



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110467601 A

(43)申请公布日 2019. 11. 19

(21)申请号 201910808818.9

A61K 31/444(2006.01)

(22)申请日 2019.08.29

A61K 31/5377(2006.01)

(71)申请人 杭州市西溪医院

A61K 31/496(2006.01)

地址 310000 浙江省杭州市西湖区留下镇  
横埠街2号

A61P 35/00(2006.01)

(72)发明人 庄让笑 蔡兆斌 刘寿荣 何若愚  
席建军 赵艳梅 潘旭旺 邵益丹  
周红萍

(74)专利代理机构 杭州知闲专利代理事务所  
(特殊普通合伙) 33315

代理人 黄燕

(51) Int. Cl.

C07D 401/14(2006.01)

C07D 401/04(2006.01)

A61K 31/4439(2006.01)

权利要求书6页 说明书27页

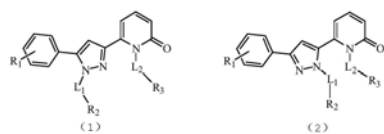
(54)发明名称

一种吡唑联吡啶酮类化合物、中间体及其制备方法及应用

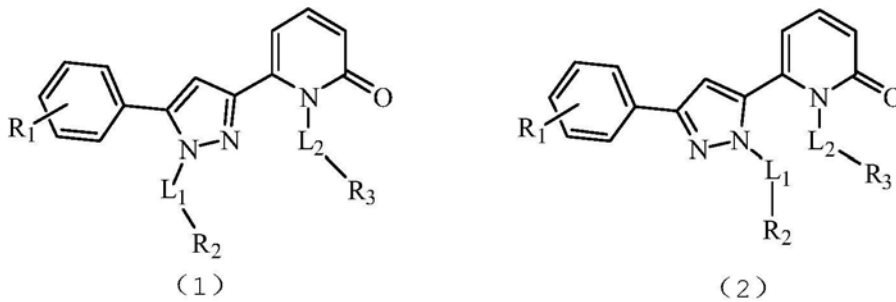
(57)摘要

本发明公开了一种吡唑联吡啶酮类化合物,为如下通式(1)和通式(2)所示结构或者其药学上可接受的盐或溶剂合物。本发明同时公开了一种制备上述吡唑联吡啶酮类化合物的中间体。本发明还公开了一种制备上述吡唑联吡啶酮类化合物的方法,以及上述吡唑联吡啶酮类化合物的应用。本发明化合物经药理活性筛选试验证明这类结构全新的化合物对肿瘤生长显示了较强的抑制活性,部分化合物IC<sub>50</sub>达到了22nM左右,且部分化合物活性优于阳性对照SR141716,为肿瘤治疗药物的研究提供了新的思路。本发明中化合物制备方法设计合理,所需原料易得,操作简便,适于工业化生产。

CN 110467601 A



1. 一种吡唑联吡啶酮类化合物,其特征在于,为如下通式(1)和通式(2)所示结构或者其药学上可接受的盐或溶剂合物:



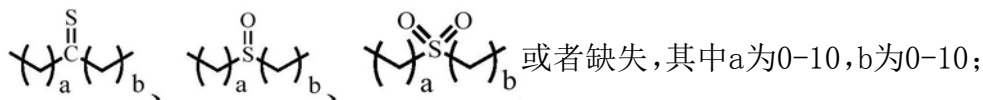
其中:

R<sub>1</sub>选自H、D、卤素、羟基、烷氧基、胺基、C<sub>1-10</sub>烷基芳基、C<sub>5-6</sub>芳胺基、C<sub>5-6</sub>芳杂胺基,或者所述各烷氧基、胺基、C<sub>1-10</sub>烷基芳基、C<sub>5-6</sub>芳胺基、C<sub>5-6</sub>芳杂胺基,任选地被1、2、3或4个独立选自D、F、Cl、Br、CN、C<sub>1-6</sub>烷基、OR<sup>a</sup>、SR<sup>a</sup>和NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>的取代基所取代;

R<sub>2</sub>选自胺基、C<sub>1-15</sub>烷基胺基、C<sub>5-6</sub>芳胺基、C<sub>5-6</sub>芳杂胺基;或者所述胺基、C<sub>1-15</sub>烷基胺基、C<sub>5-6</sub>芳胺基、C<sub>5-6</sub>芳杂胺基任选地被1、2、3或4个独立选自D、F、Cl、Br、CN、OH、CF<sub>3</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基、CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、OR<sup>a</sup>、SR<sup>a</sup>和NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>的取代基所取代;

R<sub>3</sub>选自胺基、C<sub>1-15</sub>烷基胺基、C<sub>5-6</sub>芳胺基、C<sub>5-6</sub>芳杂胺基;或者所述胺基、C<sub>1-15</sub>烷基胺基、C<sub>5-6</sub>芳胺基、C<sub>5-6</sub>芳杂胺基任选地被1、2、3或4个独立选自D、F、Cl、Br、CN、CF<sub>3</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、

CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、OR<sup>a</sup>、SR<sup>a</sup>和NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>的取代基所取代;L<sub>1</sub>、L<sub>2</sub>各自独立的选自  $\text{---} \text{C}(=\text{O}) \text{---}$ 、 $\text{---} \text{C}(=\text{O}) \text{---}$ 、



R<sup>a</sup>和R<sup>b</sup>独立选自H、D、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>3-6</sub>杂环烷基、C<sub>5-6</sub>芳基和C<sub>5-6</sub>芳杂基,或者所述C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>3-6</sub>杂环烷基、C<sub>5-6</sub>芳基和C<sub>5-6</sub>芳杂基任选地被羟基、烷基、烷氧基、胺基、胺烷基、酰胺基、磺酰胺基、酯基、F、Cl、Br、CN、CF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>O取代;当R<sup>a</sup>和R<sup>b</sup>与同一个氮原子、氧原子连接时,R<sup>a</sup>和R<sup>b</sup>和与它们连接的氮原子、氧原子一起任选地形成取代或非取代的3-7个原子组成的杂环基。

2. 根据权利要求1所述吡唑联吡啶酮类化合物,其特征在于:

R<sub>1</sub>为H;

L<sub>1</sub>、L<sub>2</sub>为  $\text{---} \text{C}(=\text{O}) \text{---}$  其中羰基碳与R<sub>2</sub>或R<sub>3</sub>相连;

R<sub>2</sub>为-NHR<sub>4</sub>, -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sub>4</sub>, n为1-3;

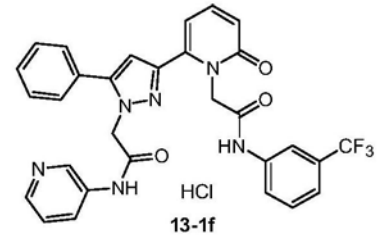
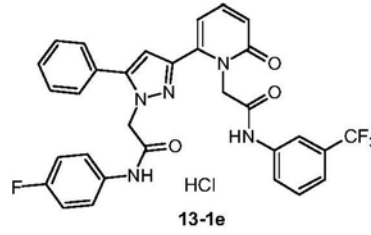
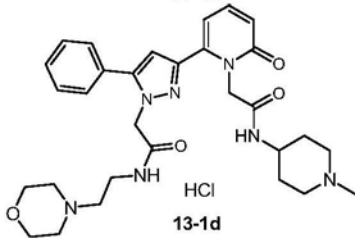
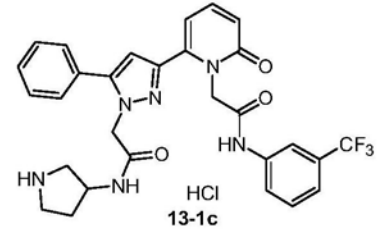
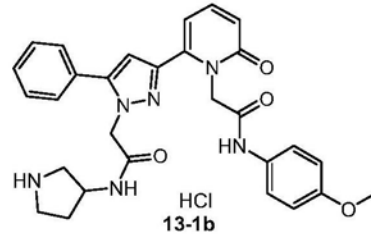
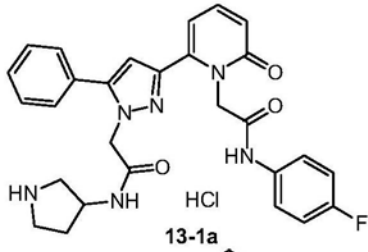
R<sub>3</sub>为-NHR<sub>5</sub>;

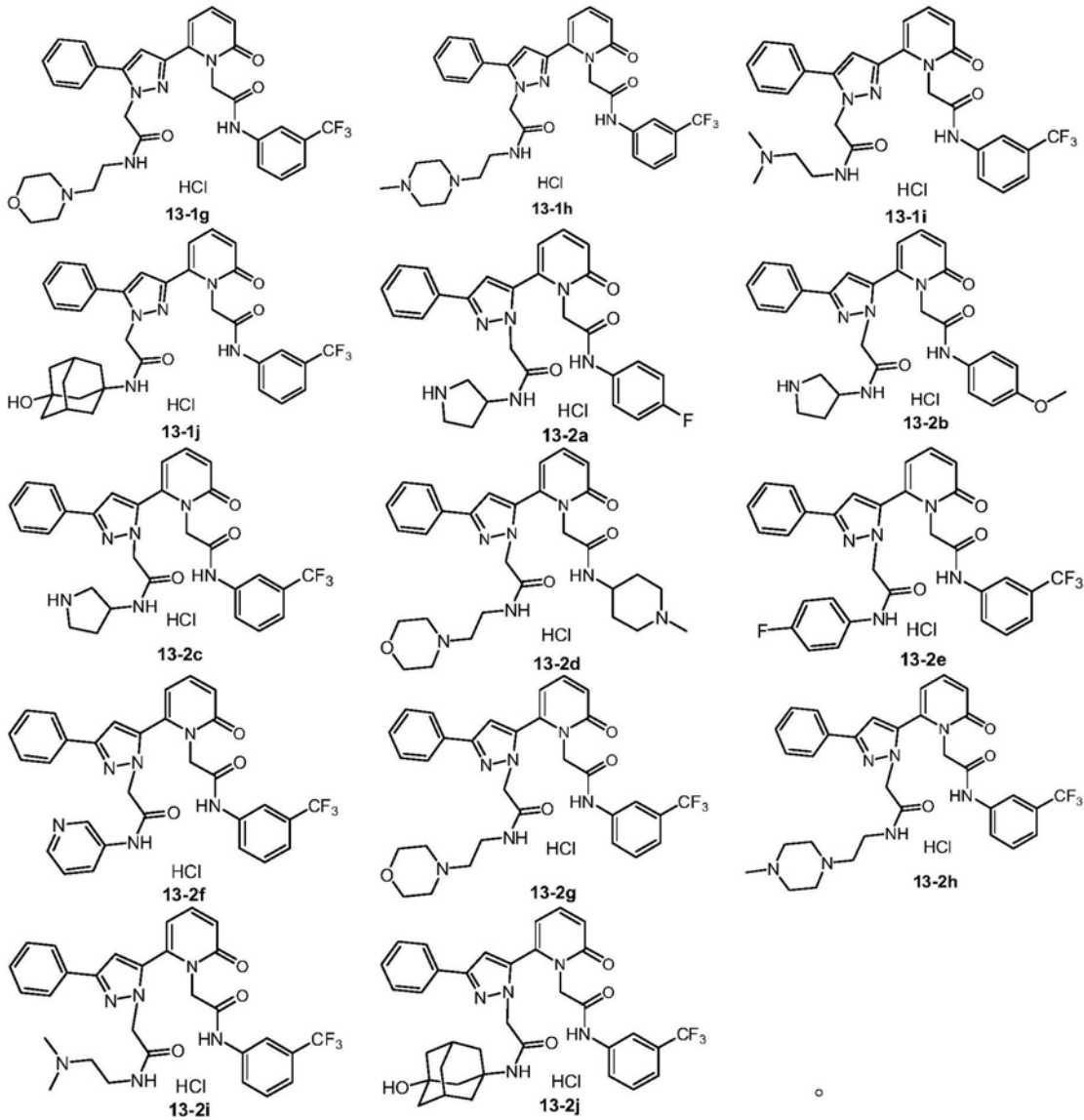
R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>分别独立的选自氮原子或/和氧原子杂合的3-7元杂烷基、氮原子或/和氧原子杂合的3-7元杂芳基、苯基、取代苯基、金刚烷基、取代的金刚烷基、C<sub>1-3</sub>烷基取代的胺基。

3. 根据权利要求2所述吡唑联吡啶酮类化合物,其特征在于:R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>分别独立的选自如下基团:

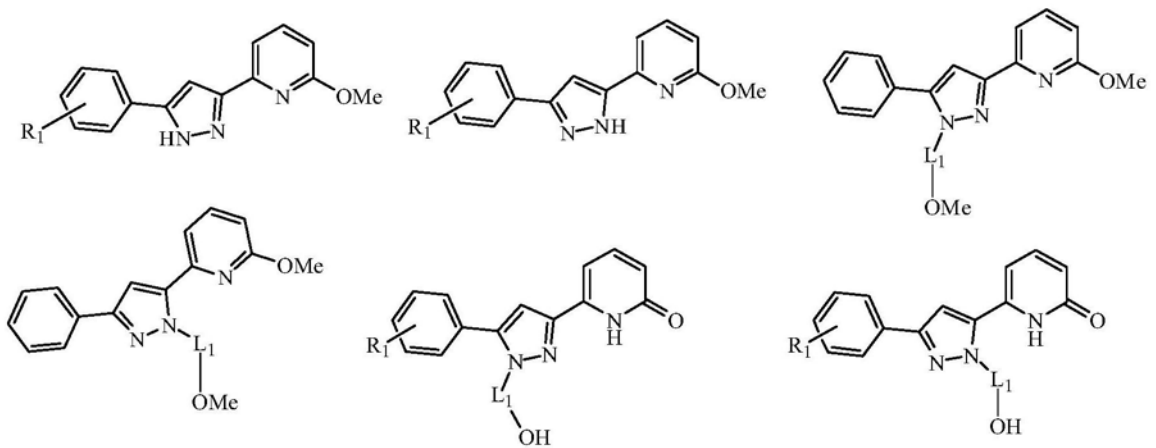
氮杂环戊基、氟取代苯基、甲氧基取代苯基、三氟甲基取代苯基、吗啉基、哌嗪基、N-甲基哌嗪基、二甲氨基、吡啶基、哌啶基、N-甲基取代哌啶基、金刚烷基、羟基金刚烷基、N,N-二甲基氨基。

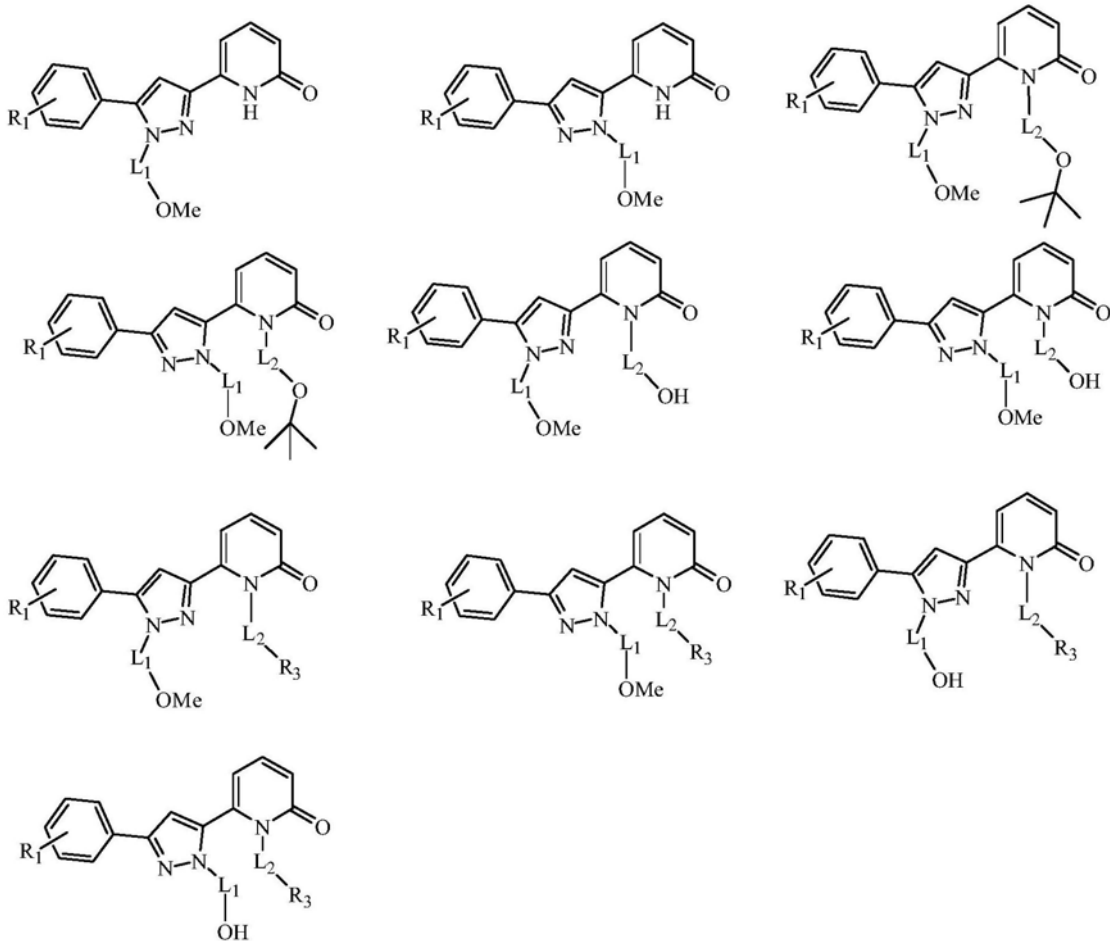
4. 根据权利要求1所述吡唑联吡啶酮类化合物,其特征在于:所述吡唑联吡啶酮类化合物为如下化合物的一种或多种或其药学上可接受的盐或溶剂合物:





5. 一种中间体化合物,其特征在于,结构如下式所示或者其混合物:





所述 $R_1$ 、 $R_3$ 、 $L_1$ 、 $L_2$ 为权利要求1~3任一项中所述的 $R_1$ 、 $R_3$ 、 $L_1$ 、 $L_2$ 。

6. 一种吡唑联吡啶酮类化合物的制备方法，其特征在于：

(1) 化合物 (IV-1) 和化合物 (IV-2) 的混合物与 $L_1$ 的源化合物进行反应，得到化合物 (V-1) 或化合物 (V-2)；

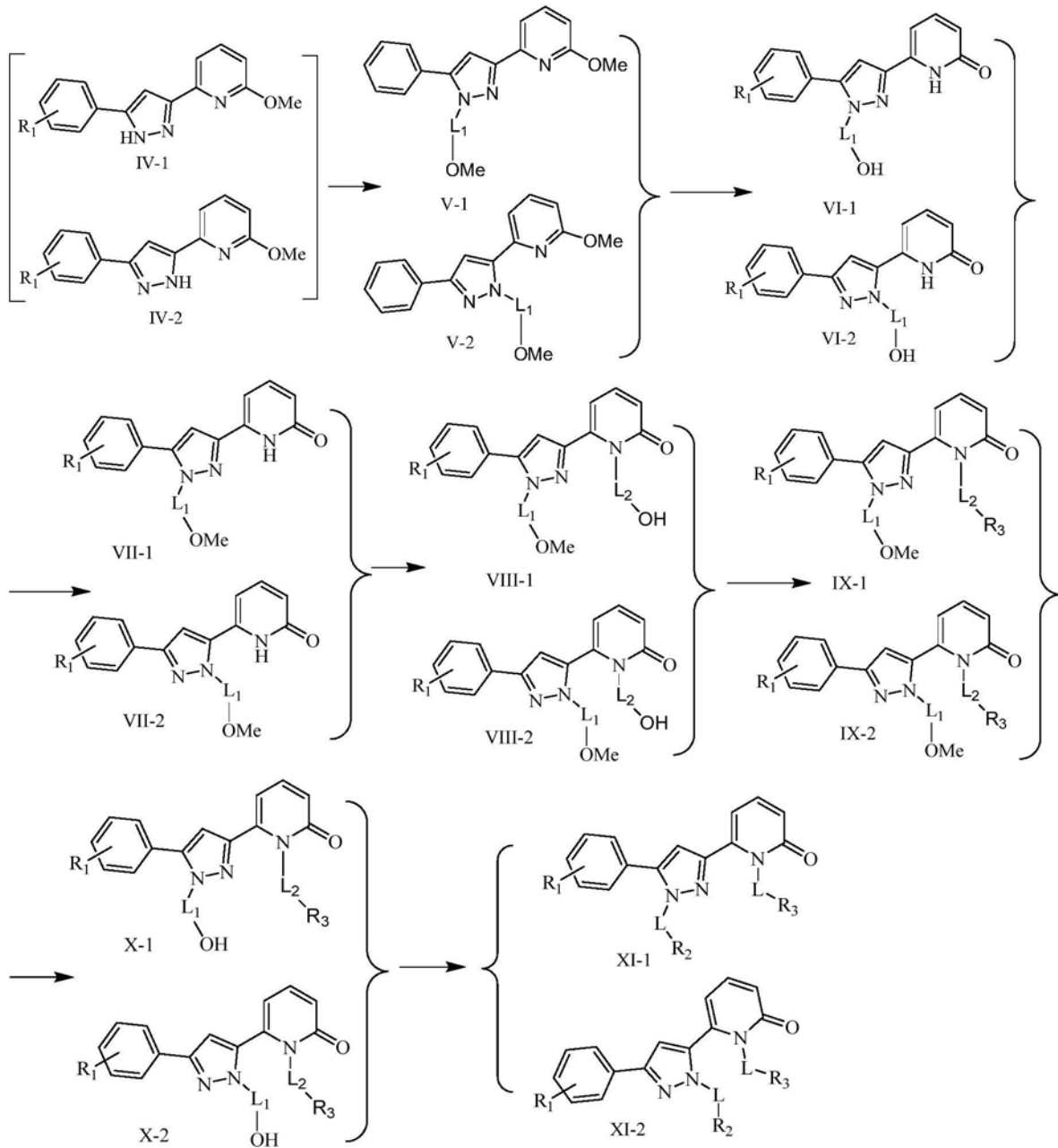
(2) 化合物 (V-1) 或化合物 (V-2) 再在还原剂作用下得到化合物 (VI-1) 或化合物 (VI-2)；

