 (T222-1) 的制备

6-氯吡啶 (2.0g) 溶于乙酸 (20 mL), 冰水浴, 0°C 下缓慢加入氰基硼氢化钠 (1.0g), 加完后升至室温继续搅拌反应 12 小时。反应完成后, 反应液置于冰浴中, 用 1N 的 NaOH 溶液调节 pH 为碱性, 用二氯甲烷萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 旋干得粗产物白色固体 2.2 g。LC-MS [M+H]⁺: 153.9

2 化合物 1-(6-氯吡啶-1-基) 乙烷-1-酮 (T222-2) 的制备

化合物 T222-1 (2.2 g) 和吡啶 (1.3 g) 溶于四氢呋喃 (50 mL), 冰水浴, 0 °C 下缓慢滴加乙酰氯 (1.1 g), 升至室温搅拌过夜。水(50 mL)淬灭, 乙酸乙酯 (60 mL*3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水溶液 (40 mL*2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤旋干, 粗品硅胶柱纯化 (石油醚:乙酸乙酯=10:1), 得到白色固体 2.5 g, 两步收率 97%。LC-MS [M+H]⁺: 239.8

3 化合物 1-(5-溴-6-氯吡啶-1-基) 乙烷-1-酮 (T222-3) 的制备

化合物 T222-2 (2.3 g) 溶于乙酸 (30 mL), 冰水浴, 缓慢滴加溴素 (2.1 g), 升至室温反应 4h。反应中析出固体, 反应完成后抽滤, 滤饼用乙酸乙酯洗一次后得到白色固体 2.5 g。收率为 77%。LC-MS [M+H]⁺: 273.8

4 化合物 5-溴-6-氯吡啶 (T222-4) 的制备

化合物 T222-3 (2.5 g) 和 KOH (5.1 g) 溶入甲醇/水=1:1 (30 mL), 反应液升温至 70°C 搅拌反应过夜。回复至室温, 反应液旋干得粗产物, 硅胶柱纯化, (石油醚:乙酸乙酯=2:1), 得到白色固体产物 1.6 g, 收率 75.6 %。LC-MS [M+H]⁺: 231.8

5 化合物 5-溴-6-氯吡啶-1-羧酸对硝基苯酯 (T222-5) 的制备

化合物 T222-4 (1.6 g) 和吡啶 (1.6 g) 溶于四氢呋喃 (30 mL), 加入对硝基氯甲酸苄酯 (1.7 g) 后, 搅拌反应 4 小时。反应完成后, 减压浓缩, 硅胶柱纯化 (石油醚/乙酸乙酯=2/1)。得粗品产物, 黄色固体 2g。LC-MS $[M+Na]^+$: 418.5

6 化合物 5-溴-6-氯-N-(3-氯-5-甲氧基苄基) 吡啶-1-甲酰胺 (T222-6) 的制备

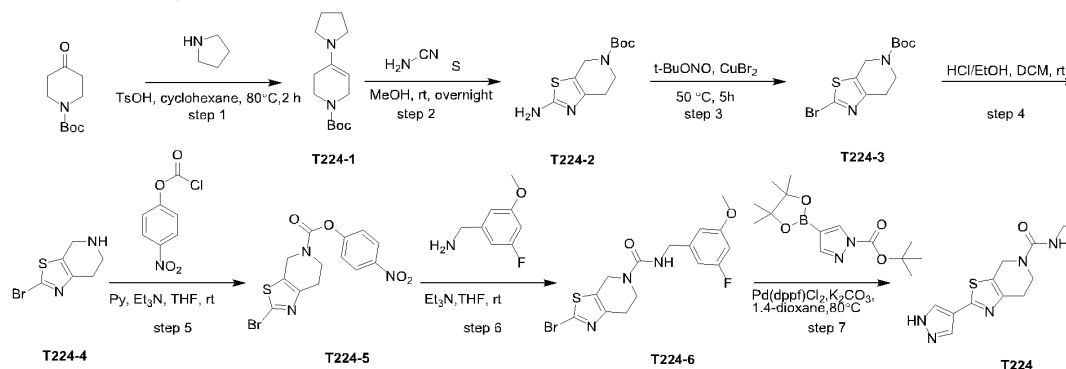
化合物 T222-5 (2 g 粗品) 溶于 DMF (20 mL), 加入 (3-氯-5-甲氧基苄基) 甲酰胺 (3.2g) 和三乙胺 (2.08 g) 升温至 130℃, 搅拌过夜。反应液用水稀释后, 乙酸乙酯萃取 (50 mL*3), 合并有机相, 饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤旋干, 硅胶柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯=2:1), 得到 2 g 黄色固体, 两步收率 70.3%, LC-MS $[M+H]^+$: 412.6.

7 化合物 6-氯-N-(3-氯-5-甲氧基苄基)-5-(1H-吡唑-4-基) 吡啶-1-甲酰胺 (T222) 的制备

氮气保护, 化合物 T222-6(400 mg), 1-叔丁氧羰基吡唑-4-硼酸频哪醇酯 (570 mg), 碳酸钾(400 mg)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(71 mg) 溶于无水二氧六环 (30 mL) 和水 (3mL), 90℃ 反应 12h, 降至室温, 水 (20mL) 稀释, 乙酸乙酯萃取 (15 mL *2), 将有机相合并, 饱和食盐水 (15mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 硅胶柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯=0-100%), 经制备之后得到 102.6 mg 白色固体, 收率 26.3%, LC-MS $[M+H]^+$: 400.9.

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.97 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.42–7.34 (m, 2H), 6.76–6.67 (m, 3H), 4.31 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.01 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.16 (t, J = 8.6 Hz, 2H).

实施例 17、化合物 N-(3-氯-5-甲氧基苄基)-2-(1H-吡唑-4-基)-6,7-二氢噻唑并[5,4-c]吡啶-5(4H)-甲酰胺 (T224) 的制备



1 化合物 4-(吡咯烷-1-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯 (T224-1) 的制备

将叔-丁基 4-羧基哌啶-1-羧酸酯 (2.00 g), 四氢吡咯 (0.75 g) 和一水合对甲苯磺酸 (10 mg) 溶于环己烷 (20 mL), 在搭有回流分水器的反应装置里 80℃ 反应 2 小时。冷却至室温, 过滤并将滤液旋干, 得到粗品产物 2.37 g, 黄色固体。直接用于下一步。

2 化合物 2-氨基-6,7-二氢噻唑并[5,4-c]吡啶-5(4H)-羧酸叔丁酯 (T224-2) 的制备

将化合物 T224-1 (2.00 g) 和单质硫粉 (0.25 g) 溶于甲醇 (15 mL) 中, 降温至 0℃, 滴加氰胺 (0.34 g) 的甲醇 (5 mL) 溶液, 滴加完成后室温搅拌过夜。反应结束后将反应体系过滤, 滤饼用乙酸乙酯 (30 mL) 洗涤, 收集滤饼, 烘干, 得到 2.20 g 粗品产物。呈浅黄色固体。LC-MS $[M+H]^+$: 255.8

3 化合物 2-溴-6,7-二氢噻唑并[5,4-c]吡啶-5(4H)-羧酸叔丁酯 (T224-3) 的制备

将化合物 T224-2 (2.00 g), 亚硝酸叔丁酯 (1.22 g) 及溴化亚铜 (2.13 g) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (50 mL) 中, 氮气保护, 50 °C 反应 5 小时。回复至室温, 加水 (50 mL) 淬灭, 将反应体系过滤, 滤液用乙酸乙酯 (40 mL*3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水 (50 mL*3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 粗品用硅胶柱纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=4:1), 得到白色固体产物 300 mg, 收率 10%。LC-MS $[M+H]^+$: 318.7

4 化合物 2-溴-4,5,6,7-四氢噻唑并[5,4-c]吡啶 (T224-4) 的制备

将化合物 T224-3(300 mg)溶于二氯甲烷 (2 mL), 向其加入氯化氢的乙醇溶液 (33%, 1 mL), 室

温搅拌过夜。反应结束后，将反应体系旋干后，加入二氯甲烷（30 mL），用饱和碳酸氢钠溶液（20 mL）洗涤，饱和食盐水（20 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，粗品硅胶柱纯化（二氯甲烷:乙酸乙酯=10:1），得到白色固体 250 mg，91%。LC-MS [M+H]⁺: 218.7

5 化合物 2-溴-6,7-二氢噻唑并[5,4-c]吡啶-5(4H)-羧酸对硝基苯酯 (T224-5) 的制备

将化合物 T224-4 (150 mg) 溶于四氢呋喃 (4 mL)，向反应体系中加入对硝基苯基氯甲酸酯 (215 mg)，吡啶 (170 mg)，三乙胺 (358 mg)，氮气保护下室温搅拌过夜。反应结束后将反应液直接用于下一步反应。LC-MS [M+H]⁺: 383.5

6 化合物 2-溴-N-(3-氟-5-甲氧苄基)-6,7-二氢噻唑并[5,4-c]吡啶-5(4H)-甲酰胺 (T224-6) 的制备

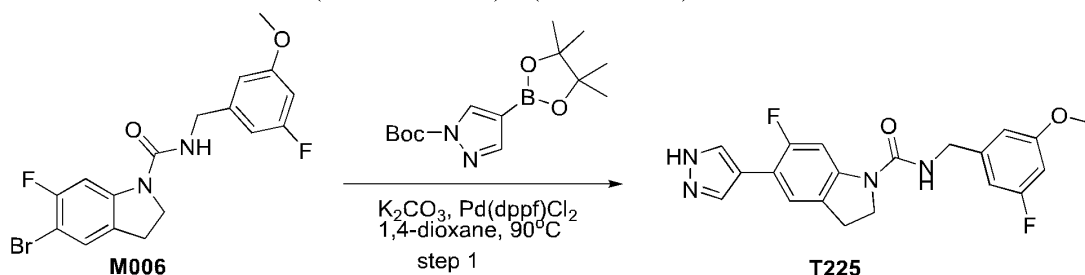
将(3-氟-5-甲氧苄基)甲胺 (400 mg)，三乙胺 (303 mg) 加入上一步反应体系，室温搅拌 4 小时，加水 (20 mL) 淬灭，乙酸乙酯 (15 mL*3) 萃取，合并有机相，饱和食盐水溶液 (20 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥有机相，过滤，将滤液旋干。粗品硅胶柱纯化 (4 g，石油醚:乙酸乙酯=10:1)，得到白色固体 120 mg，41.88%。LC-MS [M+H]⁺: 399.6

7 化合物 N-(3-氟-5-甲氧苄基)-2-(1H-吡唑-4-基)-6,7-二氢噻唑并[5,4-c]吡啶-5(4H)-甲酰胺 (T224) 的制备

将化合物 T224-6 (100 mg)，4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1H-吡唑-1-羧酸叔丁酯 (106 mg)，[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (35 mg) 和碳酸钾 (99 mg) 溶于 1,4-二氧六环 (8 mL) 和水 (2 mL) 的混合溶液，80℃搅拌过夜。将反应体系过滤，滤液旋干，硅胶柱纯化 (4 g，二氯甲烷:乙酸乙酯=5:1)，经过制备 (色谱柱:-Gemini-C18 150 x 21.2 mm, 5μm 流动相:ACN-H₂O(0.05%NH₃)梯度:25-40) 后冻干得到白色固体 14.3 mg。LC-MS [M+H]⁺: 388.2。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.26 (brs, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.37 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.69 – 6.62 (m, 3H), 4.62 (s, 2H), 4.24 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.75 – 3.70 (m, 5H), 2.81 – 2.75 (m, 2H)。

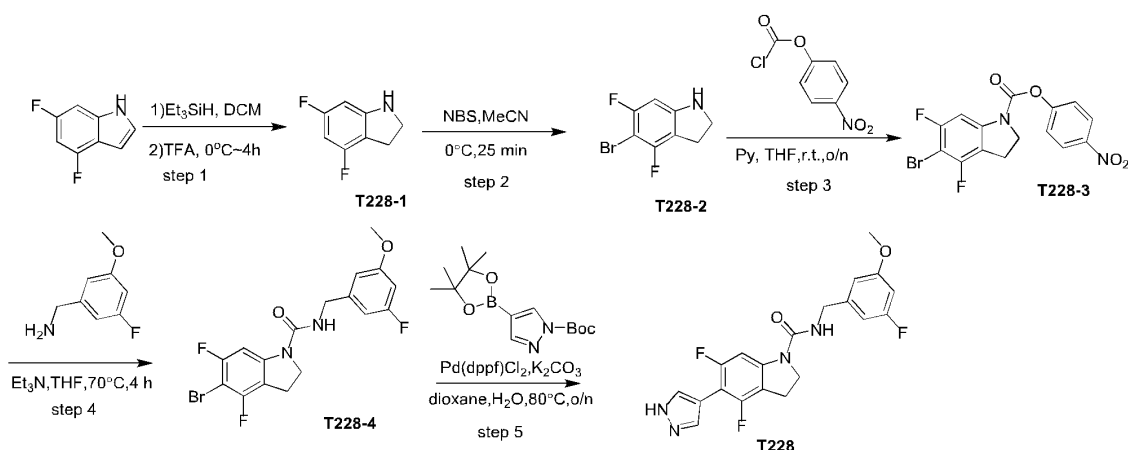
实施例 18 化合物 6-氟-N-(3-氟-5-甲氧苄基)-5-(1H-吡唑-4-基)二氢吲哚-1-甲酰胺 (T225) 的制备



将化合物 M006 (2.90 g) 溶于 1,4-二氧六环 (20 mL) 和水 (5 mL)，在氮气保护下，加入 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1H-吡唑-1-羧酸叔丁酯 (2.58 g)，碳酸钾 (4.09 g) 和 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (534 mg)，90℃反应 3 小时，恢复至室温，加入 20mL 水，乙酸乙酯萃取 (50mL*3)，合并有机相，饱和食盐水洗涤 (50mL)，无水硫酸钠干燥，干燥后将有机相过滤并旋干，得到粗品高压液相纯化，得到 1.1 g 化合物 T225，白色固体，收率 28.9%。MS [M+H]⁺=385.0。

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.91 (s, 2H), 7.63 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.67 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.57 – 6.53 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.03 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.21 (t, J = 8.7 Hz, 2H)。

实施例 19、化合物 4,6-二氟-N-(3-氟-5-甲氧苄基)-5-(1H-吡唑-4-基)二氢吲哚-1-甲酰胺 (T228) 的制备



1 化合物 4,6-二氟二氢吲哚 (T228-1) 的制备

将 4,6-二氟-1H-吲哚 (1.68 g) 溶于无水二氯甲烷 (36 mL), 加入三乙基硅烷 (3.55 g, 30.56) 降温至 0°C, 向体系中滴加三氟乙酸 (18 mL) 滴加完成后恢复至室温反应 4 小时。反应完成后, 加入饱和碳酸钠水溶液调碱至 pH=10, 二氯甲烷 (30 mL*3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 有机相合并用无水硫酸钠干燥, 过滤旋干, 粗品硅胶柱纯化 (12 g, 石油醚: 乙酸乙酯=10: 1), 得到产物 T228-1, 900 mg, 产率 52.6%。LC-MS [M+H]⁺: 156.0

2 化合物 5-溴-4,6-二氟二氢吲哚 (T228-2) 的制备

将化合物 T228-1 (800 mg) 溶入无水乙腈 (8 mL), 降温至 0°C, 滴加 N-溴代丁二酰亚胺 (551 mg) 溶入无水乙腈 (5 mL), 滴毕, 控温 0°C 反应 25 分钟。反应结束后加碳酸氢钠饱和溶液 (20 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (20 mL*3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤旋干后硅胶柱纯化 (4 g, 石油醚: 乙酸乙酯=15: 1), 得到 400 mg 化合物 T228-2, 收率 29.8%。LC-MS [M+H]⁺: 233.9

3 化合物 5-溴-4,6-二氟二氢吲哚-1-羧酸对硝基苯酯 (T228-3) 的制备

氮气保护, 将对硝基苯基氯甲酸酯 (388 mg) 溶于无水四氢呋喃 (5 mL), 滴加化合物 T228-2 (300 mg) 和吡啶 (304 mg) 的四氢呋喃溶液 (5 mL)。室温搅拌过夜。反应体系不作处理直接用于下一步反应。LC-MS [M+H]⁺: 398.9

4 化合物 5-溴-4,6-二氟-N-(3-氟-5-甲氧苄基)二氢吲哚-1-甲酰胺 (T228-4) 的制备

将(3-氟-5-甲氧苄基)胺 (398 mg) 及三乙胺 (388 mg) 加入上一步反应体系中, 回流加热 4 小时。反应结束后加水 (30 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (20 mL*3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 有机相合并用硫酸钠干燥, 过滤旋干后硅胶柱纯化 (4 g, 二氯甲烷: 乙酸乙酯=5: 1), 得到产物 T228-4, 210 mg, 35.5%。LC-MS [M+H]⁺: 414.8

5 化合物 4,6-二氟-N-(3-氟-5-甲氧苄基)-5-(1H-吡唑-4-基)二氢吲哚-1-甲酰胺 (T228) 的制备

氮气保护, 将化合物 T228-4 (210 mg), 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1H-吡唑-1-羧叔丁酯 (223 mg), [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (75 mg) 和碳酸钾 (211 mg) 溶于 1, 4-二氧六环 (5 mL) 和水 (1 mL) 的混合溶液, 80°C 搅拌过夜。将反应体系过滤, 滤液旋干, 硅胶柱纯化 (4 g, 二氯: 乙酸乙酯=1: 1) 后制备 (色谱柱: -Gemini-C18 150 x 21.2 mm, 5μm 流动相: ACN-H₂O(0.05% NH₃) 梯度: 20-70)。冻干后得到纯品产物 21.2 mg, 产率 7.3%。LC-MS [M+H]⁺: 403.1

¹H NMR (301 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (s, 2H), 7.67 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.67 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.91 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.03 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.26 (t, J = 8.5 Hz, 1H)。

实施例 20 参考上述实施例 19 的制备方法, 制备得到如下化合物:

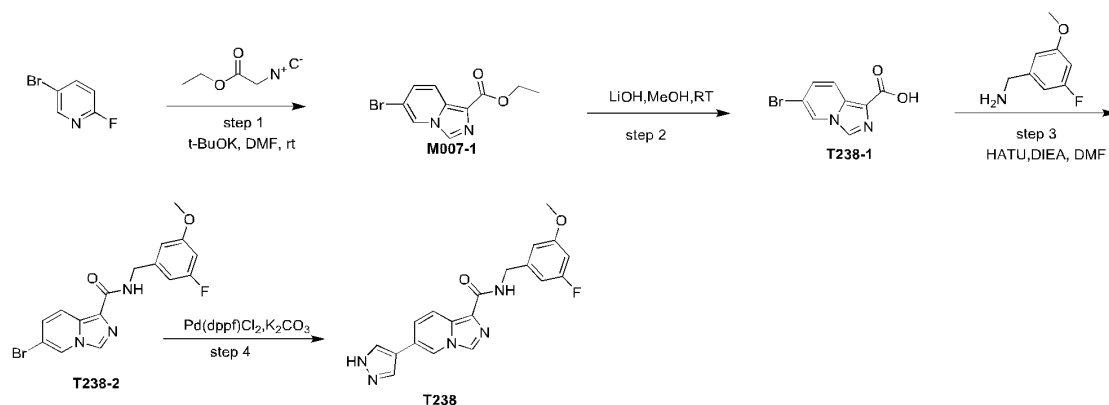
化合物编号	LC-MS: [M+H] ⁺
-------	---------------------------

T223	395.2
T226	355.2
T227	350.2
T229	388.2
T230	388.2
T231	369.1
T240	309.2
T241	323.1
T242	323.2
T243	457.2
T244	390.2
T245	330.3
T246	368.1
T247	359.2
T248	390.2
T249	395.1

参考上述实施例3的制备方法，制备得到如下化合物：

化合物编号	LC-MS: [M+H] ⁺
T232	367.1
T233	366.2
T234	366.2
T235	366.2
T236	380.2
T237	365.2
T239	366.2

实施例21 N-(3-氟-5-甲氧苄基)-6-(1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺 (T238) 的制备



1: 乙基-6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-羧酸酯 (M007-1) 的制备

氮气保护，将5-溴-2-氟吡啶 (15.0 g)溶于DMF(150mL)中，加乙基-2-异氰基乙酸酯(28.9 g)，分批加入叔丁醇钾(28.7 g)，室温反应2小时。用水(200 mL)淬灭，乙酸乙酯(150 mL*3)萃取，合并有机相，饱和食盐水(150mL*2)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩。粗品硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=5/1)分离，得到8.0g黄色油状物，收率为34.9%，LC-MS [M+H]⁺: 268.9/270.9.

2: 6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-羧酸 (T238-1) 的制备

将乙基-6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-羧酸酯 (M007-1) (7.5 g) 溶解于甲醇/水/四氢呋喃(1/1/3, 75mL)中，

加入氢氧化锂(5.8 g), 室温反应 3 小时。稀盐酸 (1N) 调节 pH 至 5-6, 有大量固体析出, 过滤, 水洗, 收集滤饼, 烘干得 6.5 g 白色固体, 收率为 96.6%。LC-MS [M+H]⁺: 240.9./242.9。

3: 6-溴-N-(3-氟-5-甲氧苄基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺 (T238-2) 的制备

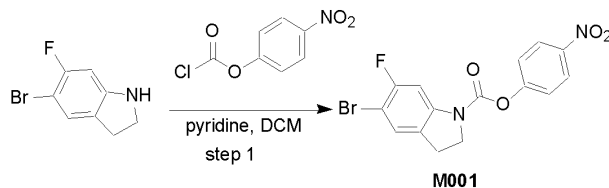
氮气保护, 将 6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-羧酸(6.5 g)溶于 DMF(65mL)中, 加入 HATU (15.4 g)和 DIEA(10.4 g), 室温搅拌 30 分钟后, 加入(3-氟-5-甲氧苄基)甲胺 (6.3 g), 室温继续反应 1 小时。用水 (100 mL)淬灭, 乙酸乙酯(80 mL*3)萃取, 合并有机相, 饱和食盐水(100 mL*2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩至 30mL, 有大量固体析出, 过滤, 少量乙酸乙酯洗涤滤饼, 收集固体, 烘干得 4.0 g 产物。滤液减压浓缩, 粗品硅胶柱层析分离 (石油醚/乙酸乙酯=2/1), 得到 2.0 g 产物。合并共得到 6.0 g 黄色固体, 收率 58.8%, LC-MS [M+H]⁺:378.0/380.0。

4: N-(3-氟-5-甲氧苄基)-6-(1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺 (T238) 的制备

将 6-溴-N-(3-氟-5-甲氧苄基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺 (4.0 g) 溶于 1,4-二氧六环 (40 mL) 和水 (10 mL) 中, 加入叔-丁基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1H-吡唑-1-羧酸酯(4.7 g), Pd(dppf)Cl₂(774 mg)和碳酸钾(4.4 g), 氮气保护, 90℃反应 12 小时。用水(50 mL)稀释, 乙酸乙酯(50 mL*3)萃取, 合并有机相, 饱和食盐水(50 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 粗品硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇=30/1)分离, 得到 2.5 g 浅黑色固体, 纯度为 85%, 进一步制备色谱分离(色谱柱:-Gemini-C18 150 x 21.2 mm, 5um, 流动相:ACN-H₂O(0.1%FA), 梯度:30-50), 得到 1.5 g 类白色固体, 收率 38.7%。MS [M+H]⁺=366.1。

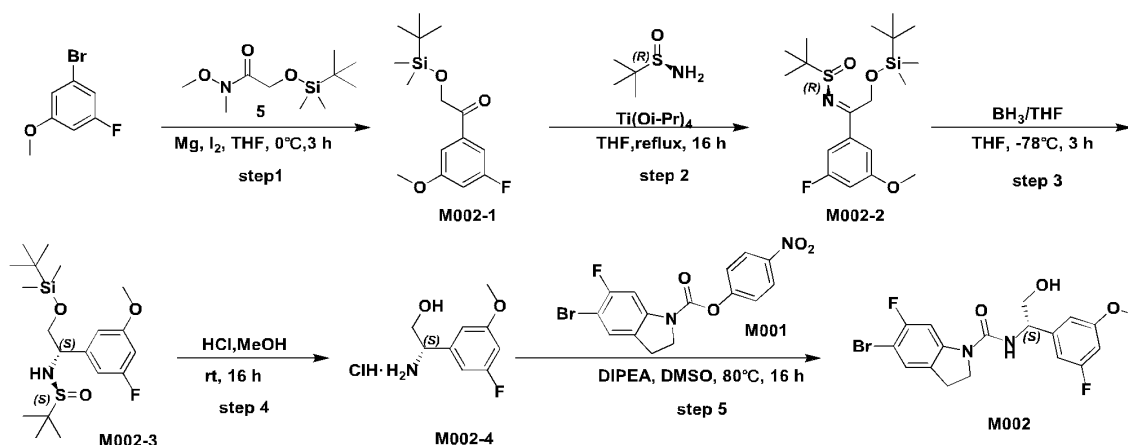
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.07 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.69 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.27 (brs, 1H), 8.07 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.98 (brs, 1H), 7.46 (dd, J = 9.4, 1.4 Hz, 1H), 6.78 - 6.64 (m, 3H), 4.43 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H)。

实施例 22 中间体 1 化合物 4-硝基苄基 5-溴-6-氟二氢吡啶-1-羧酸酯 (M001) 的制备



将 4-硝基苄基羧酸酯(6.21 g)溶于二氯甲烷(40 mL)中, 0℃滴加 5-溴-6-氟二氢吡啶(6.00 g)和吡啶 (8.86 g)的二氯甲烷(50 mL)溶液, 室温搅拌过夜。加入二氯甲烷 (100 mL), 饱和食盐水 (50 mL*2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 粗品硅胶柱层析分离(石油醚/二氯甲烷=3: 1), 得到灰色固体 7.20 g, 收率 68 %。MS [M+H]⁺: 380.9, 382.9。

实施例 23 中间体 2 化合物(S)-5-溴-6-氟-N-(1-(3-氟-5-甲氧苄基)-2-羟基乙基)二氢吡啶-1-甲酰胺 (M002) 的制备



(1) 化合物 2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧代)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)乙烷-1-酮 (M002-1) 的制备

将镁屑 (1.05 g) 和两粒碘加入到无水四氢呋喃 (5 mL) 中, 氮气保护, 0.5 小时内滴加 3-溴-5-氟苯甲醚 (7.50 g) 的四氢呋喃 (35 mL)。0°C, 把做好的格氏试剂滴加到 2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧代)-N-甲氧基-N-甲基乙酰胺 (9.39 g) 的四氢呋喃 (40 mL) 溶液中, 室温反应 3 小时。用饱和氯化铵水溶液 (30 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (100 mL*2) 萃取, 饱和食盐水 (50 mL) 洗, 减压浓缩得到粗品, 用硅胶柱纯化 (石油醚: 乙酸乙酯= (100: 1-20: 1)), 得到 9.10 g 淡黄色液体, 收率 72%。MS [M+H]⁺=299.1。

(2) 化合物 (R,Z)-N-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧代)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (M002-2) 的制备

将化合物 M002-1 (9.10 g) 和 (R)-(+)-叔丁基亚磺酰胺 (4.43 g) 溶于二氧六环 (90 mL) 中, 加入钛酸四异丙酯 (21.68 g), 氮气保护, 回流 16h。冷却, 将反应液倒入乙酸乙酯 (200 mL), 然后再倒入饱和食盐水 (20 mL) 中, 同时快速搅拌, 过滤, 滤饼用乙酸乙酯 (50 mL) 洗, 有机相用饱和食盐水 (50 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 用硅胶柱纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=5: 1) 得到淡黄色液体 7.10 g, 收率: 58%。MS [M+H]⁺: 402.1。

(3) 化合物 (S)-N-((S)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧代)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (M002-3) 的制备

将化合物 M002-2 (7.80 g) 溶于无水四氢呋喃 (70 mL) 中, 氮气保护, -70°C 加入 1 mol/L 硼烷四氢呋喃 (58 mL), -78°C 反应 3 小时。慢慢加入水 (50 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (100 mL*2) 萃取, 饱和食盐水 (80 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 粗品硅胶柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯=10: 1-5: 1), 得到黄色液体 4.40 g, 收率 56%。MS [M+H]⁺: 404.1。

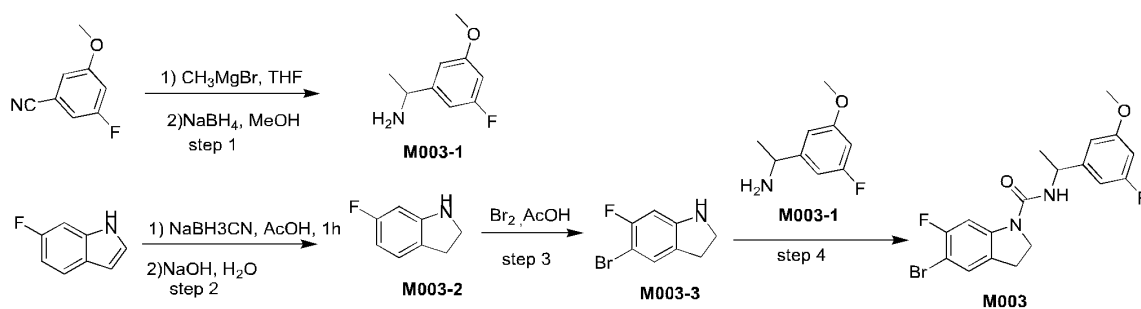
(4) 化合物 (S)-2-氨基-2-(3-氟-5-甲氧苯基)乙烷-1-醇盐酸盐 (M002-4) 的制备

将化合物 M002-3 (2.00 g) 溶于甲醇 (20 mL) 中, 加入 4N 甲醇盐酸气 (4 mL), 室温搅拌过夜。减压浓缩得到白色固体 1.00 g, 收率: 91%。MS [M+H]⁺: 186.0。

(5) 化合物 (S)-5-溴-6-氟-N-(1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羟基乙基)二氢吡啶-1-甲酰胺 (M002) 的制备

将化合物 M002-4 (1.16 g) 和 N,N-二异丙基乙胺 (2.71 g) 溶于二甲基亚砜 (16 mL) 中, 加入化合物 M001 (2.00 g), 氮气保护, 80°C 反应 16 小时。将反应液倒入水 (40 mL) 中, 乙酸乙酯 (60 mL*2) 萃取, 饱和食盐水 (20 mL*3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 粗品硅胶柱层析分离 (二氯甲烷: 乙酸乙酯=50: 1-10: 1), 得到淡黄色固体 1.70 g, 收率 76%。MS [M+H]⁺: 426.9, 428.9。

实施例 24 中间体 3 化合物 5-溴-6-氟-N-(1-(3-氟-5-甲氧苯基)乙基)二氢吡啶-1-甲酰胺 (M003) 的制备



(1) 化合物 1-(3-氟-5-甲氧苯基)乙胺 (M003-1) 的制备

氮气保护, 将甲基溴化镁的四氢呋喃溶液(20 mL, 2N)降温至 0°C, 缓慢滴加 3-氟-5-甲氧基苯甲腈(2.0g), 滴毕 0°C 反应 4 小时, 向反应体系中加入甲醇(20mL), 然后分批加入硼氢化钠(1.0g), 室温搅拌过夜。减压旋蒸, 所得固体溶于二氯甲烷(40mL)中, 稀盐酸调节 pH 至 1, 萃取后, 水相用二氯甲烷(20ml*2)萃取, 保留水相。水相用碳酸钠溶液调节 PH 至 8-9, 二氯甲烷萃取(20mL *3), 合并有机相, 饱和食盐水(30 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后得到 800mg 黄色油状物, LC-MS [M+H]⁺: 170.1.

(2) 化合物 6-氟二氢吲哚 (M003-2) 的制备

将 6-氟-1H-吲哚 (1.0g) 溶解于冰乙酸 (10mL) 中, 分批加入氰基硼氢化钠 (536mg), 室温反应 30 分钟。将反应液倒入氢氧化钠溶液(50mL, 1N)中, 乙酸乙酯萃取 (50mL *3), 合并有机相, 饱和食盐水 (50mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后, 粗品硅胶柱层析分离 (PE/EA=5/1), 得到 800mg 紫色油状液体, 收率为 78.4%。LC-MS [M+H]⁺: 138.1.

(3) 化合物 5-溴-6-氟二氢吲哚 (M003-3) 的制备

将化合物 M003-2 (700mg) 溶解于冰乙酸(10mL)中, 降温至 0°C, 滴加溴素(896mg), 滴毕, 室温下搅拌 30 分钟。用水 (50mL) 淬灭, 碳酸氢钠调节 pH 至 8-9, 乙酸乙酯萃取 (30mL *3), 合并有机相, 饱和食盐水 (50mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后粗品硅胶柱层析分离 (PE/EA=5/1), 得到 350mg 棕色油状液体, 收率 31.9%。LC-MS [M+H]⁺: 215.9.

(4) 化合物 5-溴-6-氟-N-(1-(3-氟-5-甲氧苯基)乙基)二氢吲哚-1-甲酰胺 (M003) 的制备

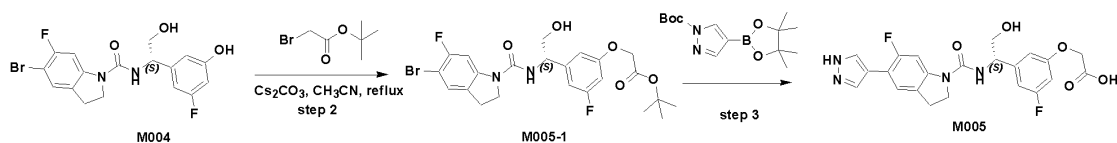
将化合物 M003-3 (300mg) 溶于四氢呋喃(10mL)中, 加入 4-硝基苯基氯化酸酯 (420mg), 吡啶 (220mg), 室温过夜。减压浓缩后, 所得固体溶于 DMF(10mL)中, 然后加入化合物 M003-1 (705mg) 和吡啶(220mg), 100°C 反应 12 小时。用水(30mL)淬灭, 乙酸乙酯萃取(30mL *3), 合并有机相, 饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后, 粗品硅胶柱层析分离 (PE/EA=5/1), 得到 300mg 黄色固体状液体, 收率 52.5%。LC-MS [M+H]⁺: 410.9.

实施例 25 中间体 4 化合物(S)-5-溴-6-氟-N-(1-(3-氟-5-羟苯基)-2-羟乙基)二氢吲哚-1-甲酰胺 (M004) 的制备



氮气保护, 将化合物 M002 (600 mg) 溶于二氯甲烷(10 mL)中, 降温至 -78°C, 缓慢加入 2N 三溴化硼 (3 mL), 后室温搅拌 4 小时。检测反应完全后减压浓缩, 得到化合物 M004, 灰白色固体 720 mg, 粗品。MS(M+H)⁺= 413.1.

