



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104860885 B

(45)授权公告日 2017. 11. 17

(21)申请号 201410062209.0

(22)申请日 2014.02.24

(65)同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 104860885 A

(43)申请公布日 2015.08.26

(73)专利权人 中国科学院上海药物研究所  
地址 201203 上海市浦东新区张江祖冲之  
路555号

(72)发明人 段文虎 丁健 吕永聪 谢华

(74)专利代理机构 北京金信知识产权代理有限  
公司 11225  
代理人 朱梅 师杨

(51)Int. Cl.

- C07D 231/56(2006.01)
- C07D 491/048(2006.01)
- C07D 495/04(2006.01)
- C07D 261/20(2006.01)
- A61K 31/416(2006.01)
- A61K 31/4355(2006.01)
- A61K 31/4365(2006.01)
- A61K 31/519(2006.01)
- A61K 31/422(2006.01)
- A61K 31/4439(2006.01)
- A61K 31/423(2006.01)
- A61P 35/00(2006.01)
- A61P 17/06(2006.01)
- A61P 29/00(2006.01)
- A61P 27/02(2006.01)

(56)对比文件

WO 2007005668 A2, 2007.01.11, 实施例33-36, 38-39.

CN 101906076 A, 2010.12.08, 全文, 尤其化合物31, 实施例48.

CN 102470134 A, 2012.05.23, 全文, 尤其化合物5, 12-15.

CN 101018784 A, 2007.08.15, 全文.

CN 103288728 A, 2013.09.11, 全文, 尤其权利要求1.

CN 103351336 A, 2013.10.16, 全文, 尤其权利要求1.

US 5006519 A, 1991.04.09, 全文.

WO 0002871 A1, 2000.01.20, 全文.

WO 2006039718 A2, 2006.04.13, 全文.

WO 2007031265 A2, 2007.03.22, 全文.(续)

审查员 府莹

权利要求书7页 说明书42页

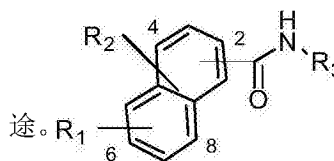
(54)发明名称

萘酰胺类化合物、其制备方法和用途

(57)摘要

本发明涉及如式(I)所示结构的萘酰胺类化合物、其药用盐、其前药及其水合物或溶剂合物, 也涉及所述化合物的制备方法、包含所述化合物的药物组合物以及其作为蛋白酪氨酸激酶抑制剂, 特别是作为VEGFR-2抑制剂, 在制备预防和/

或治疗与异常血管新生相关疾病的药物中的用



(I)

CN 104860885 B

[接上页]

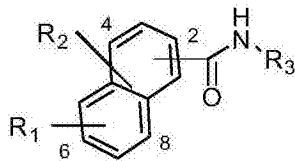
(56)对比文件

Matthew M. Weiss,等.Evaluation of a Series of Naphthamides as Potent, Orally Active Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2 Tyrosine Kinase Inhibitors.《J. Med. Chem.》.2008,第51卷(第6期),全文,尤其

表2和5,化合,2-3,10-22.

Chandrasekhar V. Miduturu,等.High-Throughput Kinase Profiling:A More Efficient Approach toward the Discovery of New Kinase Inhibitors.《Chemistry & Biology》.2011,第18卷(第7期),全文,尤其化合物A47.

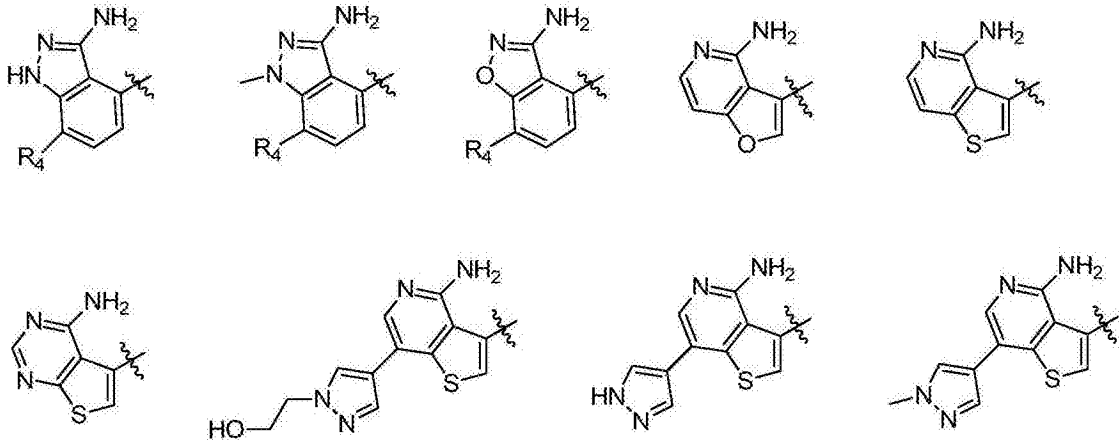
1. 通式 (I) 所示的化合物或其药用盐:



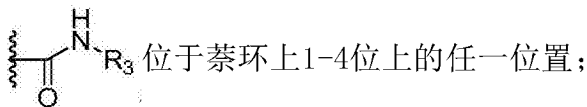
(I)

其中:

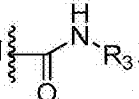
R<sub>1</sub>位于萘环上5-8位上的任一位置,且为以下结构:



其中, R<sub>4</sub>选自氢、卤素、C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>烷基和C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>烷氧基,



R<sub>3</sub>选自氢、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>烷基、C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>环烷基、取代或未取代的苯基和含有选自N、O和S中的1至5个杂原子的取代或未取代的5-10元杂芳基;在取代的情况下,所述取代基为1-3个取代基,所述的取代基各自独立地选自C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>烷基、C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>烷氧基、卤代C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>烷基、卤代C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>烷氧基、羟基、氨基、硝基和卤素;

R<sub>2</sub>位于萘环上1-8位上除了R<sub>1</sub>和之外的任一位置,为氢或卤素。

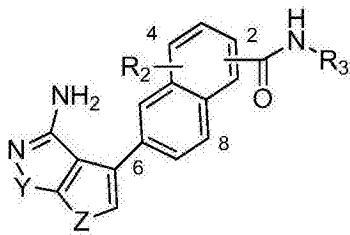
2. 根据权利要求1所述的化合物或其药用盐,其中,

R<sub>3</sub>选自氢、C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>烷基、C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>环烷基、取代或未取代的苯基和含有选自N、O和S中的1至3个杂原子的取代或未取代的5-6元杂芳基;在取代的情况下,所述取代基为1-3个取代基,所述的取代基各自独立地选自C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>烷基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、羟基、氨基、硝基、F、Cl和Br;

R<sub>2</sub>为氢、F、Cl或Br。

3. 根据权利要求1或2所述的化合物或其药用盐,其中, R<sub>4</sub>选自氢、F、Cl、Br、甲基和甲氧基。

4. 通式 (II) 所示的化合物或其药用盐:



(II)

其中,  $R_2$ 和  $\text{NH-R}_3$ 的定义如权利要求1所述;

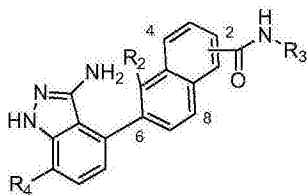
Z为C( $R_5$ )=CH、S或O;

Y为NH、NMe、O、CH=C( $R_6$ )或CH=N;

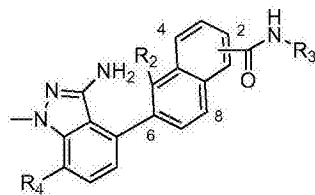
$R_5$ 选自氢、卤素、C1~C3烷基和C1~C3烷氧基;  $R_6$ 选自氢、吡啶基、C1~C3烷基取代的吡啶基和羟基C1~C3烷基取代的吡啶基。

5. 根据权利要求4所述的化合物或其药用盐, 其中,  $R_5$ 选自氢、F、Cl、Br、甲基和甲氧基;  $R_6$ 选自氢、吡啶基、甲基取代的吡啶基和羟乙基取代的吡啶基。

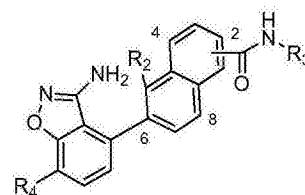
6. 根据权利要求1所述的化合物或其药用盐, 其中, 所述化合物为通式(III)、(IV)、(V)或(VI)所示的化合物:



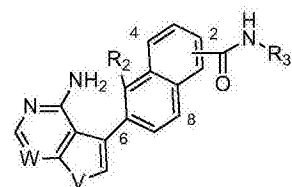
(III)



(IV)



(V)



(VI)

其中,  $\text{NH-R}_3$ 位于萘环上的1位或2位;  $R_2$ 和 $R_3$ 的定义如权利要求1中所述;  $R_4$ 选自氢、卤素、C1~C3烷基和C1~C3烷氧基;

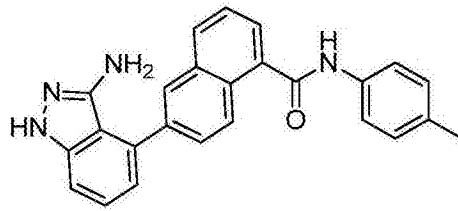
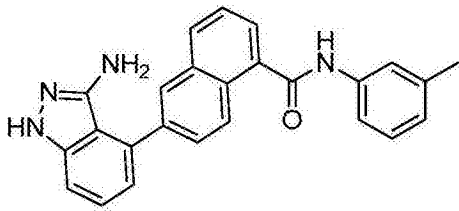
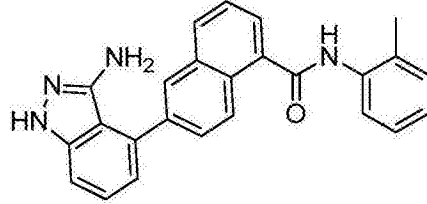
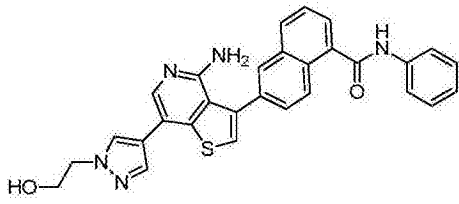
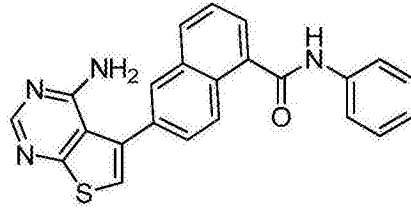
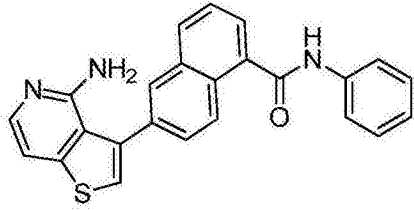
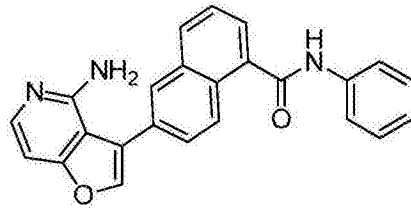
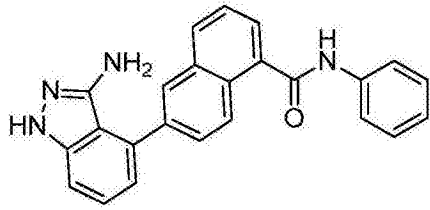
V为S或O;

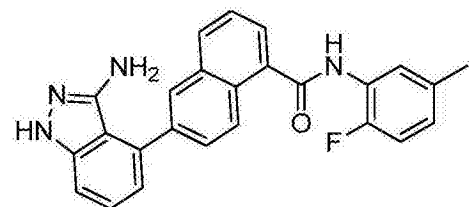
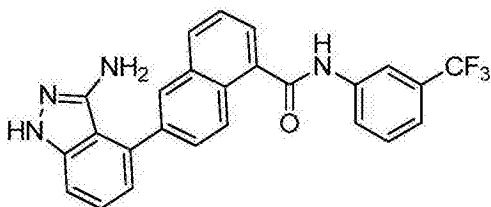
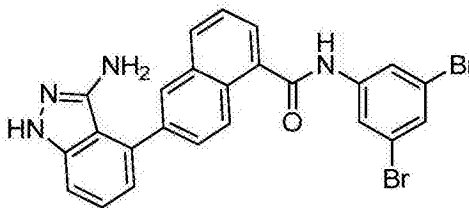
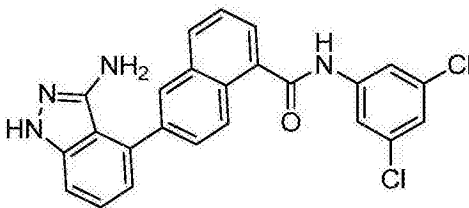
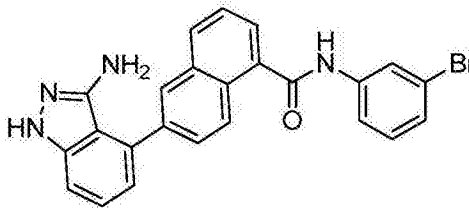
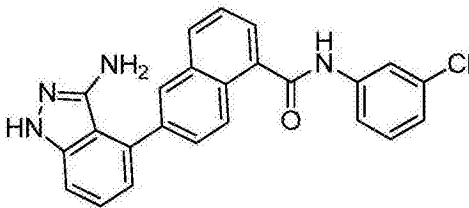
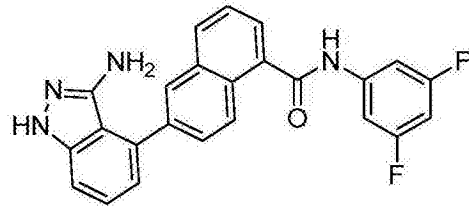
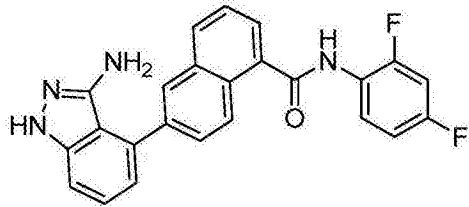
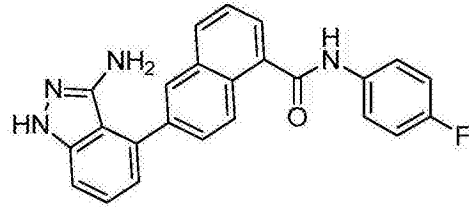
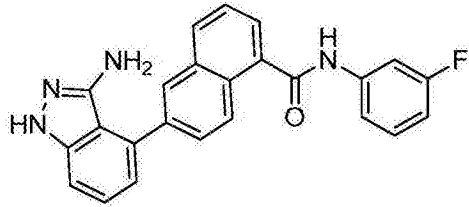
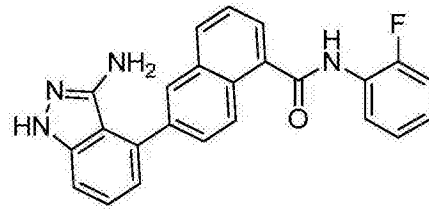
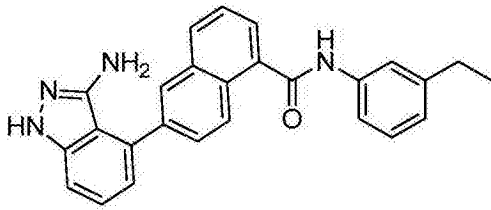
W为N或C( $R_7$ );

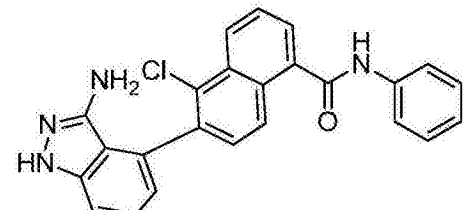
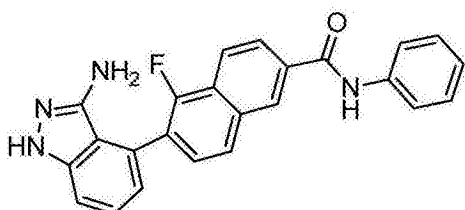
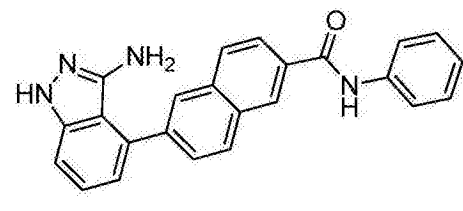
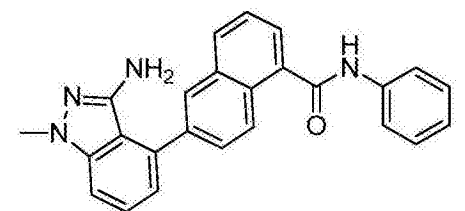
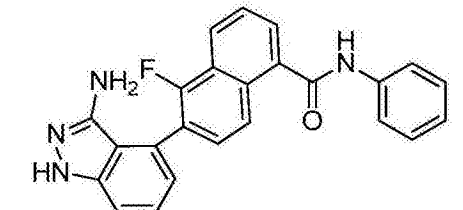
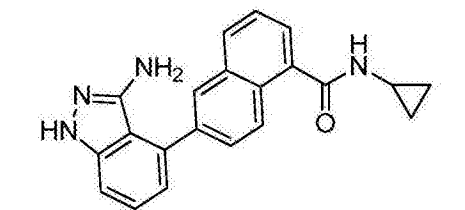
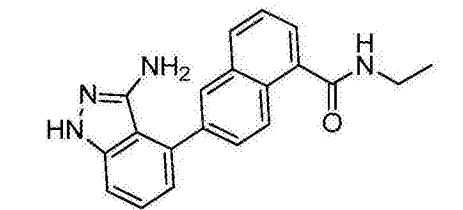
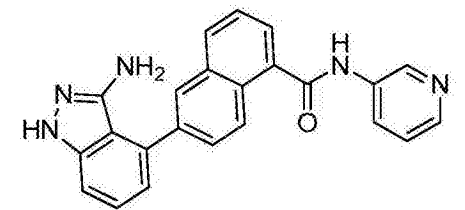
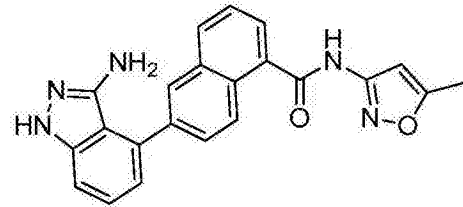
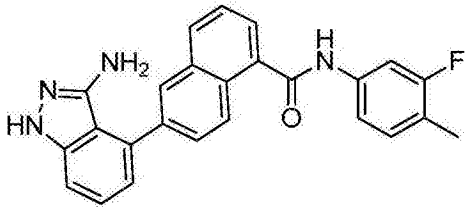
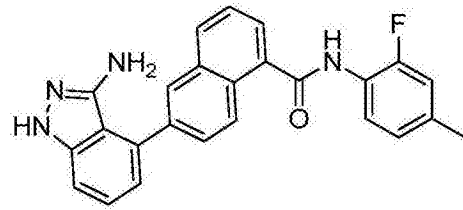
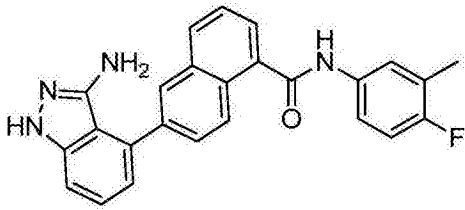
$R_7$ 选自氢、吡啶基、C1~C3烷基取代的吡啶基和羟基C1~C3烷基取代的吡啶基。