(3) 化合物 (VI-1) 或化合物 (VI-2) 经过酯化得到化合物 (VII-1) 或化合物 (VII-2)；

(4) 化合物 (VII-1) 或化合物 (VII-2) 与 $L_2$ 的源化合物进行取代、水解得到化合物 (VIII-1) 或化合物 (VIII-2)；

(5) 化合物 (VIII-1) 或化合物 (VIII-2) 与 $R_3$ 的源化合物反应得到化合物 (IX-1) 或化合物 (IX-2)；

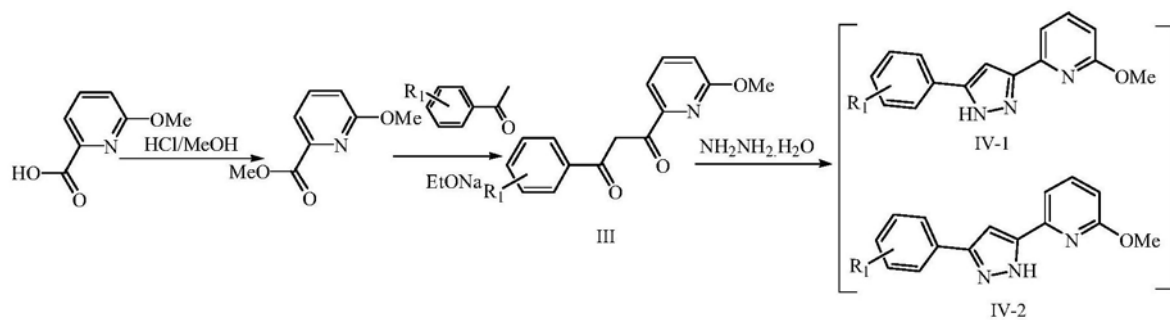
(6) 化合物 (IX-1) 或 (IX-2) 水解后得到化合物 (X-1) 或化合物 (X-2)，最后与 $R_2$ 的源化合物反应得到最终的吡唑联吡啶酮类化合物 (XI-1) 或者化合物 (XI-1)；或者，对于存在保护基团的 $R_2$ 的源化合物，可以进一步脱保护，得到最终的吡唑联吡啶酮类化合物；可选择的制备成生理条件下可接受的盐酸盐、醋酸盐、草酸盐、三氟乙酸盐；



其中R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>和L分别如权利要求1中所述。

7. 根据权利要求6所述的吡唑联吡啶酮类化合物的制备方法,其特征在于,化合物(IX-1)或化合物(IX-2)与R<sub>3</sub>的源化合物反应得到化合物(X-1)或化合物(X-2)、以及化合物(XI-1)或化合物(XI-2)与R<sub>2</sub>的源化合物反应时,采用的缩合试剂选用2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯或1-羟基苯并三氮唑。

8. 根据权利要求6所述的吡唑联吡啶酮类化合物的制备方法,其特征在于,所述化合物(IV-1)和化合物(IV-2)的混合物由如下方法得到:6-甲氧基吡啶-2-甲酸在酸性条件下先生成甲酯衍生物(II),然后在强碱作用下与含取代基R<sub>1</sub>的苯乙酮进行缩合,得到含取代基R<sub>1</sub>的1-(6-甲氧基吡啶-2-基)-3-苯基-1,3-丙二酮(III),继而在水合肼作用下合环得到吡唑连吡啶化合物(IV-1)和化合物(IV-2);



9. 一种药物组合物,所述药物组合物包含至少一种如权利要求1-4中任一项所述的化合物或其多晶型物、立体异构体、前体药物、溶剂合物或可药用的盐作为活性组分,并包含一种或多种可药用的载体。

10. 权利要求1-4任一项所述的化合物、其在药学上可接受的盐,溶剂合物及权利要求8所述的药物组合物在制备抗肿瘤药物中的用途。

## 一种吡唑联吡啶酮类化合物、中间体及其制备方法及应用

### 技术领域

[0001] 本发明涉及药物领域,具体地,本发明涉及一种吡唑联吡啶酮类化合物、中间体及其制备方法和应用,以及所述化合物在制备抗肿瘤药物中的应用。

### 背景技术

[0002] 大麻素受体 (CannabinoidsReceptors) 信号通路作为细胞内重要的信号传导途径,在细胞的生长、存活、增殖、凋亡等过程中发挥着重要的生物学功能,然而该通路的紊乱会引起一系列的疾病,包括肿瘤、神经系统、代谢、免疫系统、心血管系统、消化系统等疾病。相关研究表明该通路上的关键调控位点CB1与肿瘤的发生、发展密切相关,因此抑制CB1的活性已成为当前抗肿瘤药物开发的重要策略之一 (Tuo W, Leleu-Chavain N, Spencer J, J. Med. Chem., 2017, 60 (1) : 44-46)。

[0003] 大麻素受体1 (CannabinoidsReceptors 1, CB1) 是G蛋白偶联受体,属于视紫红质样家族,其配体结合部位是7个跨膜螺旋相互作用形成的中央核心。CB1受体由473个氨基酸构成,相对分子质量大约为52800左右 (Di Marzo V, Bifulco M, De Petrocelis L, Nat. Rev., 2014, 56: 284-292)。CB1受体与配体结合被激活后,会调控cAMP-PKA信号传导通路,抑制腺苷酸环化酶 (AC),减少环腺苷酸 (cAMP) 的数量,导致依赖环腺苷酸 (cAMP) 的蛋白激酶A (PKA) 受到抑制,下调抗凋亡因子的存活率,则诱导肿瘤凋亡;同时也可调控PI3K-AKT/PKB通路,并对某些激酶如丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 等也可进行调控。

[0004] 大量研究结果表明,人体内肿瘤的发生发展和大麻素受体信号通路的异常活化密切相关。正因为CB1在肿瘤的发生发展过程中起着关键性的作用,因此研发CB1抑制剂是非常具有前景的。

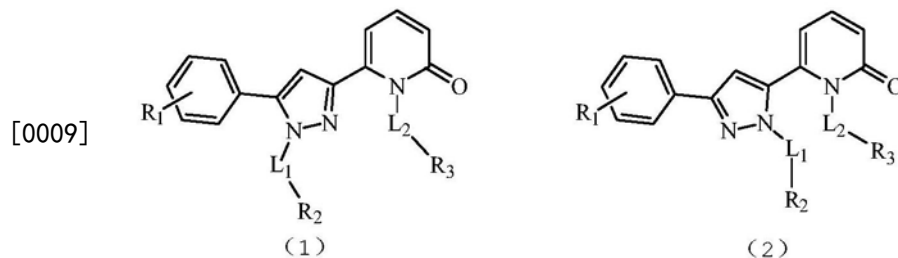
### 发明内容

[0005] 本发明的目的是提供一种吡唑联吡啶酮类化合物。

[0006] 本发明同时还提供了上述吡唑联吡啶酮类化合物的制备方法和应用。

[0007] 本发明同时提供了一种制备上述吡唑联吡啶酮类化合物的中间体。


[0008] 一种吡唑联吡啶酮类化合物,为通式 (1) 和通式 (2) 所示的结构及其药学上可接受的盐或溶剂合物:



[0010] 其中:R<sub>1</sub>选自H、D、卤素、羟基、烷氧基、胺基、C<sub>1-10</sub>烷胺基芳基、C<sub>5-6</sub>芳胺基、C<sub>5-6</sub>杂芳胺基,或者所述各烷氧基、胺基、C<sub>1-10</sub>烷胺基芳基、C<sub>5-6</sub>芳胺基、C<sub>5-6</sub>杂芳胺基,任选地被1、2、3



或4个独立选自D、F、Cl、Br、CN、C<sub>1-6</sub>烷基、OR<sup>a</sup>、SR<sup>a</sup>和NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>的取代基所取代；R<sub>2</sub>选自胺基、C<sub>1-15</sub>烷基、C<sub>5-6</sub>芳胺基、C<sub>5-6</sub>杂芳胺基；或者所述胺基、C<sub>1-15</sub>烷基、C<sub>5-6</sub>芳胺基、C<sub>5-6</sub>杂芳胺基任选地被1、2、3或4个独立选自D、F、Cl、Br、CN、OH、CF<sub>3</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基、CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、OR<sup>a</sup>、SR<sup>a</sup>和NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>的取代基所取代；R<sub>3</sub>选自胺基、C<sub>1-15</sub>烷基、C<sub>5-6</sub>芳胺基、C<sub>5-6</sub>杂芳胺基；或者所述胺基、C<sub>1-15</sub>烷基、C<sub>5-6</sub>芳胺基、C<sub>5-6</sub>杂芳胺基任选地被1、2、3或4个独立选自D、F、Cl、Br、CN、CF<sub>3</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、OR<sup>a</sup>、SR<sup>a</sup>和NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>的取代基所取代；

[0011] L<sub>1</sub>、L<sub>2</sub>各自独立的选自  或者缺失，其中a为0-10，b为0-10；

[0012] R<sup>a</sup>和R<sup>b</sup>独立选自H、D、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>3-6</sub>杂环烷基、C<sub>5-6</sub>芳基和C<sub>5-6</sub>杂芳基，或者所述C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>3-6</sub>杂环烷基、C<sub>5-6</sub>芳基和C<sub>5-6</sub>杂芳基任选地被羟基、烷基、烷氧基、胺基、胺烷基、酰胺基、磺酰胺基、酯基、F、Cl、Br、CN、CF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>O取代；当R<sup>a</sup>和R<sup>b</sup>与同一个氮原子、氧原子连接时，R<sup>a</sup>和R<sup>b</sup>和与它们连接的氮原子、氧原子一起任选地形成取代或非取代的3-7个原子组成的杂环基。

[0013] 作为优选，R<sub>1</sub>为H；L<sub>1</sub>、L<sub>2</sub>为  其中羰基碳与R<sub>2</sub>或R<sub>3</sub>相连；

[0014] R<sub>2</sub>为-NHR<sub>4</sub>，-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sub>4</sub>，n为1~3（优选为1，2，3）；R<sub>3</sub>为-NHR<sub>5</sub>；R<sub>4</sub>，R<sub>5</sub>分别独立的选自氮原子或/和氧原子杂合的3-7元杂烷基、氮原子或/和氧原子杂合的3-7元杂芳基、苯基、取代苯基、金刚烷基、取代的金刚烷基、C<sub>1-3</sub>烷基取代的胺基。

[0015] 作为进一步优选，R<sub>4</sub>，R<sub>5</sub>分别独立的选自如下基团：

[0016] 氮杂环戊基、氟取代苯基、甲氧基取代苯基、三氟甲基取代苯基、吗啉基、哌嗪基、N-甲基哌嗪基、二甲氨基、吡啶基、哌啶基、N-甲基取代哌啶基、金刚烷基、羟基金刚烷基、N，N-二甲基氨基。

[0017] 本发明提供了下述优选化合物：

[0018] 化合物13-1a：N-(4-氟苯基)-2-(2-羰基-6-(1-(2-羰基-2-(吡咯-3-氨基)乙基)-5-苯基-1H-吡啶-3-基)吡啶-1(2H)-基)乙酰胺盐酸盐

[0019] 化合物13-1b：N-(4-甲氧基苯基)-2-(2-羰基-6-(1-(2-羰基-2-(吡咯-3-氨基)乙基)-5-苯基-1H-吡啶-3-基)吡啶-1(2H)-基)乙酰胺盐酸盐

[0020] 化合物13-1c：N-(3-三氟甲基苯基)-2-(2-羰基-6-(1-(2-羰基-2-(吡咯-3-氨基)乙基)-5-苯基-1H-吡啶-3-基)吡啶-1(2H)-基)乙酰胺盐酸盐

[0021] 化合物13-1d：N-(1-甲基哌啶-4-基)-2-(2-羰基-6-(1-(2-羰基-2-(2-吗啉-1-基)乙基)乙基)-5-苯基-1H-吡啶-3-基)吡啶-1(2H)-基)乙酰胺盐酸盐

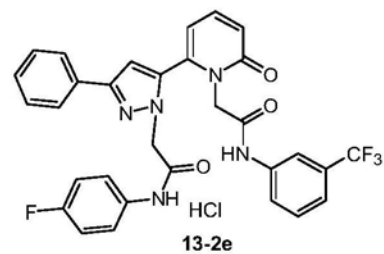
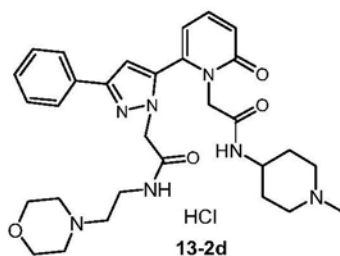
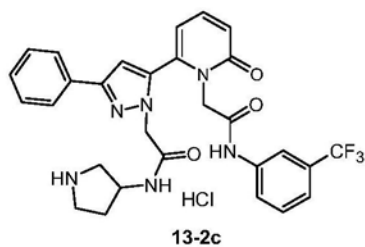
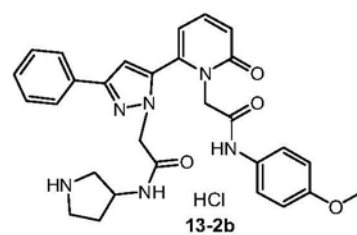
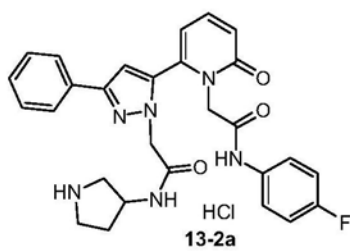
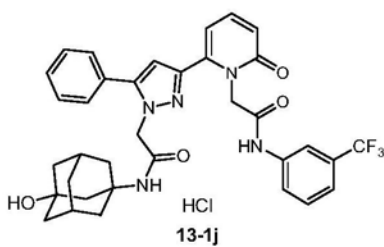
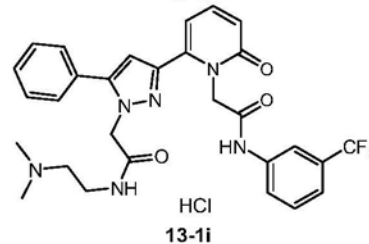
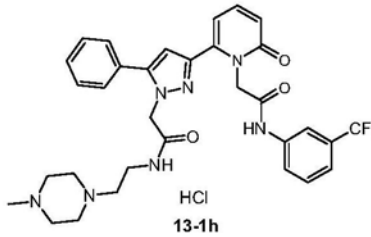
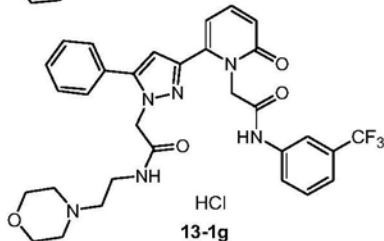
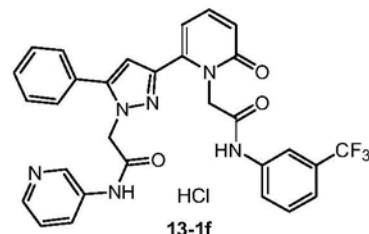
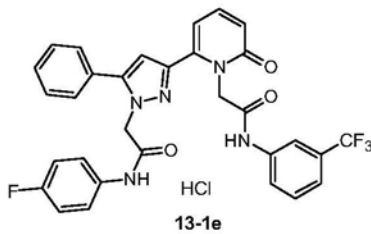
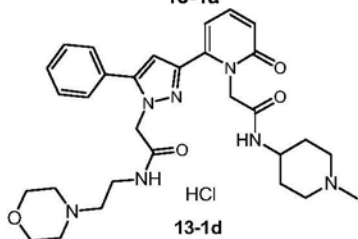
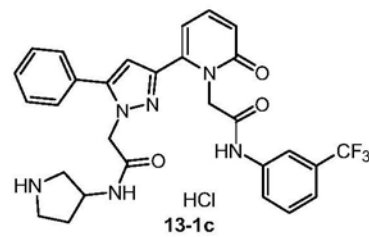
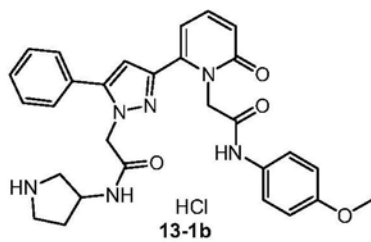
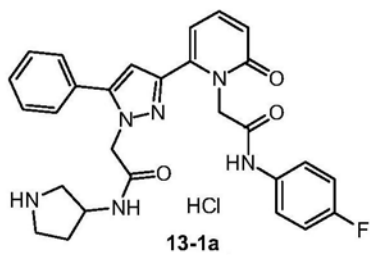
[0022] 化合物13-1e：N-(3-三氟甲基苯基)-2-(2-羰基-6-(1-(2-羰基-2-(4-氟苯-1-基)乙基)-5-苯基-1H-吡啶-3-基)吡啶-1(2H)-基)乙酰胺盐酸盐

[0023] 化合物13-1f：N-(3-三氟甲基苯基)-2-(2-羰基-6-(1-(2-羰基-2-(吡啶-3-基)乙基)-5-苯基-1H-吡啶-3-基)吡啶-1(2H)-基)乙酰胺盐酸盐

