



(12) 发明专利



(10) 授权公告号 CN 111909083 B

(45) 授权公告日 2023. 08. 15

(21) 申请号 202010813617.0

(22) 申请日 2015.06.25

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 111909083 A

(43) 申请公布日 2020.11.10

(30) 优先权数据
62/017,201 2014.06.25 US

(62) 分案原申请数据
201580045921.2 2015.06.25

(73) 专利权人 赛尔基因昆蒂赛尔研究公司
地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 阿莫格·博卢尔 扬·K·陈
迈克尔·布伦南·华莱士

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理
有限公司 11262
专利代理师 武晶晶

(51) Int.Cl.
C07D 213/79 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/4433 (2006.01)

A61K 31/4436 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

A61K 31/4725 (2006.01)

A61K 31/538 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(56) 对比文件

WO 2013143597 A1, 2013.10.03

WO 2014100818 A1, 2014.06.26

US 2014080802 A1, 2014.03.20

WO 2012052390 A1, 2012.04.26

US 2014171432 A1, 2014.06.19

WO 2014089364 A1, 2014.06.12

US 2004106599 A1, 2004.06.03

CN 101466670 A, 2009.06.24

徐文方. 生物电子等排原理. 《新药设计原理
与方法》. 1997, 第300页.

审查员 旭昀

权利要求书1页 说明书296页

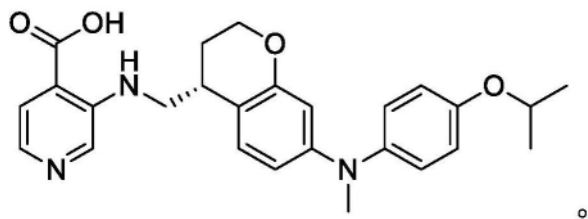
(54) 发明名称

组蛋白脱甲基酶抑制剂

(57) 摘要

本公开内容大体上涉及用于治疗癌症和肿瘤病的组合物和方法。本文提供了被取代的吡啶衍生物化合物和包含所述化合物的药物组合物。主题化合物和组合物对于抑制组蛋白脱甲基酶是有用的。此外, 主题化合物和组合物对于治疗癌症是有用的, 所述癌症为例如前列腺癌、乳腺癌、膀胱癌、肺癌和/或黑色素瘤及类似癌症。

1. 一种化合物或其立体异构体或药学上可接受的盐,具有如下结构:



2. 一种药物组合物,包含如权利要求1所述的化合物或其立体异构体或药学上可接受的盐以及药学上可接受的赋形剂。

3. 如权利要求1所述的化合物或其立体异构体或药学上可接受的盐在制备用于抑制组蛋白脱甲基酶JMJD2C酶的药物组合物中的应用。

4. 如权利要求1所述的化合物或其立体异构体或药学上可接受的盐在制备用于在需要其的受试者中治疗癌症的药物组合物中的应用,其中所述癌症选自前列腺癌、乳腺癌、膀胱癌、肺癌或黑色素瘤。

5. 如权利要求1所述的化合物或其立体异构体或药学上可接受的盐在制备用于在需要其的受试者中治疗癌症的药物组合物中的应用,其中所述癌症为食道癌。

组蛋白脱甲基酶抑制剂

[0001] 本申请是申请日为2015年06月25日、申请号为201580045921.2、发明名称为“组蛋白脱甲基酶抑制剂”的中国专利申请(其对应PCT申请的申请日为2015年06月25日、申请号为PCT/US2015/037812)的分案申请。

[0002] 交叉引用

[0003] 本申请要求于2014年6月25日提交的美国临时申请62/017,201的权益,该申请通过引用以其整体并入本文。

[0004] 背景

[0005] 在本领域中存在对于有效治疗癌症和肿瘤病(neoplastic disease)的需求。

[0006] 发明简述

[0007] 本文提供了被取代的吡啶衍生物化合物和包含所述化合物的药物组合物。主题化合物和组合物对于组蛋白脱甲基酶的抑制是有用的。此外,主题化合物和组合物对于治疗癌症是有用的,所述癌症例如前列腺癌、乳腺癌、膀胱癌、肺癌和/或黑色素瘤及类似癌症。本文描述的被取代的吡啶衍生物化合物是基于在4位具有羧酸、羧酸酯、或其羧酸生物电子等排体并且在3位具有被取代的氨基的双取代的吡啶环。

[0008] 一个实施方案提供具有式(I)的结构化合物、或其立体异构体或药学上可接受的盐:



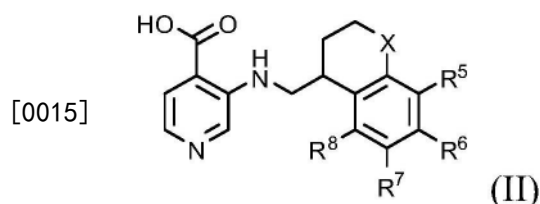
[0010] 其中,

[0011] X是O或CH₂;

[0012] 每个R⁵、R⁶、R⁷和R⁸独立地选自氢、任选地被取代的杂环基、任选地被取代的杂环基氧基、任选地被取代的杂环基烷基、任选地被取代的杂环基烷氧基、任选地被取代的C₆-C₁₀芳基-SO₂-、任选地被取代的杂芳基-S-、或-N(R¹)(R²),其中R¹是氢或任选地被取代的烷基,并且R²选自任选地被取代的烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的杂环基、任选地被取代的环烷基、任选地被取代的环烷基烷基、任选地被取代的芳基-CO-、任选地被取代的杂芳基-CO-、任选地被取代的环烷基-CO-、或任选地被取代的烷基-CO-;

[0013] 条件是R⁵、R⁶、R⁷或R⁸中的至少一个不是氢。

[0014] 一个实施方案提供具有式(II)的结构化合物、或其立体异构体或药学上可接受的盐:



[0016] 其中,

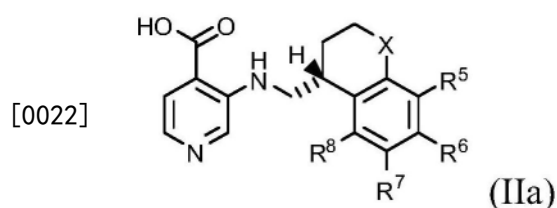
[0017] X是O或CH₂;

[0018] R⁶选自任选地被取代的杂环基、任选地被取代的杂环基氧基、任选地被取代的杂环基烷基、任选地被取代的杂环基烷氧基、任选地被取代的C₆-C₁₀芳基-SO₂-、任选地被取代的杂芳基-S-、或-N(R¹) (R²), 其中R¹是氢或任选地被取代的烷基, 并且R²选自任选地被取代的烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的杂环基、任选地被取代的环烷基、任选地被取代的环烷基烷基、任选地被取代的芳基-CO-、任选地被取代的杂芳基-CO-、任选地被取代的环烷基-CO-、或任选地被取代的烷基-CO-; 并且

[0019] 每个R⁵、R⁷和R⁸独立地选自氢、卤素、-OH、-CN、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₁-C₆烷氧基、任选地被取代的C₃-C₇碳环基、任选地被取代的C₃-C₇碳环基氧基、任选地被取代的C₄-C₁₂碳环基烷基、任选地被取代的C₄-C₁₂碳环基烷氧基、任选地被取代的C₁-C₆炔基、任选地被取代的C₁-C₆烯基、任选地被取代的C₆-C₁₀芳基、任选地被取代的C₆-C₁₀芳氧基、任选地被取代的C₆-C₁₀芳基-S-、任选地被取代的C₇-C₁₄芳烷氧基、任选地被取代的杂芳基、以及任选地被取代的杂芳基氧基、任选地被取代的杂环基、任选地被取代的杂环基氧基、被取代的杂环基烷基、任选地被取代的杂环基烷氧基、任选地被取代的C₆-C₁₀芳基-SO₂-、任选地被取代的杂芳基-S-、或-N(R¹) (R²), 其中R¹是氢或任选地被取代的烷基, 并且R²选自任选地被取代的烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的杂环基、任选地被取代的环烷基、任选地被取代的环烷基烷基、任选地被取代的芳基-CO-、任选地被取代的杂芳基-CO-、任选地被取代的环烷基-CO-、或任选地被取代的烷基-CO-;

[0020] 条件是R⁵、R⁷和R⁸中的至少一个是氢。

[0021] 一个实施方案提供具有式(IIa)的结构的式(II)的化合物、或其药学上可接受的盐:



[0023] 其中,

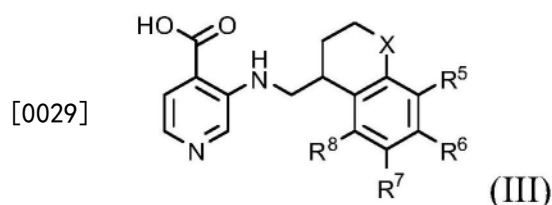
[0024] X是O或CH₂;

[0025] R⁶选自任选地被取代的杂环基、任选地被取代的杂环基氧基、任选地被取代的杂环基烷基、任选地被取代的杂环基烷氧基、任选地被取代的C₆-C₁₀芳基-SO₂-、任选地被取代的杂芳基-S-、或-N(R¹) (R²), 其中R¹是氢或任选地被取代的烷基, 并且R²选自任选地被取代的烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的杂环基、任选地被取代的环烷基、任选地被取代的环烷基烷基、任选地被取代的芳基-CO-、任选地被取代的杂芳基-CO-、任选地被取代的环烷基-CO-、或任选地被取代的烷基-CO-; 并且

[0026] 每个 R^5 、 R^7 和 R^8 独立地选自氢、卤素、-OH、-CN、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷氧基、任选地被取代的 C_3 - C_7 碳环基、任选地被取代的 C_3 - C_7 碳环基氧基、任选地被取代的 C_4 - C_{12} 碳环基烷基、任选地被取代的 C_4 - C_{12} 碳环基烷氧基、任选地被取代的 C_1 - C_6 炔基、任选地被取代的 C_1 - C_6 烯基、任选地被取代的 C_6 - C_{10} 芳基、任选地被取代的 C_6 - C_{10} 芳氧基、任选地被取代的 C_6 - C_{10} 芳基-S-、任选地被取代的 C_7 - C_{14} 芳烷氧基、任选地被取代的杂芳基、以及任选地被取代的杂芳基氧基、任选地被取代的杂环基、任选地被取代的杂环基氧基、被取代的杂环基烷基、任选地被取代的杂环基烷氧基、任选地被取代的 C_6 - C_{10} 芳基-SO₂-、任选地被取代的杂芳基-S-、或-N(R^1) (R^2), 其中 R^1 是氢或任选地被取代的烷基, 并且 R^2 选自任选地被取代的烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的杂环基、任选地被取代的环烷基、任选地被取代的环烷基烷基、任选地被取代的芳基-CO-、任选地被取代的杂芳基-CO-、任选地被取代的环烷基-CO-、或任选地被取代的烷基-CO-;

[0027] 条件是 R^5 、 R^7 和 R^8 中的至少一个是氢。

[0028] 一个实施方案提供具有式(III)的结构的化合物、或其立体异构体或药学上可接受的盐:



[0030] 其中,

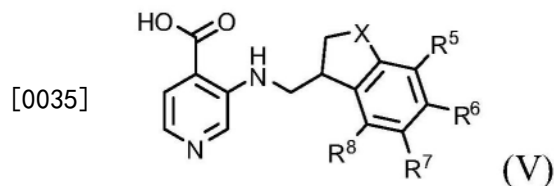
[0031] X是O或CH₂;

[0032] R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 中的至少一个选自任选地被取代的杂环基、任选地被取代的杂环基氧基、任选地被取代的杂环基烷基、任选地被取代的杂环基烷氧基、任选地被取代的 C_6 - C_{10} 芳基-SO₂-、任选地被取代的杂芳基-S-、或-N(R^1) (R^2), 其中 R^1 是氢或任选地被取代的烷基, 并且 R^2 选自任选地被取代的烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的杂环基、任选地被取代的环烷基、任选地被取代的环烷基烷基、任选地被取代的芳基-CO-、任选地被取代的杂芳基-CO-、任选地被取代的环烷基-CO-、或任选地被取代的烷基-CO-; 并且

[0033] 其余的 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 基团独立地选自氢、卤素、-OH、-CN、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷氧基、任选地被取代的 C_3 - C_7 碳环基、任选地被取代的 C_3 - C_7 碳环基氧基、任选地被取代的 C_4 - C_{12} 碳环基烷基、任选地被取代的 C_4 - C_{12} 碳环基烷氧基、任选地被取代的 C_1 - C_6 炔基、任选地被取代的 C_1 - C_6 烯基、任选地被取代的 C_6 - C_{10} 芳基、任选地被取代的 C_6 - C_{10} 芳氧基、任选地被取代的 C_6 - C_{10} 芳基-S-、任选地被取代的 C_7 - C_{14} 芳烷氧基、任选地被取代的杂芳基、以及任选地被取代的杂芳基氧基、任选地被取代的杂环基、任选地被取代的杂环基氧基、被取代的杂环基烷基、任选地被取代的杂环基烷氧基、任选地被取代的 C_6 - C_{10} 芳基-SO₂-、任选地被取代的杂芳基-S-、或-N(R^1) (R^2), 其中 R^1 是氢或任选地被取代的烷基, 并且 R^2 选自任选地被取代的烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的杂环基、任选地被取代的环烷基、任选地被取代的环烷基烷基、任选地被取代的芳基-CO-、任选地被取代的杂芳基-CO-、任选地被取代的环烷基-CO-、或任选地被取代的烷基-

CO-。

[0034] 一个实施方案提供具有式 (V) 的结构化合物、或其立体异构体或药学上可接受的盐：



[0036] 其中，

[0037] X是O或CH₂；

[0038] R⁶选自任选地被取代的杂环基、任选地被取代的杂环基氧基、任选地被取代的杂环基烷基、任选地被取代的杂环基烷氧基、任选地被取代的C₆-C₁₀芳基-SO₂-、任选地被取代的杂芳基-S-、或-N(R¹) (R²)，其中R¹是氢或任选地被取代的烷基，并且R²选自任选地被取代的烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的杂环基、任选地被取代的环烷基、任选地被取代的环烷基烷基、任选地被取代的芳基-CO-、任选地被取代的杂芳基-CO-、任选地被取代的环烷基-CO-、或任选地被取代的烷基-CO-；并且

[0039] 每个R⁵、R⁷和R⁸独立地选自氢、卤素、-OH、-CN、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₁-C₆烷氧基、任选地被取代的C₃-C₇碳环基、任选地被取代的C₃-C₇碳环基氧基、任选地被取代的C₄-C₁₂碳环基烷基、任选地被取代的C₄-C₁₂碳环基烷氧基、任选地被取代的C₁-C₆炔基、任选地被取代的C₁-C₆烯基、任选地被取代的C₆-C₁₀芳基、任选地被取代的C₆-C₁₀芳氧基、任选地被取代的C₆-C₁₀芳基-S-、任选地被取代的C₇-C₁₄芳烷氧基、任选地被取代的杂芳基、以及任选地被取代的杂芳基氧基、任选地被取代的杂环基、任选地被取代的杂环基氧基、被取代的杂环基烷基、任选地被取代的杂环基烷氧基、任选地被取代的C₆-C₁₀芳基-SO₂-、任选地被取代的杂芳基-S-、或-N(R¹) (R²)，其中R¹是氢或任选地被取代的烷基，并且R²选自任选地被取代的烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的杂环基、任选地被取代的环烷基、任选地被取代的环烷基烷基、任选地被取代的芳基-CO-、任选地被取代的杂芳基-CO-、任选地被取代的环烷基-CO-、或任选地被取代的烷基-CO-；

[0040] 条件是R⁵、R⁷和R⁸中的至少一个是氢。

[0041] 一个实施方案提供包含药学上可接受的载体和如本文描述的被取代的吡啶衍生物化合物、或其立体异构体或药学上可接受的盐的药物组合物。

[0042] 一个实施方案提供抑制组蛋白脱甲基酶的方法，方法包括使组蛋白脱甲基酶与如本文描述的被取代的吡啶衍生物化合物或其立体异构体接触。

[0043] 一个实施方案提供治疗在需要其的受试者中的癌症的方法，方法包括向受试者施用包含如本文描述的被取代的吡啶衍生物化合物、或其立体异构体或药学上可接受的盐的组合物。

[0044] 通过引用并入

[0045] 本说明书中提及的所有出版物、专利以及专利申请在犹如每个单独的出版物、专利或专利申请特定地且单独地被指示以通过引用被并入的相同的程度上通过引用并入本文。

[0046] 发明详述

[0047] 如在本文和在所附的权利要求中所使用的,单数形式“一(a)”、“一(an)”及“该(the)”包括复数的指示物,除非上下文另外清楚地规定。因此,例如,提到的“剂”包括多种此类剂,并且提到的“细胞”包括提到的一种或更多种细胞(或提到的多种细胞)及本领域技术人员已知的其等效物,等等。当本文中用于诸如分子量的物理性质或诸如化学式的化学性质的范围时,范围及其中的特定实施方案的全部组合和子组合意图被包括。当提及数目或数值范围时,术语“约”意指,所提及的数目或数值范围是在实验可变性(experimental variability)内(或在统计学实验误差内)的近似值,并且因此数目或数值范围可以在所陈述的数目或数值范围的1%和15%之间变化。术语“包含(comprising)”(和相关的术语例如“包含(comprise)”或“包含(comprises)”或“具有(having)”或“包括(including)”)不意图排除:例如,在其他某些实施方案中,本文描述的任何物质组合物、组合物、方法、或工艺或类似的实施方案可以“由所描述的特征组成”或“基本上由所描述的特征组成”。

[0048] 定义

[0049] 如在说明书和所附权利要求书中使用的,除非相反地指明,否则以下术语具有下文指示的含义。

[0050] “氨基”指的是-NH₂基团。

[0051] “氰基”指的是-CN基团。

[0052] “硝基”指的是-NO₂基团。

[0053] “氧杂”指的是-O-基团。

[0054] “氧代”指的是=O基团。

[0055] “硫代”指的是=S基团。

[0056] “亚氨基”指的是=N-H基团。

[0057] “肟基(Oximo)”指的是=N-OH基团。

[0058] “肼基”指的是=N-NH₂基团。

[0059] “烷基”指的是仅由碳原子和氢原子组成的、不包含不饱和的、具有从一个至十五个碳原子的直链的或支链的烃链基团(例如,C₁-C₁₅烷基)。在某些实施方案中,烷基包含一个至十三个碳原子(例如,C₁-C₁₃烷基)。在某些实施方案中,烷基包含一个至八个碳原子(例如,C₁-C₈烷基)。在其他实施方案中,烷基包含一个至五个碳原子(例如,C₁-C₅烷基)。在其他实施方案中,烷基包含一个至四个碳原子(例如,C₁-C₄烷基)。在其他实施方案中,烷基包含一个至三个碳原子(例如,C₁-C₃烷基)。在其他实施方案中,烷基包含一个至两个碳原子(例如,C₁-C₂烷基)。在其他实施方案中,烷基包含一个碳原子(例如,C₁烷基)。在其他实施方案中,烷基包含五个至十五个碳原子(例如,C₅-C₁₅烷基)。在其他实施方案中,烷基包含五个至八个碳原子(例如,C₅-C₈烷基)。在其他实施方案中,烷基包含两个至五个碳原子(例如,C₂-C₅烷基)。在其他实施方案中,烷基包含两个至十个碳原子(例如,C₂-C₁₀烷基)。在其他实施方案中,烷基包含三个至五个碳原子(例如,C₃-C₅烷基)。在其他实施方案中,烷基选自甲基、乙基、1-丙基(正丙基)、1-甲基乙基(异丙基)、1-丁基(正丁基)、1-甲基丙基(仲丁基)、2-甲基丙基(异丁基)、1,1-二甲基乙基(叔丁基)、1-戊基(正戊基)。烷基通过单键被附接至分子的剩余部分。除非在本说明书中另外明确地陈述,否则烷基任选地被以下取代基中的一个或多个取代:卤素、氰基、硝基、氧代、硫代、亚氨基、肟基、三甲基甲硅烷基、-OR^a、-SR^a、-OC

(O) -R^a、-N(R^a)₂、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)₂、-N(R^a)C(O)OR^a、-OC(O)-N(R^a)₂、-N(R^a)C(O)R^a、-N(R^a)S(O)_tR^a (其中t是1或2)、-S(O)_tOR^a (其中t是1或2)、-S(O)_tR^a (其中t是1或2) 以及 -S(O)_tN(R^a)₂ (其中t是1或2), 其中每个R^a独立地是氢、烷基、氟烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0060] “烯基”指的是仅由碳原子和氢原子组成的、包含至少一个碳-碳双键、并且具有从两个至十二个碳原子的直链的或支链的烃链基团。在某些实施方案中, 烯基包含两个至八个碳原子。在其他实施方案中, 烯基包含两个至四个碳原子。烯基通过单键被附接至分子的剩余部分, 例如乙烯基(ethenyl) (即, 乙烯基(vinyl))、丙-1-烯基(即, 烯丙基)、丁-1-烯基、戊-1-烯基、戊-1,4-二烯基、及类似物。除非在本说明书中另外明确地陈述, 否则烯基任选地被以下取代基中的一个或更多个取代: 卤素、氰基、硝基、氧代、硫代、亚氨基、肟基、三甲基甲硅烷基、-OR^a、-SR^a、-OC(O)-R^a、-N(R^a)₂、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)₂、-N(R^a)C(O)OR^a、-OC(O)-N(R^a)₂、-N(R^a)C(O)R^a、-N(R^a)S(O)_tR^a (其中t是1或2)、-S(O)_tOR^a (其中t是1或2)、-S(O)_tR^a (其中t是1或2) 以及 -S(O)_tN(R^a)₂ (其中t是1或2), 其中每个R^a独立地是氢、烷基、氟烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0061] “炔基”指的是仅由碳原子和氢原子组成的、包含至少一个碳-碳三键的、具有从两个至十二个碳原子的直链的或支链的烃链基团。在某些实施方案中, 炔基包含两个至八个碳原子。在其他实施方案中, 炔基具有两个至四个碳原子。炔基通过单键被附接至分子的剩余部分, 例如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、及类似物。除非在本说明书中另外明确地陈述, 否则炔基任选地被以下取代基中的一个或更多个取代: 卤素、氰基、硝基、氧代、硫代、亚氨基、肟基、三甲基甲硅烷基、-OR^a、-SR^a、-OC(O)-R^a、-N(R^a)₂、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)₂、-N(R^a)C(O)OR^a、-OC(O)-N(R^a)₂、-N(R^a)C(O)R^a、-N(R^a)S(O)_tR^a (其中t是1或2)、-S(O)_tOR^a (其中t是1或2)、-S(O)_tR^a (其中t是1或2) 以及 -S(O)_tN(R^a)₂ (其中t是1或2), 其中每个R^a独立地是氢、烷基、氟烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0062] “亚烷基”或“亚烷基链”指的是仅由碳和氢组成的、不包含不饱和的并且具有从一个至十二个碳原子的将分子的剩余部分连接至基团的直链的或支链的二价烃链, 例如亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚正丁基、及类似基团。亚烷基链通过单键被附接至分子的剩余部分并且通过单键被附接至基团。亚烷基链附接至分子的剩余部分并且附接至基团的附接点可以是通过在该亚烷基链中的一个碳或通过在该链内的任何两个碳。在某些实施方案中, 亚烷基包含一个至八个碳原子(例如, C₁-C₈亚烷基)。在其他实施方案中, 亚烷基包含一个至五个碳原子(例如, C₁-C₅亚烷基)。在其他实施方案中, 亚烷基包含一个至四个碳原子(例如, C₁-C₄亚烷基)。在其他实施方案中, 亚烷基包含一个至三个碳原子(例如, C₁-C₃亚烷基)。在其他实施方案中, 亚烷基包含一个至两个碳原子(例如, C₁-C₂亚烷基)。在其他实施方案中, 亚烷基包含一个碳原子(例如, C₁亚烷基)。在其他实施方案中, 亚烷基包含五个至八个碳原子(例如, C₅-C₈亚烷基)。在其他实施方案中, 亚烷基包含两个至五个碳原子(例如, C₂-C₅亚烷基)。在其他实施方案中, 亚烷基包含三个至五个碳原子(例如, C₃-C₅亚烷基)。除非在本说明书中另外明确地陈述, 否则亚烷基链任选地被以下取代基中的一个或更多个取代: 卤素、氰基、硝基、氧代、硫代、亚氨基、肟基、三甲基甲硅烷基、-OR^a、-SR^a、-OC(O)-R^a、-N(R^a)₂、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)₂、-N(R^a)C(O)OR^a、-OC(O)-N(R^a)₂、-N(R^a)C(O)R^a、-N(R^a)S(O)_tR^a (其

中 t 是1或2)、 $-S(O)_tOR^a$ (其中 t 是1或2)、 $-S(O)_tR^a$ (其中 t 是1或2) 以及 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 是1或2), 其中每个 R^a 独立地是氢、烷基、氟烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0063] “芳基”指的是通过从环碳原子中除去氢原子从芳香族单环或芳香族多环烃环体系衍生的基团。芳香族单环或芳香族多环烃环体系仅包含氢和从五个至十八个碳原子的碳, 其中环体系中的环的至少一个是完全不饱和的, 即根据休克尔理论 (Hückel theory), 其包含环状的、离域化的 $(4n+2)\pi$ -电子体系。芳基从其中衍生的环体系包括, 但不限于, 诸如苯、茚、二氢化茚、茚、四氢萘和萘的基团。除非在本说明书中另外明确地陈述, 否则术语“芳基”或前缀“芳 (ar-)” (例如, 在“芳烷基”中) 意指包括任选地被一个或更多个取代基取代的芳基, 该一个或更多个取代基独立地选自: 烷基、烯基、炔基、卤素、氟烷基、氰基、硝基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的芳烷基、任选地被取代的芳烯基、任选地被取代的芳炔基、任选地被取代的碳环基、任选地被取代的碳环基烷基、任选地被取代的杂环基、任选地被取代的杂环基烷基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的杂芳基烷基、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中 t 是1或2)、 $-R^b-S(O)_tR^a$ (其中 t 是1或2)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (其中 t 是1或2) 以及 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 是1或2), 其中每个 R^a 独立地是氢、烷基、氟烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基 (任选地被一个或更多个卤素基团取代)、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基, 每个 R^b 独立地是直接键 (direct bond) 或直链的或支链的亚烷基链或亚烯基链, 并且 R^c 是直链的或支链的亚烷基链或亚烯基链, 并且其中除非另外指示, 否则上文取代基中的每个是未被取代的。

[0064] “芳烷基”指的是式 $-R^c$ -芳基的基团, 其中 R^c 是如上文定义的亚烷基链, 例如亚甲基、亚乙基、及类似基团。芳烷基的亚烷基链部分是任选地被取代的, 如上文关于亚烷基链描述的。芳烷基的芳基部分是任选地被取代的, 如上文关于芳基描述的。

[0065] “芳烯基”指的是式 $-R^d$ -芳基的基团, 其中 R^d 是如上文定义的亚烯基链。芳烯基的芳基部分是任选地被取代的, 如上文关于芳基描述的。芳烯基的亚烯基链部分是任选地被取代的, 如上文关于亚烯基定义的。

[0066] “芳炔基”指的是式 $-R^e$ -芳基的基团, 其中 R^e 是如上文定义的亚炔基链。芳炔基的芳基部分是任选地被取代的, 如上文关于芳基描述的。芳炔基的亚炔基链部分是任选地被取代的, 如上文关于亚炔基链定义的。

[0067] “芳烷氧基”指的是通过氧原子结合的、式 $-O-R^c$ -芳基的基团, 其中 R^c 是如上文定义的亚烷基链, 例如亚甲基、亚乙基、及类似基团。芳烷氧基的亚烷基链部分是任选地被取代的, 如上文关于亚烷基链描述的。芳烷氧基的芳基部分是任选地被取代的, 如上文关于芳基描述的。

[0068] “碳环基”指的是仅由碳原子和氢原子组成的、可以包括稠合的或桥接的环体系的、具有从三个至十五个碳原子的、稳定的非芳香族的单环或多环的烃基。在某些实施方案中, 碳环基包含三个至十个碳原子。在其他实施方案中, 碳环基包含五个至七个碳原子。碳环基通过单键被附接至分子的剩余部分。碳环基可以是饱和的 (即, 仅包含C-C单键) 或不饱和的 (即, 包含一个或更多个双键或三键)。完全饱和的碳环基还被称为“环烷基”。单环的环

烷基的实例包括,例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、以及环辛基。不饱和的碳环基还被称为“环烯基”。单环的环烯基的实例包括,例如环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、以及环辛烯基。多环的碳环基包括,例如金刚烷基、降冰片基(即,双环[2.2.1]庚基)、降冰片烯基、十氢萘基、7,7-二甲基双环[2.2.1]庚基、及类似基团。除非在本说明书中另外明确地陈述,否则术语“碳环基”意指包括任选地被一个或更多个取代基取代的碳环基,该一个或更多个取代基独立地选自:烷基、烯基、炔基、卤素、氟烷基、氧代、硫代、氰基、硝基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的芳烷基、任选地被取代的芳烯基、任选地被取代的芳炔基、任选地被取代的碳环基、任选地被取代的碳环基烷基、任选地被取代的杂环基、任选地被取代的杂环基烷基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的杂芳基烷基、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中 t 是1或2)、 $-R^b-S(O)_tR^a$ (其中 t 是1或2)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (其中 t 是1或2)以及 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 是1或2),其中每个 R^a 独立地是氢、烷基、氟烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基,每个 R^b 独立地是直接键或直链的或支链的亚烷基链或亚烯基链,并且 R^c 是直链的或支链的亚烷基链或亚烯基链,并且其中除非另外指示,否则上文取代基中的每个是未被取代的。

[0069] “碳环基烷基”指的是式 $-R^c$ -碳环基的基团,其中 R^c 是如上文定义的亚烷基链。亚烷基链和碳环基是任选地被取代的,如上文定义的。

[0070] “碳环基烷氧基”指的是通过氧原子结合的、式 $-O-R^c$ -碳环基的基团,其中 R^c 是如上文定义的亚烷基链。亚烷基链和碳环基是任选地被取代的,如上文定义的。

[0071] “卤素(halo)”或“卤素(halogen)”指的是溴取代基、氯取代基、氟取代基或碘取代基。

[0072] “氟烷基”指的是被如上文定义的一个或更多个氟基团取代的如上文定义的烷基,例如三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、2,2,2-三氟乙基、1-氟甲基-2-氟乙基、及类似基团。氟烷基的烷基部分可以是任选地被取代的,如上文关于烷基定义的。

[0073] “杂环基”指的是包含两个至十二个碳原子和选自氮、氧和硫的从一个至六个杂原子的、稳定的3元至18元非芳香族环基。除非在本说明书中另外明确地陈述,否则杂环基是可以包括稠合的或桥接的环体系的单环、双环、三环或四环的环体系。在杂环基中的杂原子可以任选地被氧化。如果存在,一个或更多个氮原子任选地被季铵化。杂环基是部分地或完全地饱和的。杂环基可以通过环中的任何原子被附接至分子的剩余部分。此类杂环基的实例包括,但不限于,二氧戊环基、噻吩基[1,3]二噻烷基、十氢异喹啉基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噻唑烷基、异噁唑烷基、吗啉基、八氢吲哚基、八氢异吲哚基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、噁唑烷基、哌啶基、哌嗪基、4-哌啶酮基、吡咯烷基、吡唑烷基、奎宁环基、噻唑烷基、四氢呋喃基、三噻烷基(trithianyl)、四氢吡喃基、硫代吗啉基(thiomorpholinyl)、硫杂吗啉基(thiamorpholinyl)、1-氧代硫代吗啉基、以及1,1-二氧代硫代吗啉基。除非在本说明书中另外明确地陈述,否则术语“杂环基”意指包括任选地被一个或更多个取代基取代的如上文定义的杂环基,该一个或更多个取代基选自:烷基、烯基、炔基、卤素、氟烷基、氧代、硫代、氰基、硝基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的芳烷基、任选地被取代的芳烯基、任选地被取代的芳炔基、任选地被取代的碳环基、任选地被取代的

碳环基烷基、任选地被取代的杂环基、任选地被取代的杂环基烷基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的杂芳基烷基、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中 t 是1或2)、 $-R^b-S(O)_tR^a$ (其中 t 是1或2)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (其中 t 是1或2) 以及 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 是1或2), 其中每个 R^a 独立地是氢、烷基、氟烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基, 每个 R^b 独立地是直接键或直链的或支链的亚烷基链或亚烯基链, 并且 R^c 是直链的或支链的亚烷基链或亚烯基链, 并且其中除非另外指示, 否则上文取代基中的每个是未被取代的。

[0074] “N-杂环基”或“N-附接的杂环基”指的是包含至少一个氮并且其中将杂环基附接至分子的剩余部分的点是通过在杂环基中的氮原子的、如上文定义的杂环基。N-杂环基是任选地被取代的, 如上文关于杂环基描述的。此类N-杂环基的实例包括, 但不限于, 1-吗啉基、1-哌啶基、1-哌嗪基、1-吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑啉基和咪唑烷基。

[0075] “C-杂环基”或“C-附接的杂环基”指的是包含至少一个杂原子并且其中将杂环基附接至分子的剩余部分的点是通过在杂环基中的碳原子的、如上文定义的杂环基。C-杂环基是任选地被取代的, 如上文关于杂环基描述的。此类C-杂环基的实例包括, 但不限于, 2-吗啉基、2-哌啶基或3-哌啶基或4-哌啶基、2-哌嗪基、2-吡咯烷基或3-吡咯烷基及类似基团。

[0076] “杂环基烷基”指的是式 $-R^c$ -杂环基的基团, 其中 R^c 是如上文定义的亚烷基链。如果杂环基是含氮杂环基, 则杂环基任选地在氮原子处被附接至烷基。杂环基烷基的亚烷基链是任选地被取代的, 如上文关于亚烷基链定义的。杂环基烷基的杂环基部分是任选地被取代的, 如上文关于杂环基定义的。

[0077] “杂环基烷氧基”指的是通过氧原子结合的、式 $-O-R^c$ -杂环基的基团, 其中 R^c 是如上文定义的亚烷基链。如果杂环基是含氮杂环基, 则杂环基任选地在氮原子处被附接至烷基。杂环基烷氧基的亚烷基链是任选地被取代的, 如上文关于亚烷基链定义的。杂环基烷氧基的杂环基部分是任选地被取代的, 如上文关于杂环基定义的。

[0078] “杂芳基”指的是从包含两个至十七个碳原子和选自氮、氧和硫的从一个至六个杂原子的3元至18元芳香族环基衍生的基团。如本文所使用的, 杂芳基可以是单环的、双环的、三环的或四环的环体系, 其中在环体系中的环的至少一个是完全不饱和的, 即根据休克尔理论, 其包含环状的、离域化的 $(4n+2)\pi$ -电子体系。杂芳基包括稠合的或桥接的环体系。杂芳基中的杂原子任选地被氧化。如果存在, 一个或更多个氮原子任选地被季铵化。杂芳基通过环中的任何原子被附接至分子的剩余部分。杂芳基的实例包括, 但不限于, 吡啶基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并吡唑基、1,3-苯并二氧杂环戊烯基、苯并呋喃基、苯并噻唑基(benzooxazolyl)、苯并[d]噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[b][1,4]二噻庚英基(benzo[b][1,4]dioxepinyl)、苯并[b][1,4]噻唑基、1,4-苯并二氧六环基、苯并蔡并呋喃基、苯并噻唑基、苯并二氧杂环戊烯基、苯并二噻英基(benzodioxinyl)、苯并吡喃基、苯并吡喃酮基、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基、苯并噻吩基(benzothieryl)(苯并噻吩基(benzothiophenyl))、苯并噻吩并[3,2-d]嘧啶基、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基、呋唑基、噻吩基、环戊二烯并[d]嘧啶基(cyclopenta[d]pyrimidinyl)、6,7-二氢-5H-环戊二烯并[4,5]

噻吩并[2,3-d]嘧啶基(6,7-dihydro-5H-cyclopenta[4,5]thieno[2,3-d]pyrimidinyl)、5,6-二氢苯并[h]喹啉基、5,6-二氢苯并[h]噌啉基、6,7-二氢-5H-苯并[6,7]环庚三烯并[1,2-c]哒嗪基(6,7-dihydro-5H-benzo[6,7]cyclohepta[1,2-c]pyridazinyl)、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、呋喃基、呋喃酮基、呋喃并[3,2-c]吡啶基、5,6,7,8,9,10-六氢环辛间四烯并[d]嘧啶基(5,6,7,8,9,10-hexahydrocycloocta[d]pyrimidinyl)、5,6,7,8,9,10-六氢环辛间四烯并[d]哒嗪基、5,6,7,8,9,10-六氢环辛间四烯并[d]吡啶基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、吡啶并[3,4-d]嘧啶基、吡啶基、吡啶并[3,2-d]嘧啶基、吡啶并[3,4-d]嘧啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吡咯基、喹啉基、喹啉并[3,4-d]嘧啶基、喹啉基、异喹啉基、四氢喹啉基、5,6,7,8-四氢喹啉基、5,6,7,8-四氢苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、6,7,8,9-四氢-5H-环庚三烯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、5,6,7,8-四氢吡啶并[4,5-c]哒嗪基、噻唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、三嗪基、噻吩并[2,3-d]嘧啶基、噻吩并[3,2-d]嘧啶基、噻吩并[2,3-c]吡啶基、以及噻吩基(thiophenyl)(即,噻吩基(thienyl))。除非在本说明书中另外明确地陈述,否则术语“杂芳基”意指包括任选地被一个或更多个取代基取代的如上文定义的杂芳基,该一个或更多个取代基选自:烷基、烯基、炔基、卤素、氟烷基、卤代烯基、卤代炔基、氧代、硫代、氰基、硝基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的芳烷基、任选地被取代的芳烯基、任选地被取代的芳炔基、任选地被取代的碳环基、任选地被取代的碳环基烷基、任选地被取代的杂环基、任选地被取代的杂环基烷基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的杂芳基烷基、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中t是1或2)、 $-R^b-S(O)_tR^a$ (其中t是1或2)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (其中t是1或2)以及 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t是1或2),其中每个 R^a 独立地是氢、烷基、氟烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基,每个 R^b 独立地是直接键或直链的或支链的亚烷基链或亚烯基链,并且 R^c 是直链的或支链的亚烷基链或亚烯基链,并且其中除非另外指示,否则上文取代基中的每个是未被取代的。

[0079] “N-杂芳基”指的是包含至少一个氮并且其中将杂芳基附接至分子的剩余部分的点是通过在杂芳基中的氮原子的如上文定义的杂芳基。N-杂芳基是任选地被取代的,如上文关于杂芳基描述的。

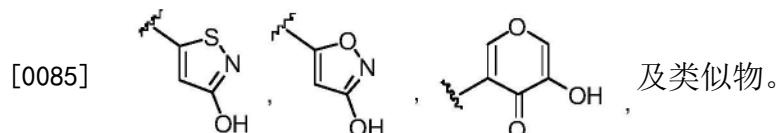
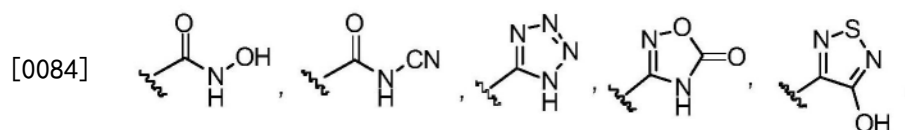
[0080] “C-杂芳基”指的是如上文定义并且其中将杂芳基附接至分子的剩余部分的点是通过杂芳基中的碳原子的杂芳基。C-杂芳基是任选地被取代的,如上文关于杂芳基描述的。

[0081] “杂芳基烷基”指的是式 $-R^c$ -杂芳基的基团,其中 R^c 是如上文定义的亚烷基链。如果杂芳基是含氮杂芳基,则杂芳基任选地在氮原子处被附接至烷基。杂芳基烷基的亚烷基链是任选地被取代的,如上文关于亚烷基链定义的。杂芳基烷基的杂芳基部分是任选地被取代的,如上文关于杂芳基定义的。

[0082] “杂芳基烷氧基”指的是通过氧原子结合的、式 $-O-R^c$ -杂芳基的基团,其中 R^c 是如上文定义的亚烷基链。如果杂芳基是含氮杂芳基,则杂芳基任选地在氮原子处被附接至烷基。

杂芳基烷氧基的亚烷基链是任选地被取代的,如上文关于亚烷基链定义的。杂芳基烷氧基的杂芳基部分是任选地被取代的,如上文关于杂芳基定义的。

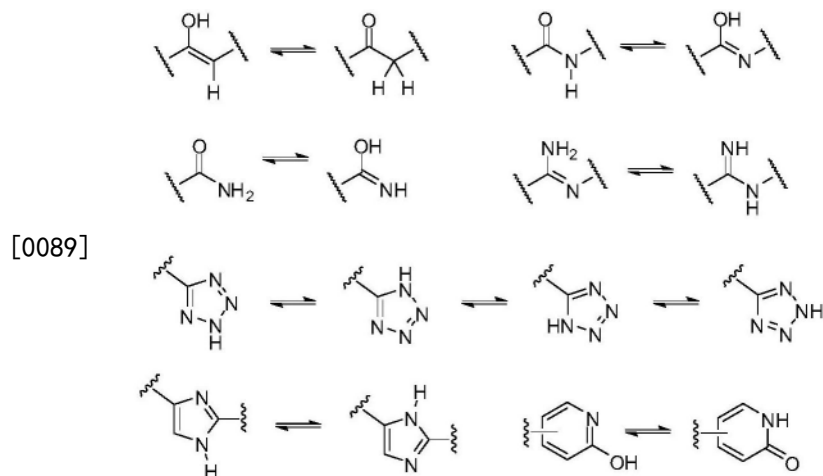
[0083] 如本文所使用的,“羧酸生物电子等排体”指的是呈现与羧酸部分相似的物理性质、生物性质和/或化学性质的官能团或部分。羧酸生物电子等排体的实例包括,但不限于,



[0086] 化合物、或其药学上可接受的盐,在某些情况下,包含一个或更多个不对称中心并且因此产生对映异构体、非对映异构体以及在绝对立体化学方面被定义为(R)-或(S)-或对于氨基酸被定义为(D)-或(L)-的其他立体异构形式。当本文描述的化合物包含烯烃双键或其他的几何不对称中心时,并且除非另外指定,否则意图的是该化合物包括E几何异构体和Z几何异构体二者(例如,顺式或反式)。类似地,全部可能的异构体以及其外消旋形式和光学纯的形式、以及所有互变异构形式也意图被包括。术语“几何异构体”指的是烯烃双键的E几何异构体或Z几何异构体(例如,顺式或反式)。术语“位置异构体”指的是围绕中心环的结构异构体,例如围绕苯环的邻位异构体、间位异构体和对位异构体。

[0087] “立体异构体”指的是由通过相同的键结合的相同的原子构成但具有不可互换的不同的三维结构的化合物。预期的是,本文提供的公开内容涵盖各种立体异构体及其混合物并且包括“对映异构体”,对映异构体指的是其分子结构是彼此的不可重叠的镜像的两种立体异构体。

[0088] “互变异构体”指的是其中质子从分子的一个原子位移至相同分子中的另一个原子是可能的分子。在某些实施方案中,本文提供的化合物可以作为互变异构体存在。在其中互变异构化是可能的情形中,互变异构体的化学平衡将存在。互变异构体的精确的比率取决于若干因素,包括物理状态、温度、溶剂、和pH。互变异构平衡的某些实例包括:



[0090] “任选的”或“任选地”意指随后描述的事件或情形可以发生或可以不发生,并且意指该描述包括当该事件或情形发生时的情况和其中该事件或情形没有发生的情况。例如,

“任选地被取代的芳基”意指芳基可以被取代或可以不被取代并且该描述包括被取代的芳基和不具有取代的芳基二者。

[0091] “药学上可接受的盐”包括酸加成盐和碱加成盐二者。本文描述的被取代的吡啶衍生物化合物中的任一种的药学上可接受的盐意图涵盖任何以及全部的药学上合适的盐形式。本文描述的化合物的优选的药学上可接受的盐是药学上可接受的酸加成盐和药学上可接受的碱加成盐。

[0092] “药学上可接受的酸加成盐”指的是保持游离碱的生物效力和性质、生物学上或以其他方式不是不合意的、并且与无机酸形成的那些盐,所述无机酸例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、氢碘酸、氢氟酸、亚磷酸及类似无机酸。还包括与有机酸形成的盐,所述有机酸例如脂肪族单羧酸和脂肪族二羧酸、被苯基取代的链烷酸、羟基链烷酸、链烷二酸、芳香族酸、脂肪族酸和芳香族磺酸等,并且包括,例如,乙酸、三氟乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸及类似有机酸。因此,示例性的盐包括硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、硝酸盐、磷酸盐、一氢磷酸盐、二氢磷酸盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸盐、三氟乙酸盐、丙酸盐、辛酸盐、异丁酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、苯磺酸盐、甲苯磺酸盐、苯基乙酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐及类似盐。还预期氨基酸的盐,例如精氨酸盐、葡萄糖酸盐和半乳糖醛酸盐(参见,例如,Berge S.M.等人,“Pharmaceutical Salts,”*Journal of Pharmaceutical Science*,66:1-19(1997),其据此通过引用以其整体并入)。碱性化合物的酸加成盐可以通过根据技术人员熟悉的方法和技术、使游离碱形式与足够量的期望的酸接触以产生盐来制备。

[0093] “药学上可接受的碱加成盐”指的是保持游离酸的生物效力和性质、生物学上或以其他方式不是不合意的那些盐。这些盐从将无机碱或有机碱添加至游离酸来制备。药学上可接受的碱加成盐可以采用金属或胺例如碱金属和碱土金属或有机胺来形成。从无机碱衍生的盐包括,但不限于,钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、钙盐、镁盐、铁盐、锌盐、铜盐、锰盐、铝盐及类似盐。从有机碱衍生的盐包括但不限于伯胺、仲胺和叔胺、包括天然存在的被取代的胺的被取代的胺、环胺以及碱性离子交换树脂例如异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、二乙醇胺、2-二甲基氨基乙醇、2-二乙基氨基乙醇、二环己基胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、N,N-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、海巴胺(hydrabamine)、胆碱、甜菜碱、乙二胺、乙二苯胺(ethylenedianiline)、N-甲基葡萄糖胺、葡萄糖胺、甲基葡萄糖胺、可可碱、嘌呤、腺嘌呤、N-乙基腺嘌呤、多胺树脂及类似物的盐。参见上述的Berge等人。

[0094] 如本文所使用的,“治疗(treatment)”或“治疗(treating)”或“减轻(palliating)”或“改善(ameliorating)”在本文可互换地使用。这些术语指的是用于获得有益的或期望的结果(包括但不限于治疗益处和/或预防益处)的方法。“治疗益处”意指被治疗的潜在的紊乱(underlying disorder)的根除或改善。此外,治疗益处以根除或改善与潜在的紊乱相关联的生理学症状中的一种或更多种来实现,使得在患者中观察到改进,尽管患者可能仍被潜在的紊乱所折磨。对于预防益处,组合物可以被施用至处于形成特定疾病的风险中的患者,或被施用至报告疾病的生理学症状中的一种或更多种的患者,即使可

能未曾做出此疾病的诊断。

[0095] “前药(Prodrug)”意指指示可以在生理学条件下或通过溶剂分解转化为本文描述的生物活性化合物的化合物。因此,术语“前药”指的是药学上可接受的生物活性化合物的前体。前药可以在被施用至受试者时是无活性的,但在体内转化为活性化合物,例如通过水解。前药化合物常常在哺乳动物有机体中提供溶解性、组织相容性或延迟释放的优点(参见,例如,Bundgard,H.,Design of Prodrugs(1985),第7-9页,第21-24页(Elsevier, Amsterdam)。

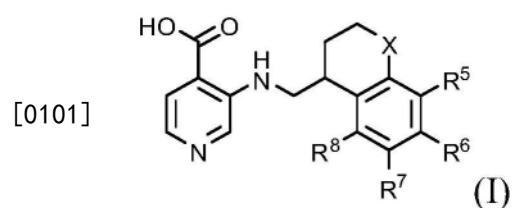
[0096] 在Higuchi,T.,等人,“Pro-drugs as Novel Delivery Systems,” A.C.S.Symposium Series,第14卷中以及在Bioreversible Carriers in Drug Design, Edward B.Roche编辑,American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987中提供前药的讨论,其二者均通过引用整体并入本文。

[0097] 术语“前药”还意指包括当这样的前药被施用至哺乳动物受试者时在体内释放活性化合物的任何共价地结合的载体。如本文描述的活性化合物的前药,可以通过以使得修饰(modification)(以常规操作或在体内)被裂解成母体活性化合物的方式修饰活性化合物中存在的官能团来制备。前药包括当活性化合物的前药被施用至哺乳动物受试者时,裂解以分别形成游离的羟基、游离的氨基或游离的巯基的其中羟基、氨基或巯基与任何基团结合的化合物。前药的实例包括但不限于活性化合物中的醇官能团或氨官能团的乙酸酯衍生物、甲酸酯衍生物和苯甲酸酯衍生物及类似物。

[0098] 被取代的吡啶衍生物化合物

[0099] 本文描述了被取代的吡啶衍生物化合物,其抑制组蛋白脱甲基酶。这些化合物以及包含这些化合物的组合物对于治疗癌症和肿瘤病是有用的。在某些实施方案中,本文描述的化合物可用于治疗前列腺癌、乳腺癌、膀胱癌、肺癌和/或黑色素瘤及类似癌症。

[0100] 一个实施方案提供具有式(I)的结构化合物、或其立体异构体或药学上可接受的盐:



[0102] 其中,

[0103] X是O或CH₂;

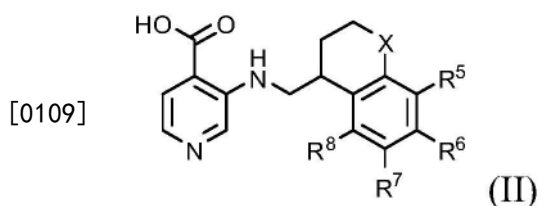
[0104] 每个R⁵、R⁶、R⁷和R⁸独立地选自氢、任选地被取代的杂环基、任选地被取代的杂环基氧基、任选地被取代的杂环基烷基、任选地被取代的杂环基烷氧基、任选地被取代的C₆-C₁₀芳基-SO₂-、任选地被取代的杂芳基-S-、或-N(R¹)(R²),其中R¹是氢或任选地被取代的烷基,并且R²选自任选地被取代的烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的杂环基、任选地被取代的环烷基、任选地被取代的环烷基烷基、任选地被取代的芳基-CO-、任选地被取代的杂芳基-CO-、任选地被取代的环烷基-CO-、或任选地被取代的烷基-CO-;

[0105] 条件是R⁵、R⁶、R⁷或R⁸中的至少一个不是氢。

[0106] 另一个实施方案提供式 (I) 的化合物、或其立体异构体或药学上可接受的盐, 其中 X 是 O。另一个实施方案提供式 (I) 的化合物、或其立体异构体或药学上可接受的盐, 其中 X 是 CH₂。

[0107] 另一个实施方案提供式 (I) 的化合物、或其立体异构体或药学上可接受的盐, 其中 R⁵ 是氢。另一个实施方案提供式 (I) 的化合物、或其立体异构体或药学上可接受的盐, 其中 R⁷ 是氢。另一个实施方案提供式 (I) 的化合物、或其立体异构体或药学上可接受的盐, 其中 R⁸ 是氢。另一个实施方案提供式 (I) 的化合物、或其立体异构体或药学上可接受的盐, 其中 R⁷ 和 R⁸ 是氢。另一个实施方案提供式 (I) 的化合物、或其立体异构体或药学上可接受的盐, 其中 R⁶ 不是氢。

[0108] 一个实施方案提供具有式 (II) 的结构化合物、或其立体异构体或药学上可接受的盐:



[0110] 其中,

[0111] X 是 O 或 CH₂;

[0112] R⁶ 选自任选地被取代的杂环基、任选地被取代的杂环基氧基、任选地被取代的杂环基烷基、任选地被取代的杂环基烷氧基、任选地被取代的 C₆-C₁₀ 芳基-SO₂-、任选地被取代的杂芳基-S-、或-N(R¹) (R²), 其中 R¹ 是氢或任选地被取代的烷基, 并且 R² 选自任选地被取代的烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的杂环基、任选地被取代的环烷基、任选地被取代的环烷基烷基、任选地被取代的芳基-CO-、任选地被取代的杂芳基-CO-、任选地被取代的环烷基-CO-、或任选地被取代的烷基-CO-; 并且

[0113] 每个 R⁵、R⁷ 和 R⁸ 独立地选自氢、卤素、-OH、-CN、任选地被取代的 C₁-C₆ 烷基、任选地被取代的 C₁-C₆ 烷氧基、任选地被取代的 C₃-C₇ 碳环基、任选地被取代的 C₃-C₇ 碳环基氧基、任选地被取代的 C₄-C₁₂ 碳环基烷基、任选地被取代的 C₄-C₁₂ 碳环基烷氧基、任选地被取代的 C₁-C₆ 炔基、任选地被取代的 C₁-C₆ 烯基、任选地被取代的 C₆-C₁₀ 芳基、任选地被取代的 C₆-C₁₀ 芳氧基、任选地被取代的 C₆-C₁₀ 芳基-S-、任选地被取代的 C₇-C₁₄ 芳烷氧基、任选地被取代的杂芳基、以及任选地被取代的杂芳基氧基、任选地被取代的杂环基、任选地被取代的杂环基氧基、被取代的杂环基烷基、任选地被取代的杂环基烷氧基、任选地被取代的 C₆-C₁₀ 芳基-SO₂-、任选地被取代的杂芳基-S-、或-N(R¹) (R²), 其中 R¹ 是氢或任选地被取代的烷基, 并且 R² 选自任选地被取代的烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的杂环基、任选地被取代的环烷基、任选地被取代的环烷基烷基、任选地被取代的芳基-CO-、任选地被取代的杂芳基-CO-、任选地被取代的环烷基-CO-、或任选地被取代的烷基-CO-;

[0114] 条件是 R⁵、R⁷ 和 R⁸ 中的至少一个是氢。

[0115] 另一个实施方案提供式 (II) 的化合物、或其立体异构体或药学上可接受的盐, 其中 X 是 O。另一个实施方案提供式 (II) 的化合物、或其立体异构体或药学上可接受的盐, 其中 X 是 CH₂。另一个实施方案提供式 (II) 的化合物、或其立体异构体或药学上可接受的盐, 其中

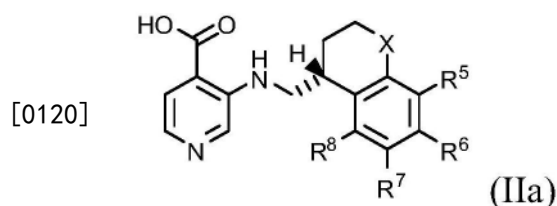
每个 R^5 、 R^7 和 R^8 独立地选自氢、卤素、-OH、-CN、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基、或任选地被取代的 C_1 - C_6 烷氧基。

[0116] 另一个实施方案提供式 (II) 的化合物、或其立体异构体或药学上可接受的盐, 其中 R^5 是氢。另一个实施方案提供式 (II) 的化合物、或其立体异构体或药学上可接受的盐, 其中 R^7 是氢。另一个实施方案提供式 (II) 的化合物、或其立体异构体或药学上可接受的盐, 其中 R^8 是氢。另一个实施方案提供式 (II) 的化合物、或其立体异构体或药学上可接受的盐, 其中 R^7 和 R^8 是氢。另一个实施方案提供式 (II) 的化合物、或其立体异构体或药学上可接受的盐, 其中 R^6 不是氢。

[0117] 另一个实施方案提供式 (II) 的化合物、或其立体异构体或药学上可接受的盐, 其中 R^6 是任选地被取代的杂环基。另一个实施方案提供式 (II) 的化合物、或其立体异构体或药学上可接受的盐, 其中 R^6 是任选地被取代的杂环基氧基。另一个实施方案提供式 (II) 的化合物、或其立体异构体或药学上可接受的盐, 其中 R^6 是任选地被取代的杂环基烷基。另一个实施方案提供式 (II) 的化合物、或其立体异构体或药学上可接受的盐, 其中 R^6 是任选地被取代的杂环基烷氧基。另一个实施方案提供式 (II) 的化合物、或其立体异构体或药学上可接受的盐, 其中 R^6 是任选地被取代的 C_6 - C_{10} 芳基-SO₂-、或任选地被取代的杂芳基-S-。

[0118] 另一个实施方案提供式 (II) 的化合物、或其立体异构体或药学上可接受的盐, 其中 R^6 是-N(R^1)(R^2), 其中 R^1 是氢并且 R^2 选自任选地被取代的烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的杂环基、任选地被取代的环烷基、任选地被取代的环烷基烷基、任选地被取代的芳基-CO-、任选地被取代的杂芳基-CO-、任选地被取代的环烷基-CO-、或任选地被取代的烷基-CO-。另一个实施方案提供式 (II) 的化合物、或其立体异构体或药学上可接受的盐, 其中 R^6 是-N(R^1)(R^2), 其中 R^1 是任选地被取代的烷基并且 R^2 选自任选地被取代的烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的杂环基、任选地被取代的环烷基、任选地被取代的环烷基烷基、任选地被取代的芳基-CO-、任选地被取代的杂芳基-CO-、任选地被取代的环烷基-CO-、或任选地被取代的烷基-CO-。另一个实施方案提供式 (II) 的化合物、或其立体异构体或药学上可接受的盐, 其中 R^6 是-N(R^1)(R^2), 并且 R^2 是任选地被取代的烷基。另一个实施方案提供式 (II) 的化合物、或其立体异构体或药学上可接受的盐, 其中 R^6 是-N(R^1)(R^2), 并且 R^2 是任选地被取代的芳基。另一个实施方案提供式 (II) 的化合物、或其立体异构体或药学上可接受的盐, 其中 R^6 是-N(R^1)(R^2), 并且 R^2 是任选地被取代的杂芳基。另一个实施方案提供式 (II) 的化合物、或其立体异构体或药学上可接受的盐, 其中 R^6 是-N(R^1)(R^2), 并且 R^2 是任选地被取代的杂环基。另一个实施方案提供式 (II) 的化合物、或其立体异构体或药学上可接受的盐, 其中 R^6 是-N(R^1)(R^2), 并且 R^2 是任选地被取代的环烷基。另一个实施方案提供式 (II) 的化合物、或其立体异构体或药学上可接受的盐, 其中 R^6 是-N(R^1)(R^2), 并且 R^2 是任选地被取代的环烷基烷基。另一个实施方案提供式 (II) 的化合物、或其立体异构体或药学上可接受的盐, 其中 R^6 是-N(R^1)(R^2), 并且 R^2 是任选地被取代的芳基-CO-。另一个实施方案提供式 (II) 的化合物、或其立体异构体或药学上可接受的盐, 其中 R^6 是-N(R^1)(R^2), 并且 R^2 是任选地被取代的杂芳基-CO-。另一个实施方案提供式 (II) 的化合物、或其立体异构体或药学上可接受的盐, 其中 R^6 是-N(R^1)(R^2), 并且 R^2 是任选地被取代的环烷基-CO-。另一个实施方案提供式 (II) 的化合物、或其立体异构体或药学上可接受的盐, 其中 R^6 是-N(R^1)(R^2), 并且 R^2 是任选地被取代的烷基-CO-。

[0119] 一个实施方案提供具有式 (IIa) 的结构的式 (II) 的化合物、或其药学上可接受的盐：



[0121] 其中，

[0122] X是O或CH₂；

[0123] R⁶选自任选地被取代的杂环基、任选地被取代的杂环基氧基、任选地被取代的杂环基烷基、任选地被取代的杂环基烷氧基、任选地被取代的C₆-C₁₀芳基-SO₂-、任选地被取代的杂芳基-S-、或-N(R¹) (R²)，其中R¹是氢或任选地被取代的烷基，并且R²选自任选地被取代的烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的杂环基、任选地被取代的环烷基、任选地被取代的环烷基烷基、任选地被取代的芳基-CO-、任选地被取代的杂芳基-CO-、任选地被取代的环烷基-CO-、或任选地被取代的烷基-CO-；并且

[0124] 每个R⁵、R⁷和R⁸独立地选自氢、卤素、-OH、-CN、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₁-C₆烷氧基、任选地被取代的C₃-C₇碳环基、任选地被取代的C₃-C₇碳环基氧基、任选地被取代的C₄-C₁₂碳环基烷基、任选地被取代的C₄-C₁₂碳环基烷氧基、任选地被取代的C₁-C₆炔基、任选地被取代的C₁-C₆烯基、任选地被取代的C₆-C₁₀芳基、任选地被取代的C₆-C₁₀芳氧基、任选地被取代的C₆-C₁₀芳基-S-、任选地被取代的C₇-C₁₄芳烷氧基、任选地被取代的杂芳基、以及任选地被取代的杂芳基氧基、任选地被取代的杂环基、任选地被取代的杂环基氧基、被取代的杂环基烷基、任选地被取代的杂环基烷氧基、任选地被取代的C₆-C₁₀芳基-SO₂-、任选地被取代的杂芳基-S-、或-N(R¹) (R²)，其中R¹是氢或任选地被取代的烷基，并且R²选自任选地被取代的烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的杂环基、任选地被取代的环烷基、任选地被取代的环烷基烷基、任选地被取代的芳基-CO-、任选地被取代的杂芳基-CO-、任选地被取代的环烷基-CO-、或任选地被取代的烷基-CO-；

[0125] 条件是R⁵、R⁷和R⁸中的至少一个是氢。

[0126] 另一个实施方案提供式 (IIa) 的化合物、或其药学上可接受的盐，其中X是O。另一个实施方案提供式 (IIa) 的化合物、或其药学上可接受的盐，其中X是CH₂。

[0127] 另一个实施方案提供式 (IIa) 的化合物、或其药学上可接受的盐，其中R⁵是氢。另一个实施方案提供式 (IIa) 的化合物、或其药学上可接受的盐，其中R⁷是氢。另一个实施方案提供式 (IIa) 的化合物、或其药学上可接受的盐，其中R⁸是氢。另一个实施方案提供式 (IIa) 的化合物、或其药学上可接受的盐，其中R⁵、R⁷和R⁸是氢。另一个实施方案提供式 (IIa) 的化合物、或其药学上可接受的盐，其中X是O；并且R⁵、R⁷和R⁸是氢。

[0128] 另一个实施方案提供式 (IIa) 的化合物、或其药学上可接受的盐，其中R⁶是任选地被取代的杂环基、或任选地被取代的杂环基氧基。

[0129] 另一个实施方案提供式 (IIa) 的化合物、或其药学上可接受的盐，其中R⁶是任选地被取代的C₆-C₁₀芳基-SO₂-、或任选地被取代的杂芳基-S-。

[0130] 另一个实施方案提供式 (IIa) 的化合物、或其药学上可接受的盐，其中R⁶是-N(R¹)

(R²), 其中R¹是氢; 并且R²选自任选地被取代的烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的杂环基、任选地被取代的环烷基、任选地被取代的环烷基烷基、任选地被取代的芳基-CO-、任选地被取代的杂芳基-CO-、任选地被取代的环烷基-CO-、或任选地被取代的烷基-CO-。

[0131] 另一个实施方案提供式 (IIa) 的化合物、或其药学上可接受的盐, 其中R⁶是-N(R¹)(R²), 其中R¹是任选地被取代的烷基; 并且R²选自任选地被取代的烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的杂环基、任选地被取代的环烷基、任选地被取代的环烷基烷基、任选地被取代的芳基-CO-、任选地被取代的杂芳基-CO-、任选地被取代的环烷基-CO-、或任选地被取代的烷基-CO-。

[0132] 另一个实施方案提供式 (IIa) 的化合物、或其药学上可接受的盐, 其中R⁵、R⁷和R⁸是氢; R⁶是-N(R¹)(R²), 其中R¹是任选地被取代的烷基; 并且R²选自任选地被取代的烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的杂环基、任选地被取代的环烷基、任选地被取代的环烷基烷基、任选地被取代的芳基-CO-、任选地被取代的杂芳基-CO-、任选地被取代的环烷基-CO-、或任选地被取代的烷基-CO-。

[0133] 另一个实施方案提供式 (IIa) 的化合物、或其药学上可接受的盐, 其中R⁵、R⁷和R⁸是氢; R⁶是-N(R¹)(R²), 其中R¹是任选地被取代的烷基; 并且R²是任选地被取代的芳基。

[0134] 另一个实施方案提供式 (IIa) 的化合物、或其药学上可接受的盐, 其中R⁵、R⁷和R⁸是氢; R⁶是-N(R¹)(R²), 其中R¹是任选地被取代的烷基; 并且R²是任选地被取代的杂芳基。

[0135] 另一个实施方案提供式 (IIa) 的化合物、或其药学上可接受的盐, 其中R⁵、R⁷和R⁸是氢; R⁶是-N(R¹)(R²), 其中R¹是任选地被取代的烷基; 并且R²是任选地被取代的杂环基、任选地被取代的环烷基、任选地被取代的环烷基烷基、任选地被取代的芳基-CO-、任选地被取代的环烷基-CO-、或任选地被取代的烷基-CO-。

[0136] 另一个实施方案提供式 (IIa) 的化合物、或其药学上可接受的盐, 其中R⁵、R⁷和R⁸是氢; R⁶是-N(R¹)(R²), 其中R¹是任选地被取代的C₁-C₃烷基; 并且R²是任选地被取代的芳基。另一个实施方案提供式 (IIa) 的化合物、或其药学上可接受的盐, 其中X是O; R⁵、R⁷和R⁸是氢; R⁶是-N(R¹)(R²), 其中R¹是任选地被取代的C₁-C₃烷基; 并且R²是任选地被取代的芳基。

[0137] 另一个实施方案提供式 (IIa) 的化合物、或其药学上可接受的盐, 其中R⁵、R⁷和R⁸是氢; R⁶是-N(R¹)(R²), 其中R¹是CH₃基团; 并且R²是任选地被取代的芳基。另一个实施方案提供式 (IIa) 的化合物、或其药学上可接受的盐, 其中X是O; R⁵、R⁷和R⁸是氢; R⁶是-N(R¹)(R²), 其中R¹是CH₃基团; 并且R²是任选地被取代的芳基。

[0138] 另一个实施方案提供式 (IIa) 的化合物、或其药学上可接受的盐, 其中R⁵、R⁷和R⁸是氢; R⁶是-N(R¹)(R²), 其中R¹是任选地被取代的烷基; 并且R²是被至少一个取代基取代的任选地被取代的芳基, 该至少一个取代基选自: 任选地被取代的C₁-C₅烷基、任选地被取代的C₂-C₅烯基、卤素、氰基、羟基、氨基、任选地被取代的C₁-C₅烷氧基、任选地被取代的烷基氨基、任选地被取代的二烷基氨基、任选地被取代的杂环基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的环烷基、任选地被取代的环烷基烷基、任选地被取代的环烷基烷氧基、或任选地被取代的环烷氧基。另一个实施方案提供式 (IIa) 的化合物、或其药学上可接受的盐, 其中X是O; R⁵、R⁷和R⁸是氢; R⁶是-N(R¹)(R²), 其中R¹是任选地被取代的烷基; 并且R²是被至少一个取代基取代的任选地被取代的芳基, 该至少一个取代基选自: 任选地被取代的C₁-C₅烷基、任选地被取代

的C₂-C₅烯基、卤素、氰基、羟基、氨基、任选地被取代的C₁-C₅烷氧基、任选地被取代的烷基氨基、任选地被取代的二烷基氨基、任选地被取代的杂环基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的环烷基、任选地被取代的环烷基烷基、任选地被取代的环烷基烷氧基、或任选地被取代的环烷氧基。

[0139] 另一个实施方案提供式 (IIa) 的化合物、或其药学上可接受的盐, 其中R⁵、R⁷和R⁸是氢; R⁶是-N(R¹)(R²), 其中R¹是任选地被取代的烷基; 并且R²是被至少一个取代基取代的任选地被取代的芳基, 该至少一个取代基选自: 任选地被取代的C₁-C₅烷基、卤素、任选地被取代的C₁-C₅烷氧基、任选地被取代的杂环基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的环烷基、任选地被取代的环烷基烷基、任选地被取代的环烷基烷氧基、或任选地被取代的环烷氧基。另一个实施方案提供式 (IIa) 的化合物、或其药学上可接受的盐, 其中X是O; R⁵、R⁷和R⁸是氢; R⁶是-N(R¹)(R²), 其中R¹是任选地被取代的烷基; 并且R²是被至少一个取代基取代的任选地被取代的芳基, 该至少一个取代基选自: 任选地被取代的C₁-C₅烷基、卤素、任选地被取代的C₁-C₅烷氧基、任选地被取代的杂环基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的环烷基、任选地被取代的环烷基烷基、任选地被取代的环烷基烷氧基、或任选地被取代的环烷氧基。

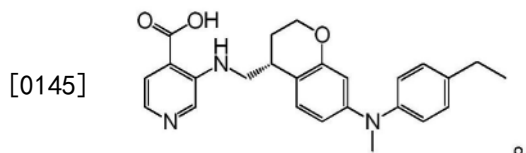
[0140] 另一个实施方案提供式 (IIa) 的化合物、或其药学上可接受的盐, 其中R⁵、R⁷和R⁸是氢; R⁶是-N(R¹)(R²), 其中R¹是任选地被取代的烷基; 并且R²是被至少一个取代基取代的任选地被取代的芳基, 该至少一个取代基选自: 任选地被取代的杂环基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的环烷基、任选地被取代的环烷基烷基、任选地被取代的环烷基烷氧基、或任选地被取代的环烷氧基。另一个实施方案提供式 (IIa) 的化合物、或其药学上可接受的盐, 其中X是O; R⁵、R⁷和R⁸是氢; R⁶是-N(R¹)(R²), 其中R¹是任选地被取代的烷基; 并且R²是被至少一个取代基取代的任选地被取代的芳基, 该至少一个取代基选自: 任选地被取代的杂环基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的环烷基、任选地被取代的环烷基烷基、任选地被取代的环烷基烷氧基、或任选地被取代的环烷氧基。

[0141] 另一个实施方案提供式 (IIa) 的化合物、或其药学上可接受的盐, 其中R⁵、R⁷和R⁸是氢; R⁶是-N(R¹)(R²), 其中R¹是任选地被取代的烷基; 并且R²是被至少一个取代基取代的任选地被取代的芳基, 该至少一个取代基选自: 任选地被取代的C₁-C₅烷基、卤素、或任选地被取代的C₁-C₅烷氧基。另一个实施方案提供式 (IIa) 的化合物、或其药学上可接受的盐, 其中X是O; R⁵、R⁷和R⁸是氢; R⁶是-N(R¹)(R²), 其中R¹是任选地被取代的烷基; 并且R²是被至少一个取代基取代的任选地被取代的芳基, 该至少一个取代基选自: 任选地被取代的C₁-C₅烷基、卤素、或任选地被取代的C₁-C₅烷氧基。

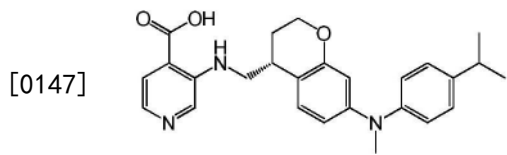
[0142] 另一个实施方案提供式 (IIa) 的化合物、或其药学上可接受的盐, 其中R⁵、R⁷和R⁸是氢; R⁶是-N(R¹)(R²), 其中R¹是任选地被取代的烷基; 并且R²是被至少一个任选地被取代的C₁-C₅烷基取代的任选地被取代的芳基。另一个实施方案提供式 (IIa) 的化合物、或其药学上可接受的盐, 其中X是O; R⁵、R⁷和R⁸是氢; R⁶是-N(R¹)(R²), 其中R¹是任选地被取代的烷基; 并且R²是被至少一个任选地被取代的C₁-C₅烷基取代的任选地被取代的芳基。

[0143] 另一个实施方案提供式 (IIa) 的化合物、或其药学上可接受的盐, 其中X是O; R⁵、R⁷和R⁸是氢; R⁶是-N(R¹)(R²), 其中R¹是CH₃基团; 并且R²是被至少一个取代基取代的任选地被取代的芳基, 该至少一个取代基选自: 任选地被取代的C₁-C₅烷基、卤素、或任选地被取代的C₁-C₅烷氧基。

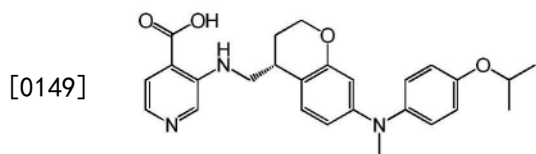
[0144] 另一个实施方案提供具有以下结构的式(IIa)的化合物、或其药学上可接受的盐:



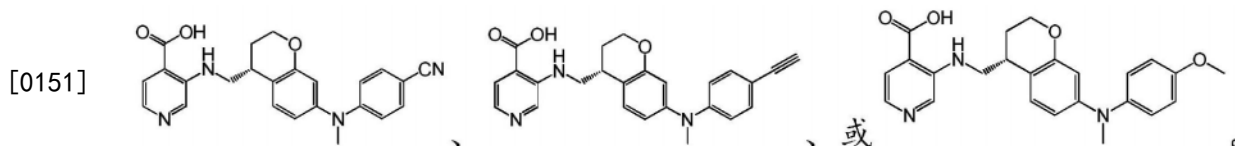
[0146] 另一个实施方案提供具有以下结构的式(IIa)的化合物、或其药学上可接受的盐:



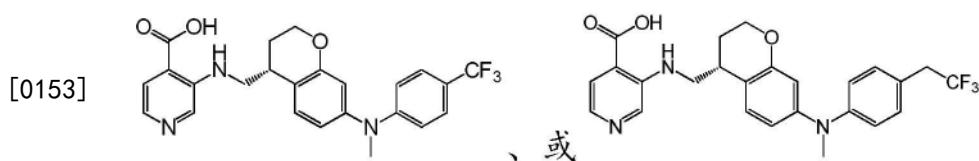
[0148] 另一个实施方案提供具有以下结构的式(IIa)的化合物、或其药学上可接受的盐:



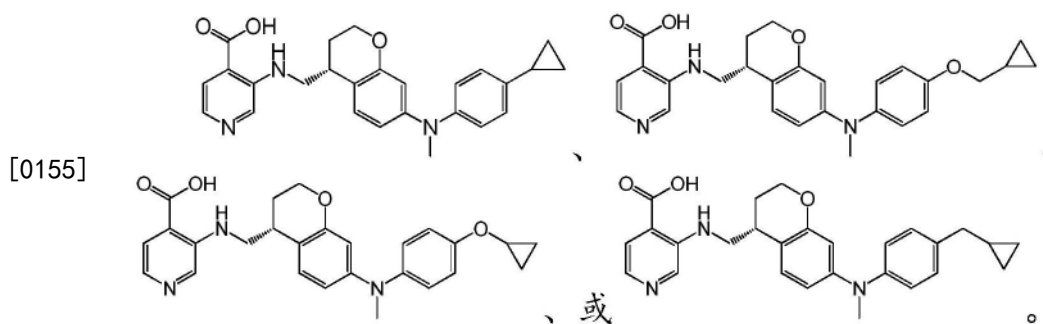
[0150] 另一个实施方案提供选自以下的式(IIa)的化合物、或其药学上可接受的盐:



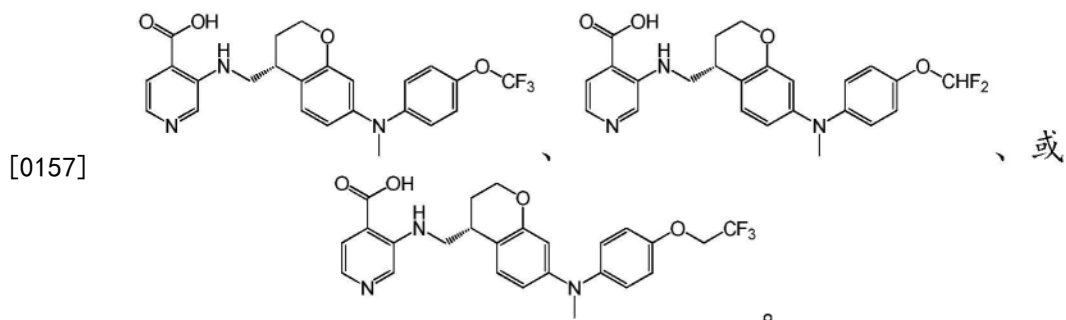
[0152] 另一个实施方案提供选自以下的式(IIa)的化合物、或其药学上可接受的盐:



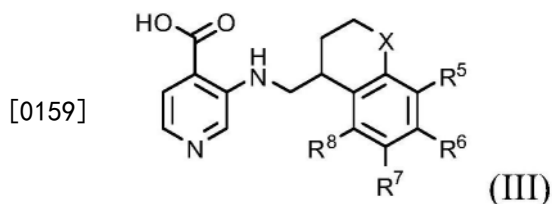
[0154] 另一个实施方案提供选自以下的式(IIa)的化合物、或其药学上可接受的盐:



[0156] 另一个实施方案提供选自以下的式(IIa)的化合物、或其药学上可接受的盐:



[0158] 一个实施方案提供具有式 (III) 的结构的化合物、或其立体异构体或药学上可接受的盐：



[0160] 其中，

[0161] X是O或CH₂；

[0162] R⁵、R⁶、R⁷和R⁸中的至少一个选自任选地被取代的杂环基、任选地被取代的杂环基氧基、任选地被取代的杂环基烷基、任选地被取代的杂环基烷氧基、任选地被取代的C₆-C₁₀芳基-SO₂-、任选地被取代的杂芳基-S-、或-N(R¹) (R²)，其中R¹是氢或任选地被取代的烷基，并且R²选自任选地被取代的烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的杂环基、任选地被取代的环烷基、任选地被取代的环烷基烷基、任选地被取代的芳基-CO-、任选地被取代的杂芳基-CO-、任选地被取代的环烷基-CO-、或任选地被取代的烷基-CO-；并且

[0163] 其余的R⁵、R⁶、R⁷和R⁸基团独立地选自氢、卤素、-OH、-CN、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₁-C₆烷氧基、任选地被取代的C₃-C₇碳环基、任选地被取代的C₃-C₇碳环基氧基、任选地被取代的C₄-C₁₂碳环基烷基、任选地被取代的C₄-C₁₂碳环基烷氧基、任选地被取代的C₁-C₆炔基、任选地被取代的C₁-C₆烯基、任选地被取代的C₆-C₁₀芳基、任选地被取代的C₆-C₁₀芳氧基、任选地被取代的C₆-C₁₀芳基-S-、任选地被取代的C₇-C₁₄芳烷氧基、任选地被取代的杂芳基、以及任选地被取代的杂芳基氧基、任选地被取代的杂环基、任选地被取代的杂环基氧基、被取代的杂环基烷基、任选地被取代的杂环基烷氧基、任选地被取代的C₆-C₁₀芳基-SO₂-、任选地被取代的杂芳基-S-、或-N(R¹) (R²)，其中R¹是氢或任选地被取代的烷基，并且R²选自任选地被取代的烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的杂环基、任选地被取代的环烷基、任选地被取代的环烷基烷基、任选地被取代的芳基-CO-、任选地被取代的杂芳基-CO-、任选地被取代的环烷基-CO-、或任选地被取代的烷基-CO-。

[0164] 另一个实施方案提供式 (III) 的化合物、或其立体异构体或药学上可接受的盐，其中X是O。另一个实施方案提供式 (III) 的化合物、或其立体异构体或药学上可接受的盐，其中X是CH₂。另一个实施方案提供式 (III) 的化合物、或其立体异构体或药学上可接受的盐，其中每个R⁵、R⁷和R⁸独立地选自氢、卤素、-OH、-CN、任选地被取代的C₁-C₆烷基、或任选地被取

代的C₁-C₆烷氧基。

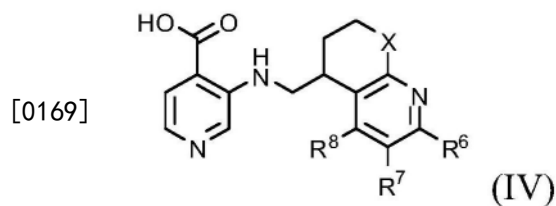
[0165] 另一个实施方案提供式(III)的化合物、或其立体异构体或药学上可接受的盐,其中R⁵是氢。另一个实施方案提供式(III)的化合物、或其立体异构体或药学上可接受的盐,其中R⁷是氢。另一个实施方案提供式(III)的化合物、或其立体异构体或药学上可接受的盐,其中R⁸是氢。另一个实施方案提供式(III)的化合物、或其立体异构体或药学上可接受的盐,其中R⁷和R⁸是氢。另一个实施方案提供式(III)的化合物、或其立体异构体或药学上可接受的盐,其中R⁶不是氢。

[0166] 另一个实施方案提供式(III)的化合物、或其立体异构体或药学上可接受的盐,其中R⁶是任选地被取代的杂环基。另一个实施方案提供式(III)的化合物、或其立体异构体或药学上可接受的盐,其中R⁶是任选地被取代的杂环基氧基。另一个实施方案提供式(III)的化合物、或其立体异构体或药学上可接受的盐,其中R⁶是任选地被取代的杂环基烷基。另一个实施方案提供式(III)的化合物、或其立体异构体或药学上可接受的盐,其中R⁶是任选地被取代的杂环基烷氧基。另一个实施方案提供式(III)的化合物、或其立体异构体或药学上可接受的盐,其中R⁶是任选地被取代的C₆-C₁₀芳基-SO₂-、或任选地被取代的杂芳基-S-

[0167] 另一个实施方案提供式(III)的化合物、或其立体异构体或药学上可接受的盐,其中R⁶是-N(R¹)(R²),其中R¹是氢并且R²选自任选地被取代的烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的杂环基、任选地被取代的环烷基、任选地被取代的环烷基烷基、任选地被取代的芳基-CO-、任选地被取代的杂芳基-CO-、任选地被取代的环烷基-CO-、或任选地被取代的烷基-CO-。另一个实施方案提供式(III)的化合物、或其立体异构体或药学上可接受的盐,其中R⁶是-N(R¹)(R²),其中R¹是任选地被取代的烷基并且R²选自任选地被取代的烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的杂环基、任选地被取代的环烷基、任选地被取代的环烷基烷基、任选地被取代的芳基-CO-、任选地被取代的杂芳基-CO-、任选地被取代的环烷基-CO-、或任选地被取代的烷基-CO-。另一个实施方案提供式(III)的化合物、或其立体异构体或药学上可接受的盐,其中R⁶是-N(R¹)(R²),并且R²是任选地被取代的烷基。另一个实施方案提供式(III)的化合物、或其立体异构体或药学上可接受的盐,其中R⁶是-N(R¹)(R²),并且R²是任选地被取代的芳基。另一个实施方案提供式(III)的化合物、或其立体异构体或药学上可接受的盐,其中R⁶是-N(R¹)(R²),并且R²是任选地被取代的杂芳基。另一个实施方案提供式(III)的化合物、或其立体异构体或药学上可接受的盐,其中R⁶是-N(R¹)(R²),并且R²是任选地被取代的杂环基。另一个实施方案提供式(III)的化合物、或其立体异构体或药学上可接受的盐,其中R⁶是-N(R¹)(R²),并且R²是任选地被取代的环烷基。另一个实施方案提供式(III)的化合物、或其立体异构体或药学上可接受的盐,其中R⁶是-N(R¹)(R²),并且R²是任选地被取代的环烷基烷基。另一个实施方案提供式(III)的化合物、或其立体异构体或药学上可接受的盐,其中R⁶是-N(R¹)(R²),并且R²是任选地被取代的芳基-CO-。另一个实施方案提供式(III)的化合物、或其立体异构体或药学上可接受的盐,其中R⁶是-N(R¹)(R²),并且R²是任选地被取代的杂芳基-CO-。另一个实施方案提供式(III)的化合物、或其立体异构体或药学上可接受的盐,其中R⁶是-N(R¹)(R²),并且R²是任选地被取代的环烷基-CO-。另一个实施方案提供式(III)的化合物、或其立体异构体或药学上可接受的盐,其中R⁶是-N(R¹)(R²),并且R²是任选地被取代的烷基-CO-。

[0168] 一个实施方案提供具有式(IV)的结构的化合物、或其立体异构体或药学上可接受

的盐：



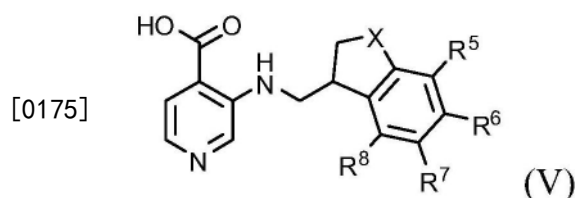
[0170] 其中，

[0171] X是O或CH₂；

[0172] R⁶是任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基、或-N(R¹)(R²)，其中R¹是氢或任选地被取代的烷基，并且R²选自任选地被取代的芳基或任选地被取代的杂芳基；并且

[0173] 每个R⁷和R⁸独立地选自氢、卤素、-OH、-CN、任选地被取代的C₁-C₆烷基、或任选地被取代的C₁-C₆烷氧基。

[0174] 一个实施方案提供具有式(V)的结构化合物、或其立体异构体或药学上可接受的盐：



[0176] 其中，

[0177] X是O或CH₂；

[0178] R⁶选自任选地被取代的杂环基、任选地被取代的杂环基氧基、任选地被取代的杂环基烷基、任选地被取代的杂环基烷氧基、任选地被取代的C₆-C₁₀芳基-SO₂-、任选地被取代的杂芳基-S-、或-N(R¹)(R²)，其中R¹是氢或任选地被取代的烷基，并且R²选自任选地被取代的烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的杂环基、任选地被取代的环烷基、任选地被取代的环烷基烷基、任选地被取代的芳基-CO-、任选地被取代的杂芳基-CO-、任选地被取代的环烷基-CO-、或任选地被取代的烷基-CO-；并且

[0179] 每个R⁵、R⁷和R⁸独立地选自氢、卤素、-OH、-CN、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₁-C₆烷氧基、任选地被取代的C₃-C₇碳环基、任选地被取代的C₃-C₇碳环基氧基、任选地被取代的C₄-C₁₂碳环基烷基、任选地被取代的C₄-C₁₂碳环基烷氧基、任选地被取代的C₁-C₆炔基、任选地被取代的C₁-C₆烯基、任选地被取代的C₆-C₁₀芳基、任选地被取代的C₆-C₁₀芳氧基、任选地被取代的C₆-C₁₀芳基-S-、任选地被取代的C₇-C₁₄芳烷氧基、任选地被取代的杂芳基、以及任选地被取代的杂芳基氧基、任选地被取代的杂环基、任选地被取代的杂环基氧基、被取代的杂环基烷基、任选地被取代的杂环基烷氧基、任选地被取代的C₆-C₁₀芳基-SO₂-、任选地被取代的杂芳基-S-、或-N(R¹)(R²)，其中R¹是氢或任选地被取代的烷基，并且R²选自任选地被取代的烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的杂环基、任选地被取代的环烷基、任选地被取代的环烷基烷基、任选地被取代的芳基-CO-、任选地被取代的杂芳基-CO-、任选地被取代的环烷基-CO-、或任选地被取代的烷基-CO-；

[0180] 条件是R⁵、R⁷和R⁸中的至少一个是氢。

[0181] 另一个实施方案提供式(V)的化合物、或其立体异构体或药学上可接受的盐，其中

X是O。另一个实施方案提供式(V)的化合物、或其立体异构体或药学上可接受的盐,其中X是CH₂。

[0182] 另一个实施方案提供式(V)的化合物、或其立体异构体或药学上可接受的盐,其中R⁵是氢。另一个实施方案提供式(V)的化合物、或其立体异构体或药学上可接受的盐,其中R⁷是氢。另一个实施方案提供式(V)的化合物、或其立体异构体或药学上可接受的盐,其中R⁸是氢。另一个实施方案提供式(V)的化合物、或其立体异构体或药学上可接受的盐,其中R⁵、R⁷和R⁸是氢。

[0183] 另一个实施方案提供式(V)的化合物、或其立体异构体或药学上可接受的盐,其中R⁶是任选地被取代的杂环基、或任选地被取代的杂环基氧基。

[0184] 另一个实施方案提供式(V)的化合物、或其立体异构体或药学上可接受的盐,其中R⁶是任选地被取代的C₆-C₁₀芳基-SO₂-、或任选地被取代的杂芳基-S-。

[0185] 另一个实施方案提供式(V)的化合物、或其立体异构体或药学上可接受的盐,其中R⁶是-N(R¹)(R²),其中R¹是氢;并且R²选自任选地被取代的烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的杂环基、任选地被取代的环烷基、任选地被取代的环烷基烷基、任选地被取代的芳基-CO-、任选地被取代的杂芳基-CO-、任选地被取代的环烷基-CO-、或任选地被取代的烷基-CO-。

[0186] 另一个实施方案提供式(V)的化合物、或其立体异构体或药学上可接受的盐,其中R⁶是-N(R¹)(R²),其中R¹是任选地被取代的烷基;并且R²选自任选地被取代的烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的杂环基、任选地被取代的环烷基、任选地被取代的环烷基烷基、任选地被取代的芳基-CO-、任选地被取代的杂芳基-CO-、任选地被取代的环烷基-CO-、或任选地被取代的烷基-CO-。

[0187] 另一个实施方案提供式(V)的化合物、或其立体异构体或药学上可接受的盐,其中R⁵、R⁷和R⁸是氢;并且R⁶是-N(R¹)(R²),其中R¹是任选地被取代的烷基;并且R²选自任选地被取代的烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的杂环基、任选地被取代的环烷基、任选地被取代的环烷基烷基、任选地被取代的芳基-CO-、任选地被取代的杂芳基-CO-、任选地被取代的环烷基-CO-、或任选地被取代的烷基-CO-。另一个实施方案提供式(V)的化合物、或其立体异构体或药学上可接受的盐,其中R⁵、R⁷和R⁸是氢;并且R⁶是-N(R¹)(R²),其中R¹是任选地被取代的烷基;并且R²是任选地被取代的芳基。

[0188] 另一个实施方案提供式(V)的化合物、或其立体异构体或药学上可接受的盐,其中R⁵、R⁷和R⁸是氢;并且R⁶是-N(R¹)(R²),其中R¹是任选地被取代的烷基;并且R²是任选地被取代的杂芳基。

[0189] 另一个实施方案提供式(V)的化合物、或其立体异构体或药学上可接受的盐,其中R⁵、R⁷和R⁸是氢;并且R⁶是-N(R¹)(R²),其中R¹是任选地被取代的烷基;并且R²是任选地被取代的杂环基、任选地被取代的环烷基、任选地被取代的环烷基烷基、任选地被取代的芳基-CO-、任选地被取代的环烷基-CO-、或任选地被取代的烷基-CO-。

[0190] 另一个实施方案提供式(V)的化合物、或其立体异构体或药学上可接受的盐,其中R⁵、R⁷和R⁸是氢;并且R⁶是-N(R¹)(R²),其中R¹是任选地被取代的C₁-C₃烷基;并且R²是任选地被取代的杂环基、任选地被取代的环烷基、任选地被取代的环烷基烷基、任选地被取代的芳基-CO-、任选地被取代的环烷基-CO-、或任选地被取代的烷基-CO-。

[0191] 另一个实施方案提供式 (V) 的化合物、或其立体异构体或药学上可接受的盐, 其中 R^5 、 R^7 和 R^8 是氢; 并且 R^6 是 $-N(R^1)(R^2)$, 其中 R^1 是 CH_3 基团; 并且 R^2 是任选地被取代的杂环基、任选地被取代的环烷基、任选地被取代的环烷基烷基、任选地被取代的芳基-CO-、任选地被取代的环烷基-CO-、或任选地被取代的烷基-CO-。

[0192] 另一个实施方案提供式 (V) 的化合物、或其立体异构体或药学上可接受的盐, 其中 R^5 、 R^7 和 R^8 是氢; 并且 R^6 是 $-N(R^1)(R^2)$, 其中 R^1 是任选地被取代的烷基; 并且 R^2 是被至少一个取代基取代的任选地被取代的芳基, 该至少一个取代基选自: 任选地被取代的 C_1 - C_5 烷基、任选地被取代的 C_2 - C_5 烯基、卤素、氰基、羟基、氨基、任选地被取代的 C_1 - C_5 烷氧基、任选地被取代的烷基氨基、任选地被取代的二烷基氨基、任选地被取代的杂环基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的环烷基、任选地被取代的环烷基烷基、任选地被取代的环烷基烷氧基、或任选地被取代的环烷氧基。

[0193] 另一个实施方案提供式 (V) 的化合物、或其立体异构体或药学上可接受的盐, 其中 R^5 、 R^7 和 R^8 是氢; 并且 R^6 是 $-N(R^1)(R^2)$, 其中 R^1 是任选地被取代的烷基; 并且 R^2 是被至少一个取代基取代的任选地被取代的芳基, 该至少一个取代基选自: 任选地被取代的 C_1 - C_5 烷基、卤素、任选地被取代的 C_1 - C_5 烷氧基、任选地被取代的杂环基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的环烷基、任选地被取代的环烷基烷基、任选地被取代的环烷基烷氧基、或任选地被取代的环烷氧基。

[0194] 另一个实施方案提供式 (V) 的化合物、或其立体异构体或药学上可接受的盐, 其中 R^5 、 R^7 和 R^8 是氢; 并且 R^6 是 $-N(R^1)(R^2)$, 其中 R^1 是任选地被取代的烷基; 并且 R^2 是被至少一个取代基取代的任选地被取代的芳基, 该至少一个取代基选自: 任选地被取代的杂环基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的环烷基、任选地被取代的环烷基烷基、任选地被取代的环烷基烷氧基、或任选地被取代的环烷氧基。

[0195] 另一个实施方案提供式 (V) 的化合物、或其立体异构体或药学上可接受的盐, 其中 R^5 、 R^7 和 R^8 是氢; 并且 R^6 是 $-N(R^1)(R^2)$, 其中 R^1 是任选地被取代的烷基; 并且 R^2 是被至少一个取代基取代的任选地被取代的芳基, 该至少一个取代基选自: 任选地被取代的 C_1 - C_5 烷基、卤素、或任选地被取代的 C_1 - C_5 烷氧基。

[0196] 另一个实施方案提供式 (V) 的化合物、或其立体异构体或药学上可接受的盐, 其中 R^5 、 R^7 和 R^8 是氢; 并且 R^6 是 $-N(R^1)(R^2)$, 其中 R^1 是任选地被取代的烷基; 并且 R^2 是被至少一个任选地被取代的 C_1 - C_5 烷基取代的任选地被取代的芳基。

[0197] 另一个实施方案提供式 (V) 的化合物、或其立体异构体或药学上可接受的盐, 其中 X 是 O; R^5 、 R^7 和 R^8 是氢; 并且 R^6 是 $-N(R^1)(R^2)$, 其中 R^1 是 CH_3 基团; 并且 R^2 是被至少一个取代基取代的任选地被取代的芳基, 该至少一个取代基选自: 任选地被取代的 C_1 - C_5 烷基、卤素、或任选地被取代的 C_1 - C_5 烷氧基。

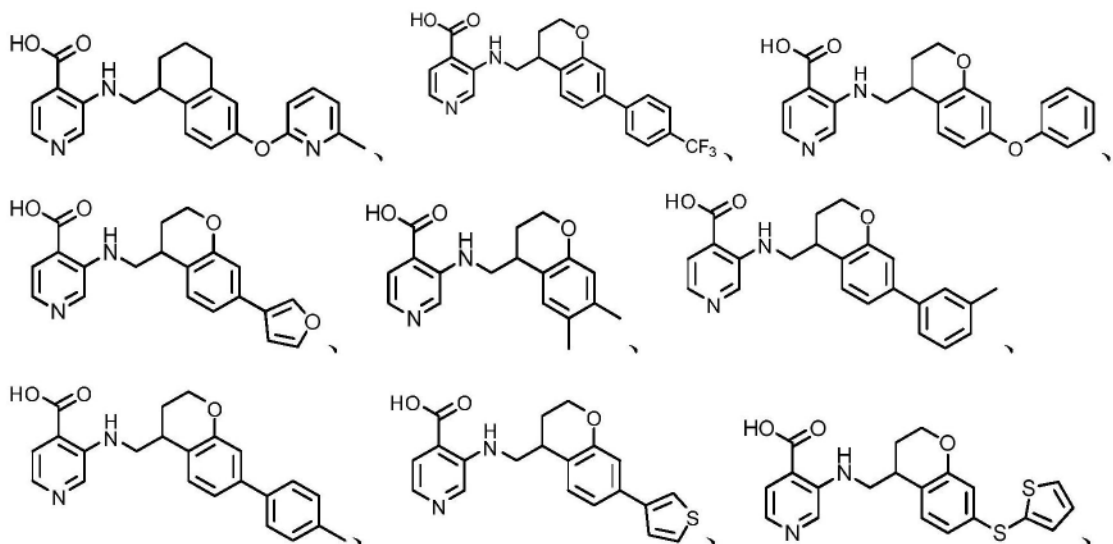
[0198] 另一个实施方案提供式 (V) 的化合物、或其立体异构体或药学上可接受的盐, 其中 X 是 CH_2 ; R^5 、 R^7 和 R^8 是氢; 并且 R^6 是 $-N(R^1)(R^2)$, 其中 R^1 是 CH_3 基团; 并且 R^2 是被至少一个取代基取代的任选地被取代的芳基, 该至少一个取代基选自: 任选地被取代的 C_1 - C_5 烷基、卤素、或任选地被取代的 C_1 - C_5 烷氧基。

[0199] 另一个实施方案提供式 (V) 的化合物、或其立体异构体或药学上可接受的盐, 其中 X 是 O; R^5 、 R^7 和 R^8 是氢; 并且 R^6 是 $-N(R^1)(R^2)$, 其中 R^1 是 CH_3 基团; 并且 R^2 是任选地被取代的芳

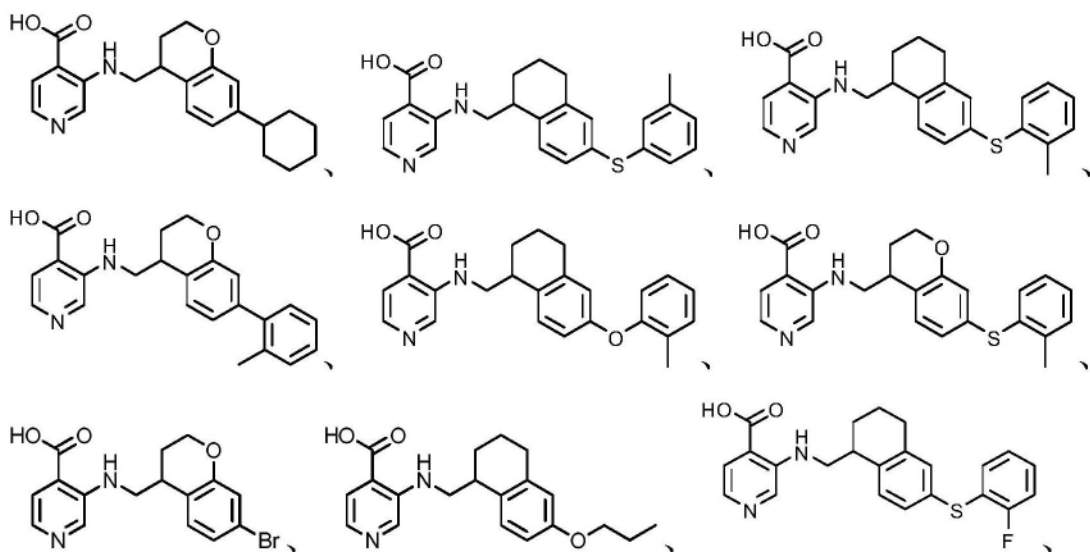
基。

[0200] 另一个实施方案提供式(V)的化合物、或其立体异构体或药学上可接受的盐,其中X是CH₂;R⁵、R⁷和R⁸是氢;并且R⁶是-N(R¹)(R²),其中R¹是CH₃基团;并且R²是任选地被取代的芳基。

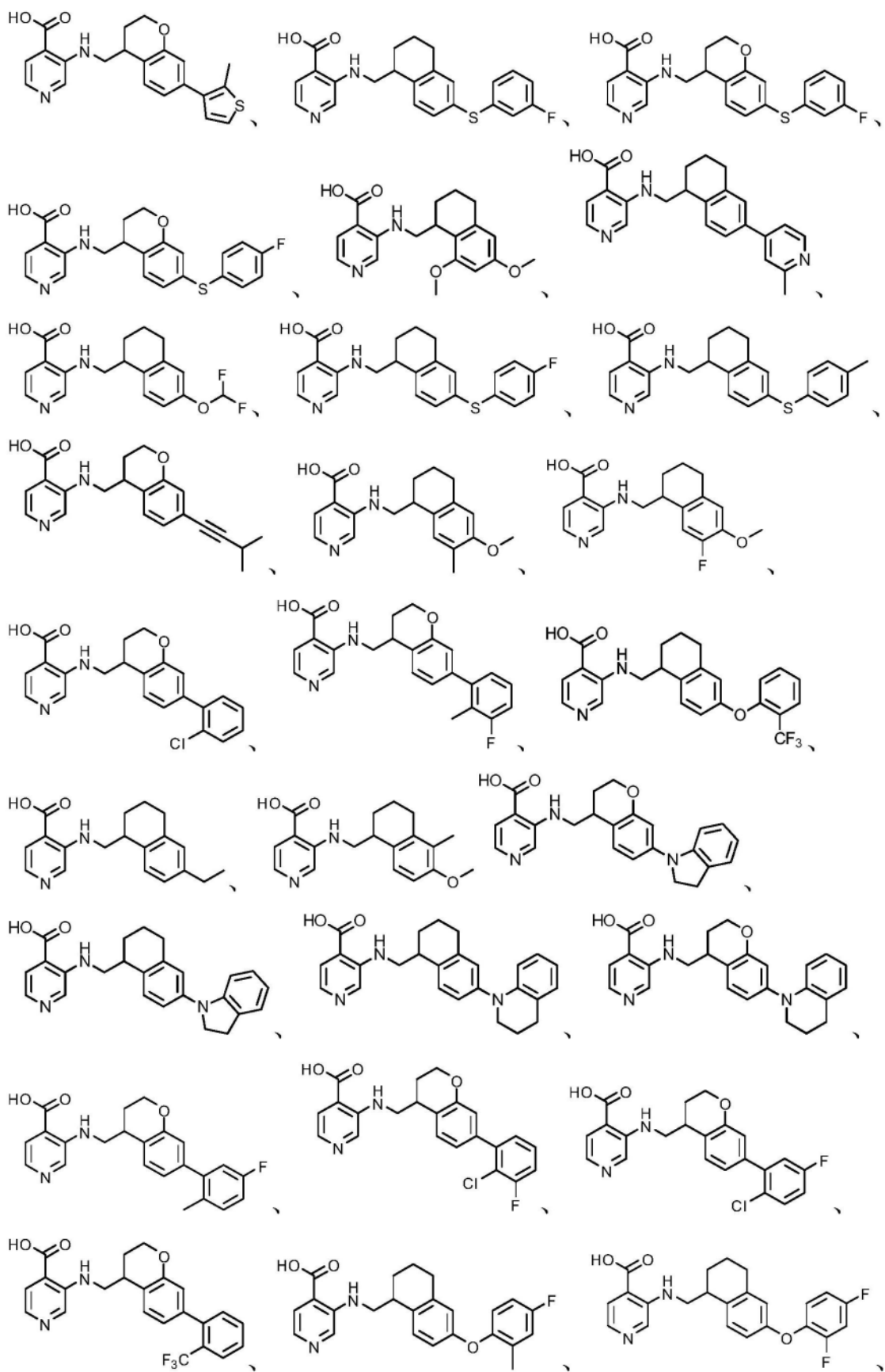
[0201] 一个实施方案提供选自以下的化合物、或其立体异构体或药学上可接受的盐：



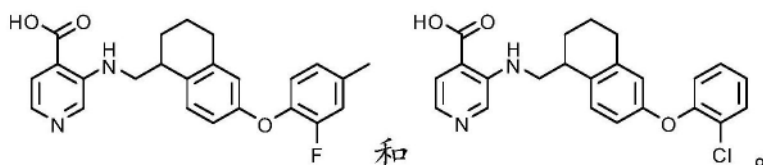
[0202]



[0203]



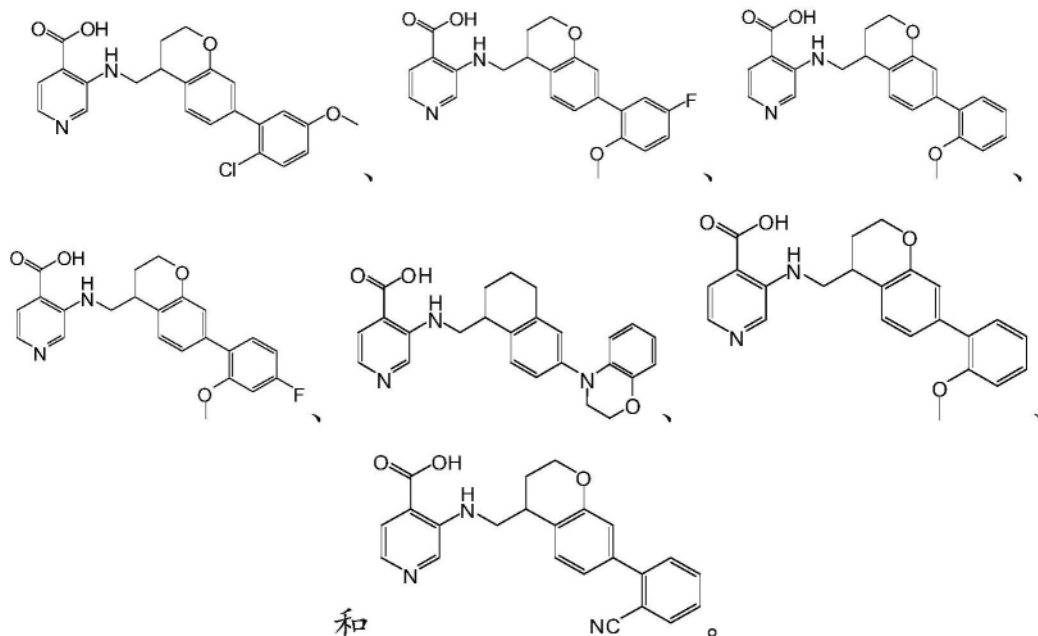
[0204]



[0205]

一个实施方案提供选自以下的化合物、或其立体异构体或药学上可接受的盐：

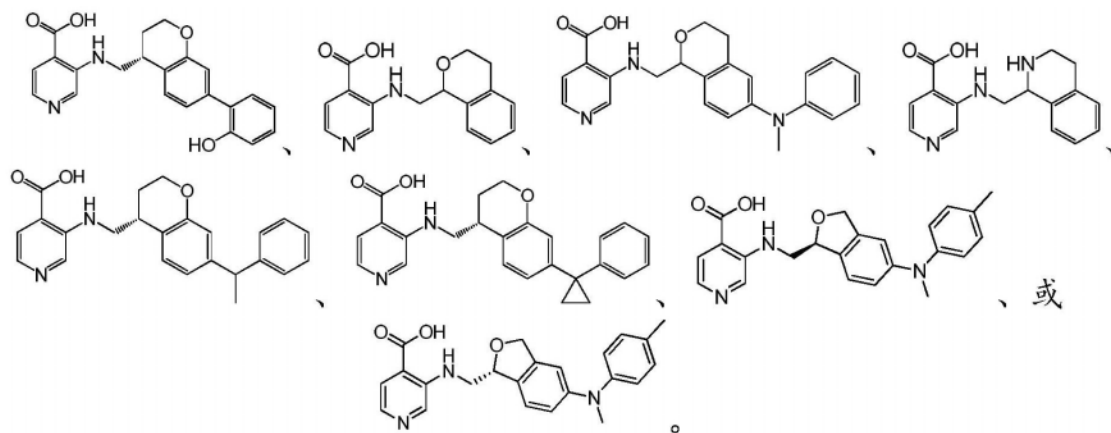
[0206]



[0207]

一个实施方案提供选自以下的化合物、或其立体异构体或药学上可接受的盐：

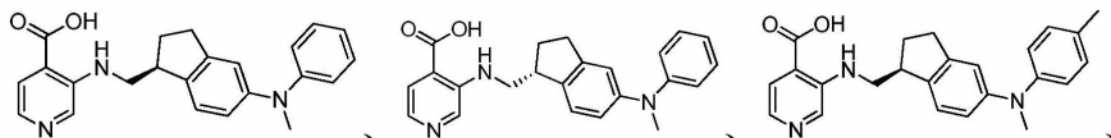
[0208]



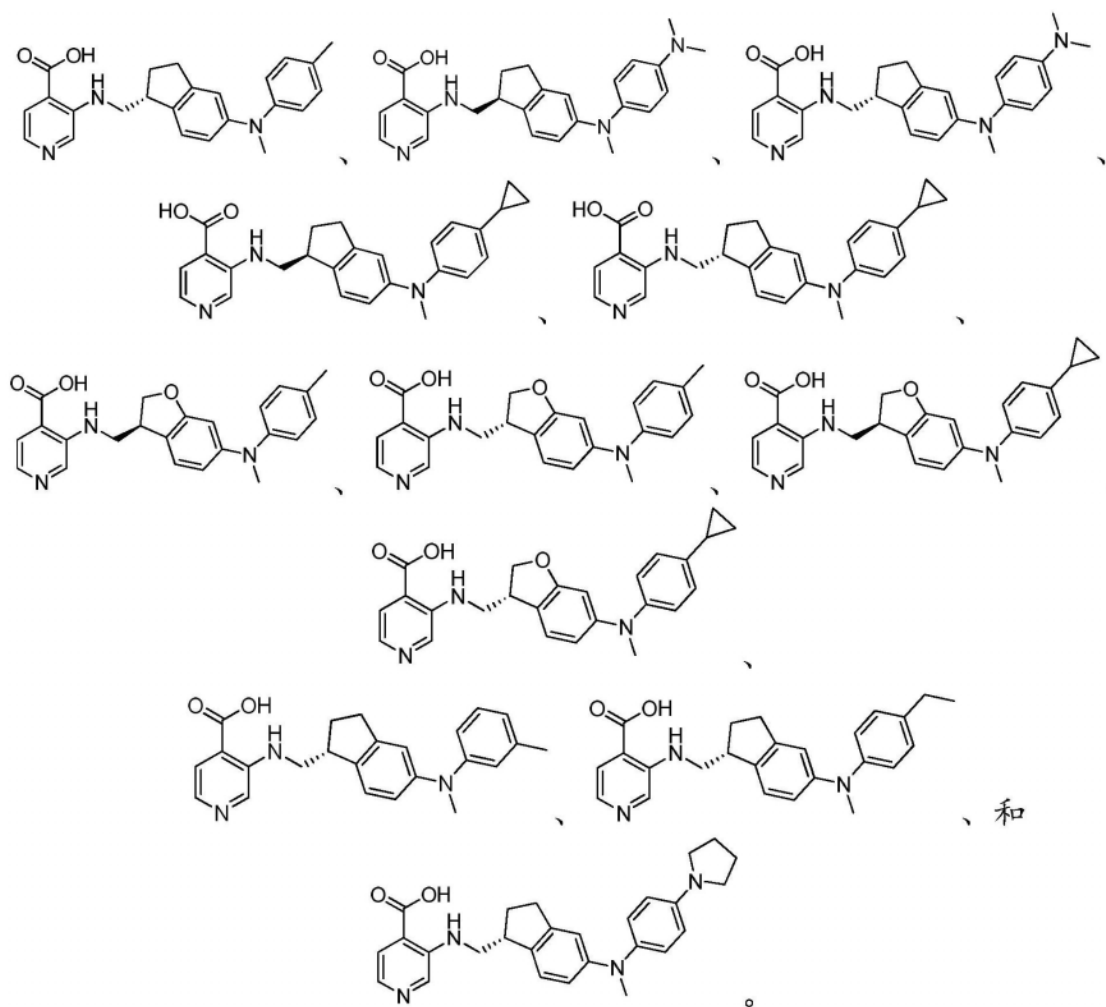
[0209]

一个实施方案提供选自以下的化合物、或其立体异构体或药学上可接受的盐：

[0210]



[0211]



[0212] 在某些实施方案中,如本文描述的被取代的吡啶衍生物化合物、或其立体异构体或药学上可接受的盐具有表1中提供的结构。

[0213] 表1

[0214]

化学合成 实施例	结构	注释
1		3-({[(1S)-6-[甲基(苯基)氨基]-1,2,3,4-四氢 萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
2		3-({[(1S)-6-[甲基(苯基)氨基]-1,2,3,4-四氢 萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸

[0215]

化学合成 实施例	结构	注释
3		3-({[6-(2-氧代吡咯烷-1-基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
4		3-({[6-(1,2,3,4-四氢喹啉-1-基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
5		3-({[6-(2,3-二氢-1H-吲哚-1-基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
6		3-({[(1R)-6-[(2-氟苯基)(甲基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
7		3-({[(1R)-6-[(3-氟苯基)(甲基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
8		3-({[(1R)-6-[(4-氟苯基)(甲基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
9		3-({[(1R)-6-[(4-氯苯基)(甲基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
10		3-({[(1R)-6-[乙基(苯基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
11		3-({[(1R)-6-[甲基(吡啶-2-基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸

