



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105530932 B

(45)授权公告日 2019.09.27

(21)申请号 201480047196.8

(22)申请日 2014.06.26

(65)同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 105530932 A

(43)申请公布日 2016.04.27

(30)优先权数据  
61/839,729 2013.06.26 US  
61/897,577 2013.10.30 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日  
2016.02.25

(86)PCT国际申请的申请数据  
PCT/US2014/044247 2014.06.26

(87)PCT国际申请的公布数据  
W02014/210255 EN 2014.12.31

(73)专利权人 艾伯维公司  
地址 美国伊利诺伊州

(72)发明人 D·博纳福克斯 H·M·戴维斯  
K·E·弗兰克 M·M·弗里德曼  
J·M·赫罗尔德 M·Z·霍曼

R·亨特利 A·奥苏玛  
G·谢泼德 G·K·萨马尔  
J·范坎普 S·A·范埃普斯  
A·瓦苏德范 G·A·华莱士  
L·王 L·王 Z·王  
N·S·威尔森 X·徐

(74)专利代理机构 北京市金杜律师事务所  
11256  
代理人 陈文平 侯宝光

(51)Int.Cl.  
A61K 31/405(2006.01)  
A61K 31/454(2006.01)  
A61K 31/4545(2006.01)  
C07D 217/22(2006.01)

(56)对比文件  
US 2012040958 A1,2012.02.16,  
US 8362065 B2,2013.01.29,  
US 2012040958 A1,2012.02.16,

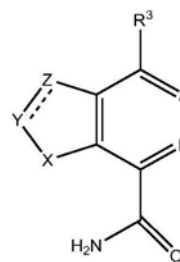
审查员 孙迎琪

权利要求书9页 说明书286页

(54)发明名称  
作为BTK抑制剂的伯甲酰胺

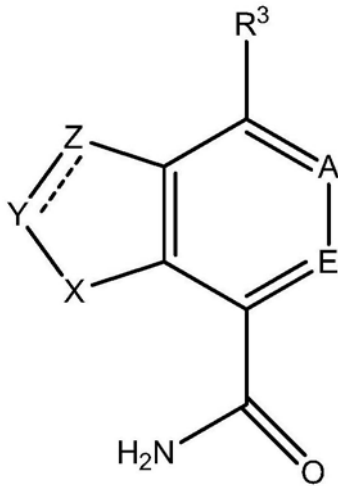
(57)摘要  
本发明提供式(I)的甲酰胺化合物或其药学上可接受的盐、前药、生物学活性代谢物、立体异构体和同分异构体,其中变量如本文所定义。本发明的化合物可用于治疗免疫学和肿瘤学病症,包括类风湿性关节炎、幼年型类风湿性关节炎、骨关节炎、克罗恩病、炎性肠病、溃疡性结肠炎、银屑病性关节炎、银屑病、强直性脊柱炎、间质性膀胱炎、哮喘、系统性红斑狼疮、狼疮性肾炎、B细胞慢性淋巴细胞性淋巴瘤、多发性硬化症、慢性淋巴细胞性白血病、小淋巴细胞性淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、B细胞非霍奇金淋巴瘤、活化的B细胞样弥漫性大B细胞淋巴瘤、多发性骨髓瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、毛细胞白血病或

成淋巴细胞性淋巴瘤。



式 (I)

1. 一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐:



式 (I)

其中:

X是 $\text{NR}^2$ ;

Y是 $\text{CR}^1$ , Z是 $\text{CR}^1$ ;

A是 $\text{CR}^4$ ;

E是 $\text{CR}^5$ ;

$\text{R}^1$ 独立地为H、氘、CN、卤素、 $\text{CF}_3$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^c$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、任选地取代的 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、任选地取代的 $(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基、任选地取代的 $(\text{C}_3-\text{C}_6)$ 环烷基、任选地取代的 $(\text{C}_3-\text{C}_6)$ 环烯基、任选地取代的杂芳基或任选地取代的饱和或部分饱和的杂环基;

$\text{R}^2$ 独立地为H、氘或任选地取代的 $(\text{C}_1-\text{C}_3)$ 烷基;

$\text{R}^3$ 是 $-\text{R}^{301}-\text{L}-\text{R}^{302}$ , 其中

$\text{R}^{301}$ 是键, 且

L是任选地取代的苯基、任选地取代的 $(\text{C}_3-\text{C}_6)$ 环烷基、含有一个或多个杂原子的任选地取代的杂芳基或饱和或部分饱和的杂环基, 其中至少一个杂原子是氮; 或

L是 $-\text{L}^1-\text{L}^2$ , 其中 $\text{L}^1$ 连接至 $\text{R}^{301}$ , 且

$\text{L}^1$ 是任选地取代的苯基、任选地取代的杂芳基或任选地取代的饱和或部分饱和的碳环或饱和或部分饱和的杂环基; 和

$\text{L}^2$ 是键、 $\text{CH}_2$ 、 $\text{NR}^d$ 、 $\text{CH}_2\text{N}(\text{H})$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{H})$  或 $-\text{O}-$ ;

$\text{R}^{302}$ 是 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}=\text{CH}_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CHC}1$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(=\text{CH}_2)\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{N}(\text{H})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CN})=\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}-$ 吡唑基、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{N}(\text{H})-$ 环丙基、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{N}(\text{H})\text{CH}_2-$ 四氢呋喃基、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$ 环丙基、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(=\text{CH}_2)\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(=\text{CH}_2)\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(=$

CH<sub>2</sub>) CH<sub>2</sub>N (H) (CH<sub>3</sub>)、-C (O) C (=CH<sub>2</sub>) CH<sub>3</sub>、-C (O) C (=CH<sub>2</sub>) CH<sub>2</sub>-吗啉基、-C (O) C (=CH<sub>2</sub>) -苯基、-C (O) CH=CH-环丙基、-C (O) CH=CHCH<sub>2</sub>-吗啉基、-C (O) CH=CHCH<sub>2</sub>-哌啶基、-C (O) CH=CH-吡啶基、-C (O) CH=CH-吡啶基、或-C (O) CH=CH-噻唑基；R<sup>4</sup>是H、氘、CN、任选地取代的 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基、任选地取代的 (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 环烷基或任选地取代的饱和或部分饱和的杂环基或任选地取代的杂芳基；

其中任选地取代的饱和或部分饱和的杂环基及任选地取代的杂芳基含有至少一个氮原子；

R<sup>5</sup>是H、氘、卤素或任选地取代的 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基；

R<sup>a</sup>独立地选自H、-C (O) -任选地取代的 (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 烯基、任选地取代的 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-任选地取代的 (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 环烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-任选地取代的杂环基或-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-任选地取代的杂芳基；

R<sup>b</sup>是H、任选地取代的 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、任选地取代的 (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 烯基、任选地取代的 (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 炔基、-CH<sub>2</sub>-O-任选地取代的芳基或-CH<sub>2</sub>-O-任选地取代的杂芳基；

R<sup>c</sup>独立地为H、任选地取代的 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、任选地取代的 (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 环烷基、任选地取代的饱和或部分饱和的杂环基、任选地取代的芳基或任选地取代的杂芳基；

R<sup>d</sup>是H、任选地取代的杂环基、-(CH<sub>2</sub>)-任选地取代的 (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 环烷基、-(CH<sub>2</sub>)-任选地取代的杂芳基或任选地取代的 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基；且

n独立地为0或1；

其中所述任选地取代是被独立地选自以下的一个或多个基团取代：(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) 烷基、(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) 烯基、(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) 炔基、(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) 环烷基、卤素、卤化 (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) 烷基、-O- (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) 烷基、=O、=CH<sub>2</sub>、-OH、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基-OH、-CH<sub>2</sub>CH (OH) CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-S- (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) 烷基、-SH、-NH (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) 烷基、-N ( (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) 烷基)<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-C (O) NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>NHC (O) (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、-CH<sub>2</sub>NHC (O) CH<sub>2</sub>Cl、-CH<sub>2</sub>NHC (O) CH<sub>2</sub>CN、-CH<sub>2</sub>NHC (O) CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>NHC (O) C (=CH<sub>2</sub>) CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>NHC (O) (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) 炔基、-CH<sub>2</sub>NHC (O) CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-哌啶基、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基-吗啉基、-C (O) (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、-C (O) (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷氧基、-C (O) N (H)<sub>2</sub>、-C (O) N (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C (O) (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 杂芳基、-N (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NHC (O) (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、-NHC (O) (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) 烯基、-NHC (O) CH<sub>2</sub>CN、-S (O)<sub>2</sub> (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、-S (O)<sub>2</sub> (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 杂芳基、-S (O)<sub>2</sub> (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 杂环基、4-甲基哌嗪羰基、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基C (O) NH<sub>2</sub>、-C (O) NH (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) 烷基、-C (O) N ( (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) 烷基)<sub>2</sub>、-C (O) N (H) (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) 环烷基、-NHC (O) H、-NHC (O) (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) 烷基、-NHC (O) (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) 环烷基、-N ( (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) 烷基) C (O) H、-N ( (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) 烷基) C (O) (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) 烷基、-NHC (O) NH<sub>2</sub>、-NHC (O) NH (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) 烷基、-N ( (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) 烷基) C (O) NH<sub>2</sub>基团、-NHC (O) N ( (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) 烷基)<sub>2</sub>基团、-N ( (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) 烷基) C (O) N ( (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) 烷基)<sub>2</sub>基团、-N ( (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) 烷基) C (O) NH ( (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) 烷基)、-NHCH<sub>2</sub>-杂芳基、苄基、-OCH<sub>2</sub>-杂芳基、-C (O) H、-C (O) (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) 烷基、-CN、-NO<sub>2</sub>、-S (O) (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) 烷基、-S (O)<sub>2</sub> (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) 烷基、-S (O)<sub>2</sub>N ( (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) 烷基)<sub>2</sub>基团、-S (O)<sub>2</sub>NH (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) 烷基、-S (O)<sub>2</sub>NH (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) 环烷基、-S (O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>基团、-NHS (O)<sub>2</sub> (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) 烷基、-N ( (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) 烷基) S (O)<sub>2</sub> (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) 烷基、-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) 烷基-O- (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) 烷基、-O- (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) 烷基-O- (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) 烷基、-C (O) OH、-C (O) O (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) 烷基、NHOH、NHO (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) 烷基、-O-卤代 (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) 烷基、-S (O)<sub>2</sub>卤代 (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) 烷基、-S (O)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-S-卤代 (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) 烷基、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 杂环基、-苯基、-NHC (O) O- (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、-N ( (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基) -C (O) O- (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、-C (=NH) - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、-C (=NOH) - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基或-C (=NO- (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基) - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、或其中苯基任选地被卤素取代的-CH<sub>2</sub>NHC (O) CH<sub>2</sub>O-苯基。

2. 如权利要求1所述的化合物,其中:

L是任选地取代的氮杂环丁烷基、任选地取代的环戊基、任选地取代的3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚烷基、任选地取代的1,4-二氧杂环己基、任选地取代的吗啉基、任选地取代的[1,4]氧氮杂环庚基、任选地取代的苯基、任选地取代的哌啶基或任选地取代的吡咯烷基;或

L是 $L^1-L^2$ ,其中

$L^1$ 是任选地取代的环己基、任选地取代的环戊基、任选地取代的苯基、任选地取代的哌啶基、任选地取代的吡啶基;

$L^2$ 是N(H)、N(CH<sub>3</sub>)、N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH)、N(CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、N(氧杂环丁基)、N(CH<sub>2</sub>-环戊基)、N(CH<sub>2</sub>-噻唑基)、O、S(O)<sub>2</sub>N(H)或CH<sub>2</sub>N(H)。

3. 如权利要求2所述的化合物,其中L或 $L^1$ 任选地被独立地选自以下的一个或多个取代基取代:卤素、CN、OH、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、-CH<sub>2</sub>OH、-N(H)CH<sub>2</sub>-杂芳基、苄氧基和-OCH<sub>2</sub>-杂芳基。

4. 如权利要求3所述的化合物,其中X是NR<sup>2</sup>且R<sup>2</sup>是H。

5. 如权利要求4所述的化合物,其中Y是CR<sup>1</sup>,且Y的R<sup>1</sup>任选地被独立地选自以下的一个或多个取代基取代:卤素、CN、=O、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)烯基、-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>C(OH)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>NHC(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、-CH<sub>2</sub>NHC(O)CH<sub>2</sub>Cl、-CH<sub>2</sub>NHC(O)CH<sub>2</sub>CN、-CH<sub>2</sub>NHC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>NHC(O)C(=CH<sub>2</sub>)CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>NHC(O)(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)炔基、-CH<sub>2</sub>NHC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-哌啶基、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基-吗啉基、其中苯基任选地被卤素取代的-CH<sub>2</sub>NHC(O)CH<sub>2</sub>O-苯基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基、-C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、-C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基、-C(O)N(H)<sub>2</sub>、-C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)-吗啉基、-C(O)-吡咯烷基、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NHC(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、-NHC(O)(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)烯基、-NHC(O)CH<sub>2</sub>CN、-S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、-S(O)<sub>2</sub>-吡咯烷基、吗啉基、四氢吡喃基或4-甲基哌嗪羰基。

6. 如权利要求5所述的化合物,其中Z是CR<sup>1</sup>,且Z的R<sup>1</sup>是H、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、-NHC(O)CH<sub>2</sub>Cl、-NHC(O)CH<sub>2</sub>CN、-NHC(O)(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)烯基、-NHC(O)(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)炔基、-NHC(O)C(=CH<sub>2</sub>)CH<sub>3</sub>、其中苯基任选地被卤素取代的-NHC(O)CH<sub>2</sub>-苯基、或被CH<sub>3</sub>取代的吡啶基。

7. 如权利要求6所述的化合物,其中R<sup>302</sup>任选地被独立地选自以下的一个或多个取代基取代:卤素、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、=O、CHF<sub>2</sub>、CN、C(O)OH、OH、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)环烷基、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基CN、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)N(H)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、-C(O)N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基)<sub>2</sub>、-C(O)N(H)环丙基、-C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基、NH<sub>2</sub>、N(H)CH<sub>3</sub>、N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>或任选地取代的苄基。

8. 如权利要求1所述的化合物,其中:

X是NR<sup>2</sup>,其中R<sup>2</sup>是H;

Y是CR<sup>1</sup>,其中R<sup>1</sup>是H、CH<sub>3</sub>、取代的吡啶基、6,7-二氢-4H-吡啶并[5,1-c][1,4]噁嗪基或四氢咪喃基;

Z是CR<sup>1</sup>,其中R<sup>1</sup>是H;

E是CR<sup>5</sup>,其中R<sup>5</sup>是H;

R<sup>3</sup>是-R<sup>301</sup>-L-R<sup>302</sup>,其中

R<sup>301</sup>是键、-O-、或-C(H)(CH<sub>3</sub>)-;

L是氮杂环丁烷基、3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚烷基、吗啉基、[1,4]氧氮杂环庚基、哌啶



基或吡咯烷基；

其中氮杂环丁烷基任选地被CH<sub>3</sub>取代；且

其中哌啶基任选地被-CH<sub>2</sub>OH取代；以及

R<sup>302</sup>是-C(O)CH=CH<sub>2</sub>或-C(O)C≡CH。

9. 化合物或其药学上可接受的盐，所述化合物选自：

4-((1-丙烯酰胺基氮杂环丁烷-3-基)(甲基)氨基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；

4-(3-丙烯酰胺基-2-甲基苯基)-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；

(R)-4-(3-丙烯酰胺基哌啶-1-基)-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；

4-(2-甲基-3-(N-(噻唑-2-基甲基)丙烯酰胺基)苯基)-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；

4-(3-甲基丙烯酰胺基-2-甲基苯基)-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；

(Z)-4-(3-(3-氯代丙烯酰胺基)-2-甲基苯基)-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；

4-(3-丙烯酰胺基-2-甲基苯基)-2-(4,4-二氟环己-1-烯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；

4-(2-(丙烯酰胺甲基)苯基)-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；

4-(2-丙烯酰胺苯基)-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；

4-(3-(丙烯酰胺甲基)苯基)-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；

4-(3-丙烯酰胺基苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；

4-(3-丙烯酰胺基-2-甲基苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；

4-(3-丙烯酰胺基-2-甲基苯基)-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；

3-(4-(3-丙烯酰胺基-2-甲基苯基)-7-氨基甲酰基-1H-吡啶-2-基)苯甲酸甲酯；

4-(3-丙烯酰胺基-2-甲基苯基)-2-(3-甲氧基苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；

4-(3-丙烯酰胺基-2-甲基苯基)-2-(4-甲氧基苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；

4-(3-丙烯酰胺基-2-甲基苯基)-2-(6-甲基吡啶-3-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；

4-(3-丙烯酰胺基-2-甲基苯基)-2-(3-氨基甲酰基苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；

4-(3-丙烯酰胺基-2-甲基苯基)-2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；

4-(3-丙烯酰胺基-2-甲基苯基)-2-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；

4-(3-丙烯酰胺基-2-甲基苯基)-2-(3,5-二甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；

4-(3-丙烯酰胺基-2-甲基苯基)-2-(1-异丙基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；

4-(3-丙烯酰胺基-2-甲基苯基)-2-(1,3-二甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；

4-(3-丙烯酰胺基-2-甲基苯基)-2-(1-乙基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；

4-(3-丙烯酰胺基-2-甲基苯基)-2-(1-异丁基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；

N-(3-(7-氨基甲酰基-3-甲基丙烯酰胺基-1H-吡啶-4-基)-2-甲基苯基)噻唑-2-甲酰胺;

4-(3-丙烯酰胺基-2-甲基苯基)-2-(2-氟代吡啶-3-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

4-(3-丙烯酰胺基-2-甲基苯基)-2-(1-乙基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

2-(3-乙酰胺基苯基)-4-(3-丙烯酰胺基-2-甲基苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

4-(3-丙烯酰胺基-2-甲基苯基)-2-(2-甲氧基吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

4-(3-丙烯酰胺基-2-甲基苯基)-2-(3-氰基苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

4-(4-(3-丙烯酰胺基-2-甲基苯基)-7-氨基甲酰基-1H-吡啶-2-基)苯甲酸甲酯;

4-(3-丙烯酰胺基-2-甲基苯基)-2-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

4-(3-丙烯酰胺基-2-甲基苯基)-2-(3-氟苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

4-(3-丙烯酰胺基-2-甲基苯基)-2-(3-(二甲氨基)苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

4-(3-丙烯酰胺基-2-甲基苯基)-2-(2-甲基-5-(吡咯烷-1-基磺酰基)苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

4-(3-丙烯酰胺基-2-甲基苯基)-2-(2-氟苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

N-(3-(3-丙烯酰胺基-7-氨基甲酰基-1H-吡啶-4-基)-2-甲基苯基)噻唑-2-甲酰胺;

4-(3-丙烯酰胺基-2-甲基苯基)-2-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

4-(3-丙烯酰胺基-2-甲基苯基)-2-(吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

4-(3-丙烯酰胺基-2-甲基苯基)-2-(1-(2-吗啉代乙基)-1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

4-(3-丙烯酰胺基-2-甲基苯基)-2-(6-吗啉代吡啶-3-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

4-(3-丙烯酰胺基-2-甲基苯基)-2-(3-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

N-(3-(2-(2-(丙烯酰胺基甲基)苯基)-7-氨基甲酰基-1H-吡啶-4-基)-2-甲基苯基)噻唑-2-甲酰胺;

N-(3-(7-氨基甲酰基-2-(2-(甲基丙烯酰胺基甲基)苯基)-1H-吡啶-4-基)-2-甲基苯基)噻唑-2-甲酰胺;

4-(3-丙烯酰胺基-2-甲基苯基)-2-(4-氟苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

4-(3-丙烯酰胺基-2-甲基苯基)-2-苯基-1H-吡啶-7-甲酰胺;

4-(3-丙烯酰胺基-2-甲基苯基)-2-(2-(甲磺酰基)苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

4-(3-丙烯酰胺基-2-甲基苯基)-2-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

4-(3-丙烯酰胺基-2-甲基苯基)-2-(噻唑-5-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

4-(3-丙烯酰胺基-2-甲基苯基)-2-(吡啶-3-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

4-(3-丙烯酰胺基-2-甲基苯基)-2-(4-(吗啉-4-羰基)苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

4-(3-丙烯酰胺基-2-甲基苯基)-2-(4-(吡咯烷-1-羰基)苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

4-(3-丙烯酰胺基-2-甲基苯基)-2-(4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

4-(3-丙烯酰胺基-2-甲基苯基)-2-(4-(甲磺酰基)苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

4-(3-丙烯酰胺基-2-甲基苯基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

- 4-(3-丙烯酰胺基-2-甲基苯基)-2-(4-氰基苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；  
4-(3-丙烯酰胺基-2-甲基苯基)-2-(2-甲氧基苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；  
4-(2-丙烯酰胺基苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；  
4-(3-丙烯酰胺基-2-甲基苯基)-2-(4-(吗啉代甲基)苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；  
4-(3-丙烯酰胺基-2-甲基苯基)-2-(4-氨基甲酰基苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；  
4-(3-丙烯酰胺基-5-(噻唑-2-基甲氨基)苯基)-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；  
4-(2-甲基-3-(N-甲基丙烯酰胺基)苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；  
4-(3-(N-甲基丙烯酰胺基)苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；  
4-(3-甲基丙烯酰胺基-2-甲基苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；  
(E)-4-(3-(3-环丙基丙烯酰胺基)-2-甲基苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；  
(E)-4-(2-甲基-3-(3-(吡啶-2-基)丙烯酰胺基)苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；  
(E)-4-(2-甲基-3-(3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)丙烯酰胺基)苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；  
(E)-4-(2-甲基-3-(3-(吡啶-3-基)丙烯酰胺基)苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；  
(E)-4-(2-甲基-3-(3-(噻唑-2-基)丙烯酰胺基)苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；  
4-(2-甲基-3-(2-苯基丙烯酰胺基)苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；  
4-(3-丙烯酰胺基-4-(苄氧基)苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；  
4-(3-丙烯酰胺基-5-(苄氧基)苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；  
4-(3-丙烯酰胺基-4-(噻唑-2-基甲氧基)苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；  
4-(3-丙烯酰胺基-5-(噻唑-2-基甲氧基)苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；  
4-(2-丙烯酰胺基-4-(噻唑-2-基甲氧基)苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；  
4-(2-丙烯酰胺基-4-(苄氧基)苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；  
4-(5-丙烯酰胺基吡啶-3-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；  
4-(2-丙烯酰胺基吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；  
4-(3-(N-异丁基丙烯酰胺基)苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；  
1-丙烯酰基-1,2,3,6-四氢-吡咯并[2,3-e]吡啶-5-羧酸酰胺；  
4-丙烯酰胺基-1H-吡啶-7-甲酰胺；  
4-(3-丙烯酰胺基-2-甲氧基苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；  
4-(3-丙烯酰胺基-2-氟苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；  
4-(5-丙烯酰胺基-2-氟苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；  
4-(3-丙烯酰胺基-4-氟苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；  
4-(5-丙烯酰胺基-2-氯代苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；  
4-(5-丙烯酰胺基-2,4-二氟苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；  
4-(3-丙烯酰胺基-4-氰基苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；  
4-(3-丙烯酰胺基-2,6-二氟苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；  
4-(3-丙烯酰胺基-5-甲基苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；  
4-(3-丙烯酰胺基-4-甲基苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；  
4-(3-丙烯酰胺基-4-甲氧基苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；

- 4-(3-丙烯酰胺基-5-甲氧基苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；  
4-(3-丙烯酰胺基-4-氯代苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；  
4-(5-丙烯酰胺基-2,3-二氟苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；  
4-(3-丙烯酰胺基-5-氰基苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；  
4-(3-丙烯酰胺基-2-氰基苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；  
4-(3-丙烯酰胺基苯基)-2-乙基-1H-吡啶-7-甲酰胺；  
4-(3-丙烯酰胺基苯基)-2-乙基-1H-吡啶-7-甲酰胺；  
4-(3-(2-(吗啉代甲基)丙烯酰胺基)苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；  
4-(3-(2-((二甲氨基)甲基)丙烯酰胺基)苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；  
4-((1R,3S)-3-丙烯酰胺基环己基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；  
4-(顺式-3-丙烯酰胺基环己基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；  
4-((1S,3S)-3-丙烯酰胺基环己基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；  
4-(反式-3-丙烯酰胺基环己基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；  
4-(顺式-3-丙烯酰胺基环己基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；  
4-(3-(2-(氨基甲基)丙烯酰胺基)苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；  
4-((1R,3S)-3-丙烯酰胺基环戊基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；  
4-(3-(2-((甲氨基)甲基)丙烯酰胺基)苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；  
4-(3-丙烯酰胺基苯基)-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺；  
4-((1S,3S)-3-丙烯酰胺基环戊基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；  
4-(3-丙烯酰胺基苯基)-2-(2-乙氧基乙基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；  
4-(3-丙烯酰胺基苯基)-2-(2-羟乙基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；  
4-(1-丙烯酰胺基哌啶-3-基)-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；  
4-(3-丙烯酰胺基-2-甲基苯基)-2-(1-异丙基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；  
4-(3-(N-(环戊基甲基)丙烯酰胺基)苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；  
4-(顺式-3-丙烯酰胺基环戊基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；  
4-(反式-3-丙烯酰胺基环戊基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；  
4-(反式-3-丙烯酰胺基环戊基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；  
(S)-4-(1-(1-丙烯酰胺基氮杂环丁烷-3-基)乙基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；  
(R)-4-(1-(1-丙烯酰胺基氮杂环丁烷-3-基)乙基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；  
(R)-4-(1-丙烯酰胺基哌啶-3-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；  
(S)-4-(1-丙烯酰胺基哌啶-3-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；  
(S)-4-(1-丙烯酰胺基哌啶-3-基)-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺；  
(R)-4-(1-丙烯酰胺基哌啶-3-基)-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺；  
(R)-4-(4-丙烯酰胺基吗啉-2-基)-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；  
(S)-4-(4-丙烯酰胺基吗啉-2-基)-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；  
(R)-4-(1-丙烯酰胺基吡咯烷-3-基)-2-(6,7-二氢-4H-吡啶并[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；  
2-甲基-4-(甲基(1-丙炔酰基氮杂环丁烷-3-基)氨基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；  
(S)-4-(1-丙烯酰胺基吡咯烷-3-基)-2-(6,7-二氢-4H-吡啶并[5,1-c][1,4]噁嗪-2-

基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

(S)-4-(4-丙烯酰基-1,4-氧氮杂环庚-6-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

4-((3S,5R)-1-丙烯酰基-5-(羟甲基)哌啶-3-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

4-((3S,5S)-1-丙烯酰基-5-(羟甲基)哌啶-3-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

4-((3R,5S)-1-丙烯酰基-5-(羟甲基)哌啶-3-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

4-((3R,5R)-1-丙烯酰基-5-(羟甲基)哌啶-3-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

(R)-4-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

(S)-4-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

4-((1R,3R)-3-丙烯酰胺基环戊基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

4-((1-丙烯酰基氮杂环丁烷-3-基)(甲基)氨基)-2-(异色满-7-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

4-((1-丙烯酰基氮杂环丁烷-3-基)(甲基)氨基)-2-(6,7-二氢-4H-吡啶并[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

4-((1-丙烯酰基氮杂环丁烷-3-基)(甲基)氨基)-2-(4,4-二氟环己-1-烯-1-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

4-((1-丙烯酰基氮杂环丁烷-3-基)(甲基)氨基)-2-(4-(甲磺酰基)环己-1-烯-1-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

4-((1-丙烯酰基氮杂环丁烷-3-基)(甲基)氨基)-2-(6-吗啉代吡啶-3-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

4-((1-丙烯酰基氮杂环丁烷-3-基)(甲基)氨基)-2-(7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-3-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

4-((1-丙烯酰基氮杂环丁烷-3-基)(甲基)氨基)-2-(色满-7-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

4-((1-丙烯酰基氮杂环丁烷-3-基)(甲基)氨基)-2-(5-(吗啉代甲基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

4-((1-丙烯酰基氮杂环丁烷-3-基)(甲基)氨基)-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

4-((1-丙烯酰基氮杂环丁烷-3-基)(甲基)氨基)-2-(3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

4-((1-丙烯酰基氮杂环丁烷-3-基)(甲基)氨基)-2-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

4-((1-丙烯酰基氮杂环丁烷-3-基)(甲基)氨基)-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

4-((1-丙烯酰基氮杂环丁烷-3-基)(甲基)氨基)-2-(1,3-二甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

4-((1-丙烯酰基氮杂环丁烷-3-基)(甲基)氨基)-2-(1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

4-((1-丙烯酰基氮杂环丁烷-3-基)(甲基)氨基)-2-(1-丙基哌啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

4-((1-丙烯酰基氮杂环丁烷-3-基)(甲基)氨基)-2-(四氢呋喃-3-基)-1H-吡啶-7-甲

酰胺；

4-((1-丙烯酰基氮杂环丁烷-3-基)(甲基)氨基)-2-(3-羟基氧杂环丁-3-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；

4-((1-丙烯酰基氮杂环丁烷-3-基)(甲基)氨基)-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺；

(R)-4-(4-丙烯酰基-1,4-氧氮杂环庚-6-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；

(S)-4-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺；

(R)-4-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺；

4-((1R,5S)-6-丙烯酰基-3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚-3-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；

4-((1S,5R)-6-丙烯酰基-3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚-3-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；

4-((1-丙烯酰基-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)(甲基)氨基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；

(S)-4-((1-丙烯酰基氮杂环丁烷-3-基)(甲基)氨基)-2-(四氢呋喃-3-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；

(R)-4-((1-丙烯酰基氮杂环丁烷-3-基)(甲基)氨基)-2-(四氢呋喃-3-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；

(S)-4-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；

(R)-4-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺。

10. 化合物或其药学上可接受的盐，其中所述化合物是(S)-4-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺。

11. 化合物或其药学上可接受的盐，其中所述化合物是(R)-4-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺。

12. 一种药物组合物，其包含权利要求1-11中任一项所述的化合物和一种或多种药学上可接受的赋形剂。

13. 权利要求1-11任一项所述的化合物在制备用于治疗疾病的药物中的用途。

14. 如权利要求13所述的用途，其中所述疾病是类风湿关节炎、幼年型类风湿性关节炎、骨关节炎、克罗恩病、炎性肠病、溃疡性结肠炎、银屑病性关节炎、银屑病、强直性脊柱炎、间质性膀胱炎、哮喘、系统性红斑狼疮、狼疮性肾炎、B细胞慢性淋巴细胞性淋巴瘤、多发性硬化症、慢性淋巴细胞性白血病、小淋巴细胞性淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、B细胞非霍奇金淋巴瘤、活化的B细胞样弥漫性大B细胞淋巴瘤、多发性骨髓瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、毛细胞白血病或成淋巴细胞性淋巴瘤。

## 作为BTK抑制剂的伯甲酰胺

### [0001] 相关申请

[0002] 本申请要求于2013年6月26日提交的美国第61/839,729号临时申请和于2013年10月30日提交的美国第61/897,577号临时申请的申请日的优先权和权益,其各自的全部内容通过引用并入本文。

### 背景技术

[0003] 蛋白激酶代表在广泛细胞过程的调节及细胞功能的维持中发挥主要作用的一个大的蛋白质家族。这些激酶的部分非限制性列表包括:非受体酪氨酸激酶,如Tec家族(BTK、ITK、Tec、ETK/BMX&RLK/TXK),Janus激酶家族(Jak1、Jak2、Jak3和Tyk2);融合激酶,如BCR-Abl、粘着斑激酶(FAK)、Fes、Lck和Syk;受体酪氨酸激酶,例如表皮生长因子受体(EGFR)、血小板衍生生长因子受体激酶(PDGF-R)、干细胞因子的受体激酶,c-kit、肝细胞生长因子受体,c-Met和成纤维细胞生长因子受体,FGFR3;以及丝氨酸/苏氨酸激酶,如b-RAF、丝裂原活化蛋白激酶(例如,MKK6)和SAPK2 $\beta$ 。异常的激酶活性已经在许多疾病中被观察到,包括良性和恶性增殖性疾病以及由免疫和神经系统的不适当活化引起的疾病。本发明的新化合物抑制一种或多种蛋白激酶的活性,且因此预期可用于治疗激酶介导的疾病。

[0004] 布鲁顿氏酪氨酸激酶(BTK)是一种在众多造血细胞的免疫受体信号传导(BCR、Fc $\epsilon$ R、Fc $\gamma$ R、DAP12、树突状细胞相关性C型植物血凝素(Dectin)-1、GPVI等)中发挥关键作用的非受体酪氨酸激酶,所述造血细胞包括B细胞、血小板、肥大细胞、嗜碱性粒细胞、嗜酸性粒细胞、巨噬细胞和嗜中性粒细胞以及参与骨破坏的破骨细胞(综述参见Brunner et al., 2005 Histol. Histopathol., 20:945, Mohamed et al., 2009 Immunol. Rev., 228:58)。已知BTK中的突变可导致人类中的X连锁无丙种球蛋白血症(XLA)和小鼠中的X连锁免疫缺陷(Xid),其特征是B细胞的增殖受限和抗体滴度降低(Lindvall et al., 2005 Immunol. Rev., 203:200)。BTK在多种细胞类型中的综合作用使得其对于自身免疫性疾病为有吸引力的靶标。BTK与其他Tec家族激酶(ITK、Tec、ETK/BMX&RLK/TXK)的序列同源性有关。

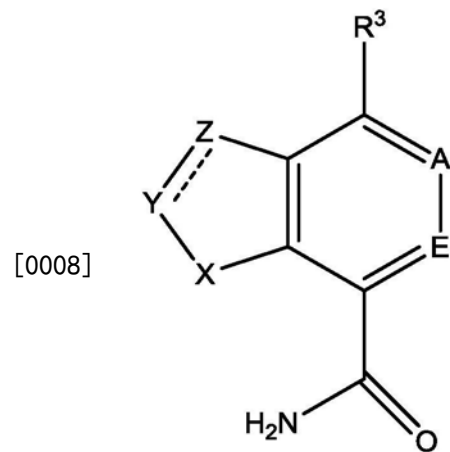
[0005] 在B淋巴细胞中,BTK对于B细胞发育和据信是Src家族激酶(如Lyn)、Syk和PI3K下游的B细胞受体(BCR)结合后的Ca<sup>2+</sup>移动(Khan et al., 1995 Immunity 3:283;Genevier et al., 1997 Clin. Exp. Immun., 110:286)是必需的。BTK已证明对于对抗原的胸腺依赖性和非胸腺依赖性2型响应是重要的(Khan et al., Immunity 1995;3:283)。在肥大细胞中,使用小鼠BTK敲除的研究(Hata et al., 1998 J. Exp. Med., 187:1235;Schmidt et al., 2009 Eur. J. Immun., 39:3228)表明,BTK在Fc $\epsilon$ RI诱导的信号传导、组胺释放和如TNF、IL-2和IL-4的细胞因子产生中起作用。在血小板中,BTK对于通过对胶原蛋白作出响应的糖蛋白VI(GPVI)受体的信号传导是重要的,并且已表明其促进血小板聚集并有助于成纤维细胞样滑膜细胞的细胞因子产生(Hsu et al., 2013 Immun. Letters, 150:97)。在单核细胞和巨噬细胞中,BTK的作用参与Fc $\gamma$ RI诱导的信号传导,并且在包括TLR2、TLR4、TLR8和TLR9的Toll样受体诱导的细胞因子响应中也可起作用(Horwood et al., 2003 J. Exp. Med., 197:1603; Horwood et al., 2006 J. Immunol., 176:3635;Perez de Diego et al.,

2006Allerg.Clin.Imm.,117:1462;Doyle et al.,2007 J.Biol.Chem.,282:36959,Hasan et al.,2007 Immunology,123:239;Sochorava et al.,2007 Blood,109:2553;Lee et al.,2008,J.Biol.Chem.,283:11189)。

[0006] 因此,预期BTK的抑制可在炎症反应的几个关键节点进行干预,导致有效抑制自身免疫反应。正因为如此,涉及B细胞受体激活、抗体-Fc受体相互作用和GPVI受体信号传导的疾病可通过用BTK抑制剂治疗来调节。BTK抑制很可能同时作用于通过阻断BCR信号传导启动自身免疫疾病和通过消除FcR信号传导的巨噬细胞、中性粒细胞、嗜碱性粒细胞和肥大细胞的效应阶段。此外,阻断BTK通过抑制破骨细胞成熟提供额外的益处,并由此削弱骨侵蚀和与类风湿关节炎相关的整体关节破坏。抑制BTK可用于治疗许多炎性和过敏性疾病,例如(但不限于)类风湿关节炎(RA)、系统性红斑狼疮(SLE)、多发性硬化症(MS)和I型超敏反应,如过敏性鼻炎、过敏性结膜炎、异位性皮炎、过敏性哮喘和全身性过敏反应。有关靶向BTK作为炎症性疾病和自身免疫以及白血病和淋巴瘤的治疗的综述,参见Uckun&Qazi,2010 Expert Opin.Ther.Pat.,20:1457。由于BTK在造血系统的癌症中高度表达且其中BTK依赖性信号传导被认为失调,预期BTK抑制剂可用于治疗B细胞淋巴瘤/白血病及其它肿瘤学疾病,例如(但不限于)急性成淋巴细胞性白血病(ALL)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、非霍奇金淋巴瘤(NHL)、小淋巴细胞性淋巴瘤(SLL)和急性髓性白血病(综述参见Buggy&Elias 2012 Int Rev Immunol.31:119)。总之,BTK抑制剂提供了一种强有力的方法以治疗许多炎性疾病和免疫疾病以及血液系统癌症。

### 发明内容

[0007] 在第一个实施方案中,本发明提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、前药、生物学活性代谢物、同分异构体或立体异构体:



式 (I)

[0009] 其中:

[0010] X是NR<sup>2</sup>或S;

[0011] Y是N或CR<sup>1</sup>,Z是N或CR<sup>1</sup>;或者,Y是CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>且Z是CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>;

[0012] A是N或CR<sup>4</sup>;

[0013] E是N或CR<sup>5</sup>;

[0014] R<sup>1</sup>独立地为H、氘、CN、卤素、CF<sub>3</sub>、-NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、-N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>b</sup>、任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、任



选取代的 (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 烯基、任取代的芳基、任取代的 (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 环烷基、任取代的 (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 环烯基、任取代的杂芳基或任取代的饱和或部分饱和的杂环基；

[0015] R<sup>2</sup>独立地为H、氘或任取代的 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基；

[0016] R<sup>3</sup>是卤素、-N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>、任取代的芳基、任取代的 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基、任取代的饱和或部分饱和的杂环基或任取代的杂芳基；或

[0017] R<sup>3</sup>是-R<sup>301</sup>-L-R<sup>302</sup>，其中

[0018] R<sup>301</sup>是键、-O-、-OCH<sub>2</sub>-、-NR<sup>d</sup>-或任取代的 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 亚烷基，且

[0019] L是任取代的苯基、任取代的 (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 环烷基、含有一个或多个杂原子的任取代的杂芳基或饱和或部分饱和的杂环基，其中至少一个杂原子是氮；或

[0020] L是-L<sup>1</sup>-L<sup>2</sup>，其中L<sup>1</sup>连接至R<sup>301</sup>，且

[0021] L<sup>1</sup>是任取代的苯基、任取代的杂芳基或者任取代的饱和或部分饱和的碳环或者饱和或部分饱和的杂环基；且

[0022] L<sup>2</sup>是键、CH<sub>2</sub>、NR<sup>d</sup>、CH<sub>2</sub>N(H)、S(O)<sub>2</sub>N(H)或-O-；

[0023] R<sup>302</sup>是CN、-CH<sub>2</sub>CN、任取代的-C(=O)R<sup>302a</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-任取代的饱和或部分饱和的杂环基或任取代的-S(O)<sub>2</sub>(C<sub>2</sub>) 烯基；

[0024] 其中R<sup>302a</sup>是任取代的 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、任取代的 (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) 烯基、(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) 炔基、-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、任取代的饱和或部分不饱和的 (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 环烷基、任取代的芳基、任取代的杂芳基、-N(H)-任取代的杂芳基或-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-任取代的不饱和或部分饱和的杂环基；

[0025] R<sup>4</sup>是H、氘、CN、任取代的 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基、任取代的 (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 环烷基或任取代的饱和或部分饱和的杂环基或任取代的杂芳基；

[0026] 其中任取代的饱和或部分饱和的杂环基和任取代的杂芳基含有至少一个氮原子；或

[0027] R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>与其连接的碳原子一起形成任取代的，饱和的、不饱和的或部分不饱和的5元或6元碳环或任取代的，饱和的或部分不饱和的含有一个或多个选自N、S和O的杂原子的5元或6元杂环；

[0028] R<sup>5</sup>是H、氘、卤素或任取代的 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基；

[0029] R<sup>a</sup>独立地选自H、-C(O)-任取代的 (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 烯基、任取代的 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-任取代的 (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 环烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-任取代的杂环基或-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-任取代的杂芳基；

[0030] R<sup>b</sup>是H、任取代的 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、任取代的 (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 烯基、任取代的 (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 炔基、-CH<sub>2</sub>-O-任取代的芳基或-CH<sub>2</sub>-O-任取代的杂芳基；

[0031] R<sup>c</sup>独立地为H、任取代的 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、任取代的 (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 环烷基、任取代的饱和或部分饱和的杂环基、任取代的芳基或任取代的杂芳基；

[0032] R<sup>d</sup>是H、任取代的杂环基、-(CH<sub>2</sub>)-任取代的 (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 环烷基、-(CH<sub>2</sub>)-任取代的杂芳基或任取代的 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基；

[0033] R<sup>f</sup>是任取代的 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基、任取代的 (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) 烯基或任取代的 (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) 炔基；且

[0034] n独立地为0或1。

[0035] 在第二个实施方案中,本发明提供了根据第一个实施方案的化合物,其中Y是CR<sup>1</sup>且Y的R<sup>1</sup>是H、任选取代的乙烯基、任选取代的乙基、任选取代的甲基、任选取代的2,3-二氢苯并呋喃基、任选取代的1,4-二氧杂环己基、任选取代的3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪基、任选取代的6,7-二氢-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪基、任选取代的色满基、任选取代的环己烯基、任选取代的环丙基、任选取代的四氢呋喃基、任选取代的异色满基、任选取代的1,2,3,4-四氢-异喹啉基、任选取代的异噁唑基、任选取代的吗啉基、任选取代的氧杂环丁基、任选取代的苯基、任选取代的哌啶基、任选取代的哌嗪基、任选取代的3,6-二氢-2H-吡喃基、任选取代的吡喃并[4,3-b]吡啶基、任选取代的吡唑基、任选取代的吡啶基、任选取代的3H-吡啶-1-酮、任选取代的1,2,3,6-四氢吡啶基、任选取代的嘧啶基、任选取代的吡咯烷基、任选取代的2,5-二氢吡咯基、任选取代的四氢吡喃基或任选取代的四氢-2H-噻喃基。

[0036] 在第三个实施方案中,本发明提供了根据前述任一个实施方案的化合物,其中R<sup>1</sup>是H或R<sup>1</sup>任选地被独立地选自下组的一个或多个取代基取代:CN、OH、=O、卤素、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH、-CH=CH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>N(H)C(O)R<sup>e</sup>、-C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、-C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)-任选取代的杂环基、-N(H)C(O)CH<sub>3</sub>、N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、-S(O)<sub>2</sub>-吡咯烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基、-CH<sub>2</sub>-吗啉基、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-吗啉基、吗啉基、四氢吡喃基;

[0037] 其中R<sup>e</sup>是(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基、-CH<sub>2</sub>Cl、-C≡CH、-C≡CCH<sub>3</sub>、-CH=CH<sub>2</sub>、-CH=CHCH<sub>3</sub>、-C(=CH<sub>2</sub>)CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CN、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-哌啶基、-CH<sub>2</sub>O-任选取代的苯基。

[0038] 在第四个实施方案中,本发明提供了根据前述任一个实施方案的化合物,其中R<sup>3</sup>是-N(H)C(O)CH=CH<sub>2</sub>、任选取代的异噁唑基、任选取代的苯基、任选取代的吡唑基、任选取代的吡啶基、任选取代的嘧啶基、任选取代的噻唑基或任选取代的噻吩基。

[0039] 在第五个实施方案中,本发明提供了根据权利要求4的前述任一个实施方案的化合物,其中R<sup>3</sup>任选地被独立地选自以下的一个或多个取代基取代:-NH<sub>2</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基和-C(O)(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)烯基。

[0040] 在第六个实施方案中,本发明提供了根据前述任一个实施方案的化合物,其中X是NR<sup>2</sup>且R<sup>2</sup>是H。

[0041] 在第七个实施方案中,本发明提供了根据前述任一个实施方案的化合物,其中Y是CR<sup>1</sup>且Y的R<sup>1</sup>是H、任选取代的苯基、任选取代的哌嗪基、任选取代的吡唑基或任选取代的1,2,3,6-四氢吡啶基。

[0042] 在第八个实施方案中,本发明提供了根据前述任一个实施方案的化合物,其中Y是CR<sup>1</sup>且Y的R<sup>1</sup>任选地被独立地选自以下的一个或多个取代基取代:卤素、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、-C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基和-S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基。

[0043] 在第九个实施方案中,本发明提供了根据前述任一个实施方案的化合物,其中

[0044] Z是N或Z是CR<sup>1</sup>且Z的R<sup>1</sup>是H;且

[0045] A是CR<sup>4</sup>且R<sup>4</sup>是H或用-C(O)CH=CH<sub>2</sub>取代的氮杂环丁烷基。

[0046] 在第十个实施方案中,本发明提供了根据前述任一个实施方案的化合物,其中该化合物是:

[0047] 4-(3-氨基-2-甲基苯基)-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

- [0048] 2-(4-氟苯基)-4-(吡啶-3-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；
- [0049] 4-(吡啶-3-基)-2-对甲苯基-1H-吡啶-7-甲酰胺；
- [0050] 2-(4-氟苯基)-4-(吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；
- [0051] 2-(4-氟苯基)-4-(1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；
- [0052] 4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-对甲苯基-1H-吡啶-7-甲酰胺；
- [0053] 2-(1-乙酰基哌啶-4-基)-4-(3-氨基-2-甲基苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；
- [0054] 4-(吡啶-4-基)-2-对甲苯基-1H-吡啶-7-甲酰胺；
- [0055] 4-(噻吩-2-基)-2-对甲苯基-1H-吡啶-7-甲酰胺；
- [0056] 4-(2-氨基苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；
- [0057] 4-(3-氨基-2-甲基苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；
- [0058] 4-(5-氨基吡啶-3-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；
- [0059] 4-(2-氨基吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；
- [0060] 4-(2-氨基乙氨基)-2-(4-氟苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；
- [0061] 4-(2-氨基乙氨基)-2-对甲苯基-1H-吡啶-7-甲酰胺；
- [0062] 4-(噻啶-5-基)-2-对甲苯基-1H-吡啶-7-甲酰胺；
- [0063] 4-(1H-吡啶-4-基)-2-对甲苯基-1H-吡啶-7-甲酰胺；
- [0064] 4-(1H-吡啶-5-基)-2-对甲苯基-1H-吡啶-7-甲酰胺；
- [0065] 2-(4-氟苯基)-4-(噻啶-5-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；
- [0066] 4-(噻啶-2-基)-2-对甲苯基-1H-吡啶-7-甲酰胺；
- [0067] 4-(吡啶-2-基)-2-对甲苯基-1H-吡啶-7-甲酰胺；
- [0068] 4-(噻吩-3-基)-2-对甲苯基-1H-吡啶-7-甲酰胺；
- [0069] 4-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-2-对甲苯基-1H-吡啶-7-甲酰胺；
- [0070] 4-(1H-吡啶-3-基)-2-对甲苯基-1H-吡啶-7-甲酰胺；
- [0071] 4-(2-氨基苯基)-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；
- [0072] 2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-4-苯基-1H-吡啶-7-甲酰胺；
- [0073] 4-(3-氨基-2-甲基苯基)-2-(4,4-二氟环己-1-烯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；
- [0074] 4-(3-氨基-2-甲基苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-甲酰胺；
- [0075] 4-(1-丙烯酰哌啶-3-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；
- [0076] 4-(1-丙烯酰哌啶-3-基)-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；
- [0077] 4-(2-氨基乙基氨基)-2-对甲苯基-1H-吡啶-7-甲酰胺；
- [0078] 4-((1R,2R)-2-氨基环己基氨基)-2-(4-氟苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺\*；
- [0079] 4-(1-甲基-1H-吡啶-5-基氨基)-2-对甲苯基-1H-吡啶-7-甲酰胺；
- [0080] 4-碘代-2-(吡啶-3-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；
- [0081] 4-(3-氨基-2-甲基苯基)-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；
- [0082] 4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-(4-氟苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；
- [0083] 4-(2-氨基苯基)-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；或

[0084] 2-(1-乙酰基哌啶-4-基)-4-(3-氨基-2-甲基苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺。

[0085] 在第十一个实施方案中,本发明提供了根据第一至第三个实施方案中任一个的化合物,其中R<sup>3</sup>是-R<sup>301</sup>-L-R<sup>302</sup>,且R<sup>301</sup>是键、N(H)、N(CH<sub>3</sub>)、CH<sub>2</sub>、C(H) (任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基)、O或OCH<sub>2</sub>。

[0086] 在第十二个实施方案中,本发明提供了根据第一至第三个实施方案中任一个或第十一个实施方案的化合物,其中

[0087] L是任选取代的氮杂环丁烷基、任选取代的环戊基、任选取代的3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚烷基、任选取代的1,4-二氧杂环己基、任选取代的吗啉基、任选取代的[1,4]氧氮杂环庚基、任选取代的苯基、任选取代的哌啶基或任选取代的吡咯烷基;或

[0088] L是L<sup>1</sup>-L<sup>2</sup>,其中

[0089] L<sup>1</sup>是任选取代的环己基、任选取代的环戊基、任选取代的苯基、任选取代的哌啶基、任选取代的吡啶基;

[0090] L<sup>2</sup>是N(H)、N(CH<sub>3</sub>)、N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH)、N(CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、N(氧杂环丁基)、N(CH<sub>2</sub>-环戊基)、N(CH<sub>2</sub>-噻唑基)、O、S(O)<sub>2</sub>N(H)或CH<sub>2</sub>N(H)。

[0091] 在第十三个实施方案中,本发明提供了根据第一至第三个实施方案以及第十一个和第十二个实施方案中任一个的化合物,其中L或L<sup>1</sup>任选地被独立地选自以下的一个或多个取代基取代:卤素、CN、OH、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、-CH<sub>2</sub>OH、-N(H)CH<sub>2</sub>-杂芳基、苄氧基和-OCH<sub>2</sub>-杂芳基。

[0092] 在第十四个实施方案中,本发明提供了根据第一至第三以及第十一至第十三个实施方案中任一个的化合物,其中R<sup>302</sup>是-C(O)CH<sub>3</sub>、-C(O)C(O)CH<sub>3</sub>、-C(O)CF<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>)、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>C<sub>1</sub>、-CH<sub>2</sub>CN、-C(O)CH<sub>2</sub>CN、-C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>F、-C(O)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)CH(CH<sub>3</sub>)(C<sub>1</sub>)、-C(O)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>、-C(O)CH(C<sub>1</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)CH=CH<sub>2</sub>、-C(O)C≡CH、-C(O)CH=CHC<sub>1</sub>、-C(O)CH=CHCH<sub>3</sub>、-C(O)C(=CH<sub>2</sub>)CH<sub>3</sub>、-C(O)C(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>、-C(O)CH=CHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)CH=CHC(O)OH、-C(O)CH=CHC(O)N(H)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(O)CH=CHCH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)CH=CHC(O)OCH<sub>3</sub>、-C(O)CH=CHC(O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(O)CH=CHC(O)N(H)CH<sub>3</sub>、-C(O)CH=CHC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-C(O)CH=CHC(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)CH=CHC(O)N(H)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(O)CH=CHC(O)N(H)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-C(O)CH=CHCH<sub>2</sub>N(H)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-C(O)C(CN)=C(OH)(CH<sub>3</sub>)、-C(O)CH=CH-任选取代的吡啶基-C(O)CH=CHCH<sub>2</sub>N(H)-任选取代的环丙基、-C(O)CH=CHCH<sub>2</sub>N(H)CH<sub>2</sub>-任选取代的四氢呋喃基、-C(O)CH=CHC(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)CH=CHC(O)N(H)-任选取代的环丙基、-C(O)C(CH<sub>3</sub>)=CHCH<sub>3</sub>、-C(O)C(CH<sub>3</sub>)=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(O)C(=CH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)C(=CH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-C(O)C(=CH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>N(H)(CH<sub>3</sub>)、-C(O)C(=CH<sub>2</sub>)CH<sub>3</sub>、-C(O)C(=CH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>-任选取代的吗啉基、-C(O)C(=CH<sub>2</sub>)-任选取代的苯基、-CH<sub>2</sub>-任选取代的苯并[d]噻唑基、-C(O)-CH<sub>2</sub>-O-任选取代的苯基、-CH<sub>2</sub>-任选取代的噻唑基、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-任选取代的吗啉基、-C(O)CH<sub>2</sub>O-任选取代的苯基、-C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-任选取代的哌啶基、-C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-任选取代的哌啶基、-C(O)CH<sub>2</sub>O-任选取代的吡啶基、-C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-任选取代的吡咯烷基、-C(O)CH=CH-任选取代的环丙基、-C(O)CH=CHCH<sub>2</sub>-任选取代的吗啉基、-C(O)CH=CHCH<sub>2</sub>-任选取代的哌啶基、-C(O)CH=CH-任选取代的吡啶基、-C(O)CH=CH-任选取代的吡啶基、-C(O)CH=CH-任选取代的噻唑基、-C(O)-任选取代的环己烯基、-C(=O)-任选取代的环己基、-C(O)-任选取代的环戊烯基、-C(O)-环戊基、任选取代的咪唑并[1,2-a]吡啶基、任选取代的

四氢咪唑并[1,2-a]吡嗪基、任选取代的二氢-异吡啶基、任选取代的1,2,3,4-四氢-异喹啉基、任选取代的异喹啉基、-C(O)-任选取代的异噁唑基、-C(O)-任选取代的噁唑基、任选取代的氧杂环丁基、-C(=O)-任选取代的苯基、任选取代的哌啶基、-C(O)-任选取代的哌啶基、任选取代的吡啶基、-C(O)CH<sub>2</sub>O-任选取代的哒嗪基、-C(O)-任选取代的吡啶基、任选取代的嘧啶基、任选取代的喹啉基、任选取代的二氢喹啉基、任选取代的-C(O)-四氢苯并[b]苯硫基、-C(O)-任选取代的四氢吡喃基、-C(O)-任选取代的四氢吡啶基、-C(O)-噻唑基、-C(O)N(H)-噻唑基、-C(O)NHCH<sub>2</sub>CN或-S(O)<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>。

[0093] 在第十五个实施方案中,本发明提供了根据第一至第三或第十三至第十四个实施方案中任一个的化合物,其中X是NR<sup>2</sup>且R<sup>2</sup>是H。

[0094] 在第十六个实施方案中,本发明提供了根据第一至第三或第十三至第十五个实施方案中任一个的化合物,其中Y是CR<sup>1</sup>且Y的R<sup>1</sup>任选地被独立地选自以下的一个或多个取代基取代:卤素、CN、=O、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)烯基、-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>C(OH)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>NHC(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、-CH<sub>2</sub>NHC(O)CH<sub>2</sub>Cl、-CH<sub>2</sub>NHC(O)CH<sub>2</sub>CN、-CH<sub>2</sub>NHC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>NHC(O)C(=CH<sub>2</sub>)CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>NHC(O)(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)炔基、-CH<sub>2</sub>NHC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-哌啶基、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基-吗啉基、-CH<sub>2</sub>NHC(O)CH<sub>2</sub>O-苯基(其中苯基任选地被卤素取代)、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基、-C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、-C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基、-C(O)N(H)<sub>2</sub>、-C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)-吗啉基、-C(O)-吡咯烷基、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NHC(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、-NHC(O)(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)烯基、-NHC(O)CH<sub>2</sub>CN、-S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、-S(O)<sub>2</sub>-吡咯烷基、吗啉基、四氢吡喃基或4-甲基哌嗪羰基。

[0095] 在第十七个实施方案中,本发明提供了根据第一至第三或第十三至第十六个实施方案中任一个的化合物,其中Z是CR<sup>1</sup>且Z的R<sup>1</sup>是H、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、-NHC(O)CH<sub>2</sub>Cl、-NHC(O)CH<sub>2</sub>CN、-NHC(O)(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)烯基、-NHC(O)(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)炔基、-NHC(O)C(=CH<sub>2</sub>)CH<sub>3</sub>、其中苯基任选地被卤素取代的-NHC(O)CH<sub>2</sub>-苯基或被CH<sub>3</sub>取代的吡啶基。

[0096] 在第十八个实施方案中,本发明提供了根据第一至第三或第十三至第十七个实施方案中任一个的化合物,其中R<sup>302</sup>任选地被独立地选自以下的一个或多个取代基取代:卤素、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、=O、CHF<sub>2</sub>、CN、C(O)OH、OH、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)环烷基、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基CN、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)N(H)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、-C(O)N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基)<sub>2</sub>、-C(O)N(H)环丙基、-C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基、NH<sub>2</sub>、N(H)CH<sub>3</sub>、N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>或任选取代的苄基。

[0097] 在第十九个实施方案中,本发明提供了根据第一至第三或第十三至第十八个实施方案中任一个的化合物,其中

[0098] X是NR<sup>2</sup>,其中R<sup>2</sup>是H;

[0099] Y是CR<sup>1</sup>,其中R<sup>1</sup>是H、CH<sub>3</sub>、取代的吡啶基、6,7-二氢-4H-吡啶并[5,1-c][1,4]噁嗪基或四氢咪喃基;

[0100] Z是CR<sup>1</sup>,其中R<sup>1</sup>是H;

[0101] E是CR<sup>5</sup>,其中R<sup>5</sup>是H;

[0102] R<sup>3</sup>是-R<sup>301</sup>-L-R<sup>302</sup>,其中

[0103] R<sup>301</sup>是键、-O-、-N(H)-、-N(CH<sub>3</sub>)-或-C(H)(CH<sub>3</sub>)-;

[0104] L是氮杂环丁烷基、3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚烷基、吗啉基、[1,4]氧氮杂环庚基、哌啶基或吡咯烷基;

- [0105] 其中氮杂环丁烷基任选地被CH<sub>3</sub>取代;且
- [0106] 其中哌啶基任选地被-CH<sub>2</sub>OH取代;以及
- [0107] R<sup>302</sup>是-C(O)CH=CH<sub>2</sub>或-C(O)C≡CH。
- [0108] 在第二十个实施方案中,本发明提供了根据第一至第三或第十三至第十九个实施方案中任一个的化合物,其中该化合物是:
- [0109] 4-((1-丙烯酰基氮杂环丁烷-3-基)(甲基)氨基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0110] 4-(5-乙酰噻吩-2-基)-2-对甲苯基-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0111] 4-(1-(4-甲氧苄基)-1H-吡啶-5-基氨基)-2-对甲苯基-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0112] 4-(3-(6-氟代-4-氧代喹啉啉-3(4H)-基)-2-甲基苯基)-2-(吡啶-3-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0113] 4-(3-(6-氟代-4-氧代喹啉啉-3(4H)-基)-2-甲基苯基)-2-(吡啶-3-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0114] 4-(2-甲基-3-(4-氧代喹啉啉-3(4H)-基)苯基)-2-(吡啶-3-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0115] 4-(2-甲基-3-(4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-2-甲酰胺基)苯基)-2-(吡啶-3-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0116] 4-(2-甲基-3-(1-氧异吡啶啉-2-基)苯基)-2-(吡啶-3-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0117] 4-(2-甲基-3-(6-甲基-1-氧异吡啶啉-2-基)苯基)-2-(吡啶-3-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0118] 4-(3-(6-氟代-1-氧异吡啶啉-2-基)-2-甲基苯基)-2-(吡啶-3-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0119] 4-(3-(6-氟代-1-氧异吡啶啉-2-基)-2-甲基苯基)-2-(4-氟苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0120] 2-(4-氟苯基)-4-(2-甲基-3-(4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-2-甲酰胺基)苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0121] N-(3-(7-氨基甲酰基-2-(吡啶-3-基)-1H-吡啶-4-基)-4-甲基苯基)噻唑-2-甲酰胺2,2,2-三氟醋酸盐;
- [0122] N-(3-(7-氨基甲酰基-2-(吡啶-3-基)-1H-吡啶-4-基)-2-甲基苯基)噻唑-2-甲酰胺;
- [0123] (R)-4-(3-(4-氧代喹啉啉-3(4H)-基)哌啶-1-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺\*;
- [0124] (R)-2-(4-氟苯基)-4-(3-(4-氧代喹啉啉-3(4H)-基)哌啶-1-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺\*;
- [0125] (R)-4-(3-(4-氧代喹啉啉-3(4H)-基)哌啶-1-基)-2-(吡啶-3-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺\*;
- [0126] (R)-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-4-(3-(4-氧代喹啉啉-3(4H)-基)哌啶-1-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺\*;
- [0127] (R)-4-(3-(6-氟代-4-氧代喹啉啉-3(4H)-基)哌啶-1-基)-2-(4-氟苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺\*;
- [0128] 2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-4-(2-甲基-3-(4-氧代喹啉啉-3(4H)-基)苯基)-1H-

吡啶-7-甲酰胺；

[0129] 4-(2-甲基-3-(4-氧代喹啉-3(4H)-基)苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；

[0130] 2-(1-乙酰基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-4-(2-甲基-3-(4-氧代喹啉-3(4H)-基)苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；

[0131] (R)-4-(3-(4-叔丁基苯甲酰胺基)哌啶-1-基)-2-(吡啶-3-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺\*；

[0132] (R)-4-(3-(4-叔丁基苯甲酰胺基)哌啶-1-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺\*；

[0133] (R)-N-(1-(7-氨基甲酰基-1H-吡啶-4-基)哌啶-3-基)-2-甲基噁唑-4-甲酰胺\*；

[0134] (R)-4-(3-(3-噁唑-2-基脲基)哌啶-1-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺\*；

[0135] 4-(3-(4-叔丁基苯甲酰胺基)-2-甲基苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；

[0136] 4-(3-(7-环丙基-5-氟代-4-氧代喹啉-3(4H)-基)哌啶-1-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；

[0137] (R)-4-(3-(4-叔丁基苯甲酰胺基)哌啶-1-基)-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺\*；

[0138] (R)-4-(3-(4-甲氧基苯甲酰胺基)哌啶-1-基)-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺\*；

[0139] (R)-5-叔丁基-N-(1-(7-氨基甲酰基-1H-吡啶-4-基)哌啶-3-基)异噁唑-3-甲酰胺\*；

[0140] (R)-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-4-(3-(4-(三氟甲基)苯甲酰胺基)哌啶-1-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺\*；

[0141] (R)-4-(3-(4-甲氧基苯甲酰胺基)哌啶-1-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺\*；

[0142] (R)-4-(3-(4-(三氟甲基)苯甲酰胺基)哌啶-1-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺\*；

[0143] (R)-4-(3-(4-(二氟甲基)苯甲酰胺基)哌啶-1-基)-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺\*；

[0144] 4-(3-(6-氟代-4-氧代喹啉-3(4H)-基)-2-甲基苯基)-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；

[0145] 2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4-(2-甲基-3-(4-氧代喹啉-3(4H)-基)苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；

[0146] 2-(4-氟苯基)-4-(2-甲基-3-(4-氧代喹啉-3(4H)-基)苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；

[0147] (R)-4-(3-(4-(1-氨基-2-甲基-1-氧丙-2-基)苯甲酰胺基)哌啶-1-基)-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺\*；

[0148] (R)-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-4-(3-(4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺基)哌啶-1-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺\*；

[0149] 2-(1-(2-羟乙基)-1H-吡啶-4-基)-4-(2-甲基-3-(4-氧代喹啉-3(4H)-基)苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；

[0150] (R)-4-(3-(6-氟代-1-氧异吡啶-2-基)哌啶-1-基)-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺\*；

[0151] 2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4-(3-(6-氟代-4-氧代喹啉-3(4H)-基)-2-甲基

苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

[0152] 2-(1-乙酰基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-4-(3-(6-氟代-4-氧代喹啉-3(4H)-基)-2-甲基苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

[0153] N-(3-(7-氨基甲酰基-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)-2-甲基苯基)噻唑-2-甲酰胺;

[0154] 4-(3-(6-氟代-4-氧代喹啉-3(4H)-基)-2-(羟甲基)苯基)-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

[0155] 2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-4-(2-甲基-3-(4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-2-甲酰胺基)苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

[0156] (R)-4-(3-(4-环丙基苯甲酰胺基)哌啶-1-基)-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺\*;

[0157] 2-(2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)-4-(2-甲基-3-(4-氧代喹啉-3(4H)-基)苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

[0158] 4-(2-甲基-3-(4-氧代喹啉-3(4H)-基)苯基)-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

[0159] 2-(1-((R)-2,3-二羟基丙基)-1H-吡啶-4-基)-4-(2-甲基-3-(4-氧代喹啉-3(4H)-基)苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺\*;

[0160] N-(3-(7-氨基甲酰基-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)-2-(羟甲基)苯基)噻唑-2-甲酰胺;

[0161] 2-(1-乙酰基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-4-(3-(4-叔丁基苯甲酰胺基)-2-甲基苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

[0162] N-(3-(2-(1-乙酰基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-7-氨基甲酰基-1H-吡啶-4-基)-2-甲基苯基)噻唑-2-甲酰胺;

[0163] 2-(1-乙酰基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-4-(2-甲基-3-(4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-2-甲酰胺基)苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

[0164] 2-(1-乙酰基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-4-(3-(4-环丙基苯甲酰胺基)-2-甲基苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

[0165] 4-(2-甲基-3-(1-氧代-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)苯基)-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

[0166] 2-(1-甲基-2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)-4-(2-甲基-3-(4-氧代喹啉-3(4H)-基)苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

[0167] 2-(1-乙酰基-2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)-4-(2-甲基-3-(4-氧代喹啉-3(4H)-基)苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

[0168] 3-(7-氨基甲酰基-4-(2-甲基-3-(4-氧代喹啉-3(4H)-基)苯基)-1H-吡啶-2-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-羧酸乙酯;

[0169] 2-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-4-(2-甲基-3-(4-氧代喹啉-3(4H)-基)苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

[0170] 4-(2-甲基-3-(4-氧代喹啉-3(4H)-基)苯基)-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;



- [0171] N-(3-(7-氨基甲酰基-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)-2-甲基苯基)噻唑-2-甲酰胺;
- [0172] N-(3-(7-氨基甲酰基-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)-2-甲基苯基)噻唑-2-甲酰胺;
- [0173] 2-(1-((S)-2,3-二羟基丙基)-1H-吡啶-4-基)-4-(2-甲基-3-(4-氧代喹啉啉-3(4H)-基)苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0174] N-(3-(7-氨基甲酰基-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-N-甲基噻唑-2-甲酰胺;
- [0175] N-(3-(7-氨基甲酰基-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-N-(氧杂环丁-3-基)噻唑-2-甲酰胺;
- [0176] 2-(1-乙酰-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-4-(3-(4-(2-氰基丙-2-基)苯甲酰胺基)-2-甲基苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0177] 4-(2-甲基-3-(4-氧代喹啉啉-3(4H)-基)苯基)-2-(嘧啶-5-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0178] 4-(3-(6-氟代-4-氧代喹啉啉-3(4H)-基)-2-甲基苯基)-2-(嘧啶-5-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0179] 4-(3-(4-(二氟甲基)苯甲酰胺基)-2-甲基苯基)-2-(嘧啶-5-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0180] 4-(3-(4-环丙基苯甲酰胺基)-2-甲基苯基)-2-(嘧啶-5-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0181] 4-(3-(6-氟代-4-氧代喹啉啉-3(4H)-基)-2-甲基苯基)-2-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0182] (R)-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-4-(3-(8-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-7(8H)-基)哌啶-1-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺\*;
- [0183] (R)-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-4-(3-(8-氧代咪唑并[1,2-a]吡嗪-7(8H)-基)哌啶-1-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺\*;
- [0184] 4-(2-甲基-3-(氧杂环丁-3-基氨基)苯基)-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0185] 4-(2-甲基-3-(1-氧代-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)苯基)-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0186] 4-(3-(4-(二氟甲基)苯甲酰胺基)-2-甲基苯基)-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0187] 4-(3-(4-羟基-4-(三氟甲基)环己烷甲酰胺基)-2-甲基苯基)-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0188] (R)-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-4-(3-(1-氧代-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)哌啶-1-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺\*;
- [0189] 2-(1-乙酰基哌啶-4-基)-4-(3-(4-环丙基苯甲酰胺基)-2-甲基苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0190] (R)-N-(1-(7-氨基甲酰基-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)哌啶-3-基)-2-甲基噁唑-4-甲酰胺\*;

- [0191] (R)-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-4-(2-氧代-1,3'-联哌啶-1'-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺\*;
- [0192] 2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-4-(2-甲基-3-(4-氧代喹啉-3(4H)-基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-7-甲酰胺;
- [0193] 4-(3-(4-(二氟甲基)-N-(氧杂环丁-3-基)苯甲酰胺基)-2-甲基苯基)-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0194] 4-(2-甲基-3-(氧杂环丁-3-基氨基)苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0195] 4-(3-(4-(二氟甲基)苯甲酰胺基)-2-甲基苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0196] 4-(3-(2-羟基乙基氨基)-2-甲基苯基)-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0197] (R)-N-(1-(7-氨基甲酰基-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)哌啶-3-基)噻唑-2-甲酰胺\*;
- [0198] 4-(3-(环己烷甲酰胺基)-2-甲基苯基)-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0199] 4-(3-(4-(二氟甲基)-N-(2-羟乙基)苯甲酰胺基)-2-甲基苯基)-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0200] N-(3-(7-氨基甲酰基-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)-2-甲基苯基)异噻唑-4-甲酰胺;
- [0201] 4-(2-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺基)苯基)-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0202] 4-(2-甲基-3-(1-甲基哌啶-3-甲酰胺基)苯基)-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0203] 4-(2-甲基-3-(1-甲基哌啶-4-甲酰胺基)苯基)-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0204] 4-(3-(环戊烷甲酰胺基)-2-甲基苯基)-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0205] N-(3-(7-氨基甲酰基-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-2-甲基噻唑-4-甲酰胺;
- [0206] 4-(3-(3-甲氧基环己烷甲酰胺基)-2-甲基苯基)-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0207] 4-(2-甲基-3-(3-甲基丁酰胺基)苯基)-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0208] 4-(3-异丁酰胺基)-2-甲基苯基)-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0209] 4-(2-甲基-3-(烟酰胺)苯基)-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0210] 4-(3-丙烯酰胺)-2-甲基苯基)-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0211] N-(3-(7-氨基甲酰基-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-

基)-2-甲基苯基)-5-甲基噻唑-2-甲酰胺;

[0212] N-(3-(7-氨基甲酰基-2-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1H-吡啶-4-基)-2-甲基苯基)噻唑-2-甲酰胺;

[0213] N-((3R,4R)-1-(7-氨基甲酰基-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)-4-羟基哌啶-3-基)噻唑-2-甲酰胺;

[0214] (R)-4-(3-丙烯酰胺哌啶-1-基)-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺\*;

[0215] 4-(2-甲基-3-(噻唑-2-基甲基氨基)苯基)-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

[0216] 4-(2-甲基-3-(N-(噻唑-2-基甲基)丙烯酰胺)苯基)-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

[0217] (Z)-4-(2-甲基-3-(2-甲基丁-2-烯酰胺基)苯基)-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

[0218] (E)-4-(3-(4-(二甲氨基)丁-2-烯酰胺基)-2-甲基苯基)-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

[0219] 4-(2-甲基-3-(3-(哌啶-1-基)丙酰胺基)苯基)-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

[0220] 4-(3-(2-氰基乙酰胺基)-2-甲基苯基)-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

[0221] 4-(2-甲基-3-丙酰胺基苯基)-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

[0222] 4-(3-甲基丙烯酰胺-2-甲基苯基)-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺1;

[0223] 4-(3-(2-氯-2,2-二氟乙酰胺基)-2-甲基苯基)-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

[0224] 4-(3-(2-氯代丙酰胺基)-2-甲基苯基)-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

[0225] (E)-4-(3-丁-2-烯酰胺基-2-甲基苯基)-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

[0226] N1-(3-(7-氨基甲酰基-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)-2-甲基苯基);

[0227] 4-(3-(2-(4-氟代苯氧基)乙酰胺基)-2-甲基苯基)-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

[0228] 4-(2-甲基-3-(3-(吡咯烷-1-基)丙酰胺基)苯基)-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

[0229] 4-(3-(2-(4-氰基苯氧基)乙酰胺基)-2-甲基苯基)-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

[0230] 4-(2-甲基-3-(2-(吡啶-3-基氧基)乙酰胺基)苯基)-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

- [0231] 4-(3-(环戊-1-烯甲酰胺基)-2-甲基苯基)-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0232] (E)-4-(2-甲基-3-(2-甲基戊-2-烯酰胺基)苯基)-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0233] (Z)-4-(3-(3-氯代丙烯酰胺)-2-甲基苯基)-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0234] (E)-4-(3-(7-氨基甲酰基-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)-2-甲基苯基氨基)-4-氧代丁-2-烯酸甲酯;
- [0235] 4-(3-(环己-1-烯甲酰胺基)-2-甲基苯基)-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0236] (E)-4-(3-(7-氨基甲酰基-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)-2-甲基苯基氨基)-4-氧代丁-2-烯酸乙酯;
- [0237] 4-(2-甲基-3-(2-苯氧基乙酰胺基)苯基)-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0238] 4-(3-(2-氟代乙酰胺基)-2-甲基苯基)-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0239] 4-(3-丙烯酰胺-2-甲基苯基)-2-(4,4-二氟环己-1-烯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0240] 4-(2-(丙烯酰胺甲基)苯基)-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0241] 4-(3-(3-(二甲氨基)丙酰胺基)-2-甲基苯基)-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0242] 4-(2-丙烯酰胺苯基)-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0243] 4-(3-(丙烯酰胺甲基)苯基)-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0244] 4-(3-(丙烯酰胺甲基)苯基)-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0245] 4-(3-(2-氰基嘧啶-4-基氨基)苯基)-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0246] 4-(3-(6-环丙基-8-氟代-1-氧代异喹啉-2(1H)-基)-2-(羟甲基)苯基)-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0247] 4-(3-丙烯酰胺苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0248] 4-(3-丙烯酰胺-2-甲基苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0249] 4-(3-丙烯酰胺-2-甲基苯基)-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0250] 4-(2-甲基-3-(2-(吡啶-2-基氧基)乙酰胺基)苯基)-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0251] N1-(3-(7-氨基甲酰基-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)-2-甲基苯基)富马酰胺;
- [0252] 4-(3-(2-氯代丁酰胺基)-2-甲基苯基)-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-

基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

[0253] 4-(2-甲基-3-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙胺基)苯基)-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

[0254] 4-(2-甲基-3-(2-(哒嗪-3-基氧基)乙酰胺基)苯基)-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

[0255] 2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-4-(3-(噻唑-2-基甲氧基)苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

[0256] 3-(4-(3-丙烯酰胺-2-甲基苯基)-7-氨基甲酰基-1H-吡啶-2-基)苯甲酸甲酯;

[0257] 4-(3-丙烯酰胺-2-甲基苯基)-2-(3-甲氧基苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

[0258] 4-(3-丙烯酰胺-2-甲基苯基)-2-(4-甲氧基苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

[0259] 4-(3-丙烯酰胺-2-甲基苯基)-2-(6-甲基吡啶-3-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

[0260] 4-(3-丙烯酰胺-2-甲基苯基)-2-(3-氨基甲酰基苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

[0261] N-(3-(7-氨基甲酰基-3-甲基-1H-吡啶-4-基)-2-甲基苯基)噻唑-2-甲酰胺;

[0262] 4-(3-丙烯酰胺-2-甲基苯基)-2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

[0263] 4-(3-丙烯酰胺-2-甲基苯基)-2-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

[0264] 4-(3-丙烯酰胺-2-甲基苯基)-2-(3,5-二甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

[0265] 4-(3-丙烯酰胺-2-甲基苯基)-2-(1-异丙基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

[0266] 4-(3-丙烯酰胺-2-甲基苯基)-2-(1,3-二甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

[0267] 4-(3-丙烯酰胺-2-甲基苯基)-2-(1-乙基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

[0268] 4-(3-丙烯酰胺-2-甲基苯基)-2-(1-异丁基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

[0269] (E)-N-(3-(3-丁-2-烯酰胺基-7-氨基甲酰基-1H-吡啶-4-基)-2-甲基苯基)噻唑-2-甲酰胺;

[0270] N-(3-(7-氨基甲酰基-3-甲基丙烯酰胺-1H-吡啶-4-基)-2-甲基苯基)噻唑-2-甲酰胺;

[0271] N-(3-(3-丁-2-炔酰胺基-7-氨基甲酰基-1H-吡啶-4-基)-2-甲基苯基)噻唑-2-甲酰胺;

[0272] N-(3-(7-氨基甲酰基-3-(2-(4-氟代苯氧基)乙酰胺基)-1H-吡啶-4-基)-2-甲基苯基)噻唑-2-甲酰胺;

[0273] 4-(3-丙烯酰胺-2-甲基苯基)-2-(2-氟代吡啶-3-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

[0274] 4-(3-丙烯酰胺-2-甲基苯基)-2-(1-乙基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

[0275] 2-(3-乙酰胺基苯基)-4-(3-丙烯酰胺-2-甲基苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

[0276] 4-(3-丙烯酰胺-2-甲基苯基)-2-(2-甲氧基吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

[0277] 4-(3-丙烯酰胺-2-甲基苯基)-2-(3-氰基苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

[0278] 4-(4-(3-丙烯酰胺-2-甲基苯基)-7-氨基甲酰基-1H-吡啶-2-基)苯甲酸甲酯;

[0279] 4-(3-丙烯酰胺-2-甲基苯基)-2-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

[0280] 4-(3-丙烯酰胺-2-甲基苯基)-2-(3-氟苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

- [0281] 4-(3-丙烯酰胺-2-甲基苯基)-2-(3-(二甲氨基)苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0282] 4-(2-(2-氯代乙酰胺基)苯基)-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0283] 4-(2-乙酰胺基苯基)-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0284] 4-(3-丙烯酰胺-2-甲基苯基)-2-(2-甲基-5-(吡咯烷-1-基磺酰基)苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0285] 4-(3-丙烯酰胺-2-甲基苯基)-2-(2-氟苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0286] N-(3-(3-丙烯酰胺-7-氨基甲酰基-1H-吡啶-4-基)-2-甲基苯基)噻唑-2-甲酰胺;
- [0287] N-(3-(7-氨基甲酰基-3-(2-氯代乙酰胺基)-1H-吡啶-4-基)-2-甲基苯基)噻唑-2-甲酰胺;
- [0288] 4-(3-丙烯酰胺-2-甲基苯基)-2-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0289] 4-(3-丙烯酰胺-2-甲基苯基)-2-(吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0290] 4-(3-丙烯酰胺-2-甲基苯基)-2-(1-(2-吗啉代乙基)-1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0291] 4-(3-丙烯酰胺-2-甲基苯基)-2-(6-吗啉代吡啶-3-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0292] 4-(3-丙烯酰胺-2-甲基苯基)-2-(3-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0293] N-(3-(2-(2-(丙烯酰胺甲基)苯基)-7-氨基甲酰基-1H-吡啶-4-基)-2-甲基苯基)噻唑-2-甲酰胺;
- [0294] N-(3-(2-(2-(乙酰胺基甲基)苯基)-7-氨基甲酰基-1H-吡啶-4-基)-2-甲基苯基)噻唑-2-甲酰胺;
- [0295] N-(3-(7-氨基甲酰基-2-(2-(丙酰胺基甲基)苯基)-1H-吡啶-4-基)-2-甲基苯基)噻唑-2-甲酰胺;
- [0296] N-(3-(2-(2-(丁酰胺基甲基)苯基)-7-氨基甲酰基-1H-吡啶-4-基)-2-甲基苯基)噻唑-2-甲酰胺;
- [0297] (E)-N-(3-(2-(2-(丁-2-烯酰胺基甲基)苯基)-7-氨基甲酰基-1H-吡啶-4-基)-2-甲基苯基)噻唑-2-甲酰胺;
- [0298] N-(3-(7-氨基甲酰基-2-(2-(甲基丙烯酰胺基甲基)苯基)-1H-吡啶-4-基)-2-甲基苯基)噻唑-2-甲酰胺;
- [0299] N-(3-(7-氨基甲酰基-2-(2-(丙炔酰胺基甲基)苯基)-1H-吡啶-4-基)-2-甲基苯基)噻唑-2-甲酰胺;
- [0300] N-(3-(2-(2-(丁-2-炔酰胺基甲基)苯基)-7-氨基甲酰基-1H-吡啶-4-基)-2-甲基苯基)噻唑-2-甲酰胺;
- [0301] N-(3-(7-氨基甲酰基-2-(2-((2-氰基乙酰胺基)甲基)苯基)-1H-吡啶-4-基)-2-甲基苯基)噻唑-2-甲酰胺;
- [0302] N-(3-(7-氨基甲酰基-2-(2-((3-(二甲氨基)丙酰胺基)甲基)苯基)-1H-吡啶-4-基)-2-甲基苯基)噻唑-2-甲酰胺;
- [0303] N-(3-(7-氨基甲酰基-2-(2-((3-(哌啶-1-基)丙酰胺基)甲基)苯基)-1H-吡啶-4-

基)-2-甲基苯基) 噻唑-2-甲酰胺;

[0304] N-(3-(7-氨基甲酰基-2-(2-((2-苯氧基乙酰胺基)甲基)苯基)-1H-吡啶-4-基)-2-甲基苯基) 噻唑-2-甲酰胺;

[0305] N-(3-(7-氨基甲酰基-2-(2-((2-(4-氟代苯氧基)乙酰胺基)甲基)苯基)-1H-吡啶-4-基)-2-甲基苯基) 噻唑-2-甲酰胺;

[0306] N-(3-(7-氨基甲酰基-2-(2-((2-氯代乙酰胺基)甲基)苯基)-1H-吡啶-4-基)-2-甲基苯基) 噻唑-2-甲酰胺;

[0307] N-(3-(2-(2-(氨基甲基)苯基)-7-氨基甲酰基-1H-吡啶-4-基)-2-甲基苯基) 噻唑-2-甲酰胺;

[0308] 4-(3-丙烯酰胺-2-甲基苯基)-2-(4-氟苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

[0309] 4-(3-丙烯酰胺-2-甲基苯基)-2-苯基-1H-吡啶-7-甲酰胺;

[0310] 4-(3-丙烯酰胺-2-甲基苯基)-2-(2-(甲磺酰基)苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

[0311] 4-(3-丙烯酰胺-2-甲基苯基)-2-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

[0312] 4-(3-丙烯酰胺-2-甲基苯基)-2-(嘧啶-5-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

[0313] 4-(3-丙烯酰胺-2-甲基苯基)-2-(吡啶-3-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

[0314] 4-(3-丙烯酰胺-2-甲基苯基)-2-(4-(吗啉-4-羰基)苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

[0315] 4-(3-丙烯酰胺-2-甲基苯基)-2-(4-(吡咯烷-1-羰基)苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

[0316] 4-(3-丙烯酰胺-2-甲基苯基)-2-(4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

[0317] 4-(3-丙烯酰胺-2-甲基苯基)-2-(4-(甲磺酰基)苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

[0318] 4-(3-丙烯酰胺-2-甲基苯基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

[0319] 4-(3-丙烯酰胺-2-甲基苯基)-2-(4-氰基苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

[0320] 4-(3-丙烯酰胺-2-甲基苯基)-2-(2-甲氧基苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

[0321] N-(3-(7-氨基甲酰基-3-(2-氰基乙酰胺基)-1H-吡啶-4-基)-2-甲基苯基) 噻唑-2-甲酰胺;

[0322] 4-(2-丙烯酰胺苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

[0323] 4-(3-丙烯酰胺-2-甲基苯基)-2-(4-(吗啉代甲基)苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

[0324] 4-(3-丙烯酰胺-2-甲基苯基)-2-(4-氨基甲酰基苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

[0325] 4-(3-丙烯酰胺-5-(噻唑-2-基氨基)苯基)-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

[0326] 4-(2-甲基-3-(N-甲基丙烯酰胺)苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

[0327] 4-(3-(甲氨基)苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

[0328] 4-(3-(N-甲基丙烯酰胺)苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

[0329] 4-(2-甲基-3-(2-亚甲基丁酰胺基)苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

[0330] 4-(2-甲基-3-(3-(吡咯烷-1-基)丙酰胺基)苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

[0331] 4-(3-甲基丙烯酰胺-2-甲基苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

[0332] (E)-4-(3-(3-环丙基丙烯酰胺)-2-甲基苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

[0333] (E)-4-(2-甲基-3-(3-(吡啶-2-基)丙烯酰胺)苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

- [0334] (E)-4-(2-甲基-3-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺)苯基)-1H-吡唑-7-甲酰胺;
- [0335] (E)-4-(3-(7-氨基甲酰基-1H-吡唑-4-基)-2-甲基苯基氨基)-4-氧代丁-2-烯酸乙酯;
- [0336] (E)-4-(3-(4-(二甲氨基)丁-2-烯酰胺基)-2-甲基苯基)-1H-吡唑-7-甲酰胺;
- [0337] (E)-4-(2-甲基-3-(3-(吡啶-3-基)丙烯酰胺)苯基)-1H-吡唑-7-甲酰胺;
- [0338] (E)-4-(2-甲基-3-(4-甲基戊-2-烯酰胺基)苯基)-1H-吡唑-7-甲酰胺;
- [0339] N1-(3-(7-氨基甲酰基-1H-吡唑-4-基)-2-甲基苯基)-N4-乙基马来酰胺;
- [0340] 4-(3-乙酰胺基-2-甲基苯基)-1H-吡唑-7-甲酰胺;
- [0341] (E)-4-(3-丁-2-烯酰胺基-2-甲基苯基)-1H-吡唑-7-甲酰胺;
- [0342] 4-(2-甲基-3-(3-吗啉代丙酰胺基)苯基)-1H-吡唑-7-甲酰胺;
- [0343] (E)-4-(2-甲基-3-(3-(噻唑-2-基)丙烯酰胺)苯基)-1H-吡唑-7-甲酰胺;
- [0344] 4-(2-甲基-3-(2-苯基丙烯酰胺)苯基)-1H-吡唑-7-甲酰胺;
- [0345] (E)-4-(2-甲基-3-(4-(哌啶-1-基)丁-2-烯酰胺基)苯基)-1H-吡唑-7-甲酰胺;
- [0346] (E)-4-(2-甲基-3-(4-((四氢呋喃-2-基)甲氨基)丁-2-烯酰胺基)苯基)-1H-吡唑-7-甲酰胺;
- [0347] (E)-4-(3-(4-(2-甲氧基乙基氨基)丁-2-烯酰胺基)-2-甲基苯基)-1H-吡唑-7-甲酰胺;
- [0348] (E)-4-(3-(4-(环丙基氨基)丁-2-烯酰胺基)-2-甲基苯基)-1H-吡唑-7-甲酰胺;
- [0349] (E)-4-(2-甲基-3-(4-吗啉代丁-2-烯酰胺基)苯基)-1H-吡唑-7-甲酰胺;
- [0350] (E)-4-(2-甲基-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)丁-2-烯酰胺基)苯基)-1H-吡唑-7-甲酰胺;
- [0351] 4-(3-丙烯酰胺-4-(苄氧基)苯基)-1H-吡唑-7-甲酰胺;
- [0352] 4-(3-丙烯酰胺-5-(苄氧基)苯基)-1H-吡唑-7-甲酰胺;
- [0353] 4-(3-丙烯酰胺-4-(噻唑-2-基甲氧基)苯基)-1H-吡唑-7-甲酰胺;
- [0354] 4-(3-丙烯酰胺-5-(噻唑-2-基甲氧基)苯基)-1H-吡唑-7-甲酰胺;
- [0355] 4-(2-丙烯酰胺-4-(噻唑-2-基甲氧基)苯基)-1H-吡唑-7-甲酰胺;
- [0356] 4-(3-丙烯酰胺-2-甲基苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-甲酰胺;
- [0357] 4-(2-丙烯酰胺-4-(苄氧基)苯基)-1H-吡唑-7-甲酰胺;
- [0358] 4-(5-丙烯酰胺吡啶-3-基)-1H-吡唑-7-甲酰胺;
- [0359] 4-(2-丙烯酰胺吡啶-4-基)-1H-吡唑-7-甲酰胺;
- [0360] N1-(3-(7-氨基甲酰基-1H-吡唑-4-基)苯基)-N4-(2-甲氧基乙基)马来酰胺;
- [0361] N1-(3-(7-氨基甲酰基-1H-吡唑-4-基)苯基)-N4-乙基马来酰胺;
- [0362] 4-(3-(1-甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-甲酰胺基)苯基)-1H-吡唑-7-甲酰胺;
- [0363] 4-(3-(乙基磺酰胺基)苯基)-1H-吡唑-7-甲酰胺;
- [0364] 4-(3-(2-氧代丙酰胺基)苯基)-1H-吡唑-7-甲酰胺;
- [0365] (E)-4-(3-(7-氨基甲酰基-1H-吡唑-4-基)苯基氨基)-4-氧代丁-2-烯酸甲酯;
- [0366] 4-(3-(氰基甲基氨基甲酰基)苯基)-1H-吡唑-7-甲酰胺;
- [0367] N-(3-(7-氨基甲酰基-1H-吡唑-4-基)苯基)-5-甲基异噁唑-4-甲酰胺;



- [0368] N1-(3-(7-氨基甲酰基-1H-吡啶-4-基)苯基)-N4-甲基富马酰胺;
- [0369] N1-(3-(7-氨基甲酰基-1H-吡啶-4-基)苯基)-N4,N4-二甲基富马酰胺;
- [0370] N1-(3-(7-氨基甲酰基-1H-吡啶-4-基)苯基)-N4-乙基富马酰胺;
- [0371] N1-(3-(7-氨基甲酰基-1H-吡啶-4-基)苯基)-N4-环丙基富马酰胺;
- [0372] (E)-4-(3-(7-氨基甲酰基-1H-吡啶-4-基)苯基氨基)-4-氧代丁-2-烯酸;
- [0373] 4-(3-(N-异丁基丙烯酰胺)苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0374] 1-丙烯酰基-1,2,3,6-四氢-吡咯并[2,3-e]吡啶-5-羧酸酰胺;
- [0375] 4-丙烯酰胺-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0376] 4-(3-(N-(氰基甲基)胺磺酰基)苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0377] 4-(3-丙烯酰胺苯基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;
- [0378] 4-(3-丙烯酰胺-2-甲基苯基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;
- [0379] 4-(3-((2-氧代丙酰胺基)甲基)苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0380] 4-(3-丙烯酰胺苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0381] 4-(3-丙烯酰胺-2-甲氧基苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0382] 4-(3-丙烯酰胺-2-氟苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0383] 4-(5-丙烯酰胺-2-氟苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0384] 4-(3-丙烯酰胺-4-氟苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0385] 4-(5-丙烯酰胺-2-氯代苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0386] 4-(5-丙烯酰胺-2,4-二氟苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0387] 4-(3-丙烯酰胺-4-氰基苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0388] 4-(3-丙烯酰胺-2,6-二氟苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0389] 4-(3-丙烯酰胺-5-甲基苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0390] 4-(3-丙烯酰胺-4-甲基苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0391] 4-(3-丙烯酰胺-4-甲氧基苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0392] 4-(3-丙烯酰胺-5-甲氧基苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0393] 4-(3-丙烯酰胺-4-氯代苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0394] 4-(5-丙烯酰胺-2,3-二氟苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0395] 4-(3-丙烯酰胺-5-氰基苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0396] 4-(3-丙烯酰胺-2-氰基苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0397] 4-(3-丙烯酰胺苯基)-2-乙基-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0398] 4-(3-丙烯酰胺苯基)-2-乙基-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0399] 4-(3-(2-(吗啉代甲基)丙烯酰胺)苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0400] 4-(3-(2-((二甲氨基)甲基)丙烯酰胺)苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0401] (E)-4-(3-(4-(二甲氨基)丁-2-烯酰胺基)-2-甲基苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-甲酰胺;
- [0402] 4-((1R,3S)-3-丙烯酰胺环己基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0403] 4-(顺式-3-丙烯酰胺环己基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0404] 4-((1S,3S)-3-丙烯酰胺环己基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0405] 4-(反式-3-丙烯酰胺环己基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

- [0406] 4-(顺式-3-丙烯酰胺环己基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0407] 4-(3-(2-(氨基甲基)丙烯酰胺)苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0408] 4-((1R,3S)-3-丙烯酰胺环戊基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0409] 4-(3-(2-((甲氨基)甲基)丙烯酰胺)苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0410] 4-(3-丙烯酰胺苯基)-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0411] 4-((1S,3S)-3-丙烯酰胺环戊基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0412] 4-(3-丙烯酰胺苯基)-2-(2-乙氧基乙基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0413] 4-(3-丙烯酰胺苯基)-2-(2-羟乙基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0414] 4-(1-丙烯酰胺哌啶-3-基)-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0415] 4-(3-丙烯酰胺-2-甲基苯基)-2-(1-异丙基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0416] 4-(3-(4-环丙基苯甲酰胺基)-2-甲基苯基)-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0417] 4-(2-甲基-3-(1-甲基哌啶-4-甲酰胺基)苯基)-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0418] 4-(3-(N-(环戊基甲基)丙烯酰胺)苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0419] 4-(7-氨基甲酰基-4-(2-甲基-3-(4-氧代喹啉-3(4H)-基)苯基)-1H-吡啶-2-基)5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸乙酯;
- [0420] (R)-4-(3-(4-氧代喹啉-3(4H)-基)哌啶-1-基)-1H-吡啶-7-甲腈;
- [0421] 4-(2,6-二氯苄基)-2-(对甲苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0422] (E)-4-(3-(2-氰基-3-羟基丁-2-烯酰胺基)苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0423] 4-(顺式-3-丙烯酰胺环戊基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0424] 4-(反式-3-丙烯酰胺环戊基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0425] 4-(反式-3-丙烯酰胺环戊基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0426] 4-((1-丙烯酰基氮杂环丁烷-3-基)氧基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0427] (S)-4-(1-(1-丙烯酰基氮杂环丁烷-3-基)乙基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0428] (R)-4-(1-(1-丙烯酰基氮杂环丁烷-3-基)乙基)-1H-吡啶-7-甲酰胺\*;
- [0429] 4-((1-丙烯酰基氮杂环丁烷-3-基)(甲基)氨基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-甲酰胺;
- [0430] (R)-4-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺\*;
- [0431] (S)-4-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺\*;
- [0432] (S)-4-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0433] (R)-4-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0434] (R)-4-(4-丙烯酰基吗啉-2-基)-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0435] (S)-4-(4-丙烯酰基吗啉-2-基)-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0436] (R)-4-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-2-(6,7-二氢-4H-吡啶并[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0437] 2-甲基-4-(甲基(1-丙炔酰基氮杂环丁烷-3-基)氨基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0438] (S)-4-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-2-(6,7-二氢-4H-吡啶并[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;

- [0439] (R)-4-(4-丙烯酰基-1,4-氧氮杂环戊-6-基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;
- [0440] (S)-4-(4-丙烯酰基-1,4-氧氮杂环戊-6-基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;
- [0441] (R)-4-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;
- [0442] (S)-4-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;
- [0443] (R)-7-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噻唑并[5,4-c]吡啶-4-甲酰胺;
- [0444] (S)-7-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噻唑并[5,4-c]吡啶-4-甲酰胺;
- [0445] (S)-4-(4-丙烯酰基-1,4-氧氮杂环戊-6-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0446] 4-((3S,5R)-1-丙烯酰基-5-(羟甲基)哌啶-3-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0447] 4-((3S,5S)-1-丙烯酰基-5-(羟甲基)哌啶-3-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0448] 4-((3R,5S)-1-丙烯酰基-5-(羟甲基)哌啶-3-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0449] 4-((3R,5R)-1-丙烯酰基-5-(羟甲基)哌啶-3-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0450] (R)-4-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0451] (S)-4-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0452] 4-((1R,3R)-3-丙烯酰胺基环戊基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0453] (S)-4-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-甲酰胺;
- [0454] (R)-4-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-甲酰胺;
- [0455] (R)-2-甲基-4-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0456] (S)-2-甲基-4-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0457] 4-((1-丙烯酰基氮杂环丁烷-3-基)(甲基)氨基)-2-(异色满-7-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0458] 4-((1-丙烯酰基氮杂环丁烷-3-基)(甲基)氨基)-2-(6,7-二氢-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0459] 4-((1-丙烯酰基氮杂环丁烷-3-基)(甲基)氨基)-2-(4,4-二氟环己-1-烯-1-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0460] 4-((1-丙烯酰基氮杂环丁烷-3-基)(甲基)氨基)-2-(4-(甲磺酰基)环己-1-烯-1-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0461] 4-((1-丙烯酰基氮杂环丁烷-3-基)(甲基)氨基)-2-(6-吗啉代吡啶-3-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0462] 4-((1-丙烯酰基氮杂环丁烷-3-基)(甲基)氨基)-2-(7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-3-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0463] 4-((1-丙烯酰基氮杂环丁烷-3-基)(甲基)氨基)-2-(色满-7-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0464] 4-((1-丙烯酰基氮杂环丁烷-3-基)(甲基)氨基)-2-(5-(吗啉代甲基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺;
- [0465] 4-((1-丙烯酰基氮杂环丁烷-3-基)(甲基)氨基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-

吡啶-7-甲酰胺；

[0466] 4-((1-丙烯酰基氮杂环丁烷-3-基)(甲基)氨基)-2-(3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；

[0467] 4-((1-丙烯酰基氮杂环丁烷-3-基)(甲基)氨基)-2-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；

[0468] 4-((1-丙烯酰基氮杂环丁烷-3-基)(甲基)氨基)-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；

[0469] 4-((1-丙烯酰基氮杂环丁烷-3-基)(甲基)氨基)-2-(1,3-二甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；

[0470] 4-((1-丙烯酰基氮杂环丁烷-3-基)(甲基)氨基)-2-(1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；

[0471] 4-((1-丙烯酰基氮杂环丁烷-3-基)(甲基)氨基)-2-(1-丙基哌啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；

[0472] 4-((1-丙烯酰基氮杂环丁烷-3-基)(甲基)氨基)-2-(四氢呋喃-3-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；

[0473] 4-((1-丙烯酰基氮杂环丁烷-3-基)(甲基)氨基)-2-(3-羟基氧杂环丁-3-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；

[0474] 4-((1-丙烯酰基氮杂环丁烷-3-基)(甲基)氨基)-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺；

[0475] (R)-4-(4-丙烯酰基-1,4-氧氮杂环戊-6-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；

[0476] (S)-4-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺\*；

[0477] (R)-4-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺\*；

[0478] 4-((1R,5S)-6-丙烯酰基-3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚-3-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；

[0479] 4-((1S,5R)-6-丙烯酰基-3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚-3-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；

[0480] (R)-4-(1-(1-丙烯酰基氮杂环丁烷-3-基)乙基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺；

[0481] (S)-4-(1-(1-丙烯酰基氮杂环丁烷-3-基)乙基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺；

[0482] 4-((1-丙烯酰基氮杂环丁烷-3-基)氨基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-甲酰胺；

[0483] 4-((1-丙烯酰基-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)(甲基)氨基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；

[0484] 4-((1-氰基氮杂环丁烷-3-基)(甲基)氨基)-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺；

[0485] 4-(2-氯代-6-氟代苄基)-2-对甲苯基-1H-吡啶-7-甲酰胺；

[0486] (S)-4-((1-丙烯酰基氮杂环丁烷-3-基)(甲基)氨基)-2-(四氢呋喃-3-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；

[0487] (R)-4-((1-丙烯酰基氮杂环丁烷-3-基)(甲基)氨基)-2-(四氢呋喃-3-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；

[0488] (S)-4-(4-丙烯酰基-1,4-氧氮杂环戊-6-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-甲酰胺；

[0489] (R)-4-(4-丙烯酰基-1,4-氧氮杂环戊-6-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-甲酰胺；

[0490] (S)-4-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺；

或

[0491] (R)-4-(1-(丙烯酰基哌啶-3-基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺。

[0492] 在第二十个实施方案中,本发明提供了一种治疗疾病的方法,包括向有需要的患者施用治疗有效量的权利要求1的化合物。

[0493] 在第二十二个实施方案中,本发明提供了根据前述实施方案的任一个的化合物,其中所述疾病是类风湿关节炎、幼年型类风湿关节炎、骨关节炎、克罗恩病、炎性肠病、溃疡性结肠炎、银屑病性关节炎、银屑病、强直性脊柱炎、间质性膀胱炎、哮喘、系统性红斑狼疮、狼疮性肾炎、B细胞慢性淋巴细胞性淋巴瘤、多发性硬化症、慢性淋巴细胞性白血病、小淋巴细胞性淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、B细胞非霍奇金氏淋巴瘤、活化的B细胞样弥漫性大B细胞淋巴瘤、多发性骨髓瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、毛细胞白血病或成淋巴细胞性淋巴瘤。

[0494] 在第二十二个实施方案中,本发明提供包括包装产品的试剂盒,其包含施用根据前述任一实施方案的化合物用于治疗自身免疫性疾病的组分。

[0495] 在第二十四实施方案中,本发明提供了根据第二十二个实施方案的试剂盒,其中所述包装产品包括权利要求1的化合物和使用说明。

[0496] 在第二十五个实施方案中,本发明提供了一种药物组合物,其包含根据第一至第二十个实施方案的化合物和一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0497] 发明详述

[0498] 蛋白激酶是一个超过500种酶的广泛而多样的种类,包括致癌基因、生长因子受体、信号转导中间体、细胞凋亡相关激酶和细胞周期蛋白依赖性激酶。它们负责将磷酸基团转移至特定的酪氨酸、丝氨酸或苏氨酸氨基酸残基,并根据其底物特异性的结果大致分类为酪氨酸和丝氨酸/苏氨酸激酶。

[0499] 蛋白激酶代表在广泛的细胞过程的调节及细胞功能的维持中发挥主要作用的一个大的蛋白质家族。这些激酶的部分非限制性列表包括:非受体酪氨酸激酶,如Tec家族(BTK、ITK、Tec、ETK/BMX&RLK/TXK),Janus激酶家族(Jak1、Jak2、Jak3和Tyk2);融合激酶,如BCR-Ab1、粘着斑激酶(FAK)、Fes、Lck和Syk;受体酪氨酸激酶,例如表皮生长因子受体(EGFR)、血小板衍生生长因子受体激酶(PDGF-R)、干细胞因子的受体激酶,c-kit、肝细胞生长因子受体,c-Met和成纤维细胞生长因子受体,FGFR3;以及丝氨酸/苏氨酸激酶,如b-RAF、丝裂原激活的蛋白激酶(例如MKK6)和SAPK2 $\beta$ 。异常的激酶活性已经在许多疾病中被观察到,包括良性和恶性增殖性疾病以及由免疫和神经系统的不适当激活引起的疾病。本发明的新化合物抑制一种或多种蛋白激酶的活性,且因此预期可用于治疗激酶介导的疾病。

[0500] 布鲁顿氏酪氨酸激酶(BTK)是一种在众多造血细胞的免疫受体信号传导(BCR、Fc $\epsilon$ R、Fc $\gamma$ R、DAP12、树突状细胞相关性C型植物血凝素1、GPVI等)中发挥关键作用的非受体酪氨酸激酶,其中造血细胞包括B细胞、血小板、肥大细胞、嗜碱性粒细胞、嗜酸性粒细胞、巨噬细胞和嗜中性粒细胞,以及参与骨破坏的破骨细胞(综述参见Brunner et al.,2005 Histol.Histopathol.,20:945,Mohamed et al.,2009 Immunol.Rev.,228:58)。已知BTK中的突变可导致人类中的X连锁无丙种球蛋白血症(XLA)和小鼠中的X连锁免疫缺陷(Xid),其特征是B细胞产生的受限和抗体滴度降低(Lindvall et al.,2005 Immunol.Rev.,203:200)。BTK在多种细胞类型中的综合作用使得其对于自身免疫性疾病为有吸引力的靶标。

BTK与其他Tec家族激酶 (ITK、Tec、ETK/BMX&RLK/TXK) 的序列同源性有关。

[0501] 在B淋巴细胞中,BTK对于B细胞发育和据信是Src家族激酶 (如Lyn)、Syk和PI3K下游的B细胞受体 (BCR) 结合后的Ca<sup>2+</sup>移动 (Khan et al.,1995 Immunity 3:283;Genevier et al.,1997 Clin.Exp.Immun.,110:286) 是必需的。BTK已证明对于对抗原的胸腺依赖性和非胸腺依赖性2型响应是重要的 (Khan et al.,Immunity 1995;3:283)。在肥大细胞中,使用小鼠BTK敲除的研究 (Hata et al.,1998 J.Exp.Med.,187:1235;Schmidt et al.,2009 Eur.J.Immun.,39:3228) 表明,BTK在FcεRI诱导的信号传导、组胺释放和如TNF、IL-2和IL-4的细胞因子产生中起作用。在血小板中,BTK对于通过对胶原蛋白作出响应的糖蛋白VI (GPVI) 受体的信号传导是重要的,并且已表明其促进血小板聚集并有助于成纤维细胞样滑膜细胞的细胞因子产生 (Hsu et al.,2013 Immun.Letters,150:97)。在单核细胞和巨噬细胞中,BTK的作用参与FcγRI诱导的信号传导,并且在包括TLR2、TLR4、TLR8和TLR9的Toll样受体诱导的细胞因子反应中也可起作用 (Horwood et al.,2003 J.Exp.Med.,197:1603;Horwood et al.,2006 J.Immunol.,176:3635;Perez de Diego et al.,2006 Allerg.Clin.Imm.,117:1462;Doyle et al.,2007 J.Biol.Chem.,282:36959,Hasan et al.,2007 Immunology,123:239;Sochorava et al.,2007 Blood,109:2553;Lee et al.,2008,J.Biol.Chem.,283:11189)。

[0502] 因此,预期BTK的抑制可在炎症反应的几个关键节点进行干预,导致有效抑制自身免疫反应。正因为如此,涉及B细胞受体激活、抗体-Fc受体相互作用和GPVI受体信号传导的疾病可通过用BTK抑制剂治疗来调节。BTK抑制很可能同时作用于通过阻断BCR信号传导启动自身免疫疾病和通过消除FcR信号传导的巨噬细胞、中性粒细胞、嗜碱性粒细胞和肥大细胞的效应阶段。此外,阻断BTK通过抑制破骨细胞成熟提供额外的益处,并由此削弱骨侵蚀和与类风湿关节炎相关的整体关节破坏。抑制BTK可用于治疗许多炎性和过敏性疾病,例如 (但不限于) 类风湿关节炎 (RA)、系统性红斑狼疮 (SLE)、多发性硬化症 (MS) 和I型超敏反应,如过敏性鼻炎、过敏性结膜炎、异位性皮炎、过敏性哮喘和全身性过敏反应。有关靶向BTK作为炎症性疾病和自身免疫以及白血病和淋巴瘤的治疗的综述,参见Uckun &Qazi,2010 Expert Opin.Ther.Pat.,20:1457。由于BTK在造血系统的癌症中高度表达且其中的BTK依赖性信号传导被认为失调,预期BTK抑制剂可用于治疗B细胞淋巴瘤/白血病及其它肿瘤学疾病,例如 (但不限于) 急性成淋巴细胞性白血病 (ALL)、慢性淋巴细胞性白血病 (CLL)、非霍奇金淋巴瘤 (NHL)、小淋巴细胞性淋巴瘤 (SLL) 和急性髓性白血病 (综述参见Buggy&Elias 2012 Int Rev Immunol.31:119)。总之,BTK抑制剂提供了一种有力的方法以治疗许多炎性疾病和免疫疾病以及血液系统癌症。

[0503] 所有的激酶都结合共同的分子ATP,且因此具有结构相似的结合口袋。因此,对于任何激酶抑制剂的挑战之一是,由于结合口袋的同源性,它们倾向于抑制一种以上的激酶。例如,星形孢菌素 (一种良好表征的混杂的激酶抑制剂) 已显示抑制至少253种K<sub>d</sub>小于3μM的来自人激酶组的激酶 (见Nature Biotechnology,208,26,p.127)。此外,已知一些市售的激酶抑制剂抑制一种以上的目的激酶,例如伊马替尼 ( **Gleevec®** ) 靶向ABL、ARG、PDGFR-α/β和c-KIT激酶,索拉非尼 ( **Nexavar®** ) 靶向B-RAF、VEGFR、PDGFR-α/β、FLT3和c-KIT,和舒尼替尼 ( **Sutent®** ) 靶向VEGFR、PDGFR、CSF1R、FLT3和c-KIT (Nature Reviews Drug

Discovery 2011,10,111)。

[0504] 已知人类蛋白激酶组中某些激酶的抑制在用作药物治疗时不希望有。例如,已暗示许多激酶靶标在目前市售的激酶抑制剂的心脏毒性谱中起作用。这些激酶可包括但不限于VEGFR2、PI3K、AKT、PDGFR- $\alpha/\beta$ 、AMPK、GSK3、ERKs、CDK2、极光激酶(Aurora)、PLK、JNK、CAMKII<PDK1、mTOR、LKB1、CAMKK $\beta$ 、MEK1/2、PKA、PKC $\alpha$ 、RAF1、B-RAF、EGFR、ERBB2、c-Kit、ABL、ARG、JAK2、FAK、DMPK、LTK、ROCK、LKB1、LDB3、PIM、GRK2、GRK5、ASK1和PTEN(见Nature Reviews Drug Discovery 2011,10:111)。市售的激酶抑制剂的一个例子是,在使用舒尼替尼的临床试验中,发现患者患高血压的风险增加(见The Lancet 2006,368:1329;和J.Clin.Oncol.2009,27:3584)。随后对于高血压增加的机制的研究表明,虽然PDGFR和VEGFR可以发挥作用,但是脱靶的激酶抑制如AMPK也可使舒尼替尼增加患高血压的风险(Curr.Hypertens.Rep.2011,13:436)。此外,已经提交的美国专利申请2011/0212461是一种对于一系列激酶基于活性来预测心脏毒性的方法,这些激酶包括:CSF1R、KIT、FYN、PDGFR- $\beta$ 、FGR、LCK、肝配蛋白受体B2、FRK、ABL1、PDGFR1 $\alpha$ 、HCK、ABL2、LYN、ZAK、YES1、MAP4K4、PKN1、BRAF、DDR2、MAP4K5和STK24。因此,鉴别具有选择性BTK激酶谱的激酶抑制剂是期待的。本发明的化合物对BTK的抑制相对于其他激酶是选择性的。

[0505] 已发现许多激酶(无论是受体或非受体酪氨酸激酶或S/T激酶)参与涉及许多病原性病症的细胞信号传导途径,这些病症包括免疫调节、炎症或增殖性障碍如癌症。

[0506] 已经将许多自身免疫性疾病和与慢性炎症有关的疾病以及急性反应与一种或多种细胞因子的过度的或失调的产生或活性关联。

[0507] 本发明的化合物也可用于治疗以下疾病:类风湿性关节炎、哮喘、过敏性哮喘、骨关节炎、幼年型关节炎、狼疮、狼疮性肾炎、系统性红斑狼疮(SLE)、强直性脊柱炎、眼部病症、间质性膀胱炎、癌症、实体瘤、肉瘤、纤维肉瘤、骨瘤、黑素瘤、视网膜母细胞瘤、横纹肌肉瘤、成胶质细胞瘤、神经母细胞瘤、畸胎瘤、超敏反应、运动过度性运动障碍、过敏性肺炎、高血压、运动功能减退性运动障碍、主动脉和外围动脉瘤、下丘脑-垂体-肾上腺轴评估、主动脉夹层、动脉高血压、动脉硬化、动静脉瘘、共济失调、脊髓小脑变性、链球菌肌炎、小脑结构损害、亚急性硬化性全脑炎、晕厥、心血管系统梅毒、全身性过敏反应、全身炎症反应综合征、全身发作幼年型类风湿性关节炎、T-细胞或FAB ALL、毛细血管扩张、血栓闭塞性脉管炎、移植、创伤/出血、III型超敏反应、IV型超敏反应、不稳定心绞痛、尿毒症、尿脓毒症、荨麻疹、心脏瓣膜疾病、静脉曲张、脉管炎、静脉疾病、静脉血栓形成、心室纤维性颤动、病毒和真菌感染、致命的脑炎/无菌性脑膜炎、生命相关的嗜血细胞综合征、韦尼克-科尔萨科夫综合征、威尔逊氏病、任何器官或组织的异种移植排斥、心脏移植排斥、血色病、血液透析、溶血性尿毒症综合征/血栓性血小板减少性紫癜、出血、特发性肺纤维化、抗体介导的细胞毒性、虚弱、婴儿型脊髓性肌萎缩、主动脉炎症、A型流感、电离辐射照射、虹膜睫状体炎/葡萄膜炎/视神经炎、幼年型脊髓性肌萎缩、淋巴瘤、骨髓瘤、白血病、恶性腹水、造血癌症、糖尿病病症如胰岛素依赖型糖尿病性青光眼、糖尿病性视网膜病或微血管病、镰状细胞贫血症、慢性炎症、肾小球肾炎、移植物排斥、莱姆病、希佩尔-林道病、类天疱疮、佩吉特病、纤维化、结节病、肝硬化、甲状腺炎、高粘滞综合征、奥斯勒-韦伯-朗迪病、慢性阻塞性肺病、哮喘或烧伤后水肿、创伤、辐射、中风、缺氧、局部缺血、卵巢过度刺激综合征、灌注后综合征、抽水后综合征、MI心切开后综合征、先兆子痫、月经过多、子宫内膜异位症、肺高血压症、婴儿

血管瘤、或单纯疱疹、带状疱疹、人类免疫缺陷病毒、副痘病毒、原生动物或弓形体的感染、进行性核上麻痹、原发性肺动脉高压、放射治疗、雷诺氏现象、雷诺氏病、雷弗素姆氏病、常规狭窄QRS心动过速、肾血管性高血压、限制性心肌病、肉瘤、老年性舞蹈病、路易体型老年性痴呆、休克、皮肤同种异体移植、皮肤变化综合征、眼部或黄斑水肿、眼部新生血管性疾病、巩膜炎、放射状角膜切开、葡萄膜炎、玻璃体炎、近视、视窝、慢性视网膜脱离、激光治疗后并发症、结膜炎、斯塔加特氏病、伊尔斯病、视网膜病、黄斑变性、再狭窄、局部缺血/再灌注损伤、缺血性中风、血管阻塞、颈动脉阻塞性疾病、溃疡性结肠炎、炎性肠病、多尿症、糖尿病、胰岛素依赖型糖尿病、过敏性疾病、皮炎硬皮病、移植物抗宿主病、器官移植排斥(包括但不限于骨髓和实体器官排斥)、与器官移植有关的急性或慢性免疫性疾病、结节病、弥漫性血管内凝血、川崎氏病、肾病综合征、慢性疲劳综合征、韦格纳肉芽肿病、过敏性紫癜、肾脏的微观脉管炎、慢性活动性肝炎、感染性休克、中毒性休克综合征、脓毒病综合征、恶病质、传染病、寄生虫病、获得性免疫缺陷综合征、急性横贯性脊髓炎、亨廷顿氏舞蹈病、中风、原发性胆汁性肝硬化、溶血性贫血、恶性肿瘤、阿狄森氏病、特发性阿狄森氏病、散发性I型多腺体缺陷和II型多腺体缺陷、施密特氏综合征、成人(急性)呼吸窘迫综合征、脱发、斑秃、血清阴性关节病、关节病、莱特尔氏病、银屑病性关节炎、溃疡性结肠炎关节病、肠病性滑膜炎、衣原体、耶尔森氏菌和沙门氏菌相关关节病、动脉粥样硬化性疾病/动脉硬化、特异反应性过敏、自身免疫性大疱病、寻常型天疱疮、天疱疮、类天疱疮、线性IgA病、自身免疫性溶血性贫血、库姆斯阳性溶血性贫血、获得性恶性贫血、幼年型恶性贫血、外周血管疾病、腹膜炎、恶性贫血、肌痛性脑炎/肌痛性脑脊髓炎、慢性皮肤粘膜念珠菌病、巨细胞性动脉炎、原发性硬化性肝炎、隐源性自身免疫性肝炎、获得性免疫缺陷病综合征、获得性免疫缺陷相关疾病、甲型肝炎、乙型肝炎、丙型肝炎、希氏束心律失常、HIV感染/HIV神经病变、常见的不同免疫缺陷(常见的可变低丙种球蛋白血症)、扩张型心肌病、女性不孕、卵巢衰竭、卵巢早衰、肺纤维化疾病、慢性伤口愈合、隐源性纤维化肺泡炎、炎症后间质性肺病、间质性肺炎、卡氏肺囊虫肺炎、肺炎、结缔组织疾病相关的间质性肺病、混合性结缔组织病、相关的肺病、全身性硬化症相关的间质性肺病、类风湿性关节炎相关的间质性肺病、系统性红斑狼疮相关的肺病、皮炎/多肌炎相关的肺病、斯耶格伦疾病相关的肺病、强直性脊柱炎相关的肺病、脉管炎弥散性肺病、黄素沉积相关的肺病、药物诱导的间质性肺病、放射性纤维化、闭塞性细支气管炎、慢性嗜酸细胞性肺炎、淋巴细胞性浸润性肺病、感染后间质性肺病、痛风性关节炎、自身免疫性肝炎、1型自身免疫性肝炎(经典自身免疫性或狼疮样肝炎)、2型自身免疫性肝炎(抗LKM抗体肝炎)、自身免疫介导的低血糖、具有黑棘皮症的B型胰岛素抵抗、甲状旁腺功能减退、与器官移植有关的急性免疫性疾病、与器官移植相关的慢性免疫性疾病、骨关节炎、原发性硬化性胆管炎、1型银屑病、2型银屑病、特发性白血球减少病、自身免疫性中性粒细胞减少症、肾病NOS、肾小球肾炎、肾的微观脉管炎、莱姆病、盘状红斑狼疮、男性不育症特发性或NOS、精子自身免疫、多发性硬化(所有亚型)、交感性眼炎、继发于结缔组织疾病的肺高血压、急性和慢性疼痛(不同形式的疼痛)、古德帕斯彻氏综合征、结节性多动脉炎的肺部表现、急性风湿热、类风湿性脊椎炎、斯蒂尔病、全身性硬化症、**Sjögren** 综合征、高安氏病/动脉炎、自身免疫性血小板减少、毒性、移植、以及涉及不适当血管形成的疾病,例如糖尿病性视网膜病、早产儿视网膜病变、由于年龄相关性黄斑变性导致的脉络膜血管形成和人类婴儿性毛细血管瘤。此外,这类化合物可用于治疗以下病症:如腹水、积液和渗出液(包



括例如黄斑水肿、脑水肿)、急性肺损伤、成人呼吸窘迫综合症(ARDS)、增殖性疾病如再狭窄、纤维化病症如肝硬化和动脉粥样硬化、系膜细胞增殖性疾病(如糖尿病性肾病、恶性肾硬化、血栓性微血管病综合征和肾小球病)、心肌血管生成、冠状动脉和脑络脉、缺血性肢血管生成、局部缺血/再灌注损伤、消化性溃疡螺杆菌相关的疾病、病毒诱导的血管生成病症、先兆子痫、月经过多、猫抓热、潮红、新生血管性青光眼和视网膜病如与糖尿病性视网膜病变、早产儿视网膜病变或老年性黄斑变性有关的那些。另外,这些化合物可以用作抗过度增殖性病症的活性剂,如甲状腺增生(特别是格雷夫斯病)、囊肿(如多囊卵巢综合征(斯列二氏综合征)的卵巢间质特征性的血管过多)和多囊肾病,因为这些疾病需要血管细胞的增殖用于生长和/或转移。

[0508] 在再其他的实施方案中,本文所述的化合物可用于治疗癌症,例如,B细胞增殖性病症,其包括但不限于弥散性大B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、慢性淋巴细胞性淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病、B细胞幼淋巴细胞性白血病、惰性淋巴瘤(lymphoplasmacytic lymphoma)/瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、脾边缘区淋巴瘤、浆细胞骨髓瘤、浆细胞瘤、结外边缘区B细胞淋巴瘤、结边缘区B细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、纵隔(胸腺)大B细胞淋巴瘤、血管内大B细胞淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤、伯基特淋巴瘤/白血病、淋巴瘤样肉芽肿、胰腺癌、实体或血液瘤、良性或恶性肿瘤、脑癌、肾癌(例如,肾细胞癌(RCC))、鳞状细胞癌、唾液腺癌、肝癌、肾上腺癌、膀胱癌、乳腺癌、胃癌、胃肿瘤、卵巢癌、结肠癌、直肠癌、前列腺癌、胰腺癌、肺癌、阴道癌、子宫内膜癌、宫颈癌、睾丸癌、泌尿生殖道癌、食道癌、喉癌、皮肤癌、骨癌或甲状腺癌、肉瘤、成胶质细胞瘤、神经母细胞瘤、多发性骨髓瘤或胃肠癌,尤其是结肠癌或结肠直肠癌或头颈部肿瘤、表皮过度增生、银屑病、前列腺增生、瘤形成、上皮特征性瘤形成、腺瘤、腺癌、角化棘皮瘤、表皮样癌、大细胞癌、非小细胞肺癌、淋巴瘤(包括例如,非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)和霍奇金氏淋巴瘤(也称为霍奇金氏或霍奇金氏病))、乳腺癌、滤泡癌、未分化癌、乳头状癌、精原细胞瘤黑素瘤或白血病。

[0509] 在再其他实施方案中,本文所述的化合物可用于治疗白塞氏病、骨质疏松症、骨癌和骨转移、系统性硬化症、接触性皮炎和其他湿疹性皮炎、皮脂溢性皮炎、扁平苔癣、大疱性表皮松解、干皮病(angiodermas)、血管炎、皮肤嗜酸性粒细胞增多症或春季性结膜炎。

[0510] 在再其他实施方案中,本文所述的化合物可以用于治疗特征在于鼻腔粘液膜炎症的那些疾病,包括急性鼻炎、过敏性鼻炎和慢性鼻炎,包括酪性鼻炎、肥厚性鼻炎、化脓性鼻炎、干燥性鼻炎和药物性鼻炎;膜性鼻炎,包括格鲁布性、纤维性和伪膜性鼻炎及腺病性鼻炎;季节性鼻炎,包括神经性鼻炎(干草热)和血管运动性鼻炎、结节病、农民肺病及相关疾病、纤维化肺和特发性间质性肺炎。

[0511] 本发明的式(I)的化合物可以单独使用或与另外的药剂例如治疗剂组合使用,所述另外的药剂由技术人员根据其预期目的进行选择。例如,另外的药剂可以是领域内公认为可用于由本发明的化合物治疗的疾病或病症的治疗剂。另外的药剂也可以是赋予治疗组合有利属性的药剂,例如,影响组合物的粘度的药剂。

[0512] 还应该理解的是,将包括在本发明内的组合是对于其预期目的有用的那些组合。下文列出的药剂是说明性的目的,而不意在限制。作为本发明的部分的组合可以是本发明的化合物和选自以下列表中的至少一种另外的药剂。如果组合使得所形成的组合物可以执行其预期功能,该组合还可以包括一种以上另外的药剂,例如两种或三种另外的药剂。

[0513] 优选的组合是非类固醇消炎药,也称为NSAIDS,其包括药物如布洛芬。其他优选的组合是皮质类固醇,包括强的松龙;通过在与本发明的化合物组合治疗患者时逐渐减少所需的类固醇剂量可以降低或甚至消除使用类固醇的众所周知的副作用。可以与本发明的式(I)的化合物组合的用于治疗类风湿性关节炎的治疗剂的非限制性实例包括以下:细胞因子抑制性抗炎药(CSAID);其他人类细胞因子或生长因子的抗体或拮抗剂,例如TNF、LT、IL-1、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-12、IL-15、IL-16、IL-21、IL-23、干扰素、EMAP-II、GM-CSF、FGF、MMP-13和PDGF。本发明的化合物可以与细胞表面分子的抗体组合,如CD2、CD3、CD4、CD8、CD25、CD28、CD30、CD40、CD45、CD69、CD80(B7.1)、CD86(B7.2)、CD90、CTLA或它们的配体,包括CD154(gp39或CD40L)。

[0514] 治疗剂的优选组合可以在自身免疫和后续炎症级联中的不同点介入;优选的例子包括TNF拮抗剂,如嵌合、人源化或人TNF抗体,D2E7(美国专利6090382,HUMIRA<sup>TM</sup>)、CA2(REMICADE<sup>TM</sup>)、SIMPONI<sup>TM</sup>(戈利木单抗)、CIMZIA<sup>TM</sup>、ACTEMRA<sup>TM</sup>、CDP 571和可溶性p55或p75TNF受体,其衍生物(p75TNFR1gG(ENBREL<sup>TM</sup>)或p55TNFR1gG(Lenercept),以及TNF $\alpha$ 转化酶(TACE)抑制剂;类似地,出于同样的理由,IL-1抑制剂(白细胞介素-1转化酶抑制剂,IL-1RA等)可以是有效的。其他优选的组合包括白细胞介素11。其它优选的组合是可平行于、依赖于或协同IL-18功能发挥作用的自身免疫反应的其他重要参与者;特别优选的是IL-12拮抗剂,包括IL-12的抗体或可溶性IL-12受体,或IL-12结合蛋白。已显示IL-12和IL-18具有重叠但不同的功能,且对两者的拮抗剂的组合可能是最有效的。然而,另一个优选的组合是非-消耗性抗CD4抑制剂。另外其他优选的组合包括共刺激途径CD80(B7.1)或CD86(B7.2)的拮抗剂,包括抗体、可溶性受体或拮抗性配体。