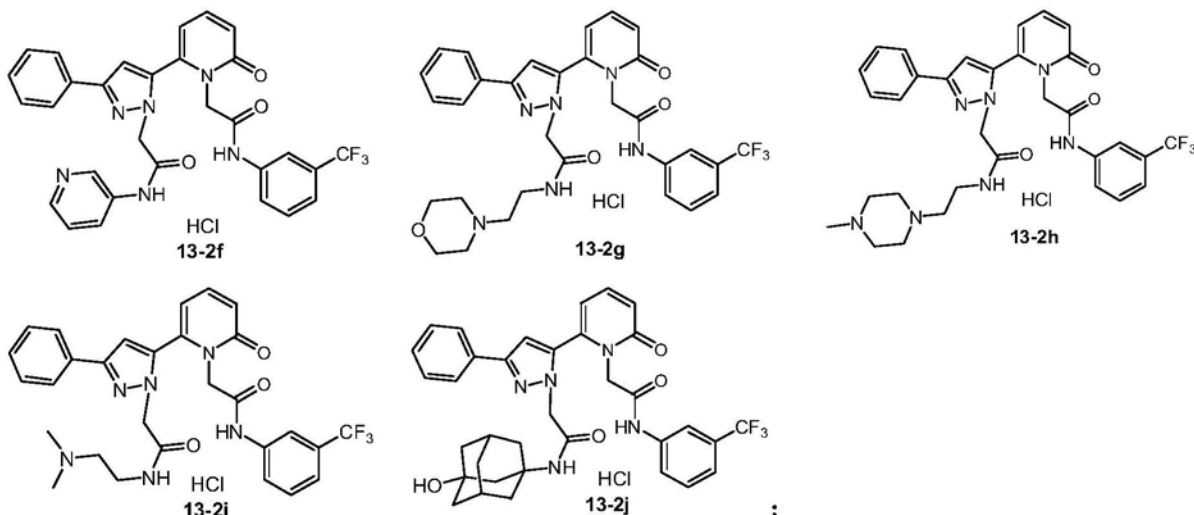
[0024] 化合物13-1g：N-(3-三氟甲基苯基)-2-(2-羰基-6-(1-(2-羰基-2-(2-吗啉-1-基)乙基)乙基)-5-苯基-1H-吡啶-3-基)吡啶-1(2H)-基)乙酰胺盐酸盐

- [0025] 化合物13-1h:N-(3-三氟甲基苯基)-2-(2-羰基-6-(1-(2-羰基-((4-甲基哌嗪-1-基)乙基)乙基)-5-苯基-1H-吡啶-3-基)吡啶-1(2H)-基)乙酰胺盐酸盐
- [0026] 化合物13-1i:N-(3-三氟甲基苯基)-2-(2-羰基-6-(1-(2-羰基-(N,N-二甲基乙胺-1-基)乙基)-5-苯基-1H-吡啶-3-基)吡啶-1(2H)-基)乙酰胺盐酸盐
- [0027] 化合物13-1j:N-(3-三氟甲基苯基)-2-(2-羰基-6-(1-(2-羰基-(金刚烷-3-羟基)丁基)-5-苯基-1H-吡啶-3-基)吡啶-1(2H)-基)乙酰胺盐酸盐
- [0028] 化合物13-2a:N-(4-氟苯基)-2-(2-羰基-6-(1-(2-羰基-2-(吡咯-3-氨基)乙基)-3-苯基-1H-吡啶-5-基)吡啶-1(2H)-基)乙酰胺盐酸盐
- [0029] 化合物13-2b:N-(4-甲氧基苯基)-2-(2-羰基-6-(1-(2-羰基-2-(吡咯-3-氨基)乙基)-3-苯基-1H-吡啶-5-基)吡啶-1(2H)-基)乙酰胺盐酸盐
- [0030] 化合物13-2c:N-(3-三氟甲基苯基)-2-(2-羰基-6-(1-(2-羰基-2-(吡咯-3-氨基)乙基)-3-苯基-1H-吡啶-5-基)吡啶-1(2H)-基)乙酰胺盐酸盐
- [0031] 化合物13-2d:N-(1-甲基哌啶-4-基)-2-(2-羰基-6-(1-(2-羰基-((2-吗啉-1-基)乙基)乙基)-3-苯基-1H-吡啶-5-基)吡啶-1(2H)-基)乙酰胺盐酸盐
- [0032] 化合物13-2e:N-(3-三氟甲基苯基)-2-(2-羰基-6-(1-(2-羰基-2-(4-氟苯-1-基)乙基)-3-苯基-1H-吡啶-5-基)吡啶-1(2H)-基)乙酰胺盐酸盐
- [0033] 化合物13-2f:N-(3-三氟甲基苯基)-2-(2-羰基-6-(1-(2-羰基-2-(吡啶-3-基)乙基)-3-苯基-1H-吡啶-5-基)吡啶-1(2H)-基)乙酰胺盐酸盐
- [0034] 化合物13-2g:N-(3-三氟甲基苯基)-2-(2-羰基-6-(1-(2-羰基-((2-吗啉-1-基)乙基)乙基)-3-苯基-1H-吡啶-5-基)吡啶-1(2H)-基)乙酰胺盐酸盐
- [0035] 化合物13-2h:N-(3-三氟甲基苯基)-2-(2-羰基-6-(1-(2-羰基-((4-甲基哌嗪-1-基)乙基)乙基)-3-苯基-1H-吡啶-5-基)吡啶-1(2H)-基)乙酰胺盐酸盐
- [0036] 化合物13-2i:N-(3-三氟甲基苯基)-2-(2-羰基-6-(1-(2-羰基-(N,N-二甲基乙胺-1-基)乙基)-3-苯基-1H-吡啶-5-基)吡啶-1(2H)-基)乙酰胺盐酸盐
- [0037] 化合物13-2j:N-(3-三氟甲基苯基)-2-(2-羰基-6-(1-(2-羰基-(金刚烷-3-羟基)丁基)-3-苯基-1H-吡啶-5-基)吡啶-1(2H)-基)乙酰胺盐酸盐。
- [0038] 结构分别如下:

[0039]



[0040]

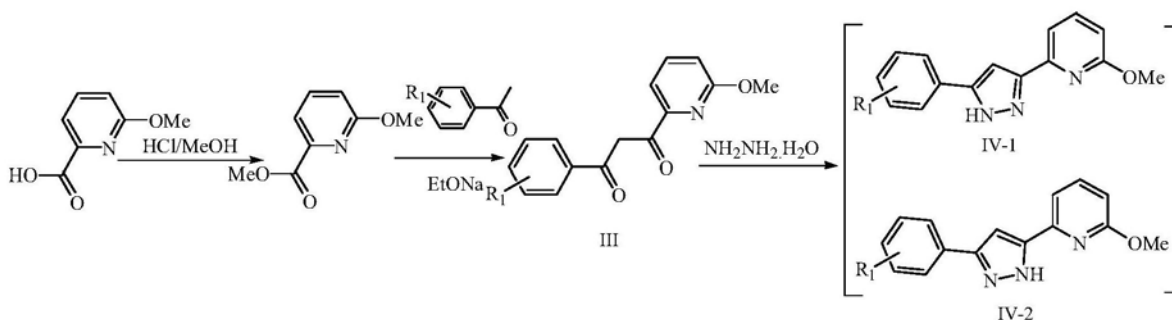


[0041] 本发明的另一个目的是提供一种吡唑联吡啶酮类化合物及其药学上可接受的盐或溶剂合物的制备方法,通过以下步骤实现:

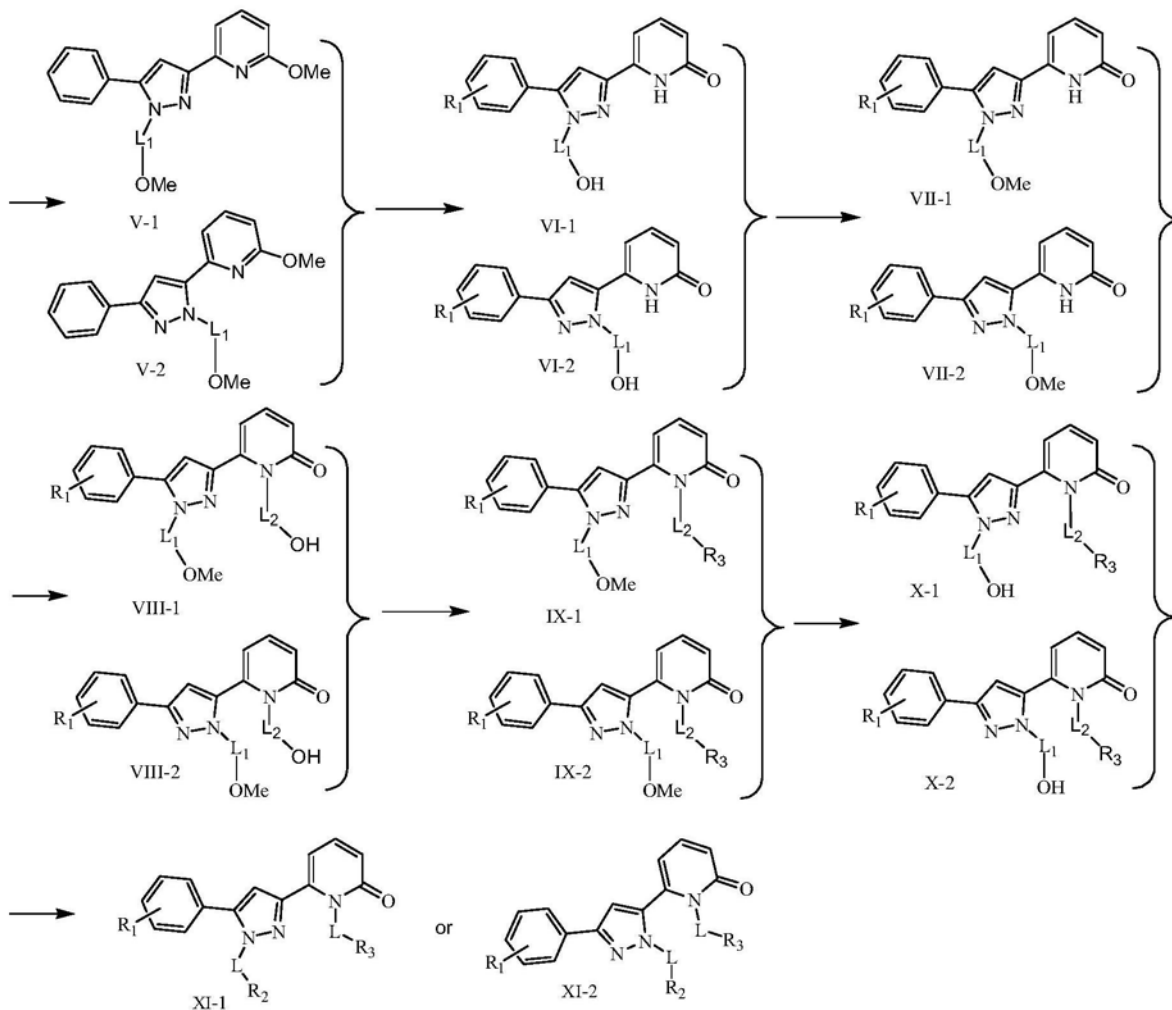
[0042] 首先6-甲氧基吡啶-2-甲酸(I)在酸性条件下先生成甲酯衍生物(II),然后在强碱(比如甲醇钠)作用下与含取代基 $R_1$ 的苯乙酮进行缩合,得到含取代基 $R_1$ 的1-(6-甲氧基吡啶-2-基)-3-苯基-1,3-丙二酮(III),继而在水合肼作用下合环得到吡唑连吡啶化合物(IV-1和IV-2),然后先与 $L_1$ 的源化合物进行反应,得到单胺基取代的化合物(V-1和V-2),单胺基取代的化合物(V-1和V-2)可以通过现有的方法进行纯化分离,分别得到单胺基取代的化合物(V-1)和分别得到单胺基取代的化合物(V-2);单胺基取代的化合物(V-1)或(V-2)再在HBr作用下得到吡唑联吡啶酮化合物(VI-1或VI-2),然后经过酯化得到吡唑联吡啶酮甲酯化合物(VII-1或VII-2),再与 $L_2$ 的源化合物进行取代、水解得到化合物(VIII-1或VIII-2),然后与 $R_3$ 的源化合物进行缩合反应得到 $R_3$ 取代的吡唑联吡啶酮化合物(IX-1或IX-2);化合物(IX-1或IX-2)水解后得到 $R_3$ 取代的吡唑联吡啶酮水解产物(X-1或X-2),最后与 $R_2$ 的源化合物进行缩合反应得到最终的吡唑联吡啶酮类化合物;或者,对于存在保护基团的 $R_2$ 的源化合物,可以进一步脱保护,得到最终的吡唑联吡啶酮类化合物(XI-1或XI-2)。上述各步骤中,反应完成后,可选择经过现有的方法进行后处理,得到纯度较高的中间体或者最终产品。得到的最终产品可以与盐反应,制备成生理条件下可接受的盐酸盐、醋酸盐、草酸盐、三氟乙酸盐。其中 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 和 $L_1$ 和 $L_2$ 的定义与上述通式相同。

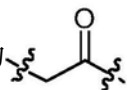
[0043] 具体过程如下式所示:

[0044]



[0045]



[0046] 作为优选,所述 $R_1$ 为H。 $L_1$ 、 $L_2$ 为  其中羰基碳与 $R_2$ 或 $R_3$ 相连; $R_2$ 为 $-NHR_4$ 、 $-NH-$

$(CH_2)_n-R_4$ ,  $n$ 为1~3 (优选为1, 2, 3);  $R_3$ 为 $-NHR_5$ ;  $R_4$ ,  $R_5$ 分别独立的选自氮原子或/和氧原子杂合的3-7元杂烷基、氮原子或/和氧原子杂合的3-7元杂芳基、苯基、取代苯基、金刚烷基、取代的金刚烷基、C1-3烷基取代的胺基。

[0047] 作为优选,制备所述吡唑联吡啶化合物(IV-1和IV-2)时,1-(6-甲氧基吡啶-2-基)-3-苯基-1,3-丙二酮(III)与水合肼的摩尔比为1:1~3。溶剂为乙醇、甲醇等。反应温度为50~100℃。

[0048] 作为优选,制备所述单胺基取代的化合物(V-1或V-2)时,所述 $L_1$ 的源化合物优选为溴乙酸甲酯。吡唑联吡啶化合物(IV-1和IV-2)的混合物直接与溴乙酸甲酯在碱作用下进行反应,可选择在室温下进行反应。吡唑连吡啶化合物(IV-1和IV-2)的混合物溴乙酸甲酯和碱的摩尔比为1:1~2:1~4。制备得到的单胺基取代的化合物为式(V-1)和式(V-2)所示结构的混合物,可以通过现有的分离方法,实现两者的分离,得到单胺基取代的化合物(V-1)和单胺基取代的化合物(V-2)的纯品,然后分别进行后续的反应。

[0049] 制备吡唑联吡啶酮化合物(VI-1)或吡唑联吡啶酮化合物(VI-2)时,单胺基取代的化合物(V-1)和单胺基取代的化合物(V-2)直接在溴化氢水溶液中进行反应,反应温度为80

~120℃。反应完成后,直接去除溶剂即可得到所述的吡唑联吡啶酮化合物(VI-1)或吡唑联吡啶酮化合物(VI-2)。

[0050] 制备吡唑联吡啶酮甲酯化合物(VII-1)或吡唑联吡啶酮甲酯化合物(VII-2)时,直接与甲醇反应,反应过程中可以加入酸作为催化剂,比如盐酸或者硫酸等。

[0051] 制备化合物(VIII-1)或化合物(VIII-2)时,所述L<sub>2</sub>的源化合物可以为2-溴乙酸叔丁酯。此时首先吡唑联吡啶酮甲酯化合物(VII-1)或吡唑联吡啶酮甲酯化合物(VII-2)与2-溴乙酸叔丁酯在强碱(比如钠氢)作用下反应,得到叔丁基保护的中间体化合物,然后水解得到化合物(VIII-1)或化合物(VIII-2)。所述吡唑联吡啶酮甲酯化合物(VII-1)或吡唑联吡啶酮甲酯化合物(VII-2)与2-溴乙酸叔丁酯、强碱的摩尔比为1:1~3:1~3。反应温度为-5~10℃。反应溶剂为DMF、DMSO等。得到叔丁基保护的中间体化合物进行水解时,可以采用常规的条件。比如可以采用三氟乙酸进行水解。

[0052] 制备R<sub>3</sub>取代的吡唑联吡啶酮化合物(IX-1)或R<sub>3</sub>取代的吡唑联吡啶酮化合物(IX-2)时,所述R<sub>3</sub>的源化合物为R<sub>3</sub>对应的有机胺化合物。进一步优选为:苯胺、取代苯基(优选为F、甲氧基、三氟甲基、取代)胺、氮原子杂合的3-7元杂烷基(优选为甲基取代的哌啶基)胺;进一步优选为对氟苯胺、对甲氧基苯胺、间三氟甲基苯胺、N-甲基-哌啶-4-胺。化合物(VIII-1)或化合物(VIII-2)与R<sub>3</sub>的源化合物在DIEA和HATU作用下反应,摩尔比为化合物(VIII-1)或化合物(VIII-2):R<sub>3</sub>的源化合物:DIEA:HATU=1:1~3:1~3:1~3,进一步优选为1:2~2.5:2~2.5:1~2。反应溶剂可以为二氯甲烷等。

[0053] 制备R<sub>3</sub>取代的吡唑联吡啶酮水解产物(X-1)或(X-2)时,R<sub>3</sub>取代的吡唑联吡啶酮化合物(IX-1)或R<sub>3</sub>取代的吡唑联吡啶酮化合物(IX-2)在氢氧化锂作用下反应。R<sub>3</sub>取代的吡唑联吡啶酮化合物(IX-1)或R<sub>3</sub>取代的吡唑联吡啶酮化合物(IX-2)与氢氧化锂的摩尔比为1:1~3。

[0054] 制备吡唑联吡啶酮类化合物(XI-1或XI-2)时,R<sub>3</sub>取代的吡唑联吡啶酮水解产物(X-1)或(X-2)与R<sub>2</sub>的源化合物在DIEA和HATU存在下进行反应。R<sub>3</sub>取代的吡唑联吡啶酮水解产物(X-1)或(X-2)与R<sub>2</sub>的源化合物、DIEA和HATU的摩尔比为1:1~3:1~3:1~3,进一步优选为1:1~2.5:1.5~2.5:1~2。R<sub>2</sub>的源化合物为R<sub>2</sub>对应的有机胺,优选为取代基为氮原子或/和氧原子杂合的3-9元杂烷基胺、氮原子或/和氧原子杂合的3-7元芳杂基胺、取代苯胺(取代基优选为氟)、苯胺、金刚烷胺、取代的金刚烷胺、C1-3烷基取代的胺基烷基胺。进一步优选为氮杂环戊烷基胺、Boc保护的氮杂环戊烷基、2-吗啉乙胺、对氟苯胺、吡啶-3-氨基、2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙胺、N,N-二甲基以及-1,2-二胺、3-氨基金刚烷-1-羟基。R<sub>2</sub>的源化合物为Boc保护的氮杂环戊烷基时,得到的吡唑联吡啶酮类化合物(XI-1或XI-2)可以进一步脱保护,得到脱保护的最终产品。

[0055] 本发明的再一个目的是提供所述的一种吡唑联吡啶酮类化合物及其药学上可接受的盐或溶剂合物的在制备抗肿瘤(特别是骨髓瘤、淋巴瘤、白血病、巨球蛋白血症等血液肿瘤,以及乳腺癌、肉瘤、肺癌、前列腺癌、结肠癌、直肠癌、肾癌、胰腺癌、成神经细胞瘤、神经胶质瘤、头颈癌、甲状腺癌、肝癌、卵巢癌、外阴癌、子宫颈癌、子宫内膜癌、睾丸癌、膀胱癌、食管癌、胃癌、鼻咽癌、颊癌、口腔癌、胃肠道间质瘤、皮肤癌等)药物中的应用,所制备的药物还含有制剂允许的赋型剂、载体或其他抗肿瘤药物。

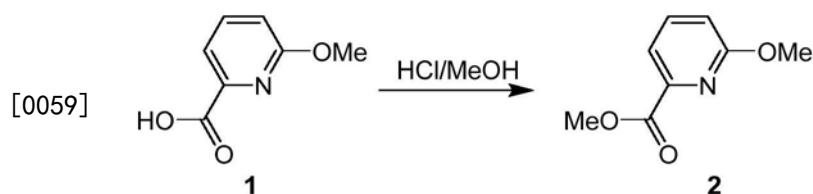
[0056] 本发明化合物经药理活性筛选试验证明这类结构全新的化合物对肿瘤生长显示

了较强的抑制活性,部分化合物 $IC_{50}$ 达到了22nM左右,且部分化合物活性优于阳性对照SR141716,为肿瘤治疗药物的研究提供了新的思路。本发明中化合物制备方法设计合理,所需原料易得,操作简便,适于工业化生产。