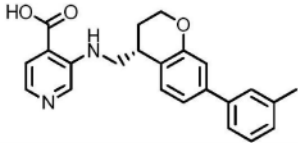
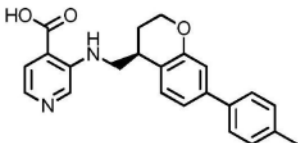
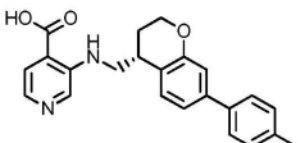
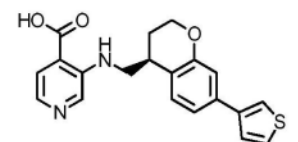
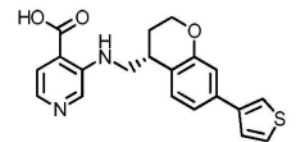
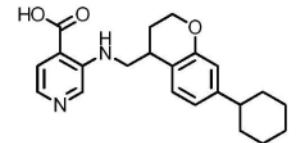
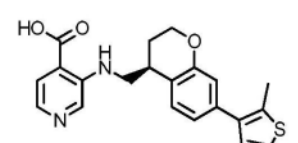
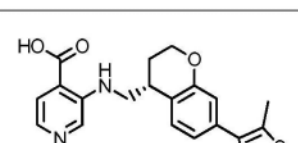
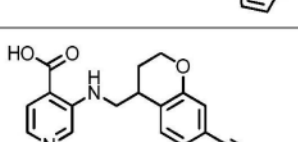
[0216]

化学合成 实施例	结构	注释
12		3-({[(1R)-6-[甲基(吡啶-3-基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
13		3-({[(1R)-6-[(6-甲氧基吡啶-3-基)(甲基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
14		3-({[(7-溴-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基)甲基}氨基]氨基)吡啶-4-甲酸
15		3-({[(7-(苯基氨基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)氨基)吡啶-4-甲酸
16		3-({[(7-(1,2,3,4-四氢喹啉-1-基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)氨基)吡啶-4-甲酸
17		3-({[(7-(2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)氨基)吡啶-4-甲酸
18		3-({[(4R)-7-[甲基(苯基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
19		3-({[(4R)-7-[(2-氟苯基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
20		3-({[(4R)-7-[(3-氟苯基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸

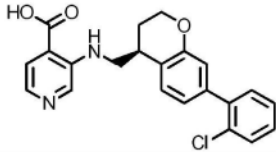
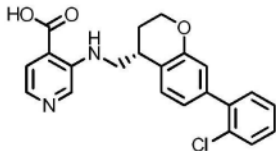
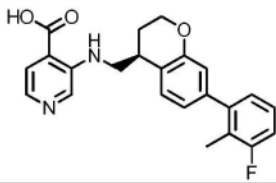
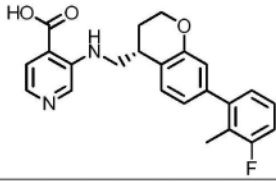
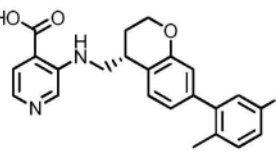
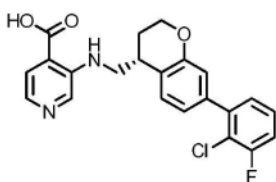
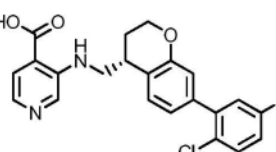
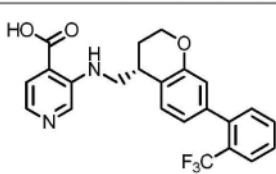
[0217]

化学合成 实施例	结构	注释
21		3-({[(4R)-7-[(4-氟苯基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
22		3-({[(4R)-7-[甲基(4-甲基苯基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
23		3-({[(4R)-7-[(4-氯苯基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
24		3-({[(4R)-7-[乙基(苯基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
25		3-({[2-苯基-5,6,7,8-四氢喹啉-5-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
26		3-({[2-[甲基(苯基)氨基]-5,6,7,8-四氢喹啉-5-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
27		3-({[7-[4-(三氟甲基)苯基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
28		3-({[7-(呋喃-3-基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
29		3-({[(4S)-7-(3-甲基苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸

[0218]

化学合成 实施例	结构	注释
30		3-({[(4R)-7-(3-甲基苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
31		3-({[(4S)-7-(4-甲基苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
32		3-({[(4R)-7-(4-甲基苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
33		3-({[(4S)-7-(噻吩-3-基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
34		3-({[(4R)-7-(噻吩-3-基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
35		3-({[(4R)-7-环己基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
36		3-({[(4S)-7-(2-甲基噻吩-3-基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
37		3-({[(4R)-7-(2-甲基噻吩-3-基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
38		3-({[7-(3-甲基丁-1-炔-1-基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸

[0219]

化学合成 实施例	结构	注释
39		3-({[(4S)-7-(2-氯苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
40		3-({[(4R)-7-(2-氯苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
41		3-({[(4S)-7-(3-氟-2-甲基苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
42		3-({[(4R)-7-(3-氟-2-甲基苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
43		3-({[(4R)-7-(5-氟-2-甲基苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
44		3-({[(4R)-7-(2-氯-3-氟苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
45		3-({[(4R)-7-(2-氯-5-氟苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
46		3-({[(4R)-7-[2-(三氟甲基)苯基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸

[0220]

化学合成 实施例	结构	注释
47		3-([(4S)-7-苯氧基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基)氨基吡啶-4-甲酸
48		3-([(4R)-7-苯氧基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基)氨基吡啶-4-甲酸
49		3-([7-(噻吩-2-基硫基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基)氨基吡啶-4-甲酸
50		3-([(4S)-7-[(2-甲基苯基)硫基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基)氨基吡啶-4-甲酸
51		3-([(4R)-7-[(2-甲基苯基)硫基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基)氨基吡啶-4-甲酸
52		3-([(4S)-7-[(3-氟苯基)硫基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基)氨基吡啶-4-甲酸
53		3-([(4R)-7-[(3-氟苯基)硫基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基)氨基吡啶-4-甲酸
54		3-([(4S)-7-[(4-氟苯基)硫基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基)氨基吡啶-4-甲酸
55		3-([(4R)-7-[(4-氟苯基)硫基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基)氨基吡啶-4-甲酸

[0221]

化学合成 实施例	结构	注释
56		3-[(6-[(6-甲基吡啶-2-基)氧基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基)甲基]氨基吡啶-4-甲酸
57		3-([(1S)-6-(2-甲基苯氧基)]-1,2,3,4-四氢萘-1-基)甲基]氨基吡啶-4-甲酸
58		3-([(1R)-6-(2-甲基苯氧基)]-1,2,3,4-四氢萘-1-基)甲基]氨基吡啶-4-甲酸
59		3-[(6-(丙氧基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基)甲基]氨基吡啶-4-甲酸
60		3-([(1S)-6-(二氟甲氧基)]-1,2,3,4-四氢萘-1-基)甲基]氨基吡啶-4-甲酸
61		3-([(1R)-6-(二氟甲氧基)]-1,2,3,4-四氢萘-1-基)甲基]氨基吡啶-4-甲酸
62		3-[(6-[2-(三氟甲基)苯氧基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基)甲基]氨基吡啶-4-甲酸
63		3-[(6-(氧杂环己-4-基甲氧基)]-1,2,3,4-四氢萘-1-基)甲基]氨基吡啶-4-甲酸
64		3-([(1R)-6-(4-氟-2-甲基苯氧基)]-1,2,3,4-四氢萘-1-基)甲基]氨基吡啶-4-甲酸
65		3-([(1R)-6-(2,4-二氟苯氧基)]-1,2,3,4-四氢萘-1-基)甲基]氨基吡啶-4-甲酸

[0222]

化学合成 实施例	结构	注释
66		3-({[(1R)-6-(2-氟-4-甲基苯氧基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
67		3-({[(1R)-6-(2-氯苯氧基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
68		3-({[(1S)-6-[(3-甲基苯基)硫基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
69		3-({[(1R)-6-[(3-甲基苯基)硫基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
70		3-({[(1S)-6-[(2-甲基苯基)硫基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
71		3-({[(1R)-6-[(2-甲基苯基)硫基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
72		3-({[(1S)-6-[(2-氟苯基)硫基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
73		3-({[(1R)-6-[(2-氟苯基)硫基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
74		3-({[(1S)-6-[(3-氟苯基)硫基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
75		3-({[(1R)-6-[(3-氟苯基)硫基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸

[0223]

化学合成 实施例	结构	注释
76		3-([(1S)-6-[(4-氟苯基)硫基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基)氨基)吡啶-4-甲酸
77		3-([(1R)-6-[(4-氟苯基)硫基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基)氨基)吡啶-4-甲酸
78		3-([(1S)-6-[(4-甲基苯基)硫基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基)氨基)吡啶-4-甲酸
79		3-([(1R)-6-[(4-甲基苯基)硫基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基)氨基)吡啶-4-甲酸
80		3-([6-(吡啶-2-基硫基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基)氨基)吡啶-4-甲酸
81		3-([(1S)-6-(苯磺酰基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基)氨基)吡啶-4-甲酸
82		3-([(1R)-6-(苯磺酰基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基)氨基)吡啶-4-甲酸
83		3-([(1S)-6-(4-甲基苯磺酰基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基)氨基)吡啶-4-甲酸
84		3-([(1R)-6-(4-甲基苯磺酰基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基)氨基)吡啶-4-甲酸
85		3-([(1S)-6-(3-甲基苯磺酰基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基)氨基)吡啶-4-甲酸

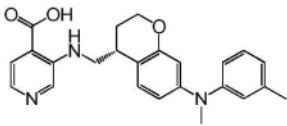
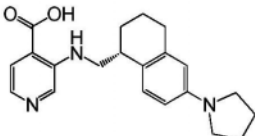
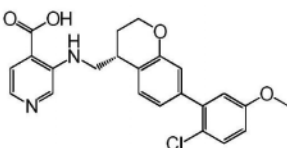
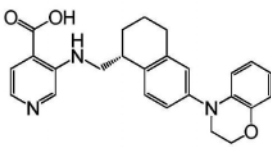
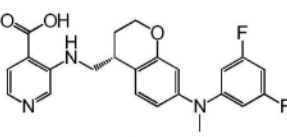
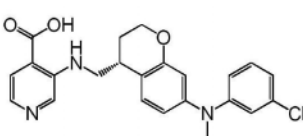
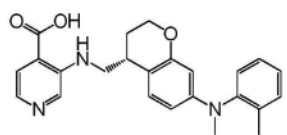
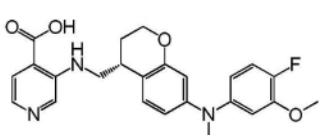
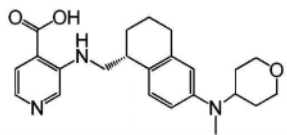
[0224]

化学合成 实施例	结构	注释
86		3-({[(1R)-6-(3-甲基苯磺酰基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
87		3-({[6-(3-氟苯磺酰基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
88		3-({[6-(氧杂环己-4-基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
89		3-({[6-(2-甲基吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸, 盐酸盐
90		3-({[(1S)-6-乙基-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
91		3-({[(1R)-6-乙基-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
92		3-({2H,3H,6H,7H,8H,9H-萘并[1,2-b]呋喃-6-基}甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
93		3-({[(6,7-二甲基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
94		3-({[(6-甲氧基-7-甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
95		3-({[(6,8-二甲氧基-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸

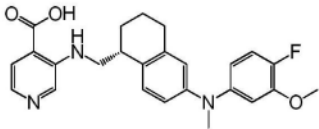
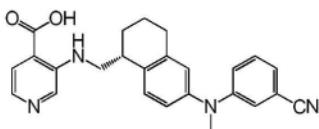
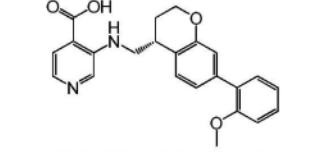
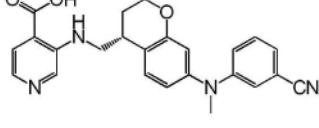
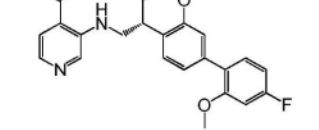
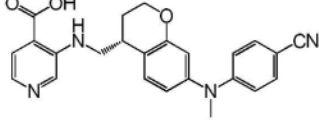
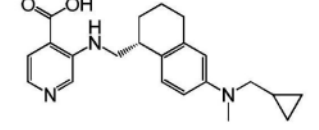
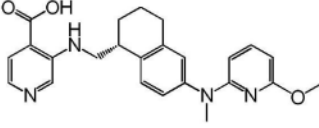
[0225]

化学合成 实施例	结构	注释
96		3-([(1S)-7-氟-6-甲氧基-1,2,3,4-四氢喹-1-基]甲基)氨基)吡啶-4-甲酸
97		3-([(1R)-7-氟-6-甲氧基-1,2,3,4-四氢喹-1-基]甲基)氨基)吡啶-4-甲酸
98		3-([(1S)-6-甲氧基-5-甲基-1,2,3,4-四氢喹-1-基]甲基)氨基)吡啶-4-甲酸
99		3-([(1R)-6-甲氧基-5-甲基-1,2,3,4-四氢喹-1-基]甲基)氨基)吡啶-4-甲酸
100		3-([(4S)-7-(2-甲基苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基)氨基)吡啶-4-甲酸
101		3-([(4R)-7-(2-甲基苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基)氨基)吡啶-4-甲酸
102		3-([(4R)-7-(5-氟-2-甲氧基苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基)氨基)吡啶-4-甲酸
103		3-([(1R)-6-[(4-氰基苯基)(甲基)氨基]-1,2,3,4-四氢喹-1-基]甲基)氨基)吡啶-4-甲酸
104		3-([(4R)-7-[(2,4-二氟苯基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基)氨基)吡啶-4-甲酸

[0226]

化学合成 实施例	结构	注释
105		3-({[(4R)-7-[甲基(3-甲基苯基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
106		3-({[(1R)-6-(吡咯烷-1-基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
107		3-({[(4R)-7-(2-氯-5-甲氧基苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
108		3-({[(1R)-6-(3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
109		3-({[(4R)-7-[(3,5-二氟苯基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
110		3-({[(4R)-7-[(3-氯苯基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
111		3-({[(4R)-7-[甲基(2-甲基苯基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
112		3-({[(4R)-7-[(4-氟-3-甲氧基苯基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
113		3-({[(1R)-6-[甲基(氧杂环己-4-基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸

[0227]

化学合成 实施例	结构	注释
		-4-甲酸
114		3-({[(1R)-6-[(4-氟-3-甲氧基苯基)(甲基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
115		3-({[(1R)-6-[(3-氰基苯基)(甲基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
116		3-({[(4R)-7-(2-甲氧基苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
117		3-({[(4R)-7-[(3-氰基苯基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
118		3-({[(4R)-7-(4-氟-2-甲氧基苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
119		3-({[(4R)-7-[(4-氰基苯基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
120		3-({[(1R)-6-[(环丙基甲基)(甲基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
121		3-({[(1R)-6-[甲基(6-甲氧基吡啶-2-基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸

[0228]

化学合成 实施例	结构	注释
122		3-({[(1R)-6-[甲基(5-甲基吡啶-2-基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
123		3-({[(1R)-6-[甲基(6-甲基吡啶-2-基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
124		3-({[(4R)-7-(2-氰基苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
125		3-({[(1R)-6-[甲基(1-甲基-1H-咪唑-3-基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
126		3-({[(4R)-7-[(4-乙炔基苯基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
127		3-({[(4R)-7-[(1,3-二氢-2-苯并呋喃-5-基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
128		3-({[(4R)-7-[(4-(三氟甲基)苯基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
129		3-([7-((2,2,2-三氟乙基)氨基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基)氨基)吡啶-4-甲酸
130		3-({[(1R)-6-[苄基(甲基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸

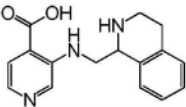
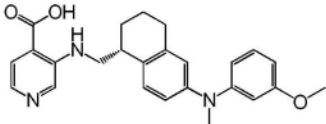
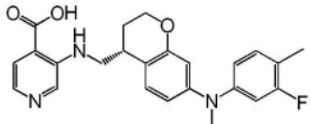
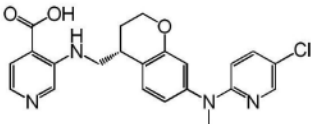
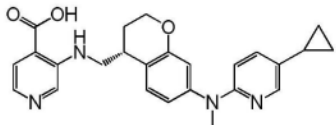
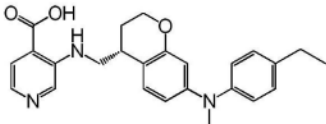
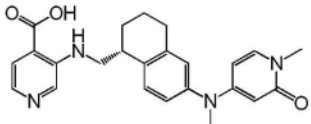
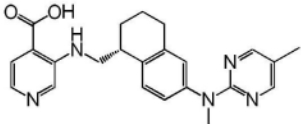
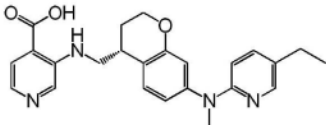
[0229]

化学合成 实施例	结构	注释
131		3-({[(4R)-7-[(2,3-二氢-1H-茚-5-基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
132		3-({[(1R)-6-[(1,3-二氢-2-苯并呋喃-5-基)(甲基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
133		3-({[(1R)-6-[环戊基(甲基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
134		3-({[(4R)-7-[(4-环丙基苯基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
135		3-({[(1R)-6-[(1-苯并呋喃-6-基)(甲基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
136		3-({[(4R)-7-[(1-苯并呋喃-5-基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
137		3-({[(1R)-6-[(1-苯并呋喃-5-基)(甲基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
138		3-({[(4R)-7-(2-羟基苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
139		3-({[(4R)-7-[甲基(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸

[0230]

化学合成 实施例	结构	注释
140		3-({[(1R)-6-[甲基(4-甲基苯基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
141		3-({[(4R)-7-[(1-苯并呋喃-6-基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
142		3-[(3,4-二氢-1H-2-苯并吡喃-1-基甲基)氨基]吡啶-4-甲酸
143		3-({[(1R)-6-[甲基(3-甲基苯基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
144		3-({[(1R)-6-[甲基(噻吩-2-基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
145		3-({[(4R)-7-[甲基(5-甲基吡啶-2-基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
146		3-[(6-[甲基(苯基)氨基]-3,4-二氢-1H-2-苯并吡喃-1-基]甲基)氨基]吡啶-4-甲酸
147		3-({[(1R)-6-[(2-羟基乙基)(苯基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
148		3-({[(4R)-7-[甲基(6-甲基吡啶-2-基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸

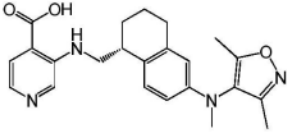
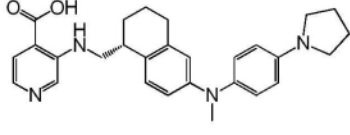
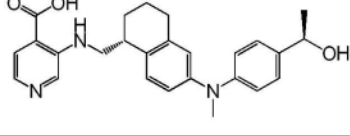
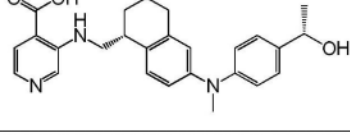
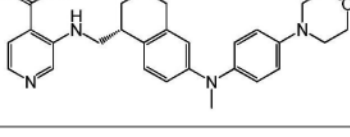
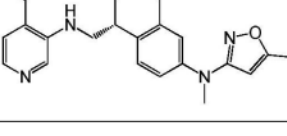
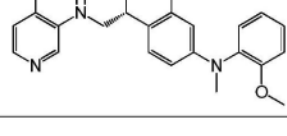
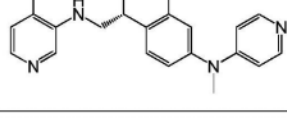
[0231]

化学合成 实施例	结构	注释
149		3-([(1,2,3,4-四氢异喹啉-1-基)甲基]氨基)吡啶-4-甲酸
150		3-([(1R)-6-[(3-甲氧基苯基)(甲基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基]氨基)吡啶-4-甲酸
151		3-([(4R)-7-[(3-氟-4-甲基苯基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基]氨基)吡啶-4-甲酸
152		3-([(4R)-7-[(5-氯吡啶-2-基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基]氨基)吡啶-4-甲酸
153		3-([(4R)-7-[(5-环丙基吡啶-2-基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基]氨基)吡啶-4-甲酸
154		3-([(4R)-7-[(4-乙基苯基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基]氨基)吡啶-4-甲酸
155		3-([(1R)-6-[(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基]氨基)吡啶-4-甲酸
156		3-([(1R)-6-[(5-甲基嘧啶-2-基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基]氨基)吡啶-4-甲酸
157		3-([(4R)-7-[(5-乙基吡啶-2-基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基]氨基)吡啶-4-甲酸

[0232]

化学合成 实施例	结构	注释
158		3-({[(1R)-6-{[4-(羟基甲基)苯基](甲基)氨基}-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
159		3-({[(1R)-6-[甲基(1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
160		3-({[(1R)-6-{[4-(二甲基氨基)苯基](甲基)氨基}-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
161		3-({[(1R)-6-{[4-(环丙基苯基)(甲基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
162		3-({[(1R)-6-(2,3,4,5-四氢-1H-1-苯并[1,2-c:4,5-b']庚因-1-基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
163		3-({[(1R)-6-{[4-(环丙基苯基)(2-甲氧基乙基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
164		3-({[(1R)-6-{[4-(甲氧基甲基)苯基](甲基)氨基}-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
165		3-({[(1R)-6-{[4-(羟基苯基)(甲基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸

[0233]

化学合成 实施例	结构	注释
166		3-({[(1R)-6-[(二甲基-1,2-噁唑-4-基)(甲基)氨基]-1,2,3,4-四氢茶-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
167		3-({[(1R)-6-{甲基[4-(吡咯烷-1-基)苯基]氨基}-1,2,3,4-四氢茶-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
168		3-({[(1R)-6-({4-[(1R)-1-羟基乙基]苯基}(甲基)氨基)-1,2,3,4-四氢茶-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
169		3-({[(1R)-6-({4-[(1S)-1-羟基乙基]苯基}(甲基)氨基)-1,2,3,4-四氢茶-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
170		3-({[(1R)-6-{甲基[4-(吗啉-4-基)苯基]氨基}-1,2,3,4-四氢茶-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
171		3-({[(1R)-6-[甲基(5-甲基-1,2-噁唑-3-基)氨基]-1,2,3,4-四氢茶-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
172		3-({[(1R)-6-[(2-甲氧基苯基)(甲基)氨基]-1,2,3,4-四氢茶-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
173		3-({[(1R)-6-[甲基(吡啶-4-基)氨基]-1,2,3,4-四氢茶-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸

[0234]

化学合成 实施例	结构	注释
174		3-([(1R)-6-{[4-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)苯基](甲基)氨基}-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基)氨基)吡啶-4-甲酸
175		3-([(1R)-6-{甲基[4-(氧杂环己-4-基)苯基]氨基}-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基)氨基)吡啶-4-甲酸
176		3-([(4R)-7-[(4-乙烯基苯基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基)氨基)吡啶-4-甲酸
177		3-([(1R)-6-[(4-甲氧基苯基)(甲基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基)氨基)吡啶-4-甲酸
178		3-([(4R)-7-[(4-甲氧基苯基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基)氨基)吡啶-4-甲酸
179		3-([(4R)-7-{甲基[4-(吡咯烷-1-基)苯基]氨基}-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基)氨基)吡啶-4-甲酸
180		3-([(1R)-6-{[4-(氮杂环丁-1-基)苯基](甲基)氨基}-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基)氨基)吡啶-4-甲酸
181		3-([(1R)-6-{甲基[4-(三氟甲氧基)苯基]氨基}-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基)氨基)吡啶-4-甲酸

[0235]

化学合成 实施例	结构	注释
182		3-({[(4R)-7-{甲基[4-(三氟甲氧基)苯基]氨基}-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
183		3-({[(4R)-7-{[4-(氮杂环丁-1-基)苯基](甲基)氨基}-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
184		3-({[(1R)-6-{[4-(二氟甲氧基)苯基](甲基)氨基}-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
185		3-({[(1R)-6-{[4-(乙氧基)苯基](甲基)氨基}-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
186		3-({[(4R)-7-{[4-(乙氧基)苯基](甲基)氨基}-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
187		3-({[(4R)-7-{甲基[4-(丙-2-基)苯基]氨基}-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
188		3-({[(1R)-6-{甲基[4-(1H-吡唑-1-基)苯基]氨基}-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
189		3-({[(4R)-7-{甲基[4-(1H-吡唑-1-基)苯基]氨基}-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸

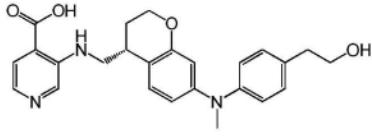
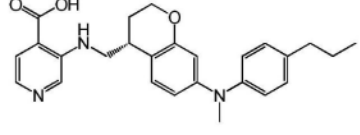
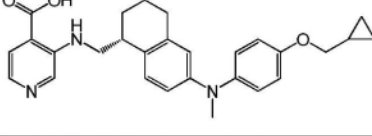
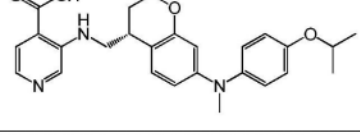
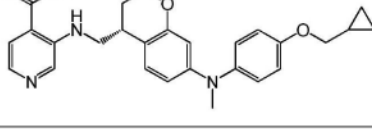
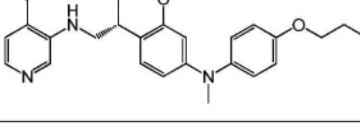
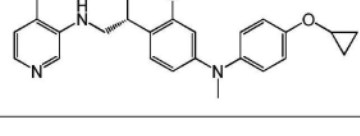
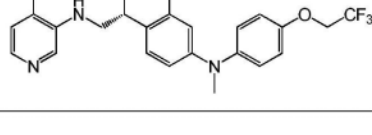
[0236]

化学合成 实施例	结构	注释
190		3-({[(4R)-7-{[4-(二氟甲氧基)苯基](甲基)氨基}-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
191		3-({[(1R)-6-[甲基(苯基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
192		3-({[(4R)-7-{甲基[4-(2,2,2-三氟乙基)苯基]氨基}-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
193		3-({[(1R)-6-{[4-(1H-咪唑-1-基)苯基](甲基)氨基}-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
194		3-({[(4R)-7-{[4-(1H-咪唑-1-基)苯基](甲基)氨基}-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
195		3-({[(1R)-6-{[4-(3,3-二氟氮杂环丁-1-基)苯基](甲基)氨基}-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
196		3-({[(4R)-7-{[4-(3,3-二氟氮杂环丁-1-基)苯基](甲基)氨基}-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
197		3-({[(1R)-6-{[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基](甲基)氨基}-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
198		3-({[(4R)-7-(1-苯基乙基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸

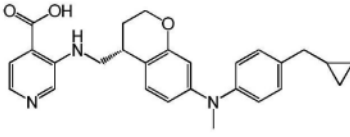
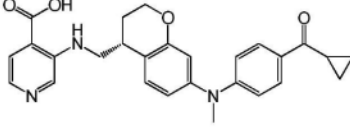
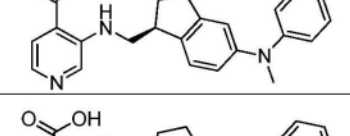
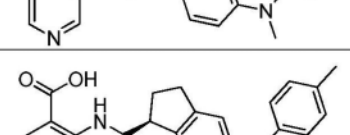
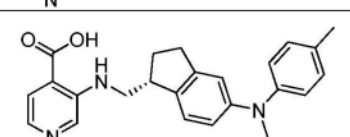
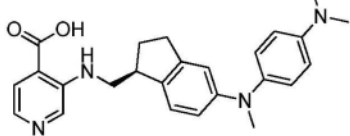
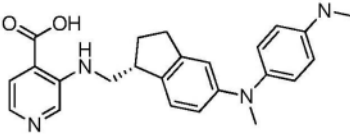
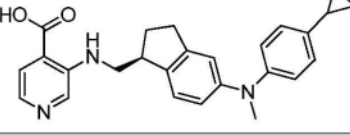
[0237]

化学合成 实施例	结构	注释
199		3-({[(4R)-7-{甲基[5-(丙-2-基)吡啶-2-基]氨基}-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
200		3-({[(1R)-6-{[4-(3-羟基氮杂环丁-1-基)苯基](甲基)氨基}-1,2,3,4-四氢茶-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
201		3-({[(4R)-7-{[4-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)苯基](甲基)氨基}-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
202		3-({[(4R)-7-{甲基[4-(氧杂环己-4-基)苯基]氨基}-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
203		3-({[(4R)-7-(1-苯基环丙基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
204		3-({[(4R)-7-{甲基[4-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯基]氨基}-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
205		3-({[(4R)-7-{甲基[4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基]氨基}-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
206		3-({[(4R)-7-[(3,4-二甲基苯基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸

[0238]

化学合成 实施例	结构	注释
207		3-({[(4R)-7-{[4-(2-羟基乙基)苯基](甲基)氨基}-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
208		3-({[(4R)-7-[甲基(4-丙基苯基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
209		3-({[(1R)-6-{[4-(环丙基甲氧基)苯基](甲基)氨基}-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
210		3-({[(4R)-7-{甲基[4-(丙-2-基氧基)苯基]氨基}-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
211		3-({[(4R)-7-{[4-(环丙基甲氧基)苯基](甲基)氨基}-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
212		3-({[(4R)-7-[甲基(4-丙氧基苯基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
213		3-({[(4R)-7-[4-(环丙氧基苯基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
214		3-({[(4R)-7-{甲基[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]氨基}-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸

[0239]

化学合成 实施例	结构	注释
215		3-({[(4R)-7-{{4-(环丙基甲基)苯基}(甲基)氨基}-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
216		3-({[(4R)-7-{{4-(环丙基甲基)苯基}(甲基)氨基}-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
217		3-({[(1S)-5-{{4-(环丙基甲基)苯基}(甲基)氨基}-2,3-二氢-1H-茚-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
218		3-({[(1R)-5-{{4-(环丙基甲基)苯基}(甲基)氨基}-2,3-二氢-1H-茚-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
219		3-({[(1S)-5-{{4-(环丙基甲基)苯基}(甲基)氨基}-2,3-二氢-1H-茚-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
220		3-({[(1R)-5-{{4-(环丙基甲基)苯基}(甲基)氨基}-2,3-二氢-1H-茚-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
221		3-({[(1S)-5-{{4-(环丙基甲基)苯基}(甲基)氨基}-2,3-二氢-1H-茚-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
222		3-({[(1R)-5-{{4-(环丙基甲基)苯基}(甲基)氨基}-2,3-二氢-1H-茚-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
223		3-({[(1S)-5-{{4-(环丙基甲基)苯基}(甲基)氨基}-2,3-二氢-1H-茚-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸

[0240]

化学合成 实施例	结构	注释
224		3-({[(1R)-5-[(4-环丙基苯基)(甲基)氨基]-2,3-二氢-1H-茚-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
225		3-({[(3S)-6-[甲基(4-甲基苯基)氨基]-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
226		3-({[(3R)-6-[甲基(4-甲基苯基)氨基]-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
227		3-({[(3S)-6-[(4-环丙基苯基)(甲基)氨基]-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
228		3-({[(3R)-6-[(4-环丙基苯基)(甲基)氨基]-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
229		3-({[(1S)-5-[甲基(4-甲基苯基)氨基]-1,3-二氢-2-苯并呋喃-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
230		3-({[(1R)-5-[甲基(4-甲基苯基)氨基]-1,3-二氢-2-苯并呋喃-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
231		3-({[(1R)-5-[甲基(3-甲基苯基)氨基]-2,3-二氢-1H-茚-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
231		3-({[(1R)-5-[(4-乙基苯基)(甲基)氨基]-2,3-二氢-1H-茚-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸

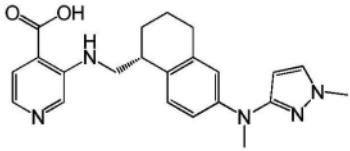
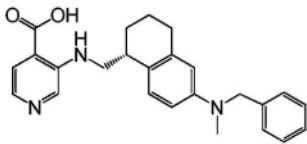
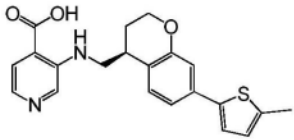
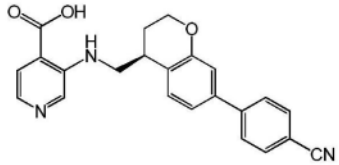
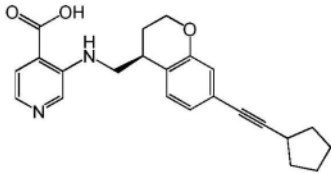
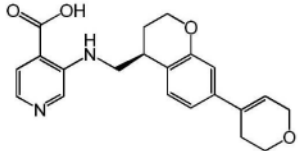
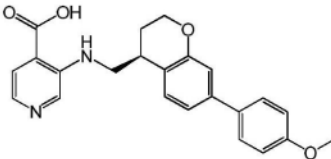
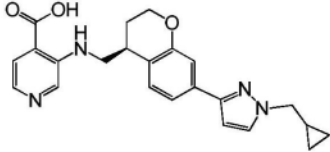
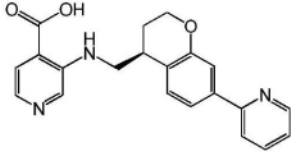
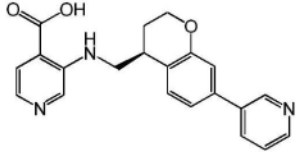
化学合成 实施例	结构	注释
[0241]		-4-甲酸
232		3-({[(1R)-5-{甲基[4-(吡咯烷-1-基)苯基]氨基}-2,3-二氢-1H-茚-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸

[0242] 在某些实施方案中,如本文描述的被取代的吡啶衍生物化合物、或其立体异构体或药学上可接受的盐具有表2中提供的结构。

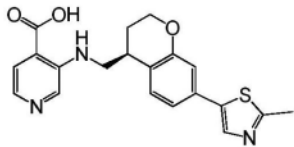
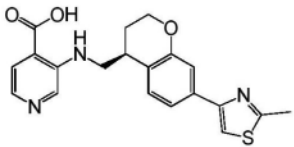
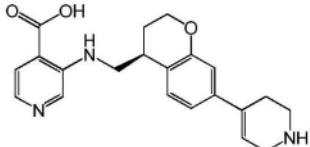
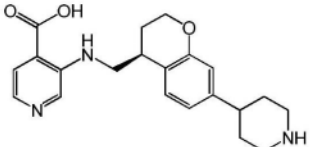
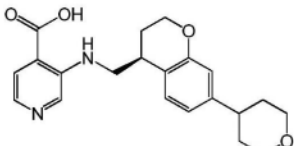
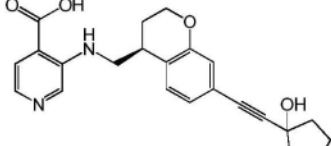
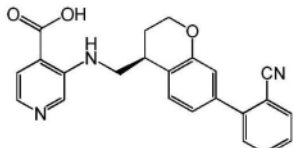
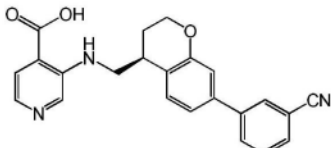
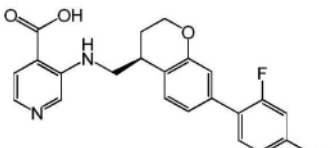
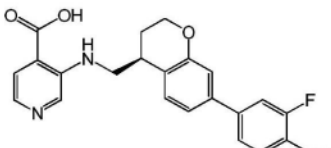
[0243] 表2

[0244]		
	3-({[(4S)-7-(噻吩-2-基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	3-({[(1R)-6-(N-甲基苯甲酰氨基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
	3-({[(1R)-6-(N-甲基环丙烷酰氨基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	3-({[(1R)-6-(N-甲基环戊烷酰氨基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
	3-({[(1R)-6-(二甲基氨基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	3-({[(4S)-7-[1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-4-基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸

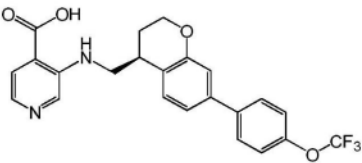
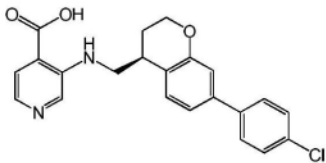
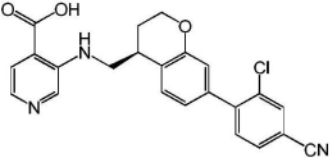
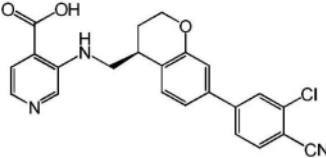
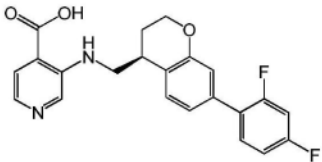
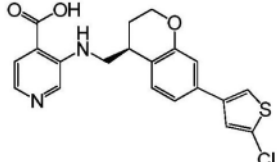
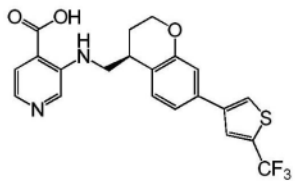
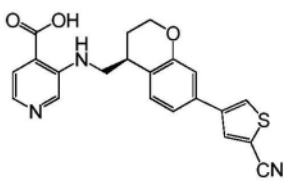
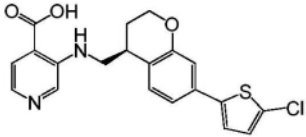
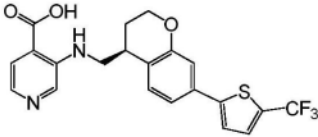
[0245]

 3-({[(1R)-6-[甲基(1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	 3-({[(1R)-6-[苄基(甲基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
 3-({[(4S)-7-(5-甲基噻吩-2-基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	 3-({[(4S)-7-(4-氰基苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
 3-({[(4S)-7-(2-环戊基乙炔基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	 3-({[(4S)-7-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
 3-({[(4S)-7-(4-甲氧基苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	 3-({[(4S)-7-[1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-3-基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
 3-({[(4S)-7-(吡啶-2-基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	 3-({[(4S)-7-(吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸

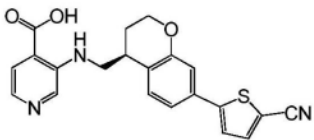
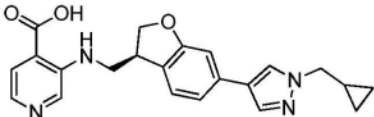
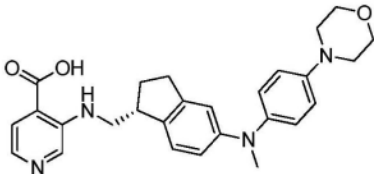
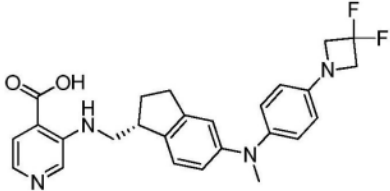
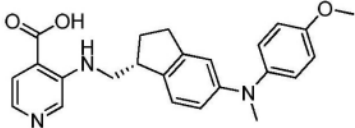
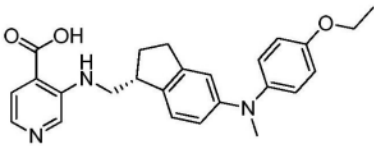
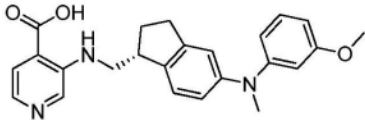
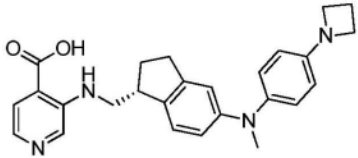
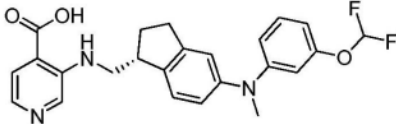
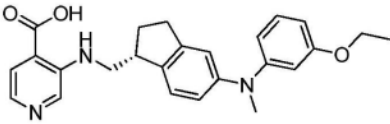
[0246]

 3-(((4S)-7-(2-甲基-1,3-噻唑-5-基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	 3-(((4S)-7-(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
 3-(((4S)-7-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	 3-(((4S)-7-(哌啶-4-基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
 3-(((4S)-7-(氧杂环己-4-基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	 3-(((4S)-7-[2-(1-羟基环戊基)乙炔基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
 3-(((4S)-7-(2-氰基苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	 3-(((4S)-7-(3-氰基苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
 3-(((4S)-7-(4-氟基-2-氰基苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	 3-(((4S)-7-(4-氟基-3-氰基苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸

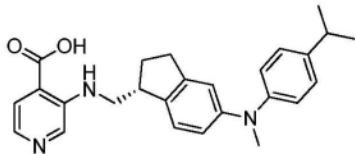
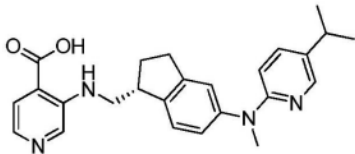
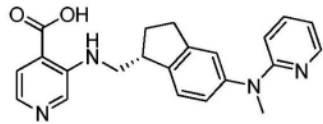
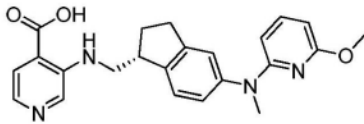
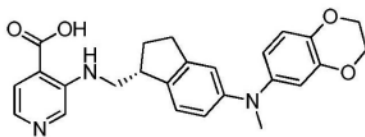
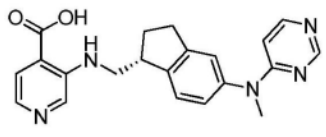
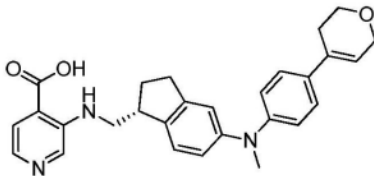
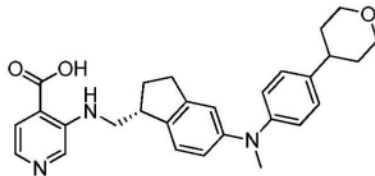
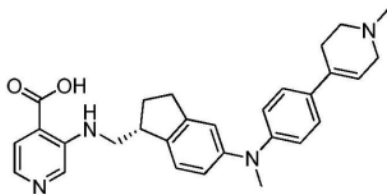
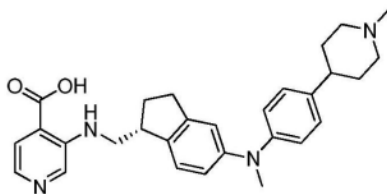
[0247]

 3-({[(4S)-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	 3-({[(4S)-7-(4-氯苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
 3-({[(4S)-7-(2-氯-4-氰基苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	 3-({[(4S)-7-(3-氯-4-氰基苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
 3-({[(4S)-7-(2,4-二氟苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	 3-({[(4S)-7-(5-氯噻吩-3-基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
 3-({[(4S)-7-[5-(三氟甲基)噻吩-3-基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	 3-({[(4S)-7-(5-氰基噻吩-3-基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
 3-({[(4S)-7-(5-氯噻吩-2-基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	 3-({[(4S)-7-[5-(三氟甲基)噻吩-2-基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸

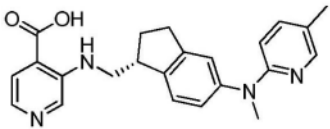
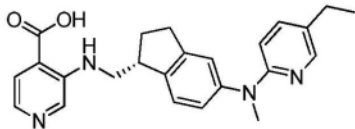
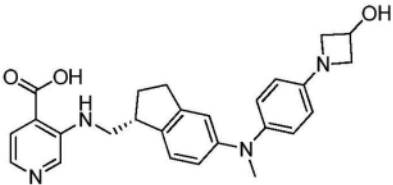
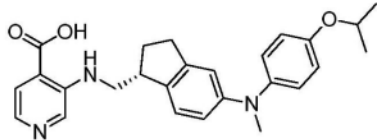
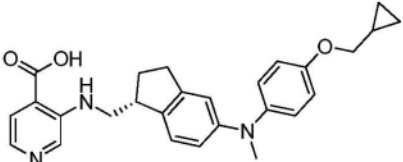
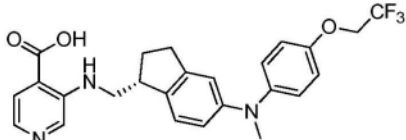
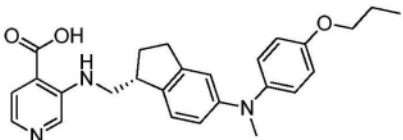
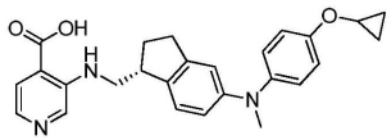
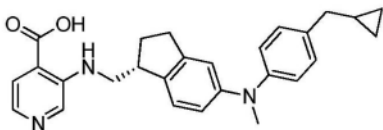
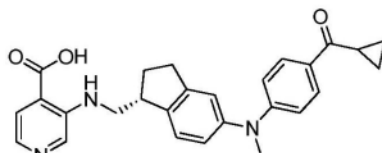
[0248]

 3-({[(4S)-7-(5-氰基噻吩-2-基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	 3-({[(3S)-6-[1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-4-基]-2,3-二氢-1-苯并吡喃-3-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
 3-({[(1R)-5-{甲基[4-(吗啉-4-基)苯基]氨基}-2,3-二氢-1H-茚-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	 3-({[(1R)-5-{[4-(3,3-二氟氮杂环丁-1-基)苯基](甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
 3-({[(1R)-5-{[4-甲氧基苯基](甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	 3-({[(1R)-5-{[4-乙氧基苯基](甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
 3-({[(1R)-5-{[3-甲氧基苯基](甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	 3-({[(1R)-5-{[4-(氮杂环丁-1-基)苯基](甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
 3-({[(1R)-5-{[3-(二氟甲氧基)苯基](甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	 3-({[(1R)-5-{[3-乙氧基苯基](甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸

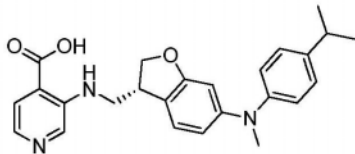
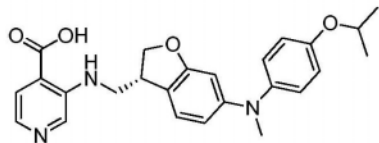
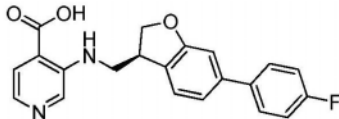
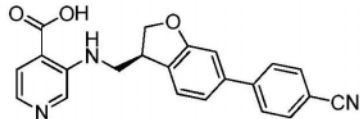
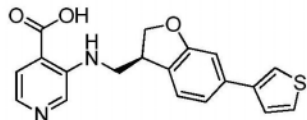
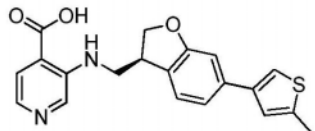
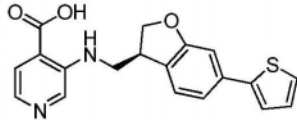
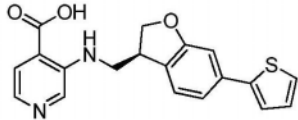
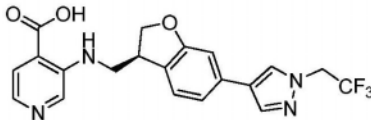
[0249]

 3-({[(1R)-5-{[4-(丙-2-基)苯基]氨基}-2,3-二氢-1H-茚-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	 3-({[(1R)-5-{[5-(丙-2-基)吡啶-2-基]氨基}-2,3-二氢-1H-茚-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
 3-({[(1R)-5-[甲基(吡啶-2-基)氨基]-2,3-二氢-1H-茚-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	 3-({[(1R)-5-[(6-甲氧基吡啶-2-基)(甲基)氨基]-2,3-二氢-1H-茚-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
 3-({[(1R)-5-[(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-6-基)(甲基)氨基]-2,3-二氢-1H-茚-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	 3-({[(1R)-5-[甲基(嘧啶-4-基)氨基]-2,3-二氢-1H-茚-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
 3-({[(1R)-5-{[4-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)苯基](甲基)氨基}-2,3-二氢-1H-茚-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	 3-({[(1R)-5-{[4-(氧杂环己-4-基)苯基]氨基}-2,3-二氢-1H-茚-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
 3-({[(1R)-5-{[4-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯基]氨基}-2,3-二氢-1H-茚-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	 3-({[(1R)-5-{[4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基]氨基}-2,3-二氢-1H-茚-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸

[0250]

 3-({[(1R)-5-[甲基(5-甲基吡啶-2-基)氨基]-2,3-二氢-1H-茚-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	 3-({[(1R)-5-[(5-乙基吡啶-2-基)(甲基)氨基]-2,3-二氢-1H-茚-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
 3-({[(1R)-5-[[4-(3-羟基氮杂环丁-1-基)苯基](甲基)氨基]-2,3-二氢-1H-茚-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	 3-({[(1R)-5-[[4-(丙-2-基氧基)苯基]氨基]-2,3-二氢-1H-茚-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
 3-({[(1R)-5-[[4-(环丙基甲氧基)苯基](甲基)氨基]-2,3-二氢-1H-茚-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	 3-({[(1R)-5-[[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]氨基]-2,3-二氢-1H-茚-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
 3-({[(1R)-5-[[4-(丙氧基)苯基]氨基]-2,3-二氢-1H-茚-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	 3-({[(1R)-5-[[4-(环丙氧基)苯基](甲基)氨基]-2,3-二氢-1H-茚-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
 3-({[(1R)-5-[[4-(环丙基甲基)苯基](甲基)氨基]-2,3-二氢-1H-茚-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	 3-({[(1R)-5-[[4-(环丙烷羰基)苯基](甲基)氨基]-2,3-二氢-1H-茚-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸

[0251]

 3-({[(3R)-6-{甲基[4-(丙-2-基)苯基]氨基}-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	 3-({[(3R)-6-{甲基[4-(丙-2-基氧基)苯基]氨基}-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
 3-({[(3S)-6-(4-氟苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	 3-({[(3S)-6-(4-氰基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
 3-({[(3S)-6-(噻吩-3-基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	 3-({[(3S)-6-(5-甲基噻吩-3-基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
 3-({[(3S)-6-(噻吩-2-基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	 3-({[(3S)-6-(5-甲基噻吩-2-基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸
 3-({[(3S)-6-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基]-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	

[0252] 被取代的吡啶衍生物化合物的制备

[0253] 用于本文描述的反应中的化合物根据本领域技术人员已知的有机合成技术、由可商购的化学品的和/或由化学文献中描述的化合物开始来制备。“可商购的化学品”获自标准的商业来源,包括Acros Organics(Pittsburgh,PA)、Aldrich Chemical(Milwaukee,WI,包括Sigma Chemical和Fluka)、Apin Chemicals Ltd.(Milton Park,UK)、Avocado Research(Lancashire,U.K.)、BDH Inc.(Toronto,Canada)、Bionet(Cornwall,U.K.)、Chemservice Inc.(West Chester,PA)、Crescent Chemical Co.(Hauppauge,NY)、Eastman Organic Chemicals、Eastman Kodak Company(Rochester,NY)、Fisher Scientific Co.

(Pittsburgh,PA)、Fisons Chemicals (Leicestershire,UK)、Frontier Scientific (Logan,UT)、ICN Biomedicals, Inc. (Costa Mesa,CA)、Key Organics (Cornwall,U.K.)、Lancaster Synthesis (Windham,NH)、Maybridge Chemical Co.Ltd. (Cornwall,U.K.)、Parish Chemical Co. (Orem,UT)、Pfaltz&Bauer, Inc. (Waterbury,CN)、Polyorganix (Houston,TX)、Pierce Chemical Co. (Rockford,IL)、Riedel de Haen AG (Hanover, Germany)、Spectrum Quality Product, Inc. (New Brunswick,NJ)、TCI America (Portland,OR)、Trans World Chemicals, Inc. (Rockville,MD)、和Wako Chemicals USA, Inc. (Richmond,VA)。

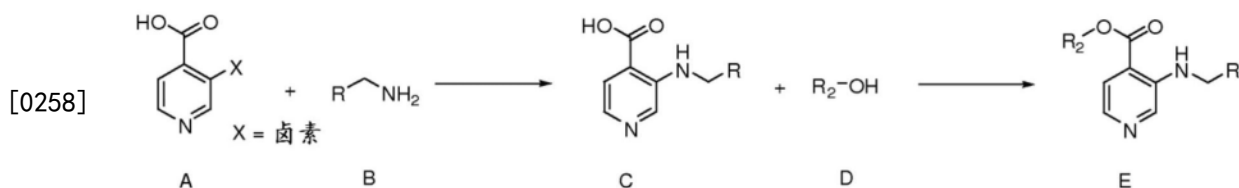
[0254] 本领域普通技术人员已知的方法通过各种参考书和数据库确定。详细描述可用于制备本文描述的化合物的反应物的合成、或提供对描述该制备的文章的引用的合适的参考书和论文包括例如“Synthetic Organic Chemistry”, John Wiley&Sons, Inc., New York; S.R.Sandler等人, “Organic Functional Group Preparations”, 第2版, Academic Press, New York, 1983; H.O.House, “Modern Synthetic Reactions”, 第2版, W.A.Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T.L.Gilchrist, “Heterocyclic Chemistry”, 第2版, John Wiley&Sons, New York, 1992; J.March, “Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure”, 第4版, Wiley-Interscience, New York, 1992。详细描述可用于制备本文描述的化合物的反应物的合成、或提供对描述该制备的文章的引用的另外的合适的参考书和论文包括例如Fuhrhop, J. 和Penzlin G. “Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials”, 第二次修订增补版(1994) John Wiley&Sons ISBN:3-527-29074-5; Hoffman, R.V. “Organic Chemistry, An Intermediate Text” (1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5; Larock, R.C. “Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations” 第2版(1999) Wiley-VCH, ISBN:0-471-19031-4; March, J. “Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure” 第4版(1992) John Wiley&Sons, ISBN:0-471-60180-2; Otera, J. (编辑) “Modern Carbonyl Chemistry” (2000) Wiley-VCH, ISBN:3-527-29871-1; Patai, S. “Patai’s 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups” (1992) Interscience ISBN:0-471-93022-9; Solomons, T.W.G. “Organic Chemistry” 第7版(2000) John Wiley&Sons, ISBN:0-471-19095-0; Stowell, J.C., “Intermediate Organic Chemistry” 第2版(1993) Wiley-Interscience, ISBN:0-471-57456-2; “Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann’s Encyclopedia” (1999) John Wiley&Sons, ISBN:3-527-29645-X, 以8卷; “Organic Reactions” (1942-2000) John Wiley&Sons, 以超过55卷; 以及“Chemistry of Functional Groups” John Wiley&Sons, 以73卷。

[0255] 特定的和类似的反应物还可以通过由美国化学学会 (American Chemical Society) 的化学文摘社 (Chemical Abstract Service) 准备的已知化学品的索引 (在大部分公共图书馆和大学图书馆中是可得的), 以及通过在线数据库 (为了更多细节, 可以联系美国化学学会, Washington, D.C.) 来确定。已知的但不是目录中可商购的化学品可以通过定制化学合成机构来制备, 其中标准化学品供应机构中的许多 (例如上文列出的机构) 提供定制合成服务。用于本文描述的被取代的吡啶和哒嗪衍生物化合物的药学盐的制备和选择的参考文献是 P.H.Stahl&C.G.Wermuth “Handbook of Pharmaceutical Salts”, Verlag

Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002。

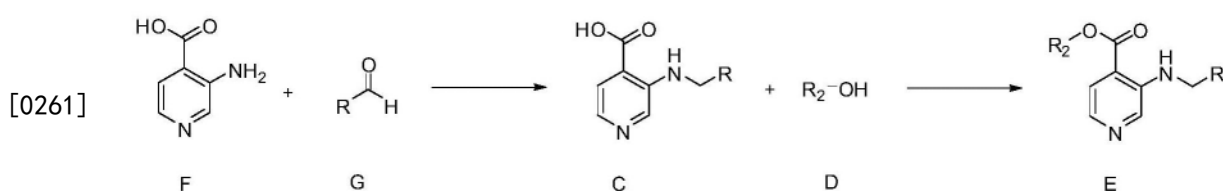
[0256] 被取代的吡啶衍生物化合物通过下文在方案1-3中描述的一般合成路线来制备。

[0257] 方案1



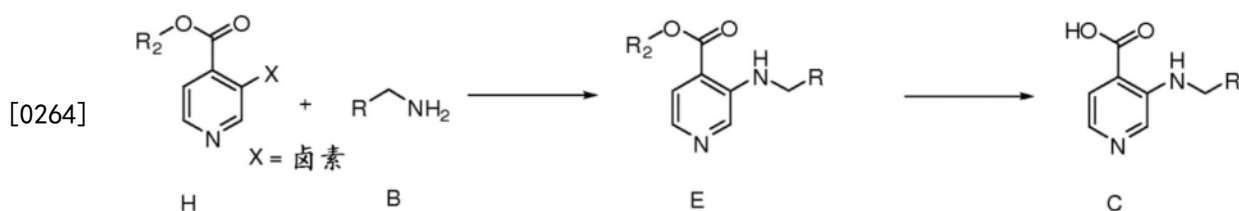
[0259] 参考方案1, 化合物A和胺化合物B被混合并且在多种条件下被处理以形成化合物C。例如, 化合物A和胺B的混合物可以在从120℃至172℃范围内的温度下、在适当的溶剂中经受微波辐照。酯化合物E可以在碱的存在下、使用诸如HATU的偶联试剂、从化合物C和醇D来制备。

[0260] 方案2



[0262] 参考方案2, 化合物F和醛化合物G被混合并且在还原胺化条件下被处理以形成化合物C。酯化合物E可以在碱的存在下、使用诸如HATU的偶联试剂、从化合物C和醇D来制备。

[0263] 方案3



[0265] 参考方案3, 化合物H和胺化合物B被混合并且在多种条件下被处理以形成化合物E。例如, 化合物H和胺B的混合物可以在从100℃至120℃范围内的温度下、在适当的溶剂中、在微波辐照下经受Buchwald反应。酯化合物E可以使用诸如1N含水NaOH的碱性条件来水解以给出化合物C。

[0266] 药物组合物

[0267] 在某些实施方案中, 如本文描述的被取代的吡啶衍生物化合物作为纯的化学品被施用。在其他实施方案中, 如本文描述的被取代的吡啶衍生物化合物与基于如例如在 Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 第21版 Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)) (其公开内容据此通过引用以其整体并入本文) 中描述的所选的施用途径和标准药学实践选定的药学上合适的或可接受的载体 (在本文中也称为药学上合适的 (或可接受的) 赋形剂、生理学上合适的 (或可接受的) 赋形剂、或生理学上合适的 (或可接受的) 载体) 组合。

[0268] 因此, 本文提供了药物组合物, 其包含至少一种被取代的吡啶衍生物化合物、或其立体异构体、前药、药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或N-氧化物, 连同一种或更多种药学上可接受的载体以及任选地其他治疗性成分和/或预防性成分。如果载体与组合物的其

他成分是相容的并且对组合物的接受者(即受试者)不是有害的,则载体(或赋形剂)是可接受的或合适的。

[0269] 一个实施方案提供药物组合物,其包含药学上可接受的载体和式(I)、式(II)、式(IIa)、式(III)、式(IV)或式(V)的化合物或其互变异构体、立体异构体、几何异构体、N-氧化物或药学上可接受的盐。

[0270] 在某些实施方案中,如由式(I)、式(II)、式(IIa)、式(III)、式(IV)或式(V)描述的被取代的吡啶衍生物化合物是基本上纯的,因为其包含小于约5%、或小于约1%、或小于约0.1%的其他有机小分子,例如在例如合成方法的步骤中的一个或多个中产生的污染性的中间体或副产物。

[0271] 合适的口服剂型包括,例如,片剂、丸剂、袋剂(sachet)、或硬明胶或软明胶的胶囊、甲基纤维素的胶囊或容易溶解于消化道中的另一种合适的材料的胶囊。可以使用合适的无毒固体载体,包括例如药物级别的甘露醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、滑石、纤维素、葡萄糖、蔗糖、碳酸镁及类似物。(参见,例如,Remington:The Science and Practice of Pharmacy(Gennaro,第21版Mack Pub.Co.,Easton,PA(2005))。

[0272] 包含如本文描述的至少一种被取代的吡啶衍生物化合物的组合物的剂量可以不同,取决于患者(例如,人类)的状况,即,疾病的阶段、一般健康状态、年龄、以及医学领域技术人员将用于确定剂量的其他因素。

[0273] 药物组合物可以以如由医学领域技术人员确定的、适合于待被治疗(或预防)的疾病的方式被施用。施用的适当的剂量和合适的持续时间及频率将由诸如以下的因素来确定:患者的状况、患者的疾病的类型和严重程度、活性成分的特定形式、以及施用方法。通常,适当的剂量和治疗方案以足以提供治疗益处和/或预防益处(例如,改进的临床结果,诸如更频繁的完全的或部分的缓解、或更长的无疾病和/或总体存活率、或症状严重程度减轻)的量提供组合物。最优剂量通常可以使用实验模型和/或临床试验来确定。最优剂量可以取决于患者的身体质量、体重、或血容量。

[0274] 对于本文描述的被取代的吡啶衍生物化合物,口服剂量典型地在从约1.0mg至约1000mg的范围内、每天一次至四次或更多次。

[0275] 组蛋白脱甲基酶

[0276] 染色质是构成染色体的DNA和蛋白的复合物。组蛋白是染色质的主要的蛋白组分,充当DNA在其周围缠绕的线轴(spool)。染色质结构的变化受组蛋白的共价修饰影响并且受非组蛋白结合蛋白影响。能够在多个位点处共价地修饰组蛋白的若干类别的酶是已知的。

[0277] 蛋白可以通过在赖氨酸的氨基上和/或在精氨酸的胍基上的甲基化被转译后修饰(post-translationally modify),或在天冬氨酸、谷氨酸上或在蛋白的C端上被羧甲基化。转译后蛋白甲基化已经在多种细胞过程中被涉及,例如RNA加工(RNA processing)、受体介导的信号传导(receptor mediated signaling)、以及细胞分化。转译后蛋白甲基化在组蛋白上发生是众所周知的,已知此类反应被组蛋白甲基转移酶催化,组蛋白甲基转移酶将甲基从S-腺苷甲硫氨酸(SAM)转移至组蛋白。已知组蛋白甲基化参与各种各样的生物过程,包括异染色质形成、X-染色体失活、以及转录调节(Lachner等人,(2003)J.Cell Sci.116:2117-2124;Margueron等人,(2005)Curr.Opin.Genet.Dev.15:163-176)。

[0278] 不像通常与转录激活相关联的乙酰化,组蛋白甲基化是否导致转录激活或转录阻

抑取决于甲基化的特定位点和甲基化程度(例如,特定的组蛋白赖氨酸残基是否被单甲基化、二甲基化或三甲基化)。然而,通常,在H3K9、H3K27和H4K20上的甲基化与基因沉默有关,而在H3K4、H3K36和H3K79上的甲基化通常与活性基因表达相关联。此外,H3K4的三甲基化和二甲基化通常标记活性转录的基因(actively transcribed gene)的转录开始位点,而H3K4的单甲基化与增强子序列相关联。

[0279] 如本文提及的“脱甲基酶”或“蛋白脱甲基酶”指的是从氨基酸侧链除去至少一个甲基的酶。某些脱甲基酶作用于组蛋白,例如,充当组蛋白H3脱甲基酶或H4脱甲基酶。例如,H3脱甲基酶可以使H3K4、H3K9、H3K27、H3K36和/或H3K79中的一种或更多种脱甲基化。替代地,H4脱甲基酶可以使组蛋白H4K20脱甲基化。已知脱甲基酶能够使单甲基化、二甲基化和/或三甲基化的底物脱甲基化。此外,组蛋白脱甲基酶可以作用于甲基化的核心组蛋白底物、单核小体底物、双核小体底物和/或寡聚核小体底物(oligonucleosome substrate)、肽底物和/或染色质(例如,在基于细胞的测定中)。

[0280] 首先被发现的赖氨酸脱甲基酶是赖氨酸特异性的脱甲基酶1(LSD1/KDM1),其使用黄素作为辅因子使单甲基化的和二甲基化的H3K4或H3K9两者脱甲基化。包含Jumonji C(JmjC)域的第二类组蛋白脱甲基酶被预测、并且在使用甲醛释放测定发现H3K36脱甲基酶时被证实,该H3K36脱甲基酶被命名为包含JmjC域的组蛋白脱甲基酶1(JHDM1/KDM2A)。

[0281] 更多包含JmjC域的蛋白随后被确定并且它们可以在系统发生学上聚集成(phylogenetically clustered into)七个子家族:JHDM1、JHDM2、JHDM3、JMJD2、JARID、PHF2/PHF8、UTX/UTY、以及仅JmjC域。

[0282] JMJD2家族

[0283] 蛋白的JMJD2家族是已知使三甲基化的和二甲基化的H3-K9脱甲基化的组蛋白-脱甲基酶的家族,并且是首先确定的组蛋白三甲基脱甲基酶。特别地,JMJD2家族成员的异位表达被发现急剧地降低三甲基化的和二甲基化的H3-K9的水平,而增加单甲基化的H3-K9的水平,这使异染色质蛋白1(HP1)离域化并且降低异染色质在体内的总体水平。Jumonji蛋白的JMJD2子家族的成员包括JMJD2C及其同源物JMJD2A、JMJD2B、JMJD2D和JMJD2E。在Jumonji蛋白的JMJD2子家族中发现的共同的特征包括JmjN、JmjC、PHD和Tdr序列。

[0284] JMJD2C,还被称为GASC1和KDM4C,已知使三甲基化的H3K9和H3K36脱甲基化。通过JMJD2C的组蛋白脱甲基化经由依赖于铁和 α -酮戊二酸盐(α -ketoglutarate)的羟甲基化反应而发生,其中 α -酮戊二酸盐通过JMJD2C的氧化脱羧产生二氧化碳、琥珀酸盐和高价铁并且高价铁随后使赖氨酸H3K9的甲基羟基化,释放甲醛。已知JMJD2C通过核受体PPAR γ 来调整脂肪生成的调节,并且已知JMJD2C涉及在胚胎干细胞中的自我更新的调节。

[0285] JARID家族

[0286] 如本文所使用的,“JARID蛋白”包括在JARID1子家族中的蛋白(例如,JARID1A蛋白、JARID1B蛋白、JARID1C蛋白和JARID1D蛋白)和JARID2子家族中的蛋白,以及其同源物。JARID蛋白的另外的描述和清单可以在以下中发现:Klose等人(2006)Nature Reviews/Genetics 7:715-727。JARID1家族包含若干保守域(conserved domain):JmjN、ARID、JmjC、PHD和C5HC2锌指。

[0287] JARID1A,也被称为KDM5A或RBP2,最初作为成视网膜细胞瘤(Rb)蛋白的结合配偶体(binding partner)被发现。JARID1A随后被发现用作三甲基化的和二甲基化的H3K4的脱

甲基酶,并且已被发现促进细胞生长,而抑制衰老和分化。例如,从小鼠细胞去掉JARID1A抑制细胞生长,诱导衰老和分化,并且引起胚胎干细胞在体内的多能性的损失。JARID1A已被发现在胃癌中过度表达并且JARID1A的损失已被发现在小鼠癌症模型中减少肿瘤发生。此外,研究已经证实,成视网膜细胞瘤结合蛋白2(RBP2)组蛋白脱甲基酶的损失抑制在缺乏Rb1或Men1的小鼠中的肿瘤发生(Lin等人Proc.Natl.Acad.Sci.USA,2011年8月16日,108(33),13379-86;doi:10.1073/pnas.1110104108)并且该研究的作者推断,RBP2-抑制性药物将具有抗癌活性。

[0288] JARID1B,也被称为KDM5B和PLU1,起初在发现由HER2酪氨酸激酶调节的基因的实验中被发现。JARID1B始终被发现在乳腺癌细胞系中被表达,尽管对JARID1B的限制已经在正常成人组织(除了睾丸)中被发现。此外,90%的侵入性导管癌已被发现表达JARID1B。此外,JARID1B已被发现在前列腺癌中被向上调节,而在良性前列腺中具有更受限的表达,并且还被发现发现在膀胱癌和肺癌(SCLC和NSCLC二者)中被向上调节。JARID1B还已被发现抑制肿瘤抑制基因例如BRCA1、CAV1和14-3-3 σ ,并且JARID1B的敲除被发现增加三甲基化的H3K4在这些基因处的水平。

[0289] UTX/UTY家族

[0290] UTX/UTY家族包括KDM6A、KDM6B和UTY。KDM6A(也被称为UTX),以及KDM6B(也被称为JMJD3),作用于二甲基化的和三甲基化的H3K27并且对于发育是重要的,而UTY的底物和作用仍待阐明。KDM6A(UTX)和KDM6B(JMJD3)二者通过用作致癌的多梳(polycomb)(PcG)蛋白的拮抗剂而已证实了肿瘤抑制特性。PcG蛋白是催化H3K27的三甲基化和二甲基化的、重要的抑制性组蛋白标记。PcG基因已被表征为在癌症中常常被过度表达或扩增(amplify)的致癌基因。

[0291] 在另外的实施方案中的是用于抑制组蛋白-脱甲基酶的方法,包括使该酶与如本文公开的被取代的吡啶衍生物化合物接触,其中组蛋白-脱甲基酶包含JmJc域。在另外的实施方案中的是用于抑制组蛋白-脱甲基酶的方法,包括使该酶与如本文公开的被取代的吡啶衍生物化合物接触,其中组蛋白-脱甲基酶选自JARID1A、JARID1B或JMJD2C。在另外的实施方案中的是用于抑制组蛋白-脱甲基酶的方法,包括使该酶与如本文公开的被取代的吡啶衍生物化合物接触,其中组蛋白-脱甲基酶选自JARID1A、JARID1B、JMJD2C和JMJD3。在一个实施方案中的是用于抑制组蛋白-脱甲基酶JMJD3的方法,包括使该JMJD3酶与如本文公开的被取代的吡啶衍生物化合物接触。在一个实施方案中的是用于抑制组蛋白-脱甲基酶JMJD2C的方法,包括使该JMJD2C酶与如本文公开的被取代的吡啶衍生物化合物接触。

[0292] 治疗方法

[0293] 本文公开了通常或相对于一种或更多种特异性靶基因来调整细胞中或受试者中的脱甲基化的方法。脱甲基化可以被调整以控制多种细胞功能,包括但不限于:分化;增殖;凋亡;肿瘤发生、白血病发生或其他致癌转化事件;脱发;或性别分化。例如,在特定的实施方案中,本文提供了治疗通过在需要其的受试者中的组蛋白甲基化和/或脱甲基化调节的疾病的方法,所述调节是通过调整包含JmJc域的脱甲基酶(例如,组蛋白脱甲基酶,诸如JHDM蛋白)的活性。

[0294] 在一个实施方案中提供治疗需要其的患者中的癌症的方法,包括向患者施用包含式(I)、式(II)、式(IIa)、式(III)、式(IV)或式(V)的化合物或其药学上可接受的盐的组合

物。在另外的实施方案中的是用于治疗患者中的癌症的方法，其中癌症选自前列腺癌、乳腺癌、膀胱癌、肺癌或黑色素瘤。

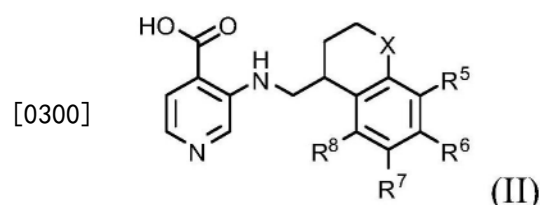
[0295] 在另外的实施方案中的是用于抑制肿瘤的生长的方法，包括将肿瘤暴露于包含式(I)、式(II)、式(IIa)、式(III)、式(IV)或式(V)的化合物或其药学上可接受的盐的组合物，其中肿瘤的特征为成视网膜细胞瘤基因(RB1)功能的损失。

[0296] 在另外的实施方案中的是用于抑制肿瘤的生长的方法，包括将肿瘤暴露于包含式(I)、式(II)、式(IIa)、式(III)、式(IV)或式(V)的化合物或其药学上可接受的盐的组合物，其中肿瘤的特征为多发性内分泌肿瘤1型基因(multiple endocrine neoplasia type 1 gene) (Men1)功能的损失。

[0297] 其他实施方案和用途将根据本公开内容对本领域技术人员是明显的。以下实施例仅作为各种实施方案的说明被提供并且不应被解释为以任何方式限制本发明。

[0298] 本发明提供了包括但不限于以下实施方案：

[0299] 1. 一种化合物、或其立体异构体或药学上可接受的盐，具有式(II)的结构：



[0301] 其中，

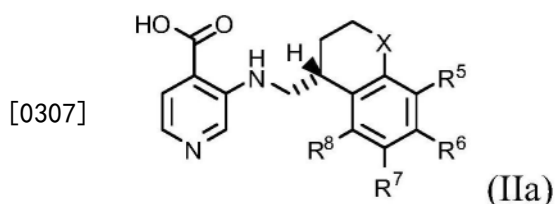
[0302] X是O或CH₂；

[0303] R⁶选自任选地被取代的杂环基、任选地被取代的杂环基氧基、任选地被取代的杂环基烷基、任选地被取代的杂环基烷氧基、任选地被取代的C₆-C₁₀芳基-SO₂-、任选地被取代的杂芳基-S-、或-N(R¹) (R²)，其中R¹是氢或任选地被取代的烷基，并且R²选自任选地被取代的烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的杂环基、任选地被取代的环烷基、任选地被取代的环烷基烷基、任选地被取代的芳基-CO-、任选地被取代的杂芳基-CO-、任选地被取代的环烷基-CO-、或任选地被取代的烷基-CO-；并且

[0304] 每个R⁵、R⁷和R⁸独立地选自氢、卤素、-OH、-CN、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₁-C₆烷氧基、任选地被取代的C₃-C₇碳环基、任选地被取代的C₃-C₇碳环基氧基、任选地被取代的C₄-C₁₂碳环基烷基、任选地被取代的C₄-C₁₂碳环基烷氧基、任选地被取代的C₁-C₆炔基、任选地被取代的C₁-C₆烯基、任选地被取代的C₆-C₁₀芳基、任选地被取代的C₆-C₁₀芳氧基、任选地被取代的C₆-C₁₀芳基-S-、任选地被取代的C₇-C₁₄芳烷氧基、任选地被取代的杂芳基、以及任选地被取代的杂芳基氧基、任选地被取代的杂环基、任选地被取代的杂环基氧基、被取代的杂环基烷基、任选地被取代的杂环基烷氧基、任选地被取代的C₆-C₁₀芳基-SO₂-、任选地被取代的杂芳基-S-、或-N(R¹) (R²)，其中R¹是氢或任选地被取代的烷基，并且R²选自任选地被取代的烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的杂环基、任选地被取代的环烷基、任选地被取代的环烷基烷基、任选地被取代的芳基-CO-、任选地被取代的杂芳基-CO-、任选地被取代的环烷基-CO-、或任选地被取代的烷基-CO-；

[0305] 条件是R⁵、R⁷和R⁸中的至少一个是氢。

[0306] 2. 如实施方案1所述的化合物、或其药学上可接受的盐，具有式(IIa)的结构：



[0308] 其中,

[0309] X是O或CH₂;

[0310] R⁶选自任选地被取代的杂环基、任选地被取代的杂环基氧基、任选地被取代的杂环基烷基、任选地被取代的杂环基烷氧基、任选地被取代的C₆-C₁₀芳基-SO₂-、任选地被取代的杂芳基-S-、或-N(R¹) (R²), 其中R¹是氢或任选地被取代的烷基, 并且R²选自任选地被取代的烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的杂环基、任选地被取代的环烷基、任选地被取代的环烷基烷基、任选地被取代的芳基-CO-、任选地被取代的杂芳基-CO-、任选地被取代的环烷基-CO-、或任选地被取代的烷基-CO-; 并且

[0311] 每个R⁵、R⁷和R⁸独立地选自氢、卤素、-OH、-CN、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₁-C₆烷氧基、任选地被取代的C₃-C₇碳环基、任选地被取代的C₃-C₇碳环基氧基、任选地被取代的C₄-C₁₂碳环基烷基、任选地被取代的C₄-C₁₂碳环基烷氧基、任选地被取代的C₁-C₆炔基、任选地被取代的C₁-C₆烯基、任选地被取代的C₆-C₁₀芳基、任选地被取代的C₆-C₁₀芳氧基、任选地被取代的C₆-C₁₀芳基-S-、任选地被取代的C₇-C₁₄芳烷氧基、任选地被取代的杂芳基、以及任选地被取代的杂芳基氧基、任选地被取代的杂环基、任选地被取代的杂环基氧基、被取代的杂环基烷基、任选地被取代的杂环基烷氧基、任选地被取代的C₆-C₁₀芳基-SO₂-、任选地被取代的杂芳基-S-、或-N(R¹) (R²), 其中R¹是氢或任选地被取代的烷基, 并且R²选自任选地被取代的烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的杂环基、任选地被取代的环烷基、任选地被取代的环烷基烷基、任选地被取代的芳基-CO-、任选地被取代的杂芳基-CO-、任选地被取代的环烷基-CO-、或任选地被取代的烷基-CO-;

[0312] 条件是R⁵、R⁷和R⁸中的至少一个是氢。

[0313] 3. 如实施方案2所述的化合物、或其药学上可接受的盐, 其中X是O。

[0314] 4. 如实施方案2所述的化合物、或其药学上可接受的盐, 其中X是CH₂。

[0315] 5. 如实施方案2所述的化合物、或其药学上可接受的盐, 其中R⁵是氢。

[0316] 6. 如实施方案2所述的化合物、或其药学上可接受的盐, 其中R⁷是氢。

[0317] 7. 如实施方案2所述的化合物、或其药学上可接受的盐, 其中R⁸是氢。

[0318] 8. 如实施方案2所述的化合物、或其药学上可接受的盐, 其中R⁵、R⁷和R⁸是氢。

[0319] 9. 如实施方案2所述的化合物、或其药学上可接受的盐, 其中R⁶是任选地被取代的杂环基或任选地被取代的杂环基氧基。

[0320] 10. 如实施方案2所述的化合物、或其药学上可接受的盐, 其中R⁶是任选地被取代的C₆-C₁₀芳基-SO₂-、或任选地被取代的杂芳基-S-。

[0321] 11. 如实施方案2所述的化合物、或其药学上可接受的盐, 其中R⁶是-N(R¹) (R²), 其中R¹是氢; 并且R²选自任选地被取代的烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的杂环基、任选地被取代的环烷基、任选地被取代的环烷基烷基、任选地被取代的芳基-CO-、任选地被取代的杂芳基-CO-、任选地被取代的环烷基-CO-、或任选地被取代

的烷基-CO-。

[0322] 12. 如实施方案2所述的化合物、或其药学上可接受的盐, 其中 R^6 是 $-N(R^1)(R^2)$, 其中 R^1 是任选地被取代的烷基; 并且 R^2 选自任选地被取代的烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的杂环基、任选地被取代的环烷基、任选地被取代的环烷基烷基、任选地被取代的芳基-CO-、任选地被取代的杂芳基-CO-、任选地被取代的环烷基-CO-、或任选地被取代的烷基-CO-。

[0323] 13. 如实施方案8所述的化合物、或其药学上可接受的盐, 其中 R^6 是 $-N(R^1)(R^2)$, 其中 R^1 是任选地被取代的烷基; 并且 R^2 选自任选地被取代的烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的杂环基、任选地被取代的环烷基、任选地被取代的环烷基烷基、任选地被取代的芳基-CO-、任选地被取代的杂芳基-CO-、任选地被取代的环烷基-CO-、或任选地被取代的烷基-CO-。

[0324] 14. 如实施方案13所述的化合物、或其药学上可接受的盐, 其中 R^2 是任选地被取代的芳基。

[0325] 15. 如实施方案13所述的化合物、或其药学上可接受的盐, 其中 R^2 是任选地被取代的杂芳基。

[0326] 16. 如实施方案13所述的化合物、或其药学上可接受的盐, 其中 R^2 是任选地被取代的杂环基、任选地被取代的环烷基、任选地被取代的环烷基烷基、任选地被取代的芳基-CO-、任选地被取代的环烷基-CO-、或任选地被取代的烷基-CO-。

[0327] 17. 如实施方案14所述的化合物、或其药学上可接受的盐, 其中 R^1 是任选地被取代的 C_1 - C_3 烷基。

[0328] 18. 如实施方案14所述的化合物、或其药学上可接受的盐, 其中 R^1 是 CH_3 基团。

[0329] 19. 如实施方案14所述的化合物、或其药学上可接受的盐, 其中所述任选地被取代的芳基被选自以下的至少一种取代基取代: 任选地被取代的 C_1 - C_5 烷基、任选地被取代的 C_2 - C_5 烯基、卤素、氰基、羟基、氨基、任选地被取代的 C_1 - C_5 烷氧基、任选地被取代的烷基氨基、任选地被取代的二烷基氨基、任选地被取代的杂环基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的环烷基、任选地被取代的环烷基烷基、任选地被取代的环烷基烷氧基、或任选地被取代的环烷氧基。

[0330] 20. 如实施方案14所述的化合物、或其药学上可接受的盐, 其中所述任选地被取代的芳基被选自以下的至少一种取代基取代: 任选地被取代的 C_1 - C_5 烷基、卤素、任选地被取代的 C_1 - C_5 烷氧基、任选地被取代的杂环基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的环烷基、任选地被取代的环烷基烷基、任选地被取代的环烷基烷氧基、或任选地被取代的环烷氧基。

[0331] 21. 如实施方案14所述的化合物、或其药学上可接受的盐, 其中所述任选地被取代的芳基被选自以下的至少一种取代基取代: 任选地被取代的杂环基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的环烷基、任选地被取代的环烷基烷基、任选地被取代的环烷基烷氧基、或任选地被取代的环烷氧基。

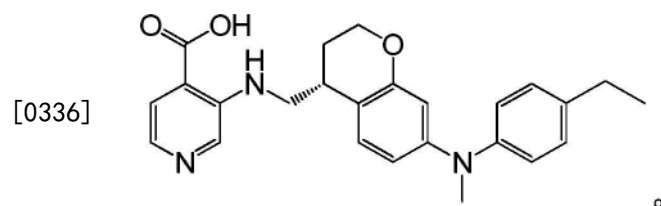
[0332] 22. 如实施方案14所述的化合物、或其药学上可接受的盐, 其中所述任选地被取代的芳基被选自以下的至少一种取代基取代: 任选地被取代的 C_1 - C_5 烷基、卤素、或任选地被取代的 C_1 - C_5 烷氧基。

[0333] 23. 如实施方案14所述的化合物、或其药学上可接受的盐, 其中所述任选地被取代

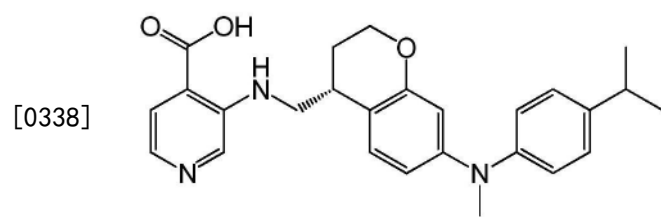
的芳基被至少一种任选地被取代的C₁-C₅烷基取代。

[0334] 24. 如实施方案22所述的化合物、或其药学上可接受的盐, 其中R¹是CH₃基团, 并且X是O。

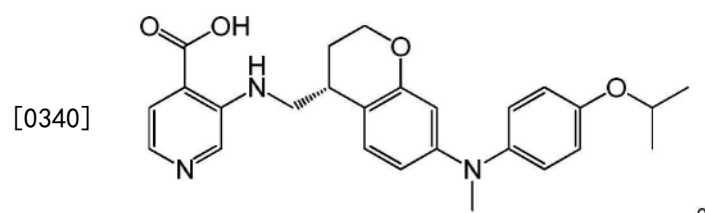
[0335] 25. 如实施方案2所述的化合物、或其药学上可接受的盐, 具有以下结构:



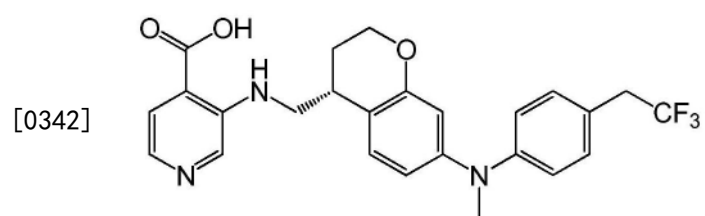
[0337] 26. 如实施方案2所述的化合物、或其药学上可接受的盐, 具有以下结构:



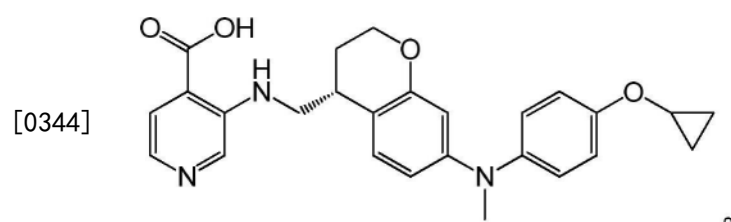
[0339] 27. 如实施方案2所述的化合物、或其药学上可接受的盐, 具有以下结构:



[0341] 28. 如实施方案2所述的化合物、或其药学上可接受的盐, 具有以下结构:



[0343] 29. 如实施方案2所述的化合物、或其药学上可接受的盐, 具有以下结构:



[0345] 30. 一种药物组合物, 包含如实施方案1所述的式(II)的化合物、或其药学上可接受的盐、以及药学上可接受的赋形剂。

[0346] 31. 一种抑制组蛋白脱甲基酶JMJD3酶的方法, 包括使所述组蛋白脱甲基酶JMJD3酶与如实施方案1所述的式(II)的化合物接触。

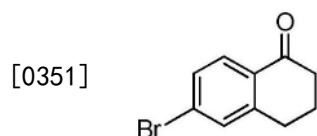
[0347] 32. 一种治疗在需要其的受试者中的癌症的方法, 包括向所述受试者施用包含如实施方案1所述的式(II)或其药学上可接受的盐的组合物。

实施例

[0348] I. 化学合成

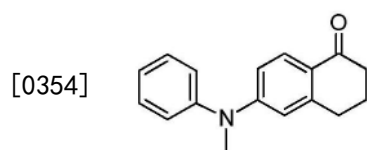
[0349] 除非另外注明, 否则使用如从商业供应商接收的试剂和溶剂。使用无水溶剂和烘箱干燥的玻璃器皿, 用于对水分和/或氧气敏感的合成转化。收率未被优化。反应时间是近似的并且未被优化。柱色谱法和薄层色谱法(TLC)在硅胶上进行, 除非另外注明。以ppm(δ)给出光谱并且以赫兹报告耦合常数, J。对于质子光谱, 溶剂峰被用作参考峰。

[0350] 制品1a: 6-溴-1,2,3,4-四氢萘-1-酮



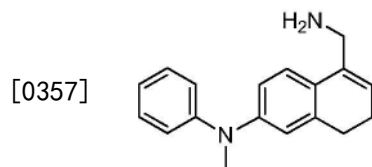
[0352] 在0℃下, 将NaNO₂ (2.35g, 34mmol) 在水 (10mL) 中的溶液逐滴添加至6-氨基-1,2,3,4-四氢萘-1-酮 (5.0g, 31mmol) 在25% HBr (16mL) 中的溶液。然后, 在0℃下将该悬浮液转移至CuBr (8.9g, 62mmol) 在48% HBr (30mL) 中的搅拌的混合物。允许所得混合物加温至室温并且搅拌持续1h。将混合物用EtOAc萃取, 干燥 (Na₂SO₄), 并且浓缩。残余物通过硅胶色谱法 (0% - 60% EtOAc/己烷) 纯化以给出5.6g (80%) 作为淡黄色油的标题化合物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 2.10-2.16 (2H, m), 2.64 (2H, t, J=6.4Hz), 2.94 (2H, t, J=6.0Hz), 7.42 (1H, s), 7.44 (1H, s), 7.87 (1H, d, J=8.9Hz)。[M+H]⁺对于C₁₀H₉BrO计算, 225, 227; 实测, 225, 227。

[0353] 制品1b: 6-[甲基(苯基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-酮



[0355] 向6-溴-1,2,3,4-四氢萘-1-酮 (2.0g, 8.9mmol) 在甲苯 (20mL) 中的溶液添加N-甲基苯胺 (960mg, 8.9mmol)、Cs₂CO₃ (4.4g, 13.4mmol)、BINAP (310mg, 0.5mmol) 和Pd(OAc)₂ (110mg, 0.5mmol)。混合物在100℃下、在氮气下搅拌过夜。将混合物过滤并且浓缩, 并且残余物通过硅胶色谱法 (30% - 80% EtOAc/己烷) 纯化以给出1.52g (68%) 作为淡棕色油的标题化合物。[M+H]⁺对于C₁₇H₁₇NO计算, 252; 实测, 252。

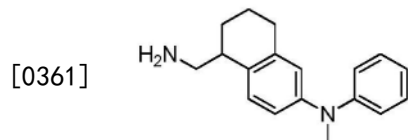
[0356] 制品1c: 5-(氨基甲基)-N-甲基-N-苯基-7,8-二氢萘-2-胺, 盐酸盐



[0358] 在室温下, 向制品1b (1.52g, 6.0mmol) 和ZnI₂ (150mg) 在甲苯 (20mL) 中的溶液添加TMSCN (1.2g, 12mmol)。将混合物在60℃下加热持续2h。将反应混合物冷却至室温并采用添加THF (20mL) 来稀释。在室温下, 缓慢添加LAH (5mL, 2.4M于THF中, 12mmol) 的溶液, 并且将溶液搅拌持续0.5h。反应采用添加EtOAc (10mL)、且然后水 (1mL) 和含水1M NaOH (1mL) 来猝灭。将溶液干燥 (Na₂SO₄) 并且浓缩以给出1.52g (89%) 作为白色固体的粗制的1-(氨基甲基)-6-[甲基(苯基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-醇。

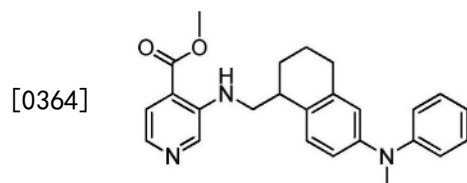
[0359] 使干燥的HCl气体鼓泡进入此中间体(1.52g, 5.4mmol)在甲醇(20mL)中的溶液中持续2min,同时冷却反应以便不允许温度超过30℃。然后,混合物在室温下搅拌持续1h。在减压下蒸发甲醇以给出1.4g (98%)作为HCl盐的标题化合物。[M+H]对于 $C_{18}H_{20}N_2$ 计算,265;实测,265。

[0360] 制品1d:5-(氨基甲基)-N-甲基-N-苯基-5,6,7,8-四氢萘-2-胺



[0362] 在室温下、在 N_2 下,向制品1c(1.4g, 5.3mmol)在MeOH(30mL)和浓HCl(三滴)中的溶液添加10%Pd/C(200mg)。悬浮液在50psi的氢气下、在室温下搅拌持续16h。反应混合物通过硅藻土(Celite)过滤,用饱和 Na_2CO_3 调节至pH=8~9,干燥(Na_2SO_4),并且浓缩以给出830mg (59%)作为黄色油的标题化合物。[M+H]对于 $C_{18}H_{22}N_2$ 计算,267;实测,267。

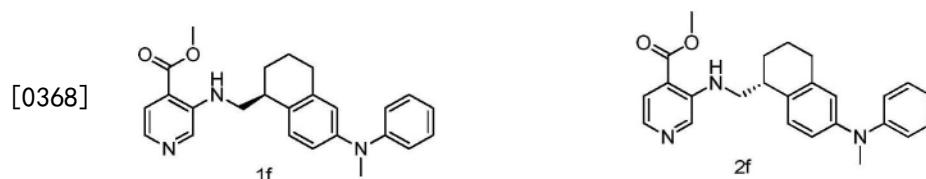
[0363] 制品1e:3-((6-[甲基(苯基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基)甲基)氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



[0365] 向制品1d(500mg, 1.88mmol)在DMA(12mL)中的溶液添加3-氟异烟酸甲酯(300mg, 1.93mmol)。在微波中,将反应混合物在170℃下搅拌持续1h。将反应混合物倾倒入水中并且用EtOAc萃取。将有机物用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),并且浓缩。残余物通过硅胶色谱法(20%-80%EtOAc/己烷)纯化以给出200mg (26%)作为黄色油的标题化合物。[M+H]对于 $C_{25}H_{27}N_3O_2$ 计算,402;实测,402。

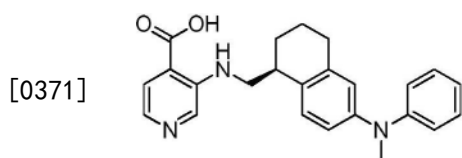
[0366] 制品1f:3-(([(1S)-6-[甲基(苯基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基)氨基)吡啶-4-甲酸甲酯,和

[0367] 制品2f:3-(([(1R)-6-[甲基(苯基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基)氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



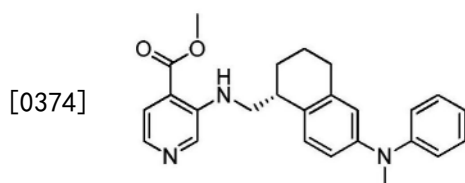
[0369] 将制品1e(200mg)通过手性HPLC(柱:Chiralcel IA, 250mm*4.6mm5um;流动相:己烷:EtOH=85:15;F:1.0mL/min;W:230nm;T=30℃)分离以给出95mg (47%)的制品1f (6.54min)和92mg (46%)的制品2f (7.91min),各自作为黄色油。

[0370] 实施例1:3-(([(1S)-6-[甲基(苯基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基)氨基)吡啶-4-甲酸



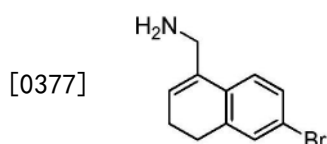
[0372] 在室温下,向制品1f (95mg, 0.24mmol) 在THF (6mL) 和H₂O (2mL) 中的溶液添加LiOH·H₂O (31mg, 0.72mmol), 并且将反应混合物搅拌过夜。将反应混合物浓缩以除去THF, 并且将残余物用水稀释并用1.0N HCl水溶液酸化至pH=3~4。沉淀通过过滤收集并用EtOAc/醚洗涤。将固体在真空下干燥以给出52mg (56%) 作为黄色固体的标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ1.64-1.67 (1H, m), 1.77-1.84 (3H, m), 2.65-2.68 (2H, d, J=5.6Hz), 3.04-3.07 (1H, m), 3.21 (3H, s), 3.41-3.47 (1H, m), 3.56-3.60 (1H, m), 6.78-6.92 (5H, m), 7.21-7.25 (3H, m), 7.55 (1H, d, J=5.2Hz), 7.82 (1H, d, J=5.2Hz), 8.36 (1H, s)。[M+H] 对于C₂₄H₂₅N₃O₂计算, 388; 实测, 388。

[0373] 实施例2: 3-({[(1R)-6-[甲基(苯基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸



[0375] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品2f以53%收率制备。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ1.64-1.68 (1H, m), 1.77-1.84 (3H, m), 2.65-2.68 (2H, d, J=5.6Hz), 3.04-3.07 (1H, m), 3.21 (3H, s), 3.41-3.47 (1H, m), 3.56-3.60 (1H, m), 6.78-6.92 (5H, m), 7.21-7.25 (3H, m), 7.56 (1H, d, J=4.8Hz), 7.82 (1H, d, J=5.2Hz), 8.36 (1H, s)。[M+H] 对于C₂₄H₂₅N₃O₂计算, 388; 实测, 388。

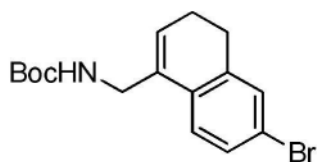
[0376] 制品3a: (6-溴-3,4-二氢萘-1-基)甲胺, 盐酸盐



[0378] 在室温下,向6-溴-1,2,3,4-四氢萘-1-酮 (5.00g, 22.0mmol) 和ZnI₂ (300mg) 在甲苯 (50mL) 中的溶液添加TMSCN (4.36g, 44.0mmol)。将混合物在60℃下加热过夜。将反应混合物冷却至室温, 并且缓慢添加LAH (20.0mL, 2.4M于THF中, 44.0mmol) 的溶液。将反应在40℃下搅拌持续2h。将反应冷却至0℃, 采用在0℃下添加EtOAc (10mL)、并且然后水 (5mL) 和含水10% NaOH (5mL) 来猝灭。将混合物通过硅藻土过滤并浓缩以给出4.5g (79%) 作为棕色油的粗制的1-(氨基甲基)-6-溴-1,2,3,4-四氢萘-1-醇中间体。向此中间体 (4.5g, 17.4mmol) 在甲苯 (100mL) 中的溶液添加4N HCl/二氧六环 (20mL) 溶液, 并且将混合物在回流下搅拌持续10min。将混合物冷却至室温并浓缩以给出3.6g (75%) 作为棕褐色固体的标题化合物。[M+H] 对于C₁₁H₁₂BrN计算, 237, 239; 实测, 237, 239。

[0379] 制品3b: N-[(6-溴-3,4-二氢萘-1-基)甲基]氨基甲酸叔丁酯

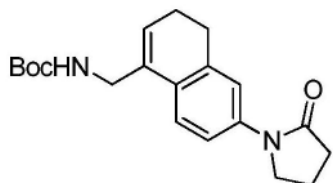
[0380]



[0381] 向制品3a (1.05g, 3.84mmol) 在DCM (10mL) 中的溶液添加TEA (1.6mL, 11.5mmol)、 Boc_2O (2.1g, 9.6mmol) 和DMAP (94mg, 0.77mmol)。将混合物在室温下搅拌持续1h。将反应浓缩, 并且将残余物通过硅胶色谱法 (20-60% EtOAc/己烷) 纯化以给出900mg (69%) 作为白色固体的标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.44 (9H, s), 2.24-2.29 (2H, m), 2.70-2.74 (2H, m), 4.12 (2H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 4.56 (1H, br s), 6.03 (1H, t, $J=4.4\text{Hz}$), 7.10 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.26-7.32 (2H, m)。

[0382] 制品3c: N-[6-(2-氧代吡咯烷-1-基)-3,4-二氢萘-1-基]甲基}氨基甲酸叔丁酯

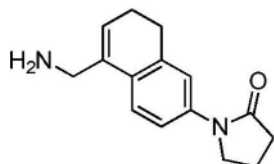
[0383]



[0384] 向制品3b (900mg, 2.67mmol) 在二氧六环 (10mL) 中的溶液添加2-吡咯烷酮 (680mg, 8.0mmol)、 Cs_2CO_3 (1.3g, 4.0mmol)、BINAP (283mg, 0.45mmol) 和 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (60mg, 0.27mmol)。在氮气下, 将混合物在100°C下搅拌持续4h。将混合物过滤并浓缩, 并且将残余物通过硅胶色谱法 (30-80% EtOAc/己烷) 纯化以给出470mg (51%) 作为白色固体的标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1.38 (9H, s), 2.01-2.08 (2H, m), 2.18-2.23 (2H, m), 2.45-2.50 (2H, m), 2.68 (2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 3.81 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.92 (2H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 5.86 (1H, s), 7.02 (1H, t, $J=5.4\text{Hz}$), 7.22 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.42 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.48 (1H, s)。

[0385] 制品3d: 1-[5-(氨基甲基)-7,8-二氢萘-2-基]吡咯烷-2-酮, 盐酸盐

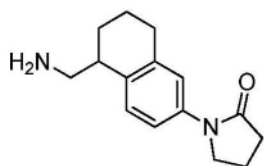
[0386]



[0387] 将制品3c (470mg, 1.37mmol) 在4N HCl/二氧六环 (10mL) 中的溶液在室温下搅拌过夜。将混合物浓缩至330mg (99%) 作为棕褐色油的标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, $\text{MeOD}-d_4$): δ 2.19-2.23 (2H, m), 2.38-2.41 (2H, m), 2.63 (2H, t, $J=8.2\text{Hz}$), 2.84 (2H, t, $J=8.2\text{Hz}$), 3.96 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 4.02 (2H, s), 6.26 (1H, t, $J=4.4\text{Hz}$), 7.31 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.52 (1H, s), 7.54 (1H, d, $J=6.8\text{Hz}$)。[M+H] $^+$ 对于 $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ 计算, 243; 实测, 243。

[0388] 制品3e: 1-[5-(氨基甲基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基]吡咯烷-2-酮

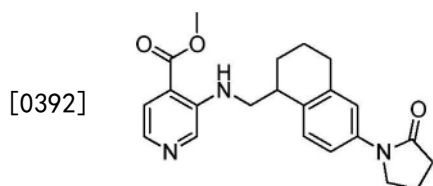
[0389]



[0390] 在室温下、在 N_2 下, 向制品3d (330mg, 1.36mmol) 在MeOH (10mL) 和浓HCl (一滴) 中的溶液添加10% Pd/C (50mg)。将悬浮液在50psi的氢气下搅拌过夜。将反应混合物通过硅藻土

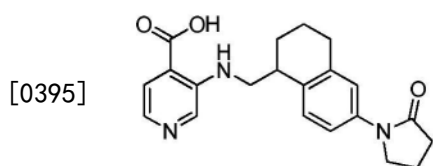
过滤,用饱和 Na_2CO_3 调节至 $\text{pH}=8\sim 9$,干燥(Na_2SO_4),并且浓缩以给出240mg (72%)作为白色固体的标题化合物。 $[\text{M}+\text{H}]$ 对于 $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$ 计算,245;实测,245。

[0391] 制品3f:3-({[6-(2-氧代吡咯烷-1-基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



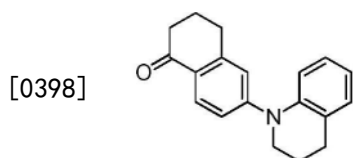
[0393] 标题化合物根据用于制品1e的一般程序、从制品3e以15%收率制备。 $[\text{M}+\text{H}]$ 对于 $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$ 计算,380;实测,380。

[0394] 实施例3:3-({[6-(2-氧代吡咯烷-1-基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸



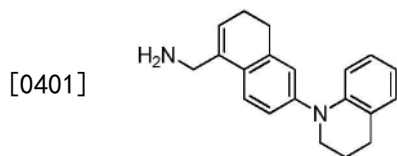
[0396] 标题化合物根据用于实施例1的一般程序、从制品3f以92%收率制备。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1.65-1.69 (1H, m), 1.78-1.84 (3H, m), 2.00-2.07 (2H, m), 2.44-2.50 (2H, m), 2.70-2.73 (2H, m), 3.06-3.10 (1H, m), 3.38-3.45 (1H, m), 3.54-3.58 (1H, m), 3.79 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 7.29 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.34 (1H, s), 7.41 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.55 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.81 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.34 (1H, s)。 $[\text{M}+\text{H}]$ 对于 $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$ 计算,366;实测,366。

[0397] 制品4a:6-(1,2,3,4-四氢喹啉-1-基)-1,2,3,4-四氢萘-1-酮



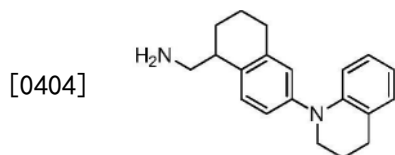
[0399] 向5-氧代-5,6,7,8-四氢萘-2-基-4-甲基苯-1-磺酸酯(1.0g, 3.4mmol)在THF (20mL)中的溶液添加1,2,3,4-四氢喹啉(0.55g, 4.1mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (92mg, 0.41mmol)、BINAP (383mg, 0.61mmol)和 Cs_2CO_3 (1.7g, 5.1mmol)。将混合物在氮气下加热至回流过夜。将混合物过滤并浓缩,并且将残余物通过硅胶色谱法(10% EtOAc/己烷)纯化以给出0.72g (76%)作为棕色油的标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.94 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.18-7.04 (m, 4H), 6.97 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 6.90 (dt, $J=7.6\text{Hz}$, 1.2Hz, 1H), 3.69 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 2.87 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 2.77 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 2.61 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 2.14-2.08 (m, 2H), 2.05-1.98 (m, 2H)。 $[\text{M}+\text{H}]$ 对于 $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}$ 计算,278;实测,278。

[0400] 制品4b:[6-(1,2,3,4-四氢喹啉-1-基)-3,4-二氢萘-1-基]甲胺,盐酸盐



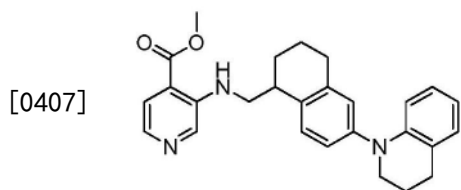
[0402] 标题化合物根据用于制品3a的一般程序、从制品4a以65%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₀H₂₂N₂计算,291;实测,291。

[0403] 制品4c: [6-(1,2,3,4-四氢喹啉-1-基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲胺



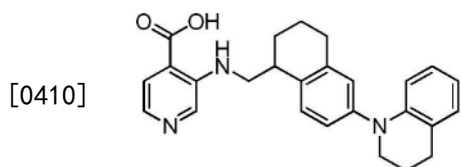
[0405] 标题化合物根据用于制品3e的一般程序、从制品4b以96%收率制备,除了反应在50℃下被加热。[M+H]⁺对于C₂₀H₂₄N₂计算,293;实测,293。

[0406] 制品4d: 3-({[6-(1,2,3,4-四氢喹啉-1-基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



[0408] 向制品4c (0.49g, 1.7mmol) 在甲苯 (10mL) 中的溶液添加3-溴异烟酸甲酯 (0.36g, 1.7mmol)、Pd₂(dba)₃ (31mg, 0.033mmol)、Xantphos (58mg, 0.1mmol) 和Cs₂CO₃ (0.76g, 2.3mmol)。将混合物在氮气下加热至回流过夜。将混合物过滤并浓缩,并且将残余物通过硅胶色谱法(10-30%EtOAc/己烷)纯化以给出0.35g (49%) 作为浅黄色固体的标题化合物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.34 (s, 1H), 7.91 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.63 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.61-7.58 (m, 1H), 7.21 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.05-6.99 (m, 2H), 6.93 (dd, J=8.0Hz, 7.6Hz, 1H), 6.75 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.68 (t, J=7.6Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.64-3.58 (m, 3H), 3.47-3.40 (m, 1H), 3.19-3.13 (m, 1H), 2.84 (t, J=6.4Hz, 2H), 2.78-2.74 (m, 2H), 2.06-2.00 (m, 2H), 1.97-1.75 (m, 4H)。[M+H]⁺对于C₂₇H₂₉N₃O₂计算,428;实测,428。

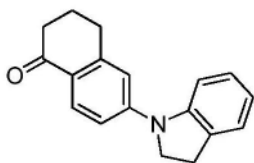
[0409] 实施例4: 3-({[6-(1,2,3,4-四氢喹啉-1-基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸



[0411] 标题化合物根据用于实施例1的一般程序、从制品4d以21%收率制备。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 8.35 (s, 1H), 7.82 (d, J=4.4Hz, 1H), 7.56 (d, J=4.4Hz, 1H), 7.31 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.01-6.93 (m, 3H), 6.86 (dd, J=7.6Hz, 8.0Hz, 1H), 6.61 (dd, J=7.6Hz, 7.2Hz, 1H), 6.55 (d, J=8.0Hz, 1H), 3.62-3.51 (m, 3H), 3.47-3.40 (m, 1H), 3.11-3.06 (m, 1H), 2.78-2.66 (m, 4H), 1.94-1.78 (m, 6H)。[M+H]⁺对于C₂₆H₂₇N₃O₂计算,414;实测,414。

[0412] 制品5a: 6-(2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)-1,2,3,4-四氢萘-1-酮

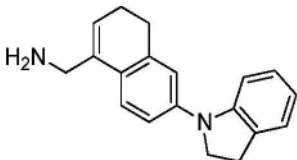
[0413]



[0414] 标题化合物根据用于制品4a的一般程序、使用吲哚啉以93%收率制备。[M+H]对于 $C_{18}H_{17}NO$ 计算,264;实测,264。

[0415] 制品5b: [6-(2,3-二氢-1H-吲哚-1-基)-3,4-二氢萘-1-基]甲胺,盐酸盐

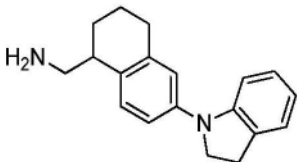
[0416]



[0417] 标题化合物根据用于制品3a的一般程序、从制品5a以77%收率制备。[M+H]对于 $C_{19}H_{20}N_2$ 计算,277;实测,277。

[0418] 制品5c: [6-(2,3-二氢-1H-吲哚-1-基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲胺

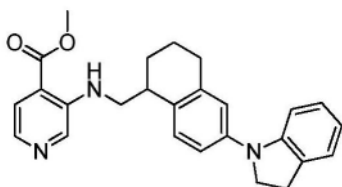
[0419]



[0420] 标题化合物根据用于制品3e的一般程序、从制品5b以97%收率制备,除了反应在50℃下被加热。[M+H]对于 $C_{19}H_{22}N_2$ 计算,279;实测,279。

[0421] 制品5d: 3-({[6-(2,3-二氢-1H-吲哚-1-基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯

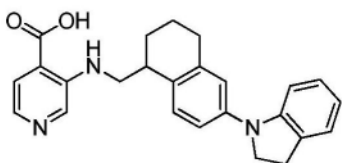
[0422]



[0423] 标题化合物根据用于制品1e的一般程序、从制品5c以24%收率制备。[M+H]对于 $C_{26}H_{27}N_3O_2$ 计算,414;实测,414。

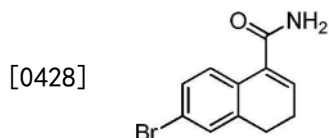
[0424] 实施例5: 3-({[6-(2,3-二氢-1H-吲哚-1-基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸

[0425]



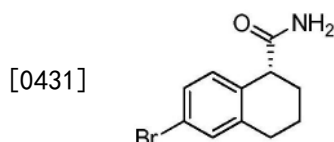
[0426] 标题化合物根据用于实施例1的一般程序、从制品5d以78%收率制备。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 1.67-2.88 (4H, m), 2.71-2.77 (2H, m), 3.03-3.10 (3H, m), 3.42-3.49 (1H, m), 3.56-3.58 (1H, m), 3.88 (2H, t, $J=8.4$ Hz), 6.67-6.71 (1H, m), 6.93-6.94 (1H, m), 7.02-7.04 (3H, m), 7.15 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 7.29 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.59 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 8.84 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 8.39 (1H, s)。[M+H]对于 $C_{25}H_{25}N_3O_2$ 计算,400;实测,400。

[0427] 制品6a: 6-溴-3,4-二氢萘-1-甲酰胺



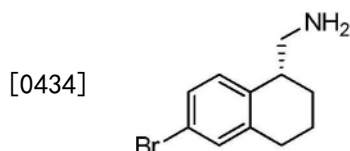
[0429] 向6-溴-1,2,3,4-四氢萘-1-酮(5.46g, 24.3mmol)和ZnI₂(50mg)在甲苯(50mL)中的溶液添加TMSCN(4.82g, 48.6mmol), 并且将溶液在60℃下搅拌过夜。将反应冷却至室温, 并且添加H₂SO₄(5.6mL)。然后将AcOH(34mL)、H₂SO₄(25mL)和H₂O(4mL)添加至反应, 并且将其加热至105℃持续3h。将混合物冷却并且倾倒入冰水(250mL)上。将沉淀物通过过滤收集, 用水洗涤, 并且在真空下干燥以给出4.88g(80%)作为灰白色固体的标题化合物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ2.25-2.33(2H, m), 2.72(2H, t, J=8.0Hz), 6.51(1H, t, J=4.6Hz), 7.20(1H, br s), 7.35-7.40(3H, m), 7.65(1H, br s)。[M+H]对于C₁₁H₁₀BrNO计算, 252, 254; 实测, 252, 254。

[0430] 制品6b: (1R)-6-溴-1,2,3,4-四氢萘-1-甲酰胺



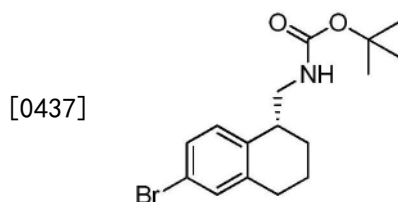
[0432] 向制品6a(4.88g, 19.4mmol)在MeOH(75mL)和THF(75mL)中的溶液添加Ru(OAc)₂[s-binap](82mg, 0.097mmol)。将混合物在120psi的氢气下、在40℃下加热过夜。将溶液浓缩以给出粗制的标题化合物(ee>80%)。从ACN中的重结晶给出3.8g(77%)作为白色固体的标题化合物(ee>96%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ1.55-1.62(1H, m), 1.85-1.94(3H, m), 2.67-2.74(2H, m), 3.56(1H, t, J=6.6Hz), 6.98(1H, br s), 7.02(1H, d, J=8.9Hz), 7.25-7.29(2H, m), 7.47(1H, br s)。[M+H]对于C₁₁H₁₂BrNO计算, 254, 256; 实测, 254, 256。分析柱: Chiralcel: AS-H, 流动相: 己烷: EtOH=60:40。

[0433] 制品6c: [(1R)-6-溴-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲胺



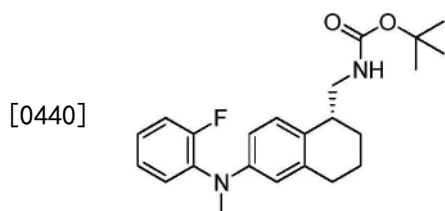
[0435] 在室温下, 向制品6b(2.5g, 9.84mmol)在THF(40mL)中的溶液添加BH₃·THF(39.4mL, 1.0M于THF中, 39.4mmol), 并且将溶液在55℃下加热过夜。将溶液冷却并用10% H₂SO₄(8mL)猝灭并且搅拌持续6h。用含水NH₄OH使溶液成为碱性并且用EtOAc萃取(3X)。将有机物干燥(Na₂SO₄)并浓缩以给出2.36g(100%)作为棕色油的粗制的标题化合物。[M+H]对于C₁₁H₁₄BrN计算, 240, 242; 实测, 240, 242。