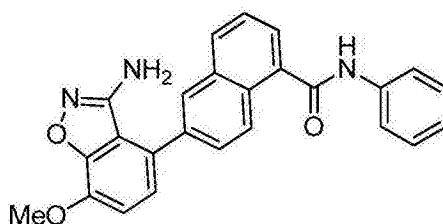
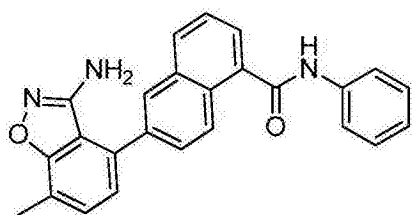
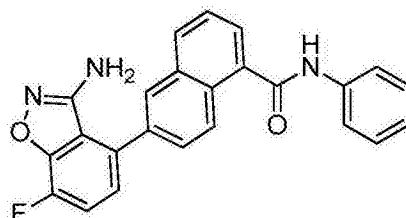
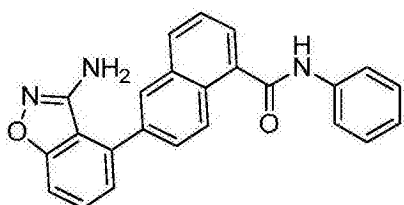
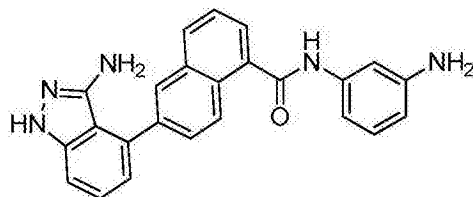
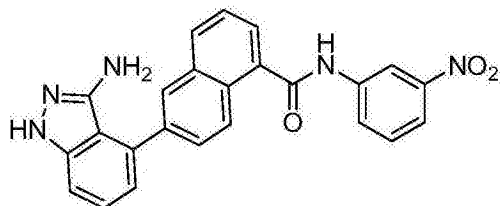
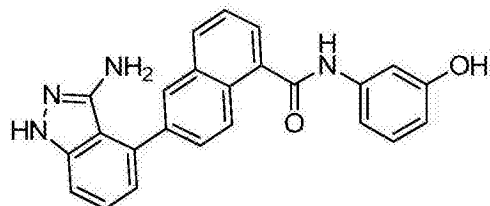
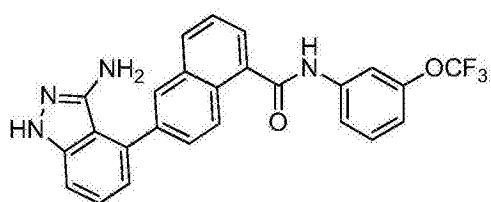
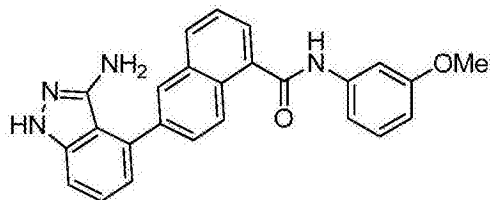
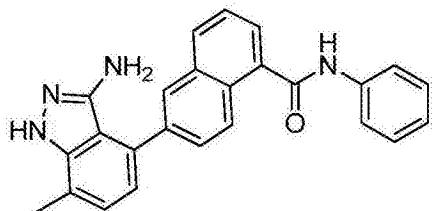
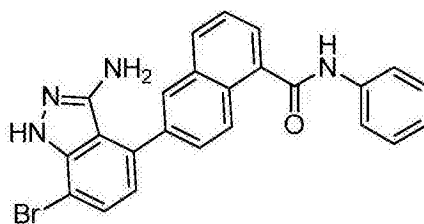
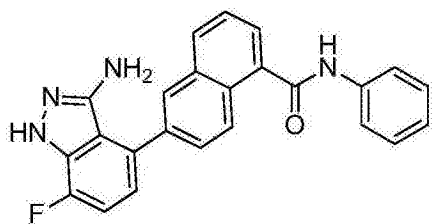
7. 根据权利要求6所述的化合物或其药用盐, 其中,  $R_4$ 选自氢、F、Cl、Br、甲基和甲氧基;  $R_7$ 选自氢、吡啶基、甲基取代的吡啶基和羟乙基取代的吡啶基。

8. 根据权利要求1所述的化合物或其药用盐, 其中, 所述化合物选自如下化合物:









9. 一种药物组合物,所述药物组合物包含治疗有效量的选自根据权利要求1-8中任一项所述的化合物和其药用盐中的一种或多种以及任选地药学上可接受的载体。

10. 选自根据权利要求1-8中任一项所述的化合物和其药用盐中的一种或多种以及根据权利要求9的药物组合物在制备预防和/或治疗与异常血管新生相关疾病的药物中的用途。

11. 根据权利要求10所述的用途,其中,所述与异常血管新生相关疾病选自肿瘤、风湿



性关节炎、老年黄斑退变和银屑病。

12. 根据权利要求11所述的用途,所述的肿瘤包括肺癌、乳腺癌、结肠癌、前列腺癌、胰癌、胃癌、肝癌、卵巢癌、肾癌、神经胶质瘤、黑色素瘤、胰腺癌、头颈部癌症、膀胱癌、宫颈癌、胆管癌、鼻咽癌、甲状腺癌、骨肉瘤、滑液肉瘤、横纹肌肉瘤、纤维肉瘤、平滑肌肉瘤、骨髓瘤和淋巴瘤。

13. 选自根据权利要求1-8中任一项所述的化合物和其药用盐中的一种或多种以及根据权利要求9的药物组合物在制备作为蛋白酪氨酸激酶抑制剂的药物中的用途。

14. 选自根据权利要求1-8中任一项所述的化合物和其药用盐中的一种或多种以及根据权利要求9的药物组合物在制备作为VEGFR-2抑制剂的药物中的用途。

## 萘酰胺类化合物、其制备方法和用途

### 技术领域

[0001] 本发明属于药物化学和药物治疗学领域,具体涉及萘酰胺类化合物、其药用盐、其前药及其水合物或溶剂合物,也涉及所述化合物的制备方法、包含所述化合物的药物组合物以及其作为蛋白酪氨酸激酶抑制剂,特别是作为VEGFR-2抑制剂,在制备预防和/或治疗与异常血管新生相关疾病的药物中的用途。

### 背景技术

[0002] 血管新生(Angiogenesis),即从已经存在的血管中构建出来新的血管,是许多生理和病理进程发生的重要机理。正常情况下血管新生仅发生在胚胎发育期,创伤愈合期和女性的生理周期。病理条件下会出现异常的血管新生(Shibuya M.BMB.Rep.2008;41(4):278-86.),尤其在肿瘤的生长过程中需要新生血管来供应营养物质和排泄代谢物,内皮的增殖和新血管的形成促进实体瘤的增大。

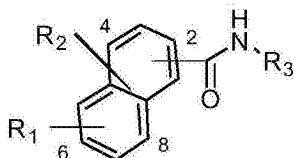
[0003] 调节内皮细胞增殖和迁移的关键信号系统是血管内皮生长因子(VEGF)及其受体(VEGFR-1,-2和-3)。VEGFR-2具有更高的亲和性和激酶活性,在直接调节血管新生、有丝分裂信号传导和增加通透性中起更重要的作用。血管内皮生长因子受体(VEGFRs)在许多人类实体瘤中高水平表达,包括神经胶质瘤、肺癌、乳腺癌、肾癌、卵巢癌、胃肠道癌。

[0004] VEGF/VEGFR-2信号通路在肿瘤血管的生成中起关键性作用,可以通过阻断或干扰VEGF/VEGFR-2信号通路抑制血管的新生,以达到控制肿瘤的生长的疗效。因此,许多小分子VEGFR-2抑制剂正被开发出来,其中有一些用于治疗血管生成失调相关的疾病如炎症疾病、视网膜病变等。本发明人设计合成了结构新颖的萘酰胺类化合物,通过优化取代基,发现了在酶水平、细胞水平均有很好活性的小分子VEGFR-2抑制剂。

### 发明内容

[0005] 本发明通过对VEGFR-2的晶体结构和其它的酪氨酸激酶抑制剂构效关系的研究,设计合成了一系列结构新颖的化合物,通过分子及细胞筛选模型对这些化合物进行筛选,发现这些化合物在分子水平能够明显抑制VEGFR-2的酶活,细胞水平对VEGF诱导的人脐静脉内皮细胞(HUVEC)增殖也具有显著的抑制作用。

[0006] 本发明的一个目的在于提供具有下式(I)所示结构的萘酰胺类化合物、其药用盐、其前药及其水合物或溶剂合物



[0007]

(I)

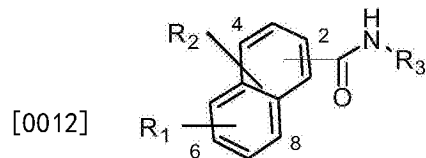
[0008] 本发明的另一个目的在于提供制备上述萘酰胺类化合物的方法。

[0009] 本发明的再一个目的在于提供包含治疗有效量的选自上述萘酰胺类化合物、其药

用盐、其前药及其水合物或溶剂合物中的一种或多种的药物组合物。

[0010] 本发明的又一个目的在于提供选自上述萘酰胺类化合物、其药用盐、其前药及其水合物或溶剂合物中的一种或多种作为蛋白酪氨酸激酶抑制剂,尤其是作为VEGFR-2抑制剂,在制备预防和/或治疗与异常血管新生相关疾病的药物中的用途。

[0011] 具体而言,本发明涉及通式(I)所示的萘酰胺类化合物、其药用盐、其前药及其水合物或溶剂合物:



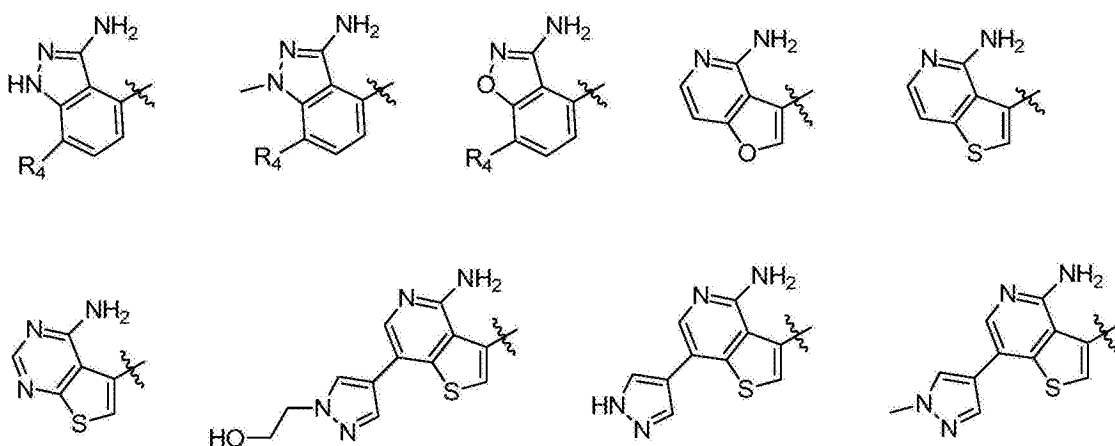
(I)

[0013] 其中:

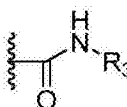
[0014] R<sub>1</sub>可以位于萘环上5-8位上的任一位置,且为含有选自N、O、S和P中的1至5个杂原子的取代或未取代的5-16元单环、二环或三环杂芳基,优选为含有选自N、O和S中的1至3个杂原子的取代或未取代的5-10元单环或二环杂芳基,更优选为取代或未取代的下列基团:吡唑基、呋喃基、吡咯基、吡啶基、咪唑基(如,1H-咪唑基、2H-咪唑基)、呋喃并[3,2-c]吡啶基、噻吩并[3,2-c]吡啶基、噻吩并[2,3-d]嘧啶基、苯并[d]异噁唑基、苯并[d]异噻唑基、咪唑基、喹啉基或异喹啉基;最优选为取代或未取代的下列基团:咪唑基(如,1H-咪唑基)、呋喃并[3,2-c]吡啶基、噻吩并[3,2-c]吡啶基或噻吩并[2,3-d]嘧啶基、苯并[d]异噁唑基;在取代的情况下,所述取代基可以为1-3个取代基,所述取代基各自独立地选自氨基、C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>烷基、C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>烷氧基、卤素、吡唑基、C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>烷基取代的吡唑基和羟基C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>烷基取代的吡唑基,优选选自氨基、甲基、甲氧基、F、Cl、Br、吡唑基、甲基取代的吡唑基和羟乙基取代的吡唑基;

[0015] 最优选实施方式中,R<sub>1</sub>为以下结构:

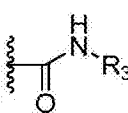
[0016]



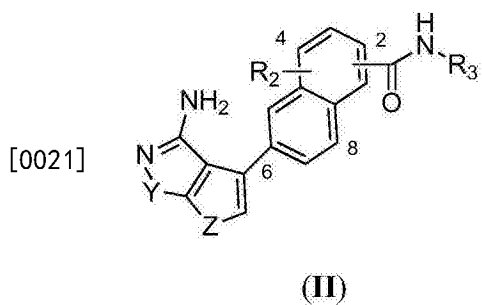
其中,R<sub>4</sub>选自氢、卤素、C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>烷基和C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>烷氧基,优选选自氢、F、Cl、Br、甲基和甲氧基;

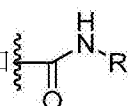
[0017]  可以位于萘环上1-4位上的任一位置；

[0018] R<sub>3</sub>选自氢、C1~C6烷基、C3~C6环烷基、取代或未取代的苯基和含有选自N、O和S中的1至5个杂原子的取代或未取代的5-10元杂芳基，优选选自氢、C1~C3烷基、C3~C6环烷基、取代或未取代的苯基和含有选自N、O和S中的1至3个杂原子的取代或未取代的5-6元杂芳基；更优选选自氢、C1~C3烷基、C3~C6环烷基和取代或未取代的下列基团：苯基、吡啶基、嘧啶基、噁唑基、异噁唑基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、呋喃基和吡咯基；最优选选自氢、C1~C3烷基、C3~C6环烷基和取代或未取代的下列基团：苯基、吡啶基、噁唑基和异噁唑基；在取代的情况下，所述取代基可以为1-3个取代基，所述的取代基各自独立地选自C1~C3烷基、C1~C3烷氧基、卤代C1~C3烷基、卤代C1~C3烷氧基、羟基、氨基、硝基和卤素；优选选自C1~C3烷基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、羟基、氨基、硝基、F、Cl和Br；

[0019] R<sub>2</sub>可以位于萘环上1-8位上除了R<sub>1</sub>和  之外的任一位置，为氢或卤素；优选为氢、F、Cl或Br。

[0020] 优选地，通式(I)所示的萘酰胺类化合物为下式(II)所示的化合物：



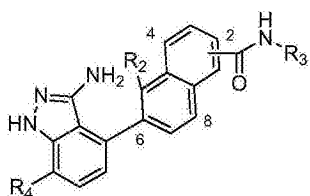
[0022] 其中，R<sub>2</sub>和  的定义如通式(I)中所述；

[0023] Z为C(R<sub>5</sub>)=CH、S或O；

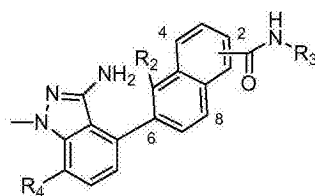
[0024] Y为NH、NMe、O、CH=C(R<sub>6</sub>)或CH=N；

[0025] R<sub>5</sub>选自氢、卤素、C1~C3烷基和C1~C3烷氧基，优选选自氢、F、Cl、Br、甲基和甲氧基；R<sub>6</sub>选自氢、吡唑基、C1~C3烷基取代的吡唑基和羟基C1~C3烷基取代的吡唑基，优选选自氢、吡唑基、甲基取代的吡唑基和羟乙基取代的吡唑基。

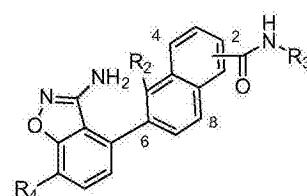
[0026] 优选地，通式(I)所示的萘酰胺类化合物选自下列通式所示的化合物：



(III)

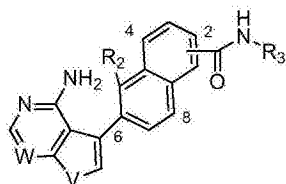


(IV)

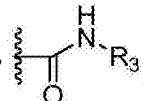


(V)

[0027]



(VI)

[0028] 其中，可位于萘环上的1位或2位；R<sub>2</sub>和R<sub>3</sub>的定义如通式(I)中所述；R<sub>4</sub>选自

氢、卤素、C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>烷基和C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>烷氧基，优选选自氢、F、Cl、Br、甲基和甲氧基；

[0029] V为S或O；

[0030] W为N或C(R<sub>7</sub>)；

[0031] R<sub>7</sub>选自氢、吡唑基、C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>烷基取代的吡唑基和羟基C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>烷基取代的吡唑基，优选选自氢、吡唑基、甲基取代的吡唑基和羟乙基取代的吡唑基。

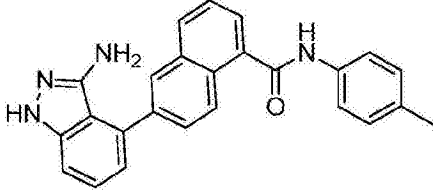
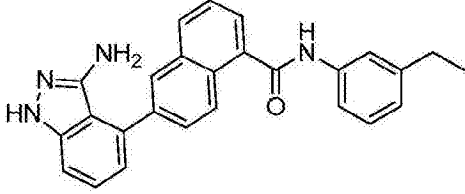
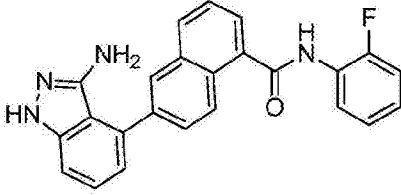
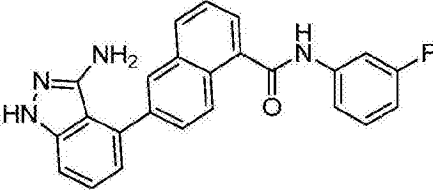
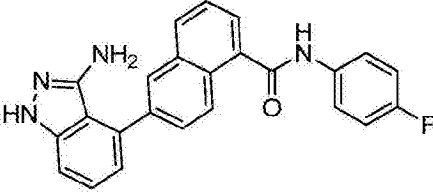
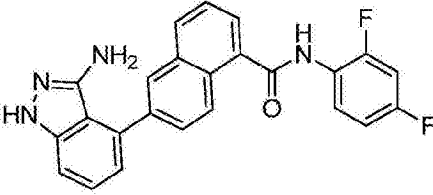
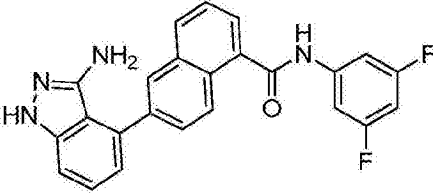
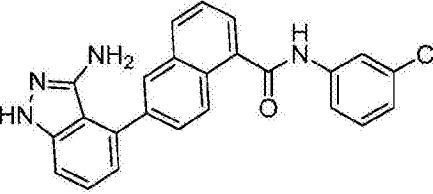
[0032] 优选的，本发明通式(I)所示的萘酰胺类化合物选自下表1中的化合物：