### 具体实施方式

[0057] 本发明结合实施例作进一步的说明。以下的实施例是说明本发明,而不是以任何方式限制本发明。

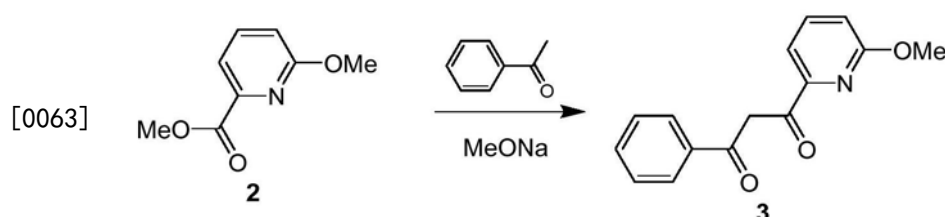
[0058] 实施例1 6-甲氧基吡啶-2-甲酸甲酯 (2)



[0060] 将化合物1 (6-甲氧基吡啶-2-甲酸, 5.0g, 32.7mmol) 溶于HCl/MeOH (4M, 100mL), 室温搅拌1h; 反应完全后, 蒸除溶剂, 得到黄色油状化合物 (5.4g, 32.3mmol)。

[0061] 产率: 99%;  $^1H$  NMR (400MHz  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 7.70 (m, 2H), 6.92 (d,  $J$  = 7.6Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.96 (s, 3H)。

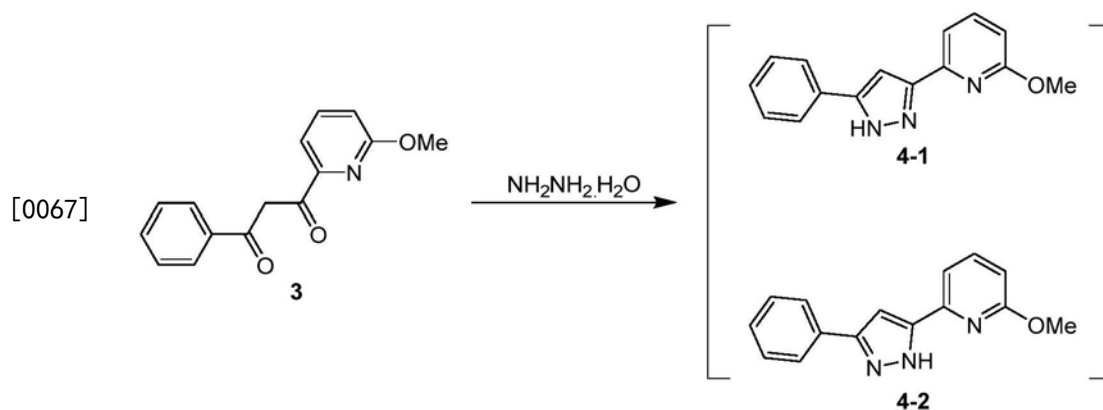
[0062] 实施例2 1-(6-甲氧基吡啶-2-基)-3-苯基丙烷-1,3-二酮 (3)



[0064] 将化合物2 (11.5g, 68.8mmol) 溶于四氢呋喃 (150mL), 在氮气保护下, 15°C 分批加入 $CH_3ONa$  (6.3g, 117.1mmol), 搅拌15min。然后加入苯乙酮, 继续搅拌24h; 反应结束后加入适量冰水至反应混合物中, 搅拌10min, 二氯甲烷萃取, 有机层以 $NaHCO_3$ 洗涤3次, 有机层无水硫酸钠干燥后, 蒸除溶剂得到黄色油状化合物 (13.9g, 54.5mmol)。

[0065] 产率: 79%;  $^1H$  NMR (400MHz  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 8.01 (m, 2H), 7.75 (m, 2H), 7.53 (m, 4H), 6.92 (d,  $J$  = 7.9, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.62 (s, 1H)。

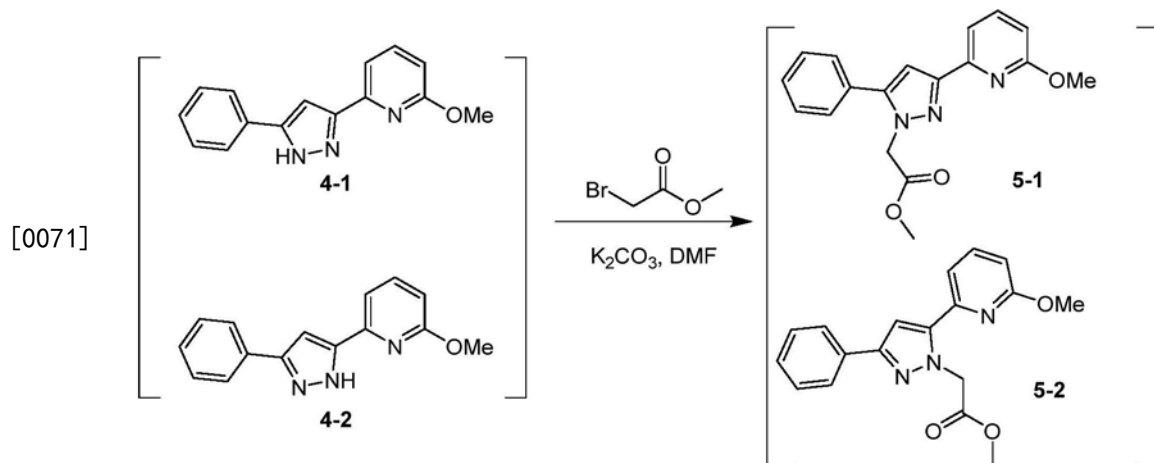
[0066] 实施例3 2-甲氧基-6-(5-苯基-1H-吡唑-3-基)吡啶 (4-1) 和 2-甲氧基-6-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)吡啶 (4-2)



[0068] 将化合物3 (4.37g, 17.1mmol), 水合肼 (1.71g, 34.2mmol) 溶于70mL乙醇中, 加热至回流反应1h; 反应完全后, 蒸除溶剂, 得到黄色油状混合物。

[0069] 产率: 89%;  $^1\text{H NMR}$  (400MHz  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.76 (d,  $J$  = 7.3Hz, 2H), 7.56 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.27 (d,  $J$  = 7.3Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.62 (d,  $J$  = 8.3Hz, 1H), 3.90 (s, 3H)。

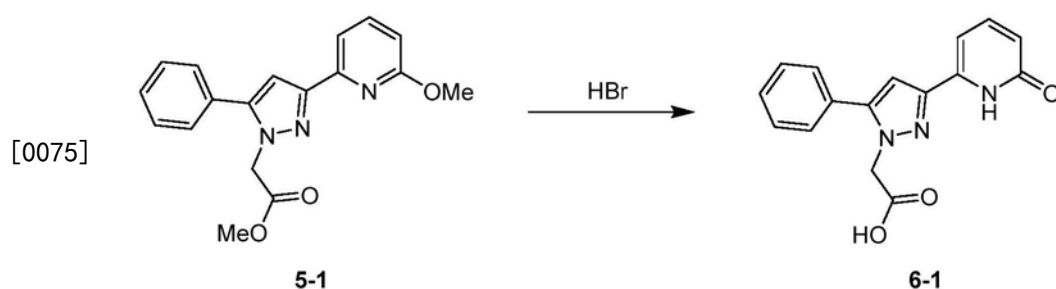
[0070] 实施例42- (3- (6-甲氧基吡啶-2-基) -5-苯基-1H吡唑-1-基) 甲酸乙酯 (5-1) 和2- (5- (6-甲氧基吡啶-2-基) -3-苯基-1H吡唑-1-基) 甲酸乙酯 (5-2)



[0072] 将混合物4 (13.2g, 52.5mmol) 和 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (21.8g, 157.6mmol) 溶于200mLDMF, 然后加入溴乙酸甲酯 (8.8g, 57.8mmol), 室温搅拌12h; 反应完毕后蒸除DMF, 加入水和二氯甲烷萃取, 有机层以 $\text{NaHCO}_3$ 洗涤3次, 有机层无水硫酸钠干燥; 最后用perp-HPLC分离得到白色固体 (5-1和5-2)。

[0073] 产率: 73%; 5-1:  $^1\text{H NMR}$  (400MHz  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.62 (m, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.47 (m, 4H), 7.00 (s, 1H), 6.69 (d,  $J$  = 7.53Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.76 (s, 3H); 5-2:  $^1\text{H NMR}$  (400MHz  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.62 (m, 2H), 7.65 (t,  $J$  = 7.9Hz, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.34 (d,  $J$  = 7.3Hz, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.71 (d,  $J$  = 8.0Hz, 1H), 5.66 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.70 (s, 3H)。

[0074] 实施例52- (3- (6-酮-1,6-二氢吡啶-2-基) -5-苯基-1H-吡唑-1-基) 乙酸 (6-1)

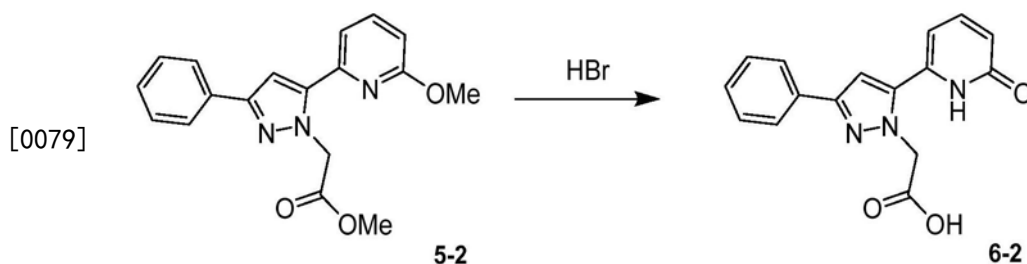


[0076] 将化合物5-1 (1.8g, 5.5mmol) 溶于HBr (26.8g, 132.6mmol, 40% purity), 在 $100^\circ\text{C}$ 下搅拌5h; 反应完毕后蒸除溶剂, 真空干燥过夜得到黄色固体 (1.6g, 5.4mmol)。

[0077] 产率: 99%;  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{MeOD}$ ):  $\delta$  = 8.32 (dd,  $J$  = 8.5, 7.8Hz, 1H), 7.76 (d,  $J$  = 8.3Hz, 1H), 7.52 (m, 5H), 7.16 (dd,  $J$  = 8.7, 0.6Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.08 (s, 2H)。

[0078] 实施例62- (5- (6-酮-1,6-二氢吡啶-2-基) -3-苯基-1H-吡唑-1-基) 乙酸 (6-2)

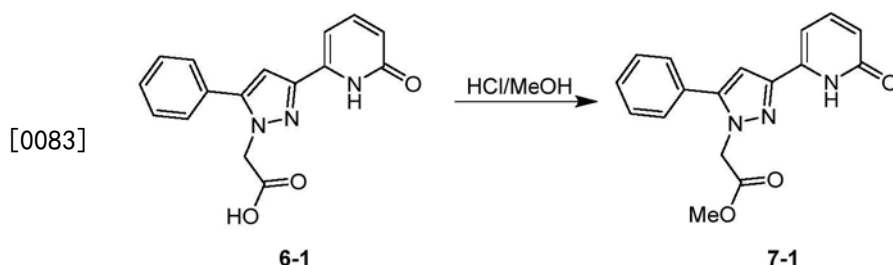




[0080] 将化合物5-2 (5.2g, 16.0mmol) 溶于HBr, 其他试剂和步骤同实施例5, 得到黄色固体 (4.7g, 15.9mmol)

[0081] 产率: 99%;  $^1\text{H NMR}$  (400MHz  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.14 (ddd,  $J$  = 12.6, 8.8, 7.5Hz, 1H), 7.86 (dd,  $J$  = 7.4, 2.6Hz, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.37 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.07 (m, 1H), 5.24 (m, 2H)。

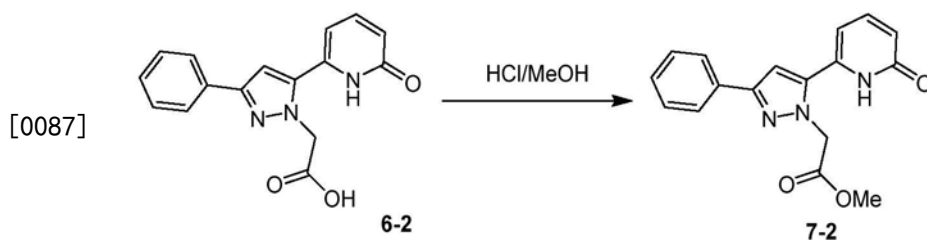
[0082] 实施例72- (3-(6-酮-1,6-二氢吡啶-2-基)-5-苯基-1H-吡唑-1-基) 乙酸甲酯 (7-1)



[0084] 将化合物6-1 (1.6g, 5.5mmol) 溶于HCl/MeOH, 其他试剂和步骤同实施例1, 得到黄色固体 (1.7g, 5.5mmol)。

[0085] 产率: 100%;  $^1\text{H NMR}$  (400MHz  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.48 (m, 3H), 7.42 (m, 3H), 6.65 (s, 1H), 6.43 (m, 2H), 4.88 (s, 2H), 3.80 (s, 3H)。

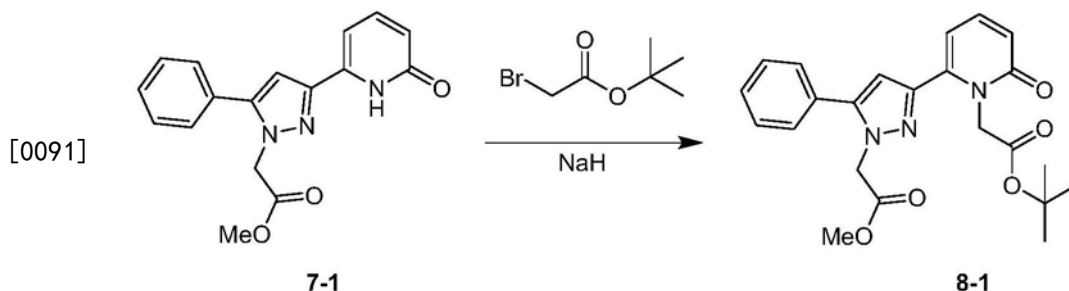
[0086] 实施例82- (5-(6-酮-1,6-二氢吡啶-2-基)-3-苯基-1H-吡唑-1-基) 乙酸甲酯 (7-2)



[0088] 将化合物6-2 (4.5g, 15.2mmol) 溶于HCl/MeOH, 其他试剂和步骤同实施例1, 得到黄色固体 (4.6g, 15.2mmol)。

[0089] 产率: 100%;  $^1\text{H NMR}$  (400MHz  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.81 (d,  $J$  = 7.3Hz, 2H), 7.52 (d,  $J$  = 9.0, 7.0Hz, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.65 (d,  $J$  = 9.0Hz, 1H), 6.55 (d,  $J$  = 6.8Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.82 (s, 3H)。

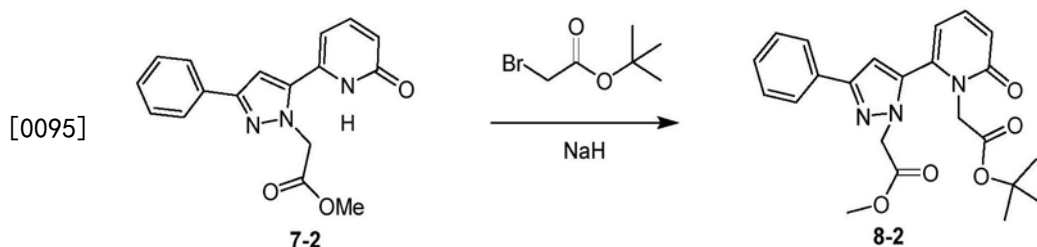
[0090] 实施例9 2-(6-(1-(2-甲氧基-2-酮乙基)-5-苯基-1H-吡唑-3-基)-2-酮吡啶-1(2H)-基) 乙酸叔丁酯 (8-1)



[0092] 将化合物7-1 (2.0g, 6.5mmol) 和NaH (310.0mg, 7.8mmol, 60%) 溶于DMF, 在0℃下搅拌0.5h后, 加入2-溴乙酸叔丁酯 (1.5g, 7.8mmol) 继续搅拌1h; 反应完毕后蒸除DMF, 加入水和二氯甲烷萃取, 有机层以NaHCO<sub>3</sub>洗涤3次, 有机层无水硫酸钠干燥; 最后用prep-HPLC分离得到黄色液体 (2.6g, 6.2mmol)。

[0093] 产率: 95%; <sup>1</sup>H NMR (400MHz CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.66 (d, J = 2.0Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.45 (m, 5H), 6.95 (s, 1H), 6.80 (m, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 1.43 (s, 9H)。

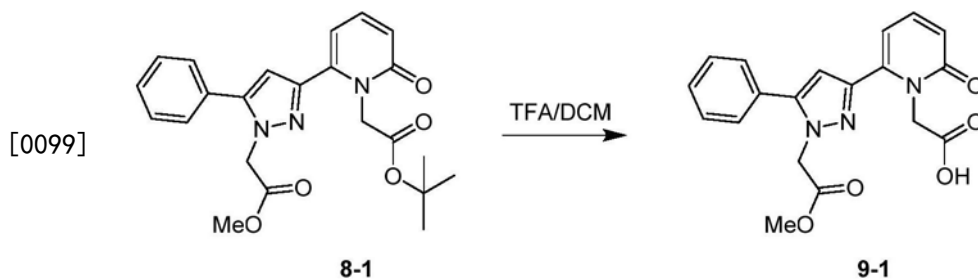
[0094] 实施例10 2-(6-(1-(2-甲氧基-2-酮乙基)-3-苯基-1H-吡啶-5-基)-2-酮吡啶-1(2H)-基)乙酸叔丁酯 (8-2)



[0096] 将化合物7-2 (2.0g, 6.5mmol) 溶于DMF, 其他试剂和步骤同实施例9, 得到黄色液体 (2.6g, 6.2mmol)。

[0097] 产率: 95%; <sup>1</sup>H NMR (400MHz CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.85 (m, 2H), 7.71 (t, J = 7.9Hz, 1H), 7.40 (m, 4H), 6.98 (s, 1H), 6.86 (d, J = 8.3Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.78 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 1.47 (s, 9H)。

[0098] 实施例11 2-(6-(1-(2-甲氧基-2-酮乙基)-5-苯基-1H-吡啶-3-基)-2-酮吡啶-1(2H)-基)乙酸 (9-1)

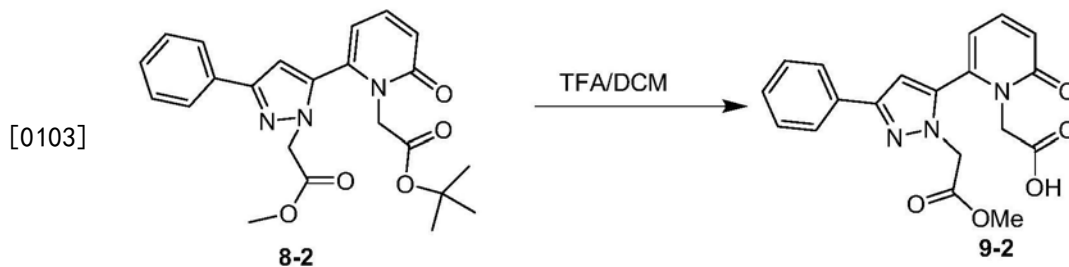


[0100] 将化合物8-1 (2.5g, 5.9mmol) 溶于DCM, 加入2ml TFA 搅拌2h; 反应完毕后蒸除溶剂, 得到无色油状粗品 (2.5g, crude)。

[0101] 产率: 约100%; <sup>1</sup>H NMR (400MHz CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.76 (br t, J = 7.8Hz, 1H), 7.56 (br d, J = 7.3Hz, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.43 (m, 2H), 6.91 (m, 2H), 5.06 (br s, 2H), 5.05 (br s, 2H), 3.78 (s, 3H)。