[0436] 制品6d: N-[(1R)-6-溴-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基甲酸叔丁酯



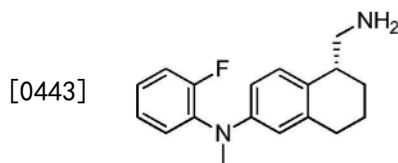
[0438] 向制品6c (2.36g, 9.83mmol) 和DIEA (2.23mL, 12.8mmol) 在DCM (50mL) 中的溶液添加(Boc)₂O (2.58g, 11.8mmol), 并且将反应在室温下搅拌持续2h。将溶液用盐水洗涤, 干燥(MgSO₄), 并且浓缩。通过硅胶色谱法(10-60%EtOAc/己烷)的纯化给出3.02g (90%) 作为白色固体的标题化合物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.45 (9H, s), 1.72-1.85 (4H, m), 2.69-2.75 (2H, m), 2.88-2.96 (1H, m), 3.21-3.27 (1H, m), 3.35-3.42 (1H, m), 4.61 (1H, br s), 7.08 (1H, d, J=7.4Hz), 7.22-7.27 (2H, m)。[M+H]⁺对于C₁₆H₂₂BrNO₂计算, 340, 342; 实测, 340, 342。

[0439] 制品6e: N- {[(1R) -6- [(2-氟苯基) (甲基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基] 甲基} 氨基甲酸叔丁酯



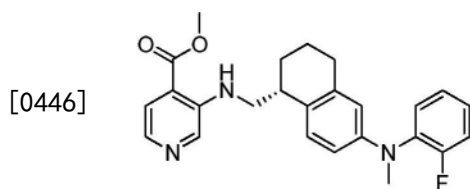
[0441] 在室温下、在N₂下, 向制品6d (150mg, 0.442mmol)、2-氟-N-甲基苯胺 (83mg, 0.66mmol)、BINAP (14mg, 0.022mmol) 和Cs₂CO₃ (216mg, 0.664mmol) 在甲苯 (10mL) 中的悬浮液添加Pd (OAc)₂ (3mg, 0.01mmol)。将反应在105℃下搅拌过夜。将混合物过滤并且浓缩。通过硅胶色谱法(PE:EtOAc=8:1)的纯化给出105mg (62%) 作为棕色油的标题化合物。[M+H]⁺对于C₂₃H₂₉FN₂O₂计算, 385; 实测, 385。

[0442] 制品6f: (5R) -5-(氨基甲基)-N-(2-氟苯基)-N-甲基-5,6,7,8-四氢萘-2-胺



[0444] 向制品6e (105mg, 0.273mmol) 在EtOAc (5mL) 中的溶液添加HCl/EtOAc (5mL, 1.0M), 并且将反应在室温下搅拌持续30min。将溶液浓缩, 再溶解于EtOAc中, 并且用饱和Na₂CO₃洗涤。将有机层干燥(Na₂SO₄) 并且浓缩以给出79mg (100%) 作为黄色油的标题化合物。[M+H]⁺对于C₁₈H₂₁FN₂计算, 285; 实测, 285。

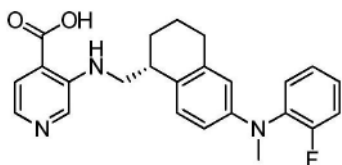
[0445] 制品6g: 3- ({ [(1R) -6- [(2-氟苯基) (甲基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基] 甲基} 氨基) 吡啶-4-甲酸甲酯



[0447] 标题化合物根据用于制品4d的一般程序、从制品6f以60%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₅H₂₆FN₃O₂计算, 420; 实测, 420。

[0448] 实施例6: 3- ({ [(1R) -6- [(2-氟苯基) (甲基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基] 甲基} 氨基) 吡啶-4-甲酸

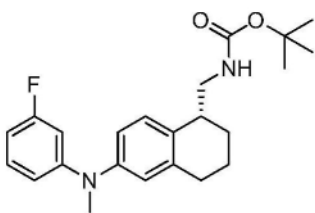
[0449]



[0450] 标题化合物根据用于实施例1的一般程序、从制品6g以79%收率制备。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 1.62-1.83 (4H, m), 2.61-2.63 (2H, m), 2.98-3.02 (1H, m), 3.20 (3H, s), 3.34-3.41 (1H, m), 3.50-3.55 (1H, m), 6.44-6.48 (2H, m), 7.13 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.22-7.33 (4H, m), 7.56 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.82 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 8.34 (1H, s)。[M+H] $^+$ 对于 $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_2$ 计算, 406; 实测, 406。

[0451] 制品7a: N- {[(1R) -6- [(3-氟苯基) (甲基)氨基] -1,2,3,4-四氢萘-1-基] 甲基} 氨基甲酸叔丁酯

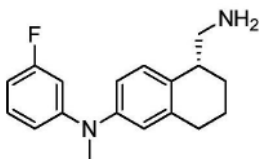
[0452]



[0453] 标题化合物根据用于制品6e的一般程序、从制品6d和3-氟-N-甲基苯胺以56%收率制备。[M+H] $^+$ 对于 $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{FN}_2\text{O}_2$ 计算, 385; 实测, 385。

[0454] 制品7b: (5R) -5- (氨基甲基) -N- (3-氟苯基) -N-甲基-5,6,7,8-四氢萘-2-胺

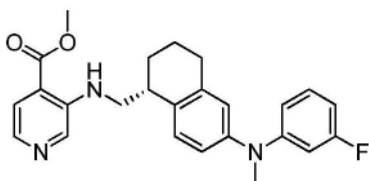
[0455]



[0456] 标题化合物根据用于制品6f的一般程序、从制品7a以定量收率制备。[M+H] $^+$ 对于 $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{FN}_2$ 计算, 285; 实测, 285。

[0457] 制品7c: 3- ({[(1R) -6- [(3-氟苯基) (甲基)氨基] -1,2,3,4-四氢萘-1-基] 甲基} 氨基) 吡啶-4-甲酸甲酯

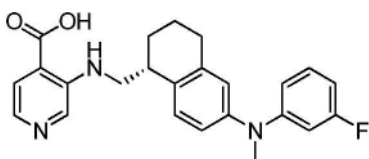
[0458]



[0459] 标题化合物根据用于制品4d的一般程序、从制品7b以66%收率制备。[M+H] $^+$ 对于 $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}_2$ 计算, 420; 实测, 420。

[0460] 实施例7: 3- ({[(1R) -6- [(3-氟苯基) (甲基)氨基] -1,2,3,4-四氢萘-1-基] 甲基} 氨基) 吡啶-4-甲酸

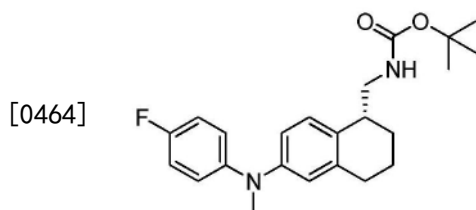
[0461]



[0462] 标题化合物根据用于实施例1的一般程序、从制品7c以76%收率制备。 ^1H NMR

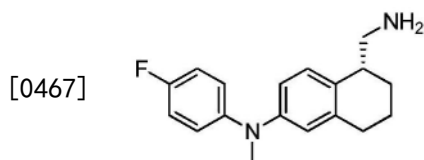
(400MHz, DMSO- d_6): δ 1.67-1.86 (4H, m), 2.69-2.72 (2H, m), 3.09-3.12 (1H, m), 3.31 (3H, s), 3.44-3.50 (1H, m), 3.59-3.64 (1H, m), 6.51-6.58 (3H, m), 6.92-6.95 (2H, m), 7.14-7.20 (1H, m), 7.33 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.58 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 7.84 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 8.38 (1H, s)。[M+H] 对于 $C_{24}H_{24}FN_3O_2$ 计算, 406; 实测, 406。

[0463] 制品8a: N- {[(1R) -6- [(4-氟苯基) (甲基) 氨基] -1,2,3,4-四氢萘-1-基] 甲基} 氨基甲酸叔丁酯



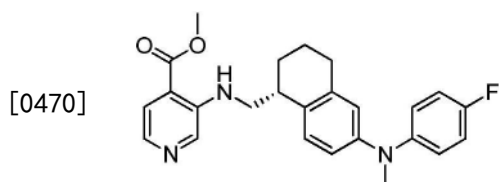
[0465] 标题化合物根据用于制品6e的一般程序、从制品6d和4-氟-N-甲基苯胺以76%收率制备。[M+H] 对于 $C_{23}H_{29}FN_2O_2$ 计算, 385; 实测, 385。

[0466] 制品8b: (5R) -5- (氨基甲基) -N- (4-氟苯基) -N-甲基-5,6,7,8-四氢萘-2-胺



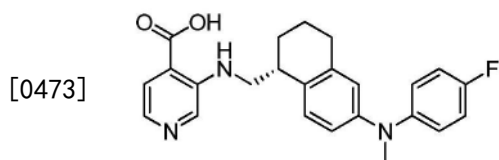
[0468] 标题化合物根据用于制品6f的一般程序、从制品8a以定量收率制备。[M+H] 对于 $C_{18}H_{21}FN_2$ 计算, 285; 实测, 285。

[0469] 制品8c: 3- ({[(1R) -6- [(4-氟苯基) (甲基) 氨基] -1,2,3,4-四氢萘-1-基] 甲基} 氨基) 吡啶-4-甲酸甲酯



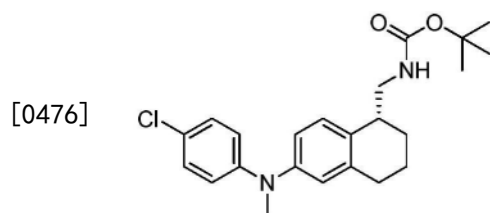
[0471] 标题化合物根据用于制品4d的一般程序、从制品8b以42%收率制备。[M+H] 对于 $C_{25}H_{26}FN_3O_2$ 计算, 420; 实测, 420。

[0472] 实施例8: 3- ({[(1R) -6- [(4-氟苯基) (甲基) 氨基] -1,2,3,4-四氢萘-1-基] 甲基} 氨基) 吡啶-4-甲酸



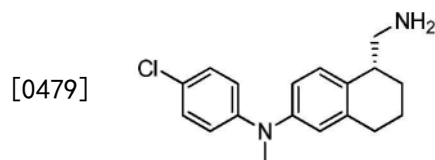
[0474] 标题化合物根据用于实施例1的一般程序、从制品8c以78%收率制备。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 1.63-1.67 (1H, m), 1.75-1.85 (3H, m), 2.63-2.68 (2H, m), 3.02-3.06 (1H, m), 3.19 (3H, s), 3.39-3.45 (1H, m), 3.53-3.59 (1H, m), 6.68-6.73 (2H, m), 6.97-7.02 (2H, m), 7.07-7.13 (2H, m), 7.20 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.56 (1H, d, $J=5.0$ Hz), 7.69 (1H, br s), 7.82 (1H, d, $J=5.0$ Hz), 8.34 (1H, s), 13.36 (1H, br s)。[M+H] 对于 $C_{24}H_{24}FN_3O_2$ 计算, 406; 实测, 406。

[0475] 制品9a:N- {[(1R) -6-[(4-氯苯基) (甲基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基甲酸叔丁酯



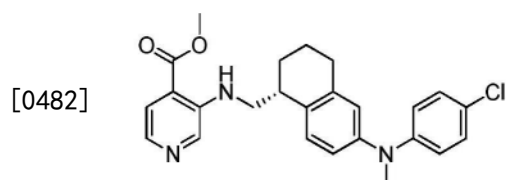
[0477] 向制品6d (200mg, 0.59mmol) 在甲苯 (5mL) 中的溶液添加4-氯-N-甲基苯胺 (100mg, 0.7mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (27mg, 0.03mmol)、Xantphos (51mg, 0.15mmol) 和NaOtBu (68mg, 0.7mmol)。将混合物在96℃下、在微波中加热持续1h。将混合物过滤并浓缩, 并且将残余物通过硅胶色谱法 (0-10% MeOH/DCM) 纯化以给出168mg (76%) 作为浅黄色固体的标题化合物。[M+H] 对于 $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}_2$ 计算, 401; 实测, 401。

[0478] 制品9b: (5R) -5-(氨基甲基)-N-(4-氯苯基)-N-甲基-5,6,7,8-四氢萘-2-胺



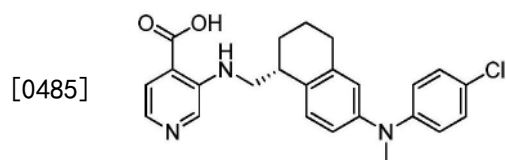
[0480] 将制品9a (168mg, 0.42mmol) 在50% TFA/DCM中搅拌持续1h。将溶液浓缩, 并且将残余物溶解于EtOAc中并且用饱和 NaHCO_3 洗涤, 干燥(Na_2SO_4) 并且浓缩以给出126mg (定量) 澄清的油。[M+H] 对于 $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{ClN}_2$ 计算, 301; 实测, 301。

[0481] 制品9c: 3-({[(1R)-6-[(4-氯苯基) (甲基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



[0483] 标题化合物根据用于制品4d的一般程序、从制品9b以12%收率制备。[M+H] 对于 $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}_2$ 计算, 436; 实测, 436。

[0484] 实施例9: 3-({[(1R)-6-[(4-氯苯基) (甲基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸

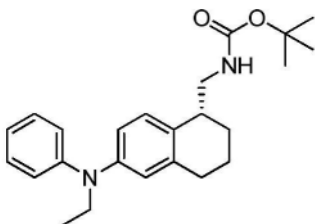


[0486] 标题化合物根据用于实施例1的一般程序、从制品9c以76%收率制备。 ^1H NMR (400MHz, MeOD): δ 1.73-1.79 (1H, m), 1.90-1.97 (3H, m), 2.73-2.81 (2H, m), 3.12-3.15 (1H, s), 3.23 (3H, s), 3.42-3.48 (1H, m), 3.54-3.59 (1H, m), 6.81-6.85 (4H, m), 7.15 (2H, dd, $J=6.8, 2.2\text{Hz}$), 7.21 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.76-7.82 (2H, m), 8.21 (1H, s)。[M+H] 对于 $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_2$ 计算, 422; 实测, 422。

[0487] 制品10a:N- {[(1R) -6-[乙基(苯基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基甲酸叔丁酯

叔丁酯

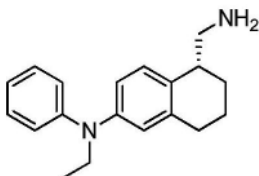
[0488]



[0489] 标题化合物根据用于制品9a的一般程序、从制品6d和N-乙基苯胺以59%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₄H₃₂N₂O₂计算,381;实测,381。

[0490] 制品10b: (5R)-5-(氨基甲基)-N-乙基-N-苯基-5,6,7,8-四氢萘-2-胺

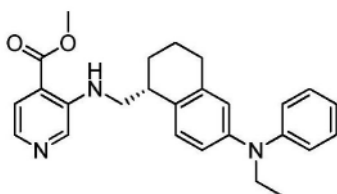
[0491]



[0492] 标题化合物根据用于制品9b的一般程序、从制品10a以定量收率制备。[M+H]⁺对于C₁₉H₂₄N₂计算,281;实测,281。

[0493] 制品10c: 3-({[(1R)-6-[乙基(苯基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯

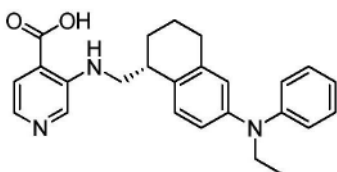
[0494]



[0495] 标题化合物根据用于制品4d的一般程序、从制品10b以82%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₆H₂₉N₃O₂计算,416;实测,416。

[0496] 实施例10: 3-({[(1R)-6-[乙基(苯基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸

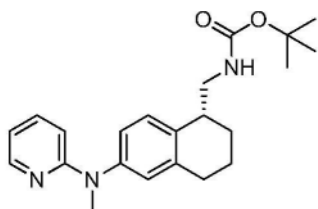
[0497]



[0498] 标题化合物根据用于实施例1的一般程序、从制品10c以90%收率制备。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.11 (3H, t, J=7.0Hz), 1.63-1.83 (4H, m), 2.62-2.70 (2H, m), 3.03-3.07 (1H, m), 3.39-3.46 (1H, m), 3.55-3.61 (1H, m), 3.70 (2H, q, J=7.0Hz), 6.75-6.89 (5H, m), 7.19-7.25 (3H, m), 7.56 (1H, d, J=5.0Hz), 7.69 (1H, br s), 7.82 (1H, d, J=5.0Hz), 8.34 (1H, s), 13.47 (1H, br s)。[M+H]⁺对于C₂₅H₂₇N₃O₂计算,402;实测,402。

[0499] 制品11a: N-({[(1R)-6-[甲基(吡啶-2-基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)甲酸叔丁酯

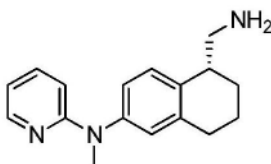
[0500]



[0501] 标题化合物根据用于制品6e的一般程序、从制品6d和N-甲基-2-氨基吡啶以41%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₂H₂₉N₃O₂计算,368;实测,368。

[0502] 制品11b:N-[(5R)-5-(氨基甲基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-N-甲基吡啶-2-胺

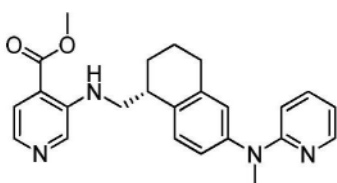
[0503]



[0504] 标题化合物根据用于制品6f的一般程序、从制品11a以99%收率制备。[M+H]⁺对于C₁₇H₂₁N₃计算,268;实测,268。

[0505] 制品11c:3-({[(1R)-6-[甲基(吡啶-2-基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯

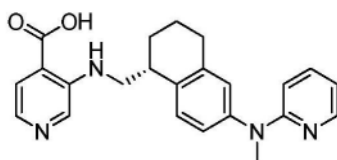
[0506]



[0507] 标题化合物根据用于制品4d的一般程序、从制品11b以42%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₄H₂₆N₄O₂计算,403;实测,403。

[0508] 实施例11:3-({[(1R)-6-[甲基(吡啶-2-基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸

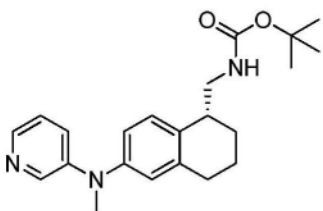
[0509]



[0510] 标题化合物根据用于实施例1的一般程序、从制品11c以32%收率制备。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.67-1.71 (1H, m), 1.80-1.88 (3H, m), 2.70-2.74 (2H, m), 3.02-3.05 (1H, m), 3.23-3.29 (1H, m), 3.40 (3H, s), 3.47-3.50 (1H, m), 6.48 (1H, d, J=8.8Hz), 6.61-6.64 (1H, m), 7.00 (1H, s), 7.02 (1H, d, J=8.0Hz), 7.37-7.41 (2H, m), 7.54 (1H, d, J=4.8Hz), 7.68 (1H, d, J=4.8Hz), 8.05 (1H, s), 8.13 (1H, d, J=4.8Hz), 9.19 (1H, br s)。[M+H]⁺对于C₂₃H₂₄N₄O₂计算,389;实测,389。

[0511] 制品12a:N-({[(1R)-6-[甲基(吡啶-3-基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)甲酸叔丁酯

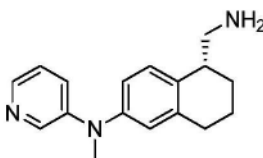
[0512]



[0513] 标题化合物根据用于制品9a的一般程序、从制品6d和N-甲基-3-氨基吡啶以77%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₂H₂₉N₃O₂计算,368;实测,368。

[0514] 制品12b:N-[(5R)-5-(氨基甲基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-N-甲基吡啶-3-胺

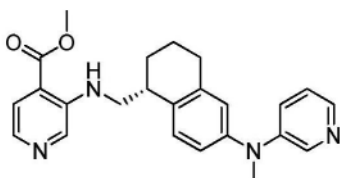
[0515]



[0516] 标题化合物根据用于制品9b的一般程序、从制品12a以88%收率制备。[M+H]⁺对于C₁₇H₂₁N₃计算,268;实测,268。

[0517] 制品12c:3-({[(1R)-6-[甲基(吡啶-3-基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯

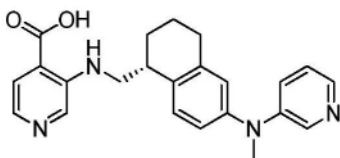
[0518]



[0519] 标题化合物根据用于制品4d的一般程序、从制品12b以27%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₄H₂₆N₄O₂计算,403;实测,403。

[0520] 实施例12:3-({[(1R)-6-[甲基(吡啶-3-基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸

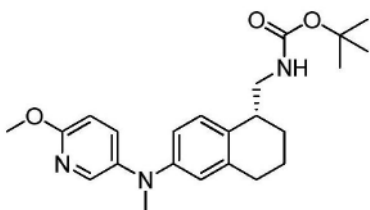
[0521]



[0522] 标题化合物根据用于实施例1的一般程序、从制品12c以62%收率制备。¹H NMR (400MHz, MeOD): δ1.75-1.79 (1H, m), 1.93-1.99 (3H, m), 2.72-2.81 (2H, m), 3.19-3.23 (1H, m), 3.33 (3H, s), 3.50-3.63 (2H, m), 6.91-6.97 (2H, m), 7.30-7.38 (3H, m), 7.76-7.82 (2H, m), 7.92 (1H, br s), 8.04 (1H, br s), 8.15 (1H, s)。[M+H]⁺对于C₂₃H₂₄N₄O₂计算,389;实测,389。

[0523] 制品13a:N-{{[(1R)-6-[(6-甲氧基吡啶-3-基)(甲基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基}甲酸叔丁酯

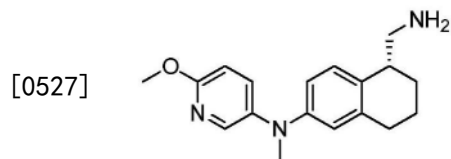
[0524]



[0525] 标题化合物根据用于制品9a的一般程序、从制品6d和6-甲氧基-N-甲基吡啶-3-胺

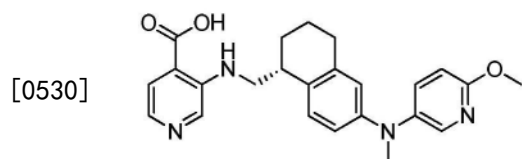
以64%收率制备。 $[M+H]$ 对于 $C_{23}H_{31}N_3O_3$ 计算,398;实测,398。

[0526] 制品13b:N-[(5R)-5-(氨基甲基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-6-甲氧基-N-甲基吡啶-3-胺



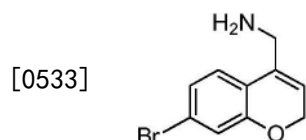
[0528] 标题化合物根据用于制品9b的一般程序、从制品13a以98%收率制备。 $[M+H]$ 对于 $C_{18}H_{23}N_3O$ 计算,298;实测,298。

[0529] 实施例13:3-([[(1R)-6-[(6-甲氧基吡啶-3-基)(甲基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基]氨基)吡啶-4-甲酸



[0531] 将3-氟异烟酸(52mg,0.36mmol)、制品13b(108mg,0.36mmol)和DIEA(64 μ L,0.36mmol)在DMA(2mL)中合并,并且将溶液在168℃下、在微波中加热持续1h。将溶液浓缩并且通过制备型HPLC(35-85%ACN/水与0.1%甲酸)纯化以给出58mg(39%)作为浅黄色固体的标题化合物。 1H NMR(400MHz,DMSO- d_6): δ 1.61-1.80(4H,m),2.61-2.67(2H,m),2.99-3.04(1H,m),3.18(3H,s),3.40-3.55(2H,m),3.83(3H,s),6.54-6.60(2H,m),6.79(1H,d,J=8.7Hz),7.15(1H,d,J=8.5Hz),7.46(1H,d,J=8.7Hz),7.55(1H,d,J=5.0Hz),7.72(1H,br s),7.82(1H,d,J=5.0Hz),7.95(1H,s),8.34(1H,s),13.29(1H,br s)。 $[M+H]$ 对于 $C_{24}H_{26}N_4O_3$ 计算,419;实测,419。

[0532] 制品14a:(7-溴-2H-色烯-4-基)甲胺,盐酸盐

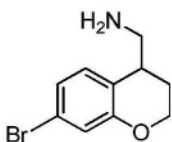


[0534] 向7-溴色满-4-酮(5.00g,22.0mmol)和 ZnI_2 (30mg)在甲苯(50mL)中的溶液添加TMSCN(4.36g,44.0mmol),并且将混合物在60℃下加热过夜。将反应混合物冷却至室温,并且缓慢添加LAH(20.0mL,2.4M于THF中,44.0mmol)的溶液。将混合物在40℃下搅拌持续2h。将反应采用在0℃下添加EtOAc(10mL)、随后是水(5mL)和含水10%NaOH(5mL)来猝灭。将反应混合物用EtOAc稀释,干燥($MgSO_4$),通过硅藻土过滤,并且浓缩以给出4.5g(79%)作为黄色油的粗制的4-(氨基甲基)-7-溴-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-醇中间体。

[0535] 向此中间体(4.50g,17.4mmol)在甲苯(100mL)中的溶液添加4N HCl/二氧六环(20mL)溶液,并且将混合物在回流下搅拌持续10min。将混合物冷却至室温并浓缩。将残余物从冷的EtOAc中沉淀并收集以给出3.6g(75%)作为黄色固体的标题化合物。 $[M+H]$ 对于 $C_{10}H_{10}BrNO$ 计算,240,242;实测,240,242。

[0536] 制品14b:(7-溴-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基)甲胺

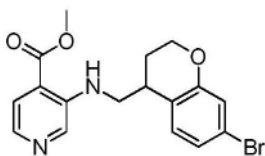
[0537]



[0538] 在室温下,向制品14a (2.0g, 7.2mmol) 在MeOH (20mL) 和AcOH (2mL) 中的溶液添加雷尼Ni (200mg)。将悬浮液在50psi的氢气下搅拌过夜。将反应混合物过滤,并且将pH采用饱和Na₂CO₃调节至7~8。将溶液干燥 (Na₂SO₄) 并且浓缩以给出1.32g (75%) 作为棕色油的标题化合物。[M+H] 对于C₁₀H₁₂BrNO计算, 242, 244; 实测, 242, 244。

[0539] 制品14c: 3- {[(7-溴-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基) 甲基] 氨基} 吡啶-4-甲酸甲酯

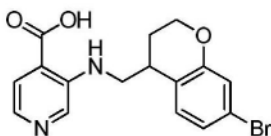
[0540]



[0541] 标题化合物根据用于制品1e的一般程序、从制品9b以44%收率制备。[M+H] 对于C₁₇H₁₇BrN₂O₃计算, 377, 379; 实测, 377, 379。

[0542] 实施例14: 3- {[(7-溴-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基) 甲基] 氨基} 吡啶-4-甲酸

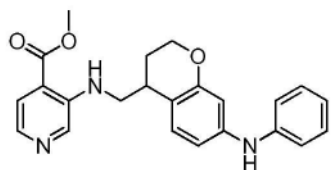
[0543]



[0544] 标题化合物根据用于实施例1的一般程序、从制品14c以59%收率制备。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.87-2.01 (2H, m), 3.10-3.14 (1H, m), 3.49-3.55 (1H, m), 3.66-3.71 (1H, m), 4.16-4.23 (2H, m), 6.99-7.04 (2H, m), 7.27 (1H, d, J=8.0Hz), 7.57 (1H, d, J=4.8Hz), 7.85 (1H, d, J=5.2Hz), 8.42 (1H, s)。[M+H] 对于C₁₆H₁₅BrN₂O₃计算, 363, 365; 实测, 363, 365。

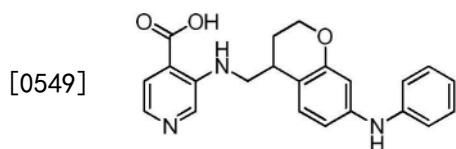
[0545] 制品15a: 3- ([(7- (苯基氨基) -3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基) 甲基] 氨基) 吡啶-4-甲酸甲酯

[0546]



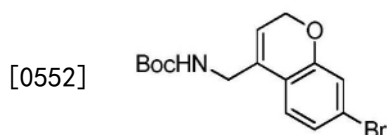
[0547] 在100℃下、在N₂下,将制品14c (100mg, 0.26mmol)、苯胺 (25.0mg, 0.26mmol)、Cs₂CO₃ (130mg, 0.40mmol)、Pd(OAc)₂ (2.0mg, 0.007mmol) 和BINAP (9.0mg, 0.013mmol) 在甲苯 (10mL) 中的悬浮液搅拌过夜。将反应过滤并浓缩。通过硅胶色谱法 (PE:EA=1:1) 的纯化给出54mg (52%) 作为棕色油的标题化合物。[M+H] 对于C₂₃H₂₃N₃O₃计算, 390; 实测, 390。

[0548] 实施例15: 3- ([(7- (苯基氨基) -3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基) 甲基] 氨基) 吡啶-4-甲酸



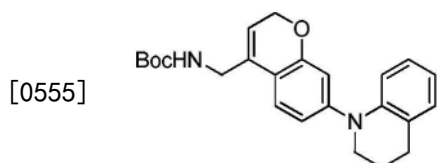
[0550] 标题化合物根据用于实施例1的一般程序、从制品15a以71%收率制备。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.86-1.88 (1H, m), 1.96-1.99 (1H, m), 3.04-3.05 (1H, m), 3.3.43-3.48 (1H, m), 3.63-3.67 (1H, m), 4.12-4.17 (2H, m), 6.47 (1H, s), 6.48-6.61 (1H, m), 6.78-6.82 (1H, m), 7.04 (2H, d, J=8.0Hz), 7.11-7.23 (3H, m), 7.58 (1H, d, J=4.8Hz), 7.84 (1H, d, J=4.8Hz), 8.08 (1H, s), 8.38 (1H, s)。[M+H]⁺对于C₂₂H₂₁N₃O₃计算, 376; 实测, 376。

[0551] 制品16a: [7-溴-2H-色烯-4-基]甲基氨基甲酸叔丁酯



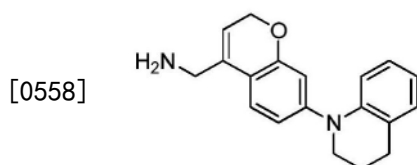
[0553] 向制品14a (3.6g, 13mmol) 在DMF (30mL) 中的溶液添加TEA (5.5mL, 39mmol) 和 (Boc)₂O (3.40g, 15.6mmol)。将混合物在室温下搅拌持续2h。将反应浓缩并且将残余物通过硅胶色谱法 (PE:EtOAc=4:1) 纯化以给出3.19g (72%) 作为黄色固体的标题化合物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 6.97-7.03 (m, 3H), 5.72-5.75 (m, 1H), 4.76-4.79 (m, 2H), 4.67 (br s, 1H), 4.08-4.15 (m, 2H), 1.45 (s, 9H)。[M+H]⁺对于C₁₅H₁₈BrNO₃计算, 340, 342; 实测, 340, 342。

[0554] 制品16b: N-{[7-(1,2,3,4-四氢喹啉-1-基)-2H-色烯-4-基]甲基}氨基甲酸叔丁酯



[0556] 向制品16a (500mg, 1.47mmol) 在THF (15mL) 中的溶液添加1,2,3,4-四氢喹啉 (215mg, 1.62mmol)、Cs₂CO₃ (719g, 2.21mmol)、BINAP (220mg, 0.35mmol) 和Pd(OAc)₂ (40mg, 0.18mmol)。将混合物在氮气下回流过夜。将混合物过滤并浓缩, 并且将残余物通过硅胶色谱法 (PE:EtOAc=5:1) 纯化以给出360mg (62%) 作为黄色油的标题化合物。[M+H]⁺对于C₂₄H₂₈N₂O₃计算, 393; 实测, 393。

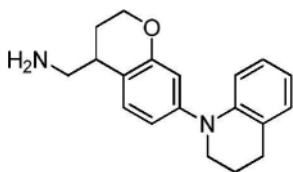
[0557] 制品16c: [7-(1,2,3,4-四氢喹啉-1-基)-2H-色烯-4-基]甲胺, 盐酸盐



[0559] 将制品16b (360mg, 0.918mmol) 在4N HCl/EtOAc (20mL) 中的溶液在室温下搅拌过夜。将混合物浓缩以给出作为黄色固体的粗制的标题化合物。[M+H]⁺对于C₁₉H₂₀N₂O计算, 293; 实测, 293。

[0560] 制品16d: [7-(1,2,3,4-四氢喹啉-1-基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲胺

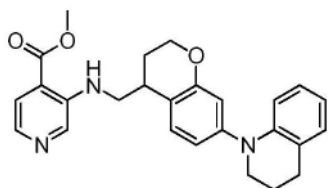
[0561]



[0562] 在 N_2 下,向制品16c (300mg, 0.913mmol) 在MeOH (20mL) 和浓HCl (一滴) 中的溶液添加10%Pd/C (30mg)。将悬浮液在室温下、在50psi的氢气下搅拌过夜。将反应混合物过滤,用饱和 K_2CO_3 调节至pH=7~8,干燥(Na_2SO_4),并且浓缩以给出240mg (90%) 作为黄色油的标题化合物。[M+H]对于 $C_{19}H_{22}N_2O$ 计算,295;实测,295。

[0563] 制品16e:3-([7-(1,2,3,4-四氢喹啉-1-基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基)氨基)吡啶-4-甲酸甲酯

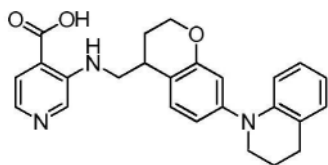
[0564]



[0565] 向制品16d (240mg, 0.816mmol) 在甲苯 (10mL) 中的溶液添加3-溴异烟酸甲酯 (176mg, 0.816mmol)、 $Pd_2(dba)_3$ (15mg, 0.016mmol)、Xantphos (29mg, 0.049mmol) 和 CS_2CO_3 (373mg, 1.14mmol)。将混合物在氮气下加热至回流过夜。将混合物过滤并浓缩,并且将残余物通过硅胶色谱法(PE:EtOAc=2:1)纯化以给出90mg (26%) 作为黄色油的标题化合物。[M+H]对于 $C_{26}H_{27}N_3O_3$ 计算,430;实测,430。

[0566] 实施例16:3-([7-(1,2,3,4-四氢喹啉-1-基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基)氨基)吡啶-4-甲酸

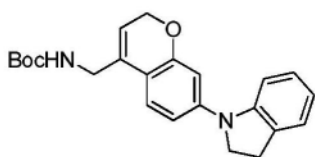
[0567]



[0568] 标题化合物根据用于实施例1的一般程序、从制品16f以86%收率制备。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 1.87-2.02 (4H, m), 2.75 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 3.08-3.12 (1H, m), 3.51-3.68 (3H, m), 3.68-3.72 (1H, m), 4.13-4.23 (2H, m), 6.58 (1H, s), 6.65 (2H, d, $J=7.6$ Hz), 6.70-6.73 (1H, m), 6.89 (1H, t, $J=7.2$ Hz), 7.00 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 7.28 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.58 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 7.84 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 8.41 (1H, s)。[M+H]对于 $C_{25}H_{25}N_3O_3$ 计算,416;实测,416。

[0569] 制品17a:N-([7-(2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)-2H-色烯-4-基]甲基)氨基甲酸叔丁酯

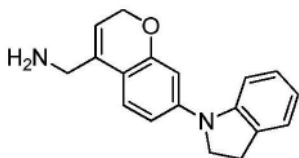
[0570]



[0571] 标题化合物根据用于制品16c的一般程序、从制品16a和吡啶以59%收率制备。[M+H]对于 $C_{23}H_{26}N_2O_3$ 计算,379;实测,379。

[0572] 制品17b: [7-(2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)-2H-色烯-4-基]甲胺, 盐酸盐

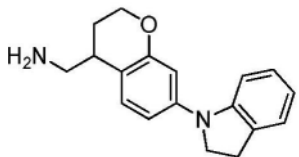
[0573]



[0574] 标题化合物根据用于制品16c的一般程序、从制品17a以84%收率制备。[M+H]⁺对于C₁₈H₁₈N₂O计算, 279; 实测, 279。

[0575] 制品17c: [7-(2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲胺

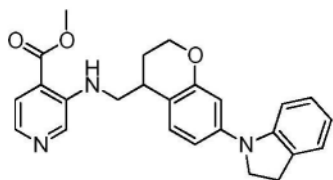
[0576]



[0577] 标题化合物根据用于制品16d的一般程序、从制品17b以86%收率制备。[M+H]⁺对于C₁₈H₂₀N₂O计算, 281; 实测, 281。

[0578] 制备17d: 3-({[7-(2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯

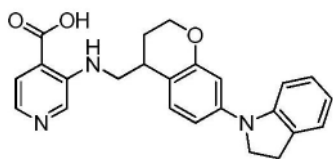
[0579]



[0580] 向制品17c (350mg, 1.25mmol) 在DMA (6mL) 中的溶液添加3-氟异烟酸甲酯 (195mg, 1.25mmol), 并且在微波中, 将反应混合物在170℃下搅拌持续1h。将反应混合物倾倒入水中并且用EtOAc萃取。将有机物用盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄) 并浓缩。通过硅胶色谱法 (PE:EtOAc = 2:1) 的纯化给出79mg (15%) 作为黄色胶状物 (yellow gum) 的标题化合物。[M+H]⁺对于C₂₅H₂₅N₃O₃计算, 416; 实测, 416。

[0581] 实施例17: 3-({[7-(2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸

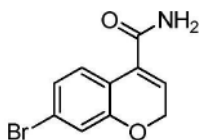
[0582]



[0583] 标题化合物根据用于实施例1的一般程序、从制品17d以43%收率制备。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.87-1.90 (1H, m), 1.97-2.01 (1H, m), 3.03-3.09 (3H, m), 3.43-3.48 (1H, m), 3.63-3.68 (1H, m), 3.86 (2H, t, J=9.0Hz), 4.13-4.21 (2H, m), 6.58 (1H, s), 6.67-6.71 (1H, m), 6.77-6.80 (1H, m), 7.02-7.05 (2H, m), 7.15 (1H, d, J=7.2Hz), 7.26 (1H, d, J=8.4Hz), 7.56 (1H, d, J=4.8Hz), 7.81 (1H, d, J=5.2Hz), 8.35 (1H, s)。[M+H]⁺对于C₂₄H₂₃N₃O₃计算, 402; 实测, 402。

[0584] 制品18a: 7-溴-2H-色烯-4-甲酰胺

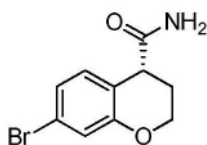
[0585]



[0586] 向7-溴色满-4-酮(2.0g, 8.8mmol)和 AlCl_3 (118mg, 0.9mmol)在甲苯(10mL)中的溶液添加TMSCN(1.3mL, 9.7mmol)。将溶液在40℃下搅拌持续1.5h。将反应冷却至室温,并且添加 H_2SO_4 (1.0mL),然后是AcOH (13mL)和更多的 H_2SO_4 (4.3mL)。将反应加热至130℃并且搅拌持续6h。将反应冷却,倾倒在 H_2O (100mL)上并过滤。将滤饼溶解于THF (50mL)中并过滤。将合并的有机溶液浓缩以给出1.0g (45%)作为灰白色固体的粗制的标题化合物。[M+H]对于 $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{BrNO}_2$ 计算,254,256;实测,254,256。

[0587] 制品18b: (4R)-7-溴-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-甲酰胺

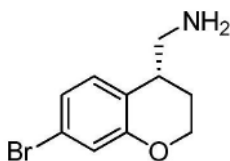
[0588]



[0589] 向制品18a (6.0g, 23.6mmol)在MeOH (70mL)和THF (70mL)中的溶液添加 $\text{Ru}(\text{OAc})_2$ [s-binap] (100mg)。在5.0MPa H_2 下,将混合物在80℃下加热过夜。将溶液浓缩以给出粗制的标题化合物(ee>90%)。将此从EtOAc中重结晶以给出3.5g (58%, ee>95%)作为白色固体的标题化合物。[M+H]对于 $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{BrNO}_2$ 计算,256,258;实测,256,258。分析柱:Chiralcel:AS-H,流动相: CO_2 :MeOH=70:30。

[0590] 制品18c: [(4R)-7-溴-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲胺

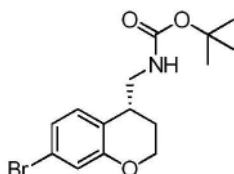
[0591]



[0592] 在室温下,向制品18b (500mg, 2.0mmol)在THF (10mL)中的溶液添加 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (9.8mL, 1.0M, 9.8mmol)。将混合物在45℃下加热持续3h。将反应用水(10mL)稀释,用饱和 Na_2CO_3 碱化至pH 9,并且然后用EtOAc (3×50mL)萃取。将有机物用盐水(50mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),并且浓缩以给出500mg作为黄色油的粗制的标题化合物。[M+H]对于 $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{BrNO}$ 计算,242,244;实测,242,244。

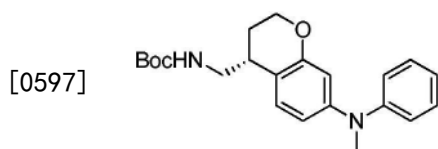
[0593] 制品18d: N-{[(4R)-7-溴-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基甲酸叔丁酯

[0594]



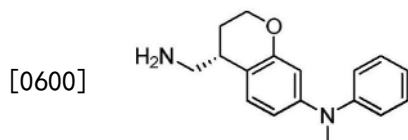
[0595] 在0℃下,向制品18c (2.0mmol)和TEA (0.8mL, 5.9mmol)在DCM (10mL)中的溶液添加 Boc_2O (510mg, 2.3mmol),并且将反应在室温下搅拌过夜。将溶液浓缩并且通过硅胶色谱法(PE:EtOAc=10:1)纯化以给出270mg (41%)作为黄色油的标题化合物。[M+H]对于 $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{BrNO}_3$ 计算,342,344;实测,342,344。

[0596] 制品18e: N-{[(4R)-7-[甲基(苯基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基甲酸叔丁酯



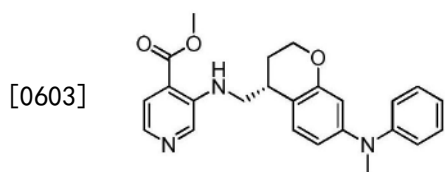
[0598] 标题化合物根据用于制品6e的一般程序、从制品18d和N-甲基苯胺以57%收率制备。[M+H]对于 $C_{22}H_{28}N_2O_3$ 计算,369;实测,369。

[0599] 制品18f: (4R)-4-(氨基甲基)-N-甲基-N-苯基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-7-胺



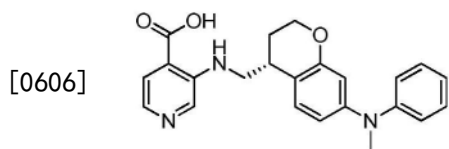
[0601] 标题化合物根据用于制品6f的一般程序、从制品18e以定量收率制备。[M+H]对于 $C_{17}H_{20}N_2O$ 计算,269;实测,269。

[0602] 制品18g: 3-({[(4R)-7-[甲基(苯基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



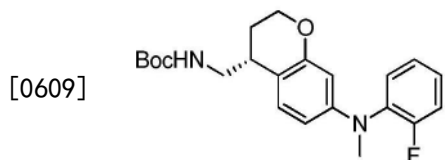
[0604] 标题化合物根据用于制品16f的一般程序、从制品18f以68%收率制备。[M+H]对于 $C_{24}H_{25}N_3O_3$ 计算,404;实测,404。

[0605] 实施例18: 3-({[(4R)-7-[甲基(苯基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸



[0607] 标题化合物根据用于实施例1的一般程序、从制品18g以32%收率制备。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 1.87-1.88 (1H, m), 1.96-1.97 (1H, m), 3.06-3.09 (1H, m), 3.20 (3H, s), 3.44-3.52 (1H, m), 3.64-3.66 (1H, m), 4.12-4.18 (2H, m), 6.36 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 6.48 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 6.91-7.01 (3H, m), 7.17-7.29 (3H, m), 7.56 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 7.83 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 8.40 (1H, s)。[M+H]对于 $C_{23}H_{23}N_3O_3$ 计算,390;实测,390。

[0608] 制品19a: N-({[(4R)-7-[(2-氟苯基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)甲酸叔丁酯

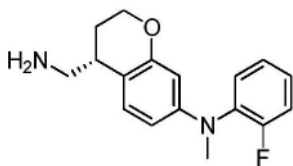


[0610] 标题化合物根据用于制品6e的一般程序、从制品18d和2-氟-N-甲基苯胺以65%收率制备。[M+H]对于 $C_{22}H_{27}FN_2O_3$ 计算,387;实测,387。

[0611] 制品19b: (4R)-4-(氨基甲基)-N-(2-氟苯基)-N-甲基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-

7-胺

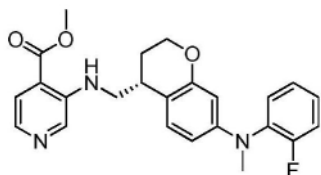
[0612]



[0613] 标题化合物根据用于制品6f的一般程序、从制品19a以定量收率制备。[M+H]⁺对于C₁₇H₁₉FN₂O计算,287;实测,287。

[0614] 制品19c:3-({[(4R)-7-[(2-氟苯基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯

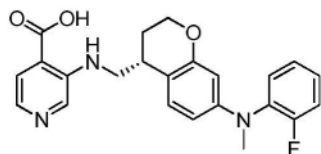
[0615]



[0616] 标题化合物根据用于制品16e的一般程序、从制品19b以50%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₄H₂₄FN₃O₃计算,422;实测,422。

[0617] 实施例19:3-({[(4R)-7-[(2-氟苯基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸

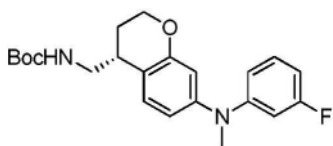
[0618]



[0619] 标题化合物根据用于实施例1的一般程序、从制品19c以88%收率制备。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.81-1.85 (1H, m), 1.93-1.99 (1H, m), 2.99-3.02 (1H, m), 3.18 (3H, s), 3.41-3.44 (1H, m), 3.58-3.63 (1H, m), 4.08-4.14 (2H, m), 6.04 (1H, s), 6.18 (1H, dd, J=1.2, 7.2Hz), 7.10 (1H, d, J=8.4Hz), 7.24-7.34 (4H, m), 7.56 (1H, d, J=5.2Hz), 7.82 (1H, d, J=4.8Hz), 8.35 (1H, s)。[M+H]⁺对于C₂₃H₂₂FN₃O₃计算,408;实测,408。

[0620] 制品20a:N-{{[(4R)-7-[(3-氟苯基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基}甲酸叔丁酯

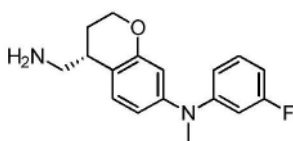
[0621]



[0622] 标题化合物根据用于制品6e的一般程序、从制品18d和3-氟-N-甲基苯胺以83%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₂H₂₇FN₂O₃计算,387;实测,387。

[0623] 制品20b:(4R)-4-(氨基甲基)-N-(3-氟苯基)-N-甲基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-7-胺

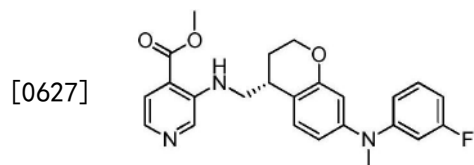
[0624]



[0625] 标题化合物根据用于制品6f的一般程序、从制品20a以定量收率制备。[M+H]⁺对于

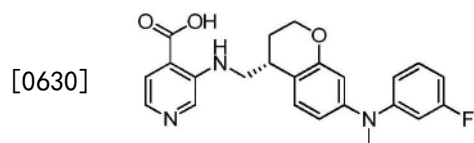
$C_{17}H_{19}FN_2O$ 计算, 287; 实测, 287。

[0626] 制品20c: 3-({[(4R)-7-[(3-氟苯基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



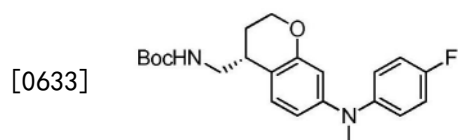
[0628] 标题化合物根据用于制品16e的一般程序、从制品20b以12%收率制备。[M+H]⁺对于 $C_{24}H_{24}FN_3O_3$ 计算, 422; 实测, 422。

[0629] 实施例20: 3-({[(4R)-7-[(3-氟苯基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸



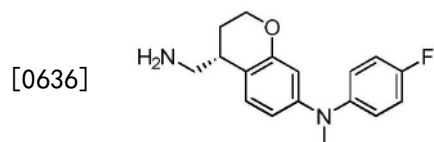
[0631] 标题化合物根据用于实施例1的一般程序、从制品20c以46%收率制备。¹H NMR (400MHz, THF-d₈): δ 8.30 (s, 1H), 7.74 (brs, 2H), 7.48 (d, J=4.0Hz, 1H), 7.14 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.03-6.97 (m, 1H), 6.59-6.45 (m, 4H), 6.36 (t, J=8.0Hz, 1H), 4.13-4.02 (m, 2H), 3.65-3.59 (m, 1H), 3.42-3.34 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 3.08-3.02 (m, 1H), 2.00-1.86 (m, 2H)。[M+H]⁺对于 $C_{23}H_{22}FN_3O_3$ 计算, 408; 实测, 408。

[0632] 制品21a: N-{{[(4R)-7-[(4-氟苯基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基}甲酸叔丁酯



[0634] 标题化合物根据用于制品6e的一般程序、从制品18d和4-氟-N-甲基苯胺以55%收率制备。[M+H]⁺对于 $C_{22}H_{27}FN_2O_3$ 计算, 387; 实测, 387。

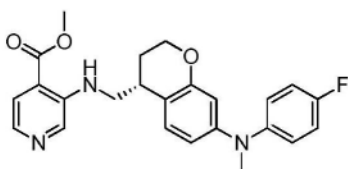
[0635] 制品21b: (4R)-4-((氨基甲基)-N-(4-氟苯基)-N-甲基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-7-胺



[0637] 标题化合物根据用于制品6f的一般程序、从制品21a以定量收率制备。[M+H]⁺对于 $C_{17}H_{19}FN_2O$ 计算, 287; 实测, 287。

[0638] 制品21c: 3-({[(4R)-7-[(4-氟苯基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯

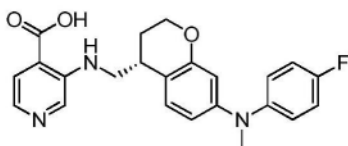
[0639]



[0640] 标题化合物根据用于制品16e的一般程序、从制品21b以83%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₄H₂₄FN₃O₃计算,422;实测,422。

[0641] 实施例21:3-({[(4R)-7-[(4-氟苯基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸

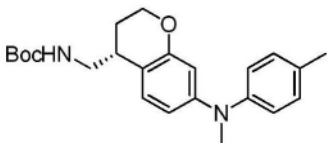
[0642]



[0643] 标题化合物根据用于实施例1的一般程序、从制品21c以83%收率制备。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ1.82-1.87 (1H, m), 1.94-1.99 (1H, m), 3.03-3.06 (1H, m), 3.17 (3H, s), 3.43-3.49 (1H, m), 3.63-3.67 (1H, m), 4.09-4.20 (2H, m), 6.26 (1H, s), 6.38 (1H, d, J=8.4Hz), 7.04-7.08 (2H, m), 7.11-7.16 (3H, m), 7.56 (1H, d, J=5.2Hz), 7.83 (1H, d, J=4.8Hz), 8.39 (1H, s)。[M+H]⁺对于C₂₃H₂₂FN₃O₃计算,408;实测,408。

[0644] 制品22a:N-({[(4R)-7-[甲基(4-甲基苯基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)甲酸叔丁酯

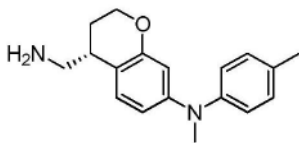
[0645]



[0646] 标题化合物根据用于制品6e的一般程序、从制品18d和4-甲基-N-甲基苯胺以45%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₃H₃₀N₂O₃计算,383;实测,383。

[0647] 制品22b:(4R)-4-(氨基甲基)-N-甲基-N-(4-甲基苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-7-胺

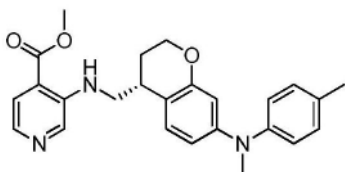
[0648]



[0649] 标题化合物根据用于制品6f的一般程序、从制品22a以定量收率制备。[M+H]⁺对于C₁₈H₂₂N₂O计算,283;实测,283。

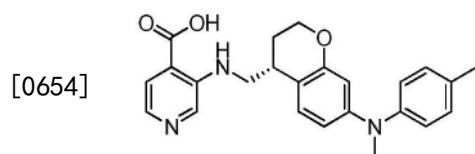
[0650] 制品22c:3-({[(4R)-7-[甲基(4-甲基苯基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯

[0651]



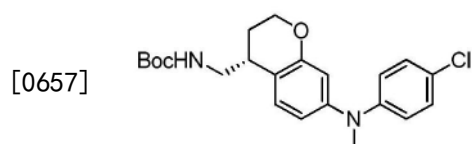
[0652] 标题化合物根据用于制品16e的一般程序、从制品22b以29%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₅H₂₇N₃O₃计算,418;实测,418。

[0653] 实施例22:3-({[(4R)-7-[甲基(4-甲基苯基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸



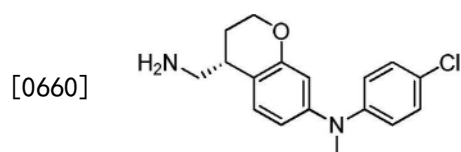
[0655] 标题化合物根据用于实施例1的一般程序、从制品22c以79%收率制备。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.84-1.86 (1H, m), 1.95-1.99 (1H, m), 2.26 (3H, s), 3.02-3.05 (1H, m), 3.16 (3H, s), 3.42-3.48 (1H, m), 3.62-3.66 (1H, m), 4.08-4.16 (2H, m), 6.25 (1H, s), 6.38-6.40 (1H, m), 6.95 (2H, d, J=8.0Hz), 7.10-7.14 (3H, m), 7.56 (1H, d, J=5.2Hz), 7.84 (1H, d, J=5.2Hz), 8.38 (1H, s)。[M+H]⁺对于C₂₄H₂₅N₃O₃计算, 404; 实测, 404。

[0656] 制品23a:N-{[(4R)-7-[(4-氯苯基) (甲基) 氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基甲酸叔丁酯



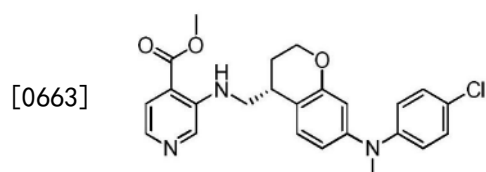
[0658] 标题化合物根据用于制品6e的一般程序、从制品18d和4-氯-N-甲基苯胺以65%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₂H₂₇ClN₂O₃计算, 403; 实测, 403。

[0659] 制品23b:(4R)-4-(氨基甲基)-N-(4-氯苯基)-N-甲基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-7-胺



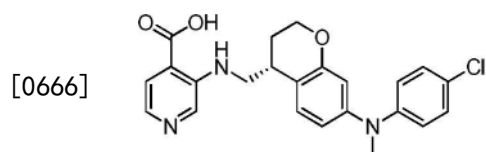
[0661] 标题化合物根据用于制品6f的一般程序、从制品23a以定量收率制备。[M+H]⁺对于C₁₇H₁₉ClN₂O计算, 303; 实测, 303。

[0662] 制品23c:3-({[(4R)-7-[(4-氯苯基) (甲基) 氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



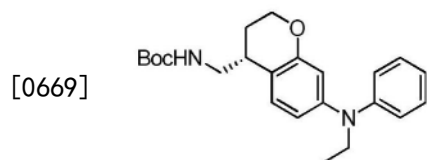
[0664] 标题化合物根据用于制品16e的一般程序、从制品21b以18%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₄H₂₄ClN₃O₃计算, 438; 实测, 438。

[0665] 实施例23:3-({[(4R)-7-[(4-氯苯基) (甲基) 氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸



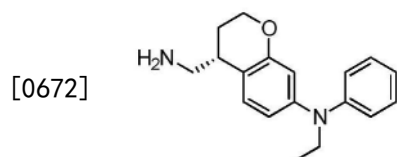
[0667] 标题化合物根据用于实施例1的一般程序、从制品23c以51%收率制备。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 8.39 (s, 1H), 7.84 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.56 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.27-7.23 (m, 3H), 6.92 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.56 (dd, J=8.0Hz, 2.0Hz, 1H), 6.45 (d, J=2.0Hz, 1H), 4.23-4.12 (m, 2H), 3.71-3.66 (m, 1H), 3.52-3.46 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.11-3.07 (m, 1H), 2.02-1.95 (m, 1H), 1.89-1.86 (m, 1H)。[M+H]⁺对于C₂₃H₂₂N₃O₃计算, 424; 实测, 424。

[0668] 制品24a: N- {[(4R) -7-[乙基(苯基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基甲酸叔丁酯



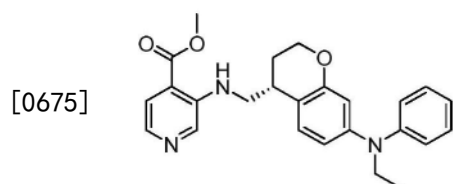
[0670] 标题化合物根据用于制品6e的一般程序、从制品18d和N-乙基苯胺以68%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₃H₃₀N₂O₃计算, 383; 实测, 383。

[0671] 制品24b: (4R) -4-(氨基甲基)-N-乙基-N-苯基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-7-胺



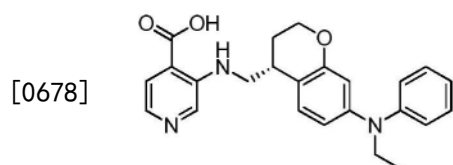
[0673] 标题化合物根据用于制品6f的一般程序、从制品24a以定量收率制备。[M+H]⁺对于C₁₈H₂₂N₂O计算, 283; 实测, 283。

[0674] 制品24c: 3-([(4R) -7-[乙基(苯基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基)氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



[0676] 标题化合物根据用于制品16e的一般程序、从制品22b以33%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₅H₂₇N₃O₃计算, 418; 实测, 418。

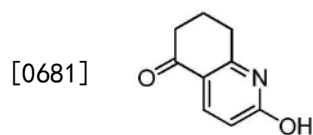
[0677] 实施例24: 3-([(4R) -7-[乙基(苯基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基)氨基)吡啶-4-甲酸



[0679] 标题化合物根据用于实施例1的一般程序、从制品24c以58%收率制备。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.10 (3H, t, J=6.8Hz), 1.83-1.87 (1H, m), 1.95-2.00 (1H, m), 3.05-3.08 (1H, m), 3.45-3.51 (1H, m), 3.65-3.72 (3H, m), 4.10-4.18 (2H, m), 6.33 (1H, s), 6.4 (1H, d, J=8.0Hz), 6.91-6.98 (3H, m), 7.17 (1H, d, J=8.4Hz), 7.26 (2H, t, J=7.6Hz), 7.57 (1H, d, J=4.4Hz), 7.84 (1H, d, J=4.8Hz), 8.40 (1H, s)。[M+H]⁺对于C₂₄H₂₅N₃O₃计算, 404; 实测,

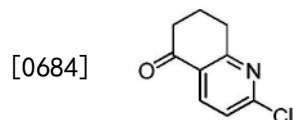
404。

[0680] 制品25a:2-羟基-5,6,7,8-四氢喹啉-5-酮



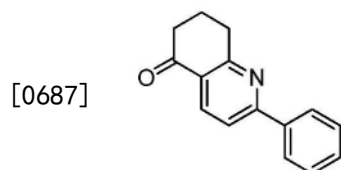
[0682] 将3-氨基-2-环己烯-1-酮(25.0g, 224.9mmol)和丙炔酸甲酯(23.6g, 281mmol)的混合物加热至回流持续1h。将混合物冷却并且将固体通过过滤来收集,用THF洗涤,以给出7.8g(21%)作为黄色固体的标题化合物。[M+H]对于 $C_9H_9NO_2$ 计算,164;实测,164。

[0683] 制品25b:2-氯-5,6,7,8-四氢喹啉-5-酮



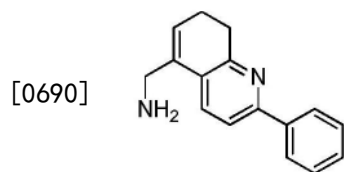
[0685] 向制品25a(7.8g, 47.7mmol)在ACN(120mL)中的悬浮液逐滴添加 $POCl_3$ (14.6g, 95.3mmol)。将反应混合物加热至回流持续2h并然后浓缩。将残余物溶解于 H_2O 中,用2N NaOH碱化至pH 8,并用EtOAc萃取。将有机物浓缩并且通过硅胶色谱法(PE:EtOAc=4:1)纯化以给出7.1g(82%)作为灰白色固体的标题化合物。[M+H]对于 C_9H_8ClNO 计算,182;实测,182。

[0686] 制品25c:2-苯基-5,6,7,8-四氢喹啉-5-酮



[0688] 在 N_2 下,将制品25b(0.82g, 4.5mmol)、苯硼酸(1.1g, 9.1mmol)、 $Pd(Ph_3P)_4$ (0.25g, 0.23mmol)和 Na_2CO_3 (1.5g, 13.6mmol)在二氧六环(30mL)和 H_2O (2mL)中的悬浮液加热至回流过夜。将反应混合物冷却,过滤,并且浓缩。通过硅胶色谱法(PE:EtOAc=9:1)的纯化给出1.1g(85%)作为白色固体的标题化合物。[M+H]对于 $C_{15}H_{13}NO_2$ 计算,224;实测,224。

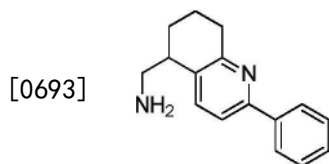
[0689] 制品25d:(2-苯基-7,8-二氢喹啉-5-基)甲胺, H_2SO_4 盐



[0691] 在室温下,向制品25c(1.0g, 4.6mmol)和 ZnI_2 (20mg)在甲苯(20mL)中的溶液添加TMSCN(0.91g, 9.2mmol)。将溶液在110℃下加热过夜。将反应冷却至0℃,并添加LAH(3.9mL, 2.4M, 9.2mmol),并且将反应搅拌持续2h。采用在0℃下添加EtOAc(20mL)、然后水(0.4mL)和含水10%NaOH(0.4mL)来猝灭反应。将混合物过滤并且浓缩。所得固体用MTBE洗涤以给出0.55g(47%)作为棕色固体的5-(氨基甲基)-2-苯基-5,6,7,8-四氢喹啉-5-醇中间体。向5-(氨基甲基)-2-苯基-5,6,7,8-四氢喹啉-5-醇(0.55g, 2.2mmol)在甲苯(80mL)中的溶液添加浓 H_2SO_4 (24滴),并且将溶液在150℃下、在迪安-斯达克冷凝器(Dean-Stark condenser)下搅拌。将溶液冷却至室温并且浓缩以给出粗制的标题化合物。[M+H]对于 $C_{16}H_{16}N_2$ 计算,

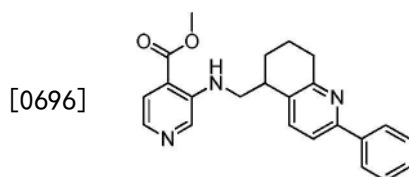
237;实测,237。

[0692] 制品25e: (2-苯基-5,6,7,8-四氢喹啉-5-基)甲胺



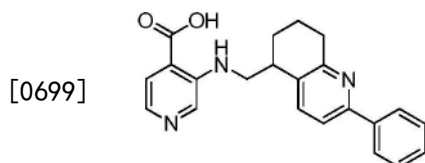
[0694] 在室温下、在N₂下,向制品25d (2.2mmol) 在MeOH (20mL) 和AcOH (2mL) 中的溶液添加10%Pd/C (270mg)。在H₂下,将混合物加热至50℃过夜。将反应通过硅藻土过滤并且浓缩。将残余物用EtOAc稀释,用饱和K₂CO₃溶液洗涤,干燥(Na₂SO₄),并且浓缩至0.52g作为棕色油的粗制的标题化合物。[M+H]对于C₁₆H₁₈N₂计算,239;实测,239。

[0695] 制品25f: 3-({[(4R)-7-[乙基(苯基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



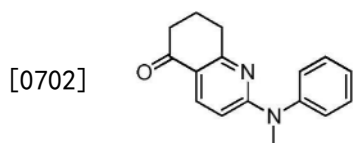
[0697] 标题化合物根据用于制品4d的一般程序、从制品25e以54%收率制备。[M+H]对于C₂₃H₂₃N₃O₂计算,374;实测,374。

[0698] 实施例25: 3-({[(4R)-7-[乙基(苯基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸



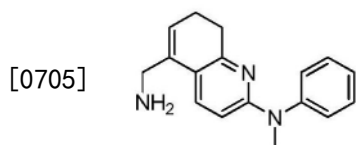
[0700] 标题化合物根据用于实施例1的一般程序、从制品25f以41%收率制备。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.79-2.00 (m, 4H), 2.88-2.94 (m, 2H), 3.22-3.23 (m, 1H), 3.50-3.56 (m, 1H), 3.64-3.68 (m, 1H), 7.41 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.47 (t, J=7.6Hz, 2H), 7.57 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.72 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.81 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.85 (d, J=4.8Hz, 1H), 8.05 (d, J=7.6Hz, 2H), 8.43 (s, 1H)。[M+H]对于C₂₂H₂₁N₃O₂计算,360;实测,360。

[0701] 制品26a: 2-[甲基(苯基)氨基]-5,6,7,8-四氢喹啉-5-酮



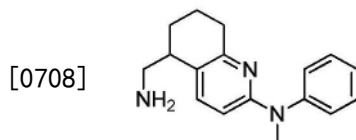
[0703] 向制品25b (4.5g, 24.7mmol) 在甲苯 (100mL) 中的溶液添加N-甲基苯胺 (5.3g, 49.4mmol)、Pd₂(dba)₃ (456mg, 0.49mmol)、Xantphos (0.86g, 1.48mmol) 和Cs₂CO₃ (11.3g, 34.6mmol)。将混合物在氮气下加热至回流过夜。将混合物过滤并且浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(PE:EtOAc=20:1至10:1)纯化以给出1.6g (26%) 作为灰白色固体的标题化合物。[M+H]对于C₁₆H₁₆N₂O计算,253;实测,253。

[0704] 制品26b: 5-(氨基甲基)-N-甲基-N-苯基-7,8-二氢喹啉-2-胺, 盐酸盐



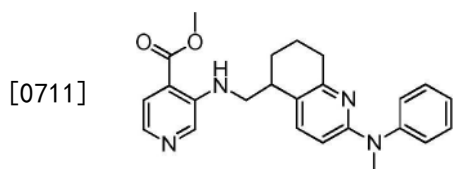
[0706] 标题化合物根据用于制品25d的一般程序、从制品26a以51%收率制备。[M+H]⁺对于C₁₇H₁₉N₂计算,266;实测,266。

[0707] 制品26c:5-(氨基甲基)-N-甲基-N-苯基-5,6,7,8-四氢喹啉-2-胺



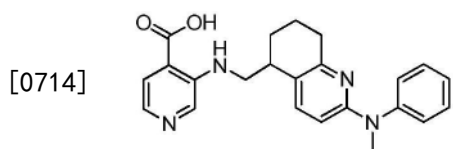
[0709] 标题化合物根据用于制品25e的一般程序、从制品26b以定量收率制备。[M+H]⁺对于C₁₇H₂₁N₂计算,268;实测,268。

[0710] 制品26d:3-[(2-[甲基(苯基)氨基]-5,6,7,8-四氢喹啉-5-基]甲基)氨基]吡啶-4-甲酸甲酯



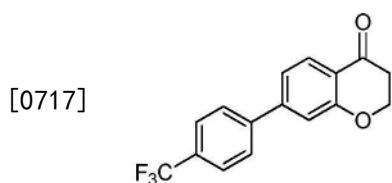
[0712] 标题化合物根据用于制品4d的一般程序、从制品26c以30%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₄H₂₆N₄O₂计算,403;实测,403。

[0713] 实施例26:3-[(2-[甲基(苯基)氨基]-5,6,7,8-四氢喹啉-5-基]甲基)氨基]吡啶-4-甲酸



[0715] 标题化合物根据用于实施例1的一般程序、从制品26d以47%收率制备。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ1.72-1.93(m, 4H), 2.67-2.73(m, 2H), 2.98-3.02(m, 1H), 3.37(s, 3H), 3.40-3.43(m, 1H), 3.50-3.54(m, 1H), 6.35(d, J=8.4Hz, 1H), 7.18(t, J=7.2Hz, 1H), 7.25(d, J=7.2Hz, 2H), 7.39(d, J=7.2Hz, 2H), 7.41(d, J=8.4Hz, 1H), 7.55(d, J=4.8Hz, 1H), 7.82(d, J=4.8Hz, 1H), 8.34(s, 1H)。[M+H]⁺对于C₂₃H₂₄N₄O₂计算,389;实测,389。

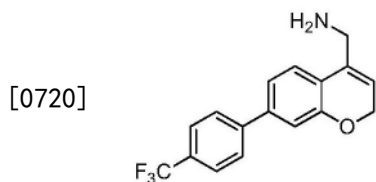
[0716] 制品27a:7-[4-(三氟甲基)苯基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-酮



[0718] 向7-溴-4-色满酮(1.0g, 4.4mmol)在DMF(15mL)中的溶液添加[4-(三氟甲基)苯基]硼酸(1.25g, 6.6mmol)、Pd(PPh₃)₄(580mg, 0.5mmol)和K₂CO₃(1.22g, 8.8mmol)。在氮气下,将混合物在105℃下搅拌持续4h。将混合物过滤并浓缩,并且将残余物通过硅胶色谱法

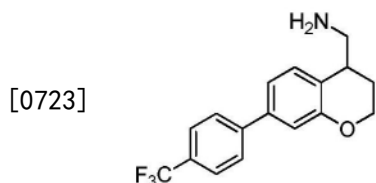
(PE:EtOAc=4:1)纯化以给出830mg (61%)作为白色固体的标题化合物。[M+H]对于 $C_{16}H_{11}F_3O_2$ 计算,293;实测,293。

[0719] 制品27b: {7-[4-(三氟甲基)苯基]-2H-色烯-4-基}甲胺,盐酸盐



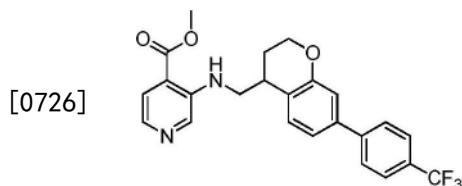
[0721] 标题化合物根据用于制品3a的一般程序、从制品27a以41%收率制备。[M+H]对于 $C_{17}H_{14}F_3NO$ 计算,306;实测,306。

[0722] 制品27c: {7-[4-(三氟甲基)苯基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基}甲胺



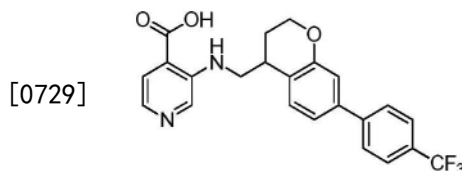
[0724] 标题化合物根据用于制品3e的一般程序、从制品27b以80%收率制备。[M+H]对于 $C_{17}H_{16}F_3NO$ 计算,308;实测,308。

[0725] 制品27d: 3-[(7-[4-(三氟甲基)苯基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基)甲基]氨基吡啶-4-甲酸甲酯



[0727] 在室温下,向制品27c (260mg, 0.85mmol)在DMA (10mL)中的溶液添加3-氟异烟酸甲酯 (330mg, 2.2mmol)。在微波中,将反应混合物在170℃下搅拌持续1h。将反应混合物倾倒入水中,并且用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),并且浓缩。通过硅胶色谱法的纯化给出28mg (7%)作为黄色固体的标题化合物。[M+H]对于 $C_{24}H_{21}F_3N_2O_3$ 计算,443;实测,443。

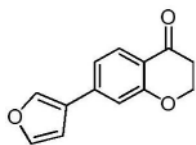
[0728] 实施例27: 3-[(7-[4-(三氟甲基)苯基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基)甲基]氨基吡啶-4-甲酸



[0730] 标题化合物根据用于实施例1的一般程序、从制品38a以59%收率制备。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 1.94-1.96 (1H, m), 2.02-2.03 (1H, m), 3.17-3.22 (1H, m), 3.50-3.56 (1H, m), 3.71-3.74 (1H, m), 4.21-4.27 (2H, m), 7.14 (1H, s), 7.23 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 7.45 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.58 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 7.77-7.87 (5H, m), 8.41 (1H, s)。[M+H]对于 $C_{23}H_{19}F_3N_2O_3$ 计算,429;实测,429。

[0731] 制品28a: 7-(呋喃-3-基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-酮

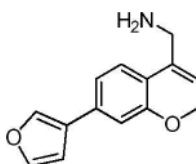
[0732]



[0733] 向6-溴-1,2,3,4-四氢萘-1-酮(1.5g, 6.6mmol)在二氧六环(6mL)中的溶液添加2-(呋喃-3-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(1.92g, 9.9mmol)、Pd(dppf) $\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ (540mg, 0.66mmol)和饱和 NaHCO_3 (2mL)。在氮气下,将混合物在100℃下搅拌持续4h。将混合物冷却至室温并用EtOAc稀释,过滤,并且浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(4:1PE:EtOAc)纯化以给出1.18g(83%)作为白色固体的标题化合物。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 2.82(2H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 4.56(2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 6.71(1H, s), 7.07(1H, s), 7.14(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.50(1H, s), 7.81(1H, s), 7.88(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$)。[M+H] $^+$ 对于 $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_3$ 计算, 215; 实测, 215。

[0734] 制品28b: [7-(呋喃-3-基)-2H-色烯-4-基]甲胺, 盐酸盐

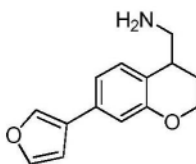
[0735]



[0736] 标题化合物根据用于制品3a的一般程序、从制品28a以87%收率制备。[M+H] $^+$ 对于 $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ 计算, 228; 实测, 228。

[0737] 制品28c: [7-(呋喃-3-基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲胺

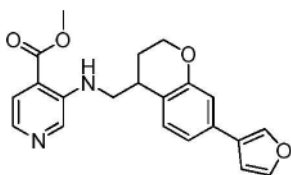
[0738]



[0739] 标题化合物根据用于制品3e的一般程序、从制品28b以57%收率制备。[M+H] $^+$ 对于 $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ 计算, 230; 实测, 230。

[0740] 制品28d: 3-([7-(呋喃-3-基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基)氨基吡啶-4-甲酸甲酯

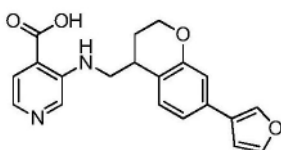
[0741]



[0742] 标题化合物根据用于制品1e的一般程序、从制品28c以14%收率制备。[M+H] $^+$ 对于 $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$ 计算, 365; 实测, 365。

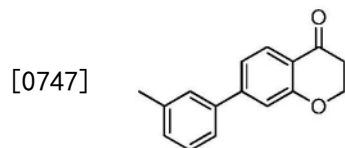
[0743] 实施例28: 3-([7-(呋喃-3-基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基)氨基吡啶-4-甲酸

[0744]



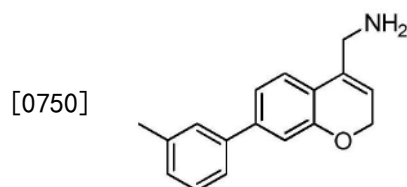
[0745] 标题化合物根据用于实施例1的一般程序、从制品28d以71%收率制备。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ1.89-1.91 (1H, m), 1.97-2.00 (1H, m), 3.11-3.16 (1H, m), 3.48-3.56 (1H, m), 3.67-3.72 (1H, m), 4.17-4.23 (2H, m), 6.92 (1H, s), 7.03 (1H, s), 7.10 (1H, d, J=8.1Hz), 7.29 (1H, d, J=8.1Hz), 7.56 (1H, d, J=5.1Hz), 7.70 (1H, s), 7.84 (1H, d, J=5.1Hz), 8.14 (1H, s), 8.43 (1H, s)。[M+H]⁺对于C₂₀H₁₈N₂O₄计算, 351; 实测, 351。

[0746] 制品29a: 7-(3-甲基苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-酮



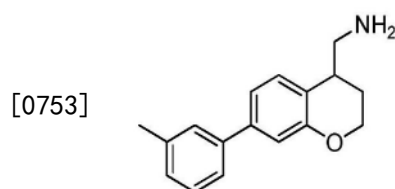
[0748] 在室温下、在N₂下, 向6-溴-1,2,3,4-四氢萘-1-酮(2.0g, 8.9mmol)、3-甲基苯硼酸(1.8g, 13.2mmol)、Na₂CO₃(2.8g, 26.4mmol)在二氧六环(40mL)和水(2mL)中的悬浮液添加Pd(PPh₃)₄(509mg, 0.4mmol)。将反应在100℃下搅拌过夜。将反应过滤并且浓缩。通过硅胶色谱法(PE:EtOAc=12:1)的纯化给出2.0g(96%)作为白色油的标题化合物。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ2.44 (3H, s), 2.86 (2H, t, J=6.6Hz), 4.59 (2H, t, J=6.6Hz), 7.20-7.29 (3H, m), 7.36-7.44 (3H, m), 7.87 (1H, d, J=8.1Hz)。[M+H]⁺对于C₁₆H₁₄O₂计算, 239; 实测, 239。

[0749] 制品29b: [7-(3-甲基苯基)-2H-色烯-4-基]甲胺



[0751] 标题化合物根据用于制品3a的一般程序、从制品29a以29%收率制备。[M+H]⁺对于C₁₇H₁₇N₂O计算, 252; 实测, 252。

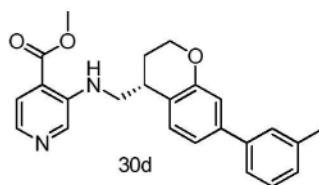
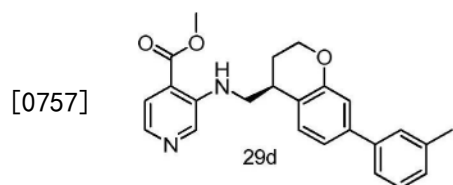
[0752] 制品29c: [7-(3-甲基苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲胺



[0754] 标题化合物根据用于制品3e的一般程序、从制品29b以99%收率制备。[M+H]⁺对于C₁₇H₁₉N₂O计算, 254; 实测, 254。

[0755] 制品29d: 3-({[(4S)-7-(3-甲基苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯; 和

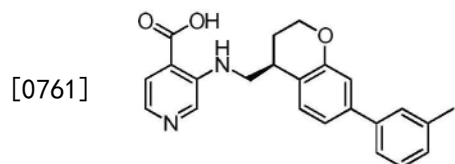
[0756] 制品30d: 3-({[(4R)-7-(3-甲基苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



[0758] 标题化合物的外消旋体(200mg)根据用于制品1e的一般程序、从制品29c以22%收率制备。 $[M+H]$ 对于 $C_{24}H_{24}N_2O_3$ 计算,389;实测,389。

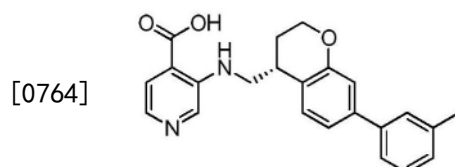
[0759] 通过手性HPLC(柱:Chiralcel IA 5 μ m 4.6*250mm,流动相:己烷:EtOH=50:50;F:1.0mL/min;W:230nm;T:30℃)的分离给出50mg(25%)的制品30d(9.211min)和52mg(26%)的制品29d(11.640min),各自作为黄色油。

[0760] 实施例29:3-([(4S)-7-(3-甲基苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基)氨基吡啶-4-甲酸



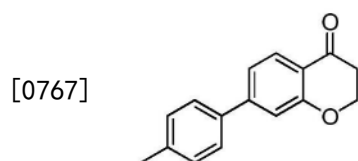
[0762] 标题化合物根据用于实施例1的一般程序、从制品29d以89%收率制备。 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 1.90-1.94(1H, m), 2.00-2.04(1H, m), 2.36(3H, s), 3.17-3.20(1H, m), 3.51-3.58(1H, m), 3.71-3.77(1H, m), 4.21-4.25(2H, m), 7.03(1H, d, $J=0.9$ Hz), 7.13-7.16(2H, m), 7.29-7.43(4H, m), 7.58(1H, d, $J=5.1$ Hz), 7.86(1H, d, $J=5.1$ Hz), 8.45(1H, s)。 $[M+H]$ 对于 $C_{23}H_{22}N_2O_3$ 计算,375;实测,375。

[0763] 实施例30:3-([(4R)-7-(3-甲基苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基)氨基吡啶-4-甲酸



[0765] 标题化合物根据用于实施例1的一般程序、从制品30d以90%收率制备。 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 1.90-1.94(1H, m), 2.00-2.04(1H, m), 2.36(3H, s), 3.17-3.20(1H, m), 3.51-3.58(1H, m), 3.71-3.77(1H, m), 4.21-4.25(2H, m), 7.03(1H, d, $J=0.9$ Hz), 7.13-7.16(2H, m), 7.29-7.43(4H, m), 7.58(1H, d, $J=5.1$ Hz), 7.86(1H, d, $J=5.1$ Hz), 8.45(1H, s)。 $[M+H]$ 对于 $C_{23}H_{22}N_2O_3$ 计算,375;实测,375。

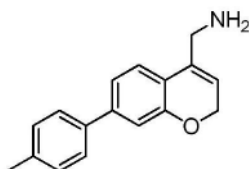
[0766] 制品31a:7-(4-甲基苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-酮



[0768] 标题化合物根据用于制品27a的一般程序、从4-甲基苯硼酸以95%收率制备。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 2.40(3H, s), 2.82(2H, t, $J=6.6$ Hz), 4.56(2H, t, $J=6.4$ Hz), 7.17(1H, s), 7.23-7.27(3H, m), 7.49(2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.92(1H, d, $J=8.4$ Hz)。 $[M+H]$ 对于 $C_{16}H_{14}O_2$ 计算,239;实测,239。

[0769] 制品31b:[7-(4-甲基苯基)-2H-色烯-4-基]甲胺,盐酸盐

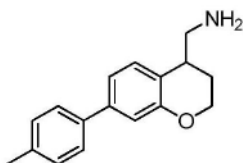
[0770]



[0771] 标题化合物根据用于制品3a的一般程序、从制品31a以51%收率制备。[M+H]⁺对于C₁₇H₁₇N₂O计算,252;实测,252。

[0772] 制品31c:[7-(4-甲基苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲胺

[0773]

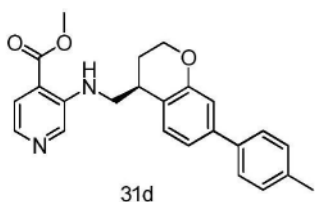


[0774] 标题化合物根据用于制品3e的一般程序、从制品31b以72%收率制备。[M+H]⁺对于C₁₇H₁₉N₂O计算,254;实测,254。

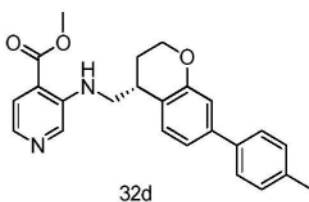
[0775] 制品31d:3-({[(4S)-7-(4-甲基苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯;和

[0776] 制品32d:3-({[(4R)-7-(4-甲基苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯

[0777]



31d



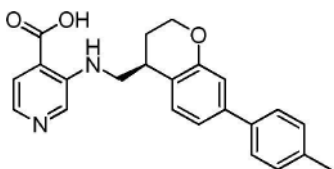
32d

[0778] 标题化合物的外消旋体(370mg)根据用于制品1e的一般程序、从制品29c以30%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₄H₂₄N₂O₃计算,389;实测,389。

[0779] 通过手性HPLC(柱:Chiralcel IA,250mm*4.6mm,5μm;流动相:己烷:EtOH=50:50;F:1.0mL/min;W:230nm;T=30℃)的分离给出160mg(43%)的制品32d(10.07min)和135mg(36%)的制品31d(12.88min),各自作为黄色油。

[0780] 实施例31:3-({[(4S)-7-(4-甲基苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸

[0781]

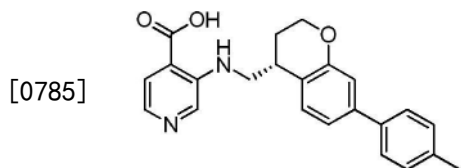


[0782] 标题化合物根据用于实施例1的一般程序、从制品31d以59%收率制备。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆):δ1.90-1.92(1H,m),1.99-2.04(1H,m),2.32(3H,s),3.20-3.25(1H,m),3.59-3.64(1H,m),3.73-3.77(1H,m),4.16-4.25(2H,m),7.03(1H,s),7.11(1H,d,J=7.5Hz),7.22(2H,d,J=7.5Hz),7.37(1H,d,J=7.8Hz),7.49(2H,d,J=7.8Hz),8.03(1H,d,J=5.7Hz),8.13(1H,d,J=5.4Hz),8.30(1H,bs),8.61(1H,s)。

[0783] [M+H]⁺对于C₂₃H₂₂N₂O₃计算,375;实测,375。

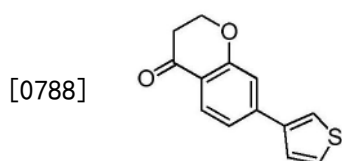
[0784] 实施例32:3-({[(4R)-7-(4-甲基苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸

基)吡啶-4-甲酸



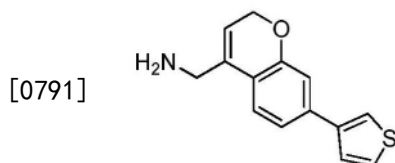
[0786] 标题化合物根据用于实施例1的一般程序、从制品32d以71%收率制备。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 1.90-1.92 (1H, m), 1.99-2.04 (1H, m), 2.32 (3H, s), 3.20-3.25 (1H, m), 3.59-3.64 (1H, m), 3.73-3.77 (1H, m), 4.16-4.25 (2H, m), 7.02 (1H, s), 7.11 (1H, d, J=8.1Hz), 7.21 (2H, d, J=8.1Hz), 7.36 (1H, d, J=8.4Hz), 7.48 (2H, d, J=7.8Hz), 8.03 (1H, d, J=5.7Hz), 8.14 (1H, d, J=5.7Hz), 8.30 (1H, bs), 8.61 (1H, s)。[M+H]⁺对于C₂₃H₂₂N₂O₃计算, 375; 实测, 375。

[0787] 制品33a: 7-(噻吩-3-基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-酮



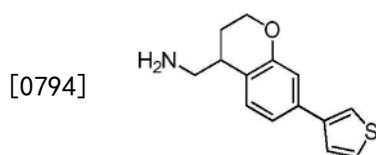
[0789] 标题化合物根据用于制品27a的一般程序、从3-噻吩基硼酸以85%收率制备。[M+H]⁺对于C₁₃H₁₀O₂S计算, 231; 实测, 231。

[0790] 制品33b: [7-(噻吩-3-基)-2H-色烯-4-基]甲胺, 盐酸盐



[0792] 标题化合物根据用于制品3a的一般程序、从制品33a以77%收率制备。[M+H]⁺对于C₁₄H₁₃NOS计算, 244; 实测, 244。

[0793] 制品33c: [7-(噻吩-3-基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲胺

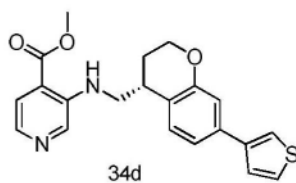
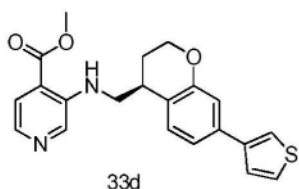


[0795] 标题化合物根据用于制品3e的一般程序、从制品33b以99%收率制备。[M+H]⁺对于C₁₄H₁₅NOS计算, 246; 实测, 246。

[0796] 制品33d: 3-({[(4S)-7-(噻吩-3-基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯; 和

[0797] 制品34d: 3-({[(4R)-7-(噻吩-3-基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯

[0798]

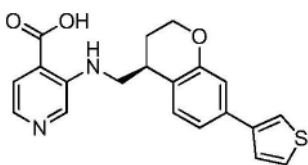


[0799] 标题化合物的外消旋体(250mg)根据用于制品1e的一般程序、从制品33c以16%收率制备。

[0800] 通过手性HPLC(柱:Chiralcel:AS 5 μ m 4.6*250mm,流动相:己烷:EtOH=80:20,F:1.0mL/min,W:230nm,T:30℃)的分离给出83mg(33%)的制品34d(9.489min)和76mg(30%)的制品33d(11.968min),各自作为黄色固体。

[0801] 实施例33:3-([[(4S)-7-(噻吩-3-基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基]氨基)吡啶-4-甲酸

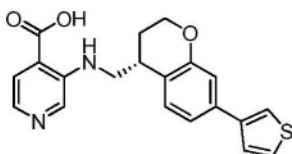
[0802]



[0803] 标题化合物根据用于实施例1的一般程序、从制品33d以64%收率制备。¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆): δ 1.90-1.92(1H,m),1.99-2.03(1H,m),3.14-3.18(1H,m),3.52-3.58(1H,m),3.71-3.75(1H,m),4.19-4.25(2H,m),7.14(1H,s),7.22(1H,d,J=8.0Hz),7.34(1H,d,J=8.0Hz),7.52-7.62(3H,m),7.85-7.87(2H,m),8.45(1H,s)。 $[M+H]^+$ 对于C₂₀H₁₈N₂O₃S计算,367;实测,367。

[0804] 实施例34:3-([[(4R)-7-(噻吩-3-基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基]氨基)吡啶-4-甲酸

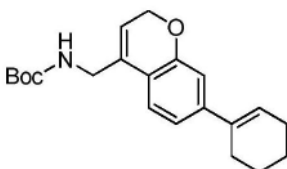
[0805]



[0806] 标题化合物根据用于实施例1的一般程序、从制品34d以62%收率制备。¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆): δ 1.92-1.93(1H,m),1.99-2.03(1H,m),3.16-3.17(1H,m),3.55-3.57(1H,m),3.71-3.75(1H,m),4.20-4.24(2H,m),7.13(1H,s),7.22(1H,d,J=8.4Hz),7.34(1H,d,J=8.0Hz),7.52-7.61(3H,m),7.85-7.86(2H,m),8.44(1H,s)。 $[M+H]^+$ 对于C₂₀H₁₈N₂O₃S计算,367;实测,367。

[0807] 制品35a:N-{[7-(环己-1-烯-1-基)-2H-色烯-4-基]甲基}氨基甲酸叔丁酯

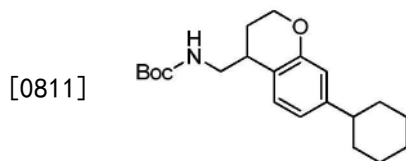
[0808]



[0809] 向制品3b(600mg,1.76mmol)在二氧六环(25mL)中的溶液添加化合物1-环己烯-基-硼酸频哪醇酯(404mg,1.94mmol)、Pd(PPh₃)₄(204mg,1.76mmol)、Na₂CO₃(8.0mL,2.0mol/L,14mmol)。在氮气下,将混合物在80℃下搅拌过夜。将混合物过滤并浓缩。将残余物通过硅

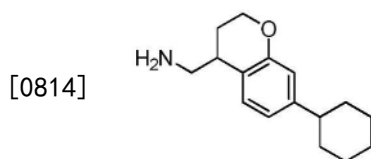
胶色谱法 (PE:EtOAc=5:1) 纯化以给出450mg (75%) 作为淡红色固体的标题化合物。[M+H] 对于 $C_{21}H_{27}NO_3$ 计算, 342; 实测, 342。

[0810] 制品35b: N-[(7-环己基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基)甲基]氨基甲酸叔丁酯



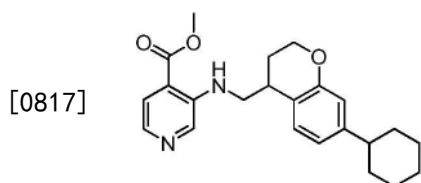
[0812] 标题化合物根据用于制品3e的一般程序、从制品35a以88%收率制备。[M+H] 对于 $C_{21}H_{31}NO_3$ 计算, 346; 实测, 346。

[0813] 制品35c: (7-环己基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基)甲胺



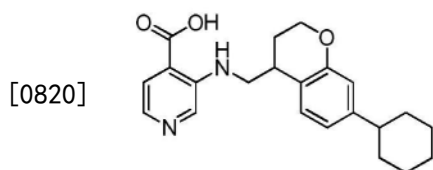
[0815] 向制品35b (400mg, 1.16mmol) 在EtOAc (10mL) 中的溶液添加EtOAc/HCl (10mL, 1.0M), 并且将反应混合物在室温下搅拌持续4h。将反应混合物浓缩, 并且残余物被溶解在饱和的含水 K_2CO_3 (20mL) 中并且用EtOAc (3x10 mL) 萃取。将有机物干燥(Na_2SO_4) 并且浓缩以给出289mg (定量的) 作为淡棕色油的标题化合物。[M+H] 对于 $C_{16}H_{23}NO$ 计算, 246; 实测, 246。

[0816] 制品35d: 3-([[(4R)-7-环己基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基]氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



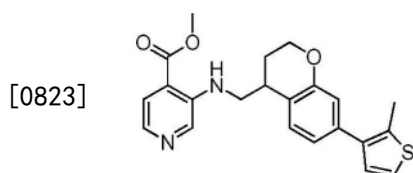
[0818] 标题化合物根据用于制品1e的一般程序、从制品35c以20%收率制备。[M+H] 对于 $C_{23}H_{28}N_2O_3$ 计算, 381; 实测, 381。

[0819] 实施例35: 3-([[(4R)-7-环己基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基]氨基)吡啶-4-甲酸



[0821] 标题化合物根据用于实施例1的一般程序、从制品35d以48%收率制备。 1H NMR (300MHz, $DMSO-d_6$): δ 1.31-1.37 (5H, m), 1.66-1.97 (7H, m), 2.36-2.39 (1H, m), 3.06-3.08 (1H, m), 3.46-3.48 (1H, m), 3.64-3.69 (1H, m), 4.14-4.17 (2H, m), 6.60 (1H, s), 6.71 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 7.20 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.57 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 7.85 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 8.41 (1H, s)。[M+H] 对于 $C_{22}H_{26}N_2O_3$ 计算, 367; 实测, 367。

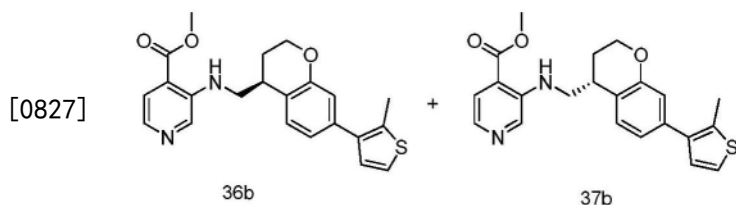
[0822] 制品36a: 3-([7-(2-甲基噻吩-3-基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基)氨基吡啶-4-甲酸甲酯



[0824] 向制品14c (285mg, 0.756mmol) 在DME (15mL) 中的溶液添加化合物2-甲基噻吩-3-硼酸(161mg, 1.13mmol)、Pd(PPh₃)₄ (88mg, 0.76mmol) 和Na₂CO₃ (1.2mL, 2N, 2.4mmol)。将混合物在回流下、在氮气下搅拌过夜。将混合物用EtOAc稀释, 过滤, 并且浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(PE:EtOAc=1:1) 纯化以给出117mg (39%) 作为黄色油的标题化合物。[M+H] 对于C₂₂H₂₂N₂O₃S计算, 395; 实测, 395。

[0825] 制品36b: 3-([[(4S)-7-(2-甲基噻吩-3-基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基]氨基)吡啶-4-甲酸甲酯; 和

[0826] 制品37b: 3-([[(4R)-7-(2-甲基噻吩-3-基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基]氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



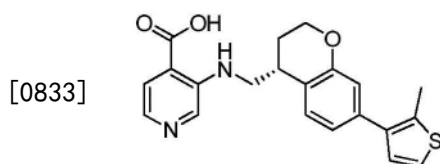
[0828] 将制品36a (117mg) 通过手性HPLC(柱: Chiralcel OD, 250mm*4.6mm5um; 流动相: 己烷:EtOH:DEA=70:30:0.2; F:1.0mL/min; W:230nm; T=30℃) 分离, 给出47mg (31%) 的制品36b (8.686min) 和44mg (29%) 的制品37b (10.759min), 各自作为黄色油。

[0829] 实施例36: 3-([[(4S)-7-(2-甲基噻吩-3-基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基]氨基)吡啶-4-甲酸



[0831] 标题化合物根据用于实施例1的一般程序、从制品36b以91%收率制备。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ1.89-1.93 (1H, m), 2.00-2.05 (1H, m), 2.46 (3H, s), 3.19-3.22 (1H, m), 3.57-3.62 (1H, m), 3.76-3.80 (1H, m), 4.17-4.28 (2H, m), 6.82 (1H, s), 6.91-6.93 (1H, m), 7.07 (1H, d, J=5.2Hz), 7.32-7.39 (2H, m), 7.92-7.96 (2H, m), 8.07-8.09 (1H, m), 8.56 (1H, s)。[M+H] 对于C₂₁H₂₀N₂O₃S计算, 381; 实测, 381。

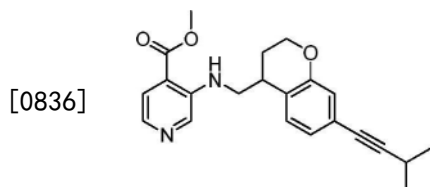
[0832] 实施例37: 3-([[(4R)-7-(2-甲基噻吩-3-基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基]氨基)吡啶-4-甲酸



[0834] 标题化合物根据用于实施例1的一般程序、从制品37b以95%收率制备。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ1.90-1.93 (1H, m), 2.01-2.04 (1H, m), 2.46 (3H, s), 3.16-3.21 (1H, m),

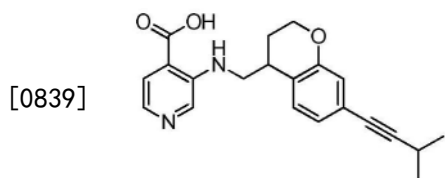
3.51-3.59 (1H,m), 3.72-3.77 (1H,m), 4.19-4.25 (2H,m), 6.82 (1H,s), 6.91-6.93 (1H,m), 7.07 (1H,d, J=5.2Hz), 7.32-7.38 (2H,m), 7.65 (1H,d, J=5.2Hz), 7.88 (1H,d, J=5.2Hz), 8.47 (1H,s)。[M+H]⁺对于C₂₁H₂₀N₂O₃S计算, 381; 实测, 381。

[0835] 制品38a: 3-({[7-(3-甲基丁-1-炔-1-基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



[0837] 在室温下、在N₂下, 向制品14c (50mg, 0.13mmol)、3-甲基-1-丁炔 (27mg, 0.40mmol)、PPh₃ (17mg, 0.065mmol) 和CuI (5mg, 0.026mmol) 在TEA (10mL) 中的悬浮液添加Pd₂(dba)₃ (12mg, 0.013mmol)。将反应在回流下搅拌过夜。将反应浓缩并且通过制备型HPLC纯化以给出25mg (52%) 作为黄色油的标题化合物。[M+H]⁺对于C₂₂H₂₄N₂O₃计算, 365; 实测, 365。

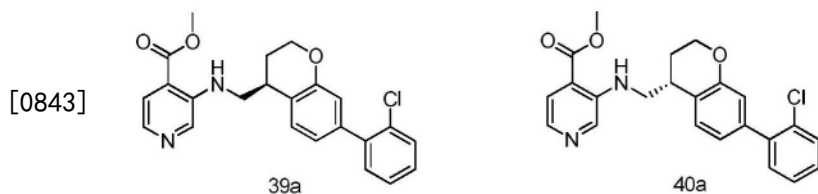
[0838] 实施例38: 3-({[7-(3-甲基丁-1-炔-1-基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸



[0840] 标题化合物根据用于实施例1的一般程序、从制品38a以83%收率制备。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.19-1.26 (6H,m), 1.87-1.99 (2H,m), 2.75-2.82 (1H,m), 3.12-3.15 (1H,m), 3.48-3.54 (1H,m), 3.66-3.71 (1H,m), 4.15-4.21 (2H,m), 6.73 (1H,d, J=1.2Hz), 6.84 (1H,dd, J=1.2, 8.0Hz), 7.26 (1H,d, J=8.0Hz), 7.57 (1H,d, J=4.4Hz), 7.84 (1H,d, J=4.4Hz), 8.41 (1H,s)。[M+H]⁺对于C₂₁H₂₂N₂O₃计算, 351; 实测, 351。

[0841] 制品39a: 3-({[(4S)-7-(2-氯苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯; 和

[0842] 制品40a: 3-({[(4R)-7-(2-氯苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯

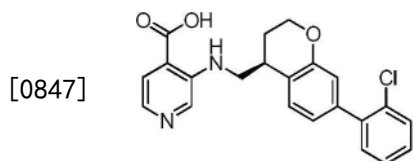


[0844] 向制品14c (300mg, 0.8mmol) 在DMF (10mL) 中的溶液添加2-氯苯硼酸 (186mg, 1.2mmol)、Pd(PPh₃)₄ (92mg, 0.08mmol) 和K₂CO₃ (221mg, 1.6mmol)。在氮气下, 将混合物在105℃下搅拌持续12h。将混合物过滤并浓缩, 并且将残余物通过硅胶色谱法 (PE:EtOAc=2:1) 纯化以给出150mg (46%) 作为无色油的外消旋体。[M+H]⁺对于C₂₃H₂₁ClN₂O₃计算, 409; 实测, 409。

[0845] 通过手性HPLC (柱: Chiralcel: IA 5um 4.6*250mm, 流动相: 己烷:EtOH=70:30, F:

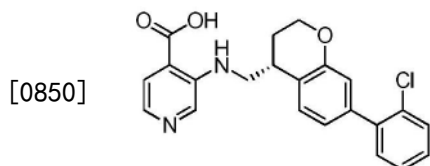
1.0mL/min, W:230nm, T:30℃) 的分离给出40mg (27%) 的制品40a (8.862min) 和45mg (30%) 的制品39a (11.567min), 各自作为黄色油。

[0846] 实施例39:3-([(4S)-7-(2-氯苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基)氨基吡啶-4-甲酸



[0848] 标题化合物根据用于实施例1的一般程序、从制品39a以90%收率制备。¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ1.92-1.97 (1H, m), 2.08-2.12 (1H, m), 3.18-3.21 (1H, m), 3.51-3.56 (1H, m), 3.67-3.72 (1H, m), 4.14-4.23 (2H, m), 6.73 (1H, s), 6.79 (1H, d, J=9.2Hz), 7.19-7.25 (4H, m), 7.37 (1H, d, J=9.6Hz), 7.13 (1H, d, J=2.0Hz), 8.12 (1H, d, J=4.0Hz), 8.29 (1H, s)。[M+H]⁺对于C₂₂H₁₉ClN₂O₃计算, 395; 实测, 395。

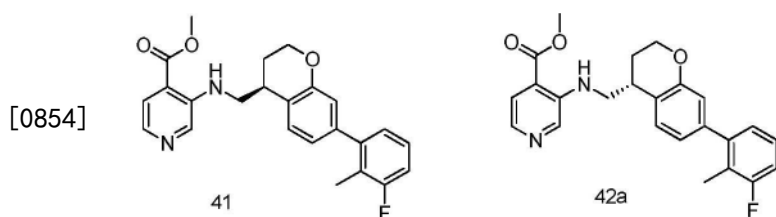
[0849] 实施例40:3-([(4R)-7-(2-氯苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基)氨基吡啶-4-甲酸



[0851] 标题化合物根据用于实施例1的一般程序、从制品40a以81%收率制备。¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ1.92-1.97 (1H, m), 2.08-2.12 (1H, m), 3.18-3.21 (1H, m), 3.51-3.56 (1H, m), 3.67-3.72 (1H, m), 4.14-4.23 (2H, m), 6.73 (1H, s), 6.79 (1H, d, J=9.2Hz), 7.19-7.25 (4H, m), 7.37 (1H, d, J=9.6Hz), 7.13 (1H, d, J=2.0Hz), 8.12 (1H, d, J=4.0Hz), 8.29 (1H, s)。[M+H]⁺对于C₂₂H₁₉ClN₂O₃计算, 395; 实测, 395。

[0852] 制品41a:3-([(4S)-7-(3-氟-2-甲基苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基)氨基吡啶-4-甲酸甲酯, 和

[0853] 制品42a:3-([(4R)-7-(3-氟-2-甲基苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基)氨基吡啶-4-甲酸甲酯

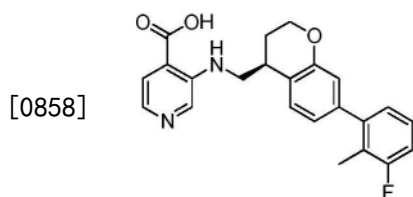


[0855] 向制品14c (400mg, 1.06mmol) 在二氧六环(10mL) 中的溶液添加3-氟-2-甲基苯硼酸(245mg, 1.59mmol)、Pd(PPh₃)₄ (123mg, 1.06mmol) 和Na₂CO₃ (338mg, 3.18mmol)。在氮气下, 将混合物在110℃下搅拌过夜。将混合物用EtOAc稀释, 过滤, 并且浓缩。通过硅胶色谱法(PE:EtOAc=1:1) 的纯化给出170mg (39%) 作为黄色油的标题化合物。[M+H]⁺对于C₂₄H₂₃FN₂O₃计算, 407; 实测, 407。

[0856] 通过手性HPLC(柱:Chiralcel IC, 250*4.6mm 5um; 流动相:己烷:EtOH=70:30; F:

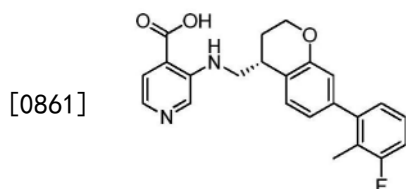
1.0mL/min;W:230nm;T=30℃)的分离给出68mg (32%)的制品41a (6.921min)和68mg (32%)的制品42a (7.486min),各自作为黄色油。

[0857] 实施例41:3-([(4S)-7-(3-氟-2-甲基苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基)氨基)吡啶-4-甲酸



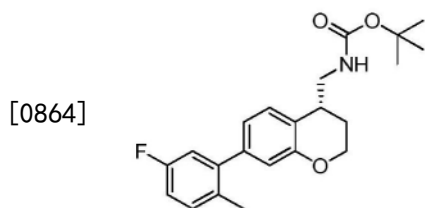
[0859] 标题化合物根据用于实施例1的一般程序、从制品41a以81%收率制备。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ1.91-2.05 (2H, m), 2.13 (3H, s), 3.18-3.22 (1H, m), 3.55-3.60 (1H, m), 3.74-3.79 (1H, m), 4.19-4.26 (2H, m), 6.74 (1H, s), 6.82-6.84 (1H, m), 7.04 (1H, d, J=8.0Hz), 7.15 (1H, t, J=8.8Hz), 7.24-7.30 (1H, m), 7.39 (1H, d, J=8.0Hz), 7.60 (1H, d, J=5.2Hz), 7.87 (1H, d, J=5.2Hz), 8.46 (1H, s)。[M+H]⁺对于C₂₃H₂₁FN₂O₃计算, 393; 实测, 393。

[0860] 实施例42:3-([(4R)-7-(3-氟-2-甲基苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基)氨基)吡啶-4-甲酸



[0862] 标题化合物根据用于实施例1的一般程序、从制品42a以85%收率制备。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ1.94-2.13 (2H, m), 2.13 (3H, s), 3.18-3.21 (1H, m), 3.54-3.60 (1H, m), 3.74-3.79 (1H, m), 4.21-4.26 (2H, m), 6.74 (1H, s), 6.82-6.84 (1H, m), 7.04 (1H, d, J=7.6Hz), 7.15 (1H, t, J=8.8Hz), 7.24-7.30 (1H, m), 7.39 (1H, d, J=8.0Hz), 7.59 (1H, d, J=4.8Hz), 7.86 (1H, d, J=5.2Hz), 8.46 (1H, s)。[M+H]⁺对于C₂₃H₂₁FN₂O₃计算, 393; 实测, 393。

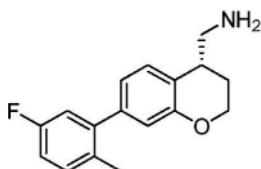
[0863] 制品43a:N-([(4R)-7-(5-氟-2-甲基苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基)氨基甲酸叔丁酯



[0865] 在室温下、在N₂下,向制品18d (200mg, 0.58mmol)、5-氟-2-甲基苯硼酸 (135mg, 0.88mmol)和Na₂CO₃ (184mg, 1.74mmol)在二氧六环 (10mL)和H₂O (0.5mL)中的悬浮液添加Pd(PPh₃)₄ (67mg, 0.06mmol)。将反应在100℃下搅拌过夜。将反应过滤并且通过硅胶色谱法 (PE:EtOAc=10:1)纯化以给出150mg (70%)作为黄色油的标题化合物。[M+H]⁺对于C₂₂H₂₆FN₂O₃计算, 372; 实测, 372。

[0866] 制品43b:[(4R)-7-(5-氟-2-甲基苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲胺

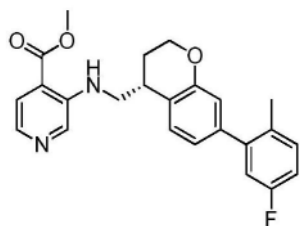
[0867]



[0868] 在室温下,向制品43a (150mg, 0.40mmol) 在EtOAc (5mL) 中的溶液添加HCl/EtOAc (8mL, 1.0M), 并且将反应搅拌持续2h。将溶液浓缩,再溶解于EtOAc中,并且用饱和 Na_2CO_3 洗涤。将有机层干燥(Na_2SO_4)并且浓缩以给出作为黄色油的标题化合物。 $[\text{M}+\text{H}]$ 对于 $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{FN}$ 计算, 272; 实测, 272。

[0869] 制品43c: 3-({[(4R)-7-(5-氟-2-甲基苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯

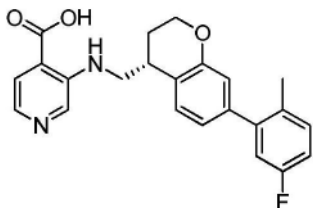
[0870]



[0871] 标题化合物根据用于制品4d的程序、从制品43b以49%收率制备。 $[\text{M}+\text{H}]$ 对于 $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}_3$ 计算, 407; 实测, 407。

[0872] 实施例43: 3-({[(4R)-7-(5-氟-2-甲基苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸

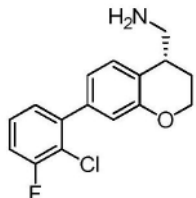
[0873]



[0874] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品43c以89%收率制备。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1.90-1.94 (1H, m), 2.01-2.05 (1H, m), 2.20 (3H, s), 3.17-3.21 (1H, m), 3.53-3.59 (1H, m), 3.74-3.79 (1H, m), 4.18-4.26 (2H, m), 6.75 (1H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 6.85 (1H, dd, $J=1.6, 8.0\text{Hz}$), 6.98 (1H, dd, $J=2.8, 9.6\text{Hz}$), 7.09 (1H, td, $J=3.2, 8.8\text{Hz}$), 7.30 (1H, dd, $J=5.6, 8.4\text{Hz}$), 7.39 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.58 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 7.86 (1H, d, $J=3.2\text{Hz}$), 8.44 (1H, s)。 $[\text{M}+\text{H}]$ 对于 $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}_3$ 计算, 393; 实测, 393。

[0875] 制品44a: [(4R)-7-(2-氯-3-氟苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲胺

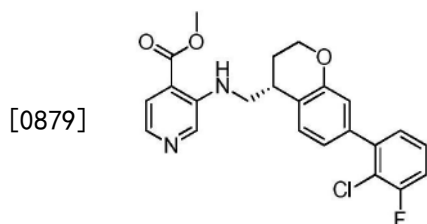
[0876]



[0877] 标题化合物根据用于制品43a和制品43b的程序、从2-氯-3-氟苯硼酸和制品18d以78%收率制备。 $[\text{M}+\text{H}]$ 对于 $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClFN}$ 计算, 292; 实测, 292。

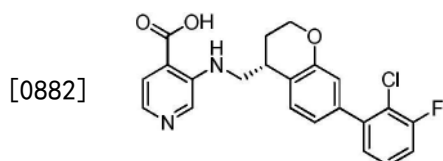
[0878] 制品44b: 3-({[(4R)-7-(2-氯-3-氟苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}

氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



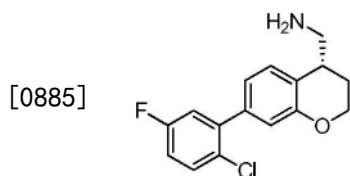
[0880] 标题化合物根据用于制品4d的程序、从制品44a以28%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₃H₂₀ClFN₂O₃计算,427;实测,427。