[0515] 本发明的式(I)的化合物还可以与以下药剂组合,如甲氨蝶呤、6-巯基嘌呤、硫唑嘌呤、柳氮磺胺吡啶、美沙拉秦、奥沙拉秦氯喹/羟氯喹、青霉胺、金硫苹果酸盐(肌内和经口)、硫唑嘌呤、秋水仙碱、皮质类固醇(口服、吸入和局部注射)、 $\beta$ -2肾上腺素受体激动剂(沙丁胺醇、特布他林、沙美特罗(salmeteral))、黄嘌呤(茶碱、氨茶碱)、色甘酸盐、奈多罗米、酮替芬、异丙托铵和氧托铵、环孢菌素、FK506、雷帕霉素、霉酚酸酯、来氟米特、NSAID如布洛芬、皮质类固醇如泼尼松龙、磷酸二酯酶抑制剂、腺苷酸激动剂、抗血栓剂、补体抑制剂、肾上腺素能药、通过促炎细胞因子如TNF $\alpha$ 或IL-1(例如NIK、IKK、JAK1、JAK2、JAK3、p38或MAP激酶抑制剂)干扰信号传导的药剂、IL-1 $\beta$ 转化酶抑制剂、T细胞信号抑制剂如激酶抑制剂、金属蛋白酶抑制剂、柳氮磺吡啶、6-巯基嘌呤、血管紧张素转化酶抑制剂、可溶性细胞因子受体及其衍生物(例如可溶性的p55或p75TNF受体和衍生物p75TNFR1gG(Enbrel<sup>TM</sup>)和p55TNFR1gG(Lenercept)、sIL-1RI、sIL-1RII和sIL-6R)、抗炎细胞因子(例如IL-4、IL-10、IL-11、IL-13和TGF $\beta$ )、塞来昔布、叶酸、硫酸羟氯喹、罗非昔布、依那西普、英夫利昔单抗、萘普生、伐地考昔、柳氮磺吡啶、甲泼尼龙、美洛昔康、乙酸甲泼尼龙、金硫苹果酸钠、阿斯匹林、曲安奈德、丙氧芬萘磺酸盐/apap、叶酸盐、萘丁美酮、双氯芬酸、吡罗昔康、依托度酸、双氯芬酸钠、奥沙普秦、盐酸羟考酮、重酒石酸氢可酮/apap、双氯芬酸钠/米索前列醇、芬太尼、阿那白滞素、盐酸曲马多、双水杨酯、舒林酸、氰钴胺素/FA/吡哆醇、对乙酰氨基酚、阿仑膦酸钠、泼尼松龙、硫酸吗啡、盐酸利多卡因、吲哚美辛、氨基葡萄糖磺胺/软骨素、盐酸阿米替林、磺胺嘧啶、盐酸羟考酮/对乙酰氨基酚、盐酸奥洛他定米索前列醇、萘普生钠、奥美拉唑、环磷酰胺、利妥昔单抗、IL-1 TRAP、MRA、CTLA4-IG、IL-18 BP、抗IL-12、抗IL15、BIRB-

796、SC10-469、VX-702、AMG-548、VX-740、罗氟司特、IC-485、CDC-801、S1P1激动剂(如FTY720)、PKC家族抑制剂(例如鲁伯斯塔或AEB-071)和Mesopram。优选的组合包括甲氨蝶呤或来氟米特,并且在中度或重度类风湿性关节炎的情况下,包括环孢菌素和如上所述的抗TNF抗体。

[0516] 可以与本发明的式(I)的化合物组合用于治疗炎性肠疾病的治疗剂的非限制性实例包括以下:布地奈德;表皮生长因子;糖皮质激素;环孢菌素,柳氮磺胺吡啶;氨基水杨酸盐;6-巯基嘌呤;硫唑嘌呤;甲硝唑;脂氧合酶抑制剂;美沙拉嗪;奥沙拉嗪;巴柳氮;抗氧化剂;血栓素抑制剂;IL-1受体拮抗剂;抗IL-1 $\beta$ 单克隆抗体;抗IL-6单克隆抗体;生长因子;弹性蛋白酶抑制剂;吡啶基咪唑化合物;其他人细胞因子或生长因子的抗体或拮抗剂,例如TNF、LT、IL-1、IL-2、IL-6、IL-7、IL-8、IL-12、IL-15、IL-16、IL-23、EMAP-II、GM-CSF、FGF和PDGF;细胞表面分子如CD2、CD3、CD4、CD8、CD25、CD28、CD30、CD40、CD45、CD69、CD90或它们的配体;甲氨蝶呤;环孢菌素;FK506;雷帕霉素;霉酚酸酯;来氟米特;NSAID,例如布洛芬;糖皮质激素如强的松龙;磷酸二酯酶抑制剂;腺苷酸激动剂;抗血栓药;补体抑制剂;肾上腺素能药;通过促炎性细胞因子如TNF $\alpha$ 或IL-1干扰信号传导的药剂(例如NIK、IKK、p38或MAP激酶抑制剂);IL-1 $\beta$ 转化酶抑制剂;TNF $\alpha$ 转化酶抑制剂;T细胞信号传导抑制剂如激酶抑制剂;金属蛋白酶抑制剂;柳氮磺胺吡啶;硫唑嘌呤;6-巯基嘌呤;血管紧张素转化酶抑制剂;可溶性细胞因子受体及其衍生物(例如可溶性p55或p75TNF受体、sIL-1RI、sIL-1RII和sIL-6R)和抗炎细胞因子(例如IL-4、IL-10、IL-11、IL-13和TGF $\beta$ )。可以与本发明的式(I)的化合物组合用于治疗克罗恩病的治疗剂的非限制性实例包括以下:TNF拮抗剂,例如抗TNF抗体,D2E7(美国专利6090382,HUMIRA<sup>TM</sup>)、CA2(REMICADE<sup>TM</sup>)、CDP 571、TNFR-Ig构建体、(p75TNFR)IgG(ENBREL<sup>TM</sup>)和p55TNFR)IgG(LENERCEPT<sup>TM</sup>)抑制剂和PDE4抑制剂。式(I)的化合物可以与糖皮质激素组合,例如:布地奈德和地塞米松;柳氮磺吡啶,5-氨基水杨酸;奥沙拉嗪;以及干扰促炎性细胞因子如IL-1的合成或作用的药剂,例如IL-1 $\beta$ 转化酶抑制剂和IL-1受体拮抗剂;T细胞信号传导抑制剂,例如,酪氨酸激酶抑制剂;6-巯基嘌呤;IL-11;美沙拉嗪;泼尼松;硫唑嘌呤;巯嘌呤;英夫利昔单抗;甲泼尼龙琥珀酸钠;地芬诺酯/硫酸阿托品;盐酸洛哌丁胺;甲氨蝶呤;奥美拉唑;叶酸盐;环丙沙星/葡萄糖水;重酒石酸氢可酮/apap;盐酸四环素;醋酸氟轻松;甲硝唑;硫柳汞/硼酸;消胆胺/蔗糖;盐酸环丙沙星;莨菪碱硫酸盐;盐酸哌替啶;盐酸咪达唑仑;盐酸羟考酮/对乙酰氨基酚;盐酸异丙嗪;磷酸钠;磺胺甲噁唑/甲氧苄啶;塞来昔布;聚卡波非;丙氧芬萘磺酸盐;氢化可的松;多维维生素;巴柳氮二钠;磷酸可待因/apap;盐酸考来维仑;氰钴胺;叶酸;左氧氟沙星;甲泼尼龙;那他珠单抗和干扰素- $\gamma$ 。

[0517] 可以与式(I)的化合物组合用于治疗多发性硬化症的治疗剂的非限制性实例包括以下:糖皮质激素;强的松龙;甲泼尼龙;硫唑嘌呤;环磷酰胺;环孢菌素;甲氨蝶呤;4-氨基吡啶;替扎尼定;干扰素 $\beta$ 1a(AVONEX<sup>®</sup>;Biogen);干扰素 $\beta$ 1b(BETASERON<sup>®</sup>;Chiron/Berlex);干扰素 $\alpha$ -n3(Interferon Sciences/Fujimoto),干扰素- $\alpha$ (Alfa Wassermann/J&J),干扰素 $\beta$ 1A-IF(Seronon/吸入治疗),聚乙二醇化干扰素 $\alpha$ 2b(Enzon/Schering-Plough),共聚物1(Cop-1; COPAXONE<sup>®</sup>;Teva制药工业公司);高压氧;静脉注射免疫球蛋白;克拉屈滨;其他人细胞因子或生长因子及其受体(例如,TNF、LT、IL-1、IL-2、IL-6、IL-7、IL-8、IL-12、IL-23、IL-15、IL-16、EMAP-II、GM-CSF、FGF和PDGF)的抗体或

拮抗剂。式(I)的化合物可以与抗细胞表面分子如CD2、CD3、CD4、CD8、CD19、CD20、CD25、CD28、CD30、CD40、CD45、CD69、CD80、CD86、CD90或它们的配体的抗体组合。式的化合物(I)也可与以下药剂结合,如甲氨蝶呤、环孢菌素、FK506、雷帕霉素、霉酚酸酯、来氟米特、S1P1激动剂、NSAID如布洛芬、糖皮质激素如泼尼松龙、磷酸二酯酶抑制剂、腺苷酸激动剂、抗血栓剂、补体抑制剂、肾上腺素能药、通过促炎性细胞因子如TNF $\alpha$ 或IL-1干扰信号传导的药剂(例如,NIK、IKK、p38或MAP激酶抑制剂)、IL-1 $\beta$ 转化酶抑制剂、TACE抑制剂、T细胞信号传导抑制剂如激酶抑制剂、金属蛋白酶抑制剂、柳氮磺吡啶、硫唑嘌呤、6-巯基嘌呤、血管紧张素转化酶抑制剂、可溶性细胞因子受体及其衍生物(例如可溶性p55或p75TNF受体、sIL-1RI、sIL-1RII、sIL-6R)和抗炎细胞因子(例如IL-4、IL-10、IL-13和TGF $\beta$ )。

[0518] 可以与式(I)的化合物组合的用于治疗多发性硬化症的治疗剂的优选实例包括以下:干扰素 $\beta$ ,例如IFN $\beta$ 1a和IFN $\beta$ 1b;克帕松,糖皮质激素,胱天蛋白酶抑制剂如胱天蛋白酶1抑制剂,IL-1抑制剂,TNF抑制剂,以及抗CD40配体和CD80的抗体。

[0519] 式(I)的化合物还可以与以下药剂组合,如阿仑单抗、屈大麻酚、达克珠单抗、米托蒽醌、扎利罗登盐酸盐、氨吡啶(fampridine)、格拉默乙酸盐、那他珠单抗、sinnabidol、 $\alpha$ -免疫因子NNS03、ABR-215062、AnergiX、MS、趋化因子受体拮抗剂、BBR-2778、卡拉古林、CPI-1189、LEM(脂质体封装的米托蒽醌)、THC、CBD(大麻素激动剂)、MBP-8298、mesopram(PDE4抑制剂)、MNA-715、抗IL-6受体抗体、neurovax、吡非尼酮同素异形体(alltrap)1258(RDP-1258)、sTNF-R1、他仑帕奈、特立氟胺、TGF- $\beta$ 2、替利莫肽、VLA-4拮抗剂(例如,TR-14035、VLA4 Ultrahaler、Antegran-ELAN/Biogen)、干扰素 $\gamma$ 拮抗剂和IL-4激动剂。

[0520] 可以与式(I)的化合物组合用于治疗强直性脊柱炎的治疗剂的非限制性实例包括以下:布洛芬、双氯芬酸、米索前列醇、萘普生、美洛昔康、吡罗昔康、双氯芬酸、塞来考昔、罗非考昔、柳氮磺吡啶、甲氨蝶呤、硫唑嘌呤、米诺环素、泼尼松和抗TNF抗体,D2E7(美国专利6090382;HUMIRA<sup>TM</sup>)、CA2(REMICADE<sup>TM</sup>)、CDP 571、TNFR-Ig构建体(p75TNFR1IgG(ENBREL<sup>TM</sup>)和p55TNFR1IgG(LENERCEPT<sup>TM</sup>))。

[0521] 可以与式(I)的化合物组合用于治疗哮喘的治疗剂的非限制性实例包括以下:舒喘宁、沙美特罗/氟替卡松、孟鲁司特钠、丙酸氟替卡松、布地奈德、强的松、沙美特罗昔萘酸酯、盐酸左旋沙丁胺醇、硫酸沙丁胺醇/异丙托、磷酸泼尼松龙钠、曲安奈德、倍氯米松二丙酸酯、异丙托溴铵、阿奇霉素、吡布特罗乙酸盐、强的松龙、无水茶碱、甲泼尼龙琥珀酸钠、克拉霉素、扎鲁司特、富马酸福莫特罗、流感病毒疫苗、阿莫西林三水合物、氟尼缩松、过敏反应注射液(allergy injection)、色甘酸钠、盐酸非索非那定、氟尼缩松/薄荷醇、阿莫西林/克拉维酸盐、左氧氟沙星、吸入器辅助装置、愈创甘油醚、地塞米松磷酸钠、盐酸莫西沙星、盐酸强力霉素、愈创甘油醚/d-右甲吗喃、p-麻黄素/cod/氯苯那敏(chlorphenir)、加替沙星、盐酸西替利嗪、糠酸莫米他松、昔萘酸沙美特罗、苯佐那酯、头孢氨苄、pe/二氢可待因酮/氯苯那敏、盐酸西替利嗪/伪麻黄碱、苯肾上腺素/cod/异丙嗪、可待因/异丙嗪、头孢丙烯、地塞米松、愈创甘油醚/伪麻黄碱、氯苯吡胺/二氢可待因酮、奈多罗米钠、硫酸特布他林、肾上腺素、甲泼尼松龙、抗IL-13抗体和硫酸奥西那林。

[0522] 可以与式(I)的化合物组合用于治疗慢性阻塞性肺病的治疗剂的非限制性实例包括以下:硫酸舒喘宁/异丙托、异丙托溴铵、沙美特罗/氟替卡松、沙丁胺醇、昔萘酸沙美特罗、丙酸氟替卡松、泼尼松、无水茶碱、甲泼尼龙琥珀酸钠、孟鲁司特钠、布地奈德、富马酸福

莫特罗、曲安奈德、左氧氟沙星、愈创甘油醚、阿奇霉素、二丙酸倍氯米松、盐酸左沙丁胺醇、氟尼缩松、头孢曲松钠、阿莫西林三水合物、加替沙星、扎鲁司特、阿莫西林/克拉维酸盐、氟尼缩松、薄荷醇、氯苯吡胺/氢可酮、硫酸奥西那林、甲泼尼龙、糠酸莫米松、p-麻黄素/cod/氯苯那敏、乙酸吡布特罗、p-麻黄素/氯雷他定、硫酸特布他林、噻托溴铵、(R,R)-福莫特罗、TgAAT、西洛司特和罗氟司特。

[0523] 可以与式(I)的化合物组合用于治疗HCV的治疗剂的非限制性实例包括以下：干扰素- $\alpha$ -2 $\alpha$ 、干扰素- $\alpha$ -2 $\beta$ 、干扰素- $\alpha$ con1、干扰素- $\alpha$ -n1、聚乙二醇化干扰素- $\alpha$ -2 $\alpha$ 、聚乙二醇化干扰素- $\alpha$ -2 $\beta$ 、利巴韦林、聚乙二醇化干扰素- $\alpha$ -2b+利巴韦林、熊去氧胆酸、甘草酸、胸腺法新、二盐酸组胺(Maxamine)、VX-497和用于通过干预以下靶标来治疗HCV的任何化合物：HCV聚合酶、HCV蛋白酶、HCV解旋酶和HCV IRES(内部核糖体进入位点)。

[0524] 可以与式(I)的化合物组合用于治疗特发性肺纤维化的治疗剂的非限制性实例包括以下：泼尼松、硫唑嘌呤、沙丁胺醇、秋水仙碱、硫酸沙丁胺醇、地高辛、 $\gamma$ 干扰素、甲泼尼龙琥珀酸钠、劳拉西泮、呋塞米、赖诺普利、硝酸甘油、螺内酯、环磷酰胺、异丙托溴铵、放线菌素d、阿替普酶、丙酸氟替卡松、左氧氟沙星、硫酸奥西那林、硫酸吗啡、盐酸羟考酮、氯化钾、曲安奈德、无水他克莫司、钙、干扰素- $\alpha$ 、甲氨蝶呤、麦考酚酸酚酸酯和干扰素 $\gamma$ -1 $\beta$ 。

[0525] 可以与式(I)的化合物组合用于治疗心肌梗塞的治疗剂的非限制性实例包括以下：阿司匹林、硝酸甘油、酒石酸美托洛尔、依诺肝素钠、肝素钠、氯吡格雷硫酸氢盐、卡维地洛、阿替洛尔、硫酸吗啡、美托洛尔琥珀酸盐、华法林钠、赖诺普利、单硝酸异山梨醇、地高辛、呋塞米、辛伐他汀、雷米普利、替奈普酶、马来酸依那普利、托塞米、瑞替普酶、氯沙坦钾、盐酸喹那普利/碳酸镁、布美他尼、阿替普酶、依那普利拉、盐酸胺碘酮、盐酸替罗非班m-水合物、盐酸地尔硫卓、卡托普利、依贝沙坦、缬沙坦、盐酸普萘洛尔、福辛普利钠、盐酸利多卡因、依替巴肽、头孢唑啉钠、硫酸阿托品、氨基己酸、螺内酯、干扰素、盐酸索他洛尔、氯化钾、多库酯钠、盐酸多巴酚丁胺、阿普唑仑、普伐他汀钠、阿托伐他汀钙、盐酸咪达唑仑、盐酸哌替啶、二硝酸异山梨醇酯、肾上腺素、盐酸多巴胺、比伐卢定、罗苏伐他汀、依泽替米贝/辛伐他汀、阿伐麦布和卡立泊来德。

[0526] 可以与式(I)的化合物组合用于治疗银屑病的治疗剂的非限制性实例包括以下：卡泊三烯、氯倍他索丙酸酯、曲安奈德、卤倍他索丙酸酯、他扎罗汀、甲氨蝶呤、醋酸氟轻松、二丙酸倍他米松、氟轻松、阿昔曲丁、焦油香波、倍他米松戊酸酯、糠酸莫米松、酮康唑、普莫卡因/氟轻松、戊酸氢化可的松、氟氢缩松、尿素、倍他米松、氯倍他索丙酸酯/emol1、丙酸氟替卡松、阿奇霉素、氢化可的松、保湿配方、叶酸、地奈德、吡美莫司、煤焦油、二氟拉松二醋酸酯、依那西普叶酸盐、乳酸、甲氧沙林、hc/铋subgal/znox/resor、乙酸甲泼尼龙、泼尼松、遮光剂、哈西奈德、水杨酸、蒽林、氯可托龙新戊酸酯、煤提取物、煤焦油/水杨酸、煤焦油/水杨酸酸/硫、去羟米松、地西洋、润肤剂、醋酸氟轻松/润肤剂、矿物油/蓖麻油/na lact、矿物油/花生油、石油/肉豆蔻酸异丙酯、补骨脂素、水杨酸、皂/三溴沙仑、硫柳汞/硼酸、塞来昔布、英夫利昔单抗、环孢霉素、阿来塞普、依法利珠单抗、他克莫司、吡美莫司、PUVA、UVB、柳氮磺吡啶、ABT-874和优特克诺单抗(ustekinumab)。

[0527] 可以与式(I)的化合物组合用于治疗银屑病性关节炎的治疗剂的非限制性实例包括以下：甲氨蝶呤、依那西普、罗非昔布、塞来昔布、叶酸、柳氮磺吡啶、萘普生、来氟米特、醋酸甲泼尼龙、吲哚美辛、硫酸羟氯喹、强的松、舒林酸、二丙酸倍他米松(增强)、英夫利昔单

抗、甲氨蝶呤、叶酸盐、曲安奈德、双氯芬酸、二甲基亚砷、吡罗昔康、双氯芬酸钠、酮洛芬、美洛昔康、甲泼尼龙、萘丁美酮、托美丁钠、卡泊三烯、环孢菌素、双氯芬酸钠/米索前列醇、醋酸氟轻松、氨基葡萄糖硫酸盐、金硫苹果酸钠、重酒石酸二氢可待因酮/apap、布洛芬、利塞膦酸钠、磺胺嘧啶、硫鸟嘌呤、伐地考昔、阿来塞普、D2E7 (美国专利6090382, HUMIRA™) 和依法利珠单抗。

[0528] 可以与式(I)的化合物组合用于治疗再狭窄的治疗剂的非限制性实例包括以下：西罗莫司、紫杉醇、依维莫司、他克莫司、ABT-578和醋氨酚。

[0529] 可以与式(I)的化合物组合用于治疗坐骨神经痛的治疗剂的非限制性实例包括以下：重酒石酸二氢可待因酮/apap、罗非考昔、盐酸环苯扎林、甲泼尼龙、萘普生、布洛芬、盐酸羟考酮/对乙酰氨基酚、塞来考昔、伐地考昔、甲泼尼龙醋酸酯、泼尼松、磷酸可待因/apap、盐酸曲马多/对乙酰氨基酚、美他沙酮、美洛昔康、美索巴莫、盐酸利多卡因、双氯酚酸钠、加巴喷丁、地塞米松、卡立普多、酮咯酸氨丁三醇、吲哚美辛、对乙酰氨基酚、地西洋、萘普酮、盐酸羟考酮、盐酸替扎尼定、双氯芬酸钠/米索前列醇、正丙酸丙氧芬、asa/oxycod/羟考酮ter、布洛芬/二氢可待因bit、盐酸曲马多、依托度酸、盐酸丙氧芬、盐酸阿米替林、卡立普多/磷酸可待因/asa、硫酸吗啡、多维维生素、萘普生钠、柠檬酸奥芬那君和替马西洋。

[0530] 可以与式(I)的化合物组合用于治疗SLE(狼疮)的治疗剂的优选实例包括以下：NSAID,例如,双氯芬酸、萘普生、布洛芬、吡罗昔康、吲哚美辛;COX2抑制剂,例如,塞来考昔、罗非考昔、伐地考昔;抗疟疾药,例如,羟氯喹;类固醇,例如,强的松、强的松龙、布地奈德、地塞米松;细胞毒性剂,例如,硫唑嘌呤、环磷酰胺、霉酚酸酯、氨甲蝶呤;PDE4的抑制剂或嘌呤合成抑制剂,例如 Cellcept®。式(I)的化合物还可以与以下药剂组合,如柳氮磺吡啶、5-氨基水杨酸、奥沙拉嗪、IMURAN®和干扰促炎性细胞因子如IL-1的合成、产生或作用的药剂,例如,胱天蛋白酶抑制剂,如IL-1 $\beta$ 转化酶抑制剂和IL-1ra。式(I)的化合物还可以与T细胞信号传导抑制剂例如,酪氨酸激酶抑制剂;或靶向T细胞活化分子的分子,例如,CTLA-4-IgG或抗B7家族抗体、抗PD-1家族抗体一起使用。式(I)的化合物可与IL-11或抗细胞因子抗体例如, fonotolizumab(抗IFN $\gamma$ 抗体),或抗受体抗体,例如抗IL-6受体抗体和抗B细胞表面分子抗体组合。式(I)的化合物也可以与LJP 394(阿贝莫司)、消耗或灭活B细胞的药剂,例如利妥昔单抗(抗CD20抗体)、lymphostat-B(抗BlyS抗体)、TNF拮抗剂,例如抗TNF抗体,D2E7(美国专利6090382;HUMIRA™)、CA2(REMICADE™)、CDP 571、TNFR-Ig构建体(p75TNFR1gG(ENBREL™)和p55TNFR1gG(LENERCEPT™)一起使用。

[0531] 在本发明中,适用以下定义:

[0532] “治疗有效量”是完全或部分抑制病症的进展或至少部分地缓解该病症的一种或多种症状的式(I)的化合物或两种或多种这样的化合物的组合的量。治疗有效量还可以是预防有效的量。治疗有效的量将取决于患者的大小和性别、待治疗的病症、病症的严重程度和寻求的结果。对于给定的患者,可以通过本领域的技术人员已知的方法来确定治疗有效量。

[0533] “药学上可接受的盐”指保留游离碱的生物学效力和性质并且通过与无机酸(例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸和磷酸)或有机酸(如磺酸、羧酸、有机磷酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、富马酸、马来酸、琥珀酸、苯甲酸、水杨酸、乳酸、酒石酸(例如(+))或(-)-酒

石酸或其混合物)、氨基酸(例如(+)或(-)-氨基酸或其混合物)等的反应获得的那些盐。这些盐可以通过本领域技术人员已知的方法来制备。

[0534] 具有酸性取代基的式(I)的某些化合物可以作为与药学上可接受的碱的盐存在。本发明包括这样的盐。这些盐的实例包括:钠盐、钾盐、赖氨酸盐和精氨酸盐。这些盐可以通过本领域技术人员已知的方法来制备。

[0535] 式(I)的某些化合物和它们的盐可以一种以上的晶型存在,并且本发明包括各种晶型及其混合物。

[0536] 式(I)的某些化合物和它们的盐也可以溶剂合物的形式存在,例如水合物,并且本发明包括各种溶剂合物以及它们的混合物。

[0537] 式(I)的某些化合物可含有一个或多个手性中心,并且以不同的旋光形式存在。当式(I)的化合物含有一个手性中心时,化合物存在两种对映体形式,并且本发明包括这两种对映体和对映体的混合物,如外消旋混合物。该对映体可以通过本领域技术人员公知的方法拆分,例如通过形成可被分离(例如通过结晶)的非对映异构体盐;通过形成可被分离(例如通过结晶、气-液或液相色谱法)的非对映体衍生物或复合物;通过一种对映体与对映体特异性试剂的选择性反应,例如酶促酯化;或通过在手性环境中的气-液或液相色谱法,例如在手性载体(例如具有结合的手性配体的二氧化硅)上或在手性溶剂的存在下。应当认识到,当所需对映体通过上述分离程序之一转化成另一种化学实体时,需要进一步的步骤来释放所需的对映体形式。或者,特定的对映体可通过不对称合成方法使用光学活性试剂、底物、催化剂或溶剂或者通过不对称转化将一种对映体转化为其他对映体来合成。

[0538] 当式(I)的化合物含有多于一个手性中心时,它可以非对映异构形式存在。非对映异构体化合物可通过本领域技术人员已知的方法来分离,例如色谱法或结晶,且可以如上所述分离单个对映体。本发明包括式(I)的化合物的各非对映异构体及其混合物。

[0539] 式(I)的某些化合物可以不同互变异构形式存在或作为不同的几何异构体存在,并且本发明包括式(I)的化合物的各互变异构体和/或几何异构体及其混合物。

[0540] 式(I)的某些化合物可以可分离的不同的稳定构象形式存在。由于围绕不对称单键的受限旋转(例如因为位阻或环张力)导致的扭转不对称可以允许分离不同的构象异构体。本发明包括式(I)的化合物的各构象异构体及其混合物。

[0541] 式(I)的某些化合物可以两性离子形式存在,并且本发明包括式(I)的化合物的各种两性离子形式及其混合物。

[0542] 本文所用的术语“前药”指的是通过一些生理化学过程在体内转化为母体药物的药剂(例如,前药被带到生理pH下时转化成所需的药物形式)。前药通常是有用的,因为在某些情况下,它们可以比母体药物更容易给药。例如,它们通过口服给药可以被生物利用,而母体药物不能通过口服给药被生物利用。前药也可以在药物组合物中具有超过母体药物的改进的溶解度。前药的一个非限制性例子是本发明的化合物,其中它被作为酯(“前药”)施用以促进传送穿过其中水溶解性不利的细胞膜,但随后它一旦进入其中水溶性有利的细胞内即被代谢水解成羧酸。

[0543] 前药具有许多有用的特性。例如,前药可以比最终的药物水溶性更高,从而便于药物的静脉内施用。前药也可以比最终的药物具有更高水平的口服生物利用度。施用后,前药酶促或化学裂解以在血液或组织中递送最终的药物。



[0544] 示例性的前药在裂解时释放相应的游离酸,并且本发明的化合物的这种可水解的成酯残基包括但不限于羧酸取代基,其中游离氢被以下替换:(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)酰氧基甲基、(C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub>)1-(酰氧基)乙基、具有5-10个碳原子的1-甲基-1-(酰氧基)-乙基、具有3-6个碳原子的烷氧基羰氧基甲基、具有4-7个碳原子的1-(烷氧基羰氧基)乙基、具有5-8个碳原子的1-甲基-1-(烷氧基羰氧基)乙基、具有3-9个碳原子的N-(烷氧基羰基)氨基甲基、具有4-10个碳原子的1-(N-(烷氧基羰基)氨基)乙基、3-酞基、4-巴豆酸内酯基、 $\gamma$ -丁内酯4-基、二-N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)烷基氨基(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)烷基(如 $\beta$ -二甲氨基乙基)、氨基甲酰基-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)烷基、N,N-二(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-烷基氨基甲酰基-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)烷基和哌啶子基-、吡咯烷子基-或吗啉基(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)烷基。

[0545] 其他示例性前药释放式(I)的醇,其中羟基取代基(例如R<sup>1</sup>含有羟基)的游离氢被以下替换:(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)酰氧基甲基、1-((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)酰氧基)乙基、1-甲基-1-((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)酰氧基)乙基、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷氧基羰氧基甲基、N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基羰基氨基-甲基、琥珀酰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)酰基、 $\alpha$ -氨基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)酰基、芳基乙酰基和 $\alpha$ -氨基酰基、或者 $\alpha$ -氨基酰基- $\alpha$ -氨基酰基,其中所述 $\alpha$ -氨基酰基部分独立地为蛋白质中发现的任何天然存在的L-氨基酸、P(O)(OH)<sub>2</sub>、-P(O)(O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基)<sub>2</sub>或者糖基(由糖的半缩醛的羟基脱离而产生的基团)。

[0546] 本文所用的术语“桥接的(C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>)环烷基”是指饱和的或不饱和的、具有两个或三个C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基环的双环或多环桥接烃基。排除非桥接的环烷基。桥接环状烃可包括,如双环[2.1.1]己基、双环[2.2.1]庚基、双环[2.2.2]辛基、双环[3.2.1]辛基、双环[4.3.1]癸基、双环[3.3.1]壬基、冰片基、冰片烯基、降冰片基、降冰片烯基、6,6-二甲基双环[3.1.1]庚基、三环丁基和金刚烷基。

[0547] 本文所用的术语“桥接的(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)杂环基”是指双环或多环的氮杂桥接的烃基,并且可以包括氮杂降冰片基、奎宁环基、异奎宁环基、托烷基、氮杂双环[3.2.1]辛基、氮杂双环[2.2.1]庚基、2-氮杂双环[3.2.1]辛基、氮杂双环[3.2.1]辛烷基、氮杂双环[3.2.2]壬基、氮杂双环[3.3.0]壬基和氮杂双环[3.3.1]壬基。

[0548] 本文所用的术语“杂环”、“杂环基”或“亚杂环基”包括非芳族的环体系,包括但不限于单环、二环、三环和螺环,其可以是完全饱和的或可以含有一个或多个不饱和的单元(为避免疑问,不饱和度不会导致芳族环体系),并有5至12个原子,包括至少一个杂原子如氮、氧或硫。为了例证的目的,其不应被解释为限制本发明的范围,以下是杂环的实例:氮杂草基、氮杂环丁烷基、吡啶基、异吡啶基、吗啉基、哌嗪基、哌啶基、吡咯烷基、奎宁环基(quinuclidinyl)、硫代吗啉基、四氢吡喃基、四氢呋喃基、四氢吡啶基、硫代吗啉基和托烷基。

[0549] 本文所用的术语“杂芳基”或“亚杂芳基”包括芳族环体系,其包括但不限于:单环、二环和三环,并具有5至12个原子,包括至少一个杂原子如氮、氧或硫。为了例证的目的,其不应被解释为限制本发明的范围:氮杂吡啶基、苯并(b)噻吩基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并噁二唑基、呋喃基、咪唑基、咪唑并吡啶基、吡啶基、吡啶基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、噁唑基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、吡咯并[2,3-d]嘧啶基、吡唑并[3,4-d]嘧啶基、喹啉基、喹唑啉基、三唑基、噻唑基、苯硫基、四唑基、噻二唑基、噻吩基、6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3- $\alpha$ ]吡嗪基、6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪基、1,6-二氢吡唑并[3,4-d]吡咯并[2,3-b]吡啶、3H-3,4,6,8a-四氮杂-不对称引达省(asindacenylyl)、3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,



3-e]吡嗪基、吡啶并[3,4-d]吡咯并[2,3-b]吡啶基、1,6-二氢-1,2,5,6-四氮杂-不对称引达省基、3H-3,4,8a-三氮杂-不对称引达省基、6H-3-氧杂-2,5,6-三氮杂-不对称引达省基、3,6-二氢-2,3,6-四氮杂-不对称引达省基、1,6-二氢-二吡咯并[2,3-b;2'3'-d]吡啶基、6H-3-硫杂-2,5,6-三氮杂-不对称引达省基或1,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶。

[0550] 本文所用的“烷基”、“亚烷基”或符号如“(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)”包括完全饱和的直链或支链烃。烷基的实例是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、戊基、己基和它们的异构体。本文所用的“烯基”、“亚烯基”、“亚炔基”和“炔基”是指C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>并且包括含有一个或多个不饱和单元的直链或支链烃,对于烯基含有一个或多个双键,且对于炔基含有一个或多个三键。

[0551] 本文所用的“芳族”基团(或“芳基”或“亚芳基”基团)包括芳族碳环体系(例如苯基)和稠合的多环芳族环体系(例如萘基、联苯基和1,2,3,4-四氢萘基)。

[0552] 本文所用的“环烷基”或“亚环烷基”是指完全饱和的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>单环或多环(例如,双环、三环、螺环等)烃。环烷基的实例是环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

[0553] 本文所使用的“环烯基”是指有一个或多个不饱和键但并不相当于芳基的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>单环或多环(例如,双环、三环、螺环等)烃。环烯基的实例是环戊烯基和环己烯基。

[0554] 如本文所用,许多部分或取代基被称为“取代的”或“任选地取代的”。当某一部分被这些术语之一修饰时,除非另有说明,它表示本领域技术人员已知可供取代的该部分的任一部分可以被取代,其包括一个或多个取代基,其中如果存在多于一个取代基,则每个取代基被独立地选择。这种取代方式是本领域公知的和/或由本公开教导。为了例证的目的,其不应被解释为限制本发明的范围,作为取代基的基团的一些实例是:(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烷基、(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)烯基、(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)炔基、(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)环烷基、卤素(F、Cl、Br或I)、卤化(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烷基(例如但不限于-CF<sub>3</sub>)、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烷基、=O、=CH<sub>2</sub>、-OH、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基-OH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-S-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烷基、-SH、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烷基、-N((C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烷基)<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>NHC(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、-CH<sub>2</sub>NHC(O)CH<sub>2</sub>Cl、-CH<sub>2</sub>NHC(O)CH<sub>2</sub>CN、-CH<sub>2</sub>NHC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>NHC(O)C(=CH<sub>2</sub>)CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>NHC(O)(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)炔基、-CH<sub>2</sub>NHC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-哌啶基、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基-吗啉基、其中苯基任选地被卤素取代的-CH<sub>2</sub>NHC(O)CH<sub>2</sub>O-苯基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基、-C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、-C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基、-C(O)N(H)<sub>2</sub>、-C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)杂芳基、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NHC(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、-NHC(O)(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)烯基、-NHC(O)CH<sub>2</sub>CN、-S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、-S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)杂芳基、-S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)杂环基、4-甲基哌嗪羰基、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烷基、-C(O)N((C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烷基)<sub>2</sub>、-C(O)N(H)(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)环烷基、-C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基、-NHC(O)H、-NHC(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烷基、-NHC(O)(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)环烷基、-N((C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烷基)C(O)H、-N((C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烷基)C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烷基、-NHC(O)NH<sub>2</sub>、-NHC(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烷基、-N((C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烷基)C(O)NH<sub>2</sub>基团、-NHC(O)N((C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烷基)<sub>2</sub>基团、-N((C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烷基)C(O)N((C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烷基)<sub>2</sub>基团、-N((C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烷基)C(O)NH((C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烷基)、-NHCH<sub>2</sub>-杂芳基、苄基、-OCH<sub>2</sub>-杂芳基、-C(O)H、-C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烷基、-CN、-NO<sub>2</sub>、-S(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烷基、-S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烷基、-S(O)<sub>2</sub>N((C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烷基)<sub>2</sub>基团、-S(O)<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烷基、-S(O)<sub>2</sub>NH(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)环烷基、-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>基团、-NHS(O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烷基、-N((C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烷基)S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烷基、-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烷基-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烷基、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烷基-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烷基、-C(O)OH、-C(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烷基、NHOH、NHO(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烷基、-O-卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烷基(例如但不限于-OCF<sub>3</sub>)、-S(O)<sub>2</sub>卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烷基(例如但不限于-S(O)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)、-S-卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烷基(例如但限于-SCF<sub>3</sub>)、-

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 杂环基 (例如但不限于吡咯烷、四氢呋喃、吡喃或吗啉)、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 杂芳基 (例如但不限于四唑、咪唑、呋喃、吡嗪或吡啶)、-苯基、任选地取代的苄基、-NHC(O)O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、-N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基)-C(O)O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、-C(=NH)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、-C(=NOH)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基或-C(=NO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基。

[0555] 本文使用的术语“试剂盒”是指包含施用本发明的式 (I) 化合物用于治疗自身免疫疾病的组分的包装产品。试剂盒优选地包括容纳试剂盒的组分的盒子或容器。盒子或容器上固定有标签或食品和药物管理局批准的方案。盒子或容器容纳本发明的组分,其优选地包含在塑料、聚乙烯、聚丙烯、乙烯或丙烯器皿中。器皿可以是带帽的管或瓶子。试剂盒还可以包括用于施用式 (I) 化合物的说明。

[0556] 本发明的一个或多个化合物可以其自身或以药物组合物施用给人类患者,在药物组合物中化合物以治疗或减轻本文所描述的疾病或病症的剂量与生物学上适合的载体或赋形剂混合。这些化合物的混合物也可以作为简单混合物或以合适配制的药物组合物施用于患者。治疗有效剂量是指足以导致预防或减轻本文所述的疾病或病症的一种或多种化合物的量。用于本申请化合物的配制和施用的技术可见于本领域技术人员熟知的参考文献中,如“雷明顿药物科学 (Remington's Pharmaceutical Sciences)”,马克出版有限公司 (Mack Publishing Co.), 伊斯顿 (Easton), PA, 最新版本。

[0557] 适合的给药途径可例如包括口服、滴眼、直肠、经粘膜、局部或肠道给药;肠胃外递送,包括肌内、皮下、髓内注射,以及鞘内、直接心室内、静脉内、腹膜内、鼻内或眼内注射。

[0558] 或者可以局部施用化合物而不以全身方式,例如通过将化合物直接注射至水肿部位内,通常以储库 (depot) 或缓释制剂形式。

[0559] 此外,可以在靶向药物递送系统中施用药物,例如涂覆有内皮细胞特异性抗体的脂质体中。

[0560] 本发明的药物组合物可以以本来已知的方式进行制备,例如通过常规的混合、溶解、制粒、糖衣制作、研磨、乳化、包封、包埋或冻干工艺。

[0561] 根据本发明用途的药物组合物因此可以以常规方式使用一种或多种生理上可接受的载体来进行配制,所述生理学上可接受的载体包括赋形剂和助剂,其有利于将活性物质加工成可在药学上使用的制剂。合适的制剂取决于所选的给药途径。

[0562] 对于注射,本发明的药剂可以在水溶液中配制,优选在生理上相容的缓冲液如汉克斯溶液 (Hanks' solution)、林格氏溶液 (Ringer's solution) 或生理盐水缓冲液中配制。对于经粘膜给药,在制剂中使用适合于待透过的屏障的渗透剂。这类渗透剂通常是本领域已知的。

[0563] 对于口服给药,可以通过将活性化合物与本领域熟知的药学上可接受的载体组合来容易地配制化合物。这类载体能够将本发明的化合物配制成片剂、丸剂、糖衣丸剂、胶囊剂、液体剂、凝胶、糖浆、药浆、悬浮剂等,用于被治疗的患者口服。可通过将活性化合物与固体赋形剂组合,任选地研磨所得混合物,并在加入适合的助剂(视需要)后,加工颗粒混合物以获得片剂或糖衣丸芯,来获得口服用途的药物制剂。适合的赋形剂特别是填充剂,如糖类,包括乳糖、蔗糖、甘露糖醇或山梨醇;纤维素制剂,如玉米淀粉、小麦淀粉、水稻淀粉、马铃薯淀粉、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和/或聚乙烯吡咯烷酮 (PVP)。必要时,可加入崩解剂,如交联聚乙烯吡咯烷酮、琼脂,或海藻酸或其盐如海

藻酸钠。

[0564] 糖衣丸芯被提供合适的包衣。为此目的,可以使用浓的糖溶液,其可以任选地含有阿拉伯树胶、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、卡波普凝胶、聚乙二醇和/或二氧化钛、漆溶液和合适的有机溶剂或溶剂混合物。可将染料或色素加入片剂或糖衣丸包衣,用于辨识或表征活性化合物剂量的不同组合。

[0565] 可口服使用的药物制剂包括由明胶制成的推合(push-fit)胶囊,以及由明胶和增塑剂制成的软质密封胶囊,所述增塑剂如甘油或山梨醇。推合胶囊可以含有与填充剂如乳糖、粘合剂如淀粉和/或润滑剂如滑石或硬脂酸镁及任选的稳定剂混合的活性成分。在软胶囊中,活性化合物可以溶解或悬浮在合适的液体中,例如脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇。另外,可以加入稳定剂。所有用于口服给药的制剂的剂量应适合这种给药。

[0566] 对于口腔给药,所述组合物可采用以常规方式配制的片剂或锭剂的形式。

[0567] 对于吸入给药,根据本发明用途的化合物可以来自加压包装或喷雾器的气溶胶喷雾的形式,使用合适的推进剂,例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其它合适的气体,来方便地递送。在加压气溶胶的情况下,剂量单位可通过提供递送计量的量的阀来确定。在吸入器或吹入器中使用的例如明胶的胶囊和药筒可以配制含有化合物和合适的粉末基质如乳糖或淀粉的粉末混合物。

[0568] 可将化合物配制用于通过注射、例如快速浓注或连续输注的肠胃外给药。用于注射的制剂可以以单位剂量形式存在,例如在安瓿或在多剂量容器中,并添加防腐剂。组合物可以采用如在油性或水性溶媒中的悬浮液、溶液或乳液的形式,并且可以含有配制剂,如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。

[0569] 用于肠胃外给药的药物制剂包括水溶性形式的活性化合物的水溶液。另外,活性化合物的悬浮剂可制备成适当的油性注射悬浮剂。合适的亲脂性溶剂或溶媒包括脂肪油如芝麻油,或合成脂肪酸酯如油酸乙酯或甘油三酯,或脂质体。水性注射悬浮剂可以含有增加悬浮剂粘度的物质,如羧甲基纤维素钠、山梨醇或葡聚糖。任选地,悬浮剂还可以含有合适的稳定剂或增加化合物的溶解性以允许制备高度浓缩溶液的试剂。

[0570] 或者,活性成分可以是粉末形式,其用于在使用之前用合适的溶媒例如无菌无热原水构建。

[0571] 化合物也可配制成直肠组合物,如栓剂或保留灌肠剂,其例如含有常规栓剂基质如可可脂或其它甘油酯。

[0572] 除了先前描述的制剂外,化合物也可配制成储库制剂(depot preparation)。这种长效制剂可以通过植入(例如皮下或肌内或通过肌内注射)而被施用。因此,例如,化合物可用合适的聚合材料或疏水材料(例如作为在可接受的油中的乳液)或离子交换树脂配制,或作为微溶的衍生物,例如微溶的盐配制。

[0573] 用于本发明的疏水性化合物的药用载体的实例是包含苯甲醇、非极性表面活性剂、与水混溶的有机聚合物和水相的共溶剂体系。共溶剂体系可为VPD共溶剂体系。VPD是3%w/v苯甲醇、8%w/v非极性表面活性剂聚山梨醇酯80和65%w/v聚乙二醇300以及无水乙醇补足体积的溶液。VPD共溶剂体系(VPD:5W)由在水溶液中与5%右旋糖1:1稀释的VPD组成。该共溶剂体系良好地溶解疏水性化合物,并且自身在全身给药时产生低毒性。当然,共溶剂体系的比例可在不破坏其溶解性和毒性特征的情况下显著变化。此外,共溶剂组分的

身份可变化:例如,可以使用其它低毒性非极性表面活性剂来代替聚山梨醇酯80;聚乙二醇的分数大小可以变化;其它生物相容的聚合物可代替聚乙二醇,例如聚乙烯吡咯烷酮;以及其它糖或多糖可以代替右旋糖。

[0574] 另外,可以使用用于疏水性药物化合物的其它递送系统。脂质体和乳液是用于疏水性药物的熟知的递送溶媒或载体的实例。也可以使用某些有机溶剂如二甲亚砜,尽管通常以更大的毒性为代价。此外,化合物可使用缓释体系递送,例如含有治疗剂的固体疏水性聚合物的半透性基质。各种缓释材料已被确定并且是本领域技术人员所熟知的。缓释胶囊可以根据其化学性质释放化合物几周直到超过100天。根据治疗试剂的化学性质和生物学稳定性,可使用用于蛋白质稳定的其它策略。

[0575] 药物组合物也可以包含合适的固体或凝胶相载体或赋形剂。这样的载体或赋形剂的实例包括但不限于碳酸钙、磷酸钙、各种糖、淀粉、纤维素衍生物、明胶和聚合物如聚乙二醇。

[0576] 本发明的许多化合物可以被提供为具有药学上相容的反离子的盐。药学上相容的盐可以用许多酸形成,所述酸包括但不限于盐酸、硫酸、乙酸、乳酸、酒石酸、苹果酸、琥珀酸等。盐倾向于比相应的游离碱形式更溶于水性或其它质子性溶剂中。

[0577] 适用于本发明的用途的药物组合物包括其中活性成分以实现其预期目的的有效量被包含在内的组合物。更具体地,治疗有效量是指有效阻止被治疗的个体的现有症状发展或减轻被治疗的个体的现有症状的量。有效量的确定完全在本领域技术人员的能力范围内。

[0578] 对于在本发明的方法中使用的任何化合物,治疗有效剂量可以从细胞试验初始预估。例如,可以在细胞和动物模型中制定剂量以达到包括在细胞试验中所测定的 $IC_{50}$ (例如,达到给定蛋白激酶活性的半数最大抑制的测试化合物浓度)的循环浓度范围。在一些情况下,在3%至5%血清白蛋白的存在下确定 $IC_{50}$ 是适当的,因为这样的测定近似于血浆蛋白对化合物的结合作用。此类信息可用于更准确地确定在人类中可用剂量。此外,对于全身给药最优的化合物以在血浆中可安全达到的水平有效地抑制完整细胞中的蛋白激酶信号传导。

[0579] 治疗有效剂量是指带来患者症状改善的化合物的量。这类化合物的毒性和治疗功效可以通过在细胞培养或实验动物中的标准药理学方法来确定,例如用于确定最大耐受剂量(MTD)和 $ED_{50}$ (对于50%最大响应的有效剂量)。毒性和治疗效果之间的剂量比是治疗指数,且它可以表示为MTD和 $ED_{50}$ 之间的比率。显示高治疗指数的化合物是优选的。从这些细胞培养试验和动物研究获得的数据可用于制定用于人类的剂量范围。这类化合物的剂量优选处于具有很少毒性或无毒性的包括 $ED_{50}$ 的循环浓度范围内。剂量可以在此范围内根据所使用的剂型和利用的给药途径而变化。确切的制剂、给药途径和剂量可以由个体医师鉴于患者的病症来选择(参见例如,Finigl et al.,1975,in *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (药物治疗基础) Ch.1, p.1)。在危象处理中,可能需要施用急性推注或接近MTD的输注以获得快速响应。

[0580] 可以单独地调整剂量和给药间隔以提供足以维持激酶调节作用的活性部分的血浆水平,或最低有效浓度(MEC)。MEC对于每种化合物不同,但是可以由体外数据进行估计;例如使用本文所述的测定法测定获得蛋白激酶的50-90%的抑制所必需的浓度。达到MEC所

必需的剂量将取决于个体特征和给药途径。然而，HPLC测定或生物测定可用来确定血浆浓度。

[0581] 给药间隔也可使用MEC值来确定。化合物应当使用使血浆水平保持高于MEC 10-90%的时间，优选30-90%之间，最优选50-90%之间，直到达到期望的症状改善的方案来施用。在局部给药或选择性摄取的情况下，药物的有效局部浓度可能与血浆浓度不相关。

[0582] 所施用的组合物的量当然将取决于所治疗的受试者、受试者体重、患病的严重程度、给药方式和处方医师的判断。

[0583] 视需要，组合物可以以包装或分配装置存在，其可包含一个或多个含有活性成分的单位剂量形式。所述包装可以例如包含金属或塑料箔，如泡罩包装。包装或分配装置可附有给药说明书。包含在相容的药用载体中配制的本发明的化合物的组合物也可制备、放置在适当的容器中，并标记用于指定病症的治疗。

[0584] 在一些制剂中，以例如通过流能研磨所获得的很小尺寸的颗粒的形式使用本发明的化合物可能是有益的。

[0585] 通过以下描述说明本发明的化合物在制备药物组合物中的用途。在本说明书中，术语“活性化合物”表示本发明的任意化合物，但尤其是指作为以下实例之一的最终产物的任何化合物。

[0586] a) 胶囊

[0587] 在胶囊剂的制备中，可将10重量份活性化合物和240重量份乳糖去凝聚 (de-aggregated) 并共混。可将混合物填充至硬质明胶胶囊中，每个胶囊含有单位剂量或部分单位剂量的活性化合物。

[0588] b) 片剂

[0589] 片剂可例如由以下成分制备。

[0590] 重量份

[0591] 活性化合物 10

[0592] 乳糖 190

[0593] 玉米淀粉 22

[0594] 聚乙烯吡咯烷酮 10

[0595] 硬脂酸镁 3

[0596] 可将活性化合物、乳糖和一些淀粉去凝聚、共混，并且所得混合物可用聚乙烯吡咯烷酮在乙醇中的溶液来制粒。干颗粒可与硬脂酸镁和剩余淀粉共混。然后在压片机中将混合物压缩获得片剂，每片含有单位剂量或部分单位剂量的活性化合物。

[0597] c) 肠溶包衣片剂

[0598] 可通过上面 (b) 中所描述的方法制备片剂。可以常规方式使用20%邻苯二甲酸乙酸纤维素和3%邻苯二甲酸二乙酯在乙醇:二氯甲烷 (1:1) 中的溶液对片剂进行肠溶包衣。

[0599] d) 栓剂

[0600] 在栓剂的制备中，例如，可将100重量份的活性化合物加入1300重量份的甘油三酯栓剂基质中，并使混合物形成栓剂，每个栓剂含有治疗有效量的活性成分。

[0601] 在本发明的组合物中，视需要，活性化合物可以与其它相容的药理活性成分相结合。例如，本发明的化合物可以与已知用于治疗本文所述的疾病或病症的另一种治疗剂组

合施用。例如,与一种或多种抑制或预防VEGF或血管生成素的产生、减弱对VEGF或血管生成素的细胞内反应、阻断细胞内信号转导、抑制血管渗透性过高、减轻炎症或者抑制或预防水肿或新生血管形成的另外的药剂组合。本发明的化合物可以在另外的药剂之前、之后或与其同时施用,只要给药过程是合适的。所述另外的药剂包括但不限于,消水肿类固醇、NSAIDS、ras抑制剂、抗TNF剂、抗IL1剂、抗组胺剂、PAF拮抗剂、COX-1抑制剂、COX-2抑制剂、NO合成酶抑制剂、Akt/PTB抑制剂、IGF-1R抑制剂、PKC抑制剂、PI3激酶抑制剂、钙调磷酸酶抑制剂和免疫抑制剂。本发明的化合物和另外的药剂起到累加或协同作用。因此,施用抑制血管生成、血管渗透性过高和/或抑制水肿形成的物质的这种组合可以比任一物质单独给药更大程度地减轻过度增殖性紊乱、血管生成、血管渗透性过高或水肿的有害作用。在恶性紊乱的治疗中,与抗增殖或细胞毒性化学疗法或放射的组合都包括在本发明的范围内。

[0602] 本发明还包括式(I)的化合物作为药物的用途。

[0603] 本发明的另一个方面提供了式(I)的化合物或其盐在制备用于在哺乳动物尤其是人类中治疗血管渗透性过高、血管生成依赖性紊乱、增殖疾病和/或免疫系统紊乱的药物中的用途。

[0604] 本发明还提供了治疗血管渗透性过高、不适当的新血管形成、增殖性疾病和/或免疫系统紊乱的方法,其包括将治疗有效量的式(I)的化合物施用于有需要的哺乳动物,特别是人类。

[0605] 缩写:

[0606]	Ac	乙酰基
[0607]	AcOH	冰醋酸
[0608]	Bn	苄基
[0609]	BnBr	苄基溴
[0610]	Boc	叔丁氧基羰基
[0611]	Boc <sub>2</sub> O	重碳酸二叔丁基酯
[0612]	BPO	过氧化苯甲酰
[0613]	br	宽
[0614]	t-BuOH	叔丁醇
[0615]	(CH <sub>2</sub> O) <sub>n</sub>	多聚甲醛
[0616]	d	双重
[0617]	dba	二苄叉丙酮
[0618]	DCAD	(E)-双(4-氯苄基)二氮烯-1,2-二羧酸酯
[0619]	DCE	1,2-二氯乙烷
[0620]	DCM	二氯甲烷(亚甲基氯)
[0621]	dd	双重双峰
[0622]	DIEA	N,N-二异丙基乙胺
[0623]	DMA	二甲基乙酰胺
[0624]	DMAP	4-二甲基氨基吡啶
[0625]	DME	1,2-二甲氧基乙烷
[0626]	DMF	N,N-二甲基甲酰胺

[0627]	DMSO	二甲亚砷
[0628]	dppf	1,1'-双(二苯膦基)二茂铁
[0629]	EDC	1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺
[0630]	EDC · HCl	N1-((乙基亚氨基)亚甲基)-N3,N3-二甲基丙烷-1,3-
[0631]		二胺盐酸盐
[0632]	equiv	当量
[0633]	EtOAc	乙酸乙酯
[0634]	Et <sub>2</sub> O	二乙醚
[0635]	EtOH	乙醇
[0636]	Fmoc	芴甲氧羰基
[0637]	g	克
[0638]	h	小时
[0639]	HATU	4-(3-丙烯酰胺基苯基)-2-乙基-1H-吡啶-7-甲酰胺
[0640]	HOBt	1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-醇水合物
[0641]	HPLC	高压液相色谱
[0642]	IPA	异丙醇
[0643]	KHMDS	双(三甲基甲硅烷基)氨基钾
[0644]	KOAc	乙酸钾
[0645]	KOt-Bu	叔丁醇钾
[0646]	LC/MS	液相色谱/质谱
[0647]	LDA	二异丙基氨基锂
[0648]	LiHMDS	双(三甲基甲硅烷基)氨基锂
[0649]	m	多重
[0650]	M	摩尔
[0651]	MeCN	乙腈
[0652]	MeOH	甲醇
[0653]	min	分钟
[0654]	mmol	毫摩尔
[0655]	MS	质谱
[0656]	MsCl	甲磺酰氯
[0657]	MTBE	叔丁基甲基醚
[0658]	n-	正(非分支的)
[0659]	N	正态
[0660]	NaBH(OAc) <sub>3</sub>	三乙酰氧基硼氢化钠
[0661]	NaHMDS	双(三甲基甲硅烷基)氨基钠
[0662]	n-BuLi	正丁基锂
[0663]	NaOt-Bu	叔丁醇钠
[0664]	NBS	N-溴代琥珀酰亚胺
[0665]	NCS	N-氯代琥珀酰亚胺

[0666]	NH <sub>4</sub> OAc	醋酸铵
[0667]	NMP	N-甲基吡咯烷酮
[0668]	NMR	核磁共振
[0669]	Pd <sub>2</sub> dba <sub>3</sub>	三(二苄叉丙酮)二钯(0)
[0670]	Pd(OAc) <sub>2</sub>	醋酸钯(II)
[0671]	Pet ether	石油醚
[0672]	pH	-log[H <sup>+</sup> ]
[0673]	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	四(三苯基膦)钯(0)
[0674]	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	双(三苯基膦)钯(II)氯化物
[0675]	PMB	对甲氧苄基
[0676]	PPh <sub>3</sub>	三苯基膦
[0677]	ppm	百万分之
[0678]	PrOH	丙醇
[0679]	psi	磅每平方英寸
[0680]	PyBOP	((1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)氧基)三(吡咯烷-1-基)
[0681]		磷六氟磷(V)酸盐
[0682]	R <sub>t</sub>	保留时间
[0683]	rt	室温
[0684]	s	单重
[0685]	SEM	2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基
[0686]	SEMC1	2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基氯化物
[0687]	SFC	超临界流体色谱
[0688]	SPE	固相萃取
[0689]	t	三重
[0690]	t-	叔-
[0691]	TBAF	氟化四丁基铵
[0692]	TBME	叔丁基甲基醚
[0693]	TBDMS	叔丁基二甲基硅烷
[0694]	TBSCl	叔丁基二甲基甲硅烷基氯化物
[0695]	TBTU	2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基异
[0696]		脲四氟硼酸盐
[0697]	TEA	三乙胺
[0698]	tert-	叔
[0699]	tert-Butyl	X-Phos 2-二-叔丁基膦-2',4',6'-三异丙基联苯基
[0700]	TFA	三氟醋酸
[0701]	THF	四氢呋喃
[0702]	TLC	薄层色谱
[0703]	TMS	三甲基甲硅烷基
[0704]	TMSCl	三甲基甲硅烷基氯化物



[0705]	TMSI	三甲基甲硅烷基碘化物
[0706]	TsCl	对甲苯磺酰氯
[0707]	UV	紫外线
[0708]	wt%	重量百分数
[0709]	X-Phos	2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯基
[0710]	通用合成方案	

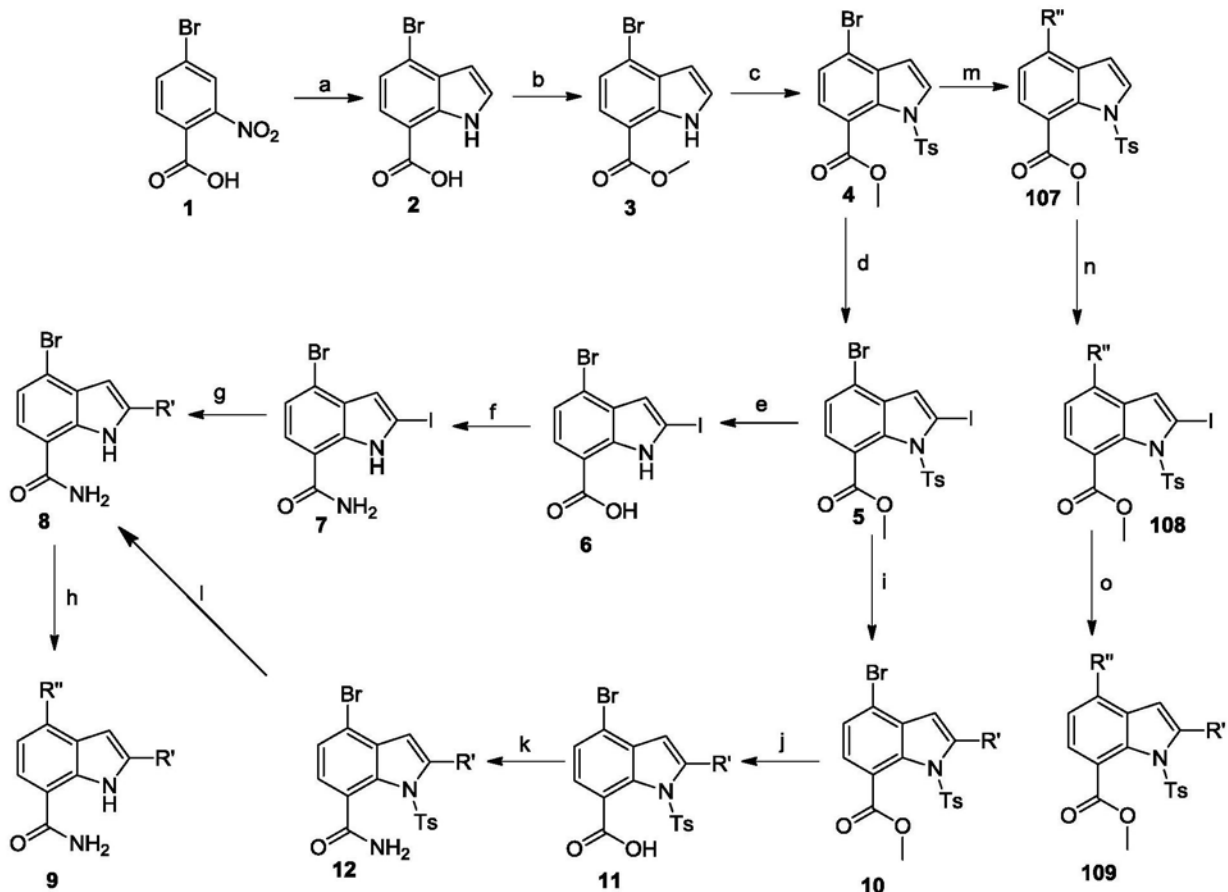
[0711] 本发明的化合物可使用在方案I-XVIII中所示的合成转化来制备。起始原料是市售可得的,且其可以通过本文描述的步骤、通过文献方法或者通过有机化学领域技术人员公知的程序制备。

[0712] 方案I中示出用于制备本发明的1H-吡啶-7-甲酰胺化合物9的方法。在方案I步骤a中,使用本领域技术人员已知的方法(例如制备#1,步骤A)使市售的4-溴-2-硝基苯甲酸1与乙烯基溴化镁经由Bartoli吡啶合成法反应以得到吡啶2。吡啶2使用本领域技术人员已知的方法(例如制备#1,步骤B)可以用甲基碘烷基化(方案I,步骤b)以提供1H-吡啶-7-羧酸甲酯3。所得的吡啶3可以使用制备#1步骤C中描述的或在Greene, T.W.和Wuts, P.G.M. "Protective Groups in Organic Synthesis (有机合成中的保护基团), 第3版", 1999, Wiley-Interscience; Larock, R.C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations (综合性有机转化: 官能团制备的指导), 第2版", 1999, Wiley-VCH中描述的那些条件被甲苯磺酰基(Ts)保护(方案I,步骤c)。在步骤d中,使用例如在制备例#1步骤D所述的条件,对4-溴-1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-7-羧酸甲酯4定向锂化接着用碘捕集阴离子,以得到4-溴-2-碘-1H-吡啶-7-羧酸甲酯5。在一个步骤e中,使用如在制备例#1步骤E中所述的或本领域技术人员已知(例如, Larock, R.C.或Greene, T.W.和Wuts, P.G.M.的书,如上)的条件,甲苯磺酰基保护的4-溴-2-碘-1H-吡啶-7-羧酸甲酯5可以在碱水溶液条件下水解并脱保护以得到4-溴-2-碘-1H-吡啶-7-羧酸6。在步骤f中,如使用在通用方法D中描述的那些条件,4-溴-2-碘-1H-吡啶-7-羧酸6可被转化成伯酰胺7。4-溴-2-碘-1H-吡啶-7-甲酰胺7可发生本领域技术人员已知的(例如, Larock, R.C., 如上)各种反应,包括但不限于,例如在通用方法A和实施例#22步骤A中描述的Suzuki或Stille偶联反应。可选地,在步骤i中,甲苯磺酰基保护的吡啶5可发生本领域技术人员已知的(例如, Larock, R.C., 如上)各种反应,包括但不限于由通用方法A(例如制备#15步骤A)描述的Suzuki或Stille偶联反应。使用公知的条件如在制备例#15步骤B或通用方法C中描述的,酯10水解得到酸11(方案I,步骤j)。在步骤k中,使用如通用方法D中描述的那些条件,羧酸11可以如所示的被转化为伯酰胺12。使用由通用方法N描述的条件或通过本领域技术人员已知的方法(例如, Larock, R.C.或Greene, T.W.和Wuts, P.G.M., 如上),可完成吡啶12的磺酰胺保护基的除去以得到吡啶8(方案I,步骤l)。采用Suzuki偶联条件,例如由通用方法A中所述的那些,使吡啶8与硼酸酯或硼酸反应,硼酸酯或硼酸可商购或通过本领域技术人员已知的方法制备(见Larock, R.C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations (综合性有机转化: 官能团制备的指导), 第2版", 1999, Wiley-VCH或通用方法P),以得到1H-吡啶-7-甲酰胺化合物9。可选地,在步骤h中,吡啶8可发生本领域技术人员已知的(例如, Larock, R.C., 如上)各种反应,包括但不限于通用方法T和U描述的Buchwald或Negishi偶联条件。如果需要,利用本领域技术人员已知的(例如,

Larock, R.C., 如上) 反应, 可以进行吲哚9的R'基团的进一步官能化。例如, 使用例如在通用程序L中描述的氢化条件, 可将含有双键的吲哚9还原为饱和体系。使用例如在通用方法Q中描述的条件, 可由含醇的吲哚9制备醚。另外, 可由含有伯胺或仲胺的吲哚9制备酰胺、脲、磺酰胺、芳基胺、杂芳胺或磺酰脲 (例如通用方法D、E、I、H和J)。此外, 使用例如如上引用的Greene, T.W. 和Wuts, P.G.M. 中描述的条件或通用方法G、M或N中描述的条件, 可以对含有保护基的吲哚9的R'或R''进行脱保护。例如, 对于含TBDMS保护的醇的R'', 可除去保护基以得到未保护的醇 (例如通用方法M), 然后如上所述使脱保护的化合物9进一步反应。可选地, 使用如通用方法A、T和U描述的条件, 化合物4可以首先发生步骤m中的偶联反应, 包括但不限于, 例如Suzuki、Buchwald或Negishi, 以得到化合物107, 之后进行如通用方法Y所示的碘化反应以得到化合物108 (步骤n)。吲哚108可发生本领域技术人员已知的 (例如, Larock, R.C., 如上) 各种反应, 包括但不限于, 例如在通用方法A中描述的那些的Suzuki或Stille偶联反应, 以得到化合物109。可以设想, 化合物109可以发生类似于步骤j、k和I的水解、酰胺化和脱甲苯磺酰基反应, 以得到化合物9。

[0713] 方案I

[0714]

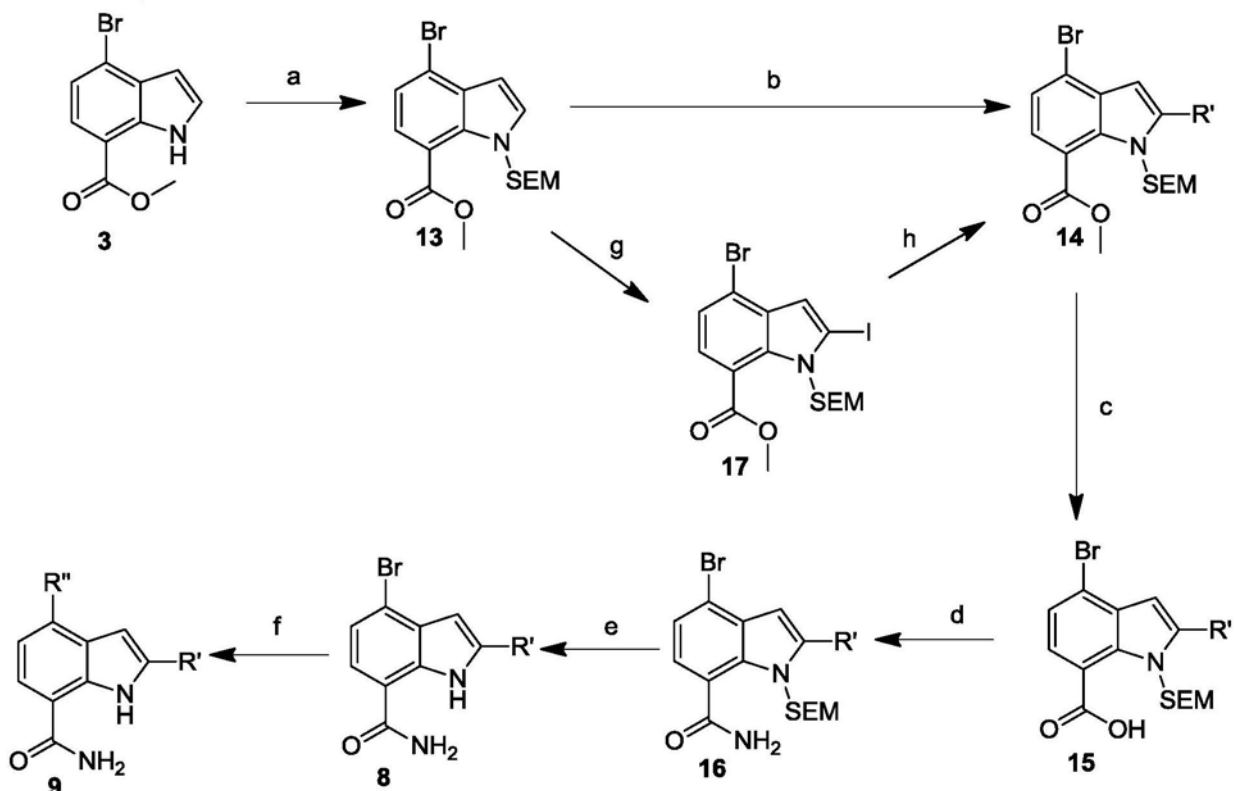


[0715] 方案II示出了一种制备本发明的1H-吲哚-7-甲酰胺化合物9的替代的方法。在步骤a中, 使用文献中已知的条件, 例如上文引用的Greene, T.W. 和Wuts, P.G.M. 中发现的或如制备例#10, 步骤A中描述的那些, 方案I的吲哚3可用SEM基团保护。所得的SEM保护的吲哚13可进行定向锂化, 接着如步骤b所示, 使用实施例#19步骤A中描述的条件用亲电体 (例如碘甲烷) 捕集阴离子而得到吲哚14, 或者如步骤g所示使用例如制备例#10步骤B中描述的条件

用碘捕集阴离子而得到4-溴-2-碘-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-7-羧酸甲酯17。在步骤h中,吡啶14可发生本领域技术人员已知的各种反应,包括但不限于,例如上文引用的Larock, R.C.、通用方法A和制备#10步骤C中描述的Suzuki或Stille偶联反应。使用公知的条件如在制备例#10步骤D或通用方法C中描述的那些,酯14的水解得到酸15(步骤c)。使用如通用方法D中描述的那些条件,吡啶羧酸15可以被转化为所示的伯酰胺16。通过例如在制备例#10步骤E中描述的方法或使用例如上文引用的Greene, T.W. 和Wuts, P.G.M.中描述的条件,可以除去1H-吡啶-7-甲酰胺化合物16的SEM保护基以得到1H-吡啶-7-甲酰胺8。然后可以使吡啶8如上所述进行进一步反应(方案I)以得到目标1H-吡啶-7-甲酰胺9。

[0716] 方案II

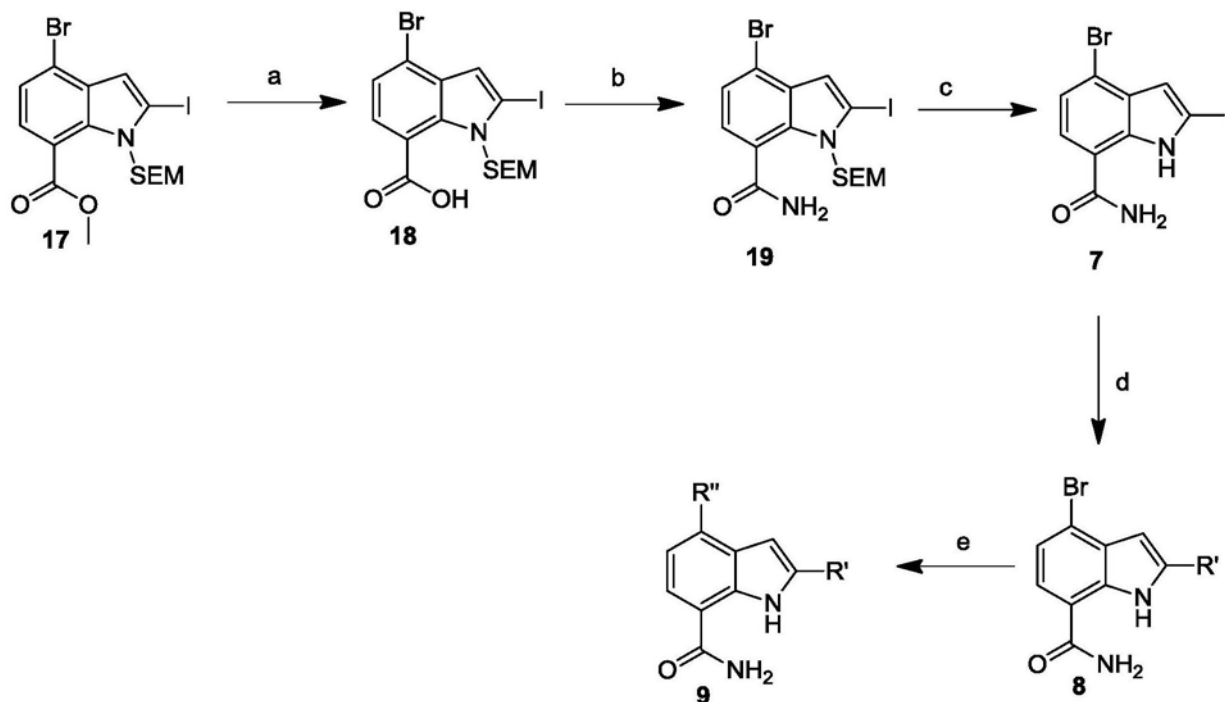
[0717]



[0718] 方案III示出了一种制备本发明的吡啶-7-甲酰胺化合物9的额外方法。使用公知的条件如在制备例#10步骤D或通用方法C中描述的那些,酯17水解得到酸18(步骤a)。使用如通用方法D中描述的那些条件,酸18可以被转化为所示的伯酰胺19。通过例如在实施例#19步骤D中描述的方法或使用例如上文引用的Greene, T.W. 和Wuts, P.G.M.中描述的条件,可以除去吡啶19的SEM保护基以得到1H-吡啶-7-甲酰胺7。然后可以使吡啶7如上所述进行进一步反应以得到目标1H-吡啶-7-甲酰胺化合物9。

[0719] 方案III

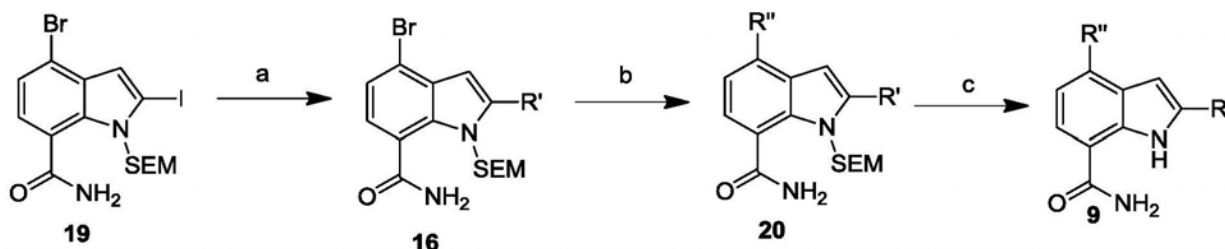
[0720]



[0721] 方案IV示出了一种制备本发明的1H-吲哚-7-甲酰胺化合物9的替代方法。吲哚19可发生本领域技术人员已知的(例如,如上引用的Larock,R.C.)各种反应,包括但不限于,如实施例#22步骤A中描述的Stille偶联反应,或如通用方法A所描述的Suzuki偶联反应。在步骤b中,采用Suzuki偶联条件(例如,实施例#19或通用方法A),使吲哚-7-甲酰胺16与硼酸酯或硼酸反应,硼酸酯或硼酸可商购或通过本领域技术人员已知的方法制备(参见,例如,实施例#22步骤B;Larock,R.C."Comprehensive Organic Transformations:A Guide to Functional Group Preparations,第2版",1999,Wiley-VCH或通用方法A)。通过例如在实施例#22步骤D中描述的方法或使用例如在如上引用的Greene,T.W.和Wuts,P.G.M.中描述的条件,可以除去吲哚20的SEM保护基以得到1H-吲哚-7-甲酰胺9。然后可以使吲哚9如上所述进行进一步反应。

[0722] 方案IV

[0723]

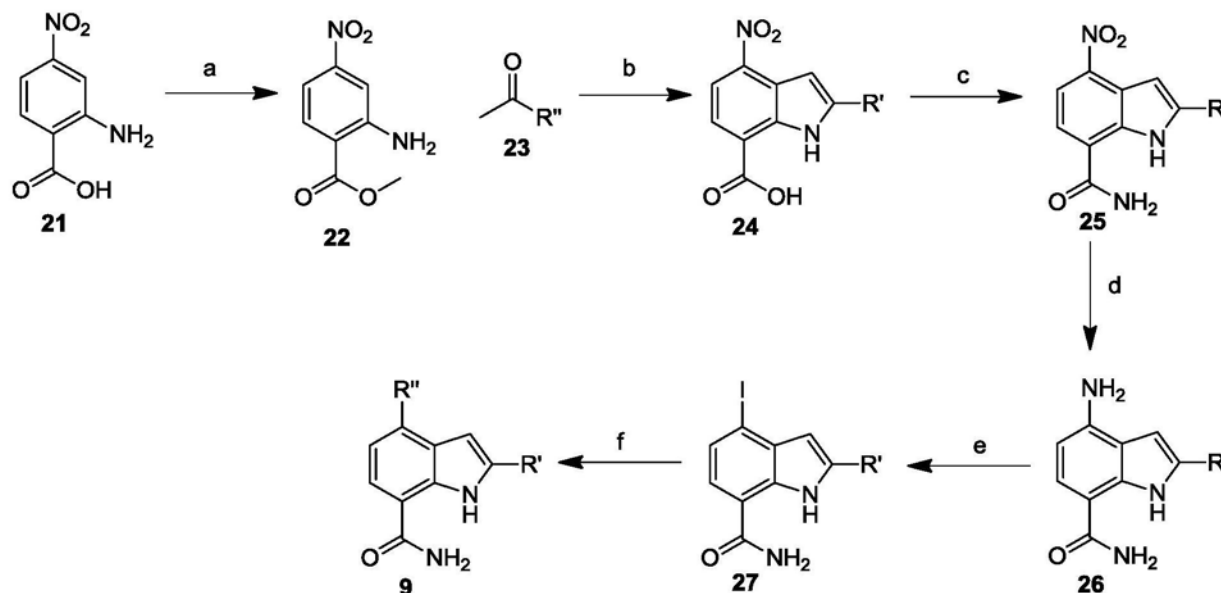


[0724] 也可以使用示于方案V中的路线制备本发明的吲哚-7-甲酰胺化合物9。在步骤a中,使用例如在通用方法F中或如上引用的Larock,R.C.中描述的那些的标准条件制备甲基酯21。使用例如在通用方法F中或Tetrahedron,2004,60(2),347中描述的那些的标准条件,可烯醇化的酮23与间-硝基苯胺22反应以得到4-硝基吲哚24(步骤b)。在步骤c中,使用例如在通用方法D或F中描述的条件,酸24可被转化为所示的伯酰胺25。使用本领域技术人员已

知的方法(例如,通用方法F或如上引用的Larock,R.C.),通过还原伯酰胺25的硝基来制备氨基吲哚26。使用例如通用方法F或如上引用的Larock,R.C.中描述的那些的标准条件,将26重氮化后碘化产生27。在步骤f中,吲哚27可以发生本领域技术人员已知的各种反应(例如,如上引用的Larock,R.C.),包括但不限于通用方法A、T和U所描述的Suzuki、Buchwald或Negishi偶联条件。然后可以使吲哚9如上所述进行进一步反应。

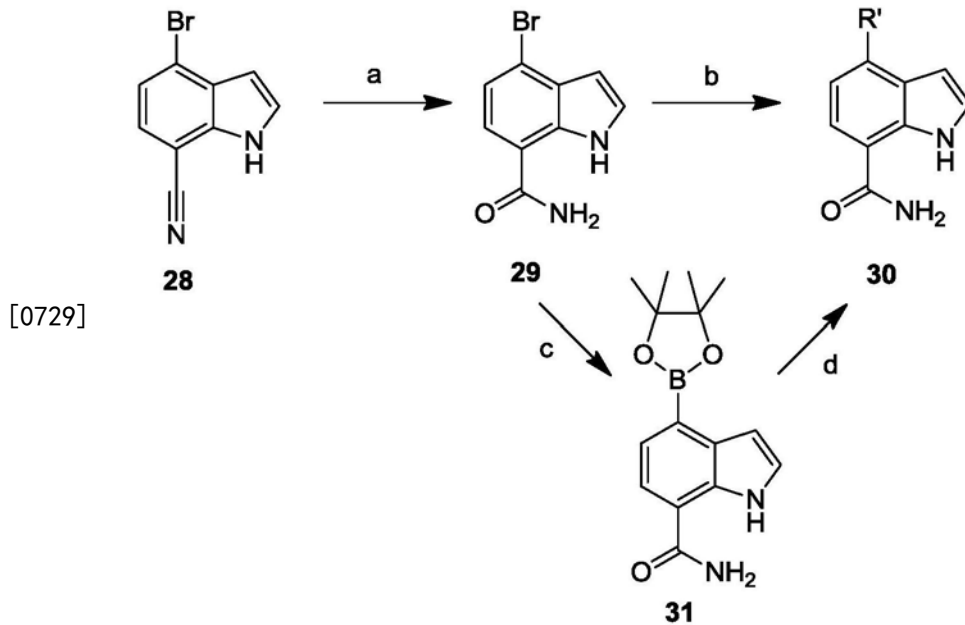
[0725] 方案V

[0726]



[0727] 方案VI示出了用于制备本发明的1H-吲哚-7-甲酰胺化合物30的方法。在方案VI步骤a中,使用例如在制备例#2中描述的或本领域技术人员已知的(例如,如上引用的Larock,R.C.或Greene,T.W.和Wuts,P.G.M.的书中)条件,使商购的4-溴-1H-吲哚-7-甲腈[Sinova]28水解以得到伯酰胺29。在步骤b中,吲哚29可以发生本领域技术人员已知(例如,如上引用的Larock,R.C.)的各种反应,包括但不限于通用方法A、T和U所描述的Suzuki、Buchwald或Negishi偶联条件。可选地,使用例如通用方法P中描述的反应,吲哚29可以被转化成硼酸酯31。使用例如通用方法A中描述的或本领域技术人员已知(例如,如上引用的Larock,R.C.)的条件,吲哚31可以发生Suzuki偶联。如果需要,利用本领域技术人员已知的(例如,如上引用的Larock,R.C.)反应,可以进行吲哚30的R'基团的进一步的官能化。例如,使用例如在通用方法L中描述的那些的氢化条件,含有双键的吲哚30可被还原为饱和体系。使用例如在通用方法Q中描述的条件,可由含醇的吲哚30制备醚。另外,可由具有含伯胺或仲胺的R'的吲哚30制备酰胺、脲、磺酰胺、芳基胺、杂芳胺或磺酰脲(例如通用方法D、E、I、H和J)。此外,使用例如如上引用的Greene,T.W.和Wuts,P.G.M.中或通用方法G、M或N中描述的条件,可以对1H-吲哚-7-甲酰胺化合物30的R'基团进行脱保护以得到未保护的化合物。例如,可以从被保护的胺除去保护基如Boc基团以得到未保护的胺(例如通用方法G),且然后可以使脱保护的化合物30如上所述进行进一步反应。

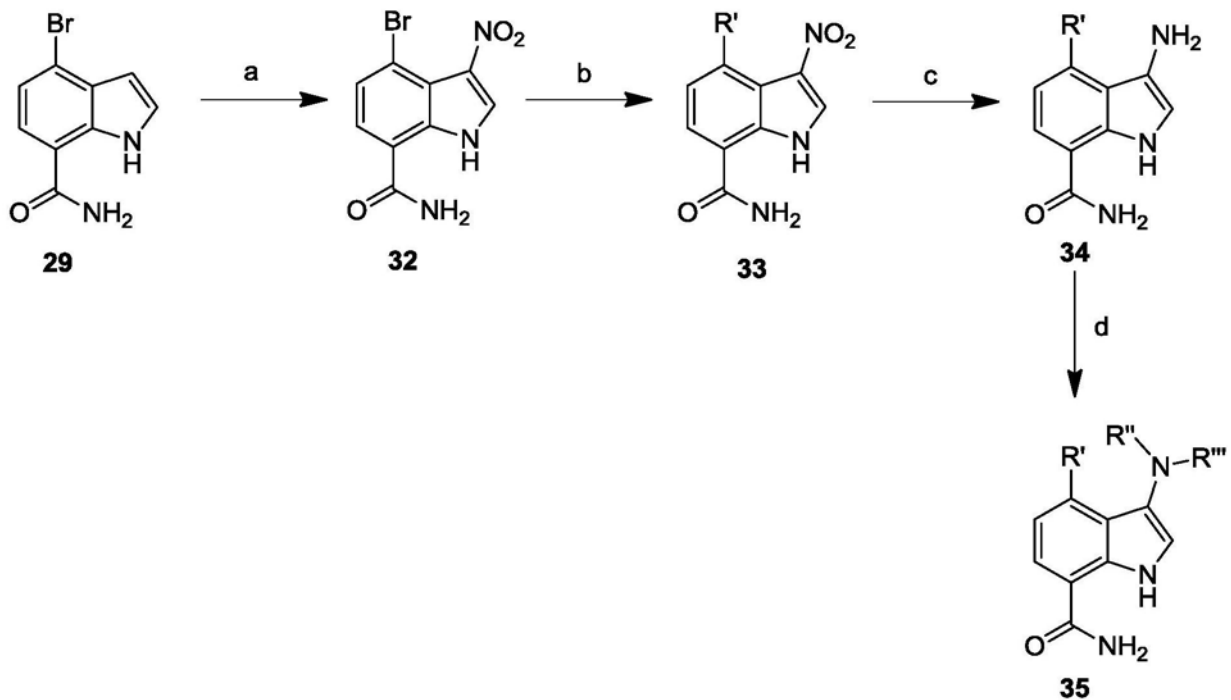
[0728] 方案VI



[0730] 方案VII示出了用于制备本发明的1H-吲哚-7-甲酰胺化合物35的方法。使用例如在制备例#7步骤C中描述的或本领域技术人员已知的(例如,如上引用的Larock,R.C.)的条件,可以进行吲哚29的硝化(方案VII步骤a)。在步骤b中,吲哚32可以发生本领域技术人员已知的(例如,如上引用的Larock,R.C.)各种反应,包括但不限于通用方法A、T和U所描述的Suzuki、Buchwald或Negishi偶联条件。使用本领域技术人员已知的方法(例如,制备例#7步骤E,或如上引用的Larock,R.C.)由硝基吲哚33的还原制备氨基吲哚34。如步骤d所示,使用例如通用方法D或E中描述的条件,氨基吲哚34可被转化以得到酰胺35。

[0731] 方案VII

[0732]

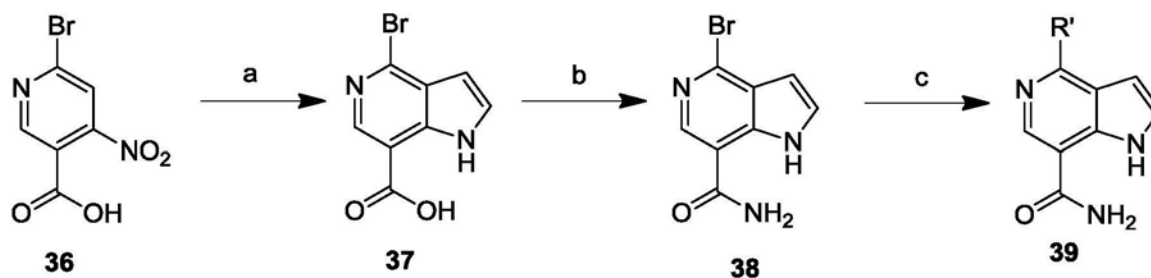


[0733] 方案VIII示出了用于制备本发明的1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺39的方法。

在方案VIII步骤a中,使用本领域技术人员已知的方法(例如制备例#9,步骤A),使6-溴-4-硝基烟酸[European Journal of Medicinal Chemistry 1977,12(6),541]36与乙烯基溴化镁经由Bartoli吲哚合成法反应,以得到吡咯并[3,2-c]吡啶37。在步骤b中,使用例如通用方法D中描述的那些的条件,化合物37的酸可被转化成所示的伯酰胺38。吡咯并[3,2-c]吡啶38可发生本领域技术人员已知的(例如,如上引用的Larock,R.C.)各种反应,包括但不限于,通用方法A、T和U所描述的Suzuki、Buchwald或Negishi偶联条件。如果需要,利用本领域技术人员已知的反应(例如,如上引用的Larock,R.C.),可以进行吡咯并[3,2-c]吡啶39中R'基团的进一步的官能化。例如,使用如通用方法L中描述的氢化条件,可以将含有双键的吲哚39还原为饱和体系。使用如通用方法Q中描述的那些的条件,可以由包含醇的吲哚39制备醚。另外,可以由含有伯胺或仲胺的吲哚39制备酰胺、脲、磺酰胺、芳基胺、杂芳胺或磺酰脲(例如通用方法D、E、I、H和J)。此外,使用例如如上引用的Greene,T.W.和Wuts,P.G.M.中或通用方法G、M或N中描述的条件,可以对含有R'中的保护基的吲哚39进行脱保护。例如,对于含TBDMS保护的醇的R',可除去保护基以得到未保护的醇(例如通用方法M),且然后如上所述使脱保护的化合物9进一步反应。

[0734] 方案VIII

[0735]

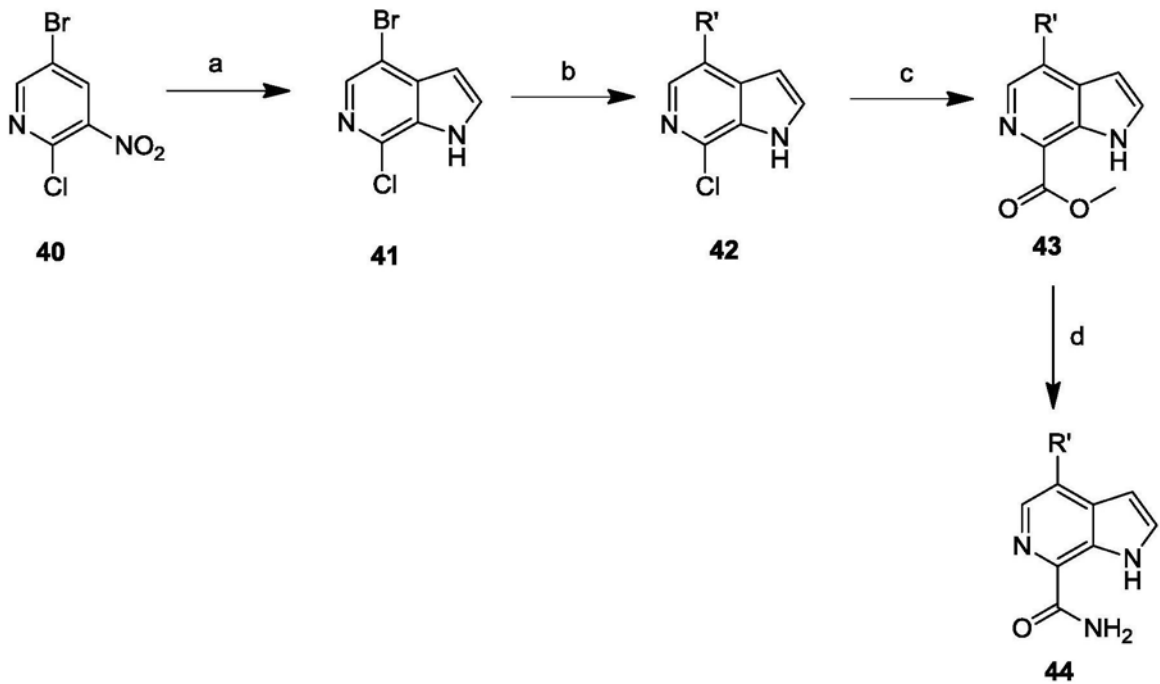


[0736] 方案IX示出了用于制备本发明的1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-甲酰胺44的方法。在方案IX步骤a中,使用本领域技术人员已知的方法(例如,实施例#2,步骤A),使5-溴-2-氯-3-硝基吡啶40与乙烯基溴化镁经由Bartoli吲哚合成法反应以得到吡咯并[2,3-c]吡啶41。在步骤b中,吡咯并[2,3-c]吡啶41可发生本领域技术人员已知的各种反应(例如,如上引用的Larock,R.C.),包括但不限于由通用方法A、T和U所描述的Suzuki、Buchwald或Negishi偶联条件,以得到吡咯并[2,3-c]吡啶42。在步骤c中,使用本领域技术人员已知的方法,如在实施例#2步骤C中所述的那些,Pd介导的吡咯并[2,3-c]吡啶42的羰基化给出酯43。酯43可发生氨解(ammonolysis),如在实施例#2步骤D中描述或本领域技术人员已知的(例如,如上引用的Larock,RC.)那些,得到化合物44。如果需要,利用本领域技术人员已知的反应(例如,如上引用的Larock,R.C.),可以进行吡咯并[3,2-c]吡啶44中R'基团的进一步的官能化。例如,使用如通用方法L中描述的氢化条件,可以将含有双键的吲哚44还原为饱和体系。使用如通用方法Q中描述的条件,可以由包含醇的吲哚44制备醚。另外,使用例如如上引用的Greene,T.W.和Wuts,P.G.M.中和通用方法M中描述的条件,可以对含保护的醇的吲哚44进行脱保护。另外,可以由具有含伯胺或仲胺的R'的吲哚44制备酰胺、脲、磺酰胺、芳基胺、杂芳胺或磺酰脲(例如通用方法D、E、I、H和J)。此外,使用例如如上引用的Greene,T.W.和Wuts,P.G.M.中或通用方法G、M或N中描述的条件,可以对1H-吲哚-7-甲酰胺化合物44的R'基团进行脱保护以得到未保护的化合物。例如,可以从被保护的胺除去保护基如Boc基团以

得到未保护的胺(例如通用方法G),且然后可以使脱保护的化合物44如上所述进行进一步反应。

[0737] 方案IX

[0738]

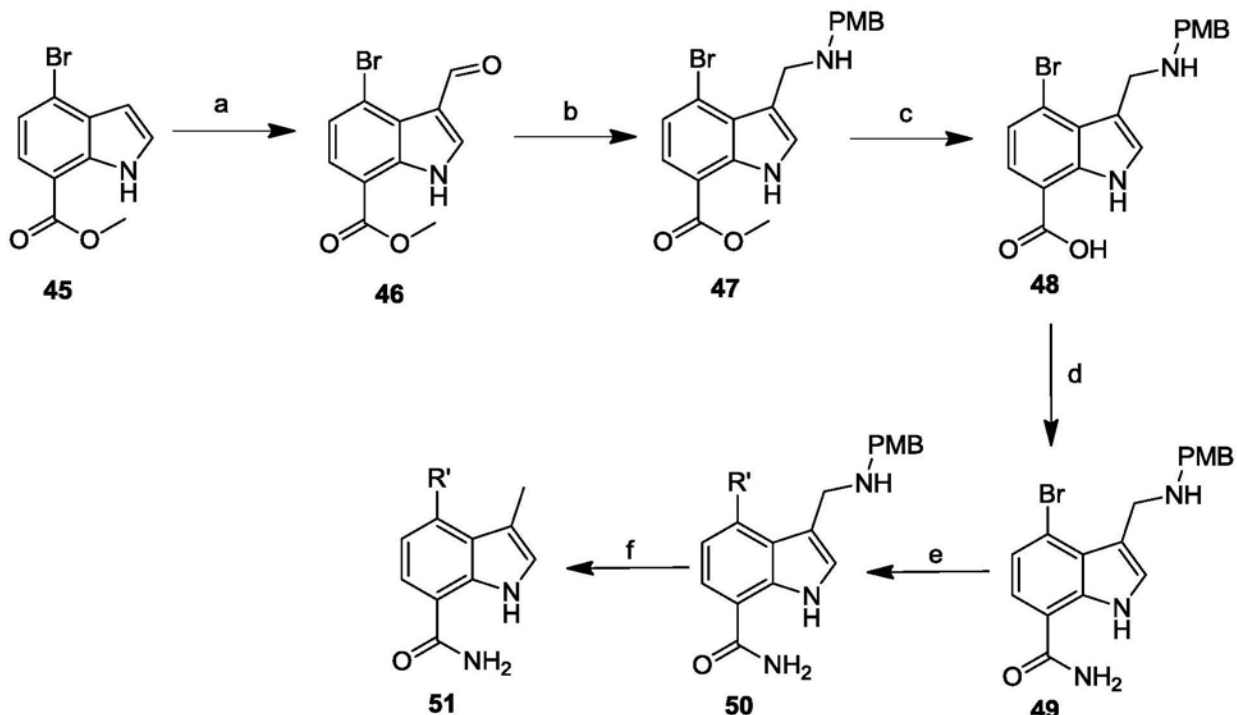


[0739] 方案X示出了用于制备本发明的1H-吡啶-7-甲酰胺51的方法。在方案X步骤a中,使用本领域技术人员已知的方法(例如,实施例#3,步骤A)使吡啶45进行Vilsmeier-Haack反应以得到醛46。使用如通用方法H中所述的条件,用4-甲氧基苄胺(PMB)还原胺化醛46以得到胺47(方案X,步骤b)。使用如实施例#3步骤C或通用方法C中描述的那些的公知的条件使酯47水解以得到酸48(步骤c)。使用例如在通用方法D中描述的条件,酸48可被转化为所示的伯酰胺49。吡啶49可发生本领域技术人员已知的(例如,如上引用的Larock,R.C.)各种反应,包括但不限于通用方法A、T和U所描述的Suzuki、Buchwald或Negishi偶联条件。使用如在实施例#3步骤F中所述的条件,吡啶 50可被转化以得到甲基吡啶51。

[0740] 方案X



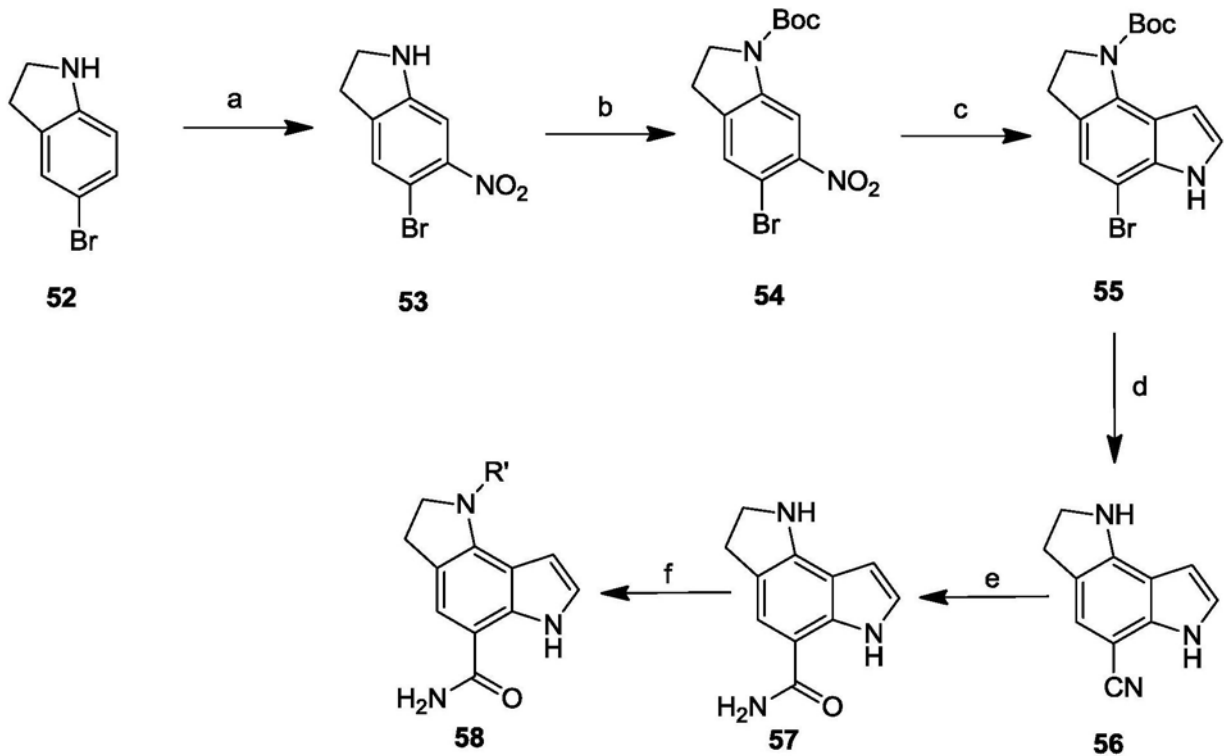
[0741]



[0742] 方案XI示出了用于制备本发明的1,2,3,6-四氢吡咯并[2,3-e]吲哚-5-甲酰胺58的方法。使用例如在实施例#4步骤A中描述的或本领域技术人员已知的(例如,如上引用的Larock,R.C.)条件,可以进行5-溴吲哚啉52的硝化(方案XI,步骤a)。使用在如上引用的Greene,T.W.和Wuts,P.G.M中描述的条件可以对所得的吲哚啉53进行保护(方案XI,步骤b)(例如,使用例如在实施例#4步骤B中描述的或在如上引用的Greene,T.W.和Wuts,P.G.M中描述的条件的Boc保护基)。在方案XI步骤c中,使用本领域技术人员已知的方法,使用实施例#4步骤C所述的条件,使吲哚啉54与乙烯基溴化镁经由Bartoli吲哚合成法反应以得到吲哚55。在步骤d中,Pd介导的溴化物55的氰化产生了相应的腈56(例如实施例#4步骤D或Tetrahedron Letters 1999,40(47),8193-8195)。随后使用本领域技术人员已知的方法(例如,通用方法O)水解腈56以得到伯酰胺57(方案XI,步骤e)。如步骤f所示,使用例如通用方法D或E中描述的条件,伯酰胺57可被转化以得到酰胺58。

[0743] 方案XI

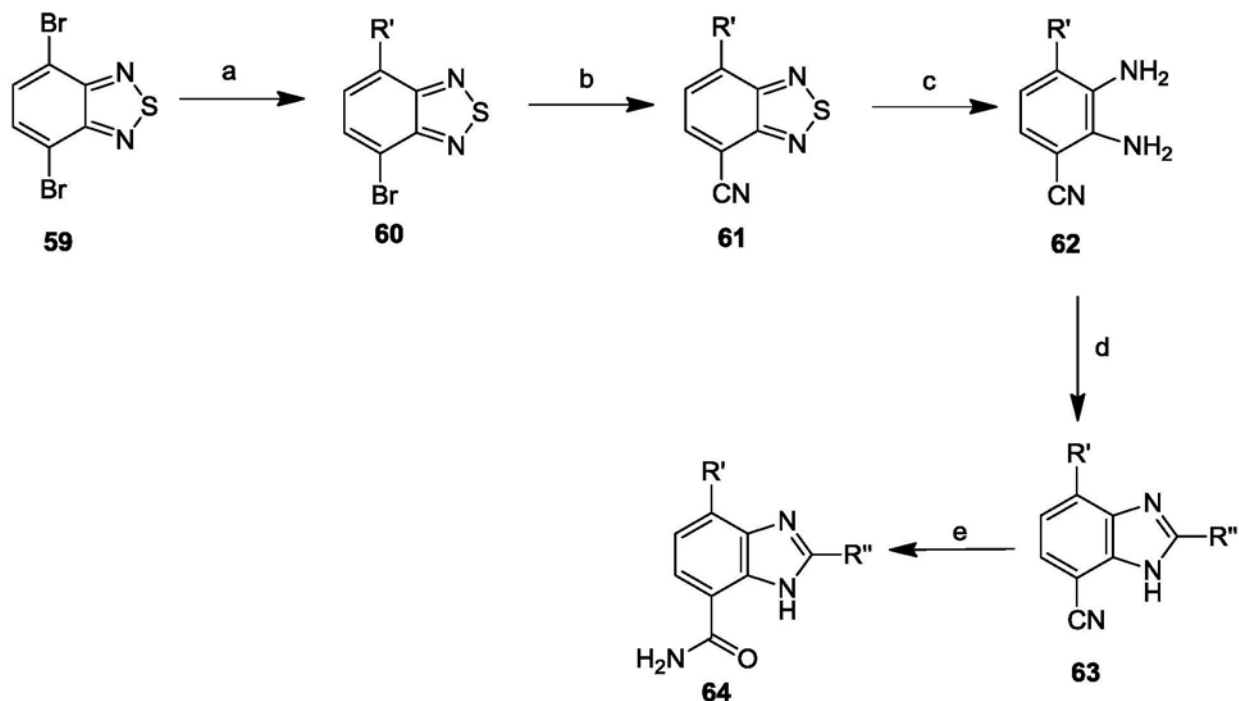
[0744]



[0745] 方案XII示出了用于制备本发明的苯并咪唑64的方法。在步骤a中,4,7-二溴苯并[c][1,2,5]噻二唑59可发生本领域技术人员已知的(例如,如上引用的Larock,R.C.)各种反应,包括但不限于由通用方法A、T和U所描述的Suzuki、Buchwald或Negishi偶联条件。在步骤b中,Pd介导的溴化物60的氰化得到相应的腈61(例如Tetrahedron Letters 1999,40(47),8193-8195)。使用如在实施例#14步骤C中描述的条件,腈61可以发生开环以得到二胺62。如方案XII步骤d所示,二胺62的环化可以通过与醛的反应(例如实施例#14,步骤D)完成。使用本领域技术人员已知的方法如通用方法O中描述的那些,腈63水解得到苯并咪唑64(方案XII,步骤e)。

[0746] 方案XII

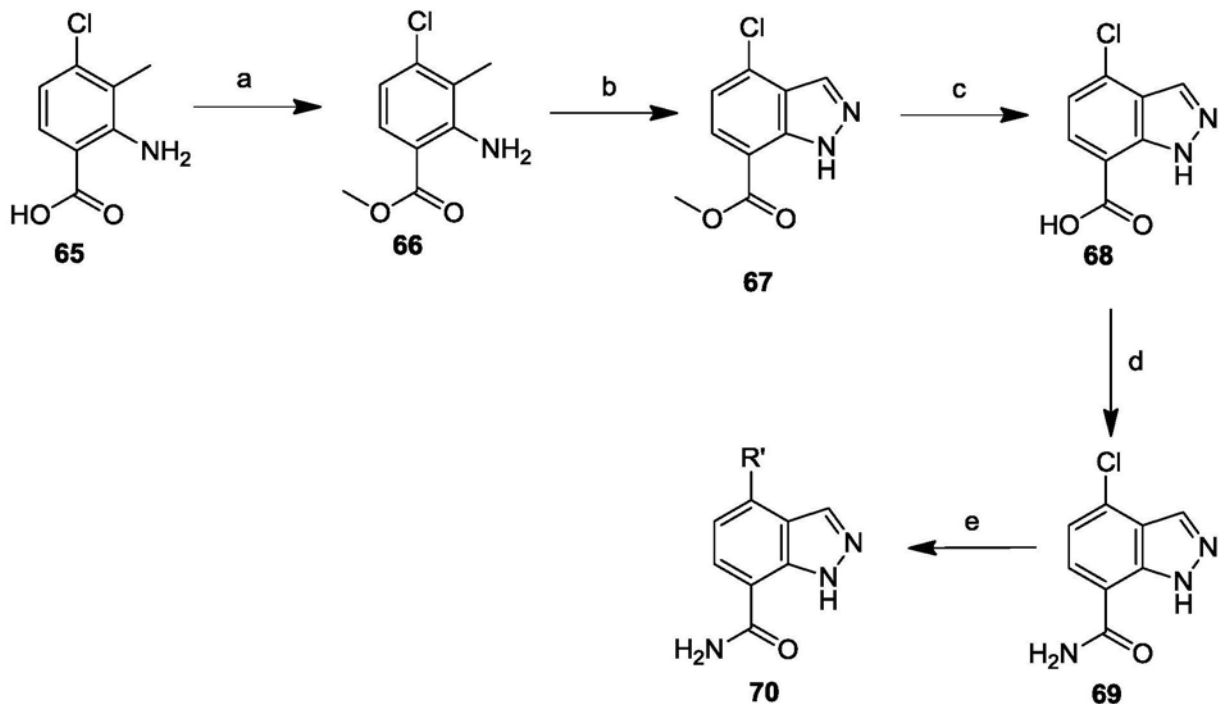
[0747]



[0748] 方案XIII示出了用于制备本发明的吡唑70的方法。在方案XIII步骤a中,使用标准条件例如通用方法F或如上引用的Larock,R.C.中描述的那些,2-氨基-4-氯-3-甲基苯甲酸[烯胺]65酯化。在步骤b中,使用本领域技术人员已知的方法(例如,实施例#18,步骤B或W02007/113596),酯66的环化产生了吡唑67。使用公知的条件如在通用方法C中所述的那些,酯67水解得到酸68(方案XIII,步骤c)。如步骤d所示,使用在通用方法D中所述的条件,酸68可被转化为酰胺69。吡唑69可发生本领域技术人员已知的(例如,如上引用的Larock,R.C.)各种反应,包括但不限于由通用方法A、T和U所描述的Suzuki、Buchwald或Negishi偶联条件。如果需要,利用本领域技术人员已知的(例如,如上引用的Larock,R.C.)反应,可以进行吡唑70的R'基团的进一步官能化。例如,使用如在通用方法L中描述的氢化条件,可将含有双键的吡唑70还原为饱和体系。使用例如在通用方法Q中描述的条件,可由含醇的吡唑70制备醚。另外,可由具有含伯胺或仲胺的R'的吡唑70制备酰胺、脲、磺酰胺、芳基胺、杂芳胺或磺酰脲(例如通用方法D、E、I、H和J)。此外,使用例如如上引用的Greene,T.W.和Wuts,P.G.M.中或通用方法G、M或N中描述的条件,可以对1H-吡唑-7-甲酰胺化合物70的R'基团进行脱保护以得到未保护的化合物。例如,可以从被保护的胺除去保护基如Boc基团以得到未保护的胺(例如通用方法G),且然后可以使脱保护的化合物70如上所述进行进一步反应。

[0749] 方案XIII

[0750]

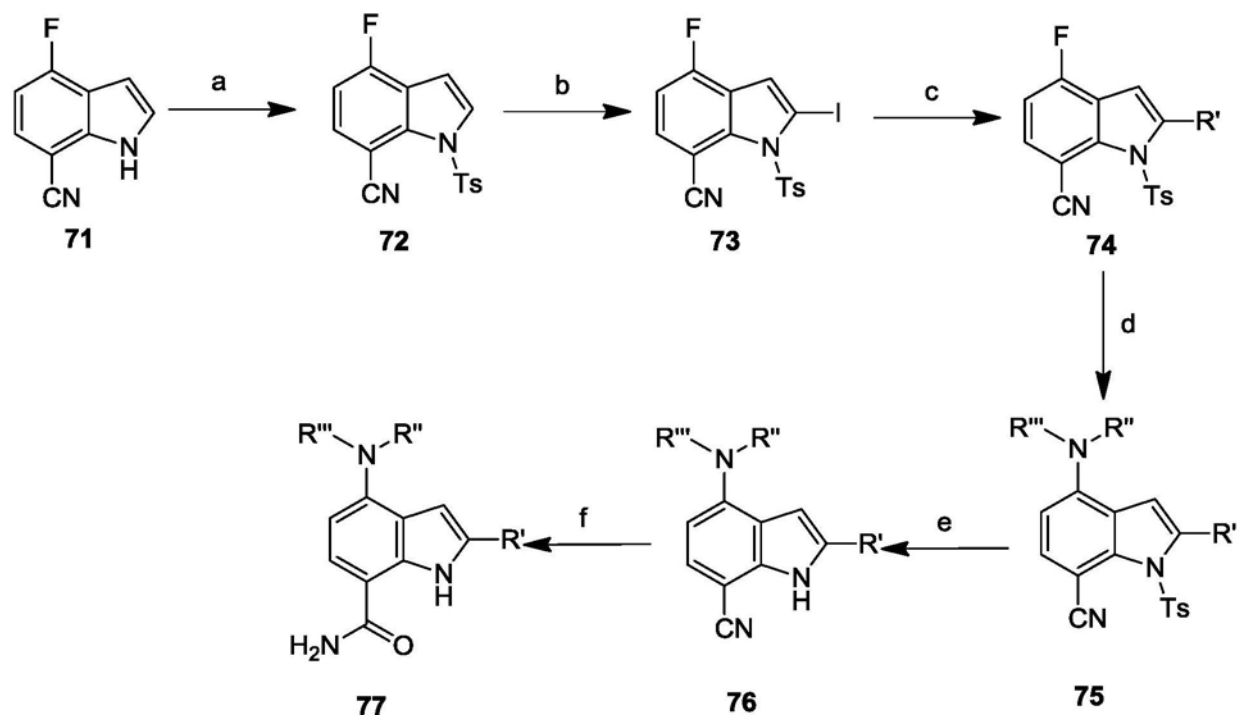


[0751] 方案XIV示出了用于制备本发明的1H-吡啶-7-甲酰胺化合物77的方法。在方案XIV步骤a中,吡啶71可以使用制备#1步骤C中描述的或在如上引用的Greene, T.W. 和Wuts, P.G.M.中描述的条件被甲苯磺酰基(Ts)保护(方案I,步骤c)。在步骤b中,使用例如在制备#1步骤D所述的条件下,对4-氟-1-对甲苯磺酰基-1H-吡啶-7-甲腈72定向锂化接着用碘捕集阴离子而得到吡啶73。4-氟-2-碘-1-对甲苯磺酰基-1H-吡啶-7-甲腈73可发生本领域技术人员已知的(例如,如上引用的Larock, R.C.)各种反应,包括但不限于由通用方法A所描述的Suzuki偶联反应。如果需要,利用本领域技术人员已知的(例如,如上引用的Larock, R.C.)反应,可以进行甲苯磺酰基保护的甲腈74的R'基团的进一步官能化。例如,可由具有含伯胺或仲胺的R'的化合物74制备酰胺、醚、脲、磺酰胺、芳基胺、杂芳胺或磺酰脲(例如通用方法D、E、I、H和J)。此外,使用例如如上引用的Greene, T.W. 和Wuts, P.G.M. 中或通用方法G、M或N中描述的条件,可以对化合物74的R'基团进行脱保护以得到未保护的化合物。例如,可以从被保护的胺除去保护基如Boc基团以得到未保护的胺(例如制备#27步骤D或通用方法G),且然后可以使脱保护的化合物74如上所述进行进一步反应。如步骤d所示,使用本领域技术人员已知的条件如在通用方法B中所述的,吡啶腈74可以与胺经由置换化学而反应,以得到化合物75。在一个步骤中,使用如在实施例#12步骤B中描述的或本领域技术人员已知的(例如,如上引用的Larock, R.C.或Greene, T.W. 和Wuts, P.G.M. 的书中)条件,甲苯磺酰基保护的1H-吡啶-7-甲腈75可以在碱水的条件下脱保护以得到化合物76。在步骤f中,使用例如在制备例#2中描述的或本领域技术人员已知的(例如,如上引用的Larock, R.C.或Greene, T.W. 和Wuts, P.G.M. 的书中)那些条件,1H-吡啶-7-甲腈76水解得到伯酰胺77。此外,可以由含有伯胺或仲胺的1H-吡啶-7-甲酰胺化合物77制备酰胺、氨基甲酸酯、脲或取代的胺(例如通用方法)。另外,使用例如在如上引用的Greene, T.W. 和Wuts, P.G.M. 中或通用方法中描述的那些条件,可对含被保护的伯胺或仲胺的1H-吡啶-7-甲酰胺化合物77进行脱保护。例如,对于含有保护基(例如Boc基团)的R'或R'',可除去该保护基以得到未保护的胺(例如通用

方法G),且然后脱保护的化合物3可如上所述进一步反应。

[0752] 方案XIV

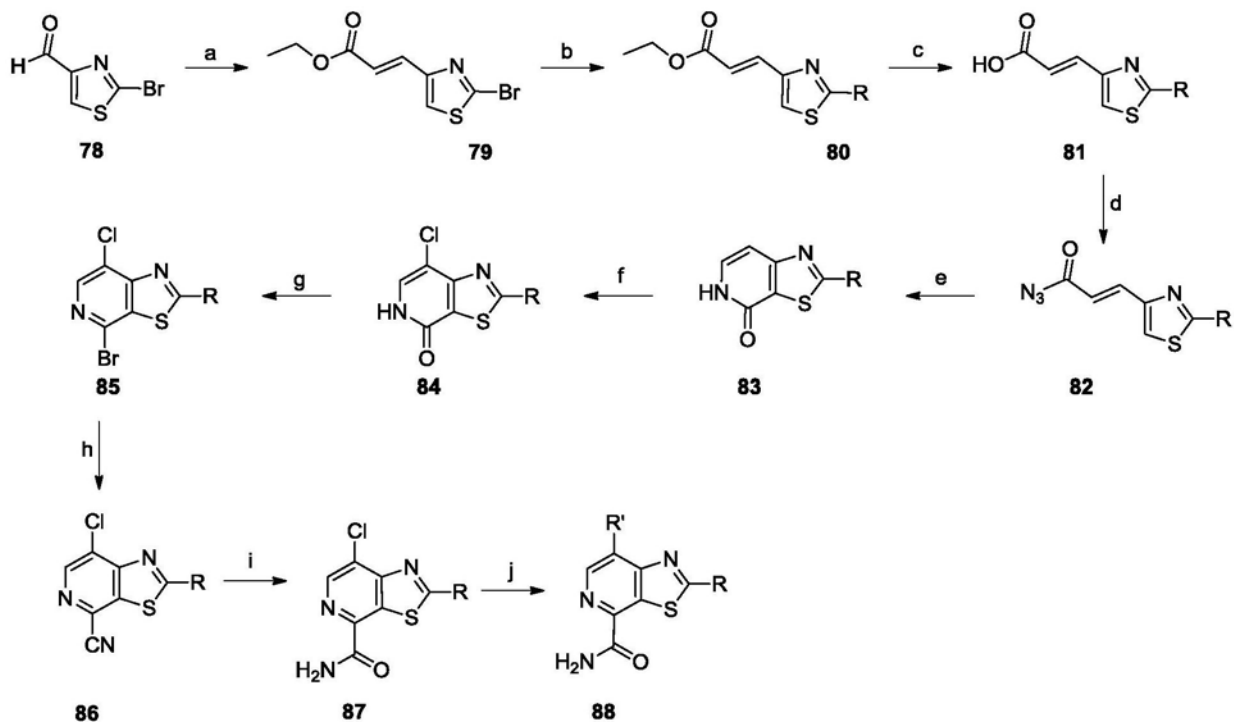
[0753]



[0754] 方案XV示出了用于制备本发明的7-氯噻唑并[5,4-c]吡啶-4-甲酰胺87的方法。使用本领域技术人员已知的标准条件,如在制备例#46步骤A或如上引用的Larock,R.C.中描述的那些,用三苯基磷内鎓盐(triphenyl phosphonium ylide)进行醛78的Wittig反应(步骤a)以得到 $\alpha,\beta$ 不饱和甲基酯79。在步骤b中,使用如制备例#46步骤B所示的条件,使此中间体与硼酸酯或硼酸经由Suzuki反应而发生反应。如制备例#46步骤B所示,中间体80水解以得到酸(步骤c)。在步骤d中,使用如制备例#46步骤D或W02012/035039所描述的标准条件将酸经由原位形成酰氯而转化为酰基叠氮化物。然后在步骤e中,在高温下酰基叠氮中间体可以经历Curtius重排并环化以得到吡啶酮83(例如,制备例#46步骤E或W0 2012/035039)。在步骤f中,在用三氯氧磷处理时,形成吡啶-2-氯化物(例如,制备例#46,步骤F或W0 2012/035039),其随后在步骤g中可以用NCS进行处理以得到4-溴-7-氯噻唑并[5,4-c]吡啶中间体85,如制备例#46步骤G所示。经过Pd催化的氰化反应和随后氰基水解进行85中的溴基团到氰官能团的转化以产生7-氯噻唑并[5,4-c]吡啶-4-甲酰胺,如制备例#46步骤H所示。在步骤j中,噻唑并[5,4-c]吡啶-4-甲酰胺87可发生本领域技术人员已知的各种反应(例如,如上引用的Larock,R.C.),包括但不限于由通用方法A、T和U所描述的Suzuki、Buchwald或Negishi偶联条件,以得到噻唑并[5,4-c]吡啶-4-甲酰胺88。

[0755] 方案XV

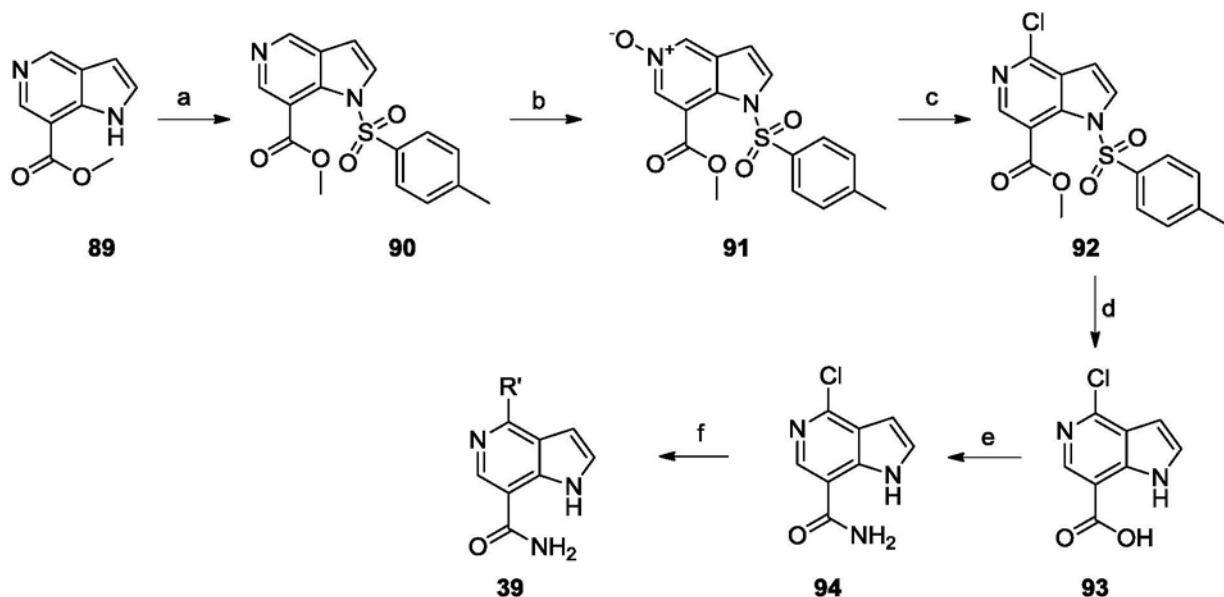
[0756]



[0757] 方案XVI示出了用于制备1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺39的替代方案VIII中所示路线的第二替代方法,其中1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺39也可以由市售的1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-7-羧酸甲酯89制备,在步骤a中,使用本领域技术人员已知的标准条件如通用方法AH所示,首先使其甲苯磺酰化。然后,使用如在通用方法AC中描述的条件,使甲苯磺酰化中间体90氧化(步骤b)以得到N-氧化物中间体91。在步骤c中,使用如在通用方法X中描述的那些条件,如制备#45步骤C所示使材料卤化,接着使用碱进行水解以除去甲苯磺酰基和将酯水解为酸。然后在步骤e中该酸可发生标准胺偶联反应,如通用方法D所示,以得到酰胺。吡咯并[3,2-c]吡啶94可发生本领域技术人员已知的各种反应(例如,如上引用的Larock,R.C.),包括但不限于由通用方法A、T和U所述的Suzuki、Buchwald或Negishi偶联条件,以得到化合物39。如果需要,利用本领域技术人员公知的反应(例如,如上引用的Larock,R.C.),可以进行吡咯并[3,2-c]吡啶39中R'基团的进一步官能化。例如,使用如通用方法L中描述的氢化条件,可将含有双键的吡咯并[3,2-c]吡啶39还原为饱和体系。使用如在通用方法Q中描述的条件,可由含有醇的吡咯并[3,2-c]吡啶39制备醚。另外,可由含有伯胺或仲胺的吡咯并[3,2-c]吡啶39制备酰胺、脲、磺酰胺、芳基胺、杂芳胺或磺酰脲(例如通用方法D、E、I、H和J)。此外,使用例如如上引用的Greene,T.W.和Wuts,P.G.M.中或通用方法G、M或N中描述的条件,可以对在R'内含有保护基的吡咯并[3,2-c]吡啶39进行脱保护。例如,对于含TBDMS保护的醇的R',可除去保护基以得到未保护的醇(例如通用方法M),且然后使脱保护的化合物39如上所述进一步反应。

[0758] 方案XVI

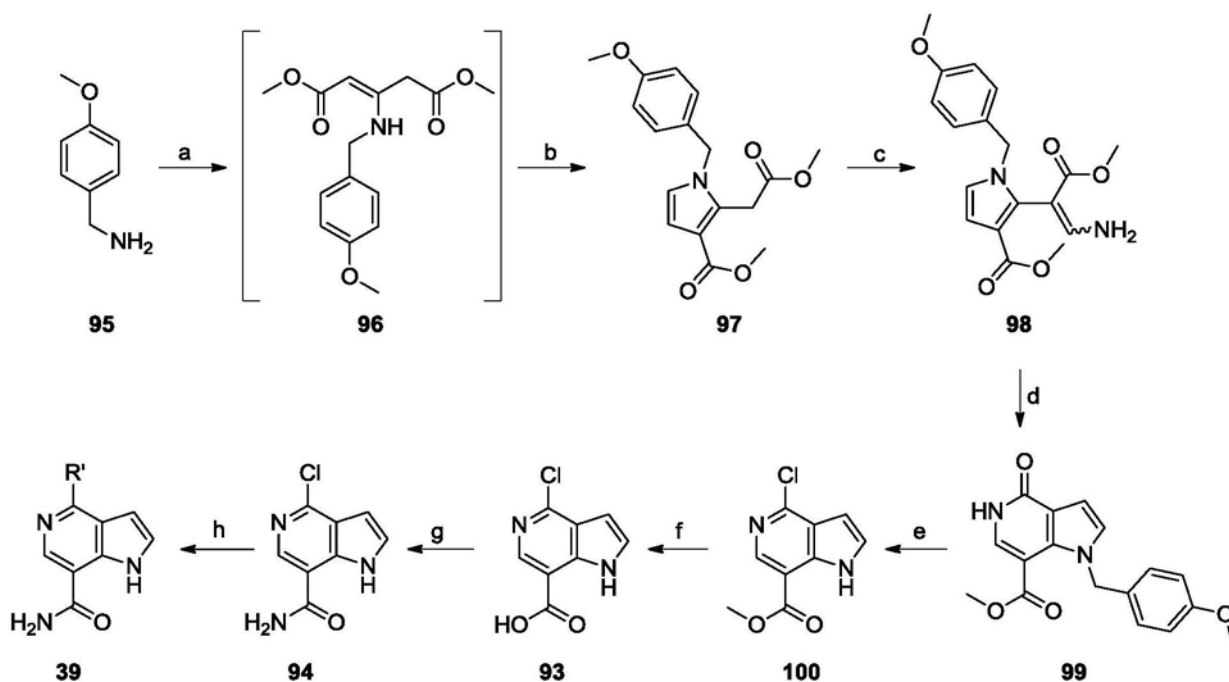
[0759]