实施例 26 中间体 5 化合物(S)-2-(3-氟-5-(1-(6-氟-5-(1H-吡唑-4-基)二氢吲哚-1-甲酰胺基)-2-羟乙基)苯氧基)乙酸 (M005) 的制备



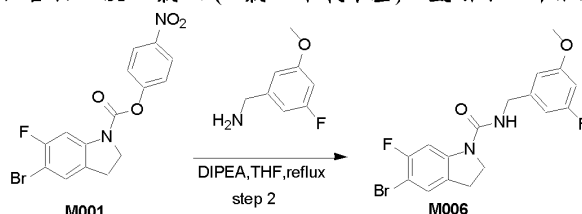
(1) 化合物(S)-2-(3-(1-(5-溴-6-氟吲哚-1-甲酰胺基)-2-羟乙基)-5-氟苯氧基)乙酸叔丁酯 (M005-1) 的制备

将化合物 M004 (450 mg) 溶于乙腈(15 mL)中, 碳酸铯(532 mg), 搅拌均匀后加入溴乙酸叔丁酯(223 mg)的乙腈(2 mL)溶液, 70°C 搅拌过夜。垫硅藻土抽滤, 滤饼用乙腈洗涤, 合并滤液, 减压浓缩后粗品经柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯 3:2)得到化合物 M005-1, 350 mg 灰白色固体。产率 60.28%。MS(M+H)⁺=527.1。

(2) 化合物(S)-2-(3-氟-5-(1-(6-氟-5-(1H-吡唑-4-基)二氢吲哚-1-甲酰胺基)-2-羟乙基)苯氧基)乙酸叔丁酯 (M005) 的制备

氮气保护, 将化合物 M005-1 (300 mg), (4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡唑-1-基)甲酸叔丁酯 (336 mg) 和碳酸钾(315 mg)溶于二氧六环/水 4:1 (5 mL)中, 搅拌均匀后加入 1,1-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钨 (41 mg), 90°C 搅拌 5 小时。减压浓缩后, 约有 500 mg 粗品。MS(M+H)⁺=458.7。

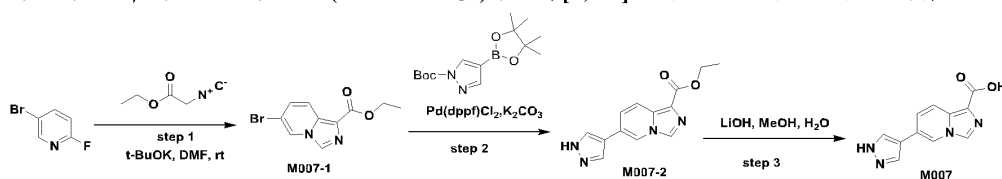
实施例 27 中间体 6 化合物 5-溴-6-氟-N-(3-氟-5-甲氧苄基)二氢吲哚-1-甲酰胺 (M006) 的制备



(1) 化合物 5-溴-6-氟-N-(3-氟-5-甲氧苄基)二氢吲哚-1-甲酰胺 (M006) 的制备

将化合物 M001 (450 mg) 溶于无水四氢呋喃 (5 mL), 氮气保护下, 加入(3-氟-5-甲氧苄基)甲胺 (205 mg) 和 N,N-二异丙基乙胺 (426 mg), 加热回流 16 小时。反应完全后, 加入水 (20 mL) 淬灭, 乙酸乙酯萃取(20 mL*3), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤(30 mL*2), 用无水硫酸钠干燥, 干燥后将有机相过滤并旋干, 得到的粗品硅胶柱纯化, 洗脱剂为石油醚: 乙酸乙酯 (10: 1), 得到 350 mg 化合物 M006, 黄色油状, 收率 80%。MS [M+H]⁺=398.1。

实施例 28 中间体 7 化合物 6-(1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-羧酸 (M007) 的制备



(1) 化合物 6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-羧酸乙酯 (M007-1) 的制备

氮气环境, 将 5-溴-2-氟吡啶(10g)溶于 100 mL DMF 中, 降温至 0°C, 此温度下加入 2-异氰基乙酸乙酯 (19.3g), 分批缓慢加入叔丁醇钾(19g), 升温至室温, 室温反应 2 小时, 用水(200 mL)淬灭, 乙酸乙酯 (200 mL*3)萃取, 饱和食盐水(200 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩之后硅胶柱层析纯化(PE/EA=5/1), 得到 4g 黄色油状液体, 收率为 26.1%, LC-MS [M+H]⁺: 269.0。

(2) 化合物 6-(1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-羧酸乙酯 (M007-2) 的制备

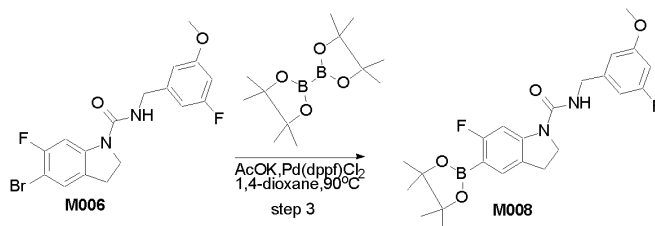
氮气环境, 将化合物 M007-1 (3g) 溶解于 1,4-二氧六环/水(4/1=30 mL)中, 向反应液中加入 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1H-吡唑-1-羧酸叔丁酯 (4.9g, 16.7), Pd(dppf)Cl₂(812mg), 碳酸钾 (4.6g), 80°C 反应四小时, 水(30 mL)淬灭, 乙酸乙酯(30 mL*3)萃取, 饱和食盐水(30 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥后减压浓缩, 浓缩之后硅胶柱层析分离 (DCM/MeOH=15/1), 得到 1.5g 棕色固体, 收率为

52.6%。LC-MS [M+H]⁺: 257.1.

(3) 化合物 6-(1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-羧酸 (M007) 的制备

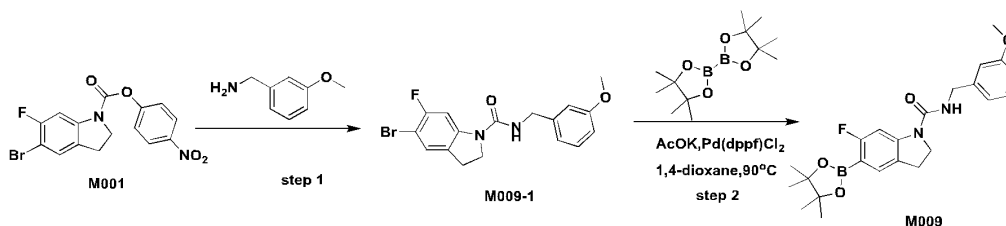
氮气环境, 将化合物 M007-2 (1.5g) 溶解于四氢呋喃/水/甲醇(3/1/1=15mL)中, 向反应液中加入氢氧化锂(1.2g), 室温过夜, 减压浓缩, 用稀盐酸(1N)调节 pH 至 5-6, 减压浓缩得 3.0g 粗品。LC-MS [M+H]⁺: 229.1.

实施例 29 中间体 8 化合物 6-氟-N-(3-氟-5-甲氧苄基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)二氢咪唑-1-甲酰胺 (M008) 的制备



将化合物 M006 (350 mg) 溶于无水 1, 4-二氧六环 (5mL), 氮气保护下, 加入 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-联(1,3,2-二噁硼戊环) (280 mg), 醋酸钾 (173 mg) 和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (32 mg), 90°C 反应 3 小时, 反应结束后, 恢复到室温, 过滤并旋干, 得到粗品化合物 M008 (400 mg, 棕色油状)。MS [M+H]⁺=445.1.

实施例 30 中间体 9 化合物 6-氟-N-(3-甲氧苄基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼硼烷-2-基)二氢咪唑-1-甲酰胺 (M009) 的制备



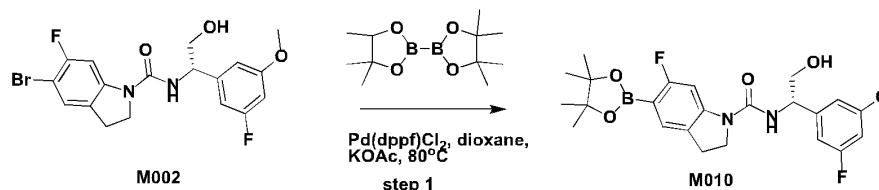
(1) 化合物 5-溴-6-氟-N-(3-甲氧苄基)二氢咪唑-1-甲酰胺 (M009-1) 的制备

将化合物 M001(1600 mg)和 3-甲氧苄胺(1150 mg)加入到 THF(20 mL)中, 后在室温搅拌下加入 N,N-二异丙基乙胺(2714 mg), 油浴 75°C 搅拌 15 小时。反应完全后减压浓缩, 粗品经柱层析(石油醚:乙酸乙酯 3:1)纯化得到 1500 mg 黄色固体, 产率 94.2%, MS(M+H)⁺=381.1.

(2) 化合物 6-氟-N-(3-甲氧苄基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼硼烷-2-基)二氢咪唑-1-甲酰胺 (M009) 的制备

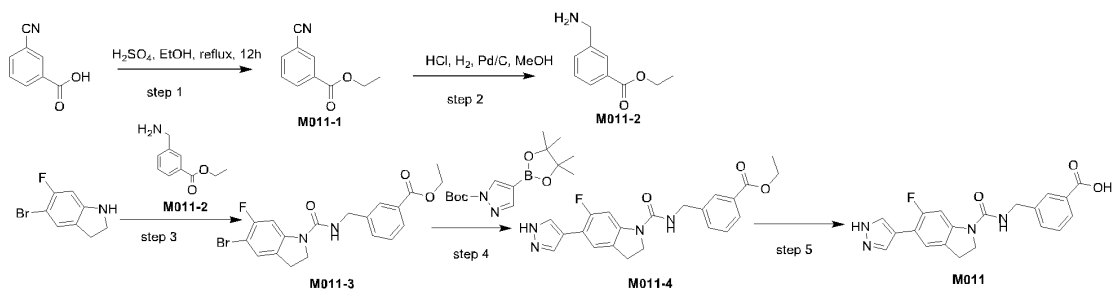
氮气保护, 将化合物 M009-1 (1500 mg), 4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼烷 (2010 mg), 醋酸钾 (1940 mg), 和(1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁)二氯化钯(579 mg)。加入到 1,4-二氧六环 (20 mL)中, 油浴 90°C 搅拌 5 小时。反应完全后, 浓缩经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇 50:1)得到黄色油状物 800 mg, 产率 47.4%, MS(M+H)⁺=427.1.

实施例 31 中间体 10 化合物(S)-6-氟-N-(1-(3-氟-3-甲氧苄基)-2-羟乙基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)二氢咪唑-1-甲酰胺 (M010) 的制备



氮气保护, 将化合物 M002 的溶液(200 mg), 4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼烷(238 mg)和醋酸钾 (138 mg)溶于二氧六环(4 mL)溶液加入 1, 1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钨(34 mg), 80℃反应 6 小时。减压浓缩后得粗品化合物, MS(M+H)⁺= 475.3.

实施例 32 中间体 11 化合物 3-((6-氟-5-(1H-吡唑-4-基)二氢吡啶-1-碳杂草酰氨基<乙二酰氨基>)甲基)苯甲酸 (M011) 的制备



(1) 化合物 3-氟基苯甲酸乙酯 (M011-1) 的制备

将 3-氟基苯甲酸(3.0g)溶于乙醇 (30mL) 中, 加入浓硫酸(3mL), 回流搅拌 12h。减压浓缩, 加入水 (50mL) 稀释, 乙酸乙酯萃取(30mL *2), 合并有机相, 饱和食盐水(30 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后硅胶柱层析纯化(PE/EA=10/1)得 2.0g 黄色油状液体, 收率 57%。LC-MS [M+H]⁺: 176.0.

(2) 化合物 3-(氨基甲基)苯甲酸乙酯 (M011-2) 的制备

将化合物 M011-1 (2.0g)溶解于甲醇(20mL)中, 加入 5% Pd/C(500mg)和浓盐酸(1mL), 氢气环境下室温搅拌过夜。过滤旋干, 所得固体溶于二氯甲烷(50mL), 加入碳酸钠溶液(20mL, 2N), 室温搅拌 30 分钟, 用水(20mL*3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥浓缩之后得到 2.0g 黄色油状液体粗品。LC-MS [M+H]⁺:180.0.

(3) 化合物 3-((5-溴-6-氟二氢吡啶-1-碳杂草酰氨基<乙二酰氨基>)甲基)苯甲酸乙酯 (M011-3) 的制备

将 5-溴-6-氟二氢吡啶(1000mg)溶于四氢呋喃(15mL)中, 加入 4-硝基苯基氯化酸酯 (1400mg), 吡啶 (1098mg), 室温过夜。向反应液中加入化合物 M011-2 (1244mg)和 DIEA(1791mg), 70℃反应 12 小时。用水(30mL)淬灭, 乙酸乙酯萃取(30mL *3), 合并有机相, 饱和食盐水(30 mL)洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后硅胶柱层析分离 (PE/EA=3/1), 得到 800mg 黄色固体, 收率 41%。LC-MS [M+H]⁺: 422.9.

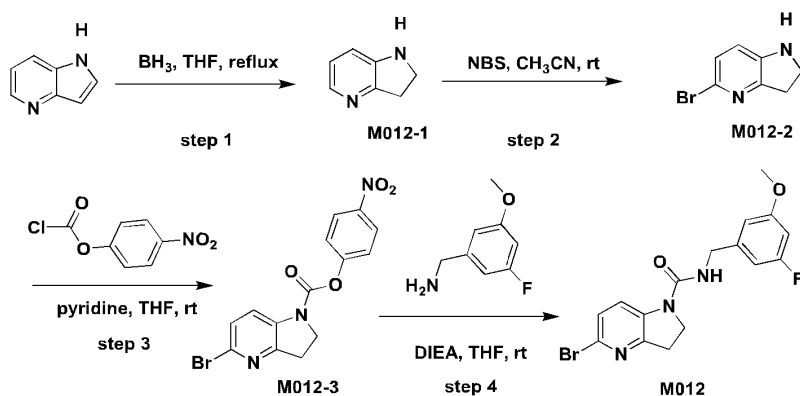
(4) 化合物 3-((6-氟-5-(1H-吡唑-4-基)二氢吡啶-1-碳杂草酰氨基<乙二酰氨基>)甲基)苯甲酸乙酯 (M011-4) 的制备

氮气保护, 将化合物 M011-3 (800mg) 溶于 1,4-二氧六环 (10mL) 和水 (2mL) 中, 加入 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1H-吡唑-1-羧酸叔丁酯(840mg), Pd(dppf)Cl₂(118mg)和碳酸钾 (788mg), 90℃反应过夜。用水(25mL)稀释, 乙酸乙酯(30ml*3)萃取, 合并有机相, 饱和食盐水(30mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 柱层析分离(PE/EA=3/1)得到 500mg 白色固体。收率 64%, MS [M/2+H]⁺=408.8.

(5) 化合物 3-((6-氟-5-(1H-吡唑-4-基)二氢吡啶-1-碳杂草酰氨基<乙二酰氨基>)甲基)苯甲酸 (M011) 的制备

将化合物 M011-4 (500mg)溶于四氢呋喃/甲醇(1/1=8mL)中, 加入 2N 氢氧化钠溶液(3mL), 室温搅拌过夜。浓盐水盐酸调节 pH 至 5-6, 直接减压浓缩, 得到粗品 650 mg 白色液体。LC-MS [M+H]⁺: 481.0.

实施例 33 中间体 12 化合物 5-溴-N-(3-氟-5-甲氧基苄基)-2,3-二氢-1H-吡咯并(3,2-b)吡啶-1-甲酰胺 (M012) 的制备



(1) 化合物 2,3-二氢-1H-吡咯并(3,2-b)吡啶 (M012-1) 的制备

将 1H-吡咯并(3,2-b)吡啶(2.00 g)溶于无水四氢呋喃(50 mL)中, 氮气保护, 然后加入硼烷四氢呋喃溶液(51 mL, 1 M), 加热回流搅拌 4 小时。冷却至室温后, 冰水浴, 缓慢滴加甲醇淬灭, 减压浓缩。将残余物溶解于甲醇(50 mL), 并回流过夜。将混合物减压浓缩后硅胶柱层析分离纯化(DCM: MeOH= 20: 1), 得到 1.00 g 黄色固体, 收率为 49%。MS (M+H)⁺= 121.1。

(2) 化合物 5-溴-2,3-二氢-1H-吡咯并(3,2-b)吡啶 (M012-2) 的制备

将化合物 M012-1 (1.00 g)溶于无水乙腈 (30 mL), 缓慢滴加 N-溴代琥珀酰亚胺(1.63 g)的乙腈(10 mL)溶液, 室温搅拌 3 小时。加入水 (30 mL), 乙酸乙酯萃取(20 mL *3), 合并有机相, 饱和食盐水(20 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 粗品硅胶柱层析纯化(PE: EA =2: 1), 得到 0.81g 灰绿色固体, 收率 48%。MS (M+H)⁺=199.1。

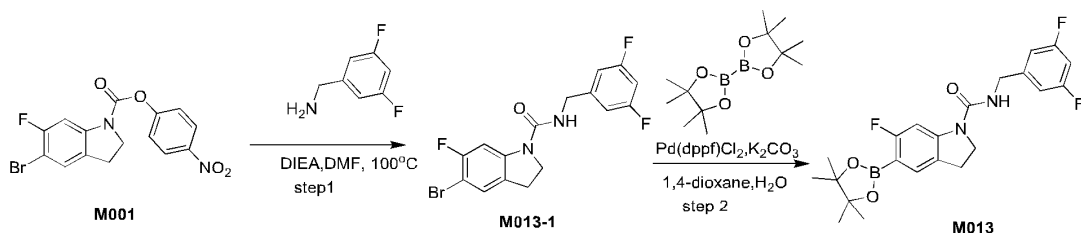
(3) 化合物 4-硝基苯基-5-溴-2,3-二氢-1H-吡咯并(3,2-b)吡啶-1-羧酸 (M012-3) 的制备

将 4-硝基苯基甲酸酐(607 mg)溶于 THF (8 mL)中, 氮气保护, 再向其滴加化合物 M012-2 (500 mg)和吡啶(596 mg)的 THF(2 mL)溶液, 室温搅拌过夜。LCMS 检测反应完全, 不处理直接进行下一步反应。MS (M+H)⁺= 364.0。

(4) 化合物 5-溴-N-(3-氟-5-甲氧基苄基)-2,3-二氢-1H-吡咯并(3,2-b)吡啶-1-甲酰胺 (M012) 的制备

将 N,N-二异丙基乙胺(1616 mg)和(3-氟-5-甲氧基苄基)甲胺(621 mg)加入到上步反应的反应液中, 室温搅拌过夜。减压浓缩后硅胶柱层析分离纯化(PE: EA =3: 1), 得到 950 mg 黄色固体, 两步总收率为 98%。MS (M+H)⁺= 380.0。

实施例 34 中间体 13 化合物 N-(3,5-二氟苄基)-6-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-1-羧酰胺 (M013) 的制备



(1) 化合物 5-溴-N-(3,5-二氟苄基)-6-氟吡啶-1-羧酰胺 (M013-1) 的制备

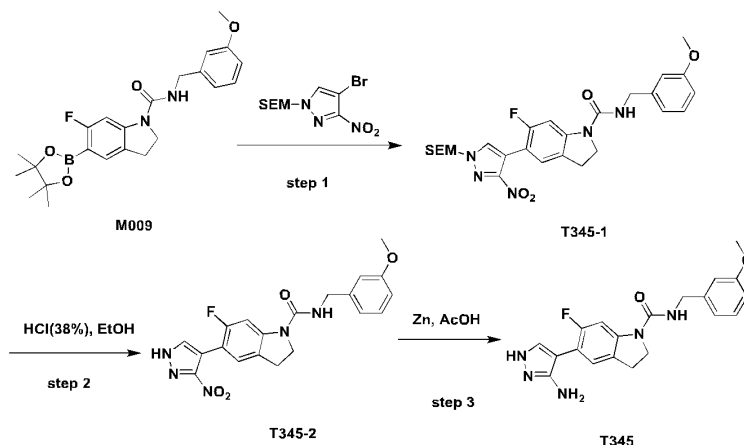
将化合物 M001 (1000 mg)和(3,5-二氟苄基)甲胺(450 mg)溶于二甲基甲酰胺(10 mL)搅拌均匀后加入二异丙基乙胺(1693 mg), 100°C搅拌 1 小时。加水 50 mL 稀释后用乙酸乙酯(20 mL*3)萃取, 合并有机相, 饱和食盐水 20 mL 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到的粗品经柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯 5:1), 得到 860 mg 化合物 M013-1, 白色固体, 收率 80.96%。MS (M+H)⁺=382.2。

(2) 化合物 N-(3,5-二氟苄基)-6-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-1-羧酰胺

胺 (M013) 的制备

氮气保护, 将化合物 M013-1 (860 mg) 溶于无水 1, 4-二氧六环 (15 mL), 加入 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-联(1,3,2-二噁硼戊环) (1698.85 mg), 醋酸钾 (875.409 mg) 和 (1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁) 二氯化钯 (244.754 mg), 90℃ 反应 4 小时, 反应结束后, 过滤并旋干, 得到的粗品经柱层析纯化 (石油醚: 二氯甲烷 15:1) 得到化合物 M013, 350 mg, 产率 34.49% 棕色油状。MS (M+H)⁺=433.3。

实施例 35、化合物 5-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)-6-氟-N-(3-甲氧基苄基)二氢吲哚-1-甲酰胺 (T345) 的制备



1 化合物 6-氟-N-(3-甲氧基苄基)-5-(3-硝基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)二氢吲哚-1-甲酰胺 (T345-1) 的制备

氮气保护, 将化合物 M009 (800 mg), 4-溴-3-硝基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑 (544 mg), 无水碳酸钾 (1040 mg) 和 (1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁) 二氯化钯 (137 mg) 加入到 1,4-二氧六环: 水 20:1 (10 mL) 中。油浴 80℃ 搅拌 2 小时。反应完全后加水 (50 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (30 mL*3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 经硅胶柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 20:1) 得到黄色油状物 650 mg, 产率 63.9%, MS (M+H)⁺=542.1。

2 化合物 6-氟-N-(3-甲氧基苄基)-5-(3-硝基-1H-吡唑-4-基)二氢吲哚-1-甲酰胺 (T345-2) 的制备

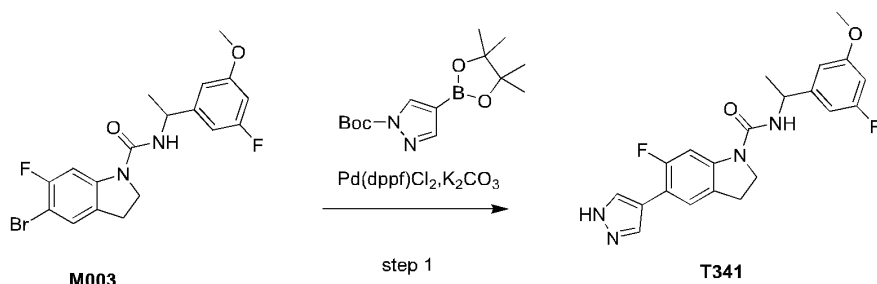
将化合物 T345-1 (650 mg) 溶于乙醇 (10 mL) 中, 加入浓盐酸 (1 mL), 油浴回流搅拌 5h, 经液质检测反应完全后不处理直接进行下一步。MS (M+H)⁺=412.1。

3 化合物 5-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)-6-氟-N-(3-甲氧基苄基)二氢吲哚-1-甲酰胺 (T345) 的制备

冰浴下将活化后的锌粉 (798 mg) 加入到上步反应液中, 后加入乙酸 (3 mL), 恢复至室温搅拌 2 小时。减压浓缩后, 加入饱和碳酸氢钠 (10 mL), 乙酸乙酯 (5 mL*3) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 粗产物经硅胶柱层析 (二氯甲烷: 甲醇 20: 1) 纯化。得到 98 mg 白色固体, 两步产率 21.4%, MS (M+H)⁺=382.2。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.69 (s, 1H), 7.61 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.31 (dd, J = 11.5, 6.1 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.93 – 6.87 (m, 2H), 6.80 (dd, J = 7.3, 1.9 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.31 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.99 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.12 (t, J = 8.5 Hz, 2H)。

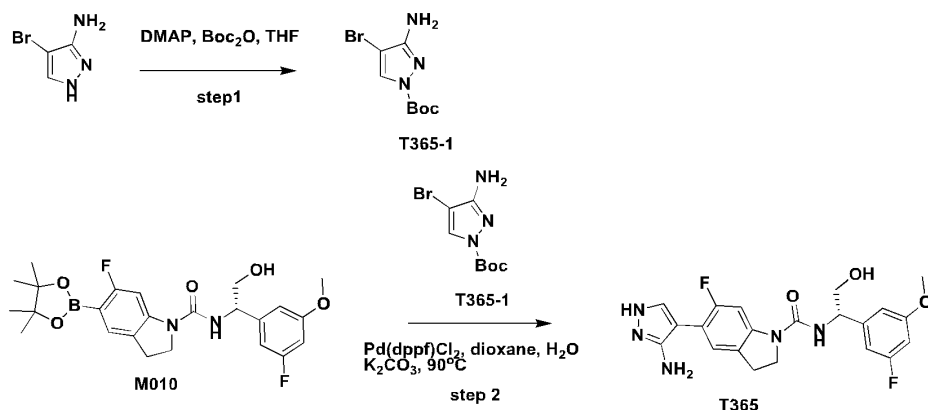
实施例 36、化合物 6-氟-N-(1-(3-氟-5-甲氧基苄基)乙基)-5-(1H-吡唑-4-基)二氢吲哚-1-甲酰胺 (T341) 的制备



将化合物 M003 (200mg) 溶于 1,4-二氧六环 (10mL) 和水 (2mL) 中, 氮气保护, 加入 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1H-吡唑-1-羧酸叔丁酯(288mg), Pd(dppf)Cl₂(72mg)和碳酸钾(203mg), 90℃ 下反应 12 小时。恢复至室温, 用水(25mL)稀释, 乙酸乙酯(30ml*3)萃取, 合并有机相, 饱和食盐水 (30mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 制备分离得到 47.8mg 白色固体。MS [M/2 +H]⁺=399.1。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.97 (s, 2H), 7.61 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.77 – 6.71 (m, 1H), 6.57 (dt, J = 10.7, 2.3 Hz, 1H), 4.99 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.12-4.04 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.22 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 1.53 (d, J = 7.1 Hz, 3H)。

实施例 37、化合物(S)-5-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)-6-氟-N-(1-(3-氟-3-甲氧基苯基)-2-羟乙基)二氢吡啶-1-甲酰胺 (T365) 的制备



1 化合物 3-氨基-4-溴-1H-吡唑-1-羧酸叔丁酯 (T365-1) 的制备

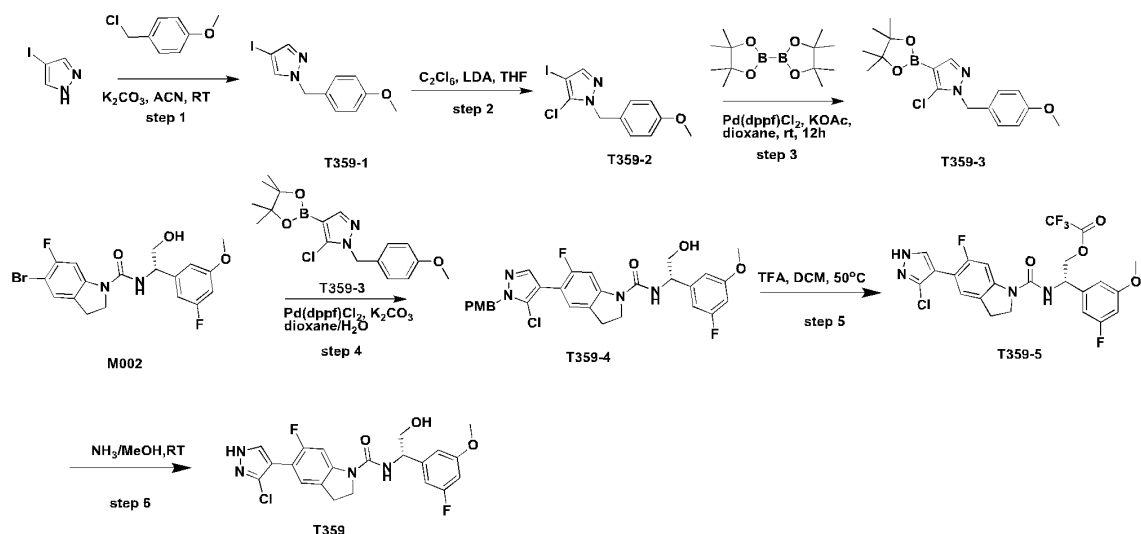
将 4-溴-1H-吡唑-3-胺(2.00 g)和 4-二甲氨基吡啶(150 mg)溶于四氢呋喃(20 mL)中, 分批加入二碳酸二叔丁酯(2.80 g), 室温下搅拌过夜。减压浓缩, 粗品硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯 3:1)得到灰白色固体 2.1 g, 收率 65.2%。MS(M+H)⁺= 547.1。

2 化合物(S)-5-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)-6-氟-N-(1-(3-氟-3-甲氧基苯基)-2-羟乙基)二氢吡啶-1-甲酰胺 (T365) 的制备

氮气保护, 将上步所得粗品化合物 M010 (500mg, 粗品), 化合物 T365-1 (233 mg)和碳酸钾 (122 mg)溶于 N,N-二甲基甲酰胺:水 3:1(4 mL), 加入四(三苯基膦)钯(32 mg), 90℃反应 4 小时。用水 (30 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (20mL*3) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩。粗品硅胶柱层析纯化 (二氯甲烷: 甲醇 20: 1), 得到 20mg 样品, 该样品经制备色谱纯化, 冻干得到白色固体 3.4 mg。MS(M+H)⁺= 430.0

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.67 (s, 1H), 7.55 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.86 – 6.79 (m, 3H), 6.72 – 6.67 (m, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.82 (dd, J = 13.6, 7.5 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.14 – 4.02 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.67 – 3.59 (m, 2H), 3.14 (t, J = 8.9 Hz, 2H)。

实施例 38、化合物(S)-5-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)-6-氟-N-(1-(3-氟-3-甲氧基苯基)-2-羟乙基)二氢吡啶-1-甲酰胺 (T359) 的制备



1 化合物 4-碘-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑 (T359-1) 的制备

将 4-碘-1H-吡唑(5.00 g)溶于乙腈(45 mL)中,加入碳酸钾(10.60 g),室温搅拌,滴加 1-(氯甲基)-4-甲氧基苯(4.80 g)的乙腈(5 mL)溶液,室温搅拌过夜。检测反应完全后,垫硅藻土抽滤,乙酸乙酯洗涤,取滤液减压浓缩。粗品经硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯 10:1)纯化,得到 5.9 g 白色固体,收率 72.9%。MS(M+H)⁺= 315.0。

2 化合物 5-氯-4-碘-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑 (T359-2) 的制备

氮气保护,将化合物 T359-1 (5.00 g)溶于四氢呋喃(20 mL)中,降温至-78°C,滴加 LDA(2.4M, 7.96 mL),搅拌 30 分钟后,滴加六氯乙烷(4.5 g)的四氢呋喃(5 mL),-78°C继续搅拌 2h。检测反应完全后,加入饱和氯化铵(20 mL)淬灭,乙酸乙酯(20 mL*3)萃取,合并有机相,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤浓缩。粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯 3:1),得到 5.00 g 白色固体,收率 90.2%。

¹H NMR (301 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.31 (s, 2H), 3.78 (s, 3H)。

3 化合物 5-氯-1-(4-甲氧基苄基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吡唑 (T359-3) 的制备

氮气保护,将化合物 T359-2 (2000 mg), 4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼烷(1603 mg)和醋酸钾(1126 mg)溶于二氧六环(10 mL)溶液,加入 1, 1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯(419 mg),室温搅拌过夜。检测反应完全,减压浓缩后直接投下一步。MS(M+H)⁺= 475.3。

4 化合物(S)-5-(5-氯-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-4-基)-6-氟-N-(1-(3-氟-5-甲氧基苄基)-2-羟乙基)吡啶-1-甲酰胺 (T359-4) 的制备

氮气保护,将化合物 M002 的溶液(160 mg),化合物 T359-3 (155 mg) 和碳酸钾 (153 mg)溶于二氧六环:水=3:1(5 mL)中,加入二氯化 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁钯(27 mg),油浴 90°C 搅拌 4 h。减压浓缩,经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷:乙酸乙酯 2:1)得到 120 mg 棕色油,收率 56.9%。MS(M+H)⁺= 569.1

5 化合物(S)-2-(5-(3-氯-1H-吡唑-4-基)-6-氟吡啶-1-甲酰胺基)-2-(3-氟-5-甲氧基苄基)乙基 2,2,2-三氟乙酸 (T359-5) 的制备

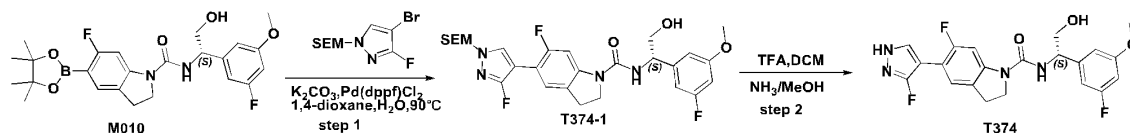
将化合物 T359-4 (120 mg)溶于二氯甲烷 (10 mL),加入三氟乙酸(3 mL),50°C 搅拌 1.5 小时。减压浓缩,得到 100 mg 棕色油,粗品直接投下一步,MS (M+H)⁺= 545.0

6 化合物(S)-5-(3-氯-1H-吡唑-4-基)-6-氟-N-(1-(3-氟-5-甲氧基苄基)-2-羟乙基)二氢吡啶-1-甲酰胺 (T359) 的制备

将化合物 T359-5 (100 mg, 粗品)置于圆底烧瓶中,加入氨的甲醇溶液(7N, 3 mL),室温搅拌 1 小时。减压浓缩,硅胶制备板纯化(二氯甲烷:甲醇 20:1)纯化,得到化合物 T359, 30 mg, 白色固体,产率 33.4%。MS(M+H)⁺= 449.0。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.22 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.61 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.84 – 6.79 (m, 2H), 6.69 (dt, J = 11.0, 2.2 Hz, 1H), 4.94 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.83 (dd, J = 13.5, 7.4 Hz, 1H), 4.18 – 4.04 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.71 – 3.58 (m, 2H), 3.17 (t, J = 8.6 Hz, 2H).