[0881] 实施例44:3-([[(4R)-7-(2-氯-3-氟苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基]氨基)吡啶-4-甲酸



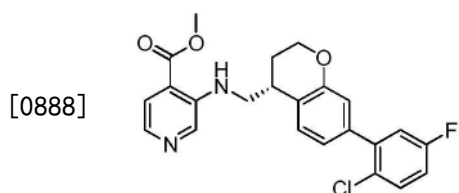
[0883] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品44b以48%收率制备。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ1.90-1.96 (m, 1H), 2.00-2.07 (m, 1H), 3.19-3.23 (m, 1H), 3.53-3.59 (m, 1H), 3.73-3.78 (m, 1H), 4.20-4.29 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 7.04 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.28-7.32 (m, 1H), 7.43-7.49 (m, 2H), 7.56-7.60 (m, 2H), 7.86 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.46 (s, 1H)。[M+H]⁺对于C₂₂H₁₈ClFN₂O₃计算,413;实测,413。

[0884] 制品45a: [(4R)-7-(2-氯-5-氟苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲胺



[0886] 标题化合物根据用于制品43a和制品43b的程序、从2-氯-5-氟苯硼酸和制品18d以77%收率制备。[M+H]⁺对于C₁₆H₁₅ClFN₂O计算,292;实测,292。

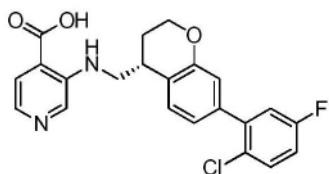
[0887] 制品45b:3-([[(4R)-7-(2-氯-5-氟苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基]氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



[0889] 标题化合物根据用于制品4d的程序、从制品45a以46%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₃H₂₀ClFN₂O₃计算,427;实测,427。

[0890] 实施例45:3-([[(4R)-7-(2-氯-5-氟苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基]氨基)吡啶-4-甲酸

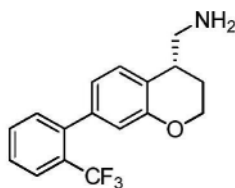
[0891]



[0892] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品45b以52%收率制备。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ1.89-1.94 (m, 1H), 1.99-2.07 (m, 1H), 3.18-3.22 (m, 1H), 3.52-3.60 (m, 1H), 3.74-3.79 (m, 1H), 4.18-4.28 (m, 2H), 6.85 (d, J=1.2Hz, 1H), 6.94 (dd, J=7.6Hz, 1.2Hz, 1H), 7.24-7.29 (m, 2H), 7.43 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.58-7.61 (m, 2H), 7.86 (d, J=4.8Hz, 1H), 8.46 (s, 1H)。[M+H]⁺对于C₂₂H₁₈ClFN₂O₃计算, 413; 实测, 413。

[0893] 制品46a: [(4R)-7-[2-(三氟甲基)苯基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲胺

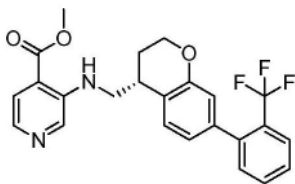
[0894]



[0895] 标题化合物根据用于制品43a和制品43b的程序、从2-(三氟甲基)苯硼酸和制品18d以59%收率制备。[M+H]⁺对于C₁₇H₁₆F₃N₂O计算, 308; 实测, 292。

[0896] 制品46b: 3-([(4R)-7-[2-(三氟甲基)苯基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基)氨基)吡啶-4-甲酸甲酯

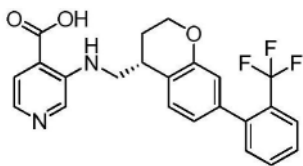
[0897]



[0898] 标题化合物根据用于制品4d的程序、从制品45a以62%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₄H₂₁F₃N₂O₃计算, 443; 实测, 443。

[0899] 实施例46: 3-([(4R)-7-[2-(三氟甲基)苯基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基)氨基)吡啶-4-甲酸

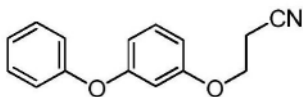
[0900]



[0901] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品46b以66%收率制备。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ1.90-1.95 (1H, m), 2.01-2.05 (1H, m), 3.17-3.24 (1H, m), 3.52-3.60 (1H, m), 3.74-3.80 (1H, m), 4.20-4.26 (2H, m), 6.72 (1H, s), 6.81 (1H, d, J=7.5Hz), 7.37-7.41 (2H, m), 7.58-7.62 (2H, m), 7.70 (1H, t, J=7.5Hz), 7.80-7.87 (2H, m), 8.46 (1H, s)。[M+H]⁺对于C₂₃H₁₉F₃N₂O₃计算, 429; 实测, 429。

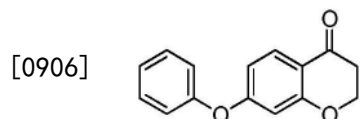
[0902] 制品47a: 3-(3-苯氧基苯氧基)丙腈

[0903]



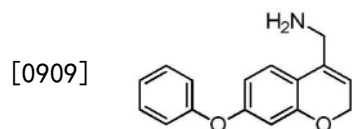
[0904] 向3-苯氧基苯酚(3.0g, 16.1mmol)在乙腈(10.6mL, 161mmol)中的溶液添加叔-BuOH(120mg, 1.6mmol)和 K_2CO_3 (225mg, 1.6mmol)。使混合物回流持续2天。将反应过滤并浓缩,并且将残余物通过HPLC纯化以给出2.78g(72%)作为无色胶状物的标题化合物。 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$): δ 2.80(2H, t, $J=6.0$ Hz), 4.15(2H, t, $J=6.0$ Hz), 6.55(1H, s), 6.64(2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.02(2H, d, $J=7.6$ Hz), 7.12(1H, t, $J=7.2$ Hz), 7.23(1H, t, $J=8.0$ Hz) 7.35(2H, t, $J=8.0$ Hz)。

[0905] 制品47b: 7-苯氧基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-酮



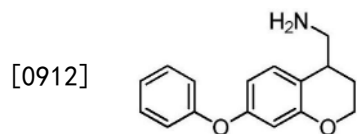
[0907] 在氮气下、在0-5℃下,向制品47a(2.78g, 11.6mmol)在TFA(4.5mL)中的溶液缓慢添加TfOH(1.54mL)。将混合物在0-5℃下搅拌持续3h,并且然后在室温下搅拌持续16h。将反应冷却至0℃并且用水猝灭,在室温下搅拌持续3h。将反应用EtOAc萃取,用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),并且浓缩。将残余物通过HPLC纯化以给出2.5g(89%)作为黄色胶状物的标题化合物。 1H NMR(300MHz, $DMSO-d_6$): δ 2.73(2H, t, $J=6.3$ Hz), 4.50(2H, t, $J=6.6$ Hz), 6.42(1H, s), 6.62(1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.13(2H, d, $J=7.8$ Hz), 7.26(1H, t, $J=7.2$ Hz), 7.46(2H, t, $J=8.1$ Hz) 7.75(1H, d, $J=8.7$ Hz)。[M+H]对于 $C_{15}H_{12}O_3$ 计算,241;实测,241。

[0908] 制品47c: (7-苯氧基-2H-色烯-4-基)甲胺



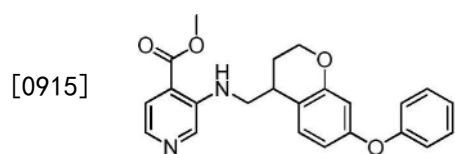
[0910] 标题化合物根据用于制品16a的一般程序、从制品47b以65%收率制备。 1H NMR(400MHz, $MeOD-d_4$): δ 3.89(2H, s), 4.72(2H, d, $J=4.0$ Hz), 5.86(1H, t, $J=3.6$ Hz), 6.35(1H, s), 6.49(1H, d, $J=6.0$ Hz), 6.94(2H, d, $J=3.6$ Hz), 7.08(1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.15(1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.30(2H, t, $J=8.0$ Hz)。[M+H]对于 $C_{16}H_{15}NO_2$ 计算,254;实测,254。

[0911] 制品47d: (7-苯氧基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基)甲胺



[0913] 在室温下、在 N_2 下,向制品47c(1.5g, 6.0mmol)在MeOH(150mL)和一滴浓HCl中的溶液添加10%Pd/C(250mg)。在室温下、在 H_2 下,将悬浮液搅拌持续16h。将反应混合物通过硅藻土过滤,并且pH采用饱和 Na_2CO_3 被调节至8~9。将溶液干燥(Na_2SO_4)并且浓缩以给出1.0g(67%)作为黄色胶状物的标题化合物。[M+H]对于 $C_{16}H_{17}NO_2$ 计算,256;实测,256。

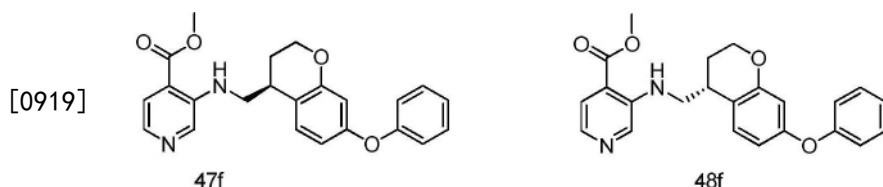
[0914] 制品47e: 3-{[(7-苯氧基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基)甲基]氨基}吡啶-4-甲酸甲酯



[0916] 标题化合物根据用于制品1e的一般程序、从制品47d以15%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₃H₂₂N₂O₄计算,390;实测,390。

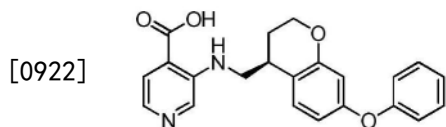
[0917] 制品47f:3-([[(4S)-7-苯氧基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基]氨基)吡啶-4-甲酸甲酯;和

[0918] 制品48f:3-([[(4R)-7-苯氧基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基]氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



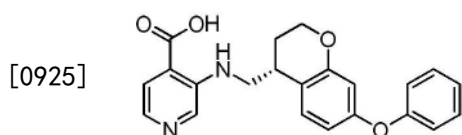
[0920] 将制品47e(120mg)通过手性HPLC(柱:Chiralcel IA,250mm*4.6mm 5um;流动相:己烷:EtOH=60:40;F:1.0mL/min;W:230nm;T=30℃)纯化以给出43mg(36%)的制品48f(7.36min)和45mg(38%)的制品47f(10.26min),各自作为浅黄色油。

[0921] 实施例47:3-([[(4S)-7-苯氧基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基]氨基)吡啶-4-甲酸



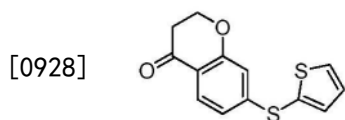
[0923] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品47f以74%收率制备。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ1.84-1.88(1H,m),1.95-2.03(1H,m),3.13-3.17(1H,m),3.53-3.59(1H,m),3.72-3.77(1H,m),4.14-4.25(2H,m),6.37(1H,s),6.50(1H,d,J=8.4Hz),6.99(2H,d,J=8.0Hz),7.12-7.16(1H,m),7.32-7.41(3H,m),7.94(2H,s),8.55(1H,s)。¹³C NMR(100MHz,DMSO-d₆):δ155.1,154.8,154.5,154.2,153.9,153.6,153.3,153.0,152.7,152.4,152.1,151.8,151.5,151.2,150.9,150.6,150.3,150.0,149.7,149.4,149.1,148.8,148.5,148.2,147.9,147.6,147.3,147.0,146.7,146.4,146.1,145.8,145.5,145.2,144.9,144.6,144.3,144.0,143.7,143.4,143.1,142.8,142.5,142.2,141.9,141.6,141.3,141.0,140.7,140.4,140.1,139.8,139.5,139.2,138.9,138.6,138.3,138.0,137.7,137.4,137.1,136.8,136.5,136.2,135.9,135.6,135.3,135.0,134.7,134.4,134.1,133.8,133.5,133.2,132.9,132.6,132.3,132.0,131.7,131.4,131.1,130.8,130.5,130.2,129.9,129.6,129.3,129.0,128.7,128.4,128.1,127.8,127.5,127.2,126.9,126.6,126.3,126.0,125.7,125.4,125.1,124.8,124.5,124.2,123.9,123.6,123.3,123.0,122.7,122.4,122.1,121.8,121.5,121.2,120.9,120.6,120.3,120.0,119.7,119.4,119.1,118.8,118.5,118.2,117.9,117.6,117.3,117.0,116.7,116.4,116.1,115.8,115.5,115.2,114.9,114.6,114.3,114.0,113.7,113.4,113.1,112.8,112.5,112.2,111.9,111.6,111.3,111.0,110.7,110.4,110.1,109.8,109.5,109.2,108.9,108.6,108.3,108.0,107.7,107.4,107.1,106.8,106.5,106.2,105.9,105.6,105.3,105.0,104.7,104.4,104.1,103.8,103.5,103.2,102.9,102.6,102.3,102.0,101.7,101.4,101.1,100.8,100.5,100.2,99.9,99.6,99.3,99.0,98.7,98.4,98.1,97.8,97.5,97.2,96.9,96.6,96.3,96.0,95.7,95.4,95.1,94.8,94.5,94.2,93.9,93.6,93.3,93.0,92.7,92.4,92.1,91.8,91.5,91.2,90.9,90.6,90.3,90.0,89.7,89.4,89.1,88.8,88.5,88.2,87.9,87.6,87.3,87.0,86.7,86.4,86.1,85.8,85.5,85.2,84.9,84.6,84.3,84.0,83.7,83.4,83.1,82.8,82.5,82.2,81.9,81.6,81.3,81.0,80.7,80.4,80.1,79.8,79.5,79.2,78.9,78.6,78.3,78.0,77.7,77.4,77.1,76.8,76.5,76.2,75.9,75.6,75.3,75.0,74.7,74.4,74.1,73.8,73.5,73.2,72.9,72.6,72.3,72.0,71.7,71.4,71.1,70.8,70.5,70.2,69.9,69.6,69.3,69.0,68.7,68.4,68.1,67.8,67.5,67.2,66.9,66.6,66.3,66.0,65.7,65.4,65.1,64.8,64.5,64.2,63.9,63.6,63.3,63.0,62.7,62.4,62.1,61.8,61.5,61.2,60.9,60.6,60.3,60.0,59.7,59.4,59.1,58.8,58.5,58.2,57.9,57.6,57.3,57.0,56.7,56.4,56.1,55.8,55.5,55.2,54.9,54.6,54.3,54.0,53.7,53.4,53.1,52.8,52.5,52.2,51.9,51.6,51.3,51.0,50.7,50.4,50.1,49.8,49.5,49.2,48.9,48.6,48.3,48.0,47.7,47.4,47.1,46.8,46.5,46.2,45.9,45.6,45.3,45.0,44.7,44.4,44.1,43.8,43.5,43.2,42.9,42.6,42.3,42.0,41.7,41.4,41.1,40.8,40.5,40.2,40.0,39.7,39.4,39.1,38.8,38.5,38.2,37.9,37.6,37.3,37.0,36.7,36.4,36.1,35.8,35.5,35.2,34.9,34.6,34.3,34.0,33.7,33.4,33.1,32.8,32.5,32.2,31.9,31.6,31.3,31.0,30.7,30.4,30.1,30.0,29.7,29.4,29.1,28.8,28.5,28.2,27.9,27.6,27.3,27.0,26.7,26.4,26.1,25.8,25.5,25.2,24.9,24.6,24.3,24.0,23.7,23.4,23.1,22.8,22.5,22.2,21.9,21.6,21.3,21.0,20.7,20.4,20.1,20.0,19.7,19.4,19.1,18.8,18.5,18.2,17.9,17.6,17.3,17.0,16.7,16.4,16.1,15.8,15.5,15.2,14.9,14.6,14.3,14.0,13.7,13.4,13.1,12.8,12.5,12.2,11.9,11.6,11.3,11.0,10.7,10.4,10.1,10.0,9.7,9.4,9.1,8.8,8.5,8.2,7.9,7.6,7.3,7.0,6.7,6.4,6.1,5.8,5.5,5.2,4.9,4.6,4.3,4.0,3.7,3.4,3.1,2.8,2.5,2.2,1.9,1.6,1.3,1.0,0.7,0.4,0.1,0.0。

[0924] 实施例48:3-([[(4R)-7-苯氧基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基]氨基)吡啶-4-甲酸



[0926] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品48f以77%收率制备。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ1.86-1.89(1H,m),1.97-2.01(1H,m),3.14-3.16(1H,m),3.52-3.57(1H,m),3.73-3.77(1H,m),4.13-4.25(2H,m),6.37(1H,s),6.50(1H,d,J=8.0Hz),6.99(2H,d,J=8.0Hz),7.12-7.15(1H,m),7.32-7.41(3H,m),7.95(2H,s),8.56(1H,s)。¹³C NMR(100MHz,DMSO-d₆):δ155.1,154.8,154.5,154.2,153.9,153.6,153.3,153.0,152.7,152.4,152.1,151.8,151.5,151.2,150.9,150.6,150.3,150.0,149.7,149.4,149.1,148.8,148.5,148.2,147.9,147.6,147.3,147.0,146.7,146.4,146.1,145.8,145.5,145.2,144.9,144.6,144.3,144.0,143.7,143.4,143.1,142.8,142.5,142.2,141.9,141.6,141.3,141.0,140.7,140.4,140.1,139.8,139.5,139.2,138.9,138.6,138.3,138.0,137.7,137.4,137.1,136.8,136.5,136.2,135.9,135.6,135.3,135.0,134.7,134.4,134.1,133.8,133.5,133.2,132.9,132.6,132.3,132.0,131.7,131.4,131.1,130.8,130.5,130.2,129.9,129.6,129.3,129.0,128.7,128.4,128.1,127.8,127.5,127.2,126.9,126.6,126.3,126.0,125.7,125.4,125.1,124.8,124.5,124.2,123.9,123.6,123.3,123.0,122.7,122.4,122.1,121.8,121.5,121.2,120.9,120.6,120.3,120.0,119.7,119.4,119.1,118.8,118.5,118.2,117.9,117.6,117.3,117.0,116.7,116.4,116.1,115.8,115.5,115.2,114.9,114.6,114.3,114.0,113.7,113.4,113.1,112.8,112.5,112.2,111.9,111.6,111.3,111.0,110.7,110.4,110.1,109.8,109.5,109.2,108.9,108.6,108.3,108.0,107.7,107.4,107.1,106.8,106.5,106.2,105.9,105.6,105.3,105.0,104.7,104.4,104.1,103.8,103.5,103.2,102.9,102.6,102.3,102.0,101.7,101.4,101.1,100.8,100.5,100.2,99.9,99.6,99.3,99.0,98.7,98.4,98.1,97.8,97.5,97.2,96.9,96.6,96.3,96.0,95.7,95.4,95.1,94.8,94.5,94.2,93.9,93.6,93.3,93.0,92.7,92.4,92.1,91.8,91.5,91.2,90.9,90.6,90.3,90.0,89.7,89.4,89.1,88.8,88.5,88.2,87.9,87.6,87.3,87.0,86.7,86.4,86.1,85.8,85.5,85.2,84.9,84.6,84.3,84.0,83.7,83.4,83.1,82.8,82.5,82.2,81.9,81.6,81.3,81.0,80.7,80.4,80.1,79.8,79.5,79.2,78.9,78.6,78.3,78.0,77.7,77.4,77.1,76.8,76.5,76.2,75.9,75.6,75.3,75.0,74.7,74.4,74.1,73.8,73.5,73.2,72.9,72.6,72.3,72.0,71.7,71.4,71.1,70.8,70.5,70.2,69.9,69.6,69.3,69.0,68.7,68.4,68.1,67.8,67.5,67.2,66.9,66.6,66.3,66.0,65.7,65.4,65.1,64.8,64.5,64.2,63.9,63.6,63.3,63.0,62.7,62.4,62.1,61.8,61.5,61.2,60.9,60.6,60.3,60.0,59.7,59.4,59.1,58.8,58.5,58.2,57.9,57.6,57.3,57.0,56.7,56.4,56.1,55.8,55.5,55.2,54.9,54.6,54.3,54.0,53.7,53.4,53.1,52.8,52.5,52.2,51.9,51.6,51.3,51.0,50.7,50.4,50.1,49.8,49.5,49.2,48.9,48.6,48.3,48.0,47.7,47.4,47.1,46.8,46.5,46.2,45.9,45.6,45.3,45.0,44.7,44.4,44.1,43.8,43.5,43.2,42.9,42.6,42.3,42.0,41.7,41.4,41.1,40.8,40.5,40.2,40.0,39.7,39.4,39.1,38.8,38.5,38.2,37.9,37.6,37.3,37.0,36.7,36.4,36.1,35.8,35.5,35.2,34.9,34.6,34.3,34.0,33.7,33.4,33.1,32.8,32.5,32.2,31.9,31.6,31.3,31.0,30.7,30.4,30.1,30.0,29.7,29.4,29.1,28.8,28.5,28.2,27.9,27.6,27.3,27.0,26.7,26.4,26.1,25.8,25.5,25.2,24.9,24.6,24.3,24.0,23.7,23.4,23.1,22.8,22.5,22.2,21.9,21.6,21.3,21.0,20.7,20.4,20.1,20.0,19.7,19.4,19.1,18.8,18.5,18.2,17.9,17.6,17.3,17.0,16.7,16.4,16.1,15.8,15.5,15.2,14.9,14.6,14.3,14.0,13.7,13.4,13.1,12.8,12.5,12.2,11.9,11.6,11.3,11.0,10.7,10.4,10.1,10.0,9.7,9.4,9.1,8.8,8.5,8.2,7.9,7.6,7.3,7.0,6.7,6.4,6.1,5.8,5.5,5.2,4.9,4.6,4.3,4.0,3.7,3.4,3.1,2.8,2.5,2.2,1.9,1.6,1.3,1.0,0.7,0.4,0.1,0.0。

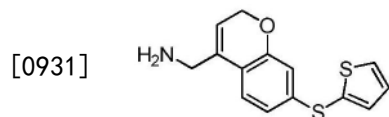
[0927] 制品49a:7-(噻吩-2-基硫基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-酮



[0929] 将7-溴色满-4-酮(1.5g,6.6mmol)、噻吩-2-硫醇(0.68mL,7.3mmol)和碳酸钾(1.37g,9.9mmol)合并并在密封容器中的ACN(50mL)中,并且将反应在78℃下加热过夜。将反

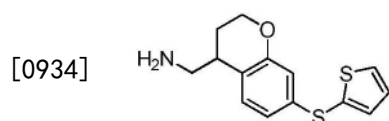
应冷却,过滤,并且浓缩。通过硅胶色谱法(10-60%EtOAc/己烷)的纯化给出1.6g(93%)作为黄色油的标题化合物。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6): δ 2.75(2H,t, $J=6.4\text{Hz}$),4.48(2H,t, $J=6.4\text{Hz}$),6.59(1H,d, $J=1.8\text{Hz}$),6.75(1H,dd, $J=8.4,1.8\text{Hz}$),7.13-7.17(1H,m),7.34(1H,dd, $J=3.6,1.2\text{Hz}$),8.58(1H,dd, $J=5.4,1.2\text{Hz}$),7.75(1H,d, $J=8.4\text{Hz}$)。[M+H]对于 $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_2\text{S}_2$ 计算,263;实测,263。

[0930] 制品49b:[7-(噻吩-2-基硫基)-2H-色烯-4-基]甲胺,盐酸盐



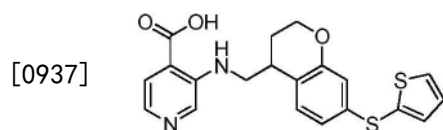
[0932] 标题化合物根据用于制品3a的一般程序、从制品49a以25%收率制备。[M+H]对于 $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NOS}_2$ 计算,276;实测,276。

[0933] 制品49c:[7-(噻吩-2-基硫基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲胺



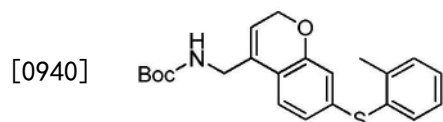
[0935] 标题化合物根据用于制品3e的一般程序、从制品49b以定量收率制备。[M+H]对于 $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NOS}_2$ 计算,278;实测,278。

[0936] 实施例49:3-({[7-(噻吩-2-基硫基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸



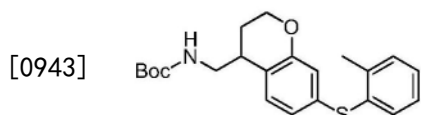
[0938] 标题化合物根据用于实施例13的一般程序、从制品49c以5%收率制备。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6): δ 1.86-1.98(2H,m),3.06-3.10(1H,m),3.43-3.49(1H,m),3.61-3.67(1H,m),4.10-4.20(2H,m),6.50(1H,d, $J=1.8\text{Hz}$),6.69(1H,dd, $J=8.0,1.8\text{Hz}$),7.17(1H,dd, $J=5.3,3.6\text{Hz}$),7.26(1H,d, $J=8.1\text{Hz}$),7.39-7.42(1H,m),7.57(1H,d, $J=4.4\text{Hz}$),7.81(1H,d, $J=4.4\text{Hz}$),7.82(1H,d, $J=0.9\text{Hz}$),8.37(1H,s)。[M+H]对于 $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ 计算,399;实测,399。

[0939] 制品50a:N-({7-[(2-甲基苯基)硫基]-2H-色烯-4-基}甲基)氨基甲酸叔丁酯



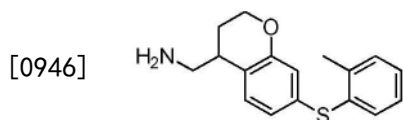
[0941] 在室温下、在 N_2 下,向制品16a(1.2g,3.5mmol)、2-甲基苯硫酚(438mg,3.53mmol)和Xantphos(102mg,0.176mmol)在二氧六环(25mL)和DIEA(1.2mL,7.0mmol)中的悬浮液添加 Pd_2dba_3 (82mg,0.088mmol)。将反应在回流下搅拌过夜。将反应过滤并且浓缩。通过硅胶色谱法(PE:EtOAc=5:1)的纯化给出483mg(36%)作为橙色油的标题化合物。[M+H]对于 $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{S}$ 计算,384;实测,384。

[0942] 制品50b:N-({7-[(2-甲基苯基)硫基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基}甲基)氨基甲酸叔丁酯



[0944] 在室温下,向制品50a (483mg, 1.26mmol) 在MeOH (10mL) 和AcOH (2mL) 中的溶液添加10%Pd/C (150mg)。在50psi H₂下,将混合物搅拌过夜。将反应过滤并且浓缩。将残余物溶解于EtOAc中,用饱和Na₂CO₃洗涤,干燥 (Na₂SO₄), 并且浓缩以给出450mg (93%) 作为浅棕色油的标题化合物。[M+H] 对于C₂₂H₂₇NO₃S计算,386;实测,386。

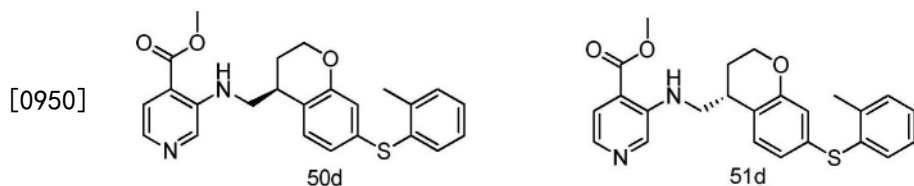
[0945] 制品50c: {7-[(2-甲基苯基) 硫基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基} 甲胺



[0947] 向制品50b (450mg, 1.17mmol) 在EtOAc (10mL) 中的溶液添加HCl/EtOAc (10mL, 1.0M), 并且将反应在室温下搅拌过夜。将溶液浓缩, 并且将残余物溶解于EtOAc中, 用饱和Na₂CO₃洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 并且浓缩以给出320mg (96%) 作为橙色油的标题化合物。[M+H] 对于C₁₇H₁₉NOS计算, 286; 实测, 286。

[0948] 制品50d: 3-({[(4S)-7-[(2-甲基苯基) 硫基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基] 甲基} 氨基) 吡啶-4-甲酸甲酯; 和

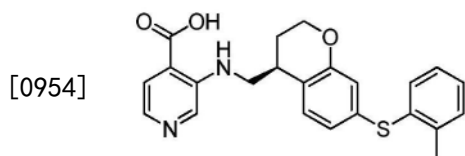
[0949] 制品51d: 3-({[(4R)-7-[(2-甲基苯基) 硫基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基] 甲基} 氨基) 吡啶-4-甲酸甲酯



[0951] 标题化合物的外消旋体 (150mg) 根据用于制品1e的一般程序、从制品50c以32%收率制备。[M+H] 对于C₂₄H₂₄N₂O₃S计算, 421; 实测, 421。

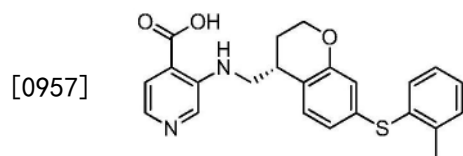
[0952] 通过手性HPLC (柱: Chiralcel: IA 5um 4.6*250mm, 流动相: 己烷: EtOH=50:50, F: 1.0mL/min, W: 230nm, T: 30°C) 的分离给出60mg (40%) 的制品51d (7.746min) 和62mg (41%) 的制品50d (10.602min), 各自作为黄色油。

[0953] 实施例50: 3-({[(4S)-7-[(2-甲基苯基) 硫基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基] 甲基} 氨基) 吡啶-4-甲酸



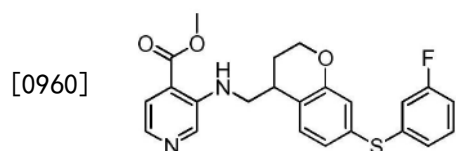
[0955] 标题化合物根据用于实施例1的一般程序、从制品56d以76%收率制备。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.84-1.88 (1H, m), 1.94-1.99 (1H, m), 2.31 (3H, s), 3.10-3.13 (1H, m), 3.48-3.54 (1H, m), 3.66-3.70 (1H, m), 4.12-4.22 (2H, m), 6.50 (1H, s), 6.67-6.70 (1H, m), 7.20-7.35 (5H, m), 7.57 (1H, d, J=5.2Hz), 7.85 (1H, d, J=4.8Hz), 8.41 (1H, s)。[M+H] 对于C₂₃H₂₂N₂O₃S计算, 407; 实测, 407。

[0956] 实施例51:3-([[(4R)-7-[(2-甲基苯基)硫基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基]氨基)吡啶-4-甲酸



[0958] 标题化合物根据用于实施例1的一般程序、从制品51d以90%收率制备。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ1.86-1.88 (1H, m), 1.96-1.98 (1H, m), 2.31 (3H, s), 3.10-3.13 (1H, m), 3.48-3.54 (1H, m), 3.66-3.71 (1H, m), 4.14-4.19 (2H, m), 6.50 (1H, s), 6.68-6.70 (1H, m), 7.22-7.35 (5H, m), 7.58 (1H, d, J=5.2Hz), 7.85 (1H, d, J=5.2Hz), 8.41 (1H, s)。[M+H]⁺对于C₂₃H₂₂N₂O₃S计算, 407; 实测, 407。

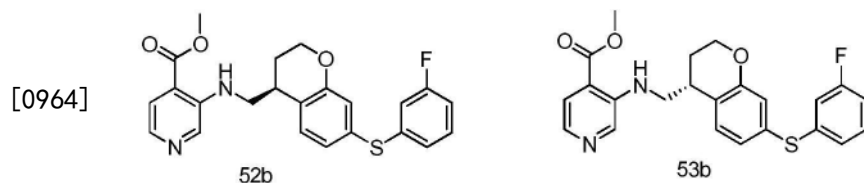
[0959] 制品52a:3-([[(7-[(3-氟苯基)硫基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基]氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



[0961] 向制品14c (310mg, 0.82mmol) 在THF (5mL) 中的溶液添加3,3'-二氟二苯基二硫化物(105mg, 0.41mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (34mg, 0.041mmol) 和Zn (65mg, 0.99mmol)。在氮气下, 将混合物在回流下搅拌过夜。将混合物用EtOAc稀释, 过滤, 并且浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(PE:EtOAc=1:1)纯化以给出112mg (32%) 作为黄色油的标题化合物。[M+H]⁺对于C₂₃H₂₁F₂O₃S计算, 425; 实测, 425。

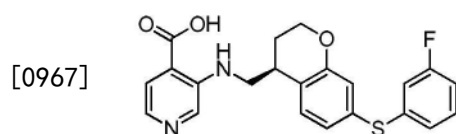
[0962] 制品52b:3-([[(4S)-7-[(3-氟苯基)硫基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基]氨基)吡啶-4-甲酸甲酯; 和

[0963] 制品53b:3-([[(4R)-7-[(3-氟苯基)硫基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基]氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



[0965] 将制品52a (112mg) 通过手性HPLC(柱:Chiralcel IA, 250mm*4.6mm 5um; 流动相:己烷:EtOH=50:50; F:1.0mL/min; W:230nm; T=30°C) 分离以给出44mg (29%) 的制品53b (7.697min) 和43mg (29%) 的制品52b (10.724min), 各自作为黄色油。

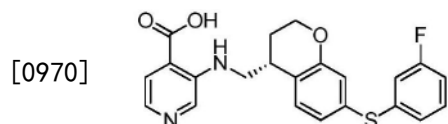
[0966] 实施例52:3-([[(4S)-7-[(3-氟苯基)硫基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基]氨基)吡啶-4-甲酸



[0968] 标题化合物根据用于实施例1的一般程序、从制品52b以78%收率制备。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ1.90-2.01 (2H, m), 3.15-3.18 (1H, m), 3.51-3.57 (1H, m), 3.69-3.74

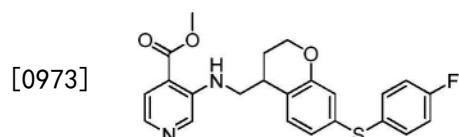
(1H,m), 4.18-4.24 (2H,m), 6.81 (1H,s), 6.89-6.92 (1H,m), 7.07-7.14 (3H,m), 7.37-7.42 (2H,m), 7.58 (1H,d, J=4.8Hz), 7.86 (1H,d, J=4.8Hz), 8.43 (1H,s)。[M+H]⁺对于C₂₂H₁₉FN₂O₃S计算, 411; 实测, 411。

[0969] 实施例53: 3-([[(4R)-7-[(3-氟苯基)硫基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基]氨基)吡啶-4-甲酸



[0971] 标题化合物根据用于实施例1的一般程序、从制品53b以68%收率制备。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.90-2.01 (2H,m), 3.15-3.18 (1H,m), 3.51-3.57 (1H,m), 3.69-3.74 (1H,m), 4.18-4.24 (2H,m), 6.81 (1H,s), 6.89-6.91 (1H,m), 7.07-7.14 (3H,m), 7.37-7.43 (2H,m), 7.57 (1H,d, J=4.8Hz), 7.85 (1H,d, J=5.2Hz), 8.42 (1H,s)。[M+H]⁺对于C₂₂H₁₉FN₂O₃S计算, 411; 实测, 411。

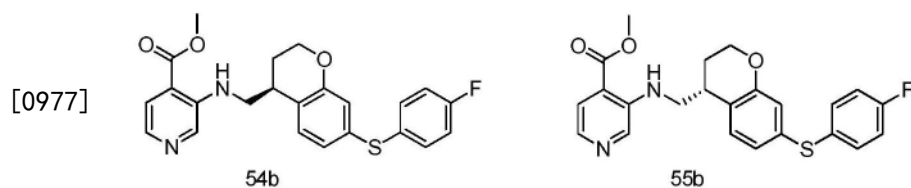
[0972] 制品54a: 3-([[(7-[(4-氟苯基)硫基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基]氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



[0974] 标题化合物根据用于制品52a的一般程序、从3,3'-二氟二苯基二硫化物以53%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₃H₂₁F₂O₃S计算, 425; 实测, 425。

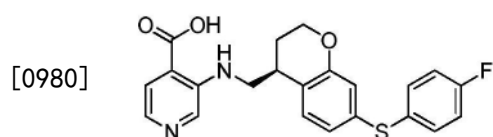
[0975] 制品54b: 3-([[(4S)-7-[(4-氟苯基)硫基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基]氨基)吡啶-4-甲酸甲酯; 和

[0976] 制品55b: 3-([[(4R)-7-[(4-氟苯基)硫基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基]氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



[0978] 将制品54a (179mg) 通过手性HPLC (柱: Chiralcel IA, 250mm*4.6mm 5um; 流动相: 己烷: EtOH=50:50; F: 1.0mL/min; W: 230nm; T=30°C) 分离以给出70mg (41%) 的制品55b (9.350min) 和70mg (41%) 的制品54b (16.515min), 各自作为黄色油。

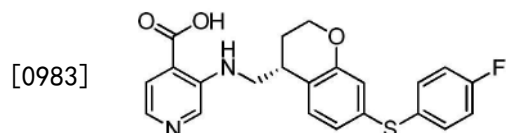
[0979] 实施例54: 3-([[(4S)-7-[(4-氟苯基)硫基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基]氨基)吡啶-4-甲酸



[0981] 标题化合物根据用于实施例1的一般程序、从制品54b以86%收率制备。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.84-1.98 (2H,m), 3.11-3.14 (1H,m), 3.48-3.54 (1H,m), 3.66-3.70

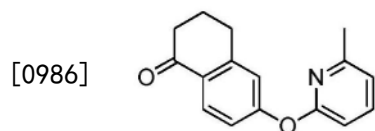
(1H,m), 4.13-4.20 (2H,m), 6.62 (1H,s), 6.75-6.78 (1H,m), 7.24-7.32 (3H,m), 7.41-7.45 (2H,m), 7.59 (1H,d, J=5.2Hz), 7.86 (1H,d, J=4.8Hz), 8.42 (1H,s)。[M+H] 对于 $C_{22}H_{19}FN_2O_3S$ 计算, 411; 实测, 411。

[0982] 实施例55: 3-([(4R)-7-[(4-氟苯基) 硫基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基] 甲基) 氨基) 吡啶-4-甲酸



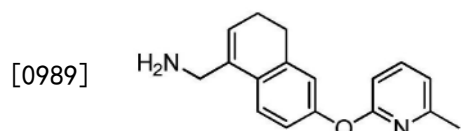
[0984] 标题化合物根据用于实施例1的一般程序、从制品55b以85%收率制备。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 1.84-2.00 (2H,m), 3.15-3.18 (1H,m), 3.48-3.54 (1H,m), 3.66-3.70 (1H,m), 4.13-4.22 (2H,m), 6.62 (1H,s), 6.76-6.78 (1H,m), 7.24-7.32 (3H,m), 7.41-7.45 (2H,m), 7.58 (1H,d, J=5.2Hz), 7.85 (1H,d, J=5.2Hz), 8.41 (1H,s)。[M+H] 对于 $C_{22}H_{19}FN_2O_3S$ 计算, 411; 实测, 411。

[0985] 制品56a: 6-[(6-甲基吡啶-2-基) 氧基]-1,2,3,4-四氢萘-1-酮



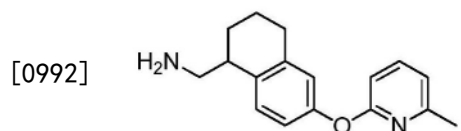
[0987] 在 N_2 下、在150℃下, 将6-羟基-1-四氢萘酮 (3.0g, 18mmol)、2-氟-6-甲基吡啶 (2.06g, 18.5mmol) 和 CS_2CO_3 (12.1g, 37.0mmol) 在DMF (150mL) 中的悬浮液在密封容器中搅拌过夜。将反应倾倒入水 (300mL) 中并用EtOAc (3×50mL) 萃取。将有机物干燥 (Na_2SO_4) 并且浓缩。通过硅胶色谱法 (PE:EA=5:1) 的纯化给出1.2g (26%) 作为红色油的标题化合物。[M+H] 对于 $C_{16}H_{15}NO_2$ 计算, 254; 实测, 254。

[0988] 制品56b: {6-[(6-甲基吡啶-2-基) 氧基]-3,4-二氢萘-1-基} 甲胺, 盐酸盐



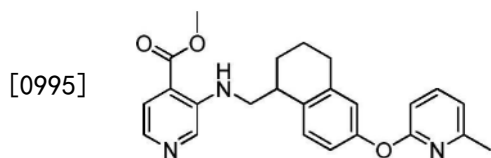
[0990] 标题化合物根据用于制品3a的一般程序、从制品56a以71%收率制备。[M+H] 对于 $C_{17}H_{18}N_2O$ 计算, 267; 实测, 267。

[0991] 制品56c: {6-[(6-甲基吡啶-2-基) 氧基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基} 甲胺



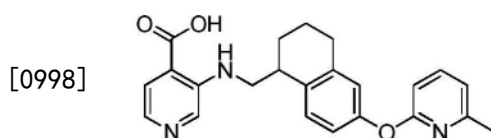
[0993] 标题化合物根据用于制品3e的一般程序、从制品56b以定量收率制备。[M+H] 对于 $C_{17}H_{20}N_2O$ 计算, 269; 实测, 269。

[0994] 制品56d: 3-([(6-[(6-甲基吡啶-2-基) 氧基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基) 甲基) 氨基) 吡啶-4-甲酸甲酯



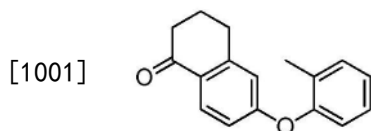
[0996] 标题化合物根据用于制品1e的程序、从制品56c以66%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₄H₂₅N₃O₃计算,404;实测,404。

[0997] 实施例56:3-[(6-[(6-甲基吡啶-2-基)氧基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基)氨基]吡啶-4-甲酸



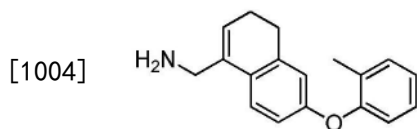
[0999] 标题化合物根据用于实施例1的一般程序、从制品56d以42%收率制备。¹H NMR (400MHz, MeOD-d₄): δ1.80-1.82 (1H, m), 1.97-2.01 (3H, m), 2.45 (3H, s), 2.81-2.85 (2H, m), 3.21-3.24 (1H, m), 3.51-3.66 (2H, m), 6.57 (1H, d, J=8.0Hz), 6.86-6.88 (2H, m), 7.00 (1H, d, J=7.2Hz), 7.34 (1H, d, J=9.2Hz), 7.68 (1H, t, J=8.0Hz), 7.83-7.89 (2H, m), 8.21 (1H, s)。[M+H]⁺对于C₂₃H₂₃N₃O₃计算,390;实测,390。

[1000] 制品57a:6-氨基-1,2,3,4-四氢萘-1-酮



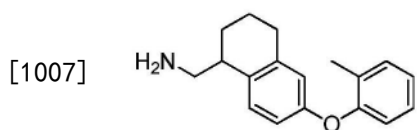
[1002] 在N₂下、在110℃下,将6-氨基-1,2,3,4-四氢萘-1-酮(1.0g,4.4mmol)、o-甲酚(0.72g,6.7mmol)、1-吡啶-2-基丙酮(0.12g,0.89mmol)、Cs₂CO₃(2.9g,8.9mmol)和CuBr(70mg,0.44mmol)在DMSO(10mL)中的悬浮液搅拌过夜。将反应倾倒入水中并且用EtOAc萃取。将有机物干燥(Na₂SO₄)并且浓缩。通过硅胶色谱法(PE:EtOAc=30:1至10:1)的纯化给出0.77g(69%)作为无色油的标题化合物。¹H NMR(300MHz,CDCl₃): δ2.07-2.15 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.62 (t, J=6.3Hz, 2H), 2.88 (t, J=6.0Hz, 2H), 6.66 (s, 1H), 6.77 (dd, J=8.7Hz, 2.7Hz, 1H), 6.99 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.11-7.30 (m, 3H), 8.01 (d, J=8.7Hz, 1H)。[M+H]⁺对于C₁₇H₁₆O₂计算,253;实测,253。

[1003] 制品57b:[6-(2-甲基苯氧基)-3,4-二氢萘-1-基]甲胺,盐酸盐



[1005] 标题化合物根据用于制品3a的一般程序、从制品57a以73%收率制备。[M+H]⁺对于C₁₈H₁₉N₂O计算,266;实测,266。

[1006] 制品57c:[6-(2-甲基苯氧基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲胺

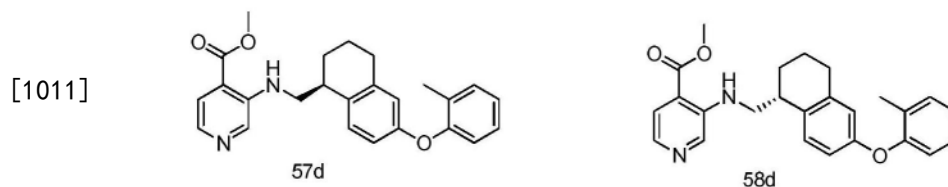


[1008] 标题化合物根据用于制品3e的一般程序、从制品57b以93%收率制备。[M+H]⁺对于

$C_{18}H_{21}NO$ 计算, 268; 实测, 268。

[1009] 制品57d: 3-({[(1S)-6-(2-甲基苯氧基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯; 和

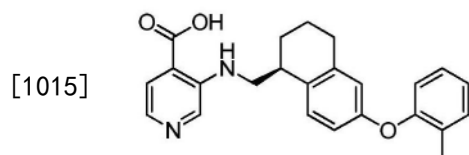
[1010] 制品58d: 3-({[(1R)-6-(2-甲基苯氧基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



[1012] 标题化合物的外消旋体(300mg)根据用于制品1e的一般程序、从制品72c以26%收率制备。[M+H]⁺对于 $C_{25}H_{26}N_2O_3$ 计算, 403; 实测, 403。

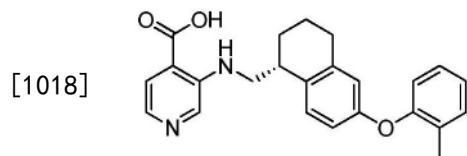
[1013] 通过手性HPLC(柱: Chiralcel: IC 5 μ m 4.6*250mm, 流动相: 己烷: EtOH=70:30, F: 1.0mL/min, W: 230nm, T: 30°C)的分离给出作为无色油的108mg (36%)的制品57a (6.053min)和108mg (36%)的制品58a (6.873min)。

[1014] 实施例57: 3-({[(1S)-6-(2-甲基苯氧基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸



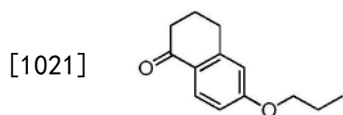
[1016] 标题化合物根据用于实施例1的一般程序、从制品57d以67%收率制备。¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 1.63-1.67 (m, 1H), 1.78-1.84 (m, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.63-2.73 (m, 2H), 3.06-3.09 (m, 1H), 3.42-3.47 (m, 1H), 3.55-3.59 (m, 1H), 6.61 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.65 (dd, J=6.4Hz, 2.4Hz, 1H), 6.86 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.07-7.10 (m, 1H), 7.18-7.22 (m, 1H), 7.28-7.31 (m, 2H), 7.56 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.83 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.35 (s, 1H)。[M+H]⁺对于 $C_{24}H_{24}N_2O_3$ 计算, 389; 实测, 389。

[1017] 实施例58: 3-({[(1R)-6-(2-甲基苯氧基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸



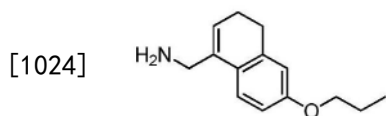
[1019] 标题化合物根据用于实施例1的一般程序、从制品58d以81%收率制备。¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 1.63-1.67 (m, 1H), 1.78-1.84 (m, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.63-2.73 (m, 2H), 3.06-3.09 (m, 1H), 3.42-3.47 (m, 1H), 3.55-3.59 (m, 1H), 6.61 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.65 (dd, J=6.4Hz, 2.4Hz, 1H), 6.86 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.06-7.10 (m, 1H), 7.18-7.22 (m, 1H), 7.28-7.31 (m, 2H), 7.56 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.83 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.35 (s, 1H)。[M+H]⁺对于 $C_{24}H_{24}N_2O_3$ 计算, 389; 实测, 389。

[1020] 制品59a: 6-丙氧基-1,2,3,4-四氢萘-1-酮



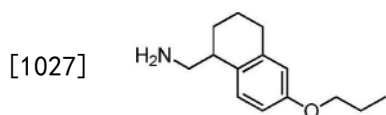
[1022] 将6-羟基-1-四氢萘酮(2.0g, 12.3mmol)、溴丙烷(2.24mL, 24.7mmol)、碘化钾(2.05g, 12.3mmol)和碳酸钾(3.41g, 24.7mmol)合并并在密封容器中的ACN(50mL)中,并且将反应在122℃下搅拌过夜。将反应冷却,过滤,并且浓缩。通过硅胶色谱法(10-50%EtOAc/己烷)的纯化给出2.36g(94%)作为澄清的油的标题化合物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 1.04(3H, t, J=7.4Hz), 1.79-1.85(2H, m), 2.09-2.14(2H, m), 2.60(2H, t, J=6.3Hz), 2.88-2.93(2H, t, J=6.5Hz), 3.97(2H, t, J=6.5Hz), 6.69(1H, d, J=2.3Hz), 6.81(1H, dd, J=8.8, 4.1Hz), 7.99(1H, d, J=8.7Hz)。[M+H]⁺对于C₁₃H₁₆O₂计算, 205; 实测, 205。

[1023] 制品59b: (6-丙氧基-3,4-二氢萘-1-基)甲胺, 盐酸盐



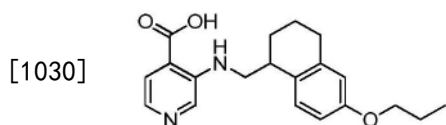
[1025] 标题化合物根据用于制品3a的一般程序、从制品59a以54%收率制备。[M+H]⁺对于C₁₄H₁₈N₂O计算, 218; 实测, 218。

[1026] 制品59c: (6-丙氧基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)甲胺



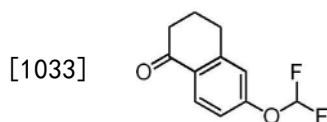
[1028] 标题化合物根据用于制品3e的一般程序、从制品59b以定量收率制备。[M+H]⁺对于C₁₄H₂₀N₂O计算, 220; 实测, 220。

[1029] 实施例59: 3-[[(6-丙氧基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)甲基]氨基]吡啶-4-甲酸



[1031] 标题化合物根据用于实施例13的一般程序、从制品59c以26%收率制备。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 0.96(3H, t, J=7.4Hz), 1.65-1.82(6H, m), 2.66-2.71(2H, m), 3.02-3.05(1H, m), 3.38-3.55(2H, m), 3.87(2H, t, J=6.5Hz), 6.64-6.71(2H, m), 7.20(1H, d, J=8.4Hz), 7.55(1H, d, J=5.0Hz), 7.70(1H, br s), 7.83(1H, d, J=5.0Hz), 8.35(1H, s), 13.40(1H, br s)。[M+H]⁺对于C₂₀H₂₄N₂O₃计算, 341; 实测, 341。

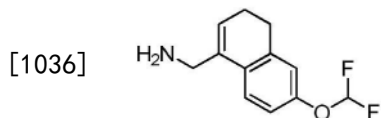
[1032] 制品60a: 6-(二氟甲氧基)-1,2,3,4-四氢萘-1-酮



[1034] 将6-羟基-1-四氢萘酮(5.0g, 30.8mmol)在DMA(75mL)中的溶液冷却至0℃。将氟利昂鼓泡进入混合物中持续10min。添加Cs₂CO₃(30.1g, 92.5mmol), 并且将反应在50℃下、在密封容器中加热持续2h。将混合物倾倒至冰水中并且用EtOAc萃取。将有机物干燥并且浓缩。通过硅胶色谱法(PE:EtOAc=10:1至5:1)的纯化给出5.1g(78%)作为灰白色固体的标题化合物。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 2.11-2.17(m, 2H), 2.65(t, J=6.4Hz, 2H), 2.96(t, J=

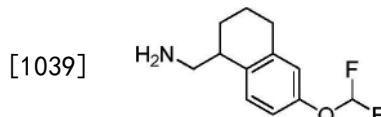
6.0Hz, 2H), 6.59 (t, J=73.2Hz, 1H), 6.97 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.01 (dd, J=8.4Hz, 2.0Hz, 1H), 8.05 (d, J=8.4Hz, 1H)。

[1035] 制品60b: [6-(二氟甲氧基)-3,4-二氢萘-1-基]甲胺, 盐酸盐



[1037] 标题化合物根据用于制品3a的一般程序、从制品60a以53%收率制备。[M+H]对于C₁₂H₁₃F₂N₀计算, 226; 实测, 226。

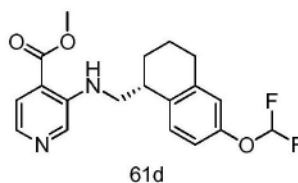
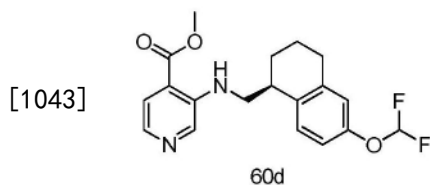
[1038] 制品60c: [6-(二氟甲氧基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲胺



[1040] 标题化合物根据用于制品3e的一般程序、从制品60b以85%收率制备。[M+H]对于C₁₂H₁₅F₂N₀计算, 228; 实测, 228。

[1041] 制品60d: 3-({[(1S)-6-(二氟甲氧基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯; 和

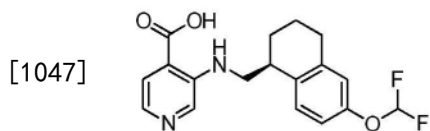
[1042] 制品61d: 3-({[(1R)-6-(二氟甲氧基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



[1044] 标题化合物的外消旋体根据用于制品1e的一般程序、从制品60c以25%收率制备。

[1045] 通过手性HPLC(柱: Chiralcel: IC 5um 4.6*250mm, 流动相: 己烷: EtOH=70:30, F: 1.0mL/min, W: 230nm, T: 30°C)的分离给出20%收率的制品60d (6.240min) 和16%收率的制品61d (6.718min), 各自作为无色油。

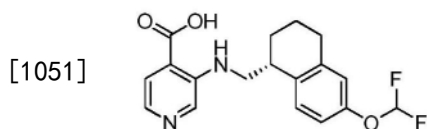
[1046] 实施例60: 3-({[(1S)-6-(二氟甲氧基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸



[1048] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品60d以71%收率制备。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.65-1.70 (m, 1H), 1.76-1.87 (m, 3H), 2.67-2.80 (m, 2H), 3.08-3.14 (m, 1H), 3.43-3.48 (m, 1H), 3.55-3.60 (m, 1H), 6.92-6.95 (m, 2H), 7.18 (t, J=74.8Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.56 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.84 (d, J=4.8Hz, 1H), 8.38 (s, 1H)。

[1049] [M+H]对于C₁₈H₁₈F₂N₂O₃计算, 349; 实测, 349。

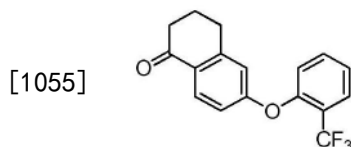
[1050] 实施例61: 3-({[(1R)-6-(二氟甲氧基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸



[1052] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品61d以78%收率制备。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.64-1.71 (m, 1H), 1.74-1.88 (m, 3H), 2.67-2.80 (m, 2H), 3.09-3.12 (m, 1H), 3.42-3.48 (m, 1H), 3.55-3.60 (m, 1H), 6.92-6.95 (m, 2H), 7.18 (t, J=74.4Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.56 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.84 (d, J=4.8Hz, 1H), 8.38 (s, 1H)。

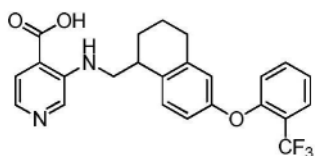
[1053] [M+H]⁺对于C₁₈H₁₈F₂N₂O₃计算, 349; 实测, 349。

[1054] 制品62a: 6-[2-(三氟甲基)苯氧基]-1,2,3,4-四氢萘-1-酮



[1056] 在室温下, 向6-羟基-1-四氢萘酮(2.5g, 15.4mmol)和2-碘三氟甲苯(25g, 92mmol)在DMF(50mL)中的溶液添加NaH(0.74g, 60%, 18.5mmol)。将混合物加热至50℃直至固体溶解并且然后冷却。向混合物添加CuCl(1.53g, 15.4mmol), 然后添加三(3,6-二氧杂庚基)胺(1.65mL, 5.15mmol)。将混合物在145℃下加热过夜。将反应用水稀释, 用EtOAc萃取, 用盐水洗涤, 干燥(Na₂SO₄), 并且浓缩。通过硅胶色谱法(0-20% EtOAc/己烷)的纯化给出850mg(18%)作为黄色油的标题化合物。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 2.09-2.16(2H, m), 2.63(2H, t, J=6.2Hz), 2.91(2H, t, J=6.1Hz), 6.82(1H, d, J=2.4Hz), 6.86(dd, 1H, J=8.6, 2.4Hz), 7.05(1H, d, J=8.2Hz), 7.27(1H, td, J=8.2, 0.6Hz), 7.51-7.56(1H, m), 7.71(1H, dd, J=7.8, 1.2Hz), 8.07(1H, d, J=8.2Hz)。¹³C NMR(100MHz, CDCl₃): δ 20.9, 21.6, 26.3, 29.1, 68.2, 68.6, 70.5, 72.7, 75.1, 75.6, 77.1, 80.7。¹⁹F NMR(376MHz, CDCl₃): δ -62.5, -62.8, -63.1, -63.4, -63.7, -64.0, -64.3, -64.6, -64.9, -65.2, -65.5, -65.8, -66.1, -66.4, -66.7, -67.0, -67.3, -67.6, -67.9, -68.2, -68.5, -68.8, -69.1, -69.4, -69.7, -70.0, -70.3, -70.6, -70.9, -71.2, -71.5, -71.8, -72.1, -72.4, -72.7, -73.0, -73.3, -73.6, -73.9, -74.2, -74.5, -74.8, -75.1, -75.4, -75.7, -76.0, -76.3, -76.6, -76.9, -77.2, -77.5, -77.8, -78.1, -78.4, -78.7, -79.0, -79.3, -79.6, -79.9, -80.2, -80.5, -80.8, -81.1, -81.4, -81.7, -82.0, -82.3, -82.6, -82.9, -83.2, -83.5, -83.8, -84.1, -84.4, -84.7, -85.0, -85.3, -85.6, -85.9, -86.2, -86.5, -86.8, -87.1, -87.4, -87.7, -88.0, -88.3, -88.6, -88.9, -89.2, -89.5, -89.8, -90.1, -90.4, -90.7, -91.0, -91.3, -91.6, -91.9, -92.2, -92.5, -92.8, -93.1, -93.4, -93.7, -94.0, -94.3, -94.6, -94.9, -95.2, -95.5, -95.8, -96.1, -96.4, -96.7, -97.0, -97.3, -97.6, -97.9, -98.2, -98.5, -98.8, -99.1, -99.4, -99.7, -100.0, -100.3, -100.6, -100.9, -101.2, -101.5, -101.8, -102.1, -102.4, -102.7, -103.0, -103.3, -103.6, -103.9, -104.2, -104.5, -104.8, -105.1, -105.4, -105.7, -106.0, -106.3, -106.6, -106.9, -107.2, -107.5, -107.8, -108.1, -108.4, -108.7, -109.0, -109.3, -109.6, -109.9, -110.2, -110.5, -110.8, -111.1, -111.4, -111.7, -112.0, -112.3, -112.6, -112.9, -113.2, -113.5, -113.8, -114.1, -114.4, -114.7, -115.0, -115.3, -115.6, -115.9, -116.2, -116.5, -116.8, -117.1, -117.4, -117.7, -118.0, -118.3, -118.6, -118.9, -119.2, -119.5, -119.8, -120.1, -120.4, -120.7, -121.0, -121.3, -121.6, -121.9, -122.2, -122.5, -122.8, -123.1, -123.4, -123.7, -124.0, -124.3, -124.6, -124.9, -125.2, -125.5, -125.8, -126.1, -126.4, -126.7, -127.0, -127.3, -127.6, -127.9, -128.2, -128.5, -128.8, -129.1, -129.4, -129.7, -130.0, -130.3, -130.6, -130.9, -131.2, -131.5, -131.8, -132.1, -132.4, -132.7, -133.0, -133.3, -133.6, -133.9, -134.2, -134.5, -134.8, -135.1, -135.4, -135.7, -136.0, -136.3, -136.6, -136.9, -137.2, -137.5, -137.8, -138.1, -138.4, -138.7, -139.0, -139.3, -139.6, -139.9, -140.2, -140.5, -140.8, -141.1, -141.4, -141.7, -142.0, -142.3, -142.6, -142.9, -143.2, -143.5, -143.8, -144.1, -144.4, -144.7, -145.0, -145.3, -145.6, -145.9, -146.2, -146.5, -146.8, -147.1, -147.4, -147.7, -148.0, -148.3, -148.6, -148.9, -149.2, -149.5, -149.8, -150.1, -150.4, -150.7, -151.0, -151.3, -151.6, -151.9, -152.2, -152.5, -152.8, -153.1, -153.4, -153.7, -154.0, -154.3, -154.6, -154.9, -155.2, -155.5, -155.8, -156.1, -156.4, -156.7, -157.0, -157.3, -157.6, -157.9, -158.2, -158.5, -158.8, -159.1, -159.4, -159.7, -160.0, -160.3, -160.6, -160.9, -161.2, -161.5, -161.8, -162.1, -162.4, -162.7, -163.0, -163.3, -163.6, -163.9, -164.2, -164.5, -164.8, -165.1, -165.4, -165.7, -166.0, -166.3, -166.6, -166.9, -167.2, -167.5, -167.8, -168.1, -168.4, -168.7, -169.0, -169.3, -169.6, -169.9, -170.2, -170.5, -170.8, -171.1, -171.4, -171.7, -172.0, -172.3, -172.6, -172.9, -173.2, -173.5, -173.8, -174.1, -174.4, -174.7, -175.0, -175.3, -175.6, -175.9, -176.2, -176.5, -176.8, -177.1, -177.4, -177.7, -178.0, -178.3, -178.6, -178.9, -179.2, -179.5, -179.8, -180.1, -180.4, -180.7, -181.0, -181.3, -181.6, -181.9, -182.2, -182.5, -182.8, -183.1, -183.4, -183.7, -184.0, -184.3, -184.6, -184.9, -185.2, -185.5, -185.8, -186.1, -186.4, -186.7, -187.0, -187.3, -187.6, -187.9, -188.2, -188.5, -188.8, -189.1, -189.4, -189.7, -190.0, -190.3, -190.6, -190.9, -191.2, -191.5, -191.8, -192.1, -192.4, -192.7, -193.0, -193.3, -193.6, -193.9, -194.2, -194.5, -194.8, -195.1, -195.4, -195.7, -196.0, -196.3, -196.6, -196.9, -197.2, -197.5, -197.8, -198.1, -198.4, -198.7, -199.0, -199.3, -199.6, -199.9, -200.2, -200.5, -200.8, -201.1, -201.4, -201.7, -202.0, -202.3, -202.6, -202.9, -203.2, -203.5, -203.8, -204.1, -204.4, -204.7, -205.0, -205.3, -205.6, -205.9, -206.2, -206.5, -206.8, -207.1, -207.4, -207.7, -208.0, -208.3, -208.6, -208.9, -209.2, -209.5, -209.8, -210.1, -210.4, -210.7, -211.0, -211.3, -211.6, -211.9, -212.2, -212.5, -212.8, -213.1, -213.4, -213.7, -214.0, -214.3, -214.6, -214.9, -215.2, -215.5, -215.8, -216.1, -216.4, -216.7, -217.0, -217.3, -217.6, -217.9, -218.2, -218.5, -218.8, -219.1, -219.4, -219.7, -220.0, -220.3, -220.6, -220.9, -221.2, -221.5, -221.8, -222.1, -222.4, -222.7, -223.0, -223.3, -223.6, -223.9, -224.2, -224.5, -224.8, -225.1, -225.4, -225.7, -226.0, -226.3, -226.6, -226.9, -227.2, -227.5, -227.8, -228.1, -228.4, -228.7, -229.0, -229.3, -229.6, -229.9, -230.2, -230.5, -230.8, -231.1, -231.4, -231.7, -232.0, -232.3, -232.6, -232.9, -233.2, -233.5, -233.8, -234.1, -234.4, -234.7, -235.0, -235.3, -235.6, -235.9, -236.2, -236.5, -236.8, -237.1, -237.4, -237.7, -238.0, -238.3, -238.6, -238.9, -239.2, -239.5, -239.8, -240.1, -240.4, -240.7, -241.0, -241.3, -241.6, -241.9, -242.2, -242.5, -242.8, -243.1, -243.4, -243.7, -244.0, -244.3, -244.6, -244.9, -245.2, -245.5, -245.8, -246.1, -246.4, -246.7, -247.0, -247.3, -247.6, -247.9, -248.2, -248.5, -248.8, -249.1, -249.4, -249.7, -250.0, -250.3, -250.6, -250.9, -251.2, -251.5, -251.8, -252.1, -252.4, -252.7, -253.0, -253.3, -253.6, -253.9, -254.2, -254.5, -254.8, -255.1, -255.4, -255.7, -256.0, -256.3, -256.6, -256.9, -257.2, -257.5, -257.8, -258.1, -258.4, -258.7, -259.0, -259.3, -259.6, -259.9, -260.2, -260.5, -260.8, -261.1, -261.4, -261.7, -262.0, -262.3, -262.6, -262.9, -263.2, -263.5, -263.8, -264.1, -264.4, -264.7, -265.0, -265.3, -265.6, -265.9, -266.2, -266.5, -266.8, -267.1, -267.4, -267.7, -268.0, -268.3, -268.6, -268.9, -269.2, -269.5, -269.8, -270.1, -270.4, -270.7, -271.0, -271.3, -271.6, -271.9, -272.2, -272.5, -272.8, -273.1, -273.4, -273.7, -274.0, -274.3, -274.6, -274.9, -275.2, -275.5, -275.8, -276.1, -276.4, -276.7, -277.0, -277.3, -277.6, -277.9, -278.2, -278.5, -278.8, -279.1, -279.4, -279.7, -280.0, -280.3, -280.6, -280.9, -281.2, -281.5, -281.8, -282.1, -282.4, -282.7, -283.0, -283.3, -283.6, -283.9, -284.2, -284.5, -284.8, -285.1, -285.4, -285.7, -286.0, -286.3, -286.6, -286.9, -287.2, -287.5, -287.8, -288.1, -288.4, -288.7, -289.0, -289.3, -289.6, -289.9, -290.2, -290.5, -290.8, -291.1, -291.4, -291.7, -292.0, -292.3, -292.6, -292.9, -293.2, -293.5, -293.8, -294.1, -294.4, -294.7, -295.0, -295.3, -295.6, -295.9, -296.2, -296.5, -296.8, -297.1, -297.4, -297.7, -298.0, -298.3, -298.6, -298.9, -299.2, -299.5, -299.8, -300.1, -300.4, -300.7, -301.0, -301.3, -301.6, -301.9, -302.2, -302.5, -302.8, -303.1, -303.4, -303.7, -304.0, -304.3, -304.6, -304.9, -305.2, -305.5, -305.8, -306.1, -306.4, -306.7, -307.0, -307.3, -307.6, -307.9, -308.2, -308.5, -308.8, -309.1, -309.4, -309.7, -310.0, -310.3, -310.6, -310.9, -311.2, -311.5, -311.8, -312.1, -312.4, -312.7, -313.0, -313.3, -313.6, -313.9, -314.2, -314.5, -314.8, -315.1, -315.4, -315.7, -316.0, -316.3, -316.6, -316.9, -317.2, -317.5, -317.8, -318.1, -318.4, -318.7, -319.0, -319.3, -319.6, -319.9, -320.2, -320.5, -320.8, -321.1, -321.4, -321.7, -322.0, -322.3, -322.6, -322.9, -323.2, -323.5, -323.8, -324.1, -324.4, -324.7, -325.0, -325.3, -325.6, -325.9, -326.2, -326.5, -326.8, -327.1, -327.4, -327.7, -328.0, -328.3, -328.6, -328.9, -329.2, -329.5, -329.8, -330.1, -330.4, -330.7, -331.0, -331.3, -331.6, -331.9, -332.2, -332.5, -332.8, -333.1, -333.4, -333.7, -334.0, -334.3, -334.6, -334.9, -335.2, -335.5, -335.8, -336.1, -336.4, -336.7, -337.0, -337.3, -337.6, -337.9, -338.2, -338.5, -338.8, -339.1, -339.4, -339.7, -340.0, -340.3, -340.6, -340.9, -341.2, -341.5, -341.8, -342.1, -342.4, -342.7, -343.0, -343.3, -343.6, -343.9, -344.2, -344.5, -344.8, -345.1, -345.4, -345.7, -346.0, -346.3, -346.6, -346.9, -347.2, -347.5, -347.8, -348.1, -348.4, -348.7, -349.0, -349.3, -349.6, -349.9, -350.2, -350.5, -350.8, -351.1, -351.4, -351.7, -352.0, -352.3, -352.6, -352.9, -353.2, -353.5, -353.8, -354.1, -354.4, -354.7, -355.0, -355.3, -355.6, -355.9, -356.2, -356.5, -356.8, -357.1, -357.4, -357.7, -358.0, -358.3, -358.6, -358.9, -359.2, -359.5, -359.8, -360.1, -360.4, -360.7, -361.0, -361.3, -361.6, -361.9, -362.2, -362.5, -362.8, -363.1, -363.4, -363.7, -364.0, -364.3, -364.6, -364.9, -365.2, -365.5, -365.8, -366.1, -366.4, -366.7, -367.0, -367.3, -367.6, -367.9, -368.2, -368.5, -368.8, -369.1, -369.4, -369.7, -370.0, -370.3, -370.6, -370.9, -371.2, -371.5, -371.8, -372.1, -372.4, -372.7, -373.0, -373.3, -373.6, -373.9, -374.2, -374.5, -374.8, -375.1, -375.4, -375.7, -376.0, -376.3, -376.6, -376.9, -377.2, -377.5, -377.8, -378.1, -378.4, -378.7, -379.0, -379.3, -379.6, -379.9, -380.2, -380.5, -380.8, -381.1, -381.4, -381.7, -382.0, -382.3, -382.6, -382.9, -383.2, -383.5, -383.8, -384.1, -384.4, -384.7, -385.0, -385.3, -385.6, -385.9, -386.2, -386.5, -386.8, -387.1, -387.4, -387.7, -388.0, -388.3, -388.6, -388.9, -389.2, -389.5, -389.8, -390.1, -390.4, -390.7, -391.0, -391.3, -391.6, -391.9, -392.2, -392.5, -392.8, -393.1, -393.4, -393.7, -394.0, -394.3, -394.6, -394.9, -395.2, -395.5, -395.8, -396.1, -396.4, -396.7, -397.0, -397.3, -397.6, -397.9, -398.2, -398.5, -398.8, -399.1, -399.4, -399.7, -400.0, -400.3, -400.6, -400.9, -401.2, -401.5, -401.8, -402.1, -402.4, -402.7, -403.0, -403.3, -403.6, -403.9, -404.2, -404.5, -404.8, -405.1, -405.4, -405.7, -406.0, -406.3, -406.6, -406.9, -407.2, -407.5, -407.8, -408.1, -408.4, -408.7, -409.0, -409.3, -409.6, -409.9, -410.2, -410.5, -410.8, -411.1, -411.4, -411.7, -412.0, -412.3, -412.6, -412.9, -413.2, -413.5, -413.8, -414.1, -414.4, -414.7, -415.0, -415.3, -415.6, -415.9, -416.2, -416.5, -416.8, -417.1, -417.4, -417.7, -418.0, -418.3, -418.6, -418.9, -419.2, -419.5, -419.8, -420.1, -420.4, -420.7, -421.0, -421.3, -421.6, -421.9, -422.2, -422.5, -422.8, -423.1, -423.4, -423.7, -424.0, -424.3, -424.6, -424.9, -425.2, -425.5, -425.8, -426.1, -426.4, -426.7, -427.0, -427.3, -427.6, -427.9, -428.2, -428.5, -428.8, -429.1, -429.4, -429.7, -430.0, -430.3, -430.6, -430.9, -431.2, -431.5, -431.8, -432.1, -432.4, -432.7, -433.0, -433.3, -433.6, -433.9, -434.2, -434.5, -434.8, -435.1, -435.4, -435.7, -436.0, -436.3, -436.6, -436.9, -437.2, -437.5, -437.8, -438.1, -438.4, -438.7, -439.0, -439.3, -439.6, -439.9, -440.2, -440.5, -440.8, -441.1, -441.4, -441.7, -442.0, -442.3, -442.6, -442.9, -443.2, -443.5, -443.8, -444.1, -444.4, -444.7, -445.0, -445.3, -445.6, -445.9, -446.2, -446.5, -446.8, -447.1, -447.4, -447.7, -448.0, -448.3, -448.6, -448.9, -449.2, -449.5, -449.8, -450.1, -450.4, -450.7, -451.0, -451.3, -451.6, -451.9, -452.2, -452.5, -452.8, -453.1, -453.4, -453.7, -454.0, -454.3, -454.6, -454.9, -455.2, -455.5, -455.8, -456.1, -456.4, -456.7, -457.0, -457.3, -457.6, -457.9, -458.2, -458.5, -458.8, -459.1, -459.4, -459.7, -460.0, -460.3, -460.6, -460.9, -461.2, -461.5, -461.8, -462.1, -462.4, -462.7, -463.0, -463.3, -463.6, -463.9, -464.2, -464.5, -464.8, -465.1, -465.4, -465.7, -466.0, -466.3, -466.6, -466.9, -467.2, -467.5, -467.8, -468.1, -468.4, -468.7, -469.0, -469.3, -469.6, -469.9, -470.2, -470.5, -470.8, -471.1, -471.4, -471.7, -472.0, -472.3, -472.6, -472.9, -473.2, -473.5, -473.8, -474.1, -474.4, -474.7, -475.0, -475.3, -475.6, -475.9, -476.2, -476.5, -476.8, -477.1, -477.4, -477.7, -478.0, -478.3, -478.6, -478.9, -479.2, -479.5, -479.8, -480.1, -480.4, -480.7, -481.0, -481.3, -481.6, -481.9, -482.2, -482.5, -482.8, -483.1, -483.4, -483.7, -484.0, -484.3, -484.6, -484.9, -485.2, -485.5, -485.8, -486.1, -486.4, -486.7, -487.0, -487.3, -487.6, -487.9, -488.2, -488.5, -488.8, -489.1, -489.4, -489.7, -490.0, -490.3, -490.6, -490.9, -491.2, -491.5, -491.8, -492.1, -492.4, -492.7, -493.0, -493.3, -493.6, -493.9, -494.2, -494.5, -494.8, -495.1, -495.4, -495.7, -496.0, -496.3, -496.6, -496.9, -497.2, -497.5, -497.8, -498.1, -498.4, -498.7, -499.0, -499.3, -499.6, -499.9, -500.2, -500.5, -500.8, -501.1, -501.4, -501.7, -502.0, -502.3, -502.6, -502.9, -503.2, -503.5, -503.8, -504.1, -504.4, -504.7, -505.0, -505.3, -505.6, -505.9, -506.2, -506.5, -506.8, -507.1, -507.4, -507.7, -508.0, -508.3, -508.6, -508.9, -509.2, -509.5, -509.8, -510.1, -510.4, -510.7, -511.0, -511.3, -511.6, -511.9, -512.2, -512.5, -512.8, -513.1, -513.4, -513.7, -514.0, -514.3, -514.6, -514.9, -515.2, -515.5, -515.8, -516.1, -516.4, -516.7, -517.0, -517.3, -517.6, -517.9, -518.2, -518.5, -518.8, -519.1, -519.4, -519.7, -520.0, -520.3, -520.6, -520.9, -521.2, -521.5, -521.8, -522.1, -522.4, -522.7, -523.0, -523.3, -523.6, -523.9, -524.2, -524.5, -524.8, -525.1, -525.4, -525.7, -526.0, -526.3, -526.6, -526.9, -527.2, -527.5, -527.8, -528.1, -528.4, -528.7, -529.0, -529.3, -529.6, -529.9, -530.2, -530.5, -530.8, -531.1, -531.4, -531.7, -532.0, -532.3, -532.6, -532.9, -533.2, -533.5, -533.8, -534.1, -534.4, -534.7, -535.0, -535.3, -535.6, -535.9, -536.2, -536.5, -536.8, -537.1, -537.4, -537.7, -538.0, -538.3, -538.6, -538.

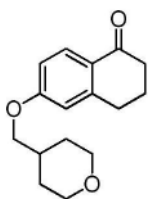
[1064]



[1065] 标题化合物根据用于实施例13的一般程序、从制品62c以15%收率制备。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.66-1.85 (4H, m), 2.67-2.79 (2H, m), 3.11-3.14 (1H, m), 3.44-3.63 (2H, m), 6.80-6.82 (2H, m), 6.98 (1H, d, J=8.4), 7.29 (1H, t, J=7.6Hz), 6.37 (1H, d, J=9.2Hz), 7.5 (1H, d, J=5.0Hz), 7.63 (1H, t, J=7.4Hz), 7.70 (1H, br s), 7.76 (1H, d, J=7.8Hz), 7.83 (1H, d, J=5.0Hz), 8.36 (1H, s), 13.34 (1H, br s)。[M+H]⁺对于C₂₄H₂₁F₃N₂O₃计算, 443; 实测, 443。

[1066] 制品63a: 6-(氧杂环己-4-基甲氧基)-1,2,3,4-四氢萘-1-酮

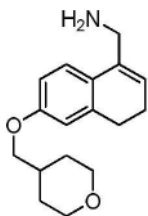
[1067]



[1068] 在0℃下, 向6-羟基-1-四氢萘酮(2.0g, 12.4mmol)、四氢吡喃-4-甲醇(1.7g, 14.8mmol)和三苯基膦(6.5g, 24.7mmol)在THF(40mL)中的悬浮液添加DEAD(4.3g, 24.7mmol)。将反应在室温下搅拌过夜。将溶液浓缩并且通过硅胶色谱法(PE:EtOAc=12:1)纯化以给出3.2g(100%)作为黄色油的标题化合物。[M+H]⁺对于C₁₆H₂₀O₃计算, 261; 实测, 261。

[1069] 制品63b: [6-(氧杂环己-4-基甲氧基)-3,4-二氢萘-1-基]甲胺, 盐酸盐

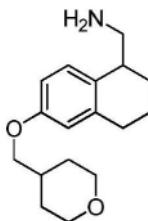
[1070]



[1071] 标题化合物根据用于制品3a的一般程序、从制品63a以71%收率制备。[M+H]⁺对于C₁₇H₂₃NO₂计算, 274; 实测, 274。

[1072] 制品63c: [6-(氧杂环己-4-基甲氧基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲胺

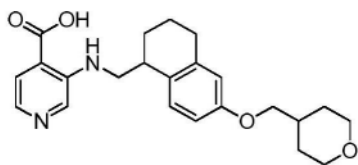
[1073]



[1074] 标题化合物根据用于制品3e的一般程序、从制品63b以定量收率制备。[M+H]⁺对于C₁₇H₂₅NO₂计算, 276; 实测, 276。

[1075] 实施例63: 3-([6-(氧杂环己-4-基甲氧基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基)氨基吡啶-4-甲酸

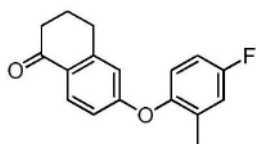
[1076]



[1077] 标题化合物根据用于实施例13的一般程序、从制品63c以5%收率制备。 ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 1.28-1.33 (2H, m), 1.64-1.77 (6H, m), 1.80-1.84 (1H, m), 2.67-2.70 (2H, m), 3.03-3.05 (1H, m), 3.28-3.45 (3H, m), 3.51-3.52 (1H, m), 3.77 (2H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 3.84-3.89 (2H, m), 6.65-6.71 (2H, m), 7.20 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.55 (1H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 7.82 (1H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 8.35 (1H, s)。[M+H] $^+$ 对于 $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$ 计算, 397; 实测, 397。

[1078] 制品64a: 6-(4-氟-2-甲基苯氧基)-1,2,3,4-四氢萘-1-酮

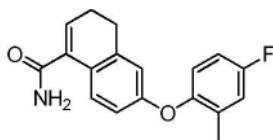
[1079]



[1080] 在室温下、在 N_2 下,向6-溴-1,2,3,4-四氢萘-1-酮(2.0g, 8.9mmol)、4-氟-2-甲基苯酚(1.7g, 13.3mmol)、1-吡啶-2-基丙酮(240mg, 1.8mmol)和 Cs_2CO_3 (5.8g, 17.8mmol)在DMSO(40mL)中的悬浮液添加CuBr(127mg, 0.9mmol)。将反应在 100°C 下搅拌过夜。将反应冷却,用水(50mL)稀释,并且用EtOAc($3 \times 50\text{mL}$)萃取。将有机物用水($3 \times 50\text{mL}$)和盐水(50mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并浓缩。通过硅胶色谱法(PE:EtOAc=30:1)的纯化给出2.3g(95%)作为无色油的标题化合物。[M+H] $^+$ 对于 $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{FO}_2$ 计算, 271; 实测, 271。

[1081] 制品64b: 6-(4-氟-2-甲基苯氧基)-3,4-二氢萘-1-甲酰胺

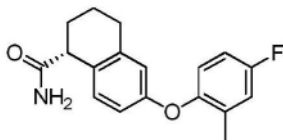
[1082]



[1083] 在室温下,向制品64a(2.3g, 8.4mmol)在甲苯(20mL)中的溶液添加 ZnI_2 (20mg)和TMSN(2.2mL, 16.8mmol),并且将溶液在 60°C 下搅拌过夜。将反应冷却至室温。添加 H_2SO_4 (1.0mL),然后是AcOH(12mL)、 H_2SO_4 (4.3mL)、和 H_2O (1.3mL)。将反应加热至 130°C 持续6h。将溶液冷却,用 H_2O (50mL)稀释,并且用EtOAc($3 \times 50\text{mL}$)萃取。将有机物用盐水(50mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并浓缩。通过硅胶色谱法(PE:THF=1:1)的纯化给出500mg(20%)作为白色固体的标题化合物。[M+H] $^+$ 对于 $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{FNO}_2$ 计算, 298; 实测, 298。

[1084] 制品64c: (1R)-6-(4-氟-2-甲基苯氧基)-1,2,3,4-四氢萘-1-甲酰胺

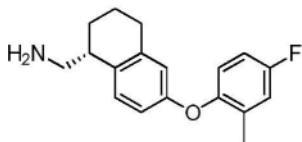
[1085]



[1086] 在室温下,向制品64b(400mg, 1.4mmol)在MeOH(10mL)和THF(10mL)中的溶液添加 $\text{Ru}(\text{OAc})_2[\text{s-binap}]$ (5mg)。在2.5MPa H_2 下,将混合物在 50°C 下加热持续2天。将反应浓缩并且所得固体从EtOAc中重结晶以给出120mg(30%)作为白色固体的标题化合物。[M+H] $^+$ 对于 $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{FNO}_2$ 计算, 300; 实测, 300。柱: Chiralcel AS-H, 流动相: 70:30 CO_2 :MeOH(0.2DEA), ee=97%, 3.04min。

[1087] 制品64d: [(1R)-6-(4-氟-2-甲基苯氧基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲胺

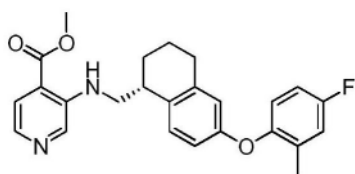
[1088]



[1089] 在室温下,向制品64c (150mg, 0.50mmol) 在THF (10mL) 中的溶液添加 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (2.5mL, 1.0M, 2.5mmol)。将混合物在55℃下加热持续6h。将反应冷却,用水 (10mL) 稀释,用饱和 Na_2CO_3 碱化至pH 9,并且用EtOAc (3×50mL) 萃取。将有机物用盐水 (50mL) 洗涤,干燥 (Na_2SO_4),并且浓缩以给出160mg (定量) 作为黄色油的粗制的标题化合物。[M+H] 对于 $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{FN}$ 计算,286;实测,286。

[1090] 制品64e: 3-({[(1R)-6-(4-氟-2-甲基苯氧基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯

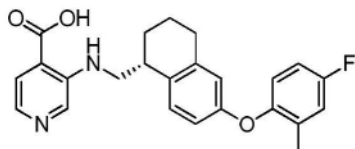
[1091]



[1092] 在室温下、在 N_2 下,向制品64d (0.50mmol)、3-溴异烟酸甲酯 (119mg, 0.55mmol)、Xantphos (43mg, 0.08mmol) 和 Cs_2CO_3 (228mg, 0.70mmol) 在甲苯 (15mL) 中的悬浮液添加 Pd_2dba_3 (23mg, 0.03mmol)。将反应在100℃下搅拌持续2h。将反应过滤并且浓缩。通过硅胶色谱法 (PE:EtOAc = 5:1) 的纯化给出88mg (42%) 作为黄色油的标题化合物。[M+H] 对于 $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{FN}_2\text{O}_3$ 计算,421;实测,421。

[1093] 实施例64: 3-({[(1R)-6-(4-氟-2-甲基苯氧基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸

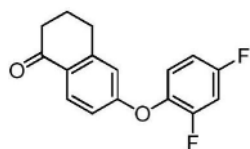
[1094]



[1095] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品64e以60%收率制备。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1.64-1.67 (1H, m), 1.77-1.83 (3H, m), 2.16 (3H, s), 2.65-2.68 (2H, m), 3.05-3.09 (1H, m), 3.40-3.46 (1H, m), 3.54-3.59 (1H, m), 6.59 (1H, s), 6.63 (1H, dd, $J=2.8, 8.4\text{Hz}$), 6.92 (1H, dd, $J=5.2, 8.8\text{Hz}$), 7.04 (1H, td, $J=2.8, 8.4\text{Hz}$), 7.19 (1H, dd, $J=2.8, 8.2\text{Hz}$), 7.28 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.56 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.82 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 8.34 (1H, s)。[M+H] 对于 $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}_3$ 计算,407;实测,407。

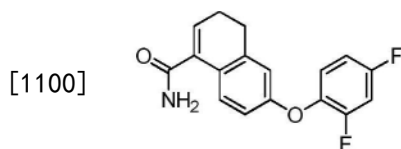
[1096] 制品65a: 6-(2,4-二氟苯氧基)-1,2,3,4-四氢萘-1-酮

[1097]



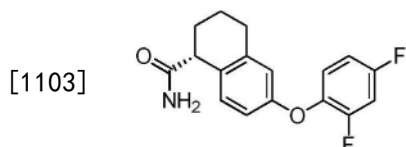
[1098] 标题化合物根据用于制品64a的程序、从2,4-二氟苯酚以65%收率制备。[M+H] 对于 $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{O}_2$ 计算,275;实测,275。

[1099] 制品65b: 6-(2,4-二氟苯氧基)-3,4-二氢萘-1-甲酰胺



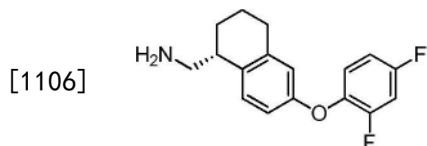
[1101] 标题化合物根据用于制品64b的程序、从制品65a以44%收率制备。[M+H]⁺对于C₁₇H₁₃F₂NO₂计算,302;实测,302。

[1102] 制品65c: (1R)-6-(2,4-二氟苯氧基)-1,2,3,4-四氢萘-1-甲酰胺



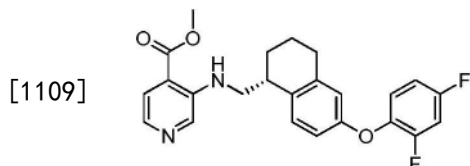
[1104] 标题化合物根据用于制品64c的程序、从制品65b以46%收率制备。[M+H]⁺对于C₁₇H₁₅F₂NO₂计算,304;实测,304。

[1105] 制品65d: [(1R)-6-(2,4-二氟苯氧基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲胺



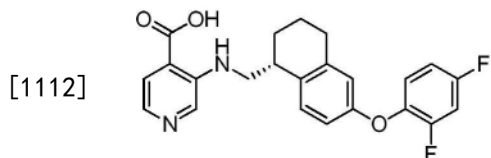
[1107] 标题化合物根据用于制品64d的程序、从制品65c以89%收率制备。[M+H]⁺对于C₁₇H₁₇F₂NO计算,290;实测,290。

[1108] 制品65e: 3-({[(1R)-6-(2,4-二氟苯氧基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



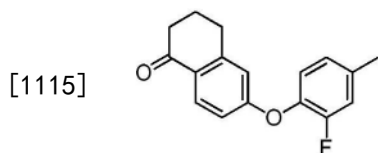
[1110] 标题化合物根据用于制品64e的程序、从制品65d以52%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₄H₂₂F₂N₂O₃计算,425;实测,425。

[1111] 制品65: 3-({[(1R)-6-(2,4-二氟苯氧基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸



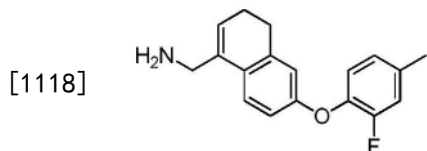
[1113] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品65e以67%收率制备。¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): δ1.64-1.67 (1H, m), 1.80-1.83 (3H, m), 2.66-2.69 (2H, m), 3.06-3.09 (1H, m), 3.40-3.45 (1H, m), 3.53-3.58 (1H, m), 6.67 (1H, d, J=2.4Hz), 6.71-6.74 (1H, m), 7.11-7.13 (1H, m), 7.19-7.25 (1H, s), 7.30 (1H, d, J=8.4Hz), 7.44-7.49 (1H, m), 7.55 (1H, d, J=5.2Hz), 7.81 (1H, d, J=5.2Hz), 8.33 (1H, s)。[M+H]⁺对于C₂₃H₂₀F₂N₂O₃计算,411;实测,411。

[1114] 制品66a: 6-(2-氟-4-甲基苯氧基)-1,2,3,4-四氢萘-1-酮



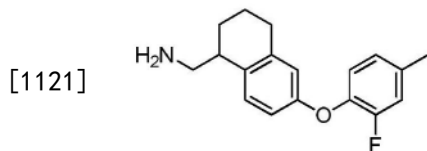
[1116] 标题化合物根据用于制品64a的程序、从2-氟-4-甲基苯酚以54%收率制备。[M+H] 对于 $C_{17}H_{15}FO_2$ 计算,271;实测,271。

[1117] 制品66b: [6-(2-氟-4-甲基苯氧基)-3,4-二氢萘-1-基]甲胺,盐酸盐



[1119] 标题化合物根据用于制品3a的程序、从制品66a以78%收率制备。[M+H] 对于 $C_{18}H_{18}FNO$ 计算,284;实测,284。

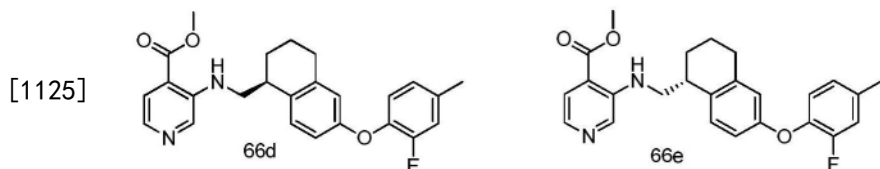
[1120] 制品66c: [6-(2-氟-4-甲基苯氧基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲胺



[1122] 标题化合物根据用于制品3e的程序、从制品66b以92%收率制备。[M+H] 对于 $C_{18}H_{20}FNO$ 计算,286;实测,286。

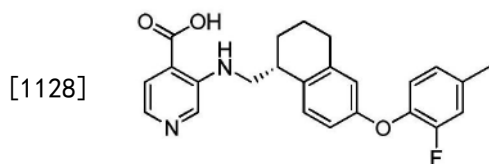
[1123] 制品66d: 3-([[(1S)-6-(2-氟-4-甲基苯氧基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基]氨基)吡啶-4-甲酸甲酯;和

[1124] 制品66e: 3-([[(1R)-6-(2-氟-4-甲基苯氧基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基]氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



[1126] 标题化合物的外消旋体根据用于制品1e的一般程序、从制品66c以57%收率制备。通过手性HPLC(柱:Chiralcel:IA 5um 4.6*250mm,流动相:己烷:EtOH=70:30,F:1.0mL/min,W:230nm,T:30℃)的分离给出29%收率的制品66e(6.855min)和29%的制品66d(8.064min),各自作为黄色油。[M+H] 对于 $C_{25}H_{25}FN_2O_3$ 计算,421;实测,421。

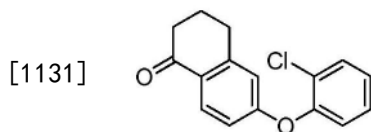
[1127] 实施例66: 3-([[(1R)-6-(2-氟-4-甲基苯氧基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基]氨基)吡啶-4-甲酸



[1129] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品66e以83%收率制备。 1H NMR (400MHz,DMSO- d_6): δ 1.64-1.83(4H,m),2.32(3H,s),2.65-2.69(2H,m),3.06-3.09(1H,m),

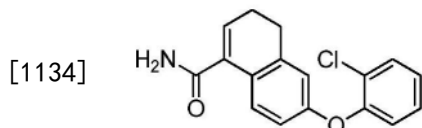
3.41-3.47 (1H,m) , 3.54-3.59 (1H,m) , 6.64 (1H,s) , 6.69-6.72 (1H,m) , 7.03-7.06 (2H,m) , 7.20 (1H,d,J=12.0Hz) , 7.29 (1H,d,J=8.4Hz) , 7.57 (1H,d,J=5.2Hz) , 7.84 (1H,d,J=5.2Hz) , 8.37 (1H,s) 。[M+H]⁺对于C₂₄H₂₃FN₂O₃计算,407;实测,407。

[1130] 制品67a:6-(2-氯苯氧基)-1,2,3,4-四氢萘-1-酮



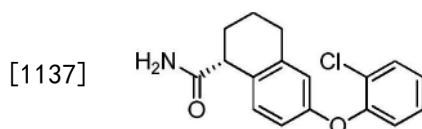
[1132] 标题化合物根据用于制品64a的程序、从2-氯苯酚以64%收率制备。¹H NMR (400MHz,CDCl₃):δ2.09-2.15 (m,2H) , 2.62 (t,J=6.4Hz,2H) , 2.90 (t,J=6.0Hz,2H) , 6.71 (d,J=2.4Hz,1H) , 6.81 (dd,J=8.4Hz,2.4Hz,1H) , 7.11 (dd,J=8.4Hz,1.2Hz,1H) , 7.17-7.22 (m,1H) , 7.28-7.33 (m,1H) , 7.50 (dd,J=8.0Hz,1.6Hz,1H) , 8.02 (d,J=8.4Hz,1H) 。[M+H]⁺对于C₁₆H₁₃ClO₂计算,273;实测,273。

[1133] 制品67b:6-(2-氯苯氧基)-3,4-二氢萘-1-甲酰胺



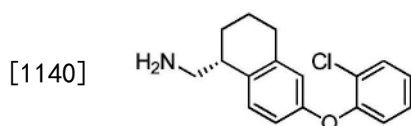
[1135] 标题化合物根据用于制品64b的程序、从制品67a以32%收率制备。[M+H]⁺对于C₁₇H₁₄ClNO₂计算,300;实测,300。

[1136] 制品67c:(1R)-6-(2-氯苯氧基)-1,2,3,4-四氢萘-1-甲酰胺



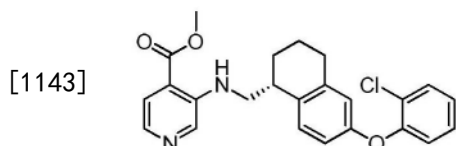
[1138] 标题化合物根据用于制品64c的程序、从制品67b以52%收率制备。[M+H]⁺对于C₁₇H₁₆ClNO₂计算,302;实测,302。

[1139] 制品67d:[(1R)-6-(2-氯苯氧基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲胺



[1141] 标题化合物根据用于制品64d的程序、从制品67c以88%收率制备。[M+H]⁺对于C₁₇H₁₈ClNO计算,288;实测,288。

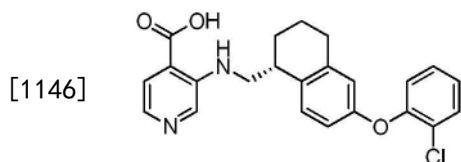
[1142] 制品67e:3-({[(1R)-6-(2-氯苯氧基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



[1144] 标题化合物根据用于制品64e的程序、从制品67d以31%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₄H₂₃ClN₂O₃计算,423;实测,423。

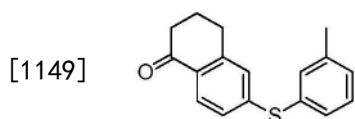
[1145] 实施例67:3-({[(1R)-6-(2-氯苯氧基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-

4-甲酸



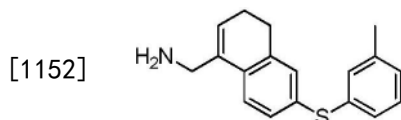
[1147] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品67e以41%收率制备。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.66-1.70 (m, 1H), 1.78-1.85 (m, 3H), 2.65-2.75 (m, 2H), 3.09-3.13 (m, 1H), 3.41-3.49 (m, 1H), 3.56-3.61 (m, 1H), 6.70-6.74 (m, 2H), 7.04 (dd, J=8.4Hz, 0.8Hz, 1H), 7.18-7.22 (m, 1H), 7.32-7.37 (m, 2H), 7.56 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.59 (dd, J=8.0Hz, 1.2Hz, 1H), 7.83 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.36 (s, 1H)。[M+H] 对于C₂₃H₂₁ClN₂O₃计算, 409; 实测, 409。

[1148] 制品68a: 6-[(3-甲基苯基)硫基]-1,2,3,4-四氢萘-1-酮



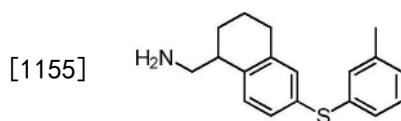
[1150] 在N₂下, 将5-氧代-5,6,7,8-四氢萘-2-基三氟甲烷磺酸酯(1.8g, 6.1mmol)、3-甲基苯-1-硫醇(0.76g, 6.1mmol)、Pd₂(dba)₃(142mg, 0.153mmol)、Xantphos(177mg, 0.306mmol)和DIEA(1.58g, 12.2mmol)在1,4-二氧六环(60mL)中的悬浮液在回流下搅拌过夜。将反应过滤并浓缩。通过硅胶色谱法(PE:EtOAc=5:1)的纯化给出1.8g(100%)作为橙色油的标题化合物。[M+H] 对于C₁₇H₁₆OS计算, 269; 实测, 269。

[1151] 制品68b: {6-[(3-甲基苯基)硫基]-3,4-二氢萘-1-基}甲胺, 盐酸盐



[1153] 标题化合物根据用于制品3a的一般程序、从制品68a以69%收率制备。[M+H] 对于C₁₈H₁₉NS计算, 282; 实测, 282。

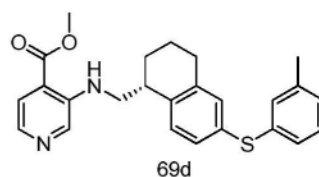
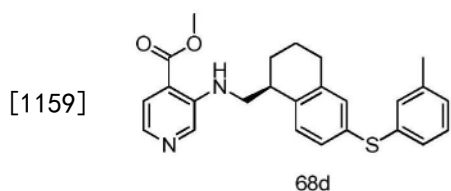
[1154] 制品68c: {6-[(3-甲基苯基)硫基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基}甲胺



[1156] 标题化合物根据用于制品3e的一般程序、从制品68b以92%收率制备。[M+H] 对于C₁₈H₂₁NS计算, 284; 实测, 284。

[1157] 制品68d: 3-({[(1S)-6-[(3-甲基苯基)硫基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯; 和

[1158] 制品69d: 3-({[(1R)-6-[(3-甲基苯基)硫基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯

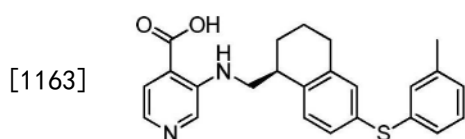


[1160] 标题化合物的外消旋体根据用于制品1e的一般程序、从制品68c以25%收率制备。

[M+H]对于 $C_{25}H_{26}N_2O_2S$ 计算,419;实测,419。

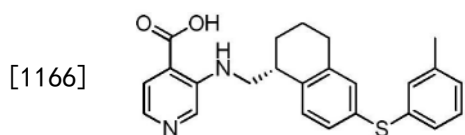
[1161] 通过手性HPLC(柱:Chiralcel:IA 5 μ m 4.6*250mm,流动相:己烷:EtOH=50:50,F:1.0mL/min,W:230nm,T:30℃)的分离给出38%收率的制品68d(6.259min)和37%的制品69d(6.802min),各自作为黄色油。

[1162] 实施例68:3-([(1S) -6-[(3-甲基苯基) 硫基] -1,2,3,4-四氢萘-1-基] 甲基) 氨基) 吡啶-4-甲酸



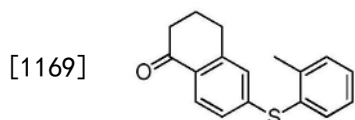
[1164] 标题化合物根据用于实施例1的一般程序、从制品68d以80%收率制备。 1H NMR (300MHz,DMSO- d_6): δ 1.65-1.85(4H,m),2.27(3H,s),2.67-2.73(2H,m),3.10-3.12(1H,m),3.46-3.49(1H,m),3.56-3.57(1H,m),7.05-7.15(5H,m),7.22-7.27(1H,m),7.32-7.35(1H,m),7.55(1H,d,J=5.1Hz),7.83-7.84(1H,m),8.35(1H,s)。 $[M+H]$ 对于 $C_{24}H_{24}N_2O_2S$ 计算,405;实测,405。

[1165] 实施例69:3-([(1R) -6-[(3-甲基苯基) 硫基] -1,2,3,4-四氢萘-1-基] 甲基) 氨基) 吡啶-4-甲酸



[1167] 标题化合物根据用于实施例1的一般程序、从制品69d以83%收率制备。 1H NMR (400MHz,DMSO- d_6): δ 1.65-1.85(4H,m),2.27(3H,s),2.67-2.71(2H,m),3.09-3.14(1H,m),3.46-3.50(1H,m),3.56-3.57(1H,m),7.05-7.15(5H,m),7.22-7.27(1H,m),7.33(1H,d,J=7.8Hz),7.55(1H,d,J=4.8Hz),7.83(1H,d,J=4.8Hz),8.36(1H,s)。 $[M+H]$ 对于 $C_{24}H_{24}N_2O_2S$ 计算,405;实测,405。

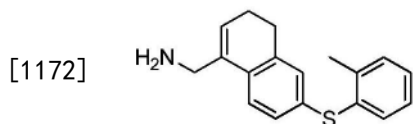
[1168] 制品70a:6-[(2-甲基苯基) 硫基] -1,2,3,4-四氢萘-1-酮



[1170] 标题化合物根据用于制品68a的一般程序、从3-甲基苯-1-硫醇以92%收率制备。

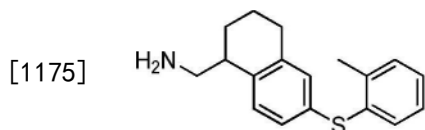
[M+H]对于 $C_{17}H_{16}OS$ 计算,269;实测,269。

[1171] 制品70b:{6-[(2-甲基苯基) 硫基] -3,4-二氢萘-1-基} 甲胺,盐酸盐



[1173] 标题化合物根据用于制品3a的一般程序、从制品68a以89%收率制备。[M+H]⁺对于C₁₈H₁₉NS计算,282;实测,282。

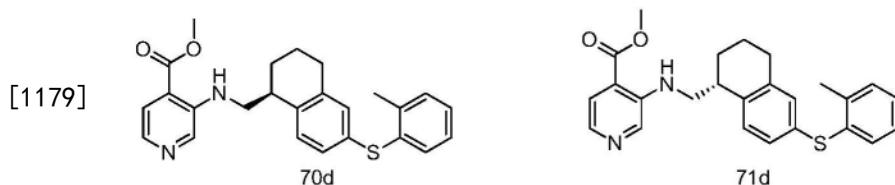
[1174] 制品70c: {6-[(2-甲基苯基)硫基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基}甲胺



[1176] 标题化合物根据用于制品3e的一般程序、从制品70b以88%收率制备。[M+H]⁺对于C₁₈H₂₁NS计算,284;实测,284。

[1177] 制品70d: 3-({[(1S)-6-[(2-甲基苯基)硫基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯;和

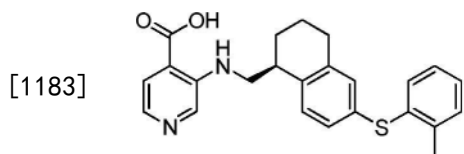
[1178] 制品70d: 3-({[(1R)-6-[(2-甲基苯基)硫基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



[1180] 标题化合物的外消旋体(550mg)根据用于制品1e的一般程序、从制品70c以37%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₅H₂₆N₂O₂S计算,419;实测,419。

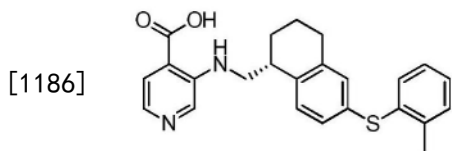
[1181] 通过手性HPLC(柱:Chiralcel:IC 5um 4.6*250mm,流动相:己烷:EtOH=70:30,F:1.0mL/min,W:230nm,T:30℃)的分离给出160mg(11%)的制品70d(6.645min)和150mg(10%)的制品71d(7.659min),各自作为黄色油。

[1182] 实施例70: 3-({[(1S)-6-[(2-甲基苯基)硫基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸



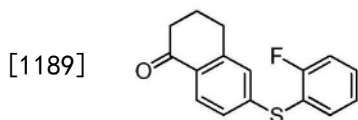
[1184] 标题化合物根据用于实施例1的一般程序、从制品70d以84%收率制备。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆): δ1.64-1.68(1H,m),1.77-1.84(3H,m),2.31(3H,s),2.67-2.70(2H,m),3.08-3.12(1H,m),3.42-3.49(1H,m),3.55-3.60(1H,m),6.95(1H,d,J=7.8Hz),7.02(1H,s),7.12-7.25(3H,m),7.29-7.33(2H,m),7.55(1H,d,J=5.1Hz),7.83(1H,d,J=5.1Hz),8.35(1H,s)。[M+H]⁺对于C₂₄H₂₄N₂O₂S计算,405;实测,405。

[1185] 实施例71: 3-({[(1R)-6-[(2-甲基苯基)硫基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸



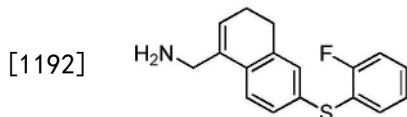
[1187] 标题化合物根据用于实施例1的一般程序、从制品71d以93%收率制备。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ1.64-1.68 (1H, m), 1.77-1.84 (3H, m), 2.31 (3H, s), 2.67-2.70 (2H, m), 3.08-3.12 (1H, m), 3.42-3.49 (1H, m), 3.55-3.60 (1H, m), 6.95 (1H, d, J=7.8Hz), 7.02 (1H, s), 7.12-7.25 (3H, m), 7.29-7.33 (2H, m), 7.55 (1H, d, J=5.1Hz), 7.83 (1H, d, J=5.1Hz), 8.35 (1H, s)。[M+H]⁺对于C₂₄H₂₄N₉O₇S计算, 405; 实测, 405。

[1188] 制品72a:6-[(2-氟苯基) 硫基]-1,2,3,4-四氢萘-1-酮



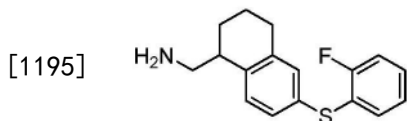
[1190] 在室温下、在 N_2 下,向5-氧代-5,6,7,8-四氢萘-2-基-4-甲基苯-1-磺酸酯(3.0g, 10.2mmol)、2,2'-二氟二苯基二硫化物(1.0mL, 5.1mmol)和Zn(800mg, 12.2mmol)在THF(30mL)中的悬浮液添加Pd(dppf) Cl_2 (374mg, 0.51mmol)。将反应在回流下搅拌过夜。将反应过滤并且浓缩。通过硅胶色谱法(PE:EtOAc=30:1至10:1)的纯化给出2.4g(86%)作为灰白色固体的标题化合物。 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$): δ 2.07-2.13(m, 2H), 2.62(t, J =6.4Hz, 2H), 2.87(t, J =6.0Hz, 2H), 7.01-7.03(m, 2H), 7.17-7.21(m, 2H), 7.40-7.46(m, 1H), 7.51(dt, J =8.0Hz, 1.2Hz, 1H), 7.90(d, J =8.8Hz, 1H)。 $[M+H]$ 对于 $C_{16}H_{13}FOS$ 计算, 273; 实测, 273。

[1191] 制品72b: {6-[(2-氟苯基) 硫基]-3,4-二氢萘-1-基} 甲胺, 盐酸盐



[1193] 标题化合物根据用于制品3a的一般程序、从制品72a以80%收率制备。[M+H]对于C₁₇H₁₆FNS计算,286;实测,286。

[1194] 制品72c: {6-[(2-氟苯基)硫基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基} 甲胺

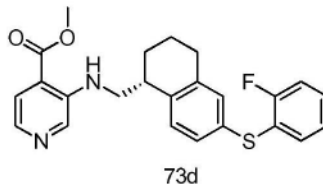
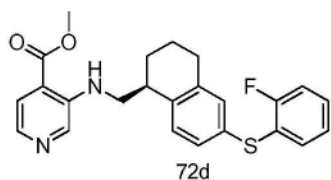


[1196] 标题化合物根据用于制品3e的一般程序、从制品72b以71%收率制备。[M+H]对于 $C_{17}H_{18}$ FNS计算,288;实测,288。

[1197] 制品72d:3-({[(1S)-6-[(2-氟苯基) 硫基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基] 甲基} 氨基) 吡啶-4-甲酸甲酯; 和

[1198] 制品73d:3-({[(1R)-6-[(2-氟苯基) 硫基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基] 甲基} 氨基) 吡啶-4-甲酸甲酯

[1199]

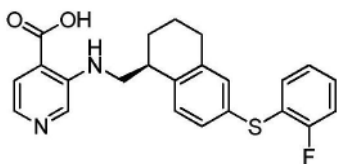


[1200] 标题化合物的外消旋体(410mg)根据用于制品1e的一般程序、从制品72c以28%收率制备。 $[M+H]$ 对于 $C_{24}H_{23}FN_2O_2S$ 计算,423;实测,423。

[1201] 通过手性HPLC(柱:Chiralcel:IC 5 μ m 4.6*250mm,流动相:己烷:EtOH=70:30,F:1.0mL/min,W:230nm,T:30℃)的分离给出115mg(28%)的制品71d(7.352min)和114mg(28%)的制品72d(8.388min),各自作为无色油。

[1202] 实施例72:3-({[(1S)-6-[(2-氟苯基)硫基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸

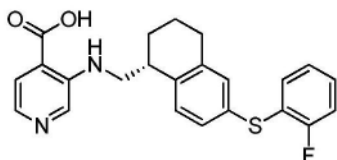
[1203]



[1204] 标题化合物根据用于实施例1的一般程序、从制品72d以88%收率制备。 1H NMR(400MHz,DMSO- d_6): δ 1.64-1.70(m,1H),1.76-1.86(m,3H),2.65-2.76(m,2H),3.09-3.15(m,1H),3.44-3.49(m,1H),3.57-3.61(m,1H),7.06-7.09(m,1H),7.12(s,1H),7.20-7.22(m,2H),7.28-7.39(m,3H),7.55(d,J=4.8Hz,1H),7.83(d,J=4.8Hz,1H),8.36(s,1H)。 $[M+H]$ 对于 $C_{23}H_{21}FN_2O_2S$ 计算,409;实测,409。

[1205] 实施例73:3-({[(1R)-6-[(2-氟苯基)硫基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸

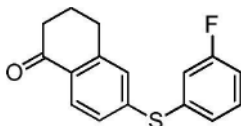
[1206]



[1207] 标题化合物根据用于实施例1的一般程序、从制品73d以50%收率制备。 1H NMR(400MHz,DMSO- d_6): δ 1.64-1.69(m,1H),1.78-1.85(m,3H),2.65-2.76(m,2H),3.10-3.14(m,1H),3.44-3.50(m,1H),3.57-3.61(m,1H),7.07-7.09(m,1H),7.12(s,1H),7.18-7.24(m,2H),7.28-7.41(m,3H),7.55(d,J=4.8Hz,1H),7.83(d,J=4.8Hz,1H),8.36(s,1H)。 $[M+H]$ 对于 $C_{23}H_{21}FN_2O_2S$ 计算,409;实测,409。

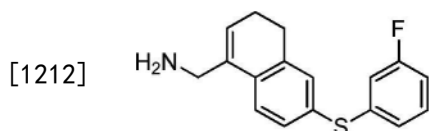
[1208] 制品74a:6-[(3-氟苯基)硫基]-1,2,3,4-四氢萘-1-酮

[1209]



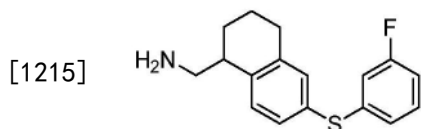
[1210] 标题化合物根据用于制品72a的一般程序、从3,3'-二氟二苯基二硫化物以76%收率制备。 $[M+H]$ 对于 $C_{16}H_{13}FOS$ 计算,273;实测,273。