[0760] 方案XVII示出了用于制备1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺39的替代示于VIII和XVI的路线的第三替代方法。在步骤a中,用-3-氧代戊二酸二甲基酯处理(4-甲氧基苯基)甲胺以得到中间体96,其未分离。在步骤b中,使用如在制备#37步骤A或W0 2005121140中所示的条件,通过用氯乙醛原位处理来环化。在步骤c中,使用本领域技术人员公知的方法(例如制备#37步骤B或W0 2005121140)完成97的酸性氢的去质子化和与甲酸甲酯的反应以得到中间体98。在步骤d中,使用如在制备#37步骤C或W0 2005121140所示的条件下进行中间体98的环化以得到吡啶酮中间体99。随后在步骤e中,使用公知的条件(例如制备#37步骤D或W0 2005121140)完成吡啶酮中间体99的芳构化和卤化以得到吡咯并[3,2-c]吡啶100。使用如在通用方法C中描述的标准条件,100中的酯官能团水解得到酸93(步骤f)。然后该酸可以发生如通用方法D所示的胺偶联反应,以在步骤e得到酰胺。吡咯并[3,2-c]吡啶94可发生本领域技术人员已知的各种反应(例如,如上引用的Larock,R.C.),包括但不限于如由通用方法A、T和U所述的Suzuki、Buchwald或Negishi偶联条件,以得到化合物39。如果需要,利用本领域技术人员已知的反应(例如,如上引用的Larock,R.C.),可以进行吡咯并[3,2-c]吡啶39中R'基团的进一步官能化。例如,使用如在通用方法L中描述的那些氢化条件,可将含有双键的吡咯并[3,2-c]吡啶39还原为饱和体系。使用如在通用方法Q中描述的条件,可以由含有醇的吡啶39制备醚。另外,可由含有伯胺或仲胺的吡啶39制备酰胺、脲、磺酰胺、芳基胺、杂芳胺或磺酰胺(例如通用方法D、E、I、H和J)。此外,使用例如如上引用的Greene,T.W.和Wuts,P.G.M.中或通用方法G、M或N中描述的条件,可以对在R'内含有保护基的吡啶39进行脱保护。例如,对于含有TBDMS保护的醇的R',可除去保护基以得到未保护的醇(例如通用方法M),且然后可以使脱保护的化合物39如上所述进一步反应。

[0761] 方案XVII

[0762]

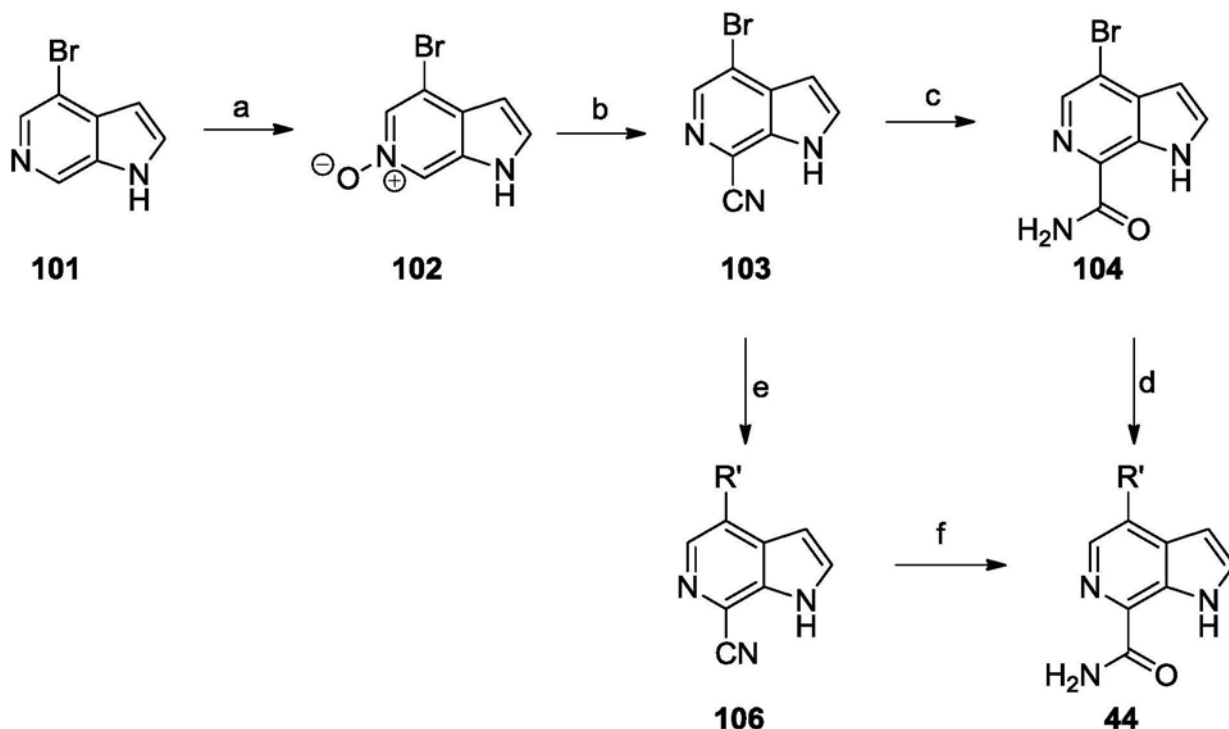


[0763] 方案XVIII示出了用于制备本发明的1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-甲酰胺44的替代方法。使用本领域技术人员已知的方法(例如通用方法AC),使4-溴-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶101氧化成N-氧化物中间体。步骤b中,使用如通用方法AD所示的那些条件完成N-氧化物102的氰化以得到腈103。腈103可发生本领域技术人员已知的各种反应(例如,如上引用的Larock,R.C.),包括但不限于如由通用方法A、T和U所述的Suzuki、Buchwald或Negishi偶联条件,以得到吡咯并[2,3-c]吡啶106。随后在步骤f中,使用标准条件(例如通用方法O)进行吡咯并[2,3-c]吡啶106的水解产生化合物44。可选地,如步骤c所示,当经受已知的条件(例如通用方法O)时,可以首先使腈103水解以得到酰胺104。然后酰胺104可发生本领域技术人员已知的(例如,如上引用的Larock,RC)各种反应,包括但不限于由通用方法A、T和U所述的Suzuki、Buchwald或Negishi偶联条件,以得到化合物44。如果需要,利用本领域技术人员已知的反应(例如,如上引用的Larock,R.C.),可以进行吡咯并[2,3-c]吡啶44中R'基团的进一步官能化。例如,使用如在通用方法L中描述的那些氢化条件,含有双键的吡咯并[2,3-c]吡啶44可被还原为饱和体系。使用如在通用方法Q中描述的条件,可以由含有醇的吡咯并[2,3-c]吡啶44制备醚。另外,可由含有伯胺或仲胺的吡咯并[2,3-c]吡啶44制备酰胺、脲、磺酰胺、芳基胺、杂芳胺或磺酰脲(例如通用方法D、E、I、H和J)。此外,使用例如如上引用的Greene,T.W.和Wuts,P.G.M.中或通用方法G、M或N中描述的条件,可以对在R'内含有保护基的吡咯并[2,3-c]吡啶44进行脱保护。例如,对于含有TBDMS保护的醇的R',可除去保护基以得到未保护的醇(例如通用方法M),且然后可以使脱保护的化合物44如上所述进一步反应。

[0764] 方案XVIII



[0765]

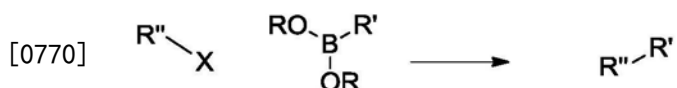


[0766] 如果需要,可以使用本领域技术人员已知的方法进行方案I-XVIII中的任何手性化合物的手性分离,如手性制备型HPLC、手性SFC或非对映体盐的结晶。

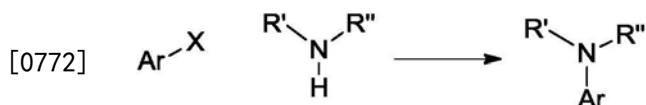
[0767] 通用方法和实施例

[0768] 利用其构建本申请公开的大部分化合物的通用合成方案描述于以下方案1-34中。这些方案仅用于说明的目的而提供,不应解释为限制本发明的范围。

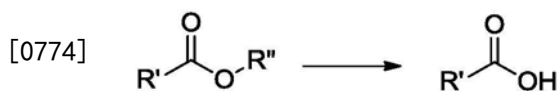
[0769] 方案1.芳基或杂芳基卤化物与芳基或杂芳基硼酸或硼酸酯的Suzuki反应(通用方法A)



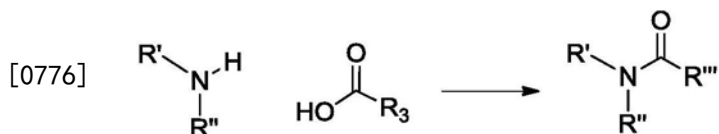
[0771] 方案2.芳基卤化物与胺的亲核置换(通用方法B)



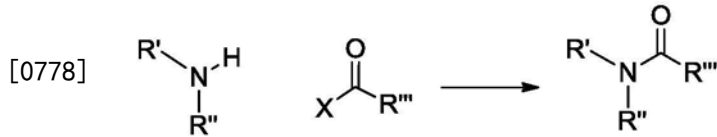
[0773] 方案3.酯水解为羧酸(通用方法C)



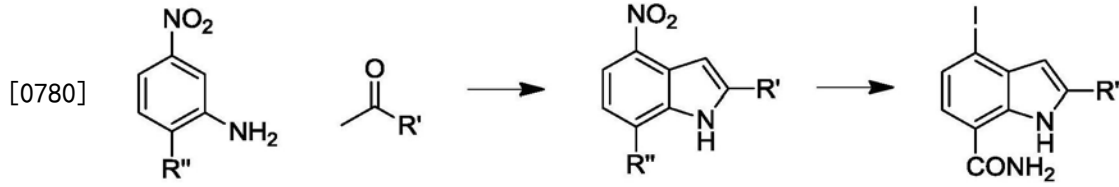
[0775] 方案4.由胺和羧酸形成酰胺(通用方法D)



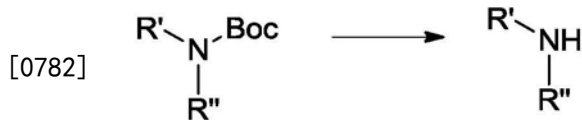
[0777] 方案5.由胺和酰基卤或酸酐形成酰胺(通用方法E)



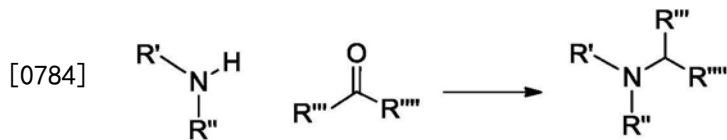
[0779] 方案6.4-碘吲哚-7-甲酰胺的形成(通用方法F)



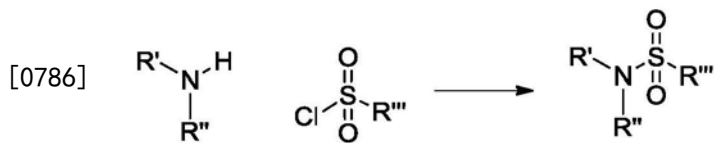
[0781] 方案7. Boc-保护的胺的酸裂解(通用方法G)



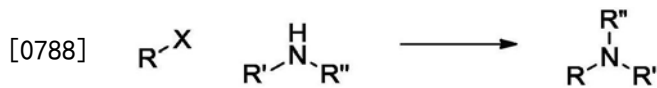
[0783] 方案8. 醛或酮与伯胺或仲胺的还原胺化(通用方法H)



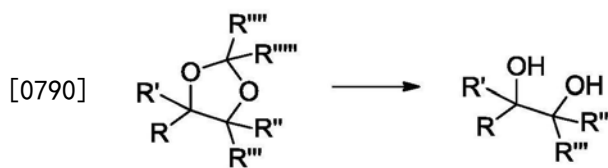
[0785] 方案9. 由胺与磺酰氯形成磺酰胺(通用方法I)



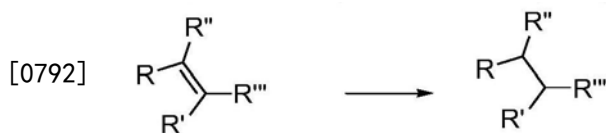
[0787] 方案10. 烷基卤与胺亲核试剂的取代(通用方法J)



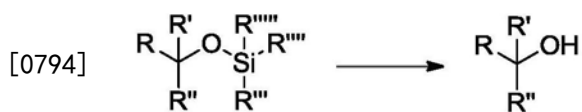
[0789] 方案11. 缩丙酮的水解(通用方法K)



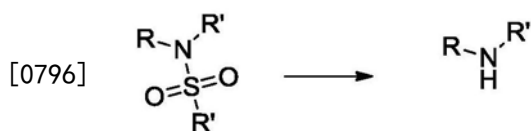
[0791] 方案12. 烯烃的氢化作用(通用方法L)



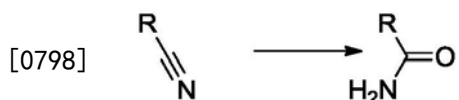
[0793] 方案13. 从O-甲硅烷基醚除去甲硅烷基(通用方法M)



[0795] 方案14. 磺酰胺的水解(通用方法N)



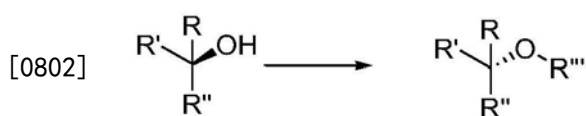
[0797] 方案15. 腈水解为伯酰胺(通用方法O)



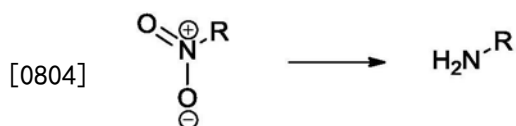
[0799] 方案16. 由芳基卤或杂芳基卤形成硼酸酯(通用方法P)



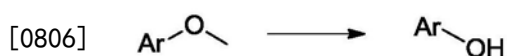
[0801] 方案17: 醇的Mitsunobu反应(通用方法Q)



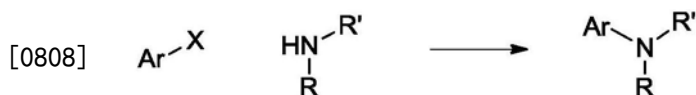
[0803] 方案18. 使用Fe将硝基还原为胺(通用方法R)



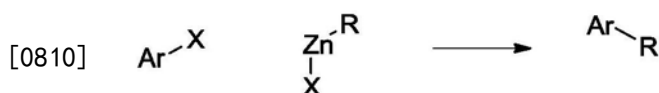
[0805] 方案19. 芳基甲基醚的脱甲基化(通用方法S)



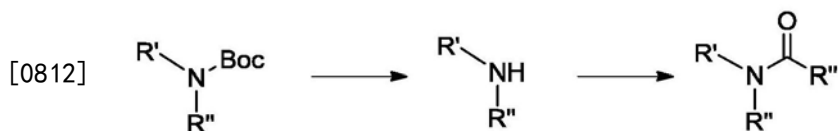
[0807] 方案20. 芳基卤或杂芳基卤与胺的Buchwald反应(通用方法T)



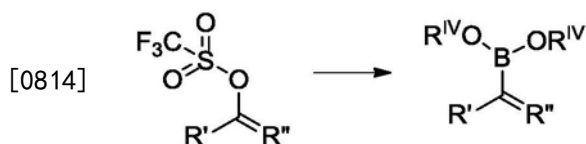
[0809] 方案21. 芳基卤或杂芳基卤与有机锌的Negishi交叉偶联反应(通用方法U)



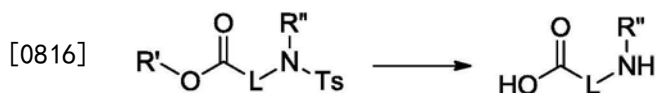
[0811] 方案22. 由Boc-保护的胺和羧酸形成酰胺(通用方法V)



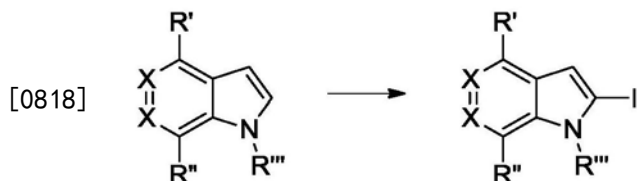
[0813] 方案23. 乙烯基三氟甲磺酸酯转化为乙烯基硼酸酯或硼酸(通用方法W)



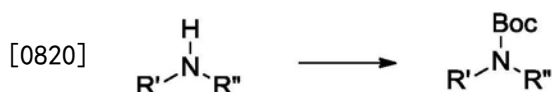
[0815] 方案24. 在碱性条件下酯水解为羧酸并从N-甲苯磺酰基保护的杂芳基环除去甲苯磺酰基(通用方法X)



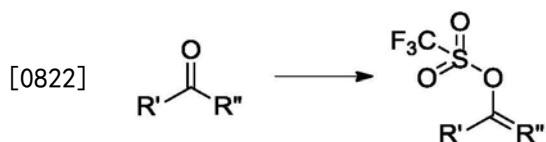
[0817] 方案25. 1H-吡啶或1H-氮杂吡啶环的碘化以得到2-碘-1H-吡啶或2-碘-1H-氮杂吡啶环(通用方法Y)



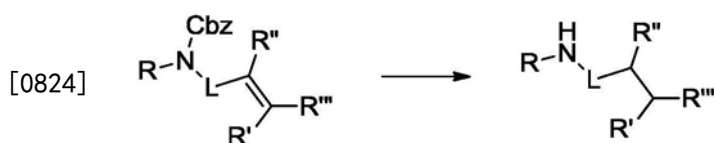
[0819] 方案26. 形成N-Boc保护的胺(通用方法Z)



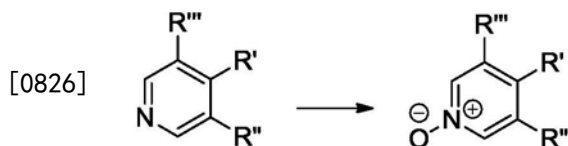
[0821] 方案27. 酮转化为乙烯基三氟甲磺酸酯(通用方法AA)



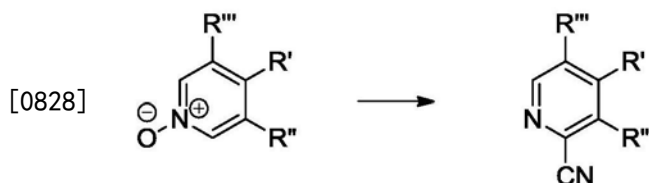
[0823] 方案28. 双键的还原和从CBZ保护的胺除去CBZ基团(通用方法AB)



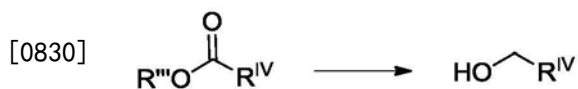
[0825] 方案29. 含N杂芳族环的N-氧化(通用方法AC)



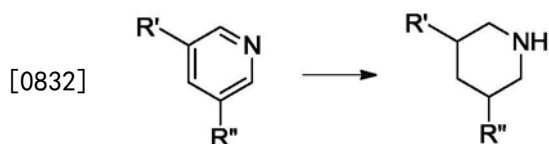
[0827] 方案30. 含N-氧化物的杂芳族环的氰化(通用方法AD)



[0829] 方案31. 酯还原以形成醇(通用方法AE)

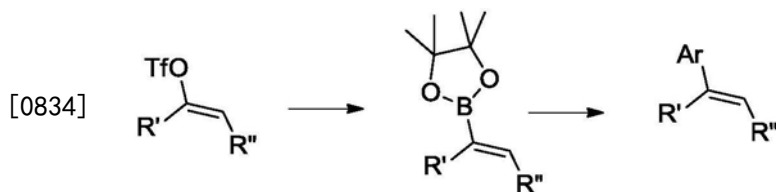


[0831] 方案32. 吡啶环还原为哌啶环(通用方法AF)

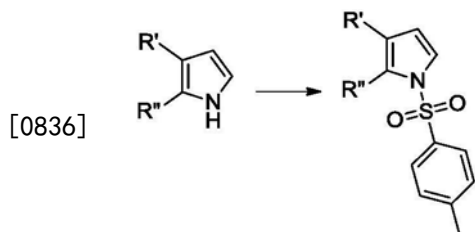


[0833] 方案33. 乙烯基三氟甲磺酸酯的硼化(Borylation)和原位形成的硼酸酯与芳基卤

的Suzuki反应(通用方法AG)



[0835] 方案34.N-甲苯磺酰基保护的杂芳族环的形成(通用方法AH)



[0837] 通用方法列表

[0838] 通用方法A 芳基或杂芳基卤化物与芳基或杂芳基硼酸或硼酸盐的Suzuki反应

[0839] 通用方法B 芳基卤化物与胺的亲核置换

[0840] 通用方法C 酯水解为羧酸

[0841] 通用方法D 由胺与羧酸形成酰胺

[0842] 通用方法E 由胺与酰基卤或酸酐形成酰胺

[0843] 通用方法F 4-碘代吡啶-7-甲酰胺的形成

[0844] 通用方法G Boc-保护的胺的酸裂解

[0845] 通用方法H 醛或酮与伯胺或仲胺的还原胺化

[0846] 通用方法I 由胺和磺酰氯形成磺酰胺

[0847] 通用方法J 烷基卤化物用胺亲核试剂的取代

[0848] 通用方法K 缩丙酮的水解

[0849] 通用方法L 烯烃的氢化

[0850] 通用方法M 从O-甲硅烷基醚除去甲硅烷基

[0851] 通用方法N 磺酰胺的水解

[0852] 通用方法O 脘水解为伯酰胺

[0853] 通用方法P 由芳基卤化物或杂芳基卤化物形成硼酸酯

[0854] 通用方法Q 醇的Mitsunobu反应

[0855] 通用方法R 使用Fe将硝基还原为胺

[0856] 通用方法S 芳基甲基醚的脱甲基化

[0857] 通用方法T 芳基卤化物或杂芳基卤化物与胺的Buchwald反应

[0858] 通用方法U 芳基卤化物或杂芳基卤化物与有机锌的Negishi交叉偶联反应

[0859] 通用方法V 由Boc-保护的胺和羧酸形成酰胺

[0860] 通用方法W 乙烯基三氟甲磺酸酯转化为乙烯基硼酸酯或硼酸

[0861] 通用方法X 酯在碱性条件下水解为羧酸并且从N-甲苯磺酰基保护的杂芳环除去甲苯磺酰基

[0862] 通用方法Y 1H-吡啶或1H-氮杂吡啶环碘化以得到2-碘代-1H-吡啶或2-碘代-1H-

## 氮杂吲哚环

[0863] 通用方法Z N-Boc保护的胺的形成

[0864] 通用方法AA 酮转化为乙烯基三氟甲磺酸酯

[0865] 通用方法AB 双键的还原并从CBZ保护的胺除去CBZ基团

[0866] 通用方法AC 含N的杂芳族环的N-氧化

[0867] 通用方法AD 含N-氧化物杂芳环的氰化

[0868] 通用方法AE 酯还原以形成醇

[0869] 通用方法AF 吡啶环还原为哌啶环

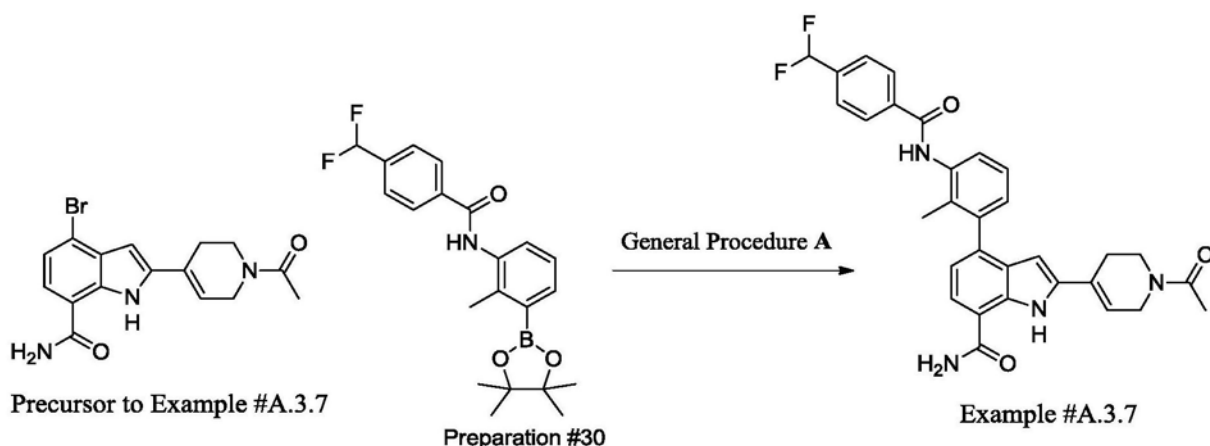
[0870] 通用方法AG 乙烯基三氟甲磺酸酯的硼化以及新形成的硼酸酯与芳基卤的Suzuki反应

[0871] 通用方法AH N-甲苯磺酰基保护的杂芳族环的形成

[0872] 以下实施例按照其制备中使用的最终通用方法排序。通过在其名称后的括号中顺序列出通用方法(字母代码)以及适宜的额外反应物或试剂来详细描述任何新的中间体的合成路线。下面使用实施例#A.3.7作为非限制性说明给出此方案的工作例。实施例#A.3.7是2-(1-乙酰基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-4-(3-(4-(二氟甲基)苯甲酰胺基)-2-甲基苯基)-1H-吲哚-7-甲酰胺,其是使用通用方法A用方案A中表示的4-(二氟甲基)-N-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)苯甲酰胺由2-(1-乙酰基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-4-溴-1H-吲哚-7-甲酰胺制备。

[0873] 方案A

[0874]

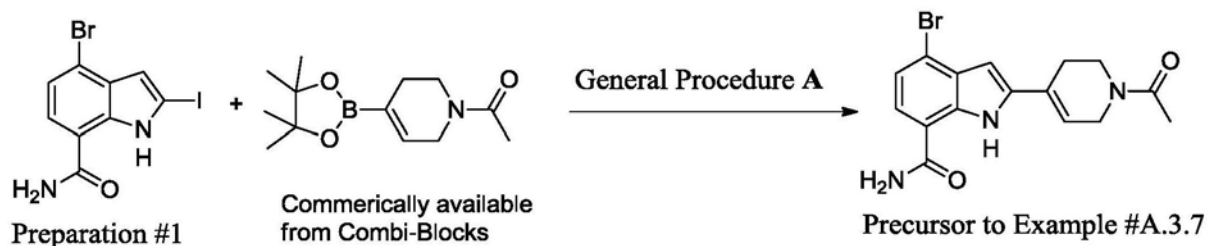


[0875] 实施例#A.3.7的前体,2-(1-乙酰基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-4-溴-1H-吲哚-7-甲酰胺,是通过使4-溴-2-碘-1H-吲哚-7-甲酰胺(制备#1)与商购自Combi-Blocks的1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-基)乙酮按照通用方法A中给出的条件反应来制备(如方案B所示)。因此,实施例#A.3.7将被写为:实施例#A.3.7是使用通用方法A由4-(二氟甲基)-N-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)苯甲酰胺(制备#29)和2-(1-乙酰基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-4-溴-1H-吲哚-7-甲酰胺(使用A由4-溴-2-碘-1H-吲哚-7-甲酰胺[制备#1]和1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-基)乙酮[Combi-Blocks]制备)来制备。在通用方法后的表格中,这是通过在表格的标题中一种反应物和同一行中在单独

的列中提供一种化合物作为产物来表示。

[0876] 方案B

[0877]



[0878] 通过时间解析荧光共振能量转移 (trFRET) 测定的体外BTK激酶活性

[0879] 内部的BTK对应于重组人催化结构域 (aa 393-659), 其在SF9细胞中用N-末端、his标签表达, 并通过固定化金属亲和层析色谱纯化。在反应缓冲液: 50mM MOPS0 pH 6.5、10mM MgCl<sub>2</sub>、2mM MnCl<sub>2</sub>、2.5mM DTT、0.01% BSA、0.1mM Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>和0.001mM ATP中在不同的抑制剂浓度下使BTK与肽底物(生物素-TYR1, 序列: 生物素-(Ahx)-GAEETIYAAFFA-COOH, 0.2μM终浓度)混合。在室温下孵育约60min后, 通过添加EDTA (终浓度: 100mM) 使反应淬灭, 并通过添加检测试剂(最终近似浓度: 30mM HEPES pH 7.0, 0.06% BSA, 0.006% 吐温-20, 0.24M KF, 80ng/mL PT66K (钬标记的抗磷酸酪氨酸抗体cat#61T66KLB Cisbio, 贝德福德, 马萨诸塞州) 和0.6μg/mL SAXL (Phycolink链霉亲和素-别藻蓝蛋白受体, cat#PJ25S, Prozyme, 圣莱昂纳多, CA) 来显色。显色反应在室温下在黑暗中孵育约60min, 然后通过时间解析荧光检测器 (Rubystar, BMG) 使用用于激发的337nm激光和监测665nm的发射波长读取。在该试验的线性范围内, 在665nm下观察到的信号与磷酸化产物直接相关, 并且可以用于计算IC<sub>50</sub>值。

[0880] 为了以下的表格和实施例的目的, 每个化合物的Btk IC<sub>50</sub>表示如下: A=具有小于0.1μM的IC<sub>50</sub>的化合物, B=具有在0.1μM至1μM范围内的IC<sub>50</sub>的化合物, 以及C=具有在1μM至10μM范围内的Btk IC<sub>50</sub>的化合物。

[0881] 分析方法

[0882] 分析数据被包括在下面的方法中, 在通用方法的示意说明中或在实施例的表格中。除非另有说明, 所有<sup>1</sup>H NMR数据在Varian 400MHz Mercury Plus, Inova, 或400-MR仪器上采集, 并且化学位移均以百万分之一 (ppm) 引述。使用表1中提供的小写方法字母, 将LC/MS和HPLC数据引用至LC/MS和HPLC条件的表格中。

[0883] 表1. LC/MS和HPLC方法

[0884]

方法	条件
<b>a</b>	LC/MS: 梯度是在 1.5 分钟内 5-60% B 然后 60-95% B 至 2.5 分钟, 并在 95% B 保持 1.2 分钟(流速 1.3mL/min)。流动相 A 是 10 mM NH <sub>4</sub> OAc, 流动相 B 是 HPLC 级 MeCN。用于色谱分析的柱是 4.6×50 mm MAC-MOD Halo C18 柱(2.7 μm 颗粒)。检测方法是二极管阵列 (DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正/负电喷雾电离。
<b>b</b>	LC/MS: 梯度是在 1.5 分钟内 30-60% B 然后 60-95% B 至 2.5 分钟, 并在 95% B 保持 1.2 分钟(流速 1.3mL/min)。流动相 A 是 10 mM NH <sub>4</sub> OAc, 流动相 B 是 HPLC 级 MeCN。用于色谱分析的柱是 4.6×50 mm MAC-MOD Halo C18 柱(2.7 μm 颗粒)。检测方法是二极管阵列 (DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正/负电喷雾电离。
<b>c</b>	LC/MS: 梯度是 5% B 0.1 分钟, 在 5.1 分钟内 5-100% B, 并在 100% B 保持 0.5 分钟, 然后在 0.3 分钟内 100-5% B(流速 2.0mL/min)。流动相 A 是在水中的 0.1%TFA, 流动相 B 是 HPLC 级 MeCN。用于色谱分析的柱是 55℃温度下的 2.1×50 mm Phenomenex Luna Combi-HTS C8(2)柱(5μm 颗粒)。检测方法是正 APCI 电离条件下的二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测。
<b>d</b>	LC/MS: 梯度是在 3.4 分钟内 1-90% B, 在 0.45 分钟内 90-100% B, 在 0.01 分钟内 100-1% B, 然后在 1% B 保持 0.65 分钟(流速 0.8mL/min)。流动相 A 是在水中的 0.0375%TFA, 流动相 B 是在 MeCN 中的 0.018%TFA。用于色谱分析的柱是 2.1×50 mm Venusil XBP-C18 柱(5μm 颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正/负电喷雾电离。
<b>e</b>	LC/MS: 梯度是 10% B 0.1 分钟, 在 1.0 分钟内 10-100% B, 并在 100% B 保持 0.2 分钟, 然后在 0.1 分钟内 100-10% B(流速 1.0mL/min)。流动相 A 是在水中的 0.1%TFA, 流动相 B 是 HPLC 级 MeOH。用于色



[0885]

	谱分析的柱是温度 55℃ 下的 2.1×30 mm Waters BEH C8 柱(1.7μm 颗粒)。检测方法是正 APCI 电离条件下的二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测。
<b>f</b>	LC/MS: 梯度是 5% B 0.1 分钟, 在 2.5 分钟内 5-100% B, 并在 100% B 保持 0.3 分钟, 然后在 0.1 分钟内 100-5% B(流速 2.0mL/min)。流动相 A 是在水中的 0.1%TFA, 流动相 B 是 HPLC 级 MeCN。用于色谱分析的柱是温度 55℃ 的 2.1×50 mm Phenomenex Luna Combi-HTS C8(2)柱(5μm 颗粒)。检测方法是正 APCI 电离条件下的二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测。
<b>g</b>	LC/MS: 梯度是 5% B 0.1 分钟, 在 2.5 分钟内 5-100% B, 并在 100% B 保持 0.3 分钟, 然后在 0.1 分钟内 100-5% B(流速 2.0mL/min)。流动相 A 是在水中的 0.1%TFA, 流动相 B 是 HPLC 级 MeCN。用于色谱分析的柱是温度 65℃ 的 2.1×50 mm Phenomenex Luna Combi-HTS C8(2)柱(5μm 颗粒)。检测方法是正 APCI 电离条件下的二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测。
<b>h</b>	LC/MS: 梯度是使用 10-100% MeCN(A)和在水中的 10mM 醋酸铵(B), 流速为 1.0mL/min(0-0.1 min 10% A, 0.1-1.1 min 10-100% A, 1.1-1.3 min 100% A, 1.3-1.4 min 100-10% A)。用于色谱分析的柱是温度 55℃ 的 2.1×30 mm Waters BEH C8 柱(1.7μm 颗粒)。检测方法是正 APCI 电离条件下的二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测。
<b>i</b>	HPLC: 梯度是经由 10 分钟 5-95% B(流速 25mL/min)。流动相 A 是在水中的 0.1%TFA, 流动相 B 是 HPLC 级 MeCN。用于色谱分析的柱是 250×21.2 mm Phenomenex Luna C18(2)100Å AXIA 柱(10μm 颗粒)。检测方法是波长 220 nm 和 254 nm 下的 UV。
<b>j</b>	LC/MS: 梯度是在 3.4 分钟内 5-100% B, 100% B 维持 0.45 分钟, 在 0.01 分钟内 100-5% B, 然后在 5% B 保持 0.65 分钟(流速 0.8mL/min)。流动相 A 是 10 mM NH <sub>4</sub> HCO <sub>3</sub> , 流动相 B 是 HPLC 级 MeCN。用于色谱分析的柱是 2.1×50 mm Xbridge Shield RPC18 柱(5μm 颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正/负电喷雾

[0886]

	电离。
<b>k</b>	LC/MS: 梯度是在 2.1 分钟内 0-60% B, 然后 60-100% B 至 2.5 分钟, 最后 0.02 分钟内改变至 0% B, 在此条件下保持 0.5 分钟(流速 1mL/min)。流动相 A 是含 0.0375% TFA 的水, 流动相 B 是含 0.018% TFA 的 MeCN。用于色谱分析的柱是 2.1×30 mm Halo C18 柱(2.7μm 颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正/负电喷雾电离。
<b>l</b>	LC/MS: 梯度是 1.15 分钟内 10-90% B, 90% B 维持 0.4 分钟, 0.01 分钟内 90-10% B, 然后在 10% B 保持 0.54 分钟(流速 1mL/min)。流动相 A 是在水中的 0.0375% TFA, 流动相 B 是在 MeCN 中的 0.018% TFA。用于色谱分析的柱是 2.1×30 mm Halo C18 柱(2.7μm 颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)和正/负电喷雾电离。
<b>m</b>	LC/MS: 梯度是在 2.0 分钟内 10-80% B, 然后在 0.48 分钟内 80-80% B, 在 0.02 分钟内最后改变至 10% B, 在此条件下保持 0.5 分钟(流速 1.0mL/min)。流动相 A 是含 0.0375% TFA 的水, 流动相 B 是含 0.018% TFA 的 MeCN。用于色谱分析的柱是 2.1×30 mm Halo C18 柱(2.7μm 颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)和正/负电喷雾电离。
<b>n</b>	HPLC: 梯度是经 25 分钟 0-30% B(流速 80mL/min)。流动相 A 是在水中的 0.09%TFA, 流动相 B 是 MeCN。用于色谱分析的柱是 50×250 mm Luna(2)C18 柱(10μm 颗粒)。检测方法是 UV。
<b>o</b>	LC/MS: 梯度是 3.4 分钟内 10-100% B, 100% B 维持 0.45 分钟, 在 0.01 分钟内 100-10% B, 然后在 10% B 保持 0.65 分钟(流速 0.8mL/min)。流动相 A 是在水中的 0.0375% TFA, 流动相 B 是在 MeCN 中的 0.018% TFA。用于色谱分析的柱是 2.1×50 mm Venusil XBP-C18 柱(5μm 颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正/负电喷雾电离。
<b>p</b>	LC/MS: 梯度是在 3.4 分钟内 5-100% B, 100% B 维持 0.45 分钟, 在 0.01 分钟内 100-5% B, 然后在 5% B 保持 0.65 分钟(流速 0.8mL/min)。

[0887]

	流动相 A 是 10 mM $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ , 流动相 B 是 HPLC 级 MeCN。用于色谱分析的柱是 2.1×50 mm Xbridge Shield RPC18 柱(5 $\mu\text{m}$ 颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正/负电喷雾电离。
<b>q</b>	HPLC: 梯度是 21% B 维持 1 分钟, 然后经 7 分钟 21-51%B, 并在 51%保持 4 分钟(流速 25.0mL/min)。流动相 A 是在水中的 0.075%TFA, 流动相 B 是在 MeCN 中的 0.075% TFA。用于色谱分析的柱是 30×100 mm Luna C18 柱(5 $\mu\text{m}$ 颗粒)。检测方法是波长 220 nm 和 254 nm 下的 UV。
<b>r</b>	HPLC: 梯度是 25% B 维持 2 分钟, 然后经 12 分钟 25-55%B(流速 25.0mL/min)。流动相 A 是在水中的 0.075%TFA, 流动相 B 是在 MeCN 中的 0.075% TFA。用于色谱分析的柱是 30×100 mm Luna C18 柱(5 $\mu\text{m}$ 颗粒)。检测方法是波长 220 nm 和 254 nm 下的 UV。
<b>s</b>	HPLC: 梯度是以 20 分钟 10-38% B(流速 80mL/min)。流动相 A 是在水中的 0.09%TFA, 流动相 B 是 MeCN。用于色谱分析的柱是 50×250 mm Luna(2)C18 柱(10 $\mu\text{m}$ 颗粒)。检测方法是 UV。
<b>t</b>	HPLC: 梯度是 5% B 维持 1 分钟, 然后经 12 分钟 5-35%B(流速 25.0mL/min)。流动相 A 是在水中的 0.075%TFA, 流动相 B 是 MeCN。用于色谱分析的柱是 30×100 mm Luna C18 柱(5 $\mu\text{m}$ 颗粒)。检测方法是波长 220 nm 和 254 nm 下的 UV。
<b>u</b>	HPLC: 梯度是经 8 分钟 7-37% B, 并在 37%B 保持 2 分钟(流速 25.0mL/min)。流动相 A 是在水中的 0.04% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ , 流动相 B 是 MeCN。用于色谱分析的柱是 25×150 mm Waters Xbridge 柱(5 $\mu\text{m}$ 颗粒)。检测方法是波长 220 nm 和 254 nm 下的 UV。
<b>v</b>	LC/MS: 梯度是在 3.4 分钟内 0-80% B, 在 0.45 分钟内 80-100% B, 在 0.01 分钟内 100-0% B, 然后在 0% B 保持 0.65 分钟(流速 0.8mL/min)。流动相 A 是在水中的 0.0375% TFA, 流动相 B 是在 MeCN 中的 0.018% TFA。用于色谱分析的柱是 2.1×50 mm Venusil XBP-C18 柱(5 $\mu\text{m}$ 颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检

[0888]

	测以及正/负电喷雾电离。
<b>w</b>	HPLC: 梯度是 18% B 维持 1 分钟, 然后经 12 分钟 18-48%B(流速 25.0mL/min)。流动相 A 是在水中的 0.075%TFA, 流动相 B 是 MeCN。用于色谱分析的柱是 30×100 mm Luna C18 柱(5μm 颗粒)。检测方法是波长 220 nm 和 254 nm 下的 UV。
<b>x</b>	HPLC: 梯度是 23% B 维持 1 分钟, 然后经 12 分钟 23-53%B(流速 25.0mL/min)。流动相 A 是在水中的 0.075%TFA, 流动相 B 是 MeCN。用于色谱分析的柱是 30×100 mm Luna C18 柱(5μm 颗粒)。检测方法是波长 220 nm 和 254 nm 下的 UV。
<b>y</b>	HPLC: 梯度是 20% B 维持 1 分钟, 然后经 12 分钟 20-35%B(流速 25.0mL/min)。流动相 A 是在水中的 0.075%TFA, 流动相 B 是 MeCN。用于色谱分析的柱是 30×100 mm Luna C18 柱(5μm 颗粒)。检测方法是波长 220 nm 和 254 nm 下的 UV。
<b>z</b>	HPLC: 梯度是 15% B 维持 1 分钟, 然后经 12 分钟 15-45%B(流速 25.0mL/min)。流动相 A 是在水中的 0.075%TFA, 流动相 B 是 MeCN。用于色谱分析的柱是 30×100 mm Luna C18 柱(5μm 颗粒)。检测方法是波长 220 nm 和 254 nm 下的 UV。
<b>aa</b>	HPLC: 梯度是 5% B 维持 0.2 分钟, 经 1.7 分钟 5-95%B, 并在 95%B 保持 1.3 分钟(流速 2.5mL/min)。流动相 A 是在水中的 0.01%TFA, 流动相 B 是在 MeCN 中的 0.01% TFA。用于色谱分析的柱是温度 50℃ 的 4.6×50 mmSunFire C18 柱(3.5μm 颗粒)。检测方法是 UV。
<b>ab</b>	HPLC: 梯度是 5% B 维持 0.2 分钟, 经 1.7 分钟 5-95%B, 并在 95%B 保持 1.4 分钟(流速 2.1mL/min)。流动相 A 是在水中的 0.01%TFA, 流动相 B 是在 MeCN 中的 0.01% TFA。用于色谱分析的柱是温度 50℃ 的 4.6×50 mmXBridge C18 柱(3.5μm 颗粒)。检测方法是 UV。
<b>ac</b>	HPLC: 梯度是 5% B 维持 0.2 分钟, 经 1.7 分钟 5-95%B, 并在 95%B 保持 1.4 分钟(流速 2.1mL/min)。流动相 A 是 10 mM NH <sub>4</sub> HCO <sub>3</sub> , 流动相 B 是 MeCN。用于色谱分析的柱是温度 50℃ 的 4.6×50 mmXBridge

[0889]

	C18 柱(3.5 $\mu$ m 颗粒)。检测方法是 UV。
<b>ad</b>	HPLC: 梯度是经 23 分钟 37-67%B(流速 80mL/min)。流动相 A 是在水中的 0.04% NH <sub>3</sub> ·H <sub>2</sub> O, 流动相 B 是 MeCN。用于色谱分析的柱是 50×300 mm Gemini 柱(10 $\mu$ m 颗粒)。检测方法是波长 220 nm 和 254 nm 下的 UV。
<b>ae</b>	LC/MS: 梯度是 10% B 维持 0.1 分钟, 在 1.0 分钟内 10-100% B, 并在 100% B 保持 0.2 分钟, 然后在 0.1 分钟内 100-10% B(流速 1.0mL/min)。流动相 A 是在水中的 0.1%TFA, 流动相 B 是 HPLC 级 MeCN。用于色谱分析的柱是温度 55 $^{\circ}$ C 的 2.1×30 mm Waters BEH C8 柱(1.7 $\mu$ m 颗粒)。检测方法是正 APCI 电离条件下的二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测。
<b>af</b>	HPLC: 梯度是 10% B 维持 0.5 分钟, 经 6.5 分钟 20-100% B, 95% B 维持 3 分钟, 然后经 2 分钟 95-10% B(流速 50.0mL/min)。流动相 A 是在水中的 0.1%TFA, 流动相 B 是 HPLC 级 MeCN。用于色谱分析的柱是 30×75 mm Phenomenex Luna C8(2)100 $\text{\AA}$ AXIA 柱(5 $\mu$ m 颗粒)。检测方法是 Waters 996 二极管阵列检测器和 Alltech Varex III 蒸发光散射检测器。
<b>ag</b>	HPLC: 梯度是 10% B 维持 0.5 分钟, 经 6.5 分钟 40-75% B, 95% B 维持 3 分钟, 然后经 2 分钟 95-10% B(流速 50.0mL/min)。流动相 A 是在水中的 0.1%TFA, 流动相 B 是 HPLC 级 MeCN。用于色谱分析的柱是 30×75 mm Phenomenex Luna C8(2)100 $\text{\AA}$ AXIA 柱(5 $\mu$ m 颗粒)。检测方法是 Waters 996 二极管阵列检测器和 Alltech Varex III 蒸发光散射检测器。
<b>ah</b>	仪器: Gilson 281 半制备型 HPLC 系统 流动相: A: 15mL TFA 在 20L H <sub>2</sub> O 中; B: MeCN 柱: Luna 100×30.0 mm, 5 $\mu$ ; 流速: 25mL/min; 监测波长: 220&254 nm 梯度: 最初在 21% B 保持 1 min, 在 12 min 内 21%-51% B 的梯度

[0890]

<b>ai</b>	<p>仪器: Shimadzu LC-20AP 制备型 HPLC          柱: Synergi Max-RP C18 250×80 mm i.d. 10 u          流动相: A 为 H<sub>2</sub>O(0.09% TFA)且 B 为 CH<sub>3</sub>CN          梯度: 在 25 min 内 15% -43% B          流速: 40mL/min          注射量: 每次注射 50mg</p>																
<b>aj</b>	<p>仪器: Gilson 281 半制备型 HPLC 系统          流动相: A: TFA/H<sub>2</sub>O=0.075% v/v; B: MeCN          柱: Luna C18 100×30.0 mm, 5μ          流速: 25mL/min          监测波长: 220&amp;254nm          梯度:</p> <table border="1" data-bbox="308 952 502 1400"> <thead> <tr> <th>时间</th> <th>B%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>0.00</td><td>10</td></tr> <tr><td>12.0</td><td>40</td></tr> <tr><td>14.0</td><td>40</td></tr> <tr><td>14.2</td><td>100</td></tr> <tr><td>16.2</td><td>100</td></tr> <tr><td>16.4</td><td>10</td></tr> <tr><td>18.0</td><td>10</td></tr> </tbody> </table>	时间	B%	0.00	10	12.0	40	14.0	40	14.2	100	16.2	100	16.4	10	18.0	10
时间	B%																
0.00	10																
12.0	40																
14.0	40																
14.2	100																
16.2	100																
16.4	10																
18.0	10																
<b>ak</b>	<p>仪器: Gilson 281 半制备型 HPLC 系统          流动相: A: TFA/H<sub>2</sub>O=0.075% v/v; B: MeCN          柱: Luna C18 200×21.2 mm, 5μ          流速: 25mL/min          监测波长: 220&amp;254 nm          梯度:</p> <table border="1" data-bbox="308 1780 502 1926"> <thead> <tr> <th>时间</th> <th>B%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>0.00</td><td>1</td></tr> <tr><td>12.0</td><td>8</td></tr> </tbody> </table>	时间	B%	0.00	1	12.0	8										
时间	B%																
0.00	1																
12.0	8																

[0891]

	<p>14.0 8</p> <p>14.2 100</p> <p>16.2 100</p> <p>16.4 1</p> <p>18.0 1</p>																
<b>al</b>	<p>仪器: Gilson 281 半制备型 HPLC 系统</p> <p>流动相: A: 15mL TFA 在 20L H<sub>2</sub>O 中; B: MeCN</p> <p>柱: Luna 100×30.0 mm, 5μ</p> <p>流速: 25mL/min</p> <p>监测波长: 220&amp;254 nm</p> <p>梯度: 最初在 8% B 保持 1 min, 在 12 min 内 8%-38% B 的梯度</p>																
<b>am</b>	<p>仪器: Gilson 281 半制备型 HPLC 系统</p> <p>流动相: A: TFA/H<sub>2</sub>O=0.075% v/v; B: MeCN</p> <p>柱: Luna C18 100×30.0mm, 5μ</p> <p>流速: 25mL/min</p> <p>监测波长: 220&amp;254 nm</p> <p>梯度:</p> <table> <thead> <tr> <th>时间</th> <th>B%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0.00</td> <td>18</td> </tr> <tr> <td>8.00</td> <td>48</td> </tr> <tr> <td>12.0</td> <td>48</td> </tr> <tr> <td>12.1</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>13.6</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>13.7</td> <td>18</td> </tr> <tr> <td>14.7</td> <td>18</td> </tr> </tbody> </table>	时间	B%	0.00	18	8.00	48	12.0	48	12.1	100	13.6	100	13.7	18	14.7	18
时间	B%																
0.00	18																
8.00	48																
12.0	48																
12.1	100																
13.6	100																
13.7	18																
14.7	18																
<b>an</b>	<p>仪器: Gilson 281 半制备型 HPLC 系统</p> <p>流动相: A: 8mL NH<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O 在 20 L H<sub>2</sub>O 中; B: MeCN</p> <p>柱: waters Xbridge130×21.2 mm, 5μ</p> <p>流速: 25mL/min</p>																

[0892]

	<p>监测波长: 220&amp;254 nm</p> <p>梯度: 最初在 27% B 保持 1min, 在 12 min 内 27%-57% Br 梯度</p>
<b>ao</b>	<p>仪器: Shimadzu LC-8A 制备型 HPLC</p> <p>柱: Luna(2)C18 250×50 mm i.d. 10 u</p> <p>流动相: A 为 H<sub>2</sub>O(0.09%TFA)且 B 为 CH<sub>3</sub>CN</p> <p>梯度: 82% -82% B</p> <p>流速: 100mL/min</p> <p>注射量: 每次注射 0.7g</p>
<b>ap</b>	<p>HPLC: 梯度是在 10% B 保持 0.5 min, 经 6.5 min 10-50% B, 经 5 min 50-80%, 经 0.5 min 80-100%, 并在 100% B 保持 0.5 min(流速 40mL/min)。流动相 A 是在水中的 0.01% TFA, 流动相 B 是 MeCN。用于色谱分析的柱是环境温度下的 30×75 mm SunFire C8 柱(5 μm 颗粒)。检测方法是 UV。</p>
<b>aq</b>	<p>HPLC: 梯度是在 10% B 保持 0.5 min, 经 3.5 min 10-50% B, 经 4min 50-80%, 经 1.0 min 80-100%, 并在 100% B 保持 2.0min(流速 40mL/min)。流动相 A 是在水中的 0.01% TFA, 流动相 B 是 MeCN。用于色谱分析的柱是环境温度下的 30×75 mm SunFire C8 柱(5 μm 颗粒)。检测方法是 UV。</p>
<b>ar</b>	<p>LC/MS: 梯度是在 5% B 保持 0.2 min, 经 1.7 min 5-95% B, 并在 95% B 保持 1.3min(流速 2.3mL/min)。流动相 A 是在水中的 0.01% TFA, 流动相 B 是在 MeCN 中的 0.01% TFA。用于色谱分析的柱是温度 50 °C 的 4.6×50 mm XBridge C18 柱(3.5μm 颗粒)。检测方法是正 APCI 电离条件下的二极管阵列(DAD)。</p>
<b>as</b>	<p>LC/MS: 梯度是在 1.50 min 内 5-60% B, 然后 60-95% B 至 2.5 min, 并在 95% B 保持 1.2 min(流速 1.3mL/min)。流动相 A 是 10mM NH<sub>4</sub>OAc, 流动相 B 是 HPLC 级 MeCN。用于色谱分析的柱是 4.6×50 mm MAC-MOD Halo C8 柱(2.7 μm 颗粒)。检测方法是二极管阵列 (DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正/负电喷雾电离。</p>



[0893]

<b>at</b>	LC/MS: 梯度是经 1.2 分钟 5-95% B, 并在 95%B 维持 1.3 分钟, 经 0.01 分钟返回至 5%B(流速 2.0mL/min)。流动相 A 是在水中的 0.01% TFA, 流动相 B 是在 MeCN 中的 0.01% TFA。用于色谱分析的柱是温度 50℃ 的 4.6×50 mm SunFire C18 柱(3.5μm 颗粒)。检测方法是 UV。
<b>au</b>	LC/MS: 梯度是经 1.3 分钟 5-95% B, 并在 95%维持 1.5 分钟, 经 0.01 分钟返回至 5%(流速 1.8mL/min)。流动相 A 是在水中的 0.01%醋酸铵, 流动相 B 是 MeCN。用于色谱分析的柱是温度 50℃ 的 4.6×50 mm Xbridge C18 柱(3.5μm 颗粒)。检测方法是 UV。
<b>av</b>	LC/MS: 梯度是经 1.2 分钟 5-100% B, 并在 100%维持 1.3 分钟(流速 2.0mL/min)。流动相 A 是在水中的 0.01% TFA, 流动相 B 是在 MeCN 中的 0.01% TFA。用于色谱分析的柱是温度为 50℃ 的 4.6×50 mm SunFire C18 柱(3.5μm 颗粒)。检测方法是 UV 和 MS。
<b>aw</b>	LC/MS: 梯度是经 1.3 分钟 5-95% B, 并在 95%维持 1.5 分钟(流速 1.8mL/min)。流动相 A 是在水中的 0.01%醋酸铵, 流动相 B 是 MeCN。用于色谱分析的柱是温度 50℃ 的 4.6×50 mm Xbridge C18 柱(3.5μm 颗粒)。检测方法是 UV 和 MS。
<b>ax</b>	LC/MS: 梯度是经 1.3 分钟 5-100% B(流速 2.0mL/min)。流动相 A 是在水中的 0.01% TFA, 流动相 B 是在 MeCN 中的 0.01% TFA。用于色谱分析的柱是温度 45℃ 的 4.6×50 mm Sunfire C18 柱(3.5μm 颗粒)。检测方法是 UV 和 MS。
<b>ay</b>	LC/MS: 梯度是经 1.2 分钟 5-100% B, 并在 95%维持 1.3 分钟(流速 2.0mL/min)。流动相 A 是在水中的 0.01% TFA, 流动相 B 是在 MeCN 中的 0.01% TFA。用于色谱分析的柱是温度 50℃ 的 4.6×50 mm Sunfire C18 柱(3.5μm 颗粒)。检测方法是 UV 和 MS。
<b>az</b>	LC/MS: 梯度是经 1.2 分钟 5-100% B, 并在 100%维持 1.3 分钟(流速 2.0mL/min), 然后经 0.01 分钟下降至 95%。流动相 A 是在水中的 0.01% TFA, 流动相 B 是在 MeCN 中的 0.01% TFA。用于色谱分析的柱是温度 50℃ 的 4.6×50 mm Sunfire C18 柱(3.5μm 颗粒)。检测方法是 UV 和 MS。

[0894]

<b>ba</b>	LC/MS: 梯度是在 1.50 分钟内 5-60% B, 然后 60-95% B 至 2.5 分钟, 并在 95% B 保持 1.2 分钟(流速 1.3mL/min)。流动相 A 是在水中的 0.1%甲酸, 流动相 B 是 HPLC 级 MeCN。用于色谱分析的柱是 4.6×50 mm MAC-MOD Halo C18 柱(2.7 μm 颗粒)。检测方法是二极管阵列 (DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正/负电喷雾电离。
<b>bb</b>	LC/MS: 梯度是在 0.60 min 内 5-60% B, 然后 60-95% B 至 1.00min, 并在 95% B 保持 0.30min(流速 1.3mL/min)。流动相 A 是 10mM 醋酸铵, 流动相 B 是 HPLC 级 MeCN。用于色谱分析的柱是 2.1x50 mm ACE Excel 2 UHPLC C18 柱(2.0 μm 颗粒)。检测方法是二极管阵列 (DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正/负电喷雾电离。
<b>bc</b>	<p>仪器 gilson 281( PHG008)</p> <p>柱: waters X-bridge ODS C 18 19×250mm, 10 μm</p> <p>流动相: A: 水(10ppM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>); B: ACN</p> <p>流速: 30mL/min(分钟)</p> <p>监测波长: 220 &amp; 254 nm</p> <p>梯度: 在 8 min 内 10-60% B, 在 15 分钟时停止</p>
<b>bd</b>	HPLC: 用于色谱分析的柱是 21.2×250 mm Hypersil C18 HS 柱(8 mm 颗粒)。梯度是 40% B 保持 4 分钟, 经 30 分钟 40-65% B(流速 21mL/min)。流动相 A 是 0.05 N NH <sub>4</sub> OAc 水性缓冲液(pH 4.5), 流动相 B 是 HPLC 级 MeCN。检测方法是 UV, λ = 254 nm。
<b>be</b>	LC/MS: 梯度是经 1.2 分钟 5-100% B, 并在 100%保持 1.3 分钟, 然后经 0.01 分钟回降至 5%(流速 2.0mL/min)。流动相 A 是在水中的 0.01% TFA, 流动相 B 是在 MeCN 中的 0.01% TFA。用于色谱分析的柱是温度 50℃的 4.6×50 mm Sunfire C18 柱(3.5μm 颗粒)。检测方法是 UV 和 MS。

[0895] 表2. 手性HPLC方法

[0896]

方法	条件
----	----

[0897]

1	梯度是在 15.25 min 内 20% B, 然后在 0.05 min 内 20-65% B, 并在 65%B 保持 6.70min。然后平衡回降至 20%并保持 4min(流速 20mL/min)。流动相 B 是 1: 1 EtOH/MeOH, 和流动相 A 是加入 0.12%二乙胺的 HPLC 级庚烷。用于色谱分析的柱是 Daicel IA, 20×250 mm 柱(5 μm 颗粒)。检测方法是 UV( $\lambda = 264$ nm)。
2	该方法是等度 25% B 保持 25 min(流速 20mL/min)。流动相 B 是 EtOH, 和流动相 A 是未加入改性剂的 HPLC 级庚烷。用于色谱分析的柱是 Daicel IA, 20×250 mm 柱(5 μm 颗粒)。检测方法是蒸发光散射(ELSD)检测和 UV( $\lambda = 312$ nm)。
3	(LC)梯度是在 14.75 min 内 40-65% B, 然后渐变到 98% B 并保持 5.2 min(流速 20mL/min)。流动相 B 是 EtOH(200 标准强度), 流动相 A 是加入 0.2%二乙胺的 HPLC 级庚烷。用于色谱分析的柱是来自 Regis Technologies 的 WhelkO1 R,R 21x250 mm 柱(5 μm 颗粒)。
4	(SFC)等度, 50%共溶剂 B(80mL/min, 100 巴系统压力, 40° C)。共溶剂 B 是 1: 1 HPLC 级 EtOH: MeCN, 加有 0.1%三乙胺。溶剂 A 是 SFC 级 CO <sub>2</sub> 。用于色谱分析的柱是 30×250 mm Daicel Chiralpak AS-H(5 μm 颗粒)。
5	(LC)等度 18% B 保持 20 min, 然后在 7 min 内 18-30% B 并在 30% B 保持 6 min(流速 20mL/min)。流动相 B 是 EtOH(200 标准强度), 流动相 A 是加入 0.2%二乙胺的 HPLC 级庚烷。用于色谱分析的柱是来自 Regis Technologies 的 WhelkO1 R,R 21x250 mm 柱(5 μm 颗粒)。
6	(LC)等度 9% B 保持 37.5 min, 然后渐变到 40% B 以洗脱第二立体异构体(流速 20mL/min)。流动相 B 是 EtOH(200 标准强度), 流动相 A 是加入 0.2%二乙胺的 HPLC 级庚烷。色谱分析使用 Daicel IA, 21×250 mm 柱(5 μm 颗粒)。
7	(LC)等度 22% B 保持 19min, 然后渐变到 35% B 并保持 3 分钟(流速 20mL/min)。流动相 B 是 EtOH(200 标准强度), 流动相 A 是加入 0.2%二乙胺的 HPLC 级庚烷。色谱分析使用 Daicel IE, 20×250 mm 柱(5 μm 颗粒)。

[0898]

8	(LC)等度 30% B 保持 15min, 在 9 分钟内 30-33%B, 然后渐变到 45% B 并保持 4 分钟(流速 20mL/min)。流动相 B 是 EtOH(200 标准强度), 流动相 A 是加入 0.2%二乙胺的 HPLC 级庚烷。色谱分析使用 Daicel IE, 20×250 mm 柱(5 μm 颗粒)。
9	(LC)等度 15% B 保持 17min, 然后渐变到 55% B 并保持 11 分钟(流速 20mL/min)。流动相 B 是 EtOH(200 标准强度), 流动相 A 是加入 0.2%二乙胺的 HPLC 级庚烷。色谱分析使用 Daicel IC, 20×250 mm 柱(5 μm 颗粒)。
10	(LC)等度 20% B 保持 42min(流速 20mL/min)。流动相 B 是 EtOH(200 标准强度), 流动相 A 是加入 0.2%二乙胺的 HPLC 级庚烷。色谱分析使用 Daicel IC, 20×250 mm 柱(5 μm 颗粒)。
11	(LC)等度 25% B 保持 18.5min, 然后渐变到 60% B 并保持 4 分钟(流速 20mL/min)。流动相 B 是 200 标准强度 EtOH, 流动相 A 是加入 0.2%二乙胺的 HPLC 级庚烷。用于色谱分析的柱是来自 Regis Technologies 的 WhelkO1 S,S21x250 mm 柱(5 μm 颗粒)。
12	(LC)等度 25% B 保持 15min, 然后渐变到 45% B 并保持 12 分钟(流速 20mL/min)。流动相 B 是 HPLC 级 IPA, 流动相 A 是加入 0.2%二乙胺的 HPLC 级庚烷。用于色谱分析的柱是 Daicel IC20×250 mm 柱(5 μm 颗粒)。
13	(LC)等度 30% B 保持 15.5min, 然后渐变到 35% B 并保持 20 分钟(流速 20mL/min)。流动相 B 是 HPLC 级 IPA, 流动相 A 是加入 0.2%二乙胺的 HPLC 级庚烷。用于色谱分析的柱是 Daicel IF20×250 mm 柱(5 μm 颗粒)。
14	(LC)等度 25% B 保持 25min(流速 20mL/min)。流动相 B 是 EtOH(200 标准强度), 流动相 A 是加入 0.2%二乙胺的 HPLC 级庚烷。色谱分析使用 Daicel IB, 20×250 mm 柱(5 μm 颗粒)。
15	(LC)在 5 min 内 40-45% B, 并在 45% B 保持 23 min, 然后渐变到 65%B 并保持 10 min(流速 20mL/min)。流动相 B 是 EtOH(200 标准强度), 流动相 A 是未加入改性剂的 HPLC 级庚烷。用于色谱分析的柱是来自

[0899]

	Regis Technologies 的 WhelkO1 S,S 21x250 mm 柱(5 μm 颗粒)。
16	(LC)等度 19% B 保持 35 min(流速 25mL/min)。流动相 B 是 HPLC 级 MeCN, 流动相 A 是未加入改性剂的 HPLC 级水。色谱分析使用 Astec, Chirobiotic T 21.2×250 mm 柱(5 μm 颗粒)。
17	(LC)等度 25% B 保持 18.5 min, 然后渐变到 50% B 并保持 5.5 min(流速 20mL/min)。流动相 B 是 200 标准强度 EtOH, 流动相 A 是加入 0.2% 二乙胺的 HPLC 级庚烷。用于色谱分析的柱是 Daicel IF, 20×250 mm 柱(5 μm 颗粒)。
18	(LC)等度 5% B 保持 37.5 min(流速 20mL/min)。流动相 B 是 200 标准强度 EtOH, 流动相 A 是加入 0.2%二乙胺的 HPLC 级庚烷。用于色谱分析的柱是 Daicel IB, 20×250 mm 柱(5 μm 颗粒)。
19	(LC)等度 20% B 保持 30min(流速 20mL/min)。流动相 B 是 200 标准强度 EtOH, 流动相 A 是加入 0.2%二乙胺的 HPLC 级庚烷。用于色谱分析的柱是 Daicel IF, 20×250 mm 柱(5 μm 颗粒)。

[0900] 通用纯化方法

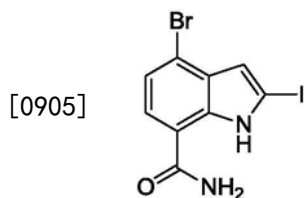
[0901] 对于通用方法,可通过对本领域技术人员已知的任何技术或技术组合来纯化最终化合物。一些非限制性实例包括柱色谱,其具有固定相(即硅胶、氧化铝等)和洗脱所需化合物的溶剂(或溶剂的组合)(即己烷、庚烷、EtOAc、DCM、MeOH、EtOH、MeCN、水等);制备性TLC,其具有固定相(即硅胶、氧化铝等)和洗脱所需化合物的溶剂(或溶剂的组合)(即己烷、庚烷、EtOAc、DCM、MeOH、EtOH、MeCN、水等);反相HPLC(一些非限制性条件参见表1);从适当溶剂(即MeOH、EtOH、IPA、EtOAc、甲苯等)或溶剂的组合(即EtOAc/庚烷、EtOAc/MeOH等)的重结晶;手性LC,其具有固定相和洗脱所需化合物的适当的溶剂(即EtOH/庚烷、MeOH/庚烷、IPA/庚烷等,具有或没有改性剂如二乙胺、TFA等);手性SFC,具有固定相和CO<sub>2</sub>以及适当的改性剂(即MeOH、EtOH、IPA,具有或没有另外的改性剂如二乙胺、TFA等);从溶剂的组合(即DMF/水、DMSO/DCM、EtOAc/庚烷等)沉淀;用适当的溶剂(即EtOAc、DCM、MeCN、MeOH、EtOH、IPA、n-PrOH等)研磨;通过将化合物溶解于液体并用适当的不混溶液体(即DCM/水、EtOAc/水、DCM/饱和NaHCO<sub>3</sub>、EtOAc/饱和NaHCO<sub>3</sub>、DCM/10% HCl水溶液、EtOAc/10% HCl水溶液等)洗涤来萃取;蒸馏(即简单蒸馏、分馏、Kugelrohr蒸馏等);使用适当的温度、载气和流速的气相色谱;在适当温度和压力下的升华;利用溶剂(即庚烷、己烷、EtOAc、DCM、MeOH等)或溶剂的组合通过介质(即 Florosil<sup>®</sup>、氧化铝、Celite<sup>®</sup>、硅胶等)过滤;用固体载体(树脂类,即离子交换树脂)或未用固体载体形成盐。这些技术的一些描述可见于以下参考文献中:Gordon, A. J. 和Ford, R. A. "The Chemist's Companion", 1972;Palleros, D. R. "Experimental Organic

Chemistry”, 2000; Still, W.C., Kahn, M. 和 Mitra, A.J. *Org. Chem.* 1978, 43, 2923; Yan, B. “Analysis and Purification Methods in Combinatorial Chemistry” 2003; Harwood, L.M., Moody, C.J. 和 Percy, J.M. “Experimental Organic Chemistry: Standard and Microscale, 2<sup>nd</sup> Edition”, 1999; Stichlmair, J.g. 和 Fair, J.R. “Distillation; Principles and Practices” 1998; Beesley T.E. 和 Scott, R.P.W. “Chiral Chromatography”, 1999; Landgrebe, J.A. “Theory and Practice in the Organic Laboratory, 4<sup>th</sup> Edition”, 1993; Skoog, D.A. 和 Leary, J.J. “Principles of Instrumental Analysis, 4<sup>th</sup> Edition” 1992; Subramanian, G. “Chiral Separation Techniques 3<sup>rd</sup> Edition” 2007; Kazakevich, Y. 和 Lobrutto, R. “HPLC for Pharmaceutical Scientists” 2007. 通过以上通用方法任一种制备的最终化合物或中间体化合物可任选地使用上述纯化方法的一种或多种来进行纯化。

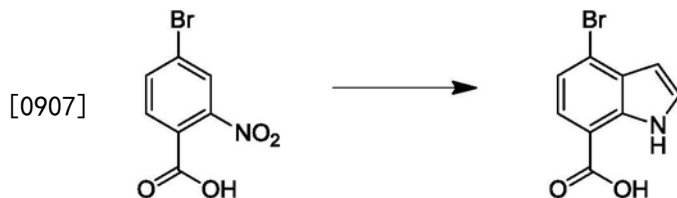
[0902] 制备与实施例

[0903] 在每个通用方法中使用的通用合成方法遵循并包括使用指定的通用方法合成的化合物的说明。本文记载的具体条件和试剂都不应视为限制本发明的范围, 并且仅以说明目的提供。所有起始材料从 Sigma-Aldrich (包括 Fluka 和 Discovery CPR) 商购获得, 除非在化学名称 后另有说明。给出的试剂/反应物的名称按商品瓶上的命名, 或者按照 IUPAC 规则、**CambridgeSoft**<sup>®</sup> ChemDraw Ultra 9.0.7、**CambridgeSoft**<sup>®</sup> Chemistry E-Notebook v9.0.127 或 v11.0.3.68, 或 AutoNom 2000 产生。指定为盐 (例如盐酸盐、乙酸盐) 的化合物可含有多于一个摩尔当量的盐。绝对立体化学已通过使用市售对映体纯的起始原料或立体化学限定的中间体确定, 或通过 X 射线衍射确定的本发明的化合物由实施例号后的星号表示。

[0904] 制备#1. 4-溴-2-碘代-1H-吡啶-7-甲酰胺



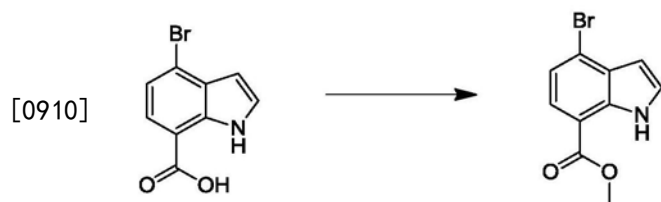
[0906] 步骤A: 4-溴-1H-吡啶-7-羧酸



[0908] 在约 -30°C 至 -50°C 下向在无水 THF (500mL) 中的 4-溴-2-硝基苯甲酸 (30g, 122mmol) 溶液中逐滴加入在 THF 中的乙烯基溴化镁 (51.2mL, 512mmol, 1N) 溶液。在约 -30 至 -40°C 下搅拌反应混合物约 2 小时。然后将反应混合物倒入饱和的 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液并用 EtOAc (200mL × 2) 萃取混合物。用盐水洗涤合并的有机层, 并用无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并在减压下浓缩以提供 4-溴-1H-吡啶-7-羧酸 (33g 粗品), 其直接用于下一步骤而无需进一步的纯化。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.42 (m, 1H), 8.11 (bs, 1H), 7.63 (dd, J = 17.4, 8.0Hz, 1H), 7.45

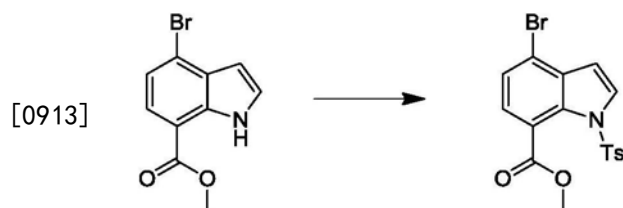
(dt,  $J=14.2, 2.8\text{Hz}$ , 1H), 7.32 (dd,  $J=21.9, 8.0\text{Hz}$ , 1H), 6.47 (ddd,  $J=25.5, 3.1, 2.1\text{Hz}$ , 1H)。

[0909] 步骤B: 4-溴-1H-吲哚-7-羧酸甲酯



[0911] 向在DMF (300mL) 中的4-溴-1H-吲哚-7-羧酸 (33g, 137mmol) 溶液中加入 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (90g, 276mmol) 并在室温下搅拌1h。然后在约 $0^\circ\text{C}$ 逐滴加入碘甲烷 (29.3g, 206mmol)。将反应混合物温热至室温约3h。将混合物倒入水中并用EtOAc (200mL  $\times$  2) 萃取。用盐水洗涤合并的有机层, 并用无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤并在减压下浓缩, 并用硅胶柱色谱法纯化残余物以提供4-溴-1H-吲哚-7-羧酸甲酯 (13.8g, 20%) :  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.98 (s, 1H), 7.76-7.74 (d,  $J=8$ , 1H), 7.39-7.34 (m, 2H), 6.68-6.66 (m, 1H), 4.00 (s, 3H)。

[0912] 步骤C: 4-溴-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-7-羧酸甲酯



[0914] 在约 $0^\circ\text{C}$ 向在无水THF (1500mL) 中的4-溴-1H-吲哚-7-羧酸甲酯 (130g, 512mmol) 溶液中分批加入NaH (18.4g, 767mmol) 并在 $0^\circ\text{C}$ 搅拌约1h。然后在约 $0^\circ\text{C}$ 分批加入TsCl (117g, 614mmol)。将反应混合物温热至室温约2h。将反应混合物倒入冰水中并用EtOAc (1000mL  $\times$  2) 萃取。用盐水洗涤合并的有机层, 并用无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤并在减压下浓缩, 并用硅胶柱色谱法纯化残余物以提供4-溴-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-7-羧酸甲酯 (150g, 72%) :  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.60-7.58 (d,  $J=8.4$ , 2H), 7.54-7.53 (d,  $J=3.6$ , 1H), 7.46-7.44 (d,  $J=8$ , 1H), 7.37-7.35 (d,  $J=8.4$ , 1H), 7.21-7.18 (d,  $J=8.4$ , 2H), 6.77-6.76 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)。

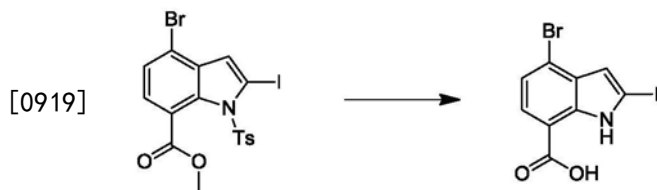
[0915] 步骤D: 4-溴-2-碘代-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-7-羧酸甲酯



[0917] 在氮气氛下在约 $0^\circ\text{C}$ 向在无水THF (100mL) 中的二异丙胺 (6.2g, 61.2mmol) 溶液搅拌加入在戊烷中的叔丁基锂 (3.92g, 61.2mmol), 并搅拌混合物约10分钟。在氮气氛下在约 $70^\circ\text{C}$ 加入在无水THF (100mL) 中的4-溴-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-7-羧酸甲酯 (10g, 24.49mmol) 溶液。约30分钟后, 加入在无水THF (50mL) 中的 $\text{I}_2$  (9.33g, 36.7mmol) 溶液。约30分钟后, 撤掉冷浴并再搅拌混合物约一小时。将混合物用饱和的 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液淬灭。将水和EtOAc加入至混合物。分层并用EtOAc (300mL  $\times$  2) 萃取水层。用盐水洗涤合并的有机层, 用无

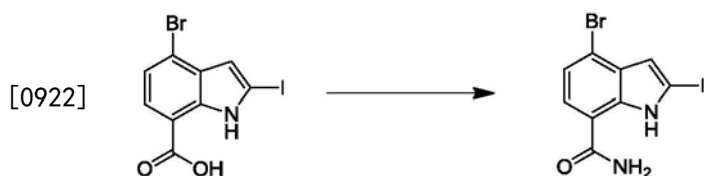
水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在减压下浓缩,并用硅胶柱色谱法纯化残余物以提供4-溴-2-碘代-1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-7-羧酸甲酯(7.5g,38%):<sup>1</sup>H NMR(CDC1<sub>3</sub>): $\delta$ 7.64-7.59(m,2H),7.55-7.53(m,2H),7.30-7.27(m,2H),7.17-7.17(m,1H),4.06-4.05(d,J=1.2,3H),2.49(s,3H)。

[0918] 步骤E:4-溴-2-碘代-1H-吡啶-7-羧酸



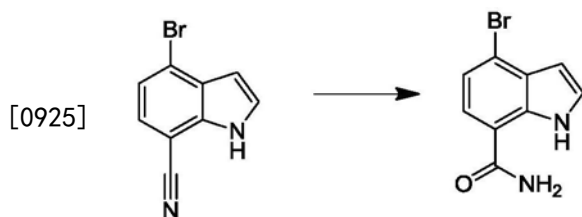
[0920] 向在MeOH(750mL)、THF(1500mL)和水(750mL)中的4-溴-2-碘代-1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-7-羧酸甲酯(75g,23.4mmol)溶液中加入LiOH(67g,280mmol),在约45℃加热反应混合物约3h。减压下浓缩所得溶液以除去MeOH和THF,然后用HCl(1N)将该溶液调节至pH=6至7,过滤沉淀物并通过高真空干燥以提供4-溴-2-碘代-1H-吡啶-7-羧酸(45g,88%):<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 11.60(s,1H),7.56(d,J=8.0,1H),7.31(m,J=8.0,1H),6.72(s,1H)。

[0921] 步骤F:4-溴-2-碘代-1H-吡啶-7-甲酰胺



[0923] 向在DMF(450mL)中的4-溴-2-碘代-1H-吡啶-7-羧酸(45g,123mmol)溶液中添加HOBt(28.2g,184mmol)、PyBOP(96g,184mmol)、NH<sub>4</sub>Cl(10g,184.5mmol)和DIEA(63.6g,492mmol)。在室温下搅拌反应混合物约2h。加入水,用EtOAc(1000mL×2)萃取反应混合物,用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥有机相并在减压下浓缩,用石油醚:EtOAc(20:1至1:1)通过柱色谱法纯化残余物以提供4-溴-2-碘代-1H-吡啶-7-甲酰胺(25g,56%):<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 11.62(s,1H),8.24(s,1H),7.62-7.60(d,J=8,2H),7.38-7.36(d,J=8,1H),6.77(s,1H):LC/MS(表1,方法d) $R_t=3.07$ 分钟;MS  $m/z:366$ (M-H)<sup>-</sup>。

[0924] 制备#2. 4-溴-1H-吡啶-7-甲酰胺

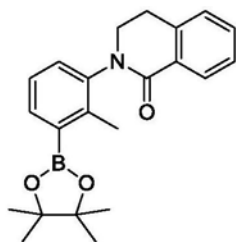


[0926] 向在EtOH(36.2mL)/DMSO(9.05mL)中的4-溴-1H-吡啶-7-甲腈(3g,13.57mmol,Sinova)溶液中缓慢加入过氧化氢(28.0mL,274mmol)和NaOH(28.0mL,28.0mmol)。在室温下搅拌反应混合物约1h。加入水并通过过滤收集沉淀物,用水洗涤,并真空干燥以提供4-溴-1H-吡啶-7-甲酰胺(2.85g,88%)。LC/MS(表1,方法f) $R_t=1.42$ 分钟;MS  $m/z:280$ (M+MeCN)<sup>+</sup>。

[0927] 制备#3. 2-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮

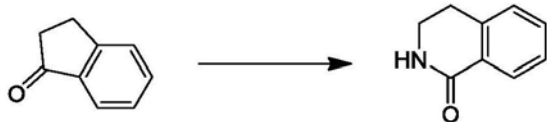


[0928]



[0929] 步骤A: 3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮

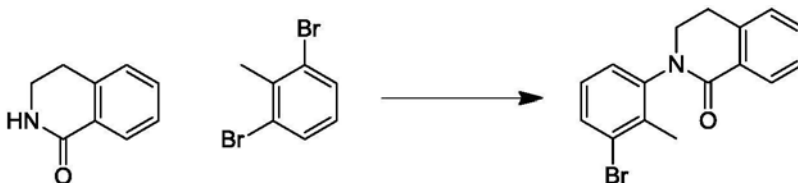
[0930]



[0931] 向在DCM (300mL) 中的2,3-二氢-1H-茛-1-酮 (30g, 227mmol) 溶液加入甲磺酸 (300mL) 并将该溶液冷却至约0°C。在约0°C将叠氮化钠 (30g, 461mmol) 分批加入至溶液, 并在室温下将反应混合物搅拌过夜。反应混合物用20%NaOH水溶液中和并用DCM (2×1 L) 萃取。用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥有机相并浓缩以得到残余物, 其在硅胶上通过柱色谱法纯化以提供3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (5g, 15%) : <sup>1</sup>H NMR (MeOD) δ7.93-7.91 (m, 1H), 7.49-7.45 (m, 1H), 7.36-7.45 (m, 1H), 7.28-7.26 (d, 1H), 3.50-3.46 (t, 2H), 2.97-2.94 (t, 2H)。

[0932] 步骤B: 2-(3-溴-2-甲基苯基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮

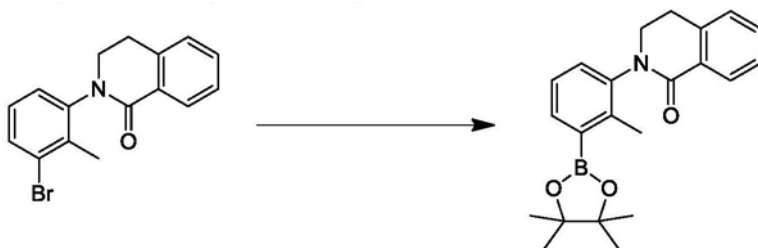
[0933]



[0934] 用N<sub>2</sub>吹扫在DMSO (40mL) 中的3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (3.5g, 13.6mmol)、1,3-二溴-2-甲基苯 (17.5g, 70.5mmol) 和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (9.85g, 71.3mmol) 的混合物, 用CuI (1.75g, 9mmol) 处理并加热至约160°C大约4 h。反应混合物用DCM稀释并通过 Celite<sup>®</sup> 过滤。滤液用5%氢氧化氨洗涤、干燥并浓缩。在硅胶上通过柱色谱法纯化残余物以提供2-(3-溴-2-甲基苯基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (6g, 80%) : <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ8.16-8.14 (d, 1H), 7.56-7.54 (d, 2H), 7.49-7.41 (t, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.25-7.18 (d, 1H), 7.15-7.13 (d, 1H), 3.98-3.92 (m, 1H), 3.76-3.70 (m, 1H), 3.30-3.22 (m, 1H), 3.13-3.07 (m, 1H) 2.36 (s, 3H)。

[0935] 步骤C: 2-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮

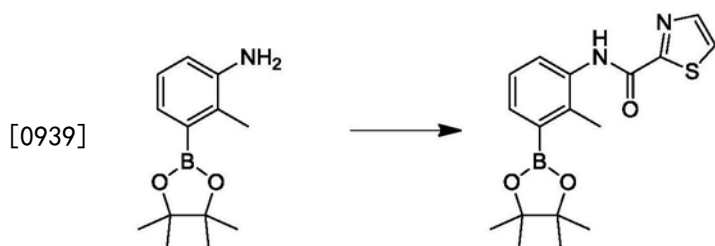
[0936]



[0937] 向在1,4-二噁烷 (100mL) 和DMSO (20mL) 中的2-(3-溴-2-甲基苯基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (4.6g, 14.6mmol)、联硼酸频那醇酯 (bis(pinacolato)diboron) (8.8g, 34.6mmol) 和CH<sub>3</sub>COOK (9g, 91.8mmol) 的混合物中加入PdCl<sub>2</sub>(dppf) (1g, 1.4mmol)。在N<sub>2</sub>保护

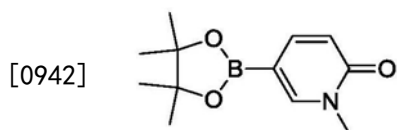
下在约120℃加热反应混合物过夜。冷却至室温后,通过 Celite<sup>®</sup> 过滤反应混合物,并用 EtOAc 洗涤固体,用水和盐水洗涤滤液,用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥,浓缩并在硅胶上通过柱色谱法纯化残余物以提供 2-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (1.5g, 28%): <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.19-8.17 (dd, 1H), 7.80-7.78 (dd, 1H), 7.51-7.47 (t, 1H), 7.42-7.38 (t, 1H), 7.32-7.25 (m, 3H), 3.96-3.89 (m, 1H), 3.77-3.71 (m, 1H), 3.27-3.23 (m, 1H), 3.14-3.08 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.36 (s, 12H); LC/MS (表1, 方法o) R<sub>t</sub> = 3.34 分钟; MS m/z: 364 (M+H)<sup>+</sup>。

[0938] 制备#4. N-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)噻唑-2-甲酰胺

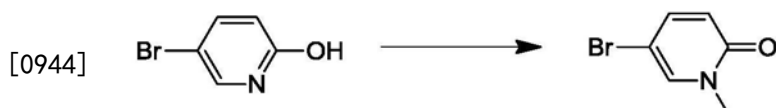


[0940] 在室温下向在 DCM (50mL) 中的 2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺 (1.9g, 8.15mmol, CombiBlocks) 溶液加入 DIEA (2.1g, 16.3mmol) 和 HATU (4.03g, 10.6mmol)。约 5 分钟后,加入 噻唑-2-羧酸 (1.9g, 8.15mmol) 并在室温下搅拌该溶液约 3h。将反应混合物倒入水中,用 DCM (100mL × 2) 萃取,并用盐水洗涤有机相,用无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥并在减压下浓缩,在硅胶上通过柱色谱法纯化(用石油醚:EtOAc = 10:1 至 3:1 洗脱)残余物以提供 N-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)噻唑-2-甲酰胺 (1g, 36%): <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 9.07 (s, 1H), 8.16-8.14 (d, J = 8Hz, 1H), 7.87-7.86 (t, J = 3.2Hz, 1H), 7.57-7.55 (m, 2H), 7.20-7.18 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.29 (s, 12H)。

[0941] 制备#5. 1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮



[0943] 步骤A: 5-溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮



[0945] 在约 0℃ 向在 THF (200mL) 中的 5-溴吡啶-2-醇 (4g, 23mmol) 溶液分批加入 NaH (0.83g, 34.7mmol)。在室温下搅拌反应混合物约 15 分钟,接着加入碘甲烷 (9.8g, 69mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。反应完成 (TLC 监测) 后,将反应混合物冷却至约 0℃,加入水,用 EtOAc (100mL × 2) 萃取。用盐水洗涤有机层,用无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥,过滤并在减压下浓缩以提供 5-溴-1-甲基吡啶-2-(1H)-酮 (3g, 69%): <sup>1</sup>H NMR (MeOD) δ 7.87 (s, 1H), 7.58-7.55 (m, 1H), 6.47 (d, J = 9.6Hz, 1H), 3.53 (s, 3H)。

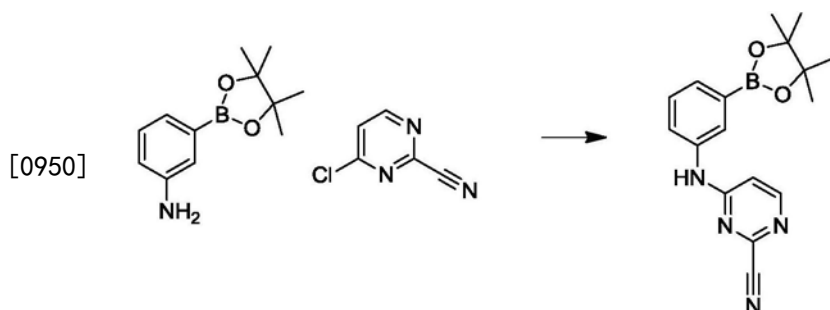
[0946] 步骤B: 1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2(1H)-

酮



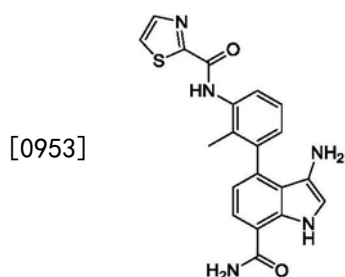
[0948] 在N<sub>2</sub>气氛下向在1,4-二噁烷(20mL)中的5-溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(1.0g, 5.32mmol)、KOH(0.78g, 7.98mmol)和联硼酸频那醇酯(0.162g, 6.38mmol)的混合物中加入三环己基膦(149mg, 0.532mmol)、Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>(487mg, 0.532mmol)。在约80℃搅拌该混合物约5h。然后加入水,用EtOAc(50mL×2)萃取水层,并用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥有机层,减压下浓缩并在硅胶上通过柱色谱法纯化残余物以提供1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮(0.80g, 64%) : <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.70 (s, 1H), 7.54 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.47 (d, J=8.8Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 1.24 (s, 12H)。

[0949] 制备#6. 4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基氨基)嘧啶-2-甲腈

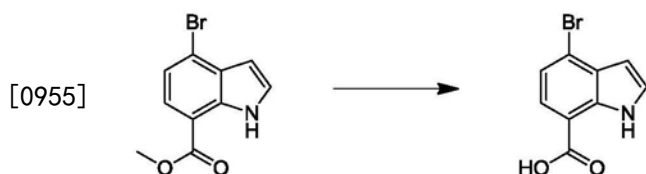


[0951] 向微波瓶中加入在MeCN(7mL)中的4-氯代嘧啶-2-甲腈(100mg, 0.717mmol, CombiPhos)、3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺(314mg, 1.433mmol)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(0.250mL, 1.433mmol)。密封该瓶并在微波中约150℃加热约20分钟,同时搅拌。将反应混合物冷却至室温并在暖氮气流下除去溶剂。将残余物溶解在DCM(10mL)中并用水(10mL)洗涤。使用Biotage相分离器分离混合物并在真空中浓缩有机物以提供粗产物。将粗产物加至硅胶柱并用10-60%EtAcO/庚烷洗脱以提供4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基氨基)嘧啶-2-甲腈(0.11g, 48%) : LC/MS(表1, 方法f) R<sub>t</sub>=1.89分钟; MS m/z: 323 (M+H)<sup>+</sup>。

[0952] 制备#7. N-(3-(3-氨基-7-氨基甲酰基-1H-吡啶-4-基)-2-甲基苯基)噻唑-2-甲酰胺

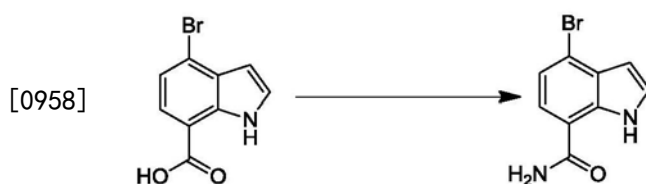


[0954] 步骤A: 4-溴-1H-吡啶-7-羧酸



[0956] 向在THF (300mL)、水 (60mL) 和MeOH (60mL) 中的4-溴-1H-吲哚-7-羧酸甲酯 (6g, 23mmol, 制备#1步骤B) 溶液加入氢氧化锂 (2.83g, 118mmol)。然后加热混合物至回流过夜。冷却至室温后, 减压下除去溶剂, 通过加入4N HCl酸化水层至约pH 6。过滤沉淀物, 干燥固体以提供4-溴-1H-吲哚-7-羧酸 (5.5g, 97%):  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.39 (br, 1H), 7.65-7.63 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.46-7.44 (m, 1H), 7.33-7.31 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 6.49-6.48 (m, 1H)。

[0957] 步骤B: 4-溴-1H-吲哚-7-甲酰胺



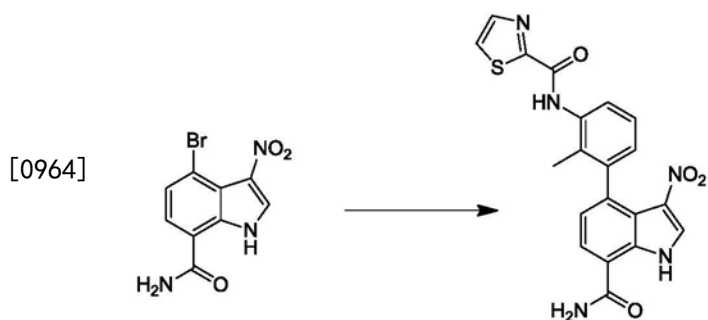
[0959] 将在THF (150mL) 和DCM (180mL) 中的4-溴-1H-吲哚-7-羧酸 (5.5g, 22.91mmol)、EDC (6.59g, 34.4mmol) 和HOBT (5.26g, 34.4mmol) 溶液在室温下搅拌1h。然后混合物用 $\text{NH}_3$ 气体鼓泡约15分钟, 并且将所得混合物在室温下搅拌过夜。通过加入水稀释混合物并用DCM萃取。用盐水洗涤有机相, 干燥并浓缩以得到残余物, 其被悬浮在醚中并过滤以提供4-溴-1H-吲哚-7-甲酰胺 (5.3g, 97%):  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.40 (br, 1H), 8.08 (br, 1H), 7.29-7.57 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.43-7.42 (m, 2H), 7.28-7.26 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 6.43-6.42 (m, 1H)。

[0960] 步骤C: 4-溴-3-硝基-1H-吲哚-7-甲酰胺



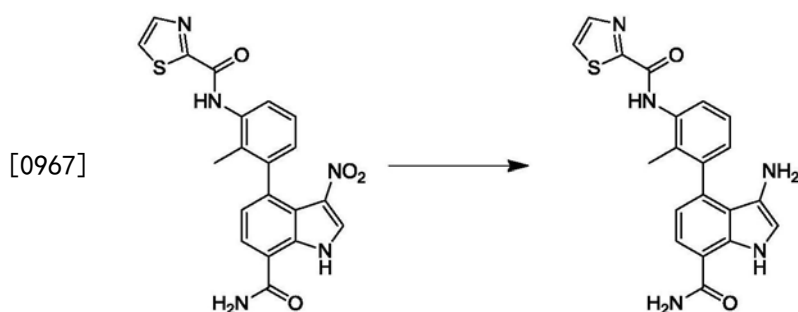
[0962] 在约 $0^\circ\text{C}$ 向在 $\text{CH}_3\text{CN}$  (100mL) 中的4-溴-1H-吲哚-7-甲酰胺 (5.3g, 22.17mmol) 和 $\text{AgNO}_3$  (11.30g, 66.5mmol) 溶液中加入在 $\text{CH}_3\text{CN}$  (20mL) 中的苯甲酰氯 (9.35g, 66.5mmol), 并在黑暗在约 $0^\circ\text{C}$ 搅拌该混合物1h。加入水和EtOAc。浓缩有机相以得到残余物, 其用DCM洗涤以提供4-溴-3-硝基-1H-吲哚-7-甲酰胺 (2.6g, 41%):  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.46 (br, 1H), 8.39-8.38 (d,  $J=3.6\text{Hz}$ , 1H), 8.33 (br, 1H), 7.77-7.73 (m, 2H), 7.67-7.62 (m, 1H)。LC/MS (表1, 方法1)  $R_t=2.41$ 分钟; MS  $m/z$ : 285 (M+H) $^+$ 。

[0963] 步骤D: N-(3-(7-氨基甲酰基-3-硝基-1H-吲哚-4-基)-2-甲基苯基) 噻唑-2-甲酰胺



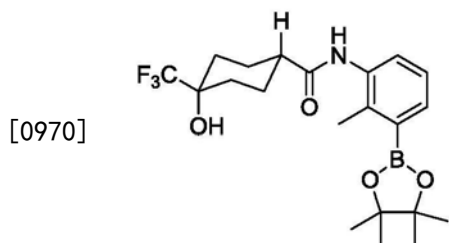
[0965] 向在1,4-二噁烷(100mL)和水(25mL)中的4-溴-3-硝基-1H-吡啶-7-甲酰胺(4g, 14mmol)、N-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)噻唑-2-甲酰胺(5.8g, 16.9mmol, 制备#4)溶液加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.81g, 0.7mmol)和CsF(6.4g, 42mmol), 并在N<sub>2</sub>下在约120℃搅拌该混合物过夜。冷却至室温后,通过加入水稀释混合物并用EtOAc萃取。干燥有机相并在减压下浓缩以得到残余物,其通过制备型HPLC(表1,方法ah)纯化以提供粗N-(3-(7-氨基甲酰基-3-硝基-1H-吡啶-4-基)-2-甲基苯基)噻唑-2-甲酰胺(2g, 33%):LC/MS(表1,方法1)R<sub>t</sub>=1.44分钟;MS m/z:422(M+H)<sup>+</sup>。

[0966] 步骤E:N-(3-(3-氨基-7-氨基甲酰基-1H-吡啶-4-基)-2-甲基苯基)噻唑-2-甲酰胺



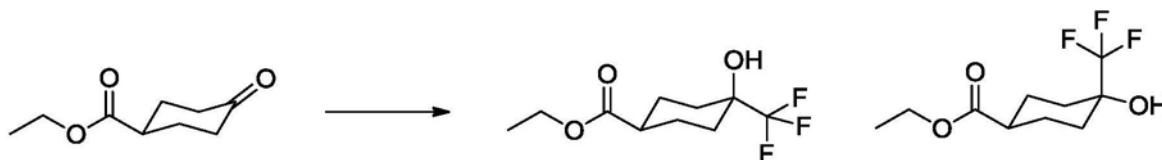
[0968] 向在EtOH(20mL)中的N-(3-(7-氨基甲酰基-3-硝基-1H-吡啶-4-基)-2-甲基苯基)噻唑-2-甲酰胺(0.20g, 0.48mmol)溶液中加入雷尼镍(0.10g),并在50psi H<sub>2</sub>下在室温下搅拌混合物约6h。过滤该混合物并在减压下浓缩滤液以提供粗N-(3-(3-氨基-7-氨基甲酰基-1H-吡啶-4-基)-2-甲基苯基)噻唑-2-甲酰胺(0.11g, 59%),其无需进一步纯化而使用:LC/MS(表1,方法1)R<sub>t</sub>=1.54分钟;MS m/z:392(M+H)<sup>+</sup>。

[0969] 制备#8. 4-羟基-N-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)-4-(三氟甲基)环己烷甲酰胺



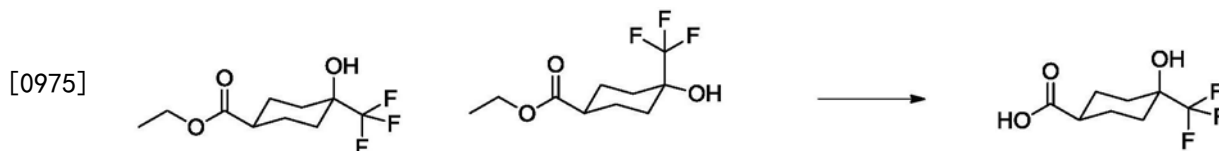
[0971] 步骤A:4-羟基-4-(三氟甲基)环己烷羧酸乙酯

[0972]



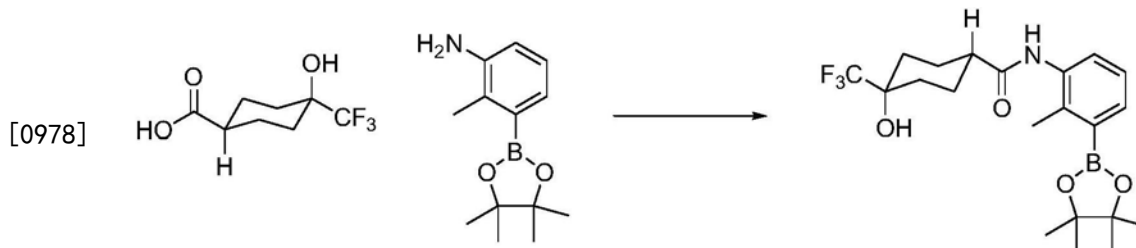
[0973] 在约23°C将在DME (100mL) 中的4-氧代环己烷羧酸乙酯(10.0g, 58.8mmol) 和CsF (8.92g, 58.8mmol) 装入圆底烧瓶中。在冰浴中冷却反应至约5°C, 然后以维持反应温度低于8°C的速率逐滴加入三甲基(三氟甲基) 硅烷(8.35g, 58.8mmol)。在约23°C搅拌反应约18h。逐滴加入TBAF (19.4mL, 在THF中的1M溶液, 19.39mmol) 并搅拌该混合物约20分钟。该混合物用EtOAc (200mL) 稀释并用水(3×200mL) 洗涤。用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥有机层, 过滤并在减压下浓缩。在硅胶上使用在庚烷中的10-50%EtOAc的梯度来纯化残余物以得到4-羟基-4-(三氟甲基) 环己烷羧酸乙酯(9.27g, 67%)。该产物以同分异构体的混合物获得, 其用于下一步骤而无需进一步纯化:<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ5.73 (s, 0.5H), 5.72 (s, 0.5H), 4.13-4.01 (m, 2H), 2.70-2.64 (m, 0.55H), 2.37-2.27 (m, 0.45H), 1.90-1.45 (m, 8H), 1.21-1.14 (m, 3H)。

[0974] 步骤B: (1s, 4s)-4-羟基-4-(三氟甲基) 环己烷羧酸



[0976] 在室温下用钠(1.03g, 45.0mmol) 处理干燥EtOH (90mL), 并搅拌该混合物直至钠溶解。加入在EtOH (90mL) 中的4-羟基-4-(三氟甲基) 环己烷羧酸乙酯(9.00g, 37.5mmol) 溶液, 并在氮气下在约70°C加热 该混合物约18h。向该混合物中加入2N NaOH水溶液(18.7mL, 37.5mmol), 约70°C加热条件下搅拌该混合物约4h。将反应冷却至室温并浓缩以除去大部分EtOH。用水(50mL) 稀释所得悬浮液以得到澄清溶液。用浓HCl将该溶液酸化至pH=2。将该溶液浓缩至约50mL的体积并通过过滤收集沉淀产物。用水(2×8mL) 冲洗沉淀物并在减压下干燥约18h以得到为白色固体的(1s, 4s)-4-羟基-4-(三氟甲基) 环己烷羧酸(5.99g, 75%) : LC/MS (表1, 方法a) R<sub>t</sub>=1.35分钟; MS m/z 211 (M-H)<sup>-</sup>, <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ12.10 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 2.26-2.16 (m, 1H), 1.79-1.69 (m, 4H), 1.69-1.56 (m, 2H), 1.55-1.44 (m, 2H)。

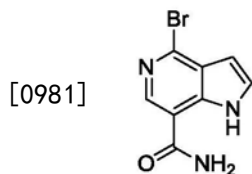
[0977] 步骤C: (1s, 4s)-4-羟基-N-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 苯基)-4-(三氟甲基) 环己烷甲酰胺



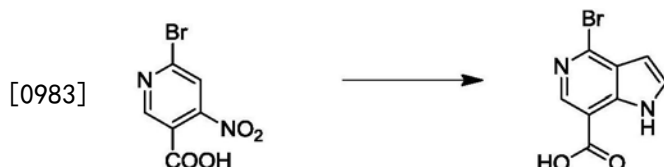
[0979] 用DIEA (0.082mL, 0.471mmol) 和2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基异脲六氟磷酸盐(V) (179mg, 0.471mmol) 处理含有在DMF (2.0mL) 中的(1s, 4s)-4-羟基-4-(三氟甲基) 环己烷羧酸(100mg, 0.471mmol) 和2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 苯胺(110mg, 0.471mmol, CombiBlocks) 溶液, 并将该混合物在室

温下搅拌约1h。用水(5mL)稀释该混合物,研磨并将上清液倒出。将残余物溶解于EtOAc(10mL)中,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。在硅胶上使用在庚烷中25-75% EtOAc的梯度来纯化残余物。合并产物部分,在减压下浓缩并干燥为固体,得到固体的(1s,4s)-4-羟基-N-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)-4-(三氟甲基)环己烷甲酰胺(135mg,67%):LC/MS(表1,方法b)R<sub>t</sub>=1.56分钟;MS m/z 428(M+H)<sup>+</sup>,<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.23(s,1H),7.46(dd,J=7.4,1.4Hz,1H),7.35(dd,J=7.9,1.4Hz,1H),7.14(t,J=7.6Hz,1H),5.74(s,1H),2.44-2.34(m,1H),2.32(s,3H),1.90-1.67(m,6H),1.60-1.42(m,2H),1.30(s,12H)。

[0980] 制备#9:4-溴-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺



[0982] 步骤A:4-溴-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-7-羧酸



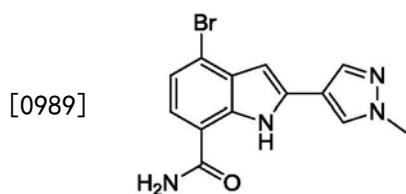
[0984] 在约-40至-50℃将在无水THF(100mL)中的6-溴-4-硝基烟酸(3.8g,15.4mmol, Eur. J. Med. Chem. 1977, 12(6), 541)溶液搅拌约5分钟。然后逐滴加入乙烯基溴化镁(1N在THF中,69.2mL,69.2mmol)。在约-40至-50℃搅拌该混合物约4h。该混合物用饱和的NH<sub>4</sub>Cl水溶液(2mL)淬灭。减压下除去溶剂以得到残余物,其通过制备型HPLC(表1,方法w)纯化以提供4-溴-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(1g,27%):<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.90(br.s,1H),8.46(s,1H),7.54(t,J=2.65Hz,1H),6.56(br,1H)。

[0985] 步骤B:4-溴-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺

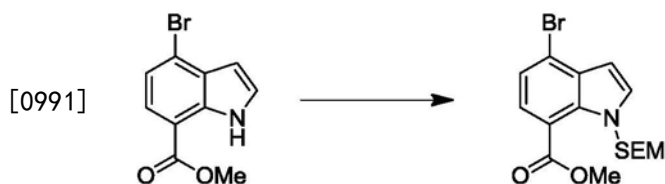


[0987] 向在DMF(2mL)中的4-溴-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(100mg,0.42mmol)溶液中加入HOBt(95mg,0.62mmol)和EDCI(119mg,0.62mmol)。在室温下搅拌该反应混合物约1h后,加入NH<sub>3</sub>/THF(10mL)并在室温下将所得混合物搅拌过夜。然后过滤悬浮液并在减压下浓缩滤液。加入水并用EtOAc萃取。用盐水洗涤合并的有机相,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在减压下浓缩以提供4-溴-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺(60mg,42%)。该产物无需进一步纯化而使用:<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.89(br,1H),8.51(s,1H),8.27(br,1H),7.68(br,1H),7.52-7.51(d,J=2.8Hz,1H),6.52-6.51(d,J=3.2Hz,1H)。

[0988] 制备#10. 4-溴-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺

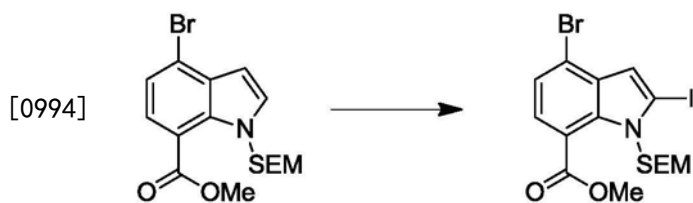


[0990] 步骤A: 4-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲哚-7-羧酸甲酯



[0992] 在约0℃向在无水THF (1500mL) 中的4-溴-1H-吲哚-7-羧酸甲酯 (35g, 138mmol, 制备#1步骤B) 溶液中分批加入NaH (10g, 250mmol) 并在约0℃搅拌1h。然后在约0℃分批加入SEMCl (31.9mL, 180mmol)。使反应混合物温热至室温并搅拌约12h。然后向反应混合物中加入饱和的NH<sub>4</sub>Cl水溶液并用EtOAc萃取。用盐水洗涤合并的有机层, 用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到残余物, 其在硅胶上通过柱色谱法纯化以得到4-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲哚-7-羧酸甲酯 (32g, 60%) : <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ7.62-7.60 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.46-7.44 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.36-7.35 (d, J=3.2Hz, 1H), 6.77-6.76 (d, J=3.6Hz, 1H), 5.80 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.32-3.28 (t, J=8.0Hz, 2H), 0.89-0.85 (t, J=8.0Hz, 2H), 0.00 (s, 9H)。

[0993] 步骤B: 4-溴-2-碘代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲哚-7-羧酸甲酯



[0995] 在约-70℃向在无水THF (200mL) 中的4-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲哚-7-羧酸甲酯 (10g, 26mmol, 制备#1步骤B) 溶液加入二异丙基氨基锂 (18mL, 36mmol) 并搅拌约2h。然后在约-70℃向上述溶液中逐滴加入在无水THF (50mL) 中的I<sub>2</sub> (10g, 39mmol) 溶液, 之后搅拌约2h。将混合物倒入Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>水溶液中并用EtOAc萃取。用盐水洗涤合并的有机相, 用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在压力下浓缩以得到残余物, 其通过柱色谱法纯化 (用石油醚:EtOAc=200:1洗脱) 以提供4-溴-2-碘代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲哚-7-羧酸甲酯 (6.2g, 47%) : <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ7.50-7.48 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.42-7.40 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.90 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.29-3.25 (t, J=8.0Hz, 2H), 0.87-0.83 (t, J=8.0Hz, 2H), 0.00 (s, 9H)。

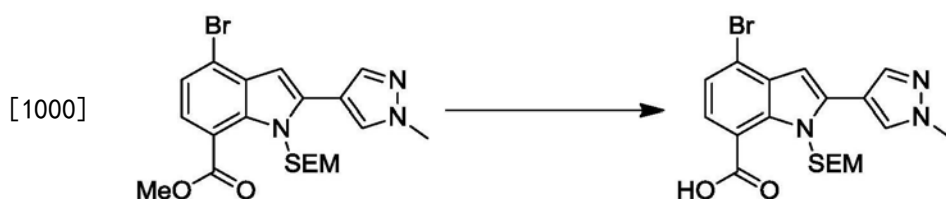
[0996] 步骤C: 4-溴-2-碘代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲哚-7-羧酸甲酯





[0998] 向在DME (20mL) 和水 (5mL) 中的4-溴-2-碘代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯-7-羧酸甲酯 (1.1g, 2.2mmol) 溶液中加入1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑 (0.49g, 2.37mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0.176g, 0.216mmol) 和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.894g, 6.47mmol)。加热该混合物至回流约3h。冷却至室温后,将水 (20mL) 加入至溶液并用EtOAc (50mL) 萃取。用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥有机相并在真空中浓缩以得到粗产物,其在硅胶上通过柱色谱法纯化(用石油醚:EtOAc=10:1洗脱)以提供4-溴-2-碘代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯-7-羧酸甲酯 (0.65g, 65%) : <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.84 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.61-7.59 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.49-7.40 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.84 (s, 2H), 4.14 (s, 3H), 4.11 (s, 3H), 3.20-3.16 (t, J=8.4Hz, 2H), 0.82-0.78 (t, J=8.4Hz, 2H), 0.00 (s, 9H)。

[0999] 步骤D: 4-溴-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯-7-羧酸



[1001] 向在THF (10mL)、MeOH (2mL) 和水 (2mL) 中的4-溴-2-碘代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯-7-羧酸甲酯 (0.65mg, 1.41mmol) 溶液加入LiOH (0.17mg, 7.04mmol)。加热该混合物至回流约4h。冷却至室温后,在减压下除去溶剂并用HCl (1N) 水溶液酸化水层至pH=4,用EtOAc (10mL) 萃取,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩以提供4-溴-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯-7-羧酸 (0.63g, 99%) : <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.90 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.80-7.79 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.54-7.52 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.95 (s, 2H), 4.18 (s, 3H), 3.25-3.20 (t, J=7.2Hz, 2H), 0.82-0.78 (t, J=7.2Hz, 2H), 0.00 (s, 9H)。

[1002] 步骤E: 4-溴-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯-7-甲酰胺

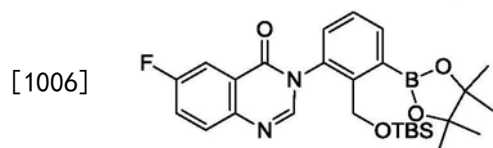
[1003]



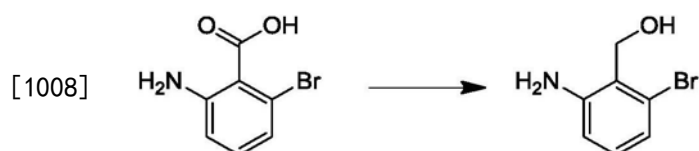
[1004] 向在DMF (10mL) 中的4-溴-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯-7-羧酸 (0.63g, 1.4mmol) 溶液加入PyBOP (1.46g, 2.80mmol)、HOBT (0.43g, 2.80mmol)、NH<sub>4</sub>Cl (0.11g, 2.10mmol) 和DIEA (0.72g, 5.60mmol)。在室温下搅拌该混

合物约2h。将水(20mL)加入至该混合物并用EtOAc(30mL)萃取。用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥有机相并在减压下浓缩以得到粗产物,其在硅胶上通过柱色谱纯化(用石油醚:EtOAc=3:1洗脱)以提供粗4-溴-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-7-甲酰胺。将其(2.02g,12.2mmol)溶解于无水THF(10mL)中,加入乙烷-1,2-二胺(2.20g,36.7mmol)并加热至约100℃大约2h。冷却至室温后,加入水以稀释该混合物,用EtOAc萃取,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥有机相,并在减压下浓缩以得到残余物,其在硅胶上通过柱色谱法纯化(用石油醚:EtOAc=3:1洗脱)以提供4-溴-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑-7-甲酰胺(0.20g,51%):<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ10.40(br,1H),7.87(s,1H),7.75(s,1H),7.30-7.28(d,J=8,1H),7.20-7.18(d,J=8,1H),6.64(s,1H),6.05(br,2H),3.99(s,3H)。

[1005] 制备#11. 3-(2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)-6-氟代喹唑啉-4(3H)-酮

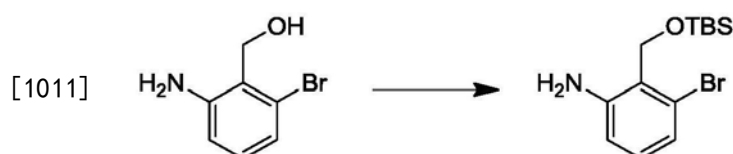


[1007] 步骤A:(2-氨基-6-溴苯基)甲醇



[1009] 在约0℃将在THF(190mL)中的2-氨基-6-溴苯甲酸(19.8g,91.7mmol)逐滴加入至在THF(190mL)中的LiAlH<sub>4</sub>(7.00g,183mmol)悬浮液中。加入完成后,在室温下搅拌该混合物约4h。然后将该混合物用EtOAc(180mL)淬灭。将该混合物倒入H<sub>2</sub>O(1.1L)中并过滤。用EtOAc(3×900mL)萃取滤液。用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥合并的有机层,过滤并浓缩。将残余物在硅胶上通过柱色谱法纯化(用石油醚:EtOAc=50:1-5:1洗脱)以提供(2-氨基-6-溴苯基)甲醇(10g,54%):<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ1.77(s,1H),4.34(s,2H),4.92(s,2H),6.64(m,1H),6.95(m,2H)。

[1010] 步骤B:3-溴-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)苯胺



[1012] 在约0℃向在DMF(40mL)中的(2-氨基-6-溴苯基)甲醇(3.02g,15mmol)和咪唑(1.83g,27mmol)溶液中分批加入TBSCl(3.39g,22.5mmol)。然后将所得混合物在室温下搅拌过夜。将混合物倒入H<sub>2</sub>O(80mL)中,用MTBE(3×80mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机相,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物在硅胶上通过柱色谱法纯化(用石油醚:EtOAc=15:1洗脱)以得到3-溴-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)苯胺(4.2g,89%):<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ0.00(s,6H),0.80(s,9H),4.38(s,2H),4.85(s,2H),6.48(m,1H),6.79(m,2H)。

[1013] 步骤C:3-(3-溴-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)苯基)-6-氟代喹唑啉-4(3H)-酮



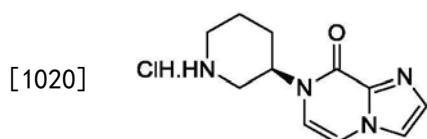
[1015] 在约120℃下将在THF (30mL) 中的3-溴-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基苯胺 (3.5g, 11mmol)、2-氨基-5-氟-苯甲酸 (1.7g, 11mmol) 和CH(OMe)<sub>3</sub> (1.8g, 16.5mmol) 混合物在密封管中加热过夜。将混合物冷却至室温并在减压下浓缩。用EtOAc洗涤残余物以提供3-(3-溴-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)苯基)-6-氟代喹唑啉-4(3H)-酮 (1.3g, 25%) : <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.00 (d, J=8Hz, 6H), 0.85 (s, 9H), 4.57 (d, J=11.6Hz, 1H), 4.98 (d, J=11.6Hz, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.43 (t, J=8Hz, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.83 (m, 2H), 8.06 (m, 2H)。

[1016] 步骤D: 3-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)-6-氟代喹唑啉-4(3H)-酮



[1018] 在约110℃在N<sub>2</sub>气氛下将在DMSO/1,4-二噁烷 (8mL:40mL) 中的3-(3-溴-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)苯基)-6-氟代喹唑啉-4(3H)-酮 (4g, 8.6mmol)、4,4,5,5,4',4',5',5'-八甲基-[2,2']双[[1,3,2]二氧杂环戊硼烷基) (2.6g, 10.4mmol)、KOAc (1.7g, 17.2mmol) 和Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0.8g) 的混合物加热约2h。将混合物冷却至室温,用EtOAc (100mL) 稀释,过滤并相继用H<sub>2</sub>O (30mL) 和盐水 (30mL) 洗涤滤液。用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥有机相,过滤并浓缩以提供粗产物,其在硅胶上通过柱色谱法纯化(石油醚/EtOAc, 30:1至5:1)以提供3-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)-6-氟代喹唑啉-4(3H)-酮 (1.7g, 38%) : <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.00 (d, J=2Hz, 6H), 0.92 (s, 9H), 1.52 (s, 12H), 4.70 (d, J=1.6Hz, 1H), 5.43 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.93 (m, 1H), 8.16 (m, 3H)。

[1019] 制备#12: (R)-7-(哌啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8(7H)-酮盐酸盐



[1021] 步骤A: (R)-(1-苄基哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯



[1023] 在0℃向在DCM (500mL) 中的(R)-哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 (40.0g, 0.2mol, 1.0当量) 和TEA (22.22g, 0.22mol, 1.1当量) 溶液中逐滴加入溴甲基苯 (37.62g, 0.22mol, 1.1当量)。在约25℃搅拌过夜后,用DCM稀释该溶液并用水洗涤。干燥有机层并蒸发以提供(R)-(1-苄基哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯 (58.0g, 100%), 其无需进一步纯化用于下一步骤: <sup>1</sup>H

NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.15-7.26 (m, 5H), 4.92 (s, 1H), 3.67 (s, 1H), 3.39 (s, 2H), 2.16-2.45 (m, 4H), 1.41-1.61 (m, 4H), 1.37 (s, 9H)。

[1024] 步骤B: (R)-1-苄基哌啶-3-胺盐酸盐



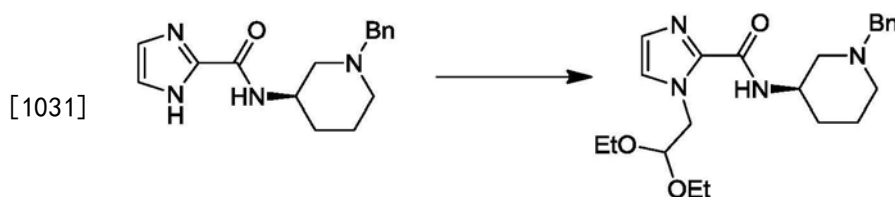
[1026] 向在MeOH (200mL) 中的 (R)-(1-苄基哌啶-3-基) 氨基甲酸叔丁酯 (58.0g, 0.2mol, 1.0当量) 溶液中加入HCl/MeOH (4.0M, 200mL), 并将该混合物搅拌约2h。真空除去溶剂以提供 (R)-1-苄基哌啶-3-胺盐酸盐 (50g): <sup>1</sup>H NMR (MeOD) δ 7.64 (d, J=2.4Hz, 2H), 7.50 (s, 3H), 4.42-4.52 (q, 2H), 3.64-3.66 (d, J=10.8Hz, 2H), 3.51-3.54 (d, J=12Hz, 1H), 3.01-3.16 (m, 2H), 2.20-2.22 (d, J=11.2Hz, 1H), 2.00-2.11 (m, 2H), 1.66-1.74 (m, 1H)。

[1027] 步骤C: (R)-N-(1-苄基哌啶-3-基)-1H-咪唑-2-甲酰胺



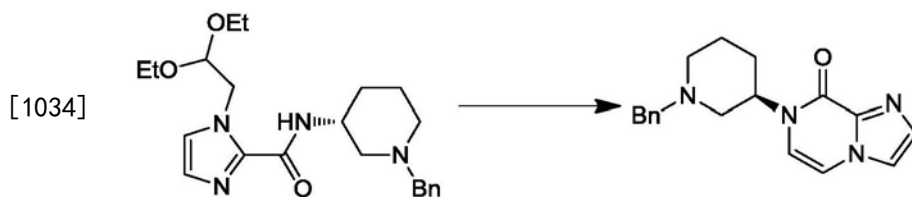
[1029] 向在DMF (500mL) 中的1H-咪唑-2-羧酸 (16.8g, 0.15mol) 溶液中加入HATU (57g, 0.15mol) 并将该混合物在室温下搅拌约2h。然后将 (R)-(1-苄基哌啶-3-基) 氨基甲酸叔丁酯 (39.45g, 0.15mol) 加入至该溶液并搅拌混合物过夜。加入额外的1H-咪唑-2-羧酸 (5.2g, 46mmol) 和HATU (17.6g, 46mmol, 0.3当量) 并在室温下搅拌该混合物3天。除去溶剂并将残余物溶解于EtOAc中, 用水洗涤, 干燥并浓缩。将残余物在硅胶上通过柱色谱法纯化以提供粗 (R)-N-(1-苄基哌啶-3-基)-1H-咪唑-2-甲酰胺 (50g): LC/MS (表1, 方法k) R<sub>t</sub>=1.15min; MS m/z: 285 (M+H)<sup>+</sup>。

[1030] 步骤D: (R)-N-(1-苄基哌啶-3-基)-1-(2,2-二乙氧基乙基)-1H-咪唑-2-甲酰胺



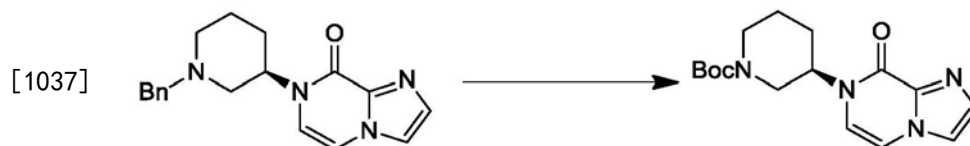
[1032] 将在DMF (500mL) 中的 (R)-7-(1-苄基哌啶-3-基) 咪唑并[1,2-a]吡嗪-8(7H)-酮 (73.0g, 150mmol, 粗品)、2-溴-1,1-二乙氧基-乙烷 (30g, 150mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (41.4g, 300mmol) 和KI (1g) 的混合物加热至约120℃达3天。除去溶剂。将残余物溶解于DCM中, 用水洗涤, 干燥并蒸发以提供为油状物的 (R)-N-(1-苄基哌啶-3-基)-1-(2,2-二乙氧基乙基)-1H-咪唑-2-甲酰胺 (30g, 75mmol): LC/MS (表1, 方法k) R<sub>t</sub>=1.81min; MS m/z: 401 (M+H)<sup>+</sup>。

[1033] 步骤E: (R)-7-(1-苄基哌啶-3-基) 咪唑并[1,2-a]吡嗪-8(7H)-酮



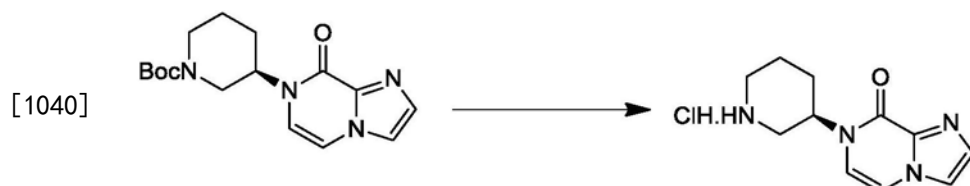
[1035] 将在2N HCl (200mL) 中的(R)-N-(1-苄基哌啶-3-基)-1-(2,2-二乙氧基乙基)-1H-咪唑-2-甲酰胺(30.0g, 75mmol, 粗品)的混合物加热至回流过夜。除去溶剂并将残余物用通过饱和的Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>碱化至pH 10的水(50mL)稀释。用DCM萃取水相,干燥并蒸发。将残余物在硅胶上通过柱色谱法纯化以提供(R)-7-(1-苄基哌啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8(7H)-酮(3.0g, 9.7mmol): <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ7.44 (s, 1H), 7.17-7.24 (m, 7H), 7.01-7.02 (d, J=6Hz, 1H), 5.00-5.05 (m, 1H), 3.45-3.47 (d, J=5.6Hz, 2H), 2.78-2.80 (m, 1H), 2.55-2.58 (m, 1H), 2.31-2.36 (m, 1H), 2.25 (s, 1H), 1.81 (s, 1H), 1.16-1.69 (m, 3H)。

[1036] 步骤F: (R)-3-(8-氧代咪唑并[1,2-a]吡嗪-7(8H)-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯



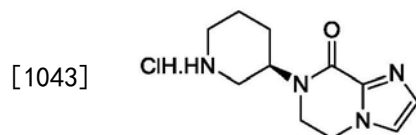
[1038] 向在MeOH (40mL) 中的(R)-7-(1-苄基哌啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8(7H)-酮(2.13g, 6.9mmol)溶液中加入(Boc)<sub>2</sub>O (3.09g, 13.8mmol)和Pd/C (1.5g)。使混合物在H<sub>2</sub>球囊下氢化过夜然后过滤。浓缩滤液并在硅胶上通过柱色谱法纯化以提供(R)-3-(8-氧代咪唑并[1,2-a]吡嗪-7(8H)-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.4g, 64%): <sup>1</sup>H NMR (MeOD) δ7.69-7.70 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.52-7.54 (d, J=6.4Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.12-7.14 (d, J=6Hz, 1H), 4.74-4.82 (m, 1H), 4.12-4.15 (d, J=11.6Hz, 1H), 4.04-4.05 (m, 1H), 3.05-3.11 (m, 1H), 2.83 (s, 1H), 1.91-2.02 (m, 2H), 1.86-1.90 (m, 1H), 1.60-1.71 (m, 1H), 1.46 (s, 9H)。