实施例 39、化合物(S)-6-氟-5-(3-氟-1H-吡唑-4-基)-N-(1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羟基乙基)二氢吡啶-1-甲酰胺 (T374) 的制备



1 化合物(S)-6-氟-5-(3-氟-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)-N-(1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羟基乙基)二氢吡啶-1-甲酰胺 (T374-1) 的制备

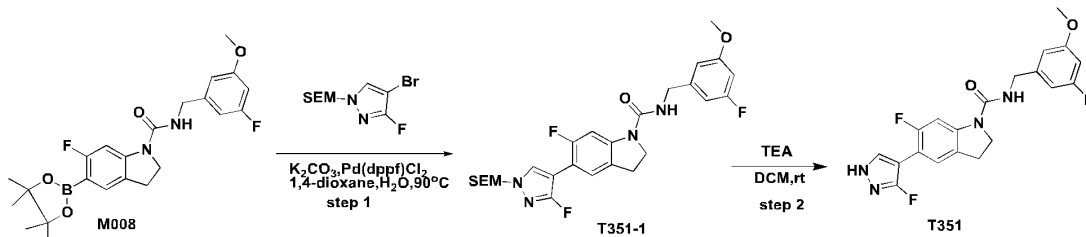
将 4-溴-3-氟-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑 (M010) (100 mg) 溶于 1,4-二氧六环 (3mL) 和水 (0.5mL), 氮气保护, 加入化合物 M010 (200mg, 粗品), 碳酸钾 (94 mg) 和 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (25 mg), 90°C 下反应 3 小时。恢复至室温, 加入 10mL 水, 乙酸乙酯萃取 (20mL*3), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤 (20mL*2), 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩。粗品硅胶柱层析纯化, 洗脱剂为石油醚: 乙酸乙酯 (2: 1), 得到化合物 T374-1, 黄色油状, 收率 16.9%。MS $[M+H]^+=563.1$ 。

2 化合物(S)-6-氟-5-(3-氟-1H-吡唑-4-基)-N-(1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羟基乙基)二氢吡啶-1-甲酰胺 (T374) 的制备

将化合物 T374-1 (40 mg) 溶于二氯甲烷 (1mL), 加入三氟乙酸 (0.3 mL), 室温下反应 2 小时, 反应完全后, 减压浓缩后, 再加入氨的甲醇溶液 (7N, 1 mL), 室温下搅拌 1 小时。减压浓缩, 粗品制备色谱纯化, 得到化合物 T374, 5.1 mg 白色固体, 收率 15.7%。(MS $[M+H]^+=433.0$ 。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.80 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.80 – 6.75 (m, 1H), 6.61 (dt, J = 10.8, 2.3 Hz, 1H), 5.00 – 4.93 (m, 1H), 4.18 – 4.13 (m, 2H), 3.86 – 3.83 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.81 – 3.77 (m, 1H), 3.25 (t, J = 8.7 Hz, 2H)。

实施例 40、化合物 6-氟-5-(3-氟-1H-吡唑-4-基)-N-(3-氟-5-甲氧苯基)二氢吡啶-1-甲酰胺 (T351) 的制备



1 化合物 6-氟-5-(3-氟-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)-N-(3-氟-5-甲氧苯基)二氢吡啶-1-甲酰胺 (T351-1) 的制备

将 4-溴-3-氟-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑 (M008) (220 mg) 溶于 1,4-二氧六环 (3mL) 和水 (0.5mL), 氮气保护下, 加入化合物 M008 (397 mg), 碳酸钾 (206 mg) 和 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (54.5 mg), 90°C 反应 3 小时。恢复至室温, 加入水 (30mL), 乙酸乙酯萃取 (30mL*3), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤 (30mL*2), 无水硫酸钠干燥, 干燥后将有机相过滤并旋干, 得到的粗品硅胶柱纯化, 洗脱剂为石油醚: 乙酸乙酯 (2: 1), 得到 300 mg 化合物 T351-2, 黄色油状, 收率 75.6%。MS $[M+H]^+=533.1$ 。

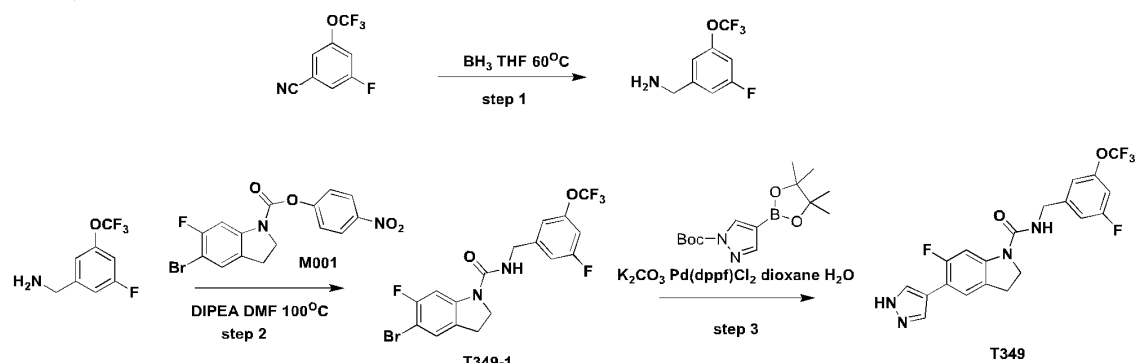
2 化合物 6-氟-5-(3-氟-1H-吡唑-4-基)-N-(3-氟-5-甲氧苯基)二氢吡啶-1-甲酰胺 (T351) 的制备

将化合物 T351-1 (300 mg) 溶于二氯甲烷 (3mL), 加入三氟乙酸 (0.5mL), 在室温下反应 2 小

时, 反应完全后, 直接旋干, 得到粗品高压液相纯化, 得到 63.4 mg 化合物 T351, 白色固体, 收率 28.0%。MS $[M+H]^+=403.0$ 。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.80 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.70 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 6.58 (dt, $J = 10.8, 2.3$ Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.06 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.23 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H)。

实施例 41、化合物 6-氟-N-(3-氟-5-(三氟甲氧基)苯基)-5-(1H-吡唑-4-基)二氢吡啶-1-甲酰胺 (T349) 的制备



1 化合物(3-氟-5-(三氟甲氧基)苯基)甲胺的制备

将 3-氟-5-(三氟甲氧基)苯甲腈(500 mg)溶于无水四氢呋喃 (15 mL), 加入硼烷四氢呋喃溶液(25 mL), 60°C 搅拌过夜。反应结束后, 冰浴下缓慢滴加甲醇 (10 mL), 再加入稀盐酸 (2N, 20 mL), 乙酸乙酯萃取(20 mL *2), 保留水相。水相用氢氧化钠 (2N) 调至 pH=9, 乙酸乙酯萃取(20 mL *2), 合并有机相, 饱和食盐水(10 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩。得到 180 mg 无色油状液体, 收率 35.2%。LC-MS $[M+H]^+$: 209.9。

2 化合物 5-溴-6-氟-N-(3-氟-5-(三氟甲氧基)苯基)-1-甲酰胺 (T349-1) 的制备

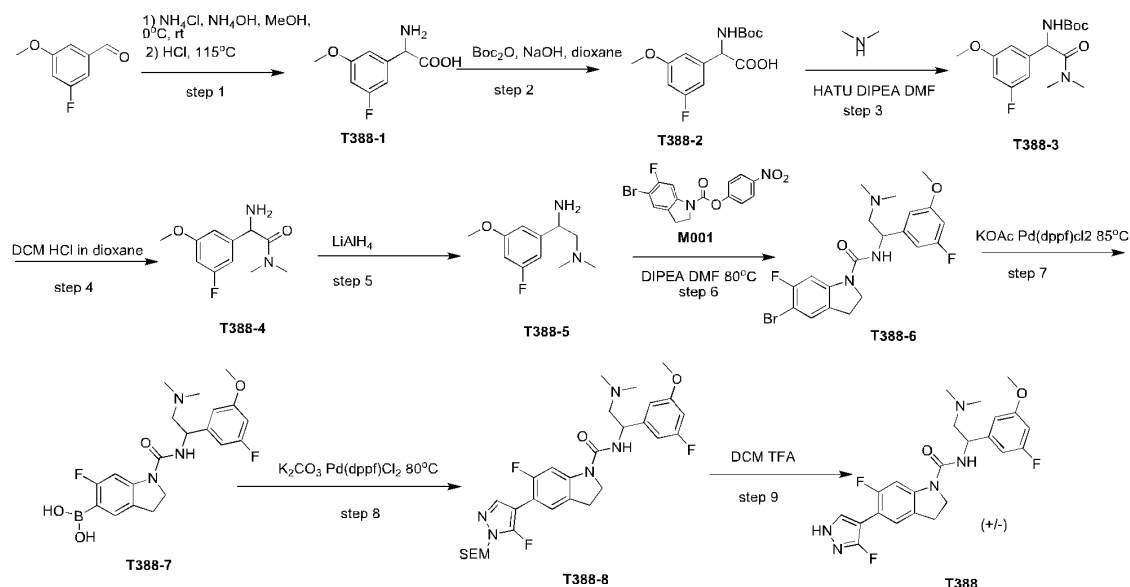
将化合物 M001 (272 mg)溶解于无水 DMF (5 mL)中, 加入(3-氟-5-(三氟甲氧基)苯基)甲胺(180 mg), 升温至 100°C 反应 2 小时。加入水 (30 mL) 稀释, 乙酸乙酯萃取 (10 mL *3), 合并有机相, 饱和食盐水 (10 mL*2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩。粗品硅胶柱层析分离 (PE/EA=5/1), 得到 160 mg 黄色固体, 收率为 50.0%。LC-MS $[M+H]^+$: 451.2。

3 化合物 6-氟-N-(3-氟-5-(三氟甲氧基)苯基)-5-(1H-吡唑-4-基)二氢吡啶-1-甲酰胺 (T349) 的制备

将化合物 T349-1 (160 mg)溶解于二氧六环(5mL)和水 (1mL) 中, 加入 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁戊环-2-基)-1H-吡唑-1-羧酸叔丁酯(123mg), 碳酸钾 (97mg) 和 1,1'-二(二苯膦基)二茂铁二氯化钯(II) (25mg), 氮气保护, 升温至 80°C 反应 4 小时。用水(20 mL)稀释, 乙酸乙酯(15mL*3)萃取, 合并有机相, 饱和食盐水(15 mL*2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩。粗品制备色谱纯化, 得到 54.2 mg 白色固体, 收率 35.3%。MS $[M+H]^+=439.1$ 。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.97-7.91 (m, 2H), 7.65 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 7.49 – 7.43 (m, 1H), 7.18-7.16 (m, 2H), 7.00 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.06 (t, $J = 8.7, 2\text{H}$), 3.23 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H)。

实施例 42, (+/-) N-(2-(二甲氨基)-1-(3-氟-5-甲氧基)乙基)-6-氟-5-(3-氟-1H-吡唑-4-基)二氢吡啶-1-甲酰胺 (T388) 的制备



1: (+/-)-2-氨基-2-(3-氟-5-甲氧苯基)乙酸 (T388-1) 的制备

0°C下, 将氯化铵(3.50 g)和氰化钠(3.50 g)溶于氨水(120 mL)中, 3,5-二氟苯(甲)醛(10.00 g)溶于无水甲醇(60 mL)缓慢滴加到反应液中, 氮气保护, 室温搅拌4小时, 反应结束后, 加入水(100 mL)稀释, 将甲醇旋出, 乙酸乙酯萃取(100 mL*3), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤(200 mL), 无水硫酸钠干燥, 有机相过滤并旋干, 粗品溶于6 N 盐酸(100 mL), 加热到115°C反应12小时。反应完全后, 减压浓缩得到15.00 g 粗品棕色油状物。LC-MS [M+H]⁺=199.9.

2: (+/-)-2-((叔-丁氧基羰基)氨基)-2-(3-氟-5-甲氧苯基)乙酸 (T388-2) 的制备

将粗品(+/-)-2-氨基-2-(3-氟-5-甲氧苯基)乙酸(15.00 g)溶于1,4-二氧六环(150 mL), 0°C下, 加入氢氧化钠溶液(2N), 调至pH=14, 加入二碳酸二叔丁酯(18.09 g), 氮气保护下, 室温反应5小时, 反应完全后, 减压浓缩, 加入饱和硫酸氢钾溶液, 调至PH=4, 二氯甲烷萃取(50 mL*3), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤(200 mL), 无水硫酸钠干燥, 有机相过滤并旋干, 得到15.00 g 粗品棕色油状液体。LC-MS [M+Na]⁺=322.2.

3: (+/-)-叔丁基(2-(二甲氨基)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-氧乙基)氨基甲酸酯 (T388-3) 的制备

将粗品(+/-)-2-((叔-丁氧基羰基)氨基)-2-(3-氟-5-甲氧苯基)乙酸(15.00 g)溶于无水DMF(150 mL), 在氮气保护下, 加入二甲胺(2M 溶于THF)(30.10 mL), HATU(22.87 g)和N,N-二异丙基乙胺(28.88 g), 室温反应4小时, 反应结束后, 加入水(300 mL), 乙酸乙酯萃取(200 mL*3), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤(300 mL*3), 无水硫酸钠干燥, 过滤并旋干, 粗品硅胶柱层析分离(PE/EA=4/1), 得到3.10g 黄色固体, 三步收率14.6% LC-MS [M+Na]⁺:349.2

4: (+/-)-2-氨基-2-(3-氟-5-甲氧苯基)-N,N-二甲基乙酰胺 (T388-4) 的制备

将化合物T388-3 (3.10 g)溶于二氯甲烷(30 mL), 向反应液中加入的盐酸-1,4-二氧六环溶液(15 mL), 室温反应12小时, 反应完全后, 加入水(30 mL)稀释, 二氯甲烷萃取(30 mL*2), 水相用氢氧化钠水溶液(2N)将溶液调至PH=10, 二氯甲烷萃取(30 mL*2)合并有机相, 饱和食盐水洗涤(60 mL), 无水硫酸钠干燥, 干燥后将有机相过滤并旋干, 得到粗品2.50 g 黄色固体。LC-MS [M+H]⁺=226.9

5: (+/-)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-N,N-二甲基乙烷-1,2-二胺 (T388-5) 的制备

在氮气保护下, 将氢化铝锂(992 mg)加入无水四氢呋喃(30 mL), 0°C下, 加入化合物T388-4 (2.50 g), 在40°C反应2小时, 反应完全后, 降温到0°C, 加入十水硫酸钠, 搅拌1小时, 过滤, 滤液旋干, 得到粗品1.50 g 黄色油状液体。LC-MS [M+H]⁺=212.8.

6: (+/-)-5-溴-N-(2-(二甲氨基)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)乙基)-6-氟-2-吲哚-1-甲酰胺 (T388-6) 的制备

将化合物T388-5(1.50 g)和M001(3.22 g)溶于无水DMF(30 mL), 加入N,N-二异丙基乙胺(3.65 g), 80°C

反应 5 小时, 恢复到室温, 加入水(60 mL), 乙酸乙酯萃取(30 mL*3), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤(30 mL*2), 无水硫酸钠干燥, 过滤并旋干, 粗品硅胶柱层析分离(DCM:MeOH=25/1), 得到 900 mg 棕色固体, 三步收率 21% LC-MS [M+H]⁺:453.2.

7:(+/-) (1-((2-(二甲氨基)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)乙基)氨基甲酰)-6-氟二氢吡啶-5-基)硼酸 (T388-7) 的制备

将化合物 T388-6(900 mg)溶于无水 1,4-二氧六环(10 mL), 氮气保护下, 加入双联频哪醇基二硼(754 mg), 乙酸钾(388 mg)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钨(145 mg), 85℃下反应 4 小时, 恢复至室温, 过滤, 加入水(10 mL), 乙酸乙酯萃取(10 mL*3), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤(30 mL*3), 无水硫酸钠干燥, 过滤并旋干, 粗品经制备得到 30 mg 白色固体。收率 4%, LC-MS [M+H]⁺=419.7.

8: (+/-)N-(2-(二甲氨基)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)乙基)-6-氟-5-(5-氟-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-4-基)二氢吡啶-1-甲酰 (T388-8)

将化合物 (T388-7) (30 mg)溶于 1,4-二氧六环(2 mL)和水(0.4 mL), 在氮气保护下, 加入 N-(1-(3,5-二氟苯基)-2-(二甲氨基)乙基)-6-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)二氢吡啶-1-甲酰胺(25 mg), 碳酸钾(20 mg)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钨(6 mg), 80℃下反应 3 小时, 恢复至室温, 过滤, 加入水(10 mL), 乙酸乙酯萃取(10 mL*3), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤(20 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤并旋干, 粗品硅胶柱层析分离(DCM:MeOH=20/1), 得到 22 mg 棕色固体, 收率 52% LC-MS [M+H]⁺:589.8

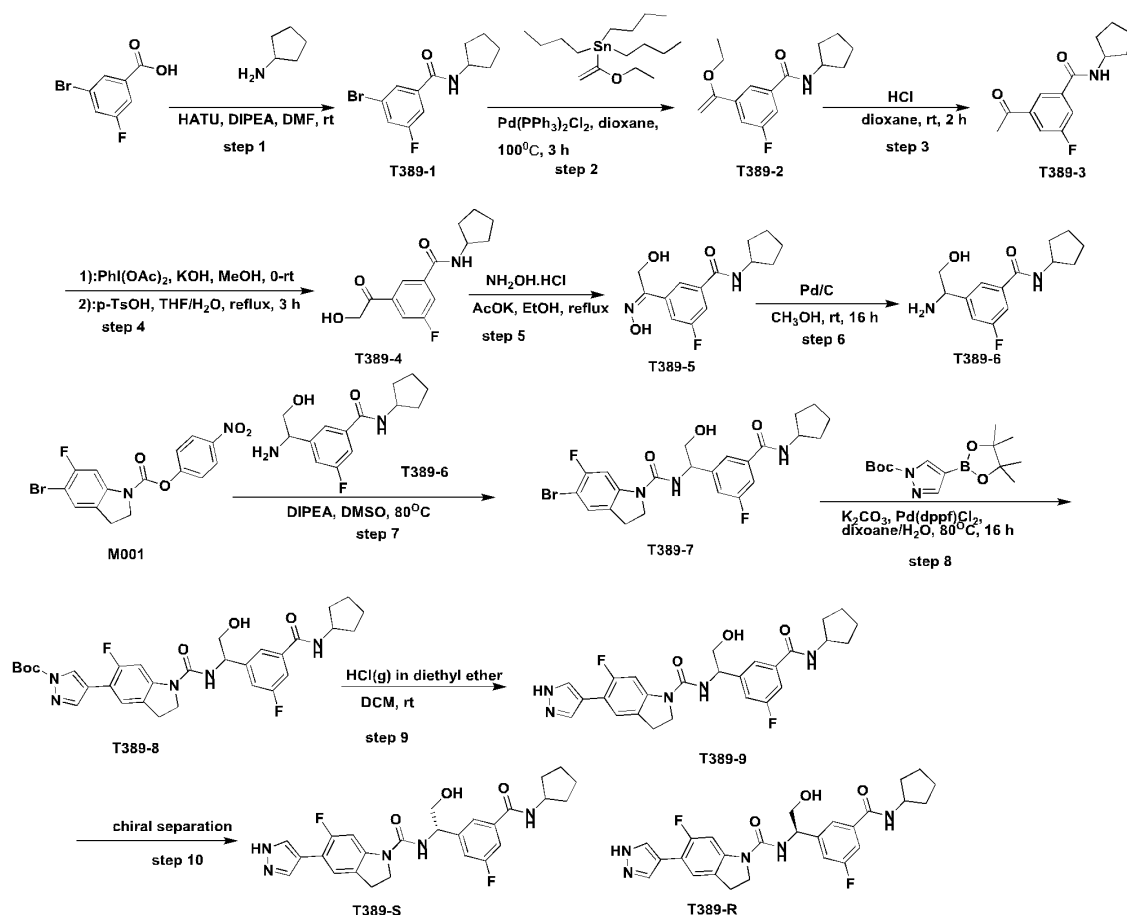
9: (+/-) N-(2-(二甲氨基)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)乙基)-6-氟-5-(3-氟-1H-吡啶-4-基)二氢吡啶-1-甲酰胺 (T388) 的制备

将化合物 T388-8(22 mg)溶于无水二氯甲烷(3 mL), 加入三氟乙酸(1 mL), 室温下反应 2 小时, 反应完全后, 加入水(5 mL), 二氯甲烷萃取(5 mL*2), 水相用氢氧化钠水溶液(2N)将 pH 值调至 10, 二氯甲烷萃取(5 mL*2), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤(10 mL*2), 无水硫酸钠干燥, 过滤并旋干, 粗品经制备色谱得到 2.1 mg 白色固体。收率 12%, LC-MS [M+H]⁺=454.9.

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.81 – 7.76 (m, 1H), 7.66 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.83-6.78 (m, 1H), 6.68 – 6.62 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.29 – 4.00 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.25-3.15 (m, 2H), 2.72 (s, 6H).

实施例 43、化合物(S)-N-(1-(3-(环戊基氨基甲酰)-5-氟苯基)-2-羟基乙基)-6-氟-5-(1H-吡啶-4-基)二氢吡啶-1-甲酰胺 (T389-S) 的制备

化合物(R)-N-(1-(3-(环戊基氨基甲酰)-5-氟苯基)-2-羟基乙基)-6-氟-5-(1H-吡啶-4-基)二氢吡啶-1-甲酰胺 (T389-R) 的制备



1 化合物 3-溴-N-环戊基-5-氟苯酰胺 (T389-1) 的制备

氮气保护, 将 3-溴-5-氟苯甲酸(10.00 g) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (100 mL) 中, 加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(26.22 g), 室温搅拌 10 分钟后, 加入环戊胺(4.70 g) 和 N,N-二异丙基乙胺(17.80 g), 室温继续搅拌 3 小时。将反应用水(400 mL) 淬灭, 乙酸乙酯(100 mL*2) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水 (100 mL*3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩。粗品硅胶柱层析纯化 (石油醚: 二氯甲烷=10: 1), 得到 8.30 g 白色固体, 收率 64%。MS [M+H]⁺: 285.8, 287.8。

2 化合物 N-环戊基-3-(1-乙氧基乙烯基)-5-氟苯酰胺 (T389-2) 的制备

将化合物 T389-1 (3.00 g) 和三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷 (4.55 g) 溶于二氧六环 (36 mL) 中, 加入双三苯基膦二氯化钯 (0.59 g), 氮气保护, 100℃ 反应 3 小时。减压浓缩, 粗品硅胶柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯= (20: 1~5: 1)), 得到 2.00 g 淡黄色固体, 收率 69.0%。MS [M+H]⁺=277.9。

3 化合物 3-乙酰基-N-环戊基-5-氟苯酰胺 (T389-3) 的制备

将化合物 T389-2 (1.80 g) 溶于二氧六环(20 mL) 中, 加入稀盐酸(19.50 mL), 室温搅拌 2 小时。将反应液倒入乙酸乙酯 (60 mL) 中, 依次用水 (30 mL*2), 饱和碳酸氢钠 (20 mL) 和饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩。粗品硅胶柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=5: 1), 得到淡黄色固体 1.50 g, 收率 93.0%。MS [M+H]⁺: 249.9。

4 化合物 N-环戊基-3-氟-5-(2-羟基乙酰基)苯酰胺 (T389-4) 的制备

将化合物 T389-3 (1.50 g) 溶于甲醇 (20 mL) 中, 冰水浴, 依次加入氢氧化钾(1.35 g) 和碘苯二乙酸 (2.90 g), 室温搅拌 3 小时。用水 (40 mL) 稀释, 减压旋蒸除去甲醇, 乙酸乙酯 (20 mL*2) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 有机相减压浓缩, 得到粗品。将上述粗品溶于四氢呋喃(15 mL) 和水(5 mL) 中, 加入对甲苯磺酸(1.24 g), 氮气保护, 回流反应 4 小时。加水 (20 mL) 稀释, 乙酸乙酯(30

mL *2)萃取, 合并有机相, 依次用饱和碳酸氢钠水溶液 (20 mL) 和饱和食盐水(20 mL*2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩。粗品硅胶柱层析分离(石油醚: 乙酸乙酯=10: 1-5: 1), 得到白色固体 1.10 g, 收率 69.2%。MS [M+H]⁺: 265.9。

5 化合物(E)-N-环戊基-3-氟-5-(2-羟基-1-(脞基)乙基)苯酰胺 (T389-5) 的制备

将化合物 T389-4 (1.10 g)溶于乙醇(20 mL)中, 加入醋酸钾(0.48 g)和盐酸羟胺(0.34 g), 加热到 80℃ 反应 3 小时。减压浓缩得到灰白色固体 1.90 g, 粗品直接用于下一步。MS [M+H]⁺: 280.9。

6 化合物 3-(1-氨基-2-羟基乙基)-N-环戊基-5-氟苯酰胺 (T389-6) 的制备

将粗品化合物 T389-5 (1.90 g)溶于甲醇(40 mL)中, 加入湿钯炭(10%, 0.50 g), 通入氢气, 室温搅拌 16 h。加入饱和碳酸氢钠水溶液 (2 mL), 搅拌后过滤, 滤液浓缩。粗品硅胶柱层析分离(二氯甲烷: (乙醇: 氨水=8:1) =6: 1), 得到白色固体 0.90 g, 两步收率 82.5 %。MS [M+H]⁺: 267.0。

7 化合物 5-溴-N-(1-(3-(环戊基氨基甲酰)-5-氟苯基)-2-羟基乙基)-6-氟二氢吡啶-1-甲酰胺 (T389-7) 的制备

将化合物 M001 (0.96 g)和化合物 T389-6 (0.67 g)溶于二甲基亚砜(15 mL)中, 加入 N,N-二异丙基乙胺 (1.30 g), 氮气保护, 80℃反应 16 小时。将反应液倒入水(50 mL)中, 乙酸乙酯(30 mL *2)萃取, 合并有机相, 饱和食盐水(20 mL*3)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩。粗品硅胶柱层析分离(二氯甲烷: (乙醇: 氨水=8:1) =10: 1)), 得到黄色固体 0.90 g, 收率 70.3 %。MS [M+H]⁺: 507.6, 509.6。

8 化合物 4-(1-(1-(3-(环戊基氨基甲酰)-5-氟苯基)-2-羟基乙基)氨基甲酰)-6-氟二氢吡啶-5-基)-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯 (T389-8) 的制备

将化合物 T389-7 (400 mg)和 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯 (350 mg)溶于二氯六环 (8 mL), 加入碳酸钾 (273 mg) 的水溶液 (1 mL) 和 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁] 二氯化钯 (58 mg), 氮气保护, 80℃反应 16h。过滤, 有机相旋干, 粗品硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯: 二氯甲烷=1: 10), 得到淡黄色固体 200 mg, 收率 42.5%。MS [M+H]⁺: 595.8。

9 化合物 N-(1-(3-(环戊基氨基甲酰)-5-氟苯基)-2-羟基乙基)-6-氟-5-(1H-吡啶-4-基)二氢吡啶-1-甲酰胺 (T389) 的制备

将化合物 T389-8 (200 mg)溶于二氯甲烷(2 mL)中, 加入氯化氢的乙醚溶液(4N, 1 mL), 室温搅拌 16 个小时。减压浓缩, 制备色谱纯化 (乙腈/0.1%三氟乙酸-水/0.1%三氟乙酸), 得到白色固体 50 mg, 收率: 39.7%。MS [M+H]⁺: 495.8。

10 化合物(S)-N-(1-(3-(环戊基氨基甲酰)-5-氟苯基)-2-羟基乙基)-6-氟-5-(1H-吡啶-4-基)二氢吡啶-1-甲酰胺 (T389-S) 的制备

化合物(R)-N-(1-(3-(环戊基氨基甲酰)-5-氟苯基)-2-羟基乙基)-6-氟-5-(1H-吡啶-4-基)二氢吡啶-1-甲酰胺 (T389-R) 的制备

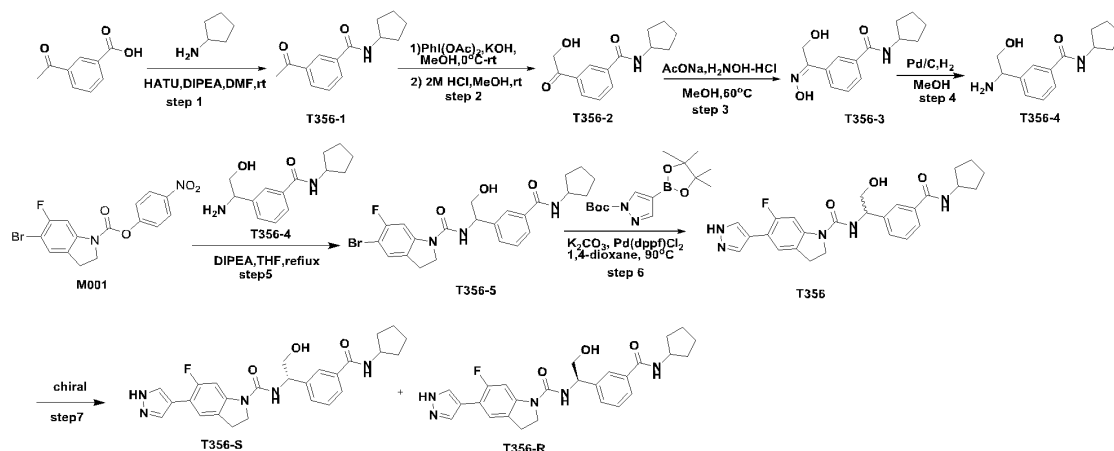
将化合物 T389-9 (50 mg)溶于二甲基亚砜 (3 mL) 和甲醇 (2 mL), 用 SFC 手性制备色谱分离, 流动相: 二氧化碳-甲醇 (氨水), 冻干得到白色固体 T389-S(18.1 mg)。将冻干后的 T389-R 溶于二氯甲烷 (10 mL), 加入碳酸钠溶液 (2 mL), 有大量固体析出, 过滤, 滤饼冻干得到 T389-R (9.9 mg)。MS [M+H]⁺: 496.0。

T389-S: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.95 (s, 1H), 8.35 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.72 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 7.54 – 7.51 (m, 1H), 7.50 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.40 (dt, J = 9.9, 2.0 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.98 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.91 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.22 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.16 – 4.01 (m, 2H), 3.73-3.62 (m, 2H), 3.16 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 1.96 – 1.82 (m, 2H), 1.77 – 1.64 (m, 2H), 1.60-1.50 (m, 4H)。

T389-R: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.85 (s, 1H), 8.36 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.94 (s, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.57 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 7.54 – 7.51 (m, 1H), 7.50 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.40 (dt, J = 9.8, 2.0 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.99 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.91 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.23 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 4.16 – 4.03 (m, 2H), 3.73-3.63 (m, 2H), 3.16 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 1.94-1.84 (m, 2H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.60-1.49 (m, 4H)。

实施例 44、化合物(S)-N-(1-(3-(环戊基氨基甲酰)苯基)-2-羟基乙基)-6-氟-5-(1H-吡啶-4-基)二氢吡啶-

1-甲酰胺 (T356-S) 和(R)-N-(1-(3-(环戊基氨基甲酰)苯基)-2-羟基乙基)-6-氟-5-(1H-吡唑-4-基)二氢吡啶-1-甲酰胺 (T356-R) 的制备



1 化合物 3-乙酰基-N-环戊基苯酰胺 (T356-1) 的制备

氮气保护, 3-乙酰基苯甲酸 (5.00 g) 溶于无水 DMF (50 mL) 中, 加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (17.40 g), 室温反应 10 分钟后, 依次加入 N,N-二异丙基乙胺 (11.80 g) 和环戊胺 (3.90 g), 室温反应过夜。加水 (200 mL) 淬灭, 乙酸乙酯萃取 (60 mL * 3), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤 (80 mL * 2), 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩。得到的粗品硅胶柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 (10: 1)), 得到 6.00 g 黄色固体, 收率 85.7%。MS [M+H]⁺=232.1。

2 化合物 N-环戊基-3-(2-羟基乙酰基)苯酰胺 (T356-2) 的制备

将化合物 T356-1 (6.00 g) 溶于无水甲醇 (60 mL), 0°C 下, 加入碘苯二乙酸 (9.18 g) 和氢氧化钾 (7.99 g), 室温反应 30 分钟, 加入 100 mL 水, 乙酸乙酯萃取 (100 mL * 3), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤 (50 mL * 2), 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 将得到的粗品溶于无水甲醇 (30 mL) 和稀盐酸 (2M, 30 mL) 中, 室温搅拌过夜, 加入 100 mL 水, 乙酸乙酯萃取 (100 mL * 3), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤 (50 mL * 2), 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩。粗品硅胶柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=1: 1), 得到 4.90 g 白色固体, 收率 76.6%。MS [M+H]⁺=248.0。

3 化合物(E)-N-环戊基-3-(2-羟基-1-(脛基)乙基)苯酰胺 (T356-3) 的制备

将化合物 T356-2 (4.90 g) 溶于无水甲醇 (50 mL), 氮气保护, 加入醋酸钠 (3.23 g) 和盐酸羟胺 (2.20 g), 60°C 反应 3 小时。反应结束后, 恢复到室温, 过滤并旋干, 得到粗品化合物 T356-3, 5.0 g, 无水油状物。MS [M+H]⁺=263.0。

4 化合物 3-(1-氨基-2-羟基乙基)-N-环戊基苯酰胺 (T356-4) 的制备

将粗品化合物 T356-3 (5.0 g) 溶于无水甲醇 (50 mL), 加入钯炭 (1.0 g), 通入氢气, 室温搅拌过夜。反应完全后, 加入饱和碳酸氢钠水溶液 (2 mL), 搅拌后过滤, 滤液浓缩。粗品硅胶柱层析分离 (二氯甲烷: (乙醇: 氨水=8:1)=6: 1), 得到 3.20 g 化合物 T356-4, 两步收率 65.2%。MS [M+H]⁺=263.0。

5 化合物 5-溴-N-(1-(3-(环戊基氨基甲酰)苯基)-2-羟基乙基)-6-氟二氢吡啶-1-甲酰胺 (T356-5) 的制备

将化合物 M001 (460 mg) 溶于无水四氢呋喃 (5 mL), 加入化合物 T356-4 (334 mg) 和 N,N-二异丙基乙胺 (434 mg), 加热回流过夜。恢复到室温, 加入 20 mL 水, 乙酸乙酯萃取 (30 mL * 3), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤 (30 mL * 2), 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩。粗品硅胶柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 (1: 1)), 得到 350 mg 化合物 T356-5, 黄色油状, 收率 50.9%。MS [M+H]⁺=490.1/492.1。

6 化合物 N-(1-(3-(环戊基氨基甲酰)苯基)-2-羟基乙基)-6-氟-5-(1H-吡唑-4-基)二氢吡啶-1-甲酰胺 (T356) 的制备

将化合物 T356-5 (350 mg) 溶于 1,4-二氧六环 (3 mL) 和水 (0.5 mL), 氮气保护, 加入 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1H-吡唑-1-羧酸叔丁酯 (253 mg), 碳酸钾 (197 mg) 和 [1,1'-双(二苯基

膦基)二茂铁]二氯化钨 (52 mg), 90℃反应 3 小时。恢复至室温, 加入 10mL 水, 乙酸乙酯萃取(50 mL*3), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤(50mL*2), 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩。粗品硅胶柱层析分离(二氯甲烷: 甲醇 (80: 1)), 得到 110 mg 化合物 T356, 黄色固体, 收率 32.3%。MS [M+H]⁺=478.1。