[1211] 制品74b:{6-[(3-氟苯基)硫基]-3,4-二氢萘-1-基}甲胺,盐酸盐



[1213] 标题化合物根据用于制品3a的一般程序、从制品74a以54%收率制备。[M+H]对于 $C_{17}H_{16}FNS$ 计算,286;实测,286。

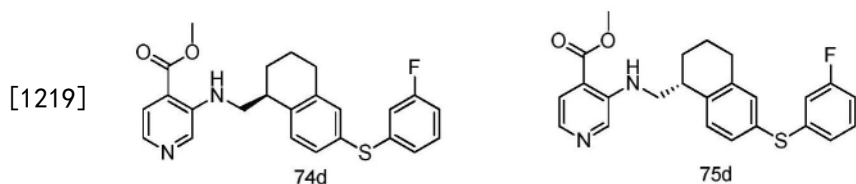
[1214] 制品74c: {6-[(3-氟苯基)硫基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基}甲胺



[1216] 标题化合物根据用于制品3e的一般程序、从制品74b以75%收率制备。[M+H]对于 $C_{17}H_{18}FNS$ 计算,288;实测,288。

[1217] 制品74d: 3-({[(1S)-6-[(3-氟苯基)硫基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯;和

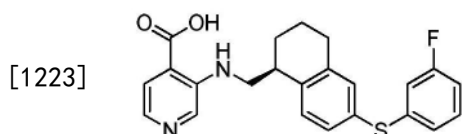
[1218] 制品75d: 3-({[(1R)-6-[(3-氟苯基)硫基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



[1220] 标题化合物的外消旋体(600mg)根据用于制品1e的一般程序、从制品74c以43%收率制备。[M+H]对于 $C_{24}H_{23}FN_2O_2S$ 计算,423;实测,423。

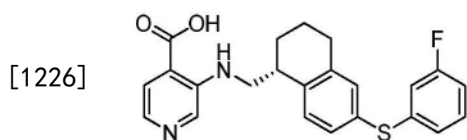
[1221] 通过手性HPLC(柱:Chiralcel:OD-H 5 μ m 4.6*250mm,流动相:己烷:EtOH:DEA=70:30:0.2,F:1.0mL/min,W:230nm,T:30℃)的分离给出80mg(13%)的制品74d(6.571min)和70mg(12%)的制品75d(7.213min),各自作为黄色油。

[1222] 实施例74: 3-({[(1S)-6-[(3-氟苯基)硫基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸



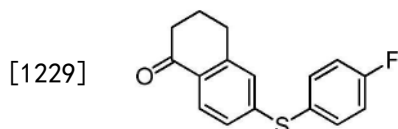
[1224] 标题化合物根据用于实施例1的一般程序、从制品74d以64%收率制备。 1H NMR(400MHz,DMSO- d_6): δ 1.67-1.69(1H,m),1.79-1.83(3H,m),2.68-2.75(2H,m),3.10-3.12(1H,m),3.36-3.42(1H,m),3.53-3.58(1H,m),7.01-7.08(3H,m),7.19-7.22(2H,m),7.35-7.42(2H,m),7.57(1H,d,J=4.4Hz),7.78(1H,d,J=4.8Hz),8.23(1H,s)。 $[M+H]$ 对于 $C_{23}H_{21}FN_2O_2S$ 计算,409;实测,409。

[1225] 实施例75: 3-({[(1R)-6-[(3-氟苯基)硫基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸



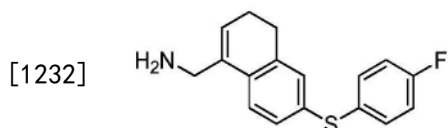
[1227] 标题化合物根据用于实施例1的一般程序、从制品75d以74%收率制备。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ1.67-1.69 (1H, m), 1.79-1.83 (3H, m), 2.68-2.75 (2H, m), 3.10-3.12 (1H, m), 3.36-3.42 (1H, m), 3.53-3.58 (1H, m), 7.01-7.08 (3H, m), 7.19-7.22 (2H, m), 7.35-7.42 (2H, m), 7.57 (1H, d, J=4.4Hz), 7.78 (1H, d, J=4.8Hz), 8.23 (1H, s)。[M+H]⁺对于C₂₃H₂₁FN₂O₂S计算, 409; 实测, 409。

[1228] 制品76a: 6-[(4-氟苯基)硫基]-1,2,3,4-四氢萘-1-酮



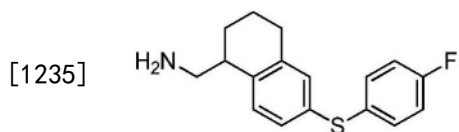
[1230] 向5-氧代-5,6,7,8-四氢萘-2-基-4-甲基苯-1-磺酸酯(5.0g, 17.0mmol)在二氧六环(75mL)中的溶液添加4-氟苯硫酚(2.6g, 20.4mmol)、Pd₂(dba)₃(392mg, 0.43mmol)、Xantphos(492mg, 0.85mmol)和DIEA(4.4g, 34.0mmol)。在氮气下, 将混合物加热至回流过夜。将混合物过滤并且浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(PE:EtOAc=20:1至5:1)纯化以给出3.6g(77%)作为灰白色固体的标题化合物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ2.08-2.13 (m, 2H), 2.61 (t, J=6.4Hz, 2H), 2.85 (t, J=6.0Hz, 2H), 6.94 (brs, 1H), 6.98 (dd, J=8.4Hz, 1.6Hz, 1H), 7.10-7.14 (m, 2H), 7.49-7.53 (m, 2H), 7.88 (d, J=8.4Hz, 1H)。[M+H]⁺对于C₁₆H₁₃FOS计算, 273; 实测, 273。

[1231] 制品76b: {6-[(4-氟苯基)硫基]-3,4-二氢萘-1-基}甲胺, 盐酸盐



[1233] 标题化合物根据用于制品3a的一般程序、从制品76a以69%收率制备。[M+H]⁺对于C₁₇H₁₆FNS计算, 286; 实测, 286。

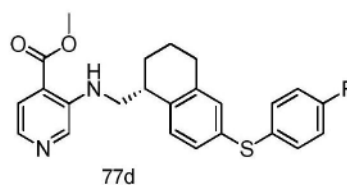
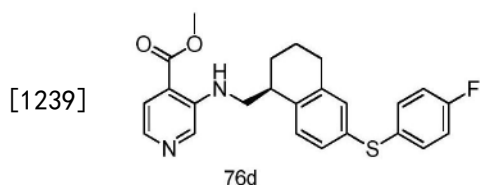
[1234] 制品76c: {6-[(4-氟苯基)硫基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基}甲胺



[1236] 标题化合物根据用于制品3e的一般程序、从制品76b以97%收率制备。[M+H]⁺对于C₁₇H₁₈FNS计算, 288; 实测, 288。

[1237] 制品76d: 3-({[(1S)-6-[(4-氟苯基)硫基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯; 和

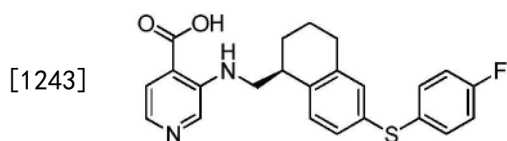
[1238] 制品77d: 3-({[(1R)-6-[(4-氟苯基)硫基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



[1240] 标题化合物的外消旋体(330mg)根据用于制品1e的一般程序、从制品76c以20%收率制备。 $[M+H]$ 对于 $C_{24}H_{23}FN_2O_2S$ 计算,423;实测,423。

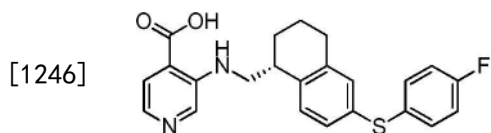
[1241] 通过手性HPLC(柱:Chiralcel:IC 5 μ m 4.6*250mm,流动相:己烷:EtOH=70:30,F:1.0mL/min,W:230nm,T:30℃)的分离给出84mg(25%)的制品76d(6.916min)和91mg(28%)的制品77d(7.681min),各自作为无色油。

[1242] 实施例76:3-([[(1S)-6-[(4-氟苯基) 硫基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基] 甲基] 氨基)吡啶-4-甲酸



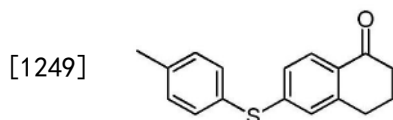
[1244] 标题化合物根据用于实施例1的一般程序、从制品76d以48%收率制备。 1H NMR(400MHz,DMSO- d_6): δ 1.65-1.68(m,1H),1.78-1.83(m,3H),2.64-2.75(m,2H),3.18-3.12(m,1H),3.43-3.48(m,1H),3.56-3.62(m,1H),7.04-7.07(m,1H),7.09(s,1H),7.21-7.25(m,2H),7.32-7.39(m,3H),7.55(d,J=5.2Hz,1H),7.83(d,J=5.2Hz,1H),8.35(s,1H)。 $[M+H]$ 对于 $C_{23}H_{21}FN_2O_2S$ 计算,409;实测,409。

[1245] 实施例77:3-([[(1R)-6-[(4-氟苯基) 硫基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基] 甲基] 氨基)吡啶-4-甲酸



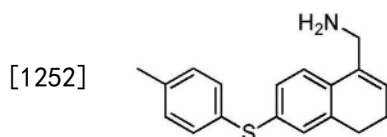
[1247] 标题化合物根据用于实施例1的一般程序、从制品77d以57%收率制备。 1H NMR(400MHz,DMSO- d_6): δ 1.64-1.69(m,1H),1.77-1.84(m,3H),2.65-2.75(m,2H),3.07-3.12(m,1H),3.42-3.48(m,1H),3.56-3.60(m,1H),7.04-7.06(m,1H),7.09(s,1H),7.21-7.25(m,2H),7.32-7.39(m,3H),7.55(d,J=5.2Hz,1H),7.83(d,J=5.2Hz,1H),8.35(s,1H)。 $[M+H]$ 对于 $C_{23}H_{21}FN_2O_2S$ 计算,409;实测,409。

[1248] 制品78a:6-[(4-甲基苯基) 硫基]-1,2,3,4-四氢萘-1-酮



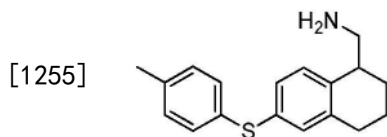
[1250] 标题化合物根据用于制品72a的一般程序、从4-甲基苯基二硫化物以96%收率制备。 $[M+H]$ 对于 $C_{17}H_{16}OS$ 计算,269;实测,269。

[1251] 制品78b:{6-[(4-甲基苯基) 硫基]-3,4-二氢萘-1-基} 甲胺,盐酸盐



[1253] 标题化合物根据用于制品3a的一般程序、从制品76a以77%收率制备。[M+H]⁺对于C₁₈H₁₉NS计算,282;实测,282。

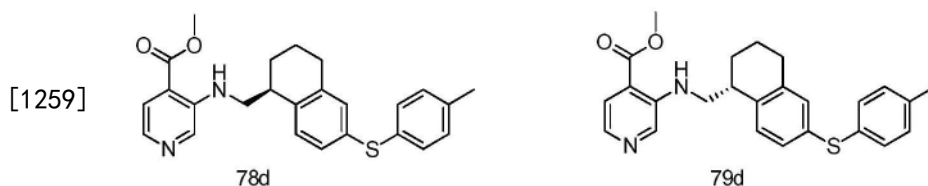
[1254] 制品78c: {6-[(4-甲基苯基)硫基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基}甲胺



[1256] 标题化合物根据用于制品3e的一般程序、从制品78b以68%收率制备。[M+H]⁺对于C₁₈H₂₁NS计算,284;实测,284。

[1257] 制品78d: 3-({[(1S)-6-[(4-甲基苯基)硫基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯;和

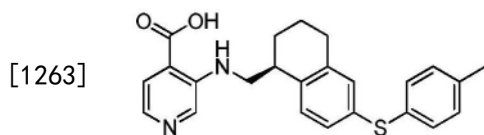
[1258] 制品79d: 3-({[(1R)-6-[(4-甲基苯基)硫基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



[1260] 标题化合物的外消旋体(200mg)根据用于制品1e的一般程序、从制品78c以20%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₅H₂₆N₂O₂S计算,419;实测,419。

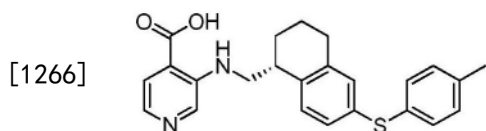
[1261] 通过手性HPLC(柱:Chiralcel IC,250mm*4.6mm 5μm;流动相:己烷:EtOH=80:20;F:1.0mL/min;W:230nm;T=30℃)的分离给出66mg(33%)的制品78d(9.08min)和66mg(33%)的制品79d(10.33min),各自作为黄色油。

[1262] 实施例78: 3-({[(1S)-6-[(4-甲基苯基)硫基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸



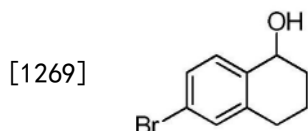
[1264] 标题化合物根据用于实施例1的一般程序、从制品78d以40%收率制备。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆): δ1.62-1.67(1H,m),1.75-1.85(3H,m),2.29(3H,s),2.64-2.71(2H,m),3.06-3.11(1H,m),3.41-3.48(1H,m),3.54-3.60(1H,m),6.99-7.04(2H,m),7.17-7.31(5H,m),7.55(1H,d,J=5.1Hz),7.82(1H,d,J=5.1Hz),8.35(1H,s)。[M+H]⁺对于C₂₄H₂₄N₂O₂S计算,405;实测,405。

[1265] 实施例79: 3-({[(1R)-6-[(4-甲基苯基)硫基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸



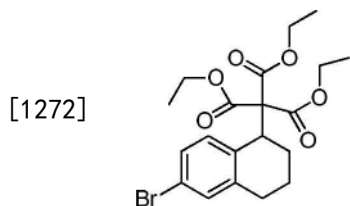
[1267] 标题化合物根据用于实施例1的一般程序、从制品79d以40%收率制备。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1.63-1.67 (1H, m), 1.76-1.85 (3H, m), 2.29 (3H, s), 2.64-2.68 (2H, m), 3.07-3.10 (1H, m), 3.40-3.47 (1H, m), 3.53-3.59 (1H, m), 6.99-7.04 (2H, m), 7.17-7.31 (5H, m), 7.54 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 7.82 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 8.34 (1H, s)。[M+H] $^+$ 对于 $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ 计算, 405; 实测, 405。

[1268] 制品80a: 6-溴-1,2,3,4-四氢萘-1-醇



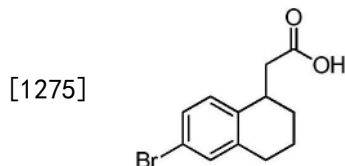
[1270] 在室温下, 向6-溴-1,2,3,4-四氢萘-1-酮 (2.0g, 8.9mmol) 在EtOH (20mL) 中的溶液添加 NaBH_4 (1.6g, 42.7mmol), 并且将反应搅拌持续30min。将反应用水 (10mL) 稀释并用EtOAc ($3 \times 50\text{mL}$) 萃取。将有机物用盐水 (50mL) 洗涤, 干燥 (Na_2SO_4) 并且浓缩以给出1.9g (94%) 作为棕色油的标题化合物。[M+H] $^+$ 对于 $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{BrO}_2$ 计算, 227, 229; 实测, 227, 229。

[1271] 制品80b: (6-溴-1,2,3,4-四氢萘-1-基) 甲烷三甲酸三乙酯



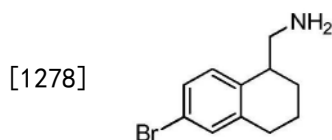
[1273] 向制品80a (1.83g, 8.1mmol) 和甲烷三甲酸三乙酯 (3.76g, 16.2mmol) 在甲苯 (20mL) 中的溶液添加 $n\text{-Bu}_3\text{P}$ (4.0mL, 16.2mmol), 并且在 N_2 下将溶液冷却至 -50°C 。逐滴添加DIAD (3.2mL, 16.2mmol), 并且将反应混合物搅拌持续30min。将反应浓缩。添加水 (50mL) 和3N NaOH (50mL), 并且将溶液用醚萃取。将有机物用3N NaOH、水、1N HCl和盐水洗涤。将溶液干燥 (Na_2SO_4) 并且浓缩。通过硅胶色谱法 (10% EtOAc/己烷) 的纯化给出2.84g (79%) 作为白色固体的标题化合物。[M+H] $^+$ 对于 $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{BrO}_6$ 计算, 441, 443; 实测, 441, 443。

[1274] 制品80c: 2-(6-溴-1,2,3,4-四氢萘-1-基) 乙酸



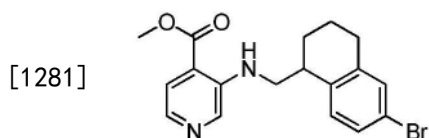
[1276] 在室温下, 向制品80b (2.84g, 6.4mmol) 在甲醇 (10mL) 中的溶液添加1.5N NaOH (50mL), 并且使混合物回流持续20h。将反应混合物浓缩。添加冰乙酸 (50mL), 并且使反应回流持续3h。将反应混合物浓缩并且将残余物溶解在水中并用醚萃取。将有机物干燥 (Na_2SO_4) 并且浓缩以给出1.58g (91%) 作为黄色油的标题化合物。[M+H] $^+$ 对于 $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{BrO}_2$ 计算, 269, 271; 实测, 269, 271。

[1277] 制品80d: (6-溴-1,2,3,4-四氢萘-1-基) 甲胺



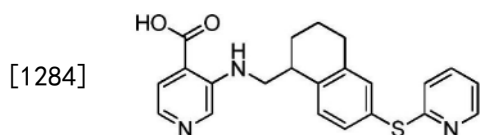
[1279] 在室温下,向制品80c (0.8g, 3.0mmol) 在DCM (20mL) 中的溶液添加草酰氯 (0.4mL, 4.5mmol) 和DMF (5滴), 并且将混合物搅拌持续1h。将溶剂在真空中除去, 并且将残余物溶解于丙酮 (20mL) 中。在0℃下, 缓慢添加NaN₃ (390mg, 6.0mmol) 在H₂O (3mL) 中的溶液。10min后, 将混合物用水和盐水稀释, 并用甲苯萃取。将有机物用盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄) 并且然后加热至回流持续30min。将溶液浓缩并且再溶解于二氧六环 (10mL) 中。在100℃下, 将溶液逐滴添加至浓HCl (20mL) 中。20min后, 将反应混合物浓缩。将残余物溶解于DCM/MeOH (1:1) 中, 用饱和Na₂CO₃碱化至pH 8, 过滤, 并且浓缩以给出作为浅棕色油的标题化合物, 该标题化合物在没有进一步纯化的情况下被用于下一反应。[M+H] 对于C₁₁H₁₄BrN计算, 240, 242; 实测, 240, 242。

[1280] 制品80e: 3- {[(7-溴-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基) 甲基] 氨基} 吡啶-4-甲酸甲酯



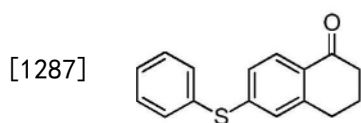
[1282] 标题化合物根据用于制品1e的程序、从制品80d以6%收率制备。[M+H] 对于C₁₈H₁₉BrN₂O₂计算, 375, 377; 实测, 375, 377。

[1283] 实施例80: 3- ([6-(吡啶-2-基硫基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基] 甲基) 氨基吡啶-4-甲酸



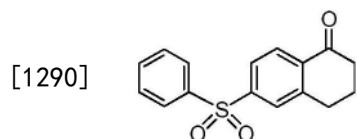
[1285] 在室温下、在N₂下,向制品80e (72mg, 0.19mmol)、2,2'-二吡啶基二硫化物 (84mg, 0.38mmol) 和Zn (60mg, 0.91mmol) 在DMF (5mL) 中的悬浮液添加Pd (dppf) Cl₂ (30mg, 0.038mmol), 并且将反应在60℃下搅拌过夜。将反应用EtOAc稀释, 过滤, 并且浓缩。将残余物通过制备型TLC (PE:EA=2:1) 纯化以给出浅棕色油。将此油溶解于THF (3mL) 和H₂O (1mL) 中。添加LiOH·H₂O (2mg), 并且将反应在室温下搅拌持续2h。将反应混合物用1.0N HCl水溶液酸化至pH=3, 浓缩并且通过制备型HPLC纯化以给出4.8mg (6%) 作为黄色固体的标题化合物。¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 1.81-1.86 (m, 1H), 1.91-2.08 (m, 3H), 2.86-2.91 (m, 2H), 3.35-3.38 (m, 1H), 3.65-3.73 (m, 2H), 7.19 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.44 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.49-7.55 (m, 3H), 7.98 (d, J=6.0Hz, 1H), 8.06 (t, J=7.6Hz, 1H), 8.31 (d, J=6.0Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.55 (d, J=5.6Hz, 1H)。[M+H] 对于C₂₂H₂₁N₃O₂S计算, 392; 实测, 392。

[1286] 制品81a: 6-(苯硫基)-1,2,3,4-四氢萘-1-酮



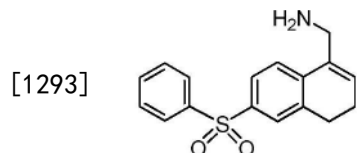
[1288] 在氮气下,向5-氧代-5,6,7,8-四氢萘-2-基-4-甲基苯-1-磺酸酯(8.83g,30mmol)和二苯基二硫化物(3.27g,15mmol)在THF(20mL)中的溶液添加Zn粉末(2.34g,36mmol)和Pd(dppf)Cl₂(1.22g,1.5mmol),并且使反应回流过夜。将混合物过滤并浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化以给出5.93g(77%)作为橙色固体的标题化合物。¹H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 2.06-2.12(2H,m),2.61(2H,t,J=6.6Hz),2.85(2H,t,J=6.0Hz),7.01-7.04(2H,m),7.39-7.42(3H,m),7.49-7.51(2H,m),7.89(1H,d,J=8.0Hz)。 $[M+H]$ 对于C₁₆H₁₄O₃S计算,255;实测,255。

[1289] 制品81b:6-(苯磺酰基)-1,2,3,4-四氢萘-1-酮



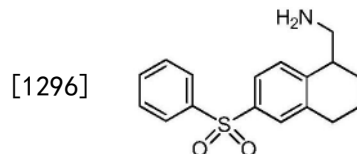
[1291] 向制品81a(1.72g,6.77mmol)在MeOH/MeCN(1:1,30mL)中的溶液添加OXONE(过硫酸氢钾复合盐)(16.6g,27mmol)在水中的另一溶液。在室温下,将混合物搅拌持续2h。将反应应用EtOAc稀释并过滤,用盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄),并且浓缩以给出1.9g(98%)作为无色胶状物的标题化合物。 $[M+H]$ 对于C₁₆H₁₄O₃S计算,287;实测,287。

[1292] 制品81c:[6-(苯磺酰基)-3,4-二氢萘-1-基]甲胺



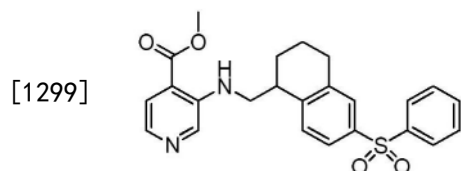
[1294] 标题化合物根据用于制品3a的程序、从制品81b以31%收率制备。 $[M+H]$ 对于C₁₇H₁₇NO₂S计算,300;实测,300。

[1295] 制品81d:[6-(苯磺酰基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲胺



[1297] 标题化合物根据用于制品3e的程序、从制品81c以91%收率制备。 $[M+H]$ 对于C₁₇H₁₉NO₂S计算,302;实测,302。

[1298] 制品81e:3-({[6-(苯磺酰基)-3,4-二氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯

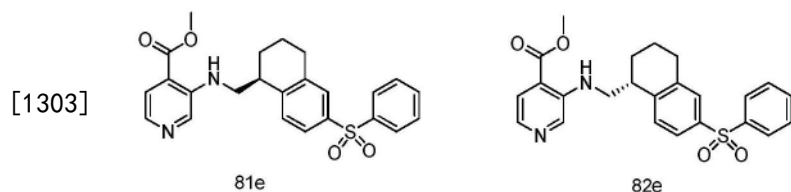


[1300] 标题化合物根据用于制品1e的程序、从制品81d以43%收率制备。 $[M+H]$ 对于C₂₄H₂₄N₂O₄S计算,437;实测,437。

[1301] 制品81f:3-({[(1S)-6-(苯磺酰基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯;和

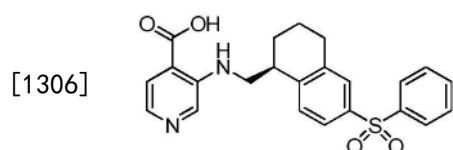
[1302] 制品82f:3-({[(1R)-6-(苯磺酰基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-

甲酸甲酯



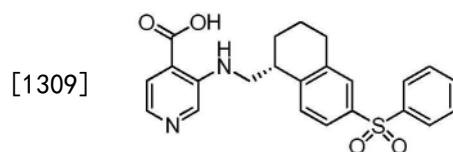
[1304] 将制品81e(360mg)通过手性HPLC(柱:Chiralcel AS-H,250mm*4.6mm5 μ m;流动相:己烷:EtOH=50:50;F:1.0mL/min;W:230nm;T=30℃)分离以给出116mg(32%)的制品81e(10.39min)和107mg(30%)的制品82e(20.88min),各自作为黄色油。

[1305] 实施例81:3-([[(1S)-6-(苯磺酰基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基]氨基)吡啶-4-甲酸



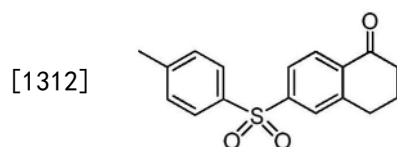
[1307] 标题化合物根据用于实施例1的一般程序、从制品81f以81%收率制备。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 1.66-1.70(1H,m),1.77-1.86(3H,m),2.75-2.88(2H,m),3.18-3.19(1H,m),3.44-3.50(1H,m),3.56-3.61(1H,m),7.55-7.71(7H,m),7.86(1H,d,J=5.6Hz),7.94(2H,d,J=7.2Hz),8.41(1H,s)。 $[M+H]^+$ 对于C₂₃H₂₂N₂O₄S计算,423;实测,423。

[1308] 实施例82:3-([[(1R)-6-(苯磺酰基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基]氨基)吡啶-4-甲酸



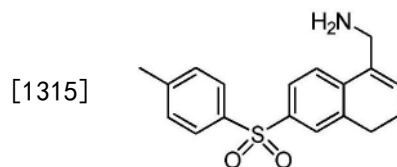
[1310] 标题化合物根据用于实施例1的一般程序、从制品82f以90%收率制备。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 1.66-1.70(1H,m),1.77-1.85(3H,m),2.78-2.83(2H,m),3.18-3.21(1H,m),3.45-3.51(1H,m),3.57-3.61(1H,m),7.55-7.76(7H,m),7.89(1H,d,J=5.2Hz),7.94(2H,d,J=7.2Hz),8.42(1H,s)。 $[M+H]^+$ 对于C₂₃H₂₂N₂O₄S计算,423;实测,423。

[1311] 制品83a:6-(4-甲基苯磺酰基)-1,2,3,4-四氢萘-1-酮



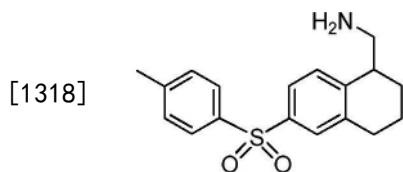
[1313] 标题化合物根据用于制品81b的一般程序、从制品78a以97%收率制备。 $[M+H]^+$ 对于C₁₇H₁₆O₃S计算,301;实测,301。

[1314] 制品83b:[6-(4-甲基苯磺酰基)-3,4-二氢萘-1-基]甲胺,盐酸盐



[1316] 标题化合物根据用于制品3a的一般程序、从制品83a以60%收率制备。[M+H]对于 $C_{18}H_{19}NO_2S$ 计算,314;实测,314。

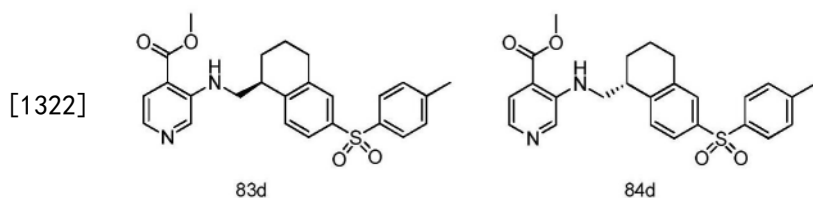
[1317] 制品83c:[6-(4-甲基苯磺酰基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲胺



[1319] 标题化合物根据用于制品3e的程序、从制品83b以78%收率制备。[M+H]对于 $C_{18}H_{21}NO_2S$ 计算,316;实测,316。

[1320] 制品83d:3-([[(1S)-6-(4-甲基苯磺酰基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基]氨基)吡啶-4-甲酸甲酯;和

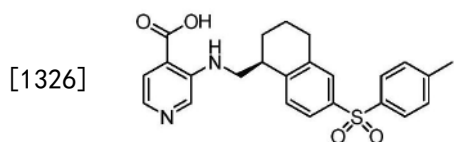
[1321] 制品84d:3-([[(1R)-6-(4-甲基苯磺酰基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基]氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



[1323] 标题化合物的外消旋体(226mg)根据用于制品1e的一般程序、从制品83c以24%收率制备。[M+H]对于 $C_{25}H_{26}N_2O_4S$ 计算,451;实测,451。

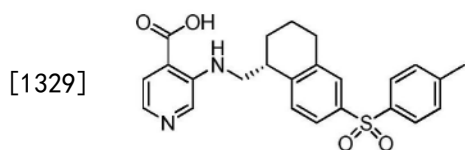
[1324] 通过手性HPLC(柱:Chiralcel AS-H,250mm*4.6mm 5um;流动相:MeOH:EtOH=50:50;F:1.0mL/min;W:230nm;T=30℃)的分离给出95mg(42%)的制品83d(9.67min)和86mg(38%)的制品84d(16.75min),各自作为无色油。

[1325] 实施例83:3-([[(1S)-6-(4-甲基苯磺酰基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基]氨基)吡啶-4-甲酸



[1327] 标题化合物根据用于实施例1的一般程序、从制品83d以56%收率制备。 1H NMR(400MHz,DMSO- d_6): δ 1.66-1.69(1H,m),1.76-1.84(3H,m),2.35(3H,s),2.76-2.83(2H,m),3.15-3.18(1H,m),3.35-3.48(1H,m),3.55-3.60(1H,m),7.40(2H,d,J=8.4Hz),7.53-7.57(2H,m),7.62-7.67(2H,m),7.81-7.84(3H,m),8.37(1H,s)。[M+H]对于 $C_{24}H_{24}N_2O_4S$ 计算,437;实测,437。

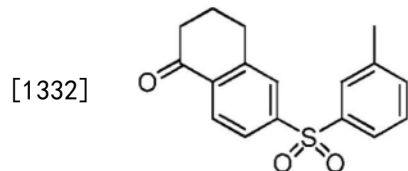
[1328] 实施例84:3-([[(1R)-6-(4-甲基苯磺酰基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基]氨基)吡啶-4-甲酸



[1330] 标题化合物根据用于实施例1的一般程序、从制品84d以63%收率制备。 1H NMR

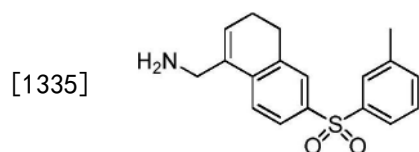
(400MHz, DMSO- d_6): δ 1.65-1.69 (1H, m), 1.76-1.86 (3H, m), 2.36 (3H, s), 2.76-2.86 (2H, m), 3.15-3.18 (1H, m), 3.35-3.48 (1H, m), 3.55-3.60 (1H, m), 7.40 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.53-7.57 (2H, m), 7.62-7.67 (2H, m), 7.81-7.84 (3H, m), 8.37 (1H, s)。[M+H]⁺对于C₂₄H₂₄N₂O₄S计算, 437; 实测, 437。

[1331] 制品85a: 6-(3-甲基苯磺酰基)-1,2,3,4-四氢萘-1-酮



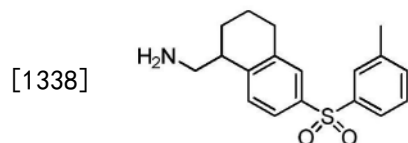
[1333] 标题化合物根据用于制品81b的一般程序、从制品68a以84%收率制备。[M+H]⁺对于C₁₇H₁₆O₃S计算, 301; 实测, 301。

[1334] 制品85b: [6-(3-甲基苯磺酰基)-3,4-二氢萘-1-基]甲胺, 盐酸盐



[1336] 标题化合物根据用于制品3a的一般程序、从制品85a以95%收率制备。[M+H]⁺对于C₁₈H₁₉NO₂S计算, 314; 实测, 314。

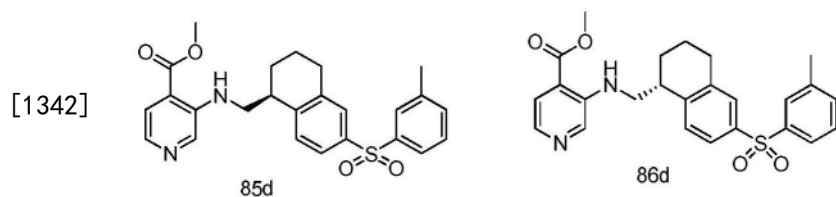
[1337] 制品85c: [6-(3-甲基苯磺酰基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲胺



[1339] 标题化合物根据用于制品3e的程序、从制品85b以64%收率制备。[M+H]⁺对于C₁₈H₂₁NO₂S计算, 316; 实测, 316。

[1340] 制品85d: 3-({[(1S)-6-(3-甲基苯磺酰基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯; 和

[1341] 制品86d: 3-({[(1R)-6-(3-甲基苯磺酰基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯

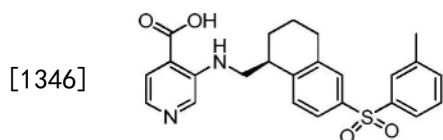


[1343] 标题化合物的外消旋体(230mg)根据用于制品1e的一般程序、从制品85c以16%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₅H₂₆N₂O₄S计算, 451; 实测, 451。

[1344] 通过手性HPLC(柱: Chiralcel: AS 5 μ m 4.6*250mm, 流动相: 己烷: EtOH=50:50, F: 1.0mL/min, W: 230nm, T: 30°C)的分离给出77mg (33%)的制品85d (9.653min)和77mg (33%)的制品86d (15.046min), 各自作为黄色油。

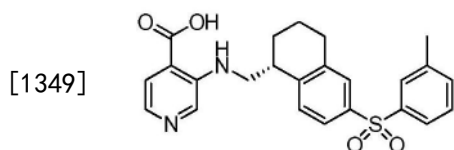
[1345] 实施例85: 3-({[(1S)-6-(3-甲基苯磺酰基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)

吡啶-4-甲酸



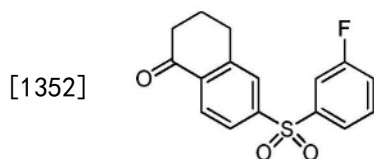
[1347] 标题化合物根据用于实施例1的一般程序、从制品85d以95%收率制备。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ1.65-1.87 (4H, m), 2.38 (3H, s), 2.76-2.88 (2H, m), 3.18-3.21 (1H, m), 3.46-3.51 (1H, m), 3.58-3.63 (1H, m), 7.49-7.58 (3H, m), 7.66-7.85 (5H, m), 7.89 (1H, d, J=5.2Hz), 8.44 (1H, s)。[M+H]⁺对于C₂₄H₂₄N₂O₄S计算, 437; 实测, 437。

[1348] 实施例86: 3-({[(1R)-6-(3-甲基苯磺酰基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸



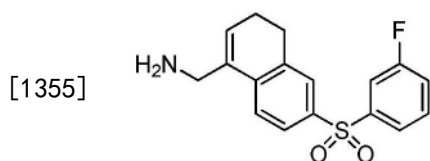
[1350] 标题化合物根据用于实施例1的一般程序、从制品86d以78%收率制备。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ1.67-1.83 (4H, m), 2.38 (3H, s), 2.78-2.88 (2H, m), 3.18-3.21 (1H, m), 3.45-3.50 (1H, m), 3.57-3.62 (1H, m), 7.49-7.57 (3H, m), 7.66-7.83 (5H, m), 7.88 (1H, d, J=5.2Hz), 8.42 (1H, s)。[M+H]⁺对于C₂₄H₂₄N₂O₄S计算, 437; 实测, 437。

[1351] 制品87a: 6-(3-氟苯磺酰基)-1,2,3,4-四氢萘-1-酮



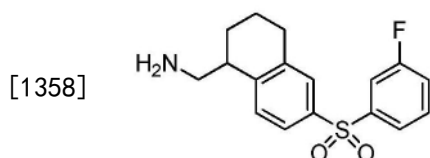
[1353] 标题化合物根据用于制品81b的一般程序、从制品74a以40%收率制备。[M+H]⁺对于C₁₆H₁₃FO₃S计算, 305; 实测, 305。

[1354] 制品87b: [6-(3-氟苯磺酰基)-3,4-二氢萘-1-基]甲胺, 盐酸盐



[1356] 标题化合物根据用于制品3a的一般程序、从制品87a以87%收率制备。[M+H]⁺对于C₁₇H₁₆FN₂O₂S计算, 318; 实测, 318。

[1357] 制品87c: [6-(3-氟苯磺酰基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲胺

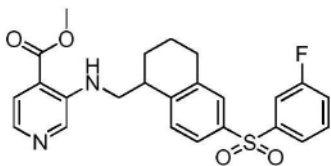


[1359] 标题化合物根据用于制品3e的程序、从制品87b以73%收率制备。[M+H]⁺对于C₁₇H₁₈FN₂O₂S计算, 320; 实测, 320。

[1360] 制品87d: 3-({[6-(3-氟苯磺酰基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲

酸甲酯

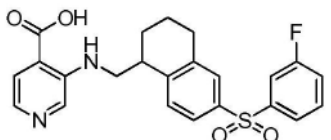
[1361]



[1362] 标题化合物根据用于制品1e的程序、从制品87c以6%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₄H₂₃FN₂O₄S计算,455;实测,455。

[1363] 实施例87:3-([6-(3-氟苯磺酰基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基)氨基吡啶-4-甲酸

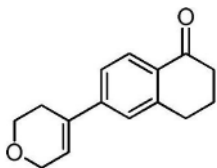
[1364]



[1365] 标题化合物根据用于实施例1的一般程序、从制品87d以73%收率制备。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.67-1.86 (4H, m), 2.78-2.85 (2H, m), 3.18-3.22 (1H, m), 3.45-3.51 (1H, m), 3.57-3.62 (1H, m), 7.54-7.59 (2H, m), 7.65-7.87 (8H, m), 8.40 (1H, s)。[M+H]⁺对于C₂₃H₂₁FN₂O₄S计算,441;实测,441。

[1366] 制品88a:6-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氢萘-1-酮

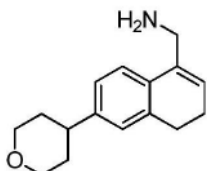
[1367]



[1368] 向5-氧代-5,6,7,8-四氢萘-2-基三氟甲烷磺酸酯(1.4g, 4.76mmol)在二氧六环(6mL)中的溶液添加3,6-二氢-2H-吡喃-4-硼酸频哪醇酯(1.0g, 4.76mmol)、Pd(dppf)Cl₂·DCM(408mg, 0.5mmol)和饱和NaHCO₃溶液(2mL)。将混合物在100℃下、在氮气下搅拌持续2h。将混合物冷却至室温并用EtOAc稀释,过滤,并且浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(PE:EtOAc=4:1)纯化以给出930mg(86%)作为黄色固体的标题化合物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 2.13-2.16 (2H, m), 2.53 (2H, s), 2.65 (2H, t, J=6.4Hz), 2.96 (2H, t, J=6.0Hz), 3.94 (2H, t, J=5.6Hz), 4.34 (2H, s), 6.26 (1H, s), 7.25 (1H, d, J=5.6Hz), 7.33 (1H, d, J=8.4Hz), 7.99 (1H, d, J=8.0Hz)。[M+H]⁺对于C₁₅H₁₆O₂计算,229;实测,229。

[1369] 制品88b:[6-(氧杂环己-4-基)-3,4-二氢萘-1-基]甲胺

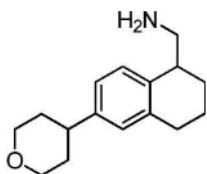
[1370]



[1371] 标题化合物根据用于制品3a的程序、从制品88a以40%收率制备。[M+H]⁺对于C₁₆H₂₁N₂O计算,244;实测,244。

[1372] 制品88c:[6-(氧杂环己-4-基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲胺

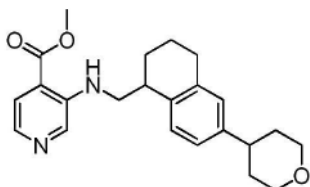
[1373]



[1374] 标题化合物根据用于制品3e的程序、从制品88b以86%收率制备。[M+H]⁺对于C₁₆H₂₃N₂O₃计算,246;实测,246。

[1375] 制品88d:3-([6-(氧杂环己-4-基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基)氨基吡啶-4-甲酸甲酯

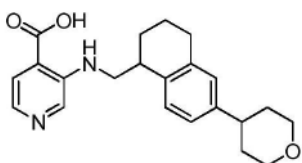
[1376]



[1377] 标题化合物根据用于制品1e的程序、从制品88c以17%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₃H₂₈N₂O₃计算,381;实测,381。

[1378] 实施例88:3-([6-(氧杂环己-4-基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基)氨基吡啶-4-甲酸

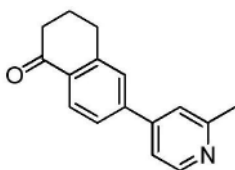
[1379]



[1380] 标题化合物根据用于实施例1的一般程序、从制品88d以69%收率制备。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ1.61-1.68 (5H, m), 1.77-1.83 (3H, m), 2.65-2.72 (3H, m), 3.04-3.07 (1H, m), 3.37-3.45 (3H, m), 3.54-3.59 (1H, m), 3.91-3.94 (2H, m), 6.96 (1H, s), 7.00 (1H, d, J=8.4Hz), 7.24 (1H, d, J=8.0Hz), 7.56 (1H, d, J=5.2Hz), 7.83 (1H, d, J=5.2Hz), 8.37 (1H, s)。[M+H]⁺对于C₂₂H₂₆N₂O₃计算,367;实测,367。

[1381] 制品89a:6-(2-甲基吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢萘-1-酮

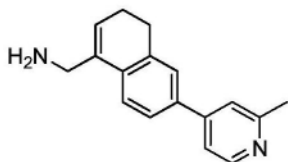
[1382]



[1383] 在室温下、在N₂下,向5-氧代-5,6,7,8-四氢萘-2-基-4-甲基苯-1-磺酸酯(1.3g, 4.4mmol)、2-甲基吡啶-4-硼酸频哪醇酯(800mg, 3.7mmol)、Na₂CO₃(773mg, 7.3mmol)和LiCl·H₂O(442mg, 7.3mmol)在EtOH/H₂O/甲苯(4.4mL/2.3mL/20.0mL)中的悬浮液添加Pd(PPh₃)₄(211mg, 0.2mmol)。将反应在100℃下搅拌过夜。将反应过滤并且浓缩。通过硅胶色谱法(PE:EtOAc=1:1)的纯化给出865mg(定量)作为黄色固体的标题化合物。[M+H]⁺对于C₁₆H₁₅N₂O计算,238;实测,238。

[1384] 制品89b:[6-(2-甲基吡啶-4-基)-3,4-二氢萘-1-基]甲胺,盐酸盐

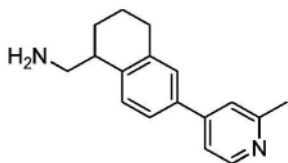
[1385]



[1386] 标题化合物根据用于制品3a的程序、从制品89a以44%收率制备。[M+H]⁺对于C₁₇H₁₈N计算,251;实测,251。

[1387] 制品89c: [6-(2-甲基吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲胺

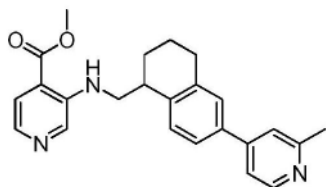
[1388]



[1389] 标题化合物根据用于制品3e的程序、从制品89b以98%收率制备。[M+H]⁺对于C₁₇H₂₀N计算,253;实测,253。

[1390] 制品89d: 3-({[6-(2-甲基吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯

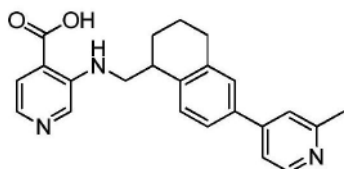
[1391]



[1392] 标题化合物根据用于制品1e的程序、从制品88c以5%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₄H₂₅N₃O₂计算,388;实测,388。

[1393] 实施例89: 3-({[6-(2-甲基吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸, 盐酸盐

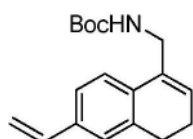
[1394]



[1395] 标题化合物根据用于实施例1的一般程序、从制品89d以40%收率制备,并且产物通过制备型HPLC纯化。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.75-1.92 (4H, m), 2.78 (3H, s), 2.85-2.89 (2H, m), 3.25-3.29 (1H, m), 3.55-3.60 (1H, m), 3.68-3.73 (1H, m), 7.59 (1H, d, J=8.0Hz), 7.80-7.82 (2H, m), 7.95-7.97 (2H, m), 8.07 (1H, brs), 8.20-8.22 (1H, m), 8.33 (1H, s), 8.54 (1H, s), 8.78 (1H, d, J=6.4Hz)。[M+H]⁺对于C₂₃H₂₃N₃O₂计算,374;实测,374。

[1396] 制品90a: N-[(6-乙烯基-3,4-二氢萘-1-基)甲基]氨基甲酸叔丁酯

[1397]

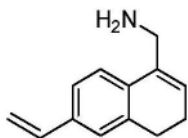


[1398] 向制品3b (1.0g, 2.97mmol) 在DMSO (20mL) 中的溶液添加乙烯基三氟硼酸钾 (600mg, 4.45mmol)、K₂CO₃ (820mg, 5.94mmol) 和Pd(dppf)Cl₂ (74mg, 0.09mol)。在氮气下,将混合物在80℃下搅拌持续2h。将混合物倾倒入水中并且用EtOAc萃取。将有机物用盐水洗

涤,干燥(Na_2SO_4)并浓缩。将残余物通过HPLC纯化以给出700mg (82%)作为白色固体的标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.48 (9H, s), 2.26-2.32 (2H, m), 2.75 (2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 4.14 (2H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 4.57 (1H, s), 5.20 (1H, d, $J=11.2\text{Hz}$), 5.71 (1H, d, $J=17.6\text{Hz}$), 6.00-6.02 (1H, m), 6.63-6.71 (1H, m), 7.19-7.24 (2H, m)。[M+H] $^+$ 对于 $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ 计算, 286; 实测, 286。

[1399] 制品90b: (6-乙烯基-3,4-二氢萘-1-基)甲胺, 盐酸盐

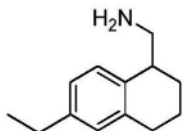
[1400]



[1401] 将制品90a (700mg, 2.45mmol) 在6N HCl/EA溶液 (10mL) 中的混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物浓缩以给出400mg (88%)作为黄色固体的标题化合物。[M+H] $^+$ 对于 $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}$ 计算, 186; 实测, 186。

[1402] 制品90c: (6-乙基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)甲胺

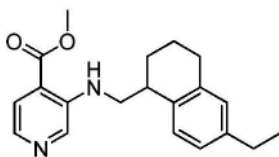
[1403]



[1404] 标题化合物根据用于制品3e的程序、从制品88b以98%收率制备。[M+H] $^+$ 对于 $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}$ 计算, 190; 实测, 190。

[1405] 制品90d: 3-([(6-乙基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)甲基]氨基)吡啶-4-甲酸甲酯

[1406]

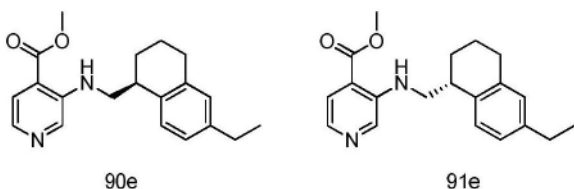


[1407] 标题化合物根据用于制品1e的程序、从制品90c以28%收率制备。[M+H] $^+$ 对于 $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ 计算, 325; 实测, 325。

[1408] 制品90e: 3-([(1S)-6-乙基-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基)氨基)吡啶-4-甲酸甲酯; 和

[1409] 制品91e: 3-([(1R)-6-乙基-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基)氨基)吡啶-4-甲酸甲酯

[1410]

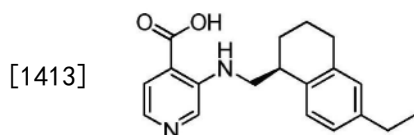


90e

91e

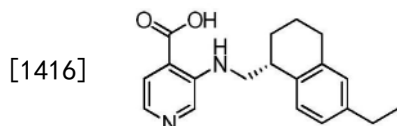
[1411] 将制品90d (146mg) 通过手性HPLC (柱: Chiralcel OJ, 250mm*4.6mm5um; 流动相: 70:30 CO_2 :MeOH; F: 1.0mL/min; W: 230nm; T: 30 $^\circ\text{C}$) 分离以给出56mg (38%)的制品91e (2.16min) 和53mg (36%)的制品90e (2.88min), 各自作为黄色胶状物。

[1412] 实施例90: 3-([(1S)-6-乙基-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基)氨基)吡啶-4-甲酸



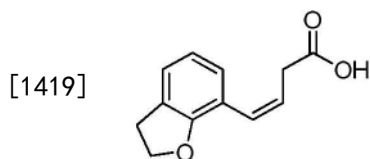
[1414] 标题化合物根据用于实施例1的一般程序、从制品90e以58%收率制备。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) : δ 1.15 (3H, t, *J* = 7.6Hz), 1.64-1.68 (1H, m), 1.77-1.83 (3H, m), 2.53-2.55 (2H, m), 2.67-2.71 (2H, m), 3.04-3.07 (1H, m), 3.39-3.44 (1H, m), 3.53-3.57 (1H, m), 6.92 (1H, s), 6.95 (1H, d, *J* = 7.6Hz), 7.20 (1H, d, *J* = 8.0Hz), 7.55 (1H, d, *J* = 5.2Hz), 7.82 (1H, d, *J* = 4.0Hz), 8.35 (1H, s)。[M+H]⁺对于C₁₉H₂₂N₂O₂计算, 311; 实测, 311。

[1415] 实施例91:3-({[(1R)-6-乙基-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸



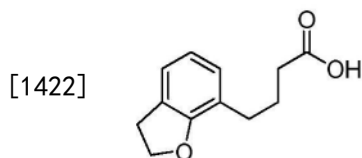
[1417] 标题化合物根据用于实施例1的一般程序、从制品91e以72%收率制备。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) : δ 1.15 (3H, t, *J* = 7.6Hz), 1.63-1.69 (1H, m), 1.77-1.87 (3H, m), 2.53-2.55 (2H, m), 2.65-2.75 (2H, m), 3.04-3.07 (1H, m), 3.38-3.45 (1H, m), 3.53-3.57 (1H, m), 6.92 (1H, s), 6.95 (1H, d, *J* = 7.2Hz), 7.20 (1H, d, *J* = 7.6Hz), 7.55 (1H, d, *J* = 5.2Hz), 7.82 (1H, d, *J* = 4.0Hz), 8.36 (1H, s)。[M+H]⁺对于C₁₉H₂₂N₂O₂计算, 311; 实测, 311。

[1418] 制品92a:4-(2,3-二氢-1-苯并呋喃-7-基)丁-3-烯酸



[1420] 在-20℃下,向(2-羧基乙基)三苯基溴化磷(617mg, 1.5mmol)在THF(20mL)中的溶液添加NaHMDS(1.5mL, 3.0mmol),并且将反应搅拌持续20min。在-78℃下,将2,3-二氢-1-苯并呋喃-7-甲醛(200mg, 1.4mmol)添加至反应,并且将反应搅拌过夜,同时加温至室温。将反应用水(30mL)稀释并用EtOAc(3×30mL)萃取。将有机物用盐水(30mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄),并且浓缩以给出作为黄色固体的粗制的标题化合物。[M+H]⁺对于C₁₂H₁₂O₃计算, 205; 实测, 205。

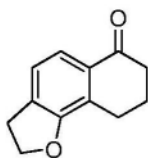
[1421] 制品92b:4-(2,3-二氢-1-苯并呋喃-7-基)丁酸



[1423] 在室温下、在N₂下,向制品92a(6.8mmol)在MeOH(30mL)中的溶液添加10%Pd/C(200mg)。在50psi H₂下,将混合物在室温下搅拌过夜。将反应通过硅藻土过滤并且浓缩以给出1.2g(86%)作为黄色油的粗制的标题化合物。[M+H]⁺对于C₁₂H₁₄O₃计算, 207; 实测, 207。

[1424] 制品92c:2H,3H,6H,7H,8H,9H-萘并[1,2-b]呋喃-6-酮

[1425]

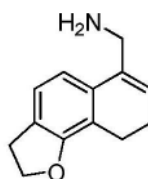


[1426] 在室温下将PPA (5mL) 添加至制品92b (1.2g, 5.8mmol), 并且将反应在95℃下搅拌持续1.5h。将溶液在室温下倾倒入水 (50mL) 中, 用EtOAc (3×50mL) 萃取, 用盐水 (50mL) 洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 并且浓缩。通过硅胶色谱法 (PE:EtOAc=15:1) 的纯化给出200mg (18%) 作为黄色固体的标题化合物。

[1427] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 2.11-2.15 (2H, m), 2.64 (2H, t, J=6.3Hz), 2.85 (2H, t, J=6.3Hz), 3.28 (2H, t, J=8.7Hz), 4.65 (2H, t, J=8.7Hz), 7.15 (1H, d, J=7.8Hz), 7.62 (1H, d, J=7.8Hz)。[M+H]⁺对于C₁₂H₁₂O₂计算, 189; 实测, 189。

[1428] 制品92d: 2H, 3H, 8H, 9H-萘并[1,2-b]呋喃-6-基甲胺, 盐酸盐

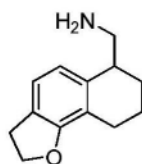
[1429]



[1430] 标题化合物根据用于制品3a的一般程序、从制品92c以72%收率制备。[M+H]⁺对于C₁₃H₁₅N₂O计算, 202; 实测, 202。

[1431] 制品92e: 2H, 3H, 6H, 7H, 8H, 9H-萘并[1,2-b]呋喃-6-基甲胺

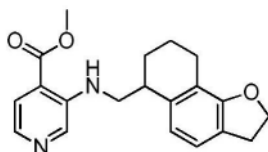
[1432]



[1433] 标题化合物根据用于制品3e的一般程序、从制品92d以定量收率制备。[M+H]⁺对于C₁₃H₁₇N₂O计算, 204; 实测, 204。

[1434] 制品92f: 3-({2H, 3H, 6H, 7H, 8H, 9H-萘并[1,2-b]呋喃-6-基甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯

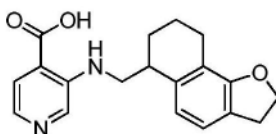
[1435]



[1436] 标题化合物根据用于制品1e的一般程序、从制品92f以26%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₀H₂₂N₂O₃计算, 339; 实测, 339。

[1437] 实施例92: 3-({2H, 3H, 6H, 7H, 8H, 9H-萘并[1,2-b]呋喃-6-基甲基}氨基)吡啶-4-甲酸

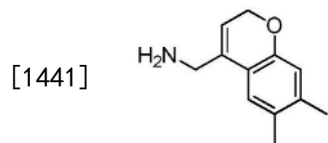
[1438]



[1439] 标题化合物根据用于实施例1的一般程序、从制品92f以81%收率制备。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.65-1.84 (4H, m), 2.44-2.50 (1H, m), 2.50-2.61 (1H, m), 3.05-3.14

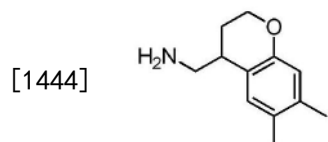
(3H,m), 3.41-3.56 (2H,m), 4.99 (2H,t, J=8.4Hz), 6.78 (1H,d, J=7.6Hz), 6.99 (1H,d, J=7.6Hz), 7.57 (1H,d, J=4.8Hz), 7.83 (1H,d, J=5.2Hz), 8.35 (1H,s)。[M+H] 对于 $C_{19}H_{20}N_2O_3$ 计算, 325; 实测, 325。

[1440] 制品93a: (6,7-二甲基-2H-色烯-4-基)甲胺, 盐酸盐



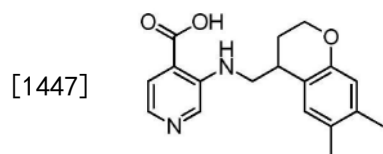
[1442] 标题化合物根据用于制品3a的一般程序、从6,7-二甲基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-酮以26%收率制备。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 1.55 (2H, br s), 1.81-1.99 (2H,m), 2.09 (6H,s), 2.54-2.60 (2H,m), 2.81-2.88 (1H,m), 3.96-4.07 (2H,m), 6.50 (1H,s), 6.90 (1H,s)。[M+H] 对于 $C_{12}H_{15}NO$ 计算, 190; 实测, 190。

[1443] 制品93b: (6,7-二甲基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基)甲胺



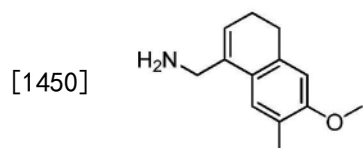
[1445] 标题化合物根据用于制品3e的一般程序、从制品93a以定量收率制备。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 1.55 (2H, br s), 1.81-1.99 (2H,m), 2.09 (6H,s), 2.54-2.60 (2H,m), 2.81-2.88 (1H,m), 3.96-4.07 (2H,m), 6.50 (1H,s), 6.90 (1H,s)。[M+H] 对于 $C_{12}H_{17}NO$ 计算, 192; 实测, 192。

[1446] 实施例93: 3-{[(6,7-二甲基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基)甲基]氨基}吡啶-4-甲酸



[1448] 标题化合物根据用于实施例13的一般程序、从制品93b以21%收率制备。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 1.81-1.99 (2H,m), 2.11 (3H,s), 2.12 (3H,s), 3.02-3.06 (1H,m), 3.43-3.67 (2H,m), 4.06-4.17 (2H,m), 6.56 (1H,s), 7.04 (1H,s), 7.57 (1H,d, J=5.0Hz), 7.69 (1H, br s), 7.85 (1H,d, J=5.0Hz), 8.42 (s, 1H), 13.38 (1H, br s)。[M+H] 对于 $C_{18}H_{20}N_2O_3$ 计算, 313; 实测, 313。

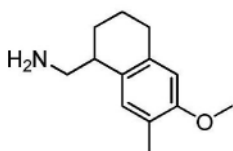
[1449] 制品94a: (6-甲氧基-7-甲基-3,4-二氢萘-1-基)甲胺, 盐酸盐



[1451] 标题化合物根据用于制品3a的一般程序、从6-甲氧基-7-甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-酮以56%收率制备。[M+H] 对于 $C_{13}H_{17}NO$ 计算, 204; 实测, 204。

[1452] 制品94b: (6-甲氧基-7-甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)甲胺

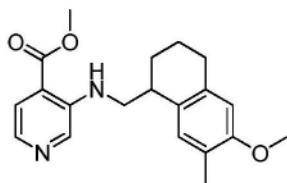
[1453]



[1454] 标题化合物根据用于制品3e的一般程序、从制品94a以定量收率制备。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.65-1.85 (6H, m), 2.17 (3H, s), 2.69-2.75 (3H, m), 2.84-2.97 (2H, m), 3.79 (3H, s), 6.53 (1H, s), 6.95 (1H, s)。[M+H]对于 $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}$ 计算, 206; 实测, 206。

[1455] 制品94c: 3- {[(6-甲氧基-7-甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)甲基]氨基}吡啶-4-甲酸甲酯

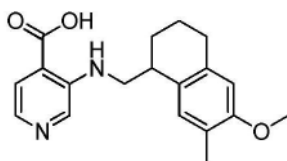
[1456]



[1457] 标题化合物根据用于制品4d的一般程序、从制品94b以66%收率制备。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1.76-1.92 (4H, m), 2.18 (3H, s), 2.74-2.79 (2H, m), 3.06-3.10 (1H, m), 3.34-3.41 (1H, m), 3.52-3.59 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.90 (3H, s), 6.56 (1H, s), 7.00 (1H, s), 7.58 (1H, br s), 7.63 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 7.90 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 8.34 (1H, s)。[M+H]对于 $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ 计算, 341; 实测, 341。

[1458] 实施例94: 3- {[(6-甲氧基-7-甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)甲基]氨基}吡啶-4-甲酸

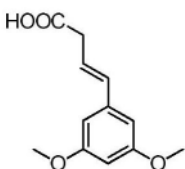
[1459]



[1460] 标题化合物根据用于实施例1的一般程序、从制品94c以63%收率制备。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1.62-1.81 (4H, m), 2.08 (3H, s), 2.66-2.71 (2H, m), 2.97-3.01 (1H, m), 3.35-3.42 (1H, m), 3.50-3.56 (1H, m), 3.73 (3H, s), 6.61 (1H, s), 7.05 (1H, s), 7.57 (1H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 7.71 (1H, br s), 7.83 (1H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 8.35 (1H, s)。[M+H]对于 $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ 计算, 327; 实测, 327。

[1461] 制品95a: 4-(3,5-二甲氧基苯基)丁-3-烯酸

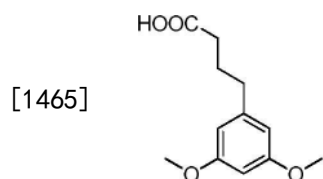
[1462]



[1463] 在 -20°C 下、在 N_2 下, 向(2-羧基乙基)三苯基溴化磷(13.7g, 33mmol)在干燥的THF (50mL)中的溶液逐滴添加NaHMDS (33mL, 66mmol)并且将反应搅拌持续20min。将反应冷却至 -78°C 并且添加3,5-二甲氧基苯甲醛(5.0g, 30mmol), 并且将反应混合物搅拌过夜, 同时加温至室温。将反应用水猝灭并用EtOAc萃取。将水层用稀HCl溶液酸化至 $\text{pH}=2$ 并再次用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 干燥(Na_2SO_4)并且浓缩以给出2.54g (38%)作为橙

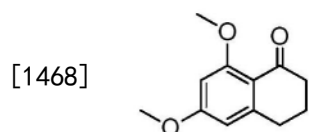
色胶状物的标题化合物。 $[M+H]$ 对于 $C_{12}H_{14}O_4$ 计算,223;实测,223。

[1464] 制品95b:4-(3,5-二甲氧基苯基)丁酸



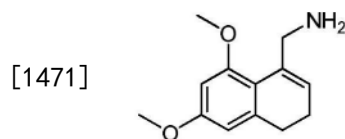
[1466] 在室温下、在 N_2 下,向制品95a(2.54g,11.4mmol)在MeOH(25mL)和浓HCl(三滴)中的溶液添加10%Pd/C(0.5g)。在50psi的 H_2 下将悬浮液搅拌持续3h。将反应混合物通过硅藻土过滤并且浓缩以给出2.27g(88%)作为无色油的标题化合物。 $[M+H]$ 对于 $C_{12}H_{16}O_4$ 计算,225;实测,225。

[1467] 制品95c:6,8-二甲氧基-1,2,3,4-四氢萘-1-酮



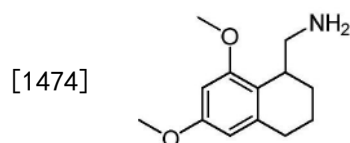
[1469] 将制品95b(2.27g,10mmol)和PPA(30g)的混合物在95℃下加热持续30min。将胶状物溶解于水中并用EtOAc萃取。将有机物用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4)并浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化以给出1.2g(57%)作为棕褐色油的标题化合物。 1H NMR(400MHz, CD_3OD): δ 1.96(2H,t, $J=6.2$ Hz),2.51(2H,t, $J=6.4$ Hz),2.85(2H,t, $J=6.0$ Hz),3.81(3H,s),3.83(3H,s),6.38(2H,d, $J=2.4$ Hz)。 $[M+H]$ 对于 $C_{12}H_{14}O_3$ 计算,207;实测,207。

[1470] 制品95d:(6,8-二甲氧基-3,4-二氢萘-1-基)甲胺,盐酸盐



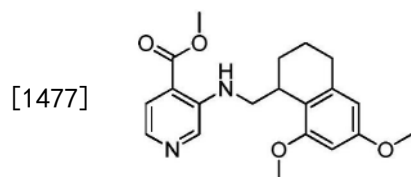
[1472] 标题化合物根据用于制品3a的一般程序、从制品95c以46%收率制备。 $[M+H]$ 对于 $C_{13}H_{17}NO_2$ 计算,220;实测,220。

[1473] 制品95e:(6,8-二甲氧基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)甲胺



[1475] 标题化合物根据用于制品3e的一般程序、从制品95d以87%收率制备。 $[M+H]$ 对于 $C_{13}H_{19}NO_2$ 计算,222;实测,222。

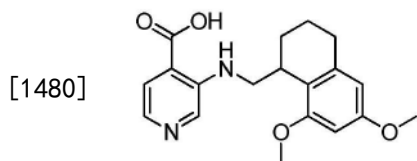
[1476] 制品95f:3-{[(6,8-二甲氧基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)甲基]氨基}吡啶-4-甲酸甲酯



[1478] 标题化合物根据用于制品1e的一般程序、从制品95e以38%收率制备。 $[M+H]$ 对于

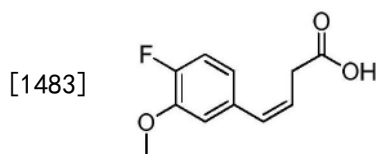
$C_{20}H_{24}N_2O_4$ 计算, 357; 实测, 357。

[1479] 实施例95:3-[(6,8-二甲氧基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)甲基]氨基}吡啶-4-甲酸



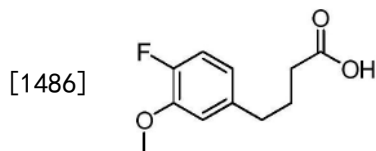
[1481] 标题化合物根据用于实施例1的一般程序、从制品95f以46%收率制备。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 1.51-1.57 (1H, m), 1.63-1.67 (1H, m), 1.81-1.93 (2H, m), 2.61-2.75 (2H, m), 3.14-3.24 (2H, m), 3.47 (1H, d, $J=10.8$ Hz), 3.70 (3H, s), 3.84 (3H, s), 6.28 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 6.39 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.55 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 7.81 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 8.53 (1H, s)。[M+H] $^+$ 对于 $C_{19}H_{22}N_2O_4$ 计算, 343; 实测, 343。

[1482] 至四个碳原:4-(4-氟-3-甲氧基苯基)丁-3-烯酸



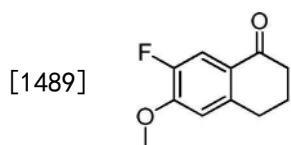
[1484] 在-20℃下,向(2-羧基乙基)三苯基溴化磷(14.8g, 35.7mmol)在THF(40mL)中的溶液添加NaHMDS(35.8mL, 71.5mmol),并且将反应搅拌持续20min。在-78℃下,将4-氟-3-甲氧基苯甲醛(5.0g, 32.5mmol)添加至反应,并且将反应搅拌过夜,同时加温至室温。将反应用水(30mL)稀释并用EtOAc(3×30mL)萃取。将有机物用盐水(30mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),并且浓缩以给出6.0g(88%)作为黄色固体的粗制的标题化合物。[M+H] $^+$ 对于 $C_{11}H_{11}FO_3$ 计算, 211; 实测, 211。

[1485] 制品96b:4-(4-氟-3-甲氧基苯基)丁酸



[1487] 在 N_2 下,向制品96a(6.0g, 28.6mmol)在MeOH(30mL)中的溶液添加10%Pd/C(1.2g),并且在室温下、在50psi的 H_2 下将混合物搅拌过夜。将反应混合物通过硅藻土过滤并且浓缩以给出5.8g(96%)作为灰白色固体的粗制的标题化合物。[M+H] $^+$ 对于 $C_{11}H_{13}FO_3$ 计算, 213; 实测, 213。

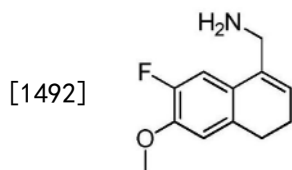
[1488] 制品96c:7-氟-6-甲氧基-1,2,3,4-四氢萘-1-酮



[1490] 在室温下将PPA(30g)添加至制品96b(5.8g, 27.4mmol),并且将反应在95℃下搅拌持续0.5h。将溶液在室温下倾倒入水(50mL)中,并且用EtOAc(3×50mL)萃取。将有机物用盐水(50mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),并且浓缩。通过硅胶色谱法(PE:EtOAc=3:1)的纯化给出3.1g(58%)作为灰白色固体的标题化合物。 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$): δ 2.09-2.16 (2H, m), 2.60

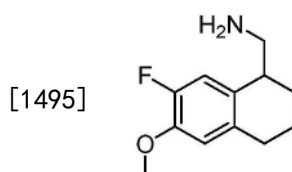
(2H, t, J=6.4Hz), 2.91 (2H, t, J=6.0Hz), 3.94 (3H, s), 6.75 (1H, d, J=8.0Hz), 7.32 (1H, d, J=11.6Hz)。[M+H]⁺对于C₁₁H₁₁FO₂计算, 195; 实测, 195。

[1491] 制品96d: (7-氟-6-甲氧基-3,4-二氢萘-1-基)甲胺, 盐酸盐



[1493] 标题化合物根据用于制品3a的一般程序、从制品96c以83%收率制备。[M+H]⁺对于C₁₂H₁₄FN₂O计算, 208; 实测, 208。

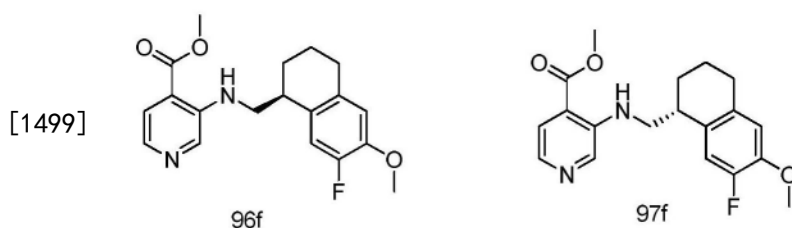
[1494] 制品96e: (7-氟-6-甲氧基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)甲胺



[1496] 标题化合物根据用于制品3e的一般程序、从制品96d以定量收率制备。[M+H]⁺对于C₁₂H₁₆FN₂O计算, 210; 实测, 210。

[1497] 制品96f: 3-({[(1S)-7-氟-6-甲氧基-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯, 和

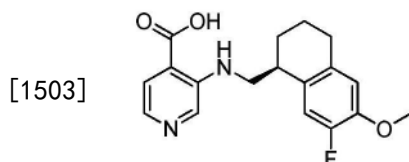
[1498] 制品97f: 3-({[(1R)-7-氟-6-甲氧基-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



[1500] 标题化合物的外消旋体根据用于制品1e的一般程序、从制品96e以25%收率制备。[M+H]⁺对于C₁₉H₂₁FN₂O₃计算, 345; 实测, 345。

[1501] 通过手性HPLC(柱: Chiralcel: IA 5um 4.6*250mm, 流动相: 己烷: EtOH=70:30, F: 1.0mL/min, W: 230nm, T: 30℃)的分离给出40%收率的制品96f (7.937min) 和37%的制品97f (10.383min), 各自作为无色油。

[1502] 实施例96: 3-({[(1S)-7-氟-6-甲氧基-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸

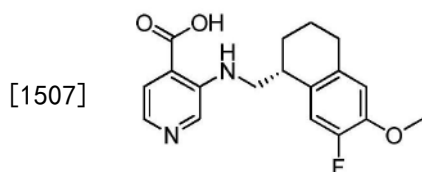


[1504] 标题化合物根据用于实施例1的一般程序、从制品96f以65%收率制备。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.63-1.84 (4H, m), 2.64-2.74 (2H, m), 3.01-3.06 (1H, m), 3.38-3.44 (1H, m), 3.56-3.60 (1H, m), 3.79 (3H, s), 6.85 (1H, d, J=8.8Hz), 7.17 (1H, d, J=13.2Hz),

7.56 (1H, d, J=5.2Hz) , 7.83 (1H, d, J=5.2Hz) , 8.38 (1H, s) 。

[1505] [M+H] 对于 $C_{18}H_{19}FN_2O_3$ 计算, 331; 实测, 331。

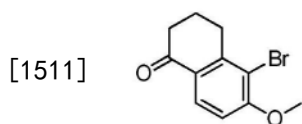
[1506] 实施例97: 3-({[(1R)-7-氟-6-甲氧基-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸



[1508] 标题化合物根据用于实施例1的一般程序、从制品97f以64%收率制备。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 1.63-1.86 (4H, m) , 2.63-2.74 (2H, m) , 3.01-3.04 (1H, m) , 3.39-3.43 (1H, m) , 3.56-3.60 (1H, m) , 3.79 (3H, s) , 6.86 (1H, d, J=9.2Hz) , 7.17 (1H, d, J=12.8Hz) , 7.55 (1H, d, J=5.2Hz) , 7.83 (1H, d, J=5.2Hz) , 8.38 (1H, s) 。

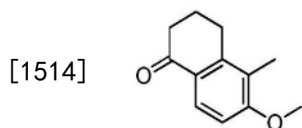
[1509] [M+H] 对于 $C_{18}H_{19}FN_2O_3$ 计算, 331; 实测, 331。

[1510] 制品98a: 5-溴-6-甲氧基-1,2,3,4-四氢萘-1-酮



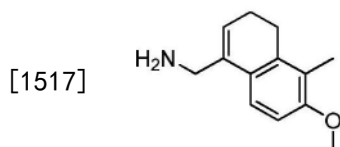
[1512] 在室温下, 向6-甲氧基-1-四氢萘酮 (2.0g, 11.4mmol) 和NBS (2.0g, 11.4mmol) 在 H_2O (30mL) 中的悬浮液添加浓 H_2SO_4 (1.2mL, 22.7mmol) 。将反应在60℃下搅拌持续3h。将混合物过滤, 并且浓缩。通过制备型HPLC的纯化给出1.2g (41%) 作为白色固体的标题化合物。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 2.13-2.18 (2H, m) , 2.61 (2H, t, J=6.0Hz) , 3.03 (2H, t, J=6.0Hz) , 3.97 (3H, s) , 6.88 (1H, d, J=8.8Hz) , 8.06 (1H, d, J=8.8Hz) 。[M+H] 对于 $C_{11}H_{11}BrO_2$ 计算, 255, 257; 实测, 255, 257。

[1513] 制品98b: 6-甲氧基-5-甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-酮



[1515] 在室温下、在 N_2 下, 向制品98a (100mg, 0.39mmol) 、甲基三氟硼酸钾 (48mg, 0.39mmol) 和 CS_2CO_3 (381mg, 1.2mmol) 在 H_2O (2mL) 和DMF (18mL) 中的悬浮液添加Pd (dppf) $Cl_2 \cdot DCM$ (32mg, 0.04mmol) 。将反应在120℃下搅拌过夜。将反应过滤并且浓缩。通过硅胶色谱法 (PE: EtOAc=15:1) 的纯化给出40mg (54%) 作为白色固体的标题化合物。[M+H] 对于 $C_{12}H_{14}O_2$ 计算, 191; 实测, 191。

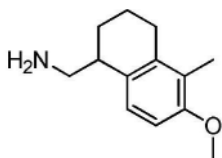
[1516] 制品98c: (6-甲氧基-5-甲基-3,4-二氢萘-1-基)甲胺, 盐酸盐



[1518] 标题化合物根据用于制品3a的一般程序、从制品98b以42%收率制备。[M+H] 对于 $C_{13}H_{17}NO$ 计算, 204; 实测, 204。

[1519] 制品98d: (6-甲氧基-5-甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)甲胺

[1520]

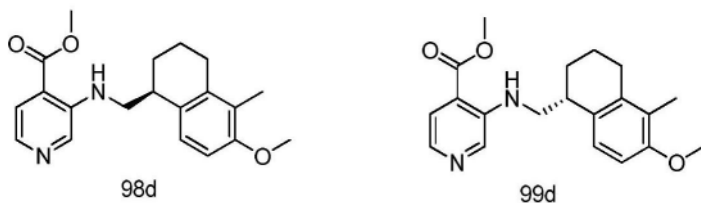


[1521] 标题化合物根据用于制品3e的一般程序、从制品98c以定量收率制备。[M+H]⁺对于C₁₃H₁₉N₂O计算,206;实测,206。

[1522] 制品98d:3-({[(1S)-6-甲氧基-5-甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯,和

[1523] 制品99d:3-({[(1R)-6-甲氧基-5-甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯

[1524]

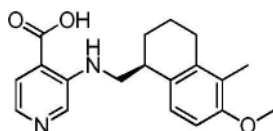


[1525] 标题化合物的外消旋体根据用于制品1e的一般程序、从制品99c以43%收率制备。[M+H]⁺对于C₁₉H₂₁N₂O₃计算,345;实测,345。

[1526] 通过手性HPLC(柱:Chiralcel:OJ-H 5um 4.6*250mm,流动相:CO₂:MeOH=70:30, F:1.0mL/min, W:230nm, T:30℃)的分离给出40%收率的制品99d(2.17min)和28%的制品98d(3.10min),各自作为黄色油。

[1527] 实施例98:3-({[(1S)-6-甲氧基-5-甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸

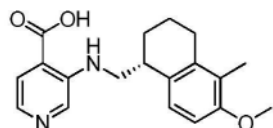
[1528]



[1529] 标题化合物根据用于实施例1的一般程序、从制品98d以63%收率制备。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ1.70-1.77(3H, m), 1.83-1.86(1H, m), 2.03(3H, s), 2.52-2.56(1H, m), 2.63-2.67(1H, m), 3.03-3.06(1H, m), 3.40-3.45(1H, m), 3.50-3.55(1H, m), 3.74(3H, s), 6.78(1H, d, J=8.4Hz), 7.12(1H, d, J=8.4Hz), 7.56(1H, d, J=4.8Hz), 7.83(1H, d, J=4.8Hz), 8.36(1H, s)。[M+H]⁺对于C₁₉H₂₂N₂O₃计算,327;实测,327。

[1530] 实施例99:3-({[(1R)-6-甲氧基-5-甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸

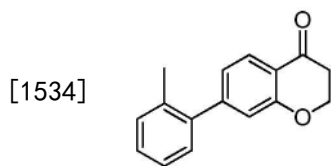
[1531]



[1532] 标题化合物根据用于实施例1的一般程序、从制品99d以93%收率制备。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ1.70-1.77(3H, m), 1.83-1.86(1H, m), 2.03(3H, s), 2.52-2.56(1H, m), 2.63-2.67(1H, m), 3.03-3.06(1H, m), 3.40-3.45(1H, m), 3.50-3.55(1H, m), 3.74(3H, s),

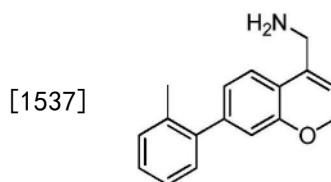
6.78 (1H, d, J=8.4Hz), 7.12 (1H, d, J=8.4Hz), 7.56 (1H, d, J=4.8Hz), 7.83 (1H, d, J=4.8Hz), 8.36 (1H, s)。[M+H]⁺对于C₁₉H₂₂N₂O₃计算, 327; 实测, 327。

[1533] 制品100a: 7-(2-甲基苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-酮



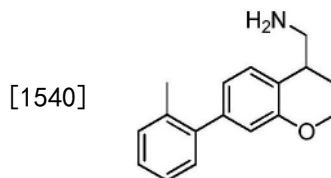
[1535] 向7-溴-4-色满酮(2.0g, 8.8mmol)在二氧六环(30mL)中的溶液添加2-甲基苯硼酸(1.8g, 13.2mmol)、Pd(PPh₃)₄(0.5g, 0.44mmol)和Na₂CO₃(2.8g, 26.4mmol)。将混合物在100℃下、在氮气下搅拌过夜。将混合物过滤并且浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(PE:EtOAc=10:1)纯化以给出2.1g(定量)作为灰白色固体的标题化合物。¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 2.29 (s, 3H), 2.85 (t, J=6.3Hz, 2H), 4.59 (t, J=6.3Hz, 2H), 6.94 (s, 1H), 7.00 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.19-7.32 (m, 4H), 7.93 (d, J=8.1Hz, 1H)。[M+H]⁺对于C₁₆H₁₄O₂计算, 239; 实测, 239。

[1536] 制品100b: [7-(2-甲基苯基)-2H-色烯-4-基]甲胺, 盐酸盐



[1538] 标题化合物根据用于制品3a的一般程序、从制品100a以47%收率制备。[M+H]⁺对于C₁₇H₁₇N₂O计算, 252; 实测, 252。

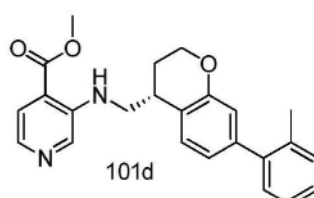
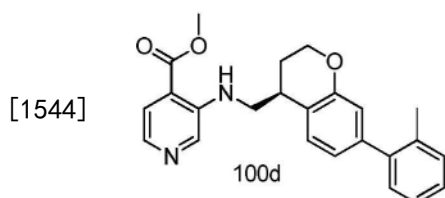
[1539] 制品100c: [7-(2-甲基苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲胺



[1541] 标题化合物根据用于制品3e的一般程序、从制品100b以定量收率制备。[M+H]⁺对于C₁₇H₁₉N₂O计算, 254; 实测, 254。

[1542] 制品100d: 3-({[(4S)-7-(2-甲基苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯; 和

[1543] 制品101d: 3-({[(4R)-7-(2-甲基苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯

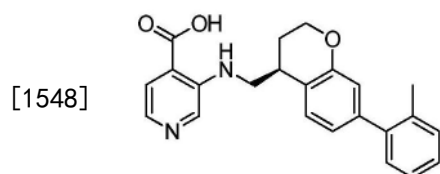


[1545] 标题化合物的外消旋体(440mg)根据用于制品1e的一般程序、从制品100c以25%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₄H₂₄N₂O₃计算, 389; 实测, 389。

[1546] 通过手性HPLC(柱: Chiralcel: IC 5um 4.6*250mm, 流动相: 己烷: EtOH=70:30, F:

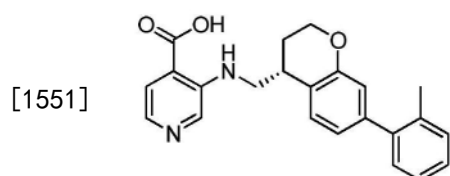
1.0mL/min, W:230nm, T:30℃) 的分离给出179mg (41%) 的制品100d (7.49min) 和189mg (43%) 的制品101d (8.82min), 各自作为无色油。

[1547] 实施例100:3-({[(4S)-7-(2-甲基苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸



[1549] 标题化合物根据用于实施例1的一般程序、从制品100d以80%收率制备。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ1.88-1.96 (m, 1H), 2.02-2.09 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 3.16-3.21 (m, 1H), 3.54-3.59 (m, 1H), 3.74-3.79 (m, 1H), 4.17-4.28 (m, 2H), 6.72 (d, J=1.6Hz, 1H), 6.82 (dd, J=7.6Hz, 1.6Hz, 1H), 7.16-7.17 (m, 1H), 7.20-7.28 (m, 3H), 7.37 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.58 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.86 (d, J=4.8Hz, 1H), 8.45 (s, 1H)。[M+H]⁺对于C₂₃H₂₂N₂O₃计算, 375; 实测, 375。

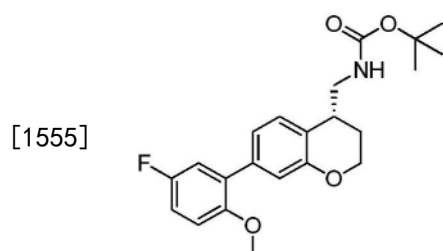
[1550] 实施例101:3-({[(4R)-7-(2-甲基苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸



[1552] 标题化合物根据用于实施例1的一般程序、从制品101d以74%收率制备。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ1.88-1.96 (m, 1H), 2.00-2.09 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 3.17-3.22 (m, 1H), 3.54-3.62 (m, 1H), 3.74-3.79 (m, 1H), 4.17-4.29 (m, 2H), 6.72 (d, J=1.6Hz, 1H), 6.82 (dd, J=7.6Hz, 1.6Hz, 1H), 7.15-7.17 (m, 1H), 7.20-7.29 (m, 3H), 7.37 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.58 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.86 (d, J=4.8Hz, 1H), 8.45 (s, 1H)。

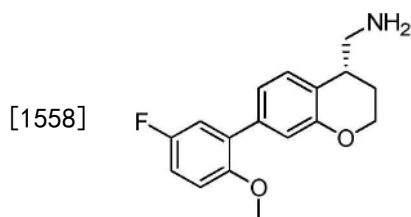
[1553] [M+H]⁺对于C₂₃H₂₂N₂O₃计算, 375; 实测, 375。

[1554] 制品102a:N-{{[(4R)-7-(5-氟-2-甲氧基苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基甲酸叔丁酯



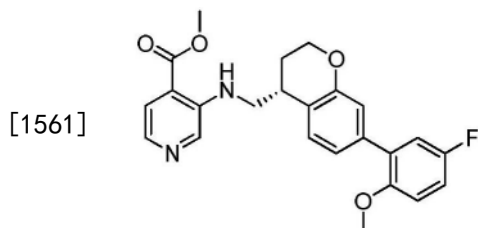
[1556] 标题化合物根据用于制品43a的程序、从5-氟-2-甲氧基苯硼酸和制品18d以80%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₂H₂₆FN₂O₄计算, 388; 实测, 388。

[1557] 制品102b:[(4R)-7-(5-氟-2-甲氧基苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲胺



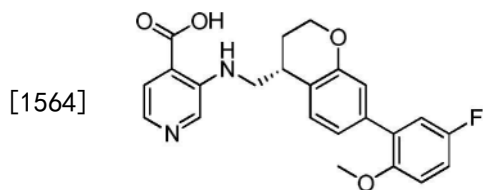
[1559] 标题化合物根据用于制品43b的程序、从制品102a以78%收率制备。[M+H]⁺对于C₁₇H₁₈FN₂O₂计算,288;实测,288。

[1560] 制品102c:3-({[(4R)-7-(5-氟-2-甲氧基苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



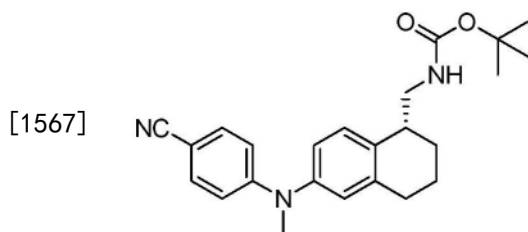
[1562] 标题化合物根据用于制品4d的程序、从制品102b以56%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₄H₂₃FN₂O₄计算,423;实测,423。

[1563] 实施例102:3-({[(4R)-7-(5-氟-2-甲氧基苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸



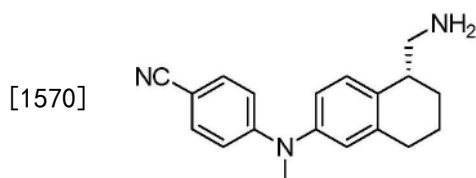
[1565] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品102c以90%收率制备。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.90-1.94 (1H, m), 2.00-2.04 (1H, m), 3.15-3.19 (1H, m), 3.51-3.56 (1H, m), 3.72-3.76 (4H, m), 4.19-4.25 (2H, m), 6.91 (1H, s), 6.97 (1H, d, J=8.4Hz), 7.07-7.17 (3H, m), 7.35 (1H, d, J=7.6Hz), 7.59 (1H, d, J=5.2Hz), 7.86 (1H, d, J=4.4Hz), 8.44 (1H, s)。[M+H]⁺对于C₂₃H₂₁FN₂O₄计算,409;实测,409。

[1566] 制品103a:N-({[(1R)-6-[(4-氰基苯基)(甲基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)甲酸叔丁酯



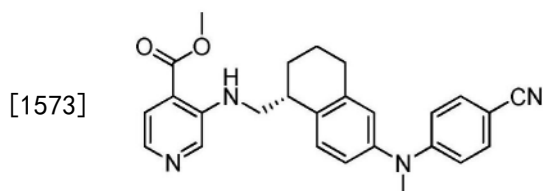
[1568] 标题化合物根据用于制品6e的一般程序、从制品6d和4-氰基-N-甲基苯胺以47%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₄H₂₉N₃O₂计算,392;实测,392。

[1569] 制品103b:4-({[(5R)-5-(氨基甲基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基](甲基)氨基}苄腈



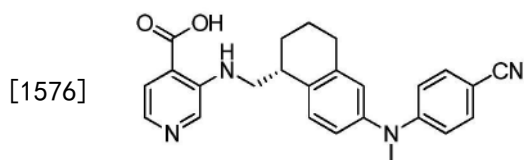
[1571] 标题化合物根据用于制品43b的程序、从制品103a以95%收率制备。[M+H]⁺对于C₁₉H₂₁N₃计算,292;实测,292。

[1572] 制品103c:3-([[(1R)-6-[(4-氰基苯基)(甲基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基]氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



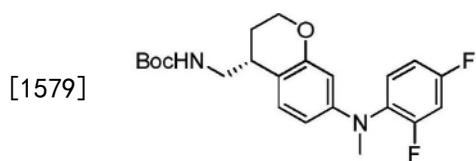
[1574] 标题化合物根据用于制品4d的程序、从制品103b以68%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₆H₂₆N₄O₂计算,427;实测,427。

[1575] 实施例103:3-([[(1R)-6-[(4-氰基苯基)(甲基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基]氨基)吡啶-4-甲酸



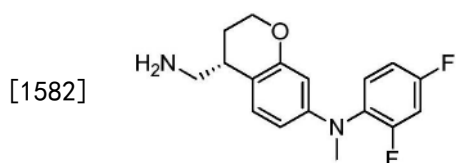
[1577] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品103c以48%收率制备。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.62-1.87 (4H, m), 2.69-2.75 (2H, m), 3.05-3.11 (1H, m), 3.28 (3H, s), 3.45-3.51 (1H, m), 3.60-3.68 (1H, m), 6.74 (2H, d, J=8.9Hz), 6.98-7.03 (2H, m), 7.40 (1H, d, J=8.9Hz), 7.53 (2H, d, J=8.9Hz), 7.55 (1H, d, J=5.0Hz), 7.72 (1H, br s), 7.84 (1H, d, J=5.0Hz), 8.37 (1H, s), 13.37 (1H, br s)。[M+H]⁺对于C₂₅H₂₄N₄O₂计算,436;实测,413。

[1578] 制品104a:N-([[(4R)-7-[(2,4-二氟苯基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基]氨基)甲酸叔丁酯



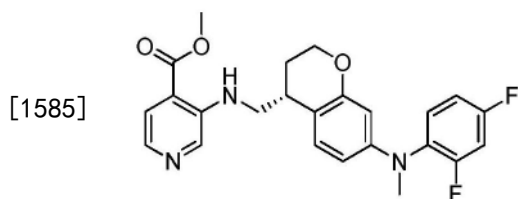
[1580] 标题化合物根据用于制品6e的一般程序、从制品18d和2,4-二氟-N-甲基苯胺以29%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₂H₂₆F₂N₂O₃计算,405;实测,405。

[1581] 制品104b:(4R)-4-(氨基甲基)-N-(2,4-二氟苯基)-N-甲基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-7-胺



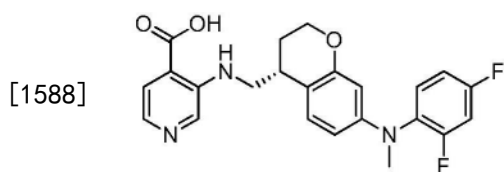
[1583] 标题化合物根据用于制品43b的程序、从制品104a以78%收率制备。[M+H]⁺对于C₁₇H₁₈F₂N₂O计算,305;实测,305。

[1584] 制品104c:3-([[(4R)-7-[(2,4-二氟苯基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



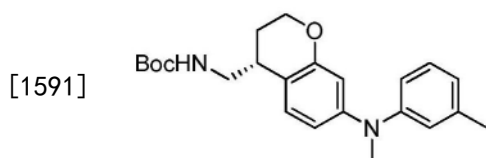
[1586] 标题化合物根据用于制品4d的程序、从制品104b以70%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₄H₂₁F₂N₃O₃计算,440;实测,440。

[1587] 实施例104:3-([[(4R)-7-[(2,4-二氟苯基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸



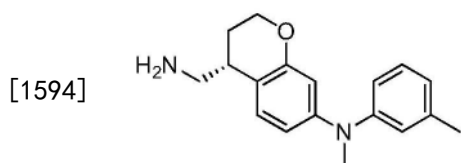
[1589] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品104c以34%收率制备。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ1.84-1.86 (1H, m), 1.93-1.95 (1H, m), 2.99-3.03 (1H, m), 3.14 (3H, s), 3.42-3.46 (1H, m), 3.58-3.62 (1H, m), 4.08-4.15 (2H, m), 6.00 (1H, d, J=2.4Hz), 6.14 (1H, d, J=6.3Hz), 7.07-7.16 (2H, m), 7.31-7.40 (2H, m), 7.55 (1H, d, J=5.1Hz), 7.82 (1H, d, J=4.8Hz), 8.38 (1H, s)。[M+H]⁺对于C₂₃H₂₁F₂N₃O₃计算,426;实测,426。

[1590] 制品105a:N-{[(4R)-7-[甲基(3-甲基苯基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基甲酸叔丁酯



[1592] 标题化合物根据用于制品6e的一般程序、从制品18d和3-甲基-N-甲基苯胺以33%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₃H₃₀N₂O₃计算,383;实测,383。

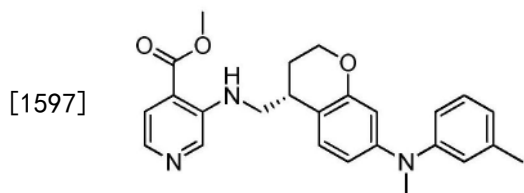
[1593] 制品105b:(4R)-4-(氨基甲基)-N-甲基-N-(3-甲基苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-7-胺



[1595] 标题化合物根据用于制品43b的程序、从制品105a以93%收率制备。[M+H]⁺对于C₁₈H₂₂N₂O计算,283;实测,283。

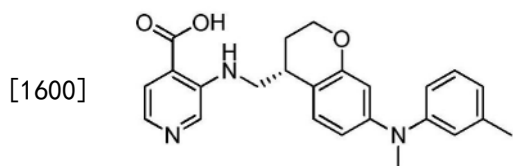
[1596] 制品105c:3-([[(4R)-7-[甲基(3-甲基苯基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸酯(3-([[(4R)-7-[methyl(3-methylphenyl)amino]-3,4-

dihydro-2H-1-benzopyran-4-yl]methyl}amino)pyridine-4-carboxylate)



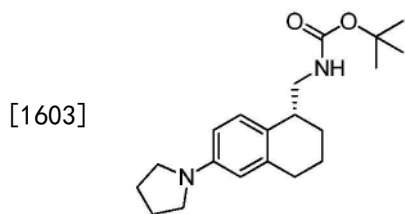
[1598] 标题化合物根据用于制品4d的程序、从制品105b以77%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₅H₂₇N₃O₃计算,418;实测,418。

[1599] 实施例105:3-({[(4R)-7-[甲基(3-甲基苯基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸



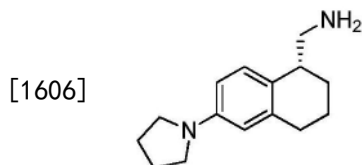
[1601] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品105c以39%收率制备。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ1.86-1.87 (1H, m), 1.96-1.98 (1H, m), 2.25 (3H, s), 3.04-3.07 (1H, m), 3.18 (3H, s), 3.43-3.50 (1H, m), 3.64-3.69 (1H, m), 4.11-4.18 (2H, m), 6.33 (1H, d, J=2.0Hz), 6.46 (1H, d, J=6.0Hz), 6.76-6.83 (3H, m), 7.13-7.18 (2H, m), 7.57 (1H, d, J=5.2Hz), 7.84 (1H, d, J=5.2Hz), 8.40 (1H, s)。[M+H]⁺对于C₂₄H₂₅N₃O₃计算,404;实测,404。

[1602] 制品106a:N-{{[(1R)-6-(吡咯烷-1-基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基}甲酸叔丁酯



[1604] 在N₂下,向制品6d (200mg, 0.59mmol)、吡咯烷 (84mg, 1.18mmol)、JohnPhos (27mg, 0.09mmol) 和t-BuONa (57mg, 0.59mmol) 在甲苯 (10mL) 中的悬浮液添加Pd₂dba₃ (55mg, 0.06mmol), 并且使反应回流持续3h。将反应过滤并浓缩。通过HPLC的纯化给出144mg (73%) 作为黄色油的标题化合物。[M+H]⁺对于C₂₀H₃₀N₂O₂计算,331;实测,331。

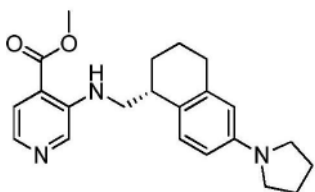
[1605] 制品106b:[(1R)-6-(吡咯烷-1-基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲胺



[1607] 标题化合物根据用于制品43b的程序、从制品106a以95%收率制备。[M+H]⁺对于C₁₅H₂₂N₂计算,231;实测,231。

[1608] 制品106c:3-({[(1R)-6-(吡咯烷-1-基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯

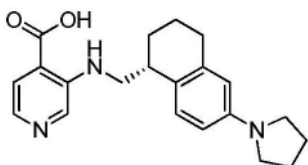
[1609]



[1610] 标题化合物根据用于制品4d的程序、从制品106b以19%收率制备。[M+H]对于 $C_{22}H_{27}N_3O_2$ 计算,366;实测,366。

[1611] 实施例106:3-([[(1R)-6-(吡咯烷-1-基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基]氨基)吡啶-4-甲酸

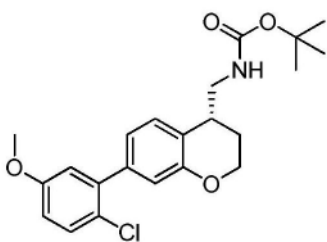
[1612]



[1613] 标题化合物根据用于实施例1的一般程序、从制品106c以15%收率制备。 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 1.61-1.62 (1H, m), 1.74-1.78 (3H, m), 1.89-1.94 (4H, m), 2.63-2.66 (2H, m), 2.95-2.97 (1H, m), 3.14-3.20 (2H, m), 3.25-3.35 (2H, m), 3.38-3.49 (2H, m), 6.23 (1H, s), 6.34 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 7.07 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.55-7.56 (1H, d, $J=4.5$ Hz), 7.77-7.78 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 8.23 (1H, s)。[M+H]对于 $C_{21}H_{25}N_3O_2$ 计算,352;实测,352。

[1614] 制品107a:N-{[(4R)-7-(2-氯-5-甲氧基苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基甲酸叔丁酯

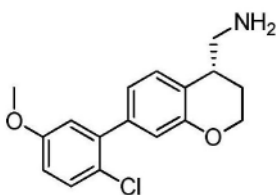
[1615]



[1616] 标题化合物根据用于制品43a的程序、从2-氯-5-甲氧基苯硼酸和制品18d以68%收率制备。[M+H]对于 $C_{22}H_{26}ClNO_4$ 计算,404;实测,404。

[1617] 制品107b:[(4R)-7-(2-氯-5-甲氧基苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲胺

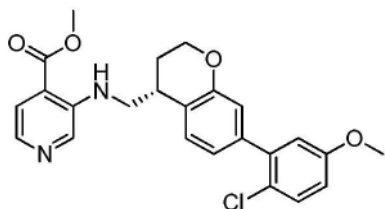
[1618]



[1619] 标题化合物根据用于制品43b的程序、从制品107a以79%收率制备。[M+H]对于 $C_{17}H_{18}ClNO_2$ 计算,304;实测,304。

[1620] 制品107c:3-([[(4R)-7-(2-氯-5-甲氧基苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基]氨基)吡啶-4-甲酸甲酯

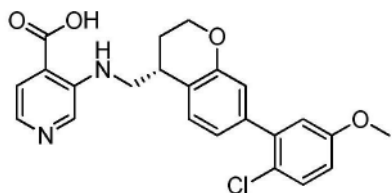
[1621]



[1622] 标题化合物根据用于制品4d的程序、从制品107b以48%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₄H₂₃ClN₂O₄计算,439;实测,439。

[1623] 实施例107:3-([(4R)-7-(2-氯-5-甲氧基苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基)氨基)吡啶-4-甲酸

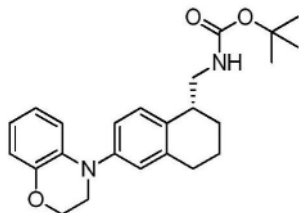
[1624]



[1625] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品107c以84%收率制备。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.90-1.95 (1H, m), 2.02-2.06 (1H, m), 3.18-3.21 (1H, m), 3.53-3.59 (1H, m), 3.74-3.79 (4H, m), 4.19-4.28 (2H, m), 6.84 (1H, s), 6.90-6.97 (3H, m), 7.40-7.44 (2H, m), 7.60 (1H, d, J=5.2Hz), 7.87 (1H, d, J=5.2Hz), 8.47 (1H, s)。[M+H]⁺对于C₂₃H₂₁ClN₂O₄计算,425;实测,425。

[1626] 制品108a:N-([(1R)-6-(3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基)氨基甲酸叔丁酯

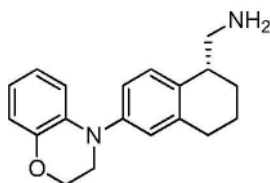
[1627]



[1628] 标题化合物根据用于制品9a的一般程序、从制品6d和3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪以58%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₄H₃₀N₂O₃计算,395;实测,395。

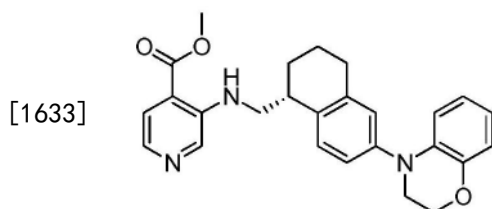
[1629] 制品108b:[(1R)-6-(3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲胺

[1630]



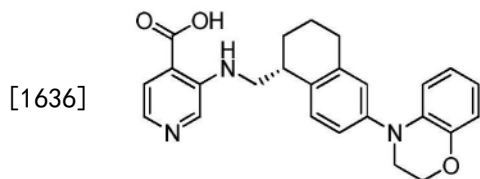
[1631] 标题化合物根据用于制品43b的程序、从制品108a以93%收率制备。[M+H]⁺对于C₁₉H₂₂N₂O计算,295;实测,295。

[1632] 制品108c:3-([(1R)-6-(3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基)氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



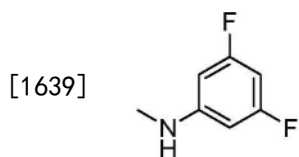
[1634] 标题化合物根据用于制品4d的程序、从制品108b以55%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₆H₂₇N₃O₃计算,430;实测,430。

[1635] 实施例108:3-({[(1R)-6-(3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸



[1637] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品108c以86%收率制备。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.65-1.70 (1H, m), 1.79-1.85 (3H, m), 2.69-2.73 (2H, m), 3.08-3.11 (1H, m), 3.43-3.49 (1H, m), 3.58-3.65 (3H, m), 4.22 (2H, t, J=4.0Hz), 6.67-6.71 (2H, m), 6.76-6.81 (2H, m), 6.97-7.01 (2H, m), 7.31 (1H, d, J=8.0Hz), 7.57 (1H, d, J=4.8Hz), 7.84 (1H, d, J=4.8Hz), 8.37 (1H, s)。[M+H]⁺对于C₂₅H₂₅N₃O₃计算,416;实测,416。

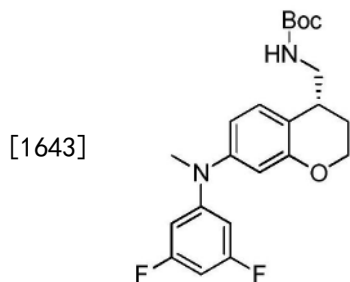
[1638] 制品109a:3,5-二氟-N-甲基苯胺



[1640] 将3,5-二氟苯胺(5.0g, 38.7mmol)在HCOOH(15mL)中的溶液加热至回流持续4h。将混合物倾倒入冰水中并且搅拌持续0.5h。白色固体通过过滤收集,在真空下干燥以给出4.8g(79%)粗制的N-(3,5-二氟苯基)甲酰胺。

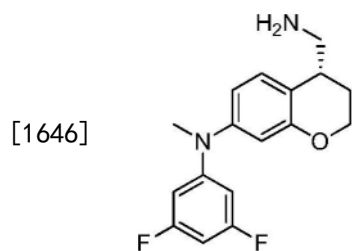
[1641] 在室温下,向LiAlH₄(3.0g, 78.9mmol)在干燥的THF(50mL)中的溶液添加N-(3,5-二氟苯基)甲酰胺(4.8g, 30.6mmol)在干燥的THF(50mL)中的溶液。将混合物搅拌过夜并且然后采用添加水(3.0mL)、含水10%NaOH(3.0mL)和水(9.0mL)来猝灭。将反应混合物过滤并且用EtOAc萃取。将有机物干燥(Na₂SO₄),并且浓缩以给出3.8g(86%)作为淡棕色油的标题化合物。

[1642] 制品109b:N-({[(4R)-7-[(3,5-二氟苯基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)甲酸叔丁酯



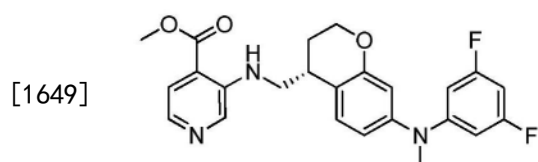
[1644] 标题化合物根据用于制品6e的一般程序、从制品18d和制品109a以74%收率制备。
[M+H]对于 $C_{22}H_{26}F_2N_2O_3$ 计算,405;实测,405。

[1645] 制品109c: (4R)-4-(氨基甲基)-N-(3,5-二氟苯基)-N-甲基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-7-胺



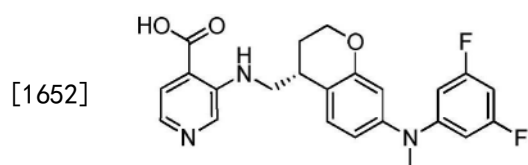
[1647] 标题化合物根据用于制品43b的程序、从制品109b以94%收率制备。[M+H]对于 $C_{17}H_{18}F_2N_2O$ 计算,305;实测,305。

[1648] 制品109d: 3-({[(4R)-7-[(3,5-二氟苯基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸酯



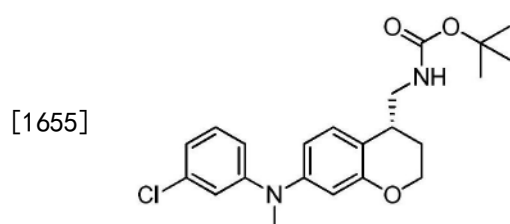
[1650] 标题化合物根据用于制品4d的程序、从制品109c以38%收率制备。[M+H]对于 $C_{24}H_{23}F_2N_3O_3$ 计算,440;实测,440。

[1651] 实施例109: 3-({[(4R)-7-[(3,5-二氟苯基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸



[1653] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品109c以86%收率制备。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 1.88-1.92 (1H, m), 1.98-2.05 (1H, m), 3.12-3.18 (1H, m), 3.21 (3H, s), 3.51-3.56 (1H, m), 3.71-3.75 (1H, m), 4.15-4.27 (2H, m), 6.34-6.37 (2H, m), 6.45-6.50 (1H, m), 6.63 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 6.71 (1H, dd, $J=2.0, 8.0$ Hz), 7.35 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.57 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 7.84 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 8.42 (1H, s)。[M+H]对于 $C_{23}H_{21}F_2N_3O_3$ 计算,426;实测,426。

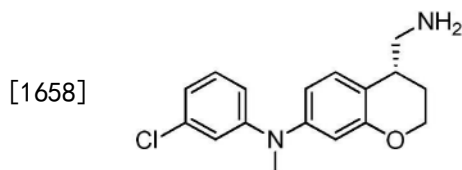
[1654] 制品110a: N-({[(4R)-7-[(3-氯苯基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)甲酸叔丁酯



[1656] 标题化合物根据用于制品6e的一般程序、从制品18d和3-氯-N-甲基苯胺以37%收

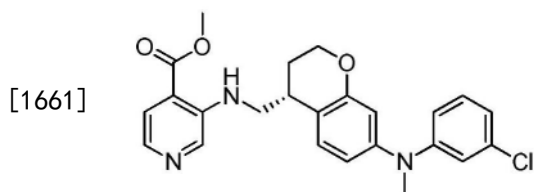
率制备。[M+H] 对于 $C_{22}H_{27}ClN_2O_3$ 计算, 403; 实测, 403。

[1657] 制品110b: (4R)-4-(氨基甲基)-N-(3-氯苯基)-N-甲基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-7-胺



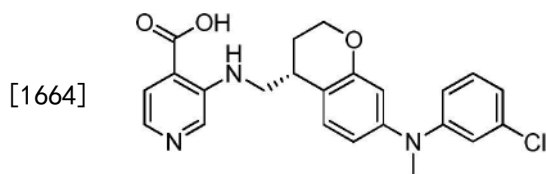
[1659] 标题化合物根据用于制品43b的程序、从制品110a以79%收率制备。[M+H] 对于 $C_{17}H_{19}ClN_2O$ 计算, 303; 实测, 303。

[1660] 制品110c: 3-({[(4R)-7-[(3-氯苯基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸酯



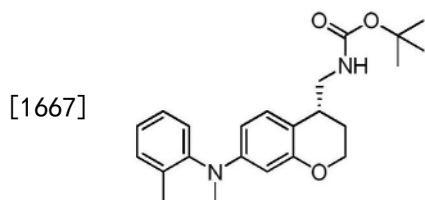
[1662] 标题化合物根据用于制品4d的程序、从制品110b以50%收率制备。[M+H] 对于 $C_{24}H_{24}ClN_3O_3$ 计算, 438; 实测, 438。

[1663] 实施例110: 3-({[(4R)-7-[(3-氯苯基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸



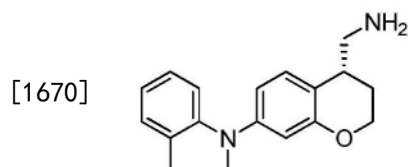
[1665] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品110c以82%收率制备。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 1.86-1.90 (1H, m), 1.98-2.02 (1H, m), 3.10-3.14 (1H, m), 3.21 (3H, s), 3.48-3.54 (1H, m), 3.68-3.73 (1H, m), 4.16-4.24 (2H, m), 6.52 (1H, s), 6.62-6.64 (1H, m), 6.79-6.85 (3H, m), 7.21 (1H, t, $J=8.0$ Hz), 7.29 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.57 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 7.85 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 8.42 (1H, s)。[M+H] 对于 $C_{23}H_{22}ClN_3O_3$ 计算, 424; 实测, 424。

[1666] 制品111a: N-({[(4R)-7-[甲基(2-甲基苯基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)甲酸叔丁酯



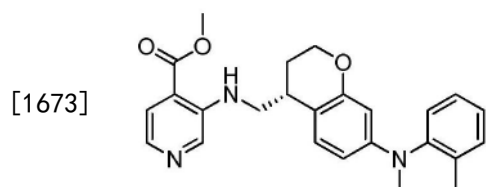
[1668] 标题化合物根据用于制品9a的一般程序、从制品18d和N,2-二甲基苯胺以27%收率制备。[M+H] 对于 $C_{23}H_{30}N_2O_3$ 计算, 383; 实测, 383。

[1669] 制品111b: (4R)-4-(氨基甲基)-N-甲基-N-(2-甲基苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-7-胺



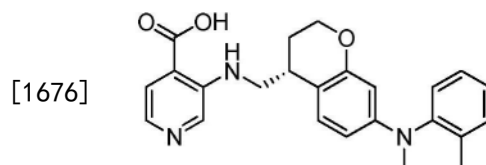
[1671] 标题化合物根据用于制品43b的程序、从制品111a以96%收率制备。[M+H]⁺对于C₁₈H₂₂N₂O计算,283;实测,283。

[1672] 制品111c:3-({[(4R)-7-[甲基(2-甲基苯基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



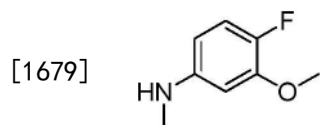
[1674] 标题化合物根据用于制品4d的程序、从制品111b以11%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₅H₂₇N₃O₃计算,418;实测,418。

[1675] 实施例111:3-({[(4R)-7-[甲基(2-甲基苯基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸



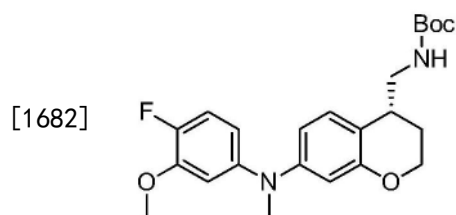
[1677] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品111c以58%收率制备。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ1.83-1.93 (1H, m), 1.94-1.96 (1H, m), 2.07 (3H, m), 2.97-3.01 (1H, m), 3.11 (3H, s), 3.37-3.45 (1H, m), 3.58-3.62 (1H, m), 4.05-4.15 (2H, m), 5.84 (1H, s), 5.98-6.00 (1H, m), 7.04 (1H, d, J=8.8Hz), 7.09-7.11 (1H, m), 7.18-7.32 (3H, m), 7.56 (1H, t, J=5.2Hz), 7.83 (1H, d, J=4.8Hz), 8.38 (1H, s)。[M+H]⁺对于C₂₄H₂₅N₃O₃计算,404;实测,404。