[1039] 步骤G: (R)-7-(哌啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8(7H)-酮盐酸盐

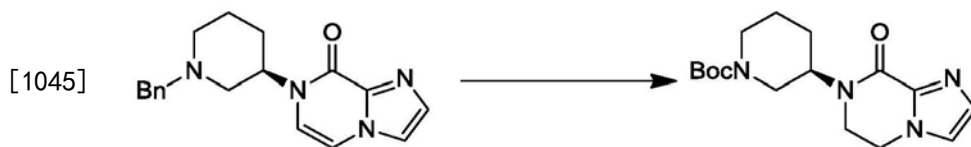


[1041] 向在MeOH (10mL) 中的(R)-3-(8-氧代咪唑并[1,2-a]吡嗪-7(8H)-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.4g, 4.4mmol)溶液中加入HCl/MeOH (4M, 10mL),并在室温下搅拌该混合物约1h。除去溶剂以提供(R)-7-(哌啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8(7H)-酮盐酸盐(1.35g, 100%): <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.06 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.18-8.21 (m, 1H), 8.00-8.03 (m, 1H), 7.89-7.93 (m, 1H), 7.69-7.74 (m, 1H), 5.12-5.18 (m, 1H), 3.20-3.34 (m, 3H), 2.82-2.90 (m, 1H), 2.02-2.08 (m, 1H), 1.84-1.93 (m, 3H)。

[1042] 制备#13: (R)-7-(哌啶-3-基)-6,7-二氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-8(5H)-酮盐酸盐

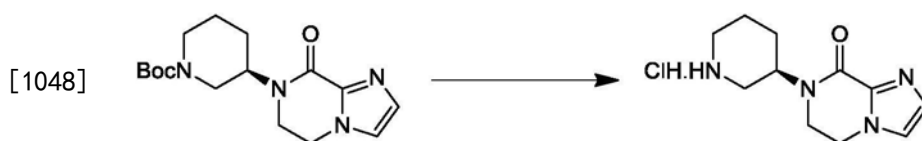


[1044] 步骤A: (R)-3-(8-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-7(8H)-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯



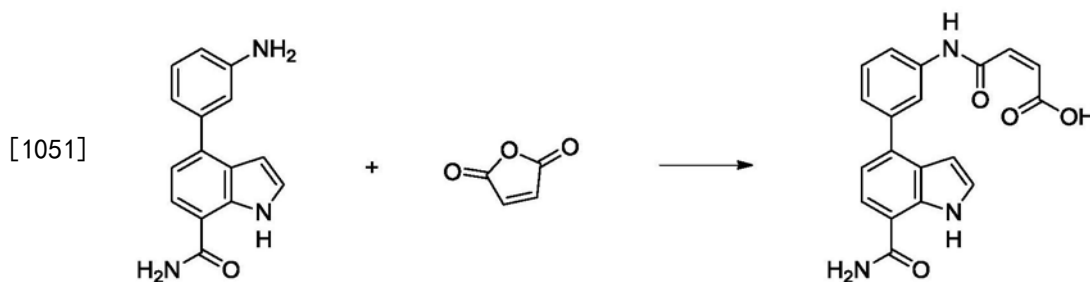
[1046] 向在MeOH (20mL) 中的 (R)-7-(1-苄基哌啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8(7H)-酮 (0.77g, 2.5mmol) 溶液中加入 (Boc)<sub>2</sub>O (1.09g, 5.0mmol) 和 Pd(OH)<sub>2</sub> (0.5g)。使混合物在 H<sub>2</sub> 球囊下氢化过夜然后过滤。蒸发滤液并在硅胶上通过柱色谱法纯化以提供 (R)-3-(8-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-7(8H)-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (0.5g, 60%) : <sup>1</sup>H NMR (MeOD) δ 7.16 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.22-4.33 (m, 1H), 4.19-4.20 (m, 2H), 3.93-3.96 (m, 2H), 3.64-3.78 (m, 2H), 2.86-2.89 (m, 1H), 2.61 (s, 1H), 168-1.79 (m, 3H), 1.47-1.53 (m, 1H), 1.46 (s, 9H)。

[1047] 步骤B: (R)-7-(哌啶-3-基)-6,7-二氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-8(5H)-酮盐酸盐



[1049] 向在MeOH (5mL) 中的 (R)-3-(8-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-7(8H)-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (0.5g, 1.5mmol, 1当量) 溶液中加入 HCl/MeOH (4.0M, 5mL), 并将该混合物在室温下搅拌 1h。除去溶剂以提供 (R)-7-(哌啶-3-基)-6,7-二氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-8(5H)-酮盐酸盐 (0.45g, 100%) : <sup>1</sup>H NMR (MeOD) δ 7.75-7.78 (q, J=9.6Hz, 2H), 4.66-4.74 (m, 1H), 4.56-4.59 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.99-4.03 (t, J=6Hz, 2H), 3.32-3.45 (m, 3H), 2.96-3.03 (m, 1H), 1.85-2.14 (m, 4H)。

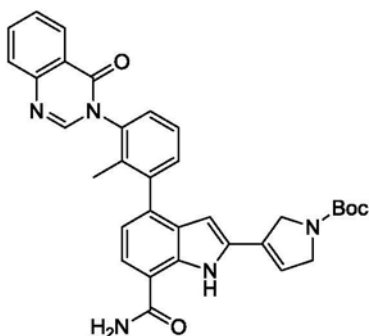
[1050] 制备#14: (Z)-4-((3-(7-氨基甲酰基-1H-吡啶-4-基)苯基)氨基)-4-氧代丁-2-烯酸



[1052] 向 4-(3-氨基苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺 (0.25g, 0.995mmol, 制备#A.1) 溶液中加入在 DMF (10.0mL) 中的 呋喃-2,5-二酮 (0.117g, 1.19mmol) 和 N-乙基-N-异丙基丙-2-胺 (0.521mL, 2.98mmol)。将该混合物在室温下搅拌过夜。在高真空下除去溶剂并将残余物通过制备型 HPLC (表2, 方法y) 纯化以提供固体 (Z)-4-((3-(7-氨基甲酰基-1H-吡啶-4-基)苯基)氨基)-4-氧代丁-2-烯酸 (0.32g, 92%)。LC/MS (表1, 方法g) R<sub>t</sub> = 1.37min; MS m/z 350 (M+H)<sup>+</sup>。

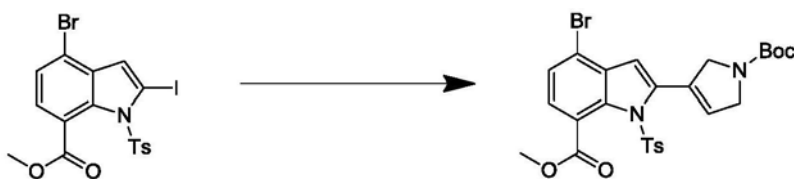
[1053] 制备#15. 3-(7-氨基甲酰基-4-(2-甲基-3-(4-氧代咪唑啉-3(4H)-基)苯基)-1H-吡啶-2-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-羧酸叔丁酯

[1054]



[1055] 步骤A: 4-溴-2-(1-(叔丁氧基羰基)-2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯-7-羧酸甲酯

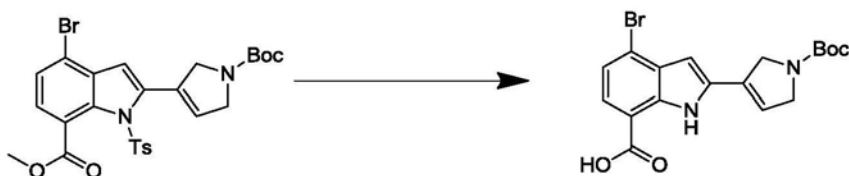
[1056]



[1057] 向在DME (20mL) / 水 (5mL) 中的4-溴-2-碘代-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯-7-羧酸甲酯 (1g, 1.9mmol, 制备#1, 步骤D) 的混合物中加入3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊烷-2-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-羧酸叔丁酯 (0.72g, 2.4mmol)、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0.6g, 5.6mmol) 和Pd (dppf)  $\text{Cl}_2$  (0.2g, 0.28mmol)。在室温下在 $\text{N}_2$ 气氛下搅拌反应混合物10h。过滤后,在减压下浓缩滤液以得到残余物,其在硅胶上通过柱色谱法纯化(用己烷:EtOAc=5:1洗脱)以得到为黄色固体的4-溴-2-(1-(叔丁氧基羰基)-2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯-7-羧酸甲酯 (0.6g, 56%) :  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.68-7.56 (d,  $J=8.22\text{Hz}$ , 1H), 7.55-7.54 (m, 1H), 7.14-7.05 (m, 4H), 6.45-6.37 (m, 2H), 4.37-4.31 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.89-3.84 (m, 2H), 2.38-2.34 (m, 3H), 1.53 (m, 9H)。

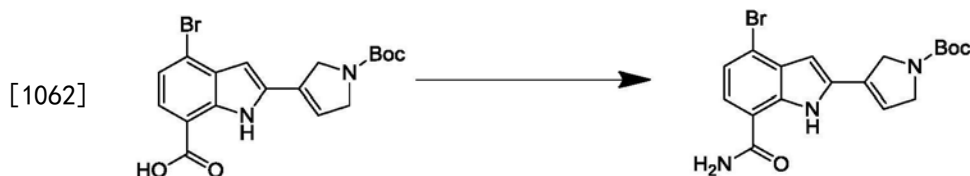
[1058] 步骤B: 4-溴-2-(1-(叔丁氧基羰基)-2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)-1H-吡咯-7-羧酸

[1059]



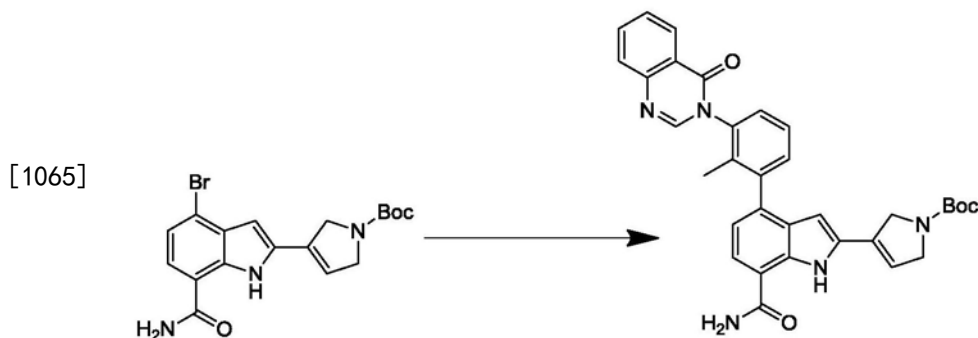
[1060] 在室温下向在THF (20mL) / MeOH (5mL) / 水 (5mL) 中的4-溴-2-(1-(叔丁氧基羰基)-2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯-7-羧酸甲酯 (2.5g, 4.34mmol) 溶液中加入 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (2.5g, 59.5mmol)。将反应混合物在室温下搅拌约3h。浓缩该反应并通过加入2N HCl酸化残余物至约pH 5并用EtOAc (3×50mL) 萃取。干燥合并的有机层并浓缩以得到固体,其用EtOAc和MTBE洗涤以得到为白色固体的4-溴-2-(1-(叔丁氧基羰基)-2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)-1H-吡咯-7-羧酸 (1g, 56.5%) :  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.84 (m, 1H), 7.77-7.75 (t,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.34-7.32 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 6.54-6.49 (d,  $J=16.8\text{Hz}$ , 1H), 6.18-6.14 (d,  $J=18\text{Hz}$ , 1H), 4.58-4.51 (d,  $J=30.4\text{Hz}$ , 2H), 4.38-4.32 (d,  $J=22\text{Hz}$ , 2H), 1.54 (s, 9H)。

[1061] 步骤C: 3-(4-溴-7-氨基甲酰基-1H-吡咯-2-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-羧酸叔丁酯



[1063] 向在DMF (6mL) 中的4-溴-2-(1-(叔丁氧基羰基)-2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)-1H-吡咯-7-羧酸 (1g, 2.5mmol) 溶液中加入PyBOP (2.6g, 4.9mmol)、HOBT (0.75g, 4.91mmol)、DIEA (1.7mL, 9.82mmol) 和NH<sub>4</sub>Cl (0.2g, 3.7mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。用水淬灭后,用EtOAc (3×25mL) 萃取水层。干燥合并的有机层并在减压下浓缩以得到残余物,其通过制备型HPLC (表1, 方法ad) 纯化以得到为白色固体的3-(4-溴-7-氨基甲酰基-1H-吡咯-2-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-羧酸叔丁酯 (0.6g, 54%) : <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ10.42 (s, 1H), 7.26-7.25 (m, 2H), 6.48 (s, 1H), 6.19-6.13 (d, J=22.4Hz, 1H), 4.55-4.51 (d, J=16Hz, 2H), 4.37-4.32 (d, J=18Hz, 2H), 1.54 (s, 9H)。

[1064] 步骤D: 3-(7-氨基甲酰基-4-(2-甲基-3-(4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)苯基)-1H-吡咯-2-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-羧酸叔丁酯

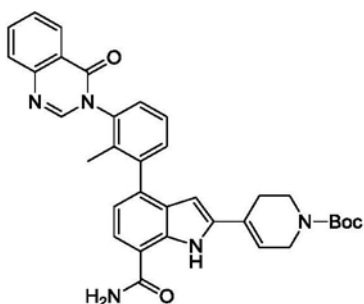


[1066] 在N<sub>2</sub>气氛下在约60°C将在THF (20mL) / MeOH (5mL) / 水 (5mL) 中的3-(4-溴-7-氨基甲酰基-1H-吡咯-2-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-羧酸叔丁酯 (0.6g, 1.48mmol)、3-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)喹唑啉-4(3H)-酮 (1g, 2.95mmol, W0 2011159857)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.816g, 5.91mmol) 和Pd (dppf) Cl<sub>2</sub> (0.22g, 0.3mmol) 溶液搅拌约2h。除去溶剂以得到残余物,其在硅胶上通过柱色谱法纯化 (用己烷:EtOAc=2:1洗脱) 以得到固体3-(7-氨基甲酰基-4-(2-甲基-3-(4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)苯基)-1H-吡咯-2-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-羧酸叔丁酯 (0.6g, 72%) : <sup>1</sup>H NMR (MeOD) δ10.44 (s, 1H), 8.40-8.38 (d, J=8Hz, 1H), 8.15-8.10 (s, J=21.6Hz, 1H), 7.83-7.81 (m, 2H), 7.59-7.35 (m, 5H), 7.09-6.98 (m, 1H), 6.31-6.11 (m, 4H), 4.49-4.36 (m, 4H), 2.04 (s, 3H), 1.51 (s, 9H)。

[1067] 制备#16. 4-(7-氨基甲酰基-4-(2-甲基-3-(4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)苯基)-1H-吡咯-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯

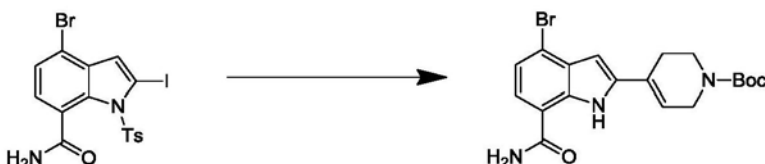


[1068]



[1069] 步骤A: 2-(4-溴-7-氨基甲酰基-1H-吡啶-2-基)苄基氨基甲酸叔丁酯

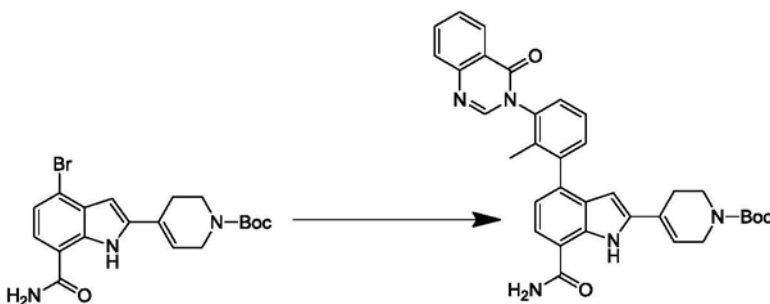
[1070]



[1071] 向在THF (50mL)、MeOH (10mL) 和水 (10mL) 中的化合物4-溴-2-碘代-1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-7-羧酸甲酯 (2.4g, 6.58mmol, 制备#1) 和4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯 (2.0g, 6.58mmol) 的溶液中加入Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.1g, 19.73mmol) 和Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0.481g, 0.658mmol), 将混合物加热至约80℃约3h。所得溶液用EtOAc (100mL) 稀释, 并用水 (30mL) 洗涤。用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥有机相, 并在减压下浓缩以得到粗产物, 其在硅胶上通过柱色谱法纯化 (用石油醚:EtOAc=1:1洗脱) 以得到固体4-(4-溴-7-氨基甲酰基-1H-吡啶-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯 (2g, 72%): <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.87 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.59-7.57 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.27-7.25 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 2.52 (s, 2H), 1.41 (s, 9H)。

[1072] 步骤B: 4-(7-氨基甲酰基-4-(2-甲基-3-(4-氧代喹啉啉-3(4H)-基)苯基)-1H-吡啶-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯

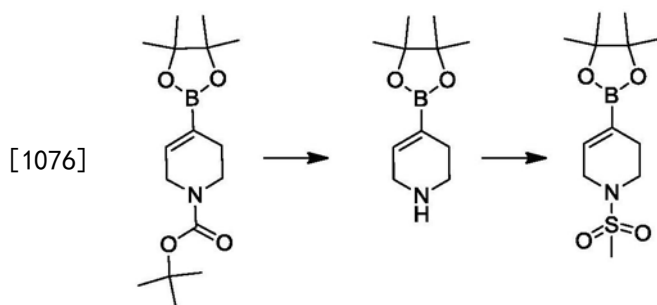
[1073]



[1074] 向在THF (40mL)、MeOH (10mL) 和水 (10mL) 中的4-(4-溴-7-氨基甲酰基-1H-吡啶-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯 (2g, 4.76mmol) 和3-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)喹啉啉-4(3H)-酮 (2.59g, 7.14mmol, WO 2011159857) 溶液中加入Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.513g, 14.28mmol) 和Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0.348g, 0.476mmol)。将混合物加热至约80℃约4h。所得溶液用EtOAc (100mL) 稀释, 并用水和盐水 (各30mL) 洗涤。用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥有机相, 并浓缩以得到粗产物, 其在硅胶上通过柱色谱法纯化 (用石油醚:EtOAc=1:1洗脱) 以得到固体4-(7-氨基甲酰基-4-(2-甲基-3-(4-氧代喹啉啉-3(4H)-基)苯基)-1H-吡啶-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯 (1.4g, 51%): <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 10.43 (s, 1H), 8.42-8.40 (d, J=7.6Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.85-7.83 (m, 2H), 7.61-7.59 (m, 1H), 7.49-7.45 (m,

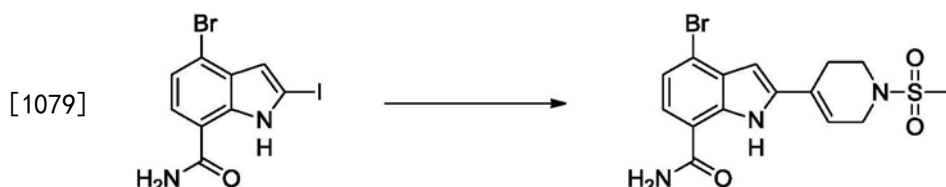
3H), 7.37-7.34 (m, 1H), 7.04-7.01 (m, 1H), 6.20 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.55 (s, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.76 (s, 2H), 1.50 (s, 9H)。

[1075] 制备#17:1-(甲磺酰基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,2,3,6-四氢吡啶



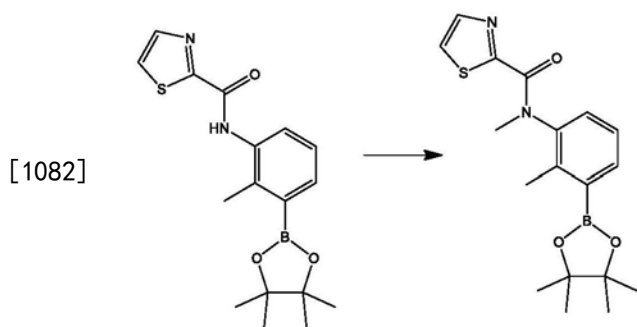
[1077] 在环境温度下将在HCl (4M在二噁烷中, 19.55mL, 78mmol) 中的4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯 (4.03g, 13.03mmol, Carbocore) 溶液搅拌约2h。在减压下浓缩该溶液, 然后溶解于DCM (20.05mL) 中并加入TEA (12.72mL, 91mmol)。将混合物冷却至约0℃并逐滴加入甲磺酰氯 (1.83mL, 23.5mmol)。在环境温度下将该混合物搅拌约2h。向该混合物中加入1N HCl (60mL) 并萃取有机层。有机层用饱和的碳酸氢钠水溶液 (60mL) 洗涤, 用MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在减压下浓缩。用EtOAc和庚烷的混合物研磨残余物, 过滤并干燥 (1.477g)。浓缩滤液, 并用EtOAc和庚烷的混合物研磨残余物, 过滤并干燥以得到第二批 (0.940g)。将多批合并以得到1-(甲磺酰基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,2,3,6-四氢吡啶 (2.41g, 64%)。LC/MS (表1, 方法a) R<sub>t</sub>=2.18min:MS m/z:288 (M+H)<sup>+</sup>。

[1078] 制备#18:4-溴-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吲哚-7-甲酰胺



[1080] 用氮气吹扫含有1-(甲磺酰基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,2,3,6-四氢吡啶 (0.446g, 1.55mmol, 制备#17)、4-溴-2-碘代-1H-吲哚-7-甲酰胺 (0.54g, 1.48mmol, 制备#1)、碳酸钠 (0.470g, 4.44mmol) 和1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II) (0.108g, 0.148mmol) 的烧瓶。加入THF (15.0mL)、MeOH (2.10mL) 和水 (2.10mL) 的混合物。在约70℃将混合物搅拌约2h。将混合物用Celite<sup>®</sup>过滤, 用EtOAc冲洗并在减压下浓缩。将残余物用DCM研磨, 过滤并用DCM和EtOAc洗涤以提供固体 (0.315g)。浓缩滤液并在硅胶上通过柱色谱法纯化 (40-100%EtOAc/庚烷)。将所得残余物用DCM研磨, 过滤并干燥以提供固体 (0.125g)。合并固体以获得4-溴-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吲哚-7-甲酰胺 (0.44g, 75%)。LC/MS (表1, 方法a) R<sub>t</sub>=1.92 min:MS m/z:400 (M+H)<sup>+</sup>。

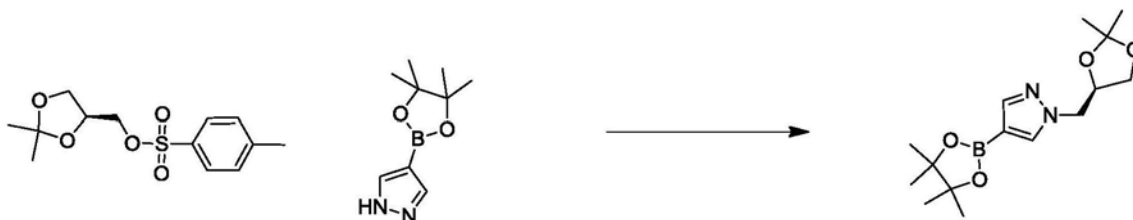
[1081] 制备#19:N-甲基-N-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)噻唑-2-甲酰胺



[1083] 在约0℃向在THF (10mL) 中的N-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)噻唑-2-甲酰胺 (502mg, 1.46mmol, 制备#4) 中加入氢化钠 (70.0mg, 1.75mmol) 并搅拌约25分钟。在约0℃向该混合物中加入碘甲烷 (0.363mL, 5.83mmol)。使反应混合物恢复至室温, 然后在室温下搅拌约18h。向该混合物中加入水, 用DCM萃取两次并分层。蒸发合并的有机层并使用正相色谱法纯化残余物以提供N-甲基-N-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)噻唑-2-甲酰胺 (0.406g, 59%)。LC/MS (表1, 方法f)  $R_t=1.97\text{min}$ ;  $\text{MSm/z}: 359 (\text{M}+\text{H})^+$ 。

[1084] 制备#20. (R)-1-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑

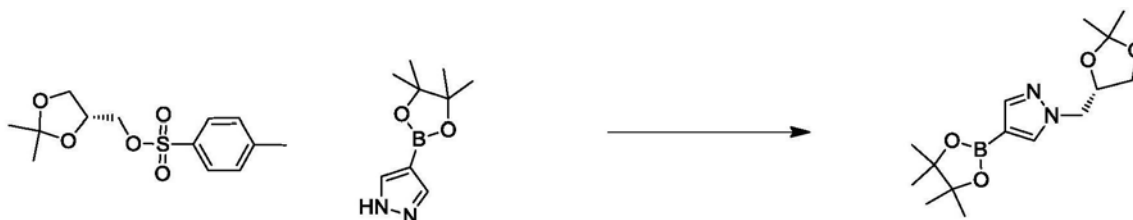
[1085]



[1086] 向在DMF (25.8mL) 中的4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑 (1g, 5.15mmol) 混合物加入氢化钠 (0.206g, 5.15mmol)。在氮气下将混合物在室温下搅拌约10分钟。加入(S)-(+)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲基对甲苯磺酸酯 (1.62g, 5.67mmol), 并在氮气氛下在约90℃将该混合物搅拌过夜。将该反应冷却至室温, 并在EtOAc和水之间分配。用EtOAc (2x) 再次萃取水层并合并有机物, 用水、盐水洗涤, 用无水 $\text{MgSO}_4$ 干燥, 过滤并在减压下浓缩。将残余物用EtOAc/己烷 (30-75%) 在硅胶上通过柱色谱法纯化以提供(R)-1-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑 (0.66g, 42%) :LC/MS (表1, 方法f)  $R_t=1.41\text{min}$ ;  $\text{MS m/z}: 309 (\text{M}+\text{H})^+$ 。

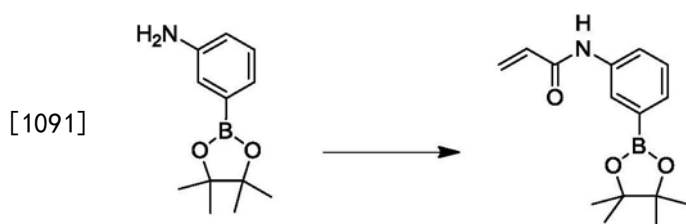
[1087] 制备#21. (S)-1-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑

[1088]



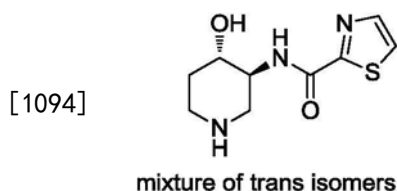
[1089] 向在DMF (25.8mL) 中的4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑 (1.0g, 5.2mmol) 混合物中加入氢化钠 (0.206g, 5.15mmol)。在氮气下将该混合物在室温下搅拌约10分钟。加入(R)-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基4-甲基苯磺酸酯 (1.62g, 5.67mmol) 并在氮气氛下在约90℃将该混合物搅拌过夜。将该反应冷却至室温,并在EtOAc和水之间分配。用EtOAc (2x) 再次萃取水层并合并有机物,用水、盐水洗涤,用无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物用EtOAc/己烷 (30-75%) 在硅胶上通过柱色谱法纯化以提供(S)-1-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑 (0.83g, 52%):LC/MS (表1,方法f) R<sub>t</sub>=1.35min;MS m/z:251 (M-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHO+H)<sup>+</sup>。

[1090] 制备#22:N-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)丙烯酰胺

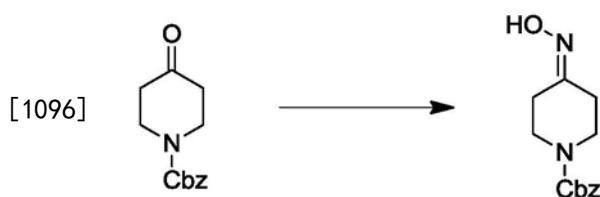


[1092] 向小瓶中加入在DCM (10mL) 中的3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺 (0.30g, 1.37mmol) 和DIEA (0.72mL, 4.11mmol)。将混合物冷却至约0℃并在搅拌下加入丙烯酰氯 (0.122mL, 1.51mmol)。将混合物搅拌约20分钟同时温热至室温。将混合物用额外的DCM (10mL) 稀释,用水 (2×10mL) 洗涤,通过Biotage相分离器过滤,并在氮气的温热气流下浓缩以提供N-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)丙烯酰胺 (0.375g, 100%):LC/MS (表1,方法f) R<sub>t</sub>=1.70min;MS m/z:274 (M+H)<sup>+</sup>。

[1093] 制备#23:N-(反式-4-羟基哌啶-3-基)噻唑-2-甲酰胺

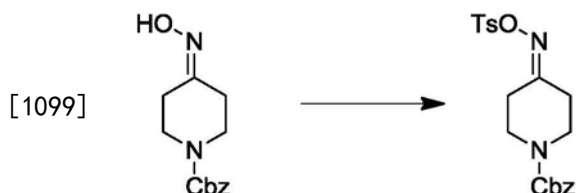


[1095] 步骤A.4-(羟基亚氨基)哌啶-1-羧酸苄基酯



[1097] 在约50℃将在EtOH (45mL) 中的4-氧代哌啶-1-羧酸苄基酯 (10g, 42.9mmol)、NH<sub>2</sub>OH HCl (5.9g, 86mmol) 和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (11.8g, 86mmol) 的混合物加热约0.5h。然后在减压下除去溶剂。将水和EtOAc加入至残余物中。用EtOAc (3×75mL) 萃取水相。有机层用盐水洗涤并用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩以提供4-(羟基亚氨基)哌啶-1-羧酸苄基酯 (10g, 94%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.36 (br, 2H), 2.63 (br, 2H), 3.63-3.58 (m, 4H), 5.15 (s, 2H), 7.36-7.35 (m, 5H), 9.05 (br, 1H)。

[1098] 步骤B.4-((甲苯磺酰氧基)亚氨基)哌啶-1-羧酸苄基酯



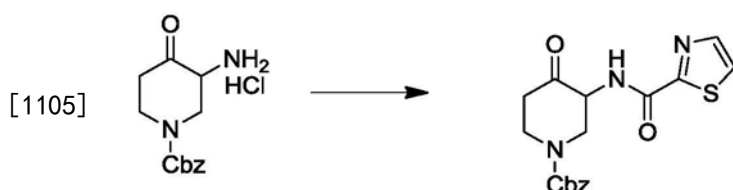
[1100] 在约0℃向在吡啶(75mL)中的4-(羟基亚氨基)哌啶-1-羧酸苄基酯(12.2g, 49.1mmol)溶液中缓慢加入TsCl(12.2g, 64mmol)。在该温度下搅拌反应混合物约0.5h并在室温下搅拌另外2h。然后在减压下除去溶剂。将水和EtOAc加入至残余物。用EtOAc(3×125mL)萃取水相。将有机层用盐水洗涤并用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。浓缩溶剂以得到粗产物,其在硅胶上通过柱色谱法纯化(石油醚:EtOAc=15:1)以提供4-((甲苯磺酰氧基)亚氨基)哌啶-1-羧酸苄基酯(5g, 25.3%)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ2.37(br, 2H), 2.44(s, 3H), 2.63(br, 2H), 3.62-3.55(m, 4H), 5.13(s, 2H), 7.35-7.32(m, 7H), 7.85(d, J=8.0Hz, 2H)。

[1101] 步骤C.3-氨基-4-氧代哌啶-1-羧酸苄基酯盐酸盐



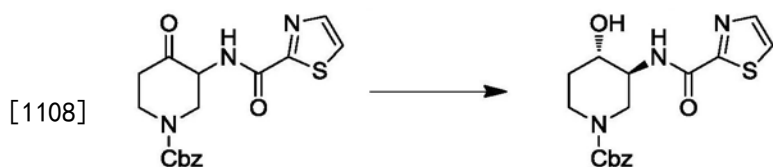
[1103] 将Na(28.6mg, 1.243mmol)加入至EtOH(6.5mL)并搅拌混合物直至Na完全溶解。将MgSO<sub>4</sub>(0.98g)加入至该溶液,然后在约0℃将4-((甲苯磺酰氧基)亚氨基)哌啶-1-羧酸苄基酯(0.5g, 1.242mmol)加入至该溶液。将反应混合物在约30℃加热2h后,过滤混合物并将1N HCl(6.5mL)加入至滤液。在室温下搅拌过滤约0.5h并浓缩。将残余物与EtOH(3mL)混合并过滤。浓缩滤液以得到粗3-氨基-4-氧代哌啶-1-羧酸苄基酯盐酸盐(200mg, 0.702mmol):<sup>1</sup>H NMR(MeOD) δ=7.33(m, 5H), 5.12(br. s., 2H), 3.75-3.95(m, 1H), 3.6-3.7(m, 1H), 3.5(m, 2H), 3.1-3.2(m, 1H), 1.95-2.10(m, 1H), 1.7-1.8(m, 1H)。

[1104] 步骤D.4-氧代-3-(噻唑-2-甲酰胺基)哌啶-1-羧酸苄基酯



[1106] 将在DMF(20mL)中的噻唑-2-羧酸(189mg, 14.6mmol)和HATU(723mg, 1.9mmol)溶液在室温下搅拌0.5h,然后将DIEA(945mg, 7.31mmol)和3-氨基-4-氧代哌啶-1-羧酸苄基酯盐酸盐(500mg, 1.76mmol)加入至混合物。将反应溶液在室温下搅拌约4h。将水加入至混合物,用EtOAc(3×45mL)萃取。合并的有机层用盐水洗涤数次,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩以得到粗产物,其通过制备型HPLC(表1,方法ai)纯化以提供4-氧代-3-(噻唑-2-甲酰胺基)哌啶-1-羧酸苄基酯(82mg, 12%)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ2.68-2.62(br, 2H), 2.93-2.86(m, 1H), 3.16(br, 1H), 4.7-5.9(br, 2H), 5.08-5.05(m, 1H), 5.31-5.22(m, 2H), 7.43-7.38(m, 5H), 7.60(q, J=1.2Hz, 1H), 7.92-7.90(m, 1H), 8.08(s, 1H)。

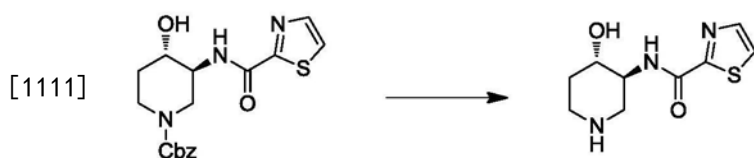
[1107] 步骤E.反式-4-羟基-3-(噻唑-2-甲酰胺基)哌啶-1-羧酸苄基酯



mixture of trans isomers

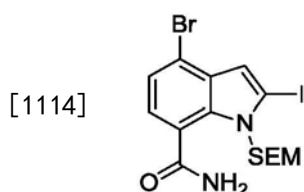
[1109] 向在MeOH (50mL) 中的4-氧代-3-(噻唑-2-甲酰胺基)哌啶-1-羧酸苄基酯 (6.9g, 19.2mmol) 溶液分批加入NaBH<sub>4</sub> (0.726g, 0.019mmol), 并将混合物在室温下搅拌约0.5h。然后将水 (50mL) 加入至反应混合物并用DCM (3×60mL) 萃取。有机层用盐水洗涤并用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到粗产物, 其在硅胶上通过柱色谱法纯化以提供反式-4-羟基-3-(噻唑-2-甲酰胺基)哌啶-1-羧酸苄基酯 (3g, 43%)。<sup>1</sup>H NMR (MeOD) δ1.56-1.51 (m, 1H), 2.00 (t, J=5.2Hz, 1H), 3.10-2.97 (m, 2H), 3.85-3.75 (m, 2H), 4.16-3.99 (m, 1H), 4.21-4.20 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 7.34-7.31 (m, 5H), 7.85 (q, J=3.2Hz, 1H), 7.94 (t, J=3.2Hz, 1H)。

[1110] 步骤F.N-(反式-4-羟基哌啶-3-基)噻唑-2-甲酰胺

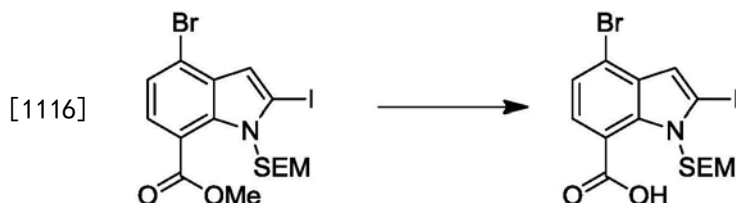


[1112] 在约0°C向在MeCN (15mL) 中的反式-4-羟基-3-(噻唑-2-甲酰胺基)哌啶-1-羧酸苄基酯 (0.7g, 1.937mmol) 的搅拌溶液中缓慢加入TMSI (1.55g, 775mmol), 然后将混合物在室温下搅拌约1h。将水倒入混合物中并在减压下除去MeCN。将1N HCl加入至残余物中并用MTBE (3×30mL) 萃取混合物。然后用NaOH (3N) 碱化水相至约pH=12并用DCM (6×45mL) 萃取。有机相用盐水洗涤并用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并浓缩以得到粗产物, 其通过制备型TLC (1:1 MeOH/DCM) 纯化以提供N-(反式-4-羟基哌啶-3-基)噻唑-2-甲酰胺 (50mg, 11%)。<sup>1</sup>H NMR (MeOD) δ1.86-1.77 (m, 1H), 2.28-2.22 (m, 1H), 3.29-3.09 (m, 2H), 3.56-3.44 (m, 2H), 4.84-3.90 (m, 2H), 7.88 (q, J=3.2Hz, 1H), 7.97 (q, J=3.2Hz, 1H)。

[1113] 制备#24:4-溴-2-碘代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲哚-7-甲酰胺



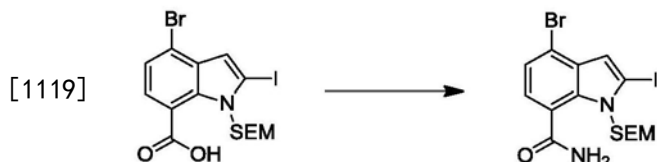
[1115] 步骤A.4-溴-2-碘代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲哚-7-羧酸



[1117] 向在MeOH (150mL)、THF (300mL) 和水 (150mL) 中的4-溴-2-碘代-1-((2-(三甲基甲

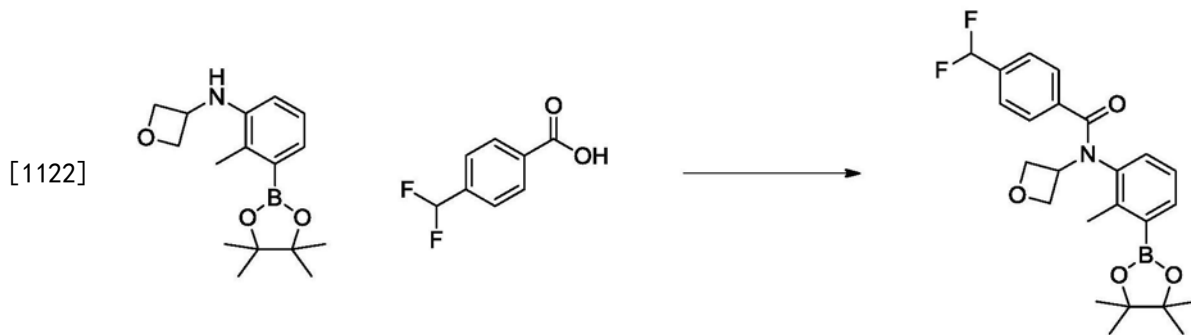
硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-7-羧酸甲酯(10g,19.6mmol,制备#10,步骤B)溶液中加入氢氧化锂水合物(12g,286mmol)。在约45°C将所得混合物加热约3h。然后在减压下浓缩该混合物以除去大部分溶剂,将残余物溶解物水中。通过加入HCl(1N)水溶液酸化水性混合物至约pH 6。过滤沉淀物,并干燥固体以得到固体的4-溴-2-碘代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-7-羧酸(9.1g,94%):<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ13.44(br,1H),7.57-7.51(m,2H),7.09(s,1H),5.95(s,2H),3.35-3.11(t,J=8.0Hz,2H),0.87-0.83(t,J=8.0Hz,2H),0.00(s,9H)。

[1118] 步骤B.4-溴-2-碘代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-7-甲酰胺



[1120] 将在THF(240mL)和DCM(280mL)中的4-溴-2-碘代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-7-羧酸(8g,16mmol)、EDCI(4.6g,24mmol)和HOBt(3.7g,24mmol)溶液在室温下搅拌约1h。然后用NH<sub>3</sub>气体鼓泡入反应混合物15分钟并在室温下搅拌过夜。然后浓缩混合物并在水性NaHCO<sub>3</sub>和EtOAc之间分配。有机相用盐水洗涤,干燥并浓缩以得到残余物,其悬浮在石油醚中并且通过过滤收集固体以提供为白色固体的4-溴-2-碘代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-7-甲酰胺(7.2g,90%):<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ7.36-7.33(m,1H),7.26-7.24(d,J=8.0Hz,1H),7.05(s,1H),6.08(br,1H),5.82(br,1H),5.82(s,2H),3.48-3.41(m,2H),0.90-0.86(m,2H),0.00(s,9H)。

[1121] 制备#25:4-(二氟甲基)-N-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)-N-(氧杂环丁-3-基)苯甲酰胺



[1123] 在氮气下用二氯亚砷(0.075mL,1.037mmol)和1滴DMF处理在DCM(3.46mL)中的4-(二氟甲基)苯甲酸(0.089g,0.519mmol,Oakwood)溶液。在约35°C搅拌该混合物约16h。在减压下浓缩该反应,用庚烷研磨残余物,并浓缩。将残余物溶解于DCM(3.46mL)并加入N-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)氧杂环丁-3-胺(0.100g,0.346mmol,其是使用H由2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺[Combi-Blocks]和3-氧杂环丁酮[Molbridge]制备的)和TEA(0.193mL,1.383mmol)。在环境温度下搅拌混合物约4h,然后用DCM(10mL)稀释并用饱和的碳酸氢钠水溶液(10mL)淬灭。合并有机物并用30mL饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤。用MgSO<sub>4</sub>干燥有机层,过滤并在减压下浓缩以得到粗产物,其在硅胶上通过柱色谱法纯化(0-40%EtOAc/庚烷)以提供黄色油状物,其在静置后固化以提供4-(二氟甲基)-N-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊

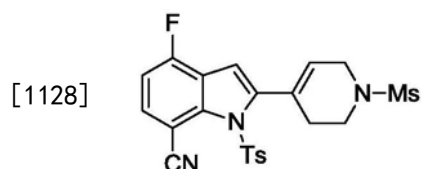
硼烷-2-基) 苯基)-N-(氧杂环丁-3-基) 苯甲酰胺 (0.092g, 60%) .LCMS (表1, 方法a)  $R_t = 2.51\text{min}$ ; MS  $m/z: 444 (M+H)^+$ 。

[1124] 制备#26: 2-甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-基) 丙-2-醇

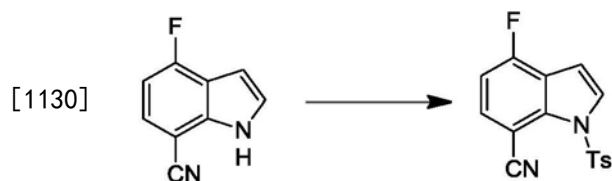


[1126] 向在30mL微波瓶中的在2,2-二甲基环氧乙烷 (11.96mL, 134mmol) 中的4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑 (2.0g, 10.31mmol) 溶液中加入碳酸铯 (0.521g, 1.60mmol)。在微波炉中在约120°C加热混合物约30分钟。冷却反应并过滤。蒸发所得溶液至干以得到为白色固体的2-甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-基) 丙-2-醇 (2.7g, 99%); (表1, 方法g)  $R_t = 1.34\text{min}$ .; MS  $m/z: 267 (M+H)^+$ 。

[1127] 制备#27: 4-氟-2-碘代-1-甲苯磺酰基-1H-吡唑-7-甲腈

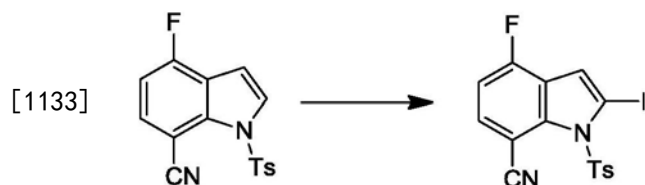


[1129] 步骤A. 4-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡唑-7-甲腈



[1131] 在 $N_2$ 气氛下在0°C向在DMF (92mL) 中的4-氟-1H-吡唑-7-甲腈 (5.3g, 33.1mmol, Sinova) 溶液中加入NaH (2.0g, 49.6mmol)。然后将TsCl (9.46g, 49.6mmol) 加入至上述混合物并在室温下搅拌约5h。将混合物倒入饱和的 $NH_4Cl$ 水溶液 (200mL) 中, 用EtOAc (100mL  $\times$  3) 萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 用 $Na_2SO_4$ 干燥, 过滤并浓缩以提供粗产物, 其用MTBE洗涤以提供固体4-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡唑-7-甲腈 (7g, 67.3%);  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  2.39 (s, 3H), 6.86 (d,  $J = 4\text{Hz}$ , 1H), 6.99 (t,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.33 (d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.62 (m, 1H), 7.84 (d,  $J = 3.6\text{Hz}$ , 1H), 7.92 (d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 2H)。

[1132] 步骤B. 4-氟-2-碘代-1-甲苯磺酰基-1H-吡唑-7-甲腈

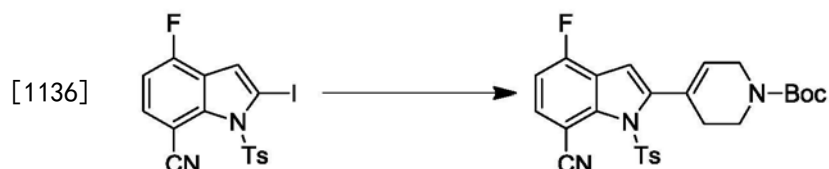


[1134] 在约-78°C将新鲜制备的LDA (67mL, 38.2mmol) 逐滴加入到在THF (50mL) 中的4-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡唑-7-甲腈 (10g, 31.8mmol) 溶液。加入完成后, 再搅拌该混合物45分钟。然后在约-78°C将在THF (50mL) 中的 $I_2$  (9.69g, 38.2mmol) 溶液逐滴加入到混合物中。加入后, 再搅拌混合物约1h。将溶液倒入饱和的 $Na_2S_2O_3$ 水溶液 (400mL) 中, 用EtOAc (100mL  $\times$  3)



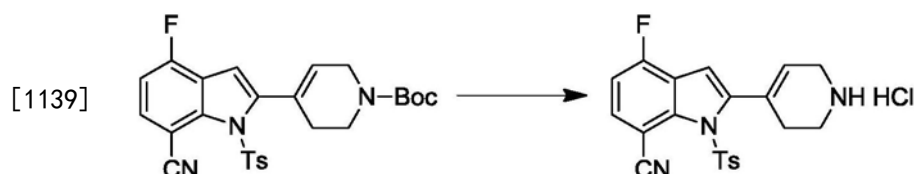
萃取。合并的有机相用盐水洗涤,用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并浓缩以提供粗产物,其用EtOAc洗涤以得到固体4-氟-2-碘代-1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-7-甲腈(8.5g,61%): $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$  2.45(s,3H),7.01(t, $J=8.4\text{Hz}$ ,1H),7.20(s,1H),7.33(d, $J=8.4\text{Hz}$ ,2H),7.64(m,1H),8.05(d, $J=8.4\text{Hz}$ ,2H)。

[1135] 步骤C.4-(7-氰基-4-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯



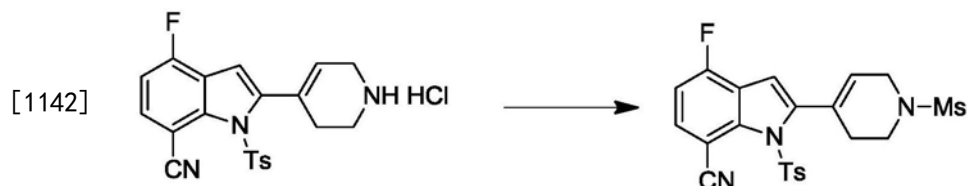
[1137] 向在THF(20mL)、MeOH(4mL)和水(4mL)的混合物中的4-氟-2-碘代-1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-7-甲腈(2.92g,6.63mmol)和4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(2.05g,6.63mmol)溶液中加入 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (2.108g,19.89mmol)和 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{DCM}$ (0.541g,0.663mmol)。在约 $80^\circ\text{C}$ 加热混合物约3h。然后冷却反应并用EtOAc(30mL)稀释和用水( $3\times 10\text{mL}$ )洗涤。有机相用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并在减压下浓缩以得到粗产物,其在硅胶上通过柱色谱法纯化(用石油醚:EtOAc=10:1洗脱)以得到4-(7-氰基-4-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(2.5g,76%): $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$  1.25(s,2H),1.52(s,9H),2.38(s,3H),3.63(t, $J=5.6\text{Hz}$ ,2H),4.09(d, $J=2.8\text{Hz}$ ,2H),5.83(d, $J=2.8\text{Hz}$ ,1H),6.56(s,1H),7.04(t, $J=8.4\text{Hz}$ ,1H),7.20(d, $J=8.0\text{Hz}$ ,2H),7.48(s,2H),7.68(q, $J=5.2\text{Hz}$ ,1H)。

[1138] 步骤D.4-氟-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-7-甲腈盐酸盐



[1140] 在约 $0^\circ\text{C}$ 向在EtOAc(30mL)中的4-(7-氰基-4-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(2.7g,5.45mmol)溶液中逐滴加入HCl/EtOAc(30mL),然后在室温下搅拌该反应约3h。过滤混合物并用EtOAc洗涤滤饼以得到4-氟-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-7-甲腈盐酸盐(1.96g,83%): $^1\text{H}$  NMR(MeOD) $\delta$  2.35(s,3H),2.78(s,2H),3.48(t, $J=5.6\text{Hz}$ ,2H),3.94(s,2H),6.04(s,1H),6.86(s,1H),7.23-7.29(m,3H),7.43(d, $J=8.0\text{Hz}$ ,2H),7.84(t, $J=5.2\text{Hz}$ ,1H)。

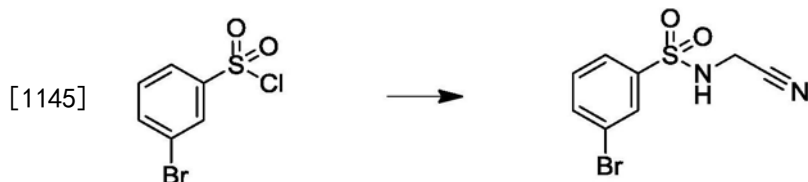
[1141] 步骤E.4-氟-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-7-甲腈



[1143] 向在DCM(30mL)中的4-(7-氰基-4-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-2-基)-5,6-二氢吡

啉-1 (2H)-羧酸叔丁酯 (1.96g, 4.54mmol) 和TEA (1.84g, 18.2mmol) 溶液中加入MsCl (0.623g, 5.44mmol), 然后在室温下搅拌混合物约24h。然后将水加入至混合物并用DCM (3×30mL) 萃取反应混合物。合并的有机层用盐水洗涤, 用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到4-氟-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-7-甲腈 (1.35g, 63%), 其无需进一步纯化而用于下一步骤。LC/MS (表1, 方法f) R<sub>t</sub>=2.15min; MS m/z: 474 (M+H)<sup>+</sup>。

[1144] 制备#28: 3-溴-N-(氰基甲基)苯磺酰胺



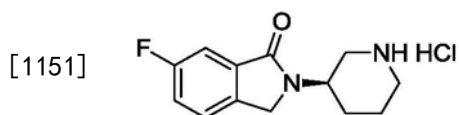
[1146] 向在吡啶 (27.0mL) 中的2-氨基乙腈盐酸盐 (0.50g, 5.40mmol) 的冷却 (0°C) 溶液中缓慢加入3-溴苯-1-磺酰氯 (0.779mL, 5.40mmol)。将混合物缓慢温热至室温并搅拌约16h。在减压下浓缩混合物并将残余物溶解于DCM并用1N HCl、饱和的碳酸氢钠、盐水洗涤, 在每个洗涤步骤后用Biotage相分离器过滤。在减压下浓缩有机物以提供粗产物。将粗产物在硅胶上通过柱色谱法纯化 (用EtOAc/庚烷 (0-40%) 洗脱) 以提供3-溴-N-(氰基甲基)苯磺酰胺 (0.61g, 41%): <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.73 (br, 1H), 7.98 (t, J=1.79, 1H), 7.91 (d, J=8.02, 1H), 7.84 (d, J=8.02, 1H), 7.60 (t, J=7.92, 1H), 4.18 (s, 2H)。

[1147] 制备#29: 4-环丙基-N-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)苯甲酰胺

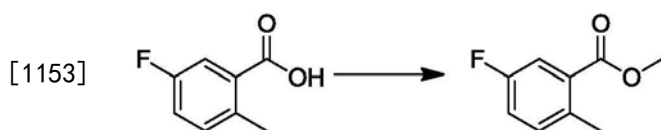


[1149] 向在DCM (2mL) 中的2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺 (0.350g, 1.501mmol) 和HATU (0.856g, 2.252mmol) 溶液中加入TEA (0.628mL, 4.50mmol) 和4-(二氟甲基)苯甲酸 (0.336g, 1.952mmol)。在大约室温下搅拌混合物约18h。蒸发混合物并通过硅胶色谱法用在庚烷中30-50%EtOAc的梯度洗脱来纯化所得残余物以得到4-环丙基-N-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)苯甲酰胺 (0.52, 89%); LC/MS (表1, 方法c) R<sub>t</sub>=2.10min.; MS m/z: 388 (M+H)<sup>+</sup>。

[1150] 制备#30: (R)-6-氟-2-(哌啶-3-基)异吡啶啉-1-酮盐酸盐

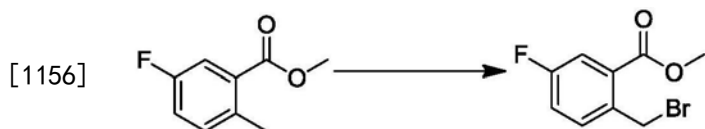


[1152] 步骤A: 5-氟-2-甲基苯甲酸甲酯



[1154] 向在无水MeOH (200mL) 中的5-氟-2-甲基苯甲酸 (20g, 0.13mol) 溶液中逐滴加入SOCl<sub>2</sub> (38.9g, 0.33mol)。在室温下将所得混合物搅拌过夜。蒸发溶剂至干以得到为油状物的5-氟-2-甲基苯甲酸甲酯 (24g, 99%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ7.62-7.59 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.21-7.18 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.12-7.09 (d, J=8.0Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.55 (s, 3H)。

[1155] 步骤B: 2-(溴甲基)-5-氟苯甲酸甲酯



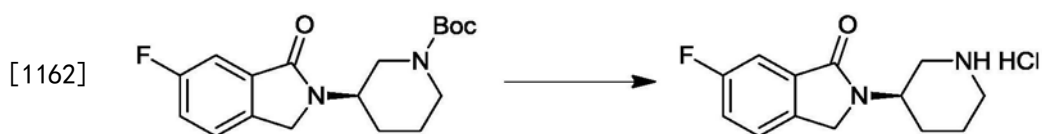
[1157] 向在CCl<sub>4</sub> (250mL) 中的5-氟-2-甲基苯甲酸甲酯 (24g, 0.14mol) 溶液中加入NBS (28g, 0.16mol) 和BPO (1.7g, 7.2mmol)。将反应混合物加热至回流约18h。过滤热反应混合物并真空浓缩滤液以得到2-(溴甲基)-5-氟苯甲酸甲酯 (35g, 粗品), 其无需进一步纯化而被直接用于下一步反应。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ7.67-7.60 (m, 2H), 7.48-7.45 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.86 (s, 3H)。

[1158] 步骤C: (R)-3-(6-氟-1-氧代异吲哚-2-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯



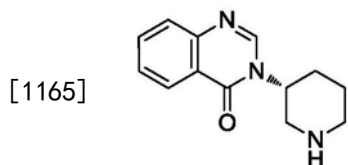
[1160] 向在MeCN (400mL) 中的2-(溴甲基)-5-氟苯甲酸甲酯 (35g) 溶液中加入K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (39g, 0.29mol) 和3-(R)-氨基-哌啶-1-羧酸叔丁酯 (20g, 0.10mol)。将反应混合物加热至回流约3h然后在室温下搅拌过夜。过滤所得悬浮液并真空浓缩滤液以得到残余物, 将残余物溶解于EtOAc (300mL) 并用盐水 (2×100mL) 洗涤。有机相用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩。将所得残余物在硅胶上通过柱色谱法纯化 (用15:1的石油醚:EtOAc洗脱) 以得到固体 (R)-3-(6-氟-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (12g, 25%)。:<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ7.46-7.43 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.35-7.32 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.20-7.14 (m, 1H), 4.36-4.26 (m, 2H), 4.18 (m, 1H), 4.06-3.89 (m, 2H), 2.99-2.93 (m, 1H), 2.75 (s, 1H), 1.95-1.92 (m, 1H), 1.74-1.65 (m, 2H), 1.56-1.54 (m, 1H), 1.39 (s, 9H)。

[1161] 步骤D: (R)-6-氟-2-(哌啶-3-基)异吲哚啉-1-酮盐酸盐



[1163] 向在DCM (100mL) 中的 (R)-3-(6-氟-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (12g, 0.036mol) 溶液中加入在MeOH (150mL) 中的1M HCl。在室温下将所得混合物搅拌过夜。真空浓缩反应混合物以得到固体 (R)-6-氟-2-(哌啶-3-基)异吲哚啉-1-酮盐酸盐B (9.0g, 100%)。LCMS (ESI<sup>+</sup>): m/z 235 (M+H)<sup>+</sup>, R<sub>t</sub>: 1.90min.; <sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O): δ7.43-7.40 (m, 1H), 7.28-7.21 (m, 2H), 4.39-4.37 (d, J=5.6Hz, 2H), 4.33-4.31 (m, 1H), 3.38-3.34 (m, 2H), 3.12-3.06 (t, J=12.0Hz, 1H), 2.88-2.85 (m, 1H), 2.00-1.95 (m, 2H), 1.87-1.77 (m, 2H)。

[1164] 制备#31: (R)-3-(哌啶-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮

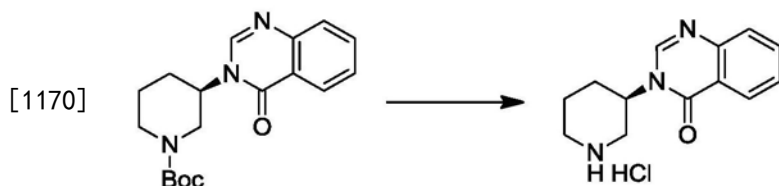


[1166] 步骤A: (R)-3-(4-氧代喹啉-3(4H)-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯



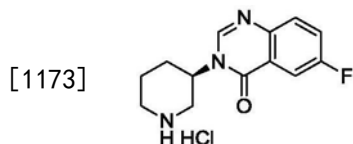
[1168] 向在THF (20mL) 中的2-氨基苯甲酸 (7.5g, 54.7mmol) 和3-(R)-氨基-哌啶-1-羧酸叔丁酯 (10.9g, 54.7mmol) 溶液中加入原甲酸三乙酯 (8.1g, 54.7mmol)。将反应混合物在密封管中加热至约110℃过夜。冷却至室温后,用水稀释混合物并用EtOAc萃取。合并的有机相用盐水洗涤,用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并在减压下浓缩以得到残余物,将残余物在硅胶上通过柱色谱法纯化(用10:1的石油醚:EtOAc洗脱)以得到为黄色固体的(R)-3-(4-氧代喹啉-3(4H)-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (7.5g, 42%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ8.34-8.32 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.80-7.71 (m, 2H), 7.55-7.51 (m, 1H), 4.75 (br, 1H), 4.23-4.11 (br, 2H), 3.24-3.18 (t, 1H), 2.87 (br, 1H), 2.18-1.98 (m, 2H), 1.91-1.87 (br, 1H), 1.77-1.71 (m, 1H), 1.48 (s, 9H)。

[1169] 步骤B: (R)-3-(哌啶-3-基)喹啉-4(3H)-酮

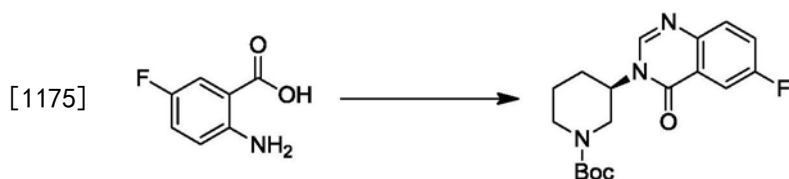


[1171] 在大约室温下将在1M HCl/MeOH (150mL) 中的(R)-3-(4-氧代喹啉-3(4H)-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (12.5g, 36mmol) 的反应溶液搅拌约2.5h。过滤混合物。用EtOAc洗涤固体并干燥以得到为白色固体的(R)-3-(哌啶-3-基)喹啉-4(3H)-酮 (10g, 98%)。LCMS (ESI<sup>+</sup>): m/z 248 (M+H)<sup>+</sup>, RT: 1.90min。<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O): δ8.55-8.54 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.80-7.77 (dd, J=3.2Hz, J=2.8Hz, 1H), 7.68-7.60 (m, 2H), 4.95-4.89 (m, 1H), 3.61-3.57 (m, 1H), 3.46-3.43 (d, J=12.4Hz, 1H), 3.37-3.31 (t, 1H), 3.04-2.97 (m, 1H), 2.24-2.14 (m, 3H), 1.94-1.87 (m, 1H)。

[1172] 制备#32: (R)-6-氟-3-(哌啶-3-基)喹啉-4(3H)-酮盐酸盐

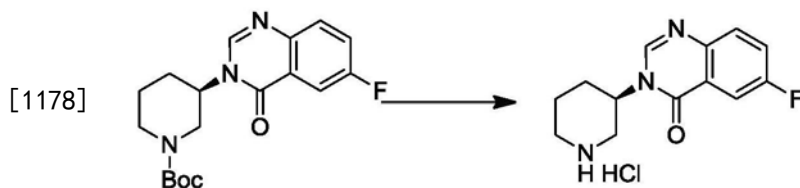


[1174] 步骤A: (R)-3-(6-氟-4-氧代喹啉-3(4H)-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯



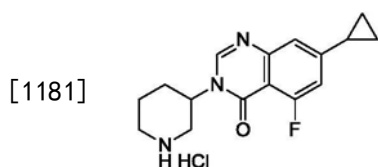
[1176] 在密封管中将在THF (20mL) 中的2-氨基-5-氟苯甲酸 (7.5g, 48.4mmol)、3-(R)-氨基-哌啶-1-羧酸叔丁酯 (9.68g, 48.4mmol) 和原甲酸三乙酯 (7.2g, 48.4mmol) 的反应溶液加热至约110℃过夜。冷却至室温后,用水稀释混合物。用EtOAc萃取水层。合并的有机相用盐水洗涤,用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩以得到残余物,将残余物在硅胶上通过柱色谱法(用10:1的石油醚:EtOAc洗脱)纯化以得到固体(R)-3-(6-氟-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (6.25g, 37%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ8.08 (s, 1H), 7.97-7.95 (m, 1H), 7.76-7.72 (m, 1H), 7.53-7.48 (m, 1H), 4.74 (br, 1H), 4.24-4.12 (br, 2H), 3.24-3.19 (t, 1H), 2.89 (br, 1H), 2.14-2.10 (m, 2H), 2.04-2.01 (m, 1H), 1.91-1.71 (m, 1H), 1.49 (s, 9H)。

[1177] 步骤B: (R)-6-氟-3-(哌啶-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮盐酸盐

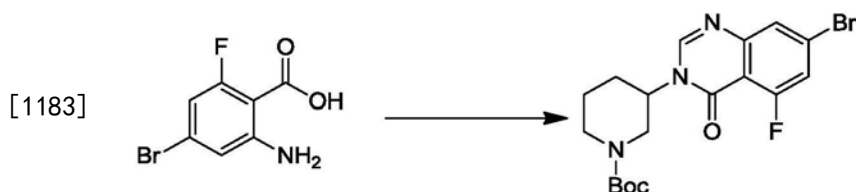


[1179] 将在1M HCl/MeOH (150mL) 中的(R)-3-(6-氟-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (12.5g, 36mmol) 的溶液在大约室温下搅拌约2.5h。过滤混合物并用EtOAc洗涤固体,和干燥以得到固体(R)-6-氟-3-(哌啶-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮盐酸盐 (10g, 98%)。LC/MS (ESI+): m/z 248 (M+H)<sup>+</sup>, RT: 1.90min。<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O): δ8.55-8.54 (d, J=2.8Hz, 1H), 7.80-7.77 (dd, J=3.2Hz, J=2.8Hz, 1H), 7.68-7.60 (m, 2H), 4.95-4.89 (m, 1H), 3.61-3.57 (m, 1H), 3.46-3.43 (d, J=12.4Hz, 1H), 3.37-3.31 (t, 1H), 3.04-2.97 (m, 1H), 2.24-2.14 (m, 3H), 1.94-1.87 (m, 1H)。

[1180] 制备#33: 7-环丙基-5-氟-3-(哌啶-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮盐酸盐



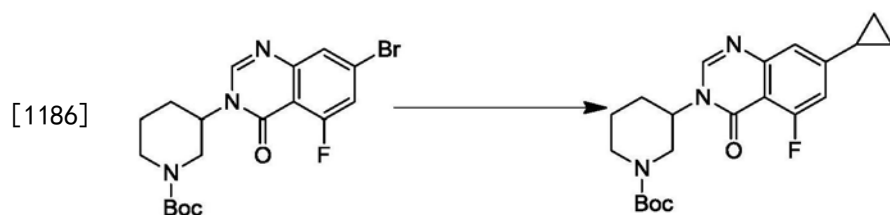
[1182] 步骤A: 3-(7-溴-5-氟-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯



[1184] 向在THF (50mL) 中的2-氨基-4-溴-6-氟苯甲酸 (7g, 0.03mol, 根据WO 2011075699 制备) 和3-氨基-哌啶-1-羧酸叔丁酯 (6.6g, 0.033mol) 的溶液中加入原甲酸三乙酯 (6.6g, 0.044mol)。在约110℃将反应混合物在密封管中加热过夜。冷却至室温后,用水稀释混合物。用EtOAc萃取水相。合并的有机相用盐水洗涤,用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并在减压下浓缩以得到残余物,将残余物在硅胶上通过柱色谱法(用50:1的石油醚:EtOAc洗脱)纯化以得到固体3-(7-溴-5-氟-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (6.4g, 50%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.1 (s, 1H), 7.54-7.52 (dd, J=2.4Hz, 1H), 7.35-7.32 (dd, J=2.8Hz, 1H), 4.7 (br, 1H), 4.2-4.16 (br, 1H), 4.07-4.03 (br, 1H), 3.24-3.18 (t, 1H), 2.92-2.89 (br, 1H), 2.11-2.09 (br,

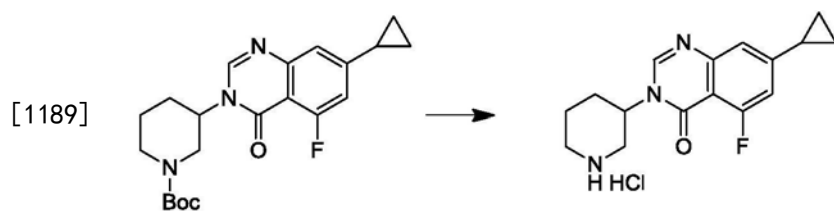
1H), 1.98-1.96 (br, 1H), 1.89-1.85 (br, 1H), 1.74-1.64 (br, 1H), 1.45 (s, 9H)。

[1185] 步骤B: 3-(7-环丙基-5-氟-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯



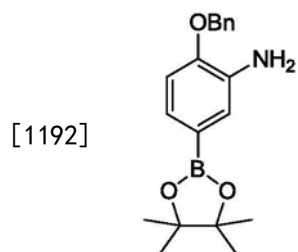
[1187] 向在甲苯 (200mL) 中的 3-(7-溴-5-氟-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (20g, 0.047mol)、Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.526g, 0.002mol)、三环己基膦 (1.31g, 0.005mol)、无水 K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (50g, 0.236mol) 和水 (40mL) 的混合物中加入环丙基硼酸 (6.06g, 0.07mol)。在 N<sub>2</sub> 下将反应混合物加热至回流过夜。冷却至室温后, 用水稀释混合物。用 EtOAc 萃取水层。合并的有机相用盐水洗涤, 用无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥并在减压下浓缩以得到残余物, 将残余物在硅胶上通过柱色谱法 (用 50:1 石油醚:EtOAc 洗脱) 纯化以得到固体 3-(7-环丙基-5-氟-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (15g, 83%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.96 (s, 1H), 7.07-7.04 (dd, J=2.4Hz, 1H), 6.71-6.67 (dd, J=2.4Hz, 1H), 4.68-4.65 (br, 1H), 4.16 (br, 1H), 4.06-4.02 (br, 1H), 3.37-3.33 (m, 1H), 3.08-3.02 (m, 1H), 2.82-2.76 (br, 1H), 2.06-2.01 (m, 1H), 1.90-1.69 (m, 2H), 1.64-1.60 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.20-1.06 (m, 2H), 0.712-0.608 (m, 2H)。

[1188] 步骤C: 7-环丙基-5-氟-3-(哌啶-3-基)喹唑啉-4-(3H)-酮盐酸盐

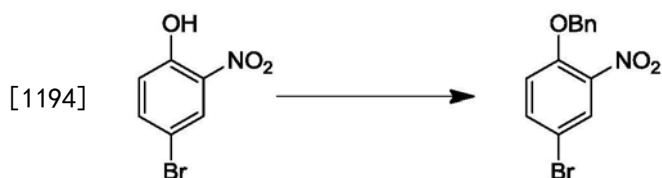


[1190] 在约室温下将在 1M HCl/MeOH (150mL) 中的 3-(7-环丙基-5-氟-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (15g, 0.039mmol) 的溶液搅拌约 2.5h。过滤混合物, 并用 EtOAc 洗涤固体并干燥以得到固体 7-环丙基-5-氟-3-(哌啶-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮盐酸盐 (10g, 91%)。LCMS (ESI<sup>+</sup>): m/z 288 (M+H)<sup>+</sup>, R<sub>t</sub>: 2.916min。<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O): δ 8.56 (s, 1H), 6.99-6.96 (m, 1H), 6.85-6.82 (dd, J=1.6Hz, 1H), 4.87-4.83 (m, 1H), 3.54-3.51 (m, 1H), 3.41-3.38 (d, 1H), 3.24-3.18 (t, 1H), 2.96-2.89 (t, 1H), 2.84-2.81 (m, 1H), 2.13-2.09 (m, 3H), 1.89-1.82 (m, 1H), 0.96-0.94 (br, 2H), 0.61 (br, 2H)。

[1191] 制备#34: 2-(苄氧基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺

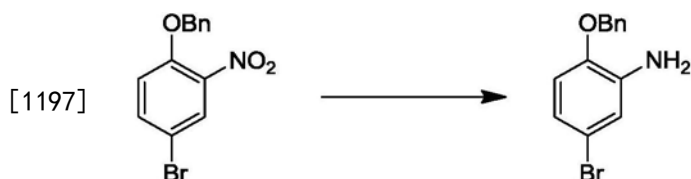


[1193] 步骤A: 1-(苄氧基)-4-溴-2-硝基苯



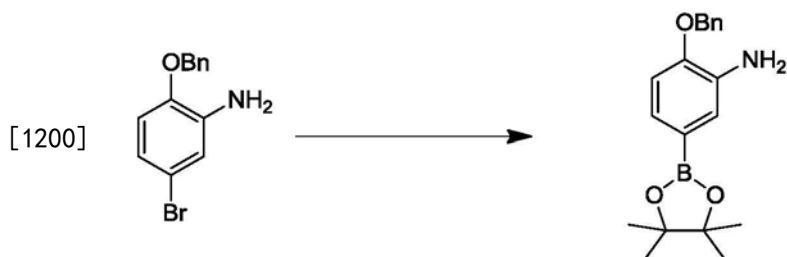
[1195] 向在丙酮(100mL)中的4-溴-2-硝基酚(5g, 22.9mmol)溶液中加入(溴甲基)苯(4.7g, 27.5mmol)和 $K_2CO_3$ (6.3g, 45.9mmol)。将混合物回流过夜。冷却至室温后,过滤混合物。在减压下浓缩滤液以得到残余物,将残余物用TBME洗涤以得到1-(苄氧基)-4-溴-2-硝基苯(6.3g, 89%):  $^1H$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ 8.00 (d,  $J=2.2$ Hz, 1H), 7.60 (dd,  $J=2.6, 8.8$ Hz, 1H), 7.49-7.31 (m, 5H), 7.03 (d,  $J=8.8$ Hz, 1H), 5.24 (s, 2H)。

[1196] 步骤B: 2-(苄氧基)-5-溴苯胺



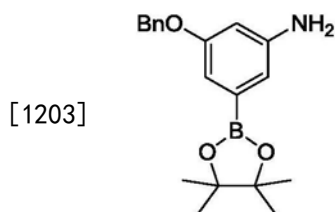
[1198] 向在EtOH(80mL)和水(20mL)中的1-(苄氧基)-4-溴-2-硝基苯(2g, 6.5mmol)溶液中加入铁(1.8g, 32.5mmol)和 $NH_4Cl$ (1.7g, 32.5mmol)。将所得混合物回流3h。过滤混合物。用水稀释滤液并用EtOAc萃取。浓缩有机层以得到2-(苄氧基)-5-溴苯胺(1.6g, 89%):  $^1H$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ 7.51-7.30 (m, 5H), 6.86 (d,  $J=2.2$ Hz, 1H), 6.83-6.76 (m, 1H), 6.74-6.66 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.91 (br, 2H)。

[1199] 步骤C: 2-(苄氧基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺

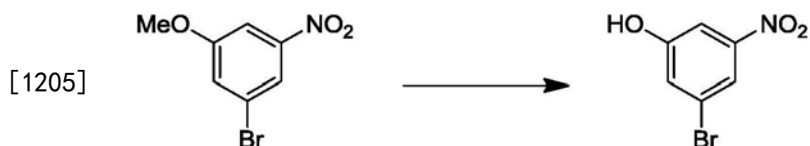


[1201] 向在DMSO(30mL)中的2-(苄氧基)-5-溴苯胺(2.0g, 7.19mmol)的溶液中加入4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)(2.2g, 8.6mmol)、Pd(dppf) $Cl_2$ (0.53g, 0.72mmol)和醋酸钾(2.1g, 21.6mmol)。在 $N_2$ 下在80 $^\circ C$ 将混合物搅拌过夜。冷却至室温后,用水稀释混合物并用EtOAc萃取。浓缩有机层并通过柱纯化以得到2-(苄氧基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺(1.5g, 64%):  $^1H$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ 7.55-7.29 (m, 5H), 7.23-7.12 (m, 2H), 6.86 (d,  $J=7.9$ Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.80 (br, 2H), 1.32 (s, 12H)。

[1202] 制备#35: 3-(苄氧基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺

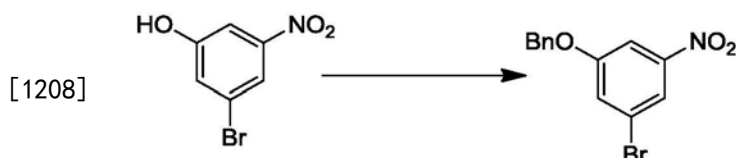


[1204] 步骤A:3-溴-5-硝基酚



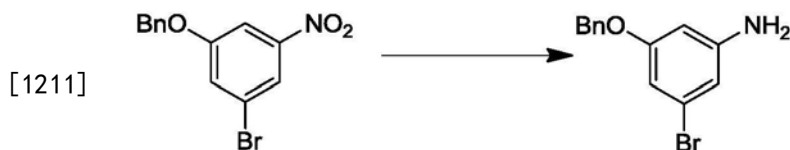
[1206] 向在DCM (800mL) 中的1-溴-3-甲氧基-5-硝基苯 (19g, 82mmol) 的溶液中逐滴加入在DCM (120mL) 中的 $BBr_3$  (27.9mL, 295mmol)。将所得混合物加热至回流过夜。在冰水中冷却后,通过加入水来稀释混合物。然后用盐水洗涤混合物。用 $Na_2SO_4$ 干燥有机相,在减压下浓缩以得到残余物,将残余物在硅胶上通过柱色谱法纯化以得到固体3-溴-5-硝基酚 (8g, 44%) :  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ 7.89 (s, 1H) , 7.57 (s, 1H) , 7.27 (s, 1H) , 5.27 (s, 1H) 。

[1207] 步骤B:1-(苄氧基)-3-溴-5-硝基苯



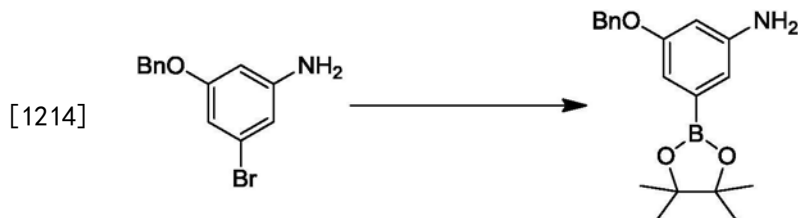
[1209] 向在丙酮 (50mL) 中的3-溴-5-硝基酚的溶液中加入(溴甲基)苯 (2.4g, 13.8mmol) 和 $K_2CO_3$  (3.2g, 22.9mmol)。将所得混合物加热至回流过夜。过滤混合物。在减压下浓缩滤液以得到残余物,将残余物用TBME洗涤以得到固体1-(苄氧基)-3-溴-5-硝基苯 (1.3g, 37%) :  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ 8.00 (s, 1H) , 7.78-7.77 (m, 1H) , 7.64-7.40 (m, 6H) , 5.15 (s, 2H) 。

[1210] 步骤C:3-(苄氧基)-5-溴苯胺



[1212] 向在EtOH (30mL) 和水 (7.5mL) 中的1-(苄氧基)-3-溴-5-硝基苯 (1.3g, 4.2mmol) 溶液中加入铁 (1.2g, 21.1mmol) 和 $NH_4Cl$  (1.1g, 21.1mmol)。将混合物加热至回流过夜。过滤混合物。在减压下浓缩滤液以得到残余物,将残余物通过加入水稀释并用EtOAc萃取。在减压下浓缩有机层以得到3-(苄氧基)-5-溴苯胺 (1g, 85%) :  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ 7.33-7.31 (m, 5H) , 6.48 (s, 1H) , 6.39 (s, 1H) , 6.14 (s, 1H) , 4.92 (s, 2H) , 3.63 (br, 2H) 。

[1213] 步骤D:3-(苄氧基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺

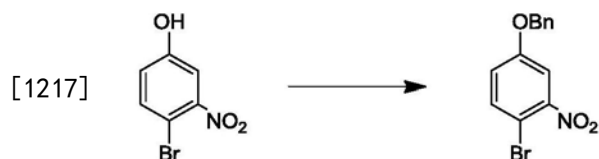


[1215] 向在DMSO (1mL) 中的3-(苄氧基)-5-溴苯胺 (1g, 3.6mmol) 和4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂环戊硼烷) (1.1g, 4.3mmol) 溶液中加入Pd (dppf)  $Cl_2$  (0.26g, 0.36mmol) 和醋酸钾 (1.1g, 10.8mmol)。在 $N_2$ 下将混合物加热至约80 $^{\circ}C$ 过夜。冷却至室温后,通过加入水稀释混合物并用EtOAc萃取。在减压下浓缩有机层以得到残余物,将残余物在硅胶上通过柱色谱法纯化以得到固体3-(苄氧基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧



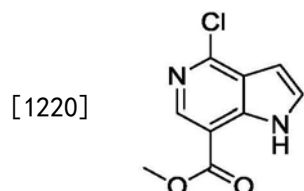
杂环戊硼烷-2-基) 苯胺 (1g, 86%) :  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.43-7.31 (m, 5H), 6.87 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.43-6.42 (m, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.64 (br, 2H), 1.34 (s, 12H)。

[1216] 制备#36: 4-(苄氧基)-1-溴-2-硝基苯

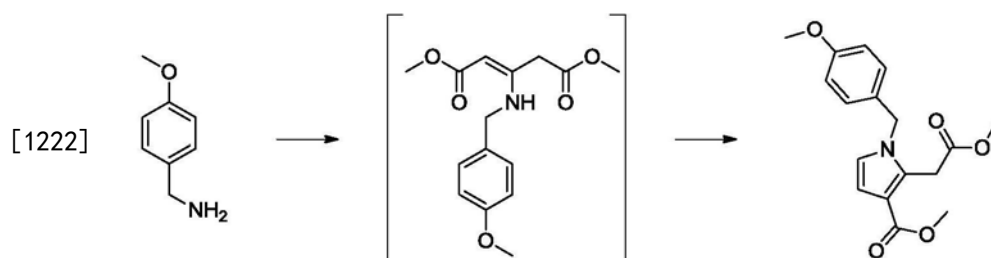


[1218] 向在丙酮 (50mL) 中的 4-溴-3-硝基酚 (2g, 9.17mmol, 制备#S.1) 溶液中加入 BnBr (1.9g, 11.0mmol) 和  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2.5g, 18.4mmol)。过滤混合物。在减压下浓缩滤液以得到残余物, 将残余物用 TBME 洗涤以得到 4-(苄氧基)-1-溴-2-硝基苯 (2.6g, 92%) :  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.62 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.48 (d,  $J=2.6\text{Hz}$ , 1H), 7.45-7.35 (m, 5H), 7.07 (dd,  $J=2.9, 9.0\text{Hz}$ , 1H), 5.12 (s, 2H)。

[1219] 制备#37: 4-(苄氧基)-1-溴-2-硝基苯

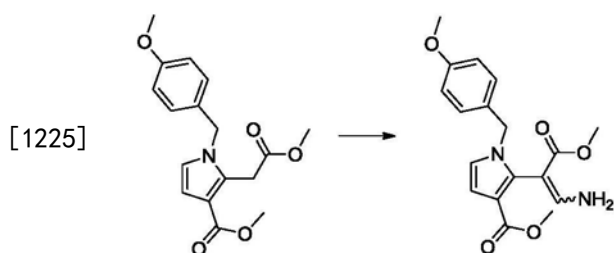


[1221] 步骤A: 2-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-1-(4-甲氧苄基)-1H-吡咯-3-羧酸甲酯



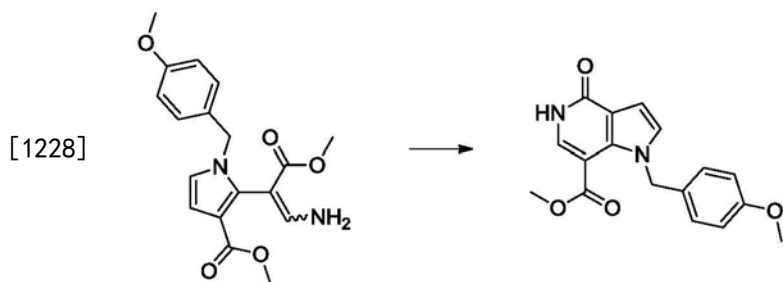
[1223] 将在二噁烷 (100mL) 中的 3-氧代戊二酸二甲酯 (77.0g, 442mmol)、(4-甲氧基苄基) 甲胺 (60.1mL, 460mmol) 和无水  $\text{NaOAc}$  (72.5g, 884mmol) 装入烧瓶。将反应混合物在大约室温下搅拌约 30 分钟, 然后加热至约  $50^\circ\text{C}$  并搅拌约 16h。将反应混合物冷却至室温并加入二噁烷 (250mL)。通过滴液漏斗加入 2-氯代乙醛 (51.9mL, 442mmol)。约 7h 后, 加入额外的 2-氯代乙醛 (17.4g, 221mmol) 并搅拌约 16h。加入额外的 2-氯代乙醛 (17.4g, 221mmol) 并搅拌约 5h, 加入更多的 2-氯代乙醛 (25.9mL, 221mmol), 约 2h 后加入 2-氯代乙醛 (25.9mL, 221mmol) 的最后部分并保持搅拌约 72h。加入  $\text{NaOAc}$  (36.3g, 442mmol) 并将溶液搅拌约 16h。在冰浴下冷却反应混合物并加入冰水 (约 500mL)。用 DCM (850mL) 萃取混合物。用水 ( $4 \times 700\text{mL}$ ) 洗涤有机层。用  $\text{MgSO}_4$  干燥有机层, 过滤并浓缩以得到粘性油。粗物质通过快速色谱纯化 (使用 3 倍柱体积的庚烷, 经 4 倍柱体积 0-25%  $\text{EtOAc}$ /庚烷, 经 4 倍柱体积 20-35%  $\text{EtOAc}$ /庚烷)。合并纯的级分并浓缩和加入最少的  $\text{Et}_2\text{O}$  以沉淀出第一批产物, 将其通过过滤收集。将滤液与不纯的级分合并, 真空浓缩并从异丙醇重结晶以得到固体, 将其通过过滤收集并与第一批产物合并。在约  $70^\circ\text{C}$  在真空烘箱中干燥该物质约 16h 以得到 2-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-1-(4-甲氧苄基)-1H-吡咯-3-羧酸甲酯 (28.5g, 20%) : LC/MS (表 1, 方法 as)  $R_t = 2.20\text{min}$ ; MS  $m/z$ : 318 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ 。

[1224] 步骤B: 2-(1-氨基-3-甲氧基-3-氧代丙-1-烯-2-基)-1-(4-甲氧苄基)-1H-吡咯-3-羧酸甲酯



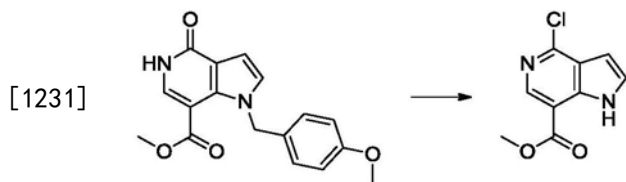
[1226] 向烧瓶中装入NaH (23.3g, 582mmol) 和THF (500mL)。将混合物冷却至约0℃, 并分批加入2-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-1-(4-甲氧苄基)-1H-吡咯-3-羧酸甲酯 (28g, 88mmol)。添加过程中测量的内部温度低于10℃。在约0℃搅拌悬浮液约1h。加入甲酸甲酯 (7.62mL, 124mmol)。使反应混合物温热至室温并搅拌约16h。加入额外的甲酸甲酯 (1.09mL, 17.6mmol), 并在室温下搅拌混合物约4-5h, 在该点所有起始材料耗尽。将反应在冰上冷却并通过加入MeOH (5mL) 淬灭, 小心地加入水直至停止冒泡。然后用6N HCl水溶液将混合物酸化至 pH约为1, 同时保持烧瓶在冰浴中。将反应混合物用EtOAc (100mL) 和水 (100mL) 稀释。分离水层并用EtOAc (3x50mL) 萃取。然后合并的有机层用MgSO<sub>4</sub>干燥并过滤。蒸发溶剂以得到由两层组成的油。较薄的顶层是澄清的, 并使用移液管分离并丢弃。剩余的底层是粗中间体2-(1-羟基-3-甲氧基-3-氧代丙-1-烯-2-基)-1-(4-甲氧苄基)-1H-吡咯-3-羧酸甲酯。向烧瓶中装入该粗品2-(1-羟基-3-甲氧基-3-氧代丙-1-烯-2-基)-1-(4-甲氧苄基)-1H-吡咯-3-羧酸甲酯 (30g, 87mmol) 和MeOH (300mL)。加入醋酸铵 (33.5g, 434mmol), 将反应混合物回流约4h并在约60℃搅拌约72h。在真空下浓缩反应混合物并用水 (200mL) 和EtOAc (200mL) 稀释。部分产物沉淀析出并通过过滤收集。分离有机层。用EtOAc (2x80mL) 再次萃取水层。合并的有机层用MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并浓缩。将残余物悬浮在Et<sub>2</sub>O (200mL) 中, 搅拌约10分钟, 并过滤以收集产物。将该批与之前的沉淀物合并并在约70℃在真空烘箱中干燥约4h以得到2-(1-氨基-3-甲氧基-3-氧代丙-1-烯-2-基)-1-(4-甲氧苄基)-1H-吡咯-3-羧酸甲酯 (25.7g, 82%): LC/MS (表1, 方法as) R<sub>t</sub>=1.88min; MS m/z: 345 (M+H)<sup>+</sup>。

[1227] 步骤C: 1-(4-甲氧苄基)-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-7-羧酸甲酯



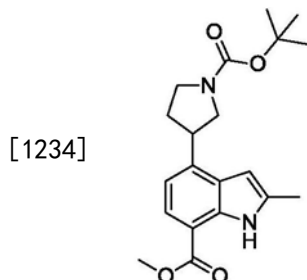
[1229] 在烧瓶中装入在DMA (100mL) 中的2-(1-氨基-3-甲氧基-3-氧代丙-1-烯-2-基)-1-(4-甲氧苄基)-1H-吡咯-3-羧酸甲酯 (24.6g, 71.4mmol) 和叔丁醇钠 (6.87g, 71.4mmol)。在约150℃将溶液加热约10分钟并冷却至室温。然后将溶液倒入冰水 (250mL) 中并用EtOAc (200mL) 稀释。在室温下搅拌混合物约45分钟。过滤形成的沉淀物并用水洗涤, 然后在约70℃在真空烘箱中干燥约16h以得到1-(4-甲氧苄基)-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-7-羧酸甲酯 (18.9g, 85%): LC/MS (表1, 方法as) R<sub>t</sub>=1.76min; MS m/z: 313 (M+H)<sup>+</sup>。

[1230] 步骤D:4-氯-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-7-羧酸甲酯

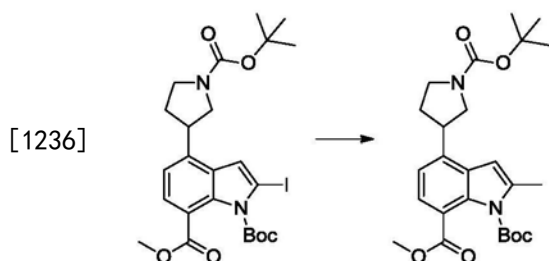


[1232] 在约150°C将在二氯磷酸苯酯 (30.8mL, 206mmol) 中的1-(4-甲氧苄基)-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-7-羧酸甲酯 (24g, 76mmol) 的混合物加热约30min。LCMS显示完全转化为酯和酸的混合物。将反应混合物冷却至约0°C并缓慢加入50%NaOH水溶液直至pH约为7。将反应混合物用DCM (3x100mL) 萃取。合并有机层并在减压下浓缩。将残余物悬浮在Et<sub>2</sub>O (100mL) 中, 在约30°C搅拌约1h, 冷却至室温并过滤。浓缩滤液以得到为黑色油状物的粗4-氯-1-(4-甲氧苄基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-7-羧酸甲酯 (22.5g, 75%)。在约50°C将在TFA (50mL) 中的该粗4-氯-1-(4-甲氧苄基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-7-羧酸甲酯 (21.76g, 65.8mmol) 和三氟甲磺酸酐 (7.50mL, 44.4mmol) 的混合物搅拌约16h。将反应混合物冷却至室温并加入至冰冷的NaHCO<sub>3</sub>溶液中。缓慢加入NaOH水溶液以调节pH至约9。过滤固体并在Et<sub>2</sub>O中进行超声处理。过滤沉淀物并浓缩滤液以得到4-氯-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-7-羧酸甲酯 (9.4g, 68%) :LCMS (表1, 方法a) R<sub>t</sub>=1.83min; MS m/z: 211 (M+H)<sup>+</sup>。

[1233] 制备#38:4-(1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-2-甲基-1H-吡啶-7-羧酸甲酯



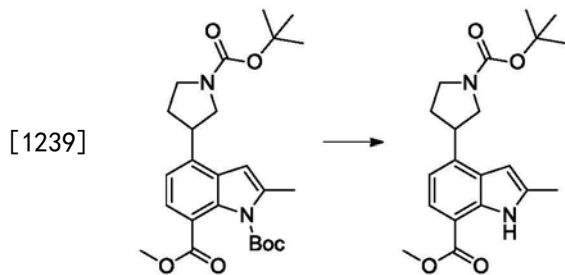
[1235] 步骤A:7-甲基4-(1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-2-甲基-1H-吡啶-1,7-二羧酸1-叔丁基酯



[1237] 向在THF (35mL) 中的1-叔丁基7-甲基4-(1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-2-碘代-1H-吡啶-1,7-二羧酸酯 (2.0g, 3.5mmol, 制备#Y.1) 溶液中加入Zn (Me)<sub>2</sub> (1M在己烷中, 21.04mL, 21.04mmol)。使用氮气对混合物脱气并一次加入Pd (dppf) Cl<sub>2</sub> (0.257g, 0.351mmol), 并在室温下搅拌约19h。将反应温热至约45°C并搅拌约22h。通过加入饱和的NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (50mL) 对反应混合物小心淬灭, 并用EtOAc (50mL) 和盐水 (20mL) 洗涤。分离层并用EtOAc (2x50mL) 萃取水相。用盐水洗涤合并的有机萃取物, 用MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 减压下浓缩并在硅胶上通过柱色谱法 (0-50%EtOAc/庚烷) 纯化以提供1-叔丁基7-甲基4-(1-(叔

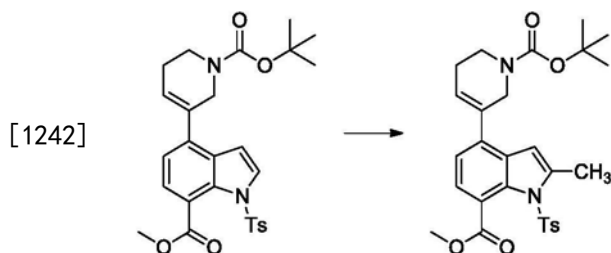
丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-2-甲基-1H-吡啶-1,7-二羧酸酯(1.45g,79%):LCMS(表1,方法ba)  $R_t=3.02\text{min}$ ;MS  $m/z:476(M+H)^+$ 。

[1238] 步骤B:4-(1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-2-甲基-1H-吡啶-7-羧酸甲酯



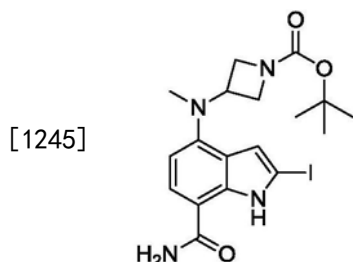
[1240] 将在MeOH(7mL)中的1-叔丁基7-甲基4-(1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-2-甲基-1H-吡啶-1,7-二羧酸酯(1.40g,3.05mmol)溶液加入至微波反应瓶中,并将溶液加热至约120℃约30分钟。将反应混合物吸附在硅胶上并使用硅胶色谱法(0-50%EtOAc/庚烷)纯化以得到4-(1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-2-甲基-1H-吡啶-7-羧酸甲酯(1g,86%):LCMS(表1,方法as)  $R_t=2.58\text{min}$ ;MS  $m/z:359(M+NH_4)^+$ 。

[1241] 制备#39:4-(1-(叔丁氧基羰基)-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-7-羧酸甲酯

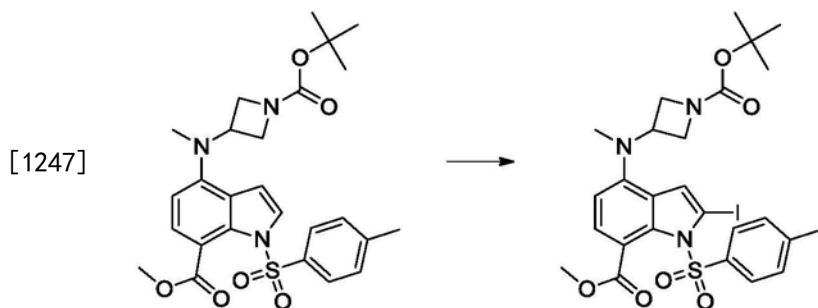


[1243] 将在THF(39.2mL)中的4-(1-(叔丁氧基羰基)-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-7-羧酸甲酯(2.00g,3.92mmol,使用A由制备#1步骤B与3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯制备)装入瓶烧。将溶液冷却至约-71℃。经约5分钟逐滴加入LDA(在庚烷/THF中的1M溶液,5.88mL,5.88mmol),同时维持温度低于-65℃。在约-72℃搅拌该溶液约45分钟。加入CH<sub>3</sub>I(0.367mL,5.88mmol)。在约-70℃再搅拌混合物2.5小时,然后用饱和的Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(150mL)淬灭。用EtOAc(2×200mL)和DCM(1×100mL)萃取混合物。合并的有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,减压下浓缩并通过在硅胶上柱色谱法(25-75%EtOAc/庚烷)纯化以提供4-(1-(叔丁氧基羰基)-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-7-羧酸甲酯(1.67g,57%,70%纯度):LCMS(表1,方法as)  $R_t=2.88\text{min}$ ;MS  $m/z:542(M+NH_4)^+$ 。

[1244] 制备#40:3-((7-氨基甲酰基-2-碘代-1H-吡啶-4-基)(甲基)氨基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯

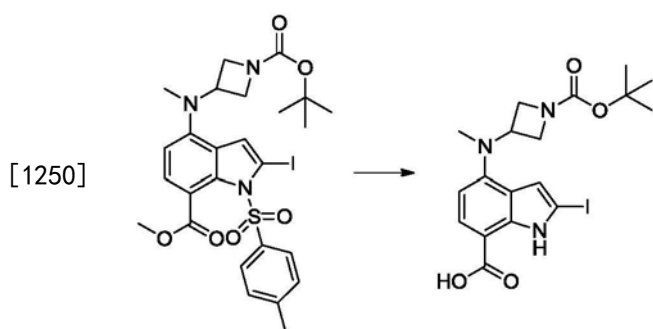


[1246] 步骤A: 4-((1-(叔丁氧羰基)氮杂环丁烷-3-基)(甲基)氨基)-2-碘代-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-7-羧酸甲酯



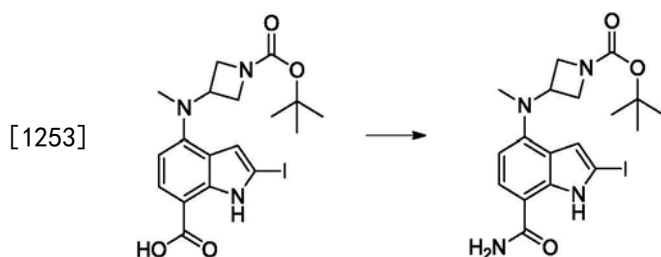
[1248] 在约-78℃向在THF (60mL) 中的4-((1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-基)(甲基)氨基)-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-7-羧酸甲酯 (4.00g, 7.79mmol, 使用T由制备#1步骤C与叔丁基-3-氨基氮杂环丁烷-1-羧酸酯和J与CH<sub>3</sub>I制备) 溶液中缓慢加入LDA (在THF中的2M溶液, 5.84mL, 11.7mmol)。在约-78℃搅拌该反应约1h并缓慢加入在THF (10mL) 中的I<sub>2</sub> (2.97g, 11.7mmol) 溶液, 在约-78℃搅拌该反应约4h。撤掉冷浴以将反应温热至室温, 通过加入饱和的Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>水溶液 (120mL) 淬灭反应, 用额外的EtOAc (2×150mL) 萃取, 并用盐水 (2x150mL) 洗涤。合并的有机物用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在减压下浓缩以提供粗品4-((1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-基)(甲基)氨基)-2-碘代-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-7-羧酸甲酯 (4.1g, 80%) : LC/MS (表1, 方法aa) R<sub>t</sub> = 1.87min; MS m/z: 640 (M+H)<sup>+</sup>。

[1249] 步骤B: 4-((1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-基)(甲基)氨基)-2-碘代-1H-吲哚-7-羧酸



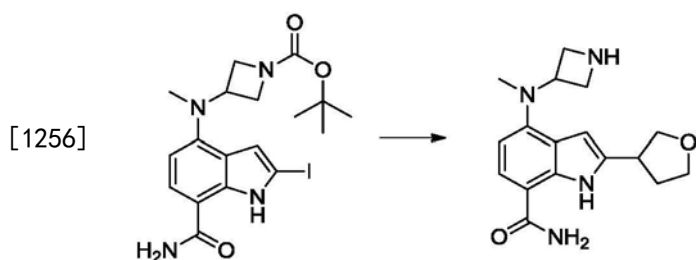
[1251] 向在MeOH (75mL) : THF (75mL) : 水 (30mL) 中的4-((1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-基)(甲基)氨基)-2-碘代-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-7-羧酸甲酯 (15.5g, 24.2mmol) 溶液中加入KOH (9.52g, 170mmol)。在约60℃搅拌混合物约16h, 冷却, 用2N HCl水溶液酸化。用EtOAc (2×350mL) 萃取并用盐水 (2×300mL) 洗涤。合并的有机物用无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在减压下浓缩以提供粗产物4-((1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-基)(甲基)氨基)-2-碘代-1H-吲哚-7-羧酸 (11.4g, 99%) : LC/MS (表1, 方法aa) R<sub>t</sub> = 1.86min; MS m/z: 416 (M+H-tBu)<sup>+</sup>。

[1252] 步骤C:3-((7-氨基甲酰基-2-碘代-1H-吡啶-4-基)(甲基)氨基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯



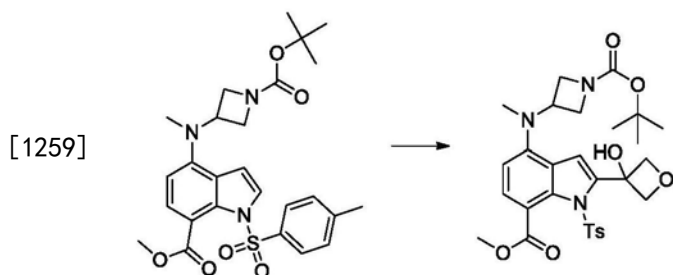
[1254] 将4-((1-(叔丁氧羰基)氮杂环丁烷-3-基)(甲基)氨基)-2-碘代-1H-吡啶-7-羧酸(13.7g, 29.1mmol)、HOBT(8.90g, 58.1mmol)和EDC(11.2g, 58.1mmol)溶解于DMF(260mL)并加入DIEA(25.4mL, 145mmol)。在室温下搅拌混合物约10分钟并加入NH<sub>4</sub>Cl(12.4g, 233mmol)。在室温下搅拌混合物约16h并加入饱和的NH<sub>4</sub>Cl水溶液(1L)。通过过滤收集固体,用水洗涤并干燥以得到粗产物3-((7-氨基甲酰基-2-碘代-1H-吡啶-4-基)(甲基)氨基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(13.4g, 97%):LC/MS(表1, 方法aa)R<sub>t</sub>=1.81min;MS m/z:471(M+H)<sup>+</sup>。

[1255] 制备#41:4-(氮杂环丁烷-3-基(甲基)氨基)-2-(四氢呋喃-3-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺



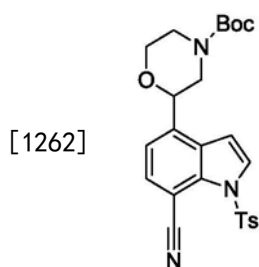
[1257] 将在NMP(1.2mL)中的3-((7-氨基甲酰基-2-碘代-1H-吡啶-4-基)(甲基)氨基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(0.050g, 0.11mmol, 制备#40)、(Z)-丁-2-烯-1,4-二醇(0.014g, 0.16mmol)、NaHCO<sub>3</sub>(10.7mg, 0.128mmol)和PdCl<sub>2</sub>(1.885mg, 10.63μmol)装入反应瓶。用氮气吹扫混合物,并在约130℃加热约1h。混合物用EtOAc(2×20mL)萃取并用盐水(2×20mL)洗涤。合并的有机物用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,在减压下浓缩并通过制备型TLC(EtOAc)纯化以得到粗3-((7-氨基甲酰基-2-(2,3-二氢呋喃-3-基)-1H-吡啶-4-基)(甲基)氨基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(0.028g, 39%)。在冰浴中在约0℃搅拌在DCM(1.5mL)中的3-((7-氨基甲酰基-2-(2,3-二氢呋喃-3-基)-1H-吡啶-4-基)(甲基)氨基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(0.055g, 0.081mmol)的混合物。加入三乙基硅烷(0.014g, 0.12mmol),然后逐滴加入BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>(0.015mL, 0.122mmol)。在约0℃搅拌混合物约1h,用饱和的Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液淬灭至pH约为8,然后过滤。通过制备型HPLC(表1, 方法bc)纯化滤液以得到4-(氮杂环丁烷-3-基(甲基)氨基)-2-(四氢呋喃-3-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺(0.008mg, 28%):LC/MS(表1, 方法av)R<sub>t</sub>=1.03min;MS m/z:315(M+H)<sup>+</sup>。

[1258] 制备#42:4-((1-(叔丁氧羰基)氮杂环丁烷-3-基)(甲基)氨基)-2-(3-羟基氧杂环丁-3-基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-7-羧酸甲酯

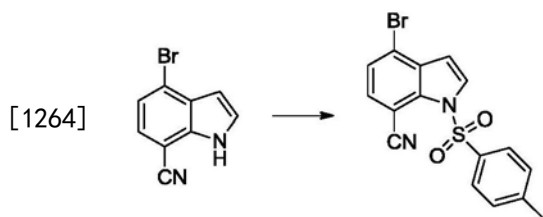


[1260] 在约-78℃向在THF (12mL) 中的4-((1-(叔丁氧羰基)氮杂环丁烷-3-基)(甲基)氨基)-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-7-羧酸甲酯(0.80g, 1.56mmol, 使用T由制备#1步骤C与叔丁基-3-氨基氮杂环丁烷-1-羧酸酯和J与CH<sub>3</sub>I制备)冷溶液中缓慢加入LDA(2M溶液在THF中, 1.168mL, 2.336mmol)。在约-78℃搅拌该反应约1h, 然后缓慢加入在THF (1mL) 中的氧杂环丁-3-酮(0.168g, 2.34mmol) 溶液并在约-78℃搅拌反应混合物约4h。撤掉冷浴并用饱和的NH<sub>4</sub>Cl水溶液淬灭反应。用EtOAc (2×50mL) 萃取混合物并用盐水 (2×50mL) 洗涤。合并的有机物用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 在减压下浓缩并通过制备型TLC (1:1EtOAc/pet. Et<sub>2</sub>O) 纯化以得到4-((1-(叔丁氧羰基)氮杂环丁烷-3-基)(甲基)氨基)-2-(3-羟基氧杂环丁-3-基)-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-7-羧酸甲酯(0.55g, 59%): LC/MS (表1, 方法av) R<sub>t</sub> = 1.67min; MS m/z: 586 (M+H)<sup>+</sup>。

[1261] 制备#43: 2-(7-氰基-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-4-基)吗啉-4-羧酸叔丁酯

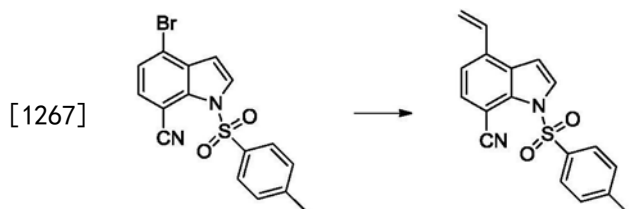


[1263] 步骤A: 4-溴-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-7-甲腈



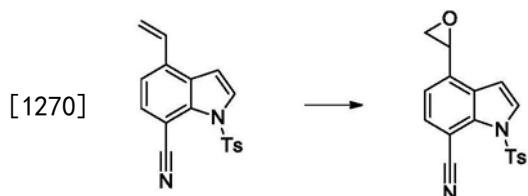
[1265] 将4-溴-1H-吲哚-7-甲腈(4.50g, 20.4mmol) 和THF (75mL) 装入圆底烧瓶。将溶液冷却至约0℃, 随后加入NaH (60%分散在矿物油中, 1.22g, 30.5mmol)。在约0℃搅拌该溶液约40分钟, 之后加入4-甲基苯-1-磺酰氯(4.66g, 24.4mmol)。撤掉冰浴并在室温下搅拌混合物约15h。将混合物倒入冰水 (~150mL) 中并用EtOAc (4x75mL) 萃取产物。合并的萃取物用水 (75mL) 洗涤, 用MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到4-溴-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-7-甲腈(5.74g, 75%): <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.21 (d, J=3.9Hz, 1H), 7.97-7.89 (m, 2H), 7.80-7.64 (m, 2H), 7.56-7.42 (m, 2H), 7.00 (d, J=3.8Hz, 1H), 2.38 (s, 3H)。

[1266] 步骤B: 1-甲苯磺酰基-4-乙烯基-1H-吲哚-7-甲腈



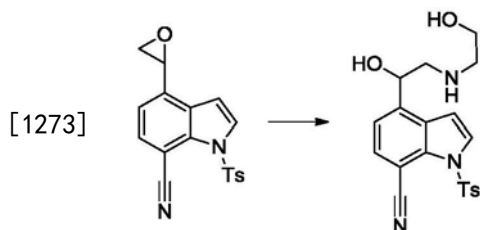
[1268] 将4-溴-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-7-甲腈(8.54g, 22.8mmol)、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (7.24g, 68.3mmol)和 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (1.665g, 2.276mmol)装入圆底烧瓶,之后加入THF(70.2mL):MeOH(10.03mL):水(10.03mL)。用 $\text{N}_2$ 吹扫反应混合物约15分钟,加入4,4,5,5-四甲基-2-乙炔基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(4.63mL, 27.3mmol)并将混合物加热至约70°C约5h。将混合物冷却至室温,并加入DCM(75mL)和水(50mL)。分层并用DCM(50mL)萃取水层。合并的萃取物用 $\text{MgSO}_4$ 干燥,过滤,在减压下浓缩并通过硅胶塞,用DCM洗脱,并真空浓缩。将残余物悬浮在 $\text{Et}_2\text{O}/\text{EtOAc}$ 的混合物中,过滤,然后用少量的 $\text{EtOAc}/\text{Et}_2\text{O}$ 洗涤沉淀物。在真空烘箱中干燥由此获得的物质以得到1-甲苯磺酰基-4-乙炔基-1H-吲哚-7-甲腈(5.62g, 77%):LC/MS(表1,方法as) $R_t=2.57\text{min}$ ;MS  $m/z:323(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[1269] 步骤C:4-(环氧乙烷-2-基)-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-7-甲腈



[1271] 向在二噁烷(16mL)和水(8mL)中的1-甲苯磺酰基-4-乙炔基-1H-吲哚-7-甲腈(0.40g, 1.241mmol)悬浮液中加入 $\text{AcOH}$ (0.0710mL, 1.24mmol)。将混合物冷却至约0°C。一次加入NBS(0.243g, 1.36mmol)。将反应温热至室温并搅拌约2h。一次加入 $\text{NaOH}$ (2M水溶液, 8.0mL, 16mmol)。通过过滤收集形成的固体,用水洗涤并在约60°C在真空烘箱中干燥约16h以得到4-(环氧乙烷-2-基)-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-7-甲腈(0.29g, 68%):LC/MS(表1,方法as) $R_t=2.36\text{min}$ ;MS  $m/z:339(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[1272] 步骤C:4-(1-羟基-2-((2-羟乙基)氨基)乙基)-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-7-甲腈

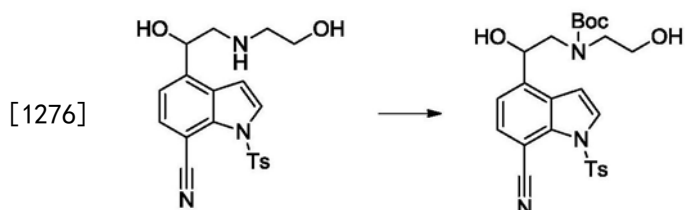


[1274] 向在IPA(8mL)中4-(环氧乙烷-2-基)-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-7-甲腈(0.285g, 0.841mmol)悬浮液中加入TEA(0.586mL, 4.21mmol),随后加入2-氨基乙醇(0.253mL, 4.21mmol)。在约75°C加热混合物约3h并在减压下浓缩。将残余物在 $\text{EtOAc}$ 和水之间分配。用 $\text{EtOAc}$ (2x10mL)萃取混合物。合并的有机层用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤,浓缩并真空泵下干燥以得到4-(1-羟基-2-((2-羟乙基)氨基)乙基)-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-7-甲腈(0.39g, 94%):LC/MS(表1,方法as) $R_t=1.53\text{min}$ ;MS  $m/z:400(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[1275] 步骤D:(2-(7-氰基-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-4-基)-2-羟乙基)(2-羟乙基)氨基甲

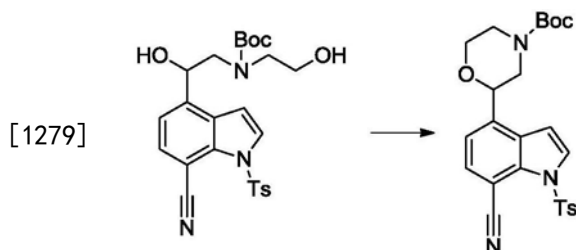


## 酸叔丁酯



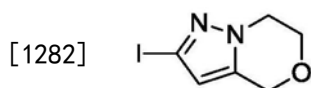
[1277] 在室温下向在EtOAc (3mL) 中的4-(1-羟基-2-((2-羟乙基)氨基)乙基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-7-甲腈 (0.336g, 0.673mmol) 溶液中加入DIEA (0.176mL, 1.01mmol), 随后逐滴加入在EtOAc (1mL) 中的二碳酸二叔丁酯 (0.220g, 1.01mmol)。加入THF (1mL) 以有助于溶解混合物, 并在室温下搅拌混合物约2h。加入额外的DIEA (0.060mL, 0.34mmol) 和二碳酸二叔丁酯 (0.073g, 0.34mmol)。在室温下再搅拌混合物约2h。减压下除去溶剂并通过快速色谱法 (25-50%EtOAc/庚烷) 纯化, 然后通过HPLC (表1, 方法bd) 以得到(2-(7-氰基-1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-4-基)-2-羟乙基)(2-羟乙基)氨基甲酸叔丁酯 (0.25g, 74%): LC/MS (表1, 方法as)  $R_t=2.22\text{min}$ ; MS  $m/z: 500 (M+H)^+$ 。

[1278] 步骤E: 2-(7-氰基-1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-4-基)吗啉-4-羧酸叔丁酯

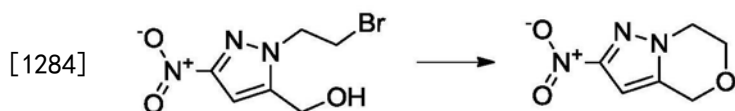


[1280] 在约0°C向装有在甲苯 (10mL) 中的(2-(7-氰基-1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-4-基)-2-羟乙基)(2-羟乙基)氨基甲酸叔丁酯 (0.50g, 1.0mmol) 和PPh<sub>3</sub> (0.315g, 1.20mmol) 的小瓶内加入TEA (0.367mL, 2.63mmol), 随后加入DCAD (0.441g, 1.20mmol)。在约0°C搅拌该溶液约5分钟, 然后在室温下搅拌约16h。在室温下加入额外的PPh<sub>3</sub> (0.131g, 0.500mmol) 和DCAD (0.184g, 0.500mmol), 并在约室温下搅拌混合物约6h。过滤反应混合物, 浓缩滤液并通过快速色谱法 (0-30%EtOAc/庚烷) 纯化以得到2-(7-氰基-1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-4-基)吗啉-4-羧酸叔丁酯 (0.41g, 84%): LC/MS (表1, 方法as)  $R_t=2.72\text{min}$ ; MS  $m/z: 499 (M+H_2O)^+$ 。

[1281] 制备#44: 2-碘代-6,7-二氢-4H-吡啶并[5,1-c][1,4]噁嗪



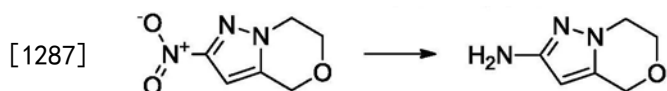
[1283] 步骤A: 2-硝基-6,7-二氢-4H-吡啶并[5,1-c][1,4]噁嗪



[1285] 在约130°C将在NMP (7.7mL) 中的(1-(2-溴乙基)-3-硝基-1H-吡啶-5-基)甲醇 (4.0g, 12mmol) [普林斯顿] 的混合物加热约16h。用DCM稀释混合物并用水和盐水洗涤。将有机层干燥, 浓缩并在硅胶上通过色谱法 (0-5%MeOH/DCM) 纯化以得到2-硝基-6,7-二氢-4H-吡啶并[5,1-c][1,4]噁嗪 (1g, 49%): <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta 6.88 (s, 1H)$ ,  $4.83 (s, 2H)$ ,

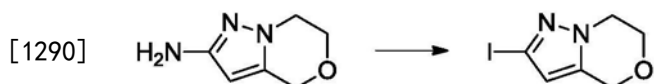
4.24 (t, J=5.2Hz, 2H), 4.13 (dd, J=5.9, 4.6Hz, 2H)。

[1286] 步骤B: 6,7-二氢-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-2-胺



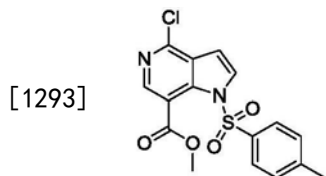
[1288] 在氮气下将Pd/C (10wt%, 0.755g, 0.709mmol) 装入烧瓶, 然后加入在EtOAc (59.1mL) 和MeOH (59.1mL) 中的2-硝基-6,7-二氢-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪 (4.0g, 24mmol)。在室温下搅拌反应约16h。通过 Celite® 塞过滤反应混合物, 并在减压下浓缩滤液以提供6,7-二氢-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-2-胺 (3.2g, 97%): LC/MS (表1, 方法as)  $R_t = 0.61\text{min}$ ; MS  $m/z: 140 (M+H)^+$ 。

[1289] 步骤C: 2-碘代-6,7-二氢-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪

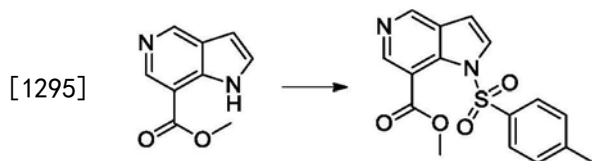


[1291] 将6,7-二氢-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-2-胺 (1.5g, 11mmol) 和浓HCl (2.43mL, 29.6mmol) 装入50mL圆底烧瓶中。将混合物冷却至约0°C。加入在水 (10mL) 中的NaNO<sub>2</sub> (0.707g, 10.2mmol) 溶液, 并搅拌该反应约15分钟。小心地加入在水 (10mL) 中的KI (2.86g, 17.3mmol) 溶液, 并在约0°C搅拌该反应约1h, 在室温下搅拌约30分钟。用EtOAc (20mL) 和水 (20mL) 稀释反应混合物, 然后从水层分离。通过在硅胶上的色谱 (0-50%EtOAc/庚烷) 纯化该溶液以得到2-碘代-6,7-二氢-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪 (0.996g, 37%): LC/MS (表1, 方法as)  $R_t = 1.58\text{min}$ ; MS  $m/z: 251 (M+H)^+$ 。

[1292] 制备#45: 4-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-7-羧酸甲酯

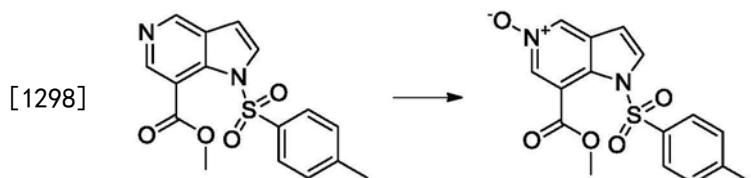


[1294] 步骤A: 1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-7-羧酸甲酯



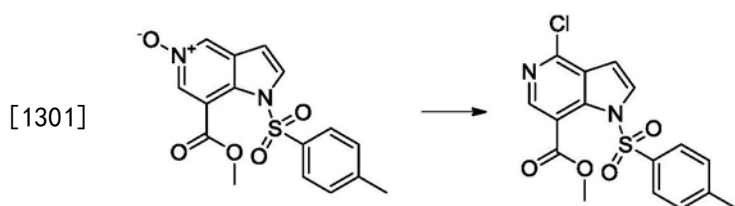
[1296] 将1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-7-羧酸甲酯 (14g, 79mmol) 和THF (225mL) [Pharmablock] 装入圆底烧瓶, 并将溶液冷却至约5°C, 之后加入KHMDS (在THF中1M, 79mL, 79mmol)。然后搅拌该溶液约1h, 之后加入在THF (25mL) 中的4-甲基苯-1-磺酰氯 (15.2g, 79.0mmol) 溶液。在约0-5°C搅拌混合物约2h, 之后加入饱和的NH<sub>4</sub>Cl水溶液和DCM。分层并用MgSO<sub>4</sub>干燥有机溶液, 过滤, 减压下浓缩并通过硅胶色谱法 (0-50%EtOAc/DCM) 纯化以得到1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-7-羧酸甲酯 (18.8g, 72%): LC/MS (表1, 方法as)  $R_t = 2.10\text{min}$ ; MS  $m/z: 331 (M+H)^+$ 。

[1297] 步骤B: 7-(甲氧基羰基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶5-氧化物



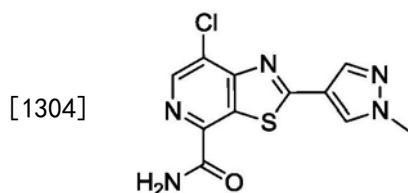
[1299] 将1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-7-羧酸甲酯(16.0g, 48.4mmol)和EtOAc(150mL)装入圆底烧瓶。向反应溶液中加入在EtOAc(80mL)中的3-氯过氧苯甲酸(14.2g, 82mmol)溶液,并在室温下搅拌约16h。向反应混合物中加入饱和的Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(50mL)并分层。用EtOAc(2x30mL)和DCM(2x30mL)萃取水层。合并的萃取物用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,并在减压下浓缩以得到稠的油状物,将其在真空泵上干燥以得到7-(甲氧基羰基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶5-氧化物(11.6g, 69%):LC/MS(表1,方法as)R<sub>t</sub>=1.73min;MS m/z: 347 (M+H)<sup>+</sup>。

[1300] 步骤C:4-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-7-羧酸甲酯

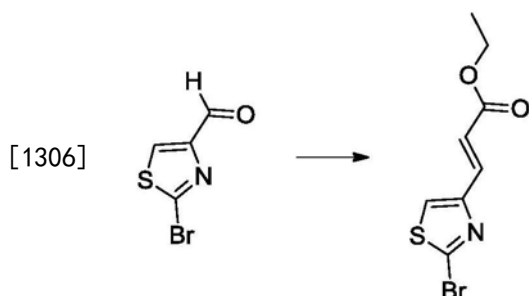


[1302] 将7-(甲氧基羰基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶5-氧化物(11.6g, 33.5mmol)和PCl<sub>3</sub>(26.5mL, 285mmol)装入圆底烧瓶,并加热至约60℃约2h。将溶液冷却至室温,并缓慢倒入到搅拌的冰水中,加入饱和的Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液中和所得混合物。用EtOAc(3x40mL)萃取水性混合物,合并的萃取物用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,并在减压下浓缩以得到4-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-7-羧酸甲酯(8.47g, 69%):LC/MS(表1,方法as)R<sub>t</sub>=2.46min;MS m/z:365 (M+H)<sup>+</sup>。

[1303] 制备#46:7-氯-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噻唑并[5,4-c]吡啶-4-甲酰胺



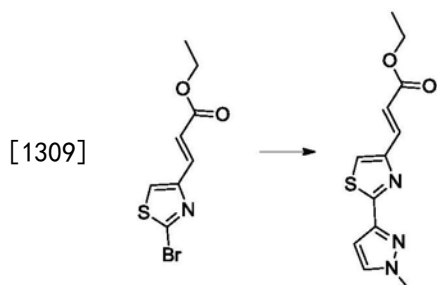
[1305] 步骤A:(E)-3-(2-溴噻唑-4-基)丙烯酸乙酯



[1307] 将在DCM(130mL)中的2-(三苯基亚正膦基)乙酸乙酯(37.2g, 107mmol)装入1L圆底烧瓶以得到无色溶液。将溶液冷却至约0℃并通过滴液漏斗将在DCM(500mL)中的2-溴噻唑-4-甲醛(20.5g, 107mmol)[ArkPharm]逐滴加入。将反应混合物缓慢温热至室温并搅拌约2h,

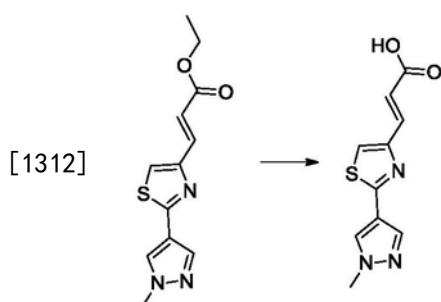
然后在减压下浓缩。将混合物置于Et<sub>2</sub>O (300mL) 中并在约40℃搅拌约30分钟。然后冷却, 过滤并用Et<sub>2</sub>O (50mL) 洗涤。丢弃沉淀物并将滤液浓缩至一半体积。通过过滤收集形成的沉淀物以得到第一批产物。浓缩滤液并加入Et<sub>2</sub>O (60mL), 在室温下搅拌混合物约20分钟, 并再次过滤新形成的沉淀物以收集第二批产物。在减压下浓缩来自该批的滤液并通过硅胶色谱法 (0-10%EtOAc/庚烷) 纯化。从Et<sub>2</sub>O重结晶由此获得的物质以得到第三及最后一批产物。合并所有批次以得到白色晶体物质, (E)-3-(2-溴噻唑-4-基) 丙烯酸乙酯 (20.1g, 72%) : LC/MS (表1, 方法as) R<sub>t</sub> = 2.26min; MS m/z: 262, 264 (M+H)<sup>+</sup>。

[1308] 步骤B: (E)-3-(2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基) 噻唑-4-基) 丙烯酸乙酯