[0033] 表1

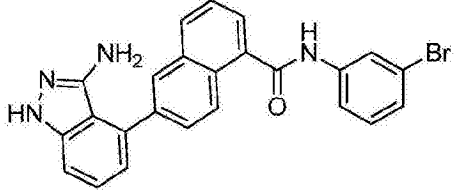
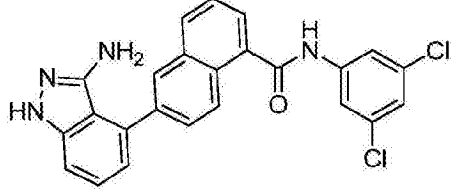
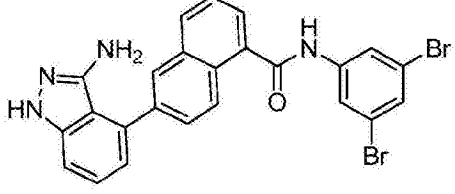
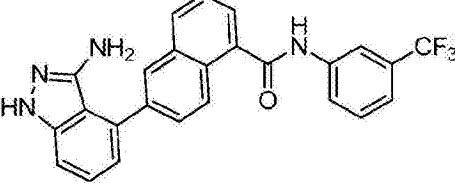
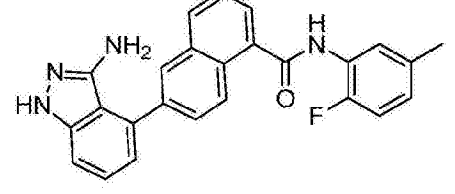
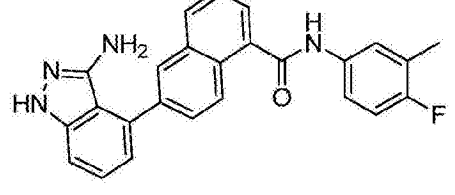
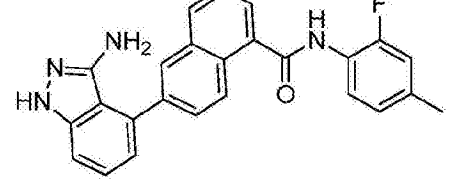
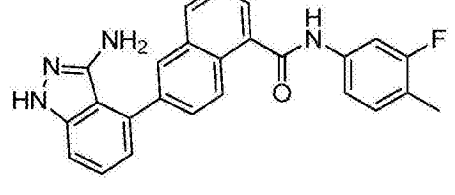
[0034]

化合物	名称	结构式
I-1	6-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)-N-苯基-1-萘甲酰胺	
I-2	6-(4-氨基咪唑并[3,2-c]吡啶-3-基)-N-苯基-1-萘甲酰胺	
I-3	6-(4-氨基噻吩并[3,2-c]吡啶-3-基)-N-苯基-1-萘甲酰胺	
I-4	6-(4-氨基噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)-N-苯基-1-萘甲酰胺	
I-5	6-(4-氨基-7-(1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)噻吩并[3,2-c]吡啶-3-基)-N-苯基-1-萘甲酰胺	
I-6	6-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)-N-(邻-甲苯基)-1-萘甲酰胺	
I-7	6-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)-N-(间-甲苯基)-1-萘甲酰胺	

[0035]

<b>I-8</b>	6-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)-N-(对 甲苯基)-1-萘甲酰胺	
<b>I-9</b>	6-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)-N-(3- 乙基苯基)-1-萘甲酰胺	
<b>I-10</b>	6-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)-N-(2- 氟苯基)-1-萘甲酰胺	
<b>I-11</b>	6-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)-N-(3- 氟苯基)-1-萘甲酰胺	
<b>I-12</b>	6-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)-N-(4- 氟苯基)-1-萘甲酰胺	
<b>I-13</b>	6-(3-氨基-1H-吡唑-4- 基)-N-(2,4-二氟苯基)-1-萘甲酰 胺	
<b>I-14</b>	6-(3-氨基-1H-吡唑-4- 基)-N-(3,5-二氟苯基)-1-萘甲酰 胺	
<b>I-15</b>	6-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)-N-(3- 氯苯基)-1-萘甲酰胺	

[0036]

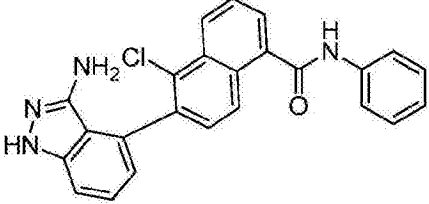
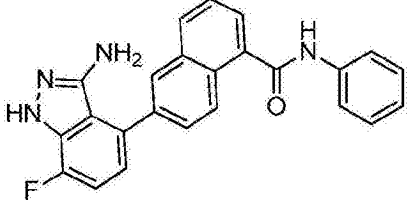
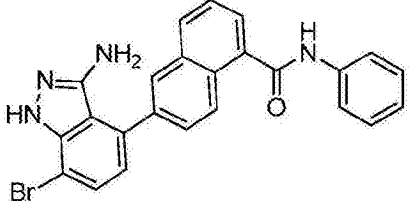
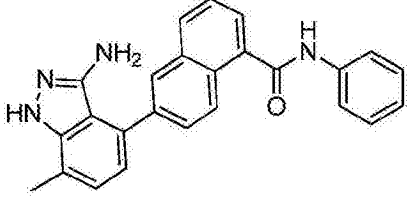
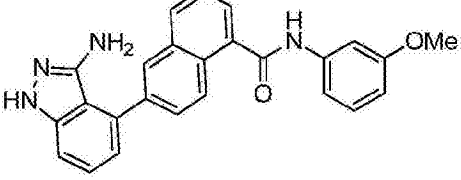
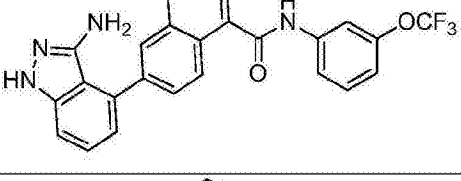
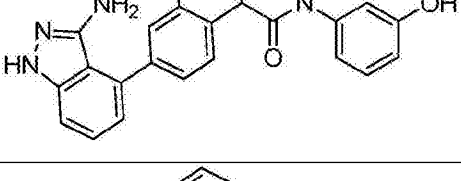
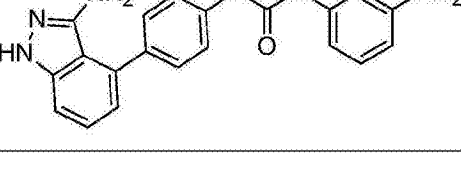
<b>I-16</b>	6-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)-N-(3-溴苯基)-1-萘甲酰胺	
<b>I-17</b>	6-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)-N-(3,5-二氯苯基)-1-萘甲酰胺	
<b>I-18</b>	6-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)-N-(3,5-二溴苯基)-1-萘甲酰胺	
<b>I-19</b>	6-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)-1-萘甲酰胺	
<b>I-20</b>	6-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)-N-(2-氟-5-甲基苯基)-1-萘甲酰胺	
<b>I-21</b>	6-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)-N-(4-氟-3-甲基苯基)-1-萘甲酰胺	
<b>I-22</b>	6-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)-N-(2-氟-4-甲基苯基)-1-萘甲酰胺	
<b>I-23</b>	6-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)-N-(3-氟-4-甲基苯基)-1-萘甲酰胺	



[0037]

I-24	6-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)-N-(5-甲基异噁唑-3-基)-1-萘甲酰胺	
I-25	6-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)-N-(吡啶-3-基)-1-萘甲酰胺	
I-26	6-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)-N-乙基-1-萘甲酰胺	
I-27	6-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)-N-环丙基-1-萘甲酰胺	
I-28	6-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)-5-氟-N-苯基-1-萘甲酰胺	
I-29	6-(3-氨基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-苯基-1-萘甲酰胺	
I-30	6-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)-N-苯基-2-萘甲酰胺	
I-31	6-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)-5-氟-N-苯基-2-萘甲酰胺	

[0038]

I-32	6-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)-5-氯-N-苯基-1-萘甲酰胺	
I-33	6-(3-氨基-7-氟-1H-吡唑-4-基)-N-苯基-1-萘甲酰胺	
I-34	6-(3-氨基-7-溴-1H-吡唑-4-基)-N-苯基-1-萘甲酰胺	
I-35	6-(3-氨基-7-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-苯基-1-萘甲酰胺	
I-36	6-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)-N-(3-甲氧基苯基)-1-萘甲酰胺	
I-37	6-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)-N-(3-(三氟甲氧基)苯基)-1-萘甲酰胺	
I-38	6-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)-N-(3-羟基苯基)-1-萘甲酰胺	
I-39	6-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)-N-(3-硝基苯基)-1-萘甲酰胺	

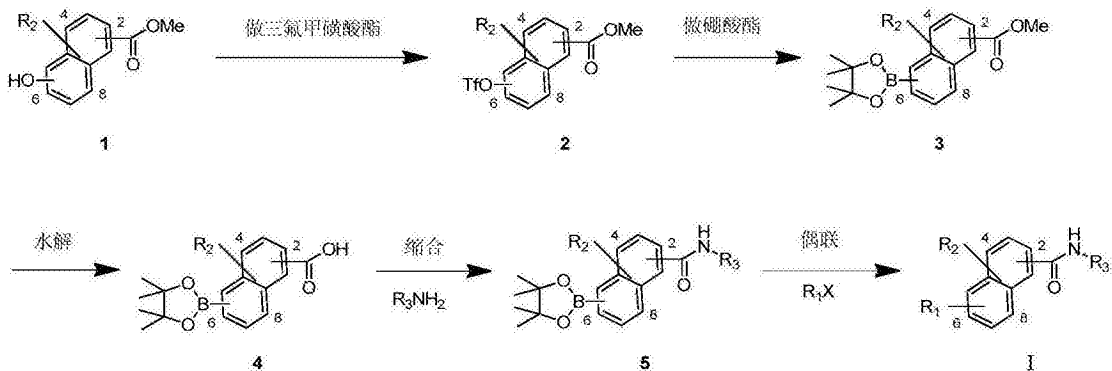
[0039]

I-40	6-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)-N-(3-氨基苯基)-1-萘甲酰胺	
I-41	6-(3-氨基苯并[d]异噁唑-4-基)-N-苯基-1-萘甲酰胺	
I-42	6-(3-氨基-7-氟苯并[d]异噁唑-4-基)-N-苯基-1-萘甲酰胺	
I-43	6-(3-氨基-7-甲基苯并[d]异噁唑-4-基)-N-苯基-1-萘甲酰胺	
I-44	6-(3-氨基-7-甲氧基苯并[d]异噁唑-4-基)-N-苯基-1-萘甲酰胺	

[0040] 本发明化合物的药用盐的制备,可以采用化合物的游离碱,与无机或有机酸直接成盐反应进行。无机或有机酸可选自盐酸、硫酸、磷酸、硝酸、氢氟酸、氢溴酸、甲酸、乙酸、苦味酸、柠檬酸、马来酸、甲烷磺酸、三氟甲烷磺酸、乙烷磺酸和对甲苯磺酸等。

[0041] 本发明还涉及具有通式(I)结构的萘酰胺类化合物的制备方法,例如,包括如下步骤:

[0042]



[0043] 从化合物1出发,将羟基做成三氟甲磺酸酯,接着做成硼酸酯,水解萘甲酸酯后与相应的氨/胺缩合得萘酰胺硼酸酯,最后再与杂芳基卤发生偶联反应得到目标化合物。

[0044] 具体的说,所述制备方法包括如下步骤:

[0045] 1) 化合物1与三氟甲磺酸酐在碱性条件下反应生成化合物2;

[0046] 2) 化合物2与联硼酸频那醇酯在钯催化剂的存在下发生偶联反应得硼酸酯3;

[0047] 3) 化合物3用氢氧化锂或氢氧化钠水解得化合物4;

[0048] 4) 化合物4与相应的氨/胺 $R_3NH_2$ 在二环己基碳二亚胺(DCC)、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺(EDC)、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDCI)或N,N'-二异丙基碳二亚胺(DIC)等缩合剂作用下进行缩合得化合物5;

[0049] 5) 化合物5与相应的杂芳基卤 $R_1X$ 在钯催化剂的存在下发生偶联反应得目标化合物(I);

[0050] 其中, $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 如前所定义和优选,X为卤素,优选为Br或I。

[0051] 本发明的萘酰胺类化合物的制备方法具有反应条件温和、原料丰富易得、操作及后处理简单等优点。

[0052] 本发明还涉及一种药物组合物,所述药物组合物包含治疗有效量的选自式(I)所示萘酰胺类化合物、其药用盐、其前药及其水合物和溶剂合物中的一种或多种以及任选地,药学上可接受的载体,其可用于预防和/或治疗与异常血管新生相关的疾病。所述药物组合物可以根据不同给药途径而制备成各种形式。

[0053] 本发明还涉及选自上述式(I)所示萘酰胺类化合物、其药用盐、其前药及其水合物和溶剂合物中的一种或多种或者上述包含治疗有效量的选自式(I)所示萘酰胺类化合物、其药用盐、其前药及其水合物和溶剂合物中的一种或多种的药物组合物在制备预防和/或治疗与异常血管新生相关疾病的药物中的用途,优选作为蛋白酪氨酸激酶抑制剂,尤其是作为VEGFR-2抑制剂。

[0054] 其中,所述与异常血管新生相关疾病选自肿瘤、风湿性关节炎、老年黄斑退变和银屑病。

[0055] 所述的肿瘤包括肺癌、乳腺癌、结肠癌、前列腺癌、胰癌、胃癌、肝癌、卵巢癌、肾癌、神经胶质瘤、黑色素瘤、胰腺癌、头颈部癌症、膀胱癌、宫颈癌、胆管癌、鼻咽癌、甲状腺癌、骨肉瘤、滑液肉瘤、横纹肌肉瘤、纤维肉瘤、平滑肌肉瘤、骨髓瘤和淋巴瘤等。

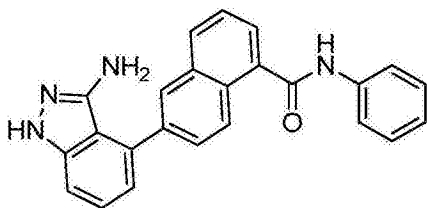
## 具体实施方式

[0056] 在以下的实施例中将进一步举例说明本发明。这些实施例仅用于说明本发明,但不以任何方式限制本发明。除另有定义或说明,本文中所使用的所有专业与科学用语与本领域技术熟练人员所熟悉的意义相同。

[0057] 实施例1:

[0058] 6-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)-N-苯基-1-萘甲酰胺(I-1)

[0059]



[0060] 步骤1:6-(三氟甲基磺酰氧基)-1-萘甲酸甲酯

[0061] 将5克6-羟基-1-萘甲酸溶于200毫升甲醇中,搅拌下滴加2.8毫升氯化亚砷,加热回流2小时,冷却至室温,减压浓缩干得棕黄色固体6-羟基-1-萘甲酸甲酯,直接投入下步反应;将2.5克6-羟基-1-萘甲酸甲酯溶于150毫升二氯甲烷中,于-78℃搅拌下,滴加6.5毫升二异丙基乙基胺,3毫升三氟甲烷磺酸酐,在此温度下搅拌1小时后,倒入100毫升饱和氯化铵水溶液,分出有机相,水相用二氯甲烷萃取,合并有机相,饱和氯化钠洗,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,残余物柱层析(乙酸乙酯:石油醚=5:95),得棕黄色固体6-(三氟甲基磺酰氧基)-1-萘甲酸甲酯,重3.85克,收率:93%。

[0062]  $^1\text{H NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.97 (s, 3H), 7.74-7.81 (m, 2H), 8.27 (dd,  $J=7.2, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 8.30 (d,  $J=3.0\text{Hz}$ , 1H), 8.36 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 8.94 (d,  $J=9.3\text{Hz}$ , 1H) .

[0063] 步骤2:6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-萘甲酸甲酯

[0064] 反应瓶中加入3克6-(三氟甲基磺酰氧基)-1-萘甲酸甲酯,2.74克联硼酸频那醇酯,675毫克[1,1'-双(二苯基磷)二茂铁]二氯化钡,498毫克1,1'-双(二苯基磷)二茂铁,2.87克醋酸钾和60毫升二氧六环,在氩气氛下加热至80℃搅拌4小时,冷却至室温,加入水和乙酸乙酯,分液,水相用乙酸乙酯萃取,合并有机相,饱和氯化钠洗,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,残余物柱层析(乙酸乙酯:石油醚=5:95),得棕黄油状物6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-萘甲酸甲酯,重2.74克,收率:98%。

[0065]  $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.40 (s, 12H), 4.01 (s, 3H), 7.50 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H), 7.97 (dd,  $J=8.7, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 8.06 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.22 (dd,  $J=7.5, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 8.40 (s, 1H), 8.88 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 1H) .

[0066] 步骤3:6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-萘甲酸

[0067] 将2.74克6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-萘甲酸甲酯溶于27毫升四氢呋喃和27毫升水,搅拌下加入1.11克氢氧化锂,室温搅拌12小时,用2摩尔每升的盐酸酸化,乙酸乙酯萃取,合并有机相,饱和氯化钠洗,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,残余物柱层析(甲醇:二氯甲烷=3:97),得淡黄色固体6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-萘甲酸,重2.04克,收率:78%。

[0068]  $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.41 (s, 12H), 7.55 (t,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.80 (dd,  $J=8.4, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 8.13 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 8.43-8.46 (m, 2H), 9.05 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H) .

[0069] 步骤4:N-苯基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-萘甲酰胺

[0070] 将80毫克6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-萘甲酸,溶于8毫升二氯甲烷中,在0℃搅拌下,依次加入39毫克4-二甲氨基吡啶、77毫克1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐,15分钟后,加入27微升苯胺,升至室温搅拌过夜,次日浓缩,残余物柱层析(二氯甲烷),得类白色固体N-苯基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-萘甲酰胺,重52毫克,收率:52%。

[0071]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.40 (s, 12H) , 7.19 (m, 2H) , 7.41 (m, 2H) , 7.52 (m, 1H) , 7.69-7.01 (m, 3H) , 7.79 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H) , 7.92 (dd,  $J=8.4, 1.2\text{Hz}$ , 1H) , 8.02 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) , 8.34 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) , 8.15 (s, 1H) .

[0072] 步骤5: 4-碘-1H-吡啶-3-胺

[0073] 将500毫克2-氟-6-碘苯甲腈和1.3毫升水合肼(85%)溶于10毫升正丁醇,加热至110℃搅拌6小时,冷却至室温,加入水和乙酸乙酯,分液,水相用乙酸乙酯萃取,合并有机相,饱和氯化钠洗,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩干,得棕黄色固体4-碘-1H-吡啶-3-胺,重502毫克,收率:96%。

[0074]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 5.05 (s, 2H) , 6.90-6.96 (m, 1H) , 7.29 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H) , 7.34 (d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H) , 11.80 (s, 1H) .

[0075] 步骤6: 6-(3-氨基-1H-吡啶-4-基)-N-苯基-1-萘甲酰胺 (I-1)

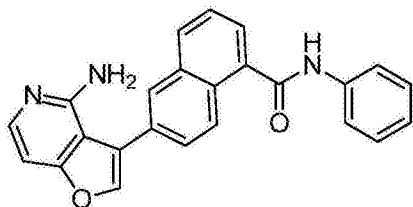
[0076] 反应瓶中加入30毫克N-苯基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-萘甲酰胺,17毫克4-碘-1H-吡啶-3-胺,5毫克双三苯基磷二氯化钨,18毫克碳酸钠,2毫升乙醇,1毫升甲苯和1毫升水,在氩气氛下加热至85℃搅拌2小时,冷却至室温,加入水和乙酸乙酯,分液,水相用乙酸乙酯萃取,合并有机相,饱和氯化钠洗,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,残余物柱层析(甲醇:二氯甲烷=3:97),得类白色固体I-1,重14毫克,收率:56%。

[0077]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 4.32 (s, 2H) , 6.95 (t,  $J=3.6\text{Hz}$ , 1H) , 7.14 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) , 7.34-7.37 (m, 2H) , 7.39 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) , 7.68 (dd,  $J=8.4, 7.2\text{Hz}$ , 1H) , 7.75 (dd,  $J=8.8, 2.0\text{Hz}$ , 1H) , 7.81 (dd,  $J=7.2, 0.8\text{Hz}$ , 1H) , 7.84 (d,  $J=8.0$ , 2H) , 8.14 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) , 8.18 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) , 8.30 (d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H) , 10.64 (s, 1H) , 11.84 (s, 1H) .