7 化合物(S)-N-(1-(3-(环戊基氨基甲酰)苯基)-2-羟基乙基)-6-氟-5-(1H-吡唑-4-基)二氢吡啶-1-甲酰胺 (T356-S) 和(R)-N-(1-(3-(环戊基氨基甲酰)苯基)-2-羟基乙基)-6-氟-5-(1H-吡唑-4-基)二氢吡啶-1-甲酰胺 (T356-R) 的制备

将 110 mg 化合物 T356 进行手性拆分, 手性柱: SP-120-10-C18-BIO-C18, 流速: 12.5g/min, 流动相 B:CO₂, 流动相 A: MeOH, 保留时间 A1: 5.38 分钟, A2: 9.30 分钟。分别收集产品, 旋干, 冻干, 得到 T356-S(32.0 mg), T356-R(38.4 mg)。

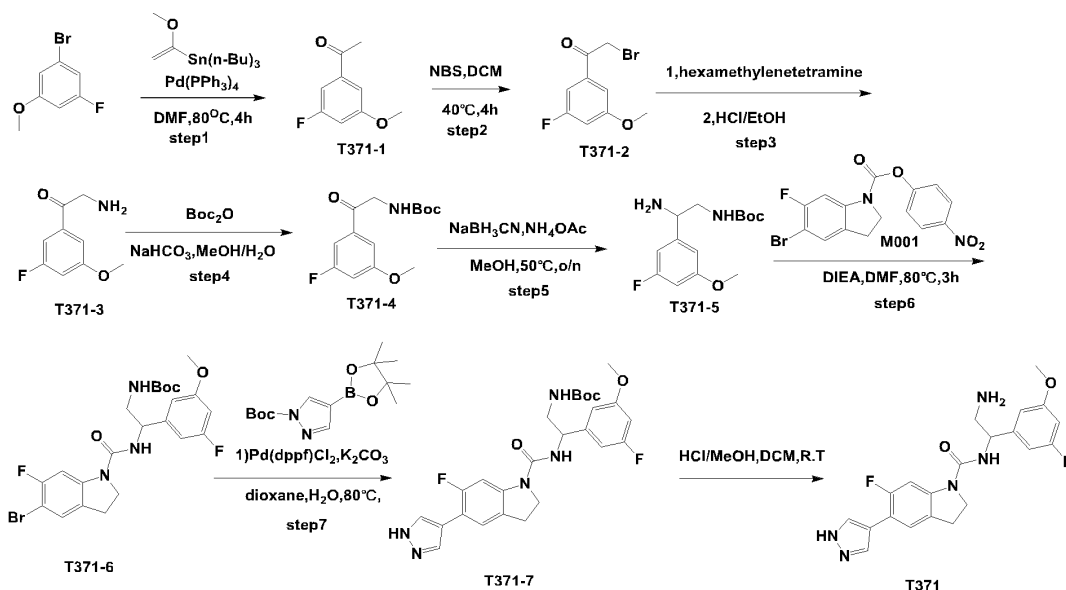
T356-S: LC-MS [M+H]⁺=478.1

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.96 (s, 1H), 8.27 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.84 (s, 2H), 7.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 14.2, 7.8 Hz, 2H), 7.39 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.96 - 4.87 (m, 2H), 4.25 - 4.20 (m, 1H), 4.12 - 4.07 (m, 2H), 3.73 - 3.60 (m, 2H), 3.16 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 1.93 - 1.86 (m, 2H), 1.74 - 1.67 (m, 2H), 1.55 - 1.51 (m, 4H)。

T356-R: LC-MS [M+H]⁺=478.1

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.96 (s, 1H), 8.27 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.94 (s, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 14.2, 7.9 Hz, 2H), 7.39 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.96 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.93 - 4.85 (m, 1H), 4.25 - 4.20 (m, 1H), 4.12 - 4.07 (m, 2H), 3.74 - 3.58 (m, 2H), 3.16 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 1.93 - 1.84 (m, 2H), 1.74 - 1.67 (m, 2H), 1.58 - 1.49 (m, 4H)。

实施例 45、化合物 N-(2-氨基-1-(3-氟-5-甲氧苯基)乙基)-6-氟-5-(1H-吡唑-4-基)二氢吡啶-1-甲酰胺 (T371) 的制备



1 化合物 1-(3-氟-5-甲氧苯基)乙烷-1-酮 (T371-1) 的制备

将 1-溴-3-氟-5-甲氧苯基 (5 g) 溶于无水 1, 4-二氧六环 (50 mL)。将三丁基(1-甲氧基乙烯基)锡烷 (10.57 g), 四三苯基膦钯 (2.82 g) 加入反应体系, 80℃加热 4 小时, 过滤, 滤液旋干, 粗品经硅胶柱纯化 (40 g, 石油醚: 乙酸乙酯=50: 1), 得到产物 T371-1, 1.41 g, 产率 34.41%。

¹H NMR (301 MHz, DMSO) δ 7.33 - 7.23 (m, 2H), 7.10 (dt, J = 10.7, 2.3 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.55 (s, 3H)。

2 化合物 2-溴-1-(3-氟-5-甲氧苯基)乙烷-1-酮 (T371-2) 的制备

将化合物 T371-1 (1.4 g) 溶入无水二氯甲烷 (30 mL), 向体系中加入氯-溴代琥珀酰亚胺 (1.48 g), 对甲苯磺酸 (72 mg), 反应体系 40℃ 加热 4 小时。反应结束后冷却至室温, 旋干后粗品硅胶柱纯化 (40 g, 二氯甲烷: 乙酸乙酯=10: 1), 得到淡黄色固体 T371-2, 1.21 g, 收率 58.42%。LC-MS [M+H]⁺: 246.9

3 化合物 2-氨基-1-(3-氟-5-甲氧苯基)乙烷-1-酮 (T371-3) 的制备

将化合物 T371-2 (1.2 g), 乌洛托品 (749 mg) 溶于无水二氯甲烷 (20 mL), 室温搅拌过夜。过滤滤饼真空干燥, 干燥完成后溶入甲醇 (20 mL) 和浓盐酸 (1 mL) 的混合溶液, 60℃ 搅拌 3 小时, TLC 检测反应完成后, 将体系冷却至室温, 旋干后直接用于下一步反应。得到白色固体粗品 2-氨基-1-(3-氟-5-甲氧苯基)乙烷-1-酮盐酸盐 1.2 g。LC-MS [M+H]⁺: 184.0

4 化合物 (2-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-巯基乙基)氨基甲酸叔丁酯 (T371-4) 的制备

将化合物 T371-3 (890 mg) 溶入甲醇 (8 mL)。向其中加入碳酸钠饱和水溶液 (8 mL), Boc 酸酐 (1.27 g)。反应室温搅拌 3 小时。点板检测反应结束后加乙酸乙酯 (20 mL*3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水 (30 mL*3) 洗涤, 有机相合并用硫酸钠干燥, 过滤旋干后硅胶柱纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=20: 1), 得到白色固体产物 T371-4, 450 mg, 收率 30.43%。LC-MS [M+H]⁺: 284.0

5 化合物 (2-氨基-2-(3-氟-5-甲氧苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯 (T371-5) 的制备

将化合物 T371-4 (450 mg) 溶于甲醇 (15 mL), 加入氨基硼氧化钠 (1.03 g), 醋酸铵 (1.22 g), 50℃ 搅拌过夜。反应完成后降至室温, 1N 氢氧化钠溶液淬灭, 二氯甲烷 (20 mL*6) 萃取, 有机相合并用硫酸钠干燥, 过滤旋干后硅胶柱纯化 (二氯甲烷: 甲醇=12: 1), 旋干得到无色油状产物 T371-5, 200 mg, 收率 44.14%。LC-MS [M+H]⁺: 285.0

6 化合物叔丁基 N-{2-[(5-溴-6-氟-2,3-二氢吡啶-1-基)巯基氨基]-2-(3-氟-5-甲氧苯基)乙基}氨基甲酸酯 (T371-6) 的制备

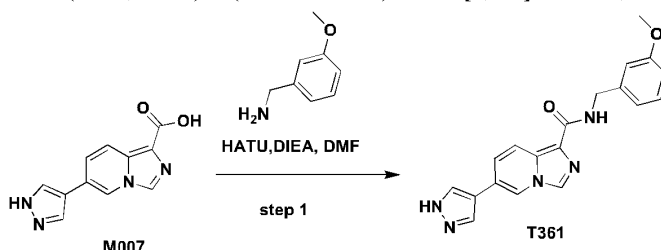
将化合物 T371-5 (200 mg) 溶于氯, 氯-二甲基甲酰胺 (5 mL), 加入化合物 M001 (322 mg) 和氯, 氯-二异丙基乙胺 (271 mg)。80℃ 搅拌 3 小时。反应完成后加水 (20 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (15 mL*3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (20 mL*2) 洗, 有机相用硫酸钠干燥, 过滤旋干硅胶柱纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=2: 1) 得到深黄色固体产物 T371-6, 210 mg, 产率 57.04%。LC-MS [M+H]⁺: 425.9

7 化合物 N-(2-氨基-1-(3-氟-5-甲氧苯基)乙基)-6-氟-5-(1H-吡啶-4-基)二氢吡啶-1-甲酰胺 (T371) 的制备

将化合物 T371-6 (50 mg), 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯 (40 mg), [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钨 (14 mg), 碳酸钾 (40 mg) 溶于 1, 4-二氧六环 (5 mL) 和水 (1 mL) 的混合溶液, 氮气保护, 80℃ 搅拌过夜。待反应完成后反应体系过滤并将滤液旋干, 硅胶柱纯化 (二氯甲烷: 甲醇=20: 1), 产品旋干后得化合物 T371-7, 将化合物 T371-7 溶于二氯甲烷和盐酸/乙醇的混合溶液 (二氯甲烷: 盐酸乙醇气体体积比=3 mL/1 mL), 检测反应完成后旋干, 粗品制备 (色谱柱: Gemini-C18 150 x 21.2 mm, 5μm 流动相: ACN-H₂O (0.05% NH₃) 梯度: 30-40), 冻干后得到化合物 T371, 为白色粉末状固体产物 20.7 mg, 产率 52.76%。LC-MS [M+H]⁺: 414.0。

¹H NMR (301 MHz, DMSO) δ 12.97 (s, 1H), 7.93 (s, 2H), 7.52 (dd, J = 21.4, 10.5 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.67 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.10 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.14 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.82 (d, J = 7.7 Hz, 2H)。

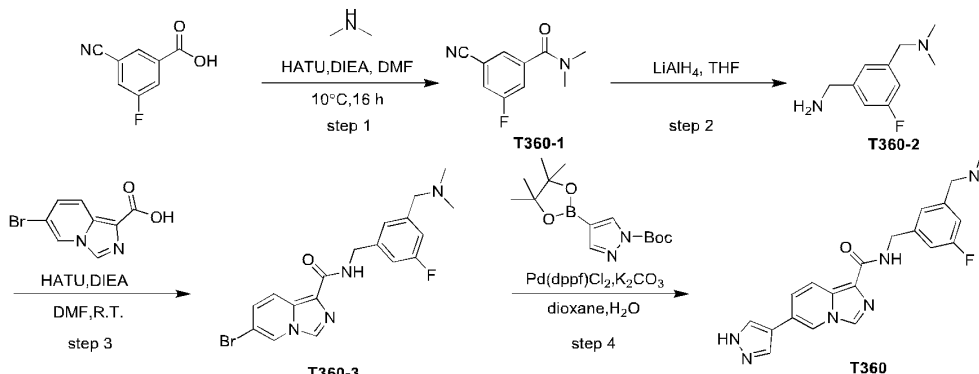
实施例 46、化合物 N-(3-甲氧苄基)-6-(1H-吡啶-4-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺 (T361) 的制备



氮气环境, 将化合物 M007 (200mg)溶解于无水 DMF(5mL)中, 向反应液中加入(3-甲氧苯基)甲胺 (120mg), HATU(502mg), DIEA(341mg), 室温反应 1 小时。水(15mL)淬灭, 乙酸乙酯(15mL*3)萃取, 饱和食盐水(30mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩硅胶柱层析(DCM/MeOH=15/1)分离得 15mg 白色固体。LC-MS [M+H]⁺:348.1.

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.62 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.17 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.15-7.95 (m, 2H), 7.44 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.26-7.20 (m, 1H), 6.96 (s, 2H), 6.81 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.77 (s, 3H).

实施例 47、化合物 N-(3-((二甲氨基)甲基)-5-氟苯基)-6-(1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺 (T360) 的制备



1 化合物 3-氨基-5-氟-N,N-二甲基苯酰胺 (T360-1) 的制备

将 3-氨基-5-氟-N,N-二甲基苯酰胺(1.5 g) 溶于无水 N,N-二甲基甲酰胺 (20 mL), 依次加入二甲胺 (6.9 mL) 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (5.18 g) 及 N,N-二异丙基乙胺 (3.52 g), 反应体系氮气保护下 10°C 搅拌 16 小时。反应完成后加水 (20 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (30 mL*3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水 (30 mL*3) 洗涤, 有机相合并用无水硫酸钠干燥过滤, 滤液旋干, 粗品硅胶柱纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=6: 1), 得到浅黄色固体产物 T360-1, 1.41 g, 产率 79.80%。LC-MS [M+H]⁺: 193.0。

2 化合物 1-(3-(氨基甲基)-5-氟苯基)-N,N-二甲基甲胺 (T360-2) 的制备

将化合物 T360-1 (1.41 g) 溶入无水四氢呋喃 (20 mL), 0°C 下加入四氢铝锂 (1.39 g), 反应体系氮气保护下 60°C 加热搅拌 6 小时。反应完成后冷却至室温并过滤, 滤液旋干, 加饱和碳酸钠水溶液调碱至 pH=12, 乙酸乙酯 (20 mL*8) 萃取, 合并有机相, 并用无水硫酸钠干燥, 过滤旋干, 得到粗品浅黄色油状产物 T360-2, 1.2 g, 产率 89.70%。LC-MS [M+H]⁺: 183.1

3 化合物 6-溴-N-(3-((二甲氨基)甲基)-5-氟苯基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺 (T360-3) 的制备

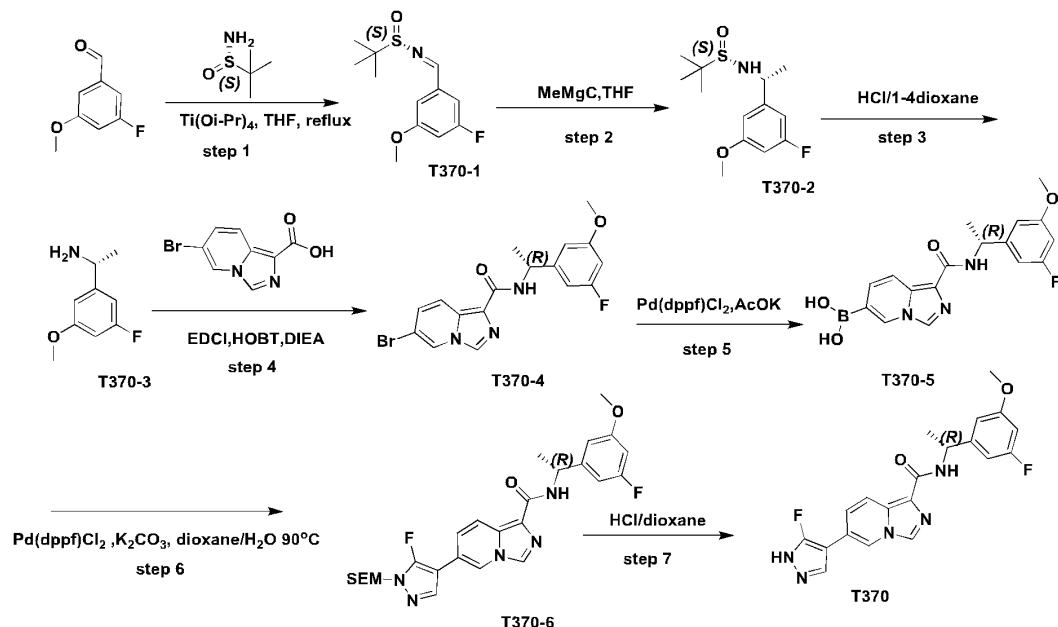
将化合物 T360-2 (300 mg) 溶于无水 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL), 依次加入 6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-羧酸 (595 mg), 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (1.4 g) 及 N,N-二异丙基乙胺 (851 mg), 反应体系氮气保护下室温搅拌过夜。反应完成后加水 (20 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (30 mL*3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水 (30 mL*3) 洗涤, 有机相合并用无水硫酸钠干燥过滤, 滤液旋干, 粗品硅胶柱纯化 (二氯甲烷: 甲醇=20: 1), 得到白色固体产物 T360-3, 410 mg, 产率 61.35%。LC-MS [M+H]⁺: 405.0

4 化合物 N-(3-((二甲氨基)甲基)-5-氟苯基)-6-(1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺 (T360-4) 的制备

将化合物 T360-3 (410 mg) 溶入二氧六环 (4 mL) 和水 (1 mL) 的混合溶剂, 向体系内加入 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1H-吡唑-1-羧酸叔丁酯 (490 mg), [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (88 mg), 碳酸钾 (460 mg)。反应 80°C 搅拌过夜。体系冷却至室温后, 将沉淀滤除, 滤液旋干后湿法上样硅胶柱纯化 (二氯甲烷: 甲醇=10: 1), 旋干并冻干后得到白色粉末状固体产物 T360-4, 95.7 mg, 收率 21.93%。LC-MS [M+H]⁺: 393.0

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.08 (s, 1H), 8.77 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.07 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.46 (dd, J = 9.4, 1.4 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.02 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 4.47 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.39 (s, 0H), 2.15 (s, 6H).

实施例 48、化合物(R)-6-(5-氟-1H-吡唑-4-基)-N-(1-(3-氟-5-甲氧基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺 (T370) 的制备



1 化合物(S)-N-(3-氟-5-甲氧基亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (T370-1) 的制备

将 3-氟-5-甲氧基苯甲醛 (5.00 g) 溶于四氢呋喃 (50 mL) 中, 加入 (S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (11.78 g), 四异丙醇钛 (27.63 g), 氮气保护下, 将混合物在 70°C 下搅拌 12h。反应结束后, 加入水 (50 mL), 过滤沉淀物, 滤液乙酸乙酯 (50 mL * 3) 萃取, 饱和食盐水 (50 mL * 2) 洗涤有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品硅胶柱层析分离 (PE/EA=3:1), 得到黄色油状物体 6.0 g, 收率 64 %。LC-MS [M+H]⁺=258.1。

2 化合物(S)-N-((R)-1-(3-氟-5-甲氧基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (T370-2) 的制备

将化合物 T370-1 (6.00 g) 溶于四氢呋喃 (60 mL) 中, 在氮气保护下, 在 -20 °C 加入甲基溴化镁的乙醚溶液 (4M, 6 mL) 搅拌 0.5 小时后, 将混合物升温到 25 °C 下搅拌 3 小时。反应结束后, 加入饱和氯化铵水溶液 (50 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (50 mL * 3) 萃取, 饱和食盐水 (30 mL * 2) 洗涤有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后, 粗品硅胶柱层析分离 (PE/EA=3:1), 得到无色油状物体 1.00 g, 收率 18 %。LC-MS [M+H]⁺=274.2。

3 化合物 (R)-1-(3-氟-5-甲氧基苯基)乙-1-胺 (T370-3) 的制备

将化合物 T370-2 (1.00 g) 溶于 1,4-二氧六环的盐酸溶液 (10 mL, 4 mol / L) 中。将混合物在 25°C 下搅拌 1 小时。反应结束后, 用饱和碳酸钠溶液 (10 mL * 4) 调节 pH 值约为 10, 乙酸乙酯 (10 mL * 4) 萃取, 饱和食盐水 (10 mL * 2) 洗涤有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后, 得到无色油状液体 0.50 g, 收率 80 %。LC-MS [M+H]⁺=169.6。

4 化合物(R)-6-溴-N-(1-(3-氟-5-甲氧基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺 (T370-4) 的制备

将化合物 T370-3 (421 mg) 溶于二氯甲烷 (6 mL) 中, 加入 6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-羧酸 (500 mg), 1-羟基苯并三唑 (596 mg) 和 N, N-二异丙基乙胺 (420 mg)。将混合物在 25°C 下搅拌 1 小时。反应结束后, 粗品硅胶柱层析分离 (PE/EA=3:1), 得到无色油状物体 360 mg, 收率 44 %。LC-MS [M+H]⁺=392.2。

5 化合物(R)-(1-((1-(3-氟-5-甲氧基苯基)乙基)氨基甲酰)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)硼酸 (T370-5) 的制备

将化合物 T370-4 (170 mg) 溶于 1,4-二氧六环(6 mL)中, 加入 4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼烷 (132 mg), 乙酸钾 (128 mg) 和 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钨(II) (31 mg)。氮气保护下, 将混合物 90℃下搅拌 2 小时。反应结束后, 浓缩结晶, 得到黑色油状物体 178 mg (纯度 80%)。LC-MS [M+H]⁺=357.7。

6 化合物(R)-6-(5-氟-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)-N-(1-(3-氟-5-甲氧基苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺 (T370-6) 的制备

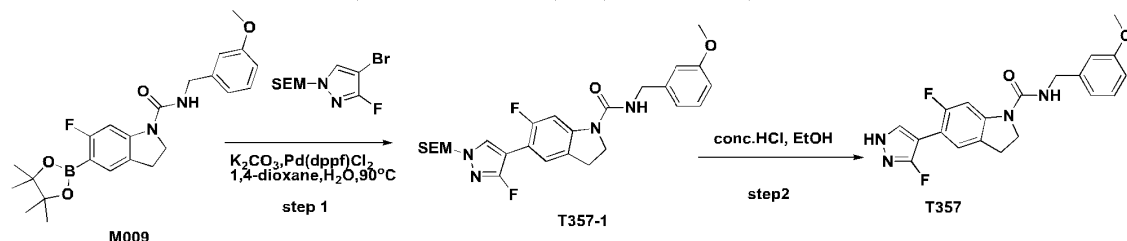
将化合物 T370-5 (178 mg) 溶于 1,4-二氧六环/水 (2 mL, 5/1) 中, 加入 4-溴-5-氟-1-[4-溴](2-甲氧基乙基)三甲基-[5]-甲硅烷基吡唑 (100 mg), 碳酸钾 (140 mg) 和 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钨(II) (25 mg)。在氮气保护下, 将混合物在 90℃下搅拌 3 小时。反应结束后, 加入水 (10 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (20 mL*3) 萃取, 饱和食盐水(15 mL*2)洗涤有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后, 粗品硅胶柱层析分离(PE/EA=1:1), 得到浅绿色固体 50 mg, 收率 22%。LC-MS [M+H]⁺=527.7。

7 化合物(R)-6-(5-氟-1H-吡唑-4-基)-N-(1-(3-氟-5-甲氧基苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺 (T370) 的制备

将化合物 T370-6 (50 mg) 溶于盐酸的 1,4-二氧六环溶液 (1 mL, 4 mol/L) 中。氮气保护下, 混合物在 25℃下搅拌 1 小时。反应结束后旋干溶剂, 粗产品通过制备色谱纯化 (乙腈-水 (0.1%甲酸)) 得到白色固体 26.4 mg, 收率 70%。LC-MS[M+H]⁺=397.7。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.75 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.45 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 9.5, 1.4 Hz, 1H), 6.90–6.79 (m, 2H), 6.67 (dt, J = 11.0, 2.3 Hz, 1H), 5.46–4.97 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 1.49 (d, J = 7.1 Hz, 3H)。

实施例 49、化合物 6-氟-5-(3-氟-1H-吡唑-4-基)-N-(3-甲氧基苄基)二氢吡啶-1-甲酰胺 (T357) 的制备



1 化合物 6-氟-5-(3-氟-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)-N-(3-甲氧基苄基)二氢吡啶-1-甲酰胺 (T357-1) 的制备

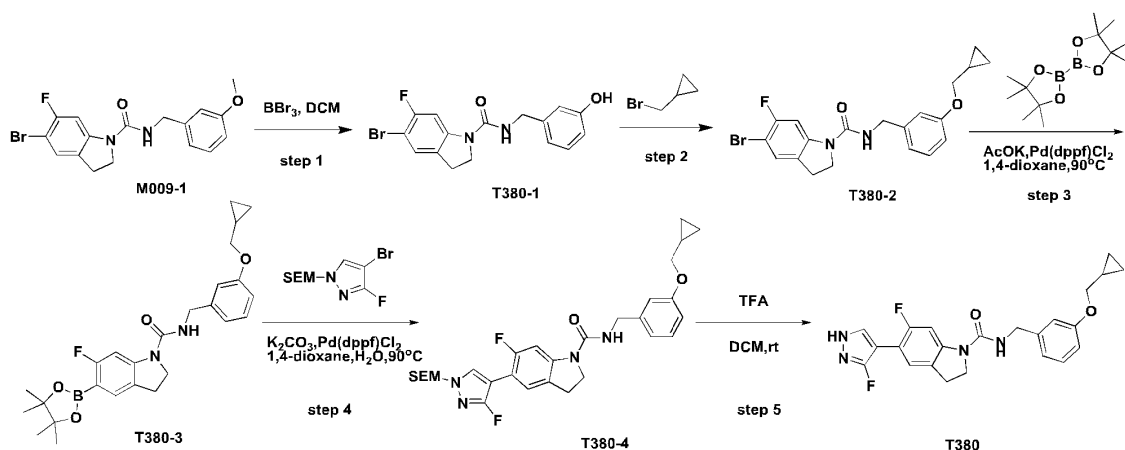
氮气保护, 将 4-溴-3-氟-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑 (248.82 mg) 溶于 1,4-二氧六环 (3mL) 和水 (0.5mL), 加入化合物 M009 (600 mg), 碳酸钾 (348 mg) 和 (1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁)二氯化钨 (60 mg), 90℃反应 3 小时。恢复至室温, 加入水 (30 mL), 乙酸乙酯萃取 (30 mL*3), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤 (30 mL*2), 无水硫酸钠干燥, 干燥后将有机相过滤并旋干, 得到的粗品硅胶柱纯化, 洗脱剂为石油醚: 乙酸乙酯 (2:1), 得到 200 mg 化合物 T357-1, 收率 26.45%。MS (M+H)⁺=456.8。

2 化合物 6-氟-5-(3-氟-1H-吡唑-4-基)-N-(3-甲氧基苄基)二氢吡啶-1-甲酰胺 (T357) 的制备

将化合物 T357-1 (200 mg) 溶于二氯甲烷 (5 mL), 加入三氟乙酸 (2 mL), 在室温下反应 5 小时, 反应完全后, 直接旋干, 得到粗品高压液相纯化, 得到 28.7 mg 化合物 T357, 白色固体, 收率 19.21%。MS (M+H)⁺=385.2。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.61 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.66 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.93–6.87 (m, 2H), 6.84–6.78 (m, 1H), 4.31 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.01 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.15 (t, J = 8.6 Hz, 2H)。

实施例 50、化合物 N-(3-(环丙基甲氧基)苄基)-6-氟-5-(3-氟-1H-吡唑-4-基)二氢吡啶-1-甲酰胺 (T380) 的制备



1 化合物 5-溴-6-氟-N-(3-羟基苄基)二氢吲哚-1-甲酰胺 (T380-1) 的制备

氮气保护, 将化合物 M009-1 (800 mg) 溶于二氯甲烷 (20 mL), 降温至 -78°C 。后缓慢加入 1M 三溴化硼 (乙醚溶液, 3 mL), 保持低温搅拌 1 小时。反应完全后, 加入甲醇 (20 mL) 淬灭反应, 旋干, 得到的粗品经柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 3: 2), 得到 600 mg 化合物 T380-1, 红色固体, 收率 77.09%。MS (M+H) $^{+}$ =365.1。

2 化合物 5-溴-N-(3-(环丙基甲氧基)苄基)-6-氟吲哚-1-羧酰胺 (T380-2) 的制备

将化合物 T380-1 (550 mg) 和碳酸铯 (1968 mg) 溶于乙腈 (23 mL) 搅拌均匀后加入 (溴甲基) 环丙烷 (306 mg), 50°C 搅拌 10 小时。反应完全后抽滤, 滤液旋干得到的粗品经柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 3: 1), 得到 550 mg 化合物 T380-2, 白色固体, 收率 85.13%。MS (M+H) $^{+}$ =419.1。

3 化合物 N-(3-(环丙基甲氧基)苄基)-6-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)二氢吲哚-1-甲酰胺 (T380-3) 的制备

氮气保护, 将化合物 T380-2 (400 mg) 溶于无水 1, 4-二氧六环 (5 mL), 加入 4,4,4',4',5,5,5'-八甲基-2,2'-联(1,3,2-二噁硼戊环) (362 mg), 醋酸钾 (233 mg) 和 (1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁) 二氯化钯 (70 mg), 90°C 反应 6 小时, 反应结束后, 过滤并旋干, 得到的粗品经柱层析纯化 (石油醚: 二氯甲烷 15: 1) 得到化合物 T380-3, 500 mg, 棕色油状。MS (M+H) $^{+}$ =467.3。

4 化合物 N-(3-(环丙基甲氧基)苄基)-6-氟-5-(3-氟-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)二氢吲哚-1-甲酰胺 (T380-4) 的制备

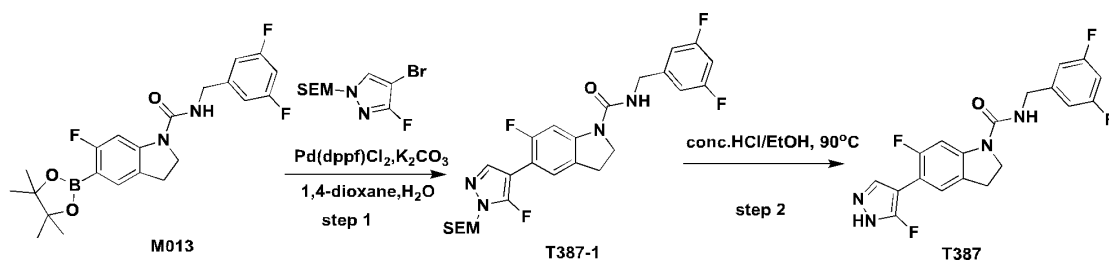
氮气保护, 将 4-溴-3-氟-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑 (316 mg) 溶于 1,4-二氧六环 (3 mL) 和水 (0.5 mL), 加入化合物 T380-3 (500 mg), 碳酸钾 (296 mg) 和 (1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁) 二氯化钯 (78 mg), 80°C 反应 3 小时。恢复至室温, 加入水 (30 mL), 乙酸乙酯萃取 (30 mL*3), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤 (30 mL*2), 无水硫酸钠干燥, 干燥后将有机相过滤并旋干, 得到的粗品经柱层析纯化, 洗脱剂为石油醚: 乙酸乙酯 (2: 1), 得到 200 mg 化合物 T380-4, 收率 33.00%。MS (M+H) $^{+}$ =555.3。

5 化合物 N-(3-(环丙基甲氧基)苄基)-6-氟-5-(3-氟-1H-吡唑-4-基)二氢吲哚-1-甲酰胺 (T380) 的制备

将化合物 T380-4 (210 mg) 溶于二氯甲烷 (5 mL), 加入三氟乙酸 (2 mL), 在室温下反应 5 小时, 反应完全后, 直接旋干, 得到粗品经高压液相纯化, 得到 14.4 mg 化合物 T380, 白色固体, 收率 8.92%。MS (M+H) $^{+}$ =425.1

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.61 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.65 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.91 – 6.84 (m, 2H), 6.78 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.01 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.79 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.15 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 1.25 – 1.18 (m, 1H), 0.60 – 0.51 (m, 2H), 0.36 – 0.27 (m, 2H)。

实施例 51、化合物 N-(3,5-二氟苄基)-6-氟-5-(5-氟-1H-吡唑-4-基)二氢吲哚-1-甲酰胺 (T387) 的制备



1 化合物 N-(3,5-二氟苄基)-6-氟-5-(5-氟-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-1-甲酰胺 (T387-1) 的制备

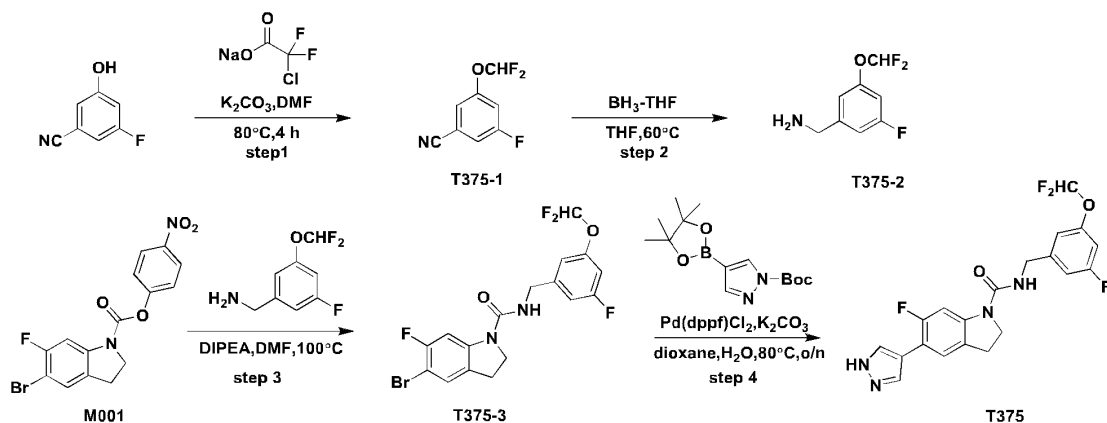
氮气保护, 将 4-溴-3-氟-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑(172 mg)溶于 1,4-二氧六环(3 mL)和水(0.5 mL), 加入化合物 M013 (250 mg), 碳酸钾(240 mg)和(1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁)二氯化钯(42 mg), 80°C反应 3 小时。恢复至室温, 加入水(30 mL), 乙酸乙酯萃取(30 mL*3), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤(30 mL*2), 无水硫酸钠干燥, 干燥后将有机相过滤并旋干, 得到的粗品硅胶柱纯化, 洗脱剂为石油醚: 乙酸乙酯(2:1), 得到 100 mg 化合物 T387-1, 黄色油状物, 产率 32.40%。MS (M+Na)⁺=543.0。

2 化合物 N-(3,5-二氟苄基)-6-氟-5-(5-氟-1H-吡唑-4-基)二氢吡啶-1-甲酰胺 (T387) 的制备

将化合物 T387-1 (100 mg)溶于乙醇(5 mL), 加入浓盐酸(1 mL), 90°C反应 1 小时, 反应完全后, 直接旋干, 得到粗品用二氯甲烷溶解, 三乙胺碱化, 制备板纯化(石油醚: 乙酸乙酯 1:1)得到 21.76 mg 化合物 T387, 白色固体, 收率 29.05%。MS (M+H)⁺=493.4

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.61 (s, 1H), 7.90 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.13 – 7.02 (m, 3H), 4.35 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.04 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.16 (t, J = 8.6 Hz, 2H)。

实施例 52、化合物 N-(3-(二氟甲氧基)-5-氟苄基)-6-氟-5-(1H-吡唑-4-基)二氢吡啶-1-甲酰胺 (T375) 的制备



1 化合物 3-(二氟甲氧基)-5-氟苄腈 (T375-1) 的制备

将 3-氟-5-羟基苯甲腈 (1 g) 溶于无水 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL), 依次加入 2-氯-2,2-二氟乙酸钠 (1.33 g) 及碳酸钾 (1.2 g), 反应体系氮气保护下 80°C搅拌 4 小时。反应完成后冷却至室温, 加水 (20 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (30 mL*3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水 (30 mL*3) 洗涤, 有机相合并用无水硫酸钠干燥, 过滤旋干, 粗品硅胶柱纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=6: 1), 得到化合物 T375-1, 为无色油状产物 1.21 g, 产率 88.76%。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.52 – 7.46 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.35 (dt, J = 9.6, 2.2 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 72.6 Hz, 1H)。

2 化合物(3-(二氟甲氧基)-5-氟苄基)甲胺 (T375-2) 的制备

将化合物 T375-1 (800 mg) 溶入无水四氢呋喃 (8 mL), 加入硼烷/四氢呋喃溶液 (1 N, 45 mL), 反应体系氮气保护下 60°C 加热搅拌过夜。反应完成后冷却至室温, 加饱和氯化铵水溶液 (50 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (30 mL*3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水 (30 mL*3) 洗涤, 有机相合并用无水硫酸钠干燥, 过滤旋干, 得到浅黄色油状产物 T375-2, 478 mg, 产率 58.42%。LC-MS [M+H]⁺: 192.0

3 化合物 5-溴-N-(3-(二氟甲氧基)-5-氟苯甲基)-6-氟二氢吡啶-1-甲酰胺 (T375-3) 的制备

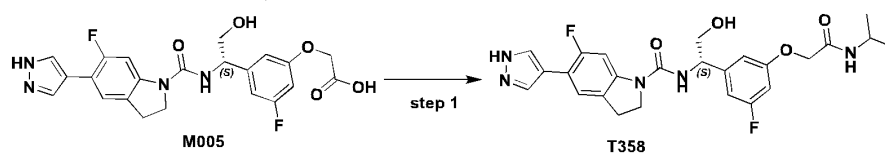
将化合物 M001 (500 mg) 溶于无水 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL), 依次加入化合物 T375-2 (233 mg), N,N-二异丙基乙基胺 (472 mg), 反应 100°C 搅拌过夜。反应完成后冷却至室温, 加水 (20 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (15 mL*3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水 (30 mL*3) 洗涤, 有机相合并用无水硫酸钠干燥, 过滤旋干, 粗品硅胶柱纯化 (二氯甲烷: 乙酸乙酯=2: 1), 得到白色固体产物 T375-3, 400 mg, 产率 75.89%。LC-MS [M+H]⁺: 432.9

4 化合物 N-(3-(二氟甲氧基)-5-氟苯甲基)-6-氟-5-(1H-吡啶-4-基)二氢吡啶-1-甲酰胺 (T375) 的制备

将化合物 T375-3 (200 mg) 溶入二氧六环 (4 mL) 和水 (1 mL) 的混合溶剂, 向体系内加入叔丁基 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1H-吡啶-1-羧酸酯 (203 mg), [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (67 mg), 碳酸钾 (190 mg)。反应 80°C 搅拌过夜。体系冷却至室温后, 将沉淀滤除, 滤液用乙酸乙酯 (30 mL*3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水 (30 mL*4) 洗涤, 有机相合并用硫酸钠干燥, 过滤旋干后湿法上样硅胶柱纯化 (二氯甲烷: 乙酸乙酯=1: 1), 旋干并冻干后得到化合物 T375 的白色粉末状固体产物 34.1mg, 收率 17.63%。LC-MS [M+H]⁺: 421.0

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.94 (s, 2H), 7.62 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 73.7 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.04 – 6.96 (m, 2H), 4.35 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.03 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.16 (t, J = 8.5 Hz, 2H).