[1310] 将1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑 (20.7g, 100mmol)、(E)-3-(2-溴噻唑-4-基) 丙烯酸乙酯 (20.1g, 77.0mmol)、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (24.4g, 230mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf) (5.61g, 7.67mmol) 和 (E)-3-(2-溴噻唑-4-基) 丙烯酸乙酯 (20.1g, 77.0mmol) 装入500mL圆底烧瓶。向固体混合物中加入THF (150mL): MeOH (21.00mL): 水 (21mL), 对悬浮液脱气并用N<sub>2</sub>吹扫约20分钟。在约75℃加热反应混合物约15h。过滤反应并用EtOAc (100mL) 洗涤, 用水 (70mL) 洗涤滤液。用EtOAc (2x70mL) 萃取水层, 合并的有机物用MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并浓缩。向残余物中加入DCM (50mL) 和庚烷 (150mL)。将整个悬浮液过滤, 用丙酮和异丙醇洗涤, 在真空烘箱中干燥以得到第一批产物。浓缩滤液, 并溶解于DCM (40mL) 中并通过硅胶塞 (洗脱液: 50%EtOAc/庚烷)。浓缩滤液, 在丙酮 (35mL) 中回流并冷却。过滤沉淀物, 用异丙醇洗涤, 与第一批合并并在约70℃在真空烘箱中干燥约16h以得到 (E)-3-(2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基) 噻唑-4-基) 丙烯酸乙酯 (15.2g, 75%) : LC/MS (表1, 方法as) R<sub>t</sub> = 1.94min; MS m/z: 264 (M+H)<sup>+</sup>。

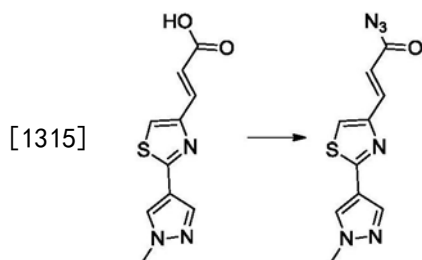
[1311] 步骤C: (E)-3-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 噻唑-4-基) 丙烯酸



[1313] 在20mL反应瓶中加入在MeOH (60mL): 水 (12mL) 中的 (E)-3-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 噻唑-4-基) 丙烯酸乙酯 (15.2g, 57.7mmol) 和LiOH (4.15g, 173mmol)。在约40℃搅拌反应混合物约2h。将反应混合物浓缩, 用水 (50mL) 稀释, 并用DCM (50x3mL) 洗涤。用1N HCl酸化水层直至不再有沉淀物形成。通过过滤收集沉淀物, 在约60℃在真空烘箱中干燥约16h以得到 (E)-3-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 噻唑-4-基) 丙烯酸 (12.3g, 91%) : <sup>1</sup>H NMR (400MHz,

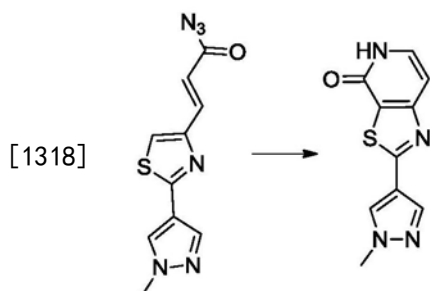
DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ 12.42 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.94 (s, 2H), 7.56 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.90 (s, 3H)。

[1314] 步骤D: (E)-3-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噻唑-4-基)丙烯酸叠氮化物



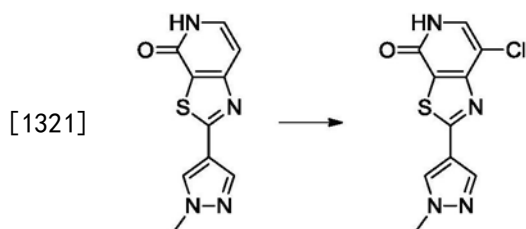
[1316] 向在丙酮 (170mL) 中的 (E)-3-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噻唑-4-基)丙烯酸 (11.2g, 47.4mmol) 悬浮液中加入 TEA (6.61mL, 47.4mmol), 并在冰浴中冷却混合物。逐滴加入氯甲酸异丁酯 (6.22mL, 47.4mmol)。约 3.5h 后, 小心地加入在水 (15mL) 中的 NaN<sub>3</sub> (3.85g, 59.2mmol) 溶液, 并在约 0°C 搅拌反应约 3h。将反应混合物倒在冰上并搅拌约 5 分钟, 过滤并用水 (50mL) 洗洗。在约 60°C 在真空烘箱中干燥沉淀物约 16h 以得到 (E)-3-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噻唑-4-基)丙烯酸叠氮化物 (9.6g, 78%): LC/MS (表1, 方法as) R<sub>t</sub> = 1.91min; MS m/z: 261 (M+H)<sup>+</sup>。

[1317] 步骤E: 2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噻唑并[5,4-c]吡啶-4(5H)-酮



[1319] 将在二苯基醚 (30mL) 中的三丁胺 (6.10mL, 25.6mmol) 装入 250mL 3-颈圆底烧瓶。将反应混合物加热至约 190°C, 小心地加入在二苯基醚 (80mL) 中的 (E)-3-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噻唑-4-基)丙烯酸叠氮化物 (5.60g, 21.5mmol), 并在约 190°C 搅拌该反应约 5h。将反应混合物冷却并倒到石油醚 (300mL) 上, 搅拌约 5 分钟并过滤。在约 70°C 在真空烘箱中干燥沉淀物约 30 分钟。将物质悬浮在 Et<sub>2</sub>O (100mL) 中并在约 50°C 加热约 20 分钟。然后过滤并用冷 Et<sub>2</sub>O 洗涤。在约 70°C 在真空烘箱中干燥沉淀物约 10h 以得到 2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噻唑并[5,4-c]吡啶-4(5H)-酮 (3.8g, 76%): LC/MS (表1, 方法as) R<sub>t</sub> = 1.13min; MS m/z: 233 (M+H)<sup>+</sup>。

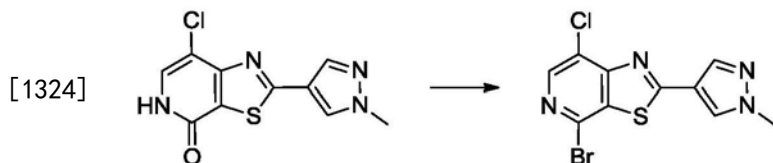
[1320] 步骤F: 7-氯-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噻唑并[5,4-c]吡啶-4(5H)-酮



[1322] 在 250mL 圆底烧瓶中加入在 MeCN (80mL) 中的 2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噻唑并[5,4-c]吡啶-4(5H)-酮 (3.7g, 16mmol) 以得到悬浮液。将反应混合物搅拌下加热至约 80°C。通

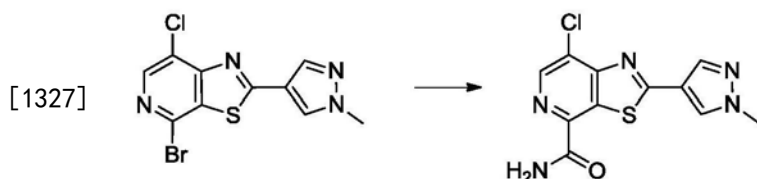
过滴液漏斗逐滴加入在MeCN (25mL) 中的NCS (3.19g, 23.9mmol) 溶液, 并在约80°C将反应搅拌约5h。将混合物用水 (100mL) 稀释, 过滤并用水 (40mL) 洗涤。在约70°C在真空烘箱中干燥沉淀物约16h以得到7-氯-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 噻唑并[5,4-c]吡啶-4(5H)-酮 (3.55g, 84%): LC/MS (表1, 方法as)  $R_t=1.27\text{min}$ ; MS  $m/z: 267 (M+H)^+$ 。

[1323] 步骤G: 4-溴-7-氯-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 噻唑并[5,4-c]吡啶



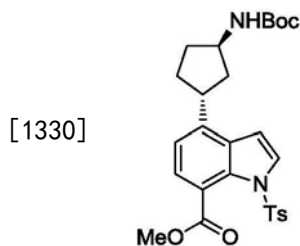
[1325] 将在100mL 3-颈圆底烧瓶中的7-氯-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 噻唑并[5,4-c]吡啶-4(5H)-酮 (1.30g, 4.87mmol) 和POBr<sub>3</sub> (3.91g, 13.6mmol) 的混合物加热至约70°C约10分钟, 然后加热至约120°C约45分钟。加入额外的POBr<sub>3</sub> (1.40g, 4.87mmol) 并加热约50分钟。在冰浴上冷却混合物, 并向其中小心地加入碎冰和水的混合物 (40mL)。在室温下搅拌混合物约16h。向悬浮液中加入DCM (60mL) 并搅拌约30分钟, 然后过滤以除去一些黑色固体。分离DCM层, 并用DCM (2×20mL) 萃取水层。合并的有机层用MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并吸附在硅胶 (4-6g) 上。将物质通过硅胶色谱法 (1-3% EtOAc/庚烷) 纯化以得到4-溴-7-氯-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 噻唑并[5,4-c]吡啶 (0.85g, 53%): LC/MS (表1, 方法as)  $R_t=2.20\text{min}$ ; MS  $m/z: 331 (M+H)^+$ 。

[1326] 步骤H: 7-氯-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 噻唑并[5,4-c]吡啶-4-甲腈

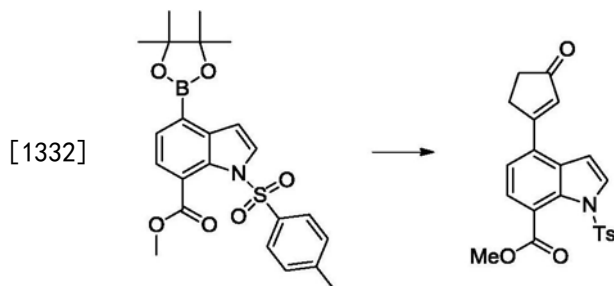


[1328] 在50mL圆底烧瓶中加入在DMF (10mL) 中的4-溴-7-氯-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 噻唑并[5,4-c]吡啶 (0.770g, 2.13mmol)、Zn(CN)<sub>2</sub> (0.168g, 1.44mmol) 和Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.174g, 0.151mmol)。对烧瓶进行脱气并用氮气吹扫, 然后在氮气下在约110°C-120°C用热的方法加热约50分钟。将反应混合物用水 (25mL) 稀释并搅拌约5分钟, 过滤并用水 (6mL) 洗涤。在约70°C在真空烘箱中干燥沉淀物约16h以得到粗7-氯-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 噻唑并[5,4-c]吡啶-4-甲腈 (0.67g, 98%)。向装有在MeOH (12mL) 中的NaOH (1M水溶液, 7.29mL, 7.29mmol) 的烧瓶中加入H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30%水溶液, 1.24mL, 12.2mmol)。将该溶液加入含有7-氯-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 噻唑并[5,4-c]吡啶-4-甲腈 (0.670g, 2.43mmol) 的烧瓶并在约30°C搅拌约5分钟。用水 (51mL) 稀释反应混合物并在室温下搅拌约5分钟并过滤。将沉淀物用Et<sub>2</sub>O研磨, 过滤, 并在真空烘箱中干燥约16h以得到7-氯-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 噻唑并[5,4-c]吡啶-4-甲酰胺 (0.597g, 84%): LC/MS (表1, 方法as)  $R_t=1.58\text{min}$ ; MS  $m/z: 294 (M+H)^+$ 。

[1329] 制备#47: 4-((1R,3R)-3-((叔丁氧羰基)氨基)环戊基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-7-羧酸甲酯

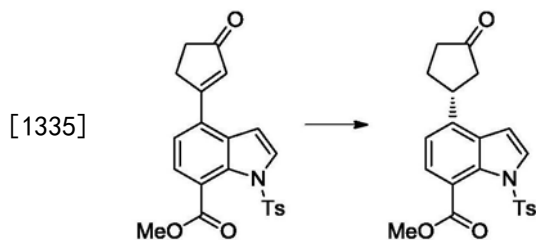


[1331] 步骤A: 4-(3-氧代环戊-1-烯-1-基)-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-7-羧酸甲酯



[1333] 将在2-甲基-THF (18.64mL) 和水 (12.43mL) 中的4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-7-羧酸甲酯 (1.74g, 3.82mmol, 使用A由制备#1步骤C与联硼酸频那醇酯制备) 装入烧瓶。将混合物在冷水浴中冷却至约10°C。加入NaIO<sub>4</sub> (1.23g, 5.73mmol), 搅拌反应约30分钟并逐滴加入1M HCl (8.41mL, 8.41mmol) 水溶液。在室温下搅拌混合物约16h。加入额外的2-甲基-THF (50mL), 分离水层, 并用10%Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>水溶液 (2×30mL)、饱和的NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (30mL) 和盐水 (20mL) 洗涤有机层。然后用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥有机层, 过滤并浓缩以提供粗(7-(甲氧羰基)-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-4-基)硼酸。在100mL圆底烧瓶中加入在二噁烷 (17mL) 中的粗(7-(甲氧基羰基)-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-4-基)硼酸 (1.59g, 4.26mmol)。加入在水 (4.26mL) 中的Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.47g, 10.7mmol) 溶液, 将混合物用氮气脱气, 之后在惰性气氛中加入PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.209g, 0.298mmol) 和3-溴环戊-2-烯酮 (1.4mL, 12.8mmol)。在约80°C将混合物加热约3h, 然后冷却至室温, 并加入DCM (100mL) 和水 (50mL)。分层并用DCM (2x50mL) 萃取水层。用MgSO<sub>4</sub>干燥合并的有机物。真空除去溶剂, 使用硅胶色谱法 (0-60%EtOAc/庚烷) 纯化残余物以提供4-(3-氧代环戊-1-烯-1-基)-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-7-羧酸甲酯 (1.2g, 69%) : <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.92 (d, J=3.9Hz, 1H), 7.71 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.67-7.62 (m, 2H), 7.58 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.39-7.31 (m, 2H), 7.23 (d, J=3.9Hz, 1H), 6.67 (t, J=1.8Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.12 (dt, J=6.9, 1.9Hz, 2H), 2.47 (dd, J=4.9, 2.5Hz, 2H), 2.33 (s, 3H)。

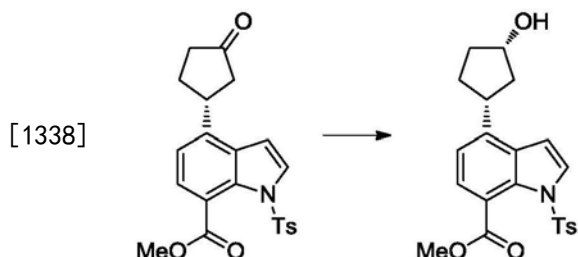
[1334] 步骤B: (R)-4-(3-氧代环戊基)-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-7-羧酸甲酯



[1336] 在40mL反应瓶中加入在THF (5.67mL) 中的(2S,5S)-5-苄基-3-甲基-2-(5-甲基咪唑-2-基)咪唑烷-4-酮 (0.190g, 0.703mmol) 和4-(3-氧代环戊-1-烯-1-基)-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-7-羧酸甲酯 (3.05g, 7.45mmol)。将混合物冷却至约0°C并用氮气脱气。在惰性气氛

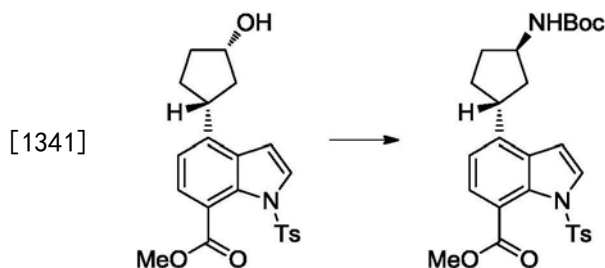
下加入2,6-二甲基-1,4-二氢吡啶-3,5-二羧酸二叔丁酯(1.05g,3.40mmol)和三氯乙酸(0.071mL,0.70mmol)。在约4℃搅拌反应混合物约16h。加入额外的2,6-二甲基-1,4-二氢吡啶-3,5-二羧酸二叔丁酯(0.420g,1.36mmol),并冷却下搅拌反应约72h。将粗物质吸附在硅胶上并通过硅胶色谱法(0-45%EtOAc/庚烷)纯化以提供(R)-4-(3-氧环戊基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯-7-羧酸甲酯(1g,79%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDC1<sub>3</sub>-d) δ7.67-7.58(m,2H),7.58-7.45(m,2H),7.23-7.10(m,3H),6.75(d,J=4.2Hz,1H),3.91(s,3H),3.73(tdd,J=10.1,7.6,6.0Hz,1H),2.73-2.61(m,1H),2.51-2.24(m,7H),2.16-1.98(m,1H)。

[1337] 步骤C:4-((1R,3S)-3-羟基环戊基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯-7-羧酸甲酯



[1339] 在200mL圆底烧瓶中加入在THF(32.4mL)中的(R)-4-(3-氧环戊基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯-7-羧酸甲酯(1.60g,3.89mmol)。将溶液冷却至约-78℃。经约20分钟逐滴加入L-Selectride(7.78mL,7.78mmol),并将混合物搅拌约16h。在冰浴上冷却反应混合物,逐滴加入饱和的NH<sub>4</sub>Cl水溶液(60mL),然后加入EtOAc(100mL)和水(20mL)。分离有机层,用盐水洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,浓缩并通过硅胶色谱法(0-65%EtOAc/庚烷)纯化。使用手性色谱法(表2,方法19)纯化获得的残余物以得到4-((1R,3S)-3-羟基环戊基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯-7-羧酸甲酯(0.36g,22%):LC/MS(表1,方法a)R<sub>t</sub>=2.21min;MS m/z:431(M+H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>。

[1340] 步骤D:4-((1R,3R)-3-((叔丁氧羰基)氨基)环戊基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯-7-羧酸甲酯

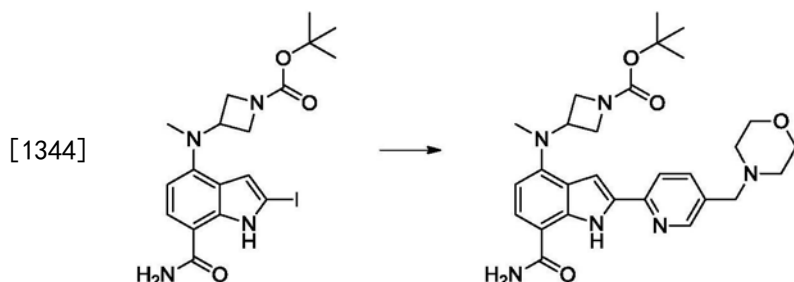


[1342] 在40mL反应瓶中加入在THF(3.4mL)中的4-((1R,3S)-3-羟基环戊基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯-7-羧酸甲酯(0.35g,0.85mmol)和PPh<sub>3</sub>(0.266g,1.02mmol)。将溶液冷却至约10℃,加入DIEA(0.148mL,0.846mmol),之后逐滴加入DIAD(0.197mL,1.02mmol),并搅拌反应混合物约30分钟。逐滴加入叠氮磷酸二苯酯(0.219mL,1.02mmol)并在室温下搅拌约3h。逐滴加入在THF(0.6mL)中的PPh<sub>3</sub>(0.289g,1.10mmol)溶液,并将混合物搅拌约18h。加入水(0.183mL,10.2mmol)并在约45℃将混合物加热约72h。向反应混合物中加入DCM(10.7mL,166mmol)和在水(2.14mL,119mmol)中的磷酸氢钾(0.737g,4.23mmol)溶液。将在DCM(2.14mL,33.2mmol)中的二碳酸二叔丁酯(0.393mL,1.69mmol)溶液逐滴加入并在室温下搅拌约1h。加入盐水(2mL),分离有机层,并用盐水(3mL)洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,浓缩并通过硅胶色谱法(0-40%EtOAc/庚烷)纯化以提供4-((1R,3R)-3-((叔丁氧羰基)氨基)环戊基)-



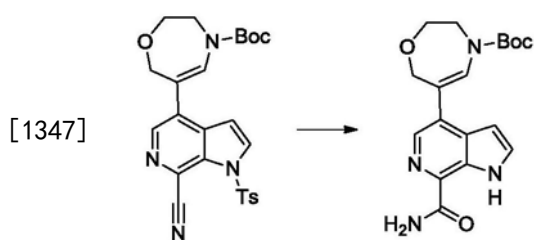
1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-7-羧酸甲酯 (0.396g, 59%) :LC/MS (表1, 方法a)  $R_t = 2.72\text{min}$ ; MS  $m/z: 530 (M+H_2O)^+$ .

[1343] 制备#48: 3-((7-氨基甲酰基-2-(5-(吗啉代甲基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)(甲基)氨基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯



[1345] 向在THF (5mL) 中的4-((6-溴吡啶-3-基)甲基)吗啉 (0.300g, 1.17mmol) 混合物中加入正丁基锂 (1.17mL, 2.92mmol)。在约-78℃搅拌混合物约1h, 然后缓慢加入三丁基氯化锡 (0.949g, 2.92mmol)。经约1h内使混合物温热至室温, 并加入NH<sub>4</sub>Cl的饱和溶液。用EtOAc萃取混合物, 合并的有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 并真空浓缩以产生粗4-((6-(三丁基甲锡烷基)吡啶-3-基)甲基)吗啉。将含有在DMF (2mL) 中的3-((7-氨基甲酰基-2-碘代-1H-吡啶-4-基)(甲基)氨基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯 (0.300g, 0.638mmol, 制备#40) 溶液用LiCl (0.270g, 6.38mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>加合物 (0.156g, 0.191mmol) 和4-((6-(三丁基甲锡烷基)吡啶-3-基)甲基)吗啉 (0.894g, 1.91mmol) 处理。在约100℃将混合物加热约16h, 冷却, 通过 Celite<sup>®</sup> 过滤, 并在EtOAc和水之间分配。有机相用盐水洗涤, 用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过硅胶色谱法 (0-5% MeOH/DCM) 纯化以提供3-((7-氨基甲酰基-2-(5-(吗啉代甲基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)(甲基)氨基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯 (0.172g, 11%) :LCMS (表1, 方法av)  $R_t = 1.24\text{min}$ ; MS  $m/z: 521 (M+H)^+$ 。

[1346] 制备#49: 6-(7-氨基甲酰基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-2,3-二氢-1,4-氧氮杂萘-4(7H)-羧酸叔丁酯



[1348] 在约0℃向在EtOH (3.93mL) 中的6-(7-氰基-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-2,3-二氢-1,4-氧氮杂萘-4(7H)-羧酸叔丁酯 (0.973g, 1.97mmol, 使用AG由6-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,3-二氢-1,4-氧氮杂萘-4(7H)-羧酸叔丁酯 (制备#W.1) 与4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂环戊硼烷) 和制备#AH.1制备) 溶液中加入NaOH (1N水溶液, 7.87mL, 7.87mmol), 之后加入H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30%水溶液, 1.12mL, 9.84mmol)。约10分钟后, 撤掉冰浴。约1h后, 加入额外的NaOH (1N水溶液, 7mL, 7mmol) 和H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30%水溶液, 1.00mL, 8.82mmol) 和DCM (3mL)。将反应混合物搅拌约1h并浓缩直至约15mL, 用水 (10mL) 和DCM (20mL) 稀释。过滤悬浮液以除去任何固体。分离DCM层, 用MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 浓缩并通

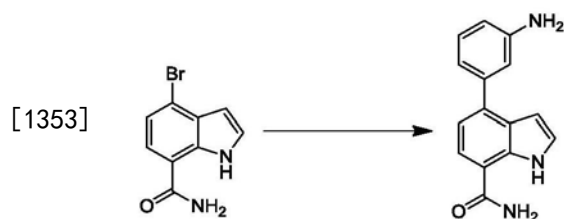
过硅胶色谱法纯化以得到6-(7-氨基甲酰基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-2,3-二氢-1,4-氧氮杂<sup>草</sup>-4(7H)-羧酸叔丁酯(0.138g, 20%):LC/MS(表1, 方法as)  $R_t=1.90$  min; MS  $m/z: 359$  (M+H)<sup>+</sup>。

[1349] 通用方法A: 芳基或杂芳基卤化物与芳基或杂芳基硼酸或硼酸酯的Suzuki反应

[1350] 向在溶剂(如: THF、DME、DMF、1,4-二噁烷、1,4-二噁烷/水、DME/水、1,4-二噁烷/水、甲苯/EtOH/水、1,4-二噁烷/EtOH/水或THF/MeOH/水, 优选THF/MeOH/水、1,4-二噁烷/水、DME/水或1,4-二噁烷/EtOH/水)中的芳基卤化物(优选1当量)、硼酸或硼酸酯(1-2当量, 优选1.1当量)和无机碱(如KF、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>或Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 优选Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>或Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) (1.1-16当量, 优选2当量)的混合物中加入钯催化剂(例如Pd(OAc)<sub>2</sub>、Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>、双(乙酰基)三苯基膦钯(II)、聚合物结合的FibreCat™ 1032、SiliaCat DPP-Pd、PdCl<sub>2</sub>(dppf)、(1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁)二氯化钯(II)或Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; 优选PdCl<sub>2</sub>(dppf)、(1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁)二氯化钯(II)或SiliaCat DPP-Pd 0.01-0.20当量, 优选0.1当量)并且任选地加入配体(例如三环己基膦、三叔丁基膦; 优选没有或者三环己基膦; 0.01-1.0当量, 优选0.16当量)。在约40-120°C(优选约70-85°C)用热的方法加热混合物约1-48 h(优选约24h), 或在约100-200°C(优选约120-150°C)在微波炉(优选5分钟升温时间, 300瓦特最大功率, 250 psi最大压力)中加热约5-60分钟(优选约20-45分钟)。使混合物冷却至室温, 并使用以下方法之一处理。方法1. 对于含水的反应, 可以用有机溶剂(如DCM或EtOAc)稀释混合物。分层, 并任选地用水和/或盐水洗涤有机溶液, 用无水MgSO<sub>4</sub>或Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 并在减压下除去溶剂以得到期望的化合物。方法2. 在减压下浓缩混合物。方法3. 通过过滤除去催化剂并在减压下浓缩滤液。

[1351] 通用方法A的说明

[1352] 制备#A.1: 4-(3-氨基苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺



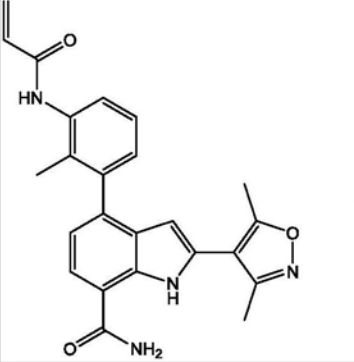
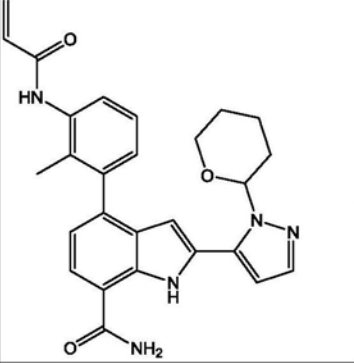
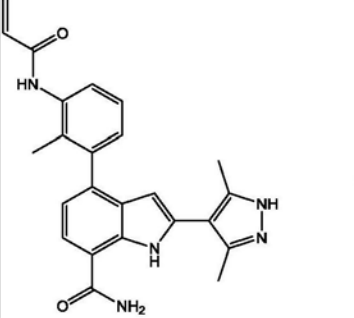
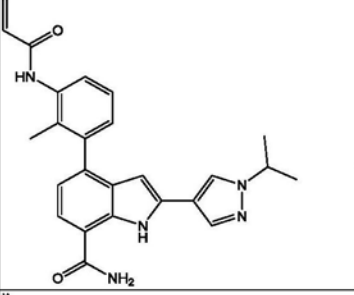
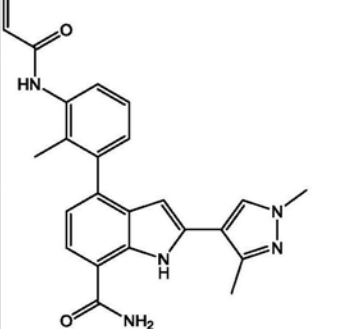
[1354] 将4-溴-1H-吡啶-7-甲酰胺(2.08g, 8.70mmol, 制备#2)、3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺(2.10g, 9.57mmol)、碳酸钠(2.77g, 26.1mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(0.637g, 0.870mmol)装入容器并用氮气吹扫。加入THF(71.4mL)、MeOH(10mL)和水(10mL)的混合物, 并在约70°C搅拌反应约24h。通过Celite®过滤混合物, 减压下除去溶剂, 并将残余物在硅胶上通过柱色谱法(用MeOH/DCM(0-10%)洗脱)纯化以提供固体。用醚将固体研磨以提供4-(3-氨基苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺(1.37g, 63%):LC/MS(表1, 方法f)  $R_t=0.76$ min; MS  $m/z: 293$  (M+MeCN+H)<sup>+</sup>。

[1355] 表A.1使用通用方法A由N-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)丙烯酰胺(使用E由2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺和丙烯酰氯制备)制备的实施例

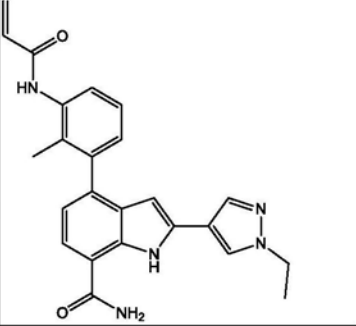
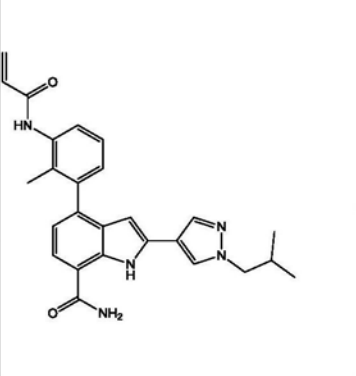
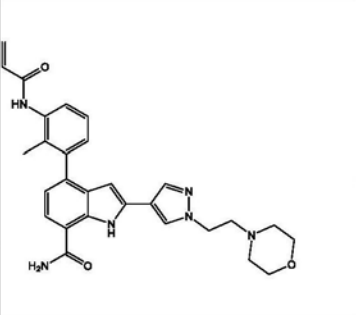
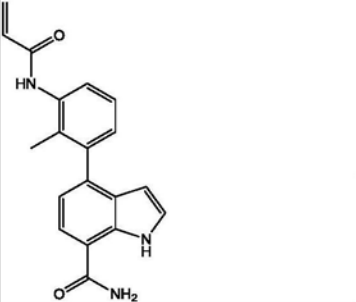
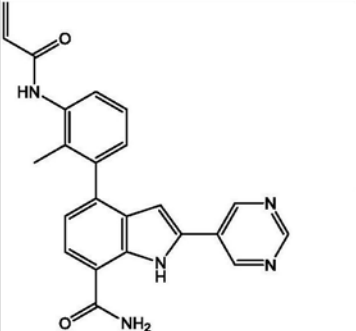
[1356]

芳基溴	产物	实 施 例 #	R <sub>t</sub> 分钟 (表 1, 方 法)	m/zESI +(M+H ) <sup>+</sup>	Btk IC <sub>50</sub>
-----	----	------------	------------------------------------	-----------------------------------	-------------------------

[1357]

4-溴-2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-7-甲酰胺(使用 A 由制备#1 和 3,5-二甲基异噁唑-4-硼酸频哪醇酯制备)		A.1.1	2.84(d)	415	B
4-溴-2-(1-(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-2-基)-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-1 <i>H</i> -吡唑-7-甲酰胺(使用 A 由制备#1 和 1-(2-四氢吡喃基)-1 <i>H</i> -吡唑-5-硼酸频哪醇酯制备)		A.1.2	2.87(p)	470	A
4-溴-2-(3,5-二甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-7-甲酰胺(使用 A 由制备#1 和 3,5-二甲基吡唑-4-硼酸频哪醇酯制备)		A.1.3	2.51(d)	414	B
4-溴-2-(1-异丙基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-7-甲酰胺(使用 A 由制备#1 和 1-异丙基-1 <i>H</i> -吡唑-4-硼酸频哪醇酯制备)		A.1.4	2.85(d)	428	A
4-溴-2-(1,3-二甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-7-甲酰胺(使用 A 由制备#1 和 1,3-二甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-硼酸频哪醇酯制备)		A.1.5	2.66(d)	414	A

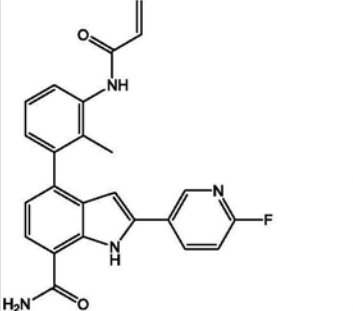
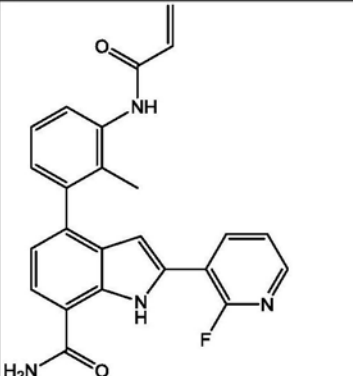
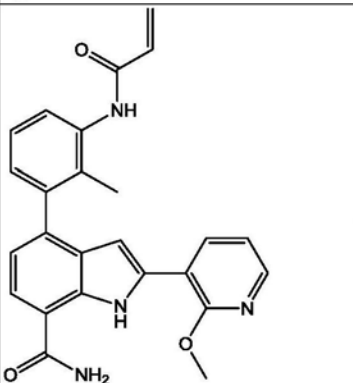
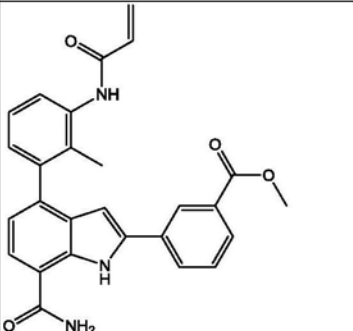
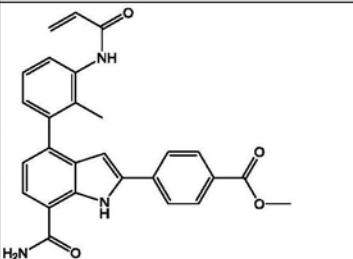
[1358]

4-溴-2-(1-乙基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-1 <i>H</i> -吲哚-7-甲酰胺(使用 A 由制备#1 和 1-乙基-1 <i>H</i> -吡唑-4-硼酸, 频哪醇酯制备)		A.1.6	2.74(d)	414	A
4-溴-2-(1-异丁基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-1 <i>H</i> -吲哚-7-甲酰胺(使用 A 由制备#1 和 1-异丁基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1 <i>H</i> -吡唑制备)		A.1.7	2.98(d)	442	A
4-溴-2-(1-(2-吗啉代乙基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-1 <i>H</i> -吲哚-7-甲酰胺(使用 A 由制备#1 和 1-(2-吗啉代乙基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-硼酸频哪醇酯制备)		A.1.8	2.28(d)	499	A
4-溴-1 <i>H</i> -吲哚-7-甲酰胺(制备#2)		A.1.9	1.31(f)	320	B
4-溴-2-(嘧啶-5-基)-1 <i>H</i> -吲哚-7-甲酰胺(使用 A 由制备#1 和 嘧啶-5-硼酸频哪醇酯制备)		A.1.10	2.56(d)	398	A

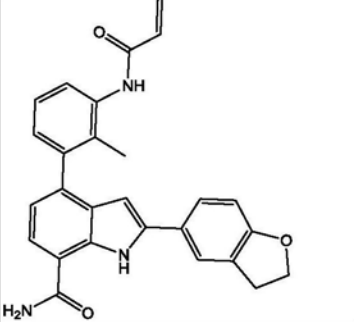
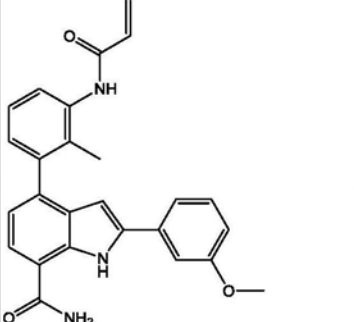
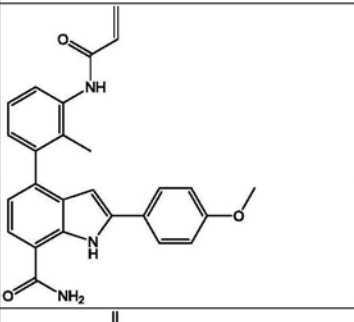
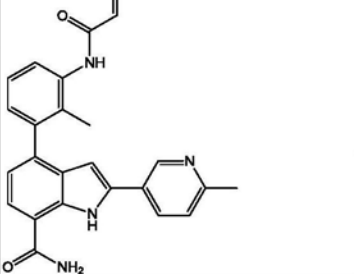
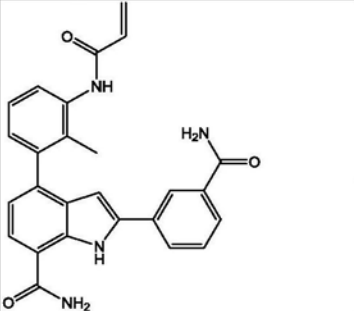
[1359]

4-溴-2-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-1 <i>H</i> -吲哚-7-甲酰胺(使用 A 由制备#1 和 1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-硼酸频哪醇酯制备)		A.1.11	2.66(d)	400	A
4-溴-2-(吡啶-4-基)-1 <i>H</i> -吲哚-7-甲酰胺(使用 A 由制备#1 和 4-吡啶硼酸频哪醇酯制备)		A.1.12	2.22(d)	397	A
4-溴-2-(2-甲氧基吡啶-4-基)-1 <i>H</i> -吲哚-7-甲酰胺(使用 A 由制备#1 和 2-甲氧基-吡啶-4-硼酸制备)		A.1.13	2.70(d)	427	A
4-溴-2-(3-氰基苯基)-1 <i>H</i> -吲哚-7-甲酰胺(使用 A 由制备#1 和 3-氰基苯基-硼酸制备)		A.1.14	3.03(d)	421	A
2-(3-乙酰胺基苯基)-4-溴-1 <i>H</i> -吲哚-7-甲酰胺(使用 A 由制备#1 和 3-乙酰胺基-苯基硼酸制备)		A.1.15	2.79(d)	453	A

[1360]

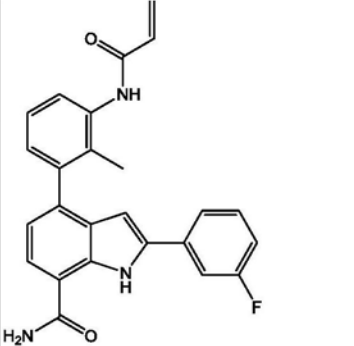
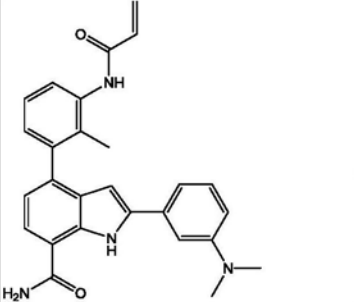
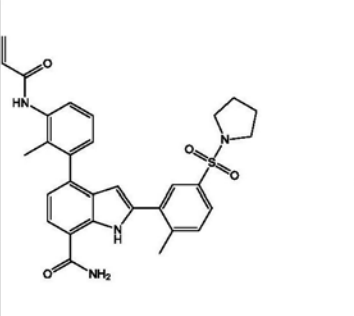
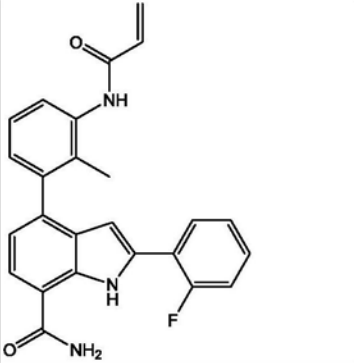
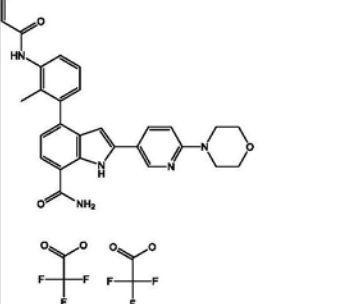
4-溴-2-(6-氟代吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -吲哚-7-甲酰胺(使用A由制备#1和2-氟代吡啶-5-硼酸制备)		A.1.16	2.87(d)	415	A
4-溴-2-(2-氟代吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -吲哚-7-甲酰胺(使用A由制备#1和2-氟代吡啶-3-硼酸制备)		A.1.17	2.86(d)	415	A
4-溴-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -吲哚-7-甲酰胺(使用A由制备#1和2-甲氧基-吡啶-3-硼酸频哪醇酯制备)		A.1.18	2.97(d)	427	A
3-(4-溴-7-氨基甲酰基-1 <i>H</i> -吲哚-2-基)苯甲酸甲酯(使用A由制备#1和3-甲氧基羰基苯基硼酸制备)		A.1.19	2.77(o)	454	A
4-(4-溴-7-氨基甲酰基-1 <i>H</i> -吲哚-2-基)苯甲酸甲酯(使用A由制备#1和4-甲氧基羰基苯基硼酸制备)		A.1.20	2.77(o)	454	A

[1361]

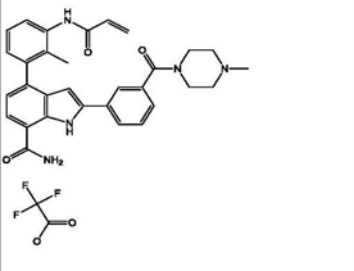
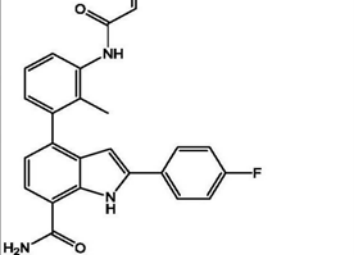
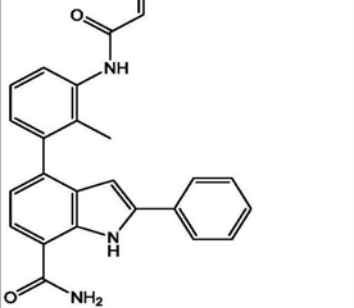
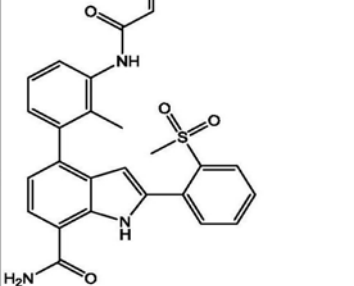
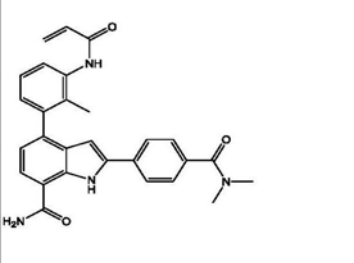
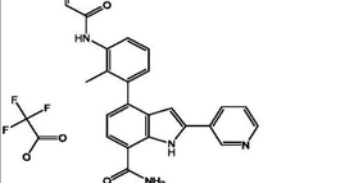
4-溴-2-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1 <i>H</i> -吲哚-7-甲酰胺(使用 A 由制备#1 和 2,3-二氢苯并呋喃-5-硼酸制备)		A.1.21	2.75(o)	438	A
4-溴-2-(3-甲氧基苯基)-1 <i>H</i> -吲哚-7-甲酰胺(使用 A 由制备#1 和 3-甲氧基-苯基硼酸制备)		A.1.22	2.78(o)	426	A
4-溴-2-(4-甲氧基苯基)-1 <i>H</i> -吲哚-7-甲酰胺(使用 A 由制备#1 和 4-甲氧基-苯基硼酸制备)		A.1.23	2.76(o)	426	A
4-溴-2-(6-甲基吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -吲哚-7-甲酰胺(使用 A 由制备#1 和 6-甲基吡啶-3-硼酸制备)		A.1.24	2.36(d)	411	A
4-溴-2-(3-氨基甲酰基苯基)-1 <i>H</i> -吲哚-7-甲酰胺(使用 A 由制备#1 和 3-氨基羰基苯基硼酸制备)		A.1.25	2.68(d)	439	A



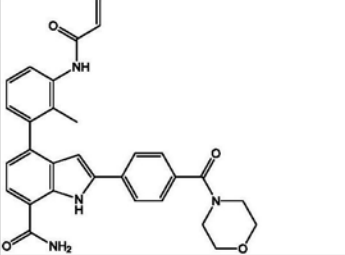
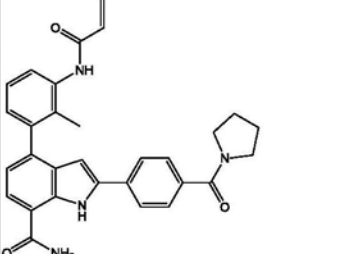
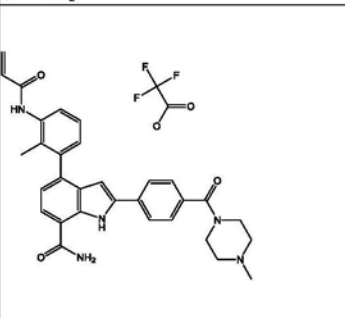
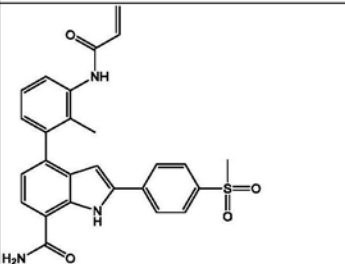
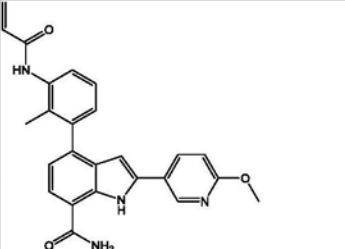
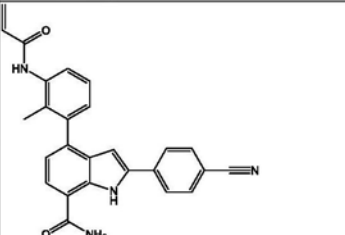
[1362]

4-溴-2-(3-氟苯基)-1 <i>H</i> -吲哚-7-甲酰胺(使用 A 由制备#1 和 3-氟苯基硼酸制备)		A.1.26	2.82(o)	414	A
4-溴-2-(3-(二甲氨基)苯基)-1 <i>H</i> -吲哚-7-甲酰胺(使用 A 由制备#1 和 3-( <i>N,N</i> -二甲氨基)苯基硼酸制备)		A.1.27	2.24(o)	439	A
4-溴-2-(2-甲基-5-(吡咯烷-1-基磺酰基)苯基)-1 <i>H</i> -吲哚-7-甲酰胺(使用 A 由制备#1 和 2-甲基-5-(吡咯烷-1-基磺酰基)苯基硼酸制备)		A.1.28	2.76(o)	543	B
4-溴-2-(2-氟苯基)-1 <i>H</i> -吲哚-7-甲酰胺(使用 A 由制备#1 和 2-氟苯基硼酸制备)		A.1.29	2.80(o)	414	A
4-溴-2-(6-吗啉代吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -吲哚-7-甲酰胺(使用 A 由制备#1 和 6-(吗啉-4-基)吡啶-3-硼酸频哪醇酯制备)		A.1.30	2.64(d)	482	A

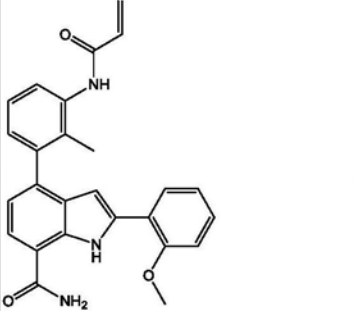
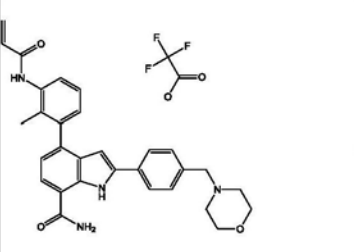
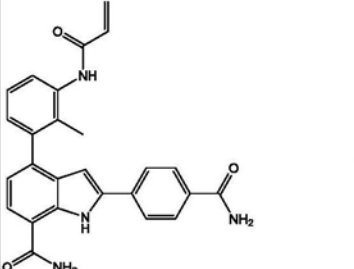
[1363]

4-溴-2-(4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)-1 <i>H</i> -吲哚-7-甲酰胺 (使用 A 由制备#1 和 3-(4-甲基-1-哌嗪基羰基)苯硼酸频哪醇酯制备)		A.1.31	2.34(d)	522	A
4-溴-2-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -吲哚-7-甲酰胺(使用 A 由制备#1 和 4-氟苯基硼酸制备)		A.1.32	2.80(o)	414	A
4-溴-2-苯基-1 <i>H</i> -吲哚-7-甲酰胺(使用 A 由制备#1 和 苯基硼酸频哪醇酯制备)		A.1.33	2.77(o)	396	A
4-溴-2-(2-(甲磺酰基)苯基)-1 <i>H</i> -吲哚-7-甲酰胺(使用 A 由制备#1 和 2-(甲磺酰基)苯基硼酸制备)		A.1.34	2.85(d)	474	B
4-溴-2-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)-1 <i>H</i> -吲哚-7-甲酰胺 (使用 A 由制备#1 和 4-( <i>N,N</i> -二甲氨基羰基)苯基硼酸制备)		A.1.35	2.76(d)	467	A
4-溴-2-(吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -吲哚-7-甲酰胺(使用 A 由制备#1 和 3-吡啶硼酸频哪醇酯制备)		A.1.36	1.71(a)	397	A

[1364]

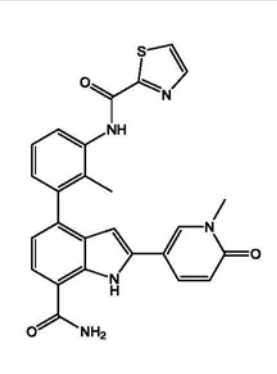
4-溴-2-(4-(吗啉-4-羰基)苯基)-1 <i>H</i> -吡啶-7-甲酰胺(使用 A 由制备#1 和 4-(吗啉-4-羰基)苯基硼酸频哪醇酯制备)		A.1.37	2.74(d)	509	A
4-溴-2-(4-(吡咯烷-1-羰基)苯基)-1 <i>H</i> -吡啶-7-甲酰胺(使用 A 由制备#1 和 4-(1-吡咯烷基羰基)苯基硼酸频哪醇酯制备)		A.1.38	2.87(d)	493	A
4-溴-2-(4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)-1 <i>H</i> -吡啶-7-甲酰胺(使用 A 由制备#1 和 4-(4-甲基-1-哌嗪基羰基)苯基硼酸频哪醇酯制备)		A.1.39	2.31(d)	522	A
4-溴-2-(4-(甲磺酰基)苯基)-1 <i>H</i> -吡啶-7-甲酰胺(使用 A 由制备#1 和 4-(甲磺酰基)苯基硼酸制备)		A.1.40	2.49(o)	474	A
4-溴-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡啶-7-甲酰胺(使用 A 由制备#1 和 2-甲氧基-5-吡啶硼酸制备)		A.1.41	2.89(d)	427	A
4-溴-2-(4-氰基苯基)-1 <i>H</i> -吡啶-7-甲酰胺(使用 A 由制备#1 和 4-氰基苯基硼酸制备)		A.1.42	3.01(d)	421	A

[1365]

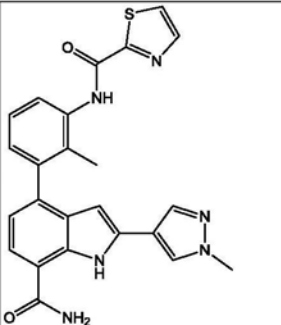
4-溴-2-(2-甲氧基苯基)-1 <i>H</i> -吲哚-7-甲酰胺(使用 A 由制备#1 和 2-甲氧基-苯基硼酸制备)		A.1.43	3.10(d)	426	A
4-溴-2-(4-(吗啉代甲基)苯基)-1 <i>H</i> -吲哚-7-甲酰胺(使用 A 由制备#1 和 4-(4-吗啉基甲基)-苯基硼酸频哪醇酯制备)		A.1.44	2.37(d)	495	A
4-溴-2-(4-氨基甲酰基苯基)-1 <i>H</i> -吲哚-7-甲酰胺(使用 A 由制备#1 和 4-氨基羰基苯基硼酸制备)		A.1.45	2.61(d)	439	A

[1366] 表A.2使用通用方法A由N-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)噻唑-2-甲酰胺(制备#4)制备的实施例

[1367]

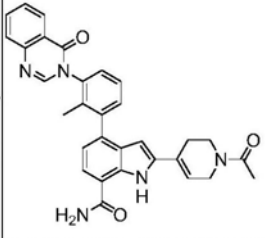
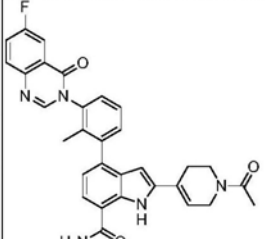
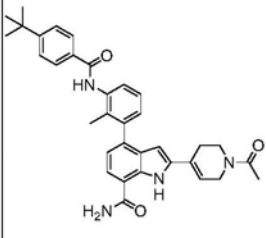
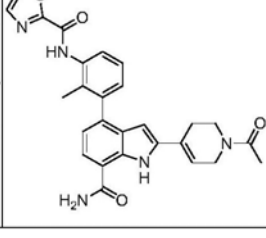
芳基溴	产物	实施例 #	R <sub>t</sub> 分钟 (表 1, 方法)	m/z ESI (M+H) <sup>+</sup>	Btk IC <sub>50</sub>
4-溴-2-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -吲哚-7-甲酰胺(使用 A 由制备#1 和 1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2(1 <i>H</i> )-酮制备)(制备#5)		A.2.1	2.90(d)	484	A

[1368]

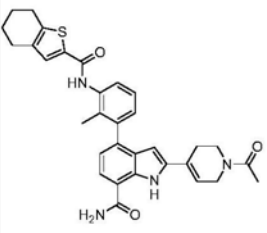
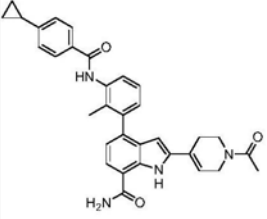
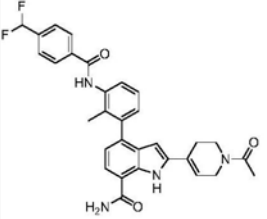
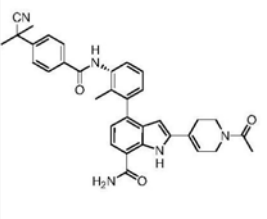
4-溴-2-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-1 <i>H</i> -吲哚-7-甲酰胺(制备#10)		A.2.2	2.87(d)	457	A
---	---	-------	---------	-----	---

[1369] 表A.3使用通用方法A由2-(1-乙酰-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-4-溴-1*H*-吲哚-7-甲酰胺(使用A用4-溴-2-碘代-1*H*-吲哚-7-甲酰胺(制备#1)和1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2*H*)-基)乙酮[Combi-Blocks]制备)制备的实施例

[1370]

硼酸酯	产物	实施例#	R <sub>t</sub> 分钟 (表 1, 方 法)	m/zESI +(M+H ) <sup>+</sup>	Btk IC <sub>50</sub>
3-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)喹唑啉-4(3H)-酮 [WO 2011159857]		A.3.1	1.89(g)	518	A
6-氟-3-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)喹唑啉-4(3H)-酮 [WO 2011159857]		A.3.2	1.52(g)	536	A
4-叔丁基-N-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)苯甲酰胺 [WO 2006/099075]		A.3.3	1.84(g)	549	A
N-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)噻唑-2-甲酰胺(制备#4)		A.3.4	1.51(g)	500	A

[1371]

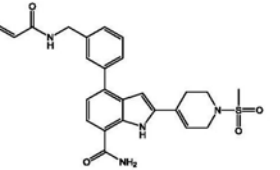
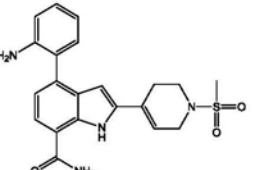
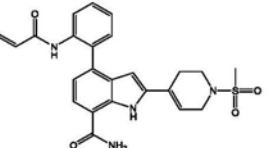
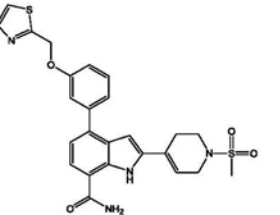
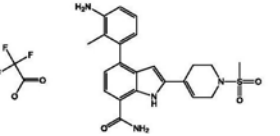
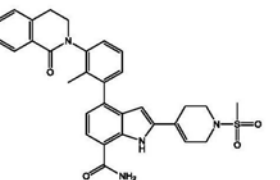
<p><i>N</i>-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-2-甲酰胺 [WO 2006/099075]</p>		A.3.5	1.76(g)	553	A
<p>4-环丙基-<i>N</i>-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)苯甲酰胺[US 20090105209]</p>		A.3.6	1.68(g)	533	A
<p>4-(二氟甲基)-<i>N</i>-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)苯甲酰胺(制备#29)</p>		A.3.7	1.59(g)	543	A
<p>4-(2-氰基丙-2-基)-<i>N</i>-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)苯甲酰胺(使用 <b>D</b> 由 2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺 [Combi-Block] 和 4-(2-氰基丙-2-基)苯甲酸制备)</p>		A.3.8	1.69(g)	560	A

[1372] 表A.4使用通用方法A由4-溴-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺(制备#18)制备的实施例

[1373]

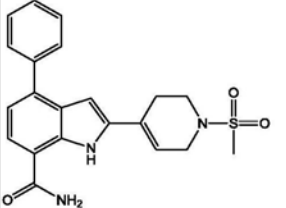
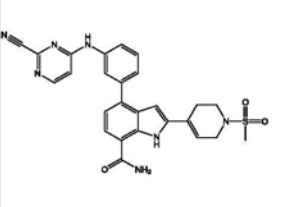
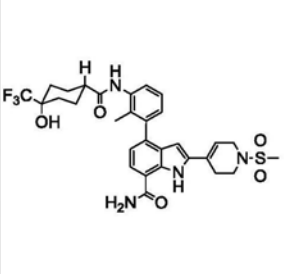
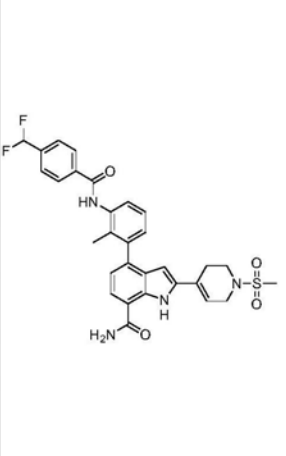
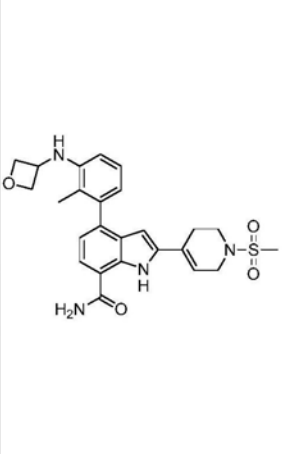
硼酸酯	产物	实施例 #	R <sub>t</sub> 分钟 (表 1, 方法)	m/z ESI +(M+H) <sup>+</sup>	Btk IC <sub>50</sub>
-----	----	-------	--------------------------------	--------------------------------	-------------------------

[1374]

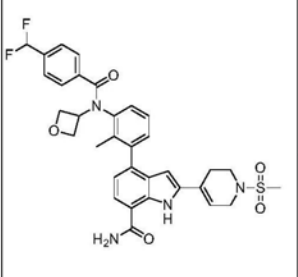
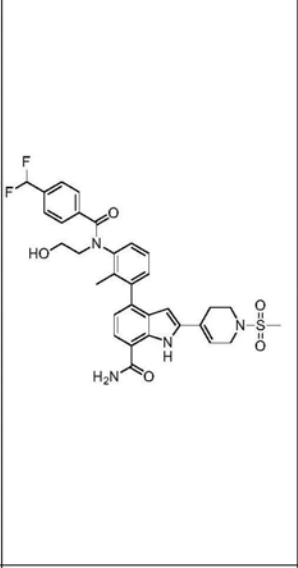
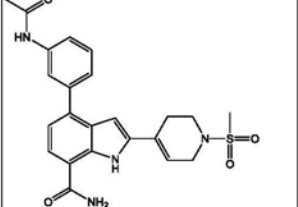
<p><i>N</i>-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苄基)丙烯酰胺(使用 <b>E</b> 由(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苄基)甲胺 [ChemMaker] 和丙烯酰氯制备)</p>		A.4.1	1.59(g)	479	A
<p>2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺</p>		A.4.2	1.27(f)	411	A
<p><i>N</i>-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苄基)丙烯酰胺(使用 <b>E</b> 由 2-氨基苄基硼酸频哪醇酯和丙烯酰氯制备)</p>		A.4.3	1.62(g)	465	A
<p>2-((3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基)甲基)噻唑(使用 <b>Q</b> 由 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯酚和噻唑-2-基甲醇制备)</p>		A.4.4	1.83(g)	509	A
<p>2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺 [CombiBlocks]</p>		A.4.5	1.15(f)	425	A
<p>2-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苄基)-3,4-二氢异喹啉-1(2<i>H</i>)-酮(制备#3)</p>		A.4.6	1.79(f)	555	A



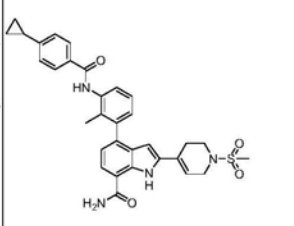
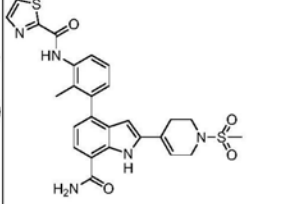
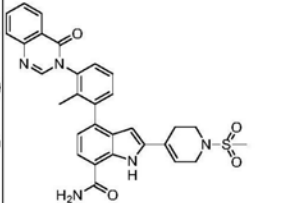
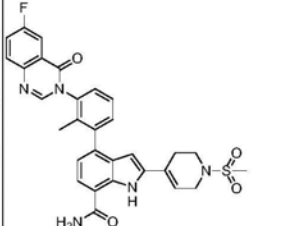
[1375]

苯基硼酸		A.4.7	1.72(f)	396	A
4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基氨基)嘧啶-2-甲腈(制备#6)		A.4.8	1.60(f)	514	A
(1 <i>s</i> ,4 <i>s</i> )-4-羟基-N-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)-4-(三氟甲基)环己烷甲酰胺(制备#8)		A.4.9	1.56(a)	619	A
4-(二氟甲基)-N-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)苯甲酰胺(使用 D 由 4-(二氟甲基)苯甲酸 [Oakwood] 和 2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺 [Combi-Blocks] 制备)		A.4.10	2.06(a)	579	A
N-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)氧杂环丁-3-苯胺(使用 H 由 2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺 [Combi-Blocks] 和 3-氧杂环丁酮 [Molbridge] 制备)		A.4.11	1.84(a)	481	A

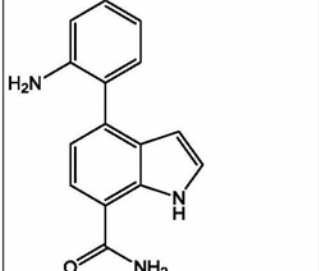
[1376]

4-(二氟甲基)- <i>N</i> -(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)- <i>N</i> -(氧杂环丁-3-基)苯甲酰胺(制备#25)		A.4.12	1.94(a)	635	A
2-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基氨基)乙醇(使用 <b>J</b> 由 2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺 [Combi-Blocks] 和 2-碘代-乙醇制备)		A.4.13	1.72(a)	469	A
4-(二氟甲基)- <i>N</i> -(2-羟乙基)- <i>N</i> -(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)苯甲酰胺(使用 <b>J</b> 由 2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺 [Combi-Blocks] 和 2-碘代-乙醇制备, 使用 <b>D</b> 由 4-(二氟甲基)苯甲酸 [Oakwood] 制备)		A.4.14	1.82(a)	623	A
<i>N</i> -(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)丙烯酰胺(制备#22)		A.4.15	1.63(g)	465	A

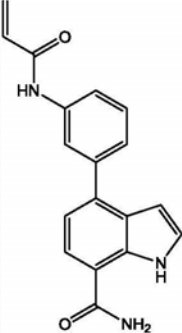
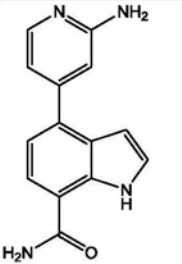
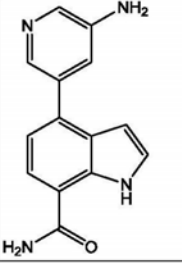
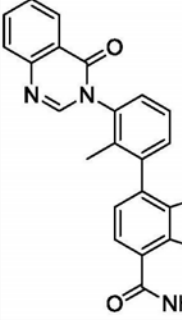
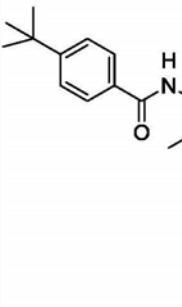
[1377]

4-环丙基-N-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)苯甲酰胺[US 20090105209]		A.4.16	1.85(g)	569	A
N-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)噻唑-2-甲酰胺(制备#4)		A.4.17	1.68(g)	536	A
3-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)喹唑啉-4(3H)-酮[WO 2011159857]		A.4.18	1.66(g)	554	A
6-氟-3-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)喹唑啉-4(3H)-酮[WO 2011159857]		A.4.19	1.71(g)	572	A

[1378] 表A.5使用通用方法A由4-溴-1H-吡唑-7-甲酰胺(制备#2)制备的实施例  
[1379]

硼酸酯	产物	实施例#	R <sub>t</sub> 分钟 (表 1, 方法)	m/zESI +(M+H) <sup>+</sup>	Btk IC <sub>50</sub>
2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺		A.5.1	1.04(f)	252	C

[1380]

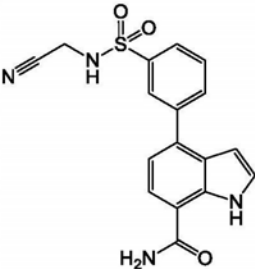
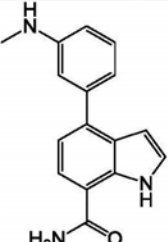
<p><i>N</i>-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)丙烯酰胺(制备#22)</p>		A.5.2	1.36(f)	306	B
<p>4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-胺</p>		A.5.3	0.45(f)	253	C
<p>5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-3-胺[Maybridge]</p>		A.5.4	0.31(f)	253	C
<p>3-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)喹唑啉-4(3<i>H</i>)-酮[US 20100160303]</p>		A.5.5	1.82(a)	395	B
<p>4-(叔丁基)-<i>N</i>-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)苯甲酰胺 [WO 2006/099075]</p>		A.5.6	2.28(a)	426	C

[1381] 表A.6:使用通用方法A由4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1*H*-吡啶-7-甲酰胺(制备#P.1)制备的实施例

[1382]

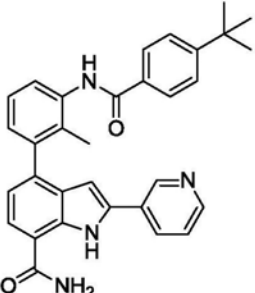
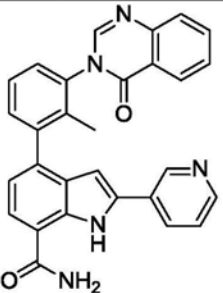
芳基溴	产物	实施例#	R <sub>t</sub> 分钟 (表 1, 方	m/zESI+(M +MeCN+H)	Btk IC <sub>50</sub>
-----	----	------	------------------------------	-----------------------	-------------------------

[1383]

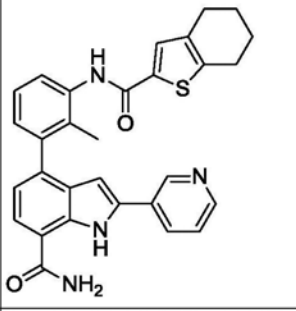
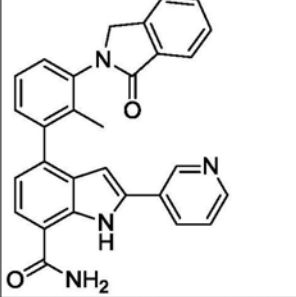
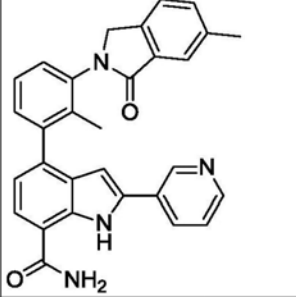
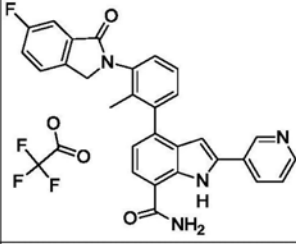
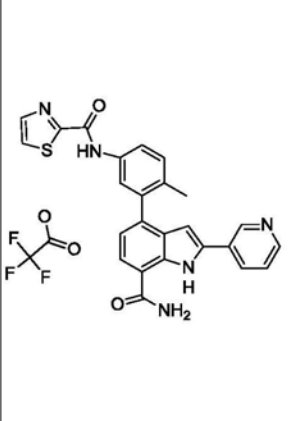
			法)	+	
3-溴-N-(氰基甲基)苯磺酰胺(制备#29)		A.6.1	1.32(f)	396	C
3-溴-N-甲基苯胺		A.6.2	0.95(f)	307	C

[1384] 表A.7使用通用方法A由4-碘代-2-(吡啶-3-基)-1H-吲哚-7-甲酰胺(实施例#F.1)制备的实施例

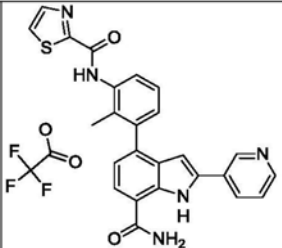
[1385]

硼酸酯	产物	实施例#	R <sub>t</sub> 分钟 (表 1, 方 法)	m/zAPCI +(M+H) <sup>+</sup>	Btk IC <sub>50</sub>
4-(叔丁基)-N-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)苯甲酰胺[WO 2006/099075]		A.7.1	1.93(aa)	503	A
3-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)喹唑啉-4(3H)-酮[WO 2011159857]		A.7.2	1.88(ac)	472	A

[1386]

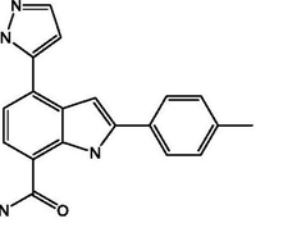
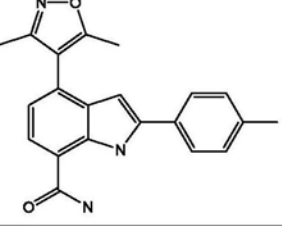
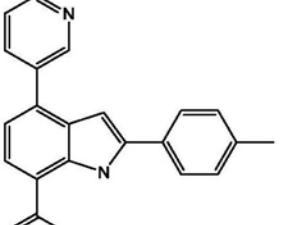
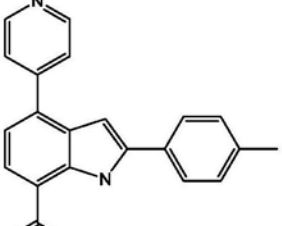
<p><i>N</i>-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-2-甲酰胺[WO 2006/099075]</p>		A.7.3	1.85(ab)	507	A
<p>2-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)异吲哚啉-1-酮[U.S. 20100160303]</p>		A.7.4	1.90(ac)	459	A
<p>6-甲基-2-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)异吲哚啉-1-酮[U.S. 2010/0160303]</p>		A.7.5	1.99(ac)	473	A
<p>6-氟-2-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)异吲哚啉-1-酮[WO 2011/159857 A1]</p>		A.7.6	1.98(a)	477	A
<p><i>N</i>-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)噻唑-2-甲酰胺(使用 E 由 5-氨基-2-甲基苯基硼酸频哪醇酯和 1,3-噻唑-2-羧酰氯[Maybridge-International]制备)</p>		A.7.7	1.65(f)	454	C

[1387]

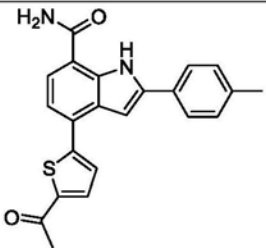
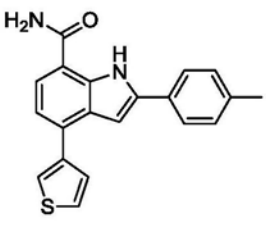
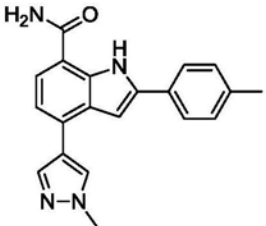
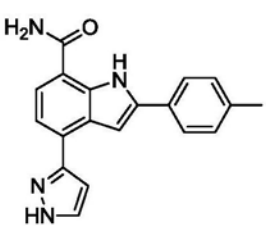
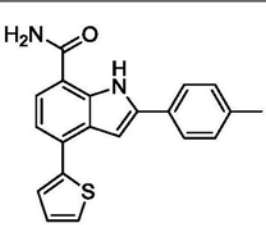
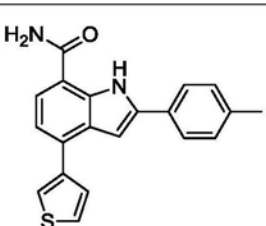
N-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)噻唑-2-甲酰胺(制备#4)		A.7.8	1.87(a)	454	A
--	---	-------	---------	-----	---

[1388] 表A.8使用通用方法A由4-碘代-2-(p-甲苯基)-1H-吲哚-7-甲酰胺(使用F由1-(对甲苯基)乙酮制备)制备的实施例

[1389]

硼酸或硼酸酯	产物	实施例#	R <sub>t</sub> 分钟 (表 1, 方 法)	m/zAP CI+(M +H) <sup>+</sup>	Btk IC <sub>50</sub>
吡唑-3-硼酸		A.8.1	1.93(a)	317	B
3,5-二甲基异噁唑-4-硼酸频哪醇酯		A.8.2	2.27(a)	346	B
吡啶-3-硼酸		A.8.3	2.15(a)	328	B
吡啶-4-硼酸		A.8.4	2.27(a)	328	B

[1390]

5-乙酰噻吩-2-基硼酸		A.8.5	0.92(e)	375	B
4,4,5,5-四甲基-2-(噻吩-3-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷		A.8.6	0.97(e)	333	B
1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑		A.8.7	0.83(e)	331	B
1H-吡唑-3-基硼酸		A.8.8	0.81(e)	317	B
噻吩-2-基硼酸		A.8.9	0.97(e)	333	B
噻吩-3-基硼酸		A.8.10	0.97(e)	333	B

[1391] 表A.9使用通用方法A由4-碘代-2-(p-甲苯基)-1H-吡唑-7-甲酰胺(使用1-(4-氟苯基)乙酮用F制备)制备的实施例



[1392]

硼酸或硼酸酯	产物	实施例#	R <sub>t</sub> 分钟 (表 1, 方 法)	m/z AP CI+(M +H) <sup>+</sup>	Btk IC <sub>50</sub>
--------	----	------	------------------------------------	-------------------------------------	-------------------------

[1393]

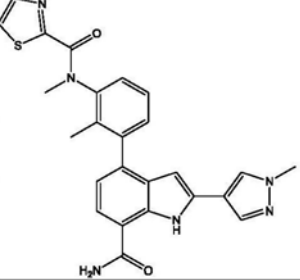
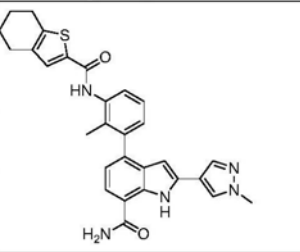
嘧啶-5-硼酸		A.9.1	1.82(a)	333	B
吡啶-3-硼酸		A.9.2	2.05(a)	332	A
3,5-二甲基异噁唑-4-硼酸 频哪醇酯		A.9.3	2.18(a)	350	B
吡啶-4-硼酸		A.9.4	2.15(a)	332	B
吡唑-3-硼酸		A.9.5	1.87(a)	321	B
6-氟-2-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)异吲哚啉-1-酮[WO 2011/159857]		A.9.6	2.37(a)	494	A
N-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-2-甲酰胺[WO 2006/099075]		A.9.7	2.66(a)	524	C

[1394] 表A.10使用通用方法A由4-溴-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-7-甲酰胺(使

用A由4-溴-2-碘代-1H-吡啶-7-甲酰胺(制备#1)与1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡啶制备)制备的实施例 [1395]

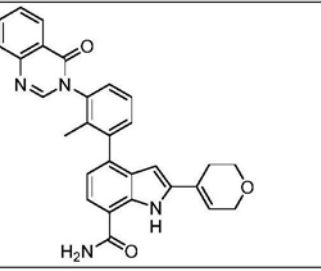
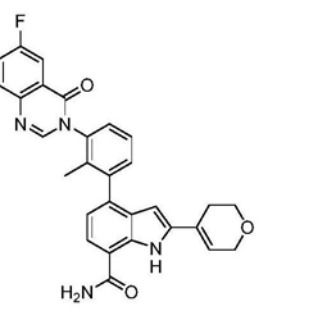
硼酸酯	产物	实施例#	R <sub>t</sub> 分钟 (表 1, 方 法)	m/z AP CI+(M +H) <sup>+</sup>	Btk IC <sub>50</sub>
3-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)喹唑啉-4(3H)-酮 [WO 2011159857]		A.10.1	2.11(c)	475	A
6-氟-3-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)喹唑啉-4(3H)-酮 [US 2010/0160303]		A.10.2	1.90(a)	493	A
N-(3-(7-氨基甲酰基-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-N-(氧杂环丁-3-基)噻唑-2-甲酰胺(使用 H 由 2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺 [Combi-Blocks]和 3-氧杂环丁酮 [Molbridge])制备, 使用 E 与 噻唑-2-羧酰氯 [Maybridge]制备)		A.10.3	1.48(g)	513	A

[1396]

N-甲基-N-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)噻唑-2-甲酰胺(制备#19)		A.10.4	1.52(f)	471	B
N-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-2-甲酰胺[WO 2006/099075]		A.10.5	1.84(g)	510	A

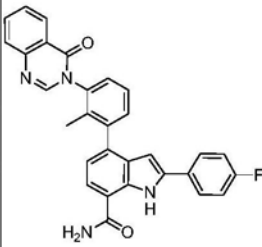
[1397] 表A.11:使用通用方法A由4-溴-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺(使用A由4-溴-2-碘代-1H-吡啶-7-甲酰胺(制备#1)和2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷制备)制备的实施例

[1398]

硼酸酯	产物	实施例#	R <sub>t</sub> 分钟 (表 1, 方法)	m/zESI+( M+H) <sup>+</sup>	Btk IC <sub>50</sub>
3-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)喹唑啉-4(3H)-酮[WO 2011159857]		A.11.1	1.51(g)	477	A
6-氟-3-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)喹唑啉-4(3H)-酮 [WO 2011159857]		A.11.2	1.55(g)	495	A

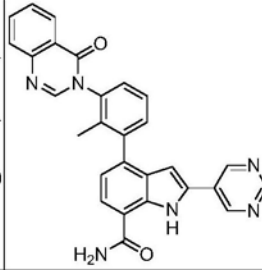
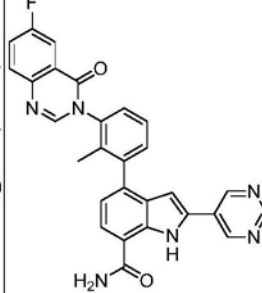
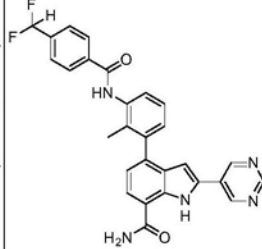
[1399] 表A.12:使用通用方法A由4-溴-2-(4-氟苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺(使用A由4-溴-2-碘代-1H-吡啶-7-甲酰胺(制备#1)和2-(4-氟苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷制备)制备的实施例

[1400]

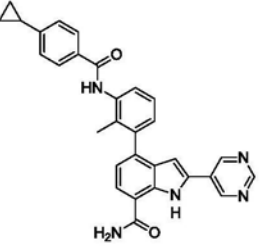
硼酸酯	产物	实 施 例#	R <sub>t</sub> 分钟 (表 1, 方法)	m/zESI+( M+H) <sup>+</sup>	Btk IC <sub>50</sub>
3-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)喹唑啉-4(3H)-酮 [WO 2011159857]		A.12.1	1.78(g)	489	A

[1401] 表A.13:使用通用方法A由4-溴-2-(嘧啶-5-基)-1H-咪唑-7-甲酰胺(使用A由4-溴-2-碘代-1H-咪唑-7-甲酰胺(制备#1)和5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)嘧啶制备)制备的实施例

[1402]

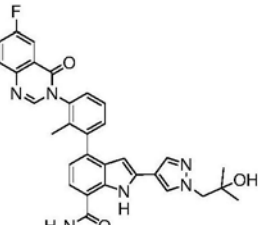
硼酸酯	产物	实 施 例#	R <sub>t</sub> 分钟 (表 1, 方法)	m/zESI+(Btk M+H) <sup>+</sup>	IC <sub>50</sub>
3-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)喹唑啉-4(3H)-酮 [WO 2011159857]		A.13.1	1.52(g)	473	B
6-氟-3-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)喹唑啉-4(3H)-酮 [WO 2011159857]		A.13.2	1.59(g)	491	B
4-(二氟甲基)-N-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)苯甲酰胺(制备#29)		A.13.3	1.64(g)	498	B

[1403]

4-环丙基-N-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)苯甲酰胺(使用 B 用 2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺和 4-(2-氰基丙-2-基)苯甲酸制备)		A.13.4	1.73(g)	488	B
---	---	--------	---------	-----	---

[1404] 表A.14:使用通用方法A由4-溴-2-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺(使用A由4-溴-2-碘代-1H-吡啶-7-甲酰胺(制备#1)和2-甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)丙-2-醇(制备#26)制备)制备的实施例

[1405]

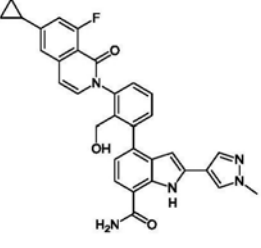
硼酸酯	产物	实 施 例#	R <sub>t</sub> 分钟 (表 1, 方法)	m/zESI+(M+H) <sup>+</sup>	Btk IC <sub>50</sub>
6-氟-3-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)喹唑啉-4(3H)-酮 [WO 2011159857]		A.14.1	1.65(g)	551	A

[1406] 表A.15:使用通用方法A由2-(3-氯-2-(羟甲基)苯基)-6-环丙基-8-氟代异喹啉-1(2H)-酮[U.S.20100222325]制备的实施例

[1407]

硼酸酯	产物	实 施 例#	R <sub>t</sub> 分钟 (表 1, 方法)	m/zESI+(M+H) <sup>+</sup>	Btk IC <sub>50</sub>

[1408]

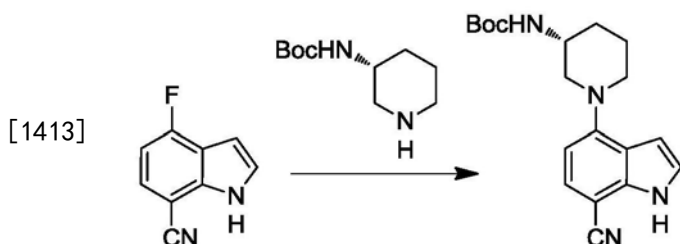
<p>2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吲哚-7-甲酰胺(使用 A 由制备#1 与 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑制备, 和使用 P 由 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)制备)</p>		A.15.1	2.77(o)	548	A
---	---	--------	---------	-----	---

[1409] 通用方法B:用胺的芳基卤化物的亲核置换

[1410] 向芳基卤化物或杂芳基卤化物和适当有机溶剂(如DMSO、1,4-二噁烷、正丁醇、THF、吡啶,优选DMSO或吡啶)的溶液中加入胺(1-10当量,优选1当量)和碱(如TEA、吡啶、DIEA、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>,优选TEA;1-5当量,优选1当量)。在约20-150°C(优选约130-150°C)用加热的方法搅拌所得溶液约1h-72h(优选约24h)的时间,或者在微波中约5分钟至2h(优选约30分钟)。任选地在真空或在温热的氮气流下浓缩混合物以得到中间体或目标化合物,或任选地通过用适当的溶剂(如EtOAc、1,4-二噁烷、THF、MeCN、DCM、Et<sub>2</sub>O、MeOH、EtOH、DMSO、1:1MeOH/DMSO、2:1MeOH/DMSO)清洗的介质(如SiCO<sub>3</sub>或 Celite<sup>®</sup>)过滤,然后任选地在真空或在温热的氮气流下浓缩以得到目标化合物。

[1411] 通用方法B的说明

[1412] 制备#B.1: (R)-1-(7-氰基-1H-吲哚-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯



[1414] 在约150°C将在吡啶(3.02mL, 37.5mmol)中的(R)-哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯(1.501g, 7.49mmol)和4-氟-1H-吲哚-7-甲腈(0.6g, 3.75mmol)的混合物在微波炉中加热约30分钟。将混合物蒸发至干,和将所得残余物通过硅胶柱色谱法(用在己烷中的30-100% EtOAc梯度洗脱)纯化以得到(R)-1-(7-氰基-1H-吲哚-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯(0.4g, 31%);LC/MS(表1,方法g)R<sub>t</sub>=1.69min.;MS m/z:341 (M+H)<sup>+</sup>。

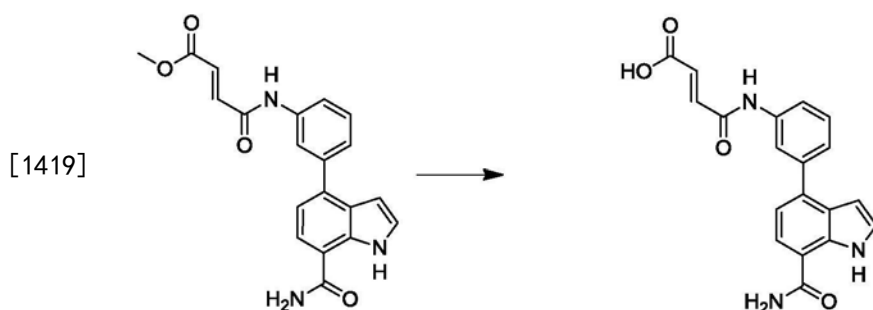
[1415] 通用方法C:酯水解为羧酸

[1416] 向含有纯的或在有机溶剂(如1,4-二噁烷、MeOH或THF/MeOH,优选1,4-二噁烷)中的酯(优选1当量)的烧瓶加入碱水溶液(如NaOH或LiOH水溶液;1-10当量,优选2-6当量)。在

约0-100℃(优选约25-60℃)将混合物搅拌约1-48h(优选约4-24h)。任选地将有机溶剂在真空中浓缩。然后通过加入适合的酸性水溶液(如HCl水溶液)酸化混合物。如果形成沉淀物,则可通过过滤收集以得到产物。如果产物不是固体,任选地可以将混合物或滤液在真空中浓缩以得到作为羧酸盐的目标化合物。可选地,将混合物任选地通过用适当的溶剂(如EtOAc、1,4-二噁烷、THF、MeCN、DCM、Et<sub>2</sub>O、MeOH、EtOH)清洗的介质(如硅胶或 Celite<sup>®</sup>)过滤,然后任选地真空浓缩以得到作为目标化合物的残余物。可以将残余物或溶液任选地在水和有机溶剂(如EtOAc、Et<sub>2</sub>O或DCM)之间分配。分离有机层,并可以任选地以不特定的顺序用水和/或含酸(如HCl、AcOH或NH<sub>4</sub>Cl)的水性溶液和/或含碱(如NaHCO<sub>3</sub>、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、NaOH、KOH或NH<sub>4</sub>OH)的水性溶液和/或含无机盐(如NaCl、Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>或Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)的水性溶液洗涤。然后有机溶液可以任选地用干燥剂(如无水MgSO<sub>4</sub>或Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)干燥,过滤并真空浓缩以得到目标化合物。

[1417] 通用方法C的说明

[1418] 实施例#C.1: (E)-4-((3-(7-氨基甲酰基-1H-吡啶-4-基)苯基)氨基)-4-氧代丁-2-烯酸



[1420] 将(E)-4-((3-(7-氨基甲酰基-1H-吡啶-4-基)苯基)氨基)-4-氧代丁-2-烯酸甲酯(0.610g, 1.68mmol, 实施例#D.1)悬浮在1,4-二噁烷(8.39mL)中。加入氢氧化锂(1M在水中, 8.39mL, 8.39mmol),并在约60℃将混合物搅拌约1h。将反应浓缩至约8mL,用水(10mL)稀释。使用1N HCl将pH调节至约4。收集固体,用水洗涤,真空干燥以提供固体(E)-4-((3-(7-氨基甲酰基-1H-吡啶-4-基)苯基)氨基)-4-氧代丁-2-烯酸(0.45g, 77%)。将50mg粗产物通过制备型HPLC(表1,方法af)进一步纯化以提供30.9mg,从而提供分析纯的(E)-4-((3-(7-氨基甲酰基-1H-吡啶-4-基)苯基)氨基)-4-氧代丁-2-烯酸:LC/MS(表1,方法f)R<sub>t</sub>=1.64min;MS m/z:350(M+H)<sup>+</sup>(Btk IC<sub>50</sub>=C)。

[1421] 通用方法D:由胺和羧酸形成酰胺

[1422] 向烧瓶中以不特定顺序加入羧酸或羧酸盐(1-5当量,优选1.1-1.5当量)、胺(1-5当量,优选1-1.5当量)、有机溶剂(如DCM、DCE、THF或1,4-二噁烷、DMF、DMF/吡啶,优选DCM或DMF/吡啶)、肽偶联剂(如BOP-Cl、HATU、EDC、DCI、PyBOP或EDC·HCl,优选HATU或EDC;1-10当量,优选1-2.5当量)、碱(如TEA、DIEA、吡啶或DIEA,优选DIEA;1-20当量,优选1-5当量)和任选地HOBt(0-5当量,优选0-1当量)。然后在约10-60℃(优选约25-50℃)搅拌混合物约5分钟至48h(优选约5分钟至24h)。任选地,可以加入额外量的上述试剂以促使反应完成。任选地真空浓缩混合物以得到目标化合物。任选地将混合物通过用适当的溶剂(如EtOAc、1,4-二噁烷、THF、MeCN、DCM、Et<sub>2</sub>O、MeOH、EtOH)清洗的介质(如硅胶或 Celite<sup>®</sup>)过滤,然后任选地真空浓缩以得到残余物。可以任选地将残余物或溶液在水和有机溶剂(如EtOAc、Et<sub>2</sub>O或



DCM) 之间分配。如果产物未分配, 则可将混合物搅拌5分钟至1小时(优选30分钟), 并可以通过真空过滤收集固体。可选地, 分离有机层并可以任选地以不特定的顺序用水和/或含酸(如HCl、AcOH或NH<sub>4</sub>Cl)的水性溶液和/或含碱(如NaHCO<sub>3</sub>、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、NaOH、KOH或NH<sub>4</sub>OH)的水性溶液和/或含无机盐(如NaCl、Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>或Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)的水性溶液洗涤。然后有机溶液可以任选地用干燥剂(如无水MgSO<sub>4</sub>或Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)干燥, 过滤并真空浓缩以得到目标化合物。

[1423] 通用方法D的说明:

[1424] 实施例#D.1: (E)-4-((3-(7-氨基甲酰基-1H-吡啶-4-基)苯基)氨基)-4-氧代丁-2-烯酸甲酯

[1425]



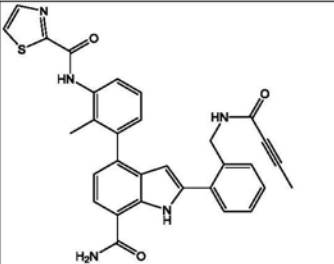
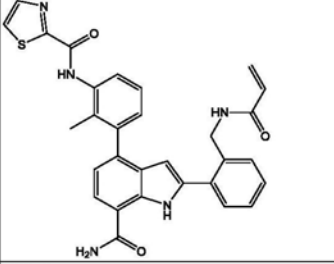
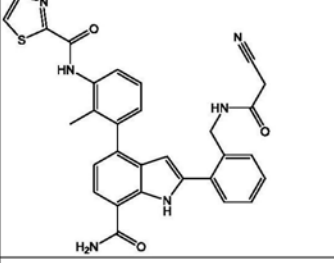
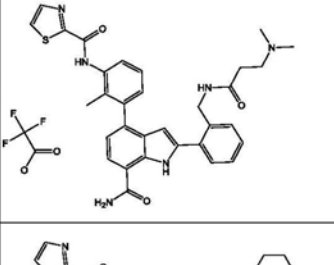
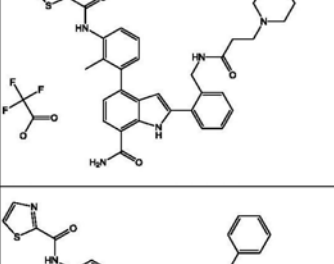
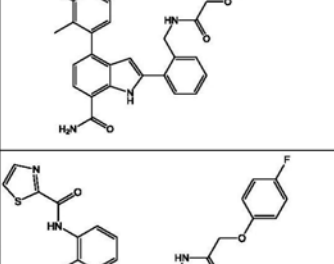
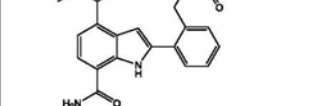
[1426] 向在DCM (40mL) 和DIEA (0.59mL, 3.58mmol) 中的 (E)-4-甲氧基-4-氧代丁-2-烯酸 (0.43g, 3.28mmol) 溶液中加入HATU (1.362g, 3.58mmol)。在室温下搅拌混合物5分钟, 然后加入4-(3-氨基苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺 (0.75g, 2.98mmol, 制备#A.1)。在室温下搅拌混合物约3h。浓缩混合物, 并将残余物悬浮在水和EtOAc之间。在室温下搅拌混合物约30分钟, 过滤以收集固体, 将固体用水和EtOAc洗涤, 真空干燥以提供 (E)-4-((3-(7-氨基甲酰基-1H-吡啶-4-基)苯基)氨基)-4-氧代丁-2-烯酸甲酯 (0.64g, 59%): LC/MS (表1, 方法f)  $R_t = 1.45\text{min}$ ; MS  $m/z: 364 (M+H)^+$  (Btk IC<sub>50</sub>=A)。

[1427] 表D.1使用通用方法D由N-(3-(2-(2-(氨基甲基)苯基)-7-氨基甲酰基-1H-吡啶-4-基)-2-甲基苯基)噻唑-2-甲酰胺(实施例#1)制备的实施例

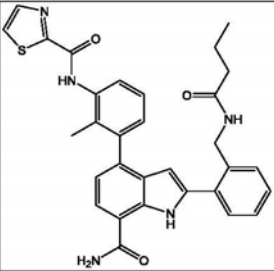
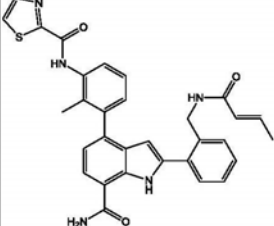
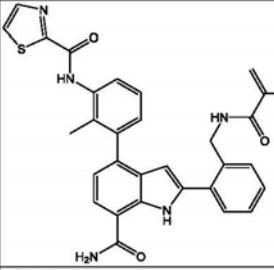
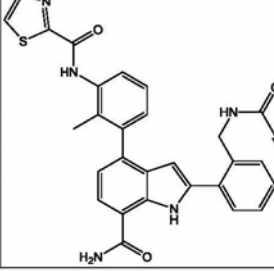
[1428]

酸	产物	实施例#	$R_t$ 分钟 (表 1, 方法)	$m/z$ ESI+( $M+H$ ) <sup>+</sup>	Btk IC <sub>50</sub>

[1429]

丁-2-炔酸		D.1.1	3.13(d)	548	C
丙烯酸		D.1.2	3.10(d)	536	C
2-氰基乙酸		D.1.3	3.05(d)	549	B
3-(二甲氨基)丙酸 HCl		D.1.4	2.64(d)	581	B
3-(哌啶-1-基)丙酸		D.1.5	2.38(o)	621	C
2-苯氧基乙酸		D.1.6	3.06(o)	616	C
2-(4-氟代苯氧基)乙 酸		D.1.7	3.08(o)	634	C

[1430]

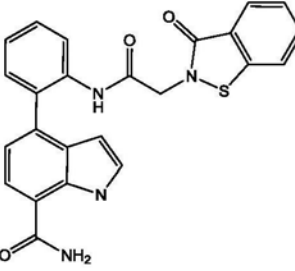
丁酸		D.1.8	2.87(o)	552	C
(E)-丁-2-烯酸		D.1.9	2.84(o)	550	C
甲基丙烯酸		D.1.10	3.20(d)	550	C
丙炔酸		D.1.11	3.10(d)	534	B

[1431] 表D.2使用通用方法D由胺和2-(3-氧代苯并[d]异噻唑-2(3H)-基)乙酸[Matrix]制备的实施例

[1432]

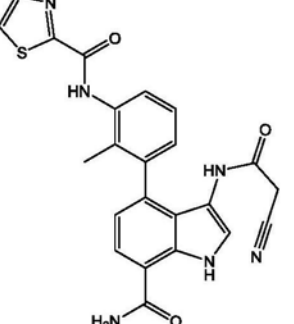
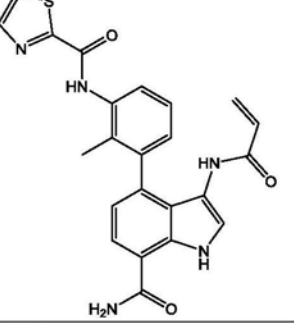
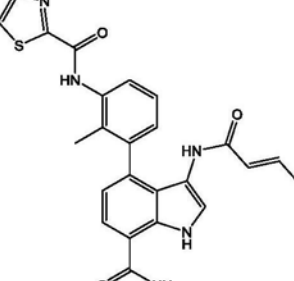
胺	产物	实施例#	R <sub>t</sub> 分钟 (表 1, 方法)	m/z ESI +(M+H) <sup>+</sup>	Btk IC <sub>50</sub>

[1433]

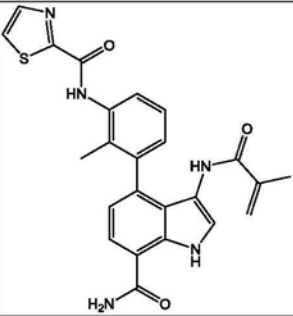
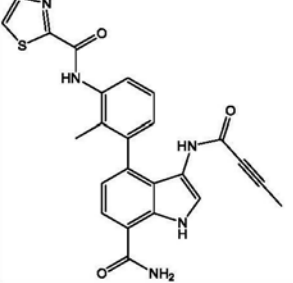
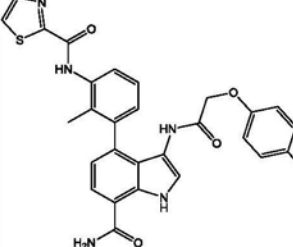
4-(2-氨基苯基)-1 <i>H</i> -吡啶-7-甲酰胺(使用 A 由 4-溴-1 <i>H</i> -吡啶-7-甲酰胺(制备#2)和 2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺制备)		D.2.1	1.42(f)	443	C
---	---	-------	---------	-----	---

[1434] 表D.3使用通用方法D由N-(3-(3-氨基-7-氨基甲酰基-1*H*-吡啶-4-基)-2-甲基苯基)噻唑-2-甲酰胺(制备#7)制备的实施例

[1435]

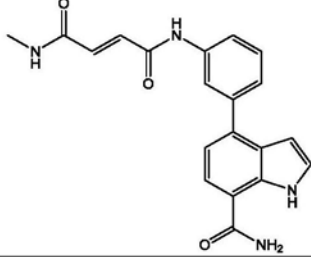
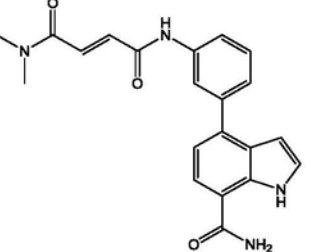
酸	产物	实施例#	R <sub>t</sub> 分钟 (表 1, 方法) <sup>+</sup>	m/z ESI +(M+H) <sup>+</sup>	Btk IC <sub>50</sub>
2-氰基乙酸		D.3.1	2.58(d)	459	C
丙烯酸		D.3.2	2.69(d)	446	C
(E)-丁-2-烯酸		D.3.3	2.82(d)	460	C

[1436]

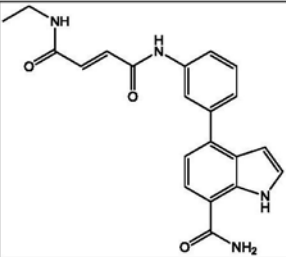
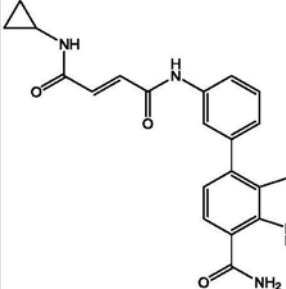
甲基丙烯酸		D.3.4	2.89(d)	460	C
丁-2-炔酸		D.3.5	2.52(d)	458	C
2-(4-氟代苯氧基)乙酸		D.3.6	3.09(d)	544	C

[1437] 表D.4使用通用方法D由(E)-4-((3-(7-氨基甲酰基-1H-吡啶-4-基)苯基)氨基)-4-氧代丁-2-烯酸(实施例#C.1)制备的实施例

[1438]

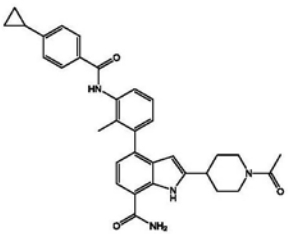
胺	产物	实施例#	R <sub>t</sub> 分钟 (表 1, 方 法)	m/z ESI +(M+H) <sup>+</sup>	Btk IC <sub>50</sub>
甲胺		D.4.1	1.60(f)	363	C
二甲胺		D.4.2	1.66(f)	377	C

[1439]

乙胺		D.4.3	1.68(f)	377	C
环丙胺		D.4.4	1.70(f)	389	C

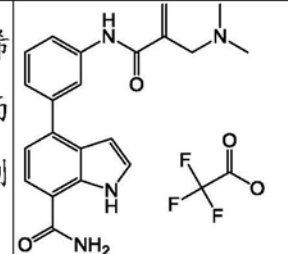
[1440] 表D.5使用通用方法D由酸和2-(1-乙酰基哌啶-4-基)-4-(3-氨基-2-甲基苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺(实施例#L.1)制备的实施例

[1441]

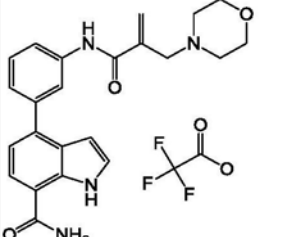
酸	产物	实施例#	R <sub>t</sub> 分钟 (表 1, 方 法)	m/z ESI +(M+H) <sup>+</sup>	Btk IC <sub>50</sub>
4-环丙基苯甲酸 [Astratech]		D.5.1	1.77(f)	535	B

[1442] 表D.6使用通用方法B由4-(3-氨基苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺(制备#A.1)制备的实施例

[1443]

酸	产物	实施例#	R <sub>t</sub> 分钟 (表 1, 方 法)	m/z ESI +(M+H) <sup>+</sup>	Btk IC <sub>50</sub>
2-((二甲氨基)甲基)丙烯酸(使用J由2-(溴甲基)丙烯酸和二甲胺盐酸盐制备)		D.6.1	2.24(d)	363	A

[1444]

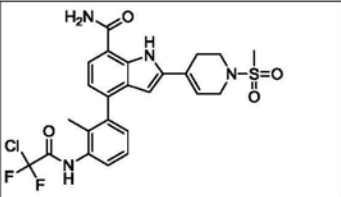
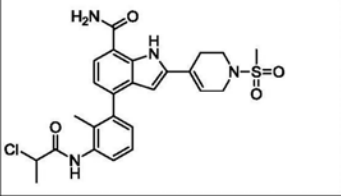
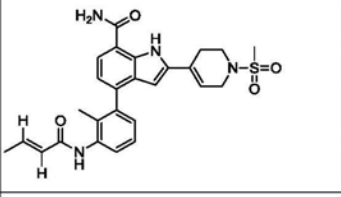
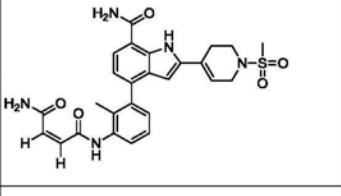
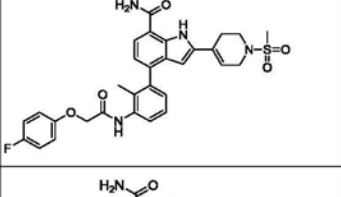
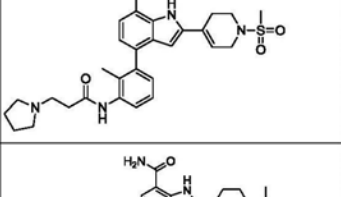
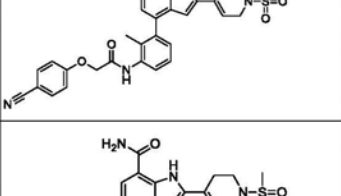
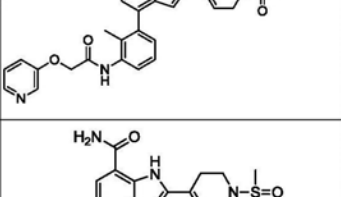
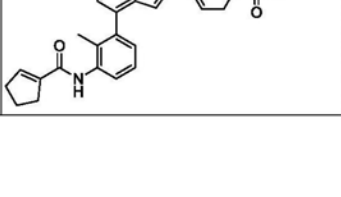
2-((二甲氨基)甲基)丙烯酸(使用 J 由 2-(溴甲基)丙烯酸和吗啉制备)		D.6.2	2.27(d)	405	A
---	---	-------	---------	-----	---

[1445] 表D.7:使用通用方法D由4-(3-氨基-2-甲基苯基)-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吲哚-7-甲酰胺(实施例#A.4.5)制备的实施例

[1446]

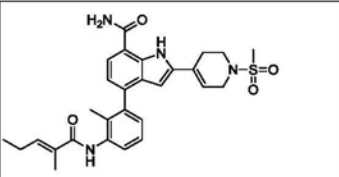
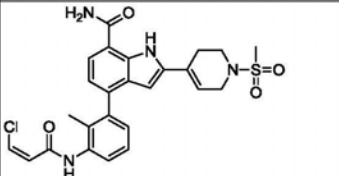
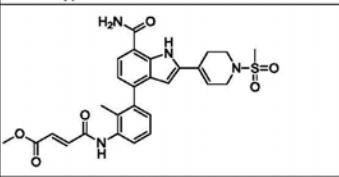
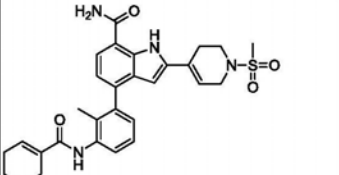
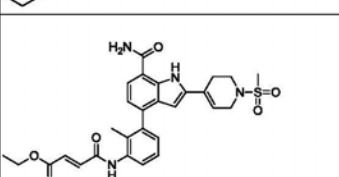
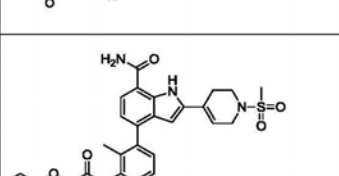
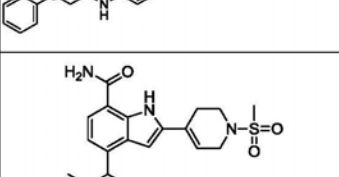
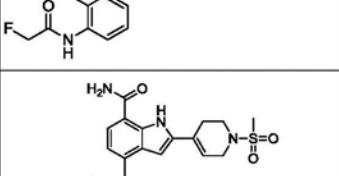
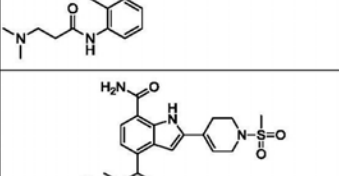
酸	产物	实施例#	R <sub>t</sub> 分钟	m/zESI+(M+H) <sup>+</sup>	Btk IC <sub>50</sub>
(Z)-2-甲基丁-2-烯酸		D.7.1	0.73(e)	507	A
(E)-4-(二甲氨基)丁-2-烯酸盐盐酸盐		D.7.2	0.57(e)	536	A
3-(哌啶-1-基)丙酸		D.7.3	0.59(e)	564	B
2-氰基乙酸		D.7.4	0.66(e)	492	A
甲基丙烯酸		D.7.5	0.71(e)	493	A
丙烯酸		D.7.6	0.68(e)	479	A

[1447]

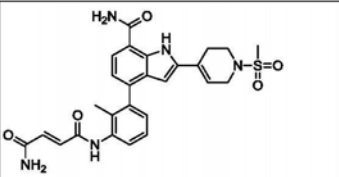
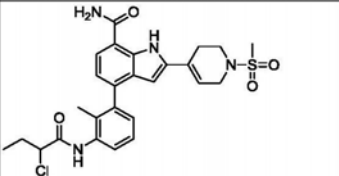
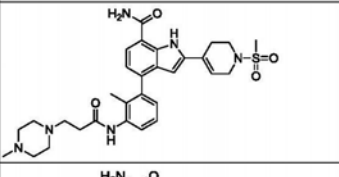
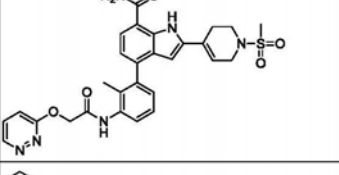
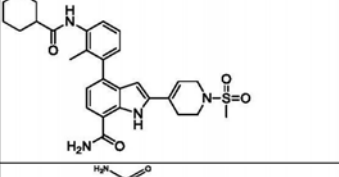
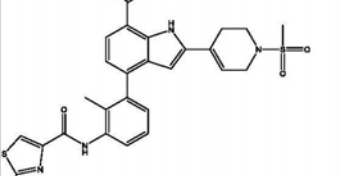
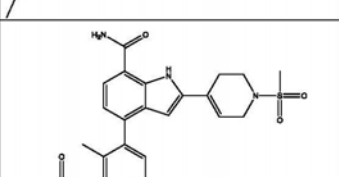
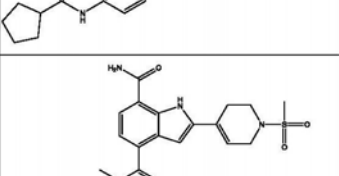
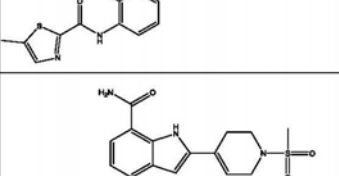
2-氯-2,2-二氟乙酸		D.7.7	0.77(e)	537	A
2-氯丙酸		D.7.8	0.72(e)	515	A
(E)-丁-2-烯酸		D.7.9	0.71(e)	493	A
(Z)-4-氨基-4-氧代 丁-2-烯酸		D.7.10	0.62(e)	522	A
2-(4-氟代苯氧基) 乙酸		D.7.11	0.78(e)	577	A
3-(吡咯烷-1-基)丙 酸		D.7.12	0.58(e)	550	A
2-(4-氰基苯氧基) 乙酸		D.7.13	0.75(e)	584	A
2-(吡啶-3-基氧基) 乙酸		D.7.14	0.58(e)	560	A
环戊-1-烯基羧酸		D.7.15	0.75(e)	519	A



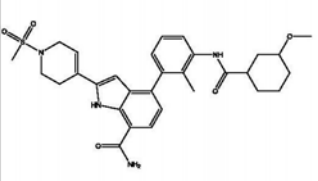
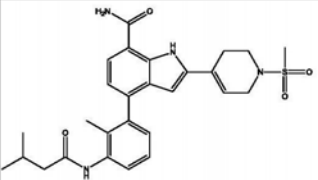
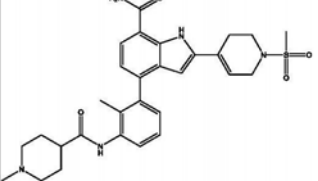
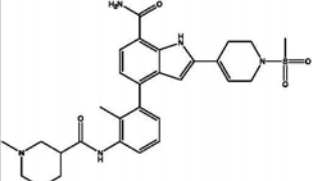
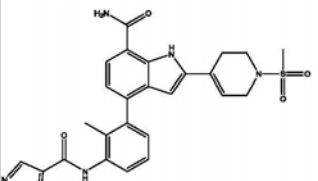
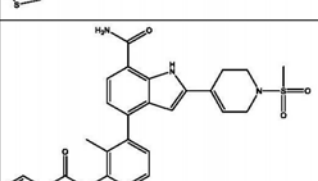
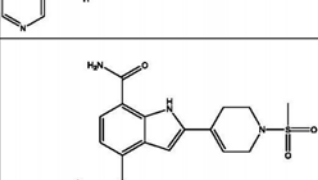
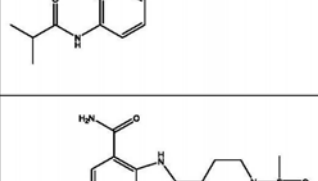
[1448]

(E)-2-甲基戊-2-烯酸		D.7.16	0.78(e)	521	A
(Z)-3-氯代丙烯酸		D.7.17	0.70(e)	513	A
(E)-4-甲氧基-4-氧代丁-2-烯酸		D.7.18	0.72(e)	537	A
环己-1-烯羧酸		D.7.19	0.78(e)	533	A
(E)-4-乙氧基-4-氧代丁-2-烯酸		D.7.20	0.75(e)	551	A
2-苯氧基乙酸		D.7.21	0.79(e)	559	A
2-氟代乙酸		D.7.22	0.66(e)	485	A
3-(二甲氨基)丙酸		D.7.23	0.58(h)	524	A
2-(吡啶-2-基氧基)乙酸		D.7.24	0.69(e)	560	A

[1449]

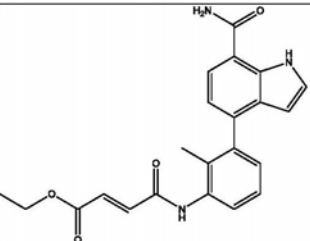
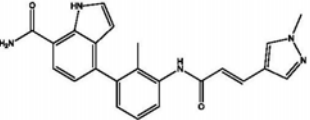
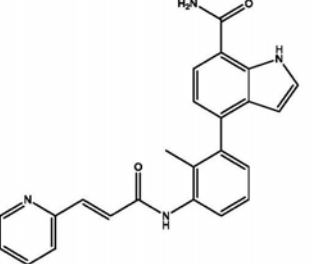
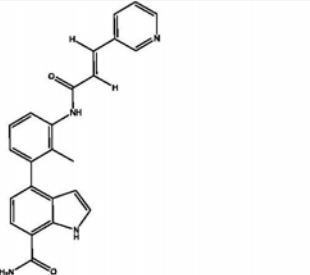
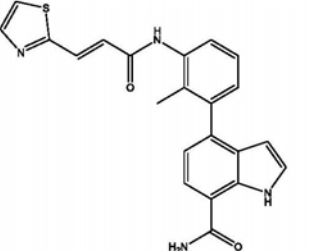
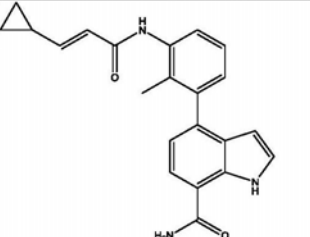
(E)-4-氨基-4-氧代 丁-2-烯酸		D.7.25	0.59(e)	522	A
2-氯代丁酸		D.7.26	0.74(e)	529	A
3-(4-甲基哌嗪-1- 基)丙酸		D.7.27	0.52(e)	579	A
2-(吡嗪-3-基氧基) 乙酸		D.7.28	0.61(e)	561	A
环己烷羧酸		D.7.29	1.75(e)	535	A
2-甲基噻唑-4-羧酸		D.7.30	0.75(ac)	550	A
环戊烷羧酸		D.7.31	0.75(ac)	521	A
5-甲基噻唑-2-羧酸		D.7.32	0.77(ac)	550	A
四氢-2H-吡喃-4-羧 酸		D.7.33	0.65(ac)	537	A

[1450]

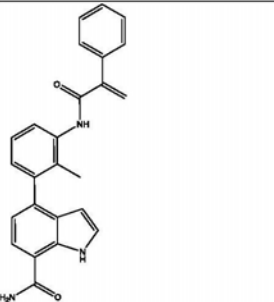
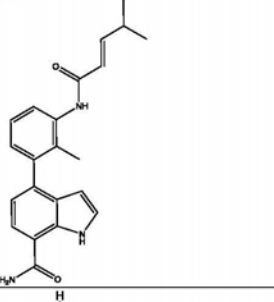
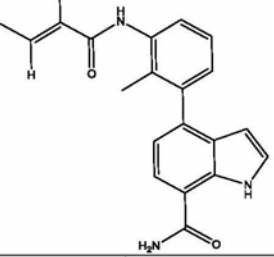
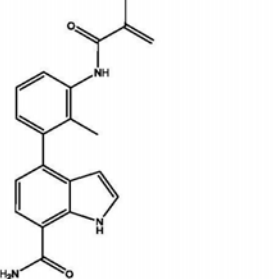
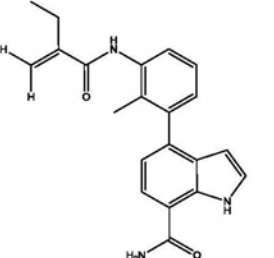
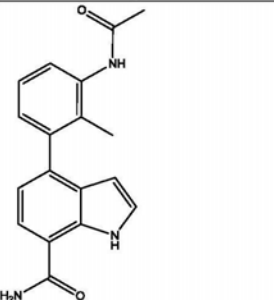
3-甲氧基环己烷羧酸		D.7.34	0.71(ae)	565	A
3-甲基丁酸		D.7.35	0.73(ae)	509	A
1-甲基哌啶-4-羧酸		D.7.36	0.56(ae)	550	A
1-甲基哌啶-3-羧酸		D.7.37	0.57(ae)	550	B
异噻唑-4-羧酸		D.7.38	0.67(ae)	536	A
烟酸		D.7.39	0.59(ae)	530	A
异丁酸		D.7.40	0.69(ae)	495	A
丙酸		D.7.41	0.67(e)	481	A

[1451] 表D.8:使用通用方法D由4-(3-氨基-2-甲基苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺(实施例#16)制备的化合物

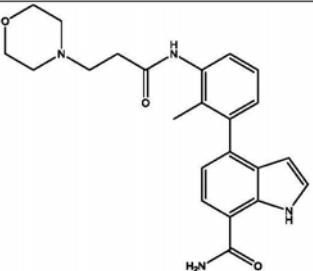
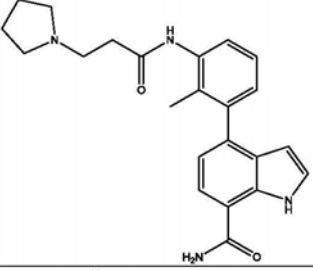
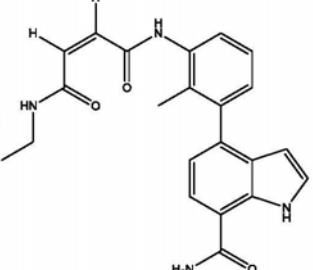
[1452]

酸	产物	实施例#	R <sub>t</sub> 分钟	m/zESI+(M+H) <sup>+</sup>	Btk IC <sub>50</sub>
(E)-4-乙氧基-4-氧代丁-2-烯酸		D.8.1	0.69(ae)	392	A
(E)-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)丙烯酸		D.8.2	0.62(ae)	400	B
(E)-3-(吡啶-2-基)丙烯酸		D.8.3	0.55(ae)	397	B
(E)-3-(吡啶-3-基)丙烯酸		D.8.4	0.53(ae)	397	B
(E)-3-(噻唑-2-基)丙烯酸		D.8.5	0.65(ae)	403	B
(E)-3-环丙基丙烯酸		D.8.6	0.69(ae)	360	B

[1453]

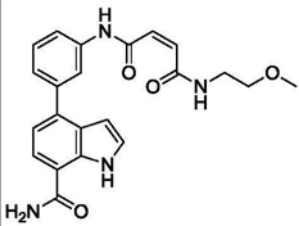
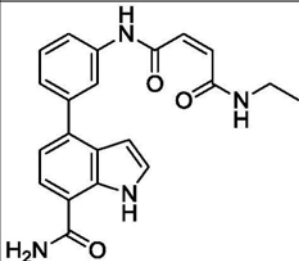
2-苯基丙烯酸		D.8.7	0.75(ac)	396	B
(E)-4-甲基戊-2-烯酸		D.8.8	0.74(ac)	362	B
(E)-丁-2-烯酸		D.8.9	0.64(ac)	334	B
甲基丙烯酸		D.8.10	0.65(ac)	334	C
2-亚甲基丁酸		D.8.11	0.69(ac)	348	C
乙酸		D.8.12	0.56(ac)	308	C

[1454]

3-吗啉代丙酸		D.8.13	0.50(ae)	407	C
3-(吡咯烷-1-基)丙酸		D.8.14	0.51(ae)	391	C
(Z)-4-(乙氨基)-4-氧代丁-2-烯酸		D.8.15	0.62(ae)	391	A

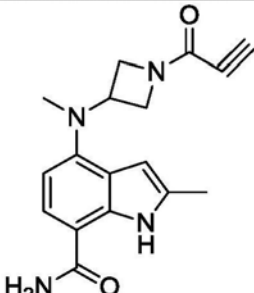
[1455] 表D.9使用通用方法D由(Z)-4-((3-(7-氨基甲酰基-1H-吡啶-4-基)苯基)氨基)-4-氧代丁-2-烯酸(制备#14)制备的实施例

[1456]

胺	产物	实施例 #	R <sub>t</sub> 分钟 (表 1, 方法)	m/z ESI+(M+H) <sup>+</sup>	Btk IC <sub>50</sub>
2-甲氧基乙胺		D.9.1	1.42(g)	407	B
乙胺		D.9.2	1.41(g)	377	A

[1457] 表D.10.使用通用方法D由丙炔酸与胺制备的实施例

[1458]

胺	产物	实施例#(表 1, 方法)	R <sub>t</sub> 分钟	m/zESI+ Btk (M+H) <sup>+</sup> IC <sub>50</sub>
4-(氮杂环丁烷-3-基(甲基)氨基)-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺盐酸盐(使用 A 由制备#40 与甲基硼酸制备和 G 与 HCl 制备)		D.10.1	1.35(at)	311 A

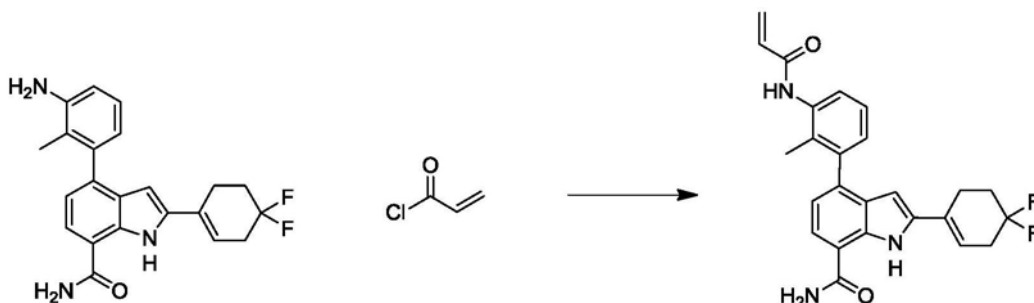
[1459] 通用方法E:由胺和酰卤或酸酐形成酰胺

[1460] 向在有机溶剂(如DCM、DCE、DMF、DMA、NMP、THF、Et<sub>2</sub>O或1,4-二噁烷,优选DMF、DMA或DCM)中的胺(1-3当量,优选1-3当量),任选地作为盐酸盐,的溶液中加入碱(如TEA、DIEA或吡啶;1-4当量,优选TEA或DIEA 1-3当量)和酰卤或酸酐(1-4当量,优选1-4当量)。在加入酰卤或酸酐之前,任选地将混合物冷却至约0℃。在约0-60℃(优选0-50℃)搅拌混合物约5分钟至20h(优选20分钟至2h)。任选地用AcOH中和混合物。任选地真空浓缩混合物以得到最终化合物。任选地将混合物通过用适当的溶剂(如EtOAc、1,4-二噁烷、THF、MeCN、DCM、Et<sub>2</sub>O、MeOH、EtOH)清洗的介质(如硅胶或 Celite<sup>®</sup>)过滤,然后任选地真空浓缩以得到残余物。可以任选地将残余物或溶液在水和有机溶剂(如EtOAc、Et<sub>2</sub>O或DCM)之间分配。分离有机层,并可以任选地以不特定的顺序用水和/或含酸(如HCl、AcOH或NH<sub>4</sub>Cl)的水性溶液和/或含碱(如NaHCO<sub>3</sub>、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、NaOH、KOH或NH<sub>4</sub>OH)的水性溶液和/或含无机盐(如NaCl、Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>或Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)的水性溶液洗涤。然后有机溶液可以任选地用干燥剂(如无水MgSO<sub>4</sub>或Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)干燥,过滤并真空浓缩以得到目标化合物。可选地,将反应浓缩得到的残余物悬浮在水中,超声处理,并通过真空过滤收集。

[1461] 通用方法E的说明:

[1462] 实施例#E.1. 4-(3-丙烯酰胺基-2-甲基苯基)-2-(4,4-二氟环己-1-烯-1-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺

[1463]

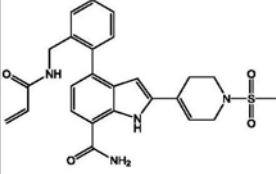


[1464] 向小瓶中加入在DCM(5mL)中的4-(3-氨基-2-甲基苯基)-2-(4,4-二氟环己-1-烯-1-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺(0.189g,0.496mmol,实施例#21)和DIEA(0.129mL,0.743mmol)。将混合物冷却至约0℃并在搅拌的同时加入丙烯酰氯(0.044mL,0.545mmol)。经约20分钟将

混合物温热至室温,然后浓缩并将残余物悬浮在水(30mL)中。对悬浮液进行超声处理约5分钟,过滤,用水、醚洗涤,并真空干燥。将粗产物加入至硅胶柱并用庚烷/EtOAc(0-100%)洗脱以提供4-(3-丙烯酰胺-2-甲基苯基)-2-(4,4-二氟环己-1-烯-1-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺(0.16g,74%):LC/MS(表1,方法g)  $R_t=3.02\text{min}$ ;MS  $m/z:436(M+H)^+$ . (BTK  $IC_{50}=A$ )