[0078] 实施例2:

[0079] 6-(4-氨基咪唑并[3,2-c]吡啶-3-基)-N-苯基-1-萘甲酰胺 (I-2)

[0080]



[0081] 步骤1: 3-溴咪唑并[3,2-c]吡啶-4-胺

[0082] 不锈钢封管中,加入200毫克3-溴-4-氯咪唑并[3,2-c]吡啶,3毫升浓氨水,3毫升二氧六环,封闭加热至150℃搅拌3天,冷却至室温,加入水和乙酸乙酯,分液,水相用乙酸乙酯萃取,合并有机相,饱和氯化钠洗,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩干,得棕黄色固体3-溴咪唑并[3,2-c]吡啶-4-胺,重98毫克,收率:67%。

[0083]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 6.19 (s, 2H) , 6.92 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) , 7.85 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) , 8.11 (s, 1H) .

[0084] 步骤2: 6-(4-氨基咪唑并[3,2-c]吡啶-3-基)-N-苯基-1-萘甲酰胺 (I-2)

[0085] 将4-碘-1H-吡啶-3-胺换成3-溴咪唑并[3,2-c]吡啶-4-胺,其余所需原料、试剂及制备方法同实施例1中的步骤6,得黄色固体I-2。

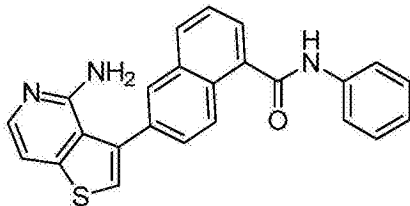
[0086]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 5.68 (s, 2H) , 7.02 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) , 7.11-7.16 (m, 1H) , 7.36-7.42 (m, 2H) , 7.66-7.71 (m, 1H) , 7.76 (dd,  $J=9.0, 1.8\text{Hz}$ , 1H) , 7.82-7.85 (m,

3H), 7.92 (d, J=6.0Hz, 1H), 8.13-8.19 (m, 3H), 8.34 (d, J=8.4Hz, 1H), 10.62 (s, 1H).

[0087] 实施例3:

[0088] 6-(4-氨基噻吩并[3,2-c]吡啶-3-基)-N-苯基-1-萘甲酰胺 (I-3)

[0089]



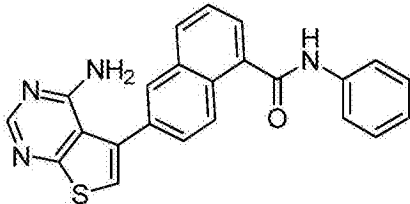
[0090] 将4-碘-1H-吡唑-3-胺换成3-溴噻吩并[3,2-c]吡啶-4-胺,其余所需原料、试剂及制备方法同实施例1中的步骤6,得黄色固体I-3。

[0091]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 5.51 (s, 2H), 7.11-7.16 (m, 1H), 7.34-7.41 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 7.68-7.23 (m, 2H), 7.82-7.88 (m, 4H), 8.16-8.19 (m, 2H), 8.32 (d, J=9.0Hz, 1H), 10.64 (s, 1H).

[0092] 实施例4:

[0093] 6-(4-氨基噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)-N-苯基-1-萘甲酰胺 (I-4)

[0094]



[0095] 步骤1:5-溴噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺

[0096] 不锈钢封管中,加入360毫克5-溴-4-氯噻吩并[2,3-d]嘧啶,20毫升浓氨水,封闭加热至90℃搅拌24小时,冷却至室温,过滤,水洗,得黄色固体5-溴噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺,重272毫克,收率:82%。

[0097]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 6.99-7.65 (br s, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.32 (s, 1H).

[0098] 步骤2:6-(4-氨基噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)-N-苯基-1-萘甲酰胺 (I-4)

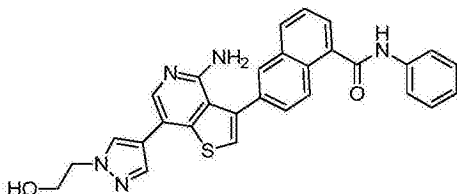
[0099] 将4-碘-1H-吡唑-3-胺换成5-溴噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺,其余所需原料、试剂及制备方法同实施例1中的步骤6,得白色固体I-4。

[0100]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.14 (t, J=7.2Hz, 1H), 7.39-7.41 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.67-7.31 (m, 2H), 7.82-7.85 (m, 3H), 8.16-8.19 (m, 2H), 8.33 (d, J=9.0Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 10.62 (s, 1H).

[0101] 实施例5:

[0102] 6-(4-氨基-7-(1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)噻吩并[3,2-c]吡啶-3-基)-N-苯基-1-萘甲酰胺 (I-5)

[0103]



[0104] 步骤1:2-(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)乙醇

[0105] 将100毫克4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑、91毫克1,3-二氧戊环-2-酮溶于2毫升二甲基甲酰胺,加入336毫克碳酸铯,加热至140℃搅拌0.5小时,冷却至室温,浓缩,残余物柱层析(乙酸乙酯:石油醚=30:70),得淡黄油状物2-(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)乙醇,重93毫克,收率:76%。

[0106]  $^1\text{H NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 1.25 (s, 12H) , 3.71 (q, J=5.4Hz, 2H) , 4.15 (t, J=5.4Hz, 2H) , 4.87 (t, J=5.4Hz, 1H) , 7.57 (s, 1H) , 7.88 (s, 1H) .

[0107] 步骤2:6-(4-氨基-7-碘噻吩并[3,2-c]吡啶-3-基)-N-苯基-1-萘甲酰胺

[0108] 将80毫克6-(4-氨基噻吩并[3,2-c]吡啶-3-基)-N-苯基-1-萘甲酰胺(I-3),溶于3毫升二甲基甲酰胺中,在冰浴搅拌下加入50毫克N-碘代丁二酰亚胺,室温搅拌过夜,次日浓缩,残余物柱层析(甲醇:二氯甲烷=2:98),得黑色固体6-(4-氨基-7-碘噻吩并[3,2-c]吡啶-3-基)-N-苯基-1-萘甲酰胺,重94毫克,收率:90%。

[0109]  $^1\text{H NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 5.58 (s, 2H) , 7.13 (t, J=7.2Hz, 1H) , 7.39 (t, J=7.8Hz, 2H) , 7.68-7.73 (m, 3H) , 7.82-7.85 (m, 3H) , 8.06 (s, 1H) , 8.16-8.19 (m, 2H) , 8.32 (d, J=8.7Hz, 1H) , 10.64 (s, 1H) .

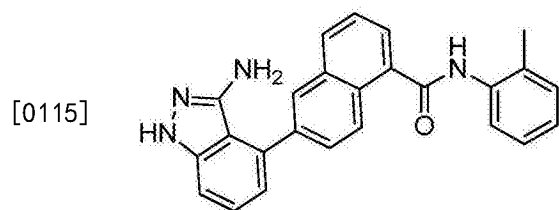
[0110] 步骤3:6-(4-氨基-7-(1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)噻吩并[3,2-c]吡啶-3-基)-N-苯基-1-萘甲酰胺(I-5)

[0111] 反应瓶中加入26毫克6-(4-氨基-7-碘噻吩并[3,2-c]吡啶-3-基)-N-苯基-1-萘甲酰胺,24毫克2-(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)乙醇,4毫克双三苯基磷二氯化钡,13毫克碳酸钠,2毫升乙醇,1毫升甲苯和1毫升水,在氩气氛下加热至90℃搅拌4小时,冷却至室温,加入水和乙酸乙酯,分液,水相用乙酸乙酯萃取,合并有机相,饱和氯化钠洗,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,残余物柱层析(甲醇:二氯甲烷=5:95),得棕色固体I-5,重8毫克,收率:32%。

[0112]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 3.81 (q, J=5.2Hz, 2H) , 4.25 (t, J=5.6Hz, 2H) , 5.02 (t, J=5.2Hz, 1H) , 5.68 (s, 2H) , 7.14 (t, J=7.2Hz, 1H) , 7.39 (t, J=8.0Hz, 2H) , 7.70-7.74 (m, 2H) , 7.77 (s, 1H) , 7.83-7.86 (m, 3H) , 7.96 (s, 1H) , 8.11 (s, 1H) , 8.18-8.22 (m, 3H) , 8.33 (d, J=8.8Hz, 1H) , 10.67 (s, 1H) .

[0113] 实施例6:

[0114] 6-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)-N-(邻-甲基)-1-萘甲酰胺(I-6)



[0116] 步骤1:6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-N-(邻-甲基)-1-萘甲酰胺

[0117] 将苯胺换成邻甲基苯胺,其余所需原料、试剂及制备方法同实施例1中的步骤4,得黄色固体6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-N-(邻-甲基)-1-萘甲酰胺。

[0118]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.40 (s, 12H) , 2.32 (s, 3H) , 7.14-7.17 (m, 1H) ,



7.25-7.26 (m, 1H), 7.31-7.35 (m, 1H), 7.51-7.55 (m, 2H), 7.83 (d, J=6.4Hz, 1H), 7.94 (dd, J=8.4, 1.2Hz, 1H), 8.03 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.14 (d, J=7.2Hz, 1H), 8.40 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.42 (s, 1H).

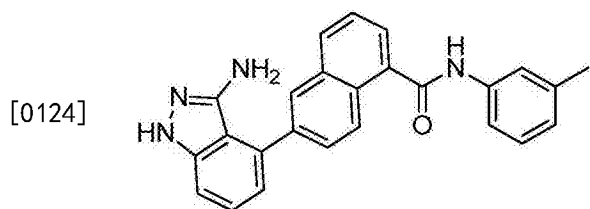
[0119] 步骤2: 6-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)-N-(邻-甲苯基)-1-萘甲酰胺 (I-6)

[0120] 将N-苯基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-萘甲酰胺换成6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-N-(邻-甲苯基)-1-萘甲酰胺,其余所需原料、试剂及制备方法同实施例1中的步骤6,得棕黄色固体I-6。

[0121]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.36 (s, 3H), 4.33 (s, 2H), 6.94-6.96 (m, 1H), 7.20-7.22 (m, 1H), 7.25-7.32 (m, 2H), 7.35-7.36 (m, 2H), 7.54 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.69 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.77 (dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.88 (d, J=7.2Hz, 1H), 8.13 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.18 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.42 (d, J=8.8Hz, 1H), 10.12 (s, 1H), 11.84 (s, 1H).

[0122] 实施例7:

[0123] 6-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)-N-(间-甲苯基)-1-萘甲酰胺 (I-7)



[0125] 步骤1: 6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-N-(间-甲苯基)-1-萘甲酰胺

[0126] 将苯胺换成间-甲基苯胺,其余所需原料、试剂及制备方法同实施例1中的步骤4,得棕黄色固体6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-N-(间-甲苯基)-1-萘甲酰胺。

[0127]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.40 (s, 12H), 2.39 (s, 3H), 6.99 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.27 (t, J=8.1Hz, 1H), 7.42-7.50 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.69-7.75 (m, 2H), 7.90 (dd, J=8.4, 0.9Hz, 1H), 7.99 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.32 (d, J=9.0Hz, 1H), 8.40 (s, 1H).

[0128] 步骤2: 6-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)-N-(间-甲苯基)-1-萘甲酰胺 (I-7)

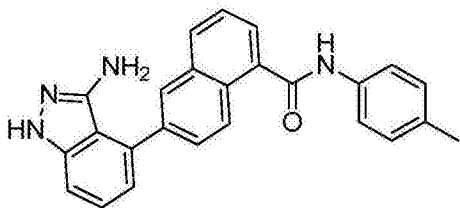
[0129] 将N-苯基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-萘甲酰胺换成6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-N-(间-甲苯基)-1-萘甲酰胺,其余所需原料、试剂及制备方法同实施例1中的步骤6,得类白色固体I-7。

[0130]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.34 (s, 3H), 4.32 (s, 2H), 6.93-6.97 (m, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.34-7.35 (m, 2H), 7.60 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.67 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.75 (dd, J=8.8, 1.6Hz, 1H), 7.79 (d, J=6.8Hz, 1H), 8.13 (d, J=1.2Hz, 1H), 8.18 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.29 (d, J=8.8Hz, 1H), 10.57 (s, 1H), 11.84 (s, 1H).

[0131] 实施例8:

[0132] 6-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)-N-(对-甲苯基)-1-萘甲酰胺 (I-8)

[0133]



[0134] 步骤1:6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-N-(对甲苯基)-1-萘甲酰胺

[0135] 将苯胺换成对甲基苯胺,其余所需原料、试剂及制备方法同实施例1中的步骤4,得黄固体6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-N-(对甲苯基)-1-萘甲酰胺。

[0136]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.40 (s, 12H) , 2.36 (s, 3H) , 7.21 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) , 7.49-7.53 (m, 1H) , 7.57 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H) , 7.64 (s, 1H) , 7.78 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H) , 7.92 (dd,  $J=8.4, 0.8\text{Hz}$ , 1H) , 7.80 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) , 8.34 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) , 8.41 (s, 1H) .

[0137] 步骤2:6-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)-N-(对甲苯基)-1-萘甲酰胺 (I-8)

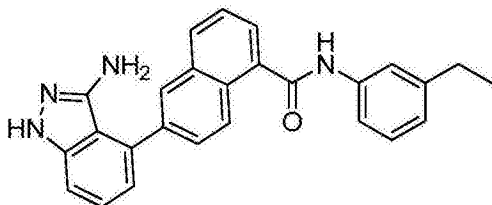
[0138] 将N-苯基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-萘甲酰胺换成6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-N-(对甲苯基)-1-萘甲酰胺,其余所需原料、试剂及制备方法同实施例1中的步骤6,得棕黄色固体I-8。

[0139]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 2.30 (s, 3H) , 4.32 (s, 2H) , 6.94 (t,  $J=4.0\text{Hz}$ , 1H) , 7.19 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) , 7.34-7.35 (m, 2H) , 7.65-7.80 (m, 5H) , 8.13 (s, 1H) , 8.18 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) , 8.30 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H) , 10.56 (s, 1H) , 11.85 (s, 1H) .

[0140] 实施例9:

[0141] 6-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)-N-(3-乙基苯基)-1-萘甲酰胺 (I-9)

[0142]



[0143] 步骤1:N-(3-乙基苯基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-萘甲酰胺

[0144] 将苯胺换成间乙基苯胺,其余所需原料、试剂及制备方法同实施例1中的步骤4,得棕黄固体N-(3-乙基苯基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-萘甲酰胺。

[0145]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.28 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 3H) , 1.40 (s, 12H) , 2.69 (q,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H) , 7.04 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H) , 7.32 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) , 7.49-7.53 (m, 2H) , 7.57 (s, 1H) , 7.65 (s, 1H) , 7.78 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H) , 7.92 (dd,  $J=8.4, 1.2\text{Hz}$ , 1H) , 8.01 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) , 8.35 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) , 8.42 (s, 1H) .

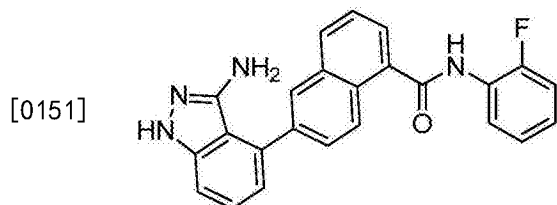
[0146] 步骤2:6-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)-N-(3-乙基苯基)-1-萘甲酰胺 (I-9)

[0147] 将N-苯基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-萘甲酰胺换成N-(3-乙基苯基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-萘甲酰胺,其余所需原料、试剂及制备方法同实施例1中的步骤6,得白色固体I-9。

[0148]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 1.21 (t, J=7.6Hz, 3H) , 2.63 (q, J=7.6, 2H) , 4.32 (s, 2H) , 6.94 (t, J=4.0Hz, 1H) , 6.99 (d, J=7.6Hz, 1H) , 7.27-7.31 (m, 1H) , 7.33-7.36 (m, 2H) , 7.62-7.69 (m, 2H) , 7.73-7.80 (m, 3H) , 8.13 (d, J=1.2Hz, 1H) , 8.18 (d, J=8.0Hz, 1H) , 8.30 (d, J=8.4Hz, 1H) , 10.58 (s, 1H) , 11.84 (s, 1H) .

[0149] 实施例10:

[0150] 6-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)-N-(2-氟苯基)-1-萘甲酰胺 (I-10)



[0152] 步骤1:N-(2-氟苯基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-萘甲酰胺

[0153] 将苯胺换成2-氟苯胺,其余所需原料、试剂及制备方法同实施例1中的步骤4,得黄色固体N-(2-氟苯基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-萘甲酰胺。

[0154]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.40 (s, 12H) , 7.12-7.16 (m, 2H) , 7.24-7.26 (m, 1H) , 7.53 (dd, J=8.4, 7.2Hz, 1H) , 7.82 (dd, J=7.2, 0.8Hz, 1H) , 7.93-7.95 (m, 2H) , 8.04 (d, J=8.0Hz, 1H) , 8.37 (d, J=8.8Hz, 1H) , 8.43 (s, 1H) , 8.59 (s, 1H) .

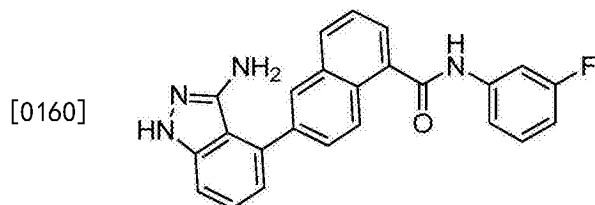
[0155] 步骤2:6-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)-N-(2-氟苯基)-1-萘甲酰胺 (I-10)

[0156] 将N-苯基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-萘甲酰胺换成N-(2-氟苯基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-萘甲酰胺,其余所需原料、试剂及制备方法同实施例1中的步骤6,得类白色固体I-10。

[0157]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 4.32 (s, 2H) , 6.95 (t, J=4.0Hz, 1H) , 7.27-7.36 (m, 5H) , 6.68 (t, J=7.6Hz, 1H) , 7.76 (dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H) , 7.81-7.86 (m, 2H) , 8.13 (d, J=1.6Hz, 1H) , 8.19 (d, J=8.4Hz, 1H) , 8.38 (d, J=8.8Hz, 1H) , 10.43 (s, 1H) , 11.84 (s, 1H) .

[0158] 实施例11:

[0159] 6-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)-N-(3-氟苯基)-1-萘甲酰胺 (I-11)



[0161] 步骤1:N-(3-氟苯基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-萘甲酰胺

[0162] 将苯胺换成3-氟苯胺,其余所需原料、试剂及制备方法同实施例1中的步骤4,得淡黄色固体N-(3-氟苯基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-萘甲酰胺。

[0163]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.40 (s, 12H) , 6.87-6.91 (m, 1H) , 7.29-7.35 (m, 2H) , 7.50-7.54 (m, 1H) , 7.69-7.72 (m, 1H) , 7.75-7.79 (m, 2H) , 7.93 (d, J=8.8Hz, 1H) , 8.03 (d, J=8.0Hz, 1H) , 8.31 (d, J=8.8Hz, 1H) , 8.42 (s, 1H) .