[0102] 实施例11' 2-(6-(1-(2-甲氧基-2-酮乙基)-3-苯基-1H-吡啶-5-基)-2-酮吡啶-1

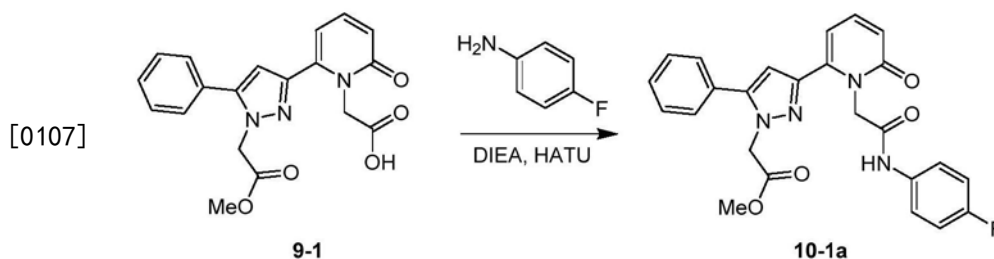
(2H)-基) 乙酸(9-2)



[0104] 将化合物8-2(2.5g, 5.9mmol)溶于DCM,其他试剂和步骤同实施例11,得到无色油状粗品(1.8g, crude)。

[0105] 产率:约83%;<sup>1</sup>H NMR(400MHz CDCl<sub>3</sub>): $\delta$ =7.82(m, 2H), 7.73(t, J=7.8Hz, 1H), 7.39(m, 4H), 6.95(s, 1H), 6.89(d, J=8.3Hz, 1H), 5.55(s, 2H), 4.93(s, 2H), 3.68(s, 3H)。

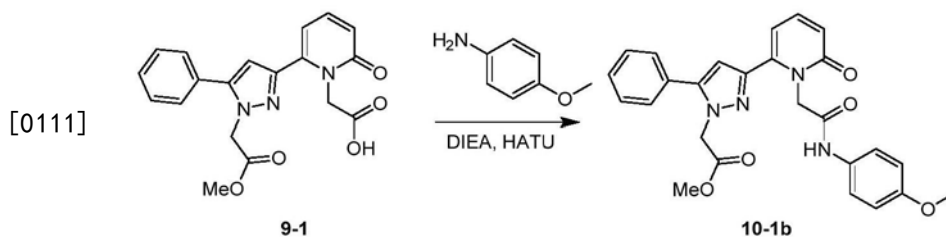
[0106] 实施例12 2-(3-(1-(2-((4-氟苯基)氨基)-2-酮乙基)-6-酮-1,6-二氢吡啶-2-基)-5-苯基-1H-吡唑-1-基)乙酸甲酯(10-1a)



[0108] 将化合物9-1(0.2g, 0.5mmol)溶于DCM,加入DIEA(141.0mg, 1.1mmol), HATU(310.0mg, 817 $\mu$ mol),室温搅拌0.5h后加入4-氟苯胺(121.0mg, 1.1mmol);反应完毕后蒸除溶剂,最后用perp-HPLC分离得到白色固体(220mg, 0.5mmol)。

[0109] 产率:88%;<sup>1</sup>H NMR(400MHz CDCl<sub>3</sub>): $\delta$ =7.72(s, 1H), 7.54(dd, J=9.0, 4.8Hz, 2H), 7.46(m, 6H), 7.02(m, 2H), 6.96(s, 1H), 6.85(dd, J=7.0, 1.8Hz, 1H), 5.06(s, 2H), 4.95(s, 2H), 3.77(s, 3H)。

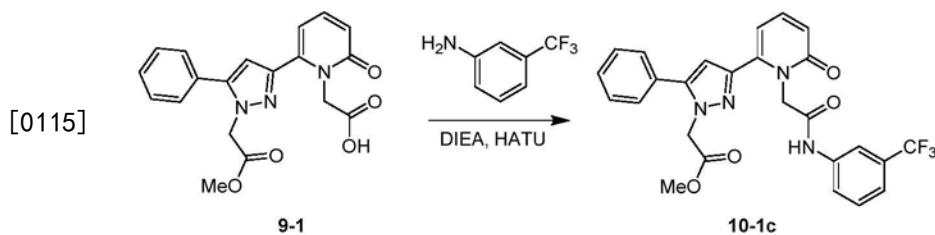
[0110] 实施例132-(3-(1-(2-((4-甲氧基苯基)氨基)-2-酮乙基)-6-酮-1,6-二氢吡啶-2-基)-5-苯基-1H-吡唑-1-基)乙酸甲酯(10-1b)



[0112] 将化合物9-1(0.2g, 0.5mmol)溶于DCM,其他试剂和步骤同实施例12,得到白色固体(220mg, 0.5mmol)。

[0113] 产率:88%;<sup>1</sup>H NMR(400MHz CDCl<sub>3</sub>): $\delta$ =8.28(s, 1H), 7.73(d, J=4.0Hz, 1H), 7.72(s, 1H), 7.46(m, 8H), 6.98(s, 1H), 6.87(d, J=9.0Hz, 2H), 5.06(s, 2H), 4.95(s, 2H), 3.80(s, 3H), 3.77(s, 3H)。

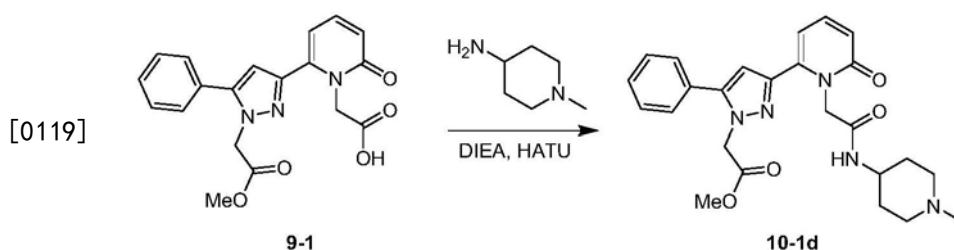
[0114] 实施例142-(3-(1-(2-((3-三氟甲基)苯基)氨基)-2-酮乙基)-6-酮-1,6-二氢吡啶-2-基)-5-苯基-1H-吡唑-1-基)乙酸甲酯(10-1c)



[0116] 将化合物9-1 (2.1g, 5.7mmol) 溶于DCM, 其他试剂和步骤同实施例12, 得到白色固体 (2.1g, 4.1mmol)。

[0117] 产率: 72%;  $^1\text{H NMR}$  (400MHz  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.69 (br s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.82 (br d,  $J$  = 8.5Hz, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.45 (m, 6H), 7.38 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.87 (dd,  $J$  = 7.4, 1.4Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 3.76 (s, 3H)。

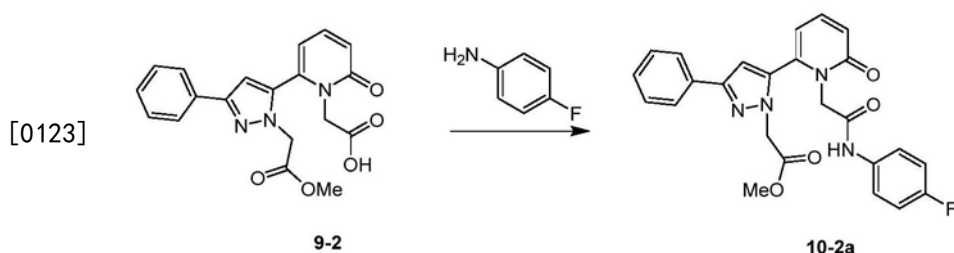
[0118] 实施例152- (3- (1- (2- ((1-甲基哌啶-4-基) 氨基) -2-酮乙基) -6-酮-1,6-二氢吡啶-2-基) -5-苯基-1H-吡唑-1-基) 乙酸甲酯 (10-1d)



[0120] 将化合物9-1 (87.0mg, 0.2mmol) 溶于DCM, 其他试剂和步骤同实施例12, 得到白色固体 (85mg, 0.2mmol)。

[0121] 产率: 78%;  $^1\text{H NMR}$  (400MHz  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.70 (m, 2H), 7.46 (m, 5H), 6.93 (s, 1H), 6.83 (d,  $J$  = 7.3Hz, 1H), 6.66 (br d,  $J$  = 7.5Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.91 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.71 (m, 1H), 3.16 (q,  $J$  = 7.5Hz, 2H), 2.69 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.07 (br d,  $J$  = 10.8Hz, 2H), 1.49 (t,  $J$  = 7.5Hz, 2H)。

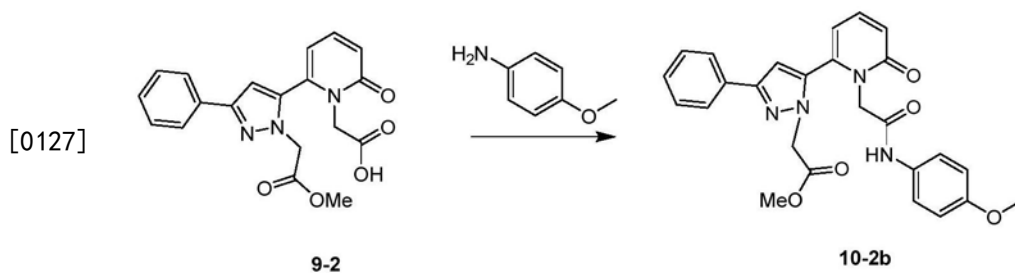
[0122] 实施例16 2- (5- (1- (2- ((4-氟苯基) 氨基) -2-酮乙基) -6-酮-1,6-二氢吡啶-2-基) -3-苯基-1H-吡唑-1-基) 乙酸甲酯 (10-2a)



[0124] 将化合物9-2 (200.0mg, 0.5mmol) 溶于DCM, 其他试剂和步骤同实施例12, 得到白色固体 (200mg, 0.4mmol)。

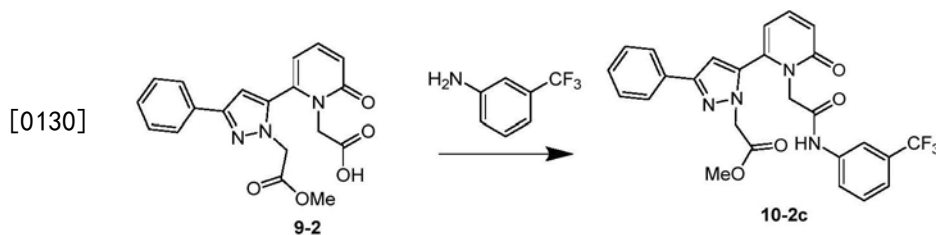
[0125] 产率: 80%;  $^1\text{H NMR}$  (400MHz  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 10.84 (br s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.80 (d,  $J$  = 7.28Hz, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.42 (m, 3H), 7.30 (m, 2H), 6.96 (d,  $J$  = 8.28Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 3.77 (s, 3H)。

[0126] 实施例17 2- (5- (1- (2- ((4-甲氧基苯基) 氨基) -2-酮乙基) -6-酮-1,6-二氢吡啶-2-基) -3-苯基-1H-吡唑-1-基) 乙酸甲酯 (10-2b)



[0128] 将化合物9-2 (200.0mg, 0.5mmol) 溶于DCM, 其他试剂和步骤同实施例12, 得到白色固体 (200mg, 0.4mmol)。产率: 80%。

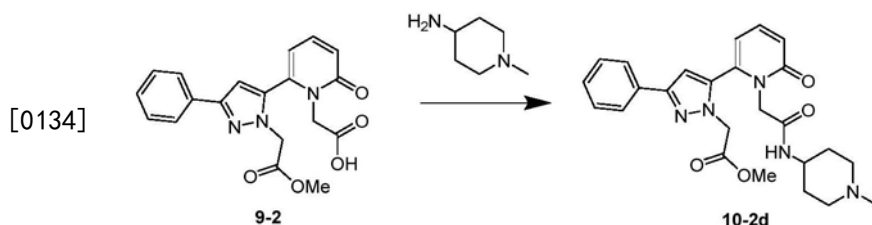
[0129] 实施例182- (5- (1- (2- ((3-三氟甲基) 苯基) 氨基) -2-酮乙基) -6-酮-1,6-二氢吡啶-2-基) -3-苯基-1H-吡唑-1-基) 乙酸甲酯 (10-2c)



[0131] 将化合物9-2 (1.4g, 3.8mmol) 溶于DCM, 其他试剂和步骤同实施例12, 得到白色固体 (1.9g, 3.7mmol)。

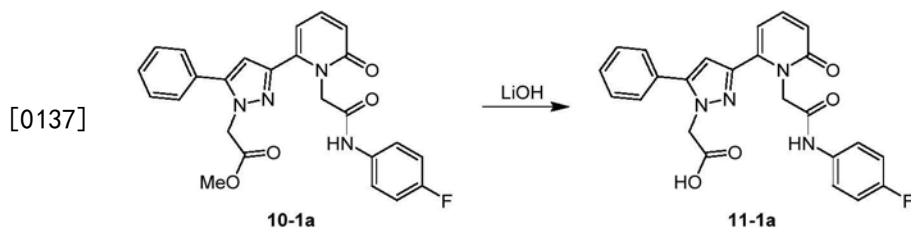
[0132] 产率: 98%;  $^1\text{H NMR}$  (400MHz  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.44$  (s, 1H), 7.83 (m, 5H), 7.41 (m, 6H), 7.00 (s, 1H), 6.90 (d,  $J = 8.28\text{Hz}$ , 1H), 5.52 (s, 2H), 4.91 (s, 2H), 3.74 (s, 3H)。

[0133] 实施例192- (5- (1- (2- ((1-甲基哌啶-4-基) 氨基) -2-酮乙基) -6-酮-1,6-二氢吡啶-2-基) -3-苯基-1H-吡唑-1-基) 乙酸甲酯 (10-2d)



[0135] 将化合物9-2 (200mg, 0.5mmol) 溶于DCM, 其他试剂和步骤同实施例12, 得到白色固体 (200mg, 0.4mmol)。产率: 79%。

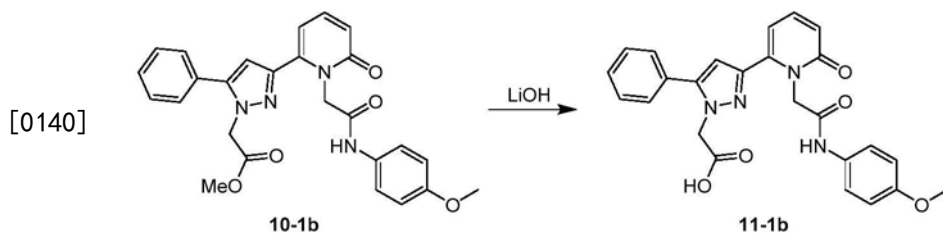
[0136] 实施例202- (3- (1- (2- ((4-氟苯基) 氨基) -2-酮乙基) -6-酮-1,6-二氢吡啶-2-基) -5-苯基-1H-吡唑-1-基) 乙酸 (11-1a)



[0138] 将化合物10-1a (200mg, 0.4mmol) 溶于THF和水的混合溶液, 然后加入一水氢氧化锂 (30.1mg, 0.7mmol), 室温下搅拌2h; 反应结束后蒸除溶剂, 将pH调节至中性, 抽滤得到白色固体 (190mg, 0.4mmol)。收率: 约100%。

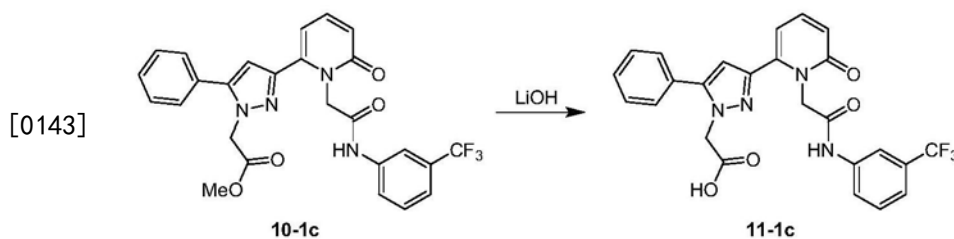
[0139] 实施例21 2- (3- (1- (2- ((4-甲氧基苯基) 氨基) -2-酮乙基) -6-酮-1,6-二氢吡啶-

2-基)-5-苯基-1H-吡唑-1-基)乙酸(11-1b)



[0141] 将化合物10-1b(220mg,0.5mmol)溶于THF和水的混合溶液,其他试剂和步骤同实施例20,得到白色固体(200mg,0.4mmol)。收率:约100%。

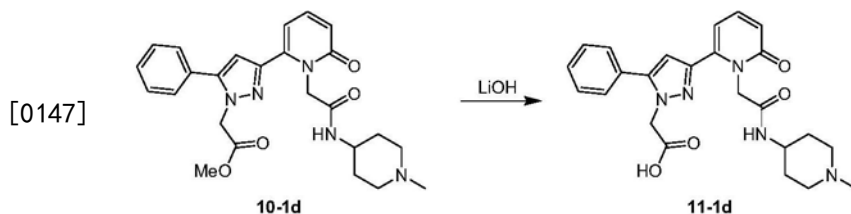
[0142] 实施例222-(3-(1-(2-((3-三氟甲基)苯基)氨基)-2-酮乙基)-6-酮-1,6-二氢吡啶-2-基)-5-苯基-1H-吡唑-1-基)乙酸(11-1c)



[0144] 将化合物10-1c(2.1g,4.1mmol)溶于THF和水的混合溶液,其他试剂和步骤同实施例20,得到白色固体(1.4g,2.8mmol)。

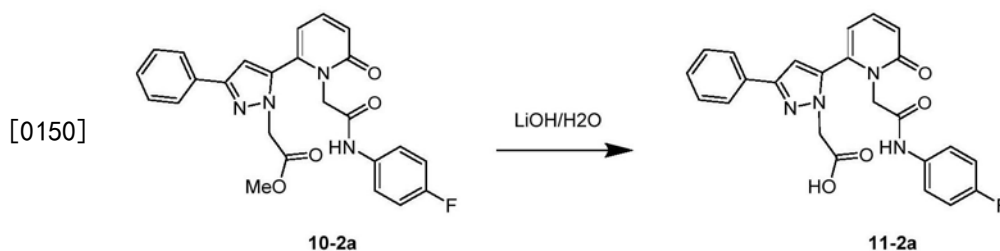
[0145] 收率:69%;<sup>1</sup>H NMR(400MHz DMSO-d<sub>6</sub>): $\delta$ =10.64(s,1H),8.09(s,1H),7.81(dt,J=7.7,3.8Hz,2H),7.51(m,2H),7.42(m,4H),7.25(m,2H),6.89(d,J=8.0Hz,1H),6.82(s,1H),4.92(s,2H),4.89(s,2H)。

[0146] 实施例23 2-(3-(1-(2-((1-甲基哌啶-4-基)氨基)-2-酮乙基)-6-酮-1,6-二氢吡啶-2-基)-5-苯基-1H-吡唑-1-基)乙酸(11-1d)



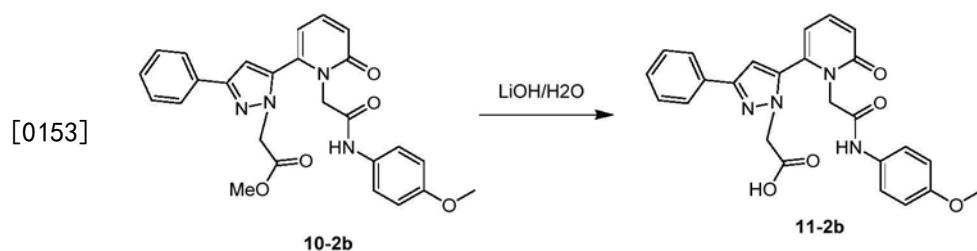
[0148] 将化合物10-1d(85mg,0.2mmol)溶于THF和水的混合溶液,其他试剂和步骤同实施例20,得到白色固体(82.4mg,0.2mmol)。产率:约100%。

[0149] 实施例242-(5-(1-(2-((4-氟苯基)氨基)-2-酮乙基)-6-酮-1,6-二氢吡啶-2-基)-3-苯基-1H-吡唑-1-基)乙酸(11-2a)



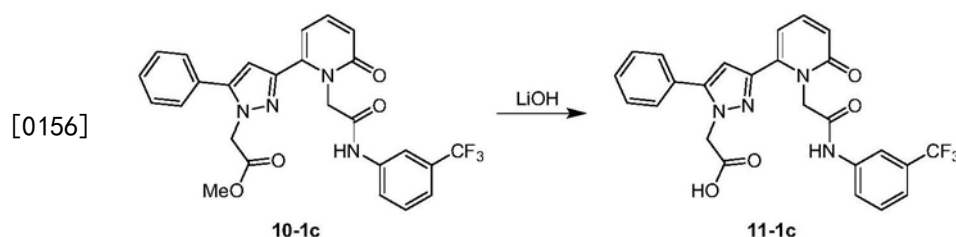
[0151] 将化合物10-2a(200mg,0.4mmol)溶于THF和水的混合溶液,其他试剂和步骤同实施例20,得到白色固体(90mg,0.4mmol)。产率:约100%。