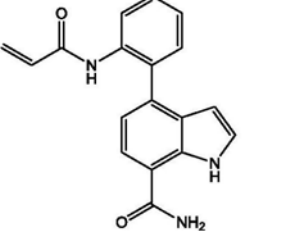
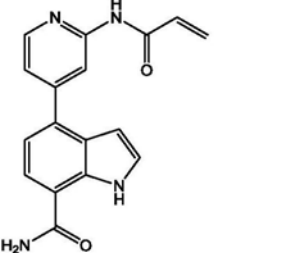
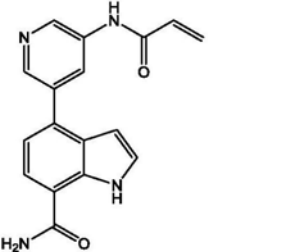
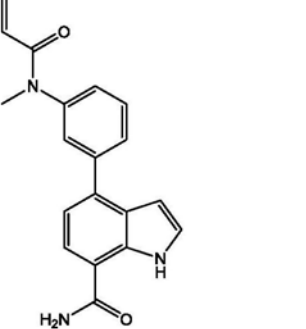
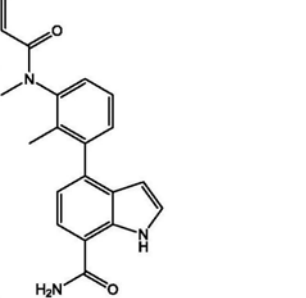
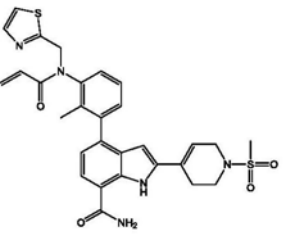
[1465] 表E.1.使用通用方法E由丙烯酰氯制备的实施例

[1466]

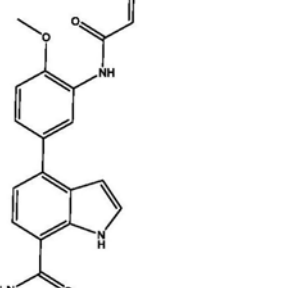
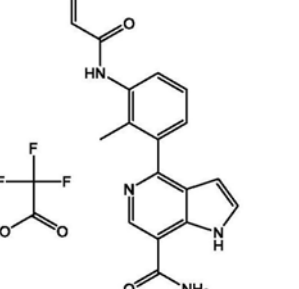
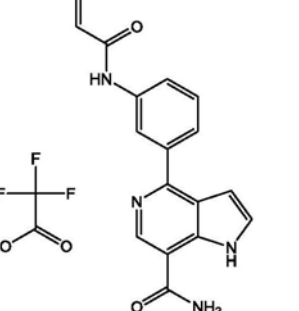
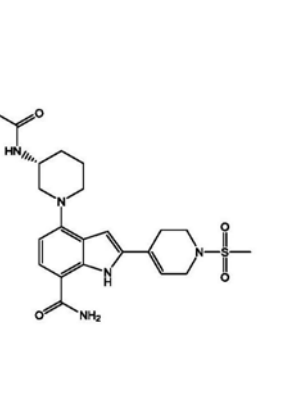
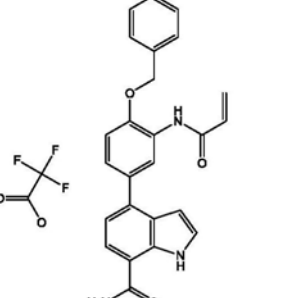
胺	产物	实施例 #	$R_t$ 分钟 (表1,方 法)	$m/z$ ESI +(M+H) ) <sup>+</sup>	Btk $IC_{50}$
4-(2-(氨基甲基)苯基)-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺盐酸盐(使用A由制备#18和2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苄基氨基甲酸叔丁酯[JW]制备和使用G与HCl制备		E.1.1	1.47(f)	479	A



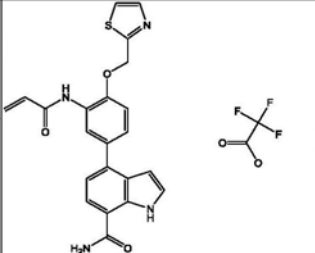
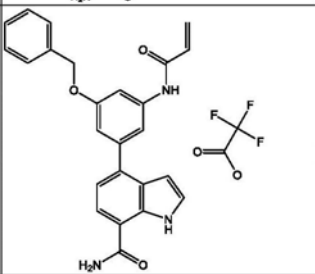
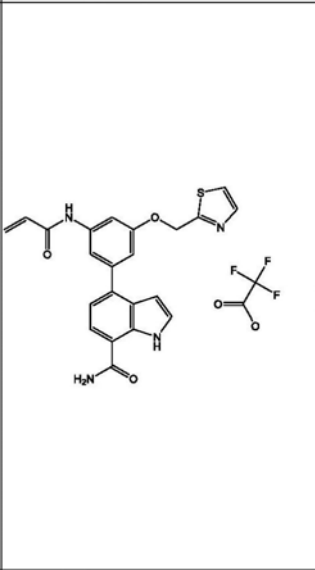
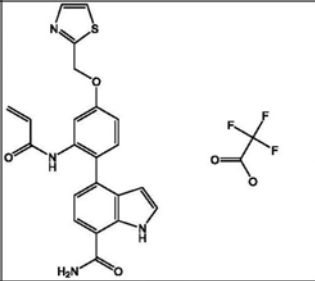
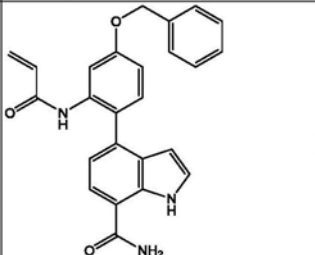
[1467]

4-(2-氨基苯基)-1 <i>H</i> -吡咯-7-甲酰胺(实施例#A.5.1)		E.1.2	1.32(f)	306	C
4-(2-氨基吡啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡咯-7-甲酰胺(实施例#A.5.3)		E.1.3	0.96(f)	307	A
4-(5-氨基吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡咯-7-甲酰胺(实施例#A.5.4)		E.1.4	0.90(f)	307	A
4-(3-(甲氨基)苯基)-1 <i>H</i> -吡咯-7-甲酰胺(使用 A 由制备#P.1 和 3-溴-N-甲基苯胺制备)		E.1.5	1.41(f)	320	A
4-(2-甲基-3-(甲氨基)苯基)-1 <i>H</i> -吡咯-7-甲酰胺(使用 A 由制备#P.1 和 3-溴-N,2-二甲基苯胺[Beta Pharm]制备)		E.1.6	1.45(f)	334	B
4-(2-甲基-3-(噻唑-2-基甲氨基)苯基)-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡咯-7-甲酰胺(实施例#H.2.1)		E.1.7	1.75(g)	576	A

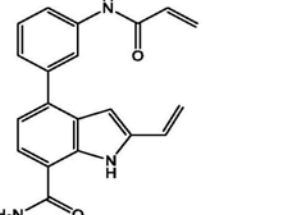
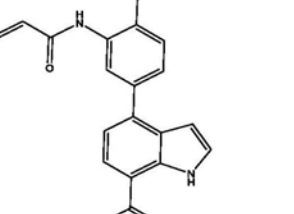
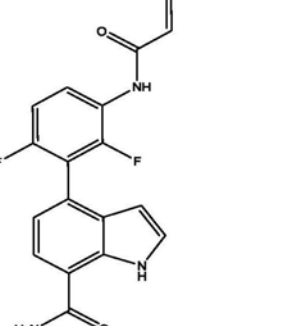
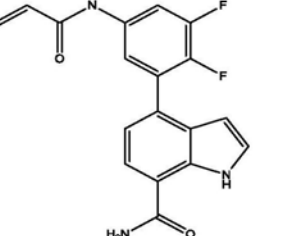
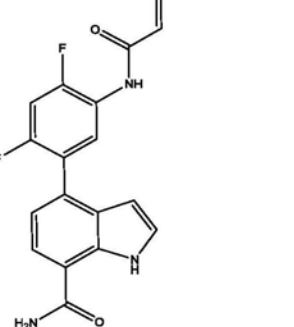
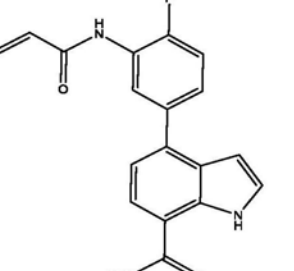
[1468]

4-(3-氨基-4-甲氧基苯基)-1 <i>H</i> -吡咯-7-甲酰胺(使用 A 由制备#P.1 和 5-溴-2-甲氧基苯胺制备)		E.1.8	0.63(ae)	336	B
4-(3-氨基-2-甲基苯基)-1 <i>H</i> -吡咯并[3,2- <i>c</i> ]吡啶-7-甲酰胺(使用 A 由制备#9 和 2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺[CombiBlocks]制备)		E.1.9	1.94(d)	321	A
4-(3-氨基-2-甲基苯基)-1 <i>H</i> -吡咯并[3,2- <i>c</i> ]吡啶-7-甲酰胺(使用 A 由制备#9 和 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺制备)		E.1.10	2.04(d)	307	A
(R)-4-(3-氨基哌啶-1-基)-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡咯-7-甲酰胺(使用 B 由制备#27 和(R)-哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯, 使用 N 与 Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , G 与 HCl, 和 O 制备)		E.1.11*	1.27(f)	472	A
4-(3-氨基-4-(苄氧基)苯基)-1 <i>H</i> -吡咯-7-甲酰胺(使用 A 由制备#2 和制备#34 制备)		E.1.12	3.18(d)	412	C

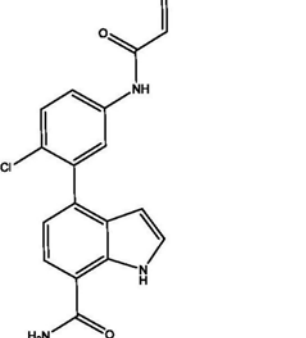
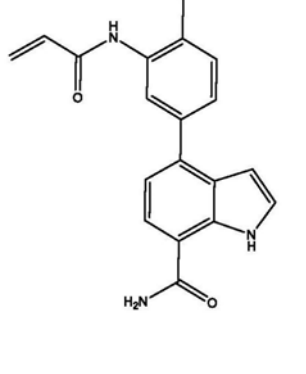
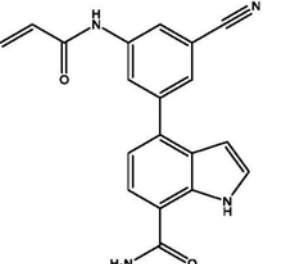
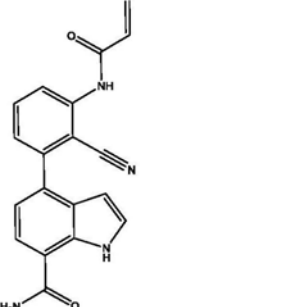
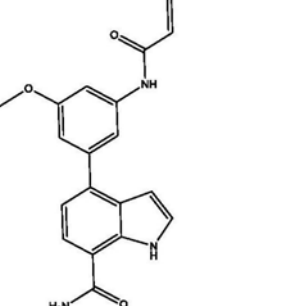
[1469]

4-(3-氨基-4-(噻唑-2-基甲氧基)苯基)-1 <i>H</i> -吡啶-7-甲酰胺(使用 R 由制备#Q.1 制备, 使用 A 由制备#P.1 制备)		E.1.13	2.79(d)	419	B
4-(3-氨基-5-(噻唑-2-基甲氧基)苯基)-1 <i>H</i> -吡啶-7-甲酰胺(使用 A 由制备#2 和制备#35 制备)		E.1.14	2.80(o)	412	C
4-(3-氨基-5-(噻唑-2-基甲氧基)苯基)-1 <i>H</i> -吡啶-7-甲酰胺(使用 S 由 1-溴-3-甲氧基-5-硝基苯与 BBr <sub>3</sub> 制备, 使用 Q 由噻唑-2-基甲醇制备, 使用 R 用 Fe 制备, 使用 P 用 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)制备, 和使用 A 由制备#2 制备)		E.1.15	2.77(d)	419	B
4-(2-氨基-4-(噻唑-2-基甲氧基)苯基)-1 <i>H</i> -吡啶-7-甲酰胺(使用 A 由制备#P.1 和制备#R.1 制备)		E.1.16	2.77(d)	419	C
4-(2-氨基-4-(苄氧基)苯基)-1 <i>H</i> -吡啶-7-甲酰胺(使用 R 由制备#36 与 Fe 制备和使用 A 由制备#P.1 制备)		E.1.17	3.29(d)	412	C

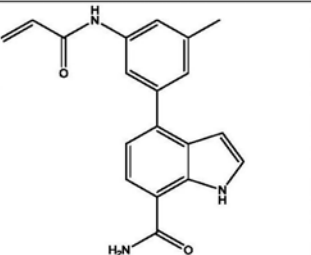
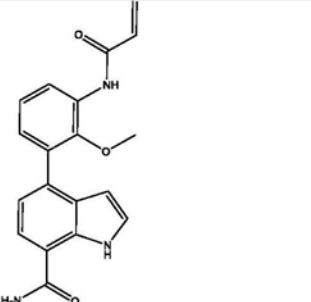
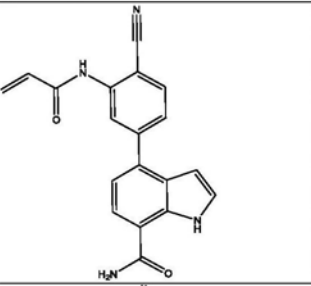
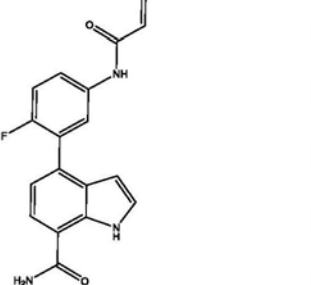
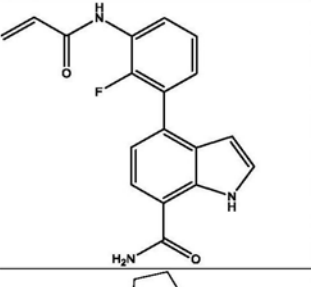
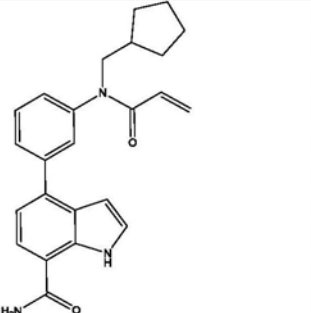
[1470]

4-(3-氨基苯基)-2-乙基-1 <i>H</i> -吲哚-7-甲酰胺(实施例#20, 步骤 C)		E.1.18	2.93(d)	332	A
4-(3-氨基-4-氯代苯基)-1 <i>H</i> -吲哚-7-甲酰胺(使用 A 由制备#P.1 和 5-溴-2-氯代苯胺制备)		E.1.19	0.67(ac)	340	A
4-(3-氨基-2,6-二氟苯基)-1 <i>H</i> -吲哚-7-甲酰胺(使用 A 由制备#P.1 和 3-溴-2,4-二氟苯胺制备)		E.1.20	0.62(ac)	342	A
4-(5-氨基-2,3-二氟苯基)-1 <i>H</i> -吲哚-7-甲酰胺(使用 A 由制备#P.1 和 3-溴-4,5-二氟苯胺制备)		E.1.21	0.66(ac)	342	A
4-(5-氨基-2,4-二氟苯基)-1 <i>H</i> -吲哚-7-甲酰胺(使用 A 由制备#P.1 和 5-溴-2,4-二氟苯胺制备)		E.1.22	0.62(ac)	342	A
4-(3-氨基-4-氟苯基)-1 <i>H</i> -吲哚-7-甲酰胺(使用 A 由制备#P.1 和 5-溴-2-氟代苯胺制备)		E.1.23	0.62(ac)	324	A

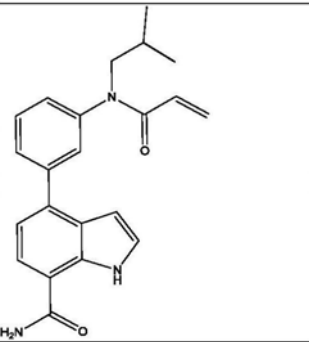
[1471]

4-(5-氨基-2-氯代苯基)-1 <i>H</i> -吡啶-7-甲酰胺(使用 A 由制备#P.1 和 3-溴-4-氯代苯胺制备)		E.1.24	0.65(ae)	340	A
4-(3-氨基-4-甲基苯基)-1 <i>H</i> -吡啶-7-甲酰胺(使用 A 由制备#P.1 和 5-溴-2-甲基苯胺制备)		E.1.25	0.63(ae)	320	A
4-(3-氨基-5-氰基苯基)-1 <i>H</i> -吡啶-7-甲酰胺(使用 A 由制备#P.1 和 3-溴-3-氰基苯胺制备)		E.1.26	0.63(ae)	331	B
4-(3-氨基-2-氰基苯基)-1 <i>H</i> -吡啶-7-甲酰胺(使用 A 由制备#P.1 和 3-溴-2-氰基苯胺制备)		E.1.27	0.58(ae)	331	B
4-(3-氨基-5-甲氧基苯基)-1 <i>H</i> -吡啶-7-甲酰胺(使用 A 由制备#P.1 和 3-溴-5-甲氧基苯胺制备)		E.1.28	0.63(ae)	336	B

[1472]

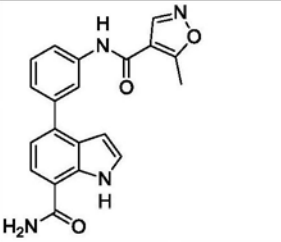
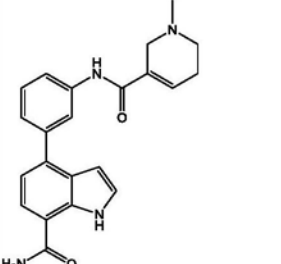
4-(3-氨基-5-甲基苯基)-1 <i>H</i> -吲哚-7-甲酰胺(使用 A 由制备#P.1 和 3-溴-5-甲基苯胺制备)		E.1.29	0.65(ae)	320	B
4-(3-氨基-2-甲氧基苯基)-1 <i>H</i> -吲哚-7-甲酰胺 2(使用 A 由制备#P.1 和 3-溴-2-甲氧基苯胺制备)		E.1.30	0.63(ae)	336	B
4-(3-氨基-4-氰基苯基)-1 <i>H</i> -吲哚-7-甲酰胺(使用 A 由制备#P.1 和 2-氨基-4-溴苄腈制备)		E.1.31	0.59(ae)	331	A
4-(5-氨基-2-氟苯基)-1 <i>H</i> -吲哚-7-甲酰胺(使用 A 由制备#P.1 和 3-溴-4-氟代苯胺制备)		E.1.32	0.63(ae)	324	B
4-(3-氨基-2-氟苯基)-1 <i>H</i> -吲哚-7-甲酰胺(使用 A 由制备#P.1 和 3-溴-2-氟代苯胺制备)		E.1.33	0.62(ae)	324	A
4-(3-( <i>N</i> -(环戊基甲基)丙烯酰胺)苯基)-1 <i>H</i> -吲哚-7-甲酰胺(使用 H 由制备#A.1 和环戊烷甲醛制备)		E.1.34	0.79(ae)	388	C

[1473]

4-(3-( <i>N</i> -异丁基丙烯酰胺基)苯基)-1 <i>H</i> -吡啶-7-甲酰胺(使用 H 由制备#A.1 和异丁醛制备)		E.1.35	0.75(ae)	362	B
---	---	--------	----------	-----	---

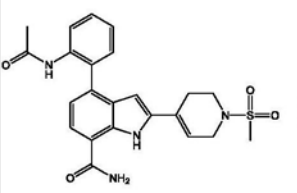
[1474] 表E.2使用通用方法E由4-(3-氨基苯基)-1*H*-吡啶-7-甲酰胺(制备#A.1)制备的实施例

[1475]

酰氯	产物	实施例#	$R_t$ 分钟 (表 1, 方法)	$m/z$ ESI+(M+ H) <sup>+</sup>	Btk IC <sub>50</sub>
5-甲基异噁唑-4-碳酰氯		E.2.1	2.61(c)	361	C
1-甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-碳酰氯盐酸盐[J. Med. Chem., 1980, 23(8)865]		E.2.2	1.36(f)	375	C

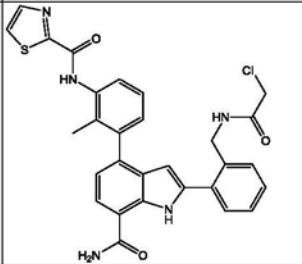
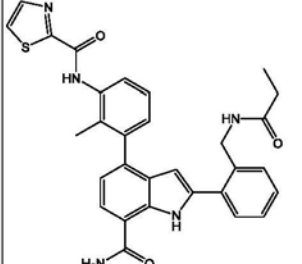
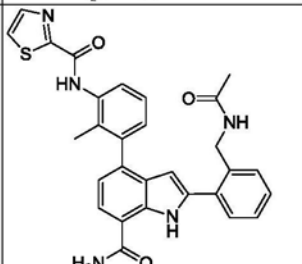
[1476] 表E.3.使用通用方法E由4-(2-氨基苯基)-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1*H*-吡啶-7-甲酰胺(实施例#A.4.2)制备的实施例

[1477]

酰氯	产物	实施例#	$R_t$ 分钟 (表 1, 方法)	$m/z$ ESI+(M+ H) <sup>+</sup>	Btk IC <sub>50</sub>
乙酰氯		E.3.1	1.41(f)	453	B

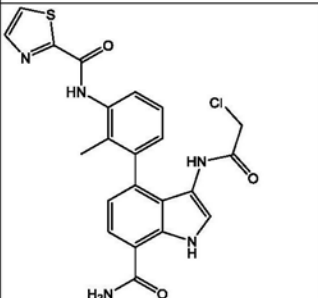
[1478] 表E.4使用通用方法E由*N*-(3-(2-(2-(氨基甲基)苯基)-7-氨基甲酰基)-1*H*-吡啶-4-基)-2-甲基苯基)噻唑-2-甲酰胺(实施例#1)制备的实施例

[1479]

酰氯或酸酐	产物	实施例#	R <sub>t</sub> 分钟 (表 1, 方法)	m/zESI+(M+H) <sup>+</sup>	Btk IC <sub>50</sub>
2-氯代乙酰氯		E.4.1	3.17(d)	558	B
丙酰氯		E.4.2	3.10(d)	538	C
乙酸酐		E.4.3	3.01(d)	524	B

[1480] 表E.5使用通用方法E由N-(3-(3-氨基-7-氨基甲酰基-1H-吡咯-4-基)-2-甲基苯基)噻唑-2-甲酰胺(制备#7)制备的实施例

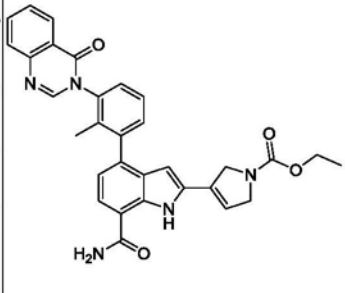
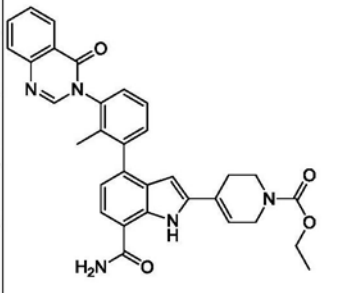
[1481]

酰氯或酸酐	产物	实施例#	R <sub>t</sub> 分钟 (表 1, 方法)	m/zESI+(M+H) <sup>+</sup>	Btk IC <sub>50</sub>
2-氯代乙酰氯		E.5.1	2.79(d)	468	C

[1482] 表E.6.使用通用方法E由氯甲酸乙酯(ethyl carbon-chloridate) 制备的实施例

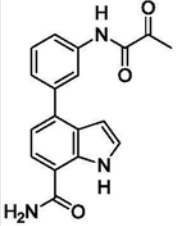
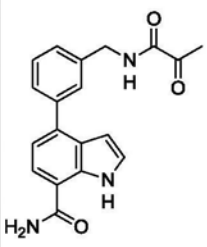


[1483]

胺	产物	实施例#	R <sub>t</sub> 分钟 (表 1, 方法)	m/z ESI+( M+H) <sup>+</sup>	Btk IC <sub>50</sub>
2-(2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)-4-(2-甲基-3-(4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)苯基)-1H-吲哚-7-甲酰胺 (实施例#G.1)		E.6.1	2.74(o)	534	A
4-(2-甲基-3-(4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)苯基)-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吲哚-7-甲酰胺 (实施例#G.1.1)		E.6.2	2.82(o)	548	A

[1484] 表E.7使用通用方法E由2-氧代丙酰氯(由丙酮酸和1,1-二氯二甲醚制备 [Synthesis,1975,3 163-164])制备的实施例

[1485]

胺	产物	实施例#	R <sub>t</sub> 分钟 (表 1, 方法)	m/z ESI+( M+H) <sup>+</sup>	Btk IC <sub>50</sub>
4-(3-氨基苯基)-1H-吲哚-7-甲酰胺(制备#A.1)		E.7.1	1.47(g)	322	B
4-(3-(氨基甲基)苯基)-1H-吲哚-7-甲酰胺(使用 A 由 (3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)甲胺盐酸盐与 4-溴-1H-吲哚-7-甲		E.7.2	1.41(g)	336	B

[1486]

酰胺[制备#2]制备)					
-------------	--	--	--	--	--

[1487] 表E.8使用通用方法E由乙酰氯制备的实施例

[1488]

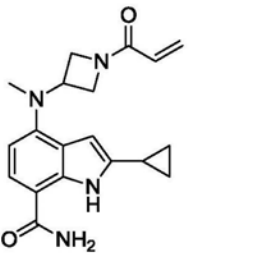
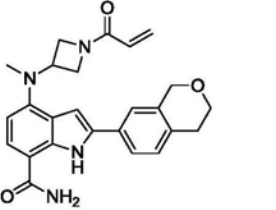
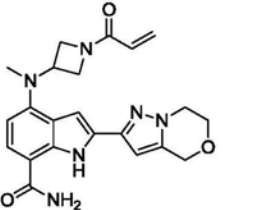
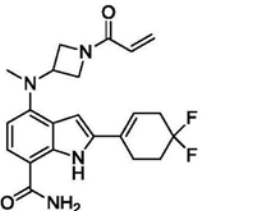
酰氯	产物	实施例#	R <sub>t</sub> 分钟 (表 1, 方法)	m/zESI+(M+H) <sup>+</sup>	Btk IC <sub>50</sub>
2-(2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)-4-(2-甲基-3-(4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)苯基)-1H-吲哚-7-甲酰胺(实施例#G.1)		E.8.1	2.72(d)	504	A
4-(2-甲基-3-(4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)苯基)-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吲哚-7-甲酰胺(实施例#G.1.1)		E.8.2	1.78(a)	518	A

[1489] 表E.9.使用通用方法E由丙烯酰氯与胺制备的实施例

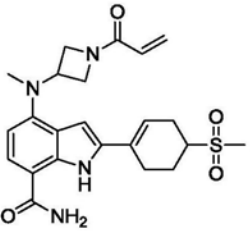
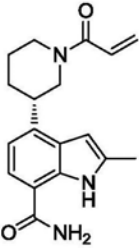
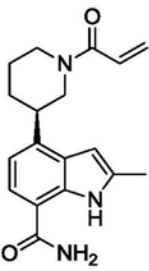
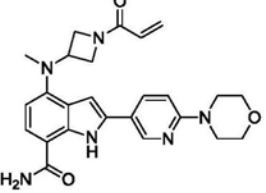
[1490]

胺	产物	实施例#	R <sub>t</sub> 分钟 (表 1, 方法)	m/zESI+(M+H) <sup>+</sup>	Btk IC <sub>50</sub>
4-(2-(氨基甲基)苯基)-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吲哚-7-甲酰胺盐酸盐(使用 A 由制备#18 与 2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苄基氨基甲酸叔丁酯[JW]制备和使用 G 用 HCl 制备)		E.9.1	1.47(f)	479	A

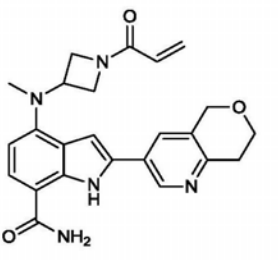
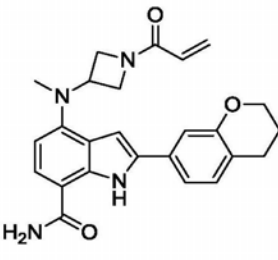
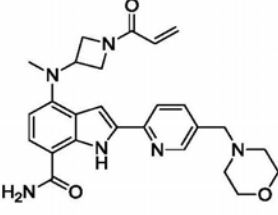
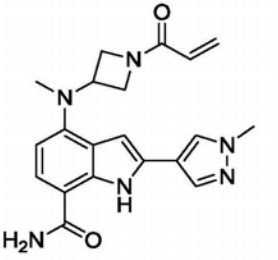
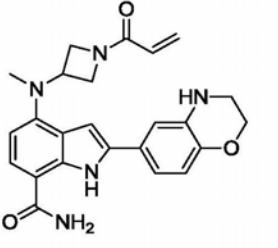
[1491]

<p>4-(氮杂环丁烷-3-基(甲基)氨基)-2-环丙基-1<i>H</i>-吡咯-7-甲酰胺 (使用 A 由制备#40 与环丙基硼酸[SCRC]制备和使用 G 用 HCl 制备)</p>		E.9.2	1.38(aa)	339	A
<p>4-(氮杂环丁烷-3-基(甲基)氨基)-2-(异色满-7-基)-1<i>H</i>-吡咯-7-甲酰胺(使用 A 由制备#40 与 2-(异色满-7-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷[使用 P 和 7-溴异色满制备]和使用 G 用 HCl 制备)</p>		E.9.3	1.44(aa)	431	A
<p>4-(氮杂环丁烷-3-基(甲基)氨基)-2-(6,7-二氢-4<i>H</i>-吡唑并[5,1-<i>c</i>][1,4]噁嗪-2-基)-1<i>H</i>-吡咯-7-甲酰胺(使用 P 由制备#40 步骤 A 与 4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷制备,使用 A 与制备#44,使用 C 与 LiOH,使用 D 与 NH<sub>4</sub>Cl,和使用 G 与 HCl 制备)</p>		E.9.4	1.46(a)	421	A
<p>4-(氮杂环丁烷-3-基(甲基)氨基)-2-(4,4-二氟环己-1-烯-1-基)-1<i>H</i>-吡咯-7-甲酰胺(使用 A 由制备#40 与 2-(4,4-二氟环己-1-烯-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷[Syngene]和使用 G 与 HCl 制备)</p>		E.9.5	1.53(aa)	415	A

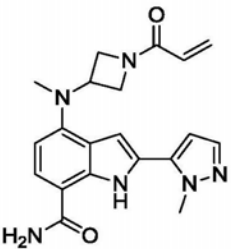
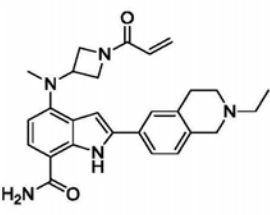
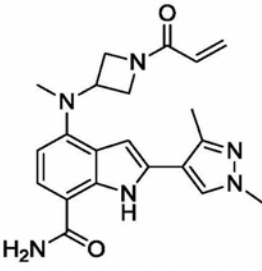
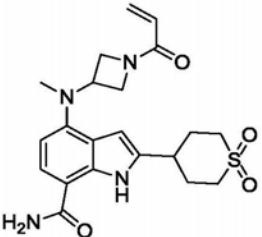
[1492]

<p>4-(氮杂环丁烷-3-基)(甲基)氨基)-2-(4-(甲磺酰基)环己-1-烯-1-基)-1<i>H</i>-吲哚-7-甲酰胺盐酸盐(使用 A 由制备#40 与 4,4,5,5-四甲基-2-(4-(甲磺酰基)环己-1-烯-1-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(WO2005/73206 A1)和使用 G 与 HCl 制备)</p>		E.9.6	1.44(ab)	457	A
<p>(<i>S</i>)-2-甲基-4-(哌啶-3-基)-1<i>H</i>-吲哚-7-甲酰胺盐酸盐(使用 X 由制备#39 与 LiOH, 使用 D 与 NH<sub>4</sub>Cl, 使用 L 与 Pd/C, 手性分离(表 2, 方法 5)和使用 G 与 HCl 制备)</p>		E.9.7	1.58(a)	312	A
<p>(<i>R</i>)-2-甲基-4-(哌啶-3-基)-1<i>H</i>-吲哚-7-甲酰胺盐酸盐(使用 X 由制备#39 与 LiOH, 使用 D 与 NH<sub>4</sub>Cl, 使用 L 与 Pd/C, 手性分离(表 2, 方法 5)和使用 G 与 HCl 制备)</p>		E.9.8	1.64(a)	312	A
<p>4-(氮杂环丁烷-3-基)(甲基)氨基)-2-(6-吗啉代吡啶-3-基)-1<i>H</i>-吲哚-7-甲酰胺(使用 A 由制备#40 与 4-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-基)吗啉和使用 G 与 HCl 制备)</p>		E.9.10	1.22(at)	461	A

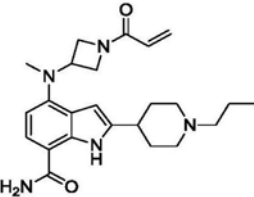
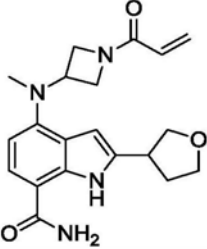
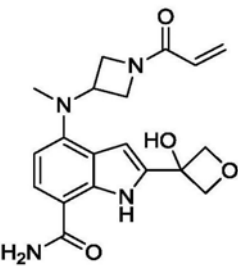
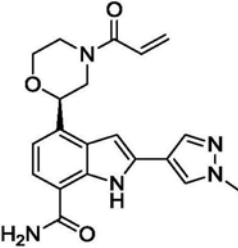
[1493]

<p>4-(氮杂环丁烷-3-基(甲基)氨基)-2-(7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-3-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺盐酸盐(使用 A 由制备#40 与(7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-3-基)硼酸 [Anichem])和使用 G 与 HCl 制备)</p>		E.9.11	1.48(au)	432	A
<p>4-(氮杂环丁烷-3-基(甲基)氨基)-2-(色满-7-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺盐酸盐(使用 P 由 7-溴色满 [Arkpharm]与联硼酸频哪醇酯, 使用 A 与制备#40 和使用 G 与 HCl 制备)</p>		E.9.12	1.51(av)	431	A
<p>4-(氮杂环丁烷-3-基)(甲基)氨基)-2-(5-(吗啉代甲基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺(使用 G 由制备#48 与 HCl 制备)</p>		E.9.13	1.60(aw)	475	A
<p>4-(氮杂环丁烷-3-基(甲基)氨基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺盐酸盐(使用 A 由制备#40 与 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑和使用 G 与 HCl 制备)</p>		E.9.14	1.51(aw)	379	A
<p>4-(氮杂环丁烷-3-基(甲基)氨基)-2-(3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺二盐酸盐(使用 A 由制备#40 与 3-((7-氨基甲酰基-2-碘代-1H-吡</p>		E.9.15	1.37(av)	432	A

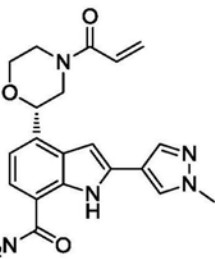
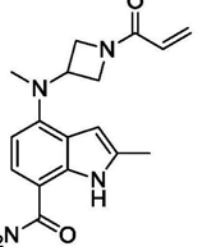
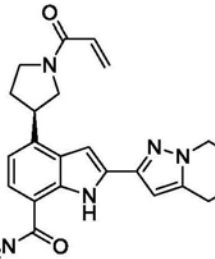
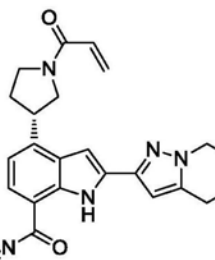
[1494]

<p>咪-4-基)(甲基)氨基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯[Arkpharminc]和使用 G 与 HCl 制备)</p>					
<p>4-(氮杂环丁烷-3-基(甲基)氨基)-2-(1-甲基-1<i>H</i>-吡唑-5-基)-1<i>H</i>-咪唑-7-甲酰胺盐酸盐(使用 A 由制备#40 与 1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1<i>H</i>-吡唑和使用 G 与 HCl 制备)</p>		E.9.16	1.28(be)	379	A
<p>4-(氮杂环丁烷-3-基(甲基)氨基)-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-1<i>H</i>-咪唑-7-甲酰胺盐酸盐(使用 A 由制备#40 与 1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1<i>H</i>-吡唑和使用 G 与 HCl 制备)</p>		E.9.17	1.12(av)	458	A
<p>4-(氮杂环丁烷-3-基(甲基)氨基)-2-(1,3-二甲基-1<i>H</i>-吡唑-4-基)-1<i>H</i>-咪唑-7-甲酰胺盐酸盐(使用 A 由制备#40 与 1,3-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1<i>H</i>-吡唑和使用 G 与 HCl 制备)</p>		E.9.18	1.29(av)	393	A
<p>4-(氮杂环丁烷-3-基(甲基)氨基)-2-(1,1-二氧化四氢-2<i>H</i>-噻喃-4-基)-1<i>H</i>-咪唑-7-甲酰胺盐酸盐(使用 A 由制备#40 与 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷</p>		E.9.19	1.41(aw)	431	A

[1495]

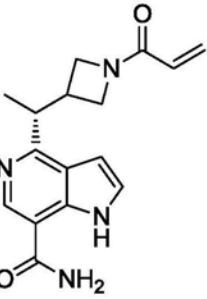
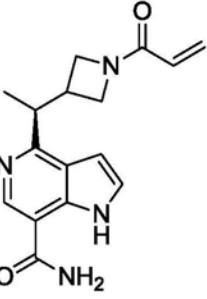
-2-基)-3,6-二氢-2H-噻喃 1,1-二 氧化物[JWpharmlab], 使用 L 与 Pd/C 和使用 G 与 HCl 制备)					
4-(氮杂环丁烷-3-基)(甲基)氨基 基)-2-(1-丙基哌啶-4-基)-1H-吡 啶-7-甲酰胺(使用 J 由 1-碘丙烷 与 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧 杂环戊硼烷-2-基)-1,2,3,6-四氢 吡啶[Arkpharminc], 使用 A 与 制备#40, 使用 L 与 Pd/C 和使用 G 与 HCl 制备)		E.9.20	1.10(av)	424	A
4-(氮杂环丁烷-3-基)(甲基)氨基 基)-2-(四氢呋喃-3-基)-1H-吡 啶-7-甲酰胺(制备#41)		E.9.21	1.28(av)	369	A
4-(氮杂环丁烷-3-基(甲基)氨基 基)-2-(3-羟基氧杂环丁-3- 基)-1H-吡啶-7-甲酰胺 2,2,2-三 氟醋酸盐(使用 X 由制备# 42 与 KOH, 使用 D 与 NH <sub>4</sub> Cl 和使用 G 与 TFA 制备)		E.9.22	1.18(ay)	372	B
(R)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4- 基)-4-(吗啉-2-基)-1H-吡啶-7-甲 酰胺盐酸盐(使用 Y 与制备#43, 使用 A 与 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲 基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2- 基)-1H-吡啶[Arkpharm], 使用 O、手性分离(表 2, 方法 4)和使 用 G 与 HCl 制备)		E.9.23	1.40(a)	380	A

[1496]

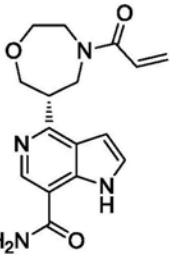
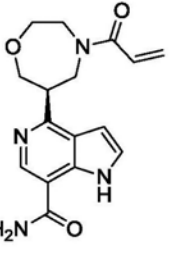
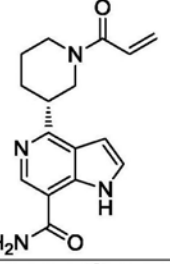
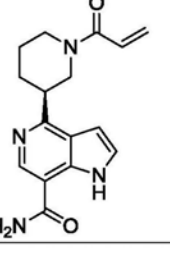
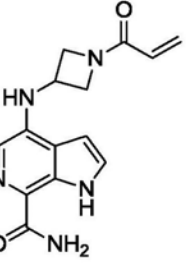
<p>(S)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(吗啉-2-基)-1H-吲哚-7-甲酰胺盐酸盐(使用 Y 由制备#43, 使用 A 与 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑[Arkpharm], 使用 O, 手性分离(表 2, 方法 4)和使用 G 与 HCl 制备)</p>		E.9.24	1.36(a)	380	A
<p>4-(氮杂环丁烷-3-基(甲基)氨基)-2-甲基-1H-吲哚-7-甲酰胺盐酸盐(使用 A 由制备#40 与甲基硼酸和使用 G 与 HCl 制备)</p>		E.9.25	1.30(az)	313	A
<p>(R)-2-(6,7-二氢-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基)-4-(吡咯烷-3-基)-1H-吲哚-7-甲酰胺(使用 P 由制备#Y.1 与 4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷, 使用 A 与制备#44, 手性分离(表 2, 方法 6), 使用 C 与 LiOH, 使用 D 与 NH<sub>3</sub> 和使用 G 与 HCl 制备)</p>		E.9.26	1.58(ba)	406	A
<p>(S)-2-(6,7-二氢-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基)-4-(吡咯烷-3-基)-1H-吲哚-7-甲酰胺(使用 P 由制备#Y.1 与 4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷, 使用 A 与制备#44, 手性分离(表 2, 方法 6), 使用 C 与 LiOH, 使用 D 与 NH<sub>3</sub> 和使用 G 与 HCl 制备)</p>		E.9.27	1.58(ba)	406	A



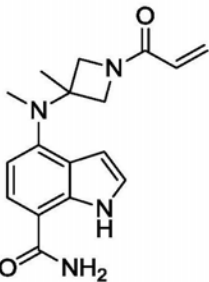
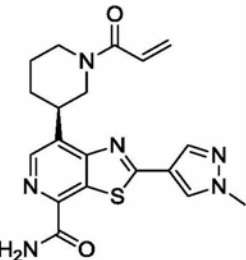
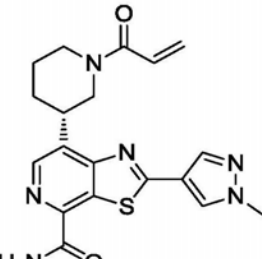
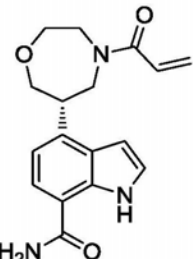
[1497]

<p>(R)-4-(1-(氮杂环丁烷-3-基)乙基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺(使用 AA 由 3-乙酰基氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯 [JWpharm] 与 N-(5-氯代吡啶-2-基)-1,1,1-三氟-N-((三氟甲基)磺酰基)甲磺酰胺, 使用 W 与 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)], 使用 A 与制备#37, 使用 L 与 Pd/C, 使用 C 与 LiOH, 使用 D 与 NH<sub>4</sub>Cl, 手性分离(表 2, 方法 7)和使用 G 与 HCl 制备)</p>		E.9.28	1.03(a)	299	A
<p>(S)-4-(1-(氮杂环丁烷-3-基)乙基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺(使用 AA 由 3-乙酰基氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯 [JWpharm] 与 N-(5-氯代吡啶-2-基)-1,1,1-三氟-N-((三氟甲基)磺酰基)甲磺酰胺, 使用 W 与 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-(1,3,2-二氧杂环戊硼烷), 使用 A 与制备#37, 使用 L 与 Pd/C, 使用 C 与 LiOH, 使用 D 与 NH<sub>4</sub>Cl, 手性分离(表 2, 方法 7)和使用 G 与 HCl 制备)</p>		E.9.29	0.99(a)	299	B

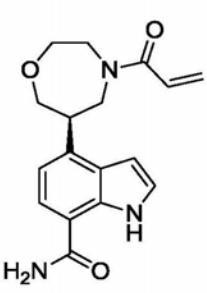
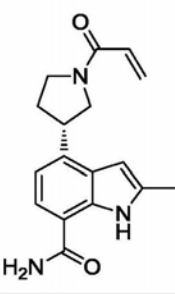
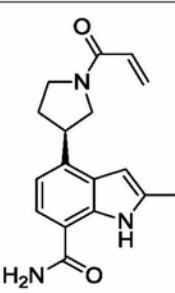
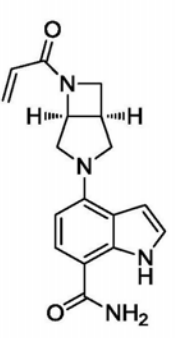
[1498]

<p>4-((<i>R</i>)-1,4-氧氮杂环庚-6-基)-7,7a-二氢-1<i>H</i>-吡咯并[3,2-<i>c</i>]吡啶-7-甲酰胺(使用 C 由制备#AH.1 与 LiOH, 使用 D 与 NH<sub>4</sub>Cl, 使用 L 与 Pd(OH)<sub>2</sub>, 手性分离(表 2, 方法 8)和使用 G 与 HCl 制备)</p>		E.9.30	0.97	315(a)	A
<p>4-((<i>S</i>)-1,4-氧氮杂环庚-6-基)-7,7a-二氢-1<i>H</i>-吡咯并[3,2-<i>c</i>]吡啶-7-甲酰胺(使用 C 由制备#AH.1 与 LiOH, 使用 D 与 NH<sub>4</sub>Cl, 使用 L 与 Pd(OH)<sub>2</sub>, 手性分离(表 2, 方法 8)和使用 G 与 HCl 制备)</p>		E.9.31	0.97(as)	315	C
<p>(<i>R</i>)-4-(哌啶-3-基)-1<i>H</i>-吡咯并[3,2-<i>c</i>]吡啶-7-甲酰胺盐酸盐(使用 Z 由制备#AB.1, 手性分离(表 2, 方法 9)和使用 G 与 HCl 制备)</p>		E.9.32	1.04(as)	299	A
<p>(<i>S</i>)-4-(哌啶-3-基)-1<i>H</i>-吡咯并[3,2-<i>c</i>]吡啶-7-甲酰胺盐酸盐(使用 Z 由制备#AB.1, 手性分离(表 2, 方法 9)和使用 G 与 HCl 制备)</p>		E.9.33	1.04(a)	299	B
<p>4-(氮杂环丁烷-3-基氨基)-1<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>c</i>]吡啶-7-甲酰胺(使用 O 由制备#AD.1, 使用 T 与 3-氨基氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯[arkpharm]和使用 G 与 HCl 制备)</p>		E.9.34	1.10(ba)	286	A

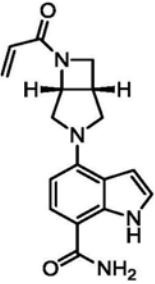
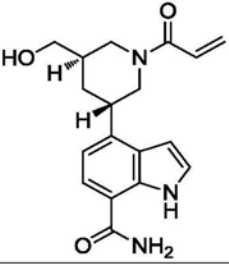
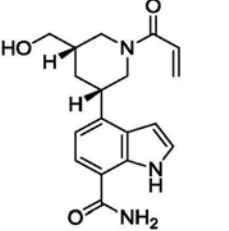
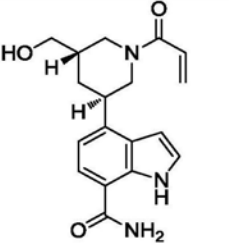
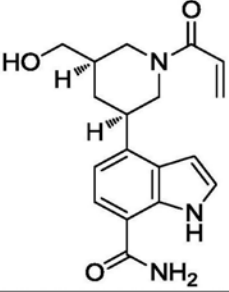
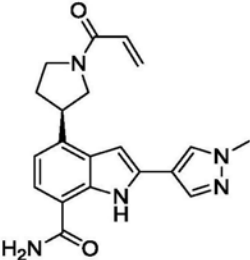
[1499]

<p>3-((7-氨基甲酰基-1<i>H</i>-吡啶-4-基)(甲基)氨基)-3-甲基氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(使用 T 由制备 #1, 步骤 C 和 3-氨基-3-甲基氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯 [AKSCI], 使用 J 与 CH<sub>3</sub>I, 使用 X 与 LiOH, 使用 D 与 NH<sub>4</sub>Cl 和使用 G 与 HCl 制备)</p>		E.9.35	1.47(a)	313	A
<p>(<i>R</i>)-2-(1-甲基-1<i>H</i>-吡啶-4-基)-7-(哌啶-3-基)噻唑并[5,4-<i>c</i>]吡啶-4-甲酰胺(使用 A 由制备 #46 与 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2<i>H</i>)-羧酸叔丁酯, 使用 L 与 Pd/C, 手性分离(表 2, 方法 10)和使用 G 与 HCl 制备)</p>		E.9.36	1.62(as)	397	A
<p>(<i>S</i>)-2-(1-甲基-1<i>H</i>-吡啶-4-基)-7-(哌啶-3-基)噻唑并[5,4-<i>c</i>]吡啶-4-甲酰胺(使用 A 由制备 #46 与 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2<i>H</i>)-羧酸叔丁酯, 使用 L 与 Pd/C, 手性分离(表 2, 方法 10)和使用 G 与 HCl 制备)</p>		E.9.37	1.60(as)	397	A
<p>(<i>S</i>)-4-(1,4-氧氮杂环庚-6-基)-1<i>H</i>-吡啶-7-甲酰胺(使用 AA 与 6-氧代-1,4-氧氮杂环庚烷-4-羧酸叔丁酯 [Arkpharm] 和 1,1,1-三氟-<i>N</i>-苄基-<i>N</i>-((三氟甲基)磺酰基)甲磺</p>		E.9.38	1.34(a)	314	A

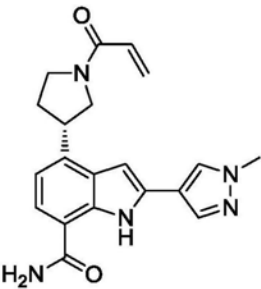
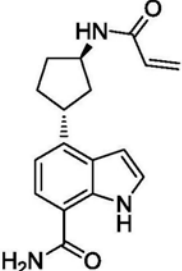
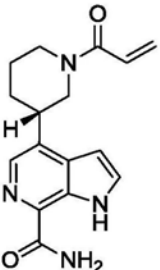
[1500]

酰胺, 使用 A 与制备#P.1, 使用 L 与 Pd/C, 手性分离(表 2, 方法 11)和使用 G 与 HCl 制备)					
(R)-4-(1,4-氧氮杂环庚-6-基)-1H-吲哚-7-甲酰胺(使用 AA 与 6-氧代-1,4-氧氮杂环庚烷-4-羧酸叔丁酯[Arkpharm]和 1,1,1-三氟-N-苄基-N-((三氟甲基)磺酰基)甲磺酰胺, 使用 A 与制备#P.1, 使用 L 与 Pd/C, 手性分离(表 2, 方法 11)和使用 G 与 HCl 制备)		E.9.39	1.33(a)	314	C
(S)-2-甲基-4-(吡咯烷-3-基)-1H-吲哚-7-甲酰胺(使用手性分离(表 2, 方法 3)由制备#38, 使用 C 与 LiOH, 使用 D 与 NH <sub>3</sub> 和使用 G 与 HCl 制备)		E.9.40*	1.52(ba)	298	B
(R)-2-甲基-4-(吡咯烷-3-基)-1H-吲哚-7-甲酰胺(使用手性分离(表 2, 方法 3)由制备#38, 使用 C 与 LiOH, 使用 D 与 NH <sub>3</sub> 和使用 G 与 HCl 制备)		E.9.41*	1.60(ba)	298	B
4-((1S,5S)-3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚-3-基)-1H-吲哚-7-甲酰胺(使用 A 由 4-溴-1H-吲哚-7-甲酰胺[Anthem]与 3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚烷-6-羧酸叔丁酯[Arkpharm], 手性分离(表 2, 方法 13)和 G 与 HCl 制备)		E.9.42	1.39(ba)	311	B

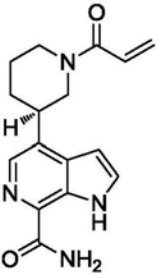
[1501]

4-((1 <i>R</i> ,5 <i>R</i> )-3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚-3-基)-1 <i>H</i> -吲哚-7-甲酰胺(使用 A 由 4-溴-1 <i>H</i> -吲哚-7-甲酰胺[Anthem]与 3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚烷-6-羧酸叔丁酯[Arkpharm], 手性分离(表 2, 方法 13)和使用 G 与 HCl 制备)		E.9.43	1.40(ba)	311	B
4-((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-5-(羟甲基)哌啶-3-基)-1 <i>H</i> -吲哚-7-甲酰胺(使用手性分离(表 2, 方法 14)由制备#AE.1 和使用 G 与 HCl 制备)		E.9.44	1.31(ba)	328	B
4-((3 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-5-(羟甲基)哌啶-3-基)-1 <i>H</i> -吲哚-7-甲酰胺(使用手性分离(表 2, 方法 14)由制备#AE.1 和使用 G 与 HCl 制备)		E.9.45	1.29(ba)	328	C
4-(5-(羟甲基)哌啶-3-基)-1 <i>H</i> -吲哚-7-甲酰胺(使用手性分离(表 2, 方法 14)由制备#AE.1 和使用 G 与 HCl 制备)		E.9.46	1.34(ba)	328	C
4-(5-(羟甲基)哌啶-3-基)-1 <i>H</i> -吲哚-7-甲酰胺(使用手性分离(表 2, 方法 14)由制备#AE.1 和使用 G 与 HCl 制备)		E.9.47	1.30(ba)	328	B
(R)-2-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-4-(吡咯烷-3-基)-1 <i>H</i> -吲哚-7-甲酰胺盐酸盐(使用 A 由制备#Y.1 与 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基		E.9.48	1.39(a)	364	A

[1502]

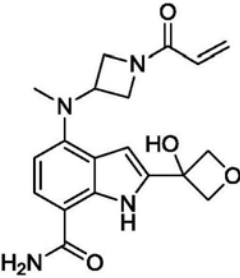
-1,3,2- 二氧杂环戊硼烷 -2-基)-1 <i>H</i> -吡唑[arkpharm], 手性分离(表 2, 方法 17), 使用 C 与 LiOH, 使用 D 与 NH <sub>3</sub> 和使用 G 与 HCl 制备)					
(S)-2-(1- 甲基 -1 <i>H</i> - 吡唑 -4-基)-4-(吡咯烷-3-基)-1 <i>H</i> -吲哚-7-甲酰胺(使用 A 由制备#Y.1 与 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1 <i>H</i> -吡唑[arkpharm], 手性分离(表 2, 方法 17), 使用 C 与 LiOH, 使用 D 与 NH <sub>3</sub> 和使用 G 与 HCl 制备)		E.9.49	1.50(ba)	364	B
4-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-3-氨基环戊基)-1 <i>H</i> -吲哚-7-甲酰胺盐酸盐(使用 C 由制备#47 与 LiOH, 使用 D 与 NH <sub>4</sub> Cl 和使用 G 与 HCl 制备)		E.9.50	1.43(a)	298	A
(S)-4-(哌啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>c</i> ]吡啶-7-甲酰胺(使用 A 由实施例#29, 步骤 A 与 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2 <i>H</i> )-羧酸叔丁酯, 使用 O, 使用 L 与 Pd/C, 手性分离(表 2, 方法 18)和使用 G 与乙酰氯制备)		E.9.51	1.42(ba)	299	B

[1503]

<p>(R)-4-(哌啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-甲酰胺(使用 A 由实施例#29, 步骤 A 与 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯, 使用 O, 使用 L 与 Pd/C, 手性分离(表 2, 方法 18)和使用 G 与乙酰氯制备)</p>		E.9.52	1.43(ba)	299	B
---	---	--------	----------	-----	---

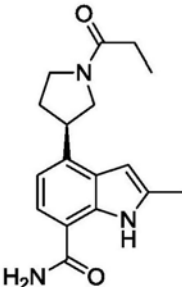
[1504] 表E.9.1. 使用通用方法E由丙烯酰氯与胺制备的实施例

[1505]

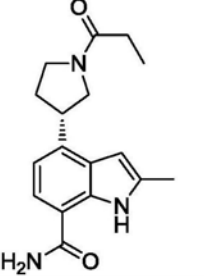
胺	产物	实施例#	R <sub>t</sub> 分钟 (表 1, 方法)	m/zESI+(M+H <sup>+</sup> )	Btk IC <sub>50</sub>
<p>4-(氮杂环丁烷-3-基(甲基)氨基)-2-(3-羟基氧杂环丁-3-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺 2,2,2-三氟醋酸盐(使用 X 由制备#42 与 KOH, 使用 D 与 NH<sub>4</sub>Cl 和使用 G 与 TFA 制备)</p>		E.9.1.1	1.18(ay)	353	B

[1506] 表E.10. 使用通用方法E由丙酰氯与胺制备的实施例

[1507]

胺	产物	实施例#	R <sub>t</sub> 分钟 (表 1, 方法)	m/zESI+(M+H <sup>+</sup> )	BBtk IC <sub>50</sub>
<p>(R)-2-甲基-4-(吡咯烷-3-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺(使用手性分离(表 2, 方法 12)由制备#38, 使用 C 与 LiOH, 使用 D 与 NH<sub>3</sub> 和使用 G 与 HCl 制备)</p>		E.10.1	1.64(ba)	300	B

[1508]

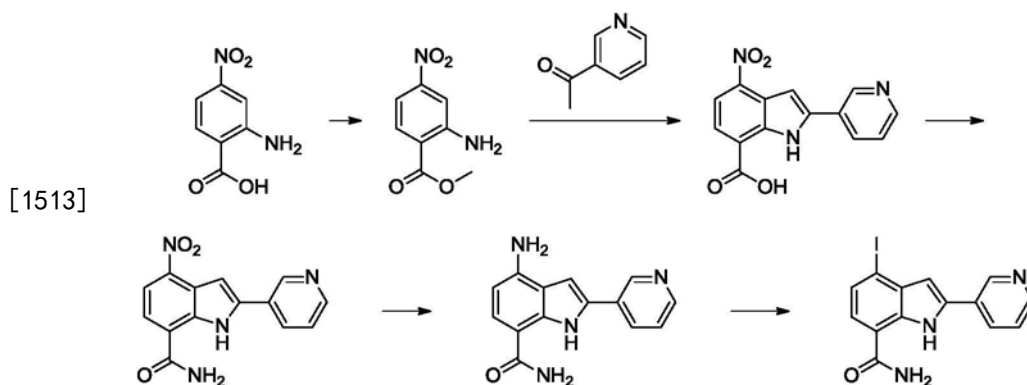
<p>(S)-2-甲基-4-(吡咯烷-3-基)-1H-吲哚-7-甲酰胺(使用手性分离(表 2, 方法 12)由制备#38, 使用 C 与 LiOH, 使用 D 与 NH<sub>3</sub> 和使用 G 与 HCl 制备)</p>		E.10.2	1.63(ba)	300	B
--	---	--------	----------	-----	---

[1509] 通用方法F:形成4-碘代吲哚-7-甲酰胺

[1510] 向在MeOH中的2-氨基-4-硝基苯甲酸(优选1当量)溶液中缓慢加入浓硫酸(优选1当量)。在约75°C加热所得溶液约3天。冷却后,通过加入NaOH水溶液中和反应直至pH为~10。用EtOAc萃取反应,用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。向该中间体(优选1当量)中加入甲酮(1-2当量,优选2当量)和有机溶剂(优选二甲亚砜)。将反应冷却至约-15°C。加入碱(优选叔丁醇钾2当量)。在室温下搅拌约2.5h后,将反应用饱和的氯化铵水溶液淬灭,然后在室温下搅拌约1h。过滤所得悬浮液,用水洗涤,并在高真空下干燥固体。向该中间体(优选1当量)加入((1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)氧基)三(吡咯烷-1-基)磷六氟磷酸盐(V)(优选2当量)、羟基苯并三唑水合物(优选2当量)和氯化铵(优选1.5当量)和有机溶剂(优选DMF)。加入有机碱(优选二异丙基乙基胺,4当量)。在室温下将反应混合物搅拌过夜。将混合物倒入水中,将所得沉淀物过滤,用水和EtOAc洗涤并收集。向该中间体(优选1当量)加入有机溶剂(优选MeOH),并将溶液用氮气吹扫。向该溶液中加入10%钨碳(优选0.1当量)。将所得悬浮液用氢(30psi)处理。室温下搅拌过夜之后,将反应过滤并用MeOH清洗固体。浓缩滤液。将在水中的亚硝酸钠(优选2.2当量)溶液搅拌下加入至该中间体(优选1当量)在有机溶剂(优选MeCN)和2N HCl(优选5.4当量)中的冰冷的悬浮液中,保持温度低于约-5°C。搅拌约30分钟后,向反应中加入碘化钾(优选2.5当量)的冷水溶液,并将所得混合物在室温下搅拌约30分钟。将反应加热至约85°C约5分钟。将反应冷却至室温并用饱和的碳酸氢钠水溶液中和至pH 8。用DCM萃取混合物。有机层用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速色谱法(优选硅胶,石油醚)纯化以得到目标化合物。

[1511] 通用方法F的说明

[1512] 实施例#F.1:4-碘代-2-(吡啶-3-基)-1H-吲哚-7-甲酰胺



[1514] 向在MeOH(1.5L)中的2-氨基-4-硝基苯甲酸(102g,560mmol)溶液中缓慢加入浓硫酸(0.030L,560mmol)。将所得溶液在约75°C加热约3天。冷却后,通过加入NaOH水溶液将产



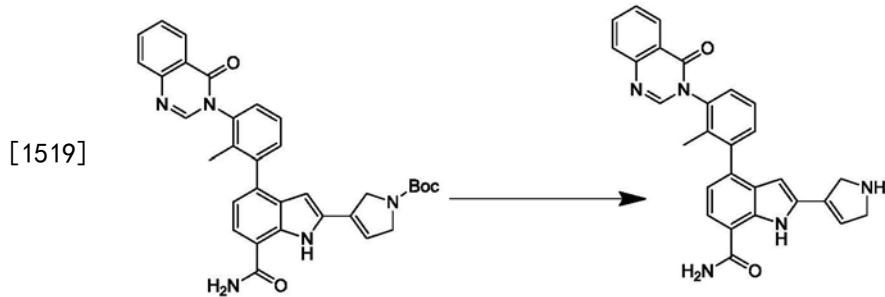
物中和直至pH为~10。将粗产物用EtOAc萃取,用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩以提供2-氨基-4-硝基苯甲酸甲酯(100g,91%)。LC/MS(表1,方法ar)  $R_t=1.85$ 分钟;MS  $m/z$  197.1 (M+H)<sup>+</sup>。在约-15℃向在二甲亚砜(150mL)中的一部分该物质(25g,127mmol)和1-(吡啶-3-基)乙酮(30.9g,255mmol)中加入叔丁醇钾(28.6g,255mmol)。在室温下搅拌约2.5小时后,将反应用饱和氯化铵水溶液(100毫升)淬灭,然后在室温下搅拌约1小时。将所得悬浮液过滤,用水洗涤并在高真空下干燥以提供4-硝基-2-(吡啶-3-基)-1H-吡啶-7-羧酸(22.4g,34%)。LC/MS(表1,方法ab)  $R_t=1.50$ 分钟;MS  $m/z$  284.1 (M+H)<sup>+</sup>。向在DMF(150毫升)中的该物质(26.9g,95mmol)、((1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)氧基)三(吡咯烷-1-基)磷六氟磷酸盐(V)(99g,190mmol)、羟基苯并三唑水合物(29.1g,190mmol)和氯化铵(7.62g,142mmol)的混合物中加入二异丙基乙胺(66.3mL,380mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜。将混合物倒入1000mL水中,过滤沉淀物,用水和EtOAc洗涤,并收集以提供4-硝基-2-(吡啶-3-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺(17.48g,56%)。LC/MS(表1,方法ar)  $R_t=1.44$ 分钟;MS  $m/z$  283.1 (M+H)<sup>+</sup>。向在MeOH(1.5L)中该物质(17.5g,52.6mmol)的氮气吹扫的搅拌溶液中加入10%钯碳(5.60g,5.26mmol)。所得悬浮液用氢气(30psi)处理。在室温下搅拌过夜后,将反应物过滤,并将固体用MeOH清洗。浓缩滤液以提供4-氨基-2-(吡啶-3-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺(10g,75%)。LC/MS(表1,方法ar)  $R_t=1.10$ 分钟;MS  $m/z$  253.1 (M+H)<sup>+</sup>。搅拌下将在水(20mL)中的亚硝酸钠溶液(7.82g,113mmol)加入到该物质(13g,51.5mmol)在MeCN(150mL)和2N氯化氢(188mL,376mmol)的冰冷悬浮液,保持温度低于约-5℃。搅拌约30分钟后,将碘化钾(21.4g,129mmol)的冷水溶液加入到反应中,并将所得混合物在室温下搅拌约30分钟。将反应在水浴上(85℃)加热5分钟。将反应物冷却至室温并用饱和碳酸氢钠水溶液中和至pH 8。将混合物用DCM萃取。将有机层用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。残余物通过快速色谱法(硅胶,石油醚)纯化以提供4-碘代-2-(吡啶-3-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺(2.0g,9%)。LC/MS(表1,方法ab)  $R_t=1.88$ 分钟;MS  $m/z$  364.0 (M+H)<sup>+</sup>。(Btk IC 50=B)

[1515] 通用方法G:Boc-保护的胺的酸裂解

[1516] 向在有机溶剂(如DCM、DCE、1,4-二噁烷、乙酸乙酯或甲醇,优选DCM、乙酸乙酯或1,4-二噁烷)中的N-Boc胺(1当量)溶液中加入酸(例如TFA或HCl,优选TFA;2-35当量,优选15-25当量)。在约0-100℃(优选约20-60℃)搅拌该混合物约1-24小时(优选约1-6小时)。任选地,可以加入另外的酸(2-35当量,优选20-25当量),并在约0-100℃(优选约15-60℃)将混合物搅拌约1-24小时(优选约1-6小时)。如果固体存在于该混合物中,则可以任选地过滤该混合物,并用有机溶剂如1,4-二噁烷或Et<sub>2</sub>O洗涤固体。然后任选在减压下干燥所得固体以得到目标化合物。或者,可以任选真空浓缩该混合物以得到最终化合物。或者,该混合物任选通过用合适的溶剂(如EtOAc、1,4-二噁烷、THF、乙腈、DCM、Et<sub>2</sub>O、MeOH、EtOH)清洗的介质(如硅胶或 Celite<sup>®</sup>)过滤,然后任选真空浓缩以得到残余物。可以将残余物或溶液任选地在水和有机溶剂(如EtOAc、Et<sub>2</sub>O或DCM)之间分配。将有机层分离,并且可以任选地以不特定的顺序用水和/或含有酸(如HCl、AcOH或NH<sub>4</sub>Cl)的水溶液和/或含有碱(如NaHCO<sub>3</sub>、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、NaOH、KOH或NH<sub>4</sub>OH)的水溶液和/或含有无机盐(如NaCl、Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>或Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)的水溶液洗涤。然后可任选地将有机溶液用干燥剂(如无水MgSO<sub>4</sub>或Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)干燥,过滤并真空浓缩以得到目标化合物。

[1517] 通用方法G的说明

[1518] 实施例#G.1. 2-(2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)-4-(2-甲基-3-(4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)苯基)-1H-吡咯-7-甲酰胺



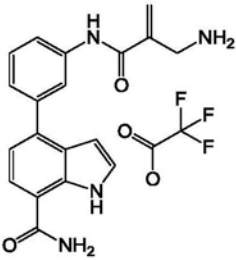
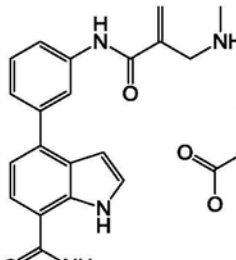
[1520] 室温下向在EtOAc (20mL) 中的3-(7-氨基甲酰基-4-(2-甲基-3-(4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)苯基)-1H-吡咯-2-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-羧酸叔丁酯(0.6g, 1mmol, 制备#15) 溶液中加入HCl/EtOAc。室温下搅拌反应混合物1h。通过过滤收集作为盐的固体, 并干燥以得到2-(2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)-4-(2-甲基-3-(4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)苯基)-1H-吡咯-7-甲酰胺盐酸盐(0.5g, 94%): LC/MS (表1, 方法d)  $R_t = 2.39\text{min}$ ; MS  $m/z: 462 (M+H)^+$  (Btk  $IC_{50} = A$ )。

[1521] 表G.1使用通用方法G制备的实施例

[1522]

N-Boc 胺	产物	实施例#	$R_t$ 分钟 (表 1, 方 法)	$m/z$ ESI+( $M+H$ ) <sup>+</sup>	Btk $IC_{50}$
4-(7-氨基甲酰基-4-(2-甲基-3-(4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)苯基)-1H-吡咯-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(制备#2)		G.1.1	2.13(o)	476	A

[1523]

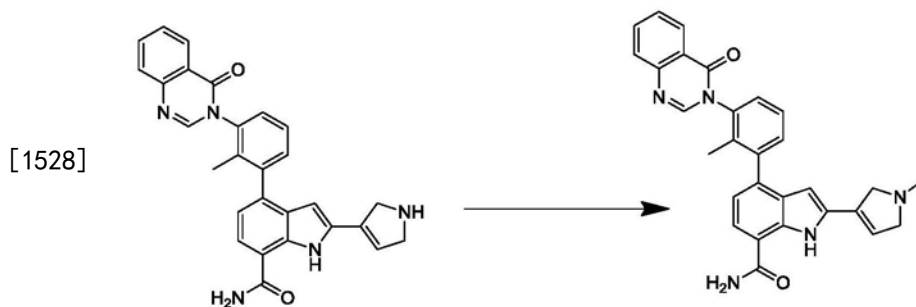
<p>(2-((3-(7-氨基甲酰基-1H-吡啶-4-基)苯基)氨基甲酰基)烯丙基)氨基甲酸二叔丁酯(使用 J 由 2-(溴甲基)丙烯酸和亚氨基二羧酸二叔丁酯, 使用 D 由制备 #A.1 制备)</p>		G.1.2	2.17(d)	335	A
<p>(2-((3-(7-氨基甲酰基-1H-吡啶-4-基)苯基)氨基甲酰基)烯丙基)-(甲基)氨基甲酸叔丁酯(使用 J 由 2-(溴甲基)丙烯酸和甲基氨基甲酸叔丁酯, 使用 D 由制备 #A.1 制备)</p>		G.1.3	2.20(d)	349	A

[1524] 通用方法H: 醛或酮与伯胺或仲胺的还原胺化

[1525] 在约室温至约80°C (优选约室温) 将醛或酮 (优选1.0当量-1.3当量) 和胺或胺盐 (优选1.0-2.2当量) 加入有机溶剂或有机溶剂的混合物 (如DCM、DCE或MeOH, 或DCE和MeOH的混合物, 优选DCE、MeOH或1:1MeOH/DCM) 中。如果使用胺盐, 则任选地加入胺碱 (如TEA或DIEA, 1.0-2.2当量)。任选地加入AcOH (0.1-5.0当量)。室温下搅拌混合物约1-90分钟 (优选5-30分钟)。将还原剂 (如NaBH(OAc)<sub>3</sub>、Na(CN)BH<sub>3</sub>、NaBH<sub>4</sub>、来自Biotage™的MP-氰基硼氢化物, 0.5-5.0当量, 优选2.5-3.0当量NaBH(OAc)<sub>3</sub>) 以固体或在有机溶剂 (如DCM、DCE或MeOH, 或DCE和MeOH的混合物) 中的溶液加入。室温下搅拌混合物约30分钟至72h (优选1-24h)。可以将粗混合物在减压下浓缩或任选地在水和有机溶剂 (如EtOAc、Et<sub>2</sub>O或DCM) 之间分配。分离有机层并可以任选地用水和/或含有酸 (如HCl、AcOH或NH<sub>4</sub>Cl) 的水溶液和/或含有碱 (如NaHCO<sub>3</sub>、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、NaOH、KOH或NH<sub>4</sub>OH) 的水溶液和/或含有无机盐 (如NaCl或Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) 的水溶液洗涤。然后可任选地将有机溶液用干燥剂 (如MgSO<sub>4</sub> 或Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 干燥, 过滤并真空浓缩以得到目标化合物。

[1526] 通用方法H的说明

[1527] 实施例#H.1. 2-(1-甲基-2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)-4-(2-甲基-3-(4-氧代喹啉-3(4H)-基)苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺



[1529] 室温下向在MeOH(1mL)中的2-(2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)-4-(2-甲基-3-(4-氧代喹啉-3(4H)-基)苯基)-1H-咪唑-7-甲酰胺(50mg,0.1mmol,实施例#G.1)溶液中加入(CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>(1.6mg,0.054mmol)。在氮气气氛下室温下搅拌1h后,加入NaBH(OAc)<sub>3</sub>(60mg,0.27mmol)。室温下搅拌所得混合物2h。减压下除去溶剂以得到残余物,将残余物通过制备型HPLC纯化以得到2-(1-甲基-2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)-4-(2-甲基-3-(4-氧代喹啉-3(4H)-基)苯基)-1H-咪唑-7-甲酰胺(15mg,32%):LC/MS(表1,方法o)R<sub>t</sub>=2.05min;MS m/z:476(M+H)<sup>+</sup>(Btk IC<sub>50</sub>A)。

[1530] 表H.1使用通用方法H由4-(2-甲基-3-(4-氧代喹啉-3(4H)-基)苯基)-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-咪唑-7-甲酰胺(实施例#G.1.1)制备的实施例

[1531]

醛	产物	实施例#	R <sub>t</sub> 分钟 (表1,方法)	m/zESI+(M+H) <sup>+</sup>	Btk IC <sub>50</sub>
多聚甲醛		H.1.1	2.08(o)	490	A

[1532] 表H.2使用通用方法H由4-(3-氨基-2-甲基苯基)-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-咪唑-7-甲酰胺(实施例#A.4.5)制备的实施例

[1533]

醛	产物	实施例#	R <sub>t</sub> 分钟 (表1,方法)	m/zESI+(M+H) <sup>+</sup>	Btk IC <sub>50</sub>
噻唑-2-甲醛		H.2.1	1.74(g)	522	A

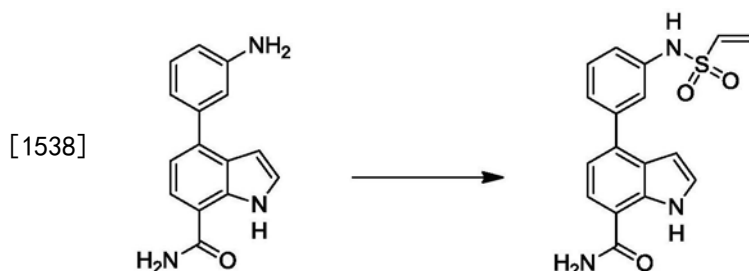
[1534] 通用方法I:由胺和磺酰氯形成磺酰胺

[1535] 向烧瓶中加入任选为盐酸盐形式的胺(1.0当量)、溶剂或溶剂混合物(如DCM、DCE、EtOAc、THF、1,4-二噁烷、吡啶、DME或吡啶/DCM,优选THF)及任选地碱(如TEA、DIEA、优选

DIEA; 1-5当量, 优选1-2当量) 和磺酰氯 (0.9-2.0当量, 优选1.0-1.25当量)。在约0-80°C (优选约0-35°C) 搅拌混合物约1h-24h (优选5-16h)。可以任选地真空浓缩混合物以得到作为目标化合物的残余物。可以任选地将残余物或溶液在水和有机溶剂 (如EtOAc、Et<sub>2</sub>O或DCM) 之间分配。分离有机层并可以任选地以不特定的顺序用水和/或含有酸 (如HCl、AcOH或NH<sub>4</sub>Cl) 的水溶液和/或含有碱 (如NaHCO<sub>3</sub>、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、NaOH、KOH或NH<sub>4</sub>OH) 的水溶液和/或含有无机盐 (如NaCl、Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>或Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) 的水溶液洗涤。然后可任选地将有机溶液用干燥剂 (如无水MgSO<sub>4</sub>或Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 干燥, 过滤并真空浓缩, 以得到目标化合物。

[1536] 通用方法I的说明

[1537] 实施例#I.1: 4-(3-(乙烯基磺酰胺基)苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺



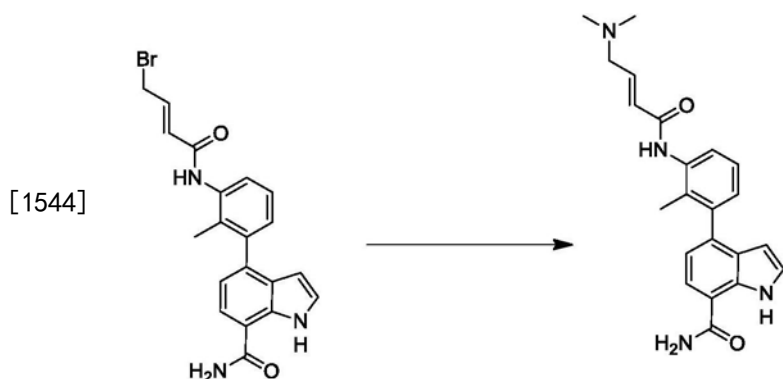
[1539] 在约0°C (冰浴) 向4-(3-氨基苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺 (0.11g, 0.438mmol, 制备# A.1)、THF (4mL) 和DIEA (0.152mL, 0.876mmol) 的混合物中加入乙烯磺酰氯 (0.058g, 0.460mmol, FCH组)。撤掉冰浴并在室温下搅拌混合物约6h。减压下浓缩反应混合物并将残余物溶解于DCM, 用水 (2x)、盐水洗涤, 并通过Biotage相分离器。减压下浓缩混合物, 将残余物在硅胶上使用在DCM中的0-10% MeOH梯度纯化以提供固体。用醚 (3x, 每次加入醚后进行超声处理) 将固体研磨。将固体在75°C在减压下干燥过夜以提供4-(3-(乙烯基磺酰胺基)苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺 (29mg, 19%): LC/MS (表1, 方法c) R<sub>t</sub>=2.34min; MS m/z 342 (M+H)<sup>+</sup>. (Btk IC<sub>50</sub>=A)

[1540] 通用方法J: 用胺亲核试剂的烷基卤化物的取代

[1541] 向烧瓶中装入烷基卤化物 (优选1当量) 和有机溶剂 (如THF、MeCN、DMF、DMA、NMP或DMSO; 优选THF或MeCN)。向烧瓶中以不特定的顺序加入胺亲核试剂 (1-25当量, 优选1.2-20当量) 以及任选的碱 (如LiHMDS、NaH、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、NaHMDS、NaOt-Bu、KHMDS或KOt-Bu, 优选地无、NaH或K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>; 1-5当量, 优选1-3当量)。在约0-100°C (优选约0-40°C) 搅拌混合物约1-24h (优选约3-20h)。可以任选地真空浓缩混合物以得到作为目标化合物的残余物。可以任选地将残余物或溶液在水和有机溶剂 (如EtOAc、Et<sub>2</sub>O或DCM) 之间分配。分离有机层并可以任选地以不特定的顺序用水和/或含有酸 (如HCl、AcOH或NH<sub>4</sub>Cl) 的水溶液和/或含有碱 (如NaHCO<sub>3</sub>、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、NaOH、KOH或NH<sub>4</sub>OH) 的水溶液和/或含有无机盐 (如NaCl、Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>或Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) 的水溶液洗涤。然后可任选地将有机溶液用干燥剂 (如无水MgSO<sub>4</sub>或Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 干燥, 过滤并真空浓缩以得到目标化合物。可选地, 可以将浓缩反应混合物得到的残余物悬浮在水中, 超声处理并通过真空过滤收集。

[1542] 通用方法J的说明

[1543] 实施例#J.1: (E)-4-(3-(4-(二甲氨基)丁-2-烯基酰胺基)-2-甲基苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺



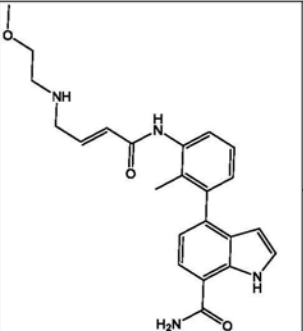
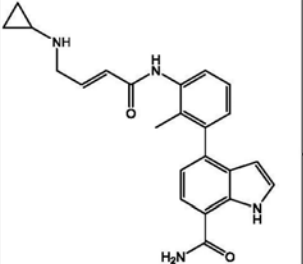
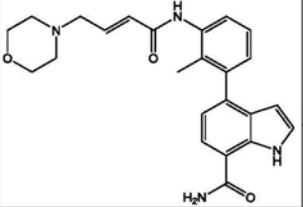
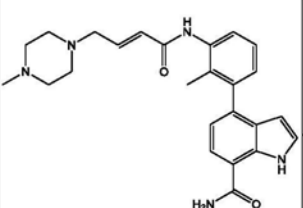
[1545] 在0℃向在THF (24mL) 中的 (E)-4-(3-(4-溴丁-2-烯酰胺基)-2-甲基苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺 (1.4g, 3.40mmol, 使用E由4-(3-氨基-2-甲基苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺 (实施例#16) 和 (E)-4-溴丁-2-烯酰氯 [J.Org.Chem.2011, 76, 4467] 制备) 溶液中加入在THF中的 2M二甲胺 (34.0mL, 67.9mmol)。搅拌混合物3h而同时温热至室温。减压下浓缩混合物并将水 (15mL) 加入至残余物。室温下超声处理混合物约20分钟, 过滤, 用水洗涤并在减压下干燥。将残余物添加至硅胶柱并用MeOH/DCM (0-15%) 洗脱以提供粗产物 (0.650g)。将粗产物溶解于DMA (5mL) 并加入水 (100mL) 而同时在室温下搅拌20分钟。过滤混合物, 用水 (50mL×3) 洗涤, 并减压下干燥以提供 (E)-4-(3-(4-(二甲氨基)丁-2-烯酰胺基)-2-甲基苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺 (0.40g, 31%): LC/MS (表1, 方法f)  $R_t = 1.05\text{min}$ ; MS  $m/z$  377 (M+H)<sup>+</sup>. (Btk IC<sub>50</sub>B)

[1546] 表J.1使用通用方法J由 (E)-4-(3-(4-溴丁-2-烯酰胺基)-2-甲基苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺 (使用E由4-(3-氨基-2-甲基苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺 (实施例#16) 和 (E)-4-溴丁-2-烯酰氯 [J.Org.Chem.2011, 76, 4467] 制备) 制备的实施例

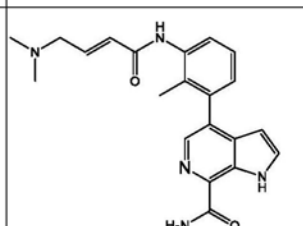
[1547]

胺	产物	实施例#	R <sub>t</sub> 分钟 (表 1, 方法)	m/z ESI+(M+H) <sup>+</sup>	Btk IC <sub>50</sub>
哌啶		J.1.1	1.13(f)	417	B
(四氢呋喃-2-基)甲 胺		J.1.2	1.13(f)	433	B

[1548]

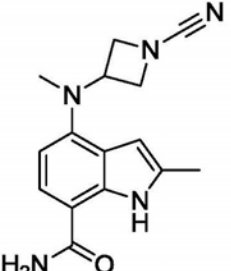
2-甲氧基乙胺		J.1.3	1.09(f)	407	C
环丙胺		J.1.4	1.09(f)	389	B
吗啉		J.1.5	1.06(f)	419	C
1-甲基哌嗪		J.1.6	1.14(f)	432	C

[1549] 表J.2:使用通用方法J由(E)-4-(3-(4-溴丁-2-烯酰胺基)-2-甲基苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-甲酰胺(使用E由4-(3-氨基-2-甲基苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-甲酰胺(实施例#2)和(E)-4-溴丁-2-烯酰氯[J.Org.Chem.2011,76,4467]制备)制备的实施例[1550]

胺	产物	实施例#	R <sub>t</sub> 分钟 (表 1, 方法)	m/z ESI+(M+H) <sup>+</sup>	Btk IC <sub>50</sub>
二甲胺		J.2.1	0.70(g)	378	B

[1551] 表J.3:使用通用方法J由溴化氰与胺制备的实施例

[1552]

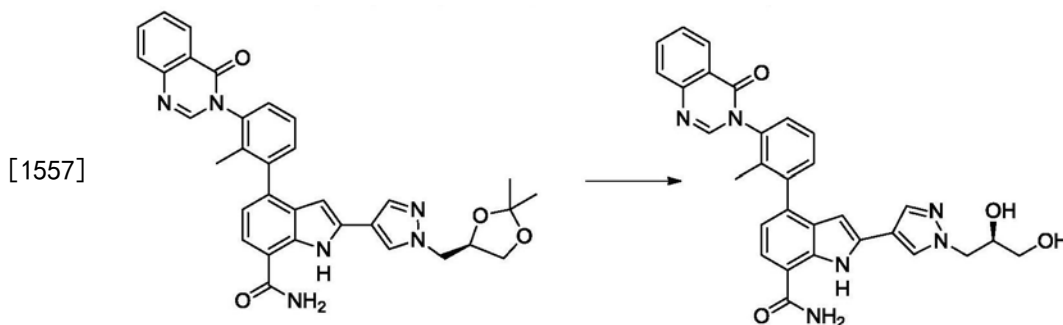
胺	产物	实施 例#	R <sub>t</sub> 分钟 (表 1, 方法)	m/zESI+(M+Btk H) <sup>+</sup>	IC <sub>50</sub>
4-(氮杂环丁烷-3-基(甲基)氨基)-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺盐(使用 A 由制备#40 与甲基硼酸和使用 G 与 HCl 制备)		J.3.1	1.39(at)	284	B

[1553] 通用方法K:缩丙酮的水解

[1554] 向在有机溶剂(如1,4-二噁烷和THF,优选THF)中的缩丙酮(优选1当量)溶液中加入酸,如在1,4-二噁烷中的4M HCl (3-100当量,优选30-40当量)。在约20-120°C (优选在室温下使用常规加热;约120°C使用微波辐射)加热反应混合物约0.25-24h (优选约4h使用常规加热;约20分钟使用微波辐射)。在任选地将反应混合物在有机溶剂(如EtOAc或DCM)和碱水溶液(如NaHCO<sub>3</sub>、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>或NaOH,优选NaHCO<sub>3</sub>)之间分配之前,使其冷却至室温,并任选地用额外的有机溶剂(如EtOAc或DCM)萃取水层。用无水MgSO<sub>4</sub>或Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥有机层,过滤并在减压下浓缩。可选地,减压下除去溶剂以得到期望的化合物。

[1555] 通用方法K的说明:

[1556] 实施例#K.1\*: 2-(1-((R)-2,3-二羟基丙基)-1H-吡啶-4-基)-4-(2-甲基-3-(4-氧代喹啉啉-3(4H)-基)苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺

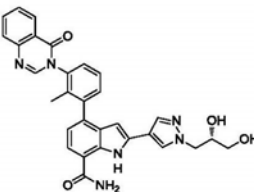


[1558] 向在THF (5mL) 中的2-(1-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基)-1H-吡啶-4-基)-4-(2-甲基-3-(4-氧代喹啉啉-3(4H)-基)苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺 (0.047g, 0.082mmol, 使用A由4-溴-2-碘代-1H-吡啶-7-甲酰胺 和 (R)-1-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡啶(制备#20), 使用A由3-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)喹啉啉-4(3H)-酮[PCT Int.Appl., WO 2011159857]制备) 溶液中加入在1,4-二噁烷 (0.5mL) 中的4M HCl。室温下搅拌混合物约4h。减压下浓缩反应混合物,将残余物通过制备型HPLC(表1,方法af)纯化以提供2-(1-((R)-2,3-二羟基丙基)-1H-吡啶-4-基)-4-(2-甲基-3-(4-氧代喹啉啉-3(4H)-基)苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺 (0.035g, 80%): LC/MS (表1,方法a) R<sub>t</sub> = 1.65min; MS m/z 535. (Btk IC<sub>50</sub> = A)



[1559] 表K.1使用通用方法K由缩丙酮制备的实施例

[1560]

缩丙酮	产物	实施例 #	R <sub>t</sub> 分钟 (表 1, 方法)	m/z ESI+(Btk M+H) <sup>+</sup>	IC <sub>50</sub>
2-(1-(((S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)-4-(2-甲基-3-(4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)苯基)-1H-吡咯-7-甲酰胺(使用 A 由 4-溴-2-碘代-1H-吡咯-7-甲酰胺和制备#21,使用 A 由 3-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)喹唑啉-4(3H)-酮[WO 2011159857]制备)		K.1.1	1.64(a)	535	A

[1561] 通用方法L: 烯烃的氢化

[1562] 在圆底烧瓶中装入钯催化剂, 如Pd/C或Pd(OH)<sub>2</sub> (10或20wt%, 约0.005-1.0当量, 优选0.5-1.0当量)。排空烧瓶然后用氮气冲洗2-5次(优选3次), 之后在氮气气氛下加入有机溶剂或溶剂混合物(如EtOAc、MeOH、EtOH或MeOH/AcOH, 优选MeOH/AcOH)。向混合物中加入烯烃(优选1当量), 其为纯净的或任选地为在有机溶剂或溶剂混合物(如EtOAc、MeOH、EtOH或MeOH/AcOH, 优选MeOH)中的溶液。在氢气氛(约30-50psi)下搅拌混合物约1-60h(优选约4-5h)。任选地可以使用H-cube仪器用Pd/C或Pd(OH)<sub>2</sub>盒(cartridges) (10或20wt%)进行反应, 并使起始材料作为在优选溶剂中的溶液穿过系统。在反应未继续进行至完成(如通过TLC、LC/MS或HPLC监测)的情况下, 可以任选地将混合物加热至约30-80°C(优选约50°C)约1-24h(优选约16h), 和在使用H-cube进行反应的情况下, 压力可以增加(25-50巴, 优选40-50巴)。然后过滤混合物, 用有机溶剂(如EtOAc、MeOH或EtOH, 优选反应溶剂)清洗滤饼, 并在减压下浓缩滤液以得到粗产物。

[1563] 通用方法L的说明

[1564] 实施例#L.1: 2-(1-乙酰基哌啶-4-基)-4-(3-氨基-2-甲基苯基)-1H-吡咯-7-甲酰胺



[1566] 将2-(1-乙酰基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-4-(3-氨基-2-甲基苯基)-1H-吡咯-7-

甲酰胺 (300mg, 0.772mmol, 使用A用4-溴-2-碘代-1H-吡啶-7-甲酰胺 (制备#1) 和1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-基)乙酮 [Combi-Blocks], 使用A用3-氨基-2-甲基苯基硼酸频哪醇酯 [Combi-Blocks] 制备) 和MeOH (72mL) 溶剂加入至250mL不锈钢耐压瓶中的20wt% Pd/C (60.0mg, 0.564mmol) 中, 在30psi下搅拌约4.5h, 然后在约50°C搅拌约16h。将反应过滤, 真空浓缩, 并将残余物在硅胶上使用在DCM中的0-10% MeOH梯度纯化以提供2-(1-乙酰基吡啶-4-基)-4-(3-氨基-2-甲基苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺 (77.1mg, 0.197mmol): LC/MS (表1, 方法f)  $R_t=1.06\text{min}$ ; MS  $m/z$  391. (Btk IC<sub>50</sub>=B)

[1567] 通用方法M: 从O-甲硅烷基醚除去甲硅烷基

[1568] 方法1:

[1569] 向在有机溶剂 (如DMF、1,4-二噁烷或DCM, 优选DCM) 中的O-甲硅烷基醚 (1当量) 溶液中加入酸 (如TFA或HCl, 5-50当量, 优选30当量), 在约0-50°C (优选约15-25°C) 搅拌混合物约1-48h (优选约4-16h)。可选地, 可以加入额外的酸 (5-20当量, 优选10当量), 并将混合物加热至约30-100°C (优选约50-80°C) 约0.5-10h (优选约1-5h)。

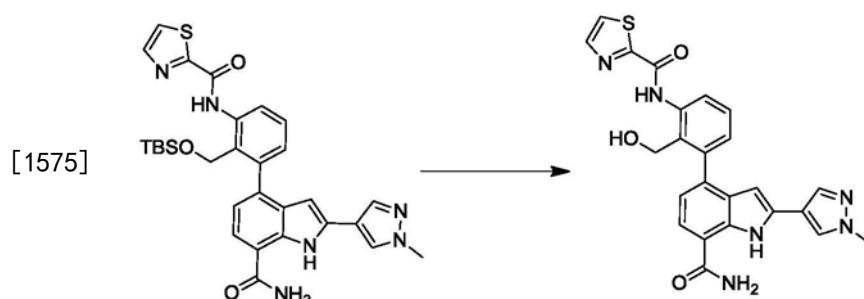
[1570] 方法2:

[1571] 向在有机溶剂 (如DMF、1,4-二噁烷或DCM, 优选DCM) 中的O-甲硅烷基醚 (1当量) 溶液中加入氟化物源, 如HF、TBAF (1-10当量, 优选4当量), 和在约20-110°C (优选约25-60°C) 搅拌混合物约1-20h (优选约2-8h)。

[1572] 对于任一种方法, 可以任选地通过冷却混合物和过滤沉淀物来分离目标化合物。可选地, 任选地真空浓缩混合物以得到目标化合物。可选地, 任选地通过用适当的溶剂 (如EtOAc、1,4-二噁烷、THF、MeCN、DCM、Et<sub>2</sub>O、MeOH或EtOH) 清洗的介质 (如硅胶或 Celite<sup>®</sup>) 过滤混合物, 然后任选地真空浓缩以得到残余物。可以任选地将残余物或溶液在水和有机溶剂 (如EtOAc、Et<sub>2</sub>O或DCM) 之间分配。分离有机层并可以任选地以不特定的顺序用水和/或含有酸 (如HCl、AcOH或NH<sub>4</sub>Cl) 的水溶液和/或含有碱 (如NaHCO<sub>3</sub>、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、NaOH、KOH或NH<sub>4</sub>OH) 的水溶液和/或含有无机盐 (如NaCl、Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>或Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) 的水溶液洗涤。然后可任选地将有机溶液用干燥剂 (如无水MgSO<sub>4</sub>或Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 干燥, 过滤并真空浓缩以得到目标化合物。

[1573] 通用方法M的说明:

[1574] 实施例#M.1: N-(3-(7-氨基甲酰基-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)-2-(羟甲基)苯基)噻唑-2-甲酰胺



[1576] 向在1,4-二噁烷 (2mL) 中的N-(2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-3-(7-氨基甲酰基-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)苯基)噻唑-2-甲酰胺 (100mg, 0.170mmol, 使用D由噻唑-2-羧酸和2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-3-(4,4,5,5-四

甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺 [Matrix],使用A与制备#10制备)溶液中加入3N HCl水溶液(2mL,6.00mmol),并在约25°C搅拌混合物约3h。将所得溶液用EtOAc(5mL)稀释并用水(3mL)洗涤。有机相用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩以得到粗产物,将粗产物通过制备型TLC(DCM:MeOH=20:1)纯化以提供N-(3-(7-氨基甲酰基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-4-基)-2-(羟甲基)苯基)噻唑-2-甲酰胺(36mg,45%):<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ11.16(s,1H),10.92(s,1H),8.32(s,1H),8.27-8.25(d,J=8.4Hz,1H),8.14-8.07(m,3H),7.94(s,1H),7.67-7.65(d,J=6.4Hz,1H),7.46-7.43(m,2H),7.14-7.12(d,J=7.6Hz,1H),6.96-6.94(d,J=7.6Hz,1H),6.31(s,1H),5.78(s,1H),4.54-4.47(m,2H),3.82(s,3H)。LC/MS(表1,方法o)R<sub>t</sub>=2.73min;MS m/z:473(M-H)<sup>+</sup>。(Btk IC<sub>50</sub>=A)

[1577] 表M.1使用通用方法M由O-甲硅烷基醚制备的实施例

[1578]

O-甲硅烷基醚	产物	实施例#	R <sub>t</sub> 分钟 (表1,方 法)	m/zESI +(M+H) ) <sup>+</sup>	Btk IC <sub>50</sub>
4-(2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-3-(6-氟-4-氧代噻唑啉-3(4H)-基)苯基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-7-甲酰胺(使用A由制备#10和制备#11制备)		M.1.1	3.22(v)	509	A

[1579]

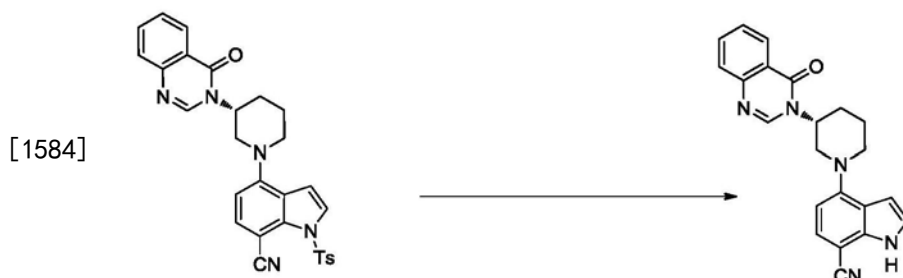
4-溴-2-(1-(2-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)乙基)-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-7-甲酰胺(使用J由4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑,使用A与(2-溴乙氧基)-叔丁基二甲基硅烷、4-溴-2-碘代-1H-吲哚-7-甲酰胺,使用A与3-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)噻唑啉-4(3H)-酮[WO 2011159857]制备)		M.1.2	1.70(a)	505	A
---	--	-------	---------	-----	---

[1580] 通用方法N:磺酰胺的水解

[1581] 向含有在有机溶剂(如1,4-二噁烷、MeOH或THF/MeOH,优选1,4-二噁烷)中的磺酰胺例如磺酰基保护的吡啶(优选1当量)的烧瓶中加入碱(如K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液或NaOH水溶液,1-30当量;对于Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>优选1-5当量)。在约25-100℃(优选约60℃)搅拌混合物约1-72h(优选约1-18h)。在反应未继续进行至完成(如通过TLC、LC/MS或HPLC监测)的情况下,加入额外的碱(如K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液或NaOH水溶液,对于Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>优选1-5当量)和/或共溶剂(如EtOH)。在约25-100℃(优选约60℃)继续进行反应约0.25-3h(优选约1-2h)。在其中存在额外的易碱解基团(例如酯基或氰基)的任何情况下,也可以水解该基团。使用以下方法之一处理反应。方法1.减压下任选地除去有机溶剂,并通过加入适合的酸水溶液(如HCl水溶液)来中和水溶液。加入适合的有机溶剂(如EtOAc或DCM)和水,分离层,用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>或MgSO<sub>4</sub>干燥有机溶液,过滤并在减压下浓缩至干以得到目标化合物。方法2.减压下任选地除去有机溶剂,加入合适的有机溶剂(如EtOAc或DCM)和水,分离层,用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>或MgSO<sub>4</sub>干燥有机溶液,过滤并在减压下浓缩至干以得到目标化合物。方法3.减压下浓缩反应混合物并通过后续方法之一直接纯化。

[1582] 通用方法N的说明:

[1583] 制备#N.1: (R)-4-(3-(4-氧代喹啉-3(4H)-基)哌啶-1-基)-1H-吡啶-7-甲腈



[1585] 向在THF (2mL) 和MeOH (1mL) 中的 (R)-4-(3-(4-氧代喹啉-3(4H)-基)哌啶-1-基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-7-甲腈 (0.12g, 0.229mmol, 使用B由4-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-7-甲腈(制备#27, 步骤A) 和 (R)-3-(哌啶-3-基)喹啉-4(3H)-酮(制备#31) 制备) 的混合物中加入碳酸铯 (0.128mL, 1.60mmol), 并在室温下搅拌约18h。用水 (60mL) 稀释反应并再搅拌20分钟。将混合物萃取至DCM中, 并通过Biotage相分离器干燥以除去残余水, 并蒸发至干燥以得到 (R)-4-(3-(4-氧代喹啉-3(4H)-基)哌啶-1-基)-1H-吡啶-7-甲腈 (0.044g, 52%); LC/MS (表1, 方法g) R<sub>t</sub> = 1.50min.; MS m/z: 370 (M+H)<sup>+</sup>

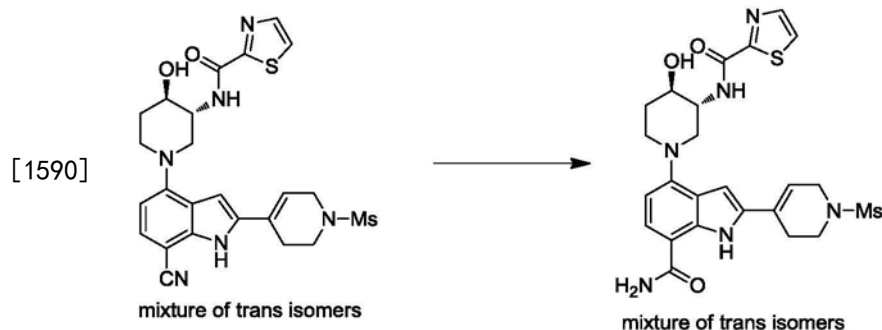
[1586] 通用方法O:腈水解为伯酰胺

[1587] 向含有在有机溶剂(如MeOH、EtOH、DMSO、DMSO/MeOH或DMSO/EtOH, 优选DMSO/EtOH) 中的腈(优选1当量)的烧瓶中加入碱(如KOH、KOH水溶液或NaOH水溶液, 1-30当量, 对于KOH优选3-5当量, 对于NaOH水溶液优选10-15当量)。在约室温下搅拌混合物约1-30分钟(优选约1-10分钟), 然后向混合物缓慢加入30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (5-30当量, 优选9-27当量), 在室温下搅拌反应混合物约10-30分钟。在反应未进行至完成(如通过TLC、LC/MS或HPLC监测)的情况下, 在室温下继续进行反应约0.25-1h(优选约0.25-0.5h)。使用以下方法之一处理反应。方法1. 将混合物用饱和的NH<sub>4</sub>Cl和水稀释, 在约室温下搅拌约1-30分钟。将所得悬浮液通过过滤收集, 用适合的溶剂(如MeOH、EtOH或水)洗涤, 并在真空下干燥滤饼以得到目标化合物。方法2. 减压下任选地除去有机溶剂, 加入合适的有机溶剂(如EtOAc或DCM)和水, 分离层, 用无

水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>或MgSO<sub>4</sub>干燥有机溶液,过滤并在减压下浓缩至干燥以得到目标化合物。方法3.减压下浓缩反应混合物并通过后续方法之一直接纯化。

[1588] 通用方法0的说明:

[1589] 实施例#0.1:N-(反式-1-(7-氨基甲酰基-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)-4-羟基哌啶-3-基)噻唑-2-甲酰胺



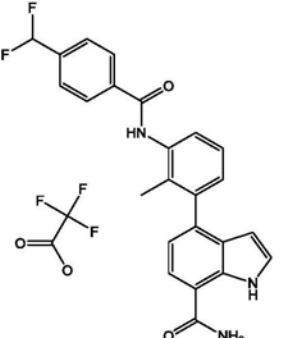
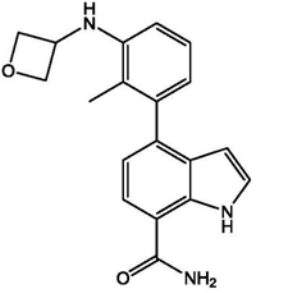
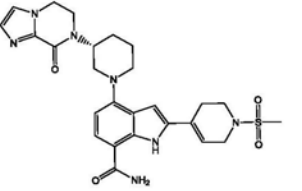
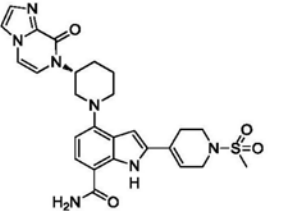
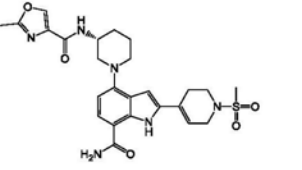
[1591] 向在DMSO (0.8mL) 中的N-(反式-1-(7-氨基-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)-4-羟基哌啶-3-基)噻唑-2-甲酰胺 (36mg, 0.068mmol, 使用B由制备#27和制备#23, 使用N与Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>制备) 的搅拌溶液中加入EtOH (4.8mL) 和KOH (12.81mg, 0.228mmol)。室温下搅拌混合物约10分钟,然后将30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (0.070mg, 0.615umol) 缓慢加入至混合物中,并在室温下搅拌反应混合物约15分钟。然后将水 (6mL) 加入至混合物中,并用EtOAc (3×20mL) 萃取该溶液。用盐水洗涤有机层,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩以得到粗产物,将粗产物通过快速色谱法纯化以提供N-(反式-1-(7-氨基甲酰基-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)-4-羟基哌啶-3-基)噻唑-2-甲酰胺 (15mg, 40%):LC/MS (表1, 方法d) R<sub>t</sub>=2.52min.; MS m/z: 545 (M+H)<sup>+</sup>. (Btk IC<sub>50</sub>=A)

[1592] 表0.1使用通用方法0制备的实施例

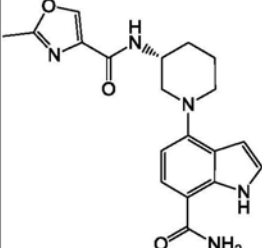
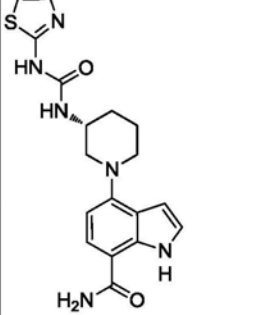
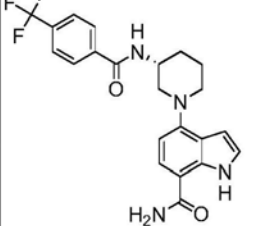
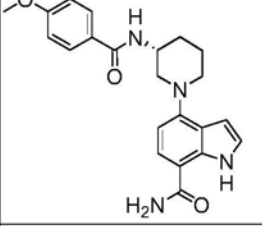
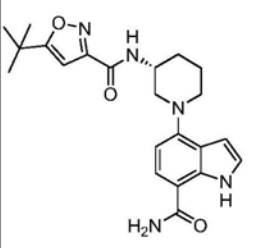
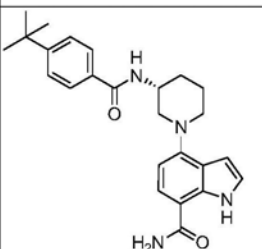
[1593]

腈	产物	实施例 #	R <sub>t</sub> 分钟 (表 1, 方法)	m/z ESI + (M+H) <sup>+</sup>	Btk IC <sub>50</sub>

[1594]

<p><i>N</i>-(3-(7-氟基-1<i>H</i>-吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-4-(二氟甲基)苯甲酰胺(使用 <b>A</b> 由 4-溴-1<i>H</i>-吡啶-7-甲腈和 2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺[Combi-Blocks]), 使用 <b>N</b> 与 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 制备)</p>		O.1.1	1.69(f)	420	B
<p>4-(2-甲基-3-(氧杂环丁-3-基氨基)苯基)-1<i>H</i>-吡啶-7-甲腈(使用 <b>A</b> 由 4-溴-1<i>H</i>-吡啶-7-甲腈和 2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺[CombiBlocks]), 使用 <b>H</b> 由氧杂环丁-3-酮, 使用 <b>N</b> 用 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 制备)</p>		O.1.2	1.72(f)	322	C
<p>(<i>R</i>)-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-4-(3-(8-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-<i>a</i>]吡嗪-7(8<i>H</i>)-基)哌啶-1-基)-1<i>H</i>-吡啶-7-甲腈(使用 <b>B</b> 由制备#27 和制备#13, 使用 <b>N</b> 用 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 制备)</p>		O.1.3*	0.99(f)	538	A
<p>(<i>R</i>)-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-4-(3-(8-氧代咪唑并[1,2-<i>a</i>]吡嗪-7(8<i>H</i>)-基)哌啶-1-基)-1<i>H</i>-吡啶-7-甲腈(使用 <b>B</b> 由制备#27 和制备#12, 使用 <b>N</b> 用 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 制备)</p>		O.1.4*	1.18(f)	536	A
<p>(<i>R</i>)-<i>N</i>-(1-(7-氟基-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1<i>H</i>-吡啶-4-基)哌啶-3-基)-2-甲基噁唑-4-甲酰胺(使用 <b>B</b> 由制备#27 和(<i>R</i>)-哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯, 使用 <b>G</b> 用</p>		O.1.5*	1.43(f)	527	A

[1595]

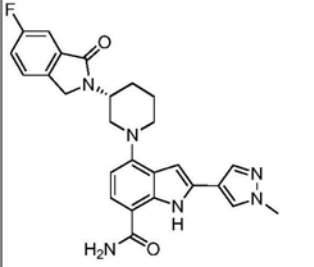
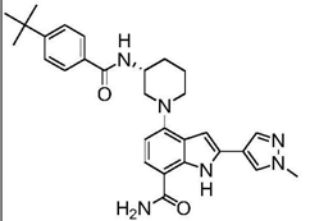
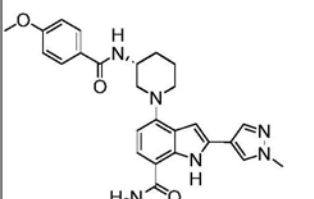
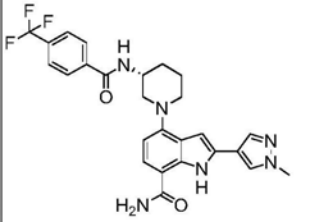
HCl, 和使用 D 用 2-甲基噁唑-4-羧酸, 使用 N 用 Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 制备)					
(R)-N-(1-(7-氟基-1H-吡啶-4-基)哌啶-3-基)-2-甲基噁唑-4-甲酰胺 (#V.1), 使用 N 用 Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 制备		O.1.6*	1.08(g)	368	
(R)-1-(1-(7-氟基-1H-吡啶-4-基)哌啶-3-基)-3-(噻唑-2-基)脲(使用 V 用 噻唑-2-基氨基甲酸和制备#B.1, 使用 N 用 Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 制备)		O.1.7*	0.72(g)	385	C
(R)-N-(1-(7-氟基-1H-吡啶-4-基)哌啶-3-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺(使用 V 用 4-(三氟甲基)苯甲酸和制备 #B.1, 使用 N 用 Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 制备)		O.1.8*	1.62(g)	431	C
(R)-N-(1-(7-氟基-1H-吡啶-4-基)哌啶-3-基)-4-甲氧基苯甲酰胺(使用 V 用 4-甲氧基苯甲酸和制备#B.1, 使用 N 用 Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 制备)		O.1.9*	1.30(g)	393	C
(R)-5-叔-丁基-N-(1-(7-氟基-1H-吡啶-4-基)哌啶-3-基)异噁唑-3-甲酰胺(使用 V 用 5-叔丁基异噁唑-3-羧酸和制备#B.1, 使用 N 用 Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 制备)		O.1.10*	1.70(g)	410	C
(R)-4-(3-氨基哌啶-1-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺(使用 V 用 4-叔丁基苯甲酸和制备#B.1, 使用 N 用 Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 制备)		O.1.11*	1.55(g)	419	C

[1596]

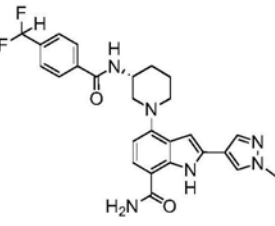
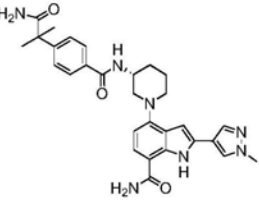
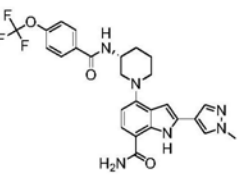
(R)-4-(3-(4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)哌啶-1-基)-1H-吡咯-7-甲腈(制备#N.1)		O.1.12*	1.28(g)	388	C
4-(3-(7-环丙基-5-氟-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)哌啶-1-基)-1H-吡咯-7-甲腈(使用 B 由制备#27, 步骤 A 和制备#33, 使用 N 用 Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 制备)		O.1.13	1.63(g)	446	C
(R)-2-(4-氟苯基)-4-(3-(4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)哌啶-1-基)-1H-吡咯-7-甲腈(使用 A 由制备#27, 步骤 B 和 2-(4-氟苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷, 使用 B 由制备#31, 使用 N 用 Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 制备)		O.1.14*	1.69(g)	482	B
(R)-4-(3-(6-氟-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)哌啶-1-基)-2-(4-氟苯基)-1H-吡咯-7-甲腈(使用 A 由制备#27, 步骤 B 和 2-(4-氟苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷, 使用 B 由制备 #32, 使用 N 用 Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 制备)		O.1.15*	1.75(g)	500	C
(R)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(3-(4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)哌啶-1-基)-1H-吡咯-7-甲腈(使用 A 由制备 #27, 步骤 B 和 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑, 使用 B 由制备#31, 使用 N 用 Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 制备)		O.1.16*	1.39(g)	468	B



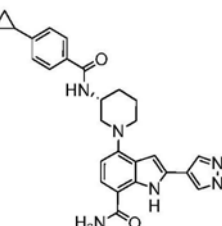
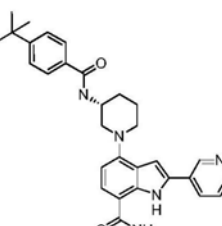
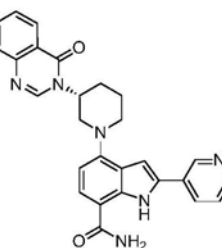
[1597]

<p>(R)-4-(3-(6-氟-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-1-基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-7-甲腈(使用 A 由制备 #27, 步骤 B 和 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑, 使用 B 由制备#30, 使用 N 用 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 制备)</p>		O.1.18*	1.48(g)	473	C
<p>(R)-4-叔-丁基-N-(1-(7-氰基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-4-基)哌啶-3-基)苯甲酰胺(使用 A 由制备 #27, 步骤 B 和 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑, 使用 B 由(R)-哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯, 使用 V 用 4-叔丁基苯甲酸, 使用 N 用 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 制备)</p>		O.1.19*	1.73(g)	499	A
<p>(R)-N-(1-(7-氰基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-4-基)哌啶-3-基)-4-甲氧基苯甲酰胺(使用 A 由制备#27, 步骤 B 和 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑, 使用 B 用(R)-哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯, 使用 V 用 4-甲氧基苯甲酸, 使用 N 用 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 制备)</p>		O.1.20*	1.32(g)	473	B
<p>(R)-N-(1-(7-氰基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-4-基)哌啶-3-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺甲氧基苯甲酰胺(使用 A 由制备#27, 步骤</p>		O.1.21*	1.65(g)	511	B

[1598]

B 和 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1 <i>H</i> -吡唑, 使用 <b>B</b> 用( <i>R</i> )-哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯, 使用 <b>V</b> 用 4-(三氟甲基)苯甲酸, 使用 <b>N</b> 用 Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 制备)					
(R)- <i>N</i> -(1-(7-氟基-2-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-1 <i>H</i> -咪唑-4-基)哌啶-3-基)-4-(二氟甲基)苯甲酰胺(使用 <b>A</b> 由制备#27, 步骤 B 和 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1 <i>H</i> -吡唑, 使用 <b>B</b> 用( <i>R</i> )-哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯, 使用 <b>V</b> 用 4-(二氟甲基)苯甲酸, 使用 <b>N</b> 用 Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 制备)		O.1.22*	1.51(g)	493	B
(R)- <i>N</i> -(1-(7-氟基-2-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-1 <i>H</i> -咪唑-4-基)哌啶-3-基)-4-(2-氟基丙-2-基)苯甲酰胺(使用 <b>A</b> 由制备#27, 步骤 B 和 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1 <i>H</i> -吡唑, 使用 <b>B</b> 用( <i>R</i> )-哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯, 使用 <b>V</b> 用 4-(1-氨基-2-甲基-1-氧代丙-2-基)苯甲酸, 使用 <b>N</b> 用 Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 制备)		O.1.23*	1.28(g)	528	B
(R)- <i>N</i> -(1-(7-氟基-2-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-1 <i>H</i> -咪唑-4-基)哌啶-3-基)-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺(使用 <b>A</b> 由制备#27, 步骤 B 和 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环		O.1.24*	1.68(g)	527	B

[1599]

<p>戊硼烷-2-基)-1<i>H</i>-吡唑，使用 <b>B</b> 用 (<i>R</i>)-哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯，使用 <b>V</b> 用 4-(三氟甲氧基)苯甲酸，使用 <b>N</b> 用 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 制备)</p>					
<p>(<i>R</i>)-<i>N</i>-(1-(7-氟基-2-(1-甲基-1<i>H</i>-吡唑-4-基)-1<i>H</i>-吡啶-4-基)哌啶-3-基)-4-环丙基苯甲酰胺(使用 <b>A</b> 由制备#27, 步骤 B 和 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1<i>H</i>-吡唑，使用 <b>B</b> 用(<i>R</i>)-哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯，使用 <b>V</b> 用 4-环丙基苯甲酸，使用 <b>N</b> 用 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 制备)</p>		O.1.25*	1.40(g)	483	A
<p>(<i>R</i>)-4-叔-丁基-<i>N</i>-(1-(7-氟基-2-(吡啶-3-基)-1<i>H</i>-吡啶-4-基)哌啶-3-基)苯甲酰胺(使用 <b>A</b> 由制备#27, 步骤 B 和吡啶-3-基硼酸，使用 <b>B</b> 用(<i>R</i>)-哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯，使用 <b>V</b> 用 4-叔丁基苯甲酸，使用 <b>N</b> 用 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 制备)</p>		O.1.26	1.56(g)	496	A
<p>(<i>R</i>)-4-(3-(4-氧代喹唑啉-3(4<i>H</i>)-基)哌啶-1-基)-2-(吡啶-3-基)-1<i>H</i>-吡啶-7-甲腈(使用 <b>A</b> 由制备#27, 步骤 B 和吡啶-3-基硼酸与 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 使用 <b>B</b> 由制备#31, 使用 <b>N</b> 用 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 制备)</p>		O.1.27*	1.22	465	B

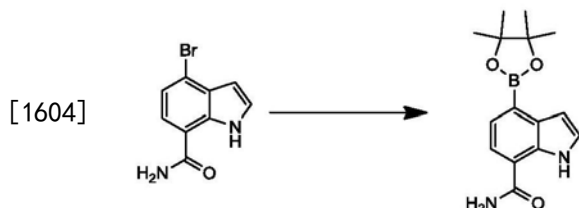
[1600] 通用方法P:由芳基卤化物或杂芳基卤化物形成硼酸酯

[1601] 向在溶剂(如THF或1,4-二噁烷;优选1,4-二噁烷)中的卤化物例如溴代吡啶(优选1当量)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)(1-3当量,优选1.2当量)、乙酸钾(2-5当量,优选3当量)的混合物中加入钯催化剂(例如Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>或(1,1'-双(二苯基膦)二茂铁)二氯化钯(II)与DCM的复合物;优选1,1'-双(二苯基膦)二茂铁)二氯化

钯(II)与DCM的复合物,0.01-0.20当量,优选0.1当量)。在约40-120°C(优选约80°C)加热混合物约1-24h(优选约16h)。使混合物冷却至室温,并使用以下方法之一处理。方法1.将混合物用有机溶剂(如DCM或EtOAc)稀释,将有机溶液任选地用水和/或盐水洗涤,用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>或MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤,减压下除去溶剂以得到目标化合物。方法2.减压下浓缩混合物并任选地使用以上描述的一种或多种纯化方法纯化以得到所需化合物。方法3.通过过滤除去催化剂并在减压下浓缩滤液。

[1602] 通用方法P的说明

[1603] 制备#P.1:4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吲哚-7-甲酰胺



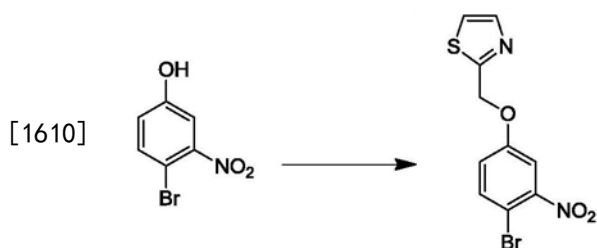
[1605] 在约80°C在氮气下将在1,4-二噁烷(2mL)中的4-溴-1H-吲哚-7-甲酰胺(5g, 20.9mmol, 制备#2)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)(6.37g, 25.1mmol)、乙酸钾(6.16g, 62.7mmol)和Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>-DCM(0.85g, 1.05mmol)的混合物加热过夜。减压下除去溶剂以得到残余物,将残余物在硅胶上通过柱色谱法纯化以提供4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吲哚-7-甲酰胺(3g, 50%):<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ10.30(br, 1H), 7.64-7.62(d, J=8Hz, 1H), 7.40-7.38(m, 2H), 7.08-7.07(m, 1H), 1.42(s, 12H)。

[1606] 通用方法Q:醇的Mitsunobu反应

[1607] 向在有机溶剂(如THF、苯、甲苯或1,4-二噁烷,优选甲苯或1,4-二噁烷)中的醇(优选1当量)中加入适合的酸性反应物(如羧酸、苯酚、杂芳基醇,1-3当量,优选1当量),之后加入三正丁基膦、三苯基膦或结合三苯基膦的聚合物(优选三苯基膦,1-3当量,优选1.2当量),并在约0-120°C(优选0-25°C)逐滴加入TMAD、1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶、DIAD或DEAD(优选DEAD,1-3当量,优选1.2当量)。在约25-120°C搅拌反应混合物约5-48h(优选约16h)。可选地,约0.1-24h后,加入额外的膦试剂(0.2-2当量)和TMAD、1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶、DIAD或DEAD(0.2-1当量)以促使反应完成。方法1.当使用结合聚合物的试剂的时,将混合物过滤并用溶剂混合物如DCM、EtOAc和MeOH(优选DCM,然后是MeOH)洗涤。减压下浓缩滤液。方法2.当不使用聚合物结合试剂的时候,任选地用有机溶剂如DCM或EtOAc稀释反应混合物,然后用水、饱和的NaHCO<sub>3</sub>水溶液、盐水洗涤,并用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>或MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并在减压下浓缩。可选地,减压下直接浓缩反应混合物。

[1608] 通用方法Q的说明

[1609] 制备#Q.1:2-((4-溴-3-硝基苯氧基)甲基)噻唑



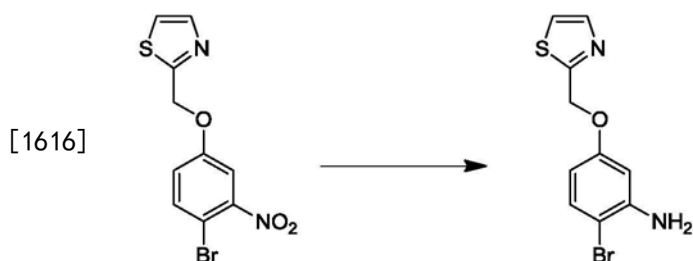
[1611] 在约0℃在氮气下向在无水甲苯(50mL)中的4-溴-3-硝基苯酚(2g, 9.17mmol, 制备#S.1)、噻唑-2-基甲醇(1.01g, 9.17mmol)和三苯基膦(2.9g, 11.01mmol)的溶液中加入DEAD(1.7mL, 11.01mmol)。然后将混合物加热至回流过夜。冷却至室温后,减压下浓缩混合物以得到残余物,将残余物在硅胶上通过柱色谱法纯化以得到2-((4-溴-3-硝基苯氧基)甲基)噻唑(2g, 69%):<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ7.83(d, J=3.1Hz, 1H), 7.63(d, J=8.8Hz, 1H), 7.53(d, J=3.1Hz, 1H), 7.42(d, J=3.1Hz, 1H), 7.12(dd, J=3.1, 8.8Hz, 1H), 5.43(s, 2H)。

[1612] 通用方法R:使用Fe将硝基还原为胺

[1613] 向在溶剂(如MeOH、EtOH、MeOH/水或EtOH/水,优选EtOH/水)中的含硝基化合物的混合物中加入Fe(3-5当量,优选5当量)和NH<sub>4</sub>Cl(3-5当量,优选5当量)。在约40-100℃(优选约80℃)加热混合物约2-24h(优选约16h)。使混合物冷却至室温并使用以下方法之一处理。方法1.可以用有机溶剂(如DCM或EtOAc)稀释混合物,并任选地用水和/或盐水洗涤有机溶液,用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>或MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤,减压下除去溶剂以得到所需化合物。方法2.减压下浓缩混合物并任选地使用以上描述的一种或多种纯化方法纯化以得到所需化合物。方法3.通过过滤除去催化剂并在减压下浓缩滤液。可以使用以上描述的一种或多种纯化方法任选地纯化经由该通用方法制备的中间体和最终化合物。

[1614] 通用方法R的说明

[1615] 制备#R.1:2-溴-5-(噻唑-2-基甲氧基)苯胺



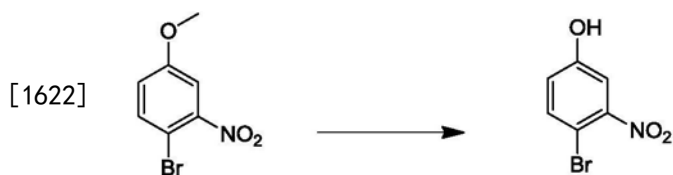
[1617] 向在EtOH(40mL)和水(20mL)中的2-((4-溴-3-硝基苯氧基)甲基)噻唑(1g, 3.2mmol)溶液中加入铁(0.88g, 15.8mmol)和NH<sub>4</sub>Cl(0.85g, 15.8mmol)。将混合物加热至回流过夜。过滤混合物并在减压下浓缩滤液以得到残余物,将残余物通过加入水稀释并用EtOAc萃取。减压下浓缩有机层以提供2-溴-5-(噻唑-2-基甲氧基)苯胺(0.7g, 77%):LC/MS(表1,方法1)R<sub>t</sub>=1.46min;MS m/z 285(M+H)<sup>+</sup>。

[1618] 通用方法S:芳基甲基醚的去甲基化

[1619] 向在溶剂(如DCM、DCE、THF、苯、甲苯或1,4-二噁烷,优选DCM)中的甲氧基化合物的混合物中缓慢加入BBr<sub>3</sub>(2-24当量,优选2.5当量)。在约30-110℃(优选约45℃)加热混合物约2-24h(优选约4-24h)。使混合物冷却至0-10℃(优选约0℃)并用水稀释。可以用有机溶剂(如DCM或EtOAc)稀释混合物,并任选地用水和/或饱和的NaHCO<sub>3</sub>和/或盐水洗涤有机溶液,用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>或MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤,减压下除去溶剂以得到目标化合物。

[1620] 通用方法S的说明

[1621] 制备#S.1:4-溴-3-硝基苯酚



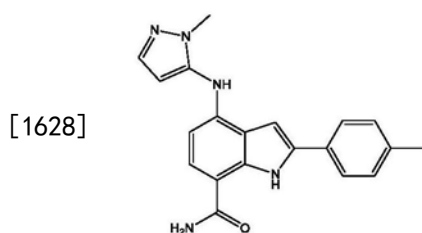
[1623] 向在DCM (800mL) 中的1-溴-4-甲氧基-2-硝基苯 (20g, 82mmol) 溶液中逐滴加入在DCM (120mL) 中的 $\text{BBr}_3$  (19mL, 207mmol)。将所得混合物加热至回流过夜。将混合物在冰水中冷却并通过加入水稀释。然后将混合物用饱和的 $\text{NaHCO}_3$ 和盐水洗涤。有机相用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 并在减压下浓缩以得到残余物, 将残余物在硅胶上通过柱色谱法纯化以提供固体4-溴-3-硝基苯酚 (6g, 31%)。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 7.57 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.35 (d,  $J=2.6\text{Hz}$ , 1H), 6.94 (dd,  $J=2.9, 8.6\text{Hz}$ , 1H), 5.90 (br., 1H)。

[1624] 通用方法T:芳基卤化物或杂芳基卤化物与胺的Buchwald反应

[1625] 将芳基卤化物或杂芳基卤化物 (1.0当量)、胺 (1-2.2当量, 优选1-1.2当量)、钯催化剂 (如 $\text{Pd}_2\text{dba}_3$ 或 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , 优选 $\text{Pd}_2\text{dba}_3$ ; 0.01-1.0当量, 优选0.04-0.1当量)、配体 (如X-phos、Xanthphos或叔丁基-X-phos, 优选叔丁基-X-phos或X-Phos 0.01-2.0当量, 优选0.04-0.1当量) 和碱 (如 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{K}_3\text{PO}_4$ 、 $\text{NaOt-Bu}$ 、 $\text{KOt-Bu}$ 、 $\text{KOAc}$ 、 $\text{KOH}$ , 优选 $\text{K}_2\text{CO}_3$ ; 1-5当量, 优选1-3当量) 的混合物加入至溶剂 (如1,4-二噁烷、叔丁醇, 优选叔丁醇)。在惰性气氛 (如氮气或氩气, 优选氮气) 下对混合物脱气, 并在约80-100°C (优选约85-95°C) 用常规加热方法加热2-24h (优选约18h) 或在约100-150°C用微波加热约30分钟至2h。将混合物冷却至室温。将混合物任选地通过用适当的溶剂 (如EtOAc、1,4-二噁烷、THF、MeCN、DCM、Et<sub>2</sub>O、MeOH、EtOH、DMSO、1:1 MeOH/DMSO或2:1MeOH/DMSO, 优选MeOH/DMSO) 清洗的介质 (如硅胶或 Celite<sup>®</sup>) 过滤, 然后任选地真空或在温热的氮气流下浓缩滤液以得到残余物。

[1626] 通用方法T的说明

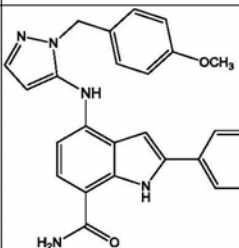
[1627] 制备#T.1:4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基氨基)-2-(对甲苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺



[1629] 将4-碘代-2-(对甲苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺 (99mg, 0.26mmol, 使用F用1-(对甲苯基) 乙酮制备)、1-甲基-1H-吡唑-5-基胺 (27mg, 0.26mmol, Maybridge-Int)、X-Phos (7.53mg, 0.016mmol)、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (44mg, 0.316mmol) 和 $\text{Pd}_2\text{dba}_3$  (14mg, 0.016mmol) 在密封微波管中的叔丁醇 (1.32mL) 中合并。对管脱气并用氮气吹扫, 并在约85°C加热18h。将反应冷却至室温并通过 Celite<sup>®</sup>过滤。将滤液用DCM萃取两次。浓缩合并的有机层。将残余产物在正相柱上纯化 (18mg, 20%): LC/MS (表1, 方法f)  $R_t=1.48\text{min}$ ; MS  $m/z$  346 (M+H)<sup>+</sup>. (Btk IC<sub>50</sub>=B)

[1630] 表T.1使用通用方法T由4-碘代-2-(对甲苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺 (使用F用1-(对甲苯基) 乙酮制备) 制备的实施例

[1631]

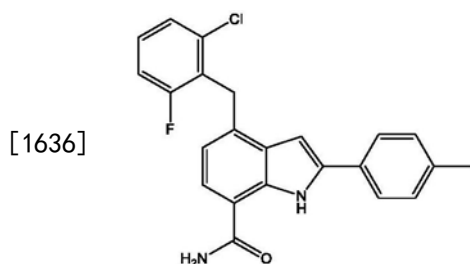
胺	产物	实施例#	R <sub>t</sub> 分钟 (表 1, 方法)	m/zESI+(M+ H) <sup>+</sup>	Btk IC <sub>50</sub>
1-(4-甲氧苄基)-1H-吡唑 -5-胺		T.1.1	1.77(f)	452	B

[1632] 通用方法U: 芳基卤化物或杂芳基卤化物与有机锌的Negishi交叉偶联反应

[1633] 在约室温至90°C (优选约85°C) 将在有机溶剂或溶剂混合物 (如THF、Et<sub>2</sub>O或1,4-二噁烷, 优选THF) 中的芳基卤化物或杂芳基卤化物 (优选1.0当量)、有机锌化合物 (0.67-1.5当量, 优选0.9-1.2当量)、钯催化剂 (如Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, 0.01-1.0当量, 优选0.025-0.10当量) 的混合物搅拌约1-24h (优选约18h)。将混合物冷却至室温。将混合物任选地通过用适当的溶剂 (如EtOAc、1,4-二噁烷、THF、MeCN、DCM、Et<sub>2</sub>O、MeOH、EtOH) 清洗的介质 (如硅胶或 Celite<sup>®</sup>) 过滤, 然后任选地真空浓缩滤液以得到残余物。可以将残余物或溶液任选地在水和有机溶剂 (如EtOAc、Et<sub>2</sub>O或DCM) 之间分配。将有机层分离, 并且可以任选地以不特定的顺序用水和/或含有酸 (如HCl、AcOH或NH<sub>4</sub>Cl) 的水溶液和/或含有碱 (如NaHCO<sub>3</sub>、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、NaOH、KOH或NH<sub>4</sub>OH) 的水溶液和/或含有无机盐 (如NaCl、Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>或Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) 的水溶液洗涤。然后可任选地将有机溶液用干燥剂 (如无水MgSO<sub>4</sub>或Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 干燥, 过滤并真空浓缩, 以得到目标化合物。

[1634] 通用方法U的说明

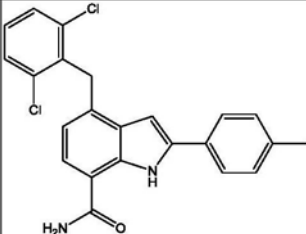
[1635] 制备#U.1: 4-(2-氯-6-氟代苄基)-2-对甲苯基-1H-吡唑-7-甲酰胺



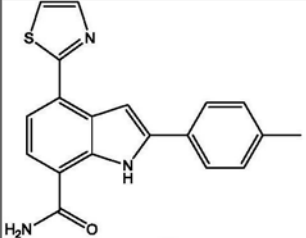
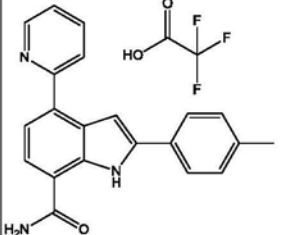
[1637] 将4-碘代-2-(对甲苯基)-1H-吡唑-7-甲酰胺 (97mg, 0.258mmol, 使用F由1-(对甲苯基) 乙酮制备)、(2-氯-6-氟代苄基) 锌 (II) 溴化物 (0.77mL, 0.387mmol) 和四(三苯基膦) 钯 (0) (15mg, 0.013mmol) 溶解于在密封微波管中的THF (0.82mL), 并在85°C用热的方法加热约18h。将反应冷却至室温, 并通过 Celite<sup>®</sup> 过滤。浓缩滤液以得到残余物。将残余物在正相柱上用在己烷中的EtOAc洗脱纯化以得到4-(2-氯-6-氟代苄基)-2-对甲苯基-1H-吡唑-7-甲酰胺 (30mg, 30%): LC/MS (表1, 方法f) R<sub>t</sub>=2.09min; MS m/z 393 (M+H)<sup>+</sup>.