[0164] 步骤2:6-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)-N-(3-氟苯基)-1-萘甲酰胺(I-11)

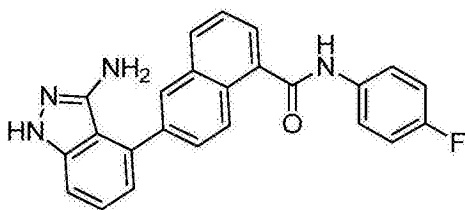
[0165] 将N-苯基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-萘甲酰胺换成N-(3-氟苯基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-萘甲酰胺,其余所需原料、试剂及制备方法同实施例1中的步骤6,得类白色固体I-11。

[0166]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.32 (s, 2H), 6.94-7.00 (m, 2H), 7.35-7.36 (m, 2H), 7.40-7.45 (m, 1H), 7.58 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.67-7.71 (m, 1H), 7.76 (dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.82-7.86 (m, 2H), 8.14 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.20 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.30 (d, J=8.8Hz, 1H), 10.86 (s, 1H), 11.85 (s, 1H) .

[0167] 实施例12:

[0168] 6-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)-N-(4-氟苯基)-1-萘甲酰胺(I-12)

[0169]



[0170] 步骤1:N-(4-氟苯基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-萘甲酰胺

[0171] 将苯胺换成4-氟苯胺,其余所需原料、试剂及制备方法同实施例1中的步骤4,得类白色固体N-(4-氟苯基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-萘甲酰胺。

[0172]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.40 (s, 12H), 7.10 (t, J=8.4Hz, 2H), 7.50-7.54 (m, 1H), 7.64-7.69 (m, 3H), 7.78 (d, J=6.4Hz, 1H), 7.93 (dd, J=8.4, 1.2Hz, 1H), 8.02 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.32 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.42 (s, 1H) .

[0173] 步骤2:6-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)-N-(4-氟苯基)-1-萘甲酰胺(I-12)

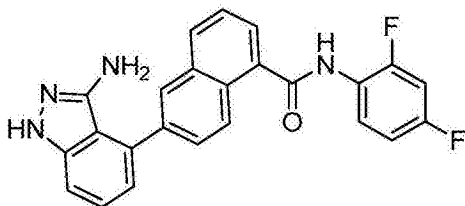
[0174] 将N-苯基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-萘甲酰胺换成N-(4-氟苯基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-萘甲酰胺,其余所需原料、试剂及制备方法同实施例1中的步骤6,得类白色固体I-12。

[0175]  $^1\text{H NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.31 (s, 2H), 6.93-6.96 (m, 1H), 7.24 (t, J=9.0Hz, 2H), 7.34-7.36 (m, 2H), 7.65-7.70 (m, 1H), 7.75 (dd, J=8.7, 1.8Hz, 1H), 7.80-7.88 (m, 3H), 8.13 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.18 (d, J=8.1Hz, 1H), 8.31 (d, J=9.0Hz, 1H), 10.68 (s, 1H), 11.83 (s, 1H) .

[0176] 实施例13:

[0177] 6-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)-N-(2,4-二氟苯基)-1-萘甲酰胺(I-13)

[0178]



[0179] 步骤1:N-(2,4-二氟苯基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-萘甲酰胺

[0180] 将苯胺换成2,4-二氟苯胺,其余所需原料、试剂及制备方法同实施例1中的步骤4,得黄色固体N-(2,4-二氟苯基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-萘甲酰胺。

[0181]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.40 (s, 12H) , 6.92-7.03 (m, 2H) , 7.54-7.57 (m, 1H) , 7.83-7.84 (m, 2H) , 7.96 (dd, J=8.4, 1.2Hz, 1H) , 8.06 (d, J=8.0Hz, 1H) , 8.37 (d, J=8.8Hz, 1H) , 8.44 (s, 1H) , 8.55-8.58 (m, 1H) .

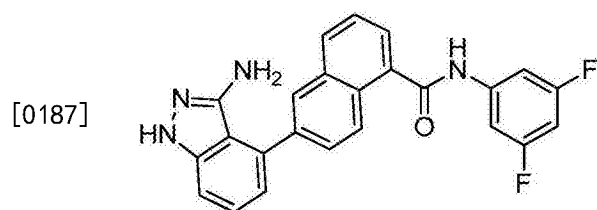
[0182] 步骤2:6-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)-N-(2,4-二氟苯基)-1-萘甲酰胺 (I-13)

[0183] 将N-苯基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-萘甲酰胺换成N-(2,4-二氟苯基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-萘甲酰胺,其余所需原料、试剂及制备方法同实施例1中的步骤6,得白色固体I-13。

[0184]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 4.32 (s, 2H) , 6.95 (t, J=4.0Hz, 1H) , 7.18-7.22 (m, 1H) , 7.35-7.36 (m, 2H) , 7.39-7.44 (m, 1H) , 7.68 (t, J=7.6Hz, 1H) , 7.75-7.80 (m, 2H) , 7.85 (d, J=6.8Hz, 1H) , 8.13 (d, J=1.6Hz, 1H) , 8.19 (d, J=8.0Hz, 1H) , 8.38 (d, J=8.8Hz, 1H) , 10.44 (s, 1H) , 11.85 (s, 1H) .

[0185] 实施例14:

[0186] 6-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)-N-(3,5-二氟苯基)-1-萘甲酰胺 (I-14)



[0188] 步骤1:N-(3,5-二氟苯基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-萘甲酰胺

[0189] 将苯胺换成3,5-二氟苯胺,其余所需原料、试剂及制备方法同实施例1中的步骤4,得类白色固体N-(3,5-二氟苯基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-萘甲酰胺。

[0190]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.40 (s, 12H) , 6.61-6.66 (m, 1H) , 7.31 (d, J=7.2Hz, 2H) , 7.49-7.53 (m, 1H) , 7.75-7.77 (m, 2H) , 7.94 (d, J=8.8Hz, 1H) , 8.03 (d, J=8.4Hz, 1H) , 8.28 (d, J=8.4Hz, 1H) , 8.42 (s, 1H) .

[0191] 步骤2:6-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)-N-(3,5-二氟苯基)-1-萘甲酰胺 (I-14)

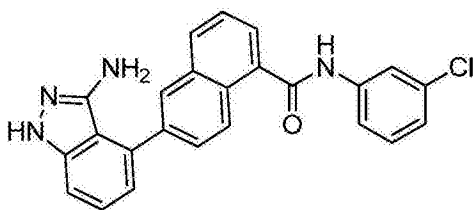
[0192] 将N-苯基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-萘甲酰胺换成N-(3,5-二氟苯基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-萘甲酰胺,其余所需原料、试剂及制备方法同实施例1中的步骤6,得淡黄色固体I-14。

[0193]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 4.32 (s, 2H) , 6.95-7.02 (m, 2H) , 7.35 (s, 2H) , 7.57-7.59 (s, 2H) , 7.69-7.85 (m, 3H) , 8.15-8.31 (m, 3H) , 11.02 (s, 1H) , 11.85 (s, 1H) .

[0194] 实施例15:

[0195] 6-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)-N-(3-氯苯基)-1-萘甲酰胺 (I-15)

[0196]



[0197] 步骤1:N-(3-氯苯基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-萘甲酰胺

[0198] 将苯胺换成3-氯苯胺,其余所需原料、试剂及制备方法同实施例1中的步骤4,得淡黄固体N-(3-氯苯基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-萘甲酰胺。

[0199]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.40 (s, 12H), 7.16 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.30-7.34 (m, 1H), 7.50-7.54 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.77 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H), 7.86 (s, 1H), 7.93 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 8.02 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.31 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.42 (s, 1H).

[0200] 步骤2:6-(3-氨基-1H-吡啶-4-基)-N-(3-氯苯基)-1-萘甲酰胺 (I-15)

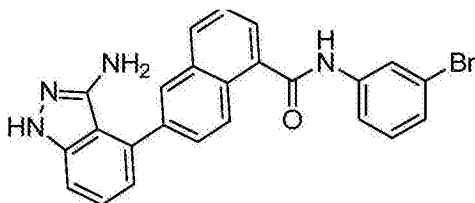
[0201] 将N-苯基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-萘甲酰胺换成N-(3-氯苯基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-萘甲酰胺,其余所需原料、试剂及制备方法同实施例1中的步骤6,得类白色固体I-15。

[0202]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.33 (s, 2H), 6.94 (t,  $J=4.0\text{Hz}$ , 1H), 7.19-7.22 (m, 1H), 7.34-7.35 (m, 2H), 7.42 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.67-7.73 (m, 2H), 7.75 (dd,  $J=8.8$ , 2.0Hz, 1H), 7.83 (dd,  $J=6.8$ , 0.8Hz, 1H), 8.06 (t,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 8.14 (d,  $J=1.6\text{Hz}$ , 1H), 8.20 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.30 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 10.83 (s, 1H), 11.85 (s, 1H).

[0203] 实施例16:

[0204] 6-(3-氨基-1H-吡啶-4-基)-N-(3-溴苯基)-1-萘甲酰胺 (I-16)

[0205]



[0206] 步骤1:N-(3-溴苯基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-萘甲酰胺

[0207] 将苯胺换成3-溴苯胺,其余所需原料、试剂及制备方法同实施例1中的步骤4,得淡黄固体N-(3-溴苯基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-萘甲酰胺。

[0208]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.40 (s, 12H), 7.28 (m, 1H), 7.31-7.33 (m, 1H), 7.50-7.58 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.77 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H), 7.93 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.80-8.04 (m, 2H), 8.31 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.42 (s, 1H).

[0209] 步骤2:6-(3-氨基-1H-吡啶-4-基)-N-(3-溴苯基)-1-萘甲酰胺 (I-16)

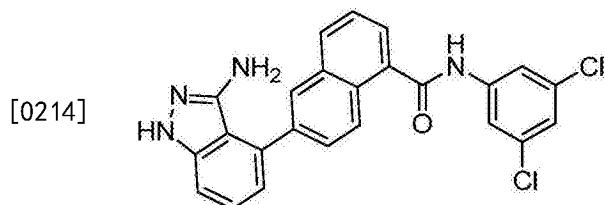
[0210] 将N-苯基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-萘甲酰胺换成N-(3-溴苯基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-萘甲酰胺,其余所需原料、试剂及制备方法同实施例1中的步骤6,得类白色固体I-16。

[0211]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.32 (s, 2H), 6.94 (t,  $J=4.0\text{Hz}$ , 1H), 7.32-7.38 (m, 4H), 7.66-7.70 (m, 1H), 7.74-7.76 (m, 2H), 7.83 (dd,  $J=6.8$ , 0.8Hz, 1H), 8.14 (d,  $J=$

1.2Hz, 1H), 8.19-8.21 (m, 2H), 8.30 (d, J=8.8Hz, 1H), 10.82 (s, 1H), 11.85 (s, 1H).

[0212] 实施例17:

[0213] 6-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)-N-(3,5-二氯苯基)-1-萘甲酰胺 (I-17)



[0215] 步骤1:N-(3,5-二氯苯基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-萘甲酰胺

[0216] 将苯胺换成3,5-二氯苯胺,其余所需原料、试剂及制备方法同实施例1中的步骤4,得白色固体N-(3,5-二氯苯基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-萘甲酰胺。

[0217]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.40 (s, 12H), 7.18 (m, 1H), 7.49-7.54 (m, 1H), 7.67-7.76 (m, 4H), 7.93 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.03 (d, J=8.7Hz, 1H), 8.29 (d, J=9.0Hz, 1H), 8.41 (s, 1H).

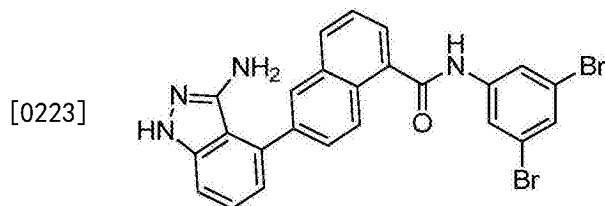
[0218] 步骤2:6-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)-N-(3,5-二氯苯基)-1-萘甲酰胺 (I-17)

[0219] 将N-苯基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-萘甲酰胺换成N-(3,5-二氯苯基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-萘甲酰胺,其余所需原料、试剂及制备方法同实施例1中的步骤6,得类白色固体I-17。

[0220]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.32 (s, 2H), 6.95 (t, J=4.0Hz, 1H), 7.35-7.36 (m, 2H), 7.39 (t, J=2.0Hz, 1H), 7.70 (dd, J=8.0, 7.2Hz, 1H), 7.76 (dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.85 (dd, J=7.2, 1.2Hz, 1H), 7.93-7.94 (m, 2H), 8.15 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.22 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.31 (d, J=8.4Hz, 1H), 10.99 (s, 1H), 11.85 (s, 1H).

[0221] 实施例18:

[0222] 6-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)-N-(3,5-二溴苯基)-1-萘甲酰胺 (I-18)



[0224] 步骤1:N-(3,5-二溴苯基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-萘甲酰胺

[0225] 将苯胺换成3,5-二溴苯胺,其余所需原料、试剂及制备方法同实施例1中的步骤4,得类白色固体N-(3,5-二溴苯基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-萘甲酰胺。

[0226]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.40 (s, 12H), 7.48 (s, 1H), 7.49-7.53 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.75 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.87 (s, 2H), 7.94 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.03 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.28 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.40 (s, 1H).

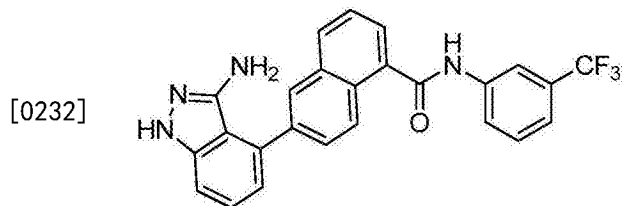
[0227] 步骤2:6-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)-N-(3,5-二溴苯基)-1-萘甲酰胺(I-18)

[0228] 将N-苯基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-萘甲酰胺换成N-(3,5-二溴苯基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-萘甲酰胺,其余所需原料、试剂及制备方法同实施例1中的步骤6,得白色固体I-18。

[0229]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 4.32 (s, 2H) , 6.94 (m, 1H) , 7.34-7.35 (m, 2H) , 7.61 (s, 1H) , 7.67-7.71 (m, 1H) , 7.75-7.77 (m, 1H) , 7.84 (d, J=6.8Hz, 1H) , 8.11-8.15 (m, 3H) , 8.22 (d, J=8.0Hz, 1H) , 8.31 (d, J=8.4Hz, 1H) , 10.94 (s, 1H) , 11.84 (s, 1H) .

[0230] 实施例19:

[0231] 6-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)-1-萘甲酰胺(I-19)



[0233] 步骤1:6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)-1-萘甲酰胺

[0234] 将苯胺换成3-三氟甲基苯胺,其余所需原料、试剂及制备方法同实施例1中的步骤4,得黄固体6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)-1-萘甲酰胺。

[0235]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.40 (s, 12H) , 7.44 (d, J=7.6Hz, 1H) , 7.49-7.54 (m, 2H) , 7.78 (d, J=7.2Hz, 1H) , 7.85 (s, 1H) , 7.89-7.94 (m, 2H) , 8.00-8.04 (m, 2H) , 8.32 (d, J=8.8Hz, 1H) , 8.41 (s, 1H) .

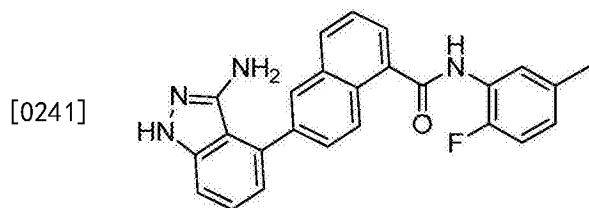
[0236] 步骤2:6-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)-1-萘甲酰胺(I-19)

[0237] 将N-苯基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-萘甲酰胺换成6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)-1-萘甲酰胺,其余所需原料、试剂及制备方法同实施例1中的步骤6,得类白色固体I-19。

[0238]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 4.32 (s, 2H) , 6.95 (t, J=4.0Hz, 1H) , 7.34-7.35 (m, 2H) , 7.50 (d, J=7.6Hz, 1H) , 7.64 (t, J=8.0Hz, 1H) , 7.67-7.71 (m, 1H) , 7.75 (dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H) , 7.86 (dd, J=7.2, 1.2Hz, 1H) , 8.03 (d, J=8.0Hz, 1H) , 8.14 (d, J=1.6Hz, 1H) , 8.21 (d, J=8.4Hz, 1H) , 8.33 (d, J=8.8Hz, 1H) , 8.37 (s, 1H) , 10.99 (s, 1H) , 11.85 (s, 1H) .

[0239] 实施例20:

[0240] 6-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)-N-(2-氟-5-甲基苯基)-1-萘甲酰胺(I-20)



[0242] 步骤1:N-(2-氟-5-甲基苯基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-萘甲酰胺



[0243] 将苯胺换成2-氟-5-甲基苯胺,其余所需原料、试剂及制备方法同实施例1中的步骤4,得棕黄固体N-(2-氟-5-甲基苯基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-萘甲酰胺。

[0244]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.40 (s, 12H) , 2.41 (s, 3H) , 6.91-6.93 (m, 1H) , 7.00-7.04 (m, 1H) , 7.51-7.55 (m, 1H) , 7.81 (d, J=6.4Hz, 1H) , 7.87 (m, 1H) , 7.94 (dd, J=8.4, 1.2Hz, 1H) , 8.03 (d, J=8.0Hz, 1H) , 8.37 (d, J=8.8Hz, 1H) , 8.41-8.42 (m, 2H) .

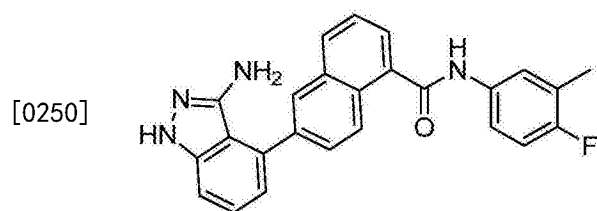
[0245] 步骤2:6-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)-N-(2-氟-5-甲基苯基)-1-萘甲酰胺 (I-20)

[0246] 将N-苯基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-萘甲酰胺换成N-(2-氟-5-甲基苯基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-萘甲酰胺,其余所需原料、试剂及制备方法同实施例1中的步骤6,得类白色固体I-20。

[0247]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) : 2.34 (s, 3H) , 4.32 (s, 2H) , 6.95 (t, J=4.0Hz, 1H) , 7.08-7.10 (m, 1H) , 7.18-7.23 (m, 1H) , 7.35-7.37 (m, 2H) , 7.62 (d, J=6.4Hz, 1H) , 7.65-7.69 (m, 1H) , 7.76 (dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H) , 7.82 (d, J=6.8Hz, 1H) , 8.13 (d, J=1.6Hz, 1H) , 8.18 (d, J=8.0Hz, 1H) , 8.37 (d, J=8.8Hz, 1H) , 10.37 (s, 1H) , 11.86 (s, 1H) .

[0248] 实施例21:

[0249] 6-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)-N-(4-氟-3-甲基苯基)-1-萘甲酰胺 (I-21)



[0251] 步骤1:N-(4-氟-3-甲基苯基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-萘甲酰胺

[0252] 将苯胺换成4-氟-3-甲基苯胺,其余所需原料、试剂及制备方法同实施例1中的步骤4,得类白色固体N-(4-氟-3-甲基苯基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-萘甲酰胺。

[0253]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.40 (s, 12H) , 2.32 (d, J=0.6Hz, 3H) , 7.02 (t, J=9.0Hz, 1H) , 7.39-7.42 (m, 1H) , 7.48-7.53 (m, 1H) , 7.57-7.62 (m, 2H) , 7.76 (d, J=7.2Hz, 1H) , 7.92 (d, J=8.4Hz, 1H) , 8.01 (d, J=7.8Hz, 1H) , 8.32 (d, J=8.4Hz, 1H) , 8.41 (s, 1H) .