[0152] 实施例252- (5- (1- (2- ((4-甲氧基苯基) 氨基) -2-酮乙基) -6-酮-1,6-二氢吡啶-2-基) -3-苯基-1H-吡唑-1-基) 乙酸甲酯 (11-2b)



[0154] 将化合物10-2b (200.0mg, 0.4mmol) 溶于THF和水的混合溶液, 其他试剂和步骤同实施例20, 得到白色固体 (190mg, 0.4mmol)。产率: 约100%。

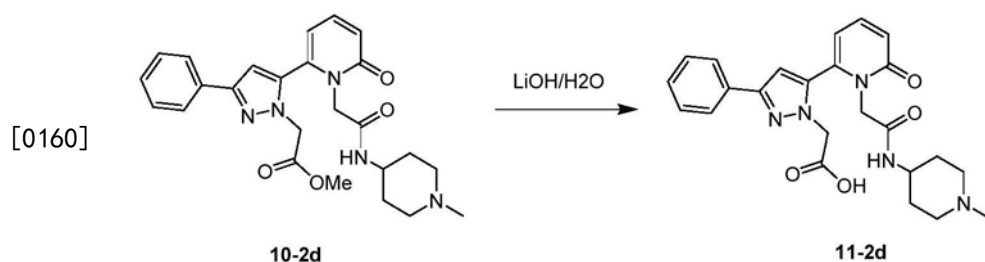
[0155] 实施例26 2- (5- (1- (2- ((3-三氟甲基) 苯基) 氨基) -2-酮乙基) -6-酮-1,6-二氢吡啶-2-基) -3-苯基-1H-吡唑-1-基) 乙酸 (11-2c)



[0157] 将化合物10-2c (1.9g, 3.7mmol) 溶于THF和水的混合溶液, 其他试剂和步骤同实施例20, 得到白色固体 (1.5g, 2.9mmol)。

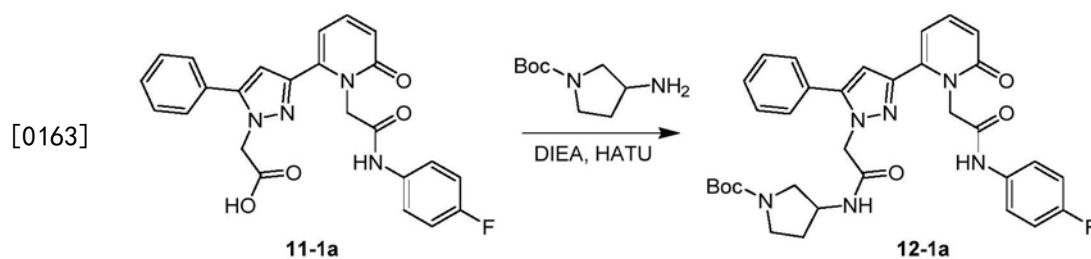
[0158] 产率: 81%; <sup>1</sup>H NMR (400MHz DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 10.84 (br s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.80 (d, J = 7.28Hz, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.42 (m, 3H), 7.30 (m, 2H), 6.96 (d, J = 8.28Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 5.02 (s, 2H)。

[0159] 实施例27 2- (5- (1- (2- ((1-甲基哌啶-4-基) 氨基) -2-酮乙基) -6-酮-1,6-二氢吡啶-2-基) -3-苯基-1H-吡唑-1-基) 乙酸 (11-2d)



[0161] 将化合物10-2d (200mg, 0.4mmol) 溶于THF和水的混合溶液, 其他试剂和步骤同实施例20, 得到白色固体 (190mg, 0.4mmol)。产率: 约100%。

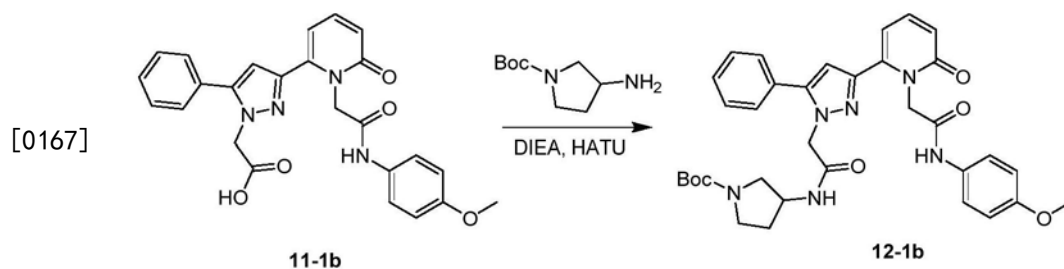
[0162] 实施例28 3- (2- (1- (2- ((4-氟苯基) 氨基) -2-酮乙基) -6-酮-1,6-二氢吡啶-2-基) -5-苯基-1H-吡唑-1-基) 乙酰氨基) 吡咯-1-叔丁酯 (12-1a)



[0164] 将化合物11-1a (160.0mg, 0.4mmol) 溶于DCM, 其他试剂和步骤同实施例12, 得到白色固体 (130mg, 0.2mmol)。

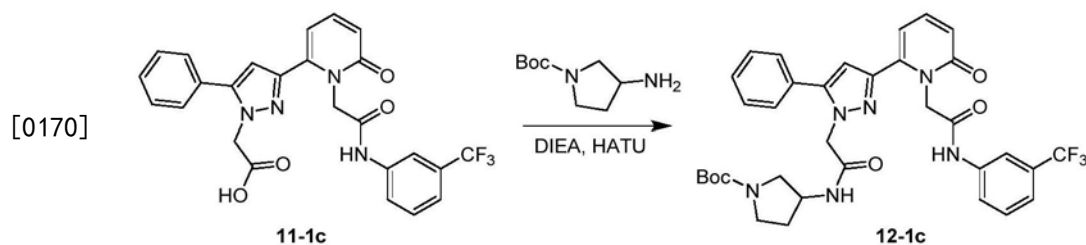
[0165] 产率: 59%;  $^1\text{H NMR}$  (400MHz  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.35 (br s, 1H), 7.78 (t,  $J$  = 8.0Hz, 1H), 7.68 (d,  $J$  = 7.0Hz, 1H), 7.53 (m, 5H), 7.41 (br d,  $J$  = 7.8Hz, 2H), 7.03 (t,  $J$  = 8.7Hz, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.90 (d,  $J$  = 8.0Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 4.48 (m, 2H), 3.61 (dd,  $J$  = 11.3, 6.5Hz, 1H), 3.36 (br s, 2H), 3.15 (br s, 1H), 2.15 (br s, 1H), 1.42 (s, 9H)。

[0166] 实施例29 3-(2-(1-(2-((4-甲氧基苯基)氨基)-2-酮乙基)-6-酮-1,6-二氢吡啶-2-基)-5-苯基-1H-吡唑-1-基)乙酰氨基)吡咯-1-叔丁酯 (12-1b)



[0168] 将化合物11-1b (200.0mg, 0.4mmol) 溶于DCM, 其他试剂和步骤同实施例12, 得到白色固体 (130mg, 0.2mmol)。产率: 48%;  $^1\text{H NMR}$  (400MHz  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.14 (s, 1H), 7.69 (t,  $J$  = 8.0Hz, 1H), 7.60 (d,  $J$  = 7.3Hz, 1H), 7.41 (m, 4H), 7.33 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.80 (t,  $J$  = 7.8Hz, 3H), 4.99 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 4.39 (sxt,  $J$  = 6.1Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.54 (dd,  $J$  = 11.3, 6.3Hz, 1H), 3.28 (br s, 2H), 3.06 (br s, 1H), 2.06 (br s, 1H), 1.34 (s, 9H)。

[0169] 实施例30 3-(2-(1-(2-(((3-三氟甲基)苯基)氨基)-2-酮乙基)-6-酮-1,6-二氢吡啶-2-基)-5-苯基-1H-吡唑-1-基)乙酰氨基)吡咯-1-叔丁酯 (12-1c)

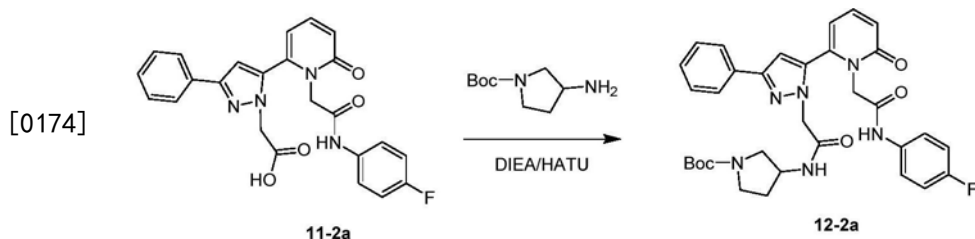


[0171] 将化合物11-1c (200.0mg, 0.4mmol) 溶于DCM, 其他试剂和步骤同实施例12, 得到白色固体 (130mg, 0.2mmol)。

[0172] 产率: 56%;  $^1\text{H NMR}$  (400MHz  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.60 (s, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.79 (m, 1H), 7.68 (d,  $J$  = 7.3Hz, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.45 (m, 1H), 7.40 (m, 3H), 6.99 (s, 1H), 6.93 (d,  $J$  = 8.0Hz, 1H), 5.09 (br s, 2H), 4.84 (s, 2H), 4.47 (m, 1H), 3.61 (dd,  $J$  = 11.4, 6.1Hz, 1H), 3.36 (br s, 2H), 3.16 (br s, 1H), 2.16 (br s, 1H), 1.77 (br s, 1H), 1.42 (s, 9H)。

[0173] 实施例31 3-(2-(5-(2-((4-氟苯基)氨基)-2-酮乙基)-6-酮-1,6-二氢吡啶-2-基)-3-苯基-1H-吡唑-1-基)乙酰氨基)吡咯-1-叔丁酯 (12-2a)

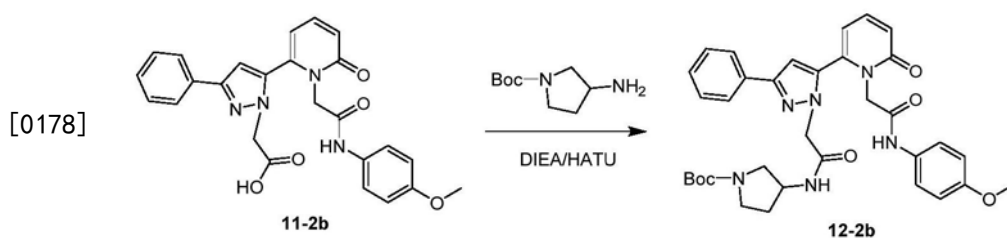




[0175] 将化合物11-2a (200.0mg, 0.4mmol) 溶于DCM, 其他试剂和步骤同实施例12, 得到白色固体 (140mg, 0.2mmol)。

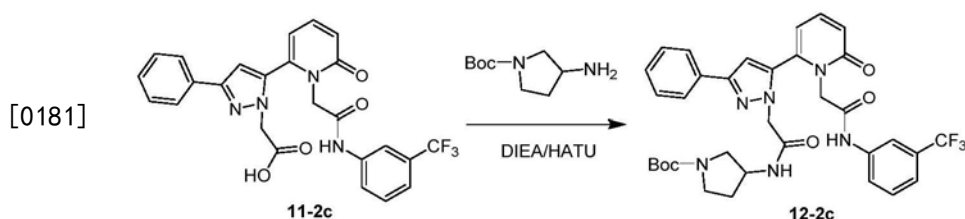
[0176] 产率: 43%。

[0177] 实施例32 3-(2-(1-(2-((4-甲氧基苯基)氨基)-2-酮乙基)-6-酮-1,6-二氢吡啶-2-基)-5-苯基-1H-吡唑-1-基)乙酰氨基)吡咯-1-叔丁酯 (12-2b)



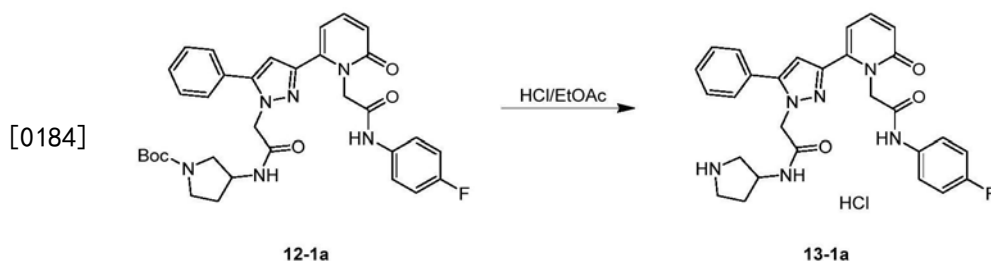
[0179] 将化合物11-2b (200.0mg, 0.4mmol) 溶于DCM, 其他试剂和步骤同实施例12, 得到白色固体 (140mg, 0.2mmol)。产率: 43%。

[0180] 实施例33 3-(2-(5-(2-(((3-三氟甲基)苯基)氨基)-2-酮乙基)-6-酮-1,6-二氢吡啶-2-基)-3-苯基-1H-吡唑-1-基)乙酰氨基)吡咯-1-叔丁酯 (12-2c)



[0182] 将化合物11-2c (200.0mg, 0.4mmol) 溶于DCM, 其他试剂和步骤同实施例12, 得到白色固体 (200mg, 0.3mmol)。产率: 75%。

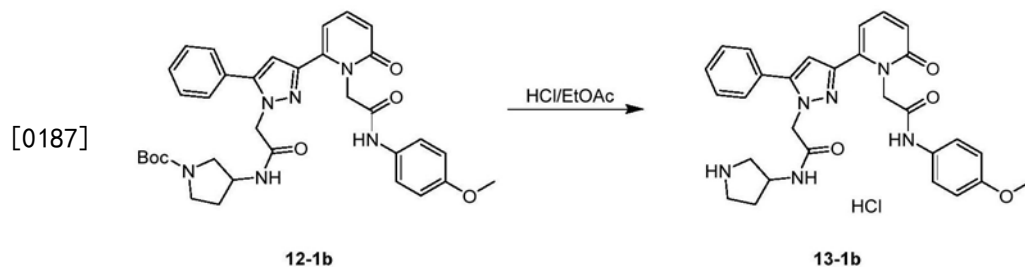
[0183] 实施例34N-(4-氟苯基)-2-(2-酮-6-(1-(2-酮-2-(吡咯烷-3-基氨基)乙基)-5-苯基-1H-吡唑-3-基)吡啶-1(2H)-基)乙酰胺盐酸盐 (13-1a)



[0185] 将12-1a (130.0mg, 0.2mmol) 溶于HCl饱和的EA, 室温搅拌5h后, 蒸除溶剂得到白色固体 (83.6mg, 0.2mmol)。产率: 76%;  $^1\text{H NMR}$  (400MHz DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 10.39 (s, 1H), 9.13 (m, 2H), 8.72 (d,  $J$  = 6.3Hz, 1H), 7.79 (t,  $J$  = 7.8Hz, 1H), 7.63 (dd,  $J$  = 9.0, 5.0Hz, 2H), 7.51 (d,  $J$  = 7.3Hz, 1H), 7.47 (m, 3H), 7.32 (m, 2H), 7.09 (t,  $J$  = 8.8Hz, 2H), 6.87 (d,  $J$  = 8.3Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.28 (m, 1H), 3.25 (m, 3H), 2.95 (m, 1H), 2.09 (m, 1H),

1.77 (dq,  $J=12.9, 6.6\text{Hz}$ , 1H)。

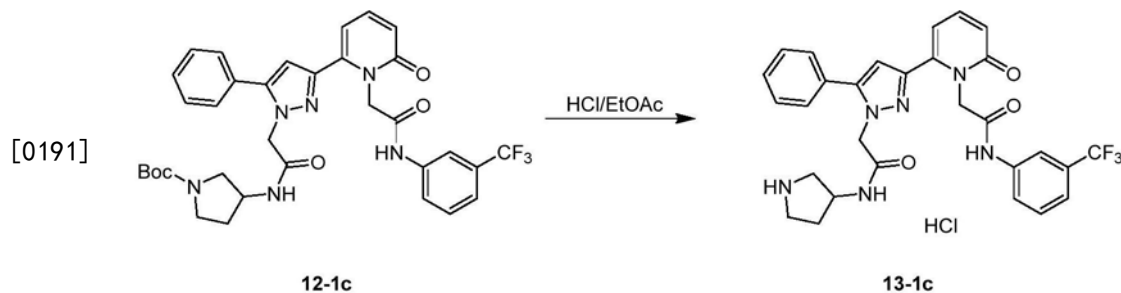
[0186] 实施例35N-(4-甲氧基苯基)-2-(2-酮-6-(1-(2-酮-2-(吡咯烷-3-基氨基)乙基)-5-苯基-1H-吡唑-3-基)吡啶-1(2H)-基)乙酰胺盐酸盐 (13-1b)



[0188] 将12-1b (130.0mg, 0.2mmol) 溶于HCl饱和的EA, 步骤同实施例34, 得到白色固体 (83.6mg, 0.2mmol)。

[0189] 产率: 76%;  $^1\text{H NMR}$  (400MHz DMSO- $d_6$ ):  $\delta=10.18$  (s, 1H), 9.17 (m, 2H), 8.74 (d,  $J=6.3\text{Hz}$ , 1H), 7.78 (t,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.51 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 3H), 7.45 (m, 3H), 7.34 (m, 2H), 6.85 (m, 3H), 4.86 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.27 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.25 (m, 3H), 2.96 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.78 (m, 1H)。

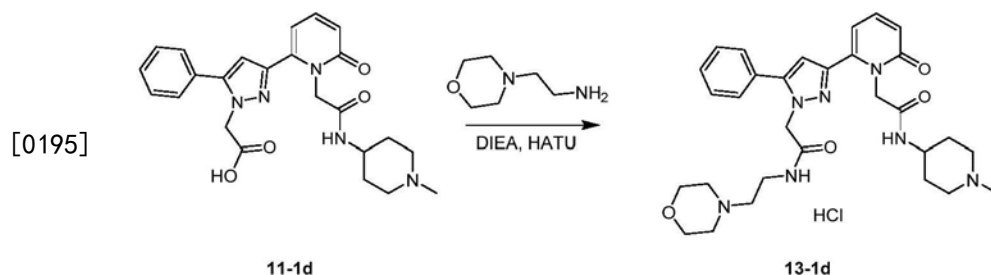
[0190] 实施例36N-(3-(三氟甲基)苯基)-2-(2-酮-6-(1-(2-酮-2-(吡咯烷-3-基氨基)乙基)-5-苯基-1H-吡唑-3-基)吡啶-1(2H)-基)乙酰胺盐酸盐 (13-1c)



[0192] 将12-1c (150.0mg, 0.2mmol) 溶于HCl饱和的EA, 步骤同实施例34, 得到白色固体 (123.1mg, 0.2mmol)。

[0193] 产率: 90%;  $^1\text{H NMR}$  (400MHz DMSO- $d_6$ ):  $\delta=10.68$  (s, 1H), 8.94 (m, 2H), 8.64 (d,  $J=6.3\text{Hz}$ , 1H), 8.09 (s, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.40 (m, 3H), 7.28 (m, 2H), 6.89 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 6.83 (s, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.26 (m, 1H), 3.22 (m, 3H), 2.94 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.77 (dq,  $J=13.0, 6.5\text{Hz}$ , 1H)。

[0194] 实施例37N-(1-甲基哌啶-4-基)-2-(6-(1-(2-((2-吗啉乙基)氨基)-2-酮乙基)-5-苯基-1H-吡唑-3-基)-2-酮哌啶-1(2H)-基)乙酰胺盐酸盐 (13-1d)