[1638] 表U.1使用通用方法U由4-碘代-2-(对甲苯基)-1H-吡唑-7-甲酰胺 (使用F用1-(对甲苯基) 乙酮制备) 制备的实施例

[1639]

有机锌	产物	实施例#	R <sub>t</sub> 分钟 (表 1, 方法)	m/zESI+(M+H) <sup>+</sup>	Btk IC <sub>50</sub>
(2,6-二氯苄基)溴化锌(II)		U.1.1	2.13(f)	409	C

[1640]

2-噻唑基溴化锌		U.1.2	1.76(f)	334	A
2-吡啶基溴化锌		U.1.3	1.34(g)	328	B

[1641] 通用方法V:由Boc保护的胺和羧酸形成酰胺

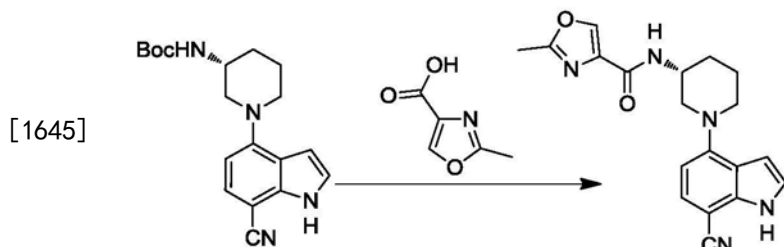
[1642] 向在有机溶剂(如DCM、DCE、1,4-二噁烷或MeOH,优选DCM或1,4-二噁烷)中的N-Boc胺(1当量)溶液中加入酸(如TFA或HCl,优选TFA;2-100当量,优选25-50当量)。在约0-100°C(优选约20-60°C)下搅拌混合物约0.5-24h(优选约0.5-6h)。任选地,可加入额外的酸(2-35当量,优选20-25当量)并将混合物在约0-100°C(优选约20-60°C)下搅拌约1-24h(优选约1-6h)。如果固体存在于混合物中,则可任选地过滤混合物,并用有机溶剂如1,4-二噁烷或Et<sub>2</sub>O洗涤固体。然后任选地在减压下干燥所得固体。或者,在减压下浓缩反应混合物。向烧瓶内的残余物中无特定顺序地加入羧酸或羧酸盐(1-5当量,优选1.1-1.5当量)、有机溶剂(如DCM、DCE、DMF、THF或1,4-二噁烷,优选DCM或DMF)、肽偶联试剂(如BOP-C1、IBCF、HATU、DCI、PyBOP或EDC·HCl,优选HATU;1-10当量,优选1-2当量)、碱(如TEA、DIEA、吡啶或DIEA,优选DIEA;1-20当量,优选1-5当量)和任选地HOBt(0-5当量,优选0-1当量)。然后在约10-60°C(优选约25-50°C)下将搅拌混合物约15min至48h(优选约15min至24h)。任选地,可加入额外量的以上试剂以使反应完全。任选地在真空下将混合物浓缩,以获得目标化合物。任选地通过用合适的溶剂(如EtOAc、1,4-二噁烷、THF、MeCN、DCM、Et<sub>2</sub>O、MeOH、EtOH)清洗的介质(如硅胶或硅藻土<sup>®</sup>)将混合物过滤,然后任选地在真空下浓缩以获得残余物。任选地可将残余物或者溶液在水和有机溶剂(如EtOAc、Et<sub>2</sub>O或DCM)之间分配。分离有机层,并且可以任选地以非特定顺序地用水和/或含有酸(如HCl、AcOH或NH<sub>4</sub>Cl)的水溶液和/或含有碱(如



NaHCO<sub>3</sub>、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、NaOH、KOH或NH<sub>4</sub>OH)的水溶液和/或含有无机盐(如NaCl、Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>或Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)的水溶液洗涤。然后可任选地用干燥剂(如无水MgSO<sub>4</sub>或Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)干燥有机溶液,过滤并在真空下浓缩以获得目标化合物。

[1643] 通用方法V的说明

[1644] 制备#V.1: (R)-N-(1-(7-氰基-1H-吡啶-4-基)哌啶-3-基)-2-甲基噁唑-4-甲酰胺



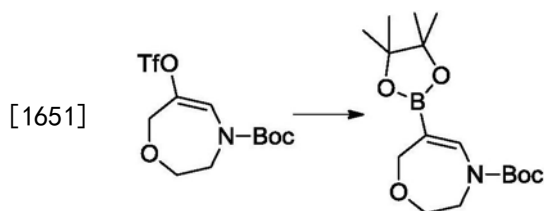
[1646] 向在DCM(1mL)的(R)-1-(7-氰基-1H-吡啶-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯(0.11g,0.333mmol,制备#B.1)溶液中加入TFA(1mL)并将溶液在约25℃下搅拌约30min。将混合物蒸干,随后加入DMF(2mL)、TEA(0.139mL,0.999mmol)、HATU(190mg,0.499mmol)和2-甲基噁唑-4-羧酸(0.055g,0.433mmol)。在约室温下将混合物搅拌约18h。蒸发反应,并通过用在己烷中的30-100%EtOAc梯度洗脱的硅胶色谱纯化所得残余物,得到(R)-N-(1-(7-氰基-1H-吡啶-4-基)哌啶-3-基)-2-甲基噁唑-4-甲酰胺(0.092g,79%);LC/MS(表1,方法g)R<sub>t</sub>=1.35min.;MS m/z:350(M+H)<sup>+</sup>

[1647] 通用方法W:乙烯基三氟甲磺酸酯到乙烯基硼酸酯或硼酸的转化

[1648] 向在有机溶剂(如二噁烷、DME或DCE,优选二噁烷)中的硼酸或硼酸酯(1-2当量,优选1.1当量)、钯催化剂(例如Pd(OAc)<sub>2</sub>、Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>、二(乙酰基)三苯基膦钯(II)、PdCl<sub>2</sub>(dppf)、(1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁)二氯化钯(II)或Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>;优选PdCl<sub>2</sub>(dppf)或Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>;0.01-0.20当量,优选0.05-0.1当量)、碱(如KF、KOAc、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>或Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>,优选K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>或KOAc)(1.1-16当量,优选1.5-2当量)及任选地膦添加剂(优选PPh<sub>3</sub>;0.01-0.1当量,优选0.06当量)的混合物中加入乙烯基三氟甲磺酸酯(1当量)。在惰性气氛下在约60-90℃(优选70-80℃)加热混合物约1-20h(优选8-16h)。任选地在真空下将混合物浓缩以获得目标化合物。或者,任选地通过用合适的溶剂(如EtOAc、1,4-二噁烷、THF、ACN、DCM、Et<sub>2</sub>O、MeOH或EtOH)清洗的介质(如硅胶或硅藻土<sup>®</sup>)过滤混合物,然后任选地在真空下浓缩以获得残余物。任选地可将残余物或者溶液在水和有机溶剂(如EtOAc、Et<sub>2</sub>O或DCM)之间分配。分离有机层,并且可以任选地以非特定顺序地用水和/或含有酸(如HCl、AcOH或NH<sub>4</sub>Cl)的水溶液和/或含有碱(如NaHCO<sub>3</sub>、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、NaOH、KOH或NH<sub>4</sub>OH)的水溶液和/或含有无机盐(如NaCl、Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>或Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)的水溶液洗涤。然后可任选地用干燥剂(如无水MgSO<sub>4</sub>或Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)干燥有机溶液,过滤并在真空下浓缩以获得目标化合物。

[1649] 通用方法W的说明

[1650] 制备#W.1:6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,3-二氢-1,4-氧氮杂<sup>草</sup>-4(7H)-羧酸叔丁酯



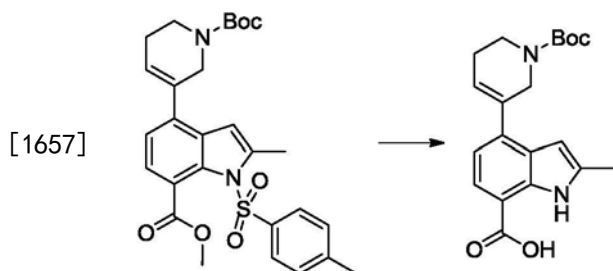
[1652] 在100mL三颈圆底烧瓶中装入4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂环戊硼烷) (1.10g, 4.34mmol, 制备#AA.1)、PPh<sub>3</sub> (0.062g, 0.24mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.138g, 0.197mmol) 和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.818g, 5.92mmol)。向该混合物中加入在二噁烷 (30mL) 中的6-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,3-二氢-1,4-氧氮杂<sup>草</sup>-4(7H)-羧酸叔丁酯 (1.37g, 3.94mmol) 溶液。将全部混合物脱气约5min, 并用氮气吹扫。在约75℃下将混合物加热约15h。用EtOAc (30mL) 和水 (30mL) 稀释混合物。分离有机层, 用MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并浓缩。用硅胶色谱 (10-40%EtOAc/庚烷) 纯化所得混合物以获得6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,3-二氢-1,4-氧氮杂<sup>草</sup>-4(7H)-羧酸叔丁酯 (0.57g, 44%) : LC/MS (表1, 方法as) R<sub>t</sub> = 2.65min; MS m/z: 226 (M+H-Boc)<sup>+</sup>

[1653] 通用方法X: 在碱性条件下酯到羧酸的水解以及从N-甲苯磺酰基保护的杂芳环去除甲苯磺酰基

[1654] 向含有纯的或在有机溶剂 (如1,4-二噁烷、MeOH或THF/MeOH, THF/水/MeOH, 优选THF/水/MeOH) 中的具有酯官能团和甲苯磺酰基保护的杂芳环的化合物 (1当量) 的烧瓶中加入碱或碱的组合 (如水性或固体的Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、KOH、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、NaOH或LiOH, 优选LiOH或KOH; 1-10当量, 优选5-10当量)。在约0-100℃ (优选约40-85℃) 将混合物搅拌约1-48h (优选约1-24h)。任选地, 加入更多的碱 (如水性或固体的Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、KOH、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、NaOH或LiOH, 优选LiOH或NaOH, 1-10当量, 优选2-6当量) 并在约0-100℃ (优选约10-100℃) 将混合物搅拌约1-48h (优选约4-24h)。然后通过加入合适的酸的水溶液 (如HCl水溶液、AcOH或柠檬酸, 优选柠檬酸) 酸化混合物。任选地在真空下将混合物浓缩以获得目标化合物。或者, 任选地通过用合适的溶剂 (如EtOAc、1,4-二噁烷、THF、ACN、DCM、Et<sub>2</sub>O、MeOH或EtOH) 清洗的介质 (如硅胶或**硅藻土**<sup>®</sup>) 过滤混合物, 然后任选地在真空下浓缩以获得残余物。任选地可将残余物或者溶液在水和有机溶剂 (如EtOAc、Et<sub>2</sub>O或DCM) 之间分配。分离有机层, 并且可以任选地以非特定顺序地用水和/或含有酸 (如HCl、AcOH或NH<sub>4</sub>Cl) 的水溶液和/或含有碱 (如NaHCO<sub>3</sub>、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、NaOH、KOH或NH<sub>4</sub>OH) 的水溶液和/或含有无机盐 (如NaCl、Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>或Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) 的水溶液洗涤。然后可任选地用干燥剂 (如无水MgSO<sub>4</sub>或Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 干燥有机溶液, 过滤并在真空下浓缩以获得目标化合物。

[1655] 通用方法X的说明

[1656] 制备#X.1: 4-(1-(叔丁氧羰基)-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-2-甲基-1H-吡啶-7-羧酸



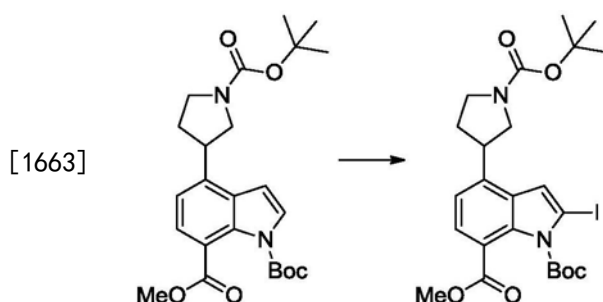
[1658] 向圆底烧瓶装入在THF (12mL)、水(4mL)和MeOH(4mL)中的4-(1-(叔丁氧羰基)-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-2-甲基-1H-吲哚-7-羧酸甲酯(1.67g, 2.30mmol, 制备#39)。加入LiOH(一水合物, 0.468g, 11.1mmol)。在约60℃搅拌混合物。在约7h后加入额外的LiOH(一水合物, 0.234g, 5.57mmol), 并在约60℃下将混合物搅拌约24h。用5%柠檬酸(200mL)稀释混合物, 并用DCM(2×100mL)和3:1的CHCl<sub>3</sub>:异丙醇(100mL)萃取。用水(50mL)洗涤合并的有机层, 并用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在减压下浓缩以获得4-(1-(叔丁氧羰基)-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-2-甲基-1H-吲哚-7-羧酸(1.16g, 93%): LC/MS (表1, 方法as) R<sub>t</sub> = 2.33min; MS m/z: 355 (M-H)<sup>-</sup>。

[1659] 通用方法Y: 1H-吲哚或1H-氮杂吲哚环的碘化以获得2-碘代-1H-吲哚或2-碘代-1H-氮杂吲哚环

[1660] 在约-60至-78℃(优选约-70至-78℃)下向在有机溶剂(如THF或Et<sub>2</sub>O, 优选THF)的吲哚或氮杂吲哚(1当量)溶液中加入碱(如BuLi或LDA, 优选LDA; 1-2当量, 优选1.1-1.5当量)。然后将反应混合物搅拌约30-45min, 然后加入碘(1-2当量, 优选1.4-1.6当量)。将反应混合物搅拌约10-60min(优选约10-30min)。任选地, 将混合物用Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>淬灭。任选地在真空下将混合物浓缩以获得目标化合物。任选地可将残余物或者溶液在水和有机溶剂(如EtOAc、Et<sub>2</sub>O或DCM)之间分配。分离有机层, 并且可以任选地以非特定顺序地用水和/或含有酸(如HCl、AcOH或NH<sub>4</sub>Cl)的水溶液和/或含有碱(如NaHCO<sub>3</sub>、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、NaOH、KOH或NH<sub>4</sub>OH)的水溶液和/或含有无机盐(如NaCl、Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>或Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)的水溶液洗涤。然后可任选地用干燥剂(如无水MgSO<sub>4</sub>或Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)干燥有机溶液, 过滤并在真空下浓缩以获得目标化合物。

[1661] 通用方法Y的说明

[1662] 制备#Y.1: 1-叔丁基7-甲基4-(1-(叔丁氧羰基)吡咯烷-3-基)-2-碘代-1H-吲哚-1,7-二羧酸酯



[1664] 将在THF(136mL)中的无水1-叔丁基7-甲基4-(1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-1H-吲哚-1,7-二羧酸酯(10.0g, 22.5mmol, 制备#Z.1)溶液冷却至约-78℃, 并逐滴加入LDA(1M在THF中, 33.7mL, 33.7mmol)。在约45min后, 逐滴加入在THF(15mL)中的碘(7.99g, 31.5mmol)溶液, 同时将温度保持在约-71℃。然后通过将反应混合物倒入Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>和NaHCO<sub>3</sub>

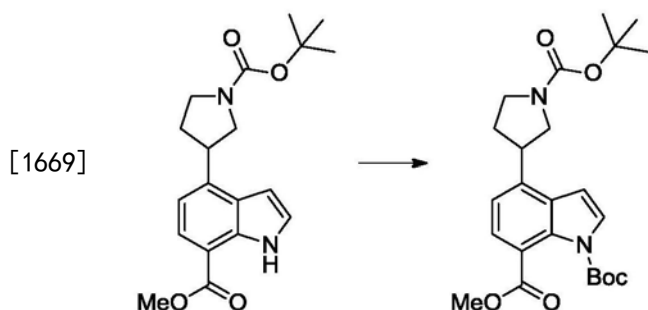
(10:1, 150mL) 的水溶液将其淬灭。用EtOAc稀释混合物,并使层分离。水相用EtOAc (3x50mL) 萃取。用盐水洗涤合并的有机层,用MgSO<sub>4</sub>干燥并过滤。在减压下去除溶剂以获得4-(1-(叔丁氧羰基)-2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)-1H-吡啶-7-羧酸甲酯(10.4g, 97%):LC/MS(表1, 方法as) R<sub>t</sub>=2.90min;MS m/z:588 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>。

[1665] 通用方法Z:形成N-Boc保护的胺

[1666] 向在有机溶剂(如CAN、1,4-二噁烷、DCM、DMF或THF, 优选DCM)中的胺或胺盐(优选1当量)溶液中加入碱的水溶液如Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、NaOH、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>或NaHCO<sub>3</sub>, 优选Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2-20当量, 优选2-10当量)或有机碱如TEA或DIEA, 优选TEA (1-5当量, 优选1-2当量), 随后加入Boc转移试剂如Boc<sub>2</sub>O、Boc ON、Boc-叠氮化物或Boc-Osu, 优选Boc<sub>2</sub>O (1-4当量, 优选1-2当量)。任选地, 可以加入添加剂如DMAP (0.01-0.1当量, 优选0.05当量)。如果不使用胺盐, 则碱的加入是任选的。在约0-40°C (优选约0-25°C) 下将混合物搅拌约2-24h (优选约2或16h)。任选地在真空下将混合物浓缩以获得目标化合物。或者, 任选地通过用合适的溶剂(如EtOAc、1,4-二噁烷、THF、ACN、DCM、Et<sub>2</sub>O、MeOH、EtOH) 清洗的介质(如硅胶或硅藻土<sup>®</sup>) 过滤混合物, 然后任选地在真空下浓缩, 以获得作为目标化合物的残余物。任选地可将残余物或者溶液在水和有机溶剂(如EtOAc、Et<sub>2</sub>O或DCM) 之间分配。分离有机层, 并且可以任选地以非特定顺序地用水和/或含有酸(如HCl、AcOH或NH<sub>4</sub>Cl) 的水溶液和/或含有碱(如NaHCO<sub>3</sub>、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、NaOH、KOH或NH<sub>4</sub>OH) 的水溶液和/或含有无机盐(如NaCl、Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>或Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) 的水溶液洗涤。然后可任选地用干燥剂(如无水MgSO<sub>4</sub>或Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 干燥有机溶液, 过滤并在真空下浓缩以获得目标化合物。

[1667] 通用方法Z的说明

[1668] 制备#Z.1:1-叔丁基7-甲基4-(1-(叔丁氧羰基)吡咯烷-3-基)-1H-吡啶-1,7-二羧酸酯



[1670] 在200mL圆底烧瓶中,加入4-(1-(叔丁氧羰基)吡咯烷-3-基)-1H-吡啶-7-羧酸甲酯(12.4g, 36.0mmol, 使用A由4-溴-1H-吡啶-7-羧酸甲酯[Anthem]与3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-羧酸叔丁酯[AKSCI]制备和使用L用Pd/C制备)和在ACN(100mL)中的二碳酸二叔丁酯(9.43g, 43.2mmol)。加入DMAP(0.22g, 1.8mmol),在rt下搅拌反应混合物约18h,加入TEA(10mL, 72mmol)和二碳酸二叔丁酯(1.60mL, 6.87mmol)。在rt下将反应混合物搅拌约16h。用稀乙酸和EtOAc萃取混合物。用MgSO<sub>4</sub>干燥合并的有机层,在减压下浓缩,并使用硅胶色谱(0-25%EtOAc/庚烷)纯化以获得1-叔丁基7-甲基4-(1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-1H-吡啶-1,7-二羧酸酯(12.5g, 70%, 89%纯度):LC/MS(表1, 方法as) R<sub>t</sub>=2.79min;MS m/z:462 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>。

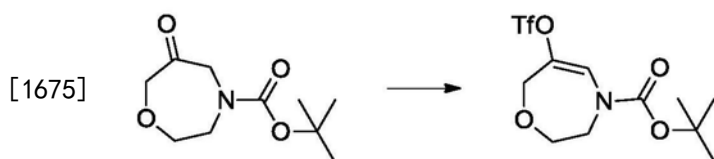
[1671] 通用方法AA:环状酮到环状乙烯基三氟甲磺酸酯的转化

[1672] 将在有机溶剂(如THF、二噁烷或醚, 优选THF)中的酮(1当量)溶液冷却至约-60至-

78°C (优选约-65至-75°C)。然后缓慢地加入碱(如LiHMDS、KHMDs或NaHMDS, 优选KHMDs)。在约20-60min(优选60min)后, 加入在THF中的三氟甲磺酰化试剂如N-(5-氯-2-吡啶基)双(三氟甲烷磺酰亚胺)或1,1,1-三氟-N-苯基-N-((三氟甲基)磺酰基)甲磺酰胺的溶液。然后在约1-1.5h内将反应混合物温热至rt。然后可以用NH<sub>4</sub>Cl的饱和溶液或水将反应混合物淬灭, 并用有机溶剂(如DCM或EtOAc)稀释。将层分离, 任选地用水和/或盐水洗涤有机溶液, 用无水MgSO<sub>4</sub>或Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 并在减压下去除溶剂以获得所需化合物。

[1673] 通用方法AA的说明

[1674] 制备#AA.1: 6-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,3-二氢-1,4-氧氮杂**草**-4(7H)-羧酸叔丁酯



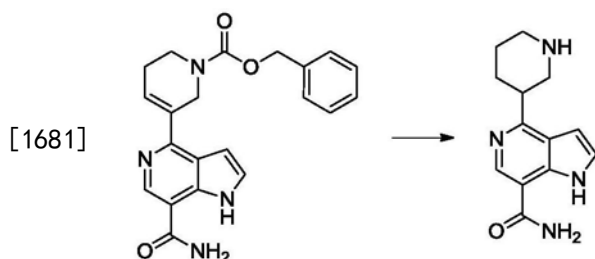
[1676] 在约-78°C下向在THF(51.6mL)中的6-氧代-1,4-氧氮杂环庚烷-4-羧酸叔丁酯(5.00g, 23.2mmol) [Arkpharm]溶液中逐滴加入KHMDs(1M, 在THF中, 30.2mL, 30.2mmol), 同时保持内部温度为约-72至-74°C。然后在约-77°C下将混合物搅拌约1h。逐滴加入在THF中的1,1,1-三氟-N-苯基-N-((三氟甲基)磺酰基)甲磺酰胺(7.88g, 22.1mmol)溶液。经约1-2h逐渐地将混合物温热至约0°C。用NH<sub>4</sub>Cl的饱和水溶液将反应混合物淬灭, 并用EtOAc(2×75mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层, 用MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在减压下浓缩, 并通过中性氧化铝塞(EtOAc/庚烷作为洗脱剂)以获得(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,3-二氢-1,4-氧氮杂**草**-4(7H)-羧酸酯(5.1g, 63.2%); <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ7.17(s, 1H), 4.41(s, 2H), 3.77(q, J=2.3Hz, 4H), 1.45(s, 9H)。

[1677] 通用方法AB: 双键还原以及从CBZ保护的胺去除CBZ基团

[1678] 向圆底烧瓶装入钯催化剂, 如Pd/C或Pd(OH)<sub>2</sub>(10或20wt%, 约0.005-1.0当量, 优选0.5-1.0当量)。排空烧瓶, 然后用氮气冲洗2-5次(优选3次), 之后在氮气氛下加入有机溶剂或溶剂混合物(如EtOAc、MeOH、EtOH或MeOH/AcOH, 优选MeOH/AcOH)。向混合物中加入纯的或任选地作为在有机溶剂或溶剂混合物(如EtOAc、MeOH、EtOH或MeOH/AcOH, 优选MeOH)中的溶液的含烯官能团的化合物和N-CBZ保护的胺(优选1当量)。在氢气氛(约30-50psi)下将混合物搅拌约1-60h(优选约4-5h)。任选地, 可以使用具有Pd/C或Pd(OH)<sub>2</sub>盒(10或20wt%)的H-cube仪进行反应, 并且使起始原料作为在优选溶剂中的溶液通过系统。当反应未进行完全(如过TLC、LC/MS或HPLC所监控的)的情况下, 可任选地将混合物加热至约30-80°C(优选约50°C)约1-24h(优选约16h), 并且在使用H-cube进行反应的情况下, 可增加压力(25-50巴, 优选40-50巴)。然后将混合物过滤, 滤饼用有机溶剂(如EtOAc、MeOH或EtOH, 优选反应溶剂)清洗, 并在减压下浓缩滤液以获得粗产物。

[1679] 通用方法AB的说明

[1680] 制备#AB.1: 4-(哌啶-3-基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺



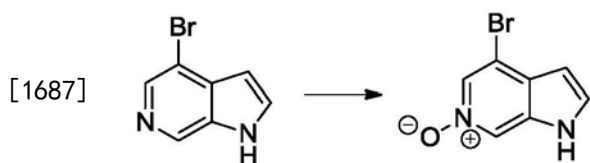
[1682] 向圆底烧瓶中装入Pd(OH)<sub>2</sub> (20wt%, 0.336g, 0.478mmol), 随后缓慢加入在MeOH (30mL) 和AcOH (10mL) 中的3-(7-氨基甲酰基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸苄基酯(1.8g, 4.8mmol, 使用A由制备#45和3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸苄基酯[Arkpharm]、使用Y用LiOH和使用D用NH<sub>4</sub>Cl制备)溶液。用N<sub>2</sub>吹扫烧瓶, 然后使用球囊为其填充H<sub>2</sub>。然后在约45°C将反应混合物加热约3h。将反应混合物冷却至室温, 并通过硅藻土<sup>®</sup>垫过滤, 用MeOH洗涤。在减压下浓缩滤液, 溶解于MeOH中, 然后在rt下用MP-碳酸盐珠通过搅拌处理约2h。将珠过滤掉, 并在减压下浓缩滤液, 以获得4-(哌啶-3-基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺(0.84g, 72%): LC/MS (表1, 方法as) R<sub>t</sub>=0.58min.; MS m/z: 245 (M+H)<sup>+</sup>。

[1683] 通用方法AC: 含N杂芳环的N-氧化

[1684] 将在有机溶剂(如DCE、DME、DCM或EtOAc, 优选DCM)中的含N杂芳族化合物(1当量)的溶液冷却至约0°C, 并加入氧化剂如3-氯代过氧苯甲酸或单过氧邻苯二甲酸镁六水合物(1-3当量, 优选2当量)。在rt下将溶液搅拌约2-24h(优选约10-16h)。任选地过滤混合物, 以获得所需产物, 或者任选地在真空下浓缩, 以获得残余物, 任选地可将残余物或者溶液在水和有机溶剂(如EtOAc、Et<sub>2</sub>O或DCM)之间分配。分离有机层, 并且可以任选地以非特定顺序地用水和/或含有酸(如HCl、AcOH或NH<sub>4</sub>Cl)的水溶液和/或含有碱(如NaHCO<sub>3</sub>、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、NaOH、KOH或NH<sub>4</sub>OH)的水溶液和/或含有无机盐(如NaCl、Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>或Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)的水溶液洗涤。然后可任选地用干燥剂(如无水MgSO<sub>4</sub>或Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)干燥有机溶液, 过滤并在真空下浓缩, 以获得目标化合物。

[1685] 通用方法AC的说明

[1686] 制备#AC.1: 4-溴-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶6-氧化物



[1688] 向烧瓶中装入4-溴-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶(10.0g, 50.8mmol) [Combiblocks], 并将其溶解于EtOAc (254mL)。将烧瓶冷却至约0°C, 并缓慢加入在EtOAc (254mL) 中的3-氯代过氧苯甲酸(10.5g, 60.9mmol)溶液。将反应温热至rt搅拌约16h。通过过滤收集已形成的沉淀物, 并在真空烘箱中干燥, 以获得4-溴-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶6-氧化物(0.85g, 79%): LC/MS (表1, 方法as) R<sub>t</sub>=1.18min; MS m/z: 213, 215 (M+H)<sup>+</sup>。

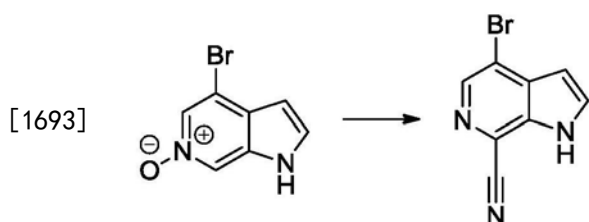
[1689] 通用方法AD: 含杂芳环的N-氧化物的氰化

[1690] 向烧瓶中装入在合适的有机溶剂如ACN中的N-氧化物杂环化合物(1当量)。加入TEA (1-2当量, 优选1.5当量)。然后使用注射器加入TMSCN (2-5当量, 优选3-4当量)。使反应

混合物回流,直到通过TLC或LC/MS观察到起始原料被完全消耗。将反应混合物冷却至rt,并适当地淬灭,优选地用NaOH水溶液淬灭,并用有机溶剂如DCM或EtOAc萃取。分离有机层,并且可以任选地以非特定顺序地用水和/或含有酸(如HCl、AcOH或NH<sub>4</sub>Cl)的水溶液和/或含有碱(如NaHCO<sub>3</sub>、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、NaOH、KOH或NH<sub>4</sub>OH)的水溶液和/或含有无机盐(如NaCl、Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>或Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)的水溶液洗涤。然后可任选地用干燥剂(如无水MgSO<sub>4</sub>或Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)干燥有机溶液,过滤并在真空下浓缩,以获得目标化合物。

[1691] 通用方法AD的说明

[1692] 制备#AD.1:4-溴-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-甲腈



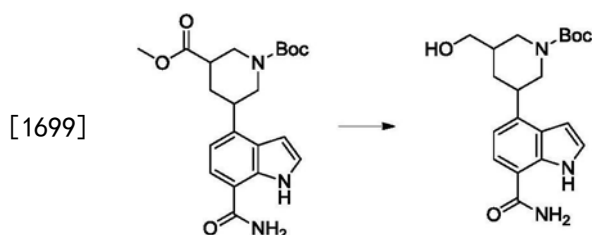
[1694] 向烧瓶中装入在ACN (97mL) 中的4-溴-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6-氧化物3-氯代苯甲酸盐 (6.25g, 16.91mmol, 制备#AC.1) 和TEA (3.56mL, 25.4mmol)。通过注射器一次性地加入TMSCN (9.02mL, 67.6mmol), 使混合物回流约45min。通过小心地加入50mL 1M NaOH水溶液将反应淬灭, 转移至分液漏斗, 并用1M NaOH水溶液 (200mL) 和EtOAc (200mL) 稀释。使层分离, 再用50mL 1M NaOH水溶液洗涤有机相。将合并的水性萃取物用EtOAc (4×75mL) 洗涤, 然后用1M NaOH (2×20mL) 和盐水 (1×50mL) 洗涤, 用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 并除去溶剂, 以获得4-溴-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-甲腈 (3.84g, 93%) : <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.27 (s, 1H), 7.90 (d, J=2.8Hz, 1H), 6.60 (d, J=2.8Hz, 1H)。

[1695] 通用方法AE: 还原酯以形成醇

[1696] 向在合适的有机溶剂(如THF、二噁烷、DCM或EtOAc, 优选THF) 中的酯溶液中任选地加入水 (1-4当量, 优选2当量)。然后将混合物冷却至约0℃, 并加入还原剂(如LiBH<sub>4</sub>或LAH, 优选LiBH<sub>4</sub>; 2-12当量, 优选6当量)。将反应混合物搅拌约5-24h, 直到酯完全消耗。任选地, 可以视需要加入额外的还原剂。然后将反应混合物用NH<sub>4</sub>Cl水溶液淬灭。分离有机层, 并且可以任选地以非特定顺序地用水和/或含有酸(如HCl、AcOH或NH<sub>4</sub>Cl)的水溶液和/或含有碱(如NaHCO<sub>3</sub>、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、NaOH、KOH或NH<sub>4</sub>OH)的水溶液和/或含有无机盐(如NaCl、Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>或Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)的水溶液洗涤。然后可任选地用干燥剂(如无水MgSO<sub>4</sub>或Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)干燥有机溶液, 过滤并在真空下浓缩, 以获得目标化合物。

[1697] 通用方法AE的说明

[1698] 制备#AE.1:3-(7-氨基甲酰基-1H-吡咯-4-基)-5-(羟甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯



[1700] 在500mL圆底烧瓶中, 加入在THF (150mL) 中的1-叔丁基3-甲基5-(7-氨基甲酰基-1H-吡咯-4-基)哌啶-1,3-二羧酸酯 (6.75g, 16.8mmol, 使用Z由制备#AF.1制备)。将反应混

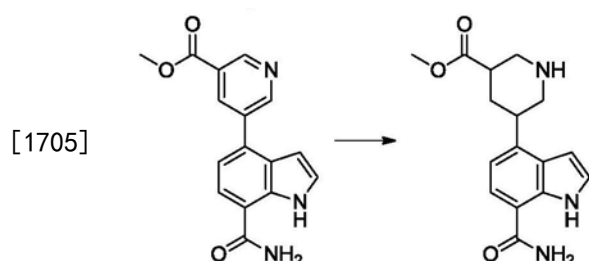
合物冷却至约0℃,并加入水(0.606mL,33.6mmol)。加入LiBH<sub>4</sub>(2.93g,135mmol),并在rt下将反应混合物搅拌约12h。加入额外的LiBH<sub>4</sub>(2.93g,135mmol),并将反应混合物搅拌约3h,在约-10℃下小心地将反应混合物加入NH<sub>4</sub>Cl(800mL)的饱和水溶液中。用DCM(500mL)萃取混合物。用MgSO<sub>4</sub>干燥DCM层,过滤并浓缩,以获得粗的3-(7-氨基甲酰基-1H-吡啶-4-基)-5-(羟甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(6.35g,101%):LC/MS(表1,方法as)R<sub>t</sub>=1.74min;MS m/z:374(M+H)<sup>+</sup>。

[1701] 通用方法AF:吡啶环还原为哌啶环

[1702] 向在乙酸中的吡啶(1当量)溶液加入还原剂(如PtO<sub>2</sub>、Pd(OH)<sub>2</sub>或Pd/C,优选PtO<sub>2</sub>;0.05-0.5当量,优选0.1-0.2当量)。在约50℃下约20-50psi(优选约30psi)下将反应混合物加热约6-12h(优选约10h)。在减压下浓缩反应混合物,以获得所需化合物。

[1703] 通用方法AF的说明

[1704] 制备#AF.1:5-(7-氨基甲酰基-1H-吡啶-4-基)哌啶-3-羧酸甲酯



[1706] 在50mL耐压瓶中,将5-(7-氨基甲酰基-1H-吡啶-4-基)烟酸甲酯(6.25g,23.7mmol,使用A由制备#P.1与5-溴代烟酸甲酯制备)和AcOH(70mL)加入PtO<sub>2</sub>(1.26g,5.55mmol),并在约50℃和约30psi下振摇约10h。在减压下将所得黑色溶液浓缩,通过硅藻土<sup>®</sup>塞过滤,并用DCM洗涤。然后滤液被浓缩成浓的粘稠黑色油状残余物。将该材料溶解于15%MeOH/EtOAc,并通过大硅胶塞。用10%MeOH/EtOAc(250mL)清洗塞子,然后用35-40%MeOH/EtOAc(1.5L)清洗,以获得5-(7-氨基甲酰基-1H-吡啶-4-基)哌啶-3-羧酸甲酯(6.3g,79%):LC/MS(表1,方法a)R<sub>t</sub>=0.96min;MS m/z:302(M+H)<sup>+</sup>。

[1707] 通用方法AG:三氟甲磺酸酯的一锅法硼化和原位形成的硼酸酯与芳基卤化物的Suzuki反应

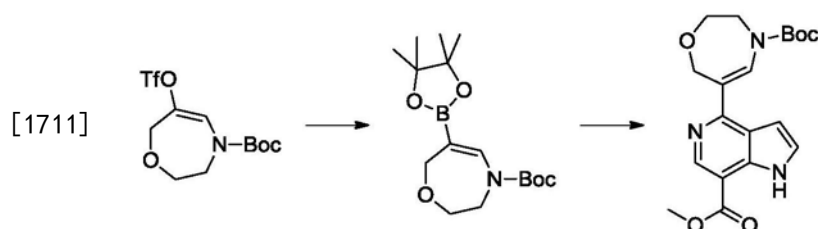
[1708] 向在溶剂(如THF、DME、DMF、1,4-二噁烷、1,4-二噁烷,优选二噁烷)中的乙烯基三氟甲磺酸酯(优选1当量)、硼酸或硼酸酯(1-2当量,优选1.1当量)和无机碱(如KF、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>或Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>,优选Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>或Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>;1.1-16当量,优选2当量)的混合物中,加入钯催化剂(例如Pd(OAc)<sub>2</sub>、Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>、二(乙酰基)三苯基膦钯(II)、聚合物结合的FibreCat<sup>™</sup>1032、SiliaCat DPP-Pd、PdCl<sub>2</sub>(dppf)或Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>;优选PdCl<sub>2</sub>(dppf)或Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>;0.01-0.20当量,优选0.05-0.1当量),任选地加入配体(例如三环己基膦、三叔丁基膦;优选没有配体或为PPh<sub>3</sub>;0.01-1.0当量,优选0.01-0.03当量)。在约40-120℃(优选约70-85℃)将混合物以加热方式加热约1-48h(优选约2-4h),或者在约100-200℃(优选约120-150℃)下在微波炉(优选5min升温时间,300瓦特最大功率,250psi最大压力)中加热约5-60min(优选约20-45min),任选地将混合物冷却至rt,并过滤。向反应混合物中加入芳基卤化物(1-2当量)、水(所使用的原有机溶剂体积的约1/3至1/4),任选地加入额外的催化剂、碱和配体(优选与第一反应中使用的相同物质),并在同一温度下加热约3-24h(优选约8-10h),并使



用以下方法之一处理。方法1.对于含水反应,可用有机溶剂(如DCM或EtOAc)稀释混合物。使层分离,任选地用水和/或盐水洗涤有机溶液,用无水MgSO<sub>4</sub>或Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,并在减压下去除溶剂,以获得所需化合物。方法2.在减压下浓缩混合物。方法3.通过过滤去除催化剂,并在减压下浓缩滤液。

[1709] 通用方法AG的说明

[1710] 制备#AG.1:6-(7-(甲氧羰基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-基)-2,3-二氢-1,4-氧氮杂茛-4(7H)-羧酸叔丁酯



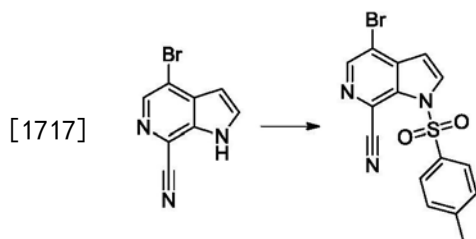
[1712] 向40mL微波反应瓶装入4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)(0.995g,3.92mmol)、PPh<sub>3</sub>(0.056g,0.214mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.125g,0.178mmol)和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.738g,5.34mmol)。向该混合物中加入在二噁烷(13mL)中的6-((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,3-二氢-1,4-氧氮杂茛-4(7H)-羧酸叔丁酯(1.24g,3.56mmol,制备#AA.1)溶液。对全部混合物脱气约5min,并用氮气吹扫。在约75℃下将混合物加热约2h。向反应混合物中加入4-氯-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-7-羧酸甲酯(0.600g,2.85mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(125mg,0.178mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.492g,3.56mmol)和水(3.25mL)。用氮气对全部悬浮液脱气约10min,并在约75℃下加热约8h。冷却反应混合物,用Celite<sup>®</sup>塞和MgSO<sub>4</sub>过滤,浓缩,并通过硅胶色谱(0-40%EtOAc/庚烷)纯化,以获得6-(7-(甲氧羰基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-基)-2,3-二氢-1,4-氧氮杂茛-4(7H)-羧酸叔丁酯(0.3g,23%):LC/MS(表1,方法as)R<sub>t</sub>=2.04min;MS m/z:374(M+H)<sup>+</sup>。

[1713] 通用方法AH:形成N-甲苯磺酰基保护的杂芳环

[1714] 任选地将在合适的有机溶剂(如THF、DMF、DCE、甲苯或二噁烷,优选THF)中的具有N-杂芳环的化合物如吡啶或氮杂吡啶(1当量)的溶液冷却至0℃,并加入碱(如NaH、KOH或NaOH,优选NaH;1-2当量,优选1.1-1.3当量)。将反应混合物搅拌约10-30min,并加入4-甲基-苯磺酰氯(1-3当量,优选1-1.5当量)。如果被冷却,任选地将反应混合物温热至rt,或者任选地在约30-90℃加热,直到起始的N-杂芳族化合物完全消耗。视需要可以任选地加入额外的碱和甲苯磺酰基化试剂,通过加入水将反应混合物淬灭,并用有机溶剂(如EtOAc或DCM)萃取。分离有机层,并且可以任选地以非特定顺序地用水和/或含有酸(如HCl、AcOH或NH<sub>4</sub>Cl)的水溶液和/或含有碱(如NaHCO<sub>3</sub>、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、NaOH、KOH或NH<sub>4</sub>OH)的水溶液和/或含有无机盐(如NaCl、Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>或Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)的水溶液洗涤。然后可任选地用干燥剂(如无水MgSO<sub>4</sub>或Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)干燥有机溶液,过滤并在真空下浓缩,以获得目标化合物。

[1715] 通用方法AH的说明

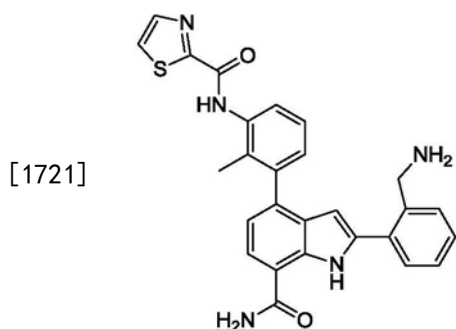
[1716] 制备#AH.1:4-溴-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-甲腈



[1718] 向烧瓶中装入在THF (30mL) 中的4-溴-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-甲腈(0.985g, 4.44mmol, 制备#AD.1)。在约0°C下分批加入NaH(在矿物油中的60%分散液, 0.213g, 5.32mmol)。将混合物搅拌约15min, 然后一次性加入4-甲基-苯磺酰氯(0.930g, 4.88mmol), 并将反应温热至室温, 并搅拌约16h。按顺序加入额外的NaH(在矿物油中的60%分散液, 0.355g, 0.89mmol) 和4-甲基苯-1-磺酰氯(0.254g, 1.33mmol), 并在rt下搅拌约1h。用水(30mL)稀释反应混合物, 并用EtOAc(60mL)萃取。用MgSO<sub>4</sub>干燥有机层, 过滤, 浓缩并用硅胶色谱(0-35%EtOAc/庚烷)纯化, 以获得4-溴-1-甲磺酰基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-甲腈(1.35g, 81%): LC/MS(表1, 方法as) R<sub>t</sub>=2.51min; MS m/z: 376, 378 (M+H)<sup>+</sup>。

[1719] 实施例#1: 2-(4-溴-7-氨基甲酰基-1H-吡咯-2-基) 苄基氨基甲酸叔丁酯

[1720] 甲基苯基) 噻唑-2-甲酰胺

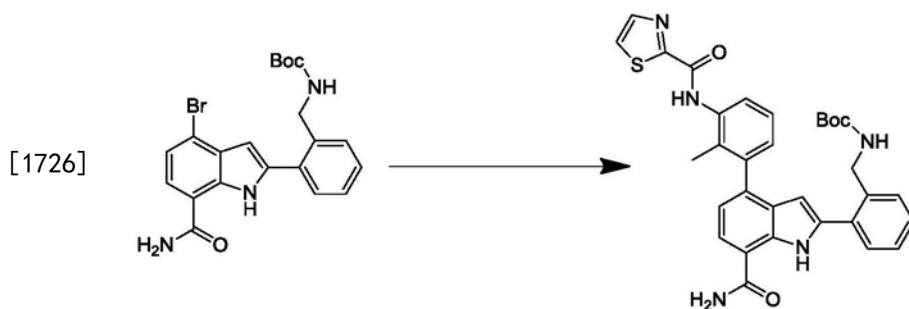


[1722] 步骤A: 2-(4-溴-7-氨基甲酰基-1H-吡咯-2-基) 苄基氨基甲酸叔丁酯



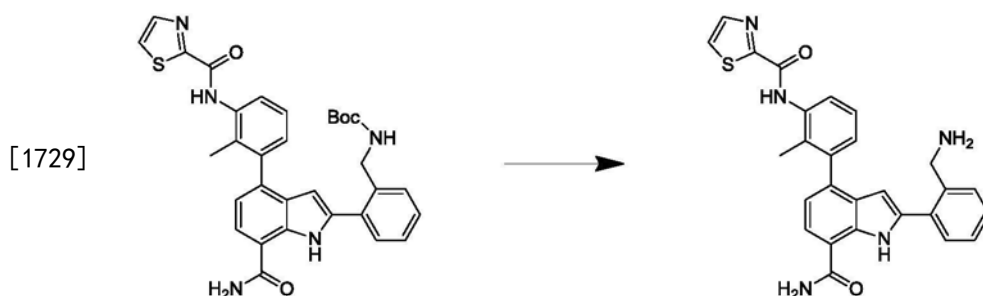
[1724] 向在THF (185mL)、MeOH (25mL) 和水 (25mL) 中的4-溴-2-碘代-1H-吡咯-7-甲酰胺(2.5g, 6.8mmol, 制备#1) 溶液中加入2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 苄基氨基甲酸叔丁酯(2.7g, 8.2mmol, JW)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(0.5g, 0.7mmol) 和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2.2g, 20.6mmol)。在约80°C在氮气下搅拌混合物过夜。减压下除去溶剂以得到残余物, 将残余物在硅胶上通过柱色谱法纯化以提供粗2-(4-溴-7-氨基甲酰基-1H-吡咯-2-基) 苄基氨基甲酸叔丁酯(2.5g, 5.6mmol)。

[1725] 步骤B: 2-(7-氨基甲酰基-4-(2-甲基-3-(噻唑-2-甲酰胺基) 苯基)-1H-吡咯-2-基) 苄基氨基甲酸叔丁酯



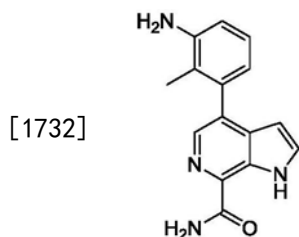
[1727] 向在THF (185mL)、MeOH (25mL) 和水 (25mL) 中的2-(4-溴-7-氨基甲酰基-1H-吡啶-2-基) 苄基氨基甲酸酯 (2.5g, 5.6mmol) 溶液中加入N-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 苯基) 噻唑-2-甲酰胺 (2.3g, 6.8mmol, 制备#4)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0.4g, 0.6mmol) 和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.8g, 16.9mmol)。在约80°C在氮气下搅拌混合物过夜。减压下除去溶剂以得到残余物,将残余物在硅胶上通过柱色谱法纯化以提供粗2-(7-氨基甲酰基-4-(2-甲基-3-(2-氧代-2-(噻唑-2-基) 乙基) 苯基)-1H-吡啶-2-基) 苄基氨基甲酸叔丁酯 (3g, 92%) :<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ10.57 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.22-8.20 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.92-7.91 (d, J=3.2Hz, 1H), 7.64-7.63 (d, J=3.2Hz, 1H), 7.50-7.45 (m, 3H), 7.37-7.35 (m, 3H), 7.26-7.24 (m, 2H), 7.04-7.02 (d, J=3.6Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.38 (s, 9H)。

[1728] 步骤C:N-(3-(2-(2-(氨基甲基) 苯基)-7-氨基甲酰基-1H-吡啶-4-基)-2-甲基苯基) 噻唑-2-甲酰胺

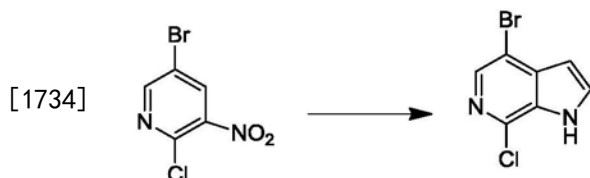


[1730] 在约25°C将在DCM (50mL) 和TFA (10mL) 中的2-(7-氨基甲酰基-4-(2-甲基-3-(2-氧代-2-(噻唑-2-基) 乙基) 苯基)-1H-吡啶-2-基) 苄基氨基甲酸叔丁酯 (3g, 5.2mmol) 溶液搅拌约6h。减压下除去溶剂。加入水并通过加入饱和的NaHCO<sub>3</sub>水溶液将溶液碱化至pH 9。用EtOAc萃取混合物。浓缩有机相以提供N-(3-(2-(2-(氨基甲基) 苯基)-7-氨基甲酰基-1H-吡啶-4-基)-2-甲基苯基) 噻唑-2-甲酰胺 (2.2g, 89%) :LC/MS (表1, 方法b) R<sub>t</sub>=2.53min;MS m/z:482 (M+H)<sup>+</sup>. (Btk IC<sub>50</sub>=B)

[1731] 实施例#2:4-(3-氨基-2-甲基苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-甲酰胺

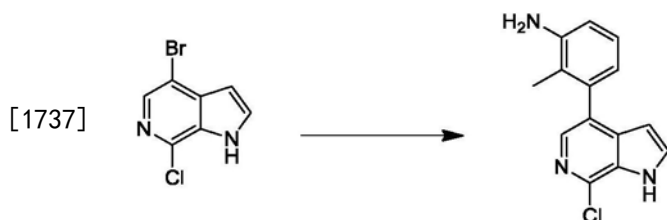


[1733] 步骤A:4-溴-7-氯-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶



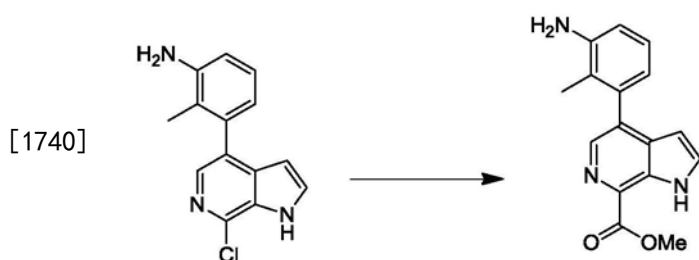
[1735] 在-30至-50℃向在无水THF (150mL) 中的5-溴-2-氯-3-硝基吡啶 (10g, 0.042mol) 溶液中逐滴加入在THF中的乙烯基溴化镁 (17g, 0.127mol) 溶液。在-30至-40℃搅拌反应混合物2h。然后将反应混合物倒入饱和的NH<sub>4</sub>Cl水溶液并用EtOAc (50mL×3) 萃取混合物。合并的有机层用盐水洗涤, 用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在减压下浓缩, 将残余物通过柱色谱法纯化以提供4-溴-7-氯-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶 (3g, 31%) : <sup>1</sup>H NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>) δ12.45 (s, 1H) , 8.04 (s, 1H) , 7.79-7.78 (m, 1H) , 6.59-6.58 (d, J=2.0, 1H) 。

[1736] 步骤B: 3-(7-氯-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-2-甲基苯胺



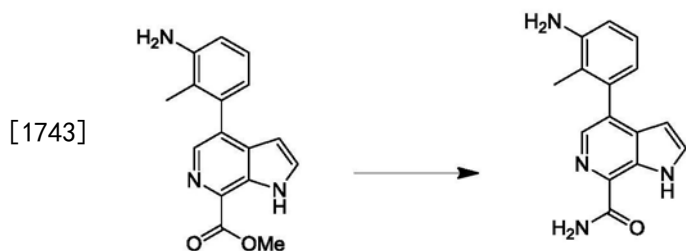
[1738] 向在THF (80mL) 、MeOH (80mL) 和水 (20mL) 中的4-溴-7-氯-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶 [Matrix] (5g, 21.6mmol) 、2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 苯胺 (7.55g, 32.4mmol, CombiBlocks) 和碳酸钠 (1.6g, 64.8mmol) 的混合物中加入Pd (dppf) Cl<sub>2</sub> (1.6g, 2.16mmol) , 对混合物脱气数次并在氮气下加热至约70℃过夜。将反应混合物通过 Celite<sup>®</sup> 过滤并在减压下浓缩, 将残余物通过柱色谱法纯化以提供3-(7-氯-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-2-甲基苯胺 (2.2g, 40%) : <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ12.05 (s, 1H) , 7.71 (s, 1H) , 7.64 (d, J=2.4, 1H) , 6.99-6.96 (m, 1H) , 6.72-6.70 (d, J=8.0, 1H) , 6.48 (d, J=6.8, 1H) , 6.2 (d, J=2.8, 1H) , 4.95 (s, 2H) , 1.82 (s, 3H) 。

[1739] 步骤C: 4-(3-氨基-2-甲基苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-羧酸甲酯



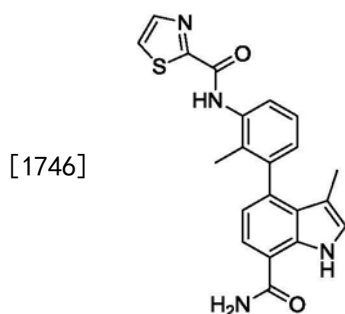
[1741] 向在无水MeOH (80mL) 中的3-(7-氯-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-2-甲基苯胺 (800mg, 3.1mmol) 溶液中加入Et<sub>3</sub>N (3.1g, 31mmol) 和Pd (dppf) Cl<sub>2</sub> (0.45g, 0.62mmol) , 在CO下将反应混合物加热至约130℃约24h。减压下浓缩反应混合物并将残余物通过硅胶柱纯化以提供4-(3-氨基-2-甲基苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-羧酸甲酯 (0.60g, 69%) : <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ11.65 (br. s. , 1H) , 8.09 (s, 1H) 7.65 (s, 1H) 7.02 (t, J=7.72Hz, 1H) , 6.74 (d, J=7.94Hz, 1H) , 6.52 (d, J=7.50Hz, 1H) 6.26 (d, J=2.65Hz, 1H) , 5.02 (s, 2H) , 4.0 (s, 3H) , 1.83 (s, 3H) 。

[1742] 步骤D: 4-(3-氨基-2-甲基苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-甲酰胺

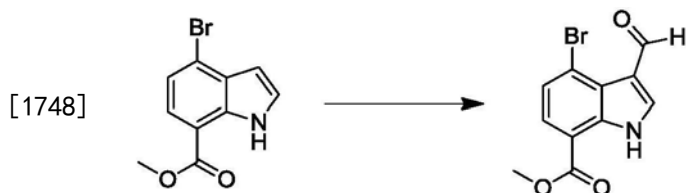


[1744] 向在MeOH(10mL)中的4-(3-氨基-2-甲基苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-羧酸甲酯(600mg,2.13mmol)溶液中加入氨(2mL),并将反应混合物在室温下搅拌过夜。浓缩混合物并将残余物通过制备型TLC(30:1DCM/MeOH)纯化以提供4-(3-氨基-2-甲基苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-甲酰胺(320mg,56%):<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): $\delta$ 11.56(s,1H),8.2(s,1H),7.97(s,1H),7.64(s,1H),7.55(s,1H),7.0-6.97(m,1H),6.71(d,J=7.6,1H),6.50(d,J=4.4,1H),6.17(s,1H),4.97(s,2H),1.82(s,3H);(表1,方法d)R<sub>t</sub>=1.95min;MS m/z:267(M+H)<sup>+</sup>。(BtkIC<sub>50</sub>=C)

[1745] 实施例#3:N-(3-(7-氨基甲酰基-3-甲基-1H-吡咯-4-基)-2-甲基苯基)噻唑-2-甲酰胺



[1747] 步骤A:4-溴-3-甲酰基-1H-吡咯-7-羧酸甲酯



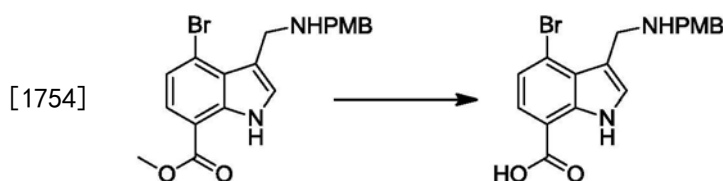
[1749] 在0℃将POCl<sub>3</sub>(2.4mL,26mmol)逐滴加入至DMF(60mL)溶液并搅拌约30分钟。然后在约0℃将在DMF(60mL)中的4-溴-1H-吡咯-7-羧酸甲酯(5g,13mmol,制备#1,步骤B)溶液逐滴加入至以上反应混合物并搅拌约20分钟。将所得反应混合物加热至约90℃约3h。冷却至室温后,将混合物倒入冰水中并通过加入NaOH水溶液碱化至pH=8-9。用EtOAc萃取水性混合物。合并的有机相用盐水洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在减压下浓缩以得到残余物,将残余物在硅胶上通过柱色谱法纯化以提供4-溴-3-甲酰基-1H-吡咯-7-羧酸甲酯(3.5g,95%):<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): $\delta$ 12.33(br,1H),10.69(s,1H),8.20(d,J=2.0Hz,1H),7.76-7.74(d,J=8.0Hz,1H),7.61-7.59(d,J=8.4Hz,1H),3.94(s,3H)。

[1750] 步骤B:4-溴-3-(((4-甲氧苄基)氨基)甲基)-1H-吡咯-7-羧酸甲酯



[1752] 向在无水DCE (50mL) 中的4-溴-3-甲酰基-1H-吲哚-7-羧酸甲酯 (3.5g, 12.4mmol) 溶液中加入 (4-甲氧基苄基) 甲胺 (2.6g, 18.6mmol) 和催化量的AcOH。室温下搅拌反应混合物约1h。然后分批加入NaBH(OAc)<sub>3</sub> (13.2g, 62mmol) 并在室温下搅拌过夜。当反应完成后, 加入水以淬灭反应。用DCM萃取水相。减压下浓缩合并的有机相以得到残余物, 将残余物在硅胶上通过柱色谱法纯化以提供4-溴-3-((4-甲氧苄基) 氨基) 甲基)-1H-吲哚-7-羧酸甲酯 (4g, 80%) :<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11.25 (br, 1H) , 7.61-7.59 (d, J=8.4Hz, 1H) , 7.41 (s, 1H) , 7.30-7.23 (m, 3H) , 6.85-6.83 (d, J=8.4Hz, 2H) , 4.02 (s, 2H) , 3.90 (s, 3H) , 3.70-3.69 (m, 5H) , 1.88 (s, 1H) 。

[1753] 步骤C: 4-溴-3-((4-甲氧苄基) 氨基) 甲基)-1H-吲哚-7-羧酸



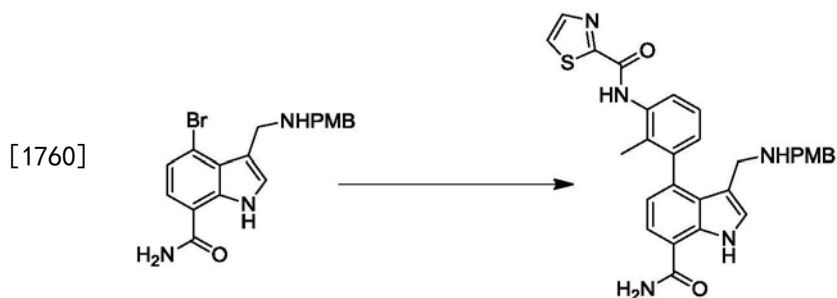
[1755] 向在THF (250mL) 、MeOH (50mL) 和水 (50mL) 中的4-溴-3-((4-甲氧苄基) 氨基) 甲基)-1H-吲哚-7-羧酸甲酯 (5.4g, 13.4mmol) 溶液中加入LiOH (1.6g, 67.0mmol) 并加热至回流约6h。冷却至室温后, 减压下除去有机溶剂。用1N HCl将水相酸化至pH=5-6。然后过滤悬浮液, 用水洗涤滤饼并干燥以提供4-溴-3-((4-甲氧苄基) 氨基) 甲基)-1H-吲哚-7-羧酸 (4g, 77%) :<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.40 (br, 1H) , 7.58-7.56 (d, J=8.0Hz, 1H) , 7.53 (s, 1H) , 7.40-7.38 (d, J=8.4Hz, 2H) , 7.27-7.25 (d, J=8.0Hz, 1H) , 6.94-6.92 (d, J=8.4Hz, 2H) , 4.31 (s, 2H) , 3.98 (s, 2H) , 3.74 (s, 3H) 。

[1756] 步骤D: 4-溴-3-((4-甲氧苄基) 氨基) 甲基)-1H-吲哚-7-甲酰胺



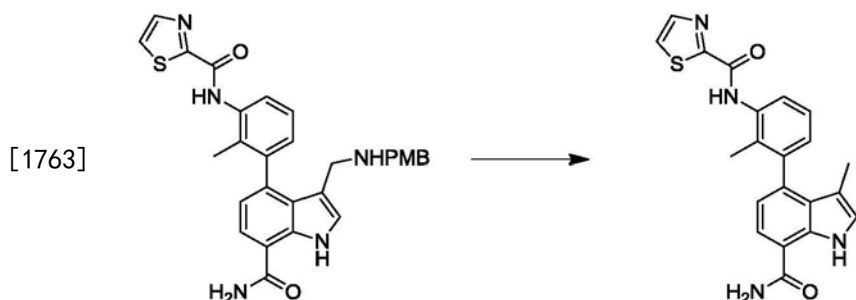
[1758] 在室温下将在THF (350mL) 和DCM (420mL) 中的4-溴-3-((4-甲氧苄基) 氨基) 甲基)-1H-吲哚-7-羧酸 (9.3g, 23.9mmol) 、EDCI (5.5g, 28.7mmol) 和HOBT (4.4g, 28.7mmol) 的混合物搅拌约1h。然后在约-60℃将反应混合物用氨气鼓泡约15分钟, 然后温热至室温并搅拌过夜。减压下除去溶剂并加入MeOH。过滤悬浮液并在减压下浓缩滤液以得到残余物, 将残余物通过制备型HPLC (表1, 方法s) 纯化以提供4-溴-3-((4-甲氧苄基) 氨基) 甲基)-1H-吲哚-7-甲酰胺 (2.1g, 23%) : LC/MS (表1, 方法d) R<sub>t</sub>=2.31min; MS m/z: 388 (M+H)<sup>+</sup>

[1759] 步骤E: N-(3-(7-氨基甲酰基-3-((4-甲氧苄基) 氨基) 甲基)-1H-吲哚-4-基)-2-甲基苄基) 噻唑-2-甲酰胺



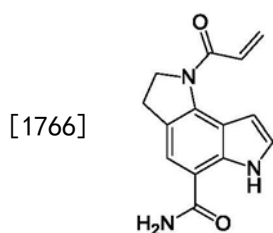
[1761] 向在1,4-二噁烷(2mL)和水(0.4mL)中的4-溴-3-(((4-甲氧苄基)氨基)甲基)-1H-吲哚-7-甲酰胺(100mg,0.26mmol)、N-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)噻唑-2-甲酰胺(116mg,0.39mmol,制备#4)和CsF(39mg,0.26mmol)的溶液中加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(29.8mg,0.03mmol)。然后在氮气下将反应混合物加热至约100℃约12h。冷却至室温后,加入水并用EtOAc萃取。合并的有机相用盐水洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在减压下浓缩以得到粗产物,将粗产物通过制备型HPLC(表1,方法r)纯化以提供N-(3-(7-氨基甲酰基-3-(((4-甲氧苄基)氨基)甲基)-1H-吲哚-4-基)-2-甲基苯基)噻唑-2-甲酰胺(10mg,8%):<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>):δ11.05(br,1H),10.23(br,1H),8.14-8.10(m,3H),7.72-7.65(m,2H),7.27(br,1H),7.26-7.24(m,2H),7.11-7.09(m,1H),7.02-7.00(d,J=8.8Hz,2H),6.77-6.71(m,3H),3.63(s,3H),3.24-3.21(m,4H),1.88(s,3H),1.83(s,1H)。

[1762] 步骤F:N-(3-(7-氨基甲酰基-3-甲基-1H-吲哚-4-基)-2-甲基苯基)噻唑-2-甲酰胺

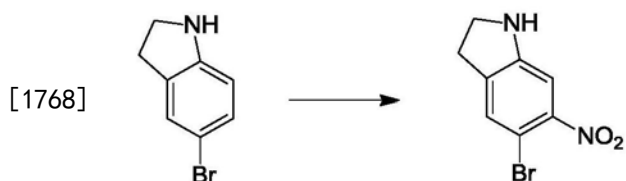


[1764] 向在无水MeOH(5mL)中的N-(3-(7-氨基甲酰基-3-(((4-甲氧苄基)氨基)甲基)-1H-吲哚-4-基)-2-甲基苯基)噻唑-2-甲酰胺(10mg,0.02mmol)溶液中加入干Pd/C(5mg)并在氢气气氛(50Psi)下在室温下搅拌过夜。然后过滤反应混合物并在减压下浓缩滤液以得到残余物,将残余物通过制备型HPLC(表1,方法q)纯化以提供N-(3-(7-氨基甲酰基-3-甲基-1H-吲哚-4-基)-2-甲基苯基)噻唑-2-甲酰胺(1.1mg,15%):LC/MS(表1,方法j)R<sub>t</sub>=3.05min;MS m/z:391(M+H)<sup>+</sup>。(Btk IC<sub>50</sub>=B)

[1765] 实施例#4:N-(3-(7-氨基甲酰基-3-甲基-1H-吲哚-4-基)-2-甲基苯基)噻唑-2-甲酰胺

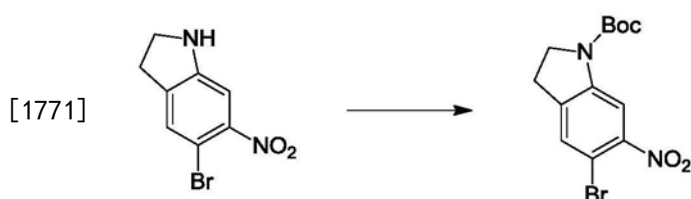


[1767] 步骤A:5-溴-6-硝基吲哚啉



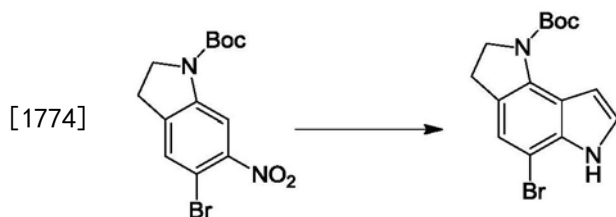
[1769] 在约0℃向在H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (60mL) 中的5-溴吲哚啉 (12.33g, 83mmol) 溶液中加入KNO<sub>3</sub> (7.55mL, 74.7mmol)。在0-10℃搅拌该溶液约1h, 然后在室温下将混合物搅拌过夜。将混合物倒入冰水中, 用NaCO<sub>3</sub>碱化至pH约8。用EtOAc (300mL×3) 萃取混合物, 用NaSO<sub>4</sub>干燥有机相, 减压下浓缩, 并将残余物在硅胶上通过柱色谱法纯化 (石油醚:EtOAc=20:1) 以提供5-溴-6-硝基吲哚啉 (12.3g, 81%) : <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ7.25 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.66-3.56 (m, 2H), 3.08-2.96 (m, 2H)。

[1770] 步骤B:5-溴-6-硝基吲哚啉-1-羧酸叔丁酯



[1772] 在0℃向在DCM (750mL) 中的5-溴-6-硝基吲哚啉 (7.5g, 30.9mmol) 的溶液中加入(Boc)<sub>2</sub>O (13.47g, 61.7mmol)。然后将Et<sub>3</sub>N (9.37g, 93mmol) 和DMAP (0.337g, 3.09mmol) 加入至混合物。室温下将混合物搅拌过夜。将反应混合物倒入水中, 用DCM (300mL×3) 萃取, 用NaSO<sub>4</sub>干燥有机相, 减压下浓缩, 并将残余物通过硅胶柱纯化 (石油醚:EtOAc=30:1) 以提供5-溴-6-硝基吲哚啉-1-羧酸叔丁酯 (6.7g, 63%) : <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ8.29 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.18-3.13 (m, 2H) 1.57 (s, 9H)。

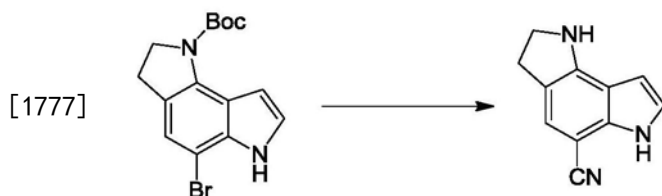
[1773] 步骤C:5-溴-2,3-二氢吡咯并[2,3-e]吲哚-1(6H)-羧酸叔丁酯



[1775] 在-40-50℃向在THF (60mL) 中的5-溴-6-硝基吲哚啉-1-羧酸叔丁酯 (4g, 11.66mmol) 的混合物中加入乙烯基溴化镁 (6.43g, 49.0mmol), 然后在-20至-30℃将所得混合物搅拌约2h, 然后在室温下搅拌过夜。将混合物倒入饱和的NH<sub>4</sub>Cl溶液并用EtOAc (100mL×3) 萃取。用NaSO<sub>4</sub>干燥有机相, 减压下浓缩, 并将残余物通过硅胶色谱法 (石油醚:EtOAc=50:1) 纯化以提供5-溴-2,3-二氢吡咯并[2,3-e]吲哚-1(6H)-羧酸叔丁酯 (0.7g, 18%) : <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ8.17 (s, 1H), 7.13-7.10 (m, 2H), 7.07 (m, 1H), 4.05-4.00 (t, J=8.4Hz, 2H), 3.07-3.03 (t, J=8.4Hz, 2H), 1.5 (s, 9H)。

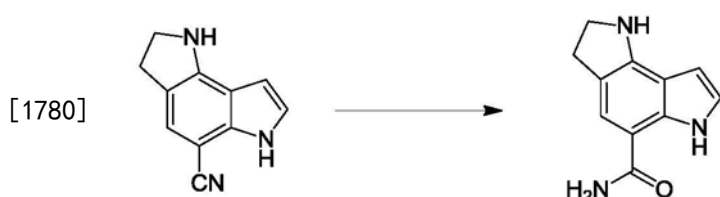
[1776] 步骤D:1,2,3,6-四氢吡咯并[2,3-e]吲哚-5-甲腈





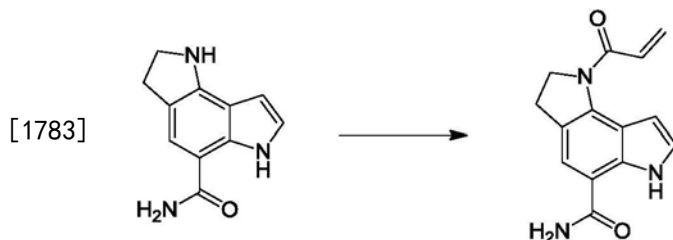
[1778] 向在DMF (2mL) 中的5-溴-2,3-二氢吡咯并[2,3-e]吡啶-1(6H)-羧酸叔丁酯(60mg, 0.178mmol) 溶液中加入Zn(CN)<sub>2</sub> (12.53mg, 0.107mmol) 和Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (20.56mg, 0.018mmol)。在氮气下在约145℃将溶液通过微波加热约50分钟。减压下浓缩混合物,并将残余物通过制备型HPLC(表1,方法aj) 纯化以提供1,2,3,6-四氢吡咯并[2,3-e]吡啶-5-甲腈(20mg, 61%):<sup>1</sup>H NMR(MeOD): δ7.34(s, 1H), 7.30(d, J=3.2, 1H), 6.51(d, J=3.2, 1H), 3.82-3.78(t, J=8Hz, 2H), 3.23-3.18(t, J=8.4Hz, 2H)。

[1779] 步骤E: 1,2,3,6-四氢吡咯并[2,3-e]吡啶-5-甲酰胺



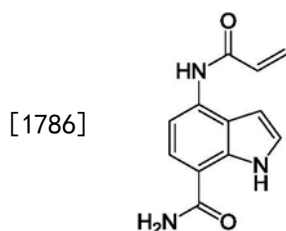
[1781] 向在DMSO (4mL) 中的1,2,3,6-四氢吡咯并[2,3-e]吡啶-5-甲腈(160mg, 0.873mmol) 溶液中加入K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (300mg, 2.171mmol), 然后在室温下逐滴加入H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (4mL, 39.2mmol)。在室温下将反应混合物搅拌过夜。将混合物倒入水中,用EtOAc (20mL×3) 萃取,用饱和的Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>水溶液洗涤有机相,干燥并浓缩,并将残余物通过制备型HPLC(表1,方法ak) 纯化以提供1,2,3,6-四氢吡咯并[2,3-e]吡啶-5-甲酰胺(70mg, 40%): LC/MS(表1,方法d) R<sub>t</sub>=1.43min; MS m/z: 202 (M+H)<sup>+</sup>。

[1782] 步骤F: 1-丙烯酰基-1,2,3,6-四氢吡咯并[2,3-e]吡啶-5-甲酰胺

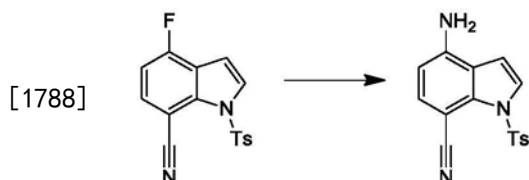


[1784] 向在DCM (10mL) 中的1,2,3,6-四氢吡咯并[2,3-e]吡啶-5-甲酰胺(15mg, 0.075mmol) 溶液中加入Et<sub>3</sub>N (1mL, 7.17mmol), 然后在0℃逐滴加入在DCM (0.5mL) 中的丙烯酰氯(10mg, 0.11mmol) 溶液。在室温下将反应混合物搅拌过夜。减压下浓缩反应溶液,并将残余物通过制备型HPLC(表1,方法t) 纯化以提供1-丙烯酰基-1,2,3,6-四氢吡咯并[2,3-e]吡啶-5-甲酰胺(12mg, 63%):<sup>1</sup>H NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>) δ11.13(s, 1H), 7.93(s, 1H), 7.61(s, 1H), 7.21(s, 2H), 6.8-6.73(m, 2H), 6.34-6.30(m, 1H), 5.84-5.82(d, J=10.4, 1H), 4.25-4.21(t, J=8.0, 2H), 3.21-3.13(m, 2H); LC/MS(表1,方法d) R<sub>t</sub>=2.39min; MS m/z: 256 (M+H)<sup>+</sup>. (Btk IC<sub>50</sub>=B)

[1785] 实施例#5: 4-丙烯酰胺基-1H-吡啶-7-甲酰胺

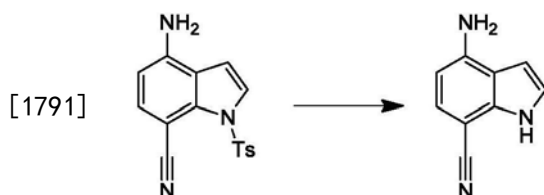


[1787] 步骤A:4-氨基-1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-7-甲腈



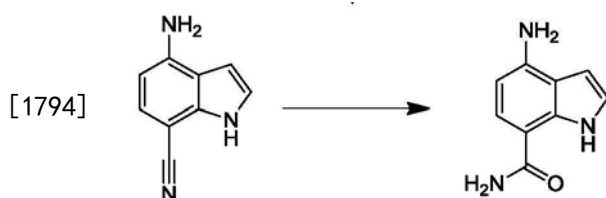
[1789] 向在1,4-二噁烷(5mL)中的4-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-7-甲腈(500mg, 1.59mmol, 制备#27, 步骤A)溶液中加入氨(2.5mL, 116mmol)。在约120℃将混合物搅拌过夜。减压下浓缩反应混合物,并将残余物通过硅胶柱纯化以提供4-氨基-1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-7-甲腈(100mg, 20%) : <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ7.86-7.84 (m, 2H) , 7.77-7.76 (d, J=4, 1H) , 7.46-7.44 (d, J=8, 2H) , 7.37-7.35 (d, J=8, 1H) , 7.12 (s, 1H) , 6.70 (s, 2H) , 6.46-6.44 (d, J=8, 1H) , 2.37 (s, 3H) 。

[1790] 步骤B:4-氨基-1H-吡啶-7-甲腈



[1792] 向在THF(2mL)、MeOH(1mL)和水(1mL)中的4-氨基-1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-7-甲腈(90mg, 0.289mmol)的溶液中加入LiOH(69mg, 2.89mmol)。在约40℃将混合物搅拌过夜。减压下浓缩反应混合物,加入水,并用EtOAc(20mL×3)萃取。合并的有机物用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,并在减压下浓缩以提供4-氨基-1H-吡啶-7-甲腈(40mg, 88%) : <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ11.43 (s, 1H) , 7.21-7.19 (d, J=8, 1H) , 7.13-7.12 (m, 1H) , 6.67-6.62 (m, 1H) , 6.20-6.18 (d, J=8, 1H) 。

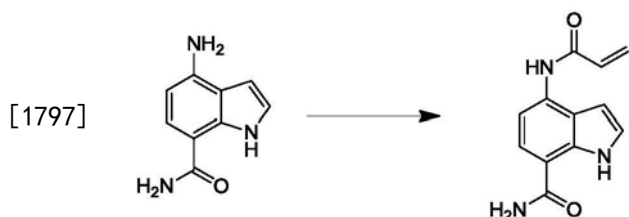
[1793] 步骤C:4-氨基-1H-吡啶-7-甲酰胺



[1795] 室温下向在DMSO(2mL)中的4-氨基-1H-吡啶-7-甲腈(40mg, 0.254mmol)溶液中加入K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(52.8mg, 0.382mmol)和30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>(2mL)。室温下将反应混合物搅拌5h。将水加入至反应混合物,并用EtOAc(20mL×3)萃取混合物,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥有机相,减压下浓缩,并将残余物通过制备型TLC(DCM:MeOH=15:1)纯化以提供4-氨基-1H-吡啶-7-甲酰胺(30mg, 67%) : <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.79 (s, 1H) , 7.43-7.41 (d, J=8, 1H) , 7.04 (s, 1H) , 6.52 (s, 1H) , 6.10-6.08

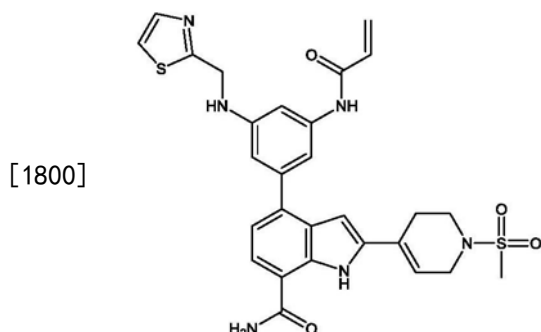
(d, J=8, 1H), 5.83 (s, 2H)。

[1796] 步骤D: 4-丙烯酰胺基-1H-吡啶-7-甲酰胺

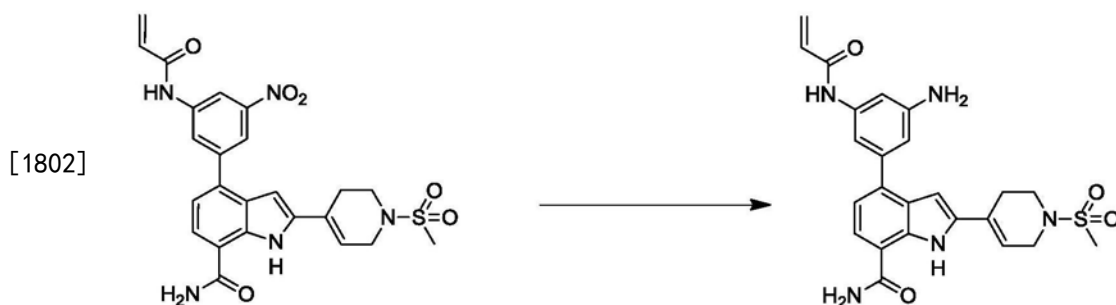


[1798] 向在DCM (3mL) 中的4-氨基-1H-吡啶-7-甲酰胺 (30mg, 0.171mmol) 溶液中加入DIEA (0.060mL, 0.342mmol) 和丙烯酰氯 (18.60mg, 0.205mmol), 并在室温下将反应混合物搅拌过夜。然后在减压下浓缩反应混合物, 并将残余物通过制备型HPLC (表1, 方法u) 纯化以提供4-丙烯酰胺基-1H-吡啶-7-甲酰胺 (17mg, 43%): LC/MS (表1, 方法d)  $R_t = 2.10\text{min}$ ; MS  $m/z: 230 (M+H)^+$ . (Btk  $IC_{50} = C$ )

[1799] 实施例#6: 4-丙烯酰胺基-1H-吡啶-7-甲酰胺



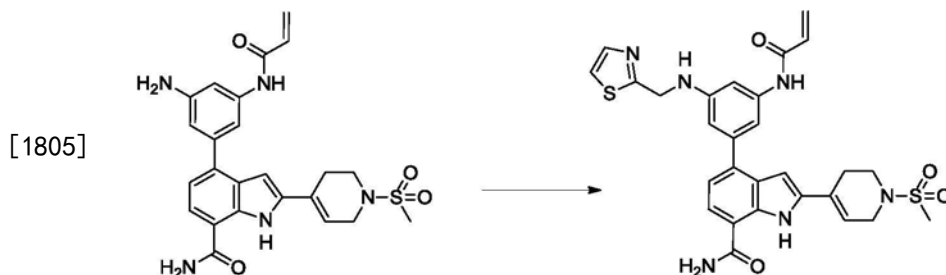
[1801] 步骤A: 4-(3-丙烯酰胺基-5-氨基苯基)-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺



[1803] 向圆底烧瓶中加入在NMP (2mL) 和HCl, 37% (0.222mL) 中的4-(3-丙烯酰胺基-5-硝基苯基)-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺 (0.175g, 0.343mmol (使用A由4-溴-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺 (制备#18) 和3-氨基-5-硝基苯基硼酸盐[CombiBlocks], E与丙烯酰氯制备) 以得到红色悬浮液。将反应加热至约85°C, 并加入氯化锡(II) (0.600g, 0.316mmol)。在约85°C将反应搅拌约1.5h。加入额外的氯化锡(II) (2.39g, 1.26mmol), 并在约85°C将反应进一步搅拌约2h。将反应冷却至室温, 并加入DCM (30mL)、MeOH (10mL) 和1N NaOH (15mL)。将混合物剧烈搅拌约2h, 过滤并用DCM (3x) 萃取滤液。合并有机层并真空除去溶剂。将水和EtOAc加入至残余物并用EtOAc (4x) 萃取。合并有机层并用水和盐水洗涤。合并有机层并在真空下除去溶剂。将粗产物加入硅胶柱并用在DCM中的0-10% MeOH洗脱。将物质通过制备型HPLC (表1, 方法

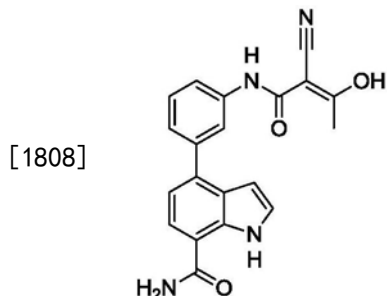
ag) 进一步纯化以提供4-(3-丙烯酰胺基-5-氨基苯基)-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺 (20mg, 12%): LC/MS (表1, 方法g)  $R_t = 1.12\text{min.}$ ; MS  $m/z: 480 (M+H)^+$ .

[1804] 步骤B: 4-(3-丙烯酰胺基-5-(噻唑-2-基甲氨基)苯基)-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺



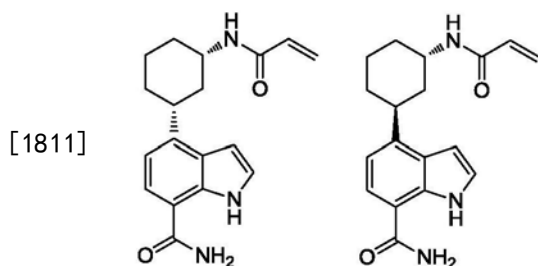
[1806] 向在MeOH (1mL) 中的4-(3-丙烯酰胺基-5-氨基苯基)-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺 (20mg, 0.042mmol) 和噻唑-2-甲醛 (4.03 $\mu\text{L}$ , 0.046mmol) 的搅拌溶液中加入MP-氰基硼氢化物 (88mg, 0.167mmol) 和乙酸 (9.55 $\mu\text{L}$ , 0.167mmol)。在约40 $^{\circ}\text{C}$ 将浆液搅拌约40h。过滤悬浮液, 并用DCM和MeOH洗涤树脂。将滤液通过Si-碳酸酯塞。减压下浓缩滤液, 并将残余物通过制备型TLC (10%MeOH/DCM) 纯化, 之后通过制备型TLC (5%MeOH/DCM) 第二次纯化以提供4-(3-丙烯酰胺基-5-(噻唑-2-基甲氨基)苯基)-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺 (7.2mg, 25%): LC/MS (表1, 方法g)  $R_t = 1.56\text{min.}$ ; MS  $m/z: 577 (M+H)^+$ . (Btk  $\text{IC}_{50} = \text{A}$ )

[1807] 实施例#7. (E)-4-(3-(2-氰基-3-羟基丁-2-烯酰胺基)苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺

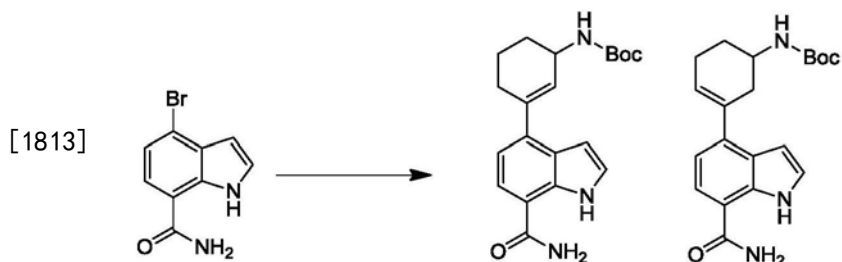


[1809] 在约60 $^{\circ}\text{C}$ 在小瓶中将在MeOH (1.9mL) 中的N-(3-(7-氨基甲酰基-1H-吡啶-4-基)苯基)-5-甲基异噁唑-4-甲酰胺 (0.060g, 0.166mmol, 实施例#E.2.1) 和NaOH (0.008g, 0.200mmol) 的混合物加热。约2h后, 将反应冷却至室温, 并加入1N HCl水溶液用于酸化。通过真空过滤收集所得沉淀物以在约55 $^{\circ}\text{C}$ 真空干燥后提供固体(E)-4-(3-(2-氰基-3-羟基丁-2-烯酰胺基)苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺 (0.047g, 78%): LC/MS (表1, 方法c)  $R_t = 2.79\text{min.}$ ; MS  $m/z: 361 (M+H)^+$ . (Btk  $\text{IC}_{50} = \text{C}$ )

[1810] 实施例#8. 4-(顺式-3-丙烯酰胺基环己基)-1H-吡啶-7-甲酰胺和实施例#9.4-(反式-3-丙烯酰胺基环己基)-1H-吡啶-7-甲酰胺

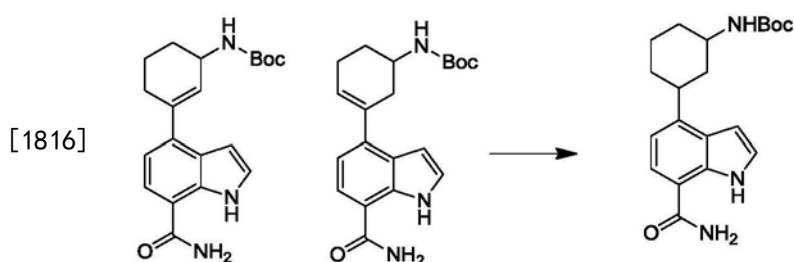


[1812] 步骤A: (3-(7-氨基甲酰基-1H-吡啶-4-基)环己-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯和(3-(7-氨基甲酰基-1H-吡啶-4-基)环己-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯



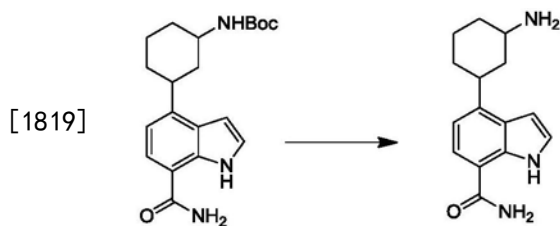
[1814] 在氮气气氛下向4-溴-1H-吡啶-7-甲酰胺 (296mg, 1.237mmol, 制备#2) 的溶液加入在THF:MeOH:H<sub>2</sub>O (比例:4:2:2, 20mL) 中的[3-(4,4,5,5-四甲基[1,3,2]二氧杂环戊硼烷-2-基)-环己-3-烯基]-氨基甲酸叔丁酯和[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂环戊硼烷-2-基)-环己-2-烯基]-氨基甲酸叔丁酯 (400mg, 1.237mmol, U.S. 2009/0197864)、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (328mg, 3.09mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf)-DCM加合物 (101mg, 0.124mmol) 的混合物, 在约100°C将混合物加热过夜。将反应混合物通过 Celite<sup>®</sup> 垫过滤。将所得混合物用EtOAc (30mL) 稀释, 用H<sub>2</sub>O (20mL × 2) 洗涤, 用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 减压下浓缩, 并将残余物通过制备型HPLC (表1, 方法x) 纯化以提供(3-(7-氨基甲酰基-1H-吡啶-4-基)环己-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯和(3-(7-氨基甲酰基-1H-吡啶-4-基)环己-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯 (300mg, 68%): LC/MS (表1, 方法1) R<sub>t</sub> = 1.67min; MS m/z: 356 (M+H)<sup>+</sup>。

[1815] 步骤B: (3-(7-氨基甲酰基-1H-吡啶-4-基)环己基)氨基甲酸叔丁酯



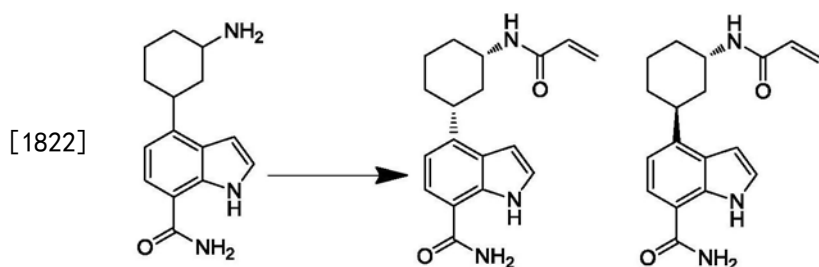
[1817] 向在THF (20mL) 中的(3-(7-氨基甲酰基-1H-吡啶-4-基)环己-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯和(3-(7-氨基甲酰基-1H-吡啶-4-基)环己-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯 (300mg, 0.844mmol) 的溶液中加入Pd/C (44.9mg, 0.422mmol), 并在室温下在氢气气氛下将反应混合物搅拌约3h。过滤混合物, 并在减压下浓缩以得到粗产物(3-(7-氨基甲酰基-1H-吡啶-4-基)环己基)氨基甲酸叔丁酯 (290mg, 96%), 其可直接用于下一步骤。LC/MS (表1, 方法1) R<sub>t</sub> = 1.53min; MS m/z: 358 (M+H)<sup>+</sup>。

[1818] 步骤C: 4-(3-氨基环己基)-1H-吡啶-7-甲酰胺



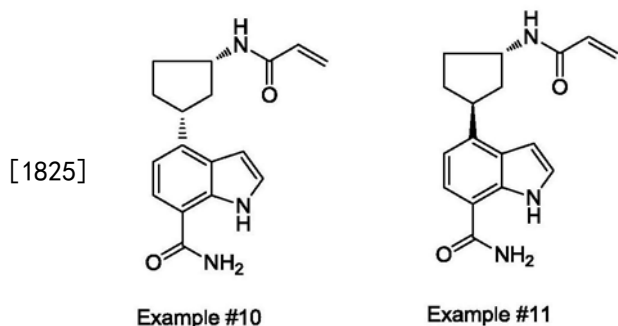
[1820] 在约0℃向在MeOH (10mL) 中的(3-(7-氨基甲酰基-1H-吡啶-4-基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(220mg, 0.615mmol) 的溶液中加入MeOH/HCl (10mL), 然后在室温下将反应混合物搅拌约3h。减压下浓缩反应混合物以得到粗产物4-(3-氨基环己基)-1H-吡啶-7-甲酰胺(100mg, 63%), 其可直接用于下一步骤。LC/MS (表1, 方法1)  $R_t=0.54\text{min}$ ; MS  $m/z: 258 (M+H)^+$ 。

[1821] 步骤D: 4-(顺式-3-丙烯酰胺基环己基)-1H-吡啶-7-甲酰胺和4-(反式-3-丙烯酰胺基环己基)-1H-吡啶-7-甲酰胺

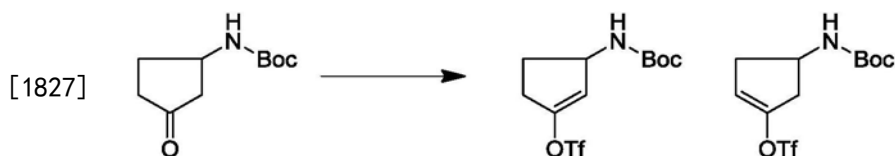


[1823] 向在DCM (3mL) 中的4-(3-氨基环己基)-1H-吡啶-7-甲酰胺(120mg, 0.466mmol) 溶液中加入DIEA (120mg, 0.933mmol), 在约0℃逐滴加入丙烯酰氯(42.2mg, 0.466mmol), 并在约0℃将混合物搅拌约10分钟, 然后在减压下浓缩, 并将残余物通过制备型HPLC (表1, 方法y) 纯化以提供4-(顺式-3-丙烯酰胺基环己基)-1H-吡啶-7-甲酰胺(27mg, 19%):  $^1\text{H NMR}$ : (MeOD)  $\delta 7.59 (d, J=8, 1\text{H}), 7.33 (d, J=3.2, 1\text{H}), 6.95 (d, J=8, 1\text{H}), 6.64 (d, J=4, 1\text{H}), 6.26-6.17 (m, 2\text{H}), 5.67-5.58 (m, 1\text{H}), 4.01-3.96 (m, 1\text{H}), 3.22-3.13 (m, 1\text{H}), 2.19-1.97 (m, 4\text{H}), 1.65-1.59 (m, 3\text{H}), 1.37-1.34 (m, 1\text{H})$ ; LC/MS (表1, 方法d)  $R_t=2.56\text{min}$ ; MS  $m/z: 312 (M+H)^+$ . (Btk  $\text{IC}_{50}=\text{A}$ ) 和4-(反式-3-丙烯酰胺基环己基)-1H-吡啶-7-甲酰胺(33mg, 23%):  $^1\text{H NMR}$ : (MeOD)  $\delta 7.58 (d, J=8, 1\text{H}), 7.31 (d, J=3.2, 1\text{H}), 6.98 (d, J=8, 1\text{H}), 6.59 (d, J=2.8, 1\text{H}), 6.52-6.46 (m, 1\text{H}), 6.28-6.24 (m, 1\text{H}), 5.69-5.64 (m, 1\text{H}), 4.35 (s, 1\text{H}), 3.42-3.36 (m, 1\text{H}), 2.13-1.72 (m, 8\text{H})$ ; LC/MS (表1, 方法d)  $R_t=2.56\text{min}$ ; MS  $m/z: 312 (M+H)^+$ . (Btk  $\text{IC}_{50}=\text{B}$ )

[1824] 实施例#10和#11: 4-(顺式-3-丙烯酰胺基环戊基)-1H-吡啶-7-甲酰胺和4-(反式-3-丙烯酰胺基环戊基)-1H-吡啶-7-甲酰胺

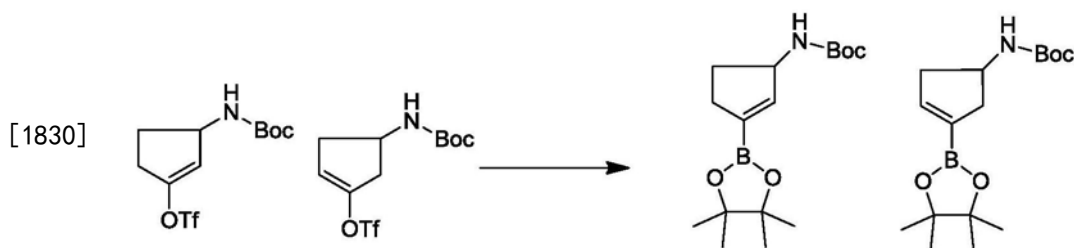


[1826] 步骤A: 三氟甲磺酸3-((叔丁氧羰基)氨基)环戊-1-烯-1-基酯和三氟甲磺酸4-((叔丁氧羰基)氨基)环戊-1-烯-1-基酯



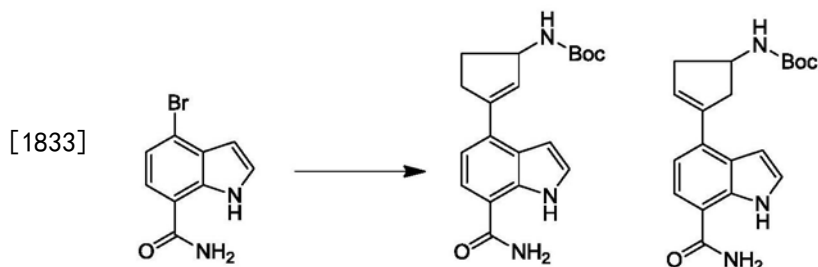
[1828] 在约-78℃向新鲜制备的LDA溶液(2M在THF中,9.38mL)逐滴加入在THF(4mL)中的(3-氧代环戊基)氨基甲酸叔丁酯(2.00g,10.0mmol)。将混合物温热至室温约30分钟,然后再冷却至约-78℃。在约-78℃将在THF(10mL)中的1,1,1-三氟-N-苯基-N-((三氟甲基)磺酰基)甲磺酰胺(5.38g,15.1mmol)溶液逐滴加入至反应混合物。将所得混合物温热至室温,并再搅拌3h。用EtOAc(30mL)处理,将混合物用H<sub>2</sub>O(20mL×3)和盐水(10mL)洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,减压下浓缩,并将残余物在硅胶上通过色谱法纯化以提供三氟甲磺酸3-((叔丁氧羰基)氨基)环戊-1-烯-1-基酯和三氟甲磺酸4-((叔丁氧羰基)氨基)环戊-1-烯-1-基酯(0.82g,25%)的混合物,其无需进一步纯化用于下一步骤。

[1829] 步骤B: 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)环戊-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯和3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)环戊-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯



[1831] 在约100℃在氮气气氛下将在1,4-二噁烷(20mL)中的3-((叔丁氧羰基)氨基)环戊-1-烯-1-基三氟甲磺酸酯和4-((叔丁氧羰基)氨基)环戊-1-烯-1-基三氟甲磺酸酯(720mg,2.173mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)(662mg,2.61mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf)-DCM加合物(177mg,0.217mmol)和KOAc(427mg,4.35mmol)加热过夜。将所得混合物用DCM(30mL)稀释,用H<sub>2</sub>O(20mL×2)洗涤,减压下浓缩,并将残余物通过硅胶纯化以得到3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)环戊-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯和3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)环戊-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(0.42g,63%)的粗混合物,其无需进一步纯化直接用于下一步骤。

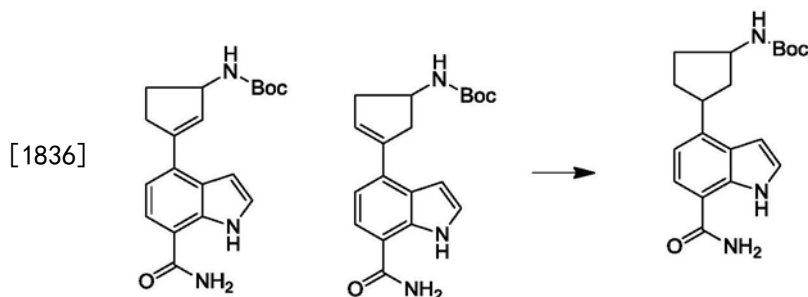
[1832] 步骤C: 3-(7-氨基甲酰基-1H-吡啶-4-基)环戊-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯和3-(7-氨基甲酰基-1H-吡啶-4-基)环戊-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯



[1834] 在氮气气氛下向4-溴-1H-吡啶-7-甲酰胺(325mg,1.36mmol,制备#2)、3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)环戊-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯和3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)环戊-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(420mg,

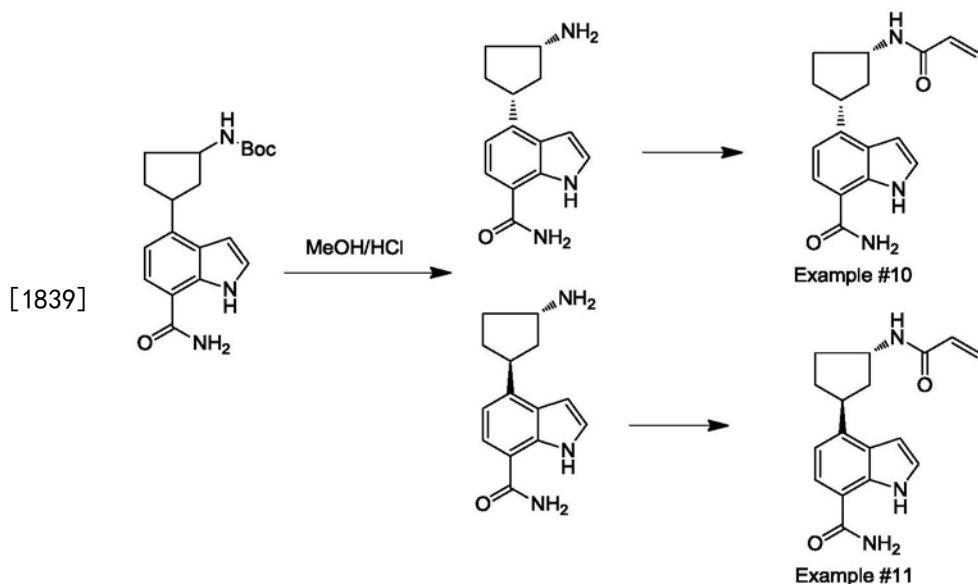
1.36mmol) 的溶液中加入在THF:MeOH:H<sub>2</sub>O (比例:4:2:2, 15mL) 中的Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (360mg, 3.4mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf)-DCM加合物(111mg, 0.136mmol), 在约100°C将混合物搅拌过夜。将反应混合物过滤以除去Pd络合物。将所得混合物用EtOAc (30mL) 稀释, 用H<sub>2</sub>O (20mL×2) 洗涤, 用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 浓缩, 并通过制备型HPLC (表1, 方法y) 纯化以提供(3-(7-氨基甲酰基-1H-吡咯-4-基)环戊-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯和(3-(7-氨基甲酰基-1H-吡咯-4-基)环戊-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯的混合物(0.32g, 69%):LC/MS (表1, 方法1) R<sub>t</sub>=1.65min;MS m/z:342 (M+H)<sup>+</sup>。

[1835] 步骤D: (3-(7-氨基甲酰基-1H-吡咯-4-基)环戊基)氨基甲酸叔丁酯



[1837] 向在THF (20mL) 中的(3-(7-氨基甲酰基-1H-吡咯-4-基)环戊-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯和(3-(7-氨基甲酰基-1H-吡咯-4-基)环戊-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(300mg, 0.844mmol) 溶液中, 加入Pd/C (44.9mg, 0.422mmol), 并将混合物在氢气下在室温下搅拌约3h。过滤混合物并在减压下浓缩以提供粗(3-(7-氨基甲酰基-1H-吡咯-4-基)环戊基)氨基甲酸叔丁酯(0.29g, 96%), 其无需进一步纯化直接用于下一步骤。LC/MS (表1, 方法1) R<sub>t</sub>=1.50min;MS m/z:344 (M+H)<sup>+</sup>。

[1838] 步骤E: 4-(顺式-3-氨基环戊基)-1H-吡咯-7-甲酰胺和4-(反式-3-氨基环戊基)-1H-吡咯-7-甲酰胺

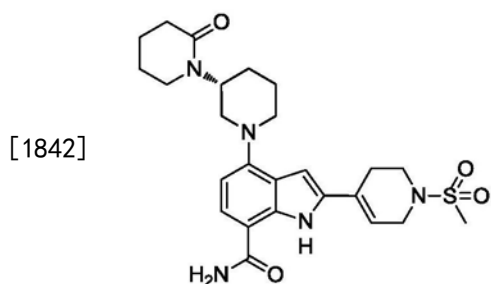


[1840] 在约0°C向在MeOH (10mL) 中的(3-(7-氨基甲酰基-1H-吡咯-4-基)环戊基)氨基甲酸叔丁酯(250mg, 0.728mmol) 溶液中加入MeOH/HCl (10mL), 并将混合物在室温下搅拌约3h。在减压下浓缩混合物, 并将残余物通过制备型HPLC (表1, 方法t) 纯化以提供4-(反式-3-氨基环戊基)-1H-吡咯-7-甲酰胺(10mg, 6%) 和4-(顺式-3-氨基环戊基)-1H-吡咯-7-甲酰胺(50mg, 28%)。向在DCM (3mL) 中的4-(顺式-3-氨基环戊基)-1H-吡咯-7-甲酰胺(50mg,



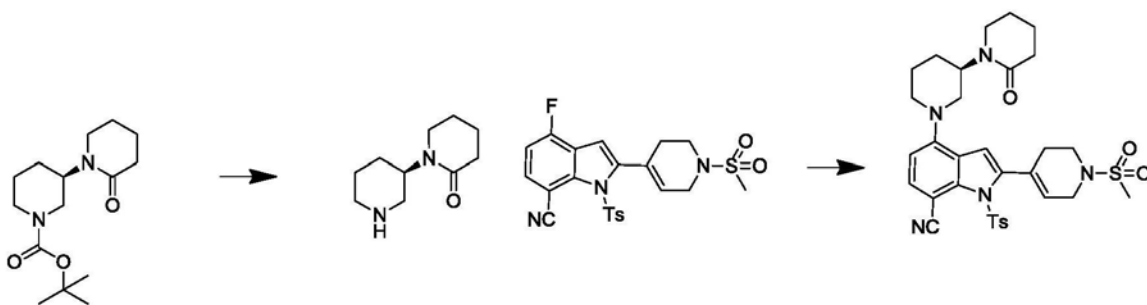
0.206mmol) 溶液中加入DIEA (53mg, 0.411mmol), 然后在约0°C逐滴加入丙烯酰氯 (18.60mg, 0.206mmol), 将混合物在约0°C搅拌约10分钟, 然后在减压下浓缩, 将残余物通过制备型HPLC(表1, 方法z) 以得到4-(顺式-3-丙烯酰胺基环戊基)-1H-吡啶-7-甲酰胺 (20mg, 33%):  $^1\text{H NMR}$  (MeOD)  $\delta$  7.59 (d,  $J=7.2$ , 1H), 7.33 (s, 1H), 7.02 (d,  $J=8$ , 1H), 6.64 (s, 1H), 6.30-6.20 (m, 2H), 5.64 (d,  $J=8.8$ , 1H), 4.51-4.40 (m, 1H), 3.60-3.58 (m, 1H), 2.56-2.51 (m, 1H), 2.26-2.21 (m, 2H), 2.07-2.02 (m, 1H), 1.86-1.78 (m, 2H); LC/MS (表1, 方法d)  $R_t=2.48\text{min}$ ; MS  $m/z: 298$  (M+H) $^+$ . (Btk  $\text{IC}_{50}=A$ )。向在DCM (1mL) 中的4-(反式-3-氨基环戊基)-1H-吡啶-7-甲酰胺 (10mg, 0.041mmol) 溶液中加入DIEA (11mg, 0.082mmol), 然后逐滴加入丙烯酰氯 (3.72mg, 0.041mmol), 并将混合物在约0°C搅拌约10min, 浓缩并通过制备型HPLC(表1, 方法z) 纯化以得到4-(反式-3-丙烯酰胺基环戊基)-1H-吡啶-7-甲酰胺 (1.1mg, 9%):  $^1\text{H NMR}$  (MeOD)  $\delta$  7.60 (d,  $J=7.6$ , 1H), 7.33 (d,  $J=2.8$ , 1H), 7.00 (d,  $J=7.6$ , 1H), 6.62 (d,  $J=3.2$ , 1H), 6.33-6.20 (m, 2H), 5.67-5.64 (m, 1H), 4.50-4.49 (m, 1H), 3.81-3.72 (m, 1H), 2.34-2.28 (m, 3H), 2.26-2.23 (m, 1H), 2.07-1.89 (m, 1H), 1.88-1.74 (m, 1H); LC/MS (表1, 方法d)  $R_t=2.47\text{min}$ ; MS  $m/z: 298$  (M+H) $^+$ . (Btk  $\text{IC}_{50}=A$ )

[1841] 实施例#12\*: (R)-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-4-(2-氧代-1,3'-联吡啶-1'-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺



[1843] 步骤A: (R)-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-4-(2-氧代-1,3'-联吡啶-1'-基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-7-甲腈

[1844]



[1845] 向在DCM (4mL) 中的 (R)-2-氧代-1,3'-联吡啶-1'-羧酸叔丁酯 (100mg, 0.354mmol, WO 2011/029046) 溶液中加入TFA (1.000mL)。室温下搅拌反应约4h。脱去溶剂, 并加入在DMSO (2mL) 中的4-氟-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-7-甲腈 (168mg, 0.354mmol, 制备#27) 和TEA (0.197mL, 1.417mmol) 的混合物。密封小瓶并在约120°C用微波加热反应约30分钟。加入水 (20mL) 并用DCM萃取, 然后用盐水洗涤, 并通过相分离器以除去残余的水。蒸发并用0-100%EtOAc/己烷的梯度洗脱的硅胶色谱分析以提供粗 (R)-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-4-(2-氧代-1,3'-联吡啶-1'-基)-

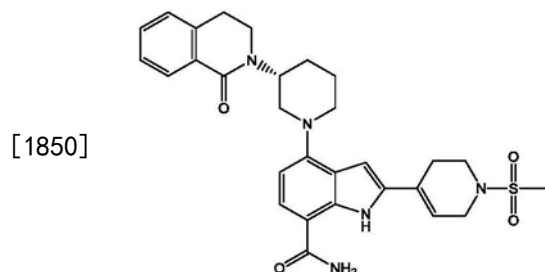
1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-7-甲腈 (0.041g, 18.21%)。

[1846] 步骤B: (R)-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-4-(2-氧代-1,3'-联吡啶-1'-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺

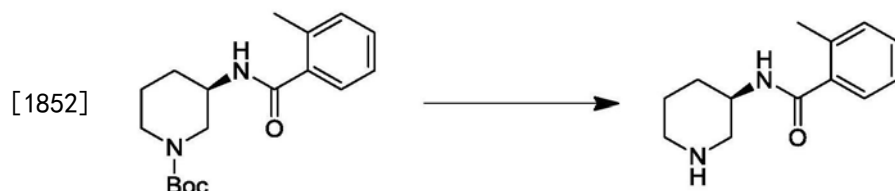


[1848] 室温下将在THF (2mL) 和MeOH (1.000mL) 中的 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (20.50mg, 0.063mmol) 和 (R)-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-4-(2-氧代-1,3'-联吡啶-1'-基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-7-甲腈 (40mg, 0.063mmol) 的混合物搅拌过夜。将溶液用水 (15mL) 稀释并搅拌约20分钟。加入DCM以溶解于悬浮液, 并通过Biotage相分离器过滤混合物。收集有机物并浓缩。将中间体溶解于叔丁醇 (1mL) 和DMSO (0.500mL), 并加入NaOH (0.377mL, 0.755mmol) 和过氧化氢 (0.175mL, 1.699mmol)。室温下搅拌混合物约20分钟并加入饱和的 $\text{NH}_4\text{Cl}$  (1mL)。将混合物用水 (15mL) 稀释并搅拌约15分钟。通过过滤收集固体, 用水洗涤数次, 真空干燥, 并通过制备型HPLC (表1, 方法aq) 纯化。将样品返回并溶解于DCM。将有机物合并并用饱和的碳酸氢钠洗涤, 通过Biotage相分离器过滤并浓缩以提供 (R)-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-4-(2-氧代-1,3'-联吡啶-1'-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺 (3mg, 9.54%) : LC/MS (表1, 方法f)  $R_t = 1.37\text{min}$ ; MS  $m/z$ : 500 (M+H)<sup>+</sup>. (Btk  $\text{IC}_{50} = \text{B}$ )

[1849] 实施例#13\*: (R)-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-4-(3-(1-氧代-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)哌啶-1-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺

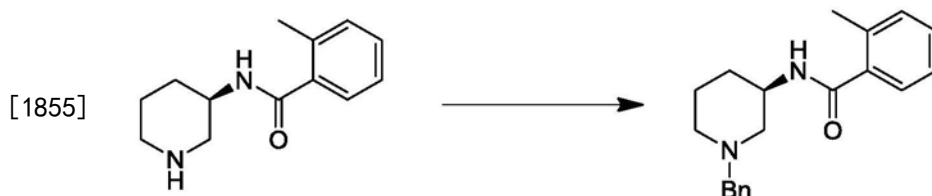


[1851] 步骤A: (R)-2-甲基-N-(哌啶-3-基)苯甲酰胺



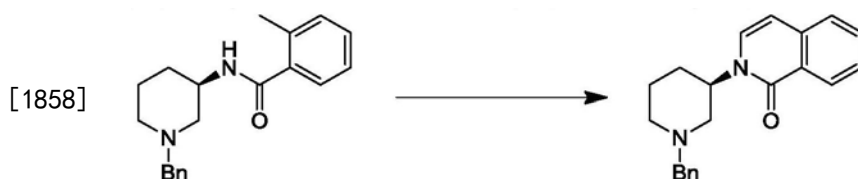
[1853] 室温下将在HCl (2N在MeOH中, 300mL, 600mmol) 中的 (R)-3-(2-甲基苯甲酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (19.0g, 59.7mmol, 使用D由 (R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯和2-甲基苯甲酸制备) 的混合物搅拌约4h, 然后减压下浓缩以提供粗物质 (R)-2-甲基-N-(哌啶-3-基)苯甲酰胺 (20.0g), 其无需进一步纯化直接用于下一步骤。

[1854] 步骤B: (R)-N-(1-苄基哌啶-3-基)-2-甲基苯甲酰胺



[1856] 室温下经约30分钟向在DCM (260mL) 中的 (R)-2-甲基-N-(哌啶-3-基) 苯甲酰胺 (20.0g, 粗品) 和TEA (30.1g, 298.5mmol) 溶液中逐滴加入BnBr (11.2g, 65.7mmol)。然后在室温下将混合物搅拌过夜。完成后, 加入DCM (1L), 并用H<sub>2</sub>O (3×100mL) 洗涤混合物。用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥有机相, 并在减压下浓缩以提供 (R)-N-(1-苄基哌啶-3-基)-2-甲基苯甲酰胺 (12.0g, 65% 两个步骤): LC/MS (表1, 方法1) R<sub>t</sub>=0.91min; MS m/z: 309 (M+H)<sup>+</sup>。

[1857] 步骤C: (R)-2-(1-苄基哌啶-3-基) 异喹啉-1(2H)-酮



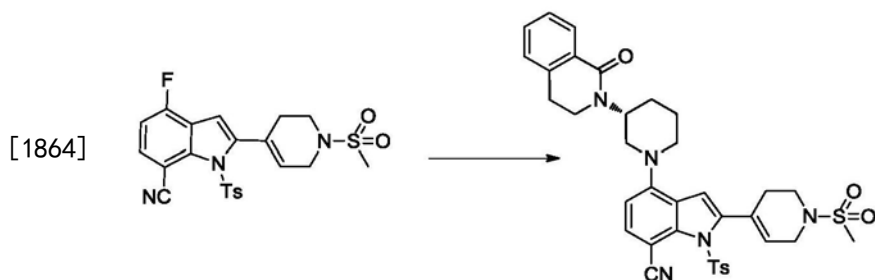
[1859] 在-22°C和-14°C之间在约30分钟内向在THF中的 (R)-N-(1-苄基哌啶-3-基)-2-甲基苯甲酰胺 (12.0g, 38.9mmol) 的溶液中逐滴加入正丁基锂 (2.5M, 32.7mL)。在约-22°C将所得深红色溶液搅拌约30分钟, 并在低于约-14°C (内部的) 加入DMF。完成加入后, 将溶液在约-22°C搅拌约30分钟。然后缓慢加入HCl (6N水溶液, 25mL, 150mmol), 保持温度低于5°C。在约0°C通过加入饱和的NaOH将混合物碱化至pH 14, 并用 DCM (3×500mL) 萃取。用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥有机相, 并在减压下浓缩以提供固体 (R)-2-(1-苄基哌啶-3-基) 异喹啉-1(2H)-酮 (12.0g, 97%): LC/MS (表1, 方法1) R<sub>t</sub>=1.35min; MS m/z: 319 (M+H)<sup>+</sup>。

[1860] 步骤D: (R)-2-(哌啶-3-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮



[1862] 在约50°C在氢气气氛 (50psi) 下将在MeOH中的 (R)-2-(1-苄基哌啶-3-基) 异喹啉-1(2H)-酮 (12g, 37.7mmol) 和Pd(OH)<sub>2</sub> (0.5g) 的混合物搅拌过夜。然后通过Celite<sup>®</sup> 过滤混合物, 并浓缩滤液。将粗产物通过快速色谱法纯化以提供6.3g粗产物, 将其在MTBE (15mL) 和HCl/MeOH (5mL) 的混合物中再结晶以提供固体 (R)-2-(哌啶-3-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (HCl盐) (2.1g, 21%): <sup>1</sup>H NMR (MeOD) 7.95 (d, J=8, 1H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.29 (d, J=7.6, 1H), 4.86-4.80 (m, 1H), 3.61-3.58 (m, 2H), 3.39-3.35 (m, 2H), 3.28-3.22 (m, 1H), 3.03-2.95 (m, 3H), 2.12-1.87 (m, 4H); LC/MS (表1, 方法d) R<sub>t</sub>=2.05min; MS m/z: 231 (M+H)<sup>+</sup>。

[1863] 步骤E: (R)-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-4-(3-(1-氧代-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)哌啶-1-基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-7-甲腈



[1865] 在约120℃将在DMSO(4mL)中的4-氟-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-7-甲腈(318mg,0.672mmol,制备#27)、(R)-2-(哌啶-3-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮盐酸盐(179mg,0.672mmol)和TEA(0.374mL,2.69mmol)的混合物用微波加热约20分钟。将反应在约120℃用微波加热额外的30分钟。加入水(50mL)并萃取到DCM中。将溶液用盐水洗涤并通过相分离器以除去残余的水。将有机物浓缩并在硅胶上层析,用0-100%EtOAc/己烷的梯度洗脱以提供粗(R)-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-4-(3-(1-氧代-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)哌啶-1-基)-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-7-甲腈(110mg,24%)。该物质无需进一步纯化而使用。

[1866] 步骤F:(R)-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-4-(3-(1-氧代-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)哌啶-1-基)-1H-吲哚-7-甲酰胺

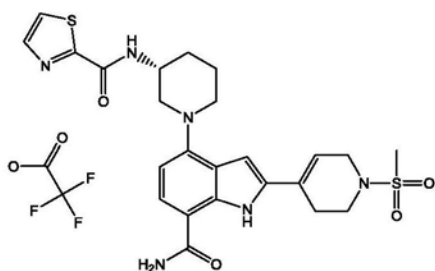
[1867]