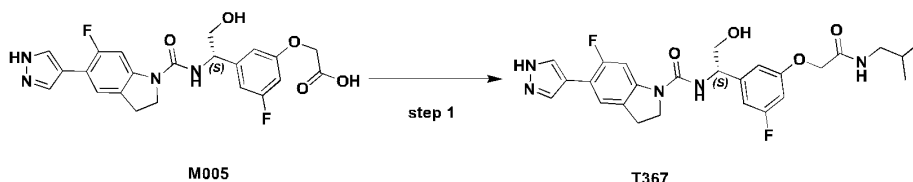
实施例 53、化合物(S)-6-氟-N-(1-(3-氟-5-(2-(异丙基氨基)-2-氧乙氧基)苯基)-2-羟乙基)-5-(1H-吡啶-4-基)吡啶-1-羧酰胺 (T358) 的制备



取化合物 M005 粗产品 (86 mg) 和 HATU (87 mg) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中, 搅拌均匀后加入 N,N-二异丙基乙胺 (98 mg), 搅拌 5 分钟后加入异丙基氨 (23 mg), 继续室温搅拌 5 小时, 检测反应完全后加水 (10 mL), 用乙酸乙酯 (10 mL*3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥后减压浓缩后粗品经柱层析纯化 (二氯甲烷: 甲醇 10:1) 得到化合物 T358, 37 mg 白色固体。产率 37.89%, MS(M+H)⁺= 500.2.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.01 – 7.88 (m, 3H), 7.57 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.93 – 6.82 (m, 3H), 6.69 (dt, J = 10.9, 2.3 Hz, 1H), 4.82 (dd, J = 13.6, 7.4 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.14 – 4.05 (m, 2H), 3.97 – 3.91 (m, 1H), 3.66 – 3.60 (m, 2H), 3.16 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 1.08 (dd, J = 6.6, 1.6 Hz, 6H).

实施例 54、化合物(S)-6-氟-N-(1-(3-氟-5-(2-(异丁氨基)-2-氧乙氧基)苯基)-2-羟乙基)-5-(1H-吡啶-4-基)吡啶-1-羧酰胺 (T367) 的制备

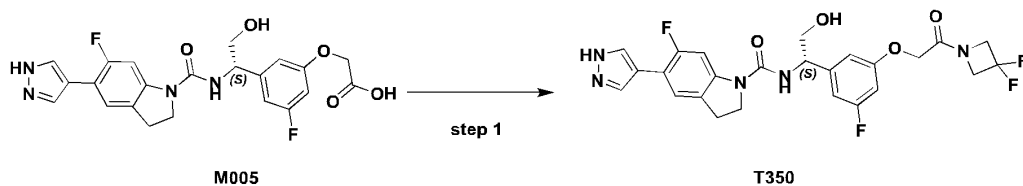


化合物 M005 粗产品 (86 mg) 和 HATU (87 mg) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中, 搅拌均匀后加入 N,N-二异丙基乙胺 (98 mg), 搅拌 5 分钟后加入异丁胺 (28 mg), 继续室温搅拌 5 小时, 检测反应完全后加水 (10 mL), 用乙酸乙酯 (10 mL*3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥后减压浓缩后粗

品经柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇 10:1)得到化合物 T367, 27 mg 白色固体。产率 27.26%, MS(M+H)⁺=514.3.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.96 (s, 1H), 8.09 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.58 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.90 – 6.82 (m, 3H), 6.71 – 6.65 (m, 1H), 4.95 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.82 (dd, J = 13.3, 7.3 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.15 – 4.03 (m, 2H), 3.69 – 3.57 (m, 2H), 3.16 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 2.93 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.77 – 1.67 (m, 1H), 0.80 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

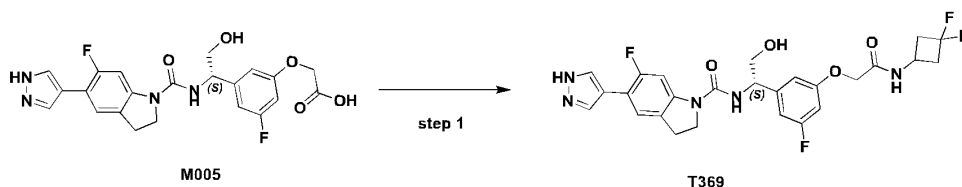
实施例 55、化合物(S)-N-(1-(3-(2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-2-氧乙氧基)-5-氟苯基)-2-羟乙基)-6-氟-5-(1H-吡唑-4-基)二氢吡啶-1-甲酰胺 (T350) 的制备



化合物 M005 粗产品(86 mg)和 HATU(87 mg)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(2 mL)中, 搅拌均匀后加入 N,N-二异丙基乙胺(98 mg), 搅拌 5 分钟后加入 3,3-二氟氮杂环丁烷盐酸盐(37 mg), 继续室温搅拌 5 小时, 检测反应完全后加水(10 mL), 用乙酸乙酯(10 ml*3)萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥后减压浓缩后粗品经柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇 10:1)得到化合物 T350, 31 mg 白色固体。产率 29.79%, MS(M+H)⁺= 534.1.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.92 (s, 1H), 7.95 (s, 2H), 7.58 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.92 – 6.81 (m, 3H), 6.74 (dt, J = 10.9, 2.2 Hz, 1H), 4.95 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.83 (dd, J = 13.5, 7.3 Hz, 1H), 4.80 – 4.64 (m, 4H), 4.36 (t, J = 12.5 Hz, 2H), 4.17 – 4.02 (m, 2H), 3.71 – 3.58 (m, 2H), 3.16 (t, J = 8.5 Hz, 2H).

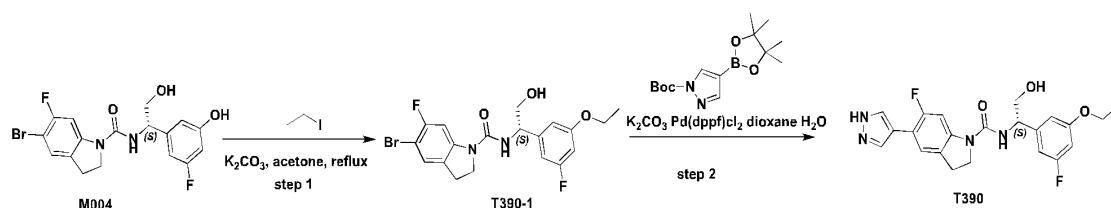
实施例 56、化合物 (S)-N-(1-(3-(2-(3,3-二氟环丁基)氨基)-2-氧乙氧基)-5-氟苯基)-2-羟乙基)-6-氟-5-(1H-吡唑-4-基)二氢吡啶-1-甲酰胺 (T369) 的制备



化合物 M005 粗产品(100 mg)和 HATU(124 mg)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(2 mL)中, 搅拌均匀后加入 N,N-二异丙基乙胺(113 mg), 搅拌 5 分钟后加入 3,3-二氟环丁-1-胺(35 mg), 继续室温搅拌 5 小时, 检测反应完全后加水(10 mL), 用乙酸乙酯(10 ml*3)萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥后减压浓缩后粗品经柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇 10:1)得到化合物 T369, 25 mg 白色固体。产率 20.77%, MS(M+H)⁺= 548.3.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.96 (s, 1H), 8.58 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.57 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.92 – 6.82 (m, 3H), 6.71 (dt, J = 10.8, 2.2 Hz, 1H), 4.96 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.83 (dd, J = 13.5, 7.5 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.19 – 4.03 (m, 3H), 3.68 – 3.58 (m, 2H), 3.16 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 2.93 – 2.81 (m, 2H), 2.77 – 2.64 (m, 2H), 1.28 – 1.21 (m, 2H).

实施例 57、化合物(S)-N-(1-(3-乙氧基-5-氟苯基)-2-羟基乙基)-6-氟-5-(1H-吡唑-4-基)二氢吡啶-1-甲酰胺 (T390) 的制备



1 化合物(S)-5-溴-N-(1-(3-乙氧基-5-氟苯基)-2-羟基乙基)-6-氟二氢吡啶-1-甲酰胺 (T390-1) 的制备

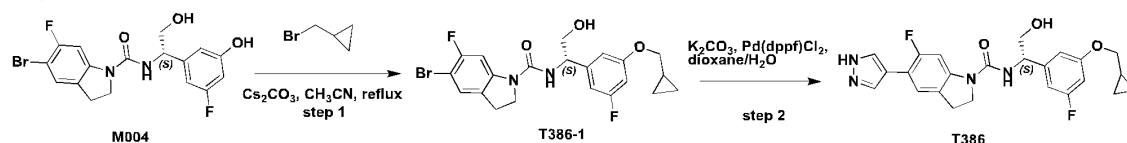
将化合物 M004 (200 mg) 溶于乙腈 (5 mL), 氮气保护下, 加入碘乙烷 (374 mg) 和碳酸钾 (132 mg), 在 60°C 反应 2 小时。反应结束后, 浓缩, 得到的粗品硅胶柱纯化, 洗脱剂为二氯甲烷: 甲醇 (20: 1), 得到 100 mg 无色油状液体, 收率 47%。MS [M+H]⁺=440.9。

2 化合物(S)-N-(1-(3-乙氧基-5-氟苯基)-2-羟基乙基)-6-氟-5-(1H-吡唑-4-基)二氢吡啶-1-甲酰胺 (T390-2) 的制备

将化合物 T390-1 (100 mg) 溶于二氧六环 (3 mL) 和水 (0.5 mL), 加入 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-羧酸叔丁酯 (81 mg), 碳酸钾 (63 mg) 和 1,1'-二(二苯基膦)二茂铁二氯化钯(II) (17 mg), 氮气保护下, 90°C 反应 3 小时。反应完全后, 过滤, 加入水 (10 mL) 淬灭, 乙酸乙酯萃取 (10 mL*3), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤 (20 mL*2), 用无水硫酸钠干燥, 干燥后将有机相过滤并旋干, 得到的粗品经制备得到 13 mg 白色固体, 收率 13%。MS [M+H]⁺=428.9

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.98 (s, 2H), 7.62 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.75 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.98 – 4.94 (m, 1H), 4.14 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 4.06 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.84–3.79 (m, 2H), 3.25 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 1.40 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

实施例 58、化合物(S)-N-(1-(3-(环丙基甲氧基)-5-氟苯基)-2-羟基乙基)-6-氟-5-(1H-吡唑-4-基)二氢吡啶-1-甲酰胺 (T386) 的制备



1 化合物(S)-5-溴-N-(1-(3-(环丙基甲氧基)-5-氟苯基)-2-羟基乙基)-6-氟二氢吡啶-1-甲酰胺 (T386-1) 的制备

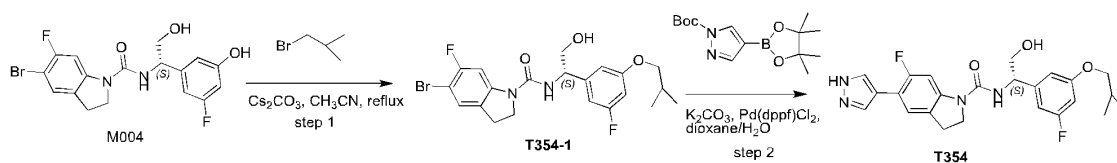
将化合物 M004 (200 mg) 溶于乙腈 (15 mL) 中, 碳酸铯 (635 mg), 搅拌均匀后加入溴甲基环丙烷 (210 mg) 的乙腈 (5 mL) 溶液, 70°C 搅拌过夜。垫硅藻土抽滤, 滤饼用乙腈洗涤, 合并滤液, 减压浓缩后粗品经柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 3:2) 得到 T386-1 的黄色固体 100 mg。产率 43.91%。MS (M+H)⁺ = 467.1。

2 化合物(S)-N-(1-(3-(环丙基甲氧基)-5-氟苯基)-2-羟基乙基)-6-氟-5-(1H-吡唑-4-基)二氢吡啶-1-甲酰胺 (T386) 的制备

氮气保护, 将化合物 T386-1 (70 mg), 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡唑-1-基)甲酸叔丁酯 (89 mg) 和碳酸钾 (83 mg) 溶于二氧六环/水 4:1 (3 mL) 中, 搅拌均匀后加入 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯 (11 mg), 90°C 搅拌 15 小时。减压浓缩后, 经制备纯化得到化合物 T386, 24 mg 白色固体, 产率 35.20%。MS (M+H)⁺ = 455.3。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.95 (s, 1H), 8.08 – 7.83 (m, 2H), 7.57 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.82 – 6.75 (m, 2H), 6.66 (dt, J = 11.1, 2.2 Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.81 (dd, J = 13.6, 7.5 Hz, 1H), 4.16 – 4.01 (m, 2H), 3.81 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.67 – 3.56 (m, 2H), 3.16 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 1.24 – 1.18 (m, 1H), 0.61 – 0.51 (m, 2H), 0.36 – 0.26 (m, 2H)。

实施例 59、化合物(S)-6-氟-N-(1-(3-氟-3-异丁氧基苯基)-2-羟基乙基)-5-(1H-吡唑-4-基)二氢吡啶-1-甲酰胺 (T354) 的制备



1 化合物(S)-5-溴-6-氟-N-(1-(3-氟-5-异丁氧基苯基)-2-羟乙基)二氢吲哚-1-甲酰胺 (T354-1) 的制备

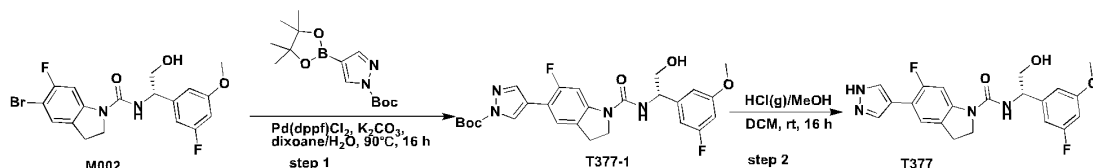
将化合物 M004 (250 mg)溶于乙腈(15 mL)中, 碳酸铯(781 mg), 搅拌均匀后加入 1-溴-2-甲基丙烷 (263mg)的乙腈(5 mL)溶液, 70°C 搅拌 12 小时。垫硅藻土抽滤, 滤饼用乙腈洗涤, 合并滤液, 减压浓缩后粗品经柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯 3:2)得到化合物 T354-1, 120 mg 灰白色固体。产率 50.60%。MS(M+H)+ = 469.1。

2 化合物(S)-6-氟-N-(1-(3-氟-5-异丁氧基苯基)-2-羟乙基)-5-(1H-吡唑-4-基)二氢吲哚-1-甲酰胺 (T354) 的制备

氮气保护, 将化合物 T354-1 (110 mg), (4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡唑-1-基)甲酸叔丁酯 (135 mg) 和碳酸钾(127 mg)溶于二氧六环/水 4:1 (3 mL)中, 搅拌均匀后加入 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯 (17 mg), 90°C 搅拌 15 小时。减压浓缩后, 经制备纯化得到化合物 T354 的白色固体 100 mg, 产率 44.67%。MS(M+H)+ = 457.3。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.96 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.57 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.83 – 6.76 (m, 2H), 6.67 (dt, J = 11.0, 2.2 Hz, 1H), 4.93 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.81 (dd, J = 13.4, 7.5 Hz, 1H), 4.15 – 4.02 (m, 2H), 3.75 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.68 – 3.57 (m, 2H), 3.16 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 2.05 – 1.96 (m, 1H), 0.98 (d, J = 6.7 Hz, 6H)。

实施例 60 化合物(S)-6-氟-N-(1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羟基乙基)-5-(1H-吡唑-4-基)二氢吲哚-1-甲酰胺 (T377) 的制备



1 化合物 (S)-4-(6-氟-1-((1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羟基乙基)氨基甲酰)二氢吲哚-5-基)-1H-吡唑-1-羧酸叔丁酯 (T377-1) 的制备

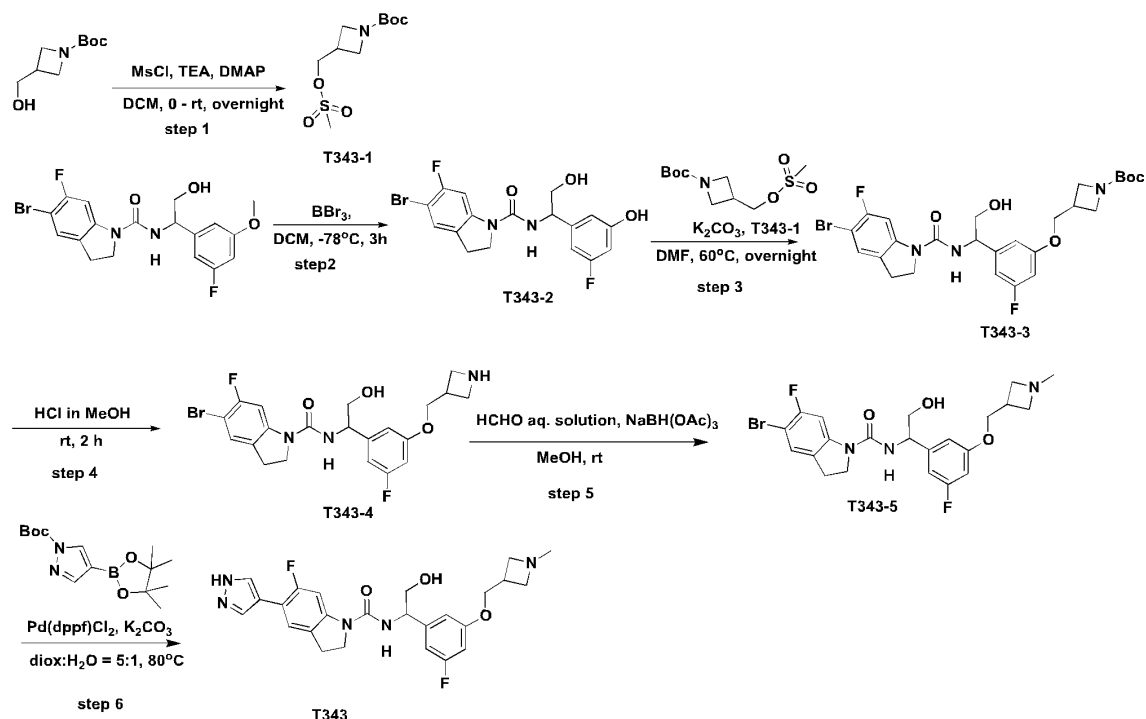
将化合物 M002 (300 mg)和 1-叔丁氧羰基吡唑-4-硼酸频哪醇酯 (248 mg)溶于二氧六环 (8 mL), 加入碳酸钾 (242 mg) 的水溶液 (0.8 mL) 和 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (51 mg), 氮气保护, 90°C 反应 16 小时。乙酸乙酯(30 mL *2)萃取, 饱和食盐水(10 mL*2)洗涤, 无水硫酸钠干燥过滤, 过滤浓缩, 粗品用硅胶柱纯化(甲醇:二氯甲烷=1:50), 得到 T377-1 的淡黄色固体 320 mg, 收率: 80%。MS [M+H]+: 515.0。

2 化合物(S)-6-氟-N-(1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羟基乙基)-5-(1H-吡唑-4-基)二氢吲哚-1-甲酰胺 (T377) 的制备

将 T377-1(320 mg)溶于二氯甲烷(4 mL)中, 加入甲醇盐酸气(2 mL), 室温搅拌 16 小时。减压浓缩, 用制备色谱纯化(乙腈/0.1%甲酸-水/0.1%甲酸)得到 T377 的白色固体 87.3 mg, 收率: 34%。MS [M+H]+: 416.0。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.02 (br, 1H), 7.95 (s, 2H), 7.58 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.69 (dt, J = 11.0, 2.2 Hz, 1H), 4.90-4.78 (m, 2H), 4.19 – 3.99 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.70 – 3.56 (m, 2H), 3.23 – 3.10 (m, 2H)。

实施例 61、化合物 6-氟-N-(1-(3-氟-5-((1-甲基吡啶-3-基)甲氧基)苯基)-2-羟基乙基)-5-(1H-吡唑-4-基)二氢吲哚-1-甲酰胺 (T343) 的制备



1 化合物 3-(((甲磺酰)氧代)甲基)吡啶-1-羧酸叔丁酯 (T343-1) 的制备

氮气保护, 将 3-((叔丁氧基)吡啶-1-羧酸叔丁酯(3.00g), 三乙胺(3.23g)和 N,N-二甲基吡啶(195 mg)溶于二氯甲烷(40 mL)中, 冰水浴, 0°C时滴加甲基磺酰氯(2.00 g), 缓慢恢复至室温搅拌过夜。用水(50 mL)淬灭, 二氯甲烷(20 mL*2)萃取, 合并有机相, 饱和食盐水(40 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩。粗品硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯 6:1), 得到 3.20 g 无色油状物, 产率 67.8%。MS[M+H]⁺=210.0

2 化合物 5-溴-6-氟-N-[1-(3-氟-5-羟基苯基)-2-羟基乙基]-2,3-二氢吡啶-1-甲酰胺 (T343-2) 的制备

氮气保护, 将 (M002) (320 mg)溶于无水二氯甲烷(10 mL)中, -78°C滴加三溴化硼的二氯甲烷溶液(4.5 mL, 1N), 滴加完毕后-40°C搅拌 3 小时。加入饱和碳酸氢钠溶液(20mL)淬灭, 二氯甲烷萃取(20 mL*3), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩。粗品经柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇 30:1), 得到 290 mg 化合物 T343-2, 白色固体, 产率 89.9%。MS[M+H]⁺= 413.0

3 化合物[3-(3-{1-[(5-溴-6-氟-2,3-二氢吡啶-1-基)羧基氨基]-2-羟基乙基}-5-氟苯氧基甲基)吡啶-1-基]甲酸叔丁酯 (T343-3) 的制备

将化合物 T343-2 (290 mg)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(5 mL)中, 加入碳酸钾(193 mg), 室温搅拌 10 分钟后加入 3-(((甲磺酰)氧代)甲基)吡啶-1-羧酸叔丁酯 (T343-1) (224 mg), 升温至 60°C搅拌过夜。加入水(50 mL)淬灭, 乙酸乙酯萃取 (20 mL*3), 合并有机相, 饱和碳酸氢钠溶液 (30 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩。粗品经柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇 50:1), 得到 290 mg 化合物 T343-3, 浅黄色固体, 收率 71.1%。MS[M+H]⁺= 582.1。

4 化合物 N-{1-[3-(吡啶-3-基甲氧基)-5-氟苯基]-2-羟基乙基}-5-溴-6-氟-2,3-二氢吡啶-1-甲酰胺 (T343-4) 的制备

化合物 T343-3 (290 mg)溶于二氯甲烷(5 mL)中, 加入氯化氢的甲醇溶液(1 mL, 10N), 室温搅拌 2 小时。减压浓缩后加入二氯甲烷(30 mL), 饱和碳酸氢钠溶液(20 mL)洗涤, 水相用二氯甲烷萃取 (20 mL*2), 合并有机相, 饱和食盐水 (15 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩。得到 250 mg T343-4, 粗品为浅黄色固体, MS[M+H]⁺= 482.1。

5 化合物 5-溴-6-氟-N-(1-{3-氟-5-[(1-甲基吡啶-3-基)甲氧基]苯基}-2-羟基乙基)-2,3-二氢吡啶-1-甲

酰胺 (T343-5) 的制备

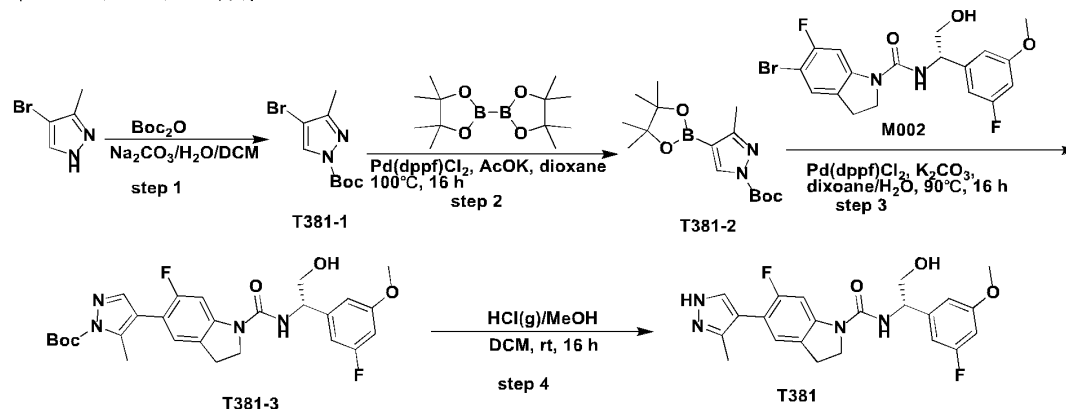
将化合物 T343-4 (249 mg) 溶于甲醇 (15 mL) 中, 加入甲醛水溶液 (38 mg, 37%), 室温搅拌 1 小时后, 加入醋酸硼氢化钠 (199 mg), 继续搅拌 1 小时。加入饱和氯化铵溶液 (20 mL), 二氯甲烷萃取 (50 mL * 2), 合并有机相, 饱和食盐水 (30 mL * 2) 洗涤, 硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 得到 140 mg 化合物 T343-5, 粗品为浅黄色固体, 两步产率 48.0%, MS(M+H)⁺ = 496.1。

6 化合物 6-氟-N-(1-(3-氟-5-((1-甲基吡啶-3-基)甲氧基)苯基)-2-羟基乙基)-5-(1H-吡唑-4-基)二氢吡啶-1-甲酰胺 (T343) 的制备

将化合物 T343-5 (100 mg), 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯 (89 mg), 碳酸钾 (55 mg) 和 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯 (29 mg) 溶解到二氧六环 (5 mL) 和水 (1 mL) 中, 氮气保护, 80°C 搅拌 18h。恢复至室温, 加入水 (30 mL), 乙酸乙酯萃取 (20 mL * 3), 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 粗品经制备色谱纯化, 得到 9.6 mg 白色固体, 收率 9.9%。MS (M+H)⁺ = 484.1。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.57 (s, 1H), 7.93 (s, 2H), 7.60 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.84 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.97 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 4.20-4.08 (m, 6H), 4.06-3.95 (m, 2H), 3.87-3.77 (m, 2H), 3.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 2.86 (s, 3H)。

实施例 62、化合物 (S)-6-氟-N-(1-(3-氟-5-甲氧基)-2-羟基乙基)-5-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)二氢吡啶-1-甲酰胺 (T381) 的制备



1 化合物 4-溴-3-甲基-1H-吡唑-1-羧酸叔丁酯 (T381-1) 的制备

将 4-溴-3-甲基吡唑 (3.00 g) 溶于二氯甲烷 (30 mL) 中, 加入碳酸钠 (10.32 g) 和 4-二甲氨基吡啶 (2.93 g), 室温加入二碳酸二叔丁酯 (4.87 g), 室温反应 16 小时。加入二氯甲烷 (50 mL), 用水 (50 mL) 和饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得到无色油状粗品 6 g。MS [M + Na]⁺: 282.9, 285.0。

2 化合物 3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1H-吡唑-1-羧酸叔丁酯 (T381-2) 的制备

将化合物 T381-1 (6.00 g), 醋酸钾 (2.69 g), 联硼酸频哪醇酯 (5.58 g) 和 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (1.07 g) 放入 250 mL 单口瓶中, 然后加入 1, 4-二氧六环 (60 mL), 氮气保护, 加热到 100°C 反应 16 小时。过滤浓缩, 粗品硅胶柱层析分离 (石油醚: 二氯甲烷 = 10: 1), 得到无色油状 3.50 g, 收率: 30 % (两步反应)。MS [M - 55]⁻: 252.9。

3 化合物 (S)-4-(6-氟-1-((1-(3-氟-5-甲氧基)-2-羟基乙基)氨基甲酰)二氢吡啶-5-基)-5-甲基-1H-吡唑-1-羧酸叔丁酯 (T381-3) 的制备

将化合物 M002 (150 mg) 和化合物 T381-2 (130 mg) 溶于二氧六环 (3 mL), 加入碳酸钾 (121 mg) 的水溶液 (0.3 mL) 和 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (26 mg), 氮气保护, 90°C 反应 16 小时。乙酸乙酯 (20 mL * 2) 萃取, 饱和食盐水 (10 mL * 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥过滤, 过滤浓缩, 粗品用硅胶柱纯化 (甲醇: 二氯甲烷 = 1: 50), 得到淡黄色固体 129 mg, 收率 62%。MS [M+H]⁺: 529.0。

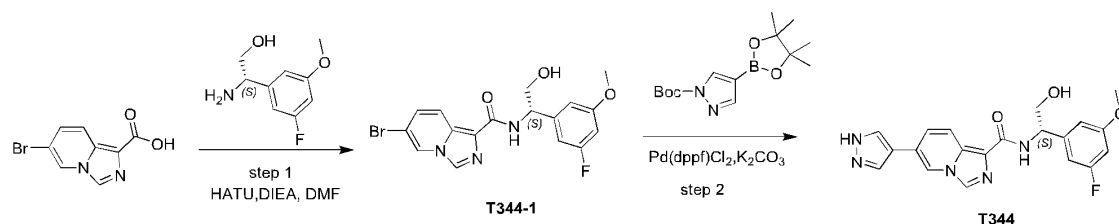
4 化合物 (S)-6-氟-N-(1-(3-氟-5-甲氧基)-2-羟基乙基)-5-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)二氢吡啶-1-甲酰胺

(T381) 的制备

将化合物 T381-3 (129 mg) 溶于二氯甲烷(3 mL)中, 加入甲醇盐酸气(1 mL), 室温搅拌 16 小时。减压浓缩, 用制备色谱纯化(乙腈/0.1%三氟乙酸-水/0.1%三氟乙酸)得到白色固体 30 mg, 收率: 29%。
MS [M+H]⁺: 429.0。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.59 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.73 – 6.65 (m, 1H), 4.83 (dd, J = 13.4, 7.3 Hz, 1H), 4.09 (dd, J = 21.0, 8.8 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.63 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.21 – 3.11 (m, 2H), 2.22 (s, 3H)。

实施例 63、化合物(S)-N-(1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羟基乙基)-6-(1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺 (T344) 的制备



1 化合物(S)-6-溴-N-(1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羟基乙基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺 (T344-1) 的制备

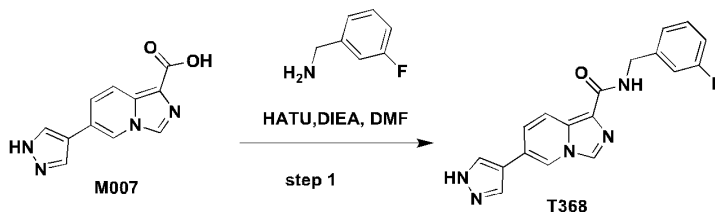
氮气保护, 将 6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-羧酸(200mg)溶于 DMF(10mL)中, 加入 HATU (473mg)和 DIEA(322mg), 室温搅拌 30 分钟后, 加入(S)-2-氨基-2-(3-氟-5-甲氧苯基)乙醇(230mg), 室温继续反应 1 小时。用水(20 mL)淬灭, 乙酸乙酯(20 mL*3)萃取, 合并有机相, 饱和食盐水(20 mL*2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品硅胶柱层析分离(石油醚/乙酸乙酯=3/1), 得到 200mg 产物。LC-MS [M+H]⁺: 408.0/410.0。

2 化合物(S)-N-(1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羟基乙基)-6-(1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺 (T344) 的制备

将化合物 T344-1 (200mg) 溶于 1,4-二氧六环 (8 mL) 和水 (2 mL) 中, 加入叔丁基 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1H-吡唑-1-羧酸酯(217mg), Pd(dppf)Cl₂(36 mg)和碳酸钾(203mg), 氮气保护, 90℃反应 3 小时。用水(20 mL)稀释, 乙酸乙酯(20 mL*3)萃取, 合并有机相, 饱和食盐水(20 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 粗品制备分离得到 56.4mg 淡蓝色固体。MS [M+H]⁺=395.9。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.07 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.31 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.23 – 8.00 (m, 3H), 7.46 (dd, J = 9.4, 1.4 Hz, 1H), 6.84-6.78 (m, 2H), 6.69 (dt, J = 11.0, 2.3 Hz, 1H), 5.12-4.96 (m, 2H), 3.75 (s, 4H)。

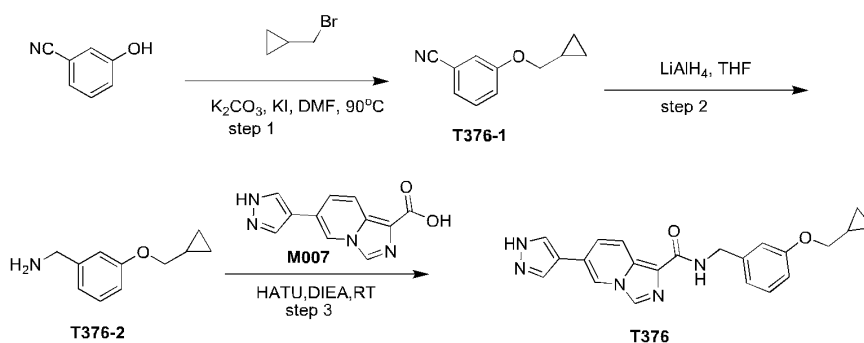
实施例 64、化合物 N-(3-氟苯基)-6-(1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺 (T368) 的制备



氮气环境, 将化合物 M007 (200mg)溶解于无水 DMF(5mL)中, 向反应液中加入(3-氟苯基)甲胺 (165mg), HATU(502mg), DIEA(341mg), 室温反应 1 小时。水(15mL)淬灭, 乙酸乙酯(15mL*3)萃取, 饱和实验室(30mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩硅胶柱层析(DCM/MeOH=15/1)分离得 20.2mg 白色固体。LC-MS [M+H]⁺: 336.0。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.63 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.18-8.11 (m, 2H), 8.01-7.94 (m, 1H), 7.44 (dd, J = 9.5, 1.4 Hz, 1H), 7.36 – 7.29 (m, 1H), 7.20 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 6.97 (td, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H)。

实施例 65、化合物 N-(3-(环丙基甲氧基)苯基)-6-(1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺 (T376) 的制备



1 化合物 3-(环丙基甲氧基)苯甲腈 (T376-1) 的制备

氮气环境，将 3-羟基苯甲腈 (1g) 溶于 10mL DMF 中，向反应液中加入 (溴甲基)环丙烷 (1.1g)，碳酸钾 (2.6g)，碘化钾 (2.8g)，90°C 反应 4 小时，用水 (30mL) 淬灭，乙酸乙酯 (30mL*3) 萃取，饱和食盐水 (30mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩之后硅胶柱层析纯化 (PE/EA=2/1)，得到 1.0g 无色油状液体，收率为 68.5%，LC-MS [M+H]⁺: 174.1.