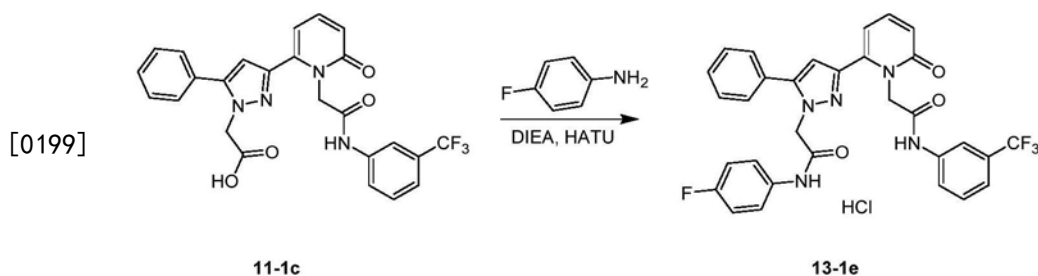


[0196] 将11-1d (82.4mg, 0.2mmol) 溶于DCM, 加入DIEA (47.3mg, 0.4mmol) 和HATU (83.7mg, 0.2mmol), 室温搅拌0.5h后加入2-吗啉乙胺 (28.6mg, 0.2mmol), 继续搅拌1h。反应结束后蒸

除溶剂,最后用perp-HPLC分离得到白色固体(26.2mg,0.1mmol)。

[0197] 产率:24%;<sup>1</sup>H NMR(400MHz DMSO-d<sub>6</sub>): $\delta$ =11.23(br s,1H),10.63(m,1H),8.70(t,J=5.5Hz,1H),8.35(d,J=7.8Hz,1H),7.77(t,J=7.8Hz,1H),7.54(m,5H),6.97(m,1H),6.83(d,J=8.0Hz,1H),4.87(s,2H),4.78(m,2H),3.96(m,4H),3.53(q,J=5.9Hz,2H),3.42(br d,J=12.3Hz,2H),3.31(br d,J=12.0Hz,2H),3.08(m,7H),2.65(d,J=4.5Hz,3H),1.81(m,4H)。

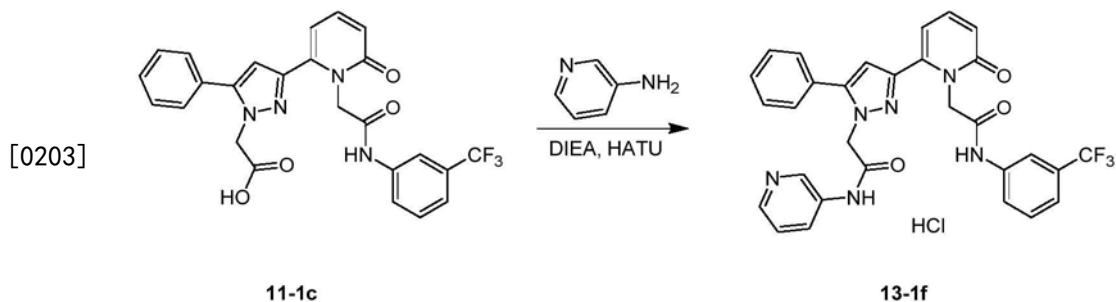
[0198] 实施例38N-(4-氟苯基)-2-(3-(6-酮-1-(2-酮-2-((3-(三氟甲基)苯基)氨基)乙基)-1,6-二氢吡啶-2-基)-5-苯基-1H-吡唑-1-基)乙酰胺盐酸盐(13-1e)



[0200] 将11-1c(200mg,0.4mmol)溶于DMF,加入DIEA(104.0mg,0.8mmol)和HATU(184.0mg,0.5mmol),室温搅拌0.5h后加入4-氟苯胺(67.2mg,0.6mmol),继续搅拌1h。反应结束后蒸除溶剂,最后用perp-HPLC分离得到白色固体(145.2mg,0.2mmol)。

[0201] 产率:54%;<sup>1</sup>H NMR(400MHz DMSO-d<sub>6</sub>): $\delta$ =10.70(s,1H),10.51(s,1H),8.11(s,1H),7.81(m,1H),7.54(m,4H),7.42(m,4H),7.34(m,1H),7.21(s,1H),7.15(t,J=8.9Hz,2H),7.09(s,1H),6.89(d,J=8.3Hz,1H),6.86(s,1H),5.00(s,2H),4.94(s,2H)。

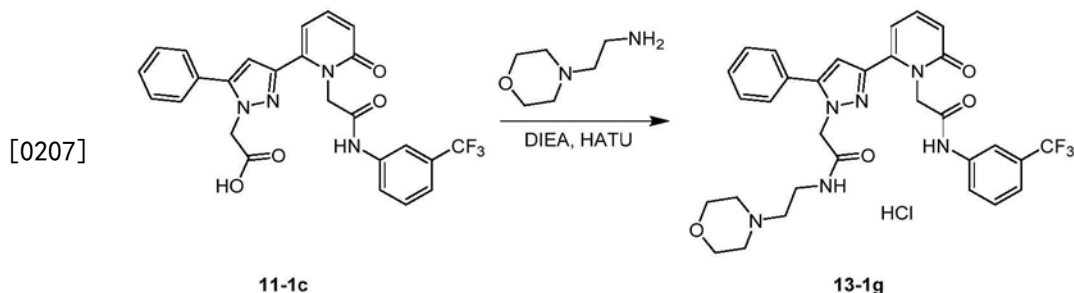
[0202] 实施例39N-(吡啶-3-基)-2-(3-(6-酮-1-(2-酮-2-((3-(三氟甲基)苯基)氨基)乙基)-1,6-二氢吡啶-2-基)-5-苯基-1H-吡唑-1-基)乙酰胺盐酸盐(13-1f)



[0204] 将11-1c(200mg,0.4mmol)溶于DMF,加入DIEA(104.0mg,0.8mmol)和HATU(184.0mg,0.5mmol),室温搅拌0.5h后加入吡啶-3-氨基(56.9mg,0.6mmol),继续搅拌1h。反应结束后蒸除溶剂,最后用perp-HPLC分离得到白色固体(113.4mg,0.2mmol)。

[0205] 产率:42%;<sup>1</sup>H NMR(400MHz DMSO-d<sub>6</sub>): $\delta$ =11.61(s,1H),10.75(s,1H),9.10(d,J=2.0Hz,1H),8.57(d,J=5.0Hz,1H),8.44(br d,J=7.5Hz,1H),8.11(s,1H),7.90(dd,J=8.5,5.5Hz,1H),7.81(m,2H),7.52(m,2H),7.41(m,4H),7.33(m,2H),7.24(s,1H),7.12(s,1H),6.89(m,1H),5.14(s,2H),4.94(s,2H)。

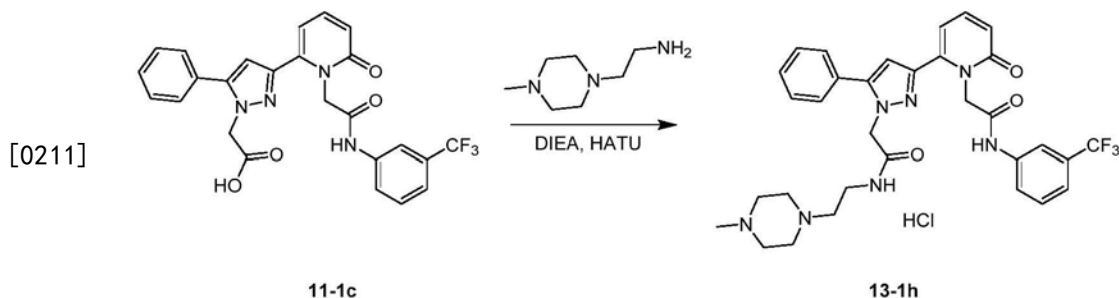
[0206] 实施例40N-(2-吗啉乙基)-2-(3-(6-酮-1-(2-酮-2-((3-(三氟甲基)苯基)氨基)乙基)-1,6-二氢吡啶-2-基)-5-苯基-1H-吡唑-1-基)乙酰胺盐酸盐(13-1g)



[0208] 将11-1c (200mg, 0.4mmol) 溶于DMF, 加入DIEA (104.0mg, 0.8mmol) 和HATU (184.0mg, 0.5mmol), 室温搅拌0.5h后加入2-吗啉乙胺 (89.2mg, 0.7mmol), 继续搅拌1h。反应结束后蒸除溶剂, 最后用prep-HPLC分离得到白色固体 (107.4mg, 0.2mmol)。

[0209] 产率: 48%;  $^1\text{H NMR}$  (400MHz DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 11.09 (br s, 1H), 10.77 (s, 1H), 8.63 (br t,  $J$  = 5.5Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.41 (m, 4H), 7.32 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.89 (d,  $J$  = 8.3Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.84 (s, 2H), 3.92 (m, 2H), 3.81 (m, 2H), 3.50 (q,  $J$  = 6.0Hz, 2H), 3.41 (br d,  $J$  = 12.0Hz, 2H), 3.08 (m, 4H)。

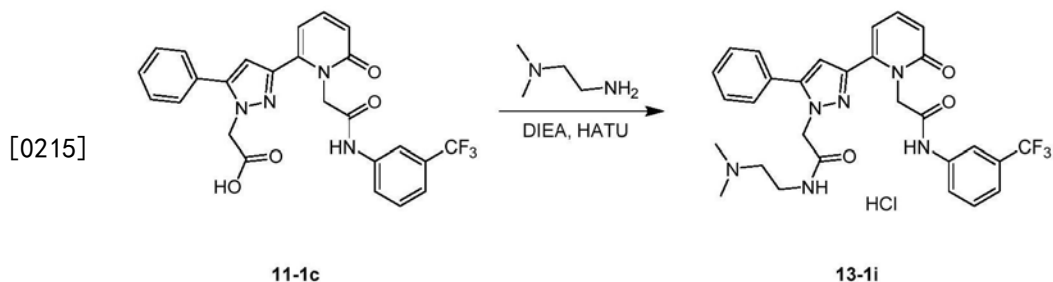
[0210] 实施例41N-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)-2-(3-(6-酮-1-(2-酮-2-((3-(三氟甲基)苯基)氨基)乙基)-1,6-二氢吡啶-2-基)-5-苯基-1H-吡唑-1-基)乙酰胺盐酸盐 (13-1h)



[0212] 将11-1c (200mg, 0.4mmol) 溶于DMF, 加入DIEA (104.0mg, 0.8mmol) 和HATU (184.0mg, 0.5mmol), 室温搅拌0.5h后加入2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙胺 (86.6mg, 0.6mmol), 继续搅拌1h。反应结束后蒸除溶剂, 最后用prep-HPLC分离得到白色固体 (138.1mg, 0.2mmol)。

[0213] 产率: 52%;  $^1\text{H NMR}$  (400MHz DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 11.99 (br s, 1H), 10.81 (s, 1H), 8.61 (br s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.42 (m, 4H), 7.32 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.89 (d,  $J$  = 8.3Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.30 (br s, 2H), 3.61 (m, 4H), 3.22 (br s, 2H), 2.82 (s, 3H)。

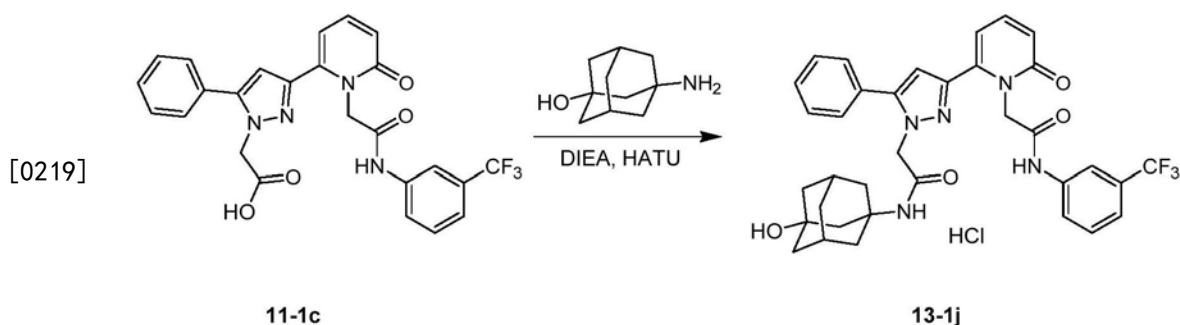
[0214] 实施例42N-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-(3-(6-酮-1-(2-酮-2-((3-(三氟甲基)苯基)氨基)乙基)-1,6-二氢吡啶-2-基)-5-苯基-1H-吡唑-1-基)乙酰胺盐酸盐 (13-1i)



[0216] 将11-1c (200mg, 0.4mmol) 溶于DMF, 加入DIEA (104.0mg, 0.8mmol) 和HATU (184.0mg, 0.5mmol), 室温搅拌0.5h后加入N,N-二甲基乙基-1,2-二胺 (53.3mg, 0.6mmol), 继续搅拌1h。反应结束后蒸除溶剂, 最后用perp-HPLC分离得到白色固体 (107.5mg, 0.2mmol)。

[0217] 产率: 44%;  $^1\text{H NMR}$  (400MHz DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 10.82 (s, 1H), 8.63 (br t,  $J$  = 5.5Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.41 (m, 4H), 7.30 (m, 2H), 6.88 (d,  $J$  = 8.0Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.84 (s, 2H), 3.44 (q,  $J$  = 5.9Hz, 2H), 3.09 (q,  $J$  = 5.9Hz, 2H), 2.74 (d,  $J$  = 4.8Hz, 6H)。

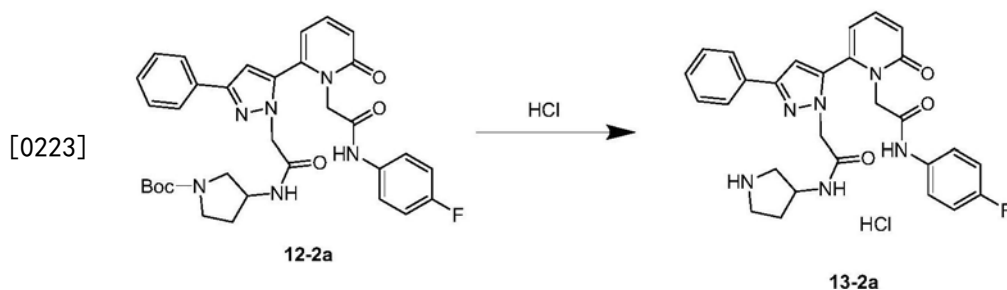
[0218] 实施例43N-((1r, 3s, 5R, 7S)-3-羟基金刚烷-1-基)-2-(3-(6-酮-1-(2-酮-2-((3-(三氟甲基)苯基)氨基)乙基)-1,6-二氢吡啶-2-基)-5-苯基-1H-吡唑-1-基)乙酰胺盐酸盐 (13-1j)



[0220] 将11-1c (200mg, 0.4mmol) 溶于DMF, 加入DIEA (104.0mg, 0.8mmol) 和HATU (184.0mg, 0.5mmol), 室温搅拌0.5h后加入3-氨基金刚烷-1-羟基 (101.1mg, 0.6mmol), 继续搅拌1h。反应结束后蒸除溶剂, 最后用perp-HPLC分离得到白色固体 (118.5mg, 0.2mmol)。

[0221] 产率: 41%;  $^1\text{H NMR}$  (400MHz DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 10.66 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.80 (m, 3H), 7.51 (m, 2H), 7.42 (m, 4H), 7.28 (m, 2H), 7.12 (m, 1H), 6.88 (d,  $J$  = 8.0Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 2.11 (br s, 2H), 1.76 (m, 6H), 1.50 (br s, 4H), 1.42 (m, 2H)。

[0222] 实施例44N-(4-氟苯基)-2-(2-酮-6-(1-(2-酮-2-(吡咯烷-3-基氨基)乙基)-3-苯基-1H-吡唑-5-基)吡啶-1(2H)-基)乙酰胺盐酸盐 (13-2a)

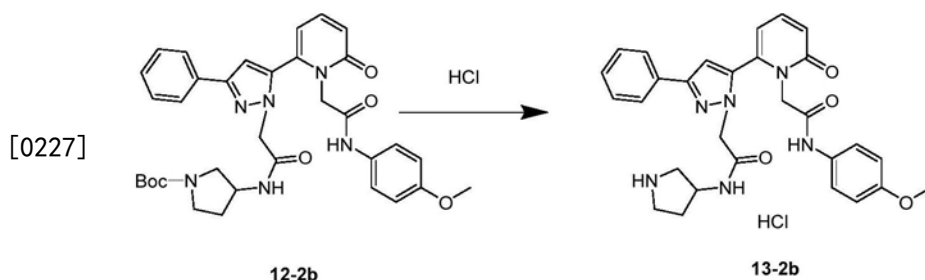


[0224] 将12-2a (150.0mg, 0.2mmol) 溶于HCl饱和的EA, 室温搅拌5h后, 蒸除溶剂得到白色固体 (109.5mg, 0.2mmol)。

[0225] 产率: 97%;  $^1\text{H NMR}$  (400MHz DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 10.52 (s, 1H), 8.90 (m, 3H), 7.89 (t,  $J$  = 7.9Hz, 1H), 7.79 (d,  $J$  = 7.3Hz, 1H), 7.70 (dd,  $J$  = 9.0, 5.0Hz, 2H), 7.54 (d,  $J$  = 7.5Hz, 1H), 7.42 (t,  $J$  = 7.5Hz, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.16 (t,  $J$  = 8.9Hz, 2H), 6.96 (d,  $J$  = 8.3Hz, 1H), 5.40 (m, 2H), 4.95 (m, 2H), 4.23 (m, 1H), 3.21 (m, 3H), 2.98 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.81 (m, 1H)。

[0226] 实施例45N-(4-甲氧基苯基)-2-(2-酮-6-(1-(2-酮-2-(吡咯烷-3-基氨基)乙基)-

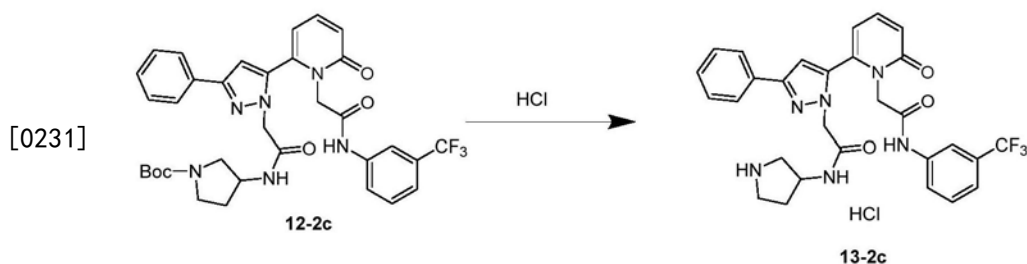
## 3-苯基-1H-吡唑-5-基)吡啶-1(2H)-基)乙酰胺盐酸盐 (13-2b)



[0228] 将12-2b (155.0mg, 0.2mmol) 溶于HCl饱和的EA, 步骤同实施例44, 得到白色固体 (113.8mg, 0.2mmol)。

[0229] 产率: 97%;  $^1\text{H NMR}$  (400MHz DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 10.39 (s, 1H), 9.01 (m, 3H), 7.88 (t,  $J$  = 7.9Hz, 1H), 7.80 (d,  $J$  = 7.3Hz, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.42 (t,  $J$  = 7.5Hz, 2H), 7.34 (m, 2H), 6.91 (m, 3H), 5.42 (m, 2H), 4.93 (m, 2H), 4.24 (sxt,  $J$  = 6.1Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.30 (m, 2H), 3.18 (dt,  $J$  = 11.9, 5.7Hz, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.83 (dq,  $J$  = 13.1, 6.5Hz, 1H)。

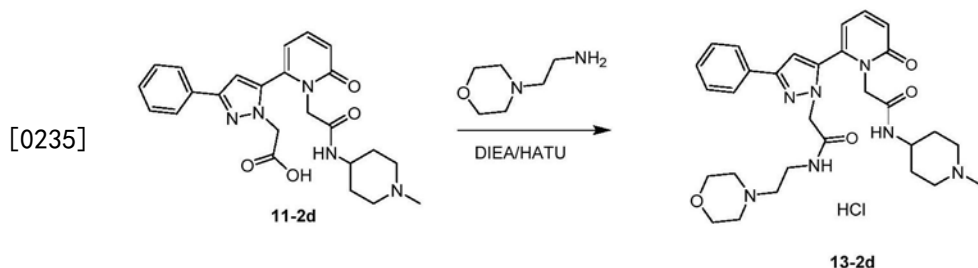
[0230] 实施例46N-(3-(三氟甲基)苯基)-2-(2-酮-6-(1-(2-酮-2-(吡咯烷-3-基氨基)乙基)-3-苯基-1H-吡唑-5-基)吡啶-1(2H)-基)乙酰胺盐酸盐 (13-2c)