[1868] 室温下将在THF(2mL)和MeOH(1.000mL)中的Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(51.9mg,0.159mmol)和(R)-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-4-(3-(1-氧代-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)哌啶-1-基)-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-7-甲腈(109mg,0.159mmol)的混合物搅拌过夜。将混合物用水(15mL)稀释并搅拌约20分钟。通过过滤收集沉淀物并用水洗涤滤饼。将滤饼溶解于叔丁醇(1mL)和DMSO(0.500mL),并加入NaOH(0.956mL,1.91mmol)和过氧化氢(0.444mL,4.30mmol)。室温下将混合物搅拌约20分钟并加入饱和的NH<sub>4</sub>Cl(1mL)。将混合物用水(15mL)稀释并搅拌约15分钟。通过过滤收集固体,用水洗涤数次,并真空干燥。将所得固体通过制备型HPLC(表1,方法ap)纯化。将样品返回并溶解于DCM。将有机物合并并用饱和的碳酸氢钠洗涤,通过Biotage相分离器过滤,并浓缩。将残余物在约50℃在真空烘箱中进一步干燥约48h以提供(R)-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-4-(3-(1-氧代-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)哌啶-1-基)-1H-吲哚-7-甲酰胺(30mg,34%):LC/MS(表1,方法f)R<sub>t</sub>=1.63min;MS m/z:548(M+H)<sup>+</sup>。(Btk IC<sub>50</sub>=A)

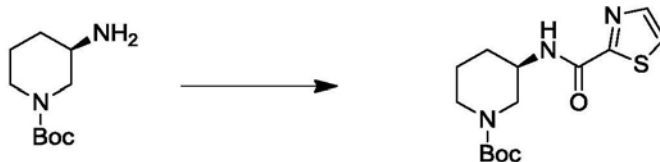
[1869] 实施例#13A\*: (R)-N-(1-(7-氨基甲酰基-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吲哚-4-基)哌啶-3-基)噻唑-2-甲酰胺

[1870]



[1871] 步骤A: (R)-3-(噻唑-2-甲酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

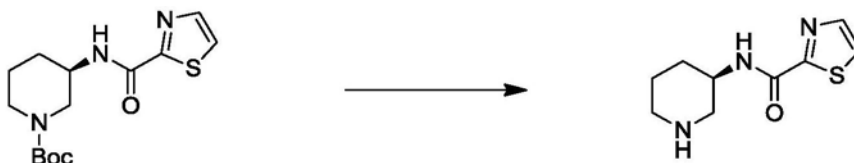
[1872]



[1873] 向在DCM (40mL) 中的 (R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯 (2g, 9.99mmol) 和噻唑-2-羧酸 (1.29g, 9.99mmol) 溶液中加入HATU (4.85, 12.5mmol) 和DIEA (3.87g, 29.9mmol), 并在室温下将混合物搅拌过夜。然后将混合物倒入水中并用DCM (3×80mL) 萃取。将合并的有机层用饱和的NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (80mL) 和盐水 (80mL) 洗涤, 并用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。减压下浓缩溶剂以提供粗产物, 将粗产物在硅胶上通过柱色谱法纯化以提供 (R)-3-(噻唑-2-甲酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (2.2g, 71%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.45 (s, 9H), 1.78-1.73 (m, 2H), 1.94-1.91 (m, 1H), 2.80 (s, 2H), 3.42 (br, 2H), 3.66 (d, J=13.2Hz, 1H), 4.11 (s, 1H), 7.36 (br, 1H), 7.57 (t, J=3.2Hz, 1H), 7.84 (t, J=3.2Hz, 1H)。

[1874] 步骤B: (R)-N-(哌啶-3-基)噻唑-2-甲酰胺

[1875]



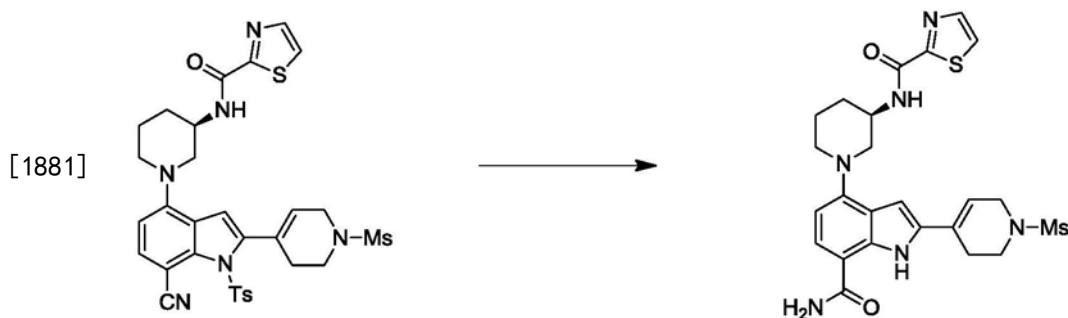
[1876] 在约0℃向在EtOAc (20mL) 中的 (R)-3-(噻唑-2-甲酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (1.9g, 6.1mmol) 溶液中逐滴加入HCl/EtOAc (20mL), 然后在室温下将反应搅拌约3h。过滤混合物且滤饼是吸湿性的。将滤饼溶解于水和饱和的NaHCO<sub>3</sub>水溶液。将混合物用DCM (3×50mL) 萃取, 将合并的有机层用盐水洗涤, 用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并浓缩以提供 (R)-N-(哌啶-3-基)噻唑-2-甲酰胺 (1.2g, 5.68mmol, 93%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.79-1.66 (m, 3H), 1.92-1.86 (m, 1H), 2.04 (s, 1H), 2.87-2.70 (m, 3H), 3.15-2.88 (m, 1H), 4.12-4.06 (m, 1H), 7.54-7.53 (m, 2H), 7.84 (t, J=2.8Hz, 1H)。

[1877] 步骤C: (R)-N-(1-(7-氰基-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-4-基)哌啶-3-基)噻唑-2-甲酰胺



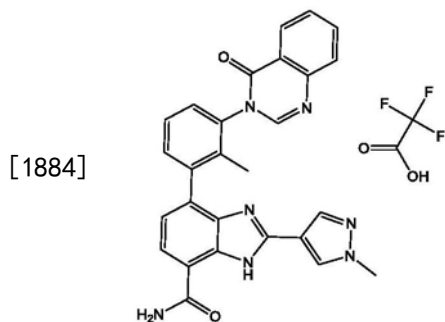
[1879] 在微波条件下在约120℃将在DMSO (2mL) 中的4-氟-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1-甲磺酰基-1H-吲哚-7-甲腈 (200mg, 0.422mmol, 制备#27)、(R)-N-(吡啶-3-基)噻唑-2-甲酰胺 (178mg, 0.842mmol) 和TEA (170mg, 1.680mmol) 的混合物加热约1h。将水 (10mL) 加入至混合物并用DCM (3×20mL) 萃取。将有机层用盐水洗涤, 用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到粗产物, 将粗产物通过制备型TLC (DCM:MeOH=75:1) 纯化以提供 (R)-N-(1-(7-氰基-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1-甲磺酰基-1H-吲哚-4-基)吡啶-3-基)噻唑-2-甲酰胺 (20mg, 7%): LC/MS (表1, 方法m) R<sub>t</sub>=2.24min; MS m/z: 665 (M+H)<sup>+</sup>。

[1880] 步骤D: (R)-N-(1-(7-氨基甲酰基-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吲哚-4-基)吡啶-3-基)噻唑-2-甲酰胺

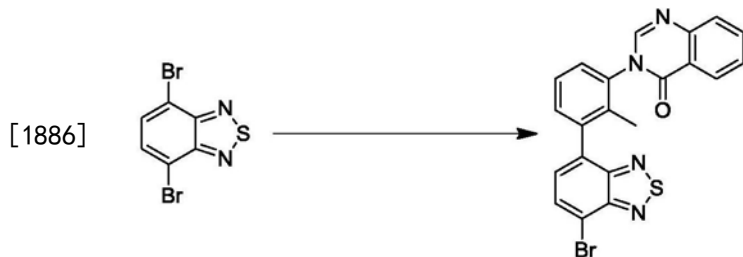


[1882] 室温下将在DMSO (1mL) 和正丁醇 (2mL) 的混合物中的 (R)-N-(1-(7-氰基-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1-甲磺酰基-1H-吲哚-4-基)吡啶-3-基)噻唑-2-甲酰胺 (76mg, 0.114mmol)、NaOH (54.9mg, 1.37mmol) 和30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (350mg, 3.09mmol) 的混合物搅拌约24h。然后加入饱和的NH<sub>4</sub>Cl水溶液 (2mL), 用水 (30mL) 稀释并搅拌30分钟。通过过滤收集固体, 用水洗涤数次, 并通过制备型TLC (50:1DCM/MeOH) 纯化粗产物以提供 (R)-N-(1-(7-氨基甲酰基-2-(1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吲哚-4-基)吡啶-3-基)噻唑-2-甲酰胺 (32mg, 53%): LC/MS (表1, 方法d) R<sub>t</sub>=2.90min; MS m/z: 529 (M+H)<sup>+</sup>. (Btk IC<sub>50</sub>=A)

[1883] 实施例#14: 2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-4-(2-甲基-3-(4-氧代喹啉啉-3(4H)-基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-7-甲酰胺

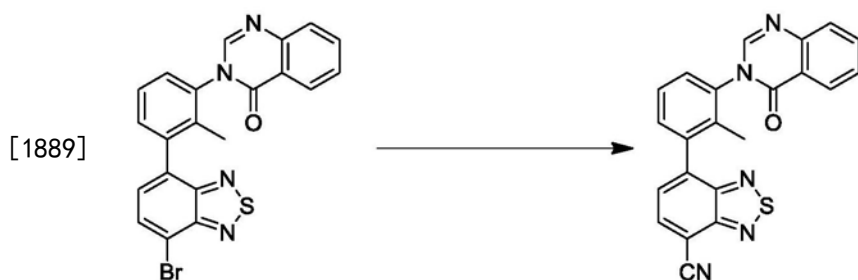


[1885] 步骤A: 3-(3-(7-溴代苯并[c][1,2,5]噻二唑-4-基)-2-甲基苯基)喹唑啉-4(3H)-酮



[1887] 向在甲苯(40mL)、MeOH(10mL)和水(10mL)的混合物中的4,7-二溴苯并[c][1,2,5]噻二唑(1.029g, 3.5mmol)和3-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)喹唑啉-4(3H)-酮(1.141g, 3.15mmol, WO 2011159857)溶液中加入 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (0.742g, 7.00mmol)和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.081g, 0.070mmol)。将混合物加热至约 $100^\circ\text{C}$  24h。将所得溶液冷却至室温并用EtOAc稀释,用水和盐水洗涤,用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并浓缩以得到粗产物,将粗产物在硅胶上通过柱色谱法纯化(用石油醚:EtOAc=5:1至1:1洗脱)以提供3-(3-(7-溴代苯并[c][1,2,5]噻二唑-4-基)-2-甲基苯基)喹唑啉-4(3H)-酮(1.0g, 64%)。 $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.40-8.38(d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.13(s, 1H), 7.95-7.93(d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.82-7.80(m, 2H), 7.58-7.56(m, 1H), 7.51-7.46(m, 3H), 7.41-7.39(t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 1H), 1.95(s, 3H)。

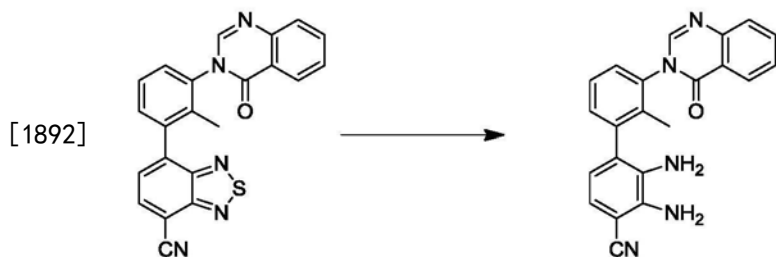
[1888] 步骤B: 7-(2-甲基-3-(4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)苯基)苯并[c][1,2,5]噻二唑-4-甲腈



[1890] 向在DMF(12mL)中的3-(3-(7-溴代苯并[c][1,2,5]噻二唑-4-基)-2-甲基苯基)喹唑啉-4(3H)-酮(0.449g, 1mmol)溶液中加入 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (0.076g, 0.650mmol)和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.046g, 0.040mmol)。在微波反应器中在氮气气氛下将混合物加热至约 $160^\circ\text{C}$ 约15分钟。将所得溶液用EtOAc稀释,用盐水(4x)洗涤。将有机相用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并浓缩以得到粗产物,将粗产物在硅胶上通过柱色谱法纯化(用石油醚:EtOAc=5:1至1:1洗脱)以提供7-(2-甲基-3-(4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)苯基)苯并[c][1,2,5]噻二唑-4-甲腈(0.3g, 76%)。 $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.33-8.03(d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.10-8.06(t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 7.77-7.74(m, 2H),

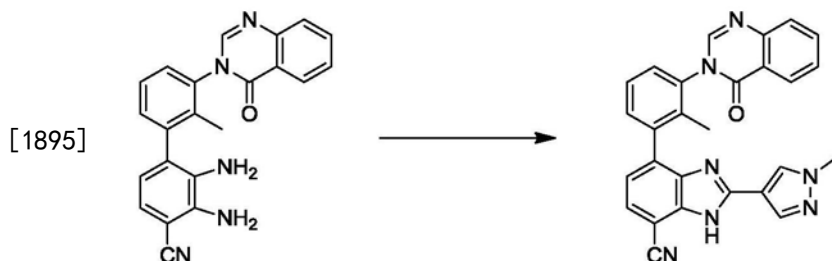
7.63-7.61 (t, J=7.2Hz, 1H), 7.53-7.45 (m, 3H), 7.39-7.37 (d, J=7.2Hz, 1H), 1.90 (s, 3H)。

[1891] 步骤C: 2,3-二氨基-2'-甲基-3'-(4-氧代喹啉-3(4H)-基)-[1,1'-联苯基]-4-甲腈



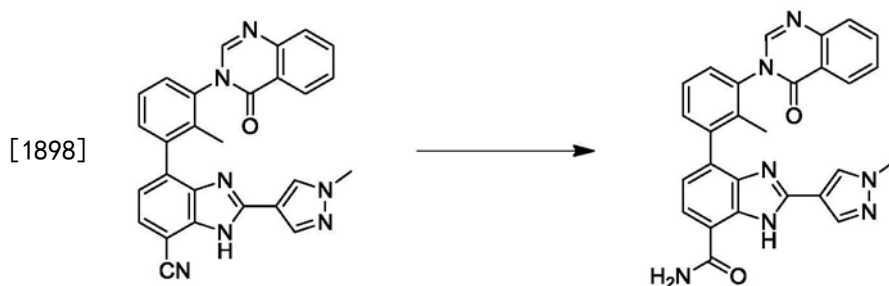
[1893] 向在AcOH (50mL) 中的2,3-二氨基-2'-甲基-3'-(4-氧代喹啉-3(4H)-基)-[1,1'-联苯基]-4-甲腈 (0.53mg, 1.34mmol) 溶液中加入锌 (1.75g, 26.8mmol), 并将混合物加热至约120℃约2h。浓缩溶剂并将残余物放入EtOAc中, 用饱和的NaHCO<sub>3</sub>水溶液和盐水洗涤。将有机相用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并浓缩以得到粗产物, 将粗产物在硅胶上通过柱色谱法纯化(用石油醚:EtOAc=1:1至0:1洗脱) 以提供2,3-二氨基-2'-甲基-3'-(4-氧代喹啉-3(4H)-基)-[1,1'-联苯基]-4-甲腈 (0.4g, 81%): LC/MS (表1, 方法1) R<sub>t</sub>=1.33min; MS m/z: 368 (M+H)<sup>+</sup>。

[1894] 步骤D: 2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(2-甲基-3-(4-氧代喹啉-3(4H)-基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-7-甲腈



[1896] 向在DMF (15mL) 中的2,3-二氨基-2'-甲基-3'-(4-氧代喹啉-3(4H)-基)-[1,1'-联苯基]-4-甲腈 (400mg, 1.09mmol) 溶液中加入1-甲基-1H-吡唑-4-甲醛 (240mg, 2.18mmol) 和TMSCl (0.417mL, 3.27mmol)。将混合物在微波反应器中加热至约100℃约30分钟。将所得溶液用EtOAc稀释, 并用盐水 (4x) 洗涤。将有机相用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并浓缩以得到粗产物, 将粗产物在硅胶上通过柱色谱法纯化(用石油醚:EtOAc=1:1, 然后EtOAc:MeOH=50:1洗脱) 以提供2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(2-甲基-3-(4-氧代喹啉-3(4H)-基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-7-甲腈 (200mg, 40%): LC/MS (表1, 方法m) R<sub>t</sub>=1.78min; MS m/z: 458 (M+H)<sup>+</sup>。

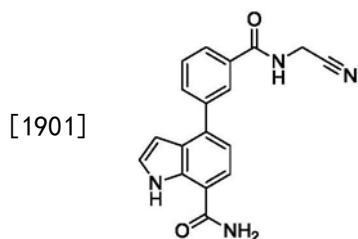
[1897] 步骤E: 2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(2-甲基-3-(4-氧代喹啉-3(4H)-基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-7-甲酰胺



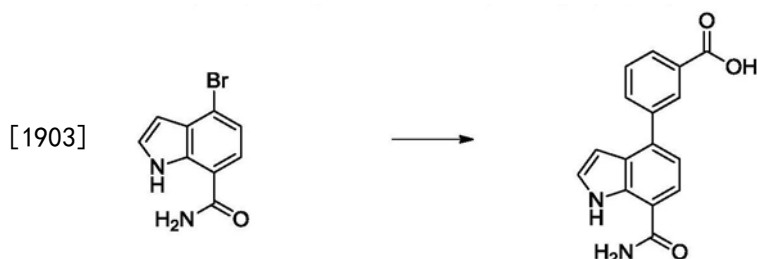


[1899] 向在丁醇 (6mL) 和DMSO (3mL) 的混合物中的2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(2-甲基-3-(4-氧代喹啉-3(4H)-基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-7-甲腈 (278mg, 0.608mmol) 溶液中加入NaOH (292mg, 7.29mmol) 和H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (1.68mL, 16.4mmol)。将混合物在约25℃搅拌约24h。将所得溶液用饱和的NH<sub>4</sub>Cl水溶液淬灭, 用EtOAc萃取。将有机相用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并浓缩以得到粗产物, 将粗产物通过制备型HPLC (表1, 方法n) 纯化以提供2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(2-甲基-3-(4-氧代喹啉-3(4H)-基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-7-甲酰胺 (140mg, 48%): LCMS (表1, 方法d) R<sub>t</sub>=2.53min; MS m/z: 476 (M+H)<sup>+</sup>. (Btk IC<sub>50</sub>=B)

[1900] 实施例#15: 4-(3-丙烯酰胺基苯基)-1H-吡唑-7-甲酰胺

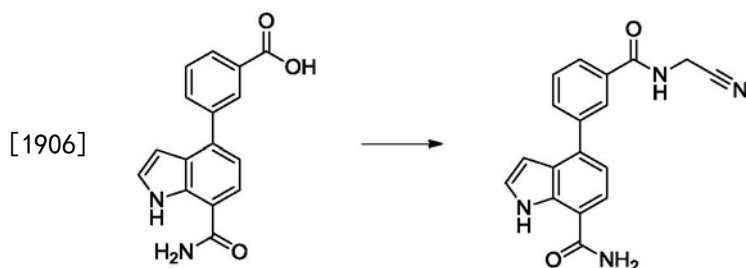


[1902] 步骤A: 3-(7-氨基甲酰基-1H-吡唑-4-基)苯甲酸



[1904] 对在DME (10.00mL) 中的4-溴-1H-吡唑-7-甲酰胺 (0.5g, 2.091mmol, 制备#2)、(3-(甲氧基羰基)苯基)硼酸 (0.565g, 3.14mmol)、碳酸钠 (2.61mL, 5.23mmol) 混合物脱气并用氮气吹扫约5分钟, 然后加入四(三苯基膦)钯(0) (0.121g, 0.105mmol)。密封反应容器并在约110℃用微波 (Biotage Initiator) 加热约45分钟。将混合物冷却至室温, 之后加入约50mL水。过滤沉淀物, 空气干燥并且无需进一步纯化而使用。然后将该粗产物溶解于THF (25mL) 中并在水 (25mL) 中的氢氧化锂 (0.250g, 10.46mmol) 溶液处理。室温下将反应混合物搅拌过夜。除去THF并用DCM萃取水层以除去三苯基膦氧化物。然后用1N HCl溶液将水相酸化至pH约2。将沉淀物过滤并干燥以得到0.58g固体的粗3-(7-氨基甲酰基-1H-吡唑-4-基)苯甲酸。LC/MS (表1, 方法g) R<sub>t</sub>=1.37min; MS m/z 281 (M+H)<sup>+</sup>。

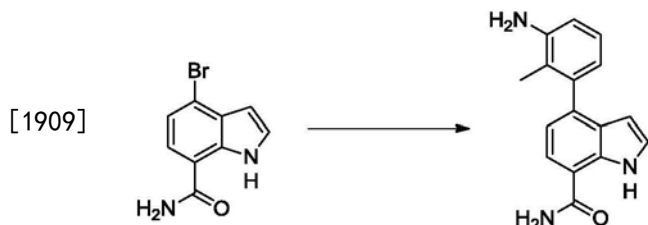
[1905] 步骤B: 4-(3-((氰基甲基)氨基甲酰基)苯基)-1H-吡唑-7-甲酰胺



[1907] 室温下将在DMF (5.0mL) 中的3-(7-氨基甲酰基-1H-吡唑-4-基)苯甲酸 (0.1g, 0.357mmol)、TBTU (0.172g, 0.535mmol) 和DIEA (0.249mL, 1.43mmol) 的混合物搅拌约5分钟, 之后加入2-氨基乙腈、盐酸 (0.040g, 0.43mmol)。将反应混合物在相同温度下搅拌过夜。加

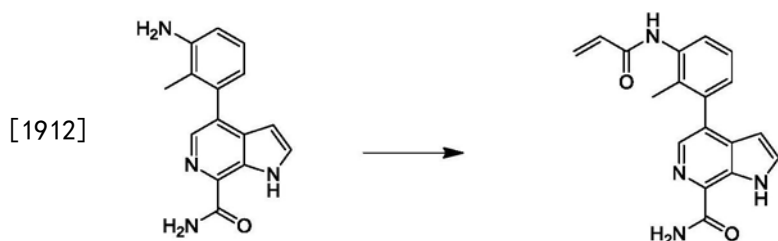
入水并用EtOAc萃取水相。将有机层用盐水洗涤,用硫酸镁干燥并过滤。干燥滤液并将粗物质通过制备型HPLC(表1,方法i)纯化以得到固体4-(3-((氰基甲基)氨基甲酰基)苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺(0.065g,57%)。LC/MS(表1,方法g)  $R_t=1.30\text{min}$ ;MS  $m/z$  319 (M+H)<sup>+</sup> (Btk  $IC_{50}=C$ )

[1908] 实施例#16:4-(3-氨基-2-甲基苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺



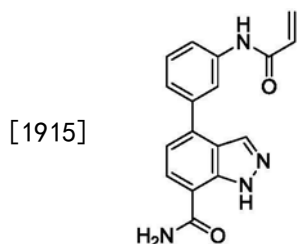
[1910] 在氮气气氛下在约70℃将在THF(41.8mL)、MeOH(5.86L)和水(5.86mL)中的4-溴-1H-吡啶-7-甲酰胺(1.28g,5.35mmol,制备#2)、2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺(1.37g,5.89mmol,Combi-Blocks)、 $Na_2CO_3$ (1.70g,16.06mmol)和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]氯化钯(II)(0.392g,0.535mmol)的混合物搅拌约16h。将混合物通过 **Celite**<sup>®</sup> 过滤并在减压下浓缩。将粗产物通过硅胶柱用在DCM中的0-10%MeOH纯化以提供粗产物。将残余物用DCM(2×,超声处理约5分钟)研磨,过滤,用DCM洗涤并在减压下干燥以提供4-(3-氨基-2-甲基苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺(0.86g,61%):LC/MS(表1,方法g)  $R_t=1.03\text{min}$ ;MS  $m/z$ :266 (M+H)<sup>+</sup>. (Btk  $IC_{50}=C$ )

[1911] 实施例#17:4-(3-丙烯酰胺基-2-甲基苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-甲酰胺



[1913] 在0℃向在THF(113mL)中的4-(3-氨基-2-甲基苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-甲酰胺(3.0g,11.3mmol,实施例#2)和TEA(3.14mL,22.5mmol)溶液中缓慢加入丙烯酰氯(1.01mL,12.4mmol)。将反应在约0℃搅拌约20分钟。减压下浓缩混合物并加入水(100mL),将悬浮液超声处理30分钟,过滤,用水(100mL)、醚(100mL)洗涤,并干燥以得到4-(3-丙烯酰胺基-2-甲基苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-甲酰胺(3.05g,85%):LC/MS(表1,方法f)  $R_t=1.27\text{min}$ ;MS  $m/z$ :321 (M+H)<sup>+</sup>. (Btk  $IC_{50}=A$ )

[1914] 实施例#18:4-(3-丙烯酰胺基苯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺

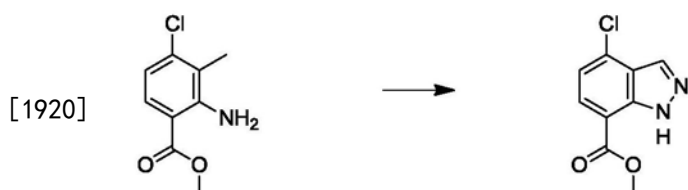


[1916] 步骤A:2-氨基-4-氯-3-甲基苯甲酸甲酯



[1918] 向在DMF (100mL) 中的2-氨基-4-氯-3-甲基苯甲酸 (5.0g, 26.9mmol, 烯胺) 和碳酸铯 (13.2g, 40.4mmol) 的混合物中加入碘甲烷 (1.77mL, 28.3mmol)。然后将混合物在室温下搅拌约16h。加入水并用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥并过滤。浓缩滤液并在硅胶上通过色谱法纯化 (在庚烷中的5-60% EtOAc) 以提供固体2-氨基-4-氯-3-甲基苯甲酸甲酯 (4.48g)。LC/MS (表1, 方法g)  $R_t=1.74\text{min}$ ; MS  $m/z 200 (M+H)^+$ 。

[1919] 步骤B: 4-氯-1H-吡唑-7-羧酸甲酯



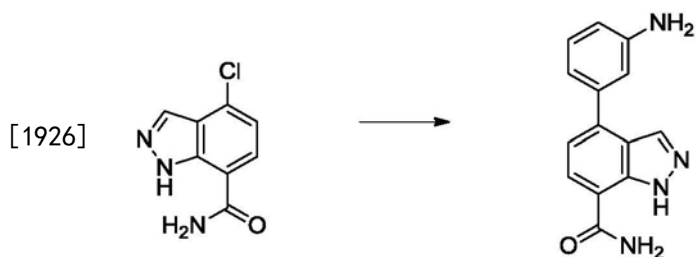
[1921] 向在 $\text{CHCl}_3$  (100mL) 中的2-氨基-4-氯-3-甲基苯甲酸甲酯 (4.5g, 22.5mmol) 溶液中加入乙酸酐 (4.89mL, 51.8mmol)。然后将混合物在室温下搅拌约2h, 之后加入亚硝酸异戊酯 (6.68mL, 49.6mmol) 和乙酸钾 (0.664g, 6.76mmol)。将反应混合物在回流下加热约18h。将反应用DCM稀释, 用饱和的碳酸氢钠洗涤, 并用硫酸镁干燥。浓缩滤液以提供粗4-氯-1H-吡唑-7-羧酸甲酯 (4.46g); LC/MS (表1, 方法g)  $R_t=1.47\text{min}$ ; MS  $m/z 211 (M+H)^+$ 。

[1922] 步骤C: 4-氯-1H-吡唑-7-甲酰胺



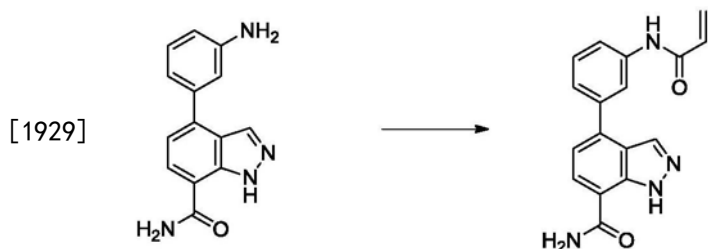
[1924] 向在1,4-二噁烷 (75mL) 中的4-氯-1H-吡唑-7-羧酸甲酯 (4.3g, 20.4mmol) 的悬浮液中加入在水 (75mL) 中的KOH (1.69g, 26.5mmol) 溶液。然后将反应混合物在室温下搅拌约16h以得到澄清的溶液。除去溶剂并用1N HCl处理残余物以沉淀粗制酸, 其无需进一步纯化而使用。将在DMF (15mL) 中的该粗制酸 (0.5g, 2.54mmol)、N1-((乙基亚氨基) 亚甲基)-N3, N3-二甲基丙烷-1,3-二胺盐酸盐 (0.731g, 3.82mmol) 和HOBt (0.584g, 3.82mmol) 的混合物在室温下搅拌约60分钟, 然后加入氨 (0.5N溶液在1,4-二噁烷中, 50.9mL, 25.4mmol)。将反应混合物在室温下搅拌约6h。过滤悬浮液并用EtOAc洗涤。浓缩滤液并用水处理。将沉淀物过滤, 用水洗涤并空气干燥以提供固体4-氯-1H-吡唑-7-甲酰胺 (0.43g); LC/MS (表1, 方法g)  $R_t=1.00\text{min}$ ; MS  $m/z 196 (M+H)^+$ 。

[1925] 步骤D: 4-(3-氨基苯基)-1H-吡唑-7-甲酰胺



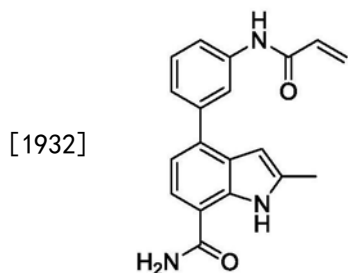
[1927] 对在DME (4.0mL) 和水 (2.0mL) 中的4-氯-1H-吡唑-7-甲酰胺 (0.15g, 0.767mmol)、(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 苯基) 氨基甲酸叔丁酯 (0.367g, 1.15mmol)、碳酸铯 (0.75g, 2.3mmol) 的悬浮液脱气并用氮气吹扫5分钟。然后加入三(二亚苯基丙酮)二钯(0) (0.07g, 0.077mmol) 和2-(二环己基膦)-2',4',6'-三异丙基二苯基 (0.037g, 0.077mmol)。密封反应容器并使用Biotage Initiator在约140°C加热约30分钟。将混合物冷却至室温,并通过 **Celite**<sup>®</sup> 垫过滤。将滤液在水和之间EtOAc分配。将有机层用盐水洗涤,用硫酸镁干燥并过滤。将滤液浓缩并在硅胶上通过色谱法纯化 (30-100%EtOAc/庚烷)。然后将该产物溶解于DCM (2mL) 中并用TFA (5mL, 64.9mmol) 处理。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将过量的TFA和溶剂除去以提供固体的粗4-(3-氨基苯基)-1H-吡唑-7-甲酰胺,三氟乙酸 (0.195g)。LC/MS (表1,方法g)  $R_t=0.25\text{min}$ ;MS  $m/z$  253 (M+H)<sup>+</sup>。

[1928] 步骤E:4-(3-丙烯酰胺基苯基)-1H-吡唑-7-甲酰胺

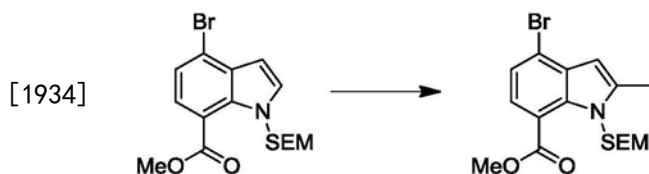


[1930] 将在THF (2.5mL) 中的4-(3-氨基苯基)-1H-吡唑-7-甲酰胺, TFA (0.1g, 0.27mmol)、DIEA (0.143mL, 0.819mmol) 的悬浮液在冰浴中冷却并缓慢加入丙烯酰氯 (0.026mL, 0.31mmol)。30分钟后,将反应用MeOH处理并搅拌约5分钟。然后真空下除去溶剂,并将残余物用DCM研磨以提供固体4-(3-丙烯酰胺基苯基)-1H-吡唑-7-甲酰胺 (56mg): <sup>1</sup>H NMR (d-DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  13.17 (s, 1H) 10.34 (s, 1H) 8.28 (s, 1H) 8.21 (s, 1H) 8.17 (s, 1H) 8.00 (d, J=7.48Hz, 1H) 7.73 (d, J=7.70Hz, 1H) 7.40-7.59 (m, 3H) 7.30 (d, J=7.59Hz, 1H) 6.39-6.58 (m, 1H) 6.17-6.36 (m, 1H) 5.60-5.97 (m, 1H)。(Btk IC<sub>50</sub>=A)

[1931] 实施例#19:4-(3-丙烯酰胺基苯基)-1H-吡唑-7-甲酰胺

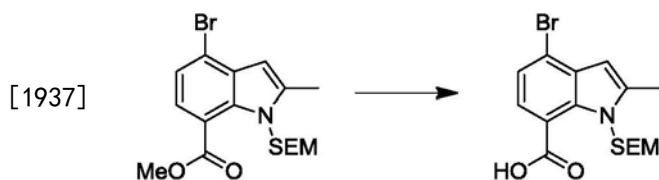


[1933] 步骤A:4-溴-2-甲基-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-7-羧酸甲酯



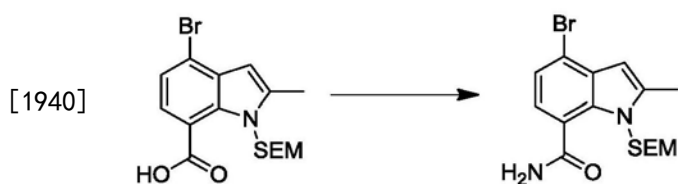
[1935] 在氮气气氛下在约-78℃向二异丙胺(1.45mL 10.1mmol)和无水THF(30mL)的溶液中加入在戊烷中的叔丁基锂(11mL, 11.7mmol)溶液,并将反应混合物搅拌约30分钟。然后在约-78℃加入在无水THF(10mL)中的4-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲哚-7-羧酸甲酯(3g, 7.81mmol, 制备#10, 步骤A)溶液。2h后,在约-78℃加入在无水THF(10mL)中的碘甲烷(2.216g, 15.61mmol)溶液。在约-78℃将混合物继续搅拌约2h。将反应混合物用NH<sub>4</sub>Cl水溶液淬灭,并用EtOAc(500mL×3)萃取。将有机相用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,减压下浓缩,并将残余物通过制备型HPLC(表1, 方法ao)纯化以提供固体4-溴-2-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲哚-7-羧酸甲酯(1g, 32%): <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ7.51-7.49(d, J=8.0, 1H), 7.39-7.37(d, J=8, 1H), 6.55(s, 1H), 5.77(s, 2H), 4.06(s, 3H), 3.31-3.27(m, 2H), 2.60(s, 3H), 0.87-0.83(m, 2H), 0.00(s, 9H)。

[1936] 步骤B: 4-溴-2-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲哚-7-羧酸



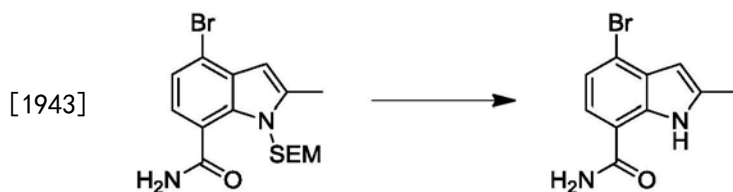
[1938] 向在MeOH(3mL), THF(6mL)和水(3mL)中的4-溴-2-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲哚-7-羧酸甲酯(0.6g, 1.5mmol)溶液中加入LiOH(0.361g, 15.1mmol),并将反应混合物加热至约45℃约3h。通过加入1N HCl将反应混合物调节至pH<3,然后用EtOAc(300mL×3)萃取,并在减压下浓缩有机相以提供固体4-溴-2-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲哚-7-羧酸(0.5g, 86%): <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ13.32(s, 1H), 7.53-7.42(m, 2H), 6.56(s, 1H), 5.86(s, 2H), 3.36-3.32(m, 2H), 2.63(s, 3H), 0.90-0.82(m, 2H), 0.00(s, 9H)。

[1939] 步骤C: 4-溴-2-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲哚-7-甲酰胺



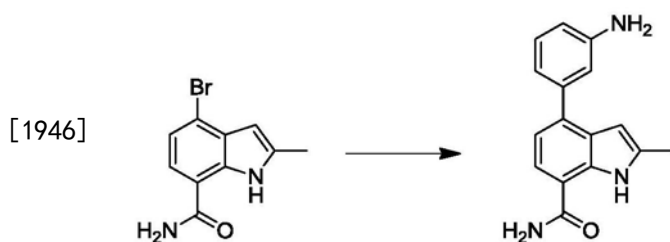
[1941] 在约0℃向在THF(10mL)和DCM(12mL)中的4-溴-2-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲哚-7-羧酸(0.5g, 1.30mmol)溶液中加入HOBt(0.299g, 1.95mmol)和EDCI(0.374g, 1.95mmol)。然后将反应混合物在室温下搅拌约1h,然后用氨气鼓泡约20分钟,并在室温下继续搅拌过夜。加入NaHCO<sub>3</sub>水溶液并将混合物用EtOAc(200mL×3)萃取,将有机相用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,减压下浓缩以提供固体4-溴-2-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲哚-7-甲酰胺(0.45g, 90%): <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.10(s, 1H), 7.67(s, 1H), 7.36-7.34(d, J=8, 1H), 7.20-7.18(d, J=8, 1H), 6.46(s, 1H), 5.74(s, 2H), 3.46-3.38(m, 2H), 2.56(s, 3H), 0.90-0.83(m, 2H), 0.00(s, 9H)。

[1942] 步骤D:4-溴-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺



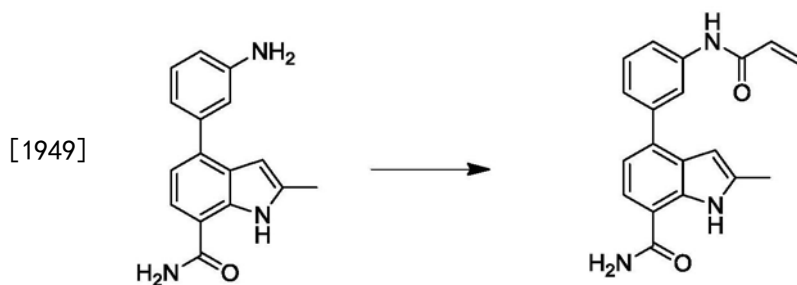
[1944] 向在THF (15mL) 中的4-溴-2-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-7-甲酰胺 (350mg, 0.913mmol) 溶液中加入TBAF (2.4g, 9.13mmol) 和乙烷-1,2-二胺 (1.1g, 18.3mmol)。将混合物回流过夜。减压下浓缩反应混合物, 并将残余物通过硅胶柱纯化以提供固体4-溴-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺 (180mg, 78%):  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.18 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.48-7.42 (m, 2H), 7.20-7.18 (d,  $J=8$ , 1H), 6.14 (s, 1H), 2.41 (s, 3H)。

[1945] 步骤E:4-(3-氨基苯基)-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺



[1947] 向在THF (8mL)、水 (4mL) 和MeOH (4mL) 中的4-溴-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺 (180mg, 0.711mmol) 溶液中加入3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺 (187mg, 0.853mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (104mg, 0.142mmol) 和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (226mg, 2.13mmol), 并在约90°C将溶液加热约2h。减压下浓缩反应混合物, 并通过硅胶柱纯化以提供固体4-(3-氨基苯基)-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺 (80mg, 42%):  $^1\text{H NMR}$  (MeOD)  $\delta$  10.92 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.66-7.63 (d,  $J=12$ , 2H), 7.61 (s, 1H), 7.13-7.09 (m, 1H), 6.99-6.97 (d,  $J=8$ , 1H), 6.88 (s, 1H), 6.78-6.73 (m, 2H), 6.58-6.56 (d,  $J=8$ , 1H), 6.29 (s, 1H), 2.42 (s, 3H)。

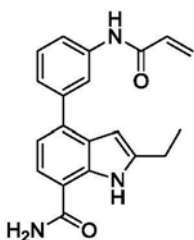
[1948] 步骤F:4-(3-丙烯酰胺基苯基)-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺



[1950] 在约0°C向在DCM (6mL) 中的4-(3-氨基苯基)-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺 (80mg, 0.302mmol) 溶液中加入丙烯酰氯 (40.9mg, 0.452mmol) 和DIEA (0.105mL, 0.603mmol)。将混合物在室温下搅拌约1h。减压下浓缩反应混合物, 并将残余物通过制备型HPLC (表1, 方法an) 纯化以得到固体4-(3-丙烯酰胺基苯基)-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺 (10mg, 11%): LC/MS (表1, 方法j)  $R_t=2.07\text{min}$ ; MS  $m/z: 320$  (M+H)<sup>+</sup>. (Btk IC<sub>50</sub>=A)

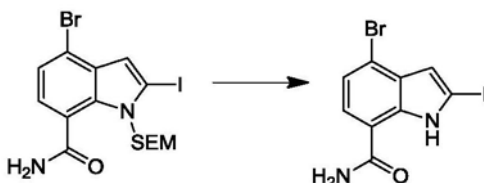
[1951] 实施例#20:4-(3-丙烯酰胺基苯基)-2-乙基-1H-吡啶-7-甲酰胺

[1952]



[1953] 步骤A: 4-溴-2-碘代-1H-吡啶-7-甲酰胺

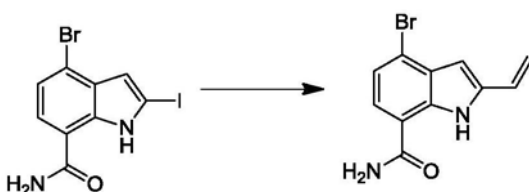
[1954]



[1955] 向在THF (20mL) 中的4-溴-2-碘代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-7-甲酰胺 ((1.5g, 3.03mmol, 制备#24) 溶液中加入TBAF (15.84g, 60.6mmol) 和乙烷-1,2-二胺 (1.82g, 30.3mmol), 并将溶液在回流下加热过夜。减压下浓缩溶液并加入水 (30mL) 和 EtOAc (30mL), 将有机相干燥并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法 (石油醚:EtOAc=10:1至1:1) 纯化以提供4-溴-2-碘代-1H-吡啶-7-甲酰胺 (700mg, 63%): LC/MS (表1, 方法k)  $R_t = 1.91\text{min}$ ; MS  $m/z: 367 (M+H)^+$ 。

[1956] 步骤B: 4-溴-2-乙烯基-1H-吡啶-7-甲酰胺

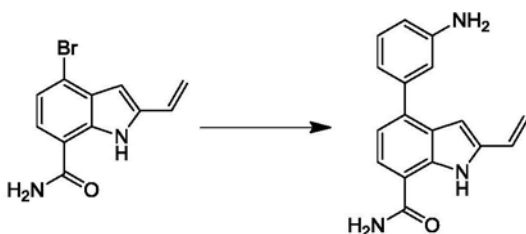
[1957]



[1958] 向在1,4-二噁烷 (4.5mL) 和水 (0.5mL) 中的4-溴-2-碘代-1H-吡啶-7-甲酰胺 (0.630g, 1.726mmol) 溶液中加入CsF (0.787g, 5.18mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.242g, 0.345mmol) 和三氟(乙烯基)硼酸钾 (254mg, 1.899mmol)。将反应混合物在氮气气氛下加热至约90℃约2h。减压下浓缩混合物, 并将残余物通过柱色谱法纯化以提供4-溴-2-乙烯基-1H-吡啶-7-甲酰胺 (0.140g, 31%): <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  10.36 (s, 1H), 7.2-7.12 (m, 2H), 6.72-6.65 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.25-5.78 (m, 2H), 5.69 (d, J=17.6, 1H), 5.33 (d, J=10.8, 1H)。

[1959] 步骤C: 4-(3-氨基苯基)-2-乙烯基-1H-吡啶-7-甲酰胺

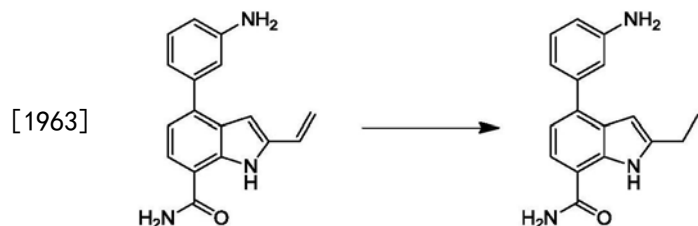
[1960]



[1961] 向在THF (10mL)、水 (5mL) 和MeOH (5mL) 中的4-溴-2-乙烯基-1H-吡啶-7-甲酰胺 (0.12g, 0.45mmol) 溶液中加入3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺 (119mg, 0.543mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf) (66.2mg, 0.091mmol) 和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (144mg, 1.358mmol)。将反应混合物在约90℃加热约2h。减压下浓缩混合物, 并将残余物在硅胶上通过柱色谱法纯化

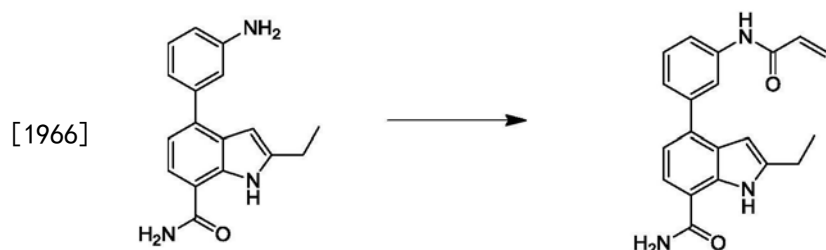
以提供4-(3-氨基苯基)-2-乙烯基-1H-吡啶-7-甲酰胺 (80mg, 75%) :LC/MS (表1, 方法1)  $R_t = 1.06\text{min}$ ; MS  $m/z$ : 278 (M+H)<sup>+</sup>。

[1962] 步骤C: 4-(3-氨基苯基)-2-乙基-1H-吡啶-7-甲酰胺



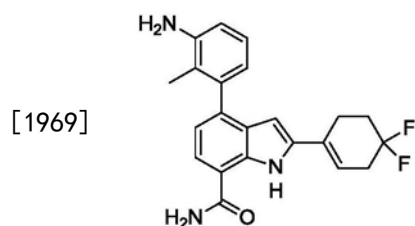
[1964] 向在THF (10mL) 中的4-(3-氨基苯基)-2-乙烯基-1H-吡啶-7-甲酰胺 (46mg, 0.116mmol) 溶液中加入Pd/C (10mg, 0.094mmol)。将混合物在室温下搅拌约1.5h。将混合物通过 Celite<sup>®</sup> 垫过滤, 并在减压下浓缩滤液以提供4-(3-氨基苯基)-2-乙基-1H-吡啶-7-甲酰胺 (40mg, 70%), 其可直接用于下一步骤:LC/MS (表1, 方法1)  $R_t = 1.21\text{min}$ ; MS  $m/z$ : 280 (M+H)<sup>+</sup>。

[1965] 步骤D: 4-(3-丙烯酰胺基苯基)-2-乙基-1H-吡啶-7-甲酰胺



[1967] 在约0°C向在DCM (15mL) 中的4-(3-氨基苯基)-2-乙基-1H-吡啶-7-甲酰胺 (20mg, 0.072mmol) 溶液中加入TEA (29mg, 0.288mmol) 和丙烯酰氯 (13.05mg, 0.144mmol)。将溶液在室温下搅拌过夜。减压下浓缩滤液, 并将残余物通过制备型HPLC (表1, 方法am) 纯化以提供4-(3-丙烯酰胺基苯基)-2-乙基-1H-吡啶-7-甲酰胺 (9mg, 38%) :LC/MS (表1, 方法d)  $R_t = 2.91\text{min}$ ; MS  $m/z$ : 334 (M+H)<sup>+</sup>。(Btk IC<sub>50</sub>=A)

[1968] 实施例#21: 4-(3-氨基-2-甲基苯基)-2-(4,4-二氟环己-1-烯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺



[1970] 步骤A: 4-溴-2-(4,4-二氟环己-1-烯-1-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺

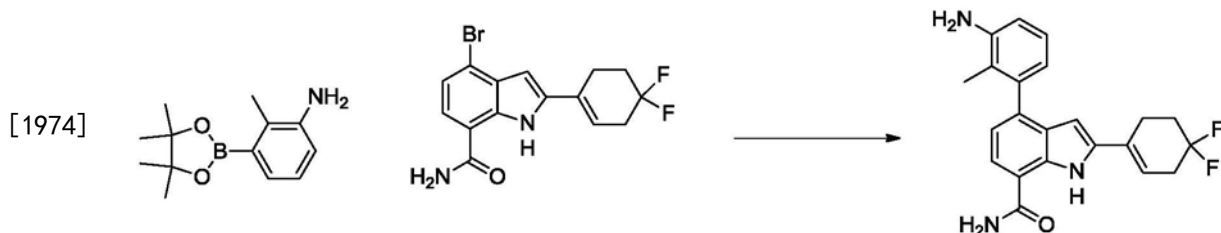


[1972] 将在THF (7mL)、MeOH (0.98mL) 和水 (0.98mL) 中的2-(4,4-二氟环己-1-烯-1-基)-



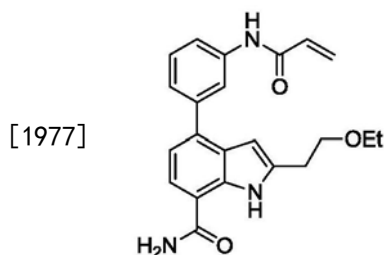
4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(0.267g,1.09mmol,Syngene)、4-溴-2-碘代-1H-吡啶-7-甲酰胺(0.363g,0.995mmol,制备#1)、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (0.316g,2.98mmol)的混合物中加入[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钡(II)(0.073g,0.099mmol)。将混合物用氮气鼓泡,密封容器并在约80℃加热约4h。将反应冷却至室温,通过 Celite<sup>®</sup>过滤,并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱用EtOAc/己烷(30-100%)纯化以提供粗产物,将粗产物通过用30-70%EtOAc/己烷的梯度洗脱的硅胶柱纯化以提供4-溴-2-(4,4-二氟环己-1-烯-1-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺(0.25g,71%):LC/MS(表1,方法f) $R_t=1.82\text{min}$ ;MS  $m/z:357(M+H)^+$ 。

[1973] 步骤B:4-(3-氨基-2-甲基苯基)-2-(4,4-二氟环己-1-烯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺

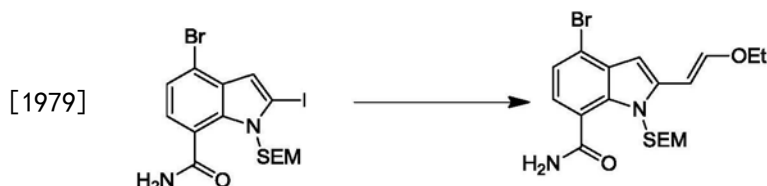


[1975] 在氮气气氛下将在THF(5mL)、MeOH(0.700mL)和水(0.700mL)中的4-溴-2-(4,4-二氟环己-1-烯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺(0.48g,0.622mmol)、2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺(0.203g,0.870mmol,Combi-Blocks)、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (0.198g,1.865mmol)和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钡(II)(0.045g,0.062mmol)的混合物在约70℃搅拌约16h。将混合物通过 Celite<sup>®</sup>过滤并在减压下浓缩。将残余物通过有EtOAc/庚烷(50-75%)的硅胶柱以提供粗产物。将粗产物用DCM(2×,超声处理约5分钟)研磨,过滤,用DCM洗涤,并在减压下干燥以提供4-(3-氨基-2-甲基苯基)-2-(4,4-二氟环己-1-烯基)-1H-吡啶-7-甲酰胺(134mg,57%):LC/MS(表1,方法f) $R_t=1.36\text{min}$ ;MS  $m/z:382(M+H)^+$ 。(Btk  $\text{IC}_{50}=\text{A}$ )

[1976] 实施例#22:4-(3-丙烯酰胺基苯基)-2-(2-乙氧基乙基)-1H-吡啶-7-甲酰胺



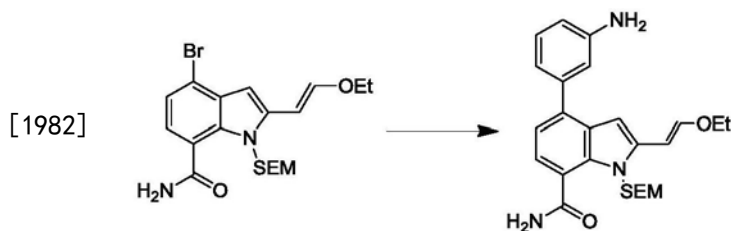
[1978] 步骤A:(E)-4-溴-2-(2-乙氧基乙烯基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-7-甲酰胺



[1980] 向五个反应容器中装入在甲苯(100mL)中的4-溴-2-碘代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-7-甲酰胺(1g,2.02mmol,制备#24),并加入(E)-三丁基(2-乙氧基乙烯基)锡烷(1.09g,3.03mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.142g,0.202mmol)和LiCl(0.428g,

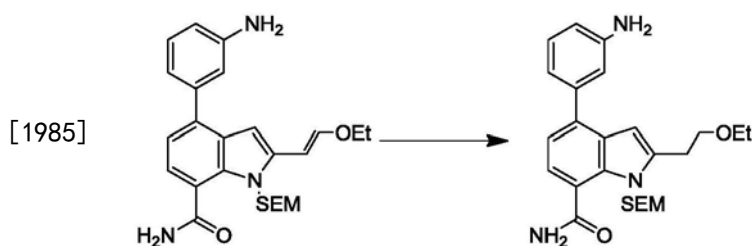
10.1mmol)。在氮气气氛下将混合物在约90℃加热过夜。合并所有五个反应混合物,减压下浓缩,并将残余物通过硅胶柱纯化以提供为黄色固体的(E)-4-溴-2-(2-乙氧基乙烯基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-7-甲酰胺(2g,45%):<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.11 (s,1H),7.69 (s,1H),7.37-7.35 (d,J=8,1H),7.17-7.15 (d,J=8,1H),6.96 (s,1H),6.78-6.76 (d,J=8,1H),5.80-5.78 (d,J=8,2H),5.69-5.68 (d,J=4,1H),4.24-4.08 (m,2H),3.42-3.36 (m,2H),1.43-1.34 (m,3H),0.86-0.82 (m,2H),0.00 (s,9H)。

[1981] 步骤B:(E)-4-(3-氨基苯基)-2-(2-乙氧基乙烯基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-7-甲酰胺



[1983] 向在THF (20mL)、水 (10mL) 和MeOH (10mL) 中的(E)-4-溴-2-(2-乙氧基乙烯基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-7-甲酰胺(1.5g,3.41mmol)溶液中加入3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺(0.897g,4.10mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(0.5g,0.683mmol)和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.085g,10.24mmol)。将溶液在约90℃加热约2h。减压下浓缩反应混合物,并通过硅胶柱纯化以提供(E)-4-(3-氨基苯基)-2-(2-乙氧基乙烯基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-7-甲酰胺(0.80g,52%):<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.06 (s,1H),7.62 (s,1H),7.30-7.22 (m,2H),7.15 (s,1H),7.10-7.08 (d,J=8,1H),6.93 (s,1H),6.83-6.81 (d,J=8,1H),6.68-6.65 (m,2H),5.82-5.80 (d,J=8,2H),5.67-5.66 (d,J=4,1H),5.28 (s,2H),4.18-4.06 (m,2H),3.43-3.37 (m,2H),1.39-1.33 (m,3H),0.86-0.82 (m,2H),0.00 (s,9H)。

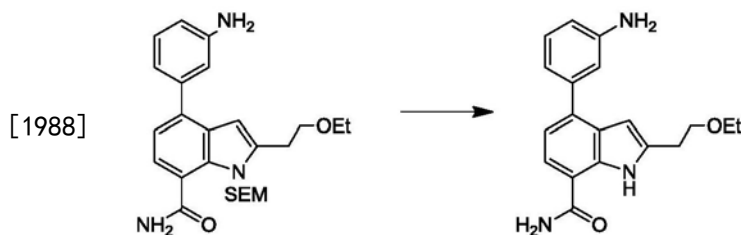
[1984] 步骤C:4-(3-氨基苯基)-2-(2-乙氧基乙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-7-甲酰胺



[1986] 向两个反应容器中装入在MeOH (60mL) 中的(E)-4-(3-氨基苯基)-2-(2-乙氧基乙烯基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-7-甲酰胺(400mg,0.886mmol)溶液和Pd/C(400mg,10%)。在氢气气氛(14psi)下将混合物在室温下搅拌约1h。将两种反应混合物合并,过滤,并在减压下浓缩以提供固体4-(3-氨基苯基)-2-(2-乙氧基乙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-7-甲酰胺(600mg,75%),其可直接用于下一步骤:<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.05 (s,1H),7.61 (s,1H),7.32-7.31 (d,J=4,1H),7.23-7.09 (m,2H),6.90 (s,1H),6.81-6.79 (d,J=8,1H),6.68-6.66 (d,J=8,1H),6.58 (s,1H),5.78 (s,2H),5.26 (s,2H),3.79-3.76 (m,2H),3.55-3.52 (m,2H),3.45-3.41 (m,2H),3.15-3.12 (m,

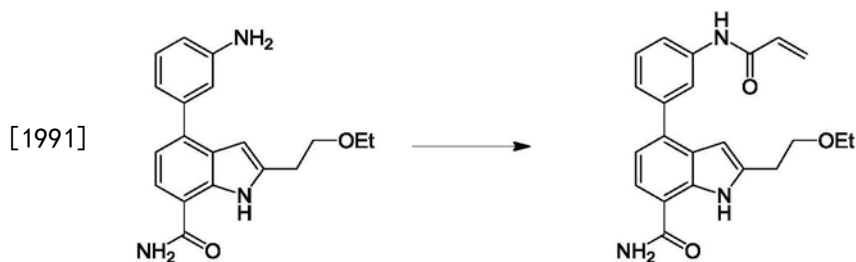
2H), 1.26-1.15 (m, 3H), 0.87-0.83 (m, 2H), 0.01 (s, 9H)。

[1987] 步骤D: 4-(3-氨基苯基)-2-(2-乙氧基乙基)-1H-吡啶-7-甲酰胺



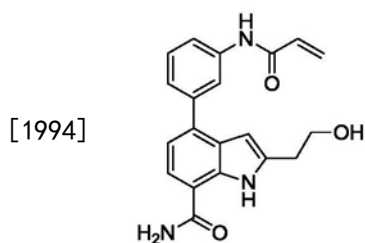
[1989] 向在THF (20mL) 中的4-(3-氨基苯基)-2-(2-乙氧基乙基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-7-甲酰胺 (500mg, 1.10mmol) 溶液中加入TBAF (2.88g, 11.0mmol) 和乙烷-1,2-二胺 (1.33g, 22.0mmol)。将混合物在约80℃搅拌约5h。减压下浓缩反应混合物, 并将残余物通过硅胶柱纯化以提供固体4-(3-氨基苯基)-2-(2-乙氧基乙基)-1H-吡啶-7-甲酰胺 (267mg, 75%) :  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.09 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.76-7.74 (d,  $J=8$ , 1H), 7.46-7.44 (d,  $J=8$ , 1H), 7.24-7.19 (m, 1H), 7.09-7.07 (d,  $J=8$ , 1H), 6.96 (s, 1H), 6.87-6.85 (d,  $J=8$ , 1H), 6.67-6.66 (d,  $J=4$ , 1H), 6.45 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.76-3.73 (m, 2H), 3.59-3.54 (m, 2H), 3.13-3.09 (m, 2H), 1.27-1.23 (m, 3H)。

[1990] 步骤E: 4-(3-丙烯酰胺基苯基)-2-(2-乙氧基乙基)-1H-吡啶-7-甲酰胺

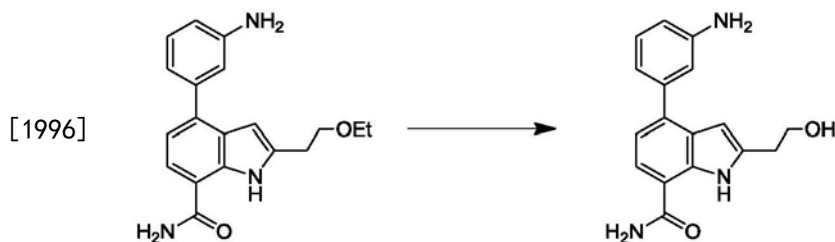


[1992] 向两个反应容器中装入在DCM (2mL) 中的4-(3-氨基苯基)-2-(2-乙氧基乙基)-1H-吡啶-7-甲酰胺 (60mg, 0.186mmol) 溶液。加入DIEA (0.065mL, 0.371mmol) 和丙烯酰氯 (25.2mg, 0.278mmol), 并将混合物在室温下搅拌约1h。合并两种反应混合物, 减压下浓缩, 并将残余物通过制备型 HPLC (表1, 方法w) 纯化以提供固体4-(3-丙烯酰胺基苯基)-2-(2-乙氧基乙基)-1H-吡啶-7-甲酰胺 (21.6mg, 26.4%) : LC/MS (表1, 方法d)  $R_t=2.95\text{min}$ ; MS  $m/z$ : 378 (M-H) $^-$ . (Btk  $\text{IC}_{50}=A$ )

[1993] 实施例#23: 4-(3-丙烯酰胺基苯基)-2-(2-羟乙基)-1H-吡啶-7-甲酰胺

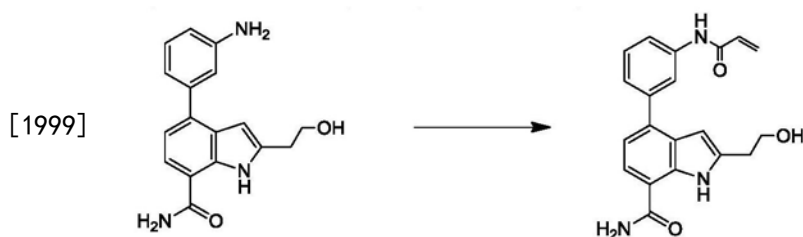


[1995] 步骤A: 4-(3-氨基苯基)-2-(2-羟乙基)-1H-吡啶-7-甲酰胺



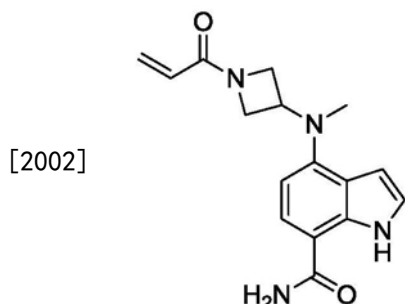
[1997] 向两个反应容器中装入在DCM (10mL) 中的4-(3-氨基苯基)-2-(2-乙氧基乙基)-1H-吡咯-7-甲酰胺 (100mg, 0.309mmol, 实施例#22, 步骤D) 溶液, 并在约-78°C 逐滴加入三溴硼烷 (387mg, 1.55mmol)。将混合物在约0°C 搅拌约2h。将两种反应混合物合并, 并加入NaHCO<sub>3</sub>水溶液, 并将混合物用DCM (100mL × 3) 萃取。将有机相用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 减压下浓缩以得到黄色固体的4-(3-氨基苯基)-2-(2-羟乙基)-1H-吡咯-7-甲酰胺 (160mg, 88%) : <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.96 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.67-7.65 (d, J=8, 1H), 7.38-7.34 (d, J=16, 1H), 7.16-7.12 (m, 1H), 7.01-6.99 (d, J=8, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.81-6.80 (d, J=4, 1H), 6.62-6.59 (d, J=12, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.87 (s, 1H), 3.73-3.70 (m, 2H), 2.96-2.93 (m, 2H)。

[1998] 步骤B: 4-(3-氨基苯基)-2-(2-羟乙基)-1H-吡咯-7-甲酰胺

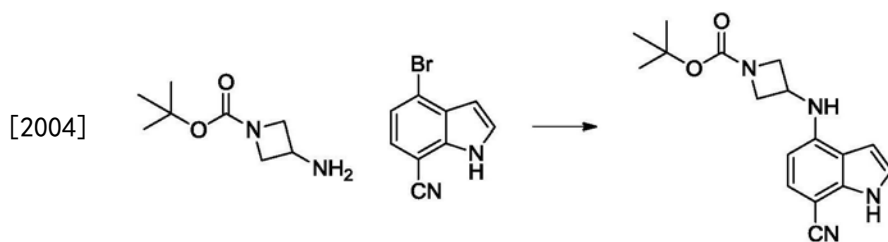


[2000] 向在吡啶 (4mL) 中的4-(3-氨基苯基)-2-(2-羟乙基)-1H-吡咯-7-甲酰胺 (40mg, 0.135mmol) 溶液中加入EDCI (31mg, 0.163mmol) 和丙烯酸 (9.8mg, 0.135mmol)。将混合物在约110°C 搅拌约3h。减压下浓缩反应混合物, 并将残余物通过制备型HPLC (表1, 方法a1) 纯化以提供固体4-(3-丙烯酰胺基苯基)-2-(2-羟乙基)-1H-吡咯-7-甲酰胺 (4.5mg, 10%) : LC/MS (表1, 方法j) R<sub>t</sub> = 2.46min; MS m/z: 350 (M+H)<sup>+</sup>. (Btk IC<sub>50</sub> = A)

[2001] 实施例#24: 4-((1-丙烯酰基氮杂环丁烷-3-基)(甲基)氨基)-1H-吡咯-7-甲酰胺

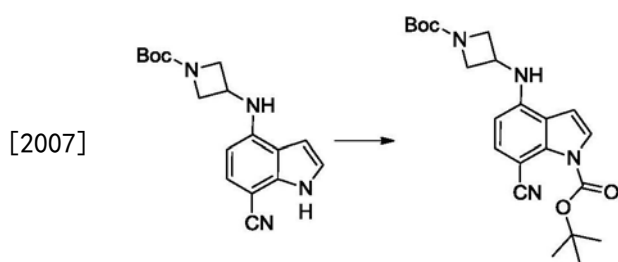


[2003] 步骤A: 叔丁基-3-((7-氰基-1H-吡咯-4-基)氨基)氮杂环丁烷-1-羧酸酯



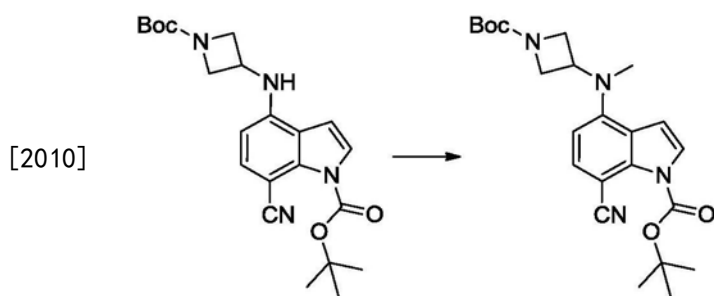
[2005] 在4mL反应瓶中,加入4-溴-1H-吡啶-7-甲腈(200mg,0.905mmol,Sinova)、氯[2-(二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基][2-(2-氨基-乙基)苯基]钯(II)(9.03mg,0.011mmol)和二环己基(2',4',6'-三异丙基-3,6-二甲氧基-[1,1'-联苯基]-2-基)膦(6.07mg,0.011mmol)。排空固体混合物并用氮气回填。加入双(三甲基甲硅烷基)氨基锂(2.17mL,2.17mmol),之后加入叔丁基-3-氨基氮杂环丁烷-1-羧酸酯(170 $\mu$ L,1.09mmol)。将反应混合物在约65 $^{\circ}$ C加热约2.5h。将反应混合物用几滴1N HCl淬灭并用EtOAc(10mL)稀释。将EtOAc层用饱和的NaHCO<sub>3</sub>水溶液洗涤,用MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空下浓缩。将粗物质使用在庚烷中的5-40%EtOAc梯度通过快速色谱法纯化以得到叔丁基-3-((7-氰基-1H-吡啶-4-基)氨基)氮杂环丁烷-1-羧酸酯(160mg,57%);LC/MS(表1,方法as)R<sub>t</sub>=2.13min.;MS m/z:311(M-H)<sup>-</sup>。

[2006] 步骤B:4-((1-(叔丁氧羰基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-7-氰基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯



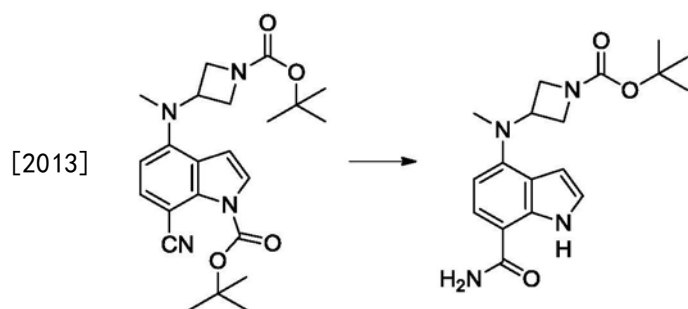
[2008] 在100mL圆底烧瓶中,加入在MeCN(5mL)中的3-((7-氰基-1H-吡啶-4-基)氨基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(200mg,0.640mmol)以得到棕色溶液。加入DMAP(15.6mg,0.128mmol)和BOC<sub>2</sub>O(419mg,1.92mmol)。将反应混合物在室温下搅拌约18h。将反应混合物用水(2mL)和EtOAc(3mL)稀释。将整个悬浮液过滤并用EtOAc(5mL)洗涤。在约70 $^{\circ}$ C在真空烘箱中干燥收集到的白色沉淀物约2h以得到4-((1-(叔丁氧羰基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-7-氰基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯(154mg,58.3%)。LC/MS(表1,方法as)R<sub>t</sub>=2.54min.;MS m/z:411(M-H)<sup>-</sup>。

[2009] 步骤C:4-((1-(叔丁氧羰基)氮杂环丁烷-3-基)(甲基)氨基)-7-氰基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯



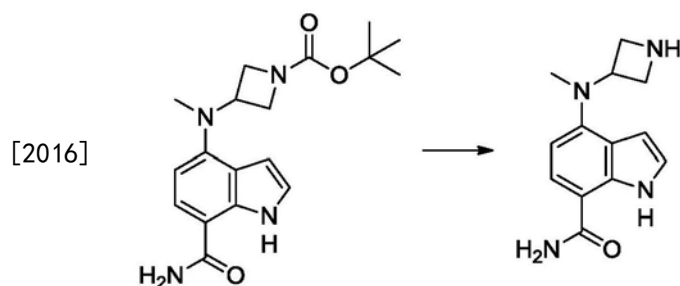
[2011] 在4mL反应瓶中,将在DMF (1mL) 中的氢化钠 (23.9mg, 0.598mmol, 60%分散在矿物油中) 加入以得到白色悬浮液。将反应混合物冷却至约0℃, 并以在DMF (4mL) 中的溶液加入4-((1-(叔丁氧羰基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-7-氰基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯 (145mg, 0.352mmol)。约30分钟后, 加入碘甲烷 (33μL, 0.528mmol)。在0℃继续搅拌约1h。用水 (15mL) 将反应淬灭并用EtOAc (20mL) 萃取。将有机层用MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并浓缩。将物质使用0-25% EtOAc/庚烷梯度经5分钟通过快速色谱法纯化, 然后在25% EtOAc/庚烷维持5分钟以得到粗4-((1-(叔丁氧羰基)氮杂环丁烷-3-基) (甲基)氨基)-7-氰基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯 (148mg, 71.1%); LC/MS (表1, 方法as) R<sub>t</sub>=2.71min.; MS m/z: 427 (M+H)<sup>+</sup>。

[2012] 步骤D: 3-((7-氨基甲酰基-1H-吡啶-4-基) (甲基)氨基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯



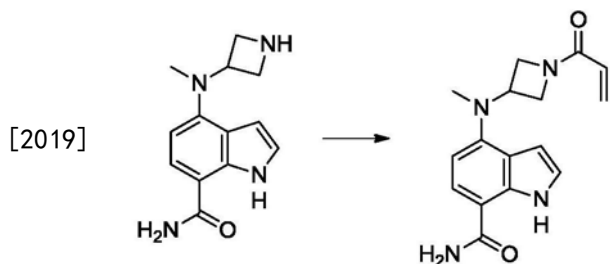
[2014] 向在乙醇 (2mL) /DMSO (0.500mL) 中的4-((1-(叔丁氧羰基)氮杂环丁烷-3-基) (甲基)氨基)-7-氰基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯 (148mg, 0.250mmol) 溶液中加入过氧化氢 (0.515mL, 5.04mmol) 和NaOH (1M, 0.515mL, 0.515mmol)。将反应混合物在室温下搅拌约2h。向反应混合物中加入水 (5mL), 并通过过滤收集沉淀物, 用水 (5mL) 洗涤, 并在真空烘箱中在约70℃干燥约2h以得到3-((7-氨基甲酰基-1H-吡啶-4-基) (甲基)氨基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯 (60mg, 52%); LC/MS (表1, 方法as) R<sub>t</sub>=1.97min.; MS m/z: 345 (M+H)<sup>+</sup>。

[2015] 步骤E: 4-(氮杂环丁烷-3-基 (甲基)氨基)-1H-吡啶-7-甲酰胺



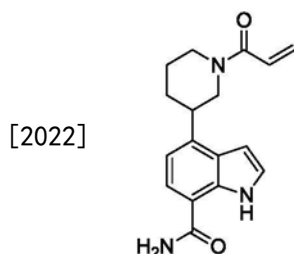
[2017] 在4mL反应瓶中,将在1,4-二噁烷 (2mL) 中的3-((7-氨基甲酰基-1H-吡啶-4-基) (甲基)氨基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯 (60mg, 0.129mmol) 加入以得到灰白色溶液。加入在二噁烷中的4M HCl (0.129mL, 0.516mmol)。将反应在室温下搅拌约2h。将其温热至约50℃约2h。加入在二噁烷中的额外的4M HCl (0.129mL, 0.516mmol), 并在约50℃继续搅拌约45分钟。将反应混合物过滤并用DCM洗涤以得到沉淀物。将沉淀物溶解于水 (2mL) 并用几滴5N NaOH水溶液碱化。然后将水层用DCM (2×7mL) 和EtOAc (2×8mL) 萃取。将有机层合并并用MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并浓缩以得到4-(氮杂环丁烷-3-基 (甲基)氨基)-1H-吡啶-7-甲酰胺 (29mg, 66%); LC/MS (表1, 方法as) R<sub>t</sub>=0.73min.; MS m/z: 245 (M+H)<sup>+</sup>。

[2018] 步骤F: 4-((1-丙烯酰基氮杂环丁烷-3-基) (甲基)氨基)-1H-吡啶-7-甲酰胺

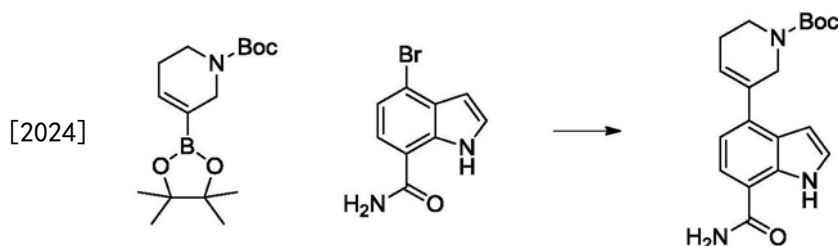


[2020] 向烧瓶中装入在DCM (5mL) 中的4-(氮杂环丁烷-3-基(甲基)氨基)-1H-吡咯-7-甲酰胺 (28mg, 0.083mmol) 和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺 (65 $\mu$ l, 0.373mmol)。将混合物在冰浴中冷却至0 $^{\circ}$ C。加入丙烯酰氯 (7.38 $\mu$ l, 0.091mmol), 并将混合物搅拌约20分钟。浓缩反应混合物。将物质使用1.0-3.3%MeOH/DCM的梯度通过快速色谱法纯化, 然后在3.3%维持5分钟以得到4-((1-丙烯酰基氮杂环丁烷-3-基)(甲基)氨基)-1H-吡咯-7-甲酰胺 (10.5mg, 43%); LC/MS (表1, 方法a)  $R_t=1.31\text{min.}$ ; MS  $m/z:299 (M+H)^+$ . (Btk  $IC_{50}=A$ )

[2021] 实施例#25: 4-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-1H-吡咯-7-甲酰胺

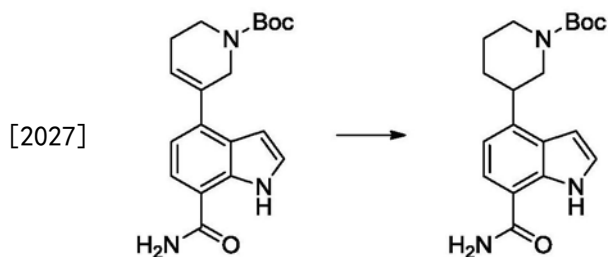


[2023] 步骤A: 3-(7-氨基甲酰基-1H-吡咯-4-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯



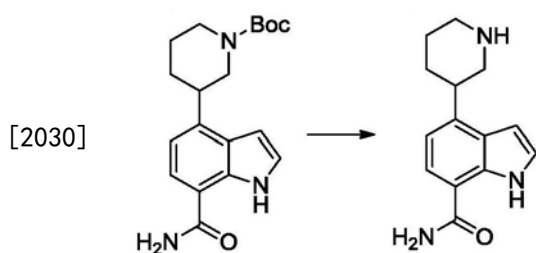
[2025] 向20mL小瓶中装入4-溴-1H-吡咯-7-甲酰胺 (300mg, 1.255mmol)、3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯 (466mg, 1.506mmol)、(1,1-双(二苯基膦)二茂铁)二氯化钯 (92mg, 0.125mmol) 和碳酸钠 (399mg, 3.76mmol)。向固体混合物中加入THF (6mL):MeOH (0.840mL):水 (0.840mL)。将氮气向悬浮液中喷射约5分钟。将反应混合物在约70 $^{\circ}$ C加热过夜。将反应混合物通过 **Celite**<sup>®</sup> 垫过滤, 浓缩并通过硅胶柱 (30-60%EtOAc/庚烷) 纯化以得到3-(7-氨基甲酰基-1H-吡咯-4-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯 (355mg, 83%); LC/MS (表1, 方法as)  $R_t=2.14\text{min.}$ ; MS  $m/z:340 (M-H)^-$ 。

[2026] 步骤B: 3-(7-氨基甲酰基-1H-吡咯-4-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯



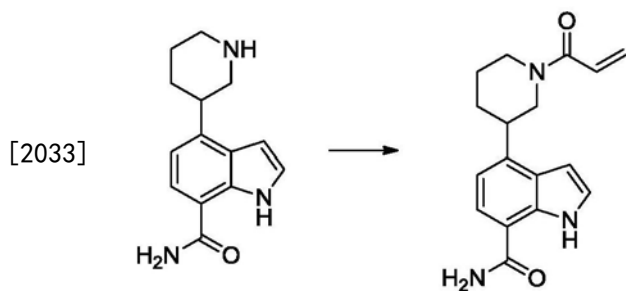
[2028] 向烧瓶中装入3-(7-氨基甲酰基-1H-吲哚-4-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(355mg, 1.04mmol)和钯(55.3mg, 0.520mmol)。真空下加入乙酸乙酯(10mL),并在氢气球囊下搅拌混合物约5h。将反应混合物通过 **Celite**<sup>®</sup> 垫过滤,并用MeOH(20mL)和EtOAc(30mL)洗涤。减压下浓缩滤液以得到3-(7-氨基甲酰基-1H-吲哚-4-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(357mg, 100%);LC/MS(表1,方法as)  $R_t=2.14$  min.;MS  $m/z:342$  (M-H)<sup>-</sup>。

[2029] 步骤C:4-(哌啶-3-基)-1H-吲哚-7-甲酰胺



[2031] 向烧瓶中装入甲醇(5mL)并冷却至0℃。逐滴加入乙酰氯(0.828mL, 11.6mmol),并撤掉冰浴。将混合物在室温下搅拌约25分钟。然后向溶液中加入3-(7-氨基甲酰基-1H-吲哚-4-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(100mg, 0.291mmol),并将反应混合物在室温下搅拌约4h。真空下浓缩混合物。将残余物溶解于水(10mL)并用EtOAc(7mL)洗涤。用几滴50%w/w NaOH溶液碱化水层,并用EtOAc(12mL)萃取。将EtOAc层用MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩以得到4-(哌啶-3-基)-1H-吲哚-7-甲酰胺(40mg, 56%);该粗物质无需进一步表征用于下一步骤。

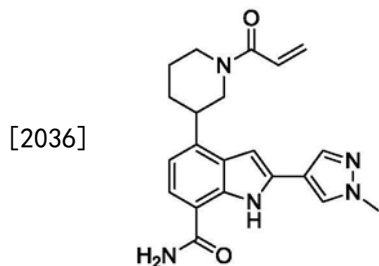
[2032] 步骤D:4-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-1H-吲哚-7-甲酰胺



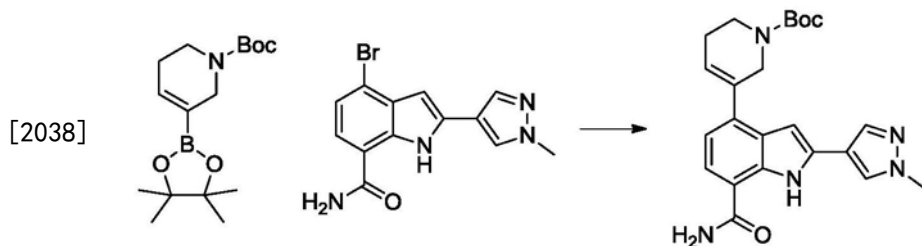
[2034] 向烧瓶中装入在DCM(5mL)中的4-(哌啶-3-基)-1H-吲哚-7-甲酰胺(40mg, 0.164mmol)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(43μL, 0.247mmol)。将混合物冷却至0℃。加入丙烯酰氯(14.69μL, 0.181mmol)并将混合物搅拌约20分钟。浓缩反应混合物。将该物质使用1.0-5.5%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>的梯度经10分钟通过硅胶柱纯化;以得到4-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-1H-吲哚-7-甲酰胺(41mg, 84%);LC/MS(表1,方法a)  $R_t=1.53$ min.;MS  $m/z:298$  (M+H)<sup>+</sup>。(Btk IC<sub>50</sub>=B)

[2035] 实施例#26:4-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-7-甲酰胺



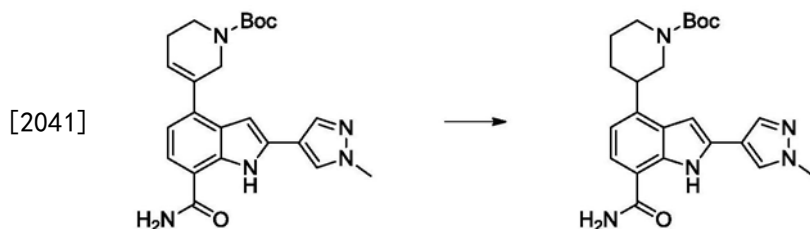


[2037] 步骤A: 3-(7-氨基甲酰基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-4-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯



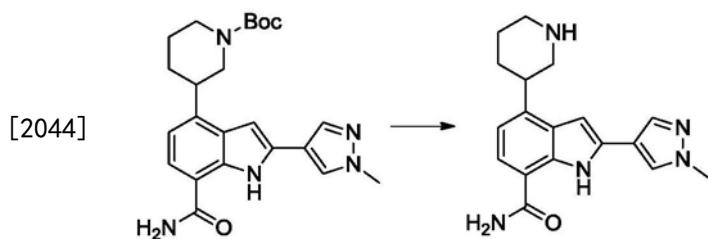
[2039] 向20mL小瓶中装入4-溴-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-7-甲酰胺 (216mg, 0.677mmol, 制备#10)、3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯 (251mg, 0.812mmol)、(1,1-双(二苯基膦)二茂铁)二氯化钯(1:1)与DCM (55.3mg, 0.068mmol)的络合物和碳酸钠(215mg, 2.03mmol)。向固体混合物中加入THF (3mL):MeOH (0.420mL):水 (0.420mL)。将氮气向悬浮液中喷射约5分钟。将反应混合物在约70°C加热过夜。将反应混合物用硅藻土垫过滤,浓缩,并通过硅胶柱(0-2%MeOH/DCM)纯化以得到3-(7-氨基甲酰基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-4-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯 (227mg, 80%);LC/MS(表1,方法as)  $R_t=2.09\text{min.}$ ;MS  $m/z:422(M+H)^+$ 。

[2040] 步骤B: 3-(7-氨基甲酰基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-4-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯



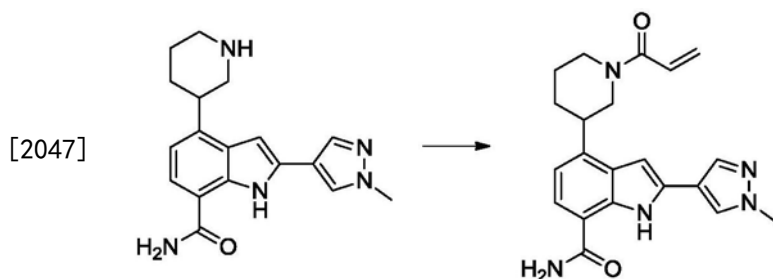
[2042] 向烧瓶中装入3-(7-氨基甲酰基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-4-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯 (227mg, 0.539mmol)和10%钯碳 (28.7mg, 0.027mmol)。真空下加入乙酸乙酯 (5mL),并在氢气球囊下将混合物在室温下搅拌约5h。将反应混合物用Celite®垫过滤,并用MeOH (20mL)和EtOAc (30mL)洗涤。减压下浓缩滤液以得到标题化合物 (177mg, 78%);LC/MS(方法as)  $R_t=2.08\text{min.}$ ;MS  $m/z:424(M+H)^+$ 。

[2043] 步骤C: 2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(哌啶-3-基)-1H-吲哚-7-甲酰胺



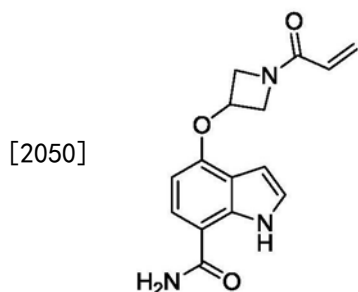
[2045] 向烧瓶中装入MeOH (2mL) 并冷却至0℃。逐滴加入乙酰氯 (0.151mL, 2.12mmol), 并撤掉冰浴。将混合物在室温下搅拌约25分钟。然后向溶液中加入3-(7-氨基甲酰基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-4-基)-哌啶-1-羧酸叔丁酯 (30mg, 0.071mmol), 并将反应混合物在室温下搅拌过夜。真空浓缩混合物。将残余物溶解于水 (3mL) 并用DCM (3mL) 洗涤。用几滴5N NaOH碱化水层以得到悬浮液, 向悬浮液中加入DCM。分离DCM 层。通过过滤收集水层形成的沉淀物, 并用DCM/EtOAc/MeOH (1:1:1) (6mL) 的混合物洗涤。该滤液与DCM层合并, 并真空浓缩以得到2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(哌啶-3-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺 (18mg, 79%); LC/MS (表1, 方法as)  $R_t = 1.03\text{min.}$ ; MS  $m/z: 324 (M+H)^+$ 。

[2046] 步骤D: 4-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺

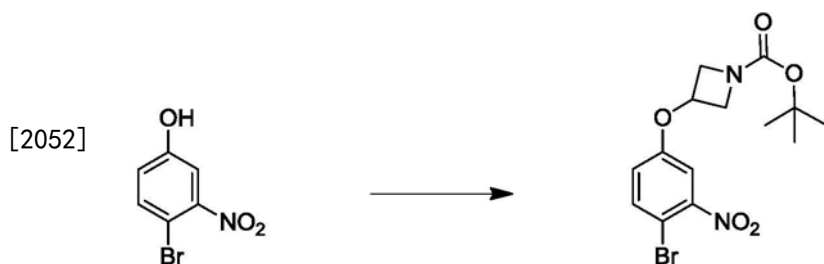


[2048] 向烧瓶中装入在DCM (5mL) 中的2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(哌啶-3-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺 (18mg, 0.056mmol) 和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺 (0.044mL, 0.250mmol)。将混合物在冰浴中冷却至0℃。加入丙烯酰氯 (4.97μL, 0.061mmol) 并将混合物搅拌约20分钟。浓缩反应混合物。将该物质通过硅胶柱 (2.0-6.5% MeOH/DCM) 纯化以得到4-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺 (9mg, 43%); LC/MS (表1, 方法a)  $R_t = 1.56\text{min.}$ ; MS  $m/z: 378 (M+H)^+$ . (Btk  $IC_{50} = A$ )

[2049] 实施例#27: 4-((1-丙烯酰基氮杂环丁烷-3-基)氧基)-1H-吡啶-7-甲酰胺

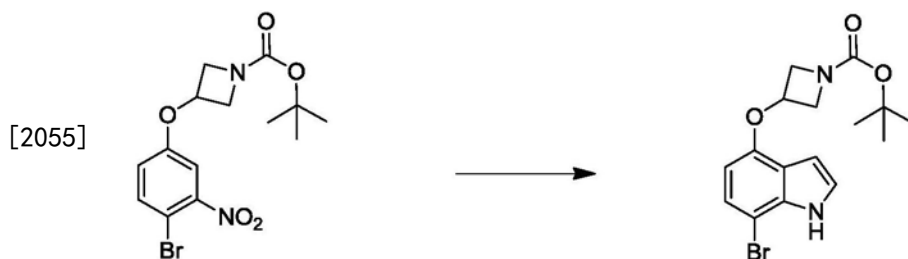


[2051] 步骤A: 3-(4-溴-3-硝基苯氧基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯



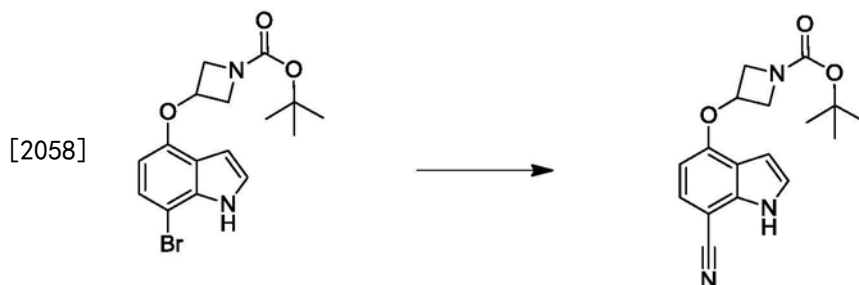
[2053] 将碳酸铯 (2.038g, 6.26mmol) 加入至DMF (12mL) 中以得到白色悬浮液。加入分子筛 (4Å, 8-12目, 珠, 100mg) 4-溴-3-硝基苯酚 (1g, 4.59mmol) 和3-((甲磺酰基)氧基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯 (1.048g, 4.17mmol), 并将混合物在约85℃加热约18h。将粗混合物在EtOAc (50mL) 和饱和的氯化铵水溶液 (30mL) 之间分配。将有机层用盐水 (30mL) 洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩以提供3-(4-溴-3-硝基苯氧基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯 (0.799g, 2.14mmol, 46.7%收率): LC/MS (表1, 方法a)  $R_t = 2.62\text{min}$ ; MS  $m/z$  373, 375 (M+H)<sup>+</sup>。

[2054] 步骤B: 3-((7-溴-1H-吡啶-4-基)氧基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯



[2056] 对100mL圆底烧瓶用氮气脱气并在干冰/丙酮浴中冷却至约-70℃。将在THF中的乙烯基溴化镁 (1.0M, 21.59mL, 21.59mmol) 溶液加入至烧瓶中。然后在8分钟内逐滴加入在2-甲基-THF (18mL) 中的3-(4-溴-3-硝基苯氧基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯 (2.65g, 5.40mmol), 将混合物在约-70℃搅拌约1h, 在约-60℃将反应混合物用饱和的氯化铵水溶液 (22mL) 淬灭。将所得混合物温热至室温并加入EtOAc (50mL) 和水 (40mL)。分离层, 并将水层用EtOAc (50mL) 萃取, 合并的有机层用盐水 (50mL) 洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩以提供橙色油状物, 将其通过硅胶色谱法用0-40%EtOAc/庚烷的梯度洗脱以提供3-((7-溴-1H-吡啶-4-基)氧基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯 (0.87g, 2.37mmol, 43.9%收率): LC/MS (表1, 方法a)  $R_t = 2.52\text{min}$ ; MS  $m/z$  367, 369 (M+H)<sup>+</sup>。

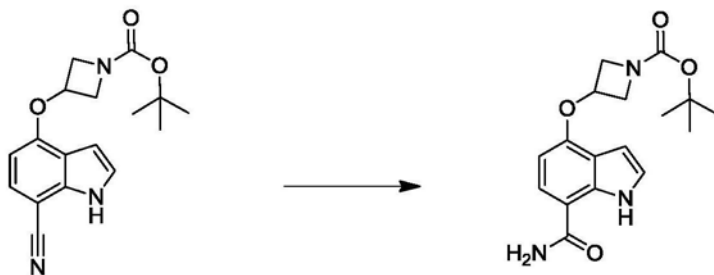
[2057] 步骤C: 3-((7-氰基-1H-吡啶-4-基)氧基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯



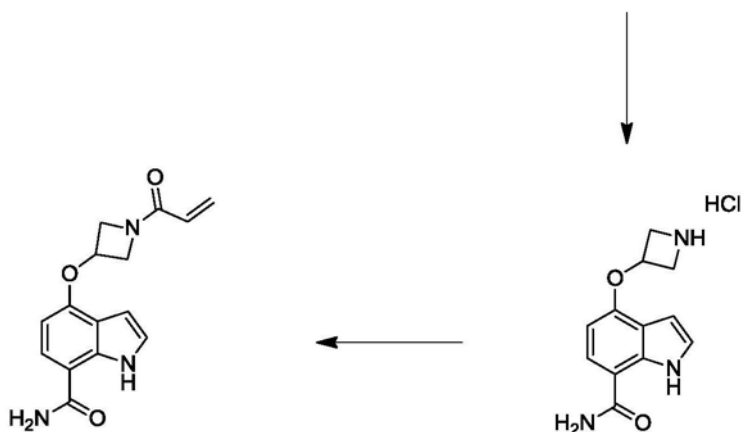
[2059] 在20mL微波反应瓶中, 将3-((7-溴-1H-吡啶-4-基)氧基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯 (0.8g, 2.178mmol)、氰化钾 (0.512g, 4.36mmol) 和DMF (12mL) 加入以得到黄色悬浮液。用氮气对小瓶脱气, 并加入四(三苯基膦)钾 (0) (0.755g, 0.654mmol)。将混合物用氮气脱气,

然后在 **Biotage**<sup>®</sup> 微波反应器 (2psi最大压力, 235最大瓦特) 中约160℃将反应混合物加热约30分钟。将所得橙色悬浮液通过 **Celite**<sup>®</sup> 过滤, 用DMF (10mL) 和2-甲基-THF (3x10mL) 洗涤, 真空浓缩滤液以除去大部分DMF, 然后将其在2-甲基-THF (50mL) 和饱和的氯化铵水溶液 (50mL) 之间分配。将有机层用水 (30mL) 和盐水 (30mL) 洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩以提供橙色油状物, 将其通过使用0-50%EtOAc/庚烷梯度洗脱的硅胶色谱法纯化以提供3-((7-氰基-1H-吡啶-4-基)氧基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯 (0.28g, 0.894mmol, 41.0%收率): LC/MS (表1, 方法a)  $R_t = 2.29\text{min}$ ; MS  $m/z 314 (M+H)^+$ 。

[2060] 步骤D: 4-((1-丙烯酰基氮杂环丁烷-3-基)氧基)-1H-吡啶-7-甲酰胺



[2061]



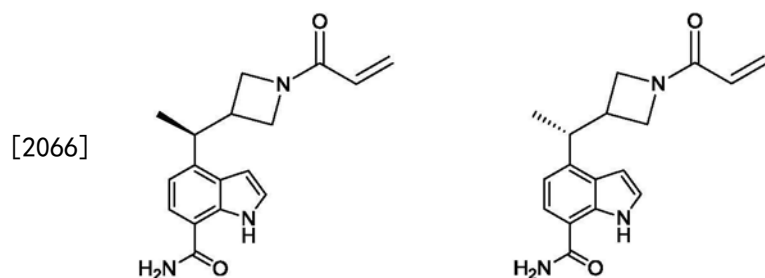
[2062] 通过冰冷的水浴将在DMSO (2.98mL) 中的3-((7-氨基甲酰基-1H-吡啶-4-基)氧基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯 (0.28g, 0.894mmol) 和碳酸钾 (0.309g, 2.234mmol) 的混合物冷却至10℃, 然后逐滴加入过氧化氢 (0.091mL, 0.894mmol)。将反应混合物在室温下搅拌约18h, 并加入过氧化氢 (0.023mL, 0.225mmol)。将反应混合物在室温下搅拌约另外的9h。将水 (30mL) 加入至反应混合物, 并将混合物用EtOAc (2×30mL) 萃取, 将合并的有机层用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩以提供粗3-((7-氨基甲酰基-1H-吡啶-4-基)氧基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯, 其直接用于下一步骤。

[2063] 向在MeOH (4.45mL) 中的3-((7-氨基甲酰基-1H-吡啶-4-基)氧基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯 (0.27g, 0.815mmol) 悬浮液中逐滴加入氯化氢 (4.0M在二噁烷中, 4.07mL, 16.30mmol), 并将混合物在室温下搅拌约30分钟, 然后真空浓缩混合物以提供粗4-((氮杂环丁烷-3-基氧基)-1H-吡啶-7-甲酰胺)盐酸盐, 其直接用于下一步骤。

[2064] 将在DCM (13.0mL) 中的4-((氮杂环丁烷-3-基氧基)-1H-吡啶-7-甲酰胺)盐酸盐 (0.218g, 0.815mmol) 的悬浮液用冰/氯化钠浴冷却至约-10℃, 逐滴加入TEA (0.568mL,

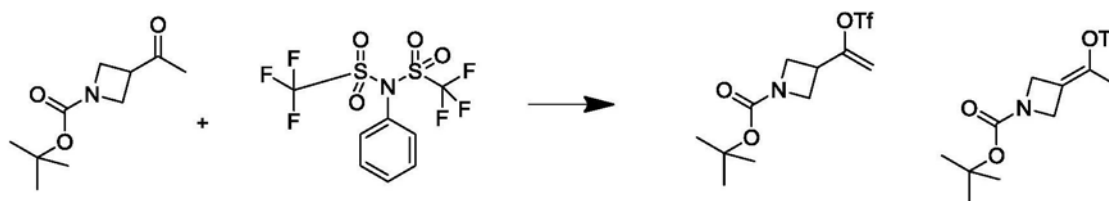
4.08mmol) ;然后通过注射器逐滴加入在 DCM (3.26mL) 中的丙烯酰氯 (0.075mL, 0.897mmol) 溶液, 并将反应混合物搅拌约30分钟。真空浓缩反应混合物, 并将粗物质通过硅胶色谱法用 0-10% MeOH/DCM 的梯度洗脱纯化以提供 4-((1-丙烯酰基氮杂环丁烷-3-基) 氧基)-1H-吡啶-7-甲酰胺 (0.16g, 0.555mmol, 68.1% 收率): LC/MS (表1, 方法a)  $R_t = 1.37\text{min}$ ; MS  $m/z$  286 (M+H)<sup>+</sup>. (Btk IC<sub>50</sub>=A)

[2065] 实施例#28\*: (S)-4-(1-(1-丙烯酰基氮杂环丁烷-3-基) 乙基)-1H-吡啶-7-甲酰胺和 (R)-4-(1-(1-丙烯酰基氮杂环丁烷-3-基) 乙基)-1H-吡啶-7-甲酰胺



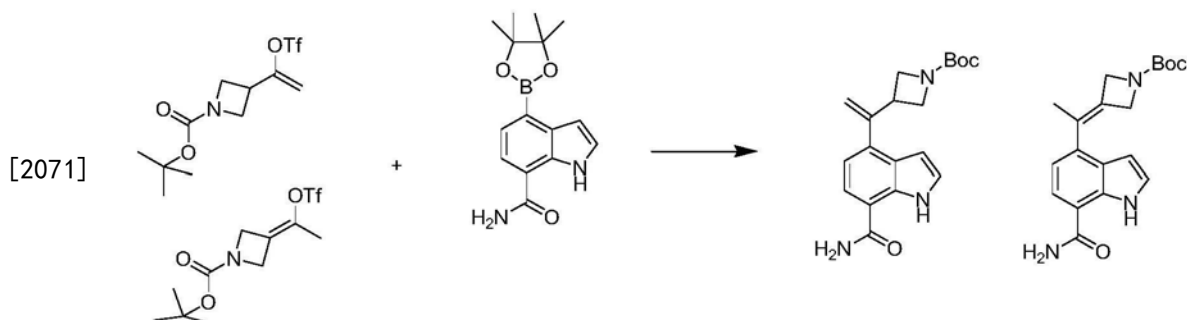
[2067] 步骤A: 3-(1-(((三氟甲基) 磺酰基) 氧基) 乙烯基) 氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯和 3-(1-(((三氟甲基) 磺酰基) 氧基) 亚乙基) 氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯

[2068]



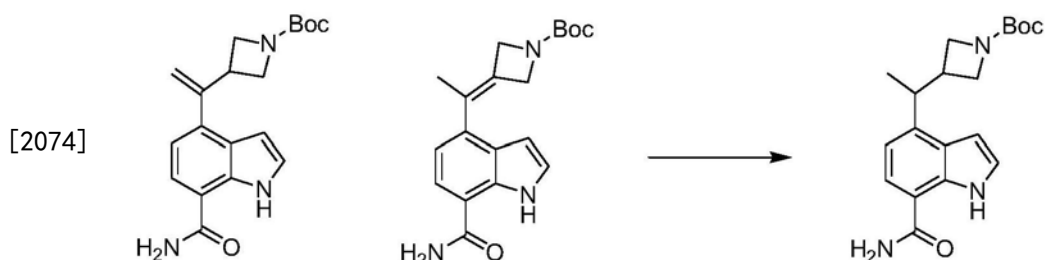
[2069] 在约0℃ (维持内部温度低于约3℃) 向在THF (3.8mL) 中的二异丙胺 (0.646mL, 4.57mmol) 溶液中逐滴加入正丁基锂 (2M在己烷中) (2.28mL, 4.57mmol) 溶液。将反应混合物在约0℃搅拌约30分钟并冷却至约-78℃。逐滴加入在THF (7.6mL) 中的3-乙酰基氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯 (0.758g, 3.81mmol) (保持内部温度低于约-70℃), 然后将反应混合物在约-78℃搅拌约30分钟。逐滴加入在THF (7.6mL) 中的1,1,1-三氟-N-苯基-N-((三氟甲基) 磺酰基) 甲磺酰胺 (1.42g, 4.00mmol) 溶液 (保持内部温度低于约-70℃)。加入后, 在4h内将混合物温热至约0℃, 并将反应混合物用饱和的NH<sub>4</sub>Cl淬灭和用EtOAc (3×50mL) 萃取, 浓缩并通过硅胶色谱法用0-15% EtOAc/庚烷的梯度洗脱纯化以提供为黄色油状物的3-(1-(((三氟甲基) 磺酰基) 氧基) 乙烯基) 氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯和3-(1-(((三氟甲基) 磺酰基) 氧基) 亚乙基) 氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯的混合物 (0.398g, 31%): <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 3-(1-(((三氟甲基) 磺酰基) 氧基) 乙烯基) 氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯: δ5.32 (d, J=4.2Hz, 1H), 5.16 (dd, J=4.2, 1.0Hz, 1H), 4.15 (t, J=8.8Hz, 2H), 3.93 (dd, J=8.8, 6.1Hz, 2H), 3.49-3.37 (m, 1H), 1.44 (s, 9H); 3-(1-(((三氟甲基) 磺酰基) 氧基) 亚乙基) 氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯: δ4.58-4.53 (m, 2H), 4.52-4.49 (m, 2H), 1.98-1.94 (m, 3H), 1.45 (s, 9H)。

[2070] 步骤B: 3-(1-(7-氨基甲酰基-1H-吡啶-4-基) 乙烯基) 氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯和 3-(1-(7-氨基甲酰基-1H-吡啶-4-基) 亚乙基) 氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯



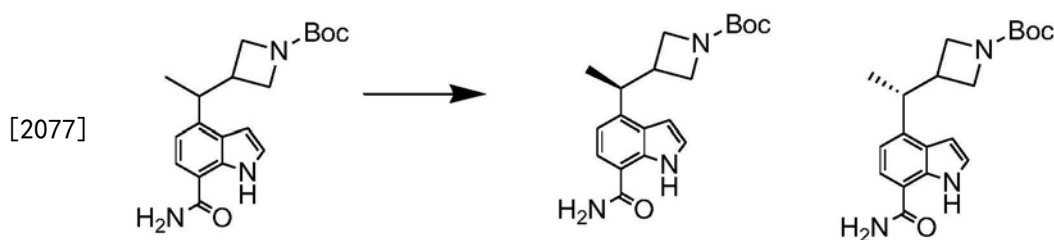
[2072] 向装有3-(1-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)乙烯基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯和3-(1-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)亚乙基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(0.388g, 1.17mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吲哚-7-甲酰胺(0.279g, 0.975mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(0.043g, 0.059mmol)和碳酸钠(0.31g, 2.93mmol)的小瓶中加入1,4-二噁烷(3mL)和水(1mL)。将反应混合物排空并填充氮气(重复3次)。然后将混合物在约80℃加热约1h。浓缩反应混合物并用MeOH/DCM稀释。过滤混合物,用MeOH/DCM洗涤,并将滤液浓缩至干燥。将粗产物通过硅胶色谱法用0-3%MeOH/DCM的梯度洗脱纯化以得到为黄色油状物的3-(1-(7-氨基甲酰基-1H-吲哚-4-基)乙烯基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯和3-(1-(7-氨基甲酰基-1H-吲哚-4-基)亚乙基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯的混合物(0.277g, 83%);LC/MS(表1,方法a)R<sub>t</sub>=2.08, 2.13min.;MS m/z:340(M-H)<sup>-</sup>。

[2073] 步骤C:3-(1-(7-氨基甲酰基-1H-吲哚-4-基)乙基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯



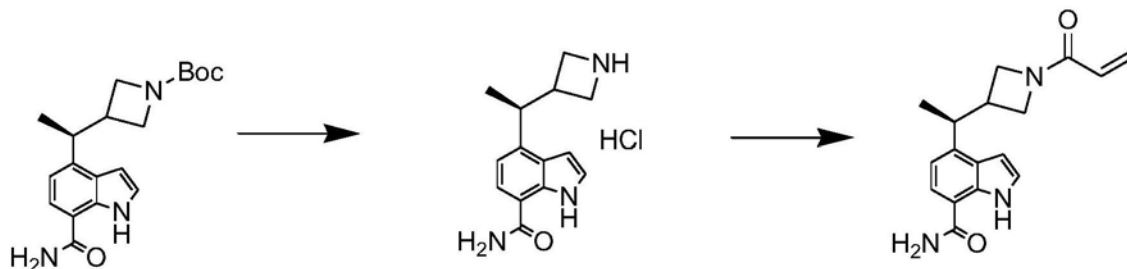
[2075] 向装有10wt%Pd/C(0.026g, 0.024mmol)的烧瓶中加入在EtOAc(10mL)中的3-(1-(7-氨基甲酰基-1H-吲哚-4-基)乙烯基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯和3-(1-(7-氨基甲酰基-1H-吲哚-4-基)亚乙基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(0.26g, 0.76mmol)的溶液和约2滴MeOH。将混合物在室温下用氢气球囊氢化约2h。将反应混合物通过Celite<sup>®</sup>垫过滤并用EtOAc洗涤。将滤液浓缩至干燥以得到为淡黄色泡沫的3-(1-(7-氨基甲酰基-1H-吲哚-4-基)乙基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(0.212g, 81%);LC/MS(表1,方法a)R<sub>t</sub>=2.08min.;MS m/z:342(M-H)<sup>-</sup>。

[2076] 步骤D:(S)-4-(1-(1-丙烯酰基氮杂环丁烷-3-基)乙基)-1H-吲哚-7-甲酰胺和(R)-4-(1-(1-丙烯酰基氮杂环丁烷-3-基)乙基)-1H-吲哚-7-甲酰胺



[2078] 将3-(1-(7-氨基甲酰基-1H-吡啶-4-基)乙基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(0.17g, 0.495mmol)通过制备型手性HPLC(表2,方法1)纯化以得到(S)-4-(1-(1-丙烯酰基氮杂环丁烷-3-基)乙基)-1H-吡啶-7-甲酰胺(0.063g, 37%) ( $R_t=12.339\text{min}$ , or=正的)和(R)-4-(1-(1-丙烯酰基氮杂环丁烷-3-基)乙基)-1H-吡啶-7-甲酰胺(0.066g, 39%) ( $R_t=18.959\text{min}$ , or=负的)。

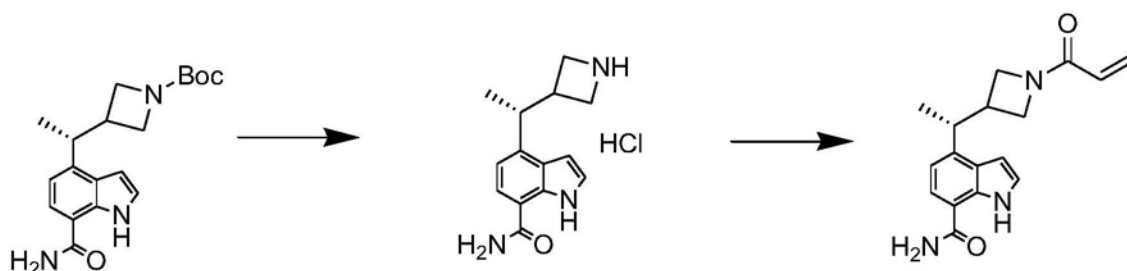
[2079] 步骤E.1: (S)-4-(1-(1-丙烯酰基氮杂环丁烷-3-基)乙基)-1H-吡啶-7-甲酰胺  
[2080]



[2081] 在约室温下向装有(S)-3-(1-(7-氨基甲酰基-1H-吡啶-4-基)乙基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(0.063g, 0.183mmol)和MeOH(1mL)的小瓶中加入氯化氢(4M在二噁烷中, 0.92mL, 3.67mmol)。将混合物搅拌约30分钟,然后真空浓缩混合物以提供粗(S)-3-(1-(7-氨基甲酰基-1H-吡啶-4-基)乙基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯盐酸盐,其无需纯化而使用。

[2082] 在约0°C向在THF(2mL)和DCM(1mL)中的(S)-4-(1-(氮杂环丁烷-3-基)乙基)-1H-吡啶-7-甲酰胺盐酸盐(0.051, 0.183mmol)悬浮液中加入N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(0.096mL, 0.550mmol),之后加入丙烯酰氯(0.017mL, 0.202mmol)。将混合物在约0°C搅拌约30分钟。将混合物用MeOH淬灭,并在减压下除去挥发物。将残余物在DCM和饱和的NaHCO<sub>3</sub>水溶液之间分配。浓缩有机层,并将粗产物通过硅胶色谱法用0-5%MeOH/DCM的梯度洗脱纯化以提供为白色固体的(S)-4-(1-(1-丙烯酰基氮杂环丁烷-3-基)乙基)-1H-吡啶-7-甲酰胺(0.039g, 69.9%):LC/MS(表1,方法a)  $R_t=1.50\text{min}$ .;MS  $m/z:298(M+H)^+$ . (Btk IC<sub>50</sub>=B)

[2083] 步骤E.2: (R)-4-(1-(1-丙烯酰基氮杂环丁烷-3-基)乙基)-1H-吡啶-7-甲酰胺  
[2084]



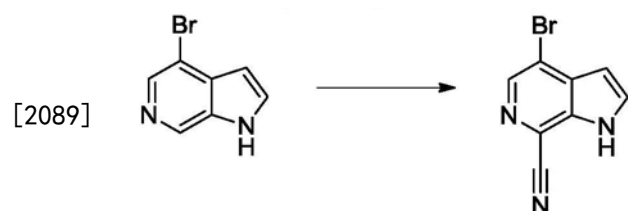
[2085] 在约室温下向装有(R)-3-(1-(7-氨基甲酰基-1H-吡啶-4-基)乙基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(0.066g, 0.192mmol)和MeOH(1mL)的小瓶中加入氯化氢(4M在二噁烷中, 0.96mL, 3.84mmol)。将混合物在室温下搅拌约1h,然后真空浓缩混合物以提供粗(R)-3-(1-(7-氨基甲酰基-1H-吡啶-4-基)乙基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯盐酸盐,其无需额外纯化而使用。

[2086] 在约0°C向在THF(2mL)和DCM(1mL)中的(R)-4-(1-(氮杂环丁烷-3-基)乙基)-1H-吡啶-7-甲酰胺盐酸盐(0.054g, 0.192mmol)悬浮液中加入N-乙基-N-异丙基丙-2-胺

(0.1mL, 0.577mmol), 之后逐滴加入丙烯酰氯 (0.018mL, 0.212mmol)。将混合物在约0°C搅拌约30分钟。将混合物用MeOH淬灭, 并在减压下除去挥发物。将残余物在DCM和饱和的NaHCO<sub>3</sub>水溶液之间分配。浓缩有机层, 并将粗产物通过硅胶色谱法用0-5% MeOH/DCM的梯度洗脱纯化以提供为白色固体的(R)-4-(1-(1-丙烯酰基氮杂环丁烷-3-基)乙基)-1H-吡咯-7-甲酰胺 (0.042g, 73.2%)。LC/MS (表1, 方法a) R<sub>t</sub>=1.50min.; MS m/z: 298 (M+H)<sup>+</sup>. (Btk IC<sub>50</sub>=A)

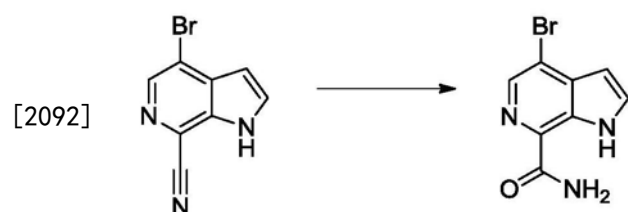
[2087] 实施例#29: 4-((1-丙烯酰基氮杂环丁烷-3-基)(甲基)氨基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-甲酰胺

[2088] 步骤A: 4-溴-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-甲腈



[2090] 向在DCM (66.0mL) 和DME (66.0mL) 中的4-溴-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶 [ChemTec] (10.4g, 52.8mmol) 溶液中一次加入3-氯代过氧苯甲酸 (21.29g, 95mmol, 77%, 以重量计), 并使混合物搅拌约16h。减压下除去有机溶剂, 将固体用DCM研磨, 将固体过滤以得到产物和苯甲酸的混合物。滤液仍含有额外的产物, 将其在减压下进一步浓缩以使得能够第二次过滤。将合并的滤饼干燥并转移至含有磁力搅拌棒的1L圆底烧瓶中。将MeCN (264mL) 和TEA (14.8mL, 106mmol) 加入以得到灰白色浆液。通过注射器一次加入三甲基甲硅烷基氰化物 (24.64mL, 185mmol), 并将混合物加热至回流。加热约2h后, 使混合物冷却至室温。将反应通过加入100mL 1M NaOH淬灭, 用100mL EtOAc稀释, 转移至分液漏斗, 并进一步用100mL 1M NaOH和100mL EtOAc稀释。分离层, 并用EtOAc (3×150mL) 萃取有机相。合并的有机萃取物用1:1的盐水和1M NaOH (2×50mL) 的混合物洗涤, 用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并除去溶剂以提供为棕黄色固体的4-溴-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-甲腈 (10.28g, 80%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.44 (s, 1H), 7.96 (d, J=3.1Hz, 1H), 6.71 (d, J=3.1Hz, 1H)。

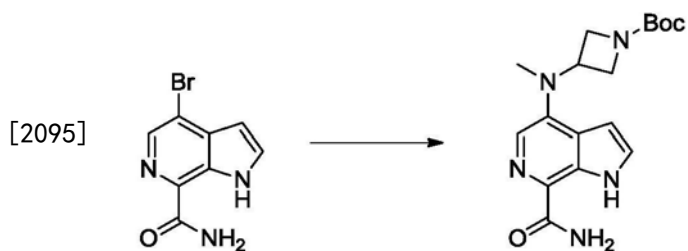
[2091] 步骤B: 4-溴-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-甲酰胺



[2093] 向在EtOH (104mL) 中的4-溴-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-甲腈 (10.2g, 45.9mmol) 溶液中加入1M NaOH水溶液 (115mL, 115mmol) 和30%的过氧化氢 (80mL, 781mmol), 并将反应混合物加热至约45°C并搅拌约30分钟。减压下除去有机溶剂。将混合物用30mL水稀释, 并过滤以提供为淡黄色固体的4-溴-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-甲酰胺 (9.87g, 83%)。LC/MS (表1, 方法as): R<sub>t</sub>=1.81min; MS m/z: 240, 242 (M+H)<sup>+</sup>。

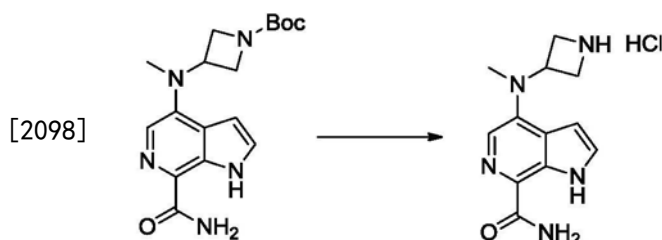
[2094] 步骤C: 3-((7-氨基甲酰基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)(甲基)氨基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯



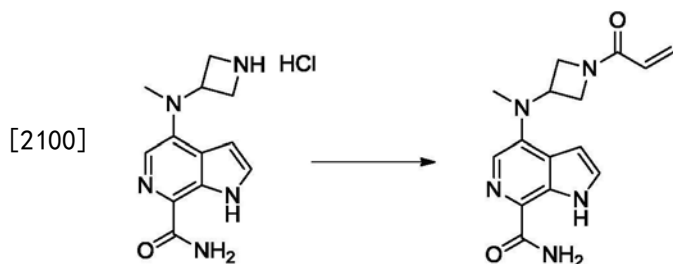


[2096] 将4-溴-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-甲酰胺(580mg, 2.416mmol)溶解于12mL无水二噁烷,并用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥约1h。然后将溶液过滤到烘箱干燥的75mL压力容器中,并使用3mL二噁烷洗涤干燥剂。使用氩气流对溶液脱气,和加入3-(甲基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯盐酸盐(0.969g, 4.35mmol, SynthoNix),之后加入氯(2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)[2-(2-氨基乙基)苯基]钼(II)(0.089g, 0.12mmol)和X-Phos(0.057g, 0.12mmol)。对混合物脱气约10分钟,并通过注射器逐滴加入LiHMDS(1M in THF, 10.87mL, 10.87mmol),密封小瓶并加热至约90°C约19h。将反应冷却至室温,并通过加入NaHCO<sub>3</sub>水溶液(20mL)淬灭,用EtOAc(50mL)稀释。使用水(10mL)和盐水(10mL)的进一步稀释导致完全溶解,并分离层。将水相用EtOAc(3×20mL)萃取。将合并的有机萃取物用1:1的盐水和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(20mL)洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,并在减压下除去溶剂。将粗物质沉积在二氧化硅上并使用二氧化硅柱(40g)用0-5%MeOH/DCM洗脱纯化。减压下浓缩含产物的级分以提供为淡黄色固体的3-((7-氨基甲酰基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)(甲基)氨基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(0.61g, 69%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO) δ11.41(bs, 1H), 7.90(bs, 1H), 7.48-7.43(m, 1H), 7.43-7.39(m, 2H), 6.60(dd, J=3.1, 2.0Hz, 1H), 4.61-4.51(m, 1H), 4.23-4.14(m, 2H), 3.86(dd, J=8.9, 5.2Hz, 2H), 3.06(s, 3H), 1.38(s, 9H)。

[2097] 步骤D: 4-(氮杂环丁烷-3-基(甲基)氨基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-甲酰胺盐酸盐



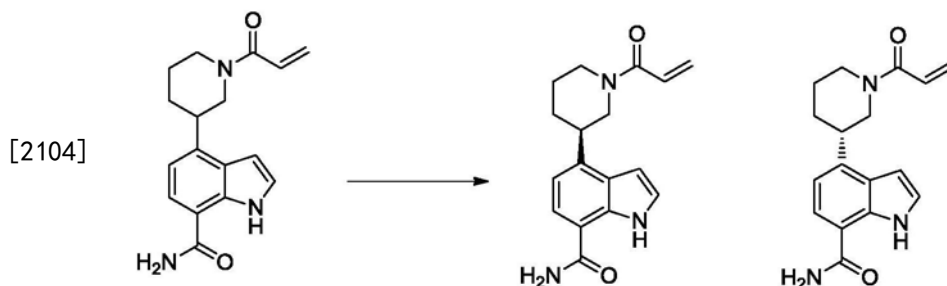
[2099] 在约0°C向含有磁力搅拌棒和MeOH(1.97mL)的50mL圆底烧瓶中通过注射器加入乙酰氯(1307μL, 18.38mmol)。约10分钟后,将混合物温热至室温,并搅拌约1h。然后,通过注射器逐滴加入在MeOH(1970μL)和DCM(657μL)中的3-((7-氨基甲酰基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)(甲基)氨基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(127mg, 0.368mmol)溶液,并将反应在室温下搅拌约5h。减压下除去溶剂以提供4-(氮杂环丁烷-3-基(甲基)氨基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-甲酰胺盐酸盐(128mg, 99%)。LC/MS(表1, 方法at): R<sub>t</sub>=0.93min.; MS m/z: 246(M+H)<sup>+</sup>。



[2101] 步骤E:4-((1-丙烯酰基氮杂环丁烷-3-基)(甲基)氨基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-甲酰胺

[2102] 向在DCM(5760 $\mu$ L)中的4-(氮杂环丁烷-3-基(甲基)氨基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-甲酰胺盐酸盐(101mg,0.36mL)的冷却溶液和乙基二异丙胺(258 $\mu$ L,1.440mmol)中通过注射器逐滴加入在DCM(1440 $\mu$ L)中的丙烯酰氯(50mg,0.552mmol)溶液,保持内部温度处于或低于-4 $^{\circ}$ C,将混合物搅拌15分钟。将反应通过加入0.3mL水淬灭,将溶剂体积减少至1.5mL,并将混合物装载在4g二氧化硅上。使用24g二氧化硅柱,0-10%MeOH/DCM纯化该物质。减压下浓缩含产物的级分以提供为白色固体的4-((1-丙烯酰基氮杂环丁烷-3-基)(甲基)氨基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-甲酰胺(89mg,78%)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,DMSO)  $\delta$ 11.43(bs,1H),7.98-7.88(m,1H),7.49-7.44(m,2H),7.42(s,1H),6.64-6.58(m,1H),6.40-6.29(m,1H),6.11(dd,J=17.0,2.2Hz,1H),5.68(dd,J=10.2,2.2Hz,1H),4.72-4.62(m,1H),4.60-4.52(m,1H),4.31-4.18(m,2H),3.97(dd,J=10.5,5.2Hz,1H),3.08(s,3H);MS m/z:300(M+H) $^+$ 。(Btk IC<sub>50</sub>=A)

[2103] 实施例#30\*: (R)-4-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺和(S)-4-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺



[2105] 将4-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺(0.03g,0.10mmol)通过制备型手性HPLC(表2,方法2)纯化以得到(R)-4-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺(0.012g,40%)(R<sub>t</sub>=17.14min,or=正的)(Btk IC<sub>50</sub>=B)和(S)-4-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺(0.013g,43%)(R<sub>t</sub>=20.46min,or=负的)(Btk IC<sub>50</sub>=A):LC/MS(表1,方法a)R<sub>t</sub>=1.47min.;MS m/z:298(M+H) $^+$ 。

[2106] 表3.使用手性方法:表2,方法4由丙烯酰胺制备的实施例

[2107]

丙烯酰胺	产物	实施例#	R <sub>t</sub> 分钟 (表1,	m/zESI+Btk (M+H) $^+$	Btk IC <sub>50</sub>

[2108]

			方法)		
4-(氮杂环丁烷-3-基)(甲基)氨基-2-(四氢呋喃-3-基)-1H-吲哚-7-甲酰胺(实施例#E.9.21)		5.1	1.37(ax)	369	A
4-(氮杂环丁烷-3-基)(甲基)氨基-2-(四氢呋喃-3-基)-1H-吲哚-7-甲酰胺(实施例#E.9.21)		5.2	1.37(ax)	369	A

[2109] 表4. 使用手性方法:表2,方法15由丙烯酰胺制备的实施例

[2110]

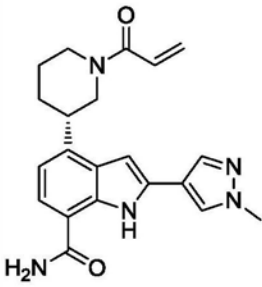
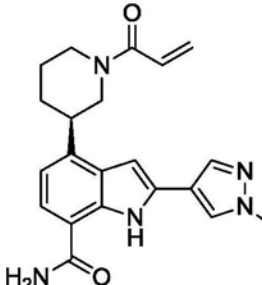
丙烯酰胺	产物	实施例#	R <sub>t</sub> 分钟 (表 1, 方法)	m/zESI+Btk (M+H) <sup>+</sup> IC <sub>50</sub>	
4-(1,4-氧氮杂环庚-6-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-甲酰胺(使用 L 用制备#49 和 Pd(OH) <sub>2</sub> , 使用 G 用 HCl 和使用 E 用丙烯酰氯制备)		3.1	1.27(as)	315	B
4-(1,4-氧氮杂环庚-6-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-甲酰胺(使用 L 用制备#49 和 Pd(OH) <sub>2</sub> , 使用 G 用 HCl 和使用 E 用丙烯酰氯制备)		3.2	1.26(as)	315	B

[2111] 表5. 使用手性方法:表2,方法16由丙烯酰胺制备的实施例

[2112]

丙烯酸胺	产物	实施例#	R <sub>t</sub> 分钟 (表 1,	m/z ESI+ (M+H) <sup>+</sup>	Btk IC <sub>50</sub>
------	----	------	----------------------------	--------------------------------	----------------------

[2113]

			方法)		
2-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-4-(哌啶-3-基)-1 <i>H</i> -吲哚-7-甲酰胺盐酸盐(使用 A 由制备# 10 与 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,4-二氢吡啶-1(2 <i>H</i> )-羧酸叔丁酯[Anisyn], 使用 L 用 Pd/C, 使用 G 用乙酰氯, 使用 E 用丙烯酰氯制备)		4.1	1.54(ba)	378	A
2-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-4-(哌啶-3-基)-1 <i>H</i> -吲哚-7-甲酰胺盐酸盐(使用 A 由制备#10 与 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂己硼烷-2-基)-3,4-二氢吡啶-1(2 <i>H</i> )-羧酸叔丁酯[Anisyn], 使用 L 用 Pd/C, 使用 G 用乙酰氯, 使用 E 用丙烯酰氯制备)		4.2	1.58(ba)	378	A