2 化合物 3-(环丙基甲氧基)苯基甲胺 (T376-2) 的制备

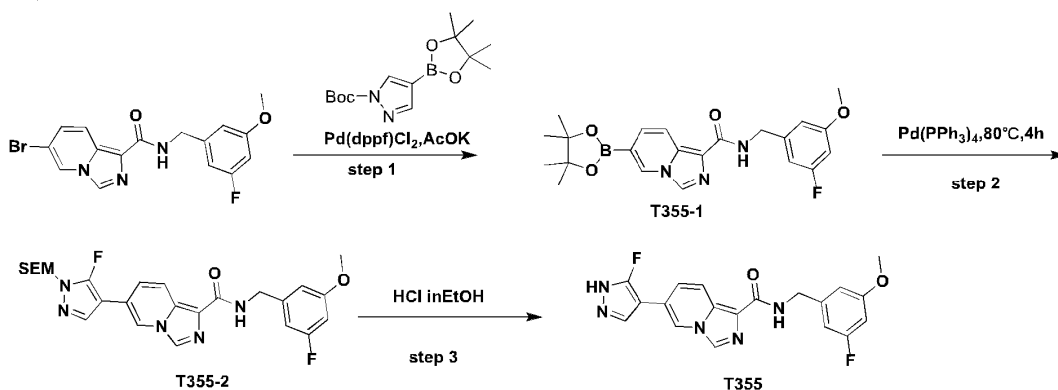
氮气环境，将化合物 T376-1 (1g) 溶解于四氢呋喃 (10mL) 中，降温至 0°C，向反应液中加入氢化铝锂 (241mg)，升温至室温，室温反应四小时，水 (10mL) 淬灭，加入氢氧化钠溶液 (10mL, 1N)，乙酸乙酯 (20mL*3) 萃取，饱和食盐水 (30mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥后减压浓缩，得到 1g 无色油状液体。LC-MS [M+H]⁺: 178.1.

3 化合物 N-(3-(环丙基甲氧基)苯基)-6-(1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺 (T376) 的制备

氮气环境，将化合物 M007 (200mg) 溶解于无水 DMF (5mL) 中，向反应液中加入化合物 T376-2 (156mg)，HATU (502mg)，DIEA (341mg)，室温反应 1 小时。加水 (15mL) 淬灭，乙酸乙酯 (15mL*3) 萃取，饱和实验室 (30mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩硅胶柱层析 (DCM/MeOH=15/1) 分离得 20mg 白色固体。LC-MS [M+H]⁺: 388.1.

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.62 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.16-8.09 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.43 (dd, J = 9.5, 1.4 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.96 – 6.92 (m, 2H), 6.79 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.80 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.28 – 1.17 (m, 1H), 0.62 – 0.52 (m, 2H), 0.35 – 0.27 (m, 2H).

实施例 66、化合物 6-(5-氟-1H-吡唑-4-基)-N-(3-氟-5-甲氧基苯基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺 (T355) 的制备



1 化合物 N-(3-氟-5-甲氧基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺 (T355-1) 的制备

将 6-溴-N-(3-氟-5-甲氧苄基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺(200mg) 溶于 1,4-二氧六环(10 mL)中, 加入 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1H-吡唑-1-羧酸叔丁酯(202mg), Pd(dppf)Cl₂(78 mg)和醋酸钾(208mg), 氮气保护, 80℃反应 12 小时。用水(10 mL)稀释, 乙酸乙酯(20 mL*3)萃取, 合并有机相, 饱和食盐水(20 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 粗品湿法硅胶柱层析(PE/EA=5/1)分离, 得到 200mg 棕色油状液体。MS [M+H]⁺=426.2。

2 化合物 6-(5-氟-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)-N-(3-氟-5-甲氧苄基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺 (T355-2) 的制备

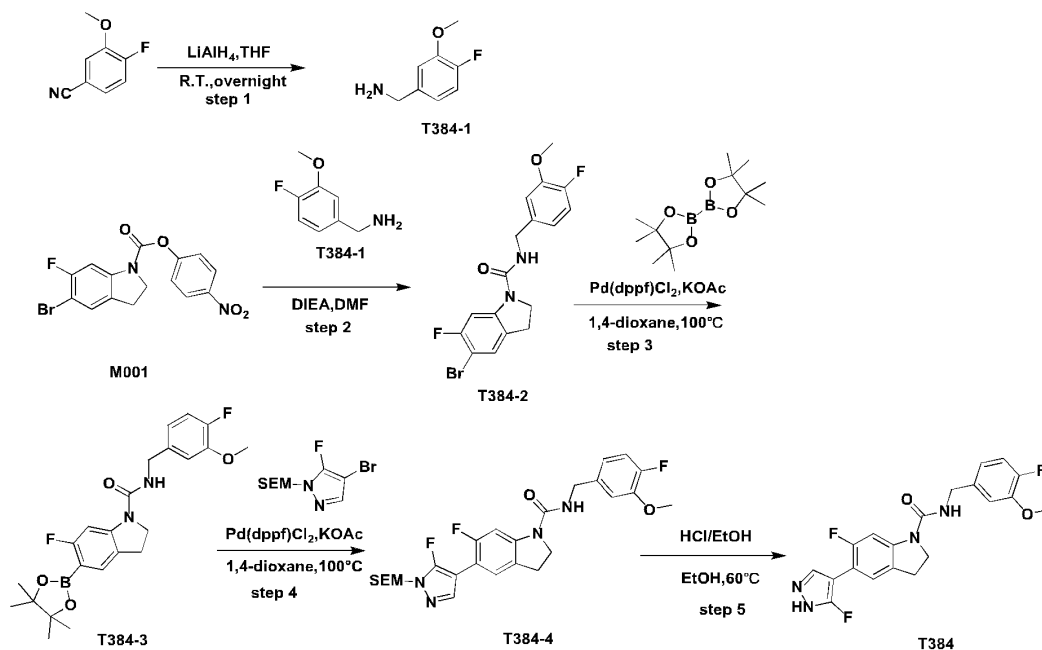
将化合物 T355-1 (200mg) 溶于 1,4-二氧六环 (8 mL) 和水 (2 mL) 中, 加入 4-溴-5-氟-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑(157mg), Pd(PPh₃)₄ (56mg)和碳酸钾(207mg), 氮气保护, 90℃反应 4 小时。用水(20 mL)稀释, 乙酸乙酯(20 mL*3)萃取, 合并有机相, 饱和食盐水(20 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 粗品硅胶柱层析(PE/EA=5/1)分离, 得到 100mg 黄色油状液体, 两步收率 39.0%。MS [M+H]⁺=514.0。

3 化合物 6-(5-氟-1H-吡唑-4-基)-N-(3-氟-5-甲氧苄基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺 (T355) 的制备

将化合物 T355-2 (100mg) 溶于乙醇 (5 mL) 中, 加入盐酸乙醇溶液(2mL, 质量分数 33%), 氮气保护, 室温反应 2 小时。减压浓缩, 浓缩之后制备分离得 6.5mg 白色固体。MS [M+H]⁺=384.0。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.75 (s, 1H), 8.71 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.28 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.78 – 6.65 (m, 3H), 4.43 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H)。

实施例 67、化合物 6-氟-5-(5-氟-1H-吡唑-4-基)-N-(4-氟-3-甲氧苄基)二氢咪唑-1-甲酰胺 (T384) 的制备



1 化合物(4-氟-3-甲氧苄基)甲胺 (T384-1) 的制备

将 4-氟-3-甲氧苄基甲腈(500 mg)溶入无水四氢呋喃 (10 mL), 0℃下加入四氢铝锂 (503 mg), 反应体系氮气保护下室温搅拌过夜。反应完成后过滤, 滤液旋干, 加饱和碳酸钠水溶液调碱至 pH=12, 乙酸乙酯 (20 mL*8) 萃取, 合并有机相, 并用无水硫酸钠干燥, 过滤旋干, 得到粗品浅棕色油状产物(3-(二氟甲氧基)-5-氟苄基)甲胺 400 mg, 产率 77.96%。LC-MS [M+H]⁺: 139.1

2 化合物 5-溴-6-氟-N-(4-氟-3-甲氧苄基)二氢咪唑-1-甲酰胺 (T384-2) 的制备

将化合物 M001 (400 mg) 溶入无水 N, N-二甲基甲酰胺 (10 mL), 向其中加入(4-氟-3-甲氧苄基)

甲胺 (244 mg) 及 N, N 二异丙基乙胺 (406 mg), 反应体系氮气保护下 100℃ 加热搅拌 3 小时。反应完成后加水 (20 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (20 mL*3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL*3) 洗涤, 有机相合并用无水硫酸钠干燥过滤, 滤液旋干, 粗品硅胶柱纯化 (4 g, 二氯甲烷: 乙酸乙酯=4: 1), 得到白色固体产物化合物 T384-2, 400 mg, 产率 95.98%。LC-MS [M+H]⁺: 396.9

3 化合物 6-氟-N-(4-氟-3-甲氧苄基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)二氢吡啶-1-甲酰胺 (T384-3) 的制备

将化合物 T384-2 (250 mg) 溶于 1, 4-二氧六环 (10 mL), 加入 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (45 mg), 联硼酸频那醇酯 (192 mg), 及醋酸钾 (185 mg), 反应体系氮气保护下 100℃ 搅拌过夜。体系冷却至室温后, 将沉淀滤除, 滤液旋干后经硅胶柱纯化 (4 g, 二氯甲烷: 乙酸乙酯=1: 1), 旋干后得到棕色油状产物化合物 T384-3, 225 mg, 收率 81.77%。LC-MS [M+H]⁺: 445.1

4 化合物 6-氟-5-(5-氟-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-4-基)-N-(4-氟-3-甲氧苄基)二氢吡啶-1-甲酰胺 (T384-4) 的制备

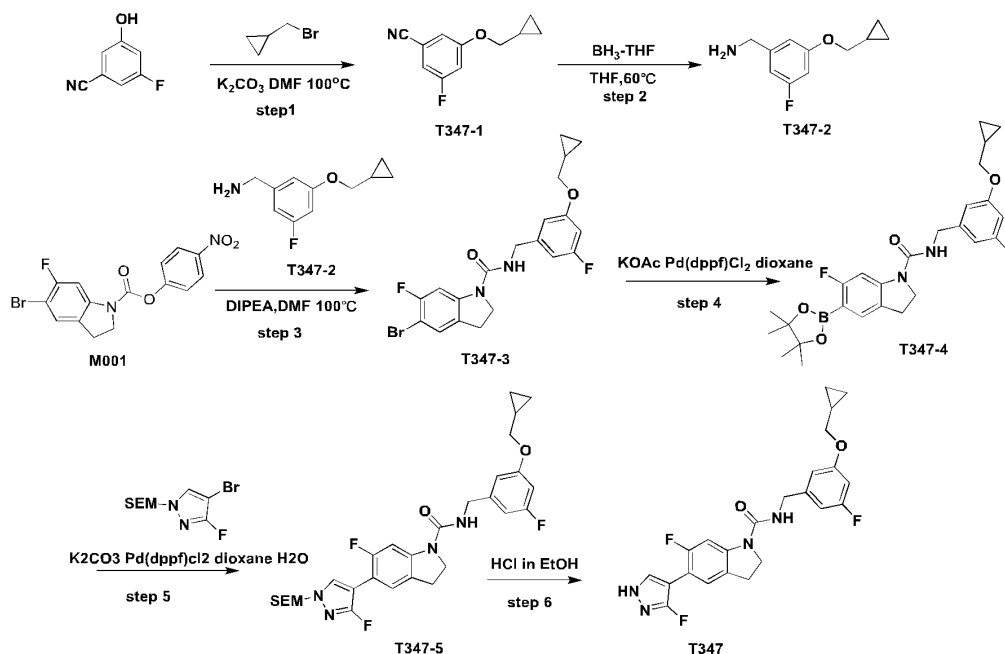
将化合物 T384-3 (200 mg) 溶于二氧六环 (5 mL) 和水 (1 mL) 的混合溶剂, 向体系内加入 4-溴-5-氟-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶 (200 mg), [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (36 mg), 碳酸钾 (186 mg)。反应 100℃ 搅拌过夜。体系冷却至室温后, 将沉淀滤除, 滤液旋干后硅胶柱纯化 (4 g, 二氯甲烷: 乙酸乙酯=1: 1), 旋干后得到黄色油状产物 6-氟-5-(5-氟-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-4-基)-N-(4-氟-3-甲氧苄基)二氢吡啶-1-甲酰胺 110 mg, 收率 45.77%。LC-MS [M+H]⁺: 534.1

5 化合物 6-氟-5-(5-氟-1H-吡啶-4-基)-N-(4-氟-3-甲氧苄基)二氢吡啶-1-甲酰胺 (T384) 的制备

将 6-氟-5-(5-氟-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-4-基)-N-(4-氟-3-甲氧苄基)二氢吡啶-1-甲酰胺 (110 mg) 溶于乙醇 (3 mL), 向体系内加入盐酸乙醇气 (33%, 1 mL), 反应 60℃ 搅拌 30 分钟。体系冷却至室温旋干, 加入饱和碳酸钠溶液调碱至 pH=11, 乙酸乙酯 (20 mL*3) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (30 mL*2) 洗。有机相用硫酸钠干燥, 过滤, 滤液旋干后硅胶柱纯化 (4 g, 二氯甲烷: 甲醇=20: 1), 旋干后经制备纯化, 冻干得到粉末状白色产物 T384, 7.8 mg, 收率 9.2%。LC-MS [M+H]⁺: 403.0

¹H NMR (301 MHz, CD₃OD) δ 7.79 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.16 – 7.07 (m, 1H), 7.02 (dd, J = 11.3, 8.3 Hz, 1H), 6.95 – 6.86 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.02 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.20 (t, J = 8.6 Hz, 2H).

实施例 68、化合物 N-(3-(环丙基甲氧基)-5-氟苄基)-6-氟-5-(3-氟-1H-吡啶-4-基)二氢吡啶-1-甲酰胺 (T347) 的制备



1 化合物 3-(环丙基甲氧基)-5-氟苯甲腈 (T347-1) 的制备

将 3-氟-5-羟基苯甲腈(2.00 g) 溶解于无水 N,N-二甲基甲酰胺(30 mL), 向反应液中加入溴甲基环丙烷 (2.35 g)和碳酸钾(6.05 g),氮气保护, 在 100°C 搅拌 5h。反应结束后, 加入水(60 mL)稀释, 用乙酸乙酯萃取(40mL *2)有机相用饱和食盐水(50mL*2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后用柱层析分离 (PE/EA=20/1), 得到 2.50 g 无色油状液体, 收率 89%。LC-MS $[M+H]^+$: 192.2。

2 化合物 3-(环丙基甲氧基)-5-氟苯基甲胺 (T347-2) 的制备

将化合物 T347-1 (500 mg)溶于无水四氢呋喃(5 mL)中, 向体系中加入硼烷四氢呋喃溶液(1M) (21 mL)。氮气保护, 在 60°C 反应 12h。反应结束后, 在冰浴下加入甲醇(5 mL)淬灭, 再向溶液中加入稀盐酸(1N)(5 mL)室温搅拌 15min, 用乙酸乙酯萃取(10ml *2)。水相用氢氧化钠(2N)调至 PH 至 10 左右, 用乙酸乙酯萃取(10ml *2), 合并有机相, 用饱和食盐水(30 mL*2)洗涤, 再加入无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后用柱层析分离 (PE/EA=5/1) 得到 410 mg 淡黄色油状液体, 收率 80%, LC-MS $[M+H]^+$ =195.9。

3 化合物 5-溴-N-(3-(环丙基甲氧基)-5-氟苯基)-6-氟-2-噁唑啉-1-甲酰胺 (T347-3) 的制备

将 M001 (300 mg)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(10 mL)中, 向溶液中加入化合物 T347-2 (184 mg)和 N,N-二异丙基乙胺 (305 mg), 氮气保护, 在 100 °C 反应 3h, 加入水(20 mL)稀释, 用乙酸乙酯(20 mL *2)萃取, 饱和食盐水(30 mL*2)洗涤有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后用柱层析分离 (PE/EA=3/1), 得到 300 mg 淡黄色油状液体, 收率 87% LC-MS $[M+H]^+$: 436.8。

4 化合物 N-(3-(环丙基甲氧基)-5-氟苯基)-6-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-2-噁唑啉-1-甲酰胺 (T347-4) 的制备

将化合物 T347-3 (300 mg)溶于无水 1,4 二氧六环(5 mL)中, 将醋酸钾(135 mg), 联硼酸频那醇酯 (210 mg)和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(50 mg)加入反应液中。氮气保护, 在 85°C 反应 3h, 然后将反应体系降到室温, 过滤, 加入水(10 mL)稀释, 用乙酸乙酯(10 mL *2)萃取, 饱和食盐水(30 mL)洗涤有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩后湿法用柱层析分离(PE/EA=3/1), 得到 110mg 棕色油状液体, 两步收率 33%。LC-MS $[M+H]^+$: 484.8。

5 化合物 N-(3-(环丙基甲氧基)-5-氟苯基)-6-氟-5-(3-氟-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)-2-噁唑啉-1-甲酰胺 (T347-5) 的制备

将化合物 T347-4 (110 mg)溶于二氧六环(5mL)和水(1mL)中, 加入 4-溴-3-氟-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑(81 mg), 碳酸钾(63 mg)和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(17 mg), 80°C 搅

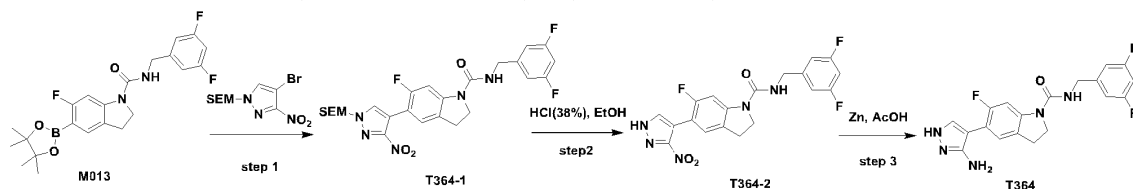
拌 3h, 降至室温, 过滤, 加入水(10mL), 用乙酸乙酯(10 mL *2)萃取, 饱和食盐水(20 mL)洗涤有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩后用柱层析分离(PE/EA=2/1), 得到 45mg 无色油状液体, 收率 34%。LC-MS $[M+H]^+$: 572.8。

6 化合物 N-(3-(环丙基甲氧基)-5-氟苯基)-6-氟-5-(3-氟-1H-吡唑-4-基)二氢吡啶-1-甲酰胺 (T347) 的制备

将化合物 T347-5 (45 mg)溶于乙醇(2 mL)中, 向溶液中加入盐酸乙醇溶液(33%)(0.5mL)。氮气保护, 室温反应 1.5h, 反应结束后, 加入水(5 mL)稀释, 浓缩, 用乙酸乙酯(5 mL *2)萃取, 水相用氢氧化钠(2N)将 PH 值调至 10 左右, 用乙酸乙酯(5 mL *2)萃取, 饱和食盐水(10 mL)洗涤有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩后经制备得到 11.8mg 白色固体, 两步收率 34%。LC-MS $[M+H]^+$: 442.8。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.81 – 7.76 (m, 1H), 7.66 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.65 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.53 (dt, J = 10.8, 2.3 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.04 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.81 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 1.27 – 1.20 (m, 1H), 0.63 – 0.55 (m, 2H), 0.38 – 0.29 (m, 2H)。

实施例 69、化合物 5-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)-N-(3,5-二氟苄基)-6-氟吡啶-1-甲酰胺 (T364) 的制备



1 化合物 6-氟-N-(3,5-二氟苄基)-5-(3-硝基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)二氢吡啶-1-甲酰胺 (T364-1) 的制备

氮气保护, 将化合物 M013 (900 mg), 4-溴-3-硝基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑 (673 mg), 无水碳酸钾(575 mg)和(1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁)二氯化钯(152 mg)加入到 1,4-二氧六环:水 20:1 (10 mL)中。油浴 80℃搅拌 2 小时。反应完全后加水(50 mL)稀释后用乙酸乙酯(30 mL*3)萃取, 合并有机相, 饱和食盐水(20 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥后浓缩经柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯 20:1)得到黄色油 750 mg, 产率 65.00%, MS(M+H) $^+$ =548.2。

2 化合物 6-氟-N-(3,5-二氟苄基)-5-(3-硝基-1H-吡唑-4-基)二氢吡啶-1-甲酰胺 (T364-2) 的制备

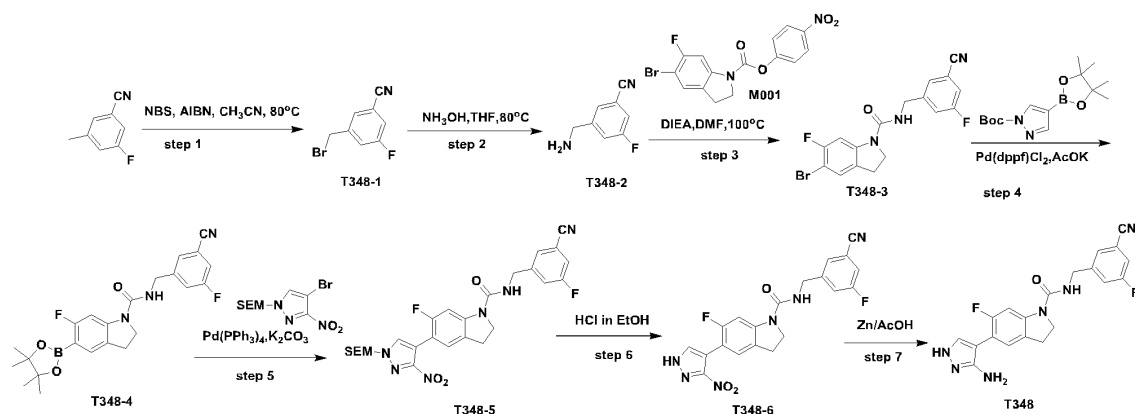
将化合物 T364-1 (750 mg) 加入到乙醇 (10 mL)中后加入浓盐酸(2 mL), 油浴回流搅拌 5h.经液质检测反应完全后不处理直接进行下一步。MS(M+H) $^+$ =417.6

3 化合物 5-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)-6-氟-N-(3,5-二氟苄基)二氢吡啶-1-甲酰胺 (T364) 的制备

冰浴下将活化后的锌粉(1097 mg) 加入到上步反应液中, 后加入乙酸(3 mL). 升温至室温搅拌 2 小时。减压浓缩, 后加入饱和碳酸氢钠(10 mL)。乙酸乙酯(5 mL*3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗产经柱层析(二氯甲烷: 甲醇 20: 1)纯化。得到 154.23 mg 白色固体。产率 22.60%, MS (M + H) $^+$ =388.2

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.72 (s, 1H), 7.60 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.15 – 6.99 (m, 3H), 4.62 (s, 2H), 4.35 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.02 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.14 (t, J = 8.5 Hz, 2H)。

实施例 70、化合物 5-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)-N-(3-氟基-5-氟苯基)-6-氟二氢吡啶-1-甲酰胺 (T348) 的制备



1 化合物 3-(溴甲基)-5-氟苯甲腈 (T348-1) 的制备

氮气保护, 将 3-氟-5-甲基苯甲腈(10g)溶于乙腈(100mL)中, 加入 NBS(13.8g), AIBN(240mg), 升温至 80℃, 反应 3 小时。过滤浓缩。粗品硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=5/1)分离, 得到 6.0g 黄色固体, 收率为 37.9%, LC-MS [M+H]⁺: 213.9/215.9.

2 化合物 3-(氨基甲基)-5-氟苯甲腈 (T348-2) 的制备

将化合物 T348-1(6.0g) 溶解于氨水(500mL)和四氢呋喃(10mL)中, 升温至 80℃, 反应 2 小时。二氯甲烷(300 mL*3)萃取, 合并有机相, 饱和食盐水(20mL*2)洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压浓缩得到 3.0g 黄色固体。LC-MS [M+H]⁺: 151.1

3 化合物 5-溴-N-(3-氟基-5-氟苯甲基)-6-氟二氢吡啶-1-甲酰胺 (T348-3) 的制备

氮气保护, 将化合物 M001 (700mg)溶于 DMF(10mL)中, 加入化合物 T348-2 (413mg), DIEA(712mg), 升温至 100℃, 反应 16 小时。用水(30 mL)淬灭, 乙酸乙酯(30 mL*3)萃取, 合并有机相, 饱和食盐水(30mL*2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩。粗品硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=3/1)分离, 得到 700mg 黄色固体。LC-MS [M+H]⁺: 391.8/393.8.

4 化合物 N-(3-氟基-5-氟苯甲基)-6-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)二氢吡啶-1-甲酰胺 (T348-4) 的制备

将化合物 T348-3 (700mg) 溶于 1,4-二氧六环(10 mL)中, 加入 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯(679mg), Pd(dppf)Cl₂(130 mg)和醋酸钾(525mg), 氮气保护, 80℃反应 12 小时。用水(10 mL)稀释, 乙酸乙酯(20 mL*3)萃取, 合并有机相, 饱和食盐水(20 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 粗品湿法硅胶柱层析(PE/EA=3/1)分离, 得到 700mg 棕色油状液体。MS [M+H]⁺=440.1.

5 化合物 N-(3-氟基-5-氟苯甲基)-6-氟-5-(3-硝基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-4-基)二氢吡啶-1-甲酰胺 (T348-5) 的制备

将 4-溴-3-硝基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶(772mg) 溶于 1,4-二氧六环(8 mL)和水(2 mL)中, 加入化合物 T348-4 (700mg), Pd(PPh₃)₄ (116mg)和碳酸钾(660mg), 氮气保护, 90℃反应 4 小时。用水(20 mL)稀释, 乙酸乙酯(20 mL*3)萃取, 合并有机相, 饱和食盐水(20 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 粗品硅胶柱层析(PE/EA=1/1)分离, 得到 250mg 黄色油状液体。MS [M+H]⁺=555.0.

6 化合物 N-(3-氟基-5-氟苯甲基)-6-氟-5-(3-硝基-1H-吡啶-4-基)二氢吡啶-1-甲酰胺 (T348-6) 的制备

将化合物 T348-5 (200mg) 溶于乙醇(5 mL)中, 加入盐酸乙醇溶液(2mL, 质量分数 33%), 氮气保护, 室温反应 2 小时。反应液无后处理, 直接进行下一步反应。MS [M+H]⁺=425.0.

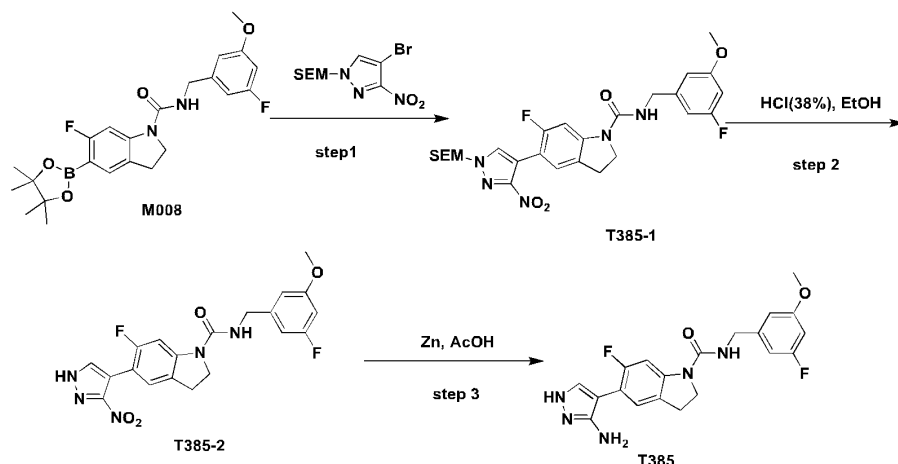
7 化合物 5-(3-氨基-1H-吡啶-4-基)-N-(3-氟基-5-氟苯甲基)-6-氟二氢吡啶-1-甲酰胺 (T348) 的制备

将上一步得反应液直接在室温时直接加入锌粉(70mg), 氮气保护, 室温反应 2 小时。减压浓缩, 浓缩之后制备分离得 20mg 白色固体。MS [M+H]⁺=394.7.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.01 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.76 – 7.71 (m, 1H), 7.67 (d, J = 1.6 Hz, 1H),

7.64 (s, 1H), 7.60-7.55 (m, 2H), 7.32 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.07 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.16 (t, J = 8.6 Hz, 2H).

实施例 71、化合物 5-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)-6-氟-N-(3-氟-5-甲氧基苄基)二氢吲哚-1-甲酰胺 (T385) 的制备



1 化合物 6-氟-N-(3-氟-5-甲氧基苄基)-5-(3-硝基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)二氢吲哚-1-甲酰胺 (T385-1) 的制备

氮气保护, 将化合物 M008 (400 mg), 4-溴-3-硝基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑 (291 mg), 无水碳酸钾(249 mg)和(1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁)二氯化钯(66 mg)加入到 1,4-二氧六环:水 20:1 (10 mL)中。油浴 80℃ 搅拌 2 小时。反应完全后加水(50 mL)稀释后用乙酸乙酯(30 mL*3)萃取, 合并有机相, 饱和食盐水(20 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥后浓缩经柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯 20:1)得到黄色油 100 mg, 产率 18.82%, MS(M+H)+=560.3.

2 化合物 6-氟-N-(3-氟-5-甲氧基苄基)-5-(3-硝基-1H-吡唑-4-基)二氢吲哚-1-甲酰胺 (T385-2) 的制备

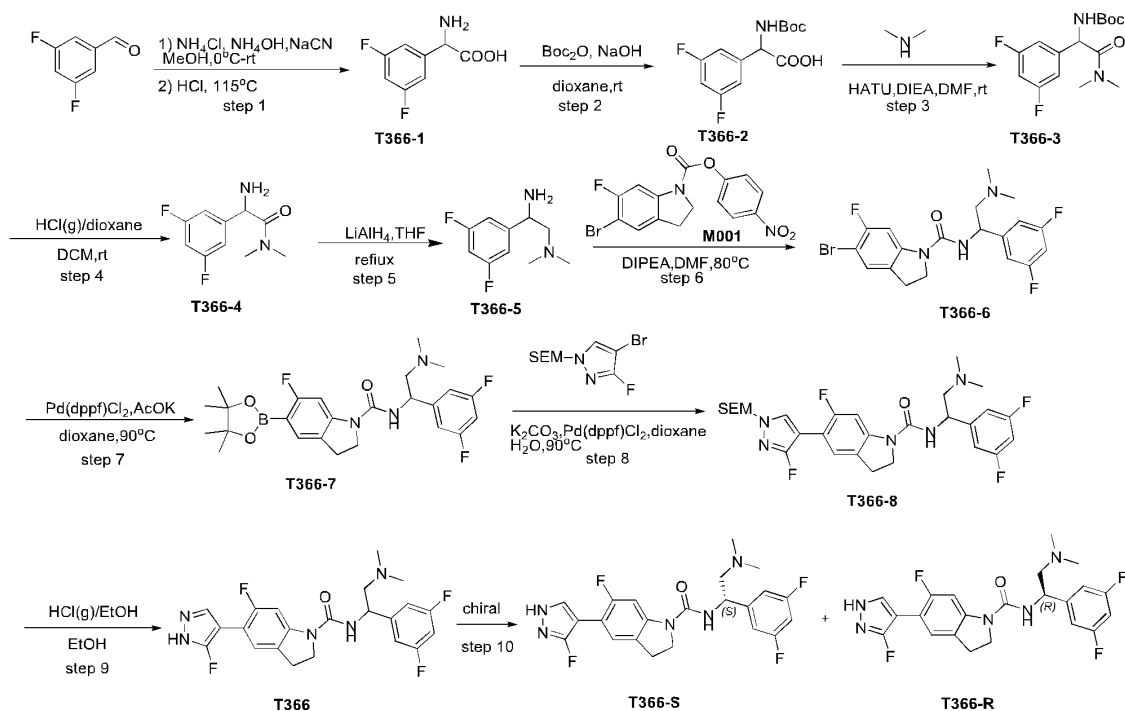
将化合物 T385-1 (100 mg) 加入到乙醇 (10 mL)中后加入浓盐酸(1 mL), 油浴回流搅拌 5h.经液质检测反应完全后不处理直接进行下一步。MS(M+H)+=430.0

3 化合物 5-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)-6-氟-N-(3-氟-5-甲氧基苄基)二氢吲哚-1-甲酰胺 (T385) 的制备

冰浴下将活化后的锌粉(152 mg) 加入到上步反应液中, 后加入乙酸(3 mL). 升温至室温搅拌 2 小时。减压浓缩, 后加入饱和碳酸氢钠(10 mL)。乙酸乙酯(5 mL*3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗产经柱层析(二氯甲烷: 甲醇 20: 1)纯化。得到 13.63 mg 白色固体。产率 14.04 %, MS (M +H)+=400.2

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.61 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.37 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.76 – 6.66 (m, 3H), 4.30 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.01 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.13 (t, J = 8.4 Hz, 2H).