[0254] 步骤2:6-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)-N-(4-氟-3-甲基苯基)-1-萘甲酰胺 (I-21)

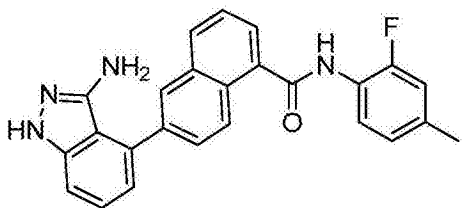
[0255] 将N-苯基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-萘甲酰胺换成N-(4-氟-3-甲基苯基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-萘甲酰胺,其余所需原料、试剂及制备方法同实施例1中的步骤6,得类白色固体I-21。

[0256]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) : 2.27 (s, 3H) , 4.32 (s, 2H) , 6.94 (t, J=3.6Hz, 1H) , 7.16 (t, J=9.2Hz, 1H) , 7.34-7.35 (m, 2H) , 7.61-7.69 (m, 2H) , 7.73-7.80 (m, 3H) , 8.13 (s, 1H) , 8.18 (d, J=8.0Hz, 1H) , 8.29 (d, J=8.4Hz, 1H) , 10.62 (s, 1H) , 11.84 (s, 1H) .

[0257] 实施例22:

[0258] 6-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)-N-(2-氟-4-甲基苯基)-1-萘甲酰胺 (I-22)

[0259]



[0260] 步骤1: N-(2-氟-4-甲基苯基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-萘甲酰胺

[0261] 将苯胺换成2-氟-4-甲基苯胺,其余所需原料、试剂及制备方法同实施例1中的步骤4,得类白色固体N-(2-氟-4-甲基苯基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-萘甲酰胺。

[0262]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.40 (s, 12H), 2.63 (s, 3H), 6.94-7.05 (m, 2H), 7.50-7.55 (m, 1H), 7.78-7.82 (m, 2H), 7.93 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.02 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 8.36-8.44 (m, 3H).

[0263] 步骤2: 6-(3-氨基-1H-吲唑-4-基)-N-(2-氟-4-甲基苯基)-1-萘甲酰胺 (I-22)

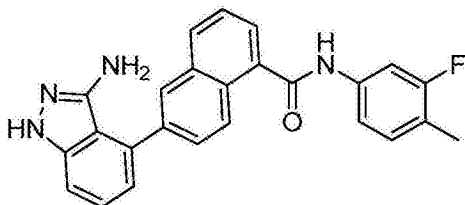
[0264] 将N-苯基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-萘甲酰胺换成N-(2-氟-4-甲基苯基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-萘甲酰胺,其余所需原料、试剂及制备方法同实施例1中的步骤6,得白色固体I-22。

[0265]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.35 (s, 3H), 4.32 (s, 2H), 6.94 (t,  $J=4.0\text{Hz}$ , 1H), 7.07 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.16 (d,  $J=11.6\text{Hz}$ , 1H), 7.34-7.35 (m, 2H), 7.64-7.69 (m, 2H), 7.75 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.83 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H), 8.12 (s, 1H), 8.18 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.37 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 10.32 (s, 1H), 11.85 (s, 1H).

[0266] 实施例23:

[0267] 6-(3-氨基-1H-吲唑-4-基)-N-(3-氟-4-甲基苯基)-1-萘甲酰胺 (I-23)

[0268]



[0269] 步骤1: N-(3-氟-4-甲基苯基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-萘甲酰胺

[0270] 将苯胺换成3-氟-4-甲基苯胺,其余所需原料、试剂及制备方法同实施例1中的步骤4,得类白色固体N-(3-氟-4-甲基苯基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-萘甲酰胺。

[0271]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.40 (s, 12H), 2.27 (d,  $J=1.8\text{Hz}$ , 3H), 7.17-7.18 (m, 2H), 7.48-7.53 (m, 1H), 7.61-7.66 (m, 2H), 7.76 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 7.92 (dd,  $J=8.7, 1.5\text{Hz}$ , 1H), 8.01 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.32 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 8.41 (s, 1H).

[0272] 步骤2: 6-(3-氨基-1H-吲唑-4-基)-N-(3-氟-4-甲基苯基)-1-萘甲酰胺 (I-23)

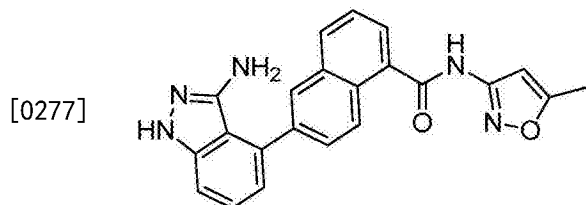
[0273] 将N-苯基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-萘甲酰胺换成N-(3-氟-4-甲基苯基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-萘甲酰胺,

其余所需原料、试剂及制备方法同实施例1中的步骤6,得白色固体I-23。

[0274]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 2.23 (s, 3H) , 4.32 (s, 2H) , 6.94 (t, J=4.0Hz, 1H) , 7.28 (t, J=8.4Hz, 1H) , 7.34-7.35 (m, 2H) , 7.46-7.48 (m, 1H) , 7.68 (t, J=7.6Hz, 1H) , 7.74-7.81 (m, 3H) , 8.13 (s, 1H) , 8.19 (d, J=8.4Hz, 1H) , 8.29 (d, J=8.8Hz, 1H) , 10.75 (s, 1H) , 11.85 (s, 1H) .

[0275] 实施例24:

[0276] 6-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)-N-(5-甲基异噁唑-3-基)-1-萘甲酰胺 (I-24)



[0278] 步骤1:N-(5-甲基异噁唑-3-基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-萘甲酰胺

[0279] 将苯胺换成5-甲基异噁唑胺,其余所需原料、试剂及制备方法同实施例1中的步骤4,得白色固体N-(5-甲基异噁唑-3-基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-萘甲酰胺。

[0280]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.40 (s, 12H) , 2.47 (s, 3H) , 6.95 (s, 1H) , 7.50-7.54 (m, 1H) , 7.82 (dd, J=7.2, 1.2Hz, 1H) , 7.94 (dd, J=8.4, 1.2Hz, 1H) , 8.05 (d, J=8.0, 1H) , 8.35 (d, J=8.8Hz, 1H) , 8.42 (s, 1H) , 8.50 (s, 1H) .

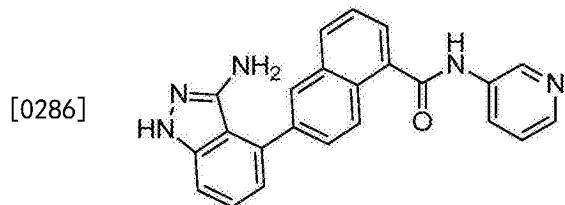
[0281] 步骤2:6-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)-N-(5-甲基异噁唑-3-基)-1-萘甲酰胺 (I-24)

[0282] 将N-苯基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-萘甲酰胺换成N-(5-甲基异噁唑-3-基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-萘甲酰胺,其余所需原料、试剂及制备方法同实施例1中的步骤6,得白色固体I-24。

[0283]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 2.46 (s, 3H) , 4.32 (s, 2H) , 6.87 (s, 1H) , 6.95 (t, J=3.6Hz, 1H) , 7.35-7.36 (m, 2H) , 7.66 (dd, J=8.0, 7.2Hz, 1H) , 7.76 (dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H) , 7.84 (dd, J=7.2, 0.8Hz, 1H) , 8.14 (d, J=1.6Hz, 1H) , 8.20 (d, J=8.4Hz, 1H) , 8.31 (d, J=8.8Hz, 1H) , 11.58 (s, 1H) , 11.85 (s, 1H) .

[0284] 实施例25:

[0285] 6-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)-N-(吡啶-3-基)-1-萘甲酰胺 (I-25)



[0287] 步骤1:N-(吡啶-3-基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-萘甲酰胺

[0288] 将苯胺换成3-氨基吡啶,其余所需原料、试剂及制备方法同实施例1中的步骤4,得白色固体N-(吡啶-3-基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-萘甲酰胺

胺。

[0289]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.40 (s, 12H) , 7.35-7.39 (m, 1H) , 7.51-7.56 (m, 1H) , 7.75 (s, 1H) , 7.80-7.82 (m, 1H) , 7.94 (dd,  $J=8.4, 1.2\text{Hz}$ , 1H) , 8.04 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) , 8.32 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) , 8.40-8.44 (m, 3H) , 8.67 (d,  $J=2.1\text{Hz}$ , 1H) .

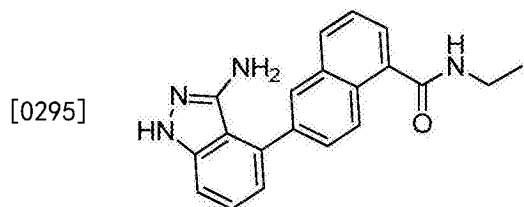
[0290] 步骤2: 6-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)-N-(吡啶-3-基)-1-萘甲酰胺 (I-25)

[0291] 将N-苯基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-萘甲酰胺换成N-(吡啶-3-基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-萘甲酰胺,其余所需原料、试剂及制备方法同实施例1中的步骤6,得淡黄色固体I-25。

[0292]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 4.32 (s, 2H) , 6.95 (t,  $J=4.0\text{Hz}$ , 1H) , 7.35-7.36 (m, 2H) , 7.43-7.47 (m, 1H) , 7.68-7.72 (m, 1H) , 7.76 (dd,  $J=8.8, 2.0\text{Hz}$ , 1H) , 7.87 (dd,  $J=7.2, 0.8\text{Hz}$ , 1H) , 8.15 (d,  $J=1.6\text{Hz}$ , 1H) , 8.21 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) , 8.28-8.30 (m, 1H) , 8.33-8.36 (m, 2H) , 8.98 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H) , 10.87 (s, 1H) , 11.85 (s, 1H) .

[0293] 实施例26:

[0294] 6-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)-N-乙基-1-萘甲酰胺 (I-26)



[0296] 步骤1: N-乙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-萘甲酰胺

[0297] 将苯胺换成乙胺(2摩尔每升的四氢呋喃溶液),其余所需原料、试剂及制备方法同实施例1中的步骤4,得白色固体N-乙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-萘甲酰胺。

[0298]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.31 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) , 1.40 (s, 12H) , 3.56-3.63 (m, 2H) , 5.96 (m, 1H) , 7.45 (dd,  $J=8.4, 7.2\text{Hz}$ , 1H) , 7.63 (dd,  $J=7.2, 1.2\text{Hz}$ , 1H) , 7.90 (dd,  $J=8.4, 1.2\text{Hz}$ , 1H) , 7.95 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) , 8.26 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H) , 8.38 (s, 1H) .

[0299] 步骤2: 6-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)-N-乙基-1-萘甲酰胺 (I-26)

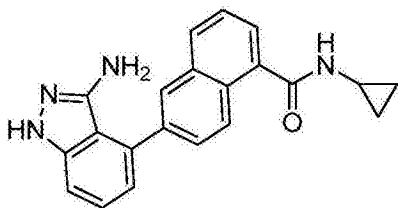
[0300] 将N-苯基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-萘甲酰胺换成N-乙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-萘甲酰胺,其余所需原料、试剂及制备方法同实施例1中的步骤6,得白色固体I-26。

[0301]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 1.20 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) , 3.40 (m, 2H) , 4.30 (s, 2H) , 6.92-6.94 (m, 1H) , 7.34-7.35 (m, 2H) , 7.58-7.64 (m, 2H) , 7.71 (dd,  $J=8.8, 2.0\text{Hz}$ , 1H) , 8.08 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) , 8.10 (dd,  $J=8.0, 2.0\text{Hz}$ , 1H) , 8.31 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H) , 8.60 (t,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H) , 11.83 (s, 1H) .

[0302] 实施例27:

[0303] 6-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)-N-环丙基-1-萘甲酰胺 (I-27)

[0304]



[0305] 步骤1:N-环丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-萘甲酰胺

[0306] 将苯胺换成环丙胺,其余所需原料、试剂及制备方法同实施例1中的步骤4,得白色固体N-环丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-萘甲酰胺。

[0307]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.67-0.70 (m, 2H), 0.90-0.94 (m, 2H), 1.39 (s, 12H), 3.01-3.04 (m, 1H), 6.08 (s, 1H), 7.41-7.46 (m, 1H), 7.59-7.61 (m, 1H), 7.89-7.96 (m, 2H), 8.26 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.37 (s, 1H).

[0308] 步骤2:6-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)-N-环丙基-1-萘甲酰胺 (I-27)

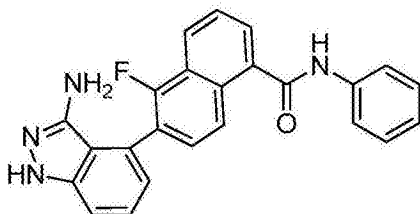
[0309] 将N-苯基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-萘甲酰胺换成N-环丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-萘甲酰胺,其余所需原料、试剂及制备方法同实施例1中的步骤6,得类白色固体I-27。

[0310]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.61-0.63 (m, 2H), 0.74-0.76 (m, 2H), 2.97 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 6.93 (t,  $J=4.0\text{Hz}$ , 1H), 7.34-7.35 (m, 2H), 7.58-7.60 (m, 2H), 7.71 (dd,  $J=8.8, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 8.07 (d,  $J=1.6\text{Hz}$ , 1H), 8.09 (dd,  $J=6.4, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 8.30 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.64 (d,  $J=4.4\text{Hz}$ , 1H), 11.84 (s, 1H).

[0311] 实施例28:

[0312] 6-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)-5-氟-N-苯基-1-萘甲酰胺 (I-28)

[0313]



[0314] 步骤1:5-氟-6-羟基-1-萘甲酸甲酯

[0315] 将1克6-羟基-1-萘甲酸甲酯溶于10毫升乙腈中,加入1.92克1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷二(四氟硼酸)盐,加热至 $85^\circ\text{C}$ 搅拌24小时。冷却至室温,浓缩,残余物柱层析(二氯甲烷),得黄色固体5-氟-6-羟基-1-萘甲酸甲酯,重593毫克,收率:54%。

[0316]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.92 (s, 3H), 7.40 (t,  $J=9.0\text{Hz}$ , 1H), 7.59-7.64 (m, 1H), 7.98 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 8.17 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.43 (d,  $J=9.3\text{Hz}$ , 1H), 10.34 (s, 1H).

[0317] 步骤2:5-氟-6-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-1-萘甲酸甲酯

[0318] 将6-羟基-1-萘甲酸甲酯换成5-氟-6-羟基-1-萘甲酸甲酯,其余所需原料、试剂及制备方法同实施例1中的步骤1,得淡黄色油状物5-氟-6-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-1-萘甲酸甲酯。

[0319]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.98 (s, 3H), 7.86-7.97 (m, 2H), 8.36 (dd,  $J=7.2, 0.9\text{Hz}$ , 1H), 8.47 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.75 (dd,  $J=9.6, 0.6\text{Hz}$ , 1H).

[0320] 步骤3:5-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1-萘甲酸甲酯

[0321] 将6-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-1-萘甲酸甲酯换成5-氟-6-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-1-萘甲酸甲酯,其余所需原料、试剂及制备方法同实施例1中的步骤2,得白色固体5-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1-萘甲酸甲酯。

[0322]  $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.41 (s, 12H), 4.01 (s, 3H), 7.56 (dd,  $J=8.4, 7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.84 (dd,  $J=8.4, 6.0\text{Hz}$ , 1H), 8.27 (dd,  $J=7.5, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 8.38 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.66 (dd,  $J=8.7, 0.9\text{Hz}$ , 1H) .

[0323] 步骤4:5-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1-萘甲酸

[0324] 将6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1-萘甲酸甲酯换成5-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1-萘甲酸甲酯,其余所需原料、试剂及制备方法同实施例1中的步骤3,得白色固体5-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1-萘甲酸。

[0325]  $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.35 (s, 12H), 7.70-7.78 (m, 2H), 8.28 (dd,  $J=7.5, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 8.34 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 8.66 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 1H) .

[0326] 步骤5:5-氟-N-苯基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1-萘甲酰胺

[0327] 将6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1-萘甲酸换成5-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1-萘甲酸,其余所需原料、试剂及制备方法同实施例1中的步骤4,得黄色固体5-氟-N-苯基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1-萘甲酰胺。

[0328]  $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.41 (s, 12H), 7.20 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 7.41 (t,  $J=7.8\text{Hz}$ , 2H), 7.53-7.58 (m, 1H), 7.68-7.72 (m, 3H), 7.77-7.83 (m, 2H), 8.09 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.29 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) .

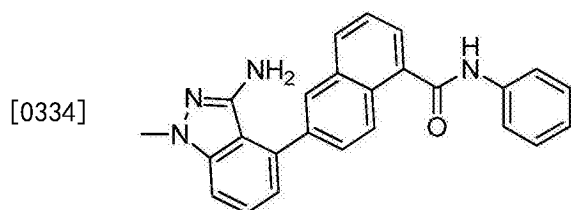
[0329] 步骤6:6-(3-氨基-1H-吡啶-4-基)-5-氟-N-苯基-1-萘甲酰胺 (I-28)

[0330] 将N-苯基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1-萘甲酰胺换成5-氟-N-苯基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1-萘甲酰胺,其余所需原料、试剂及制备方法同实施例1中的步骤6,得棕色固体I-28。

[0331]  $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.19 (s, 2H), 6.94 (dd,  $J=5.7, 2.1\text{Hz}$ , 1H), 7.12-7.17 (m, 1H), 7.33-7.42 (m, 4H), 7.61-7.66 (m, 1H), 7.77-7.84 (m, 3H), 7.90-7.92 (m, 1H), 8.12 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 8.29 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 10.69 (s, 1H), 11.88 (s, 1H) .

[0332] 实施例29:

[0333] 6-(3-氨基-1-甲基-1H-吡啶-4-基)-N-苯基-1-萘甲酰胺 (I-29)



[0335] 步骤1:4-碘-1-甲基-1H-吡啶-3-胺

[0336] 将水合肼换成甲基肼,其余所需原料、试剂及制备方法同实施例1中的步骤5,得黄色固体4-碘-1-甲基-1H-吡啶-3-胺。

[0337]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 3.74 (s, 3H) , 5.12 (s, 2H) , 6.97 (dd, J=8.4, 7.5Hz, 1H) , 7.34 (d, J=7.8Hz, 1H) , 7.40 (d, J=8.4Hz, 1H) .

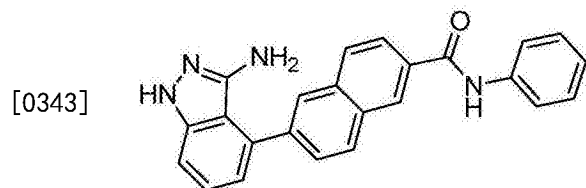
[0338] 步骤2:6-(3-氨基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-苯基-1-萘甲酰胺 (I-29)

[0339] 将4-碘-1H-吡唑-3-胺换成4-碘-1-甲基-1H-吡唑-3-胺,其余所需原料、试剂及制备方法同实施例1中的步骤6,得黄色固体I-29。

[0340]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 3.83 (s, 3H) , 4.38 (s, 2H) , 6.96 (d, J=6.9Hz, 1H) , 7.14 (t, J=7.5Hz, 1H) , 7.37-7.47 (m, 4H) , 7.68-7.75 (m, 2H) , 7.80-7.85 (m, 3H) , 8.13 (s, 1H) , 8.19 (d, J=8.4Hz, 1H) , 8.31 (d, J=8.7Hz, 1H) , 10.64 (s, 1H) .