[1678] 制品112a:4-氟-3-甲氧基-N-甲基苯胺



[1680] 标题化合物根据用于制品109a的一般程序、从4-氟-3-甲氧基-苯胺以75%收率制备。

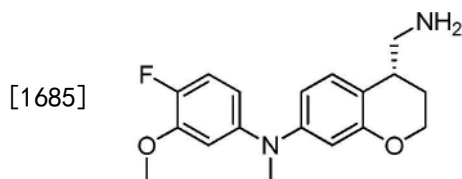
[1681] 制品112b:N-({[(4R)-7-[(4-氟-3-甲氧基苯基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)甲酸叔丁酯



[1683] 标题化合物根据用于制品9a的一般程序、从制品18d和制品112a以49%收率制备。

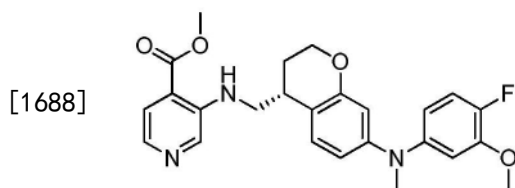
[M+H]⁺对于C₂₃H₂₉N₂O₄计算,417;实测,417。

[1684] 制品112c:(4R)-4-(氨基甲基)-N-(4-氟-3-甲氧基苯基)-N-甲基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-7-胺



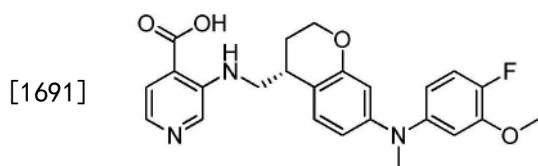
[1686] 标题化合物根据用于制品43b的程序、从制品112b以94%收率制备。[M+H]⁺对于C₁₈H₂₁N₂O₂计算,317;实测,317。

[1687] 制品112d:3-({[(4R)-7-[(4-氟-3-甲氧基苯基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



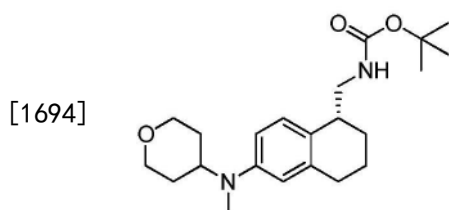
[1689] 标题化合物根据用于制品4d的程序、从制品112c以66%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₅H₂₆N₃O₄计算,450;实测,450。

[1690] 实施例112:3-({[(4R)-7-[(4-氟-3-甲氧基苯基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸



[1692] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品112d以78%收率制备。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ1.82-1.87 (1H, m), 1.91-2.00 (1H, m), 3.03-3.07 (1H, m), 3.18 (3H, s), 3.43-3.50 (1H, m), 3.61-3.68 (1H, m), 3.78 (3H, s), 4.08-4.18 (2H, m), 6.27 (1H, d, J=2.4Hz), 6.41 (1H, dd, J=8.4, 2.4Hz), 6.54-6.58 (1H, m), 6.82-6.85 (1H, m), 7.09-7.16 (2H, m), 7.56 (1H, d, J=5.2Hz), 7.84 (1H, d, J=5.2Hz), 8.39 (1H, s)。[M+H]⁺对于C₂₄H₂₄N₃O₄计算,438;实测,438。

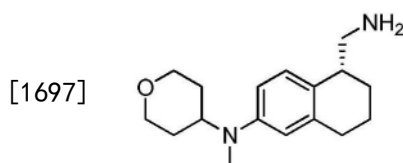
[1693] 制品113a:N-({[(1R)-6-[甲基(氧杂环己-4-基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)甲酸叔丁酯



[1695] 向制品6d (400mg, 1.18mmol) 在甲苯 (10mL) 中的溶液添加N-甲基氧杂环己-4-胺 (270mg, 2.36mmol)、Cs₂CO₃ (770mg, 2.36mmol)、BINAP (38mg, 0.06mmol) 和Pd(OAc)₂ (14mg, 0.06mmol)。将混合物在100℃下、在N₂下搅拌过夜。将混合物过滤并浓缩,并且将残余物通

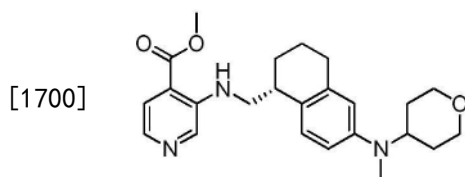
过HPLC纯化以给出70mg (15%) 作为黄色胶状物的标题化合物。 $[M+H]$ 对于 $C_{22}H_{34}N_2O_3$ 计算, 375; 实测, 375。

[1696] 制品113b: N-[(5R)-5-(氨基甲基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-N-甲基氧杂环己-4-胺



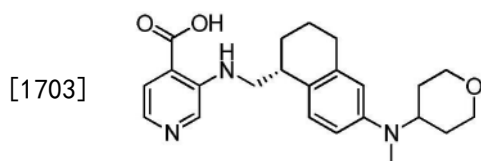
[1698] 标题化合物根据用于制品43b的程序、从制品113a以99%收率制备。 $[M+H]$ 对于 $C_{17}H_{26}N_2O$ 计算, 275; 实测, 275。

[1699] 制品113c: 3-({[(1R)-6-[甲基(氧杂环己-4-基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



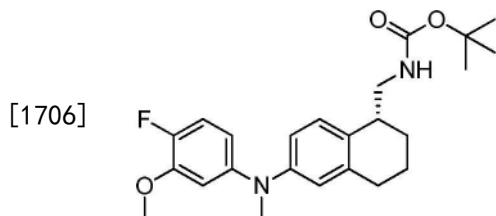
[1701] 标题化合物根据用于制品4d的程序、从制品113b以26%收率制备。 $[M+H]$ 对于 $C_{24}H_{31}N_3O_3$ 计算, 410; 实测, 410。

[1702] 实施例113: 3-({[(1R)-6-[甲基(氧杂环己-4-基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸



[1704] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品113c以10%收率制备。 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 1.61-1.68 (3H, m), 1.83-2.06 (6H, m), 2.87-2.94 (2H, m), 3.25 (3H, s), 3.34-3.44 (2H, m), 3.62-3.65 (2H, m), 3.81-3.90 (1H, m), 4.01-4.06 (2H, m), 7.28-7.30 (2H, m), 7.51 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.89-7.91 (1H, m), 8.08 (1H, d, $J=5.4$ Hz), 8.26 (1H, d, $J=1.8$ Hz)。 $[M+H]$ 对于 $C_{23}H_{29}N_3O_3$ 计算, 396; 实测, 396。

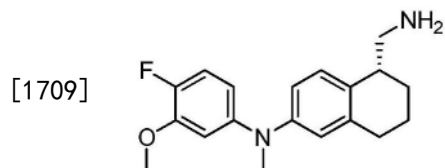
[1705] 制品114a: N-({[(1R)-6-[(4-氟-3-甲氧基苯基)(甲基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)甲酸叔丁酯



[1707] 标题化合物根据用于制品6e的一般程序、从制品6d和制品112a以41%收率制备。 $[M+H]$ 对于 $C_{24}H_{31}FN_2O_3$ 计算, 415; 实测, 415。

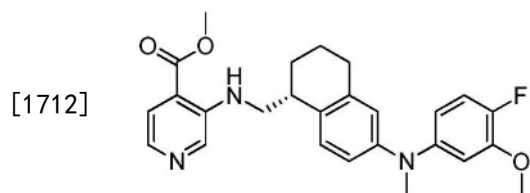
[1708] 制品114b: (5R)-5-(氨基甲基)-N-(4-氟-3-甲氧基苯基)-N-甲基-5,6,7,8-四氢

萘-2-胺



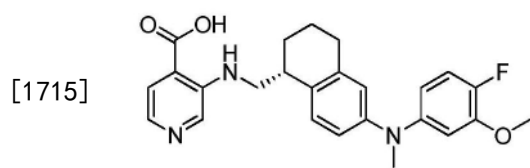
[1710] 标题化合物根据用于制品43b的程序、从制品114a以85%收率制备。[M+H]⁺对于C₁₉H₂₃FN₂O计算,315;实测,315。

[1711] 制品114c:3-({[(1R)-6-[(4-氟-3-甲氧基苯基)(甲基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



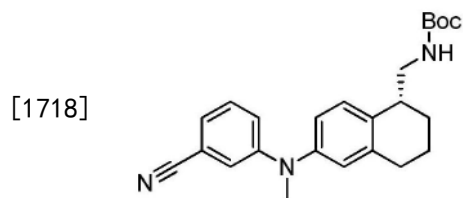
[1713] 标题化合物根据用于制品4d的程序、从制品114b以62%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₆H₂₈FN₃O₃计算,450;实测,450。

[1714] 实施例114:3-({[(1R)-6-[(4-氟-3-甲氧基苯基)(甲基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸



[1716] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品114c以98%收率制备。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.64-1.84 (4H, m), 2.64-2.68 (2H, m), 3.03-3.06 (1H, m), 3.21 (3H, s), 3.38-3.45 (1H, m), 3.54-3.58 (1H, m), 3.76 (3H, s), 6.46-6.50 (1H, m), 6.70-6.78 (3H, m), 7.06-7.11 (1H, m), 7.20 (1H, d, J=8.4Hz), 7.56 (1H, t, J=5.2Hz), 7.82 (1H, d, J=5.2Hz), 8.34 (1H, s)。[M+H]⁺对于C₂₅H₂₆FN₃O₃计算,436;实测,436。

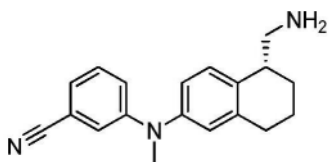
[1717] 制品115a:N-({[(1R)-6-[(3-氰基苯基)(甲基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)甲酸叔丁酯



[1719] 标题化合物根据用于制品9a的一般程序、从制品6e和3-氰基-N-甲基苯胺以36%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₄H₂₉N₃O₂计算,392;实测,392。

[1720] 制品115b:3-({[(5R)-5-(氨基甲基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基](甲基)氨基}苄腈

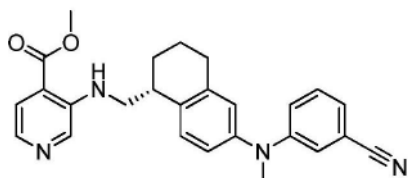
[1721]



[1722] 标题化合物根据用于制品43b的程序、从制品115a以97%收率制备。[M+H]⁺对于C₁₉H₂₁N₃计算,292;实测,292。

[1723] 制品115c:3-({[(1R)-6-[(3-氰基苯基)(甲基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯

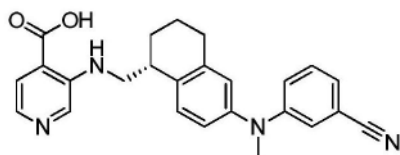
[1724]



[1725] 标题化合物根据用于制品4d的程序、从制品115b以69%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₆H₂₆N₄O₂计算,427;实测,427。

[1726] 实施例115:3-({[(1R)-6-[(3-氰基苯基)(甲基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸

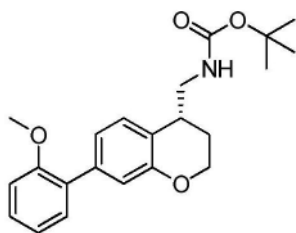
[1727]



[1728] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品115c以76%收率制备。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ1.66-1.87 (4H, m), 2.72-2.74 (2H, m), 3.11-3.17 (1H, m), 3.25 (3H, s), 3.51-3.53 (1H, m), 3.62-3.65 (1H, m), 6.95-6.96 (2H, m), 7.02-7.04 (1H, m), 7.12-7.16 (2H, m), 7.32-7.37 (2H, m), 7.77 (1H, d, J=5.2Hz), 7.91 (1H, t, J=5.6Hz), 8.42 (1H, s)。[M+H]⁺对于C₂₅H₂₄N₄O₂计算,413;实测,413。

[1729] 制品116a:N-{[(4R)-7-(2-甲氧基苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基甲酸叔丁酯

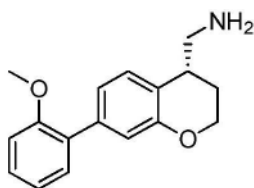
[1730]



[1731] 标题化合物根据用于制品43a的程序、从2-甲氧基苯硼酸和制品18d以83%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₂H₂₇NO₄计算,370;实测,370。

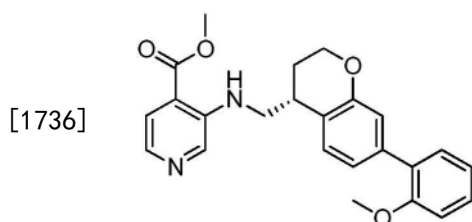
[1732] 制品116b: [(4R)-7-(2-甲氧基苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲胺

[1733]



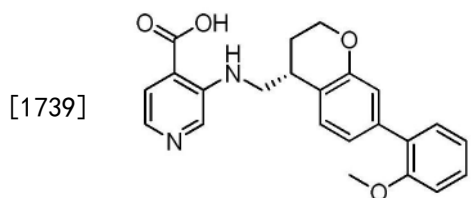
[1734] 标题化合物根据用于制品43b的程序、从制品116a以定量收率制备。[M+H]⁺对于C₁₇H₁₉N₂O₂计算,270;实测,270。

[1735] 制品116c:3-({[(4R)-7-(2-甲氧基苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



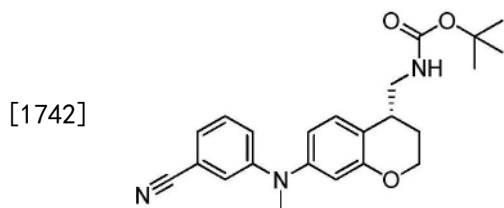
[1737] 标题化合物根据用于制品4d的程序、从制品116b以57%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₄H₂₄N₂O₄计算,405;实测,405。

[1738] 实施例116:3-({[(4R)-7-(2-甲氧基苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸



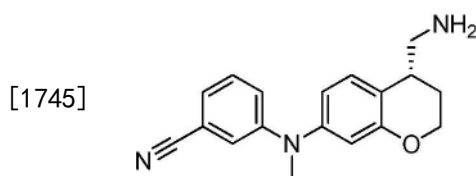
[1740] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品116c以75%收率制备。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ1.90-1.93 (1H, m), 2.00-2.05 (1H, m), 3.15-3.18 (1H, m), 3.51-3.57 (1H, m), 3.72-3.76 (4H, m), 4.17-4.26 (2H, m), 6.87 (1H, s), 6.94-7.02 (2H, m), 7.09 (1H, d, J=8.0Hz), 7.24-7.26 (1H, m), 7.30-7.35 (2H, m), 7.58 (1H, d, J=4.8Hz), 7.86 (1H, d, J=5.2Hz), 8.45 (1H, s)。[M+H]⁺对于C₂₃H₂₂N₂O₄计算,391;实测,391。

[1741] 制品117a:N-{{[(4R)-7-[(3-氰基苯基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基甲酸叔丁酯}



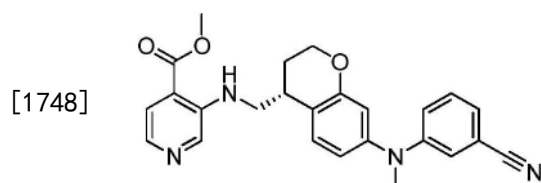
[1743] 标题化合物根据用于制品9a的一般程序、从制品18d和3-氰基-N-甲基苯胺以55%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₃H₂₇N₃O₃计算,394;实测,394。

[1744] 制品117b:3-{{[(4R)-4-(氨基甲基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-7-基]}(甲基)氨基}苄腈



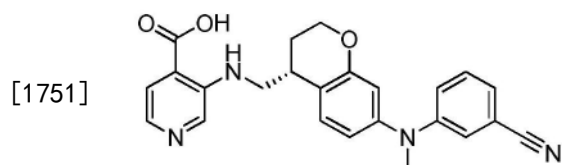
[1746] 标题化合物根据用于制品43b的程序、从制品117a以定量收率制备。[M+H]⁺对于C₁₈H₁₉N₃O计算,294;实测,294。

[1747] 制品117c:3-({[(4R)-7-[(3-氰基苯基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



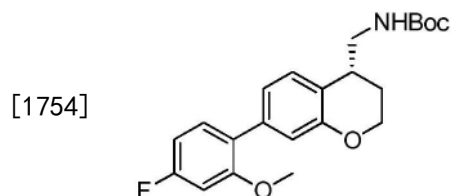
[1749] 标题化合物根据用于制品4d的程序、从制品117b以56%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₅H₂₄N₄O₃计算,429;实测,429。

[1750] 实施例117:3-({[(4R)-7-[(3-氰基苯基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸



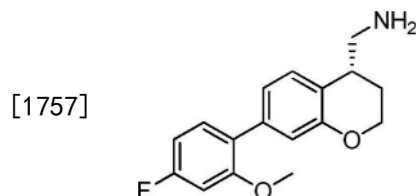
[1752] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品117c以85%收率制备。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ1.88-1.98 (1H, m), 1.99-2.03 (1H, m), 3.11-3.15 (1H, m), 3.26 (3H, s), 3.49-3.54 (1H, m), 3.69-3.74 (1H, m), 4.15-4.25 (2H, m), 6.57 (1H, d, J=2.4Hz), 6.65-6.68 (1H, m), 7.09-7.12 (1H, m), 7.18-7.20 (2H, m), 7.32-7.38 (2H, m), 7.57 (1H, d, J=5.2Hz), 7.85 (1H, d, J=5.2Hz), 8.41 (1H, s)。[M+H]⁺对于C₂₄H₂₂N₄O₃计算,415;实测,415。

[1753] 制品118a:N-{[(4R)-7-(4-氟-2-甲氧基苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基甲酸叔丁酯



[1755] 标题化合物根据用于制品43a的程序、从4-氟-2-甲氧基苯硼酸和制品18d以60%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₂H₂₆FN₂O₄计算,388;实测,388。[M+H]⁺对于C₂₂H₂₆FN₂O₄计算,388;实测,388。

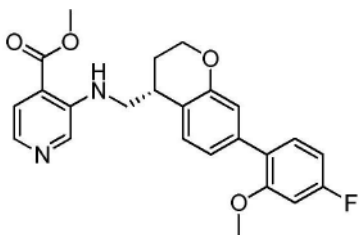
[1756] 制品118b:[(4R)-7-(4-氟-2-甲氧基苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲胺



[1758] 标题化合物根据用于制品43b的程序、从制品118a以95%收率制备。[M+H]⁺对于C₁₇H₁₈FN₂O₄计算,288;实测,288。

[1759] 制品118c:3-({[(4R)-7-(4-氟-2-甲氧基苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯

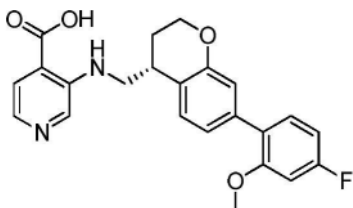
[1760]



[1761] 标题化合物根据用于制品4d的程序、从制品118b以63%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₄H₂₃FN₂O₄计算,423;实测,423。

[1762] 实施例118:3-({[(4R)-7-(4-氟-2-甲氧基苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸

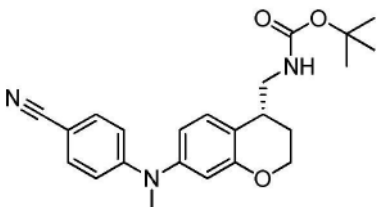
[1763]



[1764] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品118c以67%收率制备。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.91-2.03 (2H, m), 3.15-3.18 (1H, m), 3.51-3.60 (1H, m), 3.72-3.77 (4H, m), 4.16-4.24 (2H, m), 6.80-6.85 (2H, m), 6.92 (1H, dd, J=1.6, 7.8Hz), 6.99 (1H, dd, J=2.4, 11.2Hz), 7.25-7.29 (1H, m), 3.34 (1H, d, J=8.0Hz), 7.55 (1H, d, J=5.2Hz), 7.87 (1H, d, J=5.2Hz), 8.45 (1H, s)。[M+H]⁺对于C₂₃H₂₁FN₂O₄计算,409;实测,409。

[1765] 制品119a:N-({[(4R)-7-[(4-氰基苯基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)甲酸叔丁酯

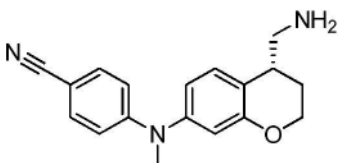
[1766]



[1767] 标题化合物根据用于制品9a的一般程序、从制品18d和4-氰基-N-甲基苯胺以57%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₃H₂₇N₃O₃计算,394;实测,394。

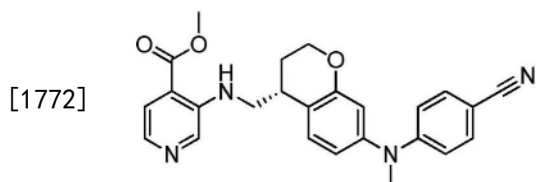
[1768] 制品119b:4-({[(4R)-4-(氨基甲基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-7-基](甲基)氨基}苄基)苄腈

[1769]



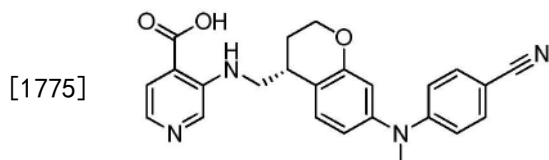
[1770] 标题化合物根据用于制品43b的程序、从制品119a以定量收率制备。[M+H]⁺对于C₁₈H₁₉N₃O计算,294;实测,294。

[1771] 制品119c:3-({[(4R)-7-[(4-氰基苯基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



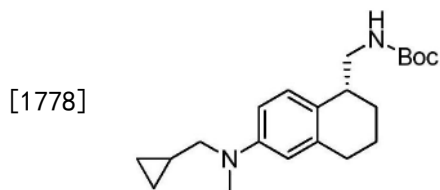
[1773] 标题化合物根据用于制品4d的程序、从制品119b以50%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₅H₂₄N₄O₃计算,429;实测,429。

[1774] 实施例119:3-({[(4R)-7-[(4-氰基苯基) (甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸



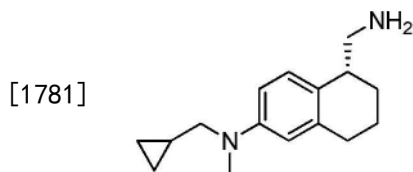
[1776] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品119c以88%收率制备。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ1.92-1.94 (1H, m), 2.01-2.04 (1H, m), 3.15-3.18 (1H, m), 3.27 (3H, s), 3.52-3.57 (1H, m), 3.72-3.76 (1H, m), 4.19-4.25 (2H, m), 6.67 (1H, d, J=2.0Hz), 6.73-6.79 (3H, m), 7.39 (1H, d, J=8.0Hz), 7.54-7.59 (3H, m), 7.86 (1H, d, J=5.2Hz), 8.43 (1H, s)。[M+H]⁺对于C₂₄H₂₂N₄O₃计算,415;实测,415。

[1777] 制品120a:N-({[(1R)-6-[(环丙基甲基) (甲基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)甲酸叔丁酯



[1779] 向制品6d (0.5g, 1.47mmol) 在甲苯 (10mL) 中的溶液添加N-(环丙基甲基)-N-甲基胺盐酸盐 (0.36g, 2.94mmol)、Pd₂(dba)₃ (28mg, 0.029mmol)、Xantphos (51mg, 0.088mmol) 和 Cs₂CO₃ (2.4g, 7.35mmol)。将混合物在密封管中、在130℃下加热持续4h。将混合物过滤并浓缩,并且将残余物通过硅胶色谱法 (PE:EtOAc=9:1至4:1) 纯化以给出48mg (9%) 作为棕色油的标题化合物。[M+H]⁺对于C₂₁H₃₂N₂O₂计算,345;实测,345。

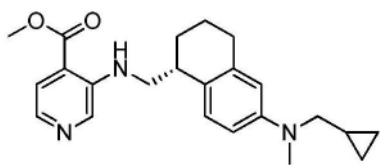
[1780] 制品120b:(5R)-5-(氨基甲基)-N-(环丙基甲基)-N-甲基-5,6,7,8-四氢萘-2-胺



[1782] 标题化合物根据用于制品43b的程序、从制品120a以90%收率制备。[M+H]⁺对于C₁₆H₂₄N₂计算,245;实测,245。

[1783] 制品120c:3-({[(1R)-6-[(环丙基甲基) (甲基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯

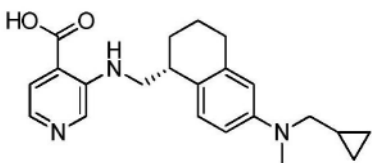
[1784]



[1785] 标题化合物根据用于制品4d的程序、从制品120b以38%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₃H₂₉N₃O₂计算,380;实测,380。

[1786] 实施例120:3-({[(1R)-6-[(环丙基甲基)(甲基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸

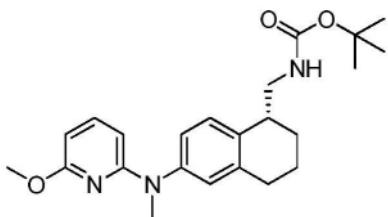
[1787]



[1788] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品120c以50%收率制备。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 0.33-0.37 (2H, m), 0.60-0.65 (2H, m), 0.81-0.88 (1H, m), 1.80-1.87 (1H, m), 1.91-2.05 (3H, m), 2.83-2.98 (2H, m), 3.26 (3H, s), 3.30-3.32 (1H, m), 3.46 (2H, d, J=7.2Hz), 3.59-3.68 (2H, m), 7.36-7.40 (2H, m), 7.53 (1H, d, J=8.4Hz), 7.94 (1H, s), 8.19 (1H, d, J=5.2Hz), 8.36 (1H, s)。[M+H]⁺对于C₂₂H₂₇N₃O₂计算,366;实测,366。

[1789] 制品121a:N-({[(1R)-6-[(6-甲氧基吡啶-2-基)(甲基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)甲酸叔丁酯

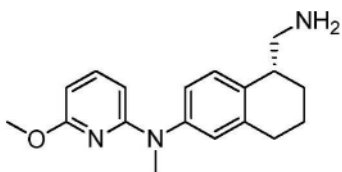
[1790]



[1791] 标题化合物根据用于制品9a的一般程序、从制品6d和6-甲氧基-N-甲基吡啶-2-胺以58%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₃H₃₁N₃O₃计算,398;实测,398。

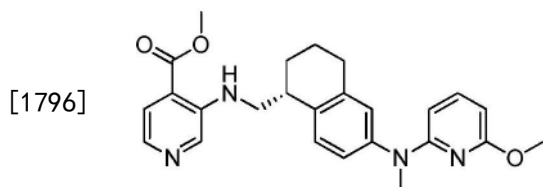
[1792] 制品121b:N-[(5R)-5-(氨基甲基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-6-甲氧基-N-甲基吡啶-2-胺

[1793]



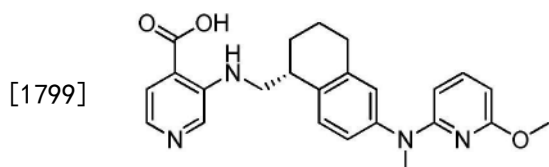
[1794] 标题化合物根据用于制品43b的程序、从制品121a以定量收率制备。[M+H]⁺对于C₁₈H₂₃N₃O计算,298;实测,298。

[1795] 制品121c:3-({[(1R)-6-[(6-甲氧基吡啶-2-基)(甲基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



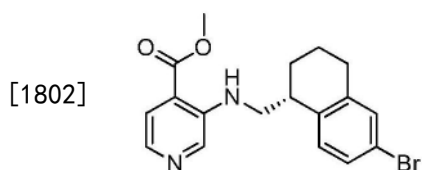
[1797] 标题化合物根据用于制品4d的程序、从制品121b以28%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₅H₂₈N₄O₃计算,433;实测,433。

[1798] 实施例121:3-({[(1R)-6-[(6-甲氧基吡啶-2-基)(甲基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸



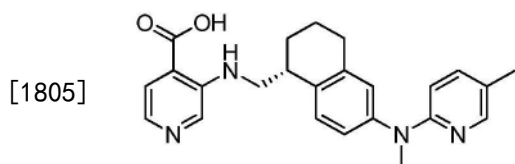
[1800] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品121c以50%收率制备。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ1.67-1.87 (4H, m), 2.70-2.74 (2H, m), 3.07-3.09 (1H, m), 3.34-3.36 (4H, m), 3.55-3.61 (1H, m), 3.80 (3H, s), 5.99-6.06 (2H, m), 7.03-7.07 (2H, m), 7.30-7.38 (2H, m), 7.57 (1H, d, J=4.8Hz), 7.82 (1H, d, J=4.8Hz), 8.54 (1H, s)。[M+H]⁺对于C₂₄H₂₆N₄O₃计算,419;实测,419。

[1801] 制品122a:3-({[(1R)-6-溴-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



[1803] 向制品6c (3.2g, 13.39mmol) 在甲苯 (50mL) 中的溶液添加3-溴-异烟酸甲酯 (3.47g, 16.07mmol)、Cs₂CO₃ (8.73g, 26.78mmol)、Xantphos (462mg, 0.8mmol) 和Pd₂(dba)₃ (250mg, 0.27mmol)。将混合物在120℃下、在氮气下搅拌过夜。将混合物过滤并浓缩,并且将残余物通过制备型HPLC纯化以给出2.53g (50%) 作为黄色胶状物的标题化合物。[M+H]⁺对于C₁₈H₁₉BrN₂O₂计算,375,377;实测,375,377。

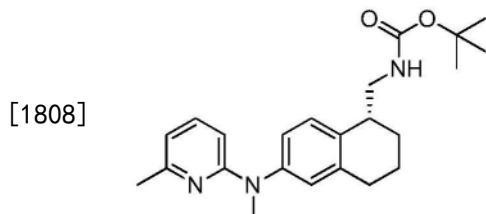
[1804] 实施例122:3-({[(1R)-6-[甲基(5-甲基吡啶-2-基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸



[1806] 向制品122a (550mg, 1.47mmol) 在甲苯 (10mL) 中的溶液添加N,5-二甲基吡啶-2-胺 (178mg, 1.47mmol)、t-BuONa (282mg, 2.94mmol)、JohnPhos (66mg, 0.22mmol) 和Pd₂(dba)₃ (138mg, 0.15mmol)。将混合物在110℃下、在氮气下搅拌过夜。将混合物过滤并浓缩,并且将残余物通过制备型HPLC纯化以给出101mg (16%) 作为黄色固体的标题化合物。(酯的水解已经在此反应的过程期间发生。) ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ1.64-1.70 (1H, m), 1.77-1.86 (3H, m), 2.10 (3H, s), 2.70-2.72 (2H, m), 3.07-3.11 (1H, m), 3.31 (3H, s), 3.40-3.48 (1H, m),

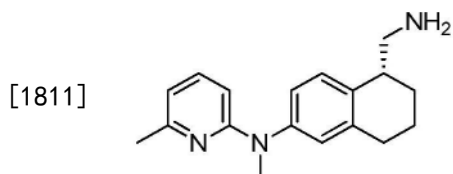
3.57-3.63 (1H, m), 6.45 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 6.97 (1H, s), 7.00 (1H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 7.23 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.32 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.55 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 7.81 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 7.96 (1H, s), 8.33 (1H, s)。[M+H]⁺对于 $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2$ 计算, 403; 实测, 403。

[1807] 制品123a: N- {[(1R) -6-[甲基(6-甲基吡啶-2-基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基甲酸叔丁酯



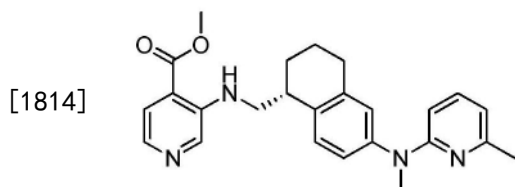
[1809] 标题化合物根据用于制品9a的一般程序、从制品6d和N,6-二甲基吡啶-2-胺以30%收率制备。[M+H]⁺对于 $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2$ 计算, 382; 实测, 382。

[1810] 制品123b: N- [(5R) -5-(氨基甲基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-N,6-二甲基吡啶-2-胺



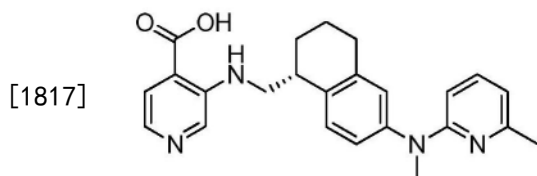
[1812] 标题化合物根据用于制品43b的程序、从制品123a以定量收率制备。[M+H]⁺对于 $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3$ 计算, 282; 实测, 282。

[1813] 制品123c: 3- ([(1R) -6-[甲基(6-甲基吡啶-2-基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基)氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



[1815] 标题化合物根据用于制品4d的程序、从制品123b以56%收率制备。[M+H]⁺对于 $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2$ 计算, 417; 实测, 417。

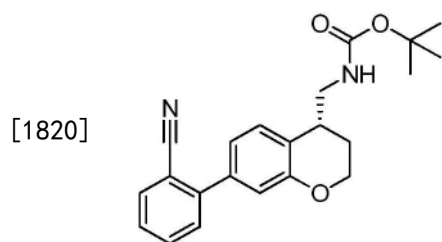
[1816] 实施例123: 3- ([(1R) -6-[甲基(6-甲基吡啶-2-基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基)氨基)吡啶-4-甲酸



[1818] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品123c以35%收率制备。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.67-1.70 (1H, m), 1.82-1.84 (3H, m), 2.34 (3H, s), 2.70-2.74 (2H, m), 3.07-3.09 (1H, m), 3.34-3.36 (4H, m), 3.53-3.58 (1H, m), 6.27 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 6.49 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 6.99-7.02 (2H, m), 7.27 (1H, dd, $J=7.2, 8.0\text{Hz}$), 7.36 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.57

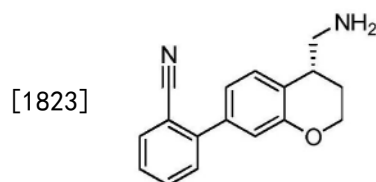
(1H, d, J=4.4Hz), 7.60 (1H, d, J=4.8Hz), 8.20 (1H, s)。[M+H] 对于 $C_{24}H_{26}N_4O_2$ 计算, 403; 实测, 403。

[1819] 制品124a: N- {[(4R) - 7- (2- 氰基苯基) - 3,4- 二氢- 2H- 1- 苯并吡喃- 4- 基] 甲基} 氨基甲酸叔丁酯



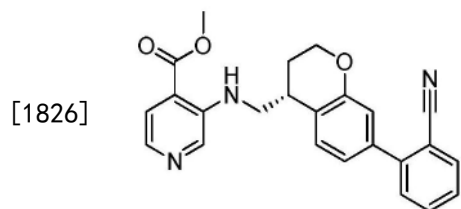
[1821] 标题化合物根据对于制品43a所概述的一般程序、从制品18d和2- 氰基苯硼酸以 29% 收率制备。[M+H] 对于 $C_{22}H_{24}N_2O_3$ 计算, 365; 实测, 365。

[1822] 制品124b: 2- [(4R) - 4- (氨基甲基) - 3,4- 二氢- 2H- 1- 苯并吡喃- 7- 基] 苄腈



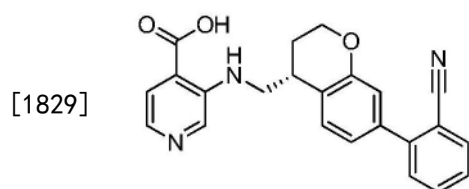
[1824] 标题化合物根据用于制品43b的程序、从制品124a以定量收率制备。[M+H] 对于 $C_{17}H_{16}N_2O$ 计算, 265; 实测, 265。

[1825] 制品124c: 3- ({[(4R) - 7- (2- 氰基苯基) - 3,4- 二氢- 2H- 1- 苯并吡喃- 4- 基] 甲基} 氨基) 吡啶- 4- 甲酸甲酯



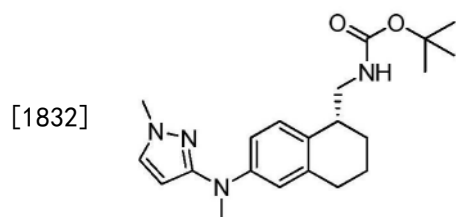
[1827] 标题化合物根据用于制品4d的程序、从制品124b以24% 收率制备。[M+H] 对于 $C_{24}H_{21}N_3O_3$ 计算, 400; 实测, 400。

[1828] 实施例124: 3- ({[(4R) - 7- (2- 氰基苯基) - 3,4- 二氢- 2H- 1- 苯并吡喃- 4- 基] 甲基} 氨基) 吡啶- 4- 甲酸



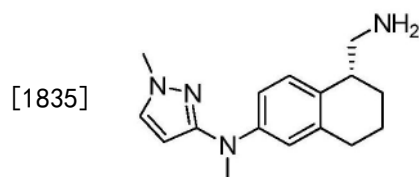
[1830] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品124c以54% 收率制备。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 1.92-2.06 (2H, m), 3.21-3.26 (1H, m), 3.54-3.60 (1H, m), 3.76-3.81 (1H, m), 4.21-4.28 (2H, m), 6.99 (1H, d, J=1.6Hz), 7.06-7.09 (1H, m), 7.50 (1H, d, J=8.4Hz), 7.55-7.61 (3H, m), 7.75-7.79 (1H, m), 7.87 (1H, d, J=4.8Hz), 7.93 (1H, d, J=6.4Hz), 8.47 (1H, s)。[M+H] 对于 $C_{23}H_{19}N_3O_3$ 计算, 386; 实测, 386。

[1831] 制品125a:N- {[(1R) -6-[甲基(1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基甲酸叔丁酯



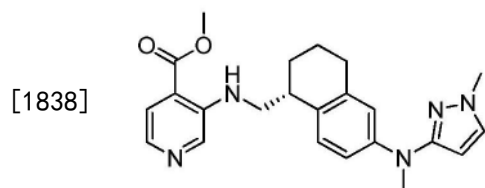
[1833] 标题化合物根据用于制品9a的一般程序、从制品6d和N,1-二甲基-1H-吡唑-3-胺以62%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₁H₃₀N₄O₂计算,371;实测,371。

[1834] 制品125b:N-[(5R) -5-(氨基甲基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-N,1-二甲基-1H-吡唑-3-胺



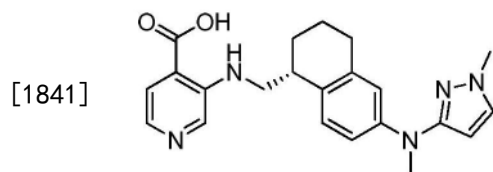
[1836] 标题化合物根据用于制品43b的程序、从制品125a以定量收率制备。[M+H]⁺对于C₁₆H₂₂N₄计算,271;实测,271。

[1837] 制品125c:3- ([(1R) -6-[甲基(1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基)氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



[1839] 标题化合物根据用于制品4d的程序、从制品125b以24%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₃H₂₇N₅O₂计算,406;实测,406。

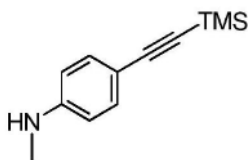
[1840] 实施例125:3- ([(1R) -6-[甲基(1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基)氨基)吡啶-4-甲酸



[1842] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品125c以90%收率制备。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ1.62-1.82 (4H, m), 2.64-2.71 (2H, m), 3.00-3.05 (1H, m), 3.22 (3H, s), 3.37-3.44 (1H, m), 3.52-3.58 (1H, m), 3.72 (3H, s), 5.81 (1H, s), 6.81 (1H, s), 6.90 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.17 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.51 (1H, s), 7.57 (1H, br s), 7.83 (1H, br s), 8.35 (1H, br s)。[M+H]⁺对于C₂₂H₂₅N₅O₂计算,392;实测,392。

[1843] 制品126a:N-甲基-4-[2-(三甲基甲硅烷基)乙炔基]苯胺

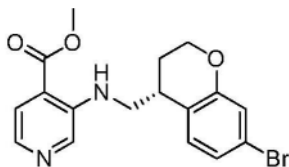
[1844]



[1845] 在室温下、在 N_2 下,向4-溴-N-甲基苄胺(500mg, 2.7mmol)、三甲基甲硅烷基乙炔(527mg, 5.4mmol)、CuI(92mg, 0.5mmol)和 PPh_3 (233mg, 0.9mmol)在TEA(20mL)中的悬浮液添加 $PdCl_2(PPh_3)_2$ (94mg, 0.1mmol)。将反应在回流下搅拌过夜。将反应过滤,浓缩,并且通过硅胶色谱法(PE:EtOAc=20:1)纯化以给出200mg(37%)作为黄色油的标题化合物。 $[M+H]$ 对于 $C_{12}H_{17}NSi$ 计算,204;实测,204。

[1846] 制品126b:3-({[(4R)-7-溴-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯

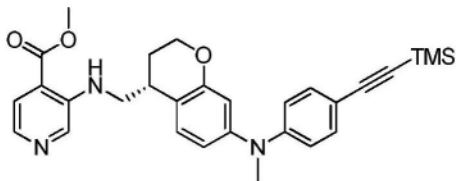
[1847]



[1848] 标题化合物根据对于制品122a所概述的一般程序、从制品18c和3-溴-异烟酸甲酯来制备。 $[M+H]$ 对于 $C_{17}H_{17}BrN_2O_3$ 计算,377,379;实测,377,379。

[1849] 制品126c:3-({[(4R)-7-[甲基({4-[2-(三甲基甲硅烷基)乙炔基]苯基})氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯

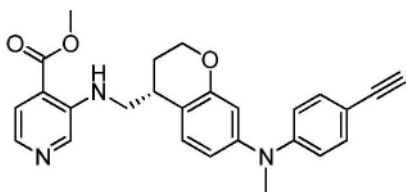
[1850]



[1851] 在室温下、在 N_2 下,向制品126b(100mg, 0.27mmol)、N-甲基-4-[2-(三甲基甲硅烷基)-乙炔基]苄胺(54mg, 0.27mmol)、Xantphos(23mg, 0.04mmol)和 CS_2CO_3 (123mg, 0.38mmol)在甲苯(10mL)中的悬浮液添加 Pd_2dba_3 (12mg, 0.01mmol)。将反应在110℃下搅拌过夜。将反应过滤,浓缩,并且通过硅胶色谱法(PE:EtOAc=5:1)纯化以给出30mg(23%)作为黄色油的标题化合物。 $[M+H]$ 对于 $C_{29}H_{33}N_3O_3Si$ 计算,500;实测,500。

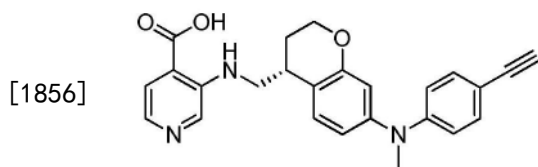
[1852] 制品126d:3-({[(4R)-7-[4-乙炔基苯基](甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯

[1853]



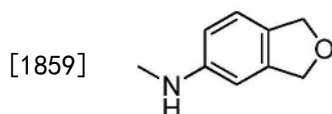
[1854] 向制品126c(50mg, 0.10mmol)在THF(5mL)中的溶液添加TBAF(0.20mL, 1.0M于THF中, 0.20mmol),并且将反应在室温下搅拌持续1h。将溶液浓缩并且在真空下干燥。此物料在不纯化的情况下被直接用于下一个步骤。 $[M+H]$ 对于 $C_{26}H_{25}N_3O_3$ 计算,428;实测,428。

[1855] 实施例126:3-({[(4R)-7-[4-乙炔基苯基](甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸



[1857] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品126d以49%收率制备。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 1.83-1.88 (1H, m), 1.94-2.03 (1H, m), 3.09-3.12 (1H, m), 3.19 (3H, s), 3.49-3.51 (1H, m), 3.67-3.72 (1H, m), 3.94 (1H, s), 4.17-4.21 (2H, m), 6.55 (1H, d, J=1.8Hz), 6.63 (1H, dd, J=1.8, 8.1Hz), 6.80 (2H, d, J=8.7Hz), 7.28-7.31 (3H, m), 7.57 (1H, d, J=4.8Hz), 7.84 (1H, d, J=5.1Hz), 8.40 (1H, s)。[M+H] 对于C₂₅H₂₃N₃O₃计算, 414; 实测, 414。

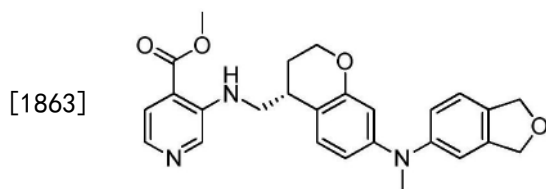
[1858] 制品127a: N-甲基-1,3-二氢-2-苯并呋喃-5-胺



[1860] 将1,3-二氢-2-苯并呋喃-5-胺(300mg, 2.2mmol)添加至HCOOH(10mL), 并且将反应在回流下搅拌过夜。将反应浓缩, 用饱和Na₂CO₃碱化至pH=8, 并且用EtOAc萃取。将有机物用盐水洗涤, 干燥(Na₂SO₄), 并且浓缩以给出250mg (69%) 作为黄色油的N-(1,3-二氢-2-苯并呋喃-5-基)甲酰胺。

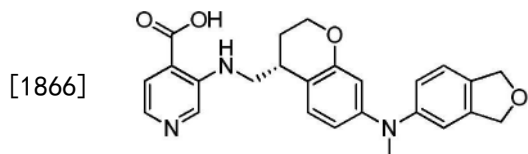
[1861] 在0℃下, 向N-(1,3-二氢-2-苯并呋喃-5-基)甲酰胺(250mg, 1.5mmol)在THF(20mL)中的溶液添加LAH(1.9mL, 2.4M于THF中, 4.6mmol)。将反应在室温下搅拌持续2h。将溶液用水(0.5mL)和EtOAc(30mL)稀释, 干燥(Na₂SO₄), 并且浓缩以给出220mg (96%) 作为黄色油的标题化合物。[M+H] 对于C₉H₁₁N计算, 150; 实测, 150。

[1862] 制品127b: 3-([(4R)-7-[(1,3-二氢-2-苯并呋喃-5-基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基)氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



[1864] 标题化合物根据对于制品126c所概述的一般程序、从制品126b和N-甲基-1,3-二氢-2-苯并呋喃-5-胺以40%收率制备。[M+H] 对于C₂₆H₂₇N₃O₄计算, 446; 实测, 446。

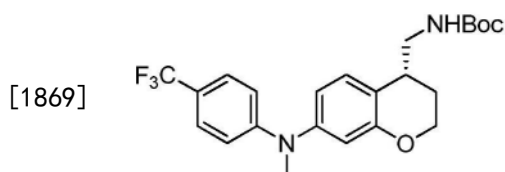
[1865] 实施例127: 3-([(4R)-7-[(1,3-二氢-2-苯并呋喃-5-基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基)氨基)吡啶-4-甲酸



[1867] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品127b以90%收率制备。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.84-1.87 (1H, m), 1.96-1.99 (1H, m), 3.04-3.08 (1H, m), 3.19 (3H, s), 3.44-3.50 (1H, m), 3.64-3.69 (1H, m), 4.10-4.18 (2H, m), 4.95 (4H, s), 6.32 (1H, d, J=

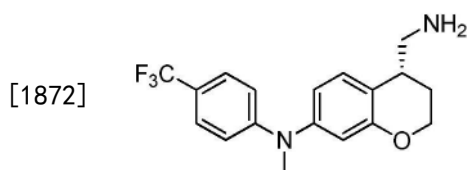
2.8Hz), 6.45 (1H, dd, $J=2.4, 8.4\text{Hz}$), 6.91-6.97 (2H, m), 7.16-7.22 (2H, m), 7.57 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 7.84 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.40 (1H, s)。[M+H]⁺对于 $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$ 计算, 432; 实测, 432。

[1868] 制品128a: N-[(4R)-7-{甲基[4-(三氟甲基)苯基]氨基}-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯



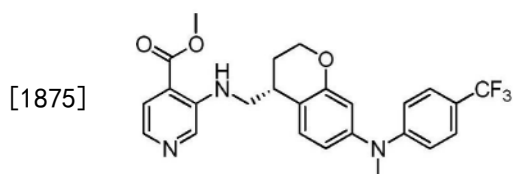
[1870] 标题化合物根据对于制品9a所概述的一般程序、从制品18d和N-甲基-4-(三氟甲基)苯胺以23%收率制备。[M+H]⁺对于 $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ 计算, 437; 实测, 437。

[1871] 制品128b: (4R)-4-(氨基甲基)-N-甲基-N-[4-(三氟甲基)苯基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-7-胺



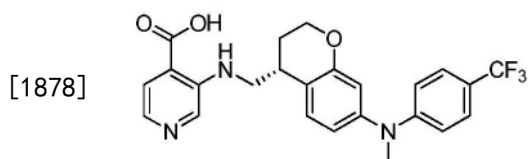
[1873] 标题化合物根据用于制品43b的程序、从制品128a以95%收率制备。[M+H]⁺对于 $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ 计算, 337; 实测, 337。

[1874] 制品128c: 3-([(4R)-7-{甲基[4-(三氟甲基)苯基]氨基}-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基]氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



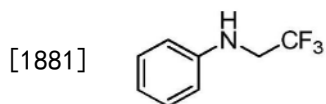
[1876] 标题化合物根据用于制品4d的程序、从制品128b以60%收率制备。[M+H]⁺对于 $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ 计算, 472; 实测, 472。

[1877] 制品128: 3-([(4R)-7-{甲基[4-(三氟甲基)苯基]氨基}-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基]氨基)吡啶-4-甲酸



[1879] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品128c以16%收率制备。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.88-1.92 (1H, m), 1.96-2.05 (1H, m), 3.13-3.18 (1H, m), 3.37 (3H, s), 3.51-3.56 (1H, m), 3.71-3.76 (1H, m), 4.15-4.27 (2H, m), 6.64 (1H, s), 6.71-6.74 (1H, m), 6.88 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.37-7.34 (1H, m), 7.48 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.58 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 7.85 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.43 (1H, s)。[M+H]⁺对于 $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ 计算, 458; 实测, 458。

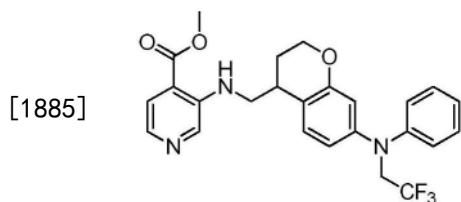
[1880] 制品129a: N-(2,2,2-三氟乙基)苯胺



[1882] 向苯胺(10.0g, 107mmol)在DCM(50mL)中的溶液添加TFAA(24.8g, 118mmol)和TEA(22mL, 160mmol)。将混合物在室温下搅拌持续2h。将反应用水洗涤,干燥(Na_2SO_4),并且浓缩以给出17.7g(87%)作为白色固体的2,2,2-三氟-N-苯基乙酰胺。

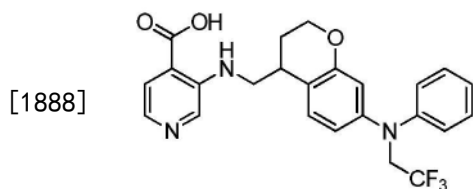
[1883] 向2,2,2-三氟-N-苯基乙酰胺(5.0g, 26mmol)在THF(10mL)中的溶液添加在THF中的 BH_3 (130mL, 130mmol, 1.0M)。使所得混合物回流过夜。将混合物用水和甲醇猝灭,浓缩以除去大部分的THF,并且用EtOAc萃取。将有机物用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),并且浓缩以给出4.17g(92%)作为无色油的标题化合物。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 3.71-3.75(2H, m), 6.66(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 6.79(1H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 7.20(2H, t, $J=8.0\text{Hz}$)。

[1884] 制品129b:3-[(7-[苯基(2,2,2-三氟乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基)甲基)氨基]吡啶-4-甲酸甲酯



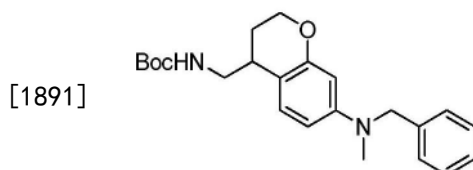
[1886] 标题化合物根据用于制品15a的一般程序、从制品14c和制品129a以4%收率制备。 $[\text{M}+\text{H}]$ 对于 $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ 计算,472;实测,472。

[1887] 实施例129:3-[(7-[苯基(2,2,2-三氟乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基)甲基)氨基]吡啶-4-甲酸



[1889] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品129b以44%收率制备。 ^1H NMR(400MHz, $\text{MeOD}-d_4$): δ 1.90-1.95(1H, m), 2.05-2.11(1H, m), 3.08-3.12(1H, m), 3.43-3.48(1H, m), 3.58-3.63(1H, m), 4.06-4.14(1H, m), 4.24-4.30(1H, m), 5.24(2H, t, $J=4.6\text{Hz}$), 6.29(1H, d, $J=3.2\text{Hz}$), 6.36(1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 6.92-6.98(3H, m), 7.04(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.18-7.22(2H, m), 7.80-7.82(1H, m), 8.03-8.05(1H, m), 8.23(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$)。 $[\text{M}+\text{H}]$ 对于 $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ 计算,458;实测,458。

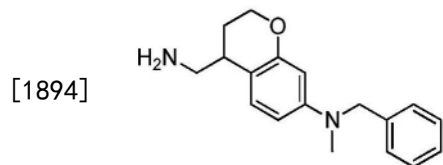
[1890] 制品130a:N-[(7-[苯基(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基)甲基)氨基]甲酸叔丁酯



[1892] 向N-[(7-溴-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基)甲基)氨基]甲酸叔丁酯(500mg,

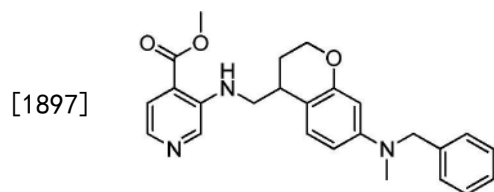
1.46mmol) 在甲苯 (10mL) 中的溶液添加N-甲基-苄胺 (212mg, 1.75mmol)、 Cs_2CO_3 (950mg, 2.92mmol)、BINAP (44mg, 0.07mmol) 和 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (16mg, 0.07mmol)。将混合物在100℃下、在氮气下搅拌过夜。将混合物过滤并浓缩, 并且将残余物通过制备型HPLC纯化以给出362mg (65%) 作为无色胶状物的标题化合物。[M+H] 对于 $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3$ 计算, 383; 实测, 383。

[1893] 制品130b: 4-(氨基甲基)-N-苄基-N-甲基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-7-胺



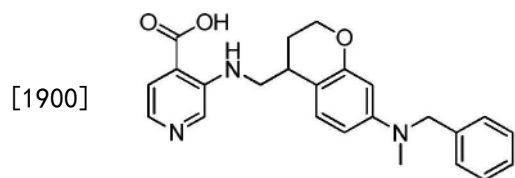
[1895] 标题化合物根据用于制品43b的程序、从制品130a以97%收率制备。[M+H] 对于 $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ 计算, 283; 实测, 283。

[1896] 制品130c: 3-({[(1R)-6-[苄基(甲基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



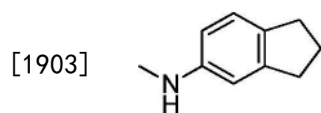
[1898] 标题化合物根据用于制品1e的一般程序、从制品130b以4%收率制备。[M+H] 对于 $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$ 计算, 418; 实测, 418。

[1899] 实施例130: 3-({[(1R)-6-[苄基(甲基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸



[1901] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品130c以76%收率制备。 ^1H NMR (400MHz, $\text{MeOD}-d_4$): δ 1.84-1.93 (1H, m), 2.00-2.09 (1H, m), 3.04 (3H, s), 3.10-3.15 (1H, m), 3.44-3.50 (1H, m), 3.57-3.62 (1H, m), 4.08-4.18 (2H, m), 4.51 (2H, s), 6.47 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 6.53 (1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 7.12-7.14 (3H, m), 7.20-7.22 (3H, m), 7.84 (1H, s), 8.15 (1H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 8.29 (1H, m)。[M+H] 对于 $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$ 计算, 404; 实测, 404。

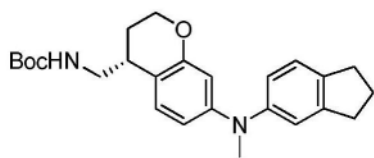
[1902] 制品131a: N-甲基-2,3-二氢-1H-茚-5-胺



[1904] 标题化合物根据对于制品127a所概述的一般程序、从2,3-二氢-1H-茚-5-胺以16%总收率制备。[M+H] 对于 $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}$ 计算, 148; 实测, 148。

[1905] 制品131b: N-({[(4R)-7-[(2,3-二氢-1H-茚-5-基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)甲酸叔丁酯

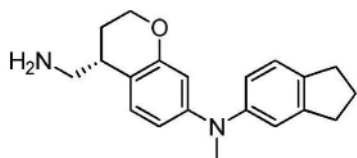
[1906]



[1907] 标题化合物根据对于制品6e所概述的一般程序、从制品18d和制品131a以73%收率制备。 $[M+H]$ 对于 $C_{25}H_{32}N_2O_3$ 计算,409;实测,409。

[1908] 制品131c: (4R)-4-(氨基甲基)-N-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)-N-甲基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-7-胺

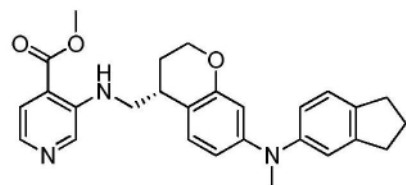
[1909]



[1910] 标题化合物根据用于制品43b的程序、从制品131b以98%收率制备。 $[M+H]$ 对于 $C_{20}H_{24}N_2O$ 计算,309;实测,309。

[1911] 制品131d: 3-({[(4R)-7-[(2,3-二氢-1H-茚-5-基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯

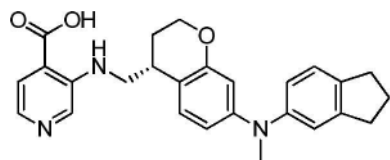
[1912]



[1913] 标题化合物根据用于制品4d的程序、从制品131c以51%收率制备。 $[M+H]$ 对于 $C_{27}H_{29}N_3O_3$ 计算,444;实测,444。

[1914] 实施例131: 3-({[(4R)-7-[(2,3-二氢-1H-茚-5-基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸

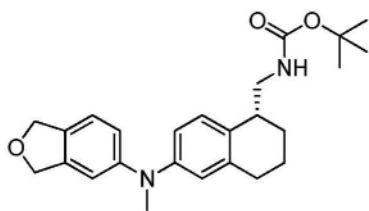
[1915]



[1916] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品131d以24%收率制备。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 1.84-1.85 (1H, m), 1.95-2.05 (3H, m), 2.79-2.83 (4H, m), 3.03-3.05 (1H, m), 3.15 (3H, s), 3.43-3.48 (1H, m), 3.62-3.66 (1H, m), 4.09-4.16 (2H, m), 6.20 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 6.35 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 6.81 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 6.94 (1H, s), 7.09-7.16 (2H, m), 7.59 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 7.84 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 8.40 (1H, s)。 $[M+H]$ 对于 $C_{26}H_{27}N_3O_3$ 计算,430;实测,430。

[1917] 制品132a: N-({[(1R)-6-[(1,3-二氢-2-苯并呋喃-5-基)(甲基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)甲酸叔丁酯

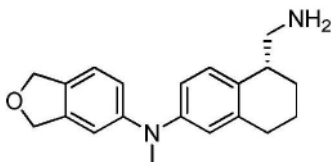
[1918]



[1919] 标题化合物根据对于制品9a所概述的一般程序、从制品18d和制品127a以48%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₅H₃₂N₂O₃计算,409;实测,409。

[1920] 制品132b:N-[(5R)-5-(氨基甲基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-N-甲基-1,3-二氢-2-苯并呋喃-5-胺

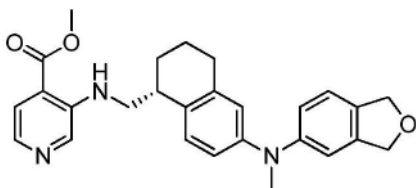
[1921]



[1922] 标题化合物根据用于制品43b的程序、从制品132a以定量收率制备。[M+H]⁺对于C₂₀H₂₄N₂O计算,309;实测,309。

[1923] 制品132c:3-({[(1R)-6-[(1,3-二氢-2-苯并呋喃-5-基)(甲基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯

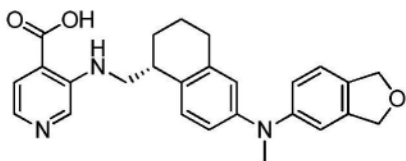
[1924]



[1925] 标题化合物根据用于制品4d的程序、从制品132b以60%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₇H₂₉N₃O₃计算,444;实测,444。

[1926] 实施例132:3-({[(1R)-6-[(1,3-二氢-2-苯并呋喃-5-基)(甲基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸

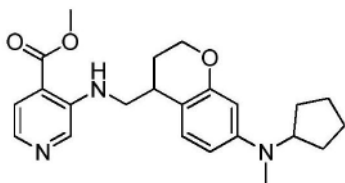
[1927]



[1928] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品132c以84%收率制备。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ1.65-1.84 (4H, m), 2.64-2.68 (2H, m), 3.03-3.06 (1H, m), 3.21 (3H, s), 3.40-3.46 (1H, m), 3.55-3.60 (1H, m), 4.93 (4H, s), 6.74-6.78 (2H, m), 6.84-6.89 (2H, m), 7.15-7.23 (2H, m), 7.56 (1H, d, J=4.8Hz), 7.83 (1H, d, J=5.2Hz), 8.34 (1H, s)。[M+H]⁺对于C₂₆H₂₇N₃O₃计算,430;实测,430。

[1929] 制品133a:3-({[(1R)-6-[(环戊基)(甲基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯

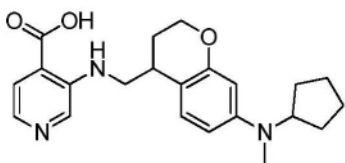
[1930]



[1931] 在室温下、在 N_2 下,向制品14a (300mg, 0.80mmol)、N-甲基环戊胺 (87mg, 0.88mmol)、Xantphos (69mg, 0.12mmol) 和 CS_2CO_3 (365mg, 1.12mmol) 在甲苯 (20mL) 中的悬浮液添加 Pd_2dba_3 (37mg, 0.04mmol)。将反应在110℃下搅拌过夜。将反应过滤,浓缩,并且通过硅胶色谱法 (PE:EtOAc=5:1) 纯化以给出20mg (6%) 作为黄色油的标题化合物。[M+H] 对于 $C_{23}H_{29}FN_3O_3$ 计算,396;实测,396。

[1932] 实施例133:3- ({[(1R)-6-[环戊基(甲基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸

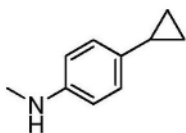
[1933]



[1934] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品133a以48%收率制备。 1H NMR (300MHz, CD_3OD): δ 1.32-1.34 (2H, m), 1.68-1.72 (3H, m), 1.84-1.87 (3H, m), 2.06-2.11 (1H, m), 2.20-2.22 (1H, m), 3.28 (3H, s), 3.34-3.40 (1H, m), 3.66-3.71 (1H, m), 3.79-3.84 (1H, m), 4.16-4.19 (1H, m), 4.33-4.38 (2H, m), 7.16-7.18 (2H, m), 7.76 (1H, d, $J=5.7$ Hz), 8.02 (1H, d, $J=4.2$ Hz), 8.32 (1H, d, $J=4.2$ Hz), 8.50 (1H, s)。[M+H] 对于 $C_{22}H_{27}FN_3O_3$ 计算,382;实测,382。

[1935] 制品134a:4-环丙基-N-甲基苯胺

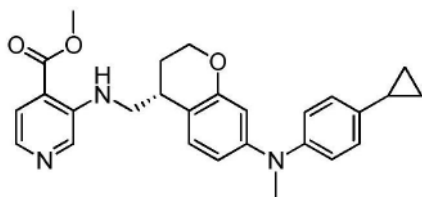
[1936]



[1937] 在室温下、在 N_2 下,向4-溴-N-甲基苯胺 (500mg, 2.69mmol)、环丙基硼酸 (462mg, 5.38mmol)、(环己基) $_3P^+HBF_4^-$ (99mg, 0.27mmol) 和 K_3PO_4 (2.0g, 9.4mmol) 在甲苯 (20mL) 和 H_2O (1mL) 中的悬浮液添加 $Pd(OAc)_2$ (36mg, 0.16mmol)。将反应在回流下搅拌过夜。将反应过滤,浓缩,并且通过硅胶色谱法 (PE:EtOAc=10:1) 纯化以给出268mg (68%) 作为棕色油的标题化合物。[M+H] 对于 $C_{10}H_{13}N$ 计算,148;实测,148。

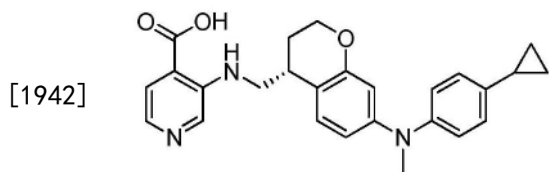
[1938] 制品134b:3- ({[(4R)-7-[(4-环丙基苯基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯

[1939]



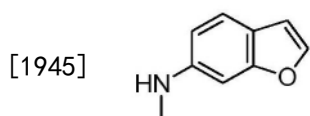
[1940] 标题化合物根据对于制品126c所概述的一般程序、从制品126b和4-环丙基-N-甲基苯胺以4%收率制备。[M+H] 对于 $C_{27}H_{29}N_3O_3$ 计算,444;实测,444。

[1941] 实施例134:3-({[(4R)-7-[(4-环丙基苯基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸



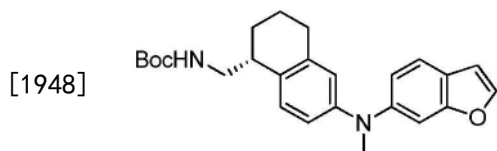
[1943] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品134b以28%收率制备。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ0.60-0.63 (2H, m), 0.88-0.92 (2H, m), 1.85-1.89 (3H, m), 3.03-3.05 (1H, m), 3.19 (3H, s), 3.45-3.48 (1H, m), 3.62-3.66 (1H, m), 4.10-4.16 (2H, m), 6.24 (1H, d, J = 2.4Hz), 6.24-6.39 (1H, m), 6.93-7.03 (4H, m), 7.12 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.56 (1H, d, J = 5.2Hz), 7.84 (1H, d, J = 5.2Hz), 8.38 (1H, s)。[M+H]⁺对于C₂₆H₂₇N₃O₃计算, 430; 实测, 430。

[1944] 制品135a:N-甲基-1-苯并呋喃-6-胺



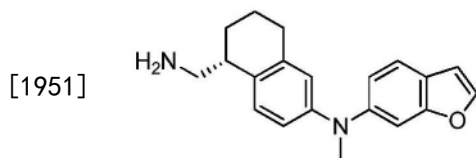
[1946] 在100℃下、在氮气下, 将6-溴-1-苯并呋喃(1.0g, 5.1mmol)、甲胺(2N, 25mL, 50mmol)、CuI(1.16g, 6.1mmol)和KOAc(1.25g, 12.7mmol)在DMF(10mL)中的混合物在密封管中搅拌过夜。将混合物冷却至室温, 用含水氢氧化铵稀释, 并且用EtOAc萃取。将有机层浓缩, 并且将残余物通过硅胶色谱法纯化以给出250mg (33%) 作为黄色油的标题化合物。[M+H]⁺对于C₉H₉NO计算, 148; 实测, 148。

[1947] 制品135b:N-({[(1R)-6-[(1-苯并呋喃-6-基)(甲基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)甲酸叔丁酯



[1949] 标题化合物根据对于制品6e所概述的一般程序、从制品6d和制品135a以61%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₅H₃₀N₂O计算, 407; 实测, 407。

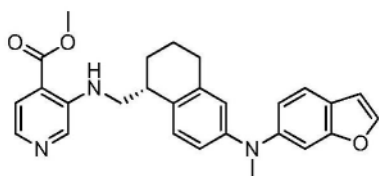
[1950] 制品135c:N-[(5R)-5-(氨基甲基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-N-甲基-1-苯并呋喃-6-胺



[1952] 标题化合物根据用于制品43b的程序、从制品135b以95%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₀H₂₂N₂O计算, 307; 实测, 307。

[1953] 制品135d:3-({[(1R)-6-[(1-苯并呋喃-6-基)(甲基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯

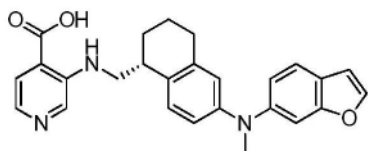
[1954]



[1955] 标题化合物根据用于制品4d的程序、从制品135c以50%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₇H₂₇N₃O₃计算,442;实测,442。

[1956] 实施例135:3-({[(1R)-6-[(1-苯并呋喃-6-基)(甲基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸

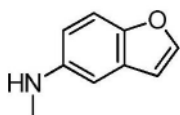
[1957]



[1958] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品135d以43%收率制备。¹H NMR (400MHz, MeOD-d₄): δ 1.73-1.96 (4H, m), 2.69-2.76 (2H, m), 3.11-3.16 (1H, m), 3.28 (3H, s), 3.36-3.60 (2H, m), 6.10 (1H, s), 6.73-6.79 (3H, m), 6.90 (1H, d, J=8.4Hz), 7.08 (1H, s), 7.16 (1H, d, J=8.2Hz), 7.42 (1H, d, J=8.4Hz), 7.62 (1H, s), 7.78-7.83 (2H, m), 8.15 (1H, s)。[M+H]⁺对于C₂₆H₂₆N₃O₃计算,428;实测,428。

[1959] 制品136a:N-甲基-1-苯并呋喃-5-胺

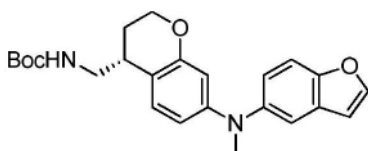
[1960]



[1961] 标题化合物根据对于制品127a所概述的一般程序、从1-苯并呋喃-5-胺以76%总收率制备。[M+H]⁺对于C₉H₉NO计算,148;实测,148。

[1962] 制品136b:N-{{[(4R)-7-[(1-苯并呋喃-5-基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基}甲酸叔丁酯

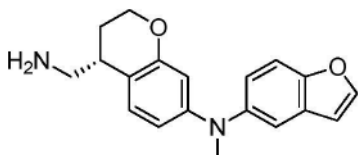
[1963]



[1964] 标题化合物根据对于制品6e所概述的一般程序、从制品18d和制品136a以14%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₄H₂₈N₂O₄计算,409;实测,409。

[1965] 制品136c:(4R)-4-(氨基甲基)-N-(1-苯并呋喃-5-基)-N-甲基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-7-胺

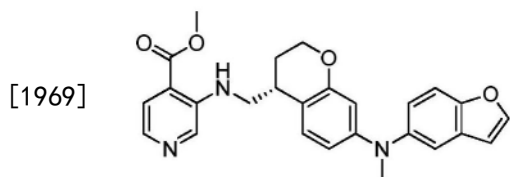
[1966]



[1967] 标题化合物根据用于制品43b的程序、从制品136b以75%收率制备。[M+H]⁺对于C₁₉H₂₀N₂O₂计算,309;实测,309。

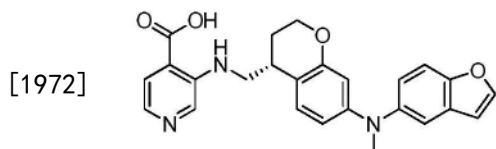
[1968] 制品136d:3-({[(4R)-7-[(1-苯并呋喃-5-基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并

吡喃-4-基}甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



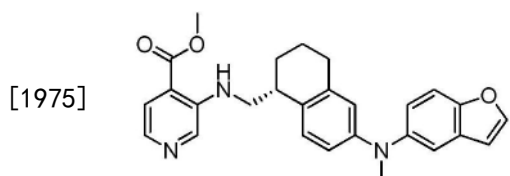
[1970] 标题化合物根据用于制品4d的程序、从制品136c以53%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₆H₂₅N₃O₄计算,444;实测,444。

[1971] 实施例136:3-([[(4R)-7-[(1-苯并呋喃-5-基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸



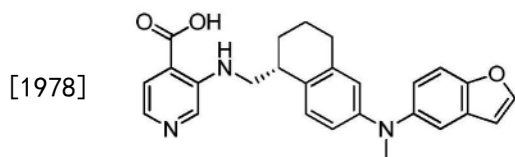
[1973] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品136d以50%收率制备。¹H NMR (400MHz, MeOD-d₄): δ1.83-1.88 (1H, m), 1.99-2.09 (1H, m), 3.03-3.06 (1H, m), 3.14 (3H, s), 3.41-3.47 (1H, m), 3.55-3.60 (1H, m), 4.02-4.14 (2H, m), 6.10 (1H, s), 6.17 (1H, d, J=5.6Hz), 6.69 (1H, s), 6.90-6.95 (2H, m), 7.25 (1H, s), 7.34 (1H, d, J=8.4Hz), 7.63 (1H, s), 7.81 (1H, s), 8.13 (1H, d, J=5.6Hz), 8.22 (1H, s)。[M+H]⁺对于C₂₅H₂₃N₃O₄计算,430;实测,430。

[1974] 制品137a:3-([[(1R)-6-[(1-苯并呋喃-5-基)(甲基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



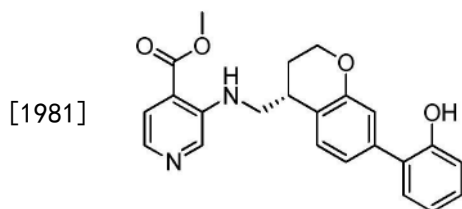
[1976] 标题化合物根据对于制品126c所概述的一般程序、从制品122a和制品136a以15%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₇H₂₇N₃O₃计算,442;实测,442。

[1977] 实施例137:3-([[(1R)-6-[(1-苯并呋喃-5-基)(甲基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸



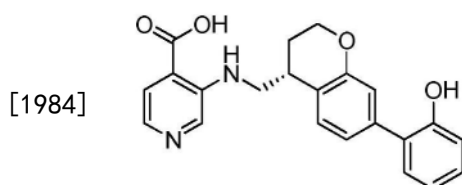
[1979] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品137a以23%收率制备。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ1.76-1.79 (1H, m), 1.86-2.06 (3H, m), 2.70-2.75 (2H, m), 3.13-3.17 (1H, m), 3.28 (3H, s), 3.51-3.63 (2H, m), 6.60 (2H, s), 6.80 (1H, s), 7.02-7.09 (2H, m), 7.33 (1H, s), 7.44 (1H, d, J=8.4Hz), 7.90 (1H, s), 7.75 (1H, s), 8.18 (1H, d, J=2.0Hz), 8.26 (1H, s)。[M+H]⁺对于C₂₆H₂₅N₃O₃计算,428;实测,428。

[1980] 制品138a:3-([[(4R)-7-(2-羟基苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



[1982] 向制品126b (180mg, 0.48mmol) 在DMF (5mL) 中的溶液添加2-羟基苯硼酸 (80mg, 0.57mmol)、 K_2CO_3 (133mg, 0.96mmol) 和 $Pd(PPh_3)_4$ (58mg, 0.05mmol)。将混合物在105℃下、在氮气下搅拌持续4h。将混合物冷却, 用水稀释, 并且用EtOAc萃取。将有机物用盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 并且浓缩以给出147mg (79%) 作为黄色固体的标题化合物。[M+H] 对于 $C_{23}H_{22}N_2O_4$ 计算, 391; 实测, 391。

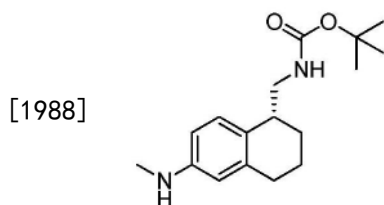
[1983] 实施例138:3- ({[(4R)-7-(2-羟基苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸



[1985] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品138a以40%收率制备。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 1.92-1.93 (1H, m), 1.98-2.03 (1H, m), 3.14-3.17 (1H, m), 3.50-3.56 (1H, m), 3.71-3.75 (1H, m), 4.17-4.23 (2H, m), 6.82-7.22 (6H, m), 7.31 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.57 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 7.85 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 8.44 (1H, s), 9.44 (1H, s)。

[1986] [M+H] 对于 $C_{22}H_{20}N_2O_4$ 计算, 377; 实测, 377。

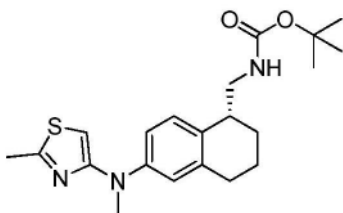
[1987] 制品139a: N- {[(1R)-6-(甲基氨基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基甲酸叔丁酯



[1989] 将制品6d (300mg, 0.88mmol)、CuI (201mg, 1.06mmol)、KOAc (216mg, 2.2mmol)、和 CuOAc (176mg, 0.88mmol) 在微波管中合并并在DMF (3mL) 中。添加甲胺 (0.7mL, 40% 于水中, 8.8mmol), 并且将反应在100℃下、在微波中搅拌持续2h。将反应用EtOAc稀释, 用水和盐水洗涤, 干燥 ($MgSO_4$), 并且浓缩。将残余物通过硅胶色谱法 (20%至80% EtOAc/己烷) 纯化以给出186mg (73%) 作为黄色油的标题化合物。[M+H] 对于 $C_{17}H_{26}N_2O_2$ 计算, 291; 实测, 291。

[1990] 制品139b: N- {[(1R)-6-[甲基(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基甲酸叔丁酯

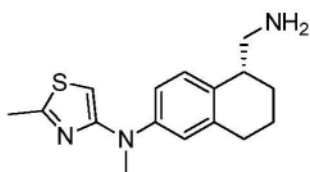
[1991]



[1992] 在室温下、在 N_2 下,向制品139a (200mg, 0.69mmol)、4-溴-2-甲基-1,3-噻唑 (184mg, 1.03mmol)、Xantphos (60mg, 0.10mmol) 和 CS_2CO_3 (315mg, 0.97mmol) 在甲苯 (20mL) 中的悬浮液添加 Pd_2dba_3 (32mg, 0.04mmol)。将反应在回流下搅拌过夜。将反应冷却,过滤,并且浓缩。将残余物通过硅胶色谱法 (PE:EtOAc=3:1) 纯化以给出60mg (23%) 作为黄色油的标题化合物。[M+H] 对于 $C_{21}H_{29}N_3O_2S$ 计算,388;实测,388。

[1993] 制品139c:N-[(5R)-5-(氨基甲基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-N,2-二甲基-1,3-噻唑-4-胺

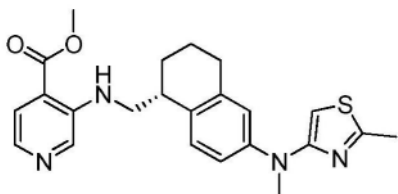
[1994]



[1995] 标题化合物根据用于制品43b的程序、从制品136b以定量收率制备。[M+H] 对于 $C_{16}H_{21}N_3S$ 计算,288;实测,288。

[1996] 制品139d:3-({[(1R)-6-[甲基(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯

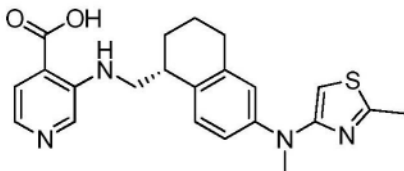
[1997]



[1998] 标题化合物根据用于制品4d的程序、从制品139c以23%收率制备。[M+H] 对于 $C_{23}H_{26}N_4O_2S$ 计算,423;实测,423。

[1999] 实施例139:3-({[(1R)-6-[甲基(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸

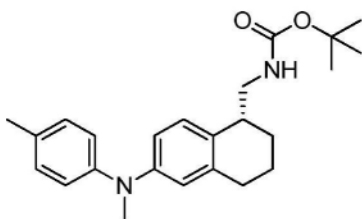
[2000]



[2001] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品139d以63%收率制备。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 1.651.69 (1H, m), 1.81-1.85 (3H, m), 2.57 (3H, s), 2.67-2.70 (2H, m), 3.05-3.07 (1H, m), 3.25 (3H, s), 3.42-3.45 (1H, m), 3.55-3.60 (1H, m), 6.32 (1H, s), 6.84 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 6.90 (1H, dd, $J=2.4, 8.4$ Hz), 7.21 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.56 (1H, d, $J=4.4$ Hz), 7.83 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 8.36 (1H, s)。[M+H] 对于 $C_{22}H_{24}N_4O_2S$ 计算,409;实测,409。

[2002] 制品140a:N-({[(1R)-6-[甲基(4-甲基苯基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)甲酸叔丁酯

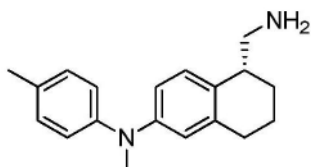
[2003]



[2004] 标题化合物根据对于制品9a所概述的一般程序、从制品6d和N,4-二甲基苯胺以38%收率制备。[M+H]对于 $C_{26}H_{32}N_2O_2$ 计算,381;实测,381。

[2005] 制品140b: (5R)-5-(氨基甲基)-N-甲基-N-(4-甲基苯基)-5,6,7,8-四氢萘-2-胺

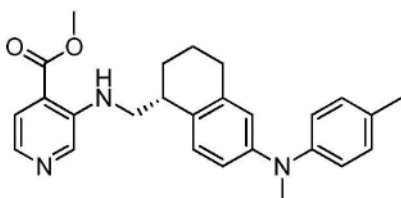
[2006]



[2007] 标题化合物根据用于制品43b的程序、从制品140a以定量收率制备。[M+H]对于 $C_{19}H_{24}N_2$ 计算,281;实测,281。

[2008] 制品140c: 3-({[(1R)-6-[甲基(4-甲基苯基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯

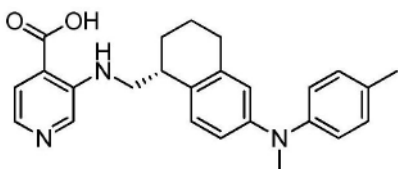
[2009]



[2010] 标题化合物根据用于制品4d的程序、从制品140b以76%收率制备。[M+H]对于 $C_{26}H_{29}N_3O_2$ 计算,416;实测,416。

[2011] 实施例140: 3-({[(1R)-6-[甲基(4-甲基苯基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸

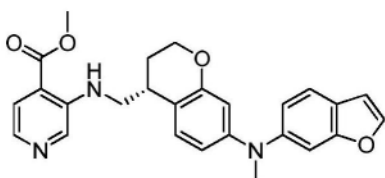
[2012]



[2013] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品140c以98%收率制备。 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 1.63-1.81 (4H, m), 2.24 (3H, s), 2.64-2.65 (2H, m), 2.99-3.05 (1H, m), 3.18 (3H, s), 3.38-3.42 (1H, m), 3.53-3.59 (1H, m), 6.66-6.71 (2H, m), 6.88-6.90 (2H, m), 7.09 (2H, d, $J=2.4$ Hz), 7.17 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.55 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 7.82 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 8.34 (1H, s)。[M+H]对于 $C_{25}H_{27}N_3O_2$ 计算,402;实测,402。

[2014] 制品141a: 3-({[(4R)-7-[(1-苯并呋喃-6-基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯

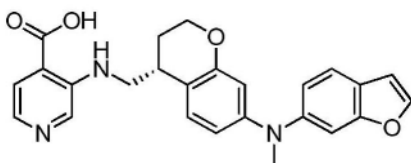
[2015]



[2016] 向制品135a (250mg, 1.71mmol) 在甲苯 (10mL) 中的溶液添加制品126b (536mg, 1.42mmol)、 Cs_2CO_3 (926mg, 2.84mmol)、BINAP (44mg, 0.07mmol) 和 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (16mg, 0.07mmol)。将混合物在120℃下、在氮气下搅拌过夜。将混合物过滤并且浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化以给出160mg (25%) 作为白色固体的标题化合物。[M+H] 对于 $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$ 计算, 444; 实测, 444。

[2017] 实施例141: 3-([[(4R)-7-[(1-苯并呋喃-6-基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基]氨基)吡啶-4-甲酸

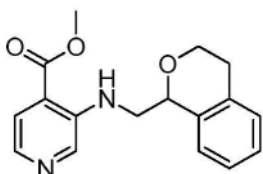
[2018]



[2019] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品141a以40%收率制备。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1.83-1.87 (1H, m), 1.96-2.00 (1H, m), 3.05-3.08 (1H, m), 3.24 (3H, s), 3.46-3.51 (1H, m), 3.64-3.69 (1H, m), 4.10-4.20 (2H, m), 6.33 (1H, s), 6.45 (1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 6.88 (1H, s), 6.94 (1H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 7.15 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.25 (1H, s), 7.51 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.62 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 7.86-7.89 (2H, m), 8.41 (1H, s)。[M+H] 对于 $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$ 计算, 430; 实测, 430。

[2020] 制品142a: 3-[(3,4-二氢-1H-2-苯并吡喃-1-基甲基)氨基]吡啶-4-甲酸甲酯

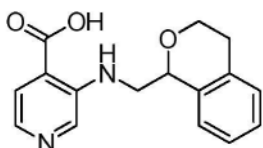
[2021]



[2022] 标题化合物根据用于制品4d的程序、从3,4-二氢-1H-2-苯并吡喃-1-基甲胺以70%收率制备。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 2.72-2.78 (1H, m), 3.00-3.09 (1H, m), 3.53-3.60 (1H, m), 3.78-3.87 (5H, m), 4.18-4.24 (1H, m), 5.07 (1H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 7.15-7.22 (4H, m), 7.60 (1H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 7.72 (1H, br s), 7.91 (1H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 8.31 (1H, s)。[M+H] 对于 $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ 计算, 299; 实测, 299。

[2023] 实施例142: 3-[(3,4-二氢-1H-2-苯并吡喃-1-基甲基)氨基]吡啶-4-甲酸

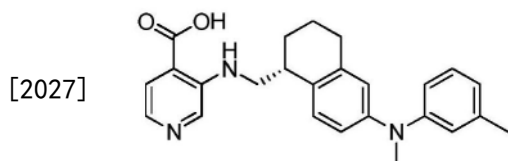
[2024]



[2025] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品142a以53%收率制备。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2.69-2.74 (1H, m), 2.86-2.94 (1H, m), 3.54-3.60 (1H, m), 3.71-3.85 (2H, m), 4.08-4.12 (1H, m), 4.98 (1H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 7.16-7.21 (3H, m), 7.34 (1H, d, $J=$

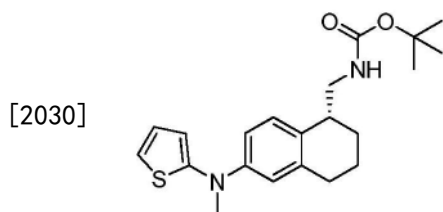
4.2Hz), 7.52 (1H, d, J=4.8Hz), 7.81 (1H, d, J=4.8Hz), 7.90 (1H, br s), 8.34 (1H, s), 12.52 (1H, br s)。[M+H]⁺对于C₁₆H₁₆N₂O₃计算, 285; 实测, 285。

[2026] 实施例143: 3-([(1R)-6-[甲基(3-甲基苯基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基)氨基)吡啶-4-甲酸



[2028] 向制品122a (374mg, 1.0mmol) 在甲苯 (10mL) 中的溶液添加N,3-二甲基苯胺 (242mg, 2.0mmol)、t-BuONa (192mg, 2.0mmol)、JohnPhos (45mg, 0.15mmol) 和Pd₂(dba)₃ (92mg, 0.1mmol)。在N₂下, 使混合物回流持续3h。将反应冷却, 过滤并且浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化以给出21mg (5%) 作为黄色固体的标题化合物。(酯水解在反应的过程期间发生。) ¹H NMR (300MHz, MeOD-d₄): δ 1.76-1.80 (1H, m), 1.83-2.02 (3H, m), 2.26 (3H, s), 2.71-2.75 (2H, m), 3.15-3.19 (1H, m), 3.22 (3H, s), 3.56-3.60 (2H, m), 6.73-6.78 (5H, m), 7.08-7.16 (2H, m), 7.89-7.91 (1H, m), 8.21 (1H, d, J=5.4Hz), 8.29 (1H, s)。[M+H]⁺对于C₂₅H₂₇N₃O₂计算, 402; 实测, 402。

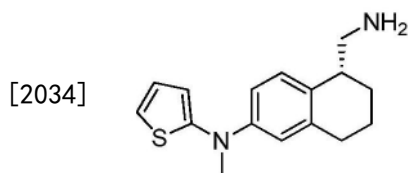
[2029] 制品144a: N-([(1R)-6-[甲基(噻吩-2-基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基)氨基甲酸叔丁酯



[2031] 在室温下、在N₂下, 向制品139a (50mg, 0.17mmol)、2-溴-噻吩 (56mg, 0.34mmol)、JohnPhos (8mg, 0.03mmol) 和t-BuONa (33mg, 0.34mmol) 在甲苯 (10mL) 中的悬浮液添加Pd₂dba₃ (16mg, 0.02mmol)。将反应在回流下搅拌过夜。将反应冷却, 过滤, 并且浓缩。将残余物通过硅胶色谱法 (PE:EtOAc=8:1) 纯化以给出40mg (63%) 作为黄色油的标题化合物。

[2032] [M+H]⁺对于C₂₁H₂₈N₂O₂S计算, 373; 实测, 373。

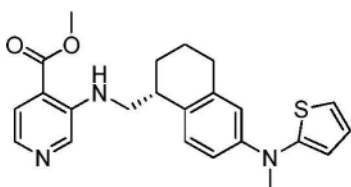
[2033] 制品144b: N-[(5R)-5-(氨基甲基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-N-甲基噻吩-2-胺



[2035] 标题化合物根据用于制品43b的程序、从制品144a以定量收率制备。[M+H]⁺对于C₁₆H₂₀N₂S计算, 273; 实测, 273。

[2036] 制品144c: 3-([(1R)-6-[甲基(噻吩-2-基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基)氨基)吡啶-4-甲酸甲酯

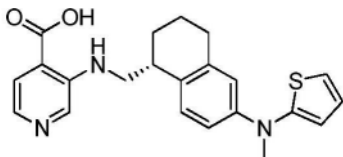
[2037]



[2038] 标题化合物根据用于制品4d的程序、从制品144b以22%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₃H₂₅N₃O₂S计算,408;实测,408。

[2039] 实施例144:3-({[(1R)-6-[甲基(噻吩-2-基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸

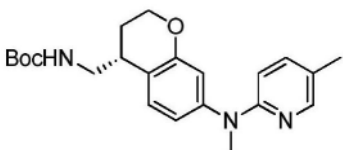
[2040]



[2041] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品144c以53%收率制备。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ1.59-1.64 (1H, m), 1.76-1.84 (3H, m), 2.65-2.69 (2H, m), 2.98-3.05 (1H, m), 3.23 (3H, s), 3.41-3.43 (1H, m), 3.51-3.57 (1H, m), 6.59 (1H, d, J=2.7Hz), 6.75-6.78 (2H, m), 6.88 (1H, dd, J=3.9, 5.1Hz), 7.03 (1H, dd, J=0.6, 5.1Hz), 7.19 (1H, d, J=8.1Hz), 7.55 (1H, d, J=4.2Hz), 7.83 (1H, d, J=4.5Hz), 8.34 (1H, s)。[M+H]⁺对于C₂₂H₂₃N₃O₂S计算,394;实测,394。

[2042] 制品145a:N-{{[(4R)-7-[甲基(5-甲基吡啶-2-基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基}甲酸叔丁酯

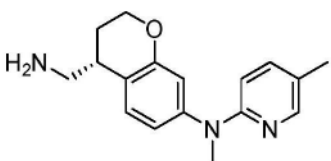
[2043]



[2044] 标题化合物根据对于制品6e所概述的一般程序、从制品18d和N,5-二甲基吡啶-2-胺以9%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₂H₂₉N₃O₃计算,384;实测,384。

[2045] 制品145b:N-[(4R)-4-(氨基甲基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-7-基]-N,5-二甲基吡啶-2-胺

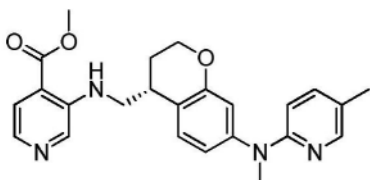
[2046]



[2047] 标题化合物根据用于制品43b的程序、从制品145a以定量收率制备。[M+H]⁺对于C₁₇H₂₁N₃O计算,284;实测,284。

[2048] 制品145c:3-({[(4R)-7-[甲基(5-甲基吡啶-2-基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯

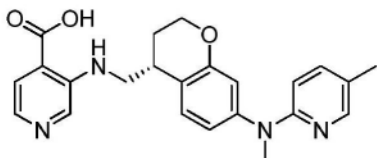
[2049]



[2050] 标题化合物根据用于制品4d的程序、从制品145b以78%收率制备。 $[M+H]$ 对于 $C_{24}H_{26}N_4O_3$ 计算,419;实测,419。

[2051] 实施例145:3-({[(4R)-7-[甲基(5-甲基吡啶-2-基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸

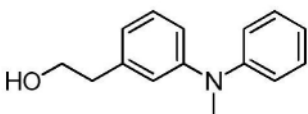
[2052]



[2053] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品145c以65%收率制备。 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 1.88-1.91 (1H, m), 1.96-2.03 (1H, m), 2.14 (3H, s), 3.10-3.14 (1H, m), 3.25 (3H, s), 3.43-3.55 (1H, m), 3.68-3.74 (1H, m), 4.13-4.21 (2H, m), 6.52 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 6.63 (1H, s), 6.72 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.26-7.32 (2H, m), 7.56 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 7.84 (1H, d, $J=6.9$ Hz), 7.98 (1H, s), 8.41 (1H, s). $[M+H]$ 对于 $C_{23}H_{24}N_4O_3$ 计算,405;实测,405。

[2054] 制品146a:2-{3-[甲基(苯基)氨基]苯基}乙-1-醇

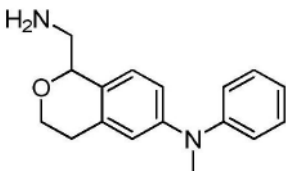
[2055]



[2056] 将1-溴-3-[2-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)乙基]苯(2.5g, 7.96mmol)、N-甲基苯胺(1.02g, 9.55mmol)、 Pd_2dba_3 (364mg, 0.4mmol)、Xantphos(691mg, 1.19mmol)和NaOtBu(727mg, 9.55mmol)合并于甲苯(12mL)中,并且将反应在100℃下、在微波中加热持续90min。将反应用EtOAc稀释,用盐水洗涤,干燥($MgSO_4$),并且浓缩。将残余物在70%TFA/DCM(10mL)中搅拌持续2h。将溶液浓缩并且通过硅胶色谱法(30%至100%EtOAc/己烷)纯化以给出1.3g(72%)作为澄清的油的标题化合物。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 1.53 (1H, br s), 2.81 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 3.31 (3H, s), 3.83 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 6.81 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 6.86-6.89 (2H, m), 6.97 (1H, t, $J=7.3$ Hz), 7.04 (d, 2H, $J=7.8$ Hz), 7.18-7.29 (3H, m). $[M+H]$ 对于 $C_{15}H_{17}NO$ 计算,228;实测,228。

[2057] 制品146b:1-(氨基甲基)-N-甲基-N-苯基-3,4-二氢-1H-2-苯并吡喃-6-胺

[2058]



[2059] 在0℃下,将2-{3-[甲基(苯基)氨基]苯基}乙-1-醇(1.0g, 4.4mmol)在4N HCl/二氧六环(8mL)中搅拌。添加氨基乙醛缩二乙醇(aminoacetaldehyde diethyl acetal)(880mg, 6.6mmol),并且在室温下将反应搅拌持续1h并且然后在108℃、在微波中搅拌持续1h。将溶液浓缩并且通过硅胶色谱法(0%至20%MeOH/DCM)纯化以给出150mg(13%)作为黄

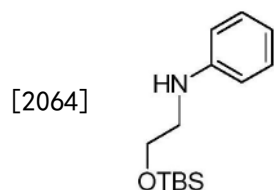
色油的标题化合物。 $[M+H]$ 对于 $C_{17}H_{20}N_2O$ 计算,269;实测,269。

[2060] 实施例146:3-[(6-[甲基(苯基)氨基]-3,4-二氢-1H-2-苯并吡喃-1-基]甲基)氨基]吡啶-4-甲酸



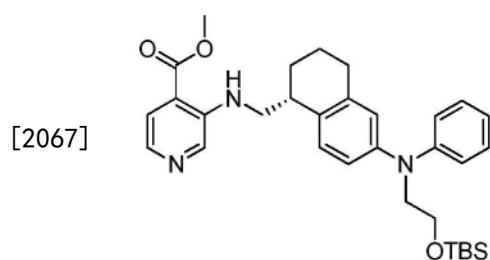
[2062] 将3-氟异烟酸(79mg,0.56mmol)、制品146b(150mg,0.56mmol)、和DIEA(0.098mL,0.56mmol)合并DMA(4mL)中并且在168℃下、在微波中加热持续1h。将溶液浓缩,并且将残余物通过制备型HPLC纯化以给出18mg(8%)作为棕褐色固体的标题化合物。 1H NMR(400MHz,DMSO- d_6): δ 2.60-2.83(1H,m),2.79-2.86(1H,m),3.23(3H,s),3.53-3.59(1H,m),3.70-3.82(2H,m),4.04-4.10(1H,m),4.90-4.96(1H,m),6.78-6.98(5H,m),7.22-7.28(3H,m),7.53(1H,d,J=4.8Hz),7.74(1H,br s),7.81(1H,d,J=4.8Hz),8.36(1H,s),13.25(1H,br s)。 $[M+H]$ 对于 $C_{23}H_{23}N_3O_3$ 计算,390;实测,390。

[2063] 制品147a:N-{2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]乙基}苯胺



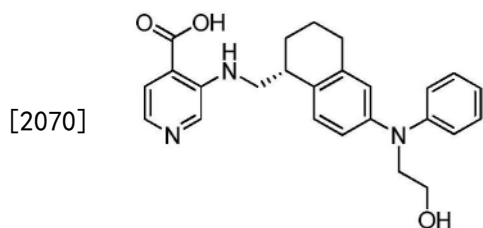
[2065] 在室温下,向2-(苯基氨基)乙-1-醇(2.0g,14.6mmol)和咪唑(2.9g,43.7mmol)在DCM(20mL)中的溶液添加TBSCl(2.6g,16.0mmol),并且将反应搅拌持续2h。将反应用水(50mL)稀释并且用DCM(50mL×3)萃取。将有机物用盐水(50mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并浓缩。通过硅胶色谱法(PE:EtOAc=40:1)的纯化给出3.0g(82%)作为黄色油的标题化合物。

[2066] 制品147b:3-([(1R)-6-[(2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]乙基)(苯基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基)氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



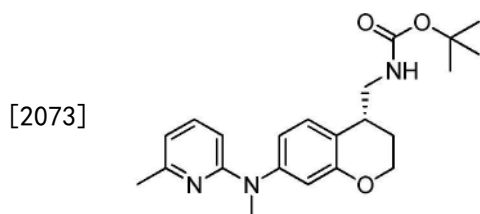
[2068] 标题化合物根据对于制品126c所概述的一般程序、从制品122a和N-{2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]乙基}苯胺以28%收率制备。 $[M+H]$ 对于 $C_{32}H_{43}N_3O_3Si$ 计算,546;实测,546。

[2069] 实施例147:3-([(1R)-6-[(2-羟基乙基)(苯基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基)氨基)吡啶-4-甲酸



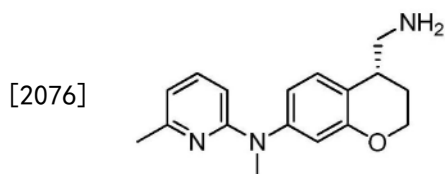
[2071] 在室温下,向制品147b(80mg,0.15mmol)在THF(5mL)中的溶液添加TBAF(0.29mL,1.0M于THF中,0.29mmol),并且将反应搅拌持续1h。向反应混合物添加H₂O(5mL)和LiOH·H₂O(13mg,0.30mmol)。将反应在室温下搅拌持续2h。将溶液浓缩以除去THF,并且将残余物用1.0N HCl水溶液酸化至pH=5。将固体通过过滤收集并且然后通过制备型HPLC纯化以给出化合物30mg(48%)作为黄色固体的标题化合物。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆): δ 1.65-1.68(1H,m),1.74-1.84(3H,m),2.62-2.67(2H,m),3.04-3.07(1H,m),3.41-3.46(1H,m),3.54-3.60(3H,m),3.72(2H,d,J=4.8Hz),4.73(1H,br s),6.80-6.93(3H,m),6.92(2H,d,J=5.7Hz),7.19-7.24(3H,m),7.55(1H,d,J=3.9Hz),7.83(1H,d,J=3.6Hz),8.36(1H,s)。 $[M+H]$ 对于C₂₅H₂₇N₃O₃计算,418;实测,418。

[2072] 制品148a:N-{[(4R)-7-[甲基(6-甲基吡啶-2-基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基甲酸叔丁酯



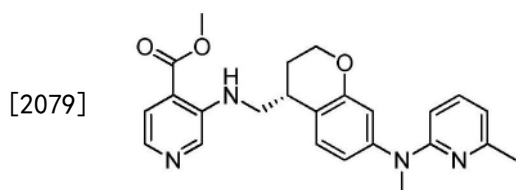
[2074] 标题化合物根据对于制品6e所概述的一般程序、从制品18d和N,6-二甲基吡啶-2-胺以27%收率制备。 $[M+H]$ 对于C₂₂H₂₉N₃O₃计算,384;实测,384。

[2075] 制品148b:N-[(4R)-4-(氨基甲基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-7-基]-N,6-二甲基吡啶-2-胺



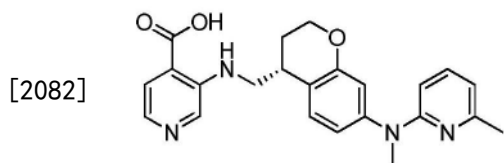
[2077] 标题化合物根据用于制品43b的程序、从制品148a以定量收率制备。 $[M+H]$ 对于C₁₇H₂₁N₃O计算,284;实测,284。

[2078] 制品148c:3-({[(4R)-7-[甲基(6-甲基吡啶-2-基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



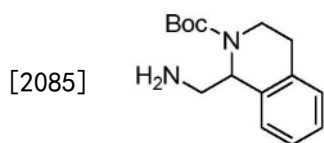
[2080] 标题化合物根据用于制品4d的程序、从制品148b以77%收率制备。 $[M+H]$ 对于C₂₄H₂₆N₄O₃计算,419;实测,419。

[2081] 实施例148:3-([[(4R)-7-[甲基(6-甲基吡啶-2-基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基]氨基)吡啶-4-甲酸



[2083] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品148c以78%收率制备。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ1.88-2.01 (2H, m), 2.32 (3H, s), 3.09-3.16 (1H, m), 3.32 (3H, s), 3.46-3.54 (1H, m), 3.67-3.73 (1H, m), 4.13-4.21 (2H, m), 6.31 (1H, d, J=8.4Hz), 6.50 (1H, d, J=7.2Hz), 6.64 (1H, d, J=2.4Hz), 6.72-6.75 (1H, m), 7.25-7.33 (2H, m), 7.55 (1H, d, J=5.1Hz), 7.83 (1H, d, J=4.8Hz), 8.39 (1H, s)。[M+H]⁺对于C₂₃H₂₄N₄O₃计算, 405; 实测, 405。

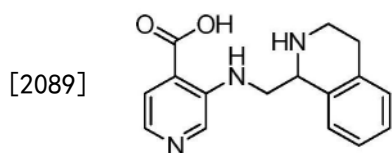
[2084] 制品149a:1-(氨基甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-甲酸叔丁酯



[2086] 在室温下, 将甲烷磺酰氯 (0.324mL, 4.18mmol) 添加至1-(羟基甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-甲酸叔丁酯 (1.0g, 3.8mmol) 和DIEA (0.812mL, 4.56mmol) 在DCM (20mL) 中的溶液, 并且将溶液搅拌过夜。将溶液用盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄), 并且浓缩以给出粗制的甲磺酸酯中间体。

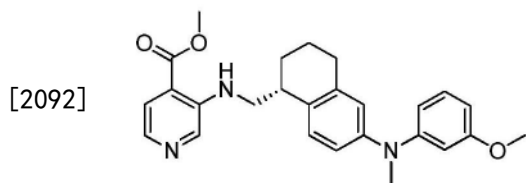
[2087] 在52℃下, 将此甲磺酸酯中间体在具有叠氮化钠 (1.5g, 22.8mmol) 的DMF (8mL) 中搅拌过夜。将反应用EtOAc (30mL) 稀释, 过滤, 并且浓缩。将残余物溶解于MeOH (30mL) 中并且在10% Pd/C的存在下、在H₂气球下氢化过夜。将反应通过硅藻土过滤并且浓缩。通过硅胶色谱法 (0%至20% MeOH/DCM) 的纯化给出250mg (25%) 作为澄清的油的标题化合物。[M+H]⁺对于C₁₅H₂₂N₂O₂计算, 263; 实测, 263。

[2088] 实施例149:3-[(1,2,3,4-四氢异喹啉-1-基甲基)氨基]吡啶-4-甲酸



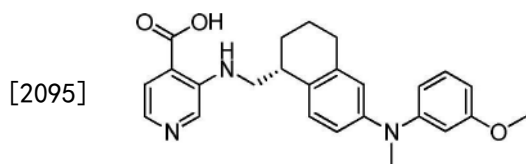
[2090] 将3-氟异烟酸 (135mg, 0.95mmol)、制品149a (250mg, 0.95mmol)、和DIEA (0.17mL, 0.95mmol) 合并于DMA (4mL) 中并且在168℃下、在微波中加热持续1h。将溶液浓缩, 并且然后将残余物在50% TFA/DCM (4mL) 中搅拌持续1h。将溶液浓缩, 并且将残余物通过制备型HPLC纯化以给出28mg (7%) 作为浅黄色固体的标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ3.00-3.05 (2H, m), 3.28-3.33 (1H, m), 3.54-3.60 (1H, m), 3.80-3.86 (1H, m), 4.05-4.09 (1H, m), 4.87 (1H, br s), 7.26-7.35 (3H, m), 7.50 (1H, d, J=6.2Hz), 7.71 (1H, d, J=5.0Hz), 7.80-7.85 (1H, m), 7.99 (1H, d, J=4.8Hz), 8.55 (1H, s), 8.90 (1H, br s), 9.40 (1H, br s)。[M+H]⁺对于C₁₆H₁₇N₃O₂计算, 284; 实测, 284。

[2091] 制品150a:3-([[(1R)-6-[(3-甲氧基苯基)(甲基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基]氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



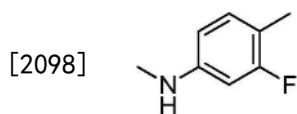
[2093] 标题化合物根据对于制品126c所概述的一般程序、从制品122a和3-氟-N,4-二甲基苯胺以43%收率制备。[M+H]对于 $C_{26}H_{29}N_3O_3$ 计算,432;实测,432。

[2094] 实施例150:3-([[(1R)-6-[(3-甲氧基苯基)(甲基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基]氨基)吡啶-4-甲酸



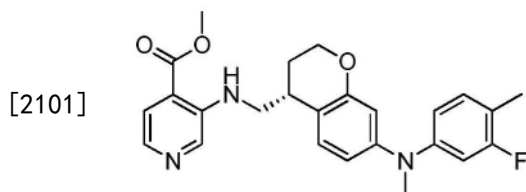
[2096] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品150a以92%收率制备。 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 1.64-1.67 (1H, m), 1.76-1.83 (3H, m), 2.65-2.67 (2H, m), 3.01-3.06 (1H, m), 3.19 (3H, s), 3.41-3.44 (1H, m), 3.53-3.59 (1H, m), 3.67 (3H, s), 6.40-6.45 (3H, m), 6.80-6.84 (2H, m), 7.09 (1H, t, $J=8.1$ Hz), 7.24 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.54 (1H, d, $J=4.5$ Hz), 7.80 (1H, d, $J=3.9$ Hz), 8.32 (1H, s)。[M+H]对于 $C_{25}H_{27}N_3O_3$ 计算,418;实测,418。

[2097] 制品151a:3-氟-N,4-二甲基苯胺



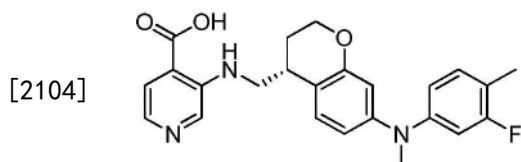
[2099] 在室温下、在 N_2 下,向4-溴-2-氟-1-甲基苯(1.0g, 5.3mmol)、K₂CO₃(1.3g, 13.2mmol)、和CuI(1.2g, 6.4mmol)在DMF(20mL)中的悬浮液添加甲胺(26.5mL, 2.0M于THF中, 53.0mmol)。将反应在100℃下、在密封管中搅拌过夜。将反应混合物过滤,用水(50mL)稀释,并且用EtOAc(50mL×3)萃取。将有机层用氢氧化铵(50mL×3)和盐水(50mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),并且浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(PE:EtOAc=20:1)纯化以给出310mg(42%)作为黄色油的标题化合物。[M+H]对于 $C_8H_{10}FN$ 计算,140;实测,140。

[2100] 制品151b:3-([[(4R)-7-[(3-氟-4-甲基苯基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基]氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



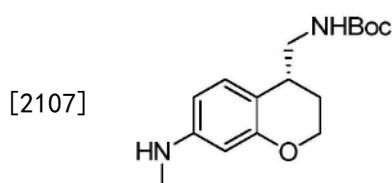
[2102] 标题化合物根据对于制品126c所概述的一般程序、从制品126b和3-氟-N,4-二甲基苯胺以58%收率制备。[M+H]对于 $C_{25}H_{26}FN_3O_3$ 计算,436;实测,436。

[2103] 实施例151:3-([[(4R)-7-[(3-氟-4-甲基苯基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基]氨基)吡啶-4-甲酸



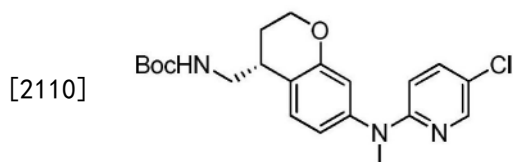
[2105] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品151b以93%收率制备。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 1.83-1.89 (1H, m), 1.93-1.98 (1H, m), 2.12 (3H, s), 3.04-3.08 (1H, m), 3.16 (3H, s), 3.42-3.49 (1H, m), 3.63-3.69 (1H, m), 4.09-4.18 (2H, m), 6.41 (1H, d, J=2.4Hz), 6.53 (1H, dd, J=2.4, 8.4Hz), 6.62-6.70 (2H, m), 7.06-7.12 (1H, m), 7.21 (1H, d, J=8.4Hz), 7.55 (1H, d, J=5.1Hz), 7.81 (1H, d, J=5.1Hz), 8.37 (1H, s)。[M+H]⁺对于C₂₄H₂₄N₃O₃计算, 422; 实测, 422。

[2106] 制品152a: N- {[(4R) -7- (甲基氨基) -3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基] 甲基} 氨基甲酸叔丁酯



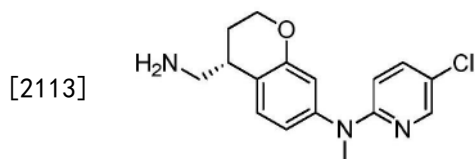
[2108] 在室温下、在N₂下, 向制品18d (1.00g, 2.91mmol)、K₂OAc (710mg, 7.25mmol)、甲胺 (15mL, 2M于THF中) 在DMF (30mL) 中的悬浮液添加CuI (663mg, 3.49mmol)。将反应密封并且在100℃下搅拌过夜。将反应用EtOAc稀释, 过滤, 并且用饱和NaHCO₃ (10mL) 洗涤。将有机层浓缩, 并且将残余物通过硅胶色谱法 (PE:EtOAc=5:1) 纯化以给出286mg (34%) 作为黄色固体的标题化合物。[M+H]⁺对于C₁₆H₂₄N₂O₃计算, 293; 实测, 293。

[2109] 制品152b: N- {[(4R) -7- [(5-氯吡啶-2-基) (甲基) 氨基] -3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基] 甲基} 氨基甲酸叔丁酯



[2111] 在室温下、在N₂下, 向制品152a (116mg, 0.40mmol)、5-溴-2-氯吡啶 (153mg, 0.80mmol)、S-phos (24mg, 0.06mmol) 和Cs₂CO₃ (182mg, 0.56mmol) 在甲苯 (20mL) 中的悬浮液添加Pd₂dba₃ (36mg, 0.04mmol)。将反应在120℃下搅拌过夜。将反应过滤并且浓缩。将残余物通过硅胶色谱法 (PE:EtOAc=5:1) 纯化以给出63mg (39%) 作为黄色固体的标题化合物。[M+H]⁺对于C₂₁H₂₆ClN₃O₃计算, 404; 实测, 404。

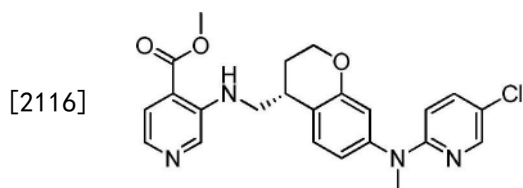
[2112] 制品152c: N- [(4R) -4- (氨基甲基) -3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-7-基] -5-氯-N-甲基吡啶-2-胺