实施例 72、化合物(S)-N-(1-(3,5-二氟苯基)-2-(二甲氨基)乙基)-6-氟-5-(3-氟-1H-吡唑-4-基)二氢吲哚-1-甲酰胺 (T366-S) 和(R)-N-(1-(3,5-二氟苯基)-2-(二甲氨基)乙基)-6-氟-5-(3-氟-1H-吡唑-4-基)二氢吲哚-1-甲酰胺 (T366-R) 的制备



1 化合物 2-氨基-2-(3,5-二氟苯基)乙酸 (T366-1) 的制备

0℃下, 将氯化铵 (4.89 g) 和氰化钠 (4.94 g) 溶于氨水 (66 mL), 缓慢滴加 3,5-二氟苯(甲)醛 (13.00 g) 在无水甲醇 (130 mL) 的溶液, 室温搅拌 4 小时, 将甲醇旋出, 乙酸乙酯萃取 (50 mL * 3), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤 (50 mL), 无水硫酸钠干燥, 有机相过滤并旋干, 得到的粗品溶于 6 N 盐酸 (200 mL), 加热到 115℃ 反应 16 小时。反应完全后, 减压浓缩得到 15.00 g 粗品化合物 T366-1 (黄色油状)。MS [M+H]⁺=187.9。

2 化合物 2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(3,5-二氟苯基)乙酸 (T366-2) 的制备

将化合物 T366-1 (15.00 g) 溶于 1,4-二氧六环 (150 mL), 0℃下, 加入氢氧化钠溶液, 调至 PH=14, 加入二碳酸二叔丁酯 (19.24 g), 室温反应 5 小时, 反应完全后, 减压浓缩, 加入饱和硫酸氢钾溶液, 调至 PH=4, 二氯甲烷萃取 (50 mL * 3), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤 (50 mL), 无水硫酸钠干燥, 干燥后将有机相过滤并旋干, 得到 6.00 g 粗品化合物 T366-2 (黄色油状)。MS [M+Na]=310.0。

3 化合物叔丁基 (1-(3,5-二氟苯基)-2-(二甲基氨基)-2-氧乙基) 氨基甲酸酯 (T366-3) 的制备

将化合物 T366-2 (6.00 g) 溶于无水 DMF (70 mL), 在氮气保护下, 加入二甲胺 (2M 在 THF 中, 12.50 mL), HATU (11.91 g) 和 N,N-二异丙基乙胺 (10.80 g), 室温反应 3 小时, 反应结束后, 加入 100 mL 水, 乙酸乙酯萃取 (100 mL * 3), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤 (100 mL * 2), 无水硫酸钠干燥, 干燥后将有机相过滤并旋干, 得到的粗品用 25 g 的硅胶柱过柱子, 在石油醚: 乙酸乙酯 (10: 1) 的比例下得到 5.00 g (收率 75.76%) 化合物 T366-3 (黄色油状)。MS [M+Na]=336.9。

4 化合物 2-氨基-2-(3,5-二氟苯基)-N,N-二甲基乙酰胺 (T366-4) 的制备

将化合物 T366-3 (5.00 g) 溶于二氯甲烷 (20 mL), 0℃下, 加入 4 M 的盐酸-1, 4-二氧六环溶液 (10 mL), 室温反应 16 小时, 反应完全后, 0℃下加入饱和碳酸钠溶液, 调至 PH=9, 二氯甲烷萃取 (50 mL * 3), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤 (50 mL), 无水硫酸钠干燥, 干燥后将有机相过滤并旋干, 得到 4.00 g 粗品化合物 T366-4 (黄色油状)。MS [M+H]⁺=215.1。

5 化合物 1-(3,5-二氟苯基)-N2,N2-二甲基乙烷-1,2-二胺 (T366-5) 的制备

在氮气保护下, 将氢化铝锂 (1.63 g) 加入无水四氢呋喃 (20 mL), 0℃下, 加入化合物 T366-4 (4.00 g) 和吡啶 (365.44 mg), 回流反应 8 小时, 反应完全后, 降温到 0℃, 加入十水硫酸钠, 搅拌 1 小时, 过滤, 滤液旋干, 得到 1.5 g 粗品化合物 T366-5 (黄色油状)。MS [M+H]⁺=200.9。

6 化合物 5-溴-N-(1-(3,5-二氟苯基)-2-(二甲氨基)乙基)-6-氟二氢吡啶-1-甲酰胺 (T366-6) 的制备

将化合物 T366-5 (1.5 g) 和化合物 M001 (3.43 g) 溶于无水 DMF (15 mL), 加入 N,N-二异丙基乙胺 (2.90 g), 80℃ 反应 16 小时, 恢复到室温, 加入 20mL 水, 乙酸乙酯萃取(30mL*3), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤(30mL*2), 无水硫酸钠干燥, 干燥后将有机相过滤并旋干, 得到的粗品用 12 g 的硅胶柱过柱子, 在石油醚: 乙酸乙酯 (1: 1) 的比例下得到 1.0 g (收率 30.30%) 化合物 T366-6 (黄色油状)。MS [M+H]⁺=442.9.

7 化合物 N-(1-(3,5-二氟苯基)-2-(二甲氨基)乙基)-6-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)二氢吡啶-1-甲酰胺 (T366-7) 的制备

将化合物 T366-6 (1.0 g) 溶于无水 1,4-二氧六环 (10 mL), 在氮气保护下, 加入双联频哪醇基二硼 (1.72 g), 乙酸钾 (443.79 mg) 和 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (82.72 mg), 90℃ 下反应 3 小时, 恢复至室温, 加入 10mL 水, 乙酸乙酯萃取(30mL*3), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤(30mL), 无水硫酸钠干燥, 干燥后将有机相过滤并旋干, 得到的粗品用 4g 的硅胶柱过柱子, 在二氯甲烷: 甲醇 (80: 1) 的比例下得到 600 mg (收率 54.54%) 化合物 T366-7 (黄色油状)。MS [M+H]⁺=489.9.

8 化合物 N-(1-(3,5-二氟苯基)-2-(二甲氨基)乙基)-6-氟-5-(5-氟-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)二氢吡啶-1-甲酰胺 (T366-8) 的制备

将 4-溴-3-氟-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑 (360 mg) 溶于 1,4-二氧六环 (5mL) 和水 (1mL), 在氮气保护下, 加入化合物 T366-7 (500 mg), 碳酸钾 (282 mg) 和 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (75 mg), 90℃ 下反应 3 小时, 恢复至室温, 加入 10mL 水, 乙酸乙酯萃取(50mL*3), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤(50mL), 无水硫酸钠干燥, 干燥后将有机相过滤并旋干, 得到的粗品用 4 g 的硅胶柱过柱子, 在二氯甲烷: 甲醇 (60: 1) 的比例下得到 200 mg (收率 33.90%) 化合物 T366-8 (黄色油状)。MS [M+H]⁺=577.6.

9 化合物 N-(1-(3,5-二氟苯基)-2-(二甲氨基)乙基)-6-氟-5-(3-氟-1H-吡唑-4-基)二氢吡啶-1-甲酰胺 (T366) 的制备

将化合物 T366-8 (200 mg) 溶于乙醇 (2 mL), 加入 4 M 的盐酸乙醇溶液 (0.5mL), 室温下反应 2 小时, 反应完全后, 直接旋干, 得到粗品高压液相纯化, 得到 80 mg (收率 51.61%) 化合物 T366 (白色固体), MS [M+H]⁺=447.7.

10 化合物化合物(S)-N-(1-(3,5-二氟苯基)-2-(二甲氨基)乙基)-6-氟-5-(3-氟-1H-吡唑-4-基)二氢吡啶-1-甲酰胺 (T366-S) 和(R)-N-(1-(3,5-二氟苯基)-2-(二甲氨基)乙基)-6-氟-5-(3-氟-1H-吡唑-4-基)二氢吡啶-1-甲酰胺 (T366-R) 的制备

将 80 mg N-(1-(3,5-二氟苯基)-2-(二甲氨基)乙基)-6-氟-5-(3-氟-1H-吡唑-4-基)二氢吡啶-1-甲酰胺进行手性拆分, 分别收集产品, 旋干, 冻干, 得到 T366-S(9.1 mg), T366-R(6.6 mg)。

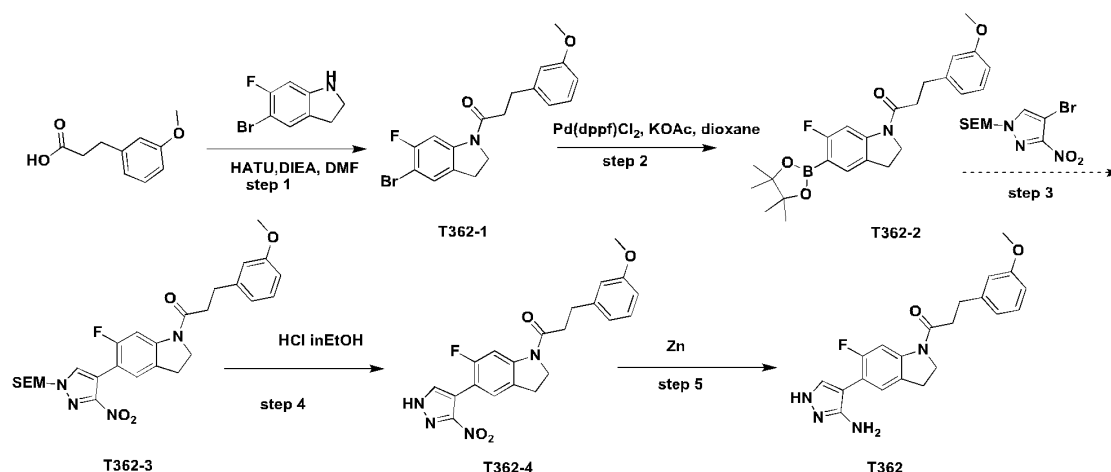
T366-S: LC-MS [M+H]⁺=447.7.

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.78 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.09 – 7.02 (m, 2H), 6.86 (ddd, J = 9.1, 5.7, 2.3 Hz, 1H), 5.16 (dd, J = 10.7, 4.4 Hz, 1H), 4.21 – 4.07 (m, 2H), 3.23 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.04 – 2.96 (m, 1H), 2.67 (dd, J = 12.8, 4.2 Hz, 1H), 2.48 (s, 6H).

T366-R: LC-MS [M+H]⁺=447.7.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.78 – 7.74 (m, 1H), 7.63 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.10 – 7.02 (m, 2H), 6.91 – 6.84 (m, 1H), 5.29 – 5.21 (m, 1H), 4.18 – 4.05 (m, 2H), 3.22 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 3.18 – 3.12 (m, 1H), 2.96 – 2.87 (m, 1H), 2.63 (s, 6H).

实施例 101 化合物 1-(5-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)-6-氟二氢吡啶-1-基)-3-(3-甲氧苯基)丙烷-1-酮 (T362) 的制备



1 化合物 1-(5-溴-6-氟二氢吡唑-1-基)-3-(3-甲氧苯基)丙烷-1-酮 (T362-1) 的制备

氮气保护, 将 3-(3-甲氧苯基)丙酸(1.0g)溶于 DMF(10mL)中, 加入 5-溴-6-氟二氢吡唑(1.3g), HATU(3.1g), DIEA(2.1g), 室温反应 2 小时。用水(30 mL)淬灭, 乙酸乙酯(30 mL*3)萃取, 合并有机相, 饱和食盐水(30mL*2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩。粗品硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=5/1)分离, 得到 1.2g 黄色固体。LC-MS $[M+H]^+$: 377.6/379.6。

2 化合物 1-(6-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)二氢吡唑-1-基)-3-(3-甲氧苯基)丙烷-1-酮 (T362-2) 的制备

将化合物 T362-1 (1.0g) 溶于 1,4-二氧六环(10 mL)中, 加入 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1H-吡唑-1-羧酸叔丁酯(1.0g), Pd(dppf)Cl₂(193 mg)和醋酸钾(778mg), 氮气保护, 80℃反应 12 小时。用水(10 mL)稀释, 乙酸乙酯(20 mL*3)萃取, 合并有机相, 饱和食盐水(20 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 粗品湿法硅胶柱层析(PE/EA=3/1)分离, 得到 800mg 棕色油状液体。MS $[M+H]^+$ =426.0。

3 化合物 1-(6-氟-5-(3-硝基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)二氢吡唑-1-基)-3-(3-甲氧苯基)丙烷-1-酮 (T362-3) 的制备

将 4-溴-3-硝基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑(729mg)溶于 1,4-二氧六环(8 mL)和水(2 mL)中, 加入化合物 T362-2 (800mg), Pd(dppf)Cl₂ (137mg)和碳酸钾(780mg), 氮气保护, 90℃反应 4 小时。用水(20 mL)稀释, 乙酸乙酯(20 mL*3)萃取, 合并有机相, 饱和食盐水(20 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 粗品硅胶柱层析(PE/EA=2/1)分离, 得到 300mg 黄色油状液体。MS $[M+H]^+$ =541.1。

4 化合物 1-(6-氟-5-(3-硝基-1H-吡唑-4-基)二氢吡唑-1-基)-3-(3-甲氧苯基)丙烷-1-酮 (T362-4) 的制备

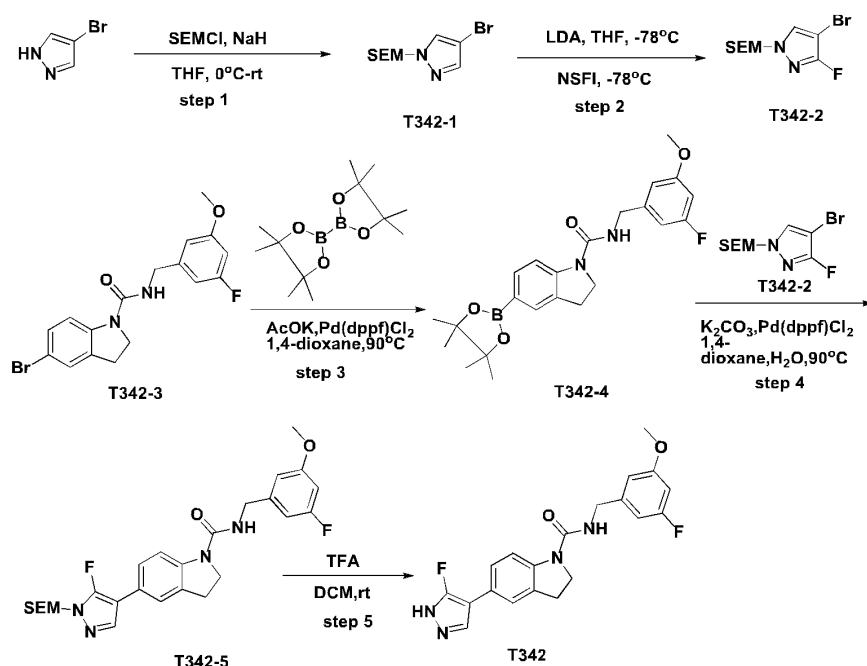
将化合物 T362-3 (150mg) 溶于乙醇(5 mL)中, 加入盐酸乙醇溶液(2mL, 质量分数 33%), 氮气保护, 室温反应 2 小时。反应液无后处理, 直接进行下一步反应。MS $[M+H]^+$ =411.0。

5 化合物 1-(5-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)-6-氟二氢吡唑-1-基)-3-(3-甲氧苯基)丙烷-1-酮 (T362) 的制备

将上一步得反应液直接在室温时直接加入锌粉(52mg), 氮气保护, 室温反应 2 小时。减压浓缩, 浓缩之后制备分离得 10mg 白色固体。MS $[M+H]^+$ =381.0。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.86 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.38 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.88-6.83 (m, 2H), 6.78 - 6.74 (m, 1H), 4.13 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.11 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.91 - 2.85 (m, 2H), 2.82 - 2.74 (m, 2H)。

实施例 73、化合物 5-(5-氟-1H-吡唑-4-基)-N-(3-氟-5-甲氧苄基)二氢吡唑-1-甲酰胺 (T342) 的制备



1 化合物 4-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑 (T342-1) 的制备

氮气保护, 将 4-溴-1H-吡唑 (10.0g) 溶于无水四氢呋喃 (100mL), 在 0°C 加入 60% 氢化钠 (4.1g), 0°C 下反应 30 分钟后, 加入 2-(三甲基硅烷基)乙氧甲基氯 (12.0g), 室温反应 16 小时。反应结束后, 加入 100 mL 冰水淬灭, 乙酸乙酯萃取 (100mL*3), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤 (100mL*2), 无水硫酸钠干燥, 干燥后将有机相过滤并旋干, 得到的粗品化合物 T342-1 (13 g, 黄色油状)。

$^1\text{H NMR}$ (301 MHz, CDCl_3) δ 7.59 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.57 – 3.48 (m, 2H), 0.92 – 0.85 (m, 2H), 0.03 (s, 9H)。

2 化合物 4-溴-3-氟-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑 (T342-2) 的制备

将化合物 T342-1 (10.0 g) 溶于无水四氢呋喃 (50mL), 氮气保护下, 在 -78°C 滴加二异丙基氨基锂 (2M 在四氢呋喃中, 36 mL), 滴加完毕后, 在 -78°C 反应 1 小时后, 滴加 N-氟代双苯磺酰胺 (22.7 g) (溶于 50mL 无水四氢呋喃), 滴加完成后在 -78°C 反应 1 小时, 加入 60mL 饱和氯化铵淬灭, 乙酸乙酯萃取 (100mL*3), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤 (100mL*2), 无水硫酸钠干燥, 干燥后将有机相过滤并旋干, 得到的粗品用 25g 的硅胶柱纯化, 洗脱剂为石油醚: 乙酸乙酯 (80: 1), 得到 1.0 g 化合物 T342-2, 收率 9.4% (黄色油状)。

$^1\text{H NMR}$ (301 MHz, CDCl_3) δ 7.40 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.65 – 3.58 (m, 2H), 0.97 – 0.85 (m, 2H), 0.01 (s, 9H)。

3 化合物 N-(3-氟-5-甲氧苄基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)二氢吡啶-1-甲酰胺 (T342-3) 的制备

氮气保护, 将化合物 T342-2 (170 mg) 溶于无水 1, 4-二氧六环 (2 mL), 加入 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-联(1,3,2-二噁硼戊环) (144 mg), 醋酸钾 (90 mg) 和 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (17 mg), 90°C 反应 3 小时。恢复到室温, 过滤并旋干, 得到的粗品 T342-3 (200 mg, 黄色油状)。
MS $[M+H]^+ = 427.1$ 。

4 化合物 5-(5-氟-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)-N-(3-氟-5-甲氧苄基)二氢吡啶-1-甲酰胺 (T342-4) 的制备

氮气保护, 将化合物 T342-2 (150 mg) 溶于 1,4-二氧六环 (3mL) 和水 (0.5mL), 加入化合物 T342-3 (260 mg), 碳酸钾 (140 mg) 和 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (37.2 mg), 90°C 下反应 3 小时。恢复至室温, 加入 30mL 水, 乙酸乙酯萃取 (20mL*3), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤 (20mL*2), 无水硫酸钠干燥, 干燥后将有机相过滤并旋干, 得到的粗品硅胶柱纯化, 洗脱剂为石油醚: 乙酸乙酯 (2:

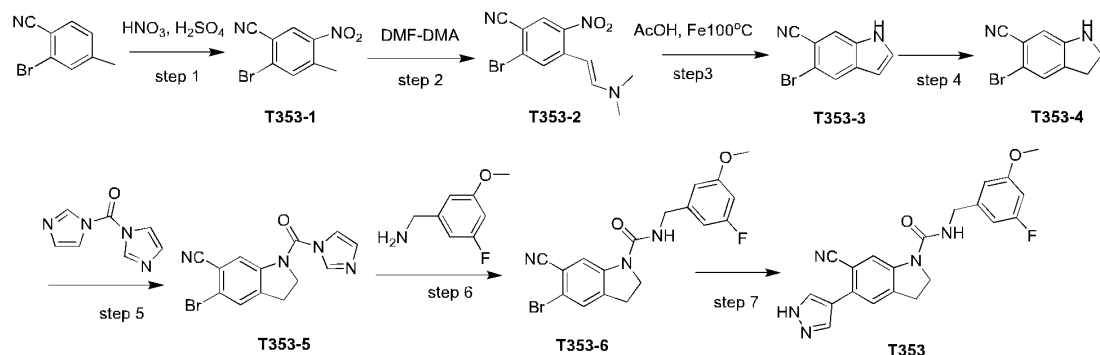
1), 得到 100 mg 化合物 T342-4, 黄色油状), 收率 38.24%, MS [M+H]⁺=457.1.

5 化合物 5-(5-氟-1H-吡唑-4-基)-N-(3-氟-5-甲氧苄基)二氢吡啶-1-甲酰胺 (T342) 的制备

将化合物 T342-4 (100 mg) 溶于二氯甲烷 (2mL), 加入三氟乙酸 (0.5mL), 在室温下反应 2 小时, 反应完全后, 直接旋干, 得到粗品高压液相纯化, 得到 3.5mg 化合物 T342, 白色固体, 收率 4.7%), MS [M+H]⁺=385.0.

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.86 - 7.83 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.70 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.58 (dt, J = 10.8, 2.3 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.03 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.25 (t, J = 8.6 Hz, 2H).

实施例 74、化合物 6-氟基-N-(3-氟-5-甲氧苄基)-5-(1H-吡唑-4-基)二氢吡啶-1-甲酰胺 (T353) 的制备



1 化合物 2-溴-4-甲基-5-硝基苄醇 (T353-1) 的制备

将 2-溴-4-甲基苄醇 (10.00 g) 溶于浓硫酸 (60 mL), 冰水浴, 滴加浓硝酸 (20 mL), 室温搅拌 2 小时。反应结束后, 将反应体系倒入冰水中 (150 mL), 过滤, 水洗, 收集所得沉淀物, 粗品硅胶柱层析分离 (石油醚/乙酸乙酯=20:1), 得到白色固体 9.50 g, 收率 70 %。LC-MS [M+H]⁺=241.2.

2 化合物(E)-2-溴-4-(2-(二甲氨基)乙烯基)-5-硝基苄醇 (T353-2) 的制备

将化合物 T353-1 (9.00 g) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (80 mL) 中, 加入 N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛 (11.11), 氮气保护, 100°C 下搅拌 2 h。反应结束后浓缩得到 13.40 g 褐色固体, 产物含量约为 80%, 粗产品直接用于下一步。LC-MS [M+H]⁺=296.1.

3 化合物 5-溴-1H-吡啶-6-甲腈 (T353-3) 的制备

将化合物 T353-2 (11.00 g) 溶于乙酸 (50 mL) 中, 加入铁粉 (34.24 g), 氮气保护, 100°C 下搅拌 12 小时。反应结束后, 过滤铁粉, 减压浓缩后, 加入饱和碳酸钠溶液 (30 mL), 乙酸乙酯 (50 mL*2) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩。粗品硅胶柱层析分离 (PE/EA=8:1), 得到白色固体 1.40 g, 收率 17 %。LC-MS [M+H]⁺=220.6.

4 化合物 5-溴二氢吡啶-6-甲腈 (T353-4) 的制备

将化合物 T353-3 (1.40 g) 溶于二氯甲烷 (15 mL), 加入三乙基硅烷 (3.66 g) 和三氟乙酸 (7.5 mL), 45°C 搅拌 4 小时。减压浓缩后, 加入饱和碳酸钠溶液 (25 mL), 乙酸乙酯 (20 mL*4) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL*2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩。粗品硅胶柱层析分离 (石油醚/乙酸乙酯=8:1), 得到 0.80 g 白色固, 体收率 51 %。LC-MS [M+H]⁺=223.1.

5 化合物 5-溴-1-(1H-咪唑-1-基)二氢吡啶-6-甲腈 (T353-5) 的制备

将化合物 T353-4 (300mg) 溶于乙腈 (3mL) 中, 加入 1-[(咪唑-1-基) 羰基]咪唑 (326 mg) 和 4-二甲基氨基吡啶 (327 mg), 氮气保护, 90°C 下搅拌 12h。反应结束后, 减压浓缩, 得到 1.10g 棕色固体。LC-MS [M+H]⁺= 317.0.

6 化合物 5-溴-6-氟基-N-(3-氟-5-甲氧苄基)二氢吡啶-1-甲酰胺 (T353-6) 的制备

将粗品 T353-5 (1.10g) 溶于无水 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中, 加入(3-氟-5-甲氧苄基)甲胺 (0.42 g) 和三乙胺 (0.48g), 氮气保护, 90°C 搅拌 12 h。加入水 (30mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (20 mL*3) 萃取,

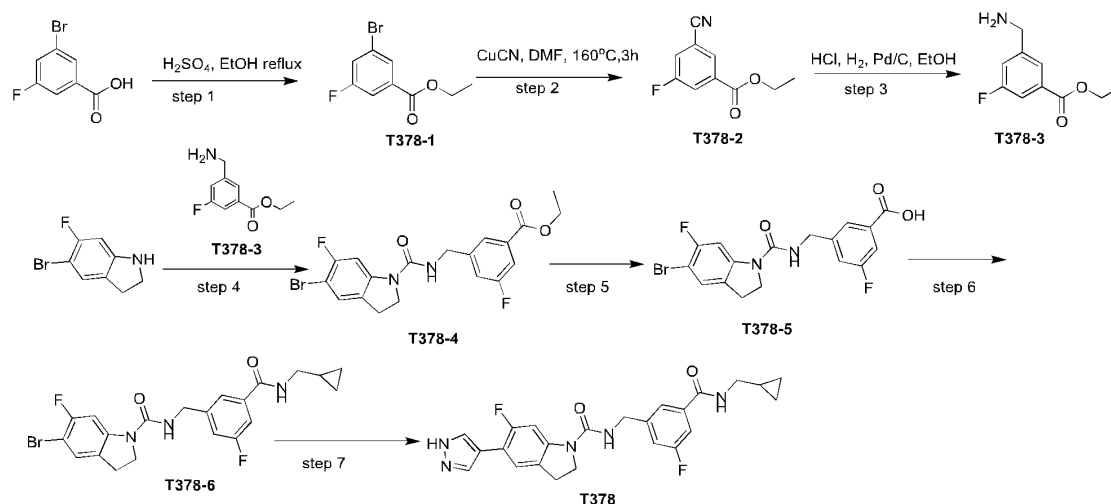
合并有机相，饱和食盐水(20 mL*2)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩。粗品硅胶柱层析分离(PE/EA=1:1)，得到白色固体 130 mg，收率 22 %。LC-MS [M+H]⁺=404.2。

7 化合物 6-氟基-N-(3-氟-5-甲氧苄基)-5-(1H-吡唑-4-基)二氢吡啶-1-甲酰胺 (T353) 的制备

将化合物 T353-6 (100 mg) 溶于 1-4 二氧六环和水 (5/1, 7.2 mL) 中，加入叔丁基[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡唑-1-基]甲酸 (148 mg)，碳酸钾 (104 mg) 和 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钨 (18 mg)，氮气保护，90 °C 下搅拌 12 小时。加入水 (20 mL) 稀释，乙酸乙酯 (10 mL*3) 萃取，合并有机相，饱和食盐水(10 mL*2)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩。粗品硅胶柱层析分离(DCM/MeOH=50/1)，得到白色固体 23 mg，收率 26%。LC-MS[M+H]⁺=319.1。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.09 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.48 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.81 – 6.56 (m, 3H), 4.31 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.03 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.26 (t, J = 8.5 Hz, 2H)。

实施例 75、化合物 N-(3-((环丙基甲基)氨基甲酰)-5-氟苄基)-6-氟-5-(1H-吡唑-4-基)二氢吡啶-1-甲酰胺 (T378) 的制备



1 化合物 3-溴-5-氟苯甲酸乙酯 (T378-1) 的制备

将 3-溴-5-氟苯甲酸(3.0g)溶于乙醇 (30mL) 中，加入浓硫酸(3mL)，回流搅拌过夜。减压浓缩后，加入水 (50mL) 稀释，乙酸乙酯萃取(30mL *2)，合并有机相，饱和食盐水(30 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩后，粗品硅胶柱层析纯化(PE/EA=10/1)得到 2.5g 黄色油状液体，收率 74%。LC-MS [M+H]⁺: 246.9。

2 化合物 3-氟基-5-氟苯甲酸乙酯 (T378-2) 的制备

将化合物 T378-1 (2.5g) 溶解于无水 DMF (25mL) 中，加入氰化亚铜 (1.0g)，升温至 160°C 反应 3 小时。加入水 (100mL) 稀释，乙酸乙酯萃取 (50mL *3)，合并有机相，饱和食盐水 (50mL*3) 洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩后用硅胶柱层析分离 (PE/EA=3/1)，得到 1.2g 黄色油状液体，收率为 63%。LC-MS [M+H]⁺: 194.0。

3 化合物 3-(氨基甲基)-5-氟苯甲酸乙酯 (T378-3) 的制备

将化合物 T378-2 (1.2g) 溶解于乙醇(10mL)中，加入 5%Pd/C(240mg)和浓盐酸(0.5mL)，氢气环境下室温搅拌过夜。过滤旋干，所得固体溶于二氯甲烷(50mL)加入碳酸钠溶液(20mL, 2N)，室温搅拌 30 分钟，用水(20mL*3)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩后得到 1.2g 黄色油状液体粗品。LC-MS [M+H]⁺:198.1。

4 化合物 3-((5-溴-6-氟二氢吡啶-1-碳杂草酰氨基<乙二酰氨基>)甲基)-5-氟苯甲酸乙酯 (T378-4) 的制备

氮气保护，将 5-溴-6-氟二氢吡啶(500mg)溶于四氢呋喃(10mL)中，加入 4-硝基苯基氯化酸酯 (698mg)和吡啶(548mg)，室温搅拌过夜。向反应液中加入化合物 T378-3 (683mg)和 DIEA(894mg)，70°C

反应 12 小时。用水(40mL)淬灭, 乙酸乙酯萃取(20mL *3), 合并有机相, 饱和食盐水(30 mL)洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后硅胶柱层析分离 (PE/EA=3/1), 得到 500mg 黄色固体, 收率 49%。LC-MS [M+H]⁺: 438.9。

5 化合物 3-((5-溴-6-氟二氢吡啶-1-碳杂草酰氨基<乙二酰氨基>)甲基)-5-氟苯甲酸 (T378-5) 的制备

将化合物 T378-4 (450mg)溶于四氢呋喃/甲醇(1/1=10mL)中, 加入 2N 氢氧化钠溶液(3mL), 室温搅拌过夜。用水(30mL)稀释, 稀盐酸调节 pH 至 5-6, 乙酸乙酯萃取(30mL *3), 合并有机相, 饱和食盐水(30 mL)洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后硅胶柱层析分离 (PE/EA=1/1), 得到 350mg 黄色油状液体, 收率 83%。LC-MS [M+H]⁺: 412.6。

6 化合物 5-溴-N-(3-((环丙基甲基)氨基甲酰)-5-氟苯基)-6-氟二氢吡啶-1-甲酰胺 (T378-6) 的制备

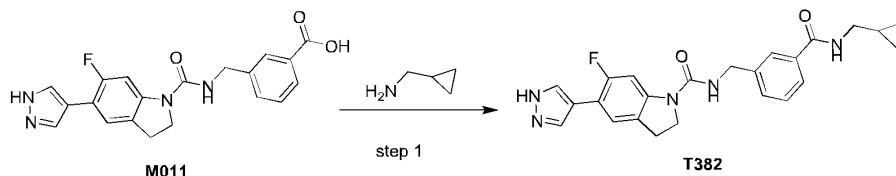
氮气保护, 将化合物 T378-5 (350mg)溶于 DMF(10mL)中, 加入 HATU(646mg), DIEA(330mg), 室温搅拌 30 分钟, 加入环丙基甲胺(120mg), 室温搅拌过夜。用水(30mL)淬灭, 乙酸乙酯萃取(20mL *3), 合并有机相, 饱和食盐水(20 mL*3)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后硅胶柱层析分离 (PE/EA=1/1), 得到 300mg 黄色油状液体, 收率 76%。LC-MS [M+H]⁺: 463.9。

7 化合物 N-(3-((环丙基甲基)氨基甲酰)-5-氟苯基)-6-氟-5-(1H-吡唑-4-基)二氢吡啶-1-甲酰胺 (T378) 的制备

氮气保护, 将化合物 T378-6 (150mg)溶于 1,4-二氧六环 (10mL) 和水 (2mL) 中, 加入叔丁基 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1H-吡唑-1-羧酸酯(142mg), Pd(dppf)Cl₂(23mg)和碳酸钾(132mg), 90℃反应过夜。用水(25mL)稀释, 乙酸乙酯(20mL*3)萃取, 合并有机相, 饱和食盐水(30mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 制备分离得到 11.5mg 白色固体。MS [M/2 +H]⁺=452.2。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.65 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.94 (s, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.62 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 7.57 – 7.48 (m, 2H), 7.45 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.03 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.19 – 3.11 (m, 4H), 1.12 – 0.85 (m, 1H), 0.55 – 0.35 (m, 2H), 0.32 – 0.10 (m, 2H)。

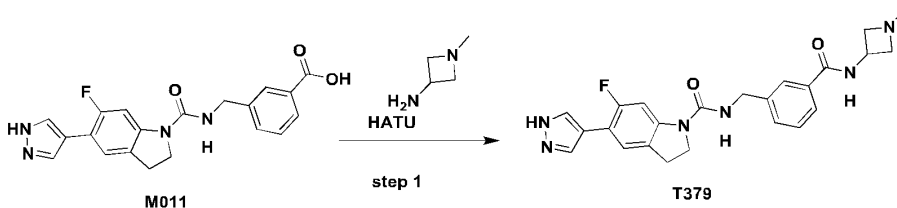
实施例 76、化合物 N-(3-((环丙基甲基)氨基甲酰)苯基)-6-氟-5-(1H-吡唑-4-基)二氢吡啶-1-甲酰胺 (T382) 的制备



将粗品 M011 (200mg)溶于 DMF(8mL)中, 加入 HATU(214mg), DIEA(205mg), 室温搅拌 30 分钟, 加入环丙基甲胺(27mg), 室温搅拌过夜。用水(30mL)淬灭, 乙酸乙酯萃取(20mL *3), 合并有机相, 饱和食盐水(30 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后制备分离得到 34.6mg 白色固体。LC-MS [M+H]⁺: 434.0。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.55 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.95 (s, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.72 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 7.52 – 7.46 (m, 2H), 7.46 – 7.38 (m, 2H), 4.39 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.02 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.20-3.10 (m, 4H), 1.09 – 0.98 (m, 1H), 0.46 – 0.39 (m, 2H), 0.26 – 0.16 (m, 2H)。

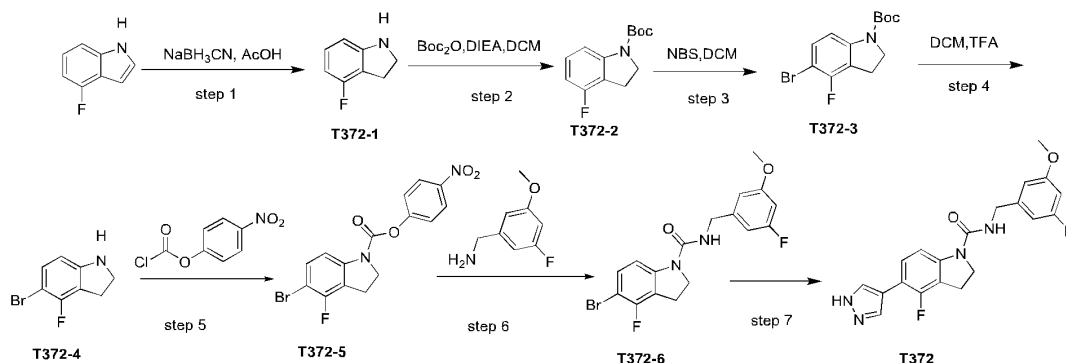
实施例 77、化合物 N-(3-((环丙基甲基)氨基甲酰)苯基)-6-氟-5-(1H-吡唑-4-基)二氢吡啶-1-甲酰胺 (T379) 的制备



将粗品 M011 (200mg)溶于 DMF(10mL)中, 加入 HATU(302mg), DIEA(205mg), 氮气保护, 室温搅拌 30 分钟, 加入 1-甲基吡啶-3-胺(68mg), 室温搅拌过夜。用水(30mL)淬灭, 乙酸乙酯萃取(20mL*3), 合并有机相, 饱和食盐水(30 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后制备分离得到 15.9mg 黄色油状液体。LC-MS [M+H]⁺: 449.1.