[0341] 实施例30:

[0342] 6-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)-N-苯基-2-萘甲酰胺 (I-30)



[0344] 步骤1:6-(三氟甲基磺酰氧基)-2-萘甲酸甲酯

[0345] 将6-羟基-1-萘甲酸换成6-羟基-2-萘甲酸,其余所需原料、试剂及制备方法同实施例1中的步骤1,得黄色固体6-(三氟甲基磺酰氧基)-2-萘甲酸甲酯。

[0346]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 4.01 (s, 3H) , 7.45 (dd, J=9.0, 2.4Hz, 1H) , 7.80 (d, J=2.4Hz, 1H) , 7.94 (d, J=8.4Hz, 1H) , 8.06 (d, J=9.3Hz, 1H) , 8.17 (dd, J=8.4, 1.2Hz, 1H) , 8.66 (s, 1H) .

[0347] 步骤2:6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-2-萘甲酸甲酯

[0348] 将6-(三氟甲基磺酰氧基)-1-萘甲酸甲酯换成6-(三氟甲基磺酰氧基)-2-萘甲酸甲酯,其余所需原料、试剂及制备方法同实施例1中的步骤2,得白色固体6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-2-萘甲酸甲酯。

[0349]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.40 (s, 12H) , 3.98 (s, 3H) , 7.88-7.95 (m, 3H) , 8.06 (d, J=8.4Hz, 1H) , 8.40 (s, 1H) , 8.60 (s, 1H) .

[0350] 步骤3:6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-2-萘甲酸

[0351] 将6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-萘甲酸甲酯换成6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-2-萘甲酸甲酯,其余所需原料、试剂及制备方法同实施例1中的步骤3,得白色固体6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-2-萘甲酸。

[0352]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 1.34 (s, 12H) , 7.78 (d, J=8.1Hz, 1H) , 7.98 (dd, J=8.7, 1.5Hz, 1H) , 8.08-8.13 (m, 2H) , 8.38 (s, 1H) , 8.60 (s, 1H) , 13.15 (s, 1H) .

[0353] 步骤4:N-苯基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-2-萘甲酰胺

[0354] 将6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-萘甲酸换成6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-2-萘甲酸,其余所需原料、试剂及制备方法同实施例1中的步骤4,得橙色胶状物N-苯基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-2-萘甲酰胺。

[0355]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.41 (s, 12H) , 7.16-7.26 (m, 1H) , 7.41 (t, J=7.8Hz,

2H), 7.70 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.91-8.01 (m, 5H), 8.37 (s, 1H), 8.42 (s, 1H).

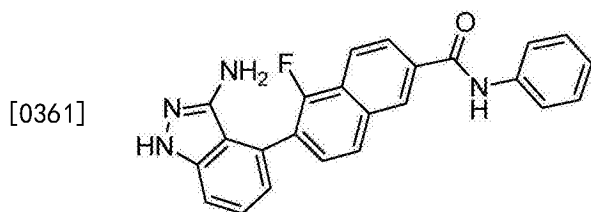
[0356] 步骤5: 6-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)-N-苯基-2-萘甲酰胺 (I-30)

[0357] 将N-苯基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-萘甲酰胺换成N-苯基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-2-萘甲酰胺, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例1中的步骤6, 得黄色固体I-30。

[0358]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.33 (s, 2H), 6.96-6.98 (m, 1H), 7.13 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.35-7.42 (m, 4H), 7.76 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.85 (d, J=7.5Hz, 2H), 8.07-8.17 (m, 3H), 8.22 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 11.86 (s, 1H).

[0359] 实施例31:

[0360] 6-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)-5-氟-N-苯基-2-萘甲酰胺 (I-31)



[0362] 步骤1: 5-氟-6-羟基-2-萘甲酸甲酯

[0363] 将6-羟基-1-萘甲酸甲酯换成6-羟基-2-萘甲酸甲酯, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例28中的步骤1, 得黄色固体5-氟-6-羟基-2-萘甲酸甲酯。

[0364]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.90 (s, 3H), 7.35 (t, J=8.7Hz, 1H), 7.87 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.94-7.98 (m, 2H), 8.58 (s, 1H), 10.58 (s, 1H).

[0365] 步骤2: 5-氟-6-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2-萘甲酸甲酯

[0366] 将6-羟基-1-萘甲酸甲酯换成5-氟-6-羟基-2-萘甲酸甲酯, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例1中的步骤1, 得黄色固体5-氟-6-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2-萘甲酸甲酯。

[0367]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.02 (s, 3H), 7.48 (dd, J=9.0, 6.9Hz, 1H), 7.84 (dd, J=9.0, 1.5Hz, 1H), 8.19-8.26 (m, 2H), 8.66 (s, 1H).

[0368] 步骤3: 5-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-2-萘甲酸甲酯

[0369] 将6-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-1-萘甲酸甲酯换成5-氟-6-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2-萘甲酸甲酯, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例1中的步骤2, 得黄色固体5-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-2-萘甲酸甲酯。

[0370] 步骤4: 5-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-2-萘甲酸

[0371] 将6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1-萘甲酸甲酯换成5-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-2-萘甲酸甲酯, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例1中的步骤3, 得白色固体5-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-2-萘甲酸。

[0372] 步骤5: 5-氟-N-苯基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-2-萘甲酰胺

[0373] 将6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1-萘甲酸换成5-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-2-萘甲酸, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例1中的步骤4, 得黄色固体5-氟-N-苯基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-2-萘



甲酰胺。

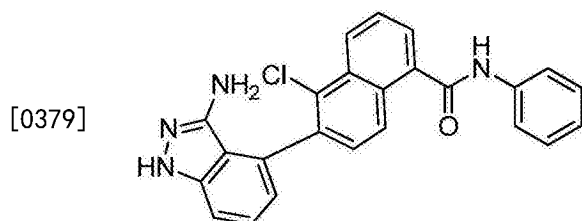
[0374] 步骤6:6-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)-5-氟-N-苯基-2-萘甲酰胺(I-31)

[0375] 将N-苯基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1-萘甲酰胺换成5-氟-N-苯基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-2-萘甲酰胺,其余所需原料、试剂及制备方法同实施例1中的步骤6,得棕色固体I-31。

[0376]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.21 (s, 2H), 6.96 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.14 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.36-7.43 (m, 4H), 7.64 (t, J=8.1Hz, 1H), 7.85 (d, J=8.4Hz, 2H), 8.07 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.18 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.26 (d, J=9.0Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 11.85 (s, 1H).

[0377] 实施例32:

[0378] 6-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)-5-氯-N-苯基-1-萘甲酰胺(I-32)



[0380] 步骤1:5-氯-6-羟基-1-萘甲酸甲酯

[0381] 将1克6-羟基-1-萘甲酸甲酯和762毫克N-氯代丁二酰亚胺溶于100毫升四氢呋喃中,室温搅拌5小时,浓缩,残余物柱层析(乙酸乙酯:石油醚=10:90),得白色固体5-氯-6-羟基-1-萘甲酸甲酯,重1.17克,收率:100%。

[0382]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.93 (s, 3H), 7.43 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.67 (dd, J=8.1, 7.2Hz, 1H), 7.96 (d, J=7.5Hz, 1H), 8.32 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.57 (d, J=9.3Hz, 1H), 10.73 (s, 1H).

[0383] 步骤2:5-氯-6-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-1-萘甲酸甲酯

[0384] 将6-羟基-1-萘甲酸甲酯换成5-氯-6-羟基-1-萘甲酸甲酯,其余所需原料、试剂及制备方法同实施例1中的步骤1,得淡黄色固体5-氯-6-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-1-萘甲酸甲酯。

[0385]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.03 (s, 3H), 7.56 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.71-7.77 (m, 1H), 8.33 (dd, J=7.2, 0.9Hz, 1H), 8.58 (d, J=8.4Hz, 1H), 9.05 (d, J=9.0Hz, 1H).

[0386] 步骤3:5-氯-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1-萘甲酸甲酯

[0387] 将6-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-1-萘甲酸甲酯换成5-氯-6-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-1-萘甲酸甲酯,其余所需原料、试剂及制备方法同实施例1中的步骤2,得黄色固体5-氯-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1-萘甲酸甲酯。

[0388]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.43 (s, 12H), 4.00 (s, 3H), 7.60 (t, J=8.1Hz, 1H), 7.79 (d, J=9.0Hz, 1H), 8.23 (d, J=7.2Hz, 1H), 8.66 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.80 (d, J=8.7Hz, 1H).

[0389] 步骤4:5-氯-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1-萘甲酰胺

[0390] 将6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1-萘甲酸甲酯换成5-氯-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1-萘甲酸甲酯,其余所需原料、试剂及制备方法同实施例1中的步骤3,得黄色固体5-氯-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1-

萘甲酸。

[0391] 步骤5:5-氯-N-苯基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1-萘甲酰胺

[0392] 将6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1-萘甲酸换成5-氯-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1-萘甲酸,其余所需原料、试剂及制备方法同实施例1中的步骤4,得黄色固体5-氯-N-苯基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1-萘甲酰胺。

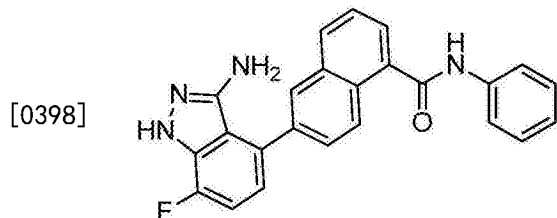
[0393] 步骤6:6-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)-5-氟-N-苯基-1-萘甲酰胺 (I-32)

[0394] 将N-苯基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1-萘甲酰胺换成5-氯-N-苯基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1-萘甲酰胺,其余所需原料、试剂及制备方法同实施例1中的步骤6,得棕色固体I-32。

[0395]  $^1\text{H NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 4.01 (s, 2H) , 6.84-6.86 (m, 1H) , 7.14 (t, J=7.5Hz, 1H) , 7.35-7.42 (m, 4H) , 7.63 (d, J=8.7Hz, 1H) , 7.82-7.89 (m, 3H) , 7.92-7.94 (m, 1H) , 8.25 (d, J=7.8Hz, 1H) , 8.49 (d, J=8.1Hz, 1H) , 10.72 (s, 1H) , 11.80 (s, 1H) .

[0396] 实施例33:

[0397] 6-(3-氨基-7-氟-1H-吡唑-4-基)-N-苯基-1-萘甲酰胺 (I-33)



[0399] 步骤1:7-氟-4-碘-1H-吡唑-3-胺

[0400] 将2-氟-6-碘苯甲腈换成2,3-二氟-6-碘苯甲腈,其余所需原料、试剂及制备方法同实施例1中的步骤5,得黄色固体7-氟-4-碘-1H-吡唑-3-胺。

[0401]  $^1\text{H NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 5.18 (s, 2H) , 6.88 (dd, J=11.1, 7.8Hz, 1H) , 7.28 (dd, J=8.1, 4.2Hz, 1H) , 12.33 (s, 1H) .

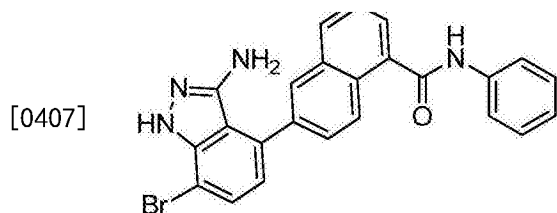
[0402] 步骤2:6-(3-氨基-7-氟-1H-吡唑-4-基)-N-苯基-1-萘甲酰胺 (I-33)

[0403] 将4-碘-1H-吡唑-3-胺换成7-氟-4-碘-1H-吡唑-3-胺,其余所需原料、试剂及制备方法同实施例1中的步骤6,得白色固体I-33。

[0404]  $^1\text{H NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 4.43 (s, 2H) , 6.88-6.92 (m, 1H) , 7.11-7.24 (m, 2H) , 7.36-7.42 (m, 2H) , 7.65-7.74 (m, 2H) , 7.80-7.85 (m, 3H) , 8.11 (s, 1H) , 8.18 (d, J=8.1Hz, 1H) , 8.30 (d, J=8.7Hz, 1H) , 10.62 (s, 1H) , 12.34 (s, 1H) .

[0405] 实施例34:

[0406] 6-(3-氨基-7-溴-1H-吡唑-4-基)-N-苯基-1-萘甲酰胺 (I-34)



[0408] 步骤1:7-溴-4-碘-1H-吡唑-3-胺

[0409] 将2-氟-6-碘苯甲腈换成3-溴-2-氟-6-碘苯甲腈,其余所需原料、试剂及制备方法同实施例1中的步骤5,得黄色固体7-溴-4-碘-1H-吡唑-3-胺。

[0410]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 5.18 (s, 2H) , 7.19 (d, J=7.8Hz, 1H) , 7.27 (d, J=7.5Hz, 1H) , 12.18 (s, 1H) .

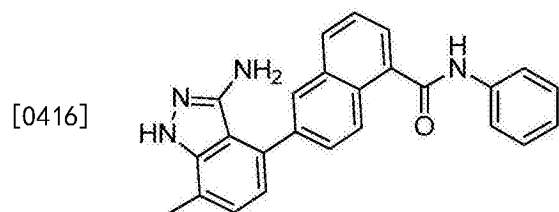
[0411] 步骤2:6-(3-氨基-7-溴-1H-吡唑-4-基)-N-苯基-1-萘甲酰胺 (I-34)

[0412] 将4-碘-1H-吡唑-3-胺换成7-溴-4-碘-1H-吡唑-3-胺,其余所需原料、试剂及制备方法同实施例1中的步骤6,得白色固体I-34。

[0413]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 4.45 (s, 2H) , 6.89 (d, J=7.5Hz, 1H) , 7.14 (t, J=7.5Hz, 1H) , 7.37-7.42 (m, 2H) , 7.59 (d, J=7.2Hz, 1H) , 7.69-7.75 (m, 2H) , 7.81-7.85 (m, 3H) , 8.15 (s, 1H) , 8.19 (d, J=8.1Hz, 1H) , 8.32 (d, J=8.7Hz, 1H) , 10.64 (s, 1H) , 12.22 (s, 1H) .

[0414] 实施例35:

[0415] 6-(3-氨基-7-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-苯基-1-萘甲酰胺 (I-35)



[0417] 步骤1:4-碘-7-甲基-1H-吡唑-3-胺

[0418] 将2-氟-6-碘苯甲腈换成2-氟-6-碘-3-甲基苯甲腈,其余所需原料、试剂及制备方法同实施例1中的步骤5,得黄色固体4-碘-7-甲基-1H-吡唑-3-胺。

[0419]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 2.33 (d, J=0.9Hz, 3H) , 5.02 (s, 2H) , 6.74 (dd, J=7.5, 1.2Hz, 1H) , 7.24 (d, J=7.5Hz, 1H) , 11.83 (s, 1H) .

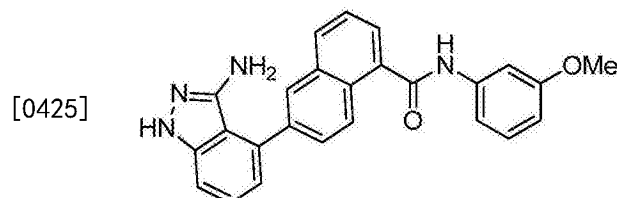
[0420] 步骤2:6-(3-氨基-7-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-苯基-1-萘甲酰胺 (I-35)

[0421] 将4-碘-1H-吡唑-3-胺换成4-碘-7-甲基-1H-吡唑-3-胺,其余所需原料、试剂及制备方法同实施例1中的步骤6,得白色固体I-35。

[0422]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 2.47 (s, 3H) , 4.31 (s, 2H) , 6.86 (d, J=6.9Hz, 1H) , 7.11-7.16 (m, 2H) , 7.39 (t, J=7.5Hz, 2H) , 7.64-7.69 (m, 1H) , 7.72 (dd, J=8.4, 1.8Hz, 1H) , 7.78-7.80 (m, 1H) , 7.84 (d, J=7.5Hz, 2H) , 8.10 (d, J=1.5Hz, 1H) , 8.17 (d, J=8.1Hz, 1H) , 8.29 (d, J=8.7Hz, 1H) , 10.63 (s, 1H) , 11.88 (s, 1H) .

[0423] 实施例36:

[0424] 6-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)-N-(3-甲氧基苯基)-1-萘甲酰胺 (I-36)



[0426] 步骤1:N-(3-甲氧基苯基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1-萘甲酰胺

[0427] 将苯胺换成间甲氧基苯胺,其余所需原料、试剂及制备方法同实施例1中的步骤4,

得棕色固体N-(3-甲氧基苯基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1-萘甲酰胺。

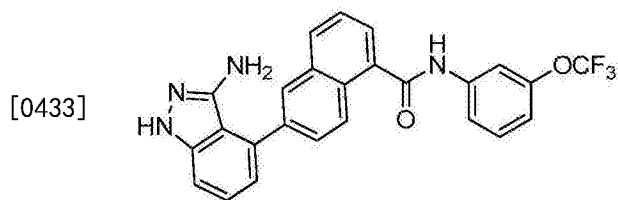
[0428] 步骤2:6-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)-N-(3-甲氧基苯基)-1-萘甲酰胺(I-36)

[0429] 将N-苯基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-萘甲酰胺换成N-(3-甲氧基苯基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1-萘甲酰胺,其余所需原料、试剂及制备方法同实施例1中的步骤6,得白色固体I-36。

[0430]  $^1\text{H NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 3.77 (s, 3H), 4.31 (s, 2H), 6.72 (dd,  $J=8.1$ , 2.4Hz, 1H), 6.94 (t,  $J=3.9$ Hz, 1H), 7.26-7.31 (m, 1H), 7.34-7.35 (m, 2H), 7.39 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.65-7.70 (m, 1H), 7.75 (dd,  $J=8.7$ , 1.5Hz, 1H), 7.79 (d,  $J=7.2$ Hz, 1H), 8.13 (d,  $J=1.5$ Hz, 1H), 8.19 (d,  $J=8.7$ Hz, 1H), 8.29 (d,  $J=8.7$ Hz, 1H), 10.61 (s, 1H), 11.83 (s, 1H) .

[0431] 实施例37:

[0432] 6-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)-N-(3-(三氟甲氧基)苯基)-1-萘甲酰胺(I-37)



[0434] 步骤1:N-(3-三氟甲氧基苯基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1-萘甲酰胺

[0435] 将苯胺换成间三氟甲氧基苯胺,其余所需原料、试剂及制备方法同实施例1中的步骤4,得棕色固体N-(3-三氟甲氧基苯基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1-萘甲酰胺。

[0436]  $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.40 (s, 12H), 7.05 (dd,  $J=8.4$ , 0.9Hz, 1H), 7.38-7.43 (m, 1H), 7.49-7.55 (m, 2H), 7.75-7.79 (m, 3H), 7.93 (dd,  $J=8.4$ , 1.2Hz, 1H), 8.03 (d,  $J=8.1$ Hz, 1H), 8.32 (d,  $J=8.7$ Hz, 1H), 8.42 (s, 1H) .