[2114] 标题化合物根据用于制品43b的程序、从制品152b以97%收率制备。[M+H]⁺对于

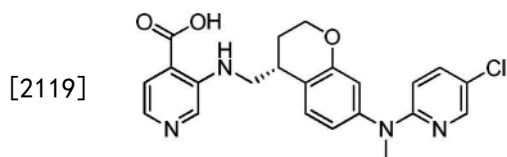
$C_{16}H_{18}ClN_3O$ 计算, 304; 实测, 304。

[2115] 制品152d: 3-({[(4R)-7-[(5-氯吡啶-2-基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



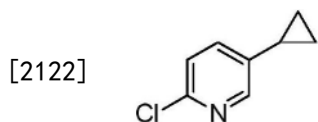
[2117] 标题化合物根据用于制品4d的程序、从制品152c以47%收率制备。[M+H]⁺对于 $C_{23}H_{23}ClN_4O_3$ 计算, 439; 实测, 439。

[2118] 实施例152: 3-({[(4R)-7-[(5-氯吡啶-2-基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸



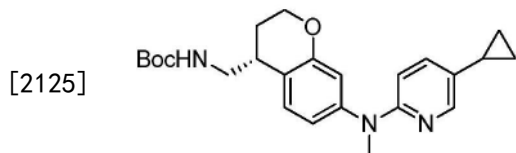
[2120] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品152d以70%收率制备。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 1.88-2.21 (2H, m), 3.15-3.25 (1H, m), 3.33 (3H, s), 3.49-3.56 (1H, m), 3.71-3.74 (1H, m), 4.20-4.24 (2H, m), 6.52 (1H, d, J=9.3Hz), 6.71 (1H, s), 6.78 (1H, dd, J=7.8Hz), 7.38 (1H, d, J=6.6Hz), 7.50 (1H, d, J=9.3Hz), 7.58 (1H, d, J=3.0Hz), 7.85 (1H, dd, J=4.5, 1.5Hz), 8.15 (1H, s), 8.41 (1H, s)。[M+H]⁺对于 $C_{22}H_{21}ClN_4O_3$ 计算, 425; 实测, 425。

[2121] 制品153a: 2-氯-5-环丙基吡啶



[2123] 在室温下、在N₂下, 向5-溴-2-氯吡啶 (990mg, 5.15mmol)、环丙基硼酸 (893mg, 10.39mmol) 和Cs₂CO₃ (5.082g, 15.45mmol) 在1,4-二氧六环 (25mL) 中的悬浮液添加Pd(PPh₃)₄ (601mg, 0.52mmol)。将反应在100℃下搅拌持续1h。在过滤之后, 将溶剂在真空中除去, 并且将残余物通过硅胶色谱法 (PE:EtOAc=50:1) 纯化以给出452mg (57%) 作为无色油的标题化合物。[M+H]⁺对于C₈H₈NCI计算, 154; 实测, 154。

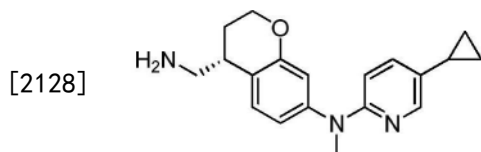
[2124] 制品153b: N-{{[(4R)-7-[(5-环丙基吡啶-2-基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基}甲酸叔丁酯



[2126] 在室温下、在N₂下, 向2-氯-5-环丙基吡啶 (333mg, 2.18mmol)、制品152a (317mg, 1.09mmol)、S-phos (70mg, 0.17mmol) 和Cs₂CO₃ (499mg, 1.53mmol) 在甲苯 (20mL) 中的悬浮液添加Pd₂dba₃ (101mg, 0.11mmol)。将反应在120℃下搅拌过夜。在过滤之后, 将溶剂在真空中除去, 并且残余物通过硅胶色谱法 (PE:EtOAc=10:1) 纯化以给出330mg (75%) 作为黄色油

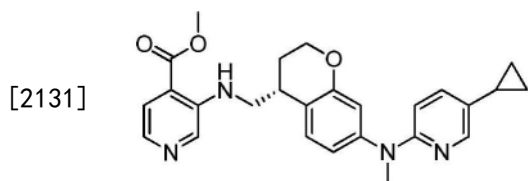
的标题化合物。 $[M+H]$ 对于 $C_{24}H_{31}N_3O_3$ 计算,410;实测,410。

[2127] 制品153c:N-[(4R)-4-(氨基甲基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-7-基]-5-环丙基-N-甲基吡啶-2-胺



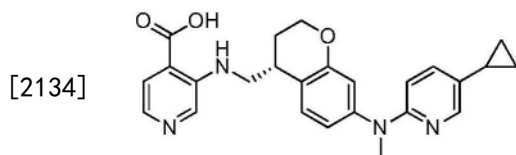
[2129] 标题化合物根据用于制品43b的程序、从制品153b以94%收率制备。 $[M+H]$ 对于 $C_{19}H_{23}N_3O$ 计算,310;实测,310。

[2130] 制品153d:3-({[(4R)-7-[(5-环丙基吡啶-2-基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



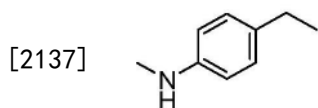
[2132] 标题化合物根据用于制品4d的程序、从制品153d以86%收率制备。 $[M+H]$ 对于 $C_{26}H_{28}N_4O_3$ 计算,445;实测,445。

[2133] 实施例153:3-({[(4R)-7-[(5-环丙基吡啶-2-基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸



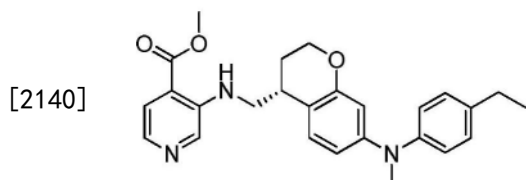
[2135] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品153d以39%收率制备。 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 0.55-0.59 (2H, m), 0.83-0.89 (2H, m), 1.78-2.02 (3H, m), 3.12-3.15 (1H, m), 3.31 (3H, s), 3.48-3.55 (1H, m), 3.72 (1H, dd, $J=4.2, 13.5$ Hz), 4.14-4.22 (2H, m), 6.53 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 6.63 (1H, s), 6.74-6.71 (1H, m), 7.12 (1H, dd, $J=2.1, 8.4$ Hz), 7.31 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.57 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 7.85 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 8.00 (1H, s), 8.41 (1H, s)。 $[M+H]$ 对于 $C_{25}H_{26}N_4O_3$ 计算,431;实测,431。

[2136] 制品154a:4-乙基-N-甲基苯胺



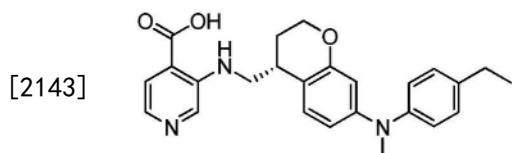
[2138] 标题化合物根据对于制品127a所概述的一般程序、从4-乙基苯胺以60%总收率制备。 $[M+H]$ 对于 $C_9H_{13}N$ 计算,136;实测,136。

[2139] 制品154b:3-({[(4R)-7-[(4-乙基苯基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



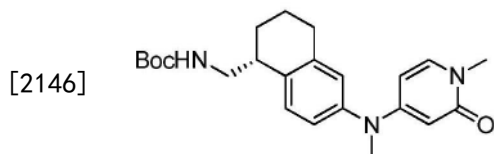
[2141] 标题化合物根据对于制品126c所概述的一般程序、从制品126b和4-乙基-N-甲基苯胺以48%收率制备。[M+H]对于 $C_{26}H_{29}N_3O_3$ 计算,432;实测,432。

[2142] 实施例154:3-({[(4R)-7-[(4-乙基苯基) (甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸



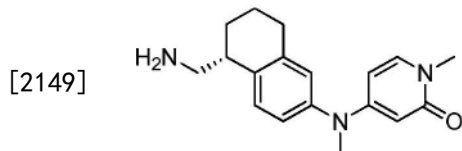
[2144] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品154b以82%收率制备。 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 1.15 (3H, t, $J=7.5$ Hz), 1.80-1.85 (1H, m), 1.90-1.97 (1H, m), 2.54 (2H, q, $J=7.5$ Hz), 3.00-3.04 (1H, m), 3.15 (3H, s), 3.40-3.47 (1H, m), 3.62 (1H, dd, $J=5.1, 13.5$ Hz), 4.06-4.14 (2H, m), 6.23 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 6.38 (1H, dd, $J=8.1, 2.4$ Hz), 6.95 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.12 (3H, dd, $J=3.6, 8.1$ Hz), 7.55 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 7.82 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 8.37 (1H, s)。[M+H]对于 $C_{25}H_{27}N_3O_3$ 计算,418;实测,418。

[2145] 制品155a:N-{{[(1R)-6-[甲基(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基}甲酸叔丁酯



[2147] 在室温下、在 N_2 下,向制品139a (200mg, 0.69mmol)、4-溴-1-甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮(259mg, 1.38mmol)、S-phos (45mg, 0.11mmol)和 CS_2CO_3 (315mg, 0.97mmol)在甲苯(20mL)中的悬浮液添加 Pd_2dba_3 (64mg, 0.07mmol)。将反应在120℃下搅拌过夜。将反应冷却,过滤,并且浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(DCM:MeOH=15:1)纯化以给出162mg (59%)作为黄色油的标题化合物。[M+H]对于 $C_{23}H_{31}N_3O_3$ 计算,398;实测,398。

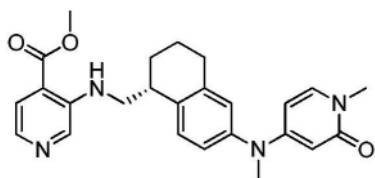
[2148] 制品155b:4-{{[(5R)-5-(氨基甲基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基] (甲基)氨基}-1-甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮



[2150] 标题化合物根据用于制品43b的程序、从制品155a以54%收率制备。[M+H]对于 $C_{18}H_{23}N_3O$ 计算,298;实测,298。

[2151] 制品155c:3-({[(1R)-6-[甲基(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯

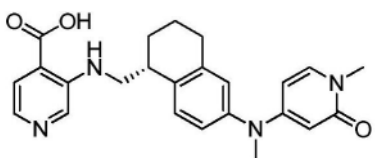
[2152]



[2153] 标题化合物根据用于制品4d的程序、从制品155b以65%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₅H₂₈N₄O₃计算,433;实测,433。

[2154] 实施例155:3-({[(1R)-6-[甲基(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸

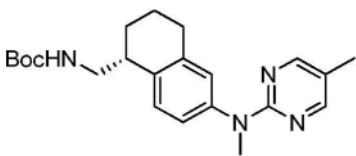
[2155]



[2156] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品155c以42%收率制备。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.76-1.87 (4H, m), 2.67-2.78 (2H, m), 3.28 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.42-3.51 (2H, m), 3.60-3.65 (1H, m), 5.45 (1H, s), 5.65-5.67 (1H, m), 6.67 (2H, m), 7.31-7.38 (2H, m), 7.55 (1H, m), 7.82 (1H, s), 8.34 (1H, s)。[M+H]⁺对于C₂₄H₂₆N₄O₃计算,418;实测,419。

[2157] 制品156a:N-{{[(1R)-6-[甲基(5-甲基嘧啶-2-基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基}甲酸叔丁酯

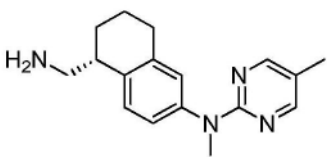
[2158]



[2159] 标题化合物根据对于制品155a所概述的一般程序、从制品139a和2-氯-5-甲基嘧啶以21%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₂H₃₀N₄O₂计算,383;实测,383。

[2160] 制品156b:N-[(5R)-5-(氨基甲基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-N,5-二甲基嘧啶-2-胺

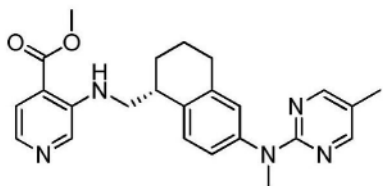
[2161]



[2162] 标题化合物根据用于制品43b的程序、从制品156a以98%收率制备。[M+H]⁺对于C₁₇H₂₂N₄计算,283;实测,283。

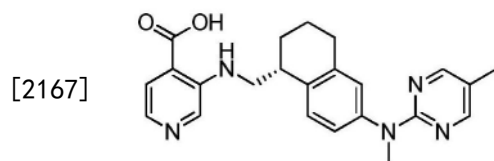
[2163] 制品156c:3-({[(1R)-6-[甲基(5-甲基嘧啶-2-基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯

[2164]



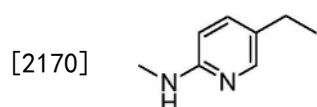
[2165] 标题化合物根据用于制品4d的程序、从制品156b以59%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₄H₂₇N₅O₂计算,418;实测,418。

[2166] 实施例156:3-({[(1R)-6-[甲基(5-甲基嘧啶-2-基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸



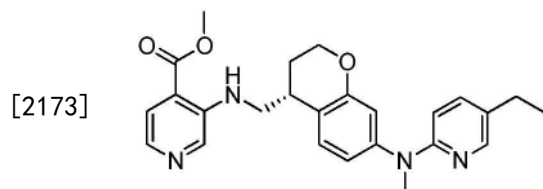
[2168] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品156c以57%收率制备。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ1.68-1.71 (1H, m), 1.83-1.86 (3H, m), 2.09 (3H, s), 2.67-2.73 (2H, m), 3.09-3.12 (1H, m), 3.39 (3H, s), 3.42-3.48 (1H, m), 3.62 (1H, dd, J=4.8, 12.8Hz), 7.02 (1H, s), 7.06 (1H, d, J=8.4Hz), 7.32 (1H, d, J=8.4Hz), 7.58 (1H, d, J=4.8Hz), 7.84 (1H, d, J=4.8Hz), 8.21 (2H, s), 8.38 (1H, s)。[M+H]⁺对于C₂₃H₂₅N₅O₂计算, 403; 实测, 404。

[2169] 制品157a:5-乙基-N-甲基吡啶-2-胺



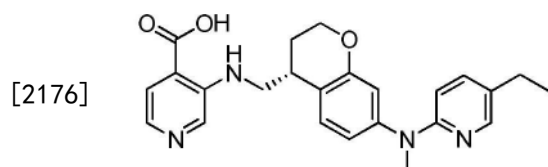
[2171] 将5-乙基吡啶-2-胺(330mg, 2.70mmol)在THF(10mL)中的溶液冷却至-78℃并且添加n-BuLi(1.2mL, 3.0mmol)。将反应在-78℃下搅拌持续30min, 并且然后添加MeI(423mg, 2.97mmol)。将反应搅拌持续2h同时加温至室温。添加水(10mL), 并且将溶液用EtOAc(20mL)萃取。将有机层干燥(Na₂SO₄)并浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(PE:EtOAc=5:1)纯化以给出35mg(9%)作为黄色油的标题化合物。[M+H]⁺对于C₈H₁₂N₂计算, 137; 实测, 137。

[2172] 制品157b:3-({[(4R)-7-[(5-乙基吡啶-2-基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



[2174] 标题化合物根据对于制品126c所概述的一般程序、从制品126b和5-乙基-N-甲基吡啶-2-胺以42%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₅H₂₈N₄O₃计算, 433; 实测, 433。

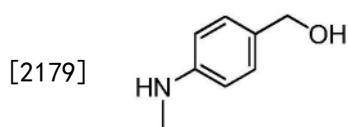
[2175] 实施例157:3-({[(4R)-7-[(5-乙基吡啶-2-基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸



[2177] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品157b以80%收率制备。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ1.13 (3H, t, J=7.5Hz), 1.88-2.03 (2H, m), 2.44-2.50 (2H, m), 3.11-3.13 (1H, m), 3.49 (3H, s), 3.47-3.50 (1H, m), 3.67-3.74 (1H, m), 4.17-4.23 (2H, m), 6.56 (1H, d, J=8.7Hz), 6.64 (1H, m), 6.72-6.76 (1H, m), 7.33 (2H, d, J=8.1Hz), 7.58 (1H, d, J=5.1Hz), 7.83 (1H, d, J=4.8Hz), 8.01 (1H, d, J=1.8Hz), 8.37 (1H, s)。[M+H]⁺对于C₂₄H₂₆N₄O₃计

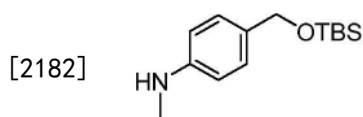
算,419;实测,419。

[2178] 制品158a:[4-(甲基氨基)苯基]甲醇



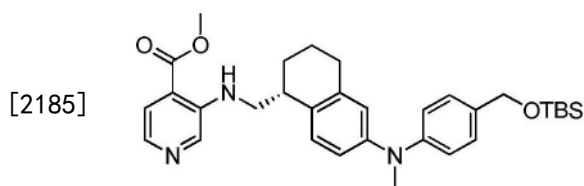
[2180] 在0℃下,向4-(甲基氨基)苯甲酸甲酯(2.0g,12.1mmol)在THF(30mL)中的溶液添加LAH(6.1mL,2.4M于THF中,14.5mmol)。将反应在室温下搅拌持续2h。将反应用EtOAc(50mL)和水(2mL)猝灭。将混合物干燥(Na_2SO_4)并浓缩。通过硅胶色谱法(PE:EtOAc=3:1)的纯化给出1.0g(60%)作为黄色油的标题化合物。 $[\text{M}+\text{H}]$ 对于 $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}$ 计算,138;实测,138。

[2181] 制品158b:4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-N-甲基苯胺



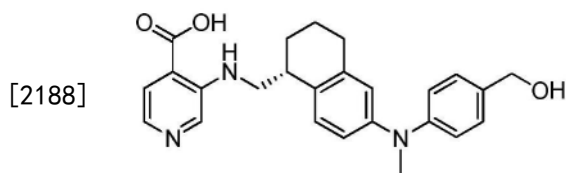
[2183] 在室温下,向[4-(甲基氨基)苯基]甲醇(500mg,3.7mmol)和咪唑(248mg,3.7mmol)在DCM(20mL)中的溶液添加TBSCl(548mg,3.7mmol),并且将反应搅拌持续2h。将反应用水(50mL)稀释并且用DCM(50mL×3)萃取。将有机物用盐水(50mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(PE:EtOAc=40:1)纯化以给出600mg(66%)作为黄色油的标题化合物。 $[\text{M}+\text{H}]$ 对于 $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NOSi}$ 计算,252;实测,252。

[2184] 制品158c:3-([[(1R)-6-[4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基]苯基)-(甲基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基)氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



[2186] 标题化合物根据对于制品126c所概述的一般程序、从制品126b和制品158b以28%收率制备。 $[\text{M}+\text{H}]$ 对于 $\text{C}_{32}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_3\text{Si}$ 计算,546;实测,546。

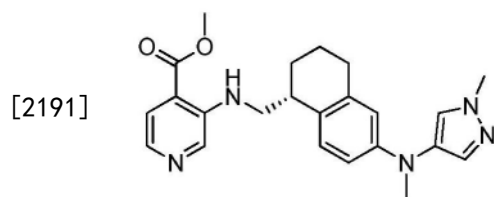
[2187] 实施例158:3-([[(1R)-6-[4-(羟基甲基)苯基](甲基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基)氨基)吡啶-4-甲酸



[2189] 在室温下,向制品158c(80mg,0.15mmol)在THF(5mL)中的溶液添加TBAF(0.29mL,1.0M于THF中,0.29mmol),并且将反应搅拌持续1h。添加水(5mL)和 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (26mg,0.60mmol),并且将反应在室温下搅拌持续2h。在真空中除去THF,并且用1.0N HCl水溶液将残余物酸化至pH=5。将沉淀物过滤并且通过制备型HPLC纯化以给出40mg(65%)作为黄色固体的标题化合物。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1.65-1.68(1H,m),1.77-1.84(3H,m),2.64-2.67(2H,m),3.03-3.06(1H,m),3.20(3H,s),3.41-3.46(1H,m),3.55-3.60(1H,m),4.41(2H,s),5.01(1H,br s),6.72-6.76(2H,m),6.92(2H,d, $J=8.4\text{Hz}$),7.19-7.21(3H,m),7.56

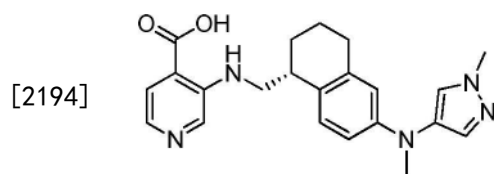
(1H, d, J=4.8Hz), 7.83 (1H, d, J=5.2Hz), 8.35 (1H, s)。[M+H] 对于 $C_{25}H_{27}N_3O_3$ 计算, 418; 实测, 418。

[2190] 制品159a: 3-({[(1R)-6-[甲基(1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



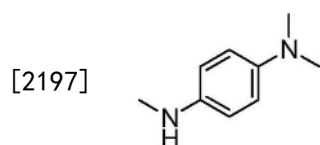
[2192] 在室温下、在 N_2 下, 向制品122a (300mg, 0.796mmol)、N,1-二甲基-1H-吡唑-4-胺 (106mg, 0.955mmol)、S-phos (49mg, 0.119mmol) 和 CS_2CO_3 (363mg, 1.114mmol) 在甲苯 (30mL) 中的悬浮液添加 Pd_2dba_3 (73mg, 0.080mmol)。将反应在 $120^\circ C$ 下搅拌过夜。将反应冷却, 过滤, 并且浓缩。将残余物通过硅胶色谱法 (PE:EtOAc=5:1) 纯化以给出100mg (32%) 作为黄色油的标题化合物。[M+H] 对于 $C_{23}H_{27}N_5O_2$ 计算, 406; 实测, 406。

[2193] 实施例159: 3-({[(1R)-6-[甲基(1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸



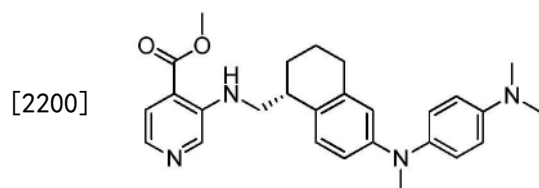
[2195] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品159a以52%收率制备。 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$): δ 1.73-1.76 (4H, m), 2.62 (2H, m), 2.91 (1H, s), 3.09 (3H, s), 3.44-3.50 (2H, m), 3.64-3.69 (1H, m), 3.78 (3H, s), 6.51-6.52 (1H, m), 6.60 (1H, m), 7.07-7.10 (1H, m), 7.29 (1H, s), 7.53-7.54 (1H, d, J=4.8Hz), 7.60 (1H, s), 7.78-7.80 (1H, m), 8.29 (1H, s)。[M+H] 对于 $C_{22}H_{25}N_5O_2$ 计算, 392; 实测, 392。

[2196] 制品160a: 1-N,1-N,4-N-三甲基苯-1,4-二胺



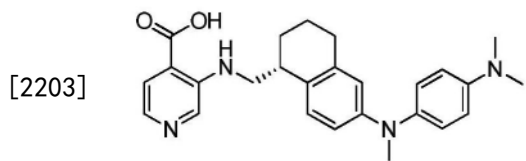
[2198] 标题化合物根据对于制品127a所概述的一般程序、从1-N,1-N-二甲基苯-1,4-二胺以52%总收率制备。[M+H] 对于 $C_9H_{14}N_2$ 计算, 151; 实测, 151。

[2199] 制品160b: 3-({[(1R)-6-{[4-(二甲基氨基)苯基](甲基)氨基}-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



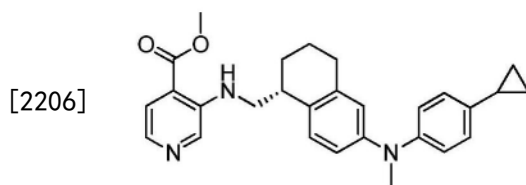
[2201] 标题化合物根据对于制品126c所概述的一般程序、从制品122a和制品160a以23%收率制备。[M+H] 对于 $C_{27}H_{32}N_4O_2$ 计算, 445; 实测, 445。

[2202] 实施例160:3-([(1R)-6-([4-(二甲基氨基)苯基](甲基氨基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基)氨基)吡啶-4-甲酸



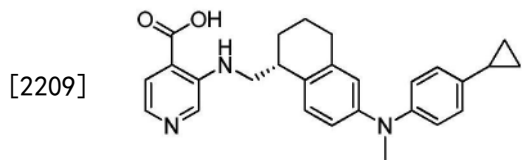
[2204] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品164b以11%收率制备。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ1.61-1.64 (1H, m), 1.75-1.80 (3H, m), 2.60-2.61 (2H, m), 2.88 (6H, s), 2.97-2.98 (1H, m), 3.12 (3H, s), 3.48-3.52 (2H, m), 6.42-6.49 (2H, m), 6.73 (2H, d, J=6.8Hz), 6.97 (2H, d, J=6.8Hz), 7.07 (1H, d, J=8.0Hz), 7.55 (1H, d, J=4.8Hz), 7.81 (1H, d, J=4.8Hz), 8.30 (1H, s)。[M+H]⁺对于C₂₆H₃₀N₄O₂计算, 431; 实测, 431。

[2205] 制品161a:3-([(1R)-6-[4-(环丙基苯基)(甲基氨基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基)氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



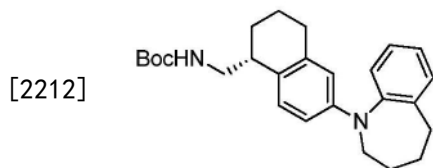
[2207] 标题化合物根据对于制品126c所概述的一般程序、从制品122a和4-环丙基-N-甲基苯胺以28%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₈H₃₁N₃O₂计算, 442; 实测, 442。

[2208] 实施例161:3-([(1R)-6-[4-(环丙基苯基)(甲基氨基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基)氨基)吡啶-4-甲酸



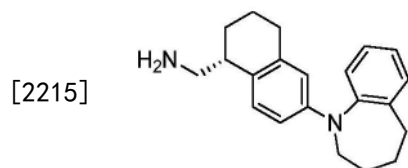
[2210] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品161a以93%收率制备。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ0.56-0.60 (2H, m), 0.84-0.90 (2H, m), 1.60-1.63 (1H, m), 1.75-1.86 (4H, m), 2.62-2.64 (2H, m), 2.97-3.01 (1H, m), 3.15 (3H, s), 3.34-3.41 (1H, m), 3.50-3.56 (1H, m), 6.65-6.69 (2H, m), 6.86 (2H, d, J=8.1Hz), 6.97 (2H, d, J=8.7Hz), 7.15 (1H, d, J=8.4Hz), 7.54 (1H, d, J=4.8Hz), 7.80 (1H, d, J=4.8Hz), 8.31 (1H, s)。[M+H]⁺对于C₂₇H₂₉N₃O₂计算, 428; 实测, 428。

[2211] 制品162a:N-([(1R)-6-(2,3,4,5-四氢-1H-1-苯并吡庚因-1-基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基)氨基甲酸叔丁酯



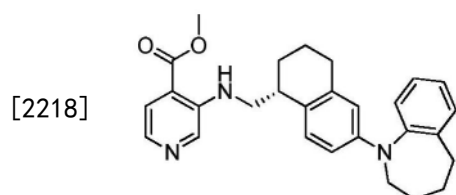
[2213] 标题化合物根据对于制品9a所概述的一般程序、从制品6d和2,3,4,5-四氢-1H-1-苯并吡庚因以69%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₆H₃₄N₂O₂计算, 407; 实测, 407。

[2214] 制品162b: [(1R)-6-(2,3,4,5-四氢-1H-1-苯并吡庚因-1-基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲胺



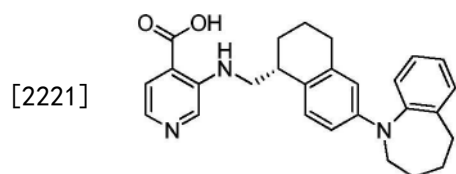
[2216] 标题化合物根据用于制品43b的程序、从制品162a以定量收率制备。[M+H]⁺对于C₂₁H₂₆N₂计算,307;实测,307。

[2217] 制品162c: 3-({[(1R)-6-(2,3,4,5-四氢-1H-1-苯并吡庚因-1-基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



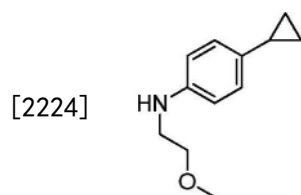
[2219] 标题化合物根据用于制品4d的程序、从制品162b以76%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₈H₃₁N₃O₂计算,442;实测,442。

[2220] 实施例162: 3-({[(1R)-6-(2,3,4,5-四氢-1H-1-苯并吡庚因-1-基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸



[2222] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品145c以65%收率制备。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.56-1.89 (8H, m), 2.58 (4H, br s), 2.93-2.99 (1H, m), 3.32-3.39 (1H, m), 3.47-3.60 (3H, m), 6.28 (1H, s), 6.33-6.37 (1H, m), 7.04-7.11 (2H, m), 7.14-7.26 (2H, m), 7.30-7.36 (1H, m), 7.56 (d, 1H, J=5.0Hz), 7.82 (1H, d, J=5.0Hz), 8.36 (1H, s)。[M+H]⁺对于C₂₇H₂₉N₃O₂计算,428;实测,428。

[2223] 制品163a: 4-环丙基-N-(2-甲氧基乙基)苯胺

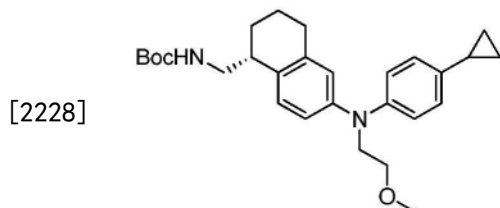


[2225] 将甲氧基乙酰氯(0.55mL, 6.0mmol)添加至4-环丙基苯胺(800mg, 6.0mmol)和DIEA(1.05mL, 6.0mmol)在DCM中的溶液,并且将反应在室温下搅拌持续2h。将反应用盐水洗涤,干燥(MgSO₄),并且浓缩以给出粗制的N-(4-环丙基苯基)-2-甲氧基乙酰胺。

[2226] 在0℃下,向此N-(4-环丙基苯基)-2-甲氧基乙酰胺在THF(20mL)中的溶液添加LAH(5.0mL, 2.4M于THF中, 12mmol)。将反应在室温下搅拌持续2h。将溶液用水(0.5mL)和EtOAc(30mL)稀释,干燥(Na₂SO₄),并且浓缩。通过硅胶色谱法(0%至15%MeOH/DCM)的纯化给出

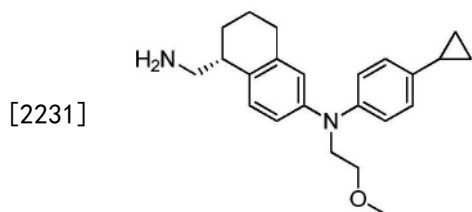
912mg (79%) 作为黄色油的标题化合物。[M+H] 对于 $C_{12}H_{17}NO$ 计算, 192; 实测, 192。

[2227] 制品 163b: N- {[(1R) -6- [(4-环丙基苯基) (2-甲氧基乙基) 氨基] -1,2,3,4-四氢萘-1-基] 甲基} 氨基甲酸叔丁酯



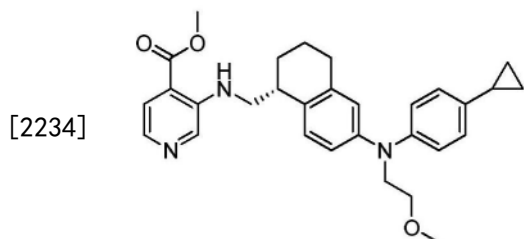
[2229] 标题化合物根据对于制品 9a 所概述的一般程序、从制品 6d 和 4-环丙基-N-(2-甲氧基乙基) 苯胺以 69% 收率制备。[M+H] 对于 $C_{28}H_{38}N_2O_3$ 计算, 451; 实测, 451。

[2230] 制品 163c: (5R) -5-(氨基甲基) -N-(4-环丙基苯基) -N-(2-甲氧基乙基) -5,6,7,8-四氢萘-2-胺



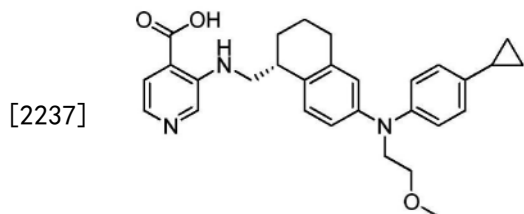
[2232] 标题化合物根据用于制品 43b 的程序、从制品 163b 以定量收率制备。[M+H] 对于 $C_{23}H_{30}N_2O$ 计算, 351; 实测, 351。

[2233] 制品 163d: 3- ([(1R) -6- [(4-环丙基苯基) (2-甲氧基乙基) 氨基] -1,2,3,4-四氢萘-1-基] 甲基) 氨基) 吡啶-4-甲酸甲酯



[2235] 标题化合物根据用于制品 4d 的程序、从制品 163c 以 72% 收率制备。[M+H] 对于 $C_{30}H_{35}N_3O_3$ 计算, 486; 实测, 486。

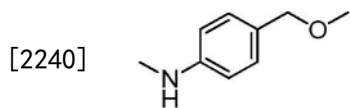
[2236] 实施例 163: 3- ([(1R) -6- [(4-环丙基苯基) (2-甲氧基乙基) 氨基] -1,2,3,4-四氢萘-1-基] 甲基) 氨基) 吡啶-4-甲酸



[2238] 标题化合物根据用于实施例 1 的程序、从制品 163d 以 65% 收率制备。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 0.58-0.62 (2H, m), 0.85-0.91 (2H, m), 1.61-1.67 (1H, m), 1.71-1.85 (4H, m), 2.60-2.65 (2H, m), 2.99-3.03 (1H, m), 3.23 (3H, s), 3.37-3.57 (4H, m), 3.75-3.80 (2H, m), 6.65 (1H, s), 6.68 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 6.89 (2H, d, $J=7.0$ Hz), 6.97 (2H, d, $J=$

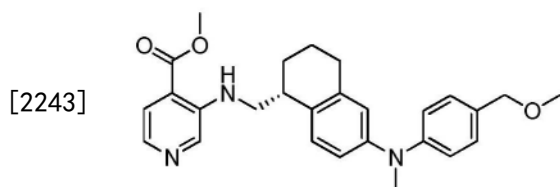
7.8Hz), 7.16 (1H, d, J=8.2Hz), 7.55 (1H, d, J=4.5Hz), 7.81 (1H, d, J=4.5Hz), 8.32 (1H, s)。[M+H]⁺对于C₂₉H₃₃N₃O₃计算, 472; 实测, 472。

[2239] 制品164a: 4-(甲氧基甲基)-N-甲基苯胺



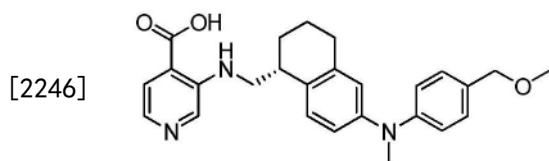
[2241] 标题化合物根据对于制品127a所概述的一般程序、从4-(甲氧基甲基)苯胺以22%总收率制备。[M+H]⁺对于C₉H₁₃N计算, 152; 实测, 152。

[2242] 制品164b: 3-({[(1R)-6-{[4-(甲氧基甲基)苯基](甲基)氨基}-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



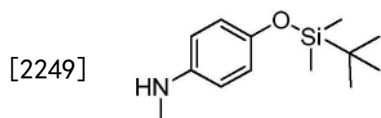
[2244] 标题化合物根据对于制品126c所概述的一般程序、从制品122a和4-(甲氧基甲基)-N-甲基苯胺以23%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₇H₃₁N₃O₃计算, 446; 实测, 446。

[2245] 实施例164: 3-({[(1R)-6-{[4-(甲氧基甲基)苯基](甲基)氨基}-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸



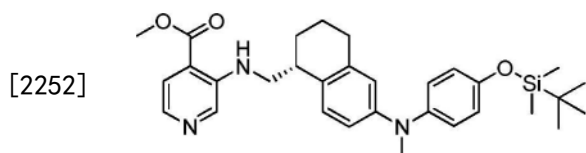
[2247] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品164b以33%收率制备。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 1.59-1.79 (4H, m), 2.61-2.67 (2H, m), 3.02-3.04 (1H, m), 3.20 (3H, s), 3.23 (3H, s), 3.31-3.40 (1H, m), 3.51-3.54 (1H, m), 4.28 (2H, s), 6.77-6.88 (4H, m), 7.14-7.24 (3H, m), 7.54 (1H, d, J=4.2Hz), 7.80 (1H, d, J=4.8Hz), 8.31 (1H, s)。[M+H]⁺对于C₂₆H₂₉N₃O₃计算, 432; 实测, 432。

[2248] 制品165a: 4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-N-甲基苯胺



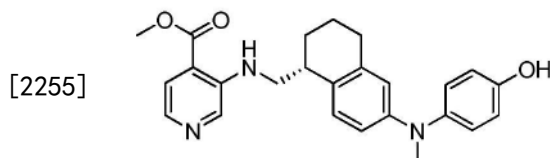
[2250] 将4-(甲基氨基)苯酚(5.0g, 29mmol)、TBDMSCl(4.8g, 32mmol)和咪唑(9.9g, 0.15mol)在DCM中的溶液在室温下搅拌持续1h。添加水, 并且将混合物用EtOAc萃取。将有机层干燥(Na₂SO₄), 浓缩并且通过硅胶色谱法(PE:EtOAc=10:1)纯化以给出3.0g(43%)作为深绿色油的标题化合物。[M+H]⁺对于C₁₃H₂₃NOSi计算, 238; 实测, 238。

[2251] 制品165b: 3-({[(1R)-6-({4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]苯基}-(甲基)氨基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



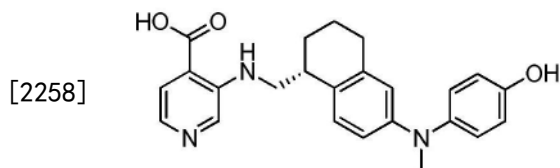
[2253] 标题化合物根据对于制品126c所概述的一般程序、从制品122a和4-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-N-甲基苯胺以36%收率制备。[M+H]对于 $C_{31}H_{41}N_3O_3Si$ 计算,532;实测,532。

[2254] 制品165c:3-([[(1R)-6-[(4-羟基苯基)(甲基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基]氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



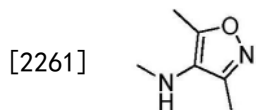
[2256] 向制品165b(733mg,1.37mmol)在THF(10mL)中的溶液缓慢添加TBAF(3mL,3mmol,1M)。将混合物在室温下搅拌持续20min。将EtOAc(10mL)且然后水(10mL)添加至溶液。将有机层分离,经 Na_2SO_4 干燥,浓缩,并且通过硅胶色谱法(PE:EtOAc=2:1)纯化以给出576mg(100%)作为黄色油的标题化合物。[M+H]对于 $C_{25}H_{27}N_3O_3$ 计算,418;实测,418。

[2257] 实施例165:3-([[(1R)-6-[(4-羟基苯基)(甲基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基]氨基)吡啶-4-甲酸



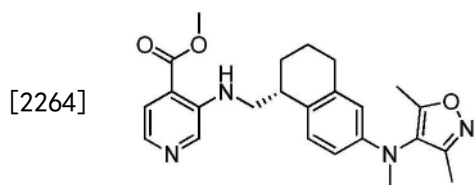
[2259] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品165c以88%收率制备。 1H NMR(300MHz,DMSO- d_6): δ 1.59-1.81(4H,m),2.48-2.58(2H,m),2.92-3.00(1H,m),3.10(3H,s),3.27-3.51(2H,m),6.41(1H,s),6.46(1H,dd,J=8.7,1.5Hz),7.33(2H,d,J=8.7Hz),6.91(2H,d,J=8.7Hz),7.06(1H,d,J=8.1Hz),7.53(1H,d,J=4.8Hz),7.78(1H,d,J=4.8Hz),8.27(1H,s),9.26(1H,br s)。[M+H]对于 $C_{24}H_{25}N_3O_3$ 计算,404;实测,404。

[2260] 制品166a:N,3,5-三甲基-1,2-噁唑-4-胺



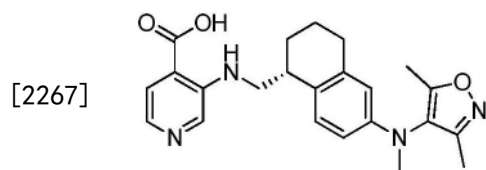
[2262] 标题化合物根据对于制品127a所概述的一般程序、从二甲基-1,2-噁唑-4-胺以33%总收率制备。[M+H]对于 $C_6H_{10}N_2O$ 计算,127;实测,127。

[2263] 制品166b:3-([[(1R)-6-[(二甲基-1,2-噁唑-4-基)(甲基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基]氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



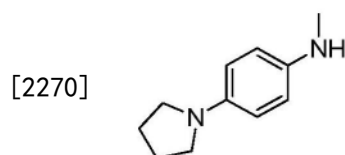
[2265] 标题化合物根据对于制品126c所概述的一般程序、从制品122a和N,3,5-三甲基-1,2-噁唑-4-胺以36%收率制备。[M+H]对于 $C_{24}H_{28}N_4O_3$ 计算,421;实测,421。

[2266] 实施例166:3-([[(1R)-6-[(二甲基-1,2-噁唑-4-基)(甲基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基]氨基)吡啶-4-甲酸



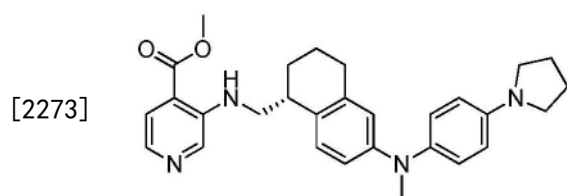
[2268] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品166b以91%收率制备。 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 1.61-1.64 (1H, m), 1.73-1.82 (3H, m), 1.95 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.62-2.66 (2H, m), 2.96-3.00 (1H, m), 3.09 (3H, s), 3.38-3.41 (1H, m), 3.47-3.53 (1H, m), 6.31-6.33 (2H, m), 7.10 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.53 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 7.80 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 8.31 (1H, s)。[M+H]对于 $C_{23}H_{26}N_4O_3$ 计算,407;实测,407。

[2269] 制品167a:N-甲基-4-(吡咯烷-1-基)苯胺



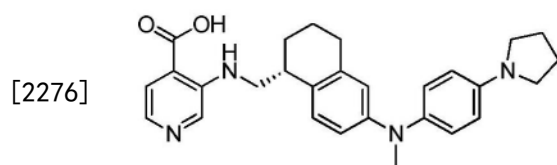
[2271] 标题化合物根据对于制品127a所概述的一般程序、从4-(吡咯烷-1-基)苯胺以74%总收率制备。[M+H]对于 $C_{11}H_{16}N_2$ 计算,177;实测,177。

[2272] 制品167b:3-([[(1R)-6-{甲基[4-(吡咯烷-1-基)苯基]氨基}-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基]氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



[2274] 标题化合物根据对于制品126c所概述的一般程序、从制品122a和N-甲基-4-(吡咯烷-1-基)苯胺以55%收率制备。[M+H]对于 $C_{29}H_{34}N_4O_2$ 计算,471;实测,471。

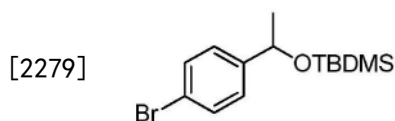
[2275] 实施例167:3-([[(1R)-6-{甲基[4-(吡咯烷-1-基)苯基]氨基}-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基]氨基)吡啶-4-甲酸



[2277] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品167b以77%收率制备。 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 1.58-1.62 (1H, m), 1.69-1.78 (3H, m), 1.89-1.94 (4H, m), 2.55-2.58 (2H, m), 2.92-2.96 (1H, m), 3.09 (3H, s), 3.30-3.33 (4H, m), 3.37-3.43 (1H, m), 3.46-3.49 (1H, m), 6.36 (1H, s), 6.42 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 6.52 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 6.94 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.03 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.53 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 7.79 (1H, d, $J=4.5$ Hz), 8.29 (1H,

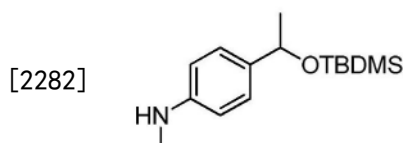
s)。[M+H]对于 $C_{28}H_{32}N_4O_2$ 计算,457;实测,457。

[2278] 制品168a: [1-(4-溴苯基)乙氧基](叔丁基)二甲基甲硅烷



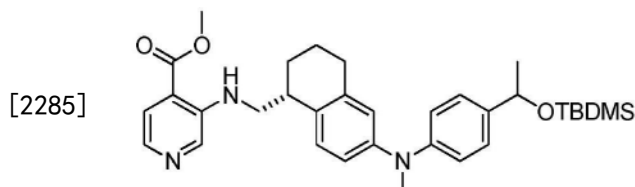
[2280] 在室温下,向1-(4-溴苯基)乙-1-醇(2.8g,13.93mmol)和咪唑(2.84g,41.79mmol)在DMF(35mL)中的溶液添加TBDMSCl(4.18g,27.86mmol),并且将反应搅拌过夜。将反应用水(70mL)稀释并用EtOAc(50mL×3)萃取。将有机物用盐水(50mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(PE:EtOAc=100:1)纯化以给出4.08g(95%)作为无色油的标题化合物。

[2281] 制品168b: 4-{1-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]乙基}-N-甲基苯胺



[2283] 在室温下、在 N_2 下,向制品168a(1.0g,3.18mmol)、K0Ac(780mg,7.96mmol)、和甲胺(16mL,2M于THF中)在DMF(30mL)中的悬浮液添加CuI(728mg,3.83mmol)。将反应容器密封并且在100℃下搅拌过夜。在过滤之后,将溶液用氢氧化铵(10mL)稀释并且用EtOAc萃取。将有机层在真空中浓缩,并且将残余物通过硅胶色谱法(PE:EtOAc=5:1)纯化以给出490mg(58%)作为无色油的标题化合物。[M+H]对于 $C_{15}H_{27}NOSi$ 计算,266;实测,266。

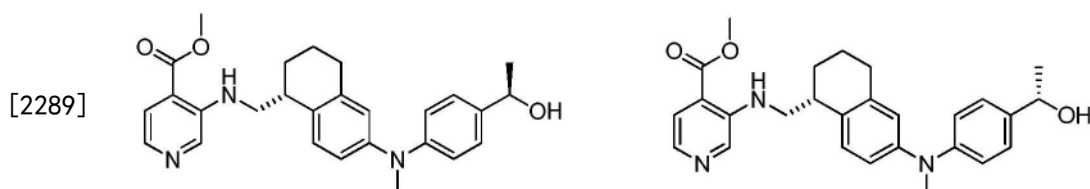
[2284] 制品168c: 3-[(6-{4-[1-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]乙基]苯基}-(甲基)氨基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基]氨基]吡啶-4-甲酸甲酯



[2286] 标题化合物根据对于制品126c所概述的一般程序、从制品122a和制品168b以32%收率制备。[M+H]对于 $C_{33}H_{45}N_3O_3Si$ 计算,560;实测,560。

[2287] 制品168d: 3-[(6-{4-[(1R)-1-羟基乙基]苯基}-(甲基)氨基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基]氨基]吡啶-4-甲酸甲酯;和

[2288] 制品169d: 3-[(6-{4-[(1S)-1-羟基乙基]苯基}-(甲基)氨基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基]氨基]吡啶-4-甲酸甲酯

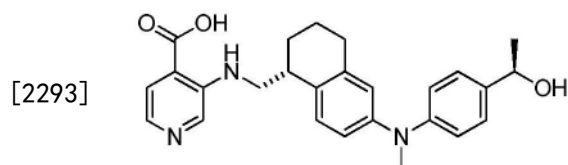


[2290] 在室温下,向制品168c(333mg,0.60mmol)在THF(5mL)中的溶液添加TBAF(1.2mL,1.0M于THF中,1.2mmol),并且将反应搅拌持续1h。将溶液用EtOAc(30mL)和水(10mL)稀释,并且用5N HCl酸化至pH=5。将此混合物用EtOAc(50mL×3)萃取,用盐水(50mL)洗涤,干燥

(Na_2SO_4), 并且浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(PE:EtOAc=1:1)纯化以给出142mg (54%) 作为黄色固体的外消旋体。 $[\text{M}+\text{H}]$ 对于 $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3$ 计算, 446; 实测, 446。

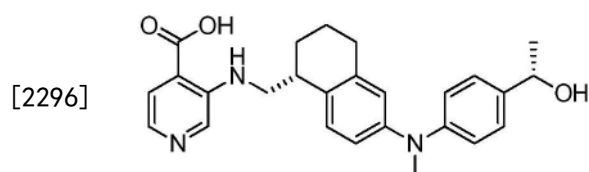
[2291] 通过手性制备型HPLC(柱:Chiralcel IA 5 μm 4.6*250mm, 流动相:己烷:EtOH=80:20; F:1.0mL/min; W:230nm; T:30°C)的分离给出50mg (30%) 的制品168d (8.622min) 和55mg (33%) 的制品169d (9.751min), 各自作为黄色固体。羟基乙基立体中心的分配是任意的。

[2292] 实施例168: 3-({[6-({4-[(1R)-1-羟基乙基]苯基}(甲基)氨基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸



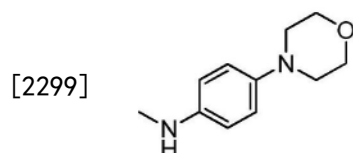
[2294] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品168d以15%收率制备。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1.30 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.63-1.67 (1H, m), 1.77-1.84 (3H, m), 2.64-2.67 (2H, m), 3.03-3.05 (1H, m), 3.20 (3H, s), 3.39-3.41 (1H, m), 3.42-3.44 (1H, m), 3.54-3.58 (1H, m), 4.64-4.66 (1H, m), 5.01 (1H, s), 6.71-6.75 (2H, m), 6.92 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.19-7.24 (3H, m), 7.56 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.82 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 8.33 (1H, s)。 $[\text{M}+\text{H}]$ 对于 $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3$ 计算, 432; 实测, 432。

[2295] 实施例169: 3-({[6-({4-[(1S)-1-羟基乙基]苯基}(甲基)氨基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸



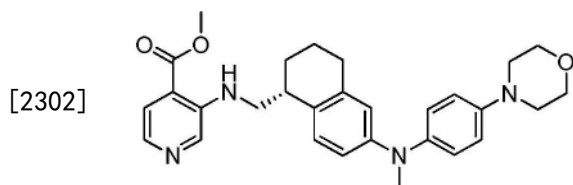
[2297] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品169d以17%收率制备。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1.30 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.63-1.67 (1H, m), 1.75-1.82 (3H, m), 2.64-2.67 (2H, m), 2.99-3.04 (1H, m), 3.20 (3H, s), 3.34-3.38 (2H, m), 3.50-3.55 (1H, m), 4.63-4.67 (1H, m), 5.01 (1H, s), 6.71-6.75 (2H, m), 6.92 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.20-7.23 (3H, m), 7.57 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.78 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 8.24 (1H, s)。 $[\text{M}+\text{H}]$ 对于 $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3$ 计算, 432; 实测, 432。

[2298] 制品170a: N-甲基-4-(吗啉-4-基)苯胺



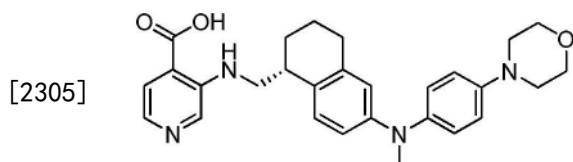
[2300] 标题化合物根据对于制品127a所概述的一般程序、从4-(吗啉-4-基)苯胺以48%总收率制备。 $[\text{M}+\text{H}]$ 对于 $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ 计算, 193; 实测, 193。

[2301] 制品170b: 3-({[(1R)-6-{甲基[4-(吗啉-4-基)苯基]氨基}-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



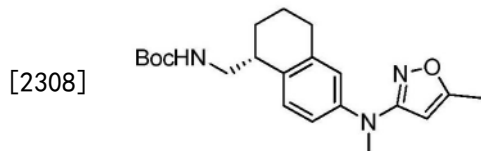
[2303] 标题化合物根据对于制品126c所概述的一般程序、从制品122a和N-甲基-4-(吗啉-4-基)苯胺以46%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₉H₃₄N₄O₃计算,487;实测,487。

[2304] 实施例170:3-({[(1R)-6-{甲基[4-(吗啉-4-基)苯基]氨基}-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸



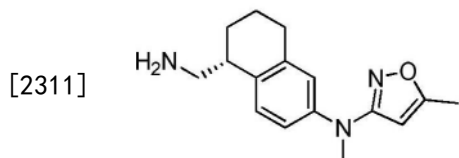
[2306] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品166b以66%收率制备。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.62-1.63 (1H, m), 1.79-1.80 (3H, m), 2.60-2.63 (2H, m), 2.97-2.99 (1H, m), 3.05-3.07 (4H, m), 3.14 (3H, s), 3.31-3.36 (1H, m), 3.48-3.52 (1H, m), 3.72-3.74 (4H, m), 6.51 (1H, m), 6.55-6.57 (1H, m), 6.91-6.99 (4H, m), 7.11 (1H, d, J=8.4Hz), 7.56 (1H, d, J=4.8Hz), 7.79 (1H, d, J=4.8Hz), 8.26 (1H, s)。[M+H]⁺对于C₂₈H₃₂N₄O₃计算,473;实测,473。

[2307] 制品171a:N-{{[(1R)-6-[甲基(5-甲基-1,2-噁唑-3-基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基}甲酸叔丁酯



[2309] 标题化合物根据对于制品9a所概述的一般程序、从制品6d和N,5-二甲基-1,2-噁唑-3-胺以55%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₁H₂₉N₃O₃计算,372;实测,372。

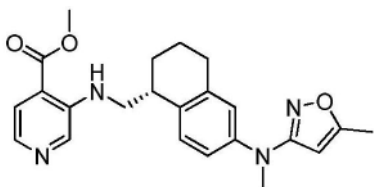
[2310] 制品171b:N-[(5R)-5-(氨基甲基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-N,5-二甲基-1,2-噁唑-3-胺



[2312] 标题化合物根据用于制品43b的程序、从制品171a以定量收率制备。[M+H]⁺对于C₁₆H₂₁N₃O计算,272;实测,272。

[2313] 制品171c:3-({[(1R)-6-[甲基(5-甲基-1,2-噁唑-3-基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯

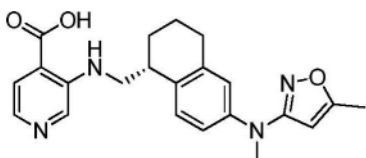
[2314]



[2315] 标题化合物根据用于制品4d的程序、从制品171b以69%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₃H₂₆N₄O₃计算,407;实测,407。

[2316] 实施例171:3-({[(1R)-6-[甲基(5-甲基-1,2-噁唑-3-基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸

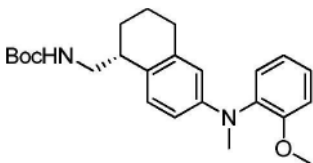
[2317]



[2318] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品171c以72%收率制备。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ1.67-1.86 (4H, m), 2.26 (3H, s), 2.63-2.71 (2H, m), 3.02-3.11 (1H, m), 3.24 (3H, s), 3.33-3.65 (2H, m), 5.80 (1H, s), 6.98-7.04 (2H, m), 7.31 (1H, d, J=6.1Hz), 7.66 (1H, d, J=4.4Hz), 7.87 (1H, d, J=4.4Hz), 8.39 (1H, s)。[M+H]⁺对于C₂₂H₂₄N₄O₃计算,393;实测,393。

[2319] 制品172a:N-{{[(1R)-6-[(2-甲氧基苯基)(甲基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基}甲酸叔丁酯

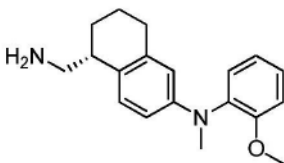
[2320]



[2321] 标题化合物根据对于制品9a所概述的一般程序、从制品6d和2-甲氧基-N-甲基苯胺以39%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₄H₃₂N₂O₃计算,397;实测,397。

[2322] 制品172b:(5R)-5-(氨基甲基)-N-(2-甲氧基苯基)-N-甲基-5,6,7,8-四氢萘-2-胺

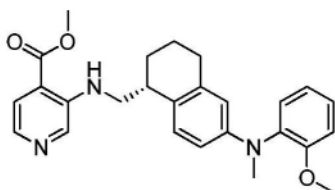
[2323]



[2324] 标题化合物根据用于制品43b的程序、从制品172a以定量收率制备。[M+H]⁺对于C₁₉H₂₄N₂O计算,297;实测,297。

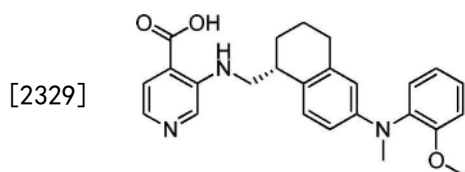
[2325] 制品172c:3-({[(1R)-6-[(2-甲氧基苯基)(甲基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯

[2326]



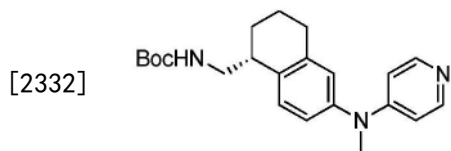
[2327] 标题化合物根据用于制品4d的程序、从制品172b以44%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₆H₂₉N₃O₃计算,432;实测,432。

[2328] 实施例172:3-({[(1R)-6-[(2-甲氧基苯基)(甲基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸



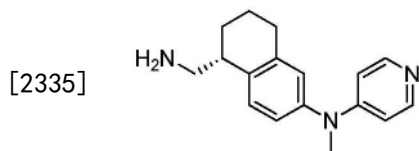
[2330] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品172c以47%收率制备。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.55-1.65 (1H, m), 1.71-1.82 (3H, m), 2.57-2.62 (2H, m), 2.87-2.91 (1H, m), 3.10 (3H, s), 3.25-3.35 (2H, m), 3.73 (3H, s), 6.26-6.31 (2H, m), 6.95-7.15 (4H, m), 7.22-7.29 (1H, m), 7.52 (1H, d, J=4.4Hz), 7.65 (1H, d, J=4.4Hz), 7.96 (s, 1H)。[M+H]⁺对于C₂₅H₂₇N₃O₃计算,418;实测,418。

[2331] 制品173a:N-({[(1R)-6-[甲基(吡啶-4-基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基甲酸叔丁酯



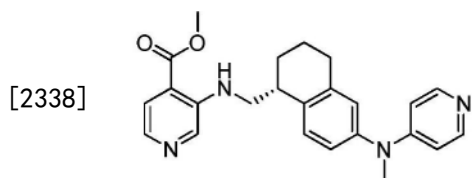
[2333] 标题化合物根据对于制品9a所概述的一般程序、从制品6d和4-甲基氨基吡啶以59%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₂H₂₉N₃O₂计算,368;实测,368。

[2334] 制品173b:N-[(5R)-5-(氨基甲基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-N-甲基吡啶-4-胺



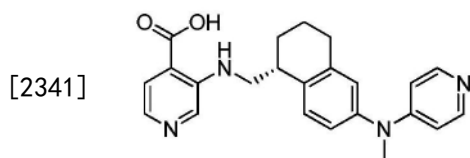
[2336] 标题化合物根据用于制品43b的程序、从制品173a以定量收率制备。[M+H]⁺对于C₁₇H₂₁N₃计算,268;实测,268。

[2337] 制品173c:3-({[(1R)-6-[甲基(吡啶-4-基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



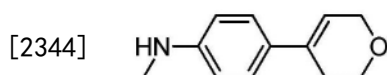
[2339] 标题化合物根据用于制品4d的程序、从制品173b以42%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₄H₂₆N₄O₂计算,403;实测,403。

[2340] 实施例173:3-({[(1R)-6-[甲基(吡啶-4-基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸



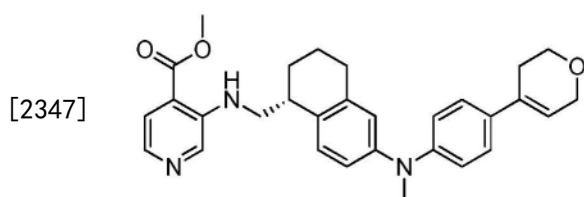
[2342] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品173c以23%收率制备。¹H NMR (400MHz, MeOD) : δ 1.75-1.84 (1H, m), 1.96-2.05 (3H, m), 2.78-2.95 (2H, m), 3.27-3.32 (1H, m), 3.49 (3H, s), 3.55-3.60 (2H, m), 6.84-6.87 (2H, m), 7.04 (1H, d, J=8.1Hz), 7.08 (1H, s), 7.47 (1H, d, J=8.1Hz), 7.78 (2H, br s), 8.09-8.13 (3H, m)。[M+H]⁺对于C₂₃H₂₄N₄O₂计算, 389; 实测, 389。

[2343] 制品174a: 4-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-N-甲基苯胺



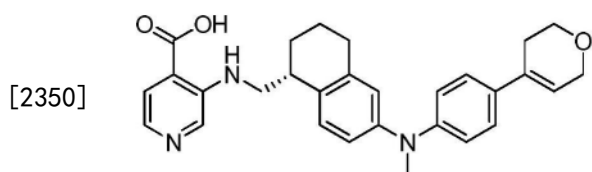
[2345] 在N₂下, 向4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,6-二氢-2H-吡喃(800mg, 3.8mmol)、S-Phos(160mg, 0.38mmol)、Pd₂(dba)₃(72mg, 0.08mmol)、和K₃PO₄(96mg, 3.8mmol)在甲苯/H₂O(100mL/20mL)中的溶液添加4-溴-N-甲基苯胺(712mg, 3.84mmol)。在115℃下搅拌过夜之后, 将反应混合物过滤并浓缩。残余物通过硅胶色谱法(PE:EtOAc=10:1)纯化以给出550mg(76%)作为黄色固体的标题化合物。[M+H]⁺对于C₁₂H₁₅N₂O计算, 190; 实测, 190。

[2346] 制品174b: 3-({[(1R)-6-{[4-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)苯基](甲基)氨基}-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



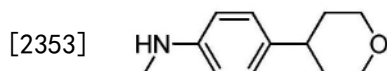
[2348] 标题化合物根据对于制品126c所概述的一般程序、从制品122a和4-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-N-甲基苯胺以15%收率制备。[M+H]⁺对于C₃₀H₃₃N₃O₃计算, 484; 实测, 484。

[2349] 实施例174: 3-({[(1R)-6-{[4-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)苯基](甲基)氨基}-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸



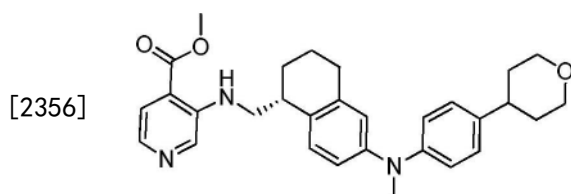
[2351] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品174b以32%收率制备。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ 1.62-1.63 (1H, m), 1.75-1.82 (2H, m), 2.38-2.42 (2H, m), 2.67-2.69 (2H, m), 3.05-3.08 (1H, m), 3.20 (3H, s), 3.46-3.49 (2H, m), 3.76-3.84 (4H, m), 4.17-4.18 (2H, m), 6.09 (1H, s), 6.80-6.86 (4H, t, J=9.0Hz), 7.22-7.24 (1H, d, J=8.1Hz), 7.28-7.31 (2H, d, J=8.4Hz), 7.73-7.75 (1H, d, J=5.7Hz), 7.87-7.89 (1H, d, J=5.1Hz), 8.39 (1H, s)。[M+H]⁺对于C₂₉H₃₁N₃O₃计算, 470; 实测, 470。

[2352] 制品175a: N-甲基-4-(氧杂环己-4-基)苯胺



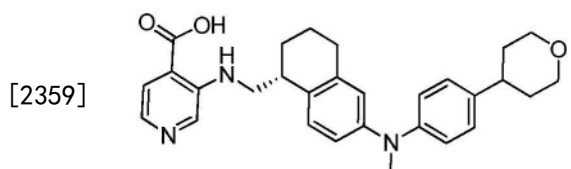
[2354] 在室温下、在 N_2 下,向化合物4-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-N-甲基苯胺(200mg, 1.05mmol)在EtOAc(20mL)中的溶液添加10%Pd/C(50mg)。在1个大气压 H_2 下,将反应搅拌过夜。将反应通过硅藻土过滤并且浓缩以给出180mg(89%)作为黄色固体的标题化合物。 $[M+H]$ 对于 $C_{12}H_{15}NO$ 计算,190;实测,190。

[2355] 制品175b:3-([[(1R)-6-{甲基[4-(氧杂环己-4-基)苯基]氨基}-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基]氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



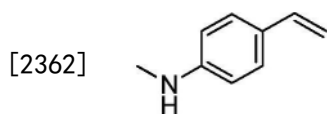
[2357] 标题化合物根据对于制品126c所概述的一般程序、从制品122a和N-甲基-4-(氧杂环己-4-基)苯胺以44%收率制备。 $[M+H]$ 对于 $C_{30}H_{35}N_3O_3$ 计算,486;实测,486。

[2358] 实施例175:3-([[(1R)-6-{甲基[4-(氧杂环己-4-基)苯基]氨基}-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基]氨基)吡啶-4-甲酸



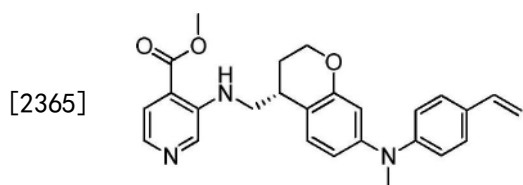
[2360] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品175b以93%收率制备。 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 1.57-1.64 (5H, m), 1.75-1.78 (3H, m), 2.62-2.65 (3H, m), 3.00-3.03 (1H, m), 3.17 (3H, s), 3.35-3.44 (3H, m), 3.51-3.53 (1H, m), 3.89-3.93 (2H, m), 6.70-6.73 (2H, m), 6.88 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.11 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.18 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.54 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 7.1 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 8.33 (1H, s)。 $[M+H]$ 对于 $C_{29}H_{33}N_3O_3$ 计算,472;实测,472。

[2361] 制品176a:4-乙烯基-N-甲基苯胺



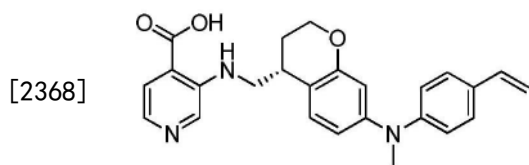
[2363] 标题化合物根据对于制品127a所概述的一般程序、从4-乙烯基苯胺以13%总收率制备。 $[M+H]$ 对于 $C_9H_{11}N$ 计算,134;实测,134。

[2364] 制品176b:3-([[(4R)-7-[(4-乙烯基苯基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基]氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



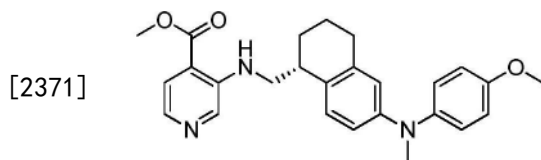
[2366] 标题化合物根据对于制品126c所概述的一般程序、从制品126b和4-乙烯基-N-甲基苯胺以38%收率制备。 $[M+H]$ 对于 $C_{26}H_{27}N_3O_3$ 计算,430;实测,430。

[2367] 实施例176:3-([[(4R)-7-[(4-乙烯基苯基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基]氨基)吡啶-4-甲酸



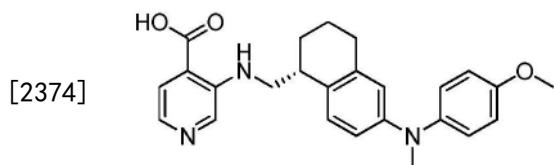
[2369] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品176b以98%收率制备。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ1.87-1.97 (2H, m), 3.05-3.08 (1H, m), 3.20 (3H, s), 3.42-3.49 (1H, m), 3.63-3.69 (1H, m), 4.11-4.18 (2H, m), 5.06-5.10 (1H, m), 5.60-5.66 (1H, m), 6.42-6.43 (1H, m), 6.53-6.67 (2H, m), 6.90 (2H, d, J=8.4Hz), 7.21 (1H, d, J=8.1Hz), 7.33 (2H, d, J=8.7Hz), 7.55 (1H, d, J=4.8Hz), 7.82 (1H, d, J=4.8Hz), 8.36 (1H, s)。[M+H]⁺对于C₂₅H₂₅N₃O₃计算, 416; 实测, 416。

[2370] 制品177a:3-([[(1R)-6-[(4-甲氧基苯基)(甲基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基]氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



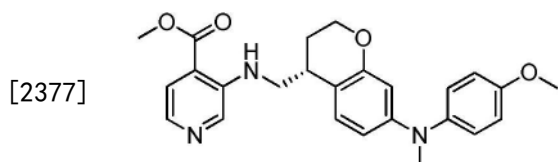
[2372] 标题化合物根据对于制品126c所概述的一般程序、从制品122a和4-甲氧基-N-甲基苯胺以52%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₆H₂₉N₃O₃计算, 432; 实测, 432。

[2373] 实施例177:3-([[(1R)-6-[(4-甲氧基苯基)(甲基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基]氨基)吡啶-4-甲酸



[2375] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品177a以84%收率制备。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ1.60-1.81 (4H, m), 2.59-2.63 (2H, m), 2.99-3.01 (1H, m), 3.13 (3H, s), 3.37-3.56 (2H, m), 3.72 (3H, s), 6.49-6.54 (2H, m), 6.87-6.90 (2H, m), 6.99-7.02 (2H, m), 7.09 (1H, d, J=8.4Hz), 7.77 (1H, d, J=5.1Hz), 7.87 (1H, d, J=5.4Hz), 8.38 (1H, s)。[M+H]⁺对于C₂₅H₂₇N₃O₃计算, 418; 实测, 418。

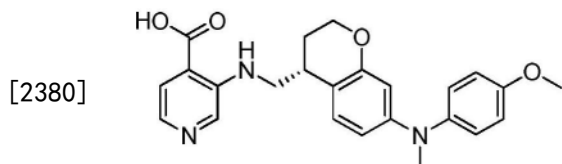
[2376] 制品178a:3-([[(4R)-7-[(4-甲氧基苯基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基]氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



[2378] 标题化合物根据对于制品126c所概述的一般程序、从制品126b和4-甲氧基-N-甲基苯胺以51%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₅H₂₇N₃O₄计算, 434; 实测, 434。

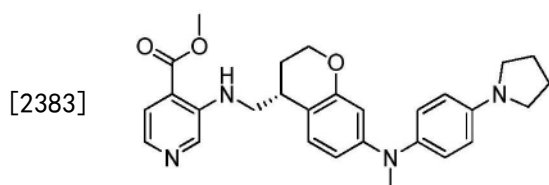
[2379] 实施例178:3-([[(4R)-7-[(4-甲氧基苯基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基]氨基)吡啶-4-甲酸

喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸



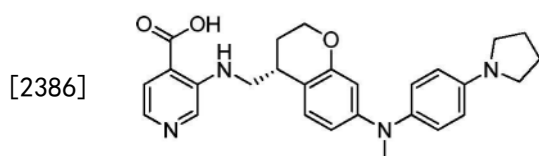
[2381] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品178a以84%收率制备。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ1.80-1.94 (2H, m), 2.97-3.01 (1H, m), 3.11 (3H, s), 3.31-3.38 (1H, m), 3.41-3.46 (1H, m), 3.73 (3H, s), 4.04-4.12 (2H, m), 6.08 (1H, s), 6.22-6.25 (1H, m), 6.89-6.92 (2H, m), 7.02-7.07 (3H, m), 7.56 (1H, d, J=4.8Hz), 7.82 (1H, d, J=5.1Hz), 8.37 (1H, s)。[M+H]⁺对于C₂₄H₂₅N₃O₄计算, 420; 实测, 420。

[2382] 制品179a: 3-({[(4R)-7-{甲基[4-(吡咯烷-1-基)苯基]氨基}-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



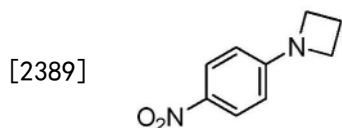
[2384] 标题化合物根据对于制品126c所概述的一般程序、从制品126b和N-甲基-4-(吡咯烷-1-基)苯胺以35%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₈H₃₂N₄O₃计算, 473; 实测, 473。

[2385] 实施例179: 3-({[(4R)-7-{甲基[4-(吡咯烷-1-基)苯基]氨基}-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸



[2387] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品179a以87%收率制备。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ1.79-1.80 (1H, m), 1.86-1.87 (5H, m), 2.97-2.98 (1H, m), 3.25-3.26 (3H, m), 3.38-3.39 (4H, m), 3.40-3.43 (1H, m), 3.55-3.56 (1H, m), 3.59-3.61 (2H, m), 5.96-5.97 (1H, m), 6.12-6.14 (1H, m), 6.52-6.56 (2H, m), 6.99-7.02 (3H, m), 7.53-7.55 (1H, d, J=4.8Hz), 7.80-7.82 (1H, d, J=5.1Hz), 8.36 (1H, s)。[M+H]⁺对于C₂₇H₃₀N₄O₃计算, 459; 实测, 459。

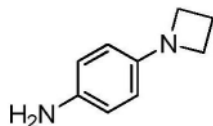
[2388] 制品180a: 1-(4-硝基苯基)氮杂环丁烷



[2390] 在室温下, 将1-氟-4-硝基苯 (5.0g, 35.5mmol) 添加至氮杂环丁烷·HCl (3.98g, 42.55mmol) 和K₂CO₃ (7.34g, 53.19mmol) 在EtOH (100mL) 中的悬浮液, 并且将反应在40℃下搅拌过夜。将反应混合物过滤并且浓缩。将残余物通过硅胶色谱法 (PE:EtOAc=10:1) 纯化以给出化合物700mg (11%) 作为黄色固体的标题化合物。[M+H]⁺对于C₉H₁₀N₂O₂计算, 180; 实测, 180。

[2391] 制品180b:4-(氮杂环丁-1-基)苯胺

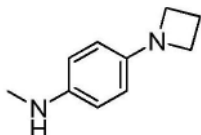
[2392]



[2393] 在室温下、在 N_2 下,将10%Pd/C (70mg)添加至1-(4-硝基苯基)氮杂环丁烷(0.7g, 3.9mmol)在EtOH (15mL)中的溶液。在50psi H_2 下搅拌过夜之后,将反应混合物通过硅藻土过滤并且浓缩以给出580mg (99%)作为棕色油的标题化合物。[M+H]对于 $C_9H_{12}N_2$ 计算,149;实测,149。

[2394] 制品180c:4-(氮杂环丁-1-基)-N-甲基苯胺

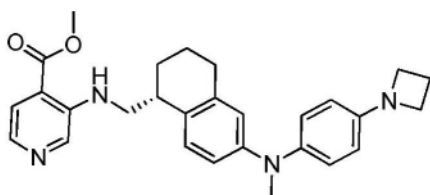
[2395]



[2396] 标题化合物根据对于制品127a所概述的一般程序、从4-(氮杂环丁-1-基)苯胺以73%总收率制备。[M+H]对于 $C_{10}H_{14}N_2$ 计算,163;实测,163。

[2397] 制品180d:3-([[(1R)-6-{[4-(氮杂环丁-1-基)苯基](甲基)氨基}-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基]氨基)吡啶-4-甲酸甲酯

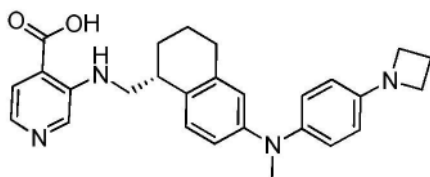
[2398]



[2399] 标题化合物根据对于制品126c所概述的一般程序、从制品122a和4-(氮杂环丁-1-基)-N-甲基苯胺以50%收率制备。[M+H]对于 $C_{28}H_{32}N_4O_2$ 计算,457;实测,457。

[2400] 实施例180:3-([[(1R)-6-{[4-(氮杂环丁-1-基)苯基](甲基)氨基}-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基]氨基)吡啶-4-甲酸

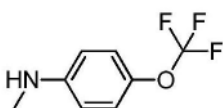
[2401]



[2402] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品180d以73%收率制备。 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 1.59-1.64 (1H, m), 1.70-1.81 (3H, m), 2.24-2.29 (2H, m), 2.56-2.60 (2H, m), 2.95-3.06 (1H, m), 3.11 (3H, s), 3.30-3.42 (1H, m), 3.48-3.52 (1H, m), 3.3-3.79 (4H, m), 6.42-6.45 (4H, m), 6.93-6.95 (2H, m), 7.06-7.08 (1H, m), 7.57 (1H, d, $J=4.5$ Hz), 7.83 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 8.34 (1H, s)。[M+H]对于 $C_{27}H_{30}N_4O_2$ 计算,443;实测,443。

[2403] 制品181a:N-甲基-4-(三氟甲氧基)苯胺

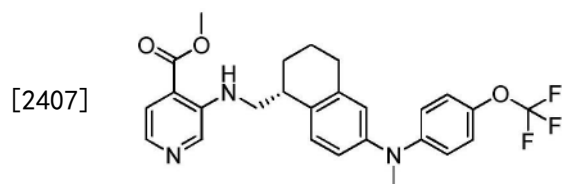
[2404]



[2405] 标题化合物根据对于制品127a所概述的一般程序、从4-(三氟甲氧基)苯胺以68%

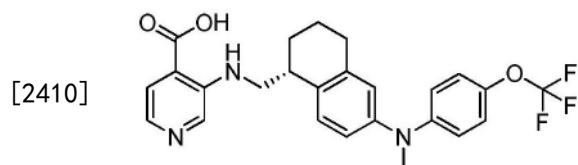
总收率制备。[M+H]对于 $C_8H_8F_3NO$ 计算,192;实测,192。

[2406] 制品181b:3-({[(1R)-6-{甲基[4-(三氟甲氧基)苯基]氨基}-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



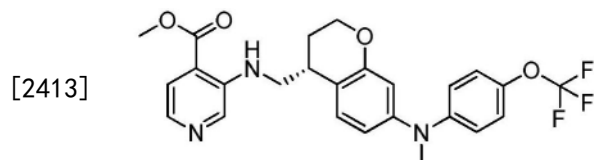
[2408] 标题化合物根据对于制品126c所概述的一般程序、从制品122a和N-甲基-4-(三氟甲氧基)苯胺以67%收率制备。[M+H]对于 $C_{26}H_{26}F_3N_3O_3$ 计算,486;实测,486。

[2409] 实施例181:3-({[(1R)-6-{甲基[4-(三氟甲氧基)苯基]氨基}-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸



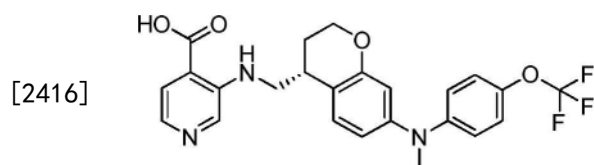
[2411] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品181b以94%收率制备。 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 1.63-1.84(4H, m), 2.65-2.69(2H, m), 3.18-3.20(1H, m), 3.25(3H, s), 3.40-3.47(1H, m), 3.55-3.61(1H, m), 6.85-6.88(4H, m), 7.16(2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.29(1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.55(1H, d, $J=5.1$ Hz), 7.82(1H, d, $J=5.1$ Hz), 8.35(1H, s)。[M+H]对于 $C_{25}H_{24}F_3N_3O_3$ 计算,472;实测,472。

[2412] 制品182a:3-({[(4R)-7-{甲基[4-(三氟甲氧基)苯基]氨基}-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



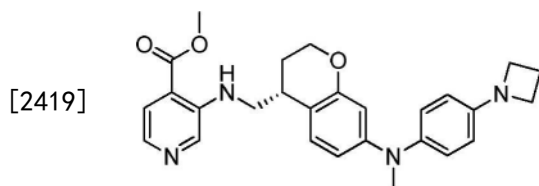
[2414] 标题化合物根据对于制品126c所概述的一般程序、从制品126b和N-甲基-4-(三氟甲氧基)苯胺以32%收率制备。[M+H]对于 $C_{25}H_{24}F_3N_3O_4$ 计算,488;实测,488。

[2415] 实施例182:3-({[(4R)-7-{甲基[4-(三氟甲氧基)苯基]氨基}-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸



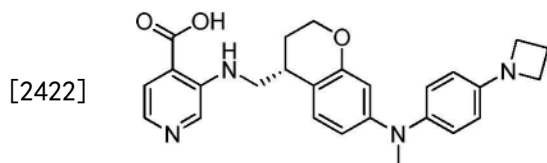
[2417] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品182a以89%收率制备。 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 1.87-1.98(2H, m), 3.05-3.10(1H, m), 3.24(3H, s), 3.44-3.51(1H, m), 3.64-3.70(1H, m), 4.12-4.19(2H, m), 6.45(1H, d, $J=2.4$ Hz), 6.55-6.59(1H, m), 6.94-6.96(2H, m), 7.18-7.26(3H, m), 7.55(1H, d, $J=5.1$ Hz), 7.82(1H, d, $J=5.1$ Hz), 8.38(1H, s)。[M+H]对于 $C_{24}H_{22}F_3N_3O_4$ 计算,474;实测,474。

[2418] 制品183a:3-({[(4R)-7-{{4-(氮杂环丁-1-基)苯基}(甲基)氨基}-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基}甲基)氨基]吡啶-4-甲酸甲酯



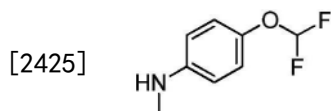
[2420] 标题化合物根据对于制品126c所概述的一般程序、从制品126b和4-(氮杂环丁-1-基)-N-甲基苯胺以51%收率制备。[M+H]对于 $C_{27}H_{30}N_4O_3$ 计算,459;实测,459。

[2421] 实施例183:3-([(4R)-7-{[4-(氮杂环丁-1-基) 苯基] (甲基) 氨基}-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基] 甲基) 氨基) 吡啶-4-甲酸



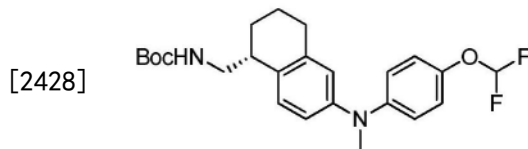
[2423] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品183a以81%收率制备。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ1.82-1.95 (2H, m), 2.24-2.31 (2H, m), 2.94-2.97 (1H, m), 3.07 (3H, s), 3.29-3.37 (1H, m), 3.50-3.58 (1H, m), 3.74-3.79 (4H, m), 4.02-4.13 (2H, m), 5.99 (1H, d, J=2.4Hz), 6.16 (1H, dd, J=8.7Hz, 2.4Hz), 6.40 (2H, d, J=8.4Hz), 6.94 (2H, d, J=8.7Hz), 7.03 (1H, d, J=8.4Hz), 7.54 (1H, d, J=4.8Hz), 7.77 (1H, d, J=4.8Hz), 8.25 (1H, s)。[M+H]⁺对于C₂₆H₂₈N₄O₃计算, 445; 实测, 445。

[2424] 制品184a:4-(二氟甲氧基)-N-甲基苯胺



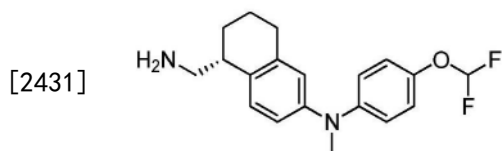
[2426] 标题化合物根据对于制品127a所概述的一般程序、从4-(二氟甲氧基)苯胺以82%收率制备。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ2.82 (3H, s), 3.75 (1H, br s), 6.37 (1H, t, J=75.0Hz), 6.56 (2H, d, J=7.1Hz), 6.98 (2H, d, J=8.4Hz)。[M+H]⁺对于C₈H₉F₇NO计算, 174; 实测, 174。

[2427] 制品184b: N-[(1R)-6-{[4-(二氟甲氧基)苯基](甲基)氨基}-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基)氨基甲酸叔丁酯



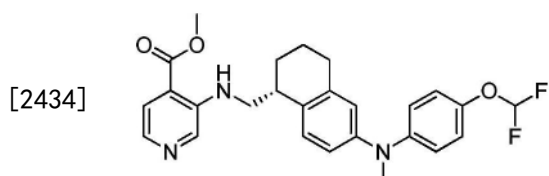
[2429] 标题化合物根据对于制品9a所概述的一般程序、从制品6d和制品184a以59%收率制备。[M+H]对于 $C_{24}H_{30}F_2N_2O_3$ 计算, 433; 实测, 433。

[2430] 制品184c: (5R)-5-(氨基甲基)-N-[4-(二氟甲氧基)苯基]-N-甲基-5,6,7,8-四氢萘-2-胺



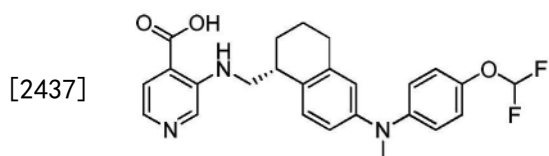
[2432] 标题化合物根据用于制品43b的程序、从制品184b以定量收率制备。[M+H]⁺对于C₁₉H₂₂F₂N₂O计算,333;实测,333。

[2433] 制品184d:3-(([(1R)-6-[[4-(二氟甲氧基)苯基](甲基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基)氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



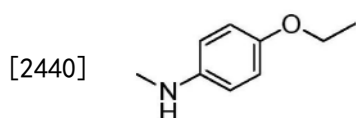
[2435] 标题化合物根据用于制品4d的程序、从制品184c以76%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₆H₂₇F₂N₃O₃计算,468;实测,468。

[2436] 实施例184:3-(([(1R)-6-[[4-(二氟甲氧基)苯基](甲基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基)氨基)吡啶-4-甲酸



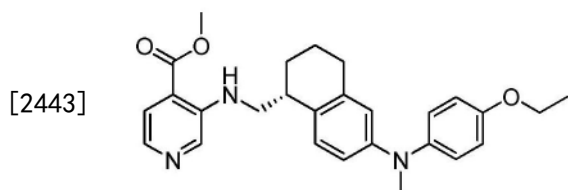
[2438] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品184d以84%收率制备。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ1.64-1.91 (4H, m), 2.65-2.70 (2H, m), 3.03-3.07 (1H, m), 3.32 (3H, s), 3.40-3.46 (1H, m), 3.54-3.59 (1H, m), 6.76-6.80 (2H, m), 6.90-7.28 (6H, m), 7.56 (1H, d, J=4.5Hz), 7.77 (1H, br s), 7.82 (1H, d, J=4.5Hz), 8.33 (1H, s)。[M+H]⁺对于C₂₅H₂₅F₂N₃O₃计算,454;实测,454。

[2439] 制品185a:4-乙氧基-N-甲基苯胺



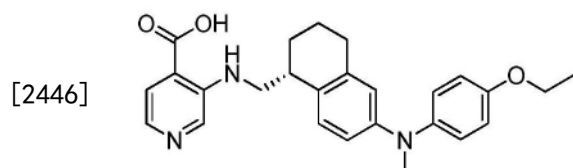
[2441] 标题化合物根据对于制品127a所概述的一般程序、从4-乙氧基苯胺以61%总收率制备。[M+H]⁺对于C₉H₁₃NO计算,152;实测,152。

[2442] 制品185b:3-(([(1R)-6-[[4-乙氧基苯基](甲基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基)氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



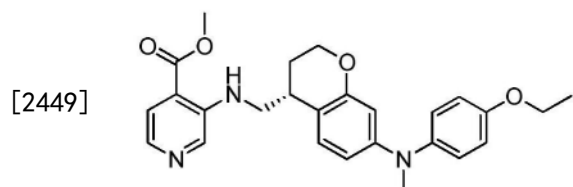
[2444] 标题化合物根据对于制品126c所概述的一般程序、从制品122a和4-乙氧基-N-甲基苯胺以28%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₇H₃₁N₃O₃计算,446;实测,446。

[2445] 实施例185:3-({[(1R)-6-[(4-乙氧基苯基)(甲基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸



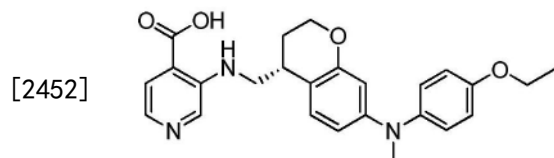
[2447] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品185b以33%收率制备。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 1.32 (3H, t, J=6.9Hz), 1.62-1.78 (4H, m), 2.62-2.63 (2H, m), 2.95-2.97 (1H, m), 3.15 (3H, s), 3.26-3.33 (1H, m), 3.45-3.51 (1H, m), 3.99 (2H, q, J=6.9Hz), 6.51-6.57 (2H, m), 6.88 (2H, d, J=8.7Hz), 7.00 (2H, d, J=8.7Hz), 7.12 (1H, d, J=8.4Hz), 7.57 (1H, d, J=5.1Hz), 7.77 (1H, d, J=5.1Hz), 8.20 (1H, s)。[M+H]⁺对于C₂₆H₂₉N₃O₃计算, 432; 实测, 432。

[2448] 制品186a:3-({[(4R)-7-[(4-乙氧基苯基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



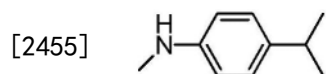
[2450] 标题化合物根据对于制品126c所概述的一般程序、从制品126b和4-乙氧基-N-甲基苯胺以58%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₆H₂₉N₃O₄计算, 448; 实测, 448。

[2451] 实施例186:3-({[(4R)-7-[(4-乙氧基苯基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸



[2453] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品186a以94%收率制备。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.32 (3H, t, J=6.8Hz), 1.81-1.84 (1H, m), 1.92-1.98 (1H, m), 2.99-3.02 (1H, m), 3.13 (3H, s), 3.39-3.45 (1H, m), 3.59-3.63 (1H, m), 4.00 (2H, q, J=6.8Hz), 4.06-4.16 (2H, m), 6.10 (1H, d, J=2.0Hz), 6.25 (2H, dd, J=8.8Hz, 2.0Hz), 6.91 (2H, d, J=8.8Hz), 7.04 (2H, d, J=8.8Hz), 7.07 (2H, d, J=8.8Hz), 7.03-7.09 (3H, m), 7.56 (1H, d, J=4.8Hz), 7.83 (1H, d, J=4.8Hz), 8.37 (1H, s)。[M+H]⁺对于C₂₅H₂₇N₃O₄计算, 434; 实测, 434。

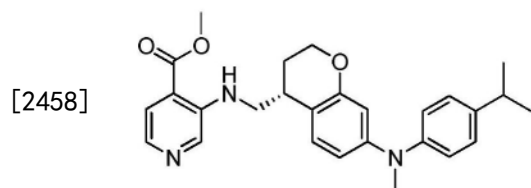
[2454] 制品187a:N-甲基-4-(丙-2-基)苯胺



[2456] 在N₂下、在密封管中, 将1-溴-4-异丙基苯(1.0g, 5.03mmol)、甲胺(25mL, 50.0mmol)、CuI(1.15g, 6.0mmol)、K₂OAc(1.24g, 12.6mmol)和DMF(30mL)的混合物加热至100℃过夜。将混合物冷却至室温, 用水(100mL)稀释, 并且用EtOAc萃取。将有机层干燥(Na₂SO₄), 浓缩, 并且通过硅胶色谱法(PE:EtOAc=10:1)纯化以给出254mg(34%)作为黄色

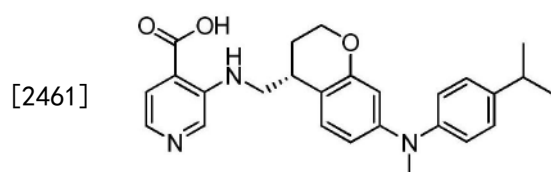
油的标题化合物。 $[M+H]$ 对于 $C_{10}H_{15}N$ 计算,150;实测,150。

[2457] 制品187b:3-({[(4R)-7-{甲基[4-(丙-2-基)苯基]氨基}-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



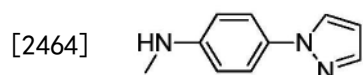
[2459] 标题化合物根据对于制品126c所概述的一般程序、从制品126b和N-甲基-4-(丙-2-基)苯胺以57%收率制备。 $[M+H]$ 对于 $C_{27}H_{31}N_3O_3$ 计算,446;实测,446。

[2460] 实施例187:3-({[(4R)-7-{甲基[4-(丙-2-基)苯基]氨基}-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸



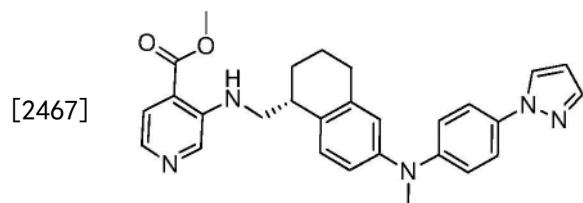
[2462] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品187b以90%收率制备。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 1.19 (6H, d, $J=6.8$ Hz), 1.83-1.99 (2H, m), 2.81-2.88 (1H, m), 3.02-3.05 (1H, m), 3.17 (3H, s), 3.44-3.48 (1H, m), 3.62-3.66 (1H, m), 4.09-4.19 (2H, m), 6.25 (1H, d, $J=1.6$ Hz), 6.40 (1H, dd, $J=8.4$ Hz, 1.6Hz), 6.97 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.13 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.17 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.57 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 7.83 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 8.38 (1H, s)。 $[M+H]$ 对于 $C_{26}H_{29}N_3O_3$ 计算,432;实测,432。

[2463] 制品188a:N-甲基-4-(1H-吡唑-1-基)苯胺



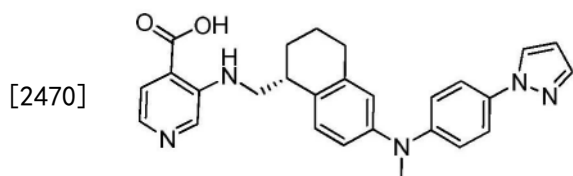
[2465] 标题化合物根据对于制品127a所概述的一般程序、从4-(1H-吡唑-1-基)苯胺以98%总收率制备。 $[M+H]$ 对于 $C_{10}H_{11}N_3$ 计算,174;实测,174。

[2466] 制品188b:3-({[(1R)-6-{甲基[4-(1H-吡唑-1-基)苯基]氨基}-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



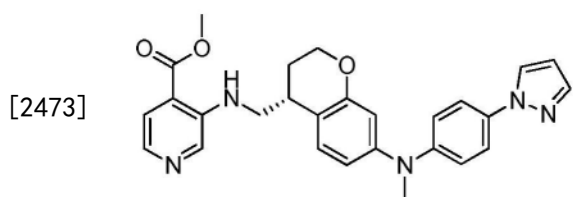
[2468] 标题化合物根据对于制品126c所概述的一般程序、从制品122a和N-甲基-4-(1H-吡唑-1-基)苯胺以32%收率制备。 $[M+H]$ 对于 $C_{28}H_{29}N_5O_2$ 计算,468;实测,468。

[2469] 实施例188:3-({[(1R)-6-{甲基[4-(1H-吡唑-1-基)苯基]氨基}-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸



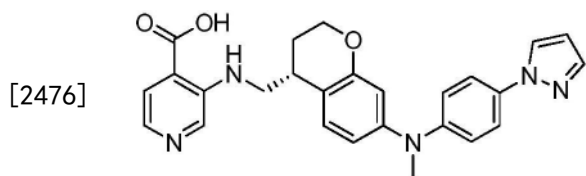
[2471] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品188b以57%收率制备。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ1.64-1.69 (1H, m), 1.79-1.85 (3H, m), 2.67-2.70 (2H, m), 3.07-3.08 (1H, m), 3.26 (3H, s), 3.42-3.47 (1H, m), 3.57-3.61 (1H, m), 6.49 (1H, s), 6.84 (1H, s), 6.86 (1H, d, J=8.4Hz), 6.99 (2H, d, J=8.8Hz), 7.27 (1H, d, J=8.4Hz), 7.57 (1H, d, J=4.8Hz), 7.66 (2H, d, J=8.8Hz), 7.68 (1H, s), 7.83 (1H, d, J=4.8Hz), 8.35 (2H, s)。[M+H]⁺对于C₂₇H₂₇N₅O₂计算, 454; 实测, 454。

[2472] 制品189a: 3-([[(4R)-7-{甲基[4-(1H-吡唑-1-基)苯基]氨基}-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基]氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



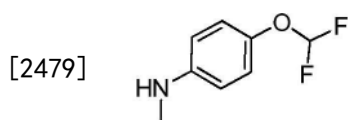
[2474] 标题化合物根据对于制品126c所概述的一般程序、从制品126b和N-甲基-4-(1H-吡唑-1-基)苯胺以52%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₇H₂₇N₅O₃计算, 470; 实测, 470。

[2475] 实施例189: 3-([[(4R)-7-{甲基[4-(1H-吡唑-1-基)苯基]氨基}-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基]氨基)吡啶-4-甲酸



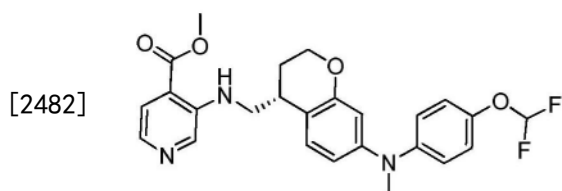
[2477] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品189a以83%收率制备。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ1.85-1.90 (1H, m), 1.97-2.02 (1H, m), 3.07-3.10 (1H, m), 3.24 (3H, s), 3.46-3.52 (1H, m), 3.66-3.71 (1H, m), 4.11-4.22 (2H, m), 6.43 (1H, s), 6.50 (1H, s), 6.55 (1H, d, J=8.4Hz), 7.08 (2H, d, J=8.8Hz), 7.23 (1H, d, J=8.4Hz), 7.57 (1H, d, J=5.2Hz), 7.69 (1H, s), 7.70 (2H, d, J=8.8Hz), 7.85 (1H, d, J=5.2Hz), 8.38 (1H, s), 8.41 (1H, s)。[M+H]⁺对于C₂₆H₂₅N₅O₃计算, 456; 实测, 456。

[2478] 制品190a: 4-(二氟甲氧基)-N-甲基苯胺



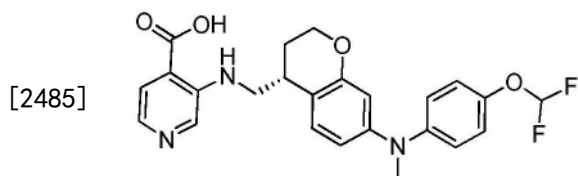
[2480] 标题化合物根据对于制品127a所概述的一般程序、从4-(二氟甲氧基)苯胺以29%总收率制备。[M+H]⁺对于C₈H₉F₂N₂O计算, 174; 实测, 174。

[2481] 制品190b: 3-([[(4R)-7-{[4-(二氟甲氧基)苯基](甲基)氨基}-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基]氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



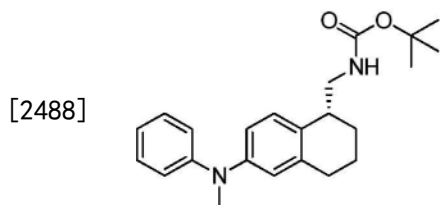
[2483] 标题化合物根据对于制品126c所概述的一般程序、从制品126b和4-(二氟甲氧基)-N-甲基苯胺以75%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₅H₂₅F₂N₃O₄计算,470;实测,470。

[2484] 实施例190:3-({[(4R)-7-{[4-(二氟甲氧基)苯基](甲基)氨基}-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸



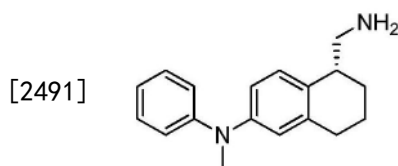
[2486] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品190b以89%收率制备。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ1.83-1.87 (1H, m), 1.94-2.01 (1H, m), 3.04-3.08 (1H, m), 3.19 (3H, s), 3.43-3.49 (1H, m), 3.63-3.68 (1H, m), 4.10-4.20 (2H, m), 6.34 (1H, s), 6.47 (1H, d, J=8.0Hz), 7.03 (2H, d, J=8.8Hz), 7.10 (2H, d, J=8.8Hz), 7.13 (1H, t, J=74.8Hz), 7.19 (1H, d, J=8.8Hz), 7.57 (1H, d, J=4.8Hz), 7.83 (1H, d, J=4.8Hz), 8.38 (1H, s)。[M+H]⁺对于C₂₄H₂₃F₂N₃O₄计算,456;实测,456。

[2487] 制品191a:N-{{[(1R)-6-[甲基(苯基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基}甲酸叔丁酯



[2489] 标题化合物根据用于制品9a的一般程序、从制品6d和N-甲基苯胺以69%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₃H₃₀N₂O₂计算,367;实测,367。

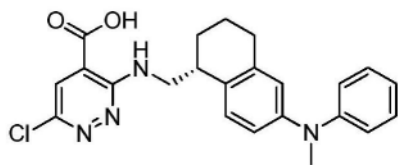
[2490] 制品191b:(5R)-5-(氨基甲基)-N-甲基-N-苯基-5,6,7,8-四氢萘-2-胺



[2492] 标题化合物根据用于制品43b的程序、从制品191a以96%收率制备。[M+H]⁺对于C₁₈H₂₂N₂计算,267;实测,267。

[2493] 制品191c:6-氯-3-({[(1R)-6-[甲基(苯基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸

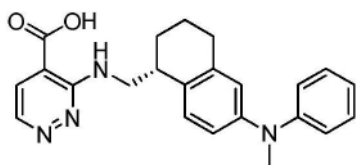
[2494]



[2495] 将制品191b (132mg, 0.5mmol) 在1-丁醇中的0.3M溶液与3,6-二氯吡嗪-4-甲酸 (97mg, 0.5mmol) 和DIEA (304μL, 1.8mmol) 合并。将反应混合物加帽并且加热至80℃持续14h。将混合物用水 (10mL) 稀释并且用EtOAc (3x 15mL) 萃取。将合并的有机层用饱和碳酸氢盐溶液 (30mL) 和盐水 (30mL) 洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 并且在真空中浓缩。推进所得橙色固体 (190mg) 而没有任何进一步纯化。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1.59-1.90 (m, 4H) 2.62-2.73 (m, 2H) 3.10-3.17 (m, 1H) 3.22 (s, 3H) 3.56-3.69 (m, 1H) 3.80-3.92 (m, 1H) 6.76-6.94 (m, 5H) 7.19-7.27 (m, 3H) 7.75-7.79 (m, 1H) 8.15-8.28 (m, 1H)。[M+H] 对于C₂₃H₂₃ClN₄O₂计算, 423; 实测, 423。

[2496] 实施例191: 3-({[(1R)-6-[甲基(苯基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡嗪-4-甲酸

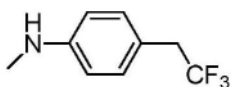
[2497]



[2498] 用甲酸铵 (51mg, 0.8mmol)、和10%Pd/C (Degussa) (25mg) 处理制品191c (171mg, 0.4mmol) 在MeOH (7.1mL) 中的溶液。使用微波辐照将反应混合物加热至50℃持续2h。将粗制的反应混合物通过短的硅藻土柱塞 (plug of Celite) 过滤, 用MeOH (~30mL) 洗涤。将所得滤液在真空中浓缩。将残余物用EtOAc (25mL) 稀释, 用水洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤, 并且在真空中浓缩。将所得残余物通过制备型HPLC纯化以给出21mg (14%) 作为棕褐色固体的标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1.61-1.91 (m, 4H) 2.61-2.74 (m, 2H) 3.06-3.18 (m, 1H) 3.22 (s, 3H) 3.53-3.68 (m, 1H) 3.85-3.96 (m, 1H) 6.75-6.89 (m, 3H) 6.89-6.95 (m, 2H) 7.19-7.28 (m, 3H) 7.67-7.75 (m, 1H) 8.10-8.17 (m, 1H) 8.57-8.63 (m, 1H)。[M+H] 对于C₂₃H₂₄N₄O₂计算, 389; 实测, 389。

[2499] 制品192a: N-甲基-4-(2,2,2-三氟乙基)苯胺

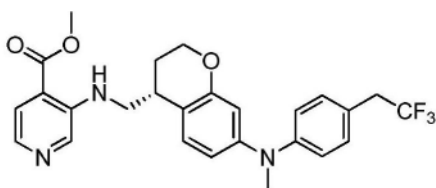
[2500]



[2501] 标题化合物根据用于制品187a的程序、从1-溴-4-(2,2,2-三氟乙基)苯以77%收率制备。[M+H] 对于C₉H₁₀F₃N计算, 190; 实测, 190。

[2502] 制品192b: 3-({[(4R)-7-{甲基[4-(2,2,2-三氟乙基)苯基]氨基}-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯

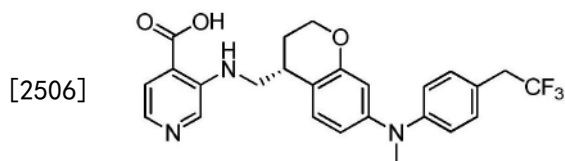
[2503]



[2504] 标题化合物根据对于制品126c所概述的一般程序、从制品126b和N-甲基-4-(2,2,

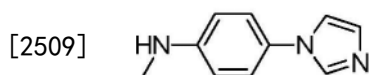
2-三氟乙基)苯胺以47%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₆H₂₆F₃N₃O₃计算,486;实测,486。

[2505] 实施例192:3-([[(4R)-7-{甲基[4-(2,2,2-三氟乙基)苯基]氨基}-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基]氨基)吡啶-4-甲酸



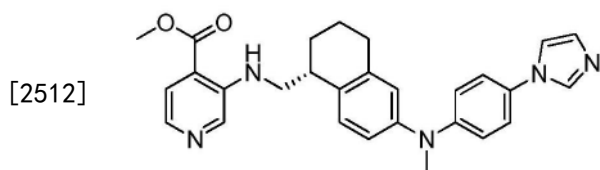
[2507] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品192b以88%收率制备。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ1.84-1.88 (1H, m), 1.95-2.02 (1H, m), 3.06-3.10 (1H, m), 3.20 (3H, s), 3.46-3.58 (3H, m), 3.66-3.70 (1H, m), 4.11-4.22 (2H, m), 6.42 (1H, s), 6.54 (1H, d, J=8.8Hz), 6.95 (2H, d, J=8.0Hz), 7.20-7.23 (3H, m), 7.57 (1H, d, J=4.8Hz), 7.85 (1H, d, J=4.8Hz), 8.40 (1H, s)。[M+H]⁺对于C₂₅H₂₄F₃N₃O₃计算,472;实测,472。

[2508] 制品193a:4-(1H-咪唑-1-基)-N-甲基苯胺



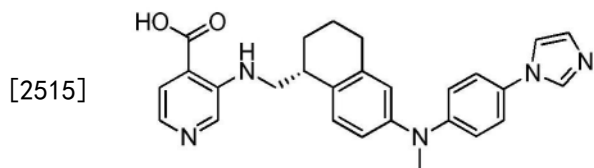
[2510] 标题化合物根据对于制品127a所概述的一般程序、从4-(1H-咪唑-1-基)苯胺以33%总收率制备。[M+H]⁺对于C₁₀H₁₁N₃计算,174;实测,174。

[2511] 制品193b:3-([[(1R)-6-{[4-(1H-咪唑-1-基)苯基](甲基)氨基}-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基]氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



[2513] 标题化合物根据对于制品126c所概述的一般程序、从制品122a和4-(1H-咪唑-1-基)-N-甲基苯胺以43%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₈H₂₉N₅O₂计算,468;实测,468。

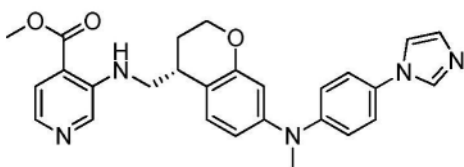
[2514] 实施例193:3-([[(1R)-6-{[4-(1H-咪唑-1-基)苯基](甲基)氨基}-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基]氨基)吡啶-4-甲酸



[2516] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品193b以82%收率制备。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ1.64-1.69 (1H, m), 1.79-1.85 (3H, m), 2.66-2.71 (2H, m), 3.07-3.08 (1H, m), 3.26 (3H, s), 3.39-3.44 (1H, m), 3.56-3.60 (1H, m), 6.86-6.90 (2H, m), 6.97-6.99 (2H, m), 7.07 (1H, s), 7.30 (1H, d, J=6.3Hz), 7.46 (2H, d, J=6.3Hz), 7.57-7.62 (2H, m), 7.81 (1H, d, J=3.6Hz), 8.11 (1H, s), 8.31 (1H, s)。[M+H]⁺对于C₂₇H₂₇N₅O₂计算,454;实测,454。

[2517] 制品194a:3-([[(4R)-7-{[4-(1H-咪唑-1-基)苯基](甲基)氨基}-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基]氨基)吡啶-4-甲酸甲酯

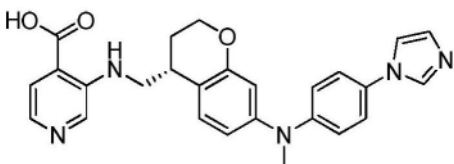
[2518]



[2519] 标题化合物根据对于制品126c所概述的一般程序、从制品126b和4-(1H-咪唑-1-基)-N-甲基苯胺以72%收率制备。[M+H]对于 $C_{27}H_{27}N_5O_3$ 计算,470;实测,470。

[2520] 实施例194:3-([[(4R)-7-{[4-(1H-咪唑-1-基)苯基](甲基)氨基}-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸

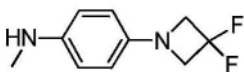
[2521]



[2522] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品194a以81%收率制备。 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 1.87-1.90 (1H, m), 1.98-2.00 (1H, m), 3.06-3.09 (1H, m), 3.25 (3H, s), 3.43-3.48 (1H, m), 3.64-3.69 (1H, m), 4.13-4.20 (2H, m), 6.46 (1H, s), 6.58 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 7.04-7.08 (3H, m), 7.25 (1H, d, $J=6.3$ Hz), 7.50 (2H, d, $J=6.3$ Hz), 7.58 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 7.64 (1H, s), 7.82 (1H, d, $J=3.3$ Hz), 8.13 (1H, s), 8.35 (1H, s)。[M+H]对于 $C_{26}H_{25}N_5O_3$ 计算,456;实测,456。

[2523] 制品195a:4-(3,3-二氟氮杂环丁-1-基)-N-甲基苯胺

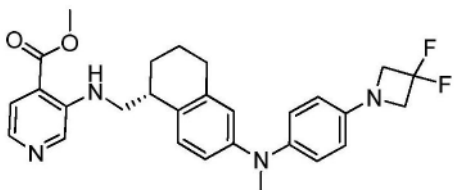
[2524]



[2525] 标题化合物根据对于制品180a、制品180b和制品180c所概述的一般方案、从3,3-二氟氮杂环丁烷盐酸盐以10%总收率制备。[M+H]对于 $C_{10}H_{12}F_2N_2$ 计算,199;实测,199。

[2526] 制品195b:3-([[(1R)-6-{[4-(3,3-二氟氮杂环丁-1-基)苯基](甲基)氨基}-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯

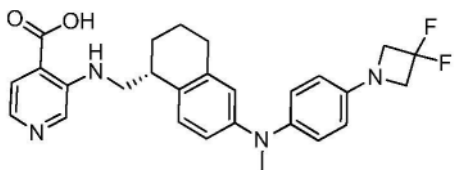
[2527]



[2528] 标题化合物根据对于制品126c所概述的一般程序、从制品122a和4-(3,3-二氟氮杂环丁-1-基)-N-甲基苯胺以39%收率制备。[M+H]对于 $C_{27}H_{28}F_2N_4O_2$ 计算,479;实测,479。

[2529] 实施例195:3-([[(1R)-6-{[4-(3,3-二氟氮杂环丁-1-基)苯基](甲基)氨基}-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸

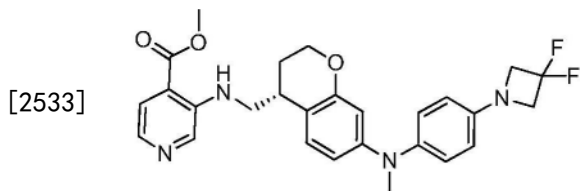
[2530]



[2531] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品195b以90%收率制备。 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 1.59-1.65 (1H, m), 1.76-1.81 (3H, m), 2.57-2.63 (2H, m), 2.96-3.01

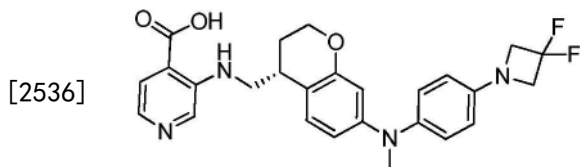
(1H,m), 3.14 (3H,s), 3.33-3.41 (1H,m), 3.47-3.54 (1H,m), 4.24 (4H,t, J=12.3Hz), 6.48 (1H,s), 6.51 (1H,d, J=8.8Hz), 6.57 (2H,d, J=8.4Hz), 7.00 (2H,d, J=8.4Hz), 7.09 (1H,d, J=8.8Hz), 7.55 (1H,d, J=4.8Hz), 7.81 (1H,d, J=4.8Hz), 8.32 (1H,s)。[M+H]⁺对于C₂₇H₂₈F₂N₄O₂计算, 479; 实测, 479。

[2532] 制品196a: 3-({[(4R)-7-{[4-(3,3-二氟氮杂环丁-1-基)苯基](甲基)氨基}-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