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.97 – 7.85 (m, 3H), 7.77 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.68-7.58 (m, 2H), 7.53 – 7.44 (m, 2H), 4.84 – 4.76 (m, 1H), 4.68-4.60 (m, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.39 – 4.24 (m, 2H), 4.07 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.24 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.03 (d, J = 18.0 Hz, 3H).

实施例 78、化合物 4-氟-N-(3-氟-5-甲氧苄基)-5-(1H-吡唑-4-基)二氢吲哚-1-甲酰胺 (T372) 的制备



1 化合物 4-氟二氢吲哚 (T372-1) 的制备

将 4-氟-1H-吲哚 (7.00 g) 溶于冰乙酸 (50 mL) 中, 氮气保护, 冰水浴, 分批加入氨基硼氢化钠 (10.09 g), 室温搅拌 3 小时。饱和碳酸钠溶液调节 pH=10, 乙酸乙酯 (30 mL*5) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水(50 mL*2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩。粗品硅胶柱层析分离(PE/EA=8:1), 得到无色油状物体 3.00 g, 收率 38 %。LC-MS [M+H]⁺=138.2。

2 化合物 4-氟二氢吲哚-1-羧酸叔丁酯 (T372-2) 的制备

将化合物 T372-1 (2.00 g) 溶于 DCM (20 mL) 中, 加入 BOC 酸酐 (3.19 g), N, N-二异丙基乙胺 (5.66 g) 和 4-二甲氨基吡啶 (178 mg), 室温搅拌 12 小时。减压浓缩, 粗品硅胶柱层析分离(PE/EA=10:1), 得到无色油状物体 3.00 g, 收率 77 %。LC-MS [M+H]⁺= 238.2。

3 化合物 5-溴-4-氟二氢吲哚-1-羧酸叔丁酯 (T372-3) 的制备

将化合物 T372-2 (500 mg) 溶于无水 DCM (15 mL), 分批加入 N-溴琥珀酰亚胺 (449 mg), 室温搅拌 2 小时。饱和碳酸钠溶液调节 pH 值约为 10, 二氯甲烷 (20 mL*3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水(20 mL*2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩。粗品硅胶柱层析分离(PE/EA=20:1), 得到白色固体 470 mg, 收率 64 %。LC-MS [M+H]⁺=316.1。

4 化合物 5-溴-4-氟二氢吲哚 (T372-4) 的制备

将化合物 T372-3 (470 mg) 溶于 DCM (5 mL) 中, 加入三氟乙酸 (1 mL), 室温搅拌 2 小时。减压浓缩, 粗品溶于二氯甲烷 (50 mL), 饱和碳酸氢钠溶液 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩。得到白色固体 280 mg, 收率 86.9 %。LC-MS [M+H]⁺=216.1。

5 化合物 5-溴-4-氟-2,3-二氢吲哚-1-羧酸对硝基苯酯 (T372-5) 的制备

将化合物 T372-4 (220 mg) 溶于 DCM (2 mL) 中, 加入氯甲酸 4-硝基苯酯 (308 mg) 和吡啶 (403 mg), 氮气保护, 室温搅拌 4 小时。反应结束后, 减压浓缩, 得到棕色固体 880 mg 的粗品, 产物含量约为 40%, 粗品直接投下一步。LC-MS [M+H]⁺= 380.9。

6 化合物 5-溴-4-氟-N-(3-氟-5-甲氧苄基)二氢吲哚-1-甲酰胺 (T372-6) 的制备

将粗品化合物 T372-5 (880 mg) 溶于无水 THF (4 mL) 中, 加入 (3-氟-5-甲氧苄基) 甲胺 (427 mg), 氮气保护, 70℃下搅拌 12 小时。加入水 (30 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (20 mL*3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水(20 mL*2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩。粗品硅胶柱层析分离(PE/EA=3/2), 得到

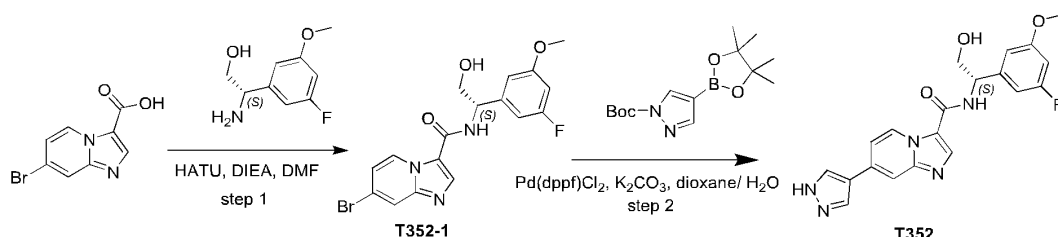
200 mg 类白色物体, 收率 55 %。LC-MS [M+H]⁺ = 397.0。

7 化合物 4-氟-N-(3-氟-5-甲氧苄基)-5-(1H-吡唑-4-基)二氢吡唑-1-甲酰胺 (T372) 的制备

将化合物 T372-6 (200 mg) 溶于 1,4-二氧六环和水 (5/1, 3.6 mL) 中, 加入叔丁基[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡唑-1-基]甲酸 (221 mg), 碳酸钾 (207 mg) 和 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯 (36.7 mg), 氮气保护, 90 °C 下搅拌 12 小时。加入水 (30 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (15 mL*3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水 (15 mL*2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩。粗品硅胶柱层析分离 (石油醚/乙酸乙酯=1/3), 得到白色固体 70 mg, 收率 33%。LC-MS[M+H]⁺ = 385.1。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.95 (s, 1H), 7.94 (s, 2H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 6.78 – 6.66 (m, 3H), 4.30 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 4.05 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.21 (t, J = 8.3 Hz, 2H)。

实施例 79、化合物(S)-N-(1-(3-氟-3-甲氧苄基)-2-羟乙基)-7-(1H-吡唑-4-基)咪唑并(1,2-a)吡啶-3-甲酰胺 (T352) 的制备



1 化合物(S)-7-溴-N-(1-(3-氟-5-甲氧苄基)-2-羟乙基)咪唑并(1,2-a)吡啶-3-甲酰胺 (T352-1) 的制备

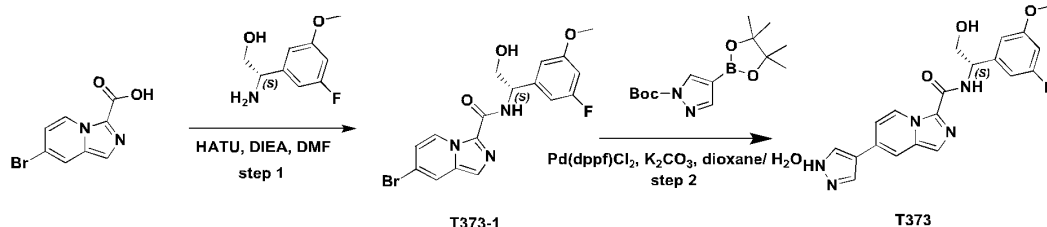
氮气保护, 将 7-溴咪唑并(1,2-a)吡啶-3-羧酸 (150 mg) 和 HATU (353 mg) 溶于 DMF (3 mL) 中, 加入 DIEA (320 mg), 室温搅拌 10 分钟, 将 (S)-2-氨基-2-(3-氟-5-甲氧苄基)乙醇盐酸盐 (151 mg) 加入到反应液中, 室温搅拌 2 小时。反应完全后加入水 (20 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (20 mL*3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL*3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩。粗品经硅胶柱层析纯化 (二氯甲烷: 甲醇 20:1) 纯化后得到 230 mg, 产率 89.9%, 白色固体。MS(M+H)⁺ = 408.1。

2 化合物(S)-N-(1-(3-氟-3-甲氧苄基)-2-羟乙基)-7-(1H-吡唑-4-基)咪唑并(1,2-a)吡啶-3-甲酰胺 (T352) 的制备

氮气保护, 将化合物 T352-1 (190 mg), (4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡唑-1-基)甲酸叔丁酯 (206 mg), 碳酸钾 (257 mg) 和 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯 (34 mg) 溶于 1,4-二氧六环和水 (5:1, 5 mL) 中, 90 °C 搅拌反应 5 h。反应完全后减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析 (二氯甲烷: 甲醇 10:1) 纯化, 再经制备色谱纯化, 得到 70 mg 白色固体, 产率 37.5%。MS(M+H)⁺ = 396.2

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.14 (s, 1H), 9.33 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.43 (dd, J = 7.3, 1.7 Hz, 1H), 6.88 – 6.80 (m, 2H), 6.71 (dt, J = 11.0, 2.2 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 14.1, 7.3 Hz, 1H), 5.03 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.74 – 3.65 (m, 2H)。

实施例 80、化合物 (S)-N-(1-(3-氟-5-甲氧苄基)-2-羟乙基)-7-(1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺 (T373) 的制备



1 化合物 (S)-7-溴-N-(1-(3-氟-5-甲氧苄基)-2-羟乙基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺 (T373-1) 的制备

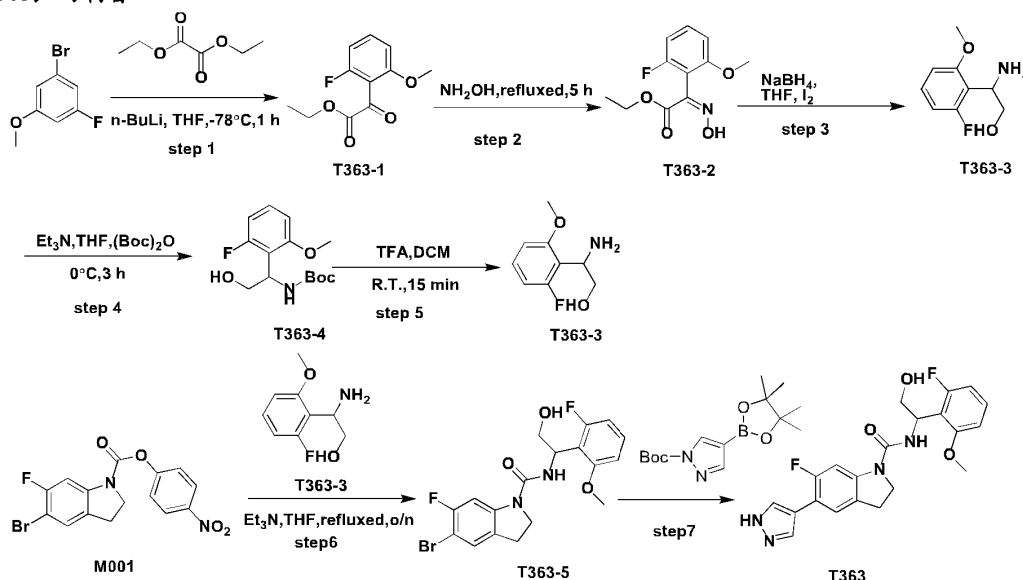
氮气保护, 将 7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-3-羧酸(150 mg)和 HATU(353 mg)溶于 DMF(3 mL)中, 加入 DIEA(320 mg), 室温搅拌 10 分钟, 加入(2S)-2-氨基-2-(3-氟-5-甲氧基苯基)乙醇盐酸盐(151 mg), 室温搅拌 2 小时。加入水(20 mL)淬灭, 乙酸乙酯(20 mL*3)萃取, 合并有机相, 饱和食盐水(20 mL*3)洗涤。无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩。粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇 20:1)纯化后得到 250 mg, 产率 96.5%, 棕色固体。MS(M+H)⁺= 408.1。

2 化合物(S)-N-(1-(3-氟-3-甲氧基苯基)-2-羟基乙基)-7-(1H-吡唑-4-基)咪唑并(1,5-a)吡啶-3-甲酰胺 (T373) 的制备

氮气保护, 将化合物 T373-1 (250 mg), (4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡啶-1-基)甲酸叔丁酯(270mg), 碳酸钾(337 mg)和 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯(45 mg)溶于二氧六环和水 (5:1, 5 mL), 90℃搅拌反应 5h。直接减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析(二氯甲烷:甲醇 10:1)纯化后再经制备得到 97 mg, 产率 39.2%, 黄色固体。MS(M+H)⁺= 396.2

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.29 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.22 (s, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.32 (dd, J = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 6.88 – 6.81 (m, 2H), 6.70 (dt, J = 11.0, 2.3 Hz, 1H), 5.05 (dd, J = 13.8, 6.5 Hz, 1H), 3.84 – 3.69 (m, 5H)。

实施例 81、化合物 6-氟-N-(1-(2-氟-6-甲氧基苯基)-2-羟基乙基)-5-(1H-吡唑-4-基)二氢吡啶-1-甲酰胺 (T363) 的制备



1 化合物 2-(2-氟-6-甲氧基苯基)-2-羧基乙酸乙酯 (T363-1) 的制备

将 1-溴-3-氟-5-甲氧基苯 (20.0 g) 溶于无水四氢呋喃 (200 mL), 氮气保护, 降温至 -78℃, 缓慢滴加正丁基锂/四氢呋喃溶液 (2.4 N, 41 mL), 滴加完毕后, -78℃搅拌 15 分钟, 向体系中滴加草酸二乙酯 (17.1 g), 缓慢升温至 0℃, 保持 0℃下反应 1 小时。加入饱和氯化铵水溶液 (150 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (150 mL*2) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水 (100 mL*2) 洗涤, 有机相合并用无水硫酸钠干燥, 过滤旋干, 粗品硅胶柱纯化 (40 g, 石油醚: 乙酸乙酯=4: 1), 得到产物 T363-1, 3.8 g, 产率 16.9%。LC-MS [M+H]⁺: 153.0

2 化合物 2-(2-氟-6-甲氧基苯基)-2-(羟基)乙酸乙酯 (T363-2) 的制备

将化合物 T363-1 (3.8 g) 和盐酸羟胺 (1.4 g) 溶于无水乙醇 (50 mL), 反应体系回流加热 5 小时。反应结束后冷却至室温并加水 (20 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (40 mL*3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水 (50 mL*2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤旋干。粗品硅胶柱纯化 (二氯甲烷: 乙酸乙酯=10: 1), 得到化合物 T363-2, 3.0 g, 收率 66.6%。LC-MS [M+H]⁺: 242.1

3 化合物 2-氨基-2-(2-氟-6-甲氧基)乙烷-1-醇 (T363-3) 的制备

将化合物 T363-2 消旋体 (2.80 g) 溶于无水四氢呋喃 (40 mL), 室温搅拌, 加入硼氢化钠 (1.76 g) 后, 滴加碘 (5.89 g) 的无水四氢呋喃 (50 mL), 滴加完成后回流加热 4 小时。TLC 检测反应完成后, 将体系冷却至室温, 加饱和氯化铵水溶液 (40 mL) 淬灭, 过滤。滤液用饱和碳酸钠水溶液调碱至 pH=11, 二氯甲烷 (40 mL*8) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤旋干。得到粗品 T363-3, 3.00 g 浅黄色油状物, 直接用于下一步反应。LC-MS [M+H]⁺: 186.0

4 化合物(1-(2-氟-6-甲氧基苯基)-2-羟基乙基)氨基甲酸叔丁酯 (T363-4) 的制备

将化合物 T363-3 (3.00 g) 溶入无水四氢呋喃 (30 mL), 加入三乙胺 (3.27 g) 和 Boc 酸酐 (3.54 g), 室温搅拌 3 小时。加水 (20 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (30 mL*3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水 (30 mL*3) 洗涤, 硫酸钠干燥, 过滤旋干。粗品硅胶柱纯化 (二氯甲烷: 甲醇=50: 1), 得到产物 T363-4, 600 mg, 收率 30.7%。LC-MS [M+H]⁺: 286.0

5 化合物 2-氨基-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)乙烷-1-醇 (T363-3) 的分离纯化

将化合物 T363-4 (600 mg) 溶于二氯甲烷 (6 mL), 加入三氟乙酸 (3 mL), 室温搅拌 15 分钟。反应体系减压浓缩后, 加入饱和碳酸钠水溶液 (15 mL), 二氯甲烷 (20 mL*8) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤旋干得到粗品 T363-3, 310 mg, 浅黄色油状物, 收率 79.7%。LC-MS [M+H]⁺: 186.0

6 化合物 5-溴-6-氟-N-(1-(2-氟-6-甲氧基苯基)-2-羟基乙基)二氢吡啶-1-甲酰胺 (T363-5) 的制备

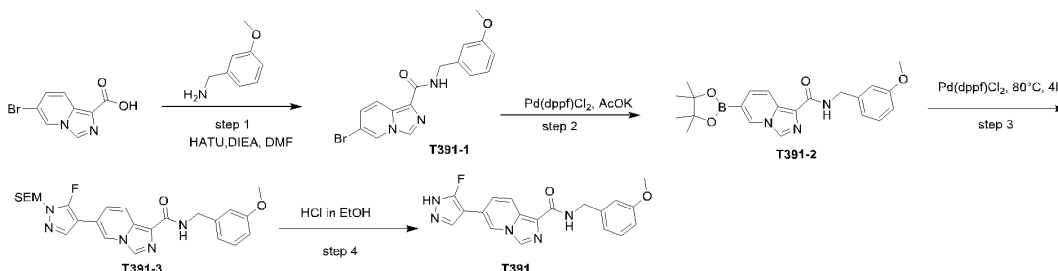
将化合物 M001 (150 mg) 溶于无水四氢呋喃 (5 mL), 加入化合物 T363-3 (80 mg) 及三乙胺 (118 mg), 回流搅拌过夜。冷却至室温, 加水淬灭 (20 mL), 乙酸乙酯 (20 mL*3) 萃取, 有机相合并, 饱和食盐水 (20 mL*3) 洗涤, 有机相用硫酸钠干燥, 过滤旋干。粗品硅胶柱纯化 (二氯甲烷: 乙酸乙酯=20: 1) 得到纯品产物 80 mg, 产率 48.0%。LC-MS [M+H]⁺: 426.9

7 化合物 6-氟-N-(1-(2-氟-6-甲氧基苯基)-2-羟基乙基)-5-(1H-吡啶-4-基)二氢吡啶-1-甲酰胺 (T363) 的制备

将化合物 T363-5 (80 mg), 叔丁基 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1H-吡啶-1-羧酸酯 (72 mg), [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (24 mg), 碳酸钾 (66 mg) 溶于 1, 4-二氧六环 (5 mL) 和水 (1 mL) 的混合溶液中, 氮气保护, 80°C 搅拌过夜。回复至室温, 过滤, 滤液旋干, 硅胶柱纯化 (二氯甲烷: 甲醇=20: 1), 冻干后得到纯品产物 12.5 mg, 产率 15.3%。LC-MS [M+H]⁺: 414.9

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.94 (s, 1H), 7.94 (s, 2H), 7.58 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.30 – 7.24 (m, 1H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.81 – 6.75 (m, 1H), 6.37 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.41 – 5.36 (m, 1H), 4.93 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 4.12 (q, J = 8.9 Hz, 1H), 3.91 (q, J = 8.7 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.75 – 3.69 (m, 1H), 3.59 (dd, J = 11.8, 5.5 Hz, 1H), 3.14 (t, J = 8.7 Hz, 2H).

实施例 82、化合物 6-(5-氟-1H-吡啶-4-基)-N-(3-甲氧基苄基)咪唑并(1,5-a)吡啶-1-甲酰胺 (T391) 的制备



1 6-溴-N-(3-甲氧基苄基)咪唑并(1,5-a)吡啶-1-羧酰胺 (T391-1) 的制备

将 6-溴咪唑并(1,5-a)吡啶-1-羧酸 (1000 mg) 溶于二甲基甲酰胺 (10 mL), 加入 HATU (2051 mg) 和 N,N-二异丙基乙胺 (2144 mg), 室温搅拌 10 分钟后。加入 (3-甲氧基苄基) 胺 (740 mg), 室温搅拌 2 小时, 反应完全后, 加入水 (50 mL), 乙酸乙酯 (10 mL*3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 旋干, 得到的粗品经柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 2:1), 得到 900 mg 的 T391-1, 黄色固体, 收率

59.62%。MS (M+H)⁺=361.9.

2 N-(3-甲氧基苄基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)咪唑并(1,5-a)吡啶-1-甲酰胺 (T391-2) 的制备

氮气保护, 将 T391-1(900 mg)溶于无水 1, 4-二氧六环(15 mL), 加入 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-联(1,3,2-二噁硼戊环)(1269 mg), 醋酸钾(736 mg)和(1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁)二氯化钨(183 mg), 90°C 反应 3 小时, 反应结束后, 恢复到室温, 过滤并旋干, 得到的粗品 T391-2 (1000 mg, 棕色油状, 产率 97.29%)。MS (M+H)⁺=408.1.

3 6-(5-氟-1-(((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)-N-(3-甲氧基苄基)咪唑并(1,5-a)吡啶-1-甲酰胺 (T391-3) 的制备

氮气保护, 将 T391-2 (900 mg)溶于 1,4-二氧六环(3mL)和水(0.5mL), 加入 N-(3-甲氧基苄基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)二氢咪唑-1-甲酰胺(720 mg), 碳酸钾(611 mg)和(1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁)二氯化钨(162 mg), 80°C 反应 4 小时。恢复至室温, 加入水(30 mL), 乙酸乙酯萃取(30 mL*3), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤(30 mL*2), 无水硫酸钠干燥, 干燥后将有机相过滤并旋干, 得到的粗品硅胶柱纯化, 洗脱剂为石油醚: 乙酸乙酯(2:1), 得到 210 mg T391-3, 收率 18.94%。MS (M+H)⁺=496.0.

4 6-(5-氟-1H-吡唑-4-基)-N-(3-甲氧基苄基)咪唑并(1,5-a)吡啶-1-甲酰胺 (T391)

将 T391-3 (200 mg) 溶于乙醇(5 mL), 加入浓盐酸(1 mL), 80°C 反应 5 小时, 反应完全后, 直接旋干, 得到粗品高压液相纯化, 得到 71.5 mg 白色固体, 收率 50.22%。MS (M+H)⁺=366.2.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.77 (s, 1H), 8.67 – 8.59 (m, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.28 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 9.5, 1.3 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.95 – 6.88 (m, 2H), 6.79 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H).

<生物学活性测试试验>

在一些实施方案中, 通过本领域常规的方法进行试验, 发现本发明的化合物在体外和/或体内引起激酶抑制, 特别是 ROCK1 和/或 ROCK2 激酶的抑制。同时还发现, 本发明的化合物具备较低的细胞毒性和较好的药代动力学性质, 实验还表明本发明的化合物具有较合适的代谢稳定性, 具备开发成药的前景。

1.体外 ROCK2 激酶活性评价

ROCK2 活性筛选。用 96 孔 (Cisbio) 时间分辨荧光测定法来检测 ROCK2 活性。ROCK2 测定是在以下测定缓冲液中运行: 5mM MgCl₂ (Sigma), 1mM DTT (Sigma) 和 1X 激酶缓冲液。采用激酶缓冲液稀释, 先加入 7.5μL 的 ROCK2 激酶 (Invitrogen, PV3759) 于 96 微孔板, 使终浓度为 0.4ng/μL, 再加入 0.25μL 的待测化合物, DMSO 含量 1% (体积分数), 室温下孵育 0.5h。为了启动反应, 使用激酶缓冲液, 将 ATP (阿拉丁) 和底物 STK-底物 2-生物素一起混合后, 加入 7.5μL 混合液于微孔板使终浓度分别为 6.739μM 和 1μM, 继续室温孵育 2h。使用 5mL 检测缓冲液与 STK 抗体-Cryptate 进行混合, 然后取适当体积与链霉亲和素-XL665 等体积混合, 向微孔板中加入 10μL 该混合物来终止反应。继续孵育约 1h 后, 在 Molecular Devices Spectra Max i3x 多功能酶标仪上读板。其中, 激酶缓冲液、STK-底物 2-生物素、检测缓冲液、STK 抗体-Cryptate、链霉亲和素-XL665 均来自 HTRF KinEASE-STK kit (Cisbio, 1000tests, 61GSTXLA)。

2.体外 ROCK1 激酶选择性评价

用 96 孔 (Cisbio) 时间分辨荧光测定法来检测 ROCK1 活性。ROCK1 测定是在以下测定缓冲液中运行: 5mM MgCl₂ (Sigma), 1mM DTT (Sigma) 和 1X 激酶缓冲液。采用激酶缓冲液稀释, 先加入 7.5μL 的 ROCK1 激酶 (Invitrogen) 于 96 微孔板, 使终浓度为 0.4ng/μL, 再加入 0.25μL 的待测化合物, DMSO 含量 1%, 室温下孵育 0.5h。为了启动反应, 也使用激酶缓冲液, 将 ATP (阿拉丁) 和底物 STK-底物 2-生物素一起混合后, 加入 7.5μL 混合液于微孔板使终浓度分别为 3.53μM 和 1μM, 继续室温孵育 2h。使用 5mL 检测缓冲液与 STK 抗体-Cryptate 进行混合, 然后取适当体积与链霉亲和素-XL665 等体积混合, 加入 10μL 混合物来终止反应。继续孵育约 1h 后, 在 Molecular Devices SpectraMax i3x 多

功能酶标仪上读板。其中，激酶缓冲液、STK-底物 2-生物素、检测缓冲液、STK 抗体-Cryptate、链霉亲和素-XL665 均来自 HTRF KinEASE-STK kit (Cisbio, 1000tests, 61GSTXLA)。

生物实施例 1

对本发明实施例化合物进行上述体外激酶活性评价实验，确定各化合物对 ROCK1/2 的抑制活性，发现本发明化合物均具有较好活性，一些化合物对于两种激酶的 IC_{50} 低于 $10\mu M$ ，一些化合物对于两种激酶的 $IC_{50} \leq 50nM$ (活性水平 A)，一些化合物对于两种激酶 $IC_{50} > 50nM$ 且 $\leq 500nM$ (活性水平 B)，一些化合物对于两种激酶的 $IC_{50} > 500nM$ 且 $\leq 5\mu M$ (活性水平 C)。

其中代表性化合物 IC_{50} 值报告于下表 1 中：注：(A: $\leq 50nM$ B: $> 50nM$ 且 $\leq 500nM$ C: $> 500nM$ 且 $\leq 5\mu M$)

表 1：本发明化合物对 ROCK1 及 ROCK2 的抑制

化合物	对 ROCK1 的 $IC_{50}(\mu M)$	对 ROCK2 的 $IC_{50}(nM)$
T201	C	B
T202	A	A
T204	B	A
T205	B	A
T206	C	B
T207	A	A
T208	A	A
T209	B	B
T210	B	B
T211	A	A
T212	C	C
T213	A	A
T214	B	B
T215	C	C
T216	B	B
T217	B	B
T218	B	C
T219	A	A
T220	B	B
T221	B	B
T222	A	A
T223	A	A
T224	B	B
T225	A	A
T226	B	A
T227	A	A
T228	A	A
T229	A	A
T230	B	B
T231	A	A
T232	A	A
T233	A	A
T234	A	A
T235	A	A
T236	A	A
T237	A	A

T238	A	A
T239	A	A
T240	C	C
T241	B	B
T242	B	B
T243	C	C
T244	B	B
T245	B	B
T246	C	C
T247	B	B
T248	B	B
T249	C	C
T340	B	A
T341	A	A
T342	A	A
T343	C	B
T344	A	A
T345	B	A
T346	A	A
T347	A	A
T348	C	C
T349	C	C
T350	A	A
T351	A	A
T352	A	A
T353	C	B
T354	B	B
T355	A	A
T356	S: A R: B	S: A R: B
T357	A	A
T358	A	A
T359	B	A
T360	C	B
T361	B	A
T362	C	B
T363	-	B
T364	C	B
T365	B	A
T366	S: A R: C	S: A R: B
T367	A	A
T368	C	B
T369	A	A
T370	A	A
T371	A	A
T372	A	A
T373	A	A
T374	A	A

T375	B	A
T376	C	B
T377	A	A
T378	A	A
T379	A	A
T380	B	A
T381	A	A
T382	A	A
T383	C	C
T384	A	A
T385	B	A
T386	B	A
T387	A	A
T388	B	A
T389	A	A
T390	B	A
T391	A	A

生物实施例 2 本发明化合物的体外细胞毒性测试

对本发明中化合物的体外细胞毒性测试在 HepG2 细胞中利用 CCK-8 法进行测定。收集对数期的 HepG2 细胞（北纳生物），调整细胞悬液浓度，以 50000cells/well 在 96 孔细胞培养板中铺板，将细胞置于 5%，37℃的细胞培养箱中孵育过夜，待板中细胞融合度达到 80-90%后，换液加入各浓度梯度的待测化合物或溶媒（DMSO），在 5%，37℃的细胞培养箱中孵育 48 小时。处理结束后，弃去板内培养基，用 PBS 洗涤 2 遍，每孔加入 100μL CCK-8 工作液（碧云天生物技术），37℃避光孵育 1.5 小时，酶标仪上检测 OD_{450nm} 处各孔的吸光值，分析计算各化合物的 CC₅₀。针对本发明的实施例化合物进行上述实验，结果发现本发明的化合物均具有较好的安全性，CC₅₀ 范围均>10 μM，一些优选的化合物 CC₅₀>30 μM，更优选 CC₅₀>50 μM。代表性化合物的 CC₅₀ 示于下表 2 中。

表 2. 各化合物所获得的 CC₅₀

化合物	HepG2 CC ₅₀ (μM)
T202	>50
T203	>50
T204	>50
T205	>50
T356-R	>200
T346	45
T357	96
T361	>100
T345	40.8
T387	>100
T355	>100

T385	>100
T384	>100
T391	>100
T380	35.3

生物实施例3 本发明化合物的小鼠体内药代动力学研究

SPF 级小鼠（北京斯贝福生物技术有限公司）在适应性驯养后禁食过夜（不禁水），分别通过灌胃和尾静脉推注的方式给予 3mg/kg 本发明化合物。给药后特定时间点采集小鼠血浆，通过 LC-MS/MS（AB SCIEX Qtrap4500）检测血浆中化合物浓度，统计分析、计算各化合物的 PK 参数（WinNonlin V5.2, Pharsight），体现本发明化合物的小鼠体内药代动力学性质。

针对本发明实施例化合物进行上述实验，结果表明本发明的化合物均具有较好小鼠体内药代动力学性质，在较低剂量时即可获得较高的体内暴露量以及较高的口服生物利用度，一些化合物口服生物利用度>30%，一些化合物的口服生物利用度>50%的化合物。下述表3为代表性化合物的实验数据。

表3：本发明化合物对小鼠 PK 实验

化合物	给药剂量 mg/kg	给药方式	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng/mL*hr)	口服生物利 用度 (%)
T201	3	Po	95.5	175	42.4
		Iv	704	413	
T202	3	Po	807	1570	90.3
		Iv	2339	1739	
T345	1	Po	322	618	49.1
		Iv	977	1257	
T387	1	Po	188	623	82.8
		Iv	492	753	
T238	3.4	Po	2133	8875	84.6
		Iv	4940	10493	
T357	1	Po	352	775	71.1
		Iv	811	1090	

在本说明书的描述中，参考术语“一个实施例”、“一些实施例”、“示例”、“具体示例”、或“一些示例”等的描述意指结合该实施例或示例描述的具体特征、结构、材料或者特点包含于本发明的至少一个实施例或示例中。在本说明书中，对上述术语的示意性表述不必须针对的是相同的实施例或示例。而且，描述的具体特征、结构、材料或者特点可以在任一个或多个实施例或示例中以合适的方式结合。此外，在不相互矛盾的情况下，本领域的技术人员可以将本说明书中描述的不同实施例或示例以及不同实施例或示例的特征进行结合和组合。

尽管上面已经示出和描述了本发明的实施例，可以理解的是，上述实施例是示例性的，不能理解为对本发明的限制，本领域的普通技术人员在本发明的范围内可以对上述实施例进行变化、修改、替换和变型。