[0437] 步骤2:6-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)-N-(3-(三氟甲氧基)苯基)-1-萘甲酰胺(I-37)

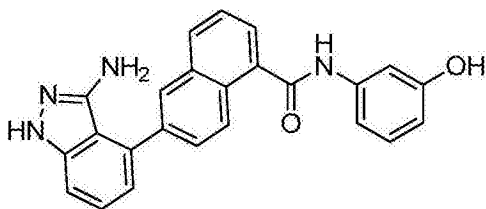
[0438] 将N-苯基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-萘甲酰胺换成N-(3-三氟甲氧基苯基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1-萘甲酰胺,其余所需原料、试剂及制备方法同实施例1中的步骤6,得白色固体I-37。

[0439]  $^1\text{H NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 4.31 (s, 2H), 6.93-6.96 (m, 1H), 7.12-7.15 (m, 1H), 7.34-7.36 (m, 2H), 7.52 (t,  $J=8.1$ Hz, 1H), 7.69 (dd,  $J=8.1$ , 7.2Hz, 1H), 7.74-7.77 (m, 2H), 7.86 (dd,  $J=7.2$ , 0.9Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.14 (d,  $J=1.5$ Hz, 1H), 8.21 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H), 8.32 (d,  $J=8.7$ Hz, 1H), 10.92 (s, 1H), 11.83 (s, 1H) .

[0440] 实施例38:

[0441] 6-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)-N-(3-羟基苯基)-1-萘甲酰胺(I-38)

[0442]



[0443] 步骤1:N-(3-羟基苯基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1-萘甲酰胺

[0444] 将苯胺换成间羟基苯胺,其余所需原料、试剂及制备方法同实施例1中的步骤4,得棕色固体N-(3-羟基苯基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1-萘甲酰胺。

[0445] 步骤2:6-(3-氨基-1H-吡啶-4-基)-N-(3-(三氟甲氧基)苯基)-1-萘甲酰胺(I-38)

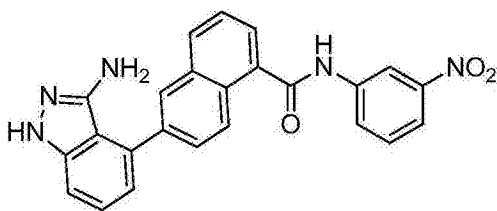
[0446] 将N-苯基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-萘甲酰胺换成N-(3-羟基苯基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1-萘甲酰胺,其余所需原料、试剂及制备方法同实施例1中的步骤6,得白色固体I-38。

[0447]  $^1\text{H NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 6.52-6.56 (m, 1H) , 6.97 (dd, J=4.2, 3.6Hz, 1H) , 7.12-7.20 (m, 2H) , 7.37-7.38 (m, 2H) , 7.42 (s, 1H) , 7.63-7.69 (m, 1H) , 7.72-7.77 (m, 2H) , 8.12 (d, J=1.5Hz, 1H) , 8.17 (d, J=8.1Hz, 1H) , 8.27 (d, J=8.7Hz, 1H) , 10.51 (s, 1H) .

[0448] 实施例39:

[0449] 6-(3-氨基-1H-吡啶-4-基)-N-(3-硝基苯基)-1-萘甲酰胺(I-39)

[0450]



[0451] 步骤1:N-(3-硝基苯基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1-萘甲酰胺

[0452] 将苯胺换成间硝基苯胺,其余所需原料、试剂及制备方法同实施例1中的步骤4,得棕色固体N-(3-硝基苯基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1-萘甲酰胺。

[0453] 步骤2:6-(3-氨基-1H-吡啶-4-基)-N-(3-硝基苯基)-1-萘甲酰胺(I-39)

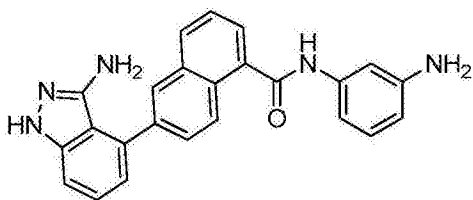
[0454] 将N-苯基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-萘甲酰胺换成N-(3-硝基苯基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1-萘甲酰胺,其余所需原料、试剂及制备方法同实施例1中的步骤6,得白色固体I-39。

[0455]  $^1\text{H NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 4.33 (s, 2H) , 6.95 (t, J=3.9Hz, 1H) , 7.34-7.36 (m, 2H) , 7.67-7.78 (m, 3H) , 7.88 (d, J=6.9Hz, 1H) , 8.02 (dd, J=8.1, 1.5Hz, 1H) , 8.15-8.18 (m, 2H) , 8.23 (d, J=8.1Hz, 1H) , 8.35 (d, J=8.7Hz, 1H) , 8.91 (s, 1H) , 11.12 (s, 1H) , 11.84 (s, 1H) .

[0456] 实施例40:

[0457] 6-(3-氨基-1H-吡啶-4-基)-N-(3-氨基苯基)-1-萘甲酰胺(I-40)

[0458]



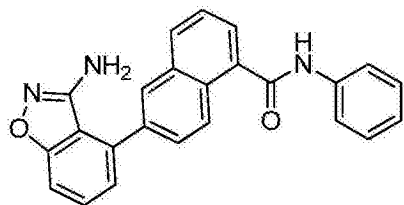
[0459] 将20毫克6-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)-N-(3-硝基苯基)-1-萘甲酰胺(I-39)溶于1毫升乙醇中,加入25毫克氯化铵的0.5毫升水溶液、13毫克铁粉,加热至70℃搅拌0.5小时,冷却至室温,过滤,浓缩,加入水和乙酸乙酯,分液,水相用乙酸乙酯萃取,合并有机相,饱和氯化钠洗,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩干,得白色固体I-40,重13毫克,收率:72%。

[0460]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 4.31 (s, 2H) , 5.16 (s, 2H) , 6.34 (dd, J=7.8, 0.9Hz, 1H) , 6.88 (d, J=8.1Hz, 1H) , 6.93-7.01 (m, 2H) , 7.21 (s, 1H) , 7.34-7.35 (m, 2H) , 7.63-7.68 (m, 1H) , 7.72-7.75 (m, 2H) , 8.11 (d, J=1.5Hz, 1H) , 8.16 (d, J=8.1Hz, 1H) , 8.27 (d, J=9.0Hz, 1H) , 10.33 (s, 1H) , 11.84 (s, 1H) .

[0461] 实施例41:

[0462] 6-(3-氨基苯并[d]异噁唑-4-基)-N-苯基-1-萘甲酰胺(I-41)

[0463]



[0464] 步骤1:4-碘代苯并[d]异噁唑-3-胺

[0465] 将61毫克乙酰氧肟酸溶于1毫升N,N-二甲基甲酰胺,搅拌下缓慢加入91毫克叔丁醇钾,室温搅拌0.5小时后,再缓慢加入100毫克2-氟-6-碘苯甲腈,室温搅拌12小时,加入10毫升水,过滤,滤饼水洗,烘干得白色固体4-碘代苯并[d]异噁唑-3-胺,重72毫克,收率:69%。

[0466]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 5.93 (s, 2H) , 7.24-7.29 (m, 1H) , 7.55 (dd, J=8.4, 0.6Hz, 1H) , 7.69-7.71 (m, 1H) .

[0467] 步骤2:6-(3-氨基苯并[d]异噁唑-4-基)-N-苯基-1-萘甲酰胺(I-41)

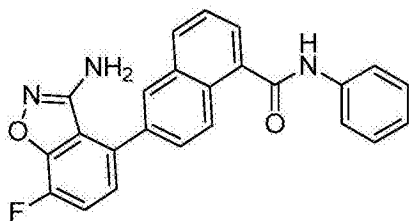
[0468] 将4-碘-1H-吡唑-3-胺换成4-碘代苯并[d]异噁唑-3-胺,其余所需原料、试剂及制备方法同实施例1中的步骤6,得白色固体I-41。

[0469]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 5.23 (s, 2H) , 7.14 (t, J=7.5Hz, 1H) , 7.30 (dd, J=7.2, 0.9Hz, 1H) , 7.37-7.42 (m, 2H) , 7.59 (dd, J=8.1, 0.6Hz, 1H) , 7.64-7.72 (m, 2H) , 7.77 (dd, J=8.4, 1.5Hz, 1H) , 7.83-7.85 (m, 3H) , 8.19-8.21 (m, 2H) , 8.35 (d, J=8.7Hz, 1H) , 10.63 (s, 1H) .

[0470] 实施例42:

[0471] 6-(3-氨基-7-氟苯并[d]异噁唑-4-基)-N-苯基-1-萘甲酰胺(I-42)

[0472]



[0473] 步骤1:7-氟-4-碘代苯并[d]异噁唑-3-胺

[0474] 将2-氟-6-碘苯甲腈换成2,3-二氟-6-碘苯甲腈,其余所需原料、试剂及制备方法同实施例41中的步骤1,得白色固体7-氟-4-碘代苯并[d]异噁唑-3-胺。

[0475] 步骤2:6-(3-氨基-7-氟苯并[d]异噁唑-4-基)-N-苯基-1-萘甲酰胺(I-42)

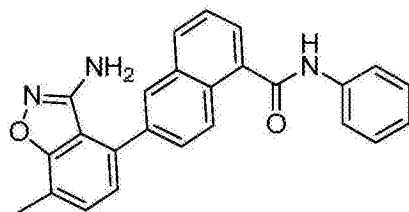
[0476] 将4-碘-1H-吡唑-3-胺换成7-氟-4-碘代苯并[d]异噁唑-3-胺,其余所需原料、试剂及制备方法同实施例1中的步骤6,得黄色固体I-42。

[0477]  $^1\text{H NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 5.41 (s, 2H) , 7.11-7.16 (m, 1H) , 7.26-7.30 (m, 1H) , 7.39 (t, J=7.5Hz, 2H) , 7.58-7.76 (m, 3H) , 7.82-7.85 (m, 3H) , 8.18-8.20 (m, 2H) , 8.35 (d, J=8.7Hz, 1H) , 10.63 (s, 1H) .

[0478] 实施例43:

[0479] 6-(3-氨基-7-甲基苯并[d]异噁唑-4-基)-N-苯基-1-萘甲酰胺(I-43)

[0480]



[0481] 步骤1:4-碘-7-甲基苯并[d]异噁唑-3-胺

[0482] 将2-氟-6-碘苯甲腈换成2-氟-6-碘-3-甲基苯甲腈,其余所需原料、试剂及制备方法同实施例41中的步骤1,得白色固体4-碘-7-甲基苯并[d]异噁唑-3-胺。

[0483]  $^1\text{H NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 2.35 (s, 3H) , 5.91 (s, 2H) , 7.09 (dd, J=7.5, 0.9Hz, 1H) , 7.58 (d, J=7.2Hz, 1H) .

[0484] 步骤2:6-(3-氨基-7-甲基苯并[d]异噁唑-4-基)-N-苯基-1-萘甲酰胺(I-43)

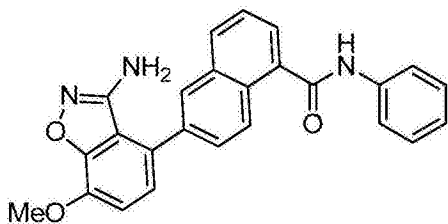
[0485] 将4-碘-1H-吡唑-3-胺换成4-碘-7-甲基苯并[d]异噁唑-3-胺,其余所需原料、试剂及制备方法同实施例1中的步骤6,得白色固体I-43。

[0486]  $^1\text{H NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 5.22 (s, 2H) , 7.14 (t, J=7.5Hz, 1H) , 7.20 (d, J=7.5Hz, 1H) , 7.40 (t, J=8.1Hz, 2H) , 7.48 (d, J=7.5Hz, 1H) , 7.67-7.76 (m, 2H) , 7.83-7.85 (m, 3H) , 8.16-8.21 (m, 2H) , 8.34 (d, J=8.7Hz, 1H) , 10.63 (s, 1H) .

[0487] 实施例44:

[0488] 6-(3-氨基-7-甲氧基苯并[d]异噁唑-4-基)-N-苯基-1-萘甲酰胺(I-44)

[0489]



[0490] 步骤1:4-碘-7-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-胺

[0491] 将2-氟-6-碘苯甲腈换成2-氟-6-碘-3-甲氧基苯甲腈,其余所需原料、试剂及制备方法同实施例41中的步骤1,得白色固体4-碘-7-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-胺。

[0492]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.91 (s, 3H), 5.91 (s, 2H), 6.91 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.1Hz, 1H) .

[0493] 步骤2:6-(3-氨基-7-甲氧基苯并[d]异噁唑-4-基)-N-苯基-1-萘甲酰胺 (I-44)

[0494] 将4-碘-1H-吡唑-3-胺换成4-碘-7-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-胺,其余所需原料、试剂及制备方法同实施例1中的步骤6,得白色固体I-44。

[0495]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.00 (s, 3H), 5.23 (s, 2H), 7.14 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.20-7.26 (m, 2H), 7.39 (t, J=7.5Hz, 2H), 7.65-7.74 (m, 2H), 7.81-7.85 (m, 3H), 8.13 (s, 1H), 8.18 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.32 (d, J=8.4Hz, 1H), 10.61 (s, 1H) .

[0496] 实施例45:

[0497] 化合物在分子水平对VEGFR-2酶活的影响

[0498] 1、实验方法

[0499] 将酶反应底物Poly (Glu, Tyr) 4:1用无钾离子的PBS (10mM磷酸钠缓冲液, 150mMNaCl, pH7.2-7.4) 稀释成20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 125ml/孔包被酶标板, 置37 $^{\circ}\text{C}$ 反应12-16小时。弃去孔中液体后洗板, 用200ml/孔的T-PBS (含0.1%Tween-20的PBS) 洗板三次, 每次5分钟。于37 $^{\circ}\text{C}$ 烘箱中干燥酶标板1-2小时。每孔加入用反应缓冲液 (50mM HEPES, pH7.4, 50mM  $\text{MgCl}_2$ , 5mM  $\text{MnCl}_2$ , 0.2mM  $\text{Na}_3\text{VO}_4$ , 1mM DTT) 稀释的ATP溶液50 $\mu\text{L}$ , 终浓度5 $\mu\text{M}$ 。药物用1%DMSO稀释成合适的浓度, 10 $\mu\text{l}$ /孔, 再加入用40 $\mu\text{l}$ 反应缓冲液稀释的VEGFR-2酪氨酸激酶蛋白。置37 $^{\circ}\text{C}$ 摇床 (100rpm) 反应1小时。T-PBS洗板三次。(每次实验需设无酶对照孔三孔及相应DMSO浓度的对照孔)。加入一抗PY99100ml/孔 (p-Tyr (PY99), Cell Signaling Technology, 抗体用含BSA5mg/ml的T-PBS1:1000稀释), 37 $^{\circ}\text{C}$ 摇床反应0.5小时。T-PBS洗板三次。加入二抗辣根过氧化物酶标记羊抗鼠的IgG100ml/孔 (抗体用含BSA5mg/ml的T-PBS1:2000稀释), 37 $^{\circ}\text{C}$ 摇床反应0.5小时。T-PBS洗板三次。加入2mg/ml的OPD显色液100ml/孔 (用含有0.03% $\text{H}_2\text{O}_2$ 的0.1M柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液 (pH=5.4) 稀释), 25 $^{\circ}\text{C}$ 避光反应1-10分钟。(OPD溶解时需用超声, 显色液需现配现用)。加入2M  $\text{H}_2\text{SO}_4$ 50ml/孔中止反应, 用可调波长式微孔板酶标仪SPECTRA MAX190测定吸光度OD值, 波长为490nm。

[0500] 化合物的抑制率通过下列公式求得:

[0501]

$$\text{化合物的抑制率}\% = \frac{\text{阴性对照组 OD 值平均值} - \text{化合物组 OD 值平均值}}{\text{阴性对照组 OD 值平均值}} \times 100\%$$

[0502]  $\text{IC}_{50}$ 值通过抑制曲线以四参数拟合计算。

[0503] 2、实验结果

[0504] 分子水平的酶活性测试表明, 本发明的萘酰胺类化合物在浓度为纳摩尔水平时对VEGFR-2酪氨酸激酶有很好的抑制效果, 部分化合物对VEGFR-2的半数抑制浓度在1nM左右, 强于阳性对照化合物SU11248和ABT869, 是一类强效的VEGFR-2酪氨酸激酶抑制剂。

[0505] 表2: 本发明实施例化合物对受体酪氨酸激酶VEGFR-2的半数抑制浓度



[0506]

化合物	IC <sub>50</sub> (nM)
SU11248 <sup>a</sup>	7.4
ABT869 <sup>b</sup>	6.2
I-1	1.6
I-2	7.0
I-3	7.1
I-4	1.5
I-5	1.3
I-6	26.7
I-7	7.3
I-8	1.9
I-9	18.2
I-10	18.7
I-11	7.1
I-12	9.2
I-13	92.5
I-14	10.8
I-15	48.4
I-16	24.0

[0507]

I-17	1.4
I-18	2.5
I-19	7.3
I-20	3.8
I-21	8.1
I-22	7.6
I-23	4.5
I-24	9.7
I-25	20.2
I-26	101.3
I-27	95.2
I-28	8.6

[0508] <sup>a</sup>SU11248作为阳性对照 (Mendel, D.B. 等人 Clin. Cancer Res. 2003; 9 (1) : 327-37.)

[0509] <sup>b</sup>ABT869作为阳性对照 (Dai, Y. 等人 J. Med. Chem. 2007; 50 (7) : 1584-97.)

[0510] 实施例46:

[0511] 化合物在细胞水平对VEGF诱导的人脐静脉内皮细胞 (HUVEC) 增殖的影响

[0512] 1、实验方法

[0513] 接种处于5-15个倍增数之前的原代HUVEC细胞5000-8000/孔培养于96孔培养板中,每孔90 $\mu$ l,培养过夜后用不含血清的基础培养基90 $\mu$ l/孔饥饿细胞24小时,饥饿后每孔分别加入10 $\mu$ l不同浓度的化合物,设置5个浓度,每个浓度3复孔,加药后2小时添加VEGF生长刺激因子100ng/mL。作用48小时后,弃去培养液,用预冷的10%TCA在4 $^{\circ}$ C固定1小时,蒸馏水洗涤5次,空气中自然干燥。然后每孔加入由1%冰醋酸配制的4mg/ml的磺酰罗单明B (sulforodamine B,SRB)溶液100 $\mu$ l,室温染色15分钟,弃去染色液,1%冰醋酸洗涤5次,空气中自然干燥。最后每孔中加入150 $\mu$ l Tris-HCl溶液(10mM Tris,pH10.0),酶标仪560nm波长下测定吸光度OD值。检测化合物对HUVEC细胞增殖抑制率,反映化合物对VEGF介导的增殖抑制作用。

[0514] 化合物的抑制率通过下列公式求得:

$$[0515] \quad \text{化合物的抑制率}\% = \frac{\text{阴性对照组 OD 值平均值} - \text{化合物组 OD 值平均值}}{\text{阴性对照组 OD 值平均值}} \times 100\%$$

[0516] IC<sub>50</sub>值通过抑制曲线以四参数拟合计算。

[0517] 2、实验结果

[0518] 从表3的数据可知,本发明的萘酰胺类化合物中,绝大部分化合物对VEGF诱导的人脐静脉内皮细胞(HUVEC)增殖的半数抑制浓度都在纳摩尔水平,其中化合物I-4、I-8、I-9、I-14和I-21的细胞活性强于阳性对照化合物ABT869。

[0519] 表3:本发明实施例化合物对VEGF诱导的人脐静脉内皮细胞(HUVEC)增殖的半数抑制浓度

[0520]

实施例中的化合物	IC <sub>50</sub> (nM)
ABT869	2.32
I-1	3.76
I-2	20.54
I-3	20.17
I-4	0.9
I-6	86.36
I-7	2.08
I-8	1.3
I-9	1.44
I-10	6.1
I-11	2.26
I-12	16.99
I-13	2.63
I-14	1.57
I-15	3.12
I-16	3.86
I-17	>100

I-18	>100
I-19	>100
I-20	6.09
I-21	1.53
I-22	3.261
I-23	4.456
I-24	5.72
I-26	6.96
I-27	2.79