[0232] 将12-2c (220.0mg, 0.3mmol) 溶于HCl饱和的EA, 步骤同实施例44, 得到白色固体 (162.7mg, 0.3mmol)。

[0233] 产率: 96%;  $^1\text{H NMR}$  (400MHz DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 10.94 (s, 1H), 8.94 (m, 3H), 8.17 (s, 1H), 7.96 (d,  $J$  = 8.5Hz, 1H), 7.90 (t,  $J$  = 7.8Hz, 1H), 7.79 (d,  $J$  = 7.0Hz, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.42 (m, 3H), 7.34 (m, 2H), 6.97 (d,  $J$  = 8.3Hz, 1H), 5.43 (m, 2H), 5.03 (m, 2H), 4.24 (m, 1H), 3.23 (m, 3H), 2.99 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.83 (dq,  $J$  = 13.0, 6.6Hz, 1H)。

[0234] 实施例47N-(1-甲基哌啶-4-基)-2-(6-(1-(2-((2-吗啉乙基)氨基)-2-酮乙基))-3-苯基-1H-吡唑-5-基)-2-酮哌啶-1(2H)-基)乙酰胺盐酸盐 (13-2d)

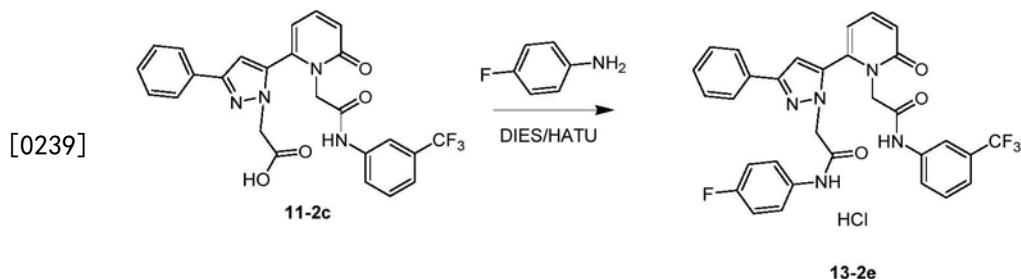


[0236] 将11-2d (200.0mg, 0.4mmol) 溶于DCM, 加入DIEA (69.0mg, 0.5mmol) 和HATU (203.0mg, 0.5mmol), 室温搅拌0.5h后加入2-吗啉乙胺 (86.9mg, 0.7mmol), 继续搅拌1h. 反应结束后蒸除溶剂, 最后用perp-HPLC分离得到白色固体 (56.0mg, 0.1mmol)。

[0237] 产率: 22%;  $^1\text{H NMR}$  (400MHz DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 11.09 (m, 1H), 10.58 (m, 1H), 8.76 (m,

2H), 7.86 (m, 3H), 7.53 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.3 (m, 3H), 6.89 (m, 1H), 5.46 (m, 2H), 4.81 (m, 2H), 3.88 (m, 4H), 3.50 (m, 2H), 3.39 (m, 4H), 3.08 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 3.06 (br d, J=8.8Hz, 1H), 2.68 (m, 3H), 1.89 (br s, 4H), 1.76 (m, 1H)。

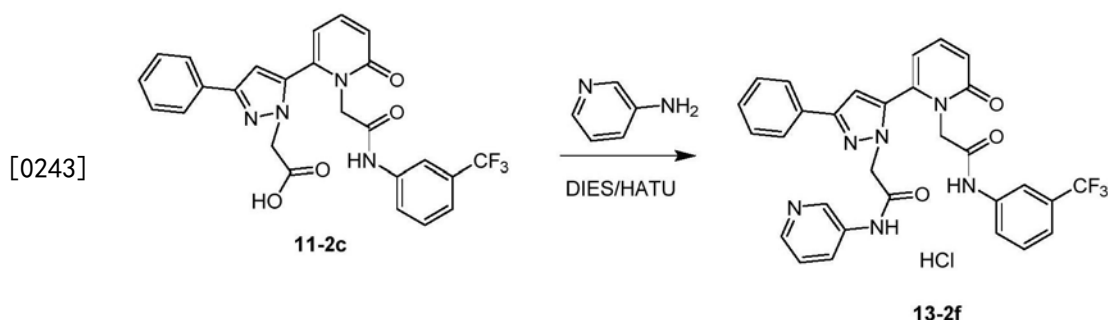
[0238] 实施例48N-(4-氟苯基)-2-(5-(6-酮-1-(2-酮-2-((3-(三氟甲基)苯基)氨基)乙基)-1,6-二氢吡啶-2-基)-3-苯基-1H-吡唑-1-基)乙酰胺盐酸盐 (13-2e)



[0240] 将11-2c (200mg, 0.4mmol) 溶于DMF, 加入DIEA (104.0mg, 0.8mmol) 和HATU (184.0mg, 0.5mmol), 室温搅拌0.5h后加入4-氟苯胺 (67.2mg, 0.6mmol), 继续搅拌1h。反应结束后蒸除溶剂, 最后用prep-HPLC分离得到白色固体 (111.7mg, 0.2mmol)。

[0241] 产率: 44%; <sup>1</sup>H NMR (400MHz DMSO-d<sub>6</sub>): δ=10.74 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.81 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.58 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.51 (m, 3H), 7.37 (m, 6H), 7.13 (m, 1H), 7.04 (m, 2H), 6.96 (d, J=8.28Hz, 1H), 5.61 (s, 2H), 5.02 (s, 2H)。

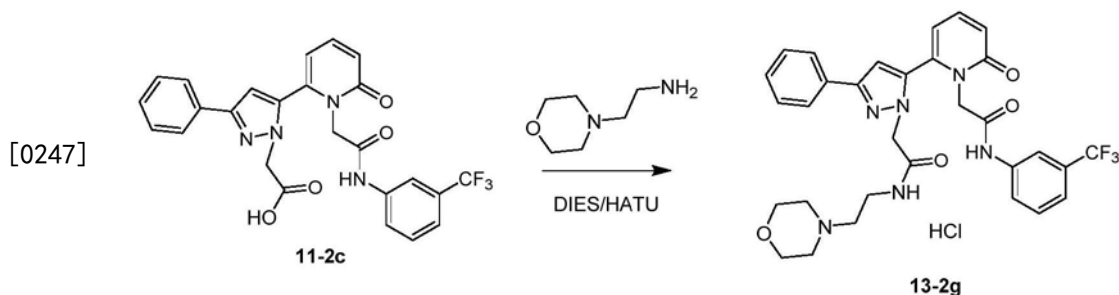
[0242] 实施例49 N-(吡啶-3-基)-2-(5-(6-酮-1-(2-酮-2-((3-(三氟甲基)苯基)氨基)乙基)-1,6-二氢吡啶-2-基)-3-苯基-1H-吡唑-1-基)乙酰胺盐酸盐 (13-2f)



[0244] 将11-2c (200mg, 0.4mmol) 溶于DMF, 加入DIEA (104.0mg, 0.8mmol) 和HATU (184.0mg, 0.5mmol), 室温搅拌0.5h后加入吡啶-3-氨基 (56.9mg, 0.6mmol), 继续搅拌1h。反应结束后蒸除溶剂, 最后用prep-HPLC分离得到白色固体 (130.1mg, 0.2mmol)。

[0245] 产率: 53%; <sup>1</sup>H NMR (400MHz DMSO-d<sub>6</sub>): δ=11.59 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 9.03 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.50 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.35 (br d, J=9.3Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.86 (s, 4H), 7.61 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.41 (m, 3H), 7.32 (br dd, J=8.5, 2.3Hz, 2H), 7.11 (m, 1H), 6.96 (d, J=8.3Hz, 1H), 5.75 (s, 2H), 5.02 (s, 2H)。

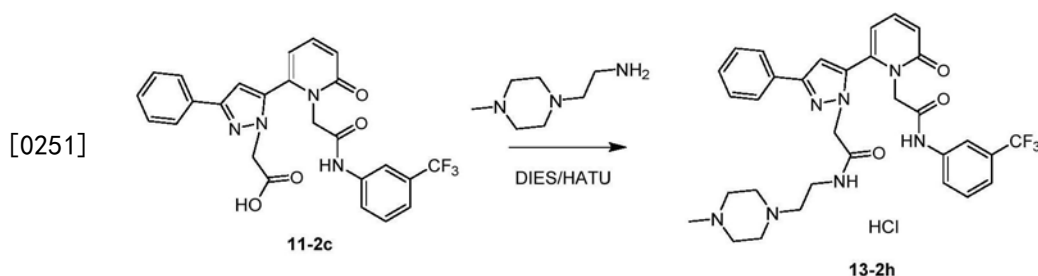
[0246] 实施例50N-(2-吗啉乙基)-2-(5-(6-酮-1-(2-酮-2-((3-(三氟甲基)苯基)氨基)乙基)-1,6-二氢吡啶-2-基)-3-苯基-1H-吡唑-1-基)乙酰胺盐酸盐 (13-2g)



[0248] 将11-2c (200mg, 0.4mmol) 溶于DMF, 加入DIEA (62.0mg, 0.5mmol) 和HATU (184.0mg, 0.5mmol), 室温搅拌0.5h后加入2-吗啉乙胺 (79.0mg, 0.6mmol), 继续搅拌1h。反应结束后蒸除溶剂, 最后用prep-HPLC分离得到白色固体 (156.1mg, 0.2mmol)。

[0249] 产率: 60%;  $^1\text{H NMR}$  (400MHz DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 10.63 (br s, 1H), 8.40 (br s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.91 (dt,  $J$  = 7.9, 3.8Hz, 1H), 7.78 (d,  $J$  = 7.3Hz, 2H), 7.57 (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.99 (d,  $J$  = 8.3Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 3.91 (br d,  $J$  = 12.30Hz, 2H), 3.65 (m, 2H), 3.46 (br s, 4H), 3.08 (m, 4H)。

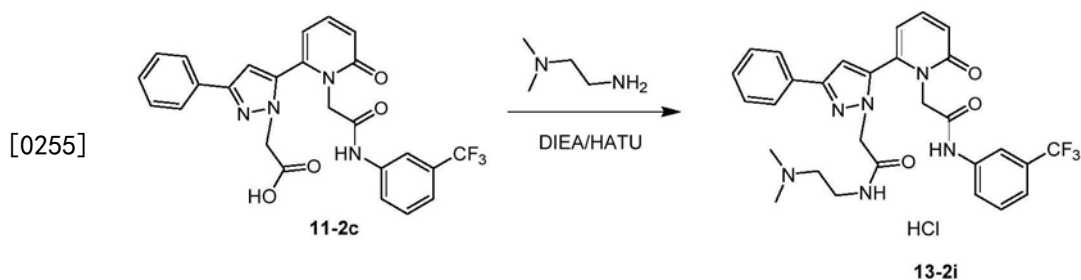
[0250] 实施例51N-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)-2-(5-(6-酮-1-(2-酮-2-((3-(三氟甲基)苯基)氨基)乙基)-1,6-二氢吡啶-2-基)-3-苯基-1H-吡唑-1-基)乙酰胺盐酸盐 (13-2h)



[0252] 将11-2c (200.0mg, 0.4mmol) 溶于DMF, 加入DIEA (62.0mg, 0.5mmol) 和HATU (184.0mg, 0.5mmol), 室温搅拌0.5h后加入2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙胺 (86.6mg, 0.6mmol), 继续搅拌1h。反应结束后蒸除溶剂, 最后用prep-HPLC分离得到白色固体 (125.8mg, 0.2mmol)。

[0253] 产率: 47%;  $^1\text{H NMR}$  (400MHz DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 10.97 (s, 1H), 8.74 (br s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.96 (d,  $J$  = 7.8Hz, 1H), 7.89 (t,  $J$  = 7.8Hz, 1H), 7.78 (d,  $J$  = 7.3Hz, 2H), 7.56 (m, 2H), 7.41 (m, 3H), 7.22 (m, 2H), 6.97 (d,  $J$  = 8.3Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 3.48 (br dd,  $J$  = 11.8, 6.0Hz, 4H), 3.24 (br s, 4H), 2.83 (s, 3H)。

[0254] 实施例52 N-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-(5-(6-酮-1-(2-酮-2-((3-(三氟甲基)苯基)氨基)乙基)-1,6-二氢吡啶-2-基)-3-苯基-1H-吡唑-1-基)乙酰胺盐酸盐 (13-2i)



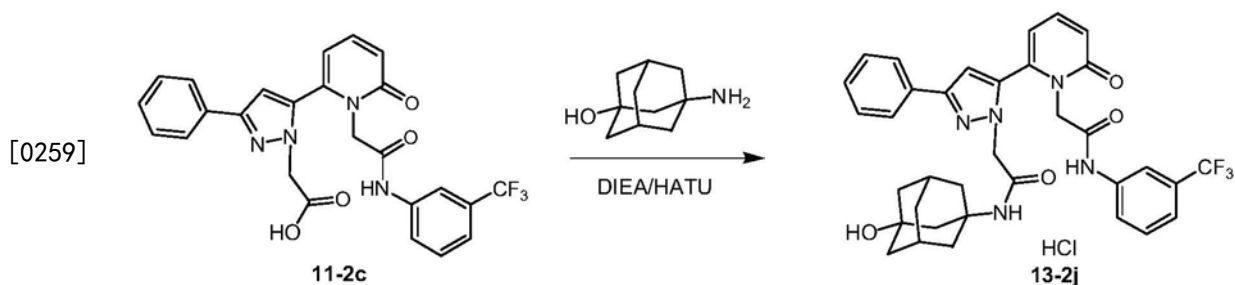
[0256] 将11-2c (200.0mg, 0.4mmol) 溶于DMF, 加入DIEA (104.0mg, 0.8mmol) 和HATU



(184.0mg, 0.5mmol), 室温搅拌0.5h后加入N,N-二甲基乙基-1,2-二胺(53.3mg, 0.6mmol), 继续搅拌1h。反应结束后蒸除溶剂, 最后用perp-HPLC分离得到白色固体(164.7mg, 0.3mmol)。

[0257] 产率:68%;  $^1\text{H NMR}$  (400MHz DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =10.70 (s, 1H), 8.45 (t, J=5.7Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.90 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.78 (d, J=7.0Hz, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.42 (m, 3H), 7.34 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.05 (m, 2H), 5.39 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 3.45 (q, J=6.1Hz, 2H), 3.09 (q, J=6.1Hz, 2H), 2.75 (d, J=4.8Hz, 6H)。

[0258] 实施例53 N-((1r, 3s, 5R, 7S)-3-羟基金刚烷-1-基)-2-(5-(6-酮-1-(2-酮-2-((3-(三氟甲基)苯基)氨基)乙基)-1,6-二氢吡啶-2-基)-3-苯基-1H-吡啶-1-基)乙酰胺盐酸盐(13-2j)



[0260] 将11-2c(200.0mg, 0.4mmol)溶于DMF, 加入DIEA(104.0mg, 0.8mmol)和HATU(184.0mg, 0.5mmol), 室温搅拌0.5h后加入3-氨基金刚烷-1-羟基(101.1mg, 0.6mmol), 继续搅拌1h。反应结束后蒸除溶剂, 最后用perp-HPLC分离得到白色固体(173.1mg, 0.3mmol)。

[0261] 产率:63%;  $^1\text{H NMR}$  (400MHz DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =10.66 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.77 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.57 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.50 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.42 (m, 3H), 7.30 (m, 2H), 7.16 (m, 1H), 6.96 (d, J=8.3Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 2.05 (m, 2H), 2.02 (br s, 2H), 1.67 (m, 6H), 1.44 (br s, 4H)。

[0262] 生物实验实施例1:化合物对RPMI 8226细胞株的抑制活性实验( $\text{IC}_{50}$ )

[0263] 目标化合物对RPMI 8226细胞抑制活性通过CCK-8检测。首先将对数期生长的RPMI 8226细胞培养用10%小牛血清及青链霉素的RPMI 1640培养基稀释后, 按每孔200 $\mu\text{l}$ 、含细胞 $5 \times 10^4$ 置于96孔板, 并随机分为空白对照组、阴性对照组、阳性对照组及化合物组, 分别加入无血清RPMI 1640培养液、培养基稀释加无水乙醇稀释后的对应浓度的阳性药物和化合物, 各组6个复孔。将细胞在37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% $\text{CO}_2$ 培养箱中继续培养12、24、36、48h后, 向每孔加入10 $\mu\text{l}$ CCK-8试剂, 然后将培养板置于培养箱内避光孵育1.5h, 加药孔有颜色反应后, 立即用酶标仪450nm波长处, 中速震荡后的检测光密度, 即各组OD值, 计算时间点实验组细胞抑制率=(对照组OD值-实验组OD值)/(对照组OD值 $\times 100\%$ , 根据所得的抑制率绘制抑制率浓度时间曲线图, 得到细胞抑制活性 $\text{IC}_{50}$ 。

[0264] 表1化合物对RPMI 8226细胞株的抑制活性

化合物编号	IC <sub>50</sub> (μM)	化合物编号	IC <sub>50</sub> (μM)
<b>13-1a</b>	3.29±0.52	<b>13-2a</b>	1.17±0.19
<b>13-1b</b>	0.39±0.26	<b>13-2b</b>	0.63±0.58
<b>13-1c</b>	3.21±0.78	<b>13-2c</b>	1.12±0.08
<b>13-1d</b>	0.50±0.10	<b>13-2d</b>	3.1±0.14
<b>13-1e</b>	0.48±0.57	<b>13-2e</b>	0.41±0.16
<b>13-1f</b>	0.95±0.24	<b>13-2f</b>	0.08±0.01
<b>13-1g</b>	0.84±0.08	<b>13-2g</b>	0.47±0.09
<b>13-1h</b>	0.65±0.28	<b>13-2h</b>	0.39±0.08
<b>13-1i</b>	0.16±0.04	<b>13-2i</b>	0.02±0.00
<b>13-1j</b>	1.03±0.06	<b>13-2j</b>	0.89±0.03
		<b>SR141716</b>	0.46±0.12

[0266] 活性测试结果显示,本发明的化合物都是骨髓瘤细胞RPMI 8226高效抑制剂,其中多个化合物抑制活性强于阳性对照SR141716,其中13-2f和13-2i的IC<sub>50</sub>分别达到80nM和22nM以上结果说明该类化合物具有优异的抗肿瘤应用前景,因而具有良好的商业价值。

[0267] 生物实验实施例2:化合物对TMD8细胞株的抑制活性实验(IC<sub>50</sub>)

[0268] 步骤同生物实验实施例1,得到表2结果。

[0269] 表2化合物对TMD8细胞株的抑制活性

化合物编号	IC <sub>50</sub> (μM)	化合物编号	IC <sub>50</sub> (μM)
<b>13-1a</b>	9.32±1.83	<b>13-2a</b>	11.84±0.59
<b>13-1b</b>	11.88±4.21	<b>13-2b</b>	15.37±2.88
<b>13-1c</b>	16.31±0.57	<b>13-2c</b>	10.2±0.56
<b>13-1d</b>	8.53±3.17	<b>13-2d</b>	6.75±1.79
<b>13-1e</b>	4.49±0.39	<b>13-2e</b>	25.33±2.99
<b>13-1f</b>	5.26±0.32	<b>13-2f</b>	19.24±5.36
<b>13-1g</b>	20.31±1.69	<b>13-2g</b>	20.74±0.30
<b>13-1h</b>	14.26±3.49	<b>13-2h</b>	20.88±0.61
<b>13-1i</b>	14.06±2.93	<b>13-2i</b>	38.04±0.29
<b>13-1j</b>	6.98±4.28	<b>13-2j</b>	18.25±6.21
		<b>SR141716</b>	45.55±4.29

[0272] 活性测试结果显示,本发明的化合物都是人弥漫大B淋巴瘤细胞TMD8抑制剂,其中多个化合物抑制活性强于阳性对照SR141716,其中13-1e和13-1f的IC<sub>50</sub>分别达到4.49μM和5.26μM以上结果说明该类化合物具有优异的抗肿瘤应用前景,因而具有良好的商业价值。