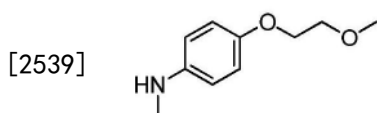
[2534] 标题化合物根据对于制品126c所概述的一般程序、从制品126b和4-(3,3-二氟氮杂环丁-1-基)-N-甲基苯胺以35%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₇H₂₈F₂N₄O₃计算, 495; 实测, 495。

[2535] 实施例196: 3-({[(4R)-7-{[4-(3,3-二氟氮杂环丁-1-基)苯基](甲基)氨基}-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸



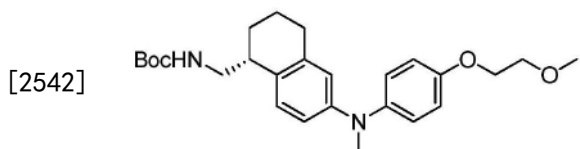
[2537] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品196a以86%收率制备。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 1.78-1.86 (1H,m), 1.90-1.98 (1H,m), 2.97-3.02 (1H,m), 3.12 (3H,s), 3.40-3.47 (1H,m), 3.59-3.65 (1H,m), 4.05-4.14 (2H,m), 4.25 (4H,t, J=12.0Hz), 6.07 (1H,s), 6.23 (1H,d, J=6.6Hz), 6.58 (2H,d, J=8.4Hz), 7.03 (2H,d, J=8.4Hz), 7.06 (1H,d, J=6.6Hz), 7.56 (1H,d, J=3.9Hz), 7.84 (1H,d, J=3.9Hz), 8.37 (1H,s)。[M+H]⁺对于C₂₆H₂₆F₂N₄O₃计算, 481; 实测, 481。

[2538] 制品197a: 4-(2-甲氧基乙氧基)-N-甲基苯胺



[2540] 标题化合物根据对于制品127a所概述的一般程序、从4-(2-甲氧基乙氧基)苯胺以88%收率制备。[M+H]⁺对于C₁₀H₁₅NO₂计算, 182; 实测, 182。

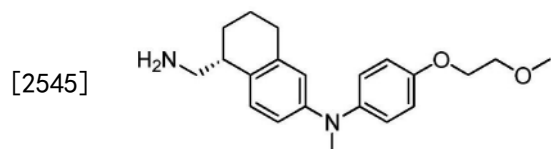
[2541] 制品197b: N-({[(1R)-6-{[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基](甲基)氨基}-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)甲酸叔丁酯



[2543] 标题化合物根据对于制品9a所概述的一般程序、从制品6d和制品197a以53%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₆H₃₆N₂O₄计算, 441; 实测, 441。

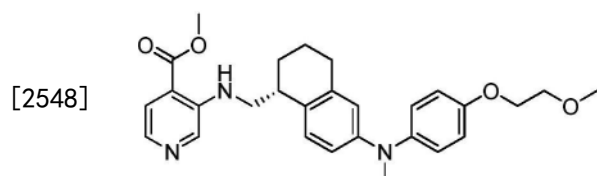
[2544] 制品197c: (5R)-5-(氨基甲基)-N-[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-N-甲基-5,6,7,8-

四氢萘-2-胺



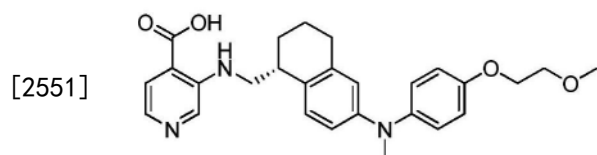
[2546] 标题化合物根据用于制品43b的程序、从制品197b以定量收率制备。[M+H]⁺对于C₂₁H₂₈N₂O₂计算,341;实测,341。

[2547] 制品197d:3-({[(1R)-6-{[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基](甲基)氨基}-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



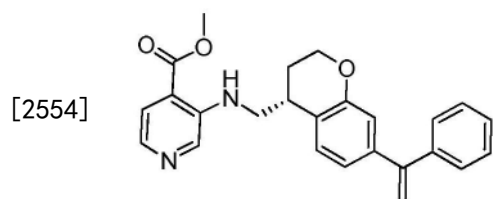
[2549] 标题化合物根据用于制品4d的程序、从制品197c以52%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₈H₃₃N₃O₄计算,476;实测,476。

[2550] 实施例197:3-({[(1R)-6-{[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基](甲基)氨基}-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸



[2552] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品197d以62%收率制备。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ1.60-1.79 (4H, m), 2.0-2.65 (2H, m), 2.98-3.02 (1H, m), 3.15 (3H, s), 3.30 (3H, s), 3.38-3.54 (2H, m), 3.65 (2H, s), 4.06 (2H, s), 6.51-6.58 (2H, m), 6.91 (2H, d, J=8.0Hz), 7.00 (2H, d, J=7.8Hz), 7.12 (1H, d, J=8.3Hz), 7.56 (1H, br s), 7.82 (1H, br s), 7.84 (1H, br s), 8.32 (1H, br s), 13.4 (1H, br s)。[M+H]⁺对于C₂₇H₃₁N₃O₄计算,462;实测,462。

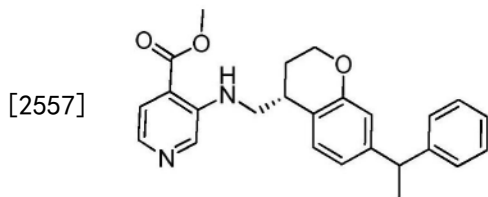
[2553] 制品198a:3-({[(4R)-7-(1-苯基乙烯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



[2555] 向4,4,5,5-四甲基-2-(1-苯基-乙烯基)-[1,3,2]二氧杂环戊硼烷(612mg, 2.66mmol)、S-Phos(55mg, 0.13mmol)、Pd(OAc)₂(15mg, 0.0665mmol)和K₃PO₄(708mg, 3.33mmol)在ACN/H₂O(30mL/10mL)中的溶液添加制品126b(500mg, 1.33mmol)。在120℃下、在N₂下将反应混合物搅拌过夜。将溶剂通过真空除去,并且将残余物通过硅胶色谱法(PE: EtOAc=3:1)纯化以给出200mg(38%)的标题化合物。[M+H]⁺对于C₂₅H₂₄N₂O₃计算,401;实测,401。

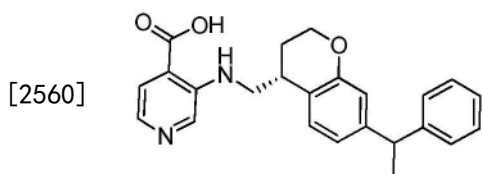
[2556] 制品198b:3-({[(4R)-7-(1-苯基乙基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯

基)吡啶-4-甲酸甲酯



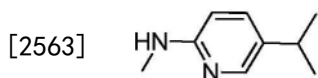
[2558] 在室温下、在N₂下,将10%Pd/C (20mg) 添加至制品198a (0.1g, 0.25mmol) 在EtOH (15mL) 中的溶液。在50psi的H₂下搅拌过夜之后,将反应混合物通过硅藻土过滤并且浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化以给出50mg (50%) 作为棕色油的标题化合物。[M+H] 对于C₂₅H₂₆N₂O₃ 计算, 403; 实测, 403。

[2559] 实施例198:3-({[(4R)-7-(1-苯基乙基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸



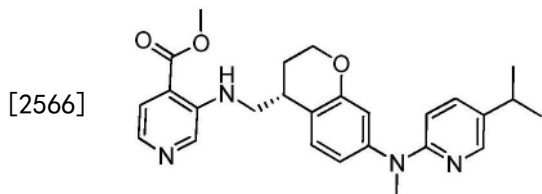
[2561] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品198b以83%收率制备。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ1.52 (3H, d, J=7.2Hz) 1.80-1.90 (1H, m) , 1.91-1.99 (1H, m) , 3.03-3.09 (1H, m) , 3.43-3.49 (1H, m) , 3.62-3.68 (1H, m) , 4.04 (1H, t, J=7.2Hz) , 4.09-4.18 (2H, m) , 6.64 (1H, s) , 6.75 (1H, d, J=8.0Hz) , 7.14-7.29 (6H, m) , 7.58 (1H, d, J=5.2Hz) , 7.84 (1H, d, J=5.2Hz) , 8.40 (1H, s) 。[M+H]⁺对于C₂₄H₂₄N₉O₃计算, 389; 实测, 389。

[2562] 制品199a:5-异丙基-N-甲基吡啶-2-胺



[2564] 将5-异丙基-吡啶-2-基胺(0.5g, 3.67mmol)在干燥的THF中的溶液用N₂吹扫并且冷却至-78℃。逐滴添加n-BuLi(1.62mL, 4.04mmol)。将反应在0℃下搅拌持续0.5h,并且然后逐滴添加碘甲烷(0.25mL, 4.04mmol)。将所得混合物搅拌过夜,同时加温至室温。添加水(20mL),并且将混合物用EtOAc萃取。将有机层经Na₂SO₄干燥,浓缩,并且通过硅胶色谱法(10%至30%EtOAc于PE中)纯化以给出200mg(36%)作为棕色油的标题化合物。[M+H]对于C₉H₁₄N₂计算,151;实测,151。

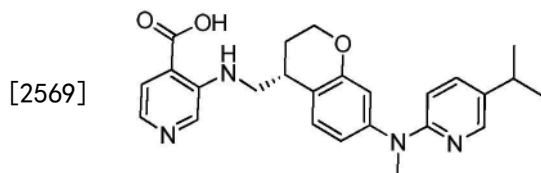
[2565] 制品199b:3-({[(4R)-7-{甲基[5-(丙-2-基)吡啶-2-基]氨基}-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



[2567] 标题化合物根据对于制品126c所概述的一般程序、从制品126b和5-异丙基-N-甲基吡啶-2-胺以65%收率制备。[M+H]对于 $C_{26}H_{30}N_4O_3$ 计算, 447; 实测, 447。

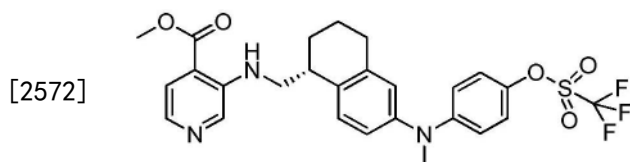
[2568] 实施例199:3-({[(4R)-7-{甲基[5-(丙-2-基)吡啶-2-基]氨基}-3,4-二氢-2H-1-

苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸



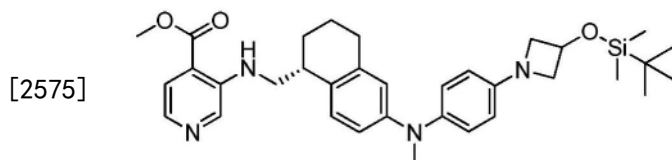
[2570] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品199b以82%收率制备。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 1.16 (6H, d, J=7.2Hz), 1.85-1.93 (1H, m), 1.95-2.06 (1H, m), 2.73-2.84 (1H, m), 3.09-3.16 (1H, m), 3.32 (3H, s), 3.48-3.56 (1H, m), 3.69-3.75 (1H, m), 4.12-4.26 (2H, m), 6.57 (1H, d, J=8.1Hz), 6.64 (1H, d, J=2.4Hz), 6.74 (1H, dd, J=8.1Hz, 1.8Hz), 7.32 (1H, d, J=8.4Hz), 7.36 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.4Hz), 7.57 (1H, d, J=5.1Hz), 7.85 (1H, d, J=5.1Hz), 8.04 (1H, d, J=1.8Hz), 8.42 (1H, s)。[M+H]⁺对于C₂₅H₂₈N₄O₃计算, 433; 实测, 433。

[2571] 制品200a: 3-([[(1R)-6-{甲基[4-(三氟甲烷磺酰基氧基)苯基]氨基}-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



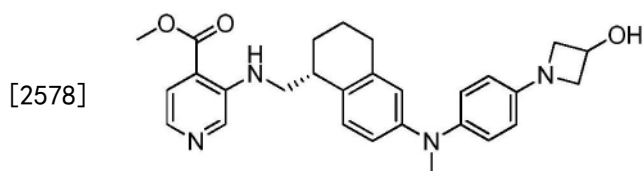
[2573] 在0℃下,向制品165c(576mg, 1.37mmol)和吡啶(217mg, 2.75mmol)在THF(10mL)中的溶液缓慢添加Tf₂O(407mg, 1.44mmol)。将混合物在室温下搅拌持续2h。将混合物浓缩并且通过硅胶色谱法(PE:EtOAc=2:1)纯化以给出553mg(73%)作为黄色油的标题化合物。[M+H]⁺对于C₂₆H₂₆F₃N₃O₅S计算, 550; 实测, 550。

[2574] 制品200b: 3-([[(1R)-6-[4-{3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]氮杂环丁-1-基}苯基](甲基)氨基}-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



[2576] 标题化合物根据用于制品126c的程序、从制品200a和3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]氮杂环丁烷以55%收率制备。[M+H]⁺对于C₃₄H₄₆N₄O₃Si计算, 587; 实测, 587。

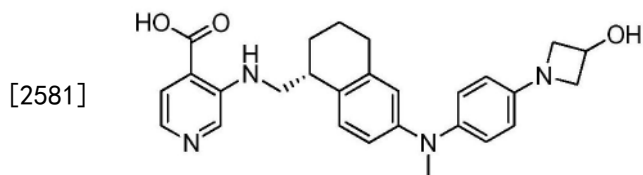
[2577] 制品200c: 3-([[(1R)-6-{[4-(3-羟基氮杂环丁-1-基)苯基](甲基)氨基}-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



[2579] 标题化合物根据用于制品165c的程序、从制品200b以89%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₈H₃₂N₄O₃计算, 473; 实测, 473。

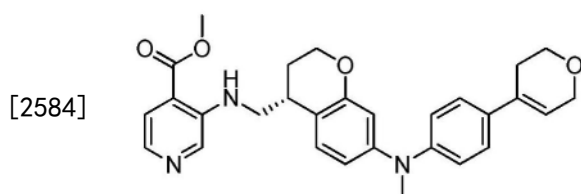
[2580] 实施例200: 3-([[(1R)-6-{[4-(3-羟基氮杂环丁-1-基)苯基](甲基)氨基}-1,2,

3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸



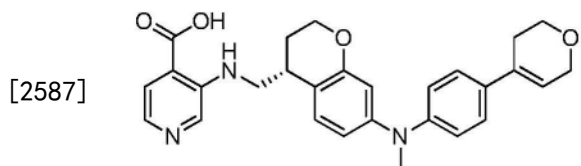
[2582] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品200c以95%收率制备。 ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 1.58-1.79 (4H, m), 2.56-2.60 (2H, m), 2.92-2.95 (1H, m), 3.09 (3H, s), 3.26-3.32 (1H, m), 3.35-3.58 (4H, m), 4.02 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.50-4.54 (1H, m), 6.39-6.45 (4H, m), 6.92 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 7.05 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.54 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 7.78 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 8.26 (1H, s)。[M+H] $^+$ 对于 $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3$ 计算, 459; 实测, 459。

[2583] 制品201a: 3-({[(4R)-7-{[4-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)苯基](甲基)氨基}-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



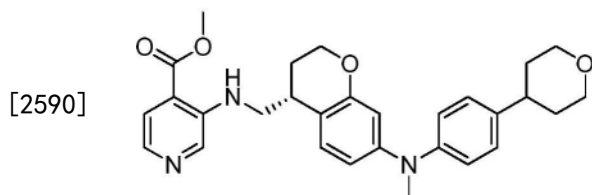
[2585] 标题化合物根据对于制品126c所概述的一般程序、从制品126b和制品174a以49%收率制备。[M+H] $^+$ 对于 $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4$ 计算, 486; 实测, 486。

[2586] 实施例201: 3-({[(4R)-7-{[4-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)苯基](甲基)氨基}-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸



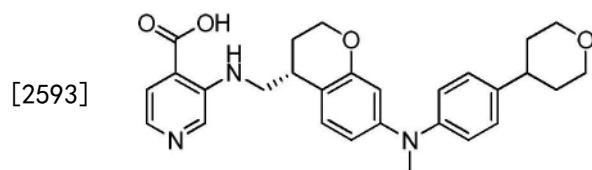
[2588] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品201a以83%收率制备。 ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 1.86-1.98 (2H, m), 2.38-2.40 (2H, m), 3.03-3.08 (1H, m), 3.19 (3H, s), 3.42-3.50 (1H, m), 3.63-3.68 (1H, m), 3.77-3.80 (2H, m), 4.11-4.19 (4H, m), 6.12 (1H, m), 6.39 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 6.50-6.53 (1H, m), 6.93 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.18 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.33 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.55 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 7.82 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 8.37 (1H, s)。[M+H] $^+$ 对于 $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4$ 计算, 472; 实测, 472。

[2589] 制品202a: 3-({[(4R)-7-{甲基[4-(氧杂环己-4-基)苯基]氨基}-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



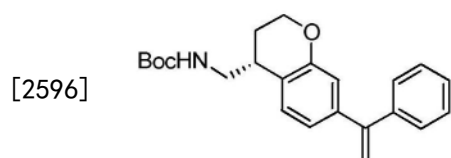
[2591] 标题化合物根据对于制品126c所概述的一般程序、从制品126b和制品175a以42%收率制备。[M+H] $^+$ 对于 $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4$ 计算, 488; 实测, 488。

[2592] 实施例202:3-({[(4R)-7-{甲基[4-(氧杂环己-4-基)苯基]氨基}-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸



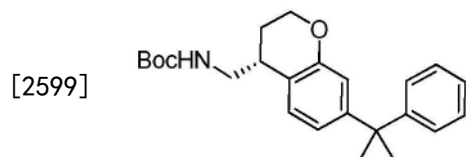
[2594] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品202a以96%收率制备。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 1.59-1.67 (4H, m), 1.85-1.94 (2H, m), 2.67-2.70 (1H, m), 3.00-3.04 (1H, m), 3.22 (3H, s), 3.39-3.46 (3H, m), 3.59-3.65 (1H, m), 3.90-3.94 (2H, m), 4.09-4.14 (2H, m), 6.26 (1H, d, J=2.8Hz), 6.27-6.43 (1H, m), 6.94-6.97 (2H, m), 7.12-7.17 (3H, m), 7.54 (1H, d, J=4.8Hz), 7.80 (1H, d, J=4.8Hz), 8.34 (1H, s). [M+H]⁺对于C₂₈H₃₁N₃O₄计算, 474; 实测, 474。

[2595] 制品203a:N-{{[(4R)-7-(1-苯基乙烯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基甲酸叔丁酯



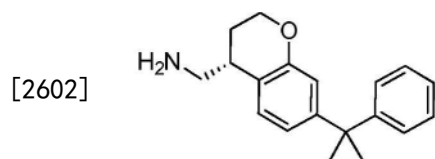
[2597] 标题化合物根据用于制品198a的程序、从制品18d和4,4,5,5-四甲基-2-(1-苯基-乙烯基)-[1,3,2]二氧杂环戊硼烷以87%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₂H₂₇NO₃计算, 309; 实测, 309。

[2598] 制品203b:N-{{[(4R)-7-(1-苯基环丙基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基甲酸叔丁酯



[2600] 将制品203a (0.2g, 0.548mmol) 在DCE (5mL) 中的溶液用N₂吹扫并且冷却至0℃。将二乙基锌 (3.3mL, 3.3mmol) 逐滴添加至反应混合物。在搅拌持续10min之后, 逐滴添加二碘甲烷 (1.76g, 6.576mmol)。将反应混合物搅拌过夜, 同时加温至室温。添加水 (10mL), 并且将混合物用EtOAc萃取。将有机层干燥 (Na₂SO₄) 并浓缩。将残余物通过硅胶色谱法 (PE:EtOAc=10:1) 纯化以给出13mg (6%) 作为棕色油的标题化合物。[M+H]⁺对于C₂₄H₂₉NO₃计算, 323; 实测, 323。

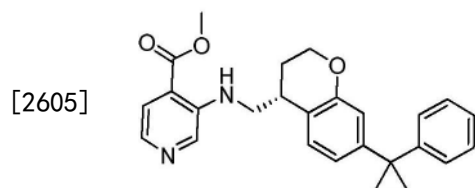
[2601] 制品203c:[(4R)-7-(1-苯基环丙基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲胺



[2603] 在室温下, 将制品203b (30mg) 在HCl溶液 (2.0M于EtOAc中, 10mL) 中的混合物搅拌持续2h。将溶液浓缩并且用于下一反应而没有进一步纯化。[M+H]⁺对于C₁₉H₂₁NO计算, 263; 实测, 263。

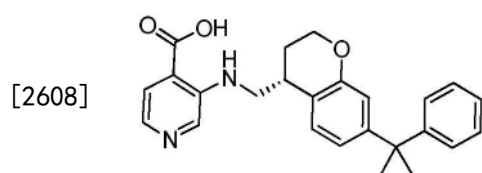
测, 263。

[2604] 制品203d: 3-({[(4R)-7-(1-苯基环丙基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



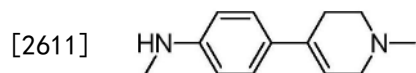
[2606] 标题化合物根据用于制品4d的程序、从制品203c以40%收率制备。[M+H]对于 $C_{26}H_{26}N_2O_3$ 计算, 415; 实测, 415。

[2607] 实施例203: 3-({[(4R)-7-(1-苯基环丙基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸



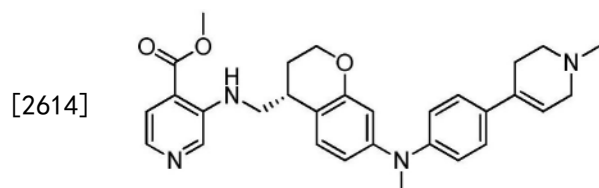
[2609] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品203d以63%收率制备。 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 1.19 (4H, s), 1.80-1.87 (1H, m), 1.91-2.01 (1H, m), 3.04-3.09 (1H, m), 3.42-3.51 (1H, m), 3.62-3.69 (1H, m), 4.08-4.20 (2H, m), 6.57 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 6.70 (1H, dd, $J=7.8$ Hz, 1.8Hz), 7.15-7.30 (6H, m), 7.57 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 7.84 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 8.40 (1H, s)。[M+H]对于 $C_{25}H_{24}N_2O_3$ 计算, 401; 实测, 401。

[2610] 制品204a: N-甲基-4-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯胺



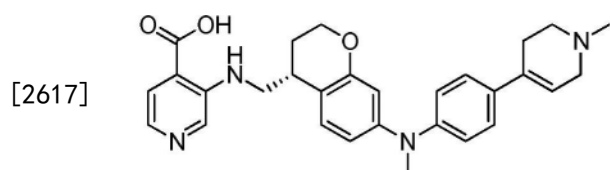
[2612] 标题化合物根据用于制备制品174a的一般程序、使用1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-硼酸频哪醇酯、以37%收率制备。[M+H]对于 $C_{13}H_{18}N_2$ 计算, 203; 实测, 203。

[2613] 制品204b: 3-({[(4R)-7-{甲基[4-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯基]氨基}-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



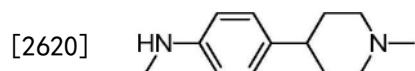
[2615] 标题化合物根据对于制品126c所概述的一般程序、从制品126b和制品204a以20%收率制备。[M+H]对于 $C_{30}H_{34}N_4O_3$ 计算, 499; 实测, 499。

[2616] 实施例204: 3-({[(4R)-7-{甲基[4-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯基]氨基}-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸



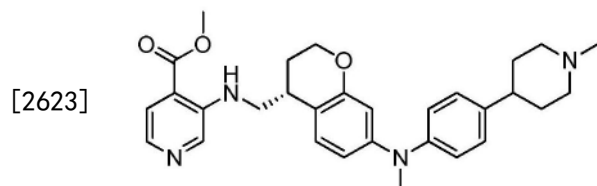
[2618] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品204b以16%收率制备。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ1.82-1.98(m, 2H), 2.77-3.04(m, 6H), 3.04-3.08(m, 1H), 3.20(s, 3H), 3.30-3.76(m, 5H), 4.11-4.16(m, 2H), 6.05(s, 1H), 6.43(d, 1H, J=2.1Hz), 6.55(dd, 1H, J=2.1Hz, 8.1Hz), 6.91(d, 2H, J=8.7Hz), 7.21(d, 1H, J=7.8Hz), 7.35(d, 2H, J=8.7Hz), 7.55(d, 1H, J=5.4Hz), 7.81(d, 1H, J=4.8Hz), 8.36(s, 1H)。[M+H]⁺对于C₂₉H₃₂N₄O₃计算, 485; 实测, 485。

[2619] 制品205a: N-甲基-4-(1-甲基哌啶-4-基)苯胺



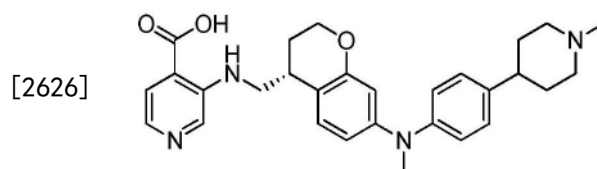
[2621] 标题化合物根据用于制品175a的一般程序、从制品204a以90%收率制备。[M+H]⁺对于C₁₃H₂₀N₂计算, 205; 实测, 205。

[2622] 制品205b: 3-({[(4R)-7-{甲基[4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基]氨基}-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



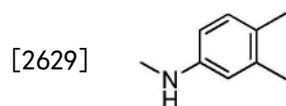
[2624] 标题化合物根据对于制品126c所概述的一般程序、从制品126b和制品205a以18%收率制备。[M+H]⁺对于C₃₀H₃₆N₄O₃计算, 501; 实测, 501。

[2625] 实施例205: 3-({[(4R)-7-{甲基[4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基]氨基}-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸



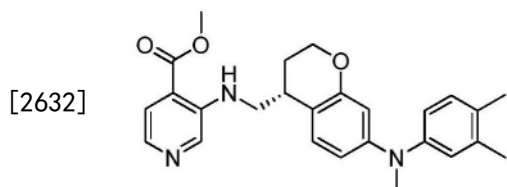
[2627] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品205b以14%收率制备。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ1.90-1.93(m, 6H), 2.72(s, 3H), 3.00-3.03(m, 3H), 3.16(s, 3H), 3.39-3.61(m, 5H), 4.09-4.10(m, 2H), 6.29(d, 1H, J=2.1Hz), 6.43(dd, 1H, J=2.1, 8.7Hz), 6.96(d, 2H, J=8.4Hz), 7.14(d, 3H, J=8.7Hz), 7.56(d, 1H, J=5.4Hz), 7.82(d, 1H, J=5.1Hz), 8.36(s, 1H)。[M+H]⁺对于C₂₉H₃₄N₄O₃计算, 487; 实测, 487。

[2628] 制品206a: N,3,4-三甲基苯胺



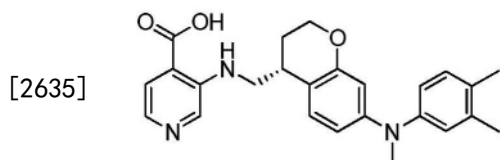
[2630] 标题化合物根据对于制品127a所概述的一般程序、从3,4-二甲基苯胺以33%总收率制备。[M+H]⁺对于C₉H₁₃N计算, 136; 实测, 136。

[2631] 制品206b: 3-({[(4R)-7-[(3,4-二甲基苯基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



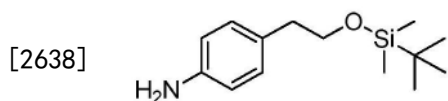
[2633] 标题化合物根据对于制品126c所概述的一般程序、从制品126b和N,3,4-三甲基苯胺以43%收率制备。[M+H]对于 $C_{26}H_{29}N_3O_3$ 计算,432;实测,432。

[2634] 实施例206:3-([(4R)-7-[(3,4-二甲基苯基) (甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基)氨基)吡啶-4-甲酸



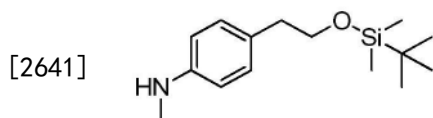
[2636] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品206b以87%收率制备。 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 1.79-1.97 (2H, m), 2.16 (6H, s), 2.99-3.03 (1H, m), 3.13 (3H, s), 3.39-3.48 (1H, m), 3.59-3.65 (1H, m), 4.05-4.17 (2H, m), 6.19 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 6.32-6.36 (1H, m), 6.75-6.79 (1H, m), 6.85 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 7.03-7.10 (2H, m), 7.54 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 7.82 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 8.36 (1H, s)。[M+H]对于 $C_{25}H_{27}N_3O_3$ 计算,418;实测,418。

[2637] 制品207a:4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)苯胺



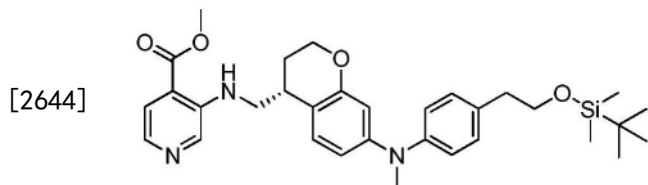
[2639] 标题化合物根据用于制品165a的程序、从2-(4-氨基苯基)乙-1-醇以定量收率制备。[M+H]对于 $C_{14}H_{25}NOSi$ 计算,252;实测,252。

[2640] 制品207b:4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-N-甲基苯胺



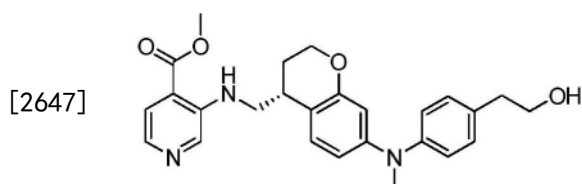
[2642] 标题化合物根据对于制品127a所概述的一般程序、从4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)苯胺以49%总收率制备。[M+H]对于 $C_{15}H_{27}NOSi$ 计算,266;实测,266。

[2643] 制品207c:3-([(4R)-7-[(4-{2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]乙基}苯基)-(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基)氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



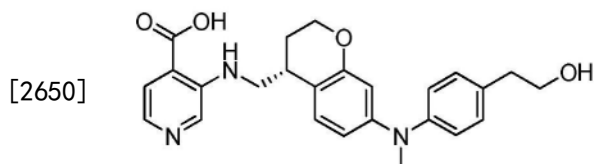
[2645] 标题化合物根据对于制品126c所概述的一般程序、从制品126b和制品207b以39%收率制备。[M+H]对于 $C_{32}H_{43}N_3O_4Si$ 计算,562;实测,562。

[2646] 制品207d:3-([(4R)-7-[(4-{2-羟基乙基}苯基) (甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基)氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



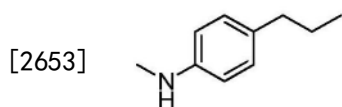
[2648] 标题化合物根据用于制品165c的程序、从制品207c以80%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₆H₂₉N₃O₄计算,448;实测,448。

[2649] 实施例207:3-({[(4R)-7-{[4-(2-羟基乙基)苯基](甲基)氨基}-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸



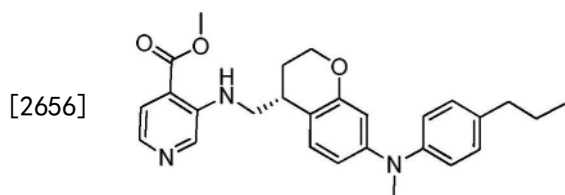
[2651] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品207d以95%收率制备。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 1.79-1.95 (2H, m), 2.65 (2H, t, J=7.2Hz), 3.01-3.04 (1H, m), 3.12 (3H, s), 3.43-3.48 (1H, m), 3.53-3.66 (3H, m), 4.08-4.15 (2H, m), 6.24 (1H, d, J=2.4Hz), 6.37-6.40 (1H, m), 6.92-6.95 (2H, m), 7.11-7.13 (3H, m), 7.56 (1H, d, J=5.1Hz), 7.83 (1H, d, J=4.8Hz), 8.38 (1H, s)。[M+H]⁺对于C₂₅H₂₇N₃O₄计算,434;实测,434。

[2652] 制品208a:N-甲基-4-丙基苯胺



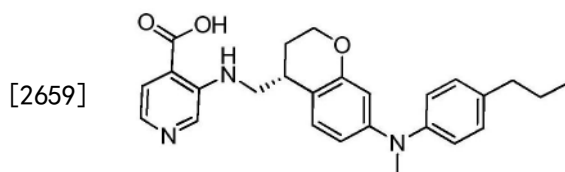
[2654] 标题化合物根据对于制品127a所概述的一般程序、从4-丙基苯胺以95%总收率制备。[M+H]⁺对于C₁₀H₁₅N计算,150;实测,150。

[2655] 制品208b:3-({[(4R)-7-[甲基(4-丙基苯基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



[2657] 标题化合物根据对于制品126c所概述的一般程序、从制品126b和N-甲基-4-丙基苯胺以24%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₇H₃₁N₃O₃计算,446;实测,446。

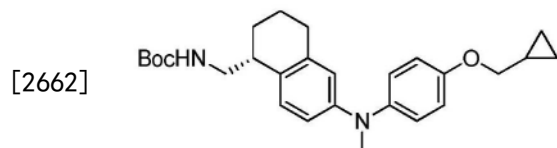
[2658] 实施例208:3-({[(4R)-7-[甲基(4-丙基苯基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸



[2660] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品208b以88%收率制备。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 0.89 (3H, t, J=7.2Hz), 1.50-1.63 (2H, m), 1.81-1.87 (1H, m), 1.91-

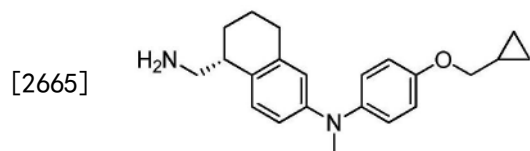
2.01 (1H, m), 2.99-3.12 (1H, m), 3.17 (3H, s), 3.40-3.50 (3H, m), 3.61-3.68 (1H, m), 4.06-4.21 (2H, m), 6.25 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 6.40 (1H, dd, $J=8.4\text{Hz}, 2.4\text{Hz}$), 6.96 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.11 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.13 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.56 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 7.84 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 8.39 (1H, s)。[M+H]⁺对于C₂₆H₂₉N₃O₃计算, 432; 实测, 432。

[2661] 制品209a: N- {[(1R) -6- {[4- (环丙基甲氧基) 苯基] (甲基) 氨基} -1,2,3,4-四氢萘-1-基] 甲基} 氨基甲酸叔丁酯



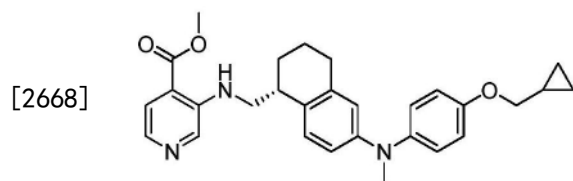
[2663] 标题化合物根据对于制品9a所概述的一般程序、从4- (环丙基甲氧基) -N-甲基苯胺和制品6d以66%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₇H₃₆N₂O₃计算, 437; 实测, 437。

[2664] 制品209b: (5R) -5- (氨基甲基) -N-[4- (环丙基甲氧基) 苯基] -N-甲基-5,6,7,8-四氢萘-2-胺



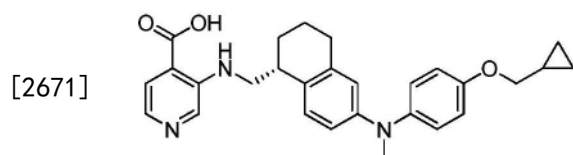
[2666] 标题化合物根据用于制品43b的程序、从制品209a以定量收率制备。[M+H]⁺对于C₂₂H₂₈N₂O计算, 337; 实测, 337。

[2667] 制品209c: 3- ([(1R) -6- {[4- (环丙基甲氧基) 苯基] (甲基) 氨基} -1,2,3,4-四氢萘-1-基] 甲基) 氨基) 吡啶-4-甲酸甲酯



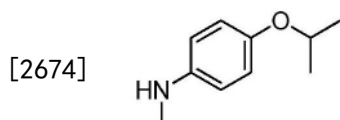
[2669] 标题化合物根据用于制品4d的程序、从制品209b以72%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₉H₃₃N₃O₃计算, 472; 实测, 472。

[2670] 实施例209: 3- ([(1R) -6- {[4- (环丙基甲氧基) 苯基] (甲基) 氨基} -1,2,3,4-四氢萘-1-基] 甲基) 氨基) 吡啶-4-甲酸



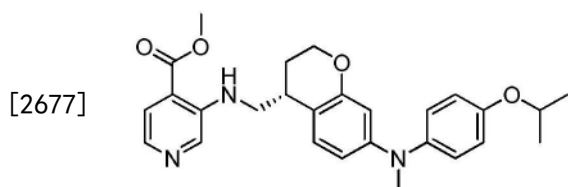
[2672] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品209c以89%收率制备。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 0.24 (2H, s), 0.49 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 1.11-1.17 (1H, m), 1.52-1.58 (1H, m), 1.68-1.75 (3H, m), 2.53-2.58 (2H, m), 2.90-2.95 (1H, s), 3.07 (3H, s), 3.25-3.46 (2H, m), 3.71 (2H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 6.43 (1H, s), 6.48 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 6.81 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 6.92 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.04 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.50 (1H, s), 7.74 (1H, s), 8.22 (1H, s)。[M+H]⁺对于C₂₈H₃₁N₃O₃计算, 458; 实测, 458。

[2673] 制品210a:4-异丙氧基-N-甲基苯胺



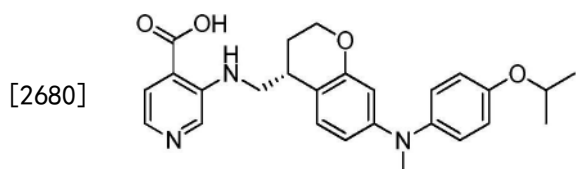
[2675] 标题化合物根据对于制品127a所概述的一般程序、从4-异丙氧基苯胺以96%总收率制备。[M+H]对于 $C_{10}H_{15}NO$ 计算,166;实测,166。

[2676] 制品210b:3-({[(4R)-7-{甲基[4-(丙-2-基氧基)苯基]氨基}-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



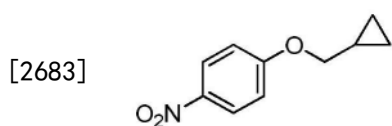
[2678] 标题化合物根据对于制品126c所概述的一般程序、从制品126b和4-异丙氧基-N-甲基苯胺以45%收率制备。[M+H]对于 $C_{27}H_{31}N_3O_4$ 计算,462;实测,462。

[2679] 实施例210:3-({[(4R)-7-{甲基[4-(丙-2-基氧基)苯基]氨基}-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸



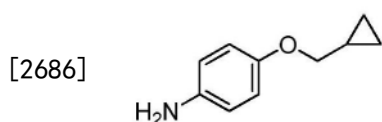
[2681] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品210b以78%收率制备。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 1.26 (6H, d, $J=6.0$ Hz), 1.79-1.86 (1H, m), 1.91-2.01 (1H, m), 2.97-3.05 (1H, m), 3.13 (3H, s), 3.40-3.46 (1H, m), 3.59-3.64 (1H, m), 4.05-4.17 (2H, m), 4.50-4.60 (1H, m), 6.10 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 6.26 (1H, dd, $J=8.4$ Hz, 2.4Hz), 6.89 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.02 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.08 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.56 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 7.83 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 8.37 (1H, s)。[M+H]对于 $C_{26}H_{29}N_3O_4$ 计算,448;实测,448。

[2682] 制品211a:1-(环丙基甲氧基)-4-硝基苯



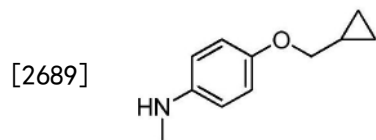
[2684] 将4-硝基苯酚(5.0g, 35.9mmol)添加至(溴甲基)环丙烷(10.7g, 79.07mmol)和 K_2CO_3 (19.9g, 143.76mmol)在DMF(80mL)中的悬浮液,并且在40℃下将反应搅拌过夜。将反应混合物用水(300mL)稀释并用EtOAc(100mL×3)萃取。将有机物用盐水(50mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并浓缩。残余物通过硅胶色谱法(0-5%EtOAc/PE)纯化以给出6.77g(98%)作为无色油的标题化合物。[M+H]对于 $C_{10}H_{11}NO_3$ 计算,194;实测,194。

[2685] 制品211b:4-(环丙基甲氧基)苯胺



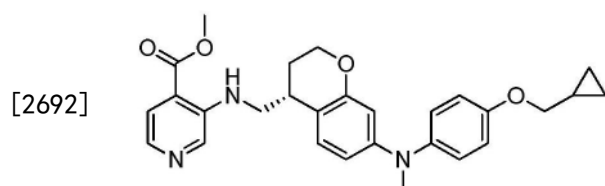
[2687] 在 N_2 下,将10%Pd/C(680mg)添加至制品211a(6.77g,35.1mmol)在EtOAc(70mL)中的溶液,并且在室温下、在 H_2 下,将反应混合物搅拌过夜。将反应混合物通过硅藻土过滤并且浓缩以给出5.72g(100%)作为棕色油的标题化合物。 $[M+H]$ 对于 $C_{10}H_{13}NO$ 计算,164;实测,164。

[2688] 制品211c:4-(环丙基甲氧基)-N-甲基苯胺



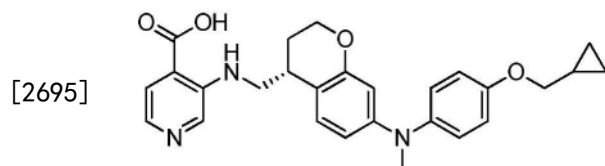
[2690] 标题化合物根据对于制品127a所概述的一般程序、从制品211b以91%总收率制备。 $[M+H]$ 对于 $C_{11}H_{15}NO$ 计算,178;实测,178。

[2691] 制品211d:3-([[(4R)-7-{[4-(环丙基甲氧基)苯基](甲基)氨基}-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基]氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



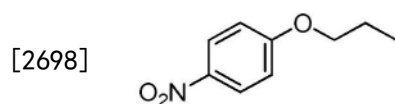
[2693] 标题化合物根据对于制品126c所概述的一般程序、从制品126b和制品211c以55%收率制备。 $[M+H]$ 对于 $C_{28}H_{31}N_3O_4$ 计算,474;实测,474。

[2694] 实施例211:3-([[(4R)-7-{[4-(环丙基甲氧基)苯基](甲基)氨基}-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基]氨基)吡啶-4-甲酸



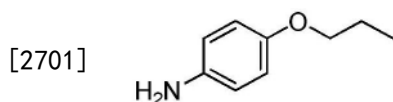
[2696] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品210b以89%收率制备。 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 0.29-0.34 (2H, m), 0.53-0.60 (2H, m), 1.16-1.24 (1H, m), 1.77-2.01 (2H, m), 2.96-3.05 (1H, m), 3.13 (3H, s), 3.39-3.47 (1H, m), 3.58-3.65 (1H, m), 3.79 (2H, d, $J=6.9$ Hz), 4.03-4.19 (2H, m), 6.09 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 6.25 (1H, dd, $J=8.4$ Hz, 2.4Hz), 6.91 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.03 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.07 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.56 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 7.83 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 8.37 (1H, s)。 $[M+H]$ 对于 $C_{27}H_{29}N_3O_4$ 计算,460;实测,460。

[2697] 制品212a:1-硝基-4-丙氧基苯



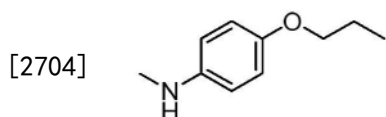
[2699] 标题化合物根据用于制品211a的程序、以98%收率制备。 $[M+H]$ 对于 $C_9H_{11}NO_3$ 计算,182;实测,182。

[2700] 制品212b:4-丙氧基苯胺



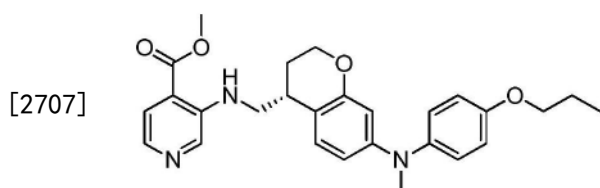
[2702] 标题化合物根据用于制品211b的程序、从制品212a以100%收率制备。[M+H]对于 $C_9H_{13}NO$ 计算,152;实测,152。

[2703] 制品212c:N-甲基-4-丙氧基苯胺



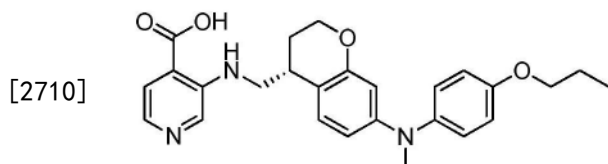
[2705] 标题化合物根据对于制品127a所概述的一般程序、从4-丙氧基苯胺以86%总收率制备。[M+H]对于 $C_{10}H_{15}NO$ 计算,166;实测,166。

[2706] 制品212d:3-({[(4R)-7-[甲基(4-丙氧基苯基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



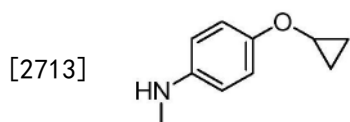
[2708] 标题化合物根据对于制品126c所概述的一般程序、从制品126b和制品212c以56%收率制备。[M+H]对于 $C_{28}H_{31}N_3O_4$ 计算,462;实测,462。

[2709] 实施例212:3-({[(4R)-7-[甲基(4-丙氧基苯基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸



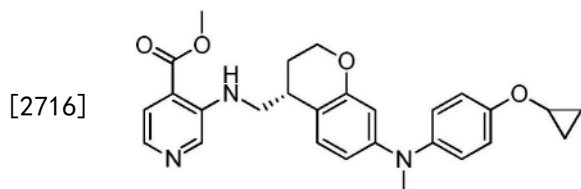
[2711] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品212d以88%收率制备。 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 0.95 (3H, t, $J=7.5$ Hz), 1.68-1.96 (4H, m), 2.99-3.03 (1H, m), 3.12 (3H, s), 3.40-3.47 (1H, m), 3.59-3.65 (1H, m), 3.90 (2H, t, $J=6.3$ Hz), 4.09-4.14 (2H, m), 6.10 (1H, s), 6.25 (1H, dd, $J=8.4$ Hz, 1.5Hz), 6.89-6.92 (2H, m), 7.02-7.08 (3H, m), 7.59 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 7.84 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 8.39 (1H, s)。[M+H]对于 $C_{26}H_{29}N_3O_4$ 计算,448;实测,448。

[2712] 制品213a:4-环丙氧基-N-甲基苯胺



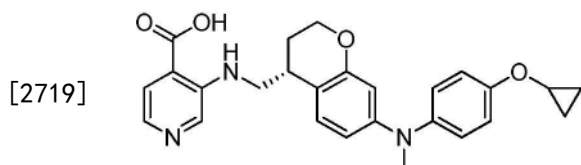
[2714] 标题化合物根据用于制品187a的程序、从1-溴-4-环丙氧基苯以17%收率制备。[M+H]对于 $C_{10}H_{13}NO$ 计算,164;实测,164。

[2715] 制品213b:3-({[(4R)-7-[(4-环丙氧基苯基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



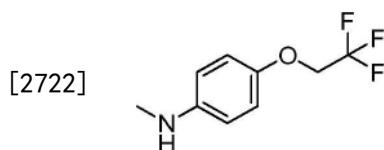
[2717] 标题化合物根据对于制品126c所概述的一般程序、从制品126b和制品213a以22%收率制备。[M+H]对于 $C_{27}H_{29}N_3O_4$ 计算,460;实测,460。

[2718] 实施例213:3-([[(4R)-7-[(4-环丙氧基苯基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基]氨基)吡啶-4-甲酸



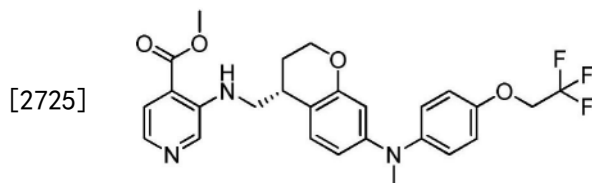
[2720] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品213b以59%收率制备。 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 0.62-0.68 (2H, m), 0.73-0.80 (2H, m), 1.77-2.01 (2H, m), 2.96-3.05 (1H, m), 3.14 (3H, s), 3.39-3.47 (1H, m), 3.59-3.65 (1H, m), 3.78-3.85 (1H, m), 4.04-4.19 (2H, m), 6.11 (1H, d, $J=1.5$ Hz), 6.31 (1H, dd, $J=8.4$ Hz, 1.5Hz), 7.01-7.10 (5H, m), 7.56 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 7.83 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 8.37 (1H, s)。[M+H]对于 $C_{26}H_{27}N_3O_4$ 计算,446;实测,446。

[2721] 制品214a:N-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯胺



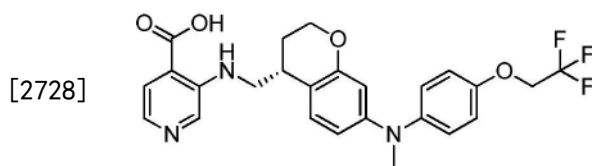
[2723] 标题化合物根据对于制品127a所概述的一般程序、从4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯胺以98%总收率制备。[M+H]对于 $C_9H_{10}F_3NO$ 计算,206;实测,206。

[2724] 制品214b:3-([[(4R)-7-{甲基[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]氨基}-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基]氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



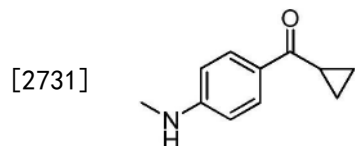
[2726] 标题化合物根据对于制品126c所概述的一般程序、从制品126b和制品214a以35%收率制备。[M+H]对于 $C_{26}H_{26}F_3N_3O_4$ 计算,502;实测,502。

[2727] 实施例214:3-([[(4R)-7-{甲基[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]氨基}-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基]氨基)吡啶-4-甲酸



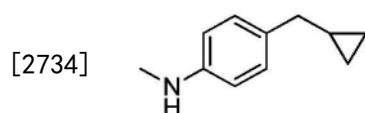
[2729] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品214b以62%收率制备。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ1.78-2.03 (2H, m), 2.98-3.07 (1H, m), 3.15 (3H, s), 3.41-3.49 (1H, m), 3.60-3.67 (1H, m), 4.05-4.20 (2H, m), 4.73 (2H, q, J=9.0Hz), 6.17 (1H, d, J=2.1Hz), 6.31 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.1Hz), 7.01-7.12 (5H, m), 7.56 (1H, d, J=4.8Hz), 7.84 (1H, d, J=4.8Hz), 8.39 (1H, s)。[M+H]对于C₂₅H₂₄F₃N₃O₄计算, 488; 实测, 488。

[2730] 制品215a: 环丙基(4-(甲基氨基)苯基)甲酮



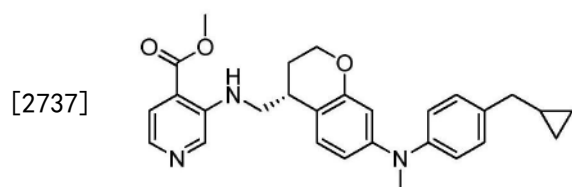
[2732] 标题化合物根据用于制品187a的程序、从4-溴苯基环丙基酮以57%收率制备。[M+H]对于C₁₁H₁₃N计算, 176; 实测, 176。

[2733] 制品215b: 4-(环丙基甲基)-N-甲基苯胺



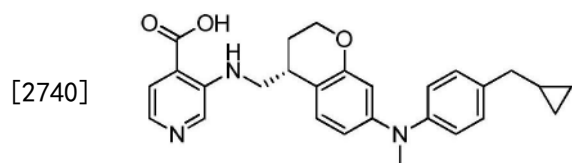
[2735] 将制品215a (0.5g, 2.85mmol)、一水合肼 (0.3ml) 和氢氧化钾 (0.4g) 添加至乙二醇 (5ml), 并且将混合物加热至回流持续1h。然后通过敞口加热持续2h来将一水合肼和水煮掉。将反应混合物冷却并且在水 (20ml) 与乙酸乙酯 (30ml) 之间分配, 并且分离有机层。水层用乙酸乙酯 (30ml) 萃取并且合并的有机相用水 (15ml) 和盐水 (15ml) 洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 并且浓缩。残余物通过硅胶色谱法 (0-10% EtOAc/PE) 纯化以给出0.22g (48%) 作为无色油的标题化合物。[M+H]对于C₁₁H₁₅N计算, 162; 实测, 162。

[2736] 制品215c: 3-({[(4R)-7-{[4-(环丙基甲基)苯基](甲基)氨基}-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



[2738] 标题化合物根据对于制品126c所概述的一般程序、从制品126b和制品215b以40%收率制备。[M+H]对于C₂₈H₃₁N₃O₃计算, 458; 实测, 458。

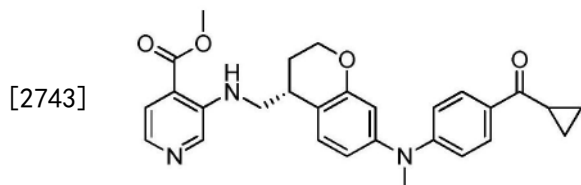
[2739] 实施例215: 3-({[(4R)-7-{[4-(环丙基甲基)苯基](甲基)氨基}-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸



[2741] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品215c以85%收率制备。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ0.15-0.21 (2H, m), 0.43-0.50 (2H, m), 0.90-1.01 (1H, m), 1.80-1.90 (1H, m), 1.91-2.03 (1H, m), 2.45 (2H, d, J=7.2Hz), 3.01-3.07 (1H, m), 3.18 (3H, s), 3.41-3.50 (1H, m), 3.61-3.68 (1H, m), 4.06-4.21 (2H, m), 6.26 (1H, d, J=2.1Hz), 6.41 (1H, dd, J=

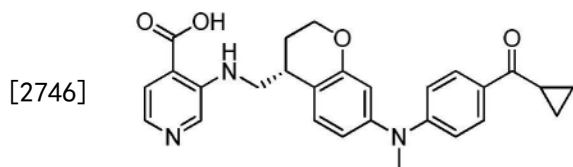
8.4Hz, 2.1Hz), 6.97 (2H, d, J=7.8Hz), 7.14 (1H, d, J=8.4Hz), 7.19 (2H, d, J=8.7Hz), 7.56 (1H, d, J=4.8Hz), 7.56 (1H, d, J=4.8Hz), 8.38 (1H, s)。[M+H] 对于 $C_{27}H_{29}N_3O_3$ 计算, 444; 实测, 444。

[2742] 制品216a: 3-({[(4R)-7-[(4-环丙烷羰基苯基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



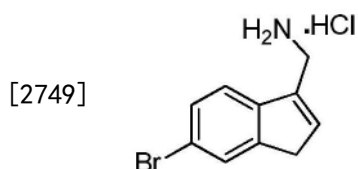
[2744] 标题化合物根据对于制品126c所概述的一般程序、从制品126b和制品215a以58%收率制备。[M+H] 对于 $C_{28}H_{29}N_3O_4$ 计算, 472; 实测, 472。

[2745] 实施例216: 3-({[(4R)-7-[(4-环丙烷羰基苯基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸



[2747] 标题化合物根据用于实施例1的程序、从制品215c以92%收率制备。 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 0.92-0.95 (4H, m), 1.88-2.07 (2H, m), 2.72-2.82 (1H, m), 3.11-3.20 (1H, m), 3.30 (3H, s), 3.49-3.57 (1H, m), 3.70-3.76 (1H, m), 4.15-4.27 (2H, m), 6.67 (1H, s), 6.75 (1H, d, J=7.5Hz), 6.81 (2H, d, J=8.4Hz), 7.38 (1H, d, J=8.4Hz), 7.58 (1H, d, J=4.8Hz), 7.85 (1H, d, J=4.8Hz), 7.89 (2H, d, J=8.4Hz), 8.41 (1H, s)。[M+H] 对于 $C_{27}H_{27}N_3O_4$ 计算, 458; 实测, 458。

[2748] 制品217a: (6-溴-1H-茚-3-基)甲胺, 盐酸盐

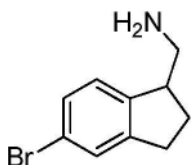


[2750] 在室温下, 向5-溴-1-茚满酮(10.0g, 47.4mmol)和 ZnI_2 (100mg)在甲苯(100mL)中的溶液添加TMSCN(15.0mL, 94.8mmol)。将溶液在60℃下加热过夜。将反应冷却至室温并且添加THF(50mL)。在室温下逐滴添加LAH(40.0mL, 2.4M, 94.8mmol), 并且将反应在40℃下加热持续3h。在室温下添加EtOAc(50mL), 将反应混合物搅拌持续30min。添加水(10mL), 并且将反应搅拌持续30min并且然后干燥(Na_2SO_4), 过滤, 并且在真空中浓缩至棕色油。

[2751] 向此棕色油在甲苯(50mL)中的溶液添加HCl/二氧六环(30mL, 1.0M), 并且将反应在回流下搅拌持续10min。将反应冷却至室温, 并且将固体通过过滤收集以给出8.6g(70%)作为黄色固体的粗制的标题化合物。[M+H] 对于 $C_{10}H_{10}BrN$ 计算, 224, 226; 实测, 224, 226。

[2752] 制品217b: (5-溴-2,3-二氢-1H-茚-1-基)甲胺

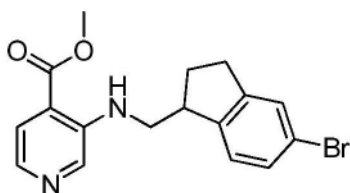
[2753]



[2754] 在室温下,向制品217a (3.0g, 11.5mmol) 在MeOH (50mL) 和AcOH (5mL) 中的溶液添加雷尼Ni (300mg)。在50psi的H₂下,将混合物在50℃下搅拌过夜。在过滤之后,将溶剂在真空下除去。残余物用EtOAc稀释并且用K₂CO₃碱化至pH 8。将有机层分离,用盐水洗涤,干燥 (Na₂SO₄) 并且浓缩以给出2.2g (85%) 作为棕色油的标题化合物。[M+H] 对于C₁₀H₁₂BrN计算, 226, 228; 实测, 226, 228。

[2755] 制品217c: 3- {[(5-溴-2,3-二氢-1H-茚-1-基) 甲基] 氨基} 吡啶-4-甲酸甲酯

[2756]

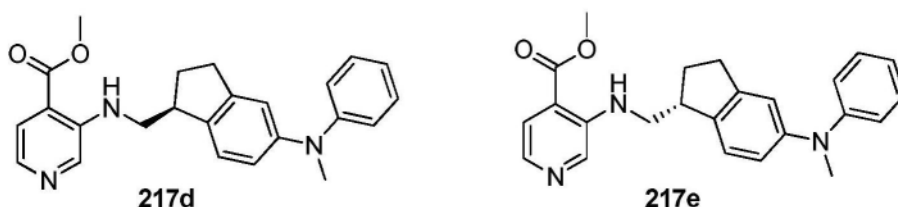


[2757] 在室温下、在N₂下,向制品217b (500mg, 2.2mmol)、3-溴异烟酸甲酯 (717mg, 3.3mmol)、Xantphos (192mg, 0.3mmol) 和Cs₂CO₃ (1.0g, 3.1mmol) 在甲苯 (30mL) 中的悬浮液添加Pd₂dba₃ (102mg, 0.1mmol)。将反应在回流下搅拌过夜。在过滤之后,将溶剂在真空中除去,并且将残余物通过硅胶色谱法 (PE:EtOAc=5:1) 纯化以给出380mg (48%) 作为黄色油的标题化合物。[M+H] 对于C₁₇H₁₇BrN₂O₂计算, 360, 362; 实测, 360, 362。

[2758] 制品217d: 3- ([(1S)-5-[甲基(苯基)氨基]-2,3-二氢-1H-茚-1-基] 甲基) 氨基) 吡啶-4-甲酸甲酯; 和

[2759] 制品217e: 3- ([(1R)-5-[甲基(苯基)氨基]-2,3-二氢-1H-茚-1-基] 甲基) 氨基) 吡啶-4-甲酸甲酯

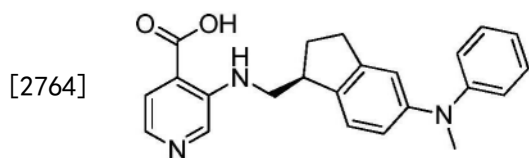
[2760]



[2761] 在室温下、在N₂下,向制品217c (380mg, 1.05mmol)、N-甲基苯胺 (135mg, 1.26mmol)、Xantphos (91mg, 0.16mmol) 和Cs₂CO₃ (479mg, 1.47mmol) 在甲苯 (30mL) 中的悬浮液添加Pd₂dba₃ (48mg, 0.053mmol)。将反应在回流下搅拌过夜。在过滤之后,将溶剂在真空中除去,并且将残余物通过硅胶色谱法 (PE:EtOAc=5:1) 纯化以给出150mg (37%) 作为黄色油的产物外消旋体。[M+H] 对于C₂₄H₂₅N₃O₂计算, 388; 实测, 388。

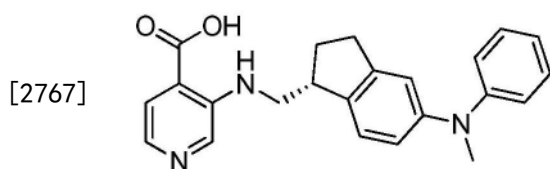
[2762] 通过手性制备型HPLC (柱: Chiralcel: IC 5um 4.6*250mm, 流动相: 己烷:EtOH=80:20, F: 1.0mL/min, W: 230nm, T: 环境) 的分离给出60mg (40%) 的制品217d (10.726min) 和50mg (33%) 的制品217e (13.051min), 各自作为黄色油。

[2763] 实施例217: 3- ([(1S)-5-[甲基(苯基)氨基]-2,3-二氢-1H-茚-1-基] 甲基) 氨基) 吡啶-4-甲酸



[2765] 在室温下,向制品217d (40mg, 0.10mmol) 在THF (5mL) 和H₂O (5mL) 中的溶液添加LiOH·H₂O (4mg, 0.20mmol), 并且将反应搅拌持续2h。在真空中除去THF, 用1.0N HCl水溶液将残余物酸化至pH=5。将沉淀物通过过滤收集以给出30mg (77%) 作为黄色固体的标题化合物。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ1.79-1.86 (1H, m), 2.22-2.28 (1H, m), 2.74-2.82 (1H, m), 2.87-2.94 (1H, m), 3.20 (3H, s), 3.27-3.42 (2H, m), 3.59-3.62 (1H, m), 6.81-6.92 (5H, m), 7.17-7.27 (3H, m), 7.54 (1H, d, J=4.8Hz), 7.81 (1H, d, J=5.1Hz), 8.32 (1H, s)。[M+H]⁺对于C₂₃H₂₃N₃O₂计算, 374; 实测, 374。

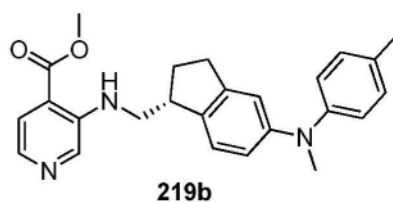
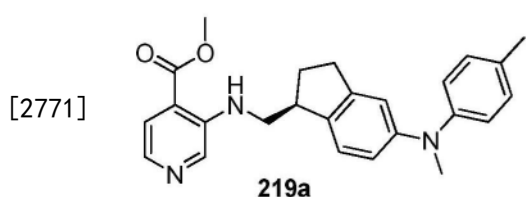
[2766] 实施例218:3- ([(1R) -5-[甲基(苯基)氨基]-2,3-二氢-1H-茚-1-基]甲基)氨基)吡啶-4-甲酸



[2768] 标题化合物根据用于实施例217的程序、从制品217e以90%收率制备。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ1.79-1.86 (1H, m), 2.22-2.28 (1H, m), 2.74-2.82 (1H, m), 2.87-2.94 (1H, m), 3.20 (3H, s), 3.27-3.42 (2H, m), 3.59-3.62 (1H, m), 6.81-6.92 (5H, m), 7.17-7.27 (3H, m), 7.54 (1H, d, J=4.8Hz), 7.81 (1H, d, J=5.1Hz), 8.32 (1H, s)。[M+H]⁺对于C₂₃H₂₃N₃O₂计算, 374; 实测, 374。

[2769] 制品219a:3- ([(1S) -5-[甲基(4-甲基苯基)氨基]-2,3-二氢-1H-茚-1-基]甲基)氨基)吡啶-4-甲酸甲酯; 和

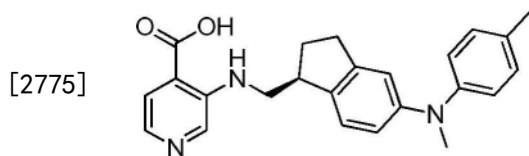
[2770] 制品219b:3- ([(1R) -5-[甲基(4-甲基苯基)氨基]-2,3-二氢-1H-茚-1-基]甲基)氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



[2772] 标题化合物的外消旋体根据用于制品217d和217e的程序、从制品217c和N-甲基-对甲苯胺以42%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₅H₂₇N₃O₂计算, 402; 实测, 402。

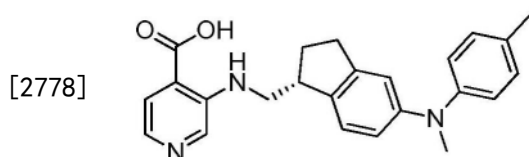
[2773] 通过手性制备型HPLC (柱: Chiralcel: IC 5um 4.6*250mm, 流动相: 己烷: EtOH = 60:40, F: 1.0mL/min, W: 230nm, T: 环境) 的分离给出制品219a (6.536min, 43%收率) 和制品219b (7.378min, 40%收率), 各自作为黄色油。

[2774] 实施例219:3- ([(1S) -5-[甲基(4-甲基苯基)氨基]-2,3-二氢-1H-茚-1-基]甲基)氨基)吡啶-4-甲酸



[2776] 标题化合物根据用于实施例217的程序、从制品219b以89%收率制备。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ1.77-1.83 (1H, m), 2.16-2.28 (4H, m), 2.69-2.93 (2H, m), 3.16 (3H, s), 3.29-3.39 (2H, m), 3.57-3.59 (1H, m), 6.70-6.73 (1H, m), 6.80-6.87 (3H, m), 7.05 (2H, d, J=8.1Hz), 7.20 (1H, d, J=8.4Hz), 7.54 (1H, d, J=5.1Hz), 7.81 (1H, d, J=5.1Hz), 8.32 (1H, s)。[M+H]⁺对于C₂₄H₂₅N₃O₂计算, 388; 实测, 388。

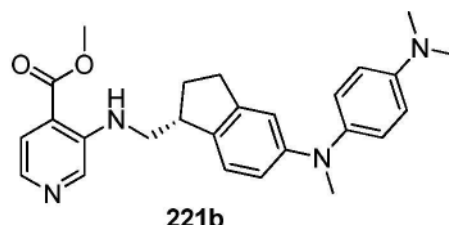
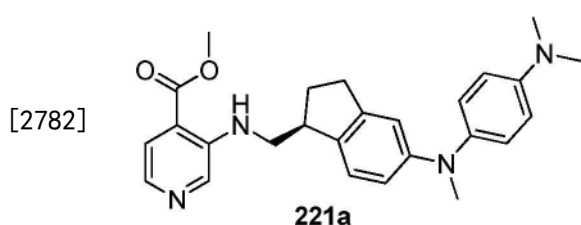
[2777] 实施例220: 3-({[(1R)-5-[甲基(4-甲基苯基)氨基]-2,3-二氢-1H-茚-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸



[2779] 标题化合物根据用于实施例217的程序、从制品219a以75%收率制备。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ1.77-1.83 (1H, m), 2.16-2.28 (4H, m), 2.69-2.93 (2H, m), 3.16 (3H, s), 3.29-3.39 (2H, m), 3.57-3.59 (1H, m), 6.70-6.73 (1H, m), 6.80-6.87 (3H, m), 7.05 (2H, d, J=8.1Hz), 7.20 (1H, d, J=8.4Hz), 7.54 (1H, d, J=5.1Hz), 7.81 (1H, d, J=5.1Hz), 8.32 (1H, s)。[M+H]⁺对于C₂₄H₂₅N₃O₂计算, 388; 实测, 388。

[2780] 制品221a: 3-({[(1S)-5-{[4-(二甲基氨基)苯基](甲基)氨基}-2,3-二氢-1H-茚-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯; 和

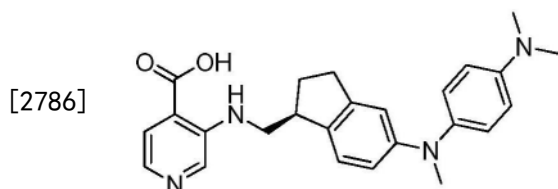
[2781] 制品221b: 3-({[(1R)-5-{[4-(二甲基氨基)苯基](甲基)氨基}-2,3-二氢-1H-茚-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



[2783] 标题化合物的外消旋体根据用于制品217d和217e的程序、从制品217c和1-N,1-N,4-N-三甲基苯-1,4-二胺以34%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₆H₃₀N₄O₂计算, 431; 实测, 431。

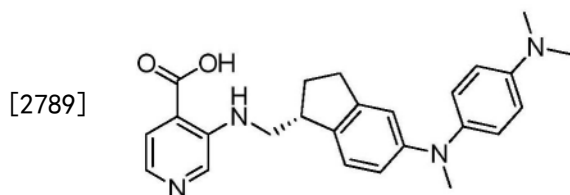
[2784] 通过手性制备型HPLC(柱: Chiralcel: ID 5um 4.6*250mm, 流动相: 己烷: IPA=50:50, W: 230nm, T: 30°C)的分离给出制品221a(10.573min, 40%收率)和制品221b(13.379min, 42%收率), 各自作为黄色油。

[2785] 实施例221: 3-({[(1S)-5-{[4-(二甲基氨基)苯基](甲基)氨基}-2,3-二氢-1H-茚-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸



[2787] 标题化合物根据用于实施例217的程序、从制品221a以77%收率制备。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ1.74-1.80 (1H, m), 2.16-2.22 (1H, m), 2.65-3.31 (13H, m), 3.49-3.51 (1H, m), 6.46-7.14 (7H, m), 7.53 (1H, d, J=4.8Hz), 7.80 (1H, d, J=4.8Hz), 8.29 (1H, s)。[M+H]对于C₂₅H₂₆N₄O₂计算, 417; 实测, 417。

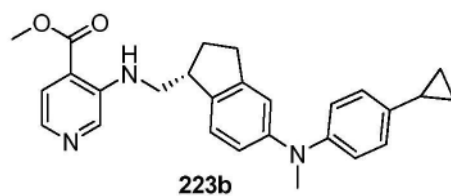
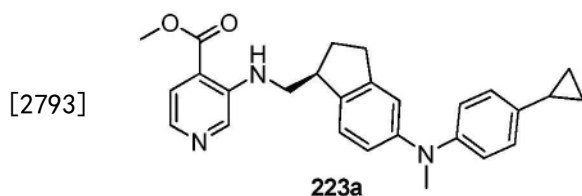
[2788] 实施例222: 3-({[(1R)-5-{[4-(二甲基氨基)苯基](甲基)氨基}-2,3-二氢-1H-茚-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸



[2790] 标题化合物根据用于实施例217的程序、从制品221b以78%收率制备。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ1.74-1.80 (1H, m), 2.16-2.22 (1H, m), 2.65-3.31 (13H, m), 3.49-3.51 (1H, m), 6.46-7.14 (7H, m), 7.53 (1H, d, J=4.8Hz), 7.80 (1H, d, J=4.8Hz), 8.29 (1H, s)。[M+H]对于C₂₅H₂₆N₄O₂计算, 417; 实测, 417。

[2791] 制品223a: 3-({[(1S)-5-[4-(环丙基苯基)(甲基)氨基]-2,3-二氢-1H-茚-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯; 和

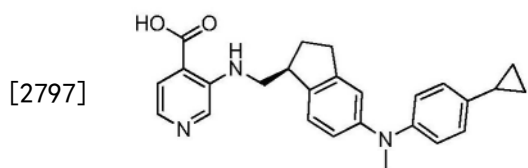
[2792] 制品223b: 3-({[(1R)-5-[4-(环丙基苯基)(甲基)氨基]-2,3-二氢-1H-茚-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



[2794] 标题化合物的外消旋体根据用于制品217d和217e的程序、从制品217c和4-环丙基-N-甲基苯胺以41%收率制备。[M+H]对于C₂₇H₂₉N₃O₂计算, 428; 实测, 428。

[2795] 通过手性HPLC(柱: Chiralcel; ID 5um 4.6*250mm, 流动相: 己烷: IPA=70:30, F: 1.0mL/min, W: 230nm, T: 30℃)的分离给出制品223a (9.737min, 32%收率)和制品223b (11.171min, 29%收率), 各自作为黄色油。

[2796] 实施例223: 3-({[(1S)-5-[4-(环丙基苯基)(甲基)氨基]-2,3-二氢-1H-茚-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸

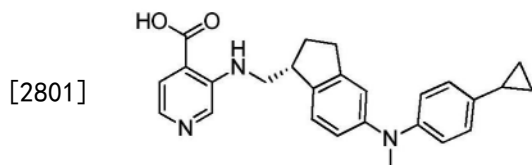


[2798] 标题化合物根据用于实施例217的程序、从制品223a以78%收率制备。¹H NMR

(400MHz, DMSO- d_6): δ 0.52-0.61 (2H, m), 0.86-0.91 (2H, m), 1.23 (1H, s), 1.81-1.87 (2H, m), 2.22-2.25 (1H, m), 2.76-2.78 (1H, m), 2.86-2.90 (1H, m), 3.18 (3H, s), 3.32-3.40 (1H, m), 3.58-3.62 (1H, m), 6.73 (1H, d, $J=6.3$ Hz), 6.82-6.88 (3H, m), 6.97-6.99 (2H, m), 7.21 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 7.56 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 7.84 (1H, d, $J=3.9$ Hz), 8.34 (1H, s)。

[2799] [M+H] 对于 $C_{26}H_{27}N_3O_2$ 计算, 414; 实测, 414。

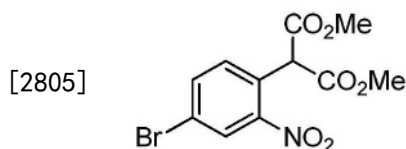
[2800] 实施例224: 3-({[(1R)-5-[(4-环丙基苯基)(甲基)氨基]-2,3-二氢-1H-茚-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸



[2802] 标题化合物根据用于实施例217的程序、从制品223b以91%收率制备。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 0.52-0.61 (2H, m), 0.86-0.91 (2H, m), 1.23 (1H, s), 1.81-1.87 (2H, m), 2.22-2.25 (1H, m), 2.76-2.78 (1H, m), 2.86-2.90 (1H, m), 3.18 (3H, s), 3.32-3.40 (1H, m), 3.58-3.62 (1H, m), 6.73 (1H, d, $J=6.3$ Hz), 6.82-6.88 (3H, m), 6.97-6.99 (2H, m), 7.21 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 7.56 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 7.84 (1H, d, $J=3.9$ Hz), 8.34 (1H, s)。

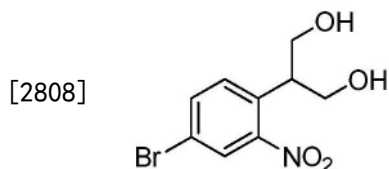
[2803] [M+H] 对于 $C_{26}H_{27}N_3O_2$ 计算, 414; 实测, 414。

[2804] 制品225a: 2-(4-溴-2-硝基苯基)丙二酸1,3-二甲酯



[2806] 在0℃下, 向丙二酸二甲酯(7.8mL, 68.2mmol)在DME(100mL)中的溶液添加 K_2CO_3 (12.6g, 91.0mmol)。将反应混合物搅拌持续30min, 并且然后添加4-溴-1-氟-2-硝基苯(10.0g, 45.5mmol)。将反应混合物在40℃下搅拌过夜。将反应冷却, 用水(200mL)稀释, 并且用EtOAc(100mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤, 干燥(Na_2SO_4)并且浓缩。将残余物用PE:EtOAc=8:1(30mL)研磨成13.0g(86%)作为黄色固体的标题化合物。[M+H] 对于 $C_{11}H_{10}BrNO_6$ 计算, 332, 334; 实测, 332, 334。

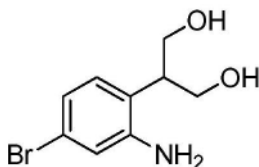
[2807] 制品225b: 2-(4-溴-2-硝基苯基)丙-1,3-二醇



[2809] 在室温下, 向制品225a(500mg, 1.5mmol)在二氧六环(20mL)中的溶液添加 $BH_3 \cdot Me_2S$ (2.3mL, 1.0M于THF中, 2.3mmol)。将反应在70℃下搅拌过夜。将反应冷却, 用水(20mL)稀释, 用饱和 Na_2CO_3 碱化至pH 5, 并且用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 并且浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(PE:EtOAc=3:2)纯化以给出200mg(48%)作为黄色固体的标题化合物。[M+H] 对于 $C_9H_{10}BrNO_4$ 计算, 276, 278; 实测, 276, 278。

[2810] 制品225c: 2-(2-氨基-4-溴苯基)丙-1,3-二醇

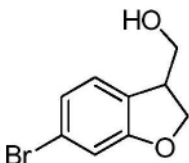
[2811]



[2812] 在室温下,向制品225b (100mg, 0.36mmol) 和 NH_4Cl (10mg, 0.18mmol) 在二氧六环 (20mL) 中的悬浮液添加 Fe (203mg, 3.60mmol)。将反应在 80°C 下搅拌持续2h。将反应通过硅藻土过滤。将滤液用 EtOAc (50mL) 稀释,用水 (50mL) 和盐水 (50mL) 洗涤,干燥 (Na_2SO_4), 并且浓缩。将残余物通过硅胶色谱法 ($\text{PE}:\text{EtOAc}=1:1$) 纯化以给出80mg (90%) 作为黄色固体的标题化合物。 $[\text{M}+\text{H}]$ 对于 $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{BrNO}_2$ 计算, 246, 248; 实测, 246, 248。

[2813] 制品225d: (6-溴-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基) 甲醇

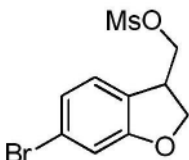
[2814]



[2815] 在 0°C 下,向制品225c (200mg, 0.81mmol) 在水 (4mL) 和浓 H_2SO_4 (1mL) 中的溶液添加 NaNO_2 (61mg, 0.89mmol) 在水 (2mL) 中的溶液。将反应在室温下搅拌持续1.5h, 并且在 50°C 下搅拌持续10min。将反应用 EtOAc (20mL) 稀释,用饱和 Na_2CO_3 碱化至pH 5, 并且用 EtOAc (30mL $\times$ 3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (50mL) 洗涤,干燥 (Na_2SO_4), 并且浓缩。残余物通过硅胶色谱法 ($\text{PE}:\text{EtOAc}=3:2$) 纯化以给出81mg (44%) 作为黄色油的标题化合物。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 3.56-3.61 (1H, m), 3.78 (2H, dd, $J=0.9, 5.7\text{Hz}$), 4.47-4.52 (1H, m), 4.66 (1H, t, $J=9.0\text{Hz}$), 6.95-7.01 (2H, m), 7.07 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$)。

[2816] 制品225e: (6-溴-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基) 甲基甲烷磺酸酯

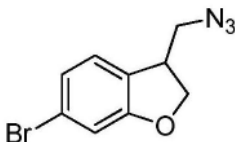
[2817]



[2818] 在 0°C 下,向制品225d (520mg, 2.3mmol) 在吡啶 (0.5mL) 和DCM (20mL) 中的溶液添加 MsCl (0.2mL, 2.7mmol)。将反应在室温下搅拌过夜。将反应用水 (30mL) 稀释, 并且用DCM (30mL $\times$ 3) 萃取。将合并的有机层用0.1N HCl (10mL $\times$ 2) 和盐水 (50mL) 洗涤,干燥 (Na_2SO_4), 并且浓缩以给出650mg (93%) 作为黄色固体的粗制的标题化合物。

[2819] 制品225f: 3-(叠氮基甲基)-6-溴-2,3-二氢-1-苯并呋喃

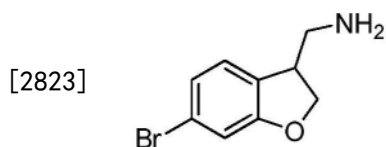
[2820]



[2821] 在室温下,向制品225e (200mg, 0.65mmol) 在DMF (10mL) 中的溶液添加 NaN_3 (47mg, 0.72mmol)。将反应在 55°C 下搅拌过夜。将溶液用水 (50mL) 稀释并用 EtOAc (30mL $\times$ 3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (50mL) 洗涤,干燥 (Na_2SO_4) 并且浓缩。将残余物通过硅胶色谱法 ($\text{PE}:\text{EA}=10:1$) 纯化以给出107mg (65%) 作为黄色油的标题化合物。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 3.44-3.63 (3H, m), 4.37-4.42 (1H, m), 4.65 (1H, t, $J=9.0\text{Hz}$), 6.97-7.03 (2H, m), 7.08 (1H,

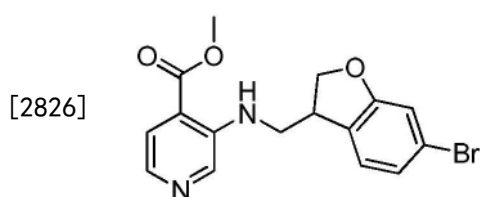
d, J=7.8Hz)。

[2822] 制品225g: (6-溴-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基)甲胺



[2824] 在室温下,向制品225f (70mg, 0.28mmol) 在THF (10mL) 和水 (0.5mL) 中的溶液添加 PPh_3 (110mg, 0.42mmol), 并且将反应搅拌过夜。将反应用水 (30mL) 稀释, 用1N HCl酸化至pH=3, 并且用EtOAc (30mL×2) 洗涤。将水层用饱和 Na_2CO_3 碱化至pH=9, 并且用EtOAc (30mL×3) 萃取。将合并的有机层干燥(Na_2SO_4) 并且浓缩以给出50mg (78%) 作为黄色油的标题化合物。[M+H] 对于 $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{BrNO}$ 计算, 228, 230; 实测, 228, 230。

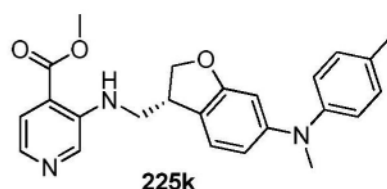
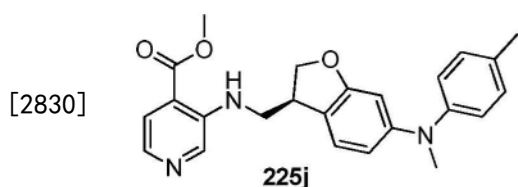
[2825] 制品225h: 3- {[(6-溴-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基) 甲基] 氨基} 吡啶-4-甲酸甲酯



[2827] 标题化合物根据用于制品217c的程序、从制品225g以63%收率制备。[M+H] 对于 $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_3$ 计算, 363; 实测, 363。

[2828] 制品225j: 3- ([(3S) -6-[甲基(4-甲基苯基)氨基]-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基] 甲基) 氨基) 吡啶-4-甲酸甲酯; 和

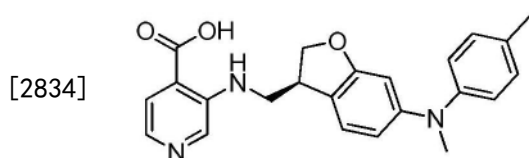
[2829] 制品225k: 3- ([(3R) -6-[甲基(4-甲基苯基)氨基]-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基] 甲基) 氨基) 吡啶-4-甲酸甲酯



[2831] 标题化合物的外消旋体根据用于制品217d和217e的程序、从制品225h和N-甲基-对甲苯胺以60%收率制备。[M+H] 对于 $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$ 计算, 404; 实测, 404。

[2832] 通过手性制备型HPLC (柱: Chiralcel: IC 5um 4.6*250mm, 流动相: 己烷: EtOH=50:50, F: 1.0mL/min, W: 230nm, T: 30℃) 的分离给出制品225j (7.814min, 33%收率) 和制品225k (10.720min, 38%收率), 各自作为黄色油。

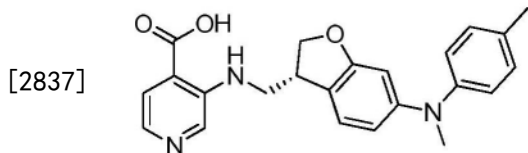
[2833] 实施例225: 3- ([(3S) -6-[甲基(4-甲基苯基)氨基]-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基] 甲基) 氨基) 吡啶-4-甲酸



[2835] 标题化合物根据用于实施例217的程序、从制品225j以97%收率制备。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2.24 (3H, s), 3.15 (3H, s), 3.47 (2H, d, J=6.9Hz), 3.67-3.71 (1H, m),

4.29-4.34 (1H, m), 4.57 (1H, t, J=8.7Hz), 6.27-6.34 (2H, m), 6.92 (2H, d, J=8.1Hz), 7.08-7.14 (3H, m), 7.54 (1H, d, J=5.4Hz), 7.83 (1H, d, J=5.1Hz), 8.33 (1H, s)。[M+H]⁺对于C₂₃H₂₃N₃O₃计算, 390; 实测, 390。

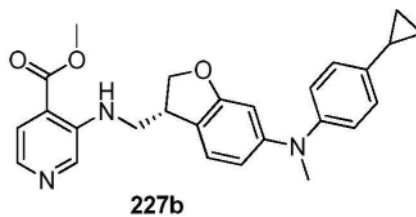
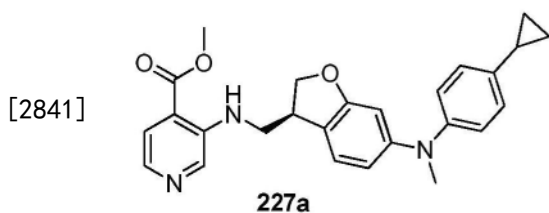
[2836] 实施例226: 3-([[(3R)-6-[甲基(4-甲基苯基)氨基]-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]甲基]氨基)吡啶-4-甲酸



[2838] 标题化合物根据用于实施例217的程序、从制品225k以98%收率制备。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 2.24 (3H, s), 3.15 (3H, s), 3.47 (2H, d, J=6.9Hz), 3.67-3.71 (1H, m), 4.29-4.34 (1H, m), 4.57 (1H, t, J=8.7Hz), 6.27-6.34 (2H, m), 6.92 (2H, d, J=8.1Hz), 7.08-7.14 (3H, m), 7.54 (1H, d, J=5.4Hz), 7.83 (1H, d, J=5.1Hz), 8.33 (1H, s)。[M+H]⁺对于C₂₃H₂₃N₃O₃计算, 390; 实测, 390。

[2839] 制品227a: 3-([[(3S)-6-[(4-环丙基苯基)(甲基)氨基]-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]甲基]氨基)吡啶-4-甲酸甲酯; 和

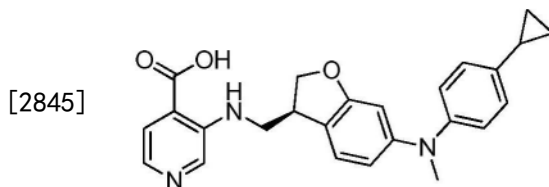
[2840] 制品227b: 3-([[(3R)-6-[(4-环丙基苯基)(甲基)氨基]-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]甲基]氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



[2842] 标题化合物的外消旋体根据用于制品217d和217e的程序、从制品225h和4-环丙基-N-甲基苯胺以70%收率制备。[M+H]⁺对于C₂₄H₂₅N₃O₃计算, 404; 实测, 404。[M+H]⁺对于C₂₆H₂₇N₃O₃计算, 430; 实测, 430。

[2843] 通过手性制备型HPLC(柱: Chiralcel: IC 5um 4.6*250mm, 流动相: 己烷: EtOH=50:50, F: 1.0mL/min, W: 230nm, T: 30℃)的分离给出制品227a (8.246min, 17%收率) 和制品227b (11.339min, 19%收率), 各自作为黄色油。

[2844] 实施例227: 3-([[(3S)-6-[(4-环丙基苯基)(甲基)氨基]-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]甲基]氨基)吡啶-4-甲酸

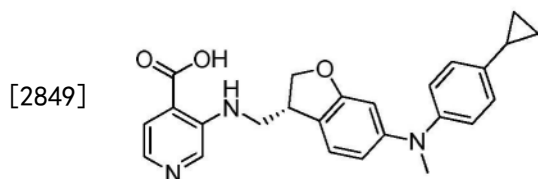


[2846] 标题化合物根据用于实施例217的程序、从制品227a以98%收率制备。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 0.57-0.62 (2H, m), 0.85-0.91 (2H, m), 1.82-1.87 (1H, m), 3.14 (3H, s), 3.48 (2H, d, J=6.3Hz), 3.67-3.71 (1H, m), 4.29-4.34 (1H, m), 4.57 (1H, t, J=9.0Hz), 6.26-6.33 (2H, m), 6.91 (2H, d, J=8.7Hz), 6.98 (2H, d, J=8.7Hz), 7.12 (1H, d, J=7.8Hz), 7.54

(1H,d,J=4.8Hz), 7.83(1H,d,J=4.8Hz), 8.35(1H,s)。

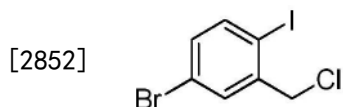
[2847] [M+H]对于 $C_{25}H_{25}N_3O_3$ 计算,416;实测,416。

[2848] 实施例228:3-([(3R)-6-[(4-环丙基苯基) (甲基)氨基]-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]甲基)氨基)吡啶-4-甲酸



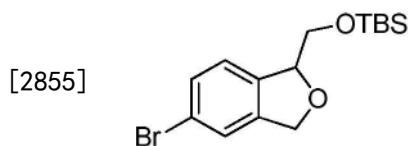
[2850] 标题化合物根据用于实施例217的程序、从制品227b以94%收率制备。 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 0.57-0.62 (2H,m), 0.85-0.91 (2H,m), 1.82-1.87 (1H,m), 3.14 (3H,s), 3.48 (2H,d,J=6.3Hz), 3.67-3.71 (1H,m), 4.29-4.34 (1H,m), 4.57 (1H,t,J=9.0Hz), 6.26-6.33 (2H,m), 6.91 (2H,d,J=8.7Hz), 6.98 (2H,d,J=8.7Hz), 7.12 (1H,d,J=7.8Hz), 7.54 (1H,d,J=4.8Hz), 7.83 (1H,d,J=4.8Hz), 8.35 (1H,s)。[M+H]对于 $C_{25}H_{25}N_3O_3$ 计算,416;实测,416。

[2851] 制品229a:4-溴-2-(氯甲基)-1-碘苯



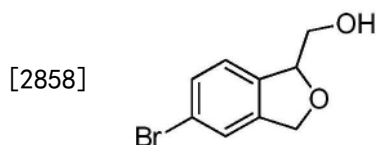
[2853] 在0℃下,向(5-溴-2-碘苯基)甲醇(1.4g,4.5mmol)在DCM(20mL)中的溶液添加 $SOCl_2$ (3.2g,26.9mmol),并且将反应在室温下搅拌过夜。将溶液浓缩,并且将残余物通过硅胶色谱法(PE)纯化以给出1.2g(81%)作为棕色固体的标题化合物。

[2854] 制品229b:[(5-溴-1,3-二氢-2-苯并呋喃-1-基)甲氧基](叔丁基)二甲基甲硅烷



[2856] 在-10℃下,向制品229a(1.0g,3.0mmol)在THF(25mL)中的溶液添加*i*-PrMgBr(1.6mL,2.0M于THF中,3.2mmol),并且将混合物搅拌持续2min。在-10℃下添加(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙醛(578g,3.3mmol)。将反应混合物在室温下搅拌持续1h,并且然后在回流下加热过夜。将反应冷却,用水(30mL)稀释,并且用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),并且浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(PE)纯化以给出680mg(66%)作为黄色油的标题化合物。 1H NMR(300MHz, $CDCl_3$): δ 0.02 (3H,s), 0.04 (3H,s), 0.86 (9H,s), 3.72-3.78 (1H,m), 3.82-3.87 (1H,m), 5.02-5.18 (3H,m), 7.15 (1H,d,J=8.1Hz), 7.35-7.39 (2H,m)。[M+H]对于 $C_{15}H_{23}BrO_2Si$ 计算,343,345;实测,343,345。

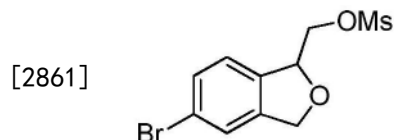
[2857] 制品229c:(5-溴-1,3-二氢-2-苯并呋喃-1-基)甲醇



[2859] 在室温下,向制品229b(5.0g,14.6mmol)在THF(100mL)中的溶液添加TBAF

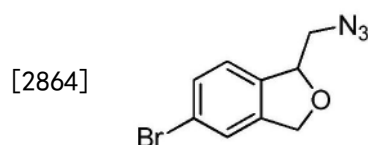
(27.4mL, 1.0M于THF中, 24.7mmol), 并且将反应搅拌持续30min。将反应用水(100mL)稀释, 并且用EtOAc (50mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 并且浓缩以给出3.0g (90%) 作为白色固体的标题化合物。 $[\text{M}+\text{H}]$ 对于 $\text{C}_9\text{H}_9\text{BrO}_2$ 计算, 229, 231; 实测, 229, 231。

[2860] 制品229d: (5-溴-1,3-二氢-2-苯并呋喃-1-基) 甲基甲烷磺酸酯



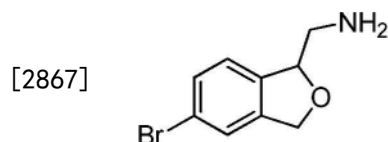
[2862] 在0℃下, 向制品229c (5.0g, 13.2mmol) 在吡啶 (3mL) 和DCM (100mL) 中的溶液添加MsCl (1.2mL, 15.8mmol), 并且将反应在室温下搅拌过夜。将溶液用水 (100mL) 稀释并用DCM (50mL×3) 萃取。将合并的有机层用0.1N HCl (20mL×2) 和盐水 (50mL) 洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 并且浓缩以给出4.0g (100%) 作为无色油的标题化合物。

[2863] 制品229e: 1-(叠氮基甲基)-5-溴-1,3-二氢-2-苯并呋喃



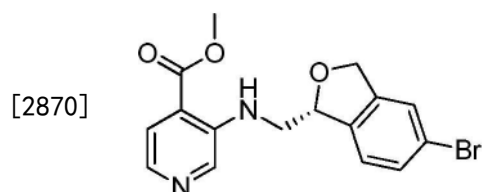
[2865] 在室温下, 向制品229d (4.0g, 13.1mmol) 在DMF (50mL) 中的溶液添加 NaN_3 (898mg, 13.8mmol), 并且将反应在60℃下搅拌过夜。将反应用水 (100mL) 稀释并且用EtOAc (80mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (100mL) 洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 并且浓缩。将残余物通过硅胶色谱法 (PE:EA=10:1) 纯化以给出1.9g (57%) 作为黄色油的标题化合物。

[2866] 制品229f: (5-溴-1,3-二氢-2-苯并呋喃-1-基) 甲胺



[2868] 在室温下, 向制品229e (1.9g, 7.5mmol) 在THF (50mL) 和水 (8mL) 中的溶液添加 PPh_3 (3.0g, 11.3mmol), 并且将反应在60℃下搅拌过夜。将反应用水 (50mL) 稀释, 用1N HCl酸化至pH=3, 并且用EtOAc (50mL×2) 洗涤。将水层用饱和 Na_2CO_3 碱化至pH=9, 并且用EtOAc (50mL×3) 萃取。将合并的有机层干燥(Na_2SO_4)、浓缩以给出1.0g (59%) 作为黄色油的标题化合物。 $[\text{M}+\text{H}]$ 对于 $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{BrNO}$ 计算, 228, 230; 实测, 228, 230。

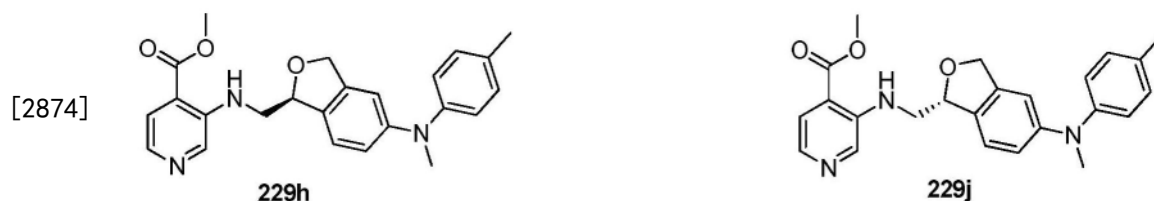
[2869] 制品229g: 3-{[(5-溴-1,3-二氢-2-苯并呋喃-1-基) 甲基]氨基}吡啶-4-甲酸甲酯



[2871] 标题化合物根据用于制品217c的程序、从制品229f以53%收率制备。 $[\text{M}+\text{H}]$ 对于 $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_3$ 计算, 363, 365; 实测, 363, 365。

[2872] 制品229h: 3-({[(1S)-5-[甲基(4-甲基苯基)氨基]-1,3-二氢-2-苯并呋喃-1-基]甲基]氨基}吡啶-4-甲酸甲酯; 和

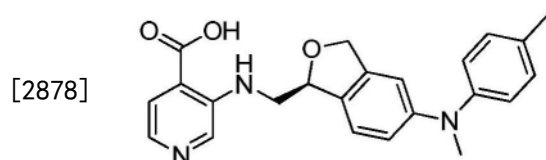
[2873] 制品229j:3-({[(1S)-5-[甲基(4-甲基苯基)氨基]-1,3-二氢-2-苯并呋喃-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



[2875] 标题化合物的外消旋体根据用于制品217d和217e的程序、从制品229g和N-甲基-对甲苯胺以75%收率制备。[M+H]对于 $C_{24}H_{25}N_3O_3$ 计算,404;实测,404。

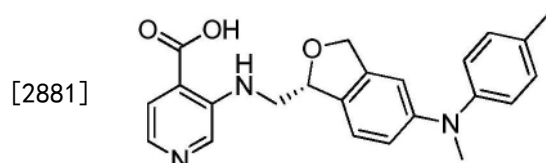
[2876] 通过手性制备型HPLC(柱:Chiralcel:IE 5 μ m 4.6*250mm,流动相:己烷:EtOH=50:50,F:1.0mL/min,W:230nm,T:30℃)的分离给出制品229h(9.673min,16%收率)和制品229j(11.741min,18%收率),各自作为黄色油。

[2877] 实施例229:3-({[(1S)-5-[甲基(4-甲基苯基)氨基]-1,3-二氢-2-苯并呋喃-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸



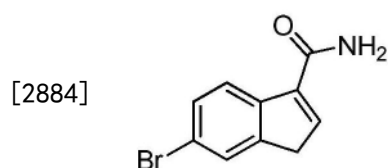
[2879] 标题化合物根据用于实施例217的程序、从制品229h以90%收率制备。 1H NMR (300MHz,DMSO- d_6): δ 2.26(3H,s),3.20(3H,s),3.48-3.54(1H,m),3.74-3.78(1H,m),4.90-4.99(2H,m),5.33-5.35(1H,m),6.78-6.80(2H,m),6.94(2H,d,J=8.1Hz),7.12(2H,d,J=8.1Hz),7.24(1H,d,J=8.4Hz),7.54(1H,d,J=5.1Hz),7.82(1H,d,J=5.1Hz),8.38(1H,s)。[M+H]对于 $C_{23}H_{23}N_3O_3$ 计算,390;实测,390。

[2880] 实施例230:3-({[(1R)-5-[甲基(4-甲基苯基)氨基]-1,3-二氢-2-苯并呋喃-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸



[2882] 标题化合物根据用于实施例217的程序、从制品229j以93%收率制备。 1H NMR (300MHz,DMSO- d_6): δ 2.26(3H,s),3.20(3H,s),3.48-3.54(1H,m),3.74-3.78(1H,m),4.90-4.99(2H,m),5.33-5.35(1H,m),6.78-6.80(2H,m),6.94(2H,d,J=8.1Hz),7.12(2H,d,J=8.1Hz),7.24(1H,d,J=8.4Hz),7.54(1H,d,J=5.1Hz),7.82(1H,d,J=5.1Hz),8.38(1H,s)。[M+H]对于 $C_{23}H_{23}N_3O_3$ 计算,390;实测,390。

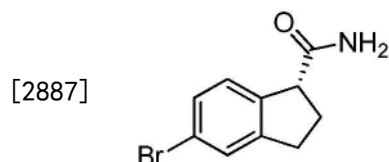
[2883] 制品231a:6-溴-1H-茚-3-甲酰胺



[2885] 向5-溴-1-茚满酮(50g,0.23mol)在甲苯(2000mL)中的溶液添加 ZnI_2 (1.5g),并且

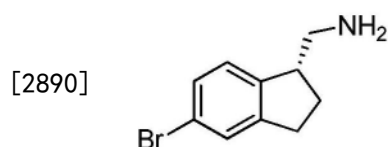
将混合物在40℃下搅拌直至溶解。添加TMSCN(76mL, 0.57mol), 并且将反应在回流下搅拌持续6h。将溶液浓缩, 并且将残余物溶解于300mL HOAc中。在将温度保持在低于25℃的情况下, 添加浓H₂SO₄(100mL), 然后是水(30mL), 并且然后将反应混合物在130℃下加热持续2h。将溶液冷却至室温, 用水稀释, 并且将固体通过过滤收集。将滤饼在THF中研磨并且通过过滤收集以给出25g(44%)作为黄色固体的标题化合物。[M+H]对于C₁₀H₈BrNO计算, 238, 240; 实测, 238, 240。

[2886] 制品231b: (1R)-5-溴-2,3-二氢-1H-茚-1-甲酰胺



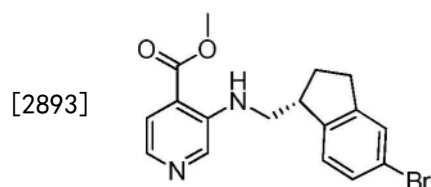
[2888] 向制品231a(5.0g, 21mmol)在MeOH/THF(200mL, 1:1)中的溶液添加Ru(OAc)₂[s-binap](250mg)。将混合物在60℃下、在5.0MPa的氢气下搅拌过夜。将混合物过滤并且浓缩以给出5.3g(100%)作为棕色固体的粗制的标题化合物(ee>95%)。[M+H]对于C₁₀H₁₀BrNO计算, 240, 242; 实测, 240, 242。分析柱: Chiralcel: AS-H, 流动相: 己烷: EtOH=60:40。

[2889] 制品231c: [(1R)-5-溴-2,3-二氢-1H-茚-1-基]甲胺



[2891] 向制品231b(5.3g, 22mmol)在THF(50mL)中的溶液添加BH₃-THF(110mL, 110mmol, 1.0M)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。将混合物倾倒入水中并且用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 干燥(Na₂SO₄), 并且浓缩以给出4.27g(85%)作为棕色油的标题化合物。[M+H]对于C₁₀H₁₂BrN计算, 226, 228; 实测, 226, 228。

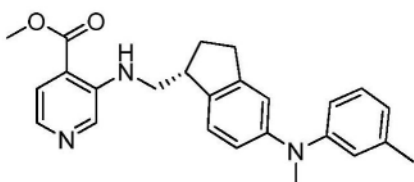
[2892] 制品231d: 3-([(1R)-5-溴-2,3-二氢-1H-茚-1-基]甲基)氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



[2894] 向制品231c(4.27g, 18.9mmol)在甲苯(100mL)中的溶液添加3-溴异烟酸甲酯(4.9g, 23mmol)、Cs₂CO₃(8.6g, 26mmol)、Xantphos(655mg, 1.13mmol)和Pd₂(dba)₃(348mg, 0.378mmol)。将混合物在120℃下、在氮气下搅拌过夜。在过滤并浓缩之后, 将残余物通过硅胶色谱法(PE:EtOAc=2:1)纯化以给出1.8g(26%)作为棕色油的标题化合物。[M+H]对于C₁₇H₁₇BrN₂O₂计算, 361, 363; 实测, 361, 363。

[2895] 制品231e: 3-([(1R)-5-[甲基(3-甲基苯基)氨基]-2,3-二氢-1H-茚-1-基]甲基)氨基)吡啶-4-甲酸甲酯

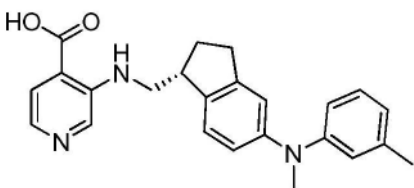
[2896]



[2897] 向制品231d (200mg, 0.554mmol) 在甲苯 (15mL) 中的溶液添加化合物N-甲基-间甲苯胺 (80mg, 0.66mmol)、 Cs_2CO_3 (253mg, 0.776mmol)、Xantphos (48mg, 0.083mmol) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (26mg, 0.028mmol)。将混合物在120℃下、在氮气下搅拌过夜。在过滤并浓缩之后, 将残余物通过制备型HPLC纯化以给出62mg (28%) 作为黄色油的标题化合物。[M+H] 对于 $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$ 计算, 402; 实测, 402。

[2898] 实施例231:3- ({[(1R)-5-[甲基(3-甲基苯基)氨基]-2,3-二氢-1H-茚-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸

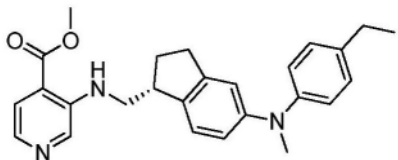
[2899]



[2900] 标题化合物根据用于实施例217的程序、从制品231d以75%收率制备。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1.79-1.85 (1H, m), 2.21-2.27 (4H, m), 2.72-2.96 (2H, m), 3.15 (3H, s), 3.37-3.41 (2H, m), 3.58-3.62 (1H, m), 6.65-6.72 (3H, m), 6.80 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 6.89 (1H, s), 7.06-7.11 (1H, m), 7.24 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.54 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 7.82 (1H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 8.33 (1H, s)。[M+H] 对于 $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$ 计算, 388; 实测, 388。

[2901] 制品232a:3- ({[(1R)-5-[(4-乙基苯基)(甲基)氨基]-2,3-二氢-1H-茚-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯

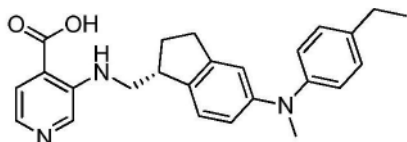
[2902]



[2903] 标题化合物根据用于制品231e的程序、从制品231d和4-乙基-N-甲基苯胺以26%收率制备。[M+H] 对于 $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2$ 计算, 416; 实测, 416。

[2904] 实施例232:3- ({[(1R)-5-[(4-乙基苯基)(甲基)氨基]-2,3-二氢-1H-茚-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸

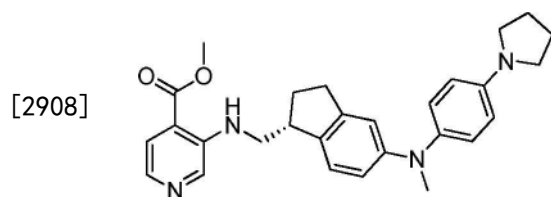
[2905]



[2906] 标题化合物根据用于实施例217的程序、从制品232a以77%收率制备。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1.14 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.77-1.84 (1H, m), 2.16-2.25 (1H, m), 2.53 (2H, m), 2.72-2.79 (1H, m), 2.84-2.92 (1H, m), 3.17 (3H, s), 3.24-3.30 (2H, m), 3.55-3.60 (1H, m), 6.73 (1H, dd, $J=1.5, 8.4\text{Hz}$), 6.82-6.88 (3H, m), 7.08 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.20 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.55 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 7.82 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 8.32 (1H, s)。[M+H] 对于

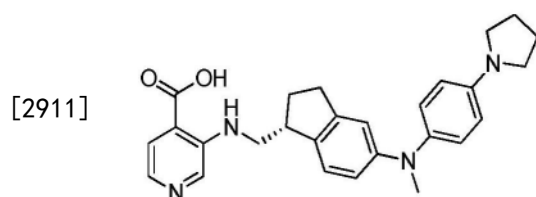
$C_{25}H_{27}N_3O_2$ 计算, 402; 实测, 402。

[2907] 制品233a: 3-({[(1R)-5-{甲基[4-(吡咯烷-1-基)苯基]氨基}-2,3-二氢-1H-茚-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸甲酯



[2909] 标题化合物根据用于制品231e的程序、从制品231d和N-甲基-4-(吡咯烷-1-基)苯胺以28%收率制备。[M+H]⁺对于 $C_{28}H_{32}N_4O_2$ 计算, 457; 实测, 457。

[2910] 实施例233: 3-({[(1R)-5-{甲基[4-(吡咯烷-1-基)苯基]氨基}-2,3-二氢-1H-茚-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸



[2912] 标题化合物根据用于实施例217的程序、从制品233a以47%收率制备。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): 1.77 (1H, m), 1.79 (4H, m), 2.20-2.22 (1H, m), 2.70-2.73 (1H, m), 2.82-2.84 (1H, m), 3.13 (3H, s), 3.22 (4H, m), 3.32 (2H, m), 3.47-3.49 (1H, m), 6.48 (4H, m), 6.95-6.97 (2H, d, J=6.0Hz), 7.09-7.12 (1H, m), 7.55-7.57 (1H, d, J=6.9Hz), 7.79 (1H, d, J=5.1Hz), 8.24 (1H, s)。[M+H]⁺对于 $C_{27}H_{30}N_4O_2$ 计算, 442; 实测, 443。

[2913] II. 生物学评估

[2914] 实施例1a: 对于JMJD2C活性的体外酶抑制测定

[2915] 此测定确定测试化合物抑制JMJD2C脱甲基酶活性的能力。杆状病毒表达的JMJD2C (GenBank登录号BC143571, AA 2-372) 购自BPS Bioscience (货号50105)。

[2916] JMJD2C测定

[2917] 测试化合物抑制JMJD2C的活性的能力以384-孔板格式(384-well plate format)、在以下反应条件下确定: 0.3nM JMJD2C, 300nM H3K9me3-生物素标记的肽(Anaspec货号64360), 在50mM HEPES的测定缓冲剂中的2μM α-酮戊二酸, pH 7.3, 0.005% Brij35, 0.5mM TCEP, 0.2mg/ml BSA, 50μM L-抗坏血酸钠, 和2μM硫酸亚铁(II)铵。在LANCE检测缓冲剂(PerkinElmer)中的5mM EDTA的存在下、在将检测试剂Phycolink链霉亲和素-别藻蓝素(Streptavidin-allophycocyanin) (Prozyme) 和铈-抗-二甲基化的组蛋白H3赖氨酸9(H3K9me2)抗体(PerkinElmer)分别地添加为50nM和1nM的最终浓度之后, 反应产物通过TR-FRET被定量地确定。

[2918] 测定反应通过以下引发: 将900nM H3K9me3-生物素标记的肽与6μM α-酮戊二酸的2μl的混合物以及2μl的在3%DMSO中的11-点连续稀释的抑制剂(11-point serial diluted inhibitor)添加至板的每个孔, 然后添加2μl的0.9nM JMJD2C以引发反应。将反应混合物在室温下温育持续30分钟, 并且通过添加6μl的在含有100nM Phycolink链霉亲和素-别藻蓝素和2nM铈-抗-H3K9me2抗体的LANCE检测缓冲剂中的5mM EDTA来终止。在室温下的1小时温

育之后,通过在TR-FRET模式(在320nm下激发,在615nm和665nm下发射)中的EnVision多标记读取器(EnVision Multilabel Reader)来读取板。对于每个孔,比率被计算(665/615)并且拟合以确定抑制常数(IC_{50})。

[2919] 实施例1b:对于JMJD3活性的体外酶抑制测定

[2920] 此测定确定测试化合物抑制JMJD3脱甲基酶活性的能力。杆状病毒表达的JMJD3 (GenBank登录号NM—001080424,AA1043-结束)购自BPS Bioscience(货号50115)。

[2921] JMJD3测定

[2922] JMJD3活性的酶测定是基于时间分辨-荧光共振能量转移(Time Resolved-Fluorescence Resonance Energy Transfer) (TR-FRET) 检测。测试化合物抑制JMJD3的活性的能力以384-孔板格式、在以下反应条件下被确定:5nM JMJD3,250nM H3K27me3-生物素标记的肽(Anaspec货号64367),在50mM HEPES的测定缓冲剂中的0.4 μ M至2 μ M α -酮戊二酸,pH 7.3,0.005%Brij35,0.5mM TCEP,0.2mg/ml BSA,50 μ M L-抗坏血酸钠,和5 μ M硫酸亚铁(II) 铵。在LANCER检测缓冲剂(PerkinElmer)中的5mM EDTA的存在下、在将检测试剂Phycolink链霉亲和素-别藻蓝素(Prozyme)和铕-抗-二甲基化的组蛋白H3赖氨酸27(H3K27me2)抗体(PerkinElmer)分别地添加为50nM和1nM的最终浓度之后,反应产物通过TR-FRET被定量地确定。

[2923] 测定反应通过以下引发:将750nM H3K27me3-生物素标记的肽与1.2 μ M至6 μ M α -酮戊二酸的2 μ l的混合物以及2 μ l的在3%DMSO中的11-点连续稀释的抑制剂添加至板的每个孔,然后添加2 μ l的15nM JMJD3以引发反应。将反应混合物在室温下温育持续30分钟,并且通过添加6 μ l的在含有100nM Phycolink链霉亲和素-别藻蓝素和2nM铕-抗-H3K27me2抗体的LANCER检测缓冲剂中的5mM EDTA来终止。在室温下的1小时温育之后,通过在TR-FRET模式(在320nm下激发,在615nm和665nm下发射)中的EnVision多标记读数器来读取板。对于每个孔,来自读出器(readout)的665/615的比率被计算并且拟合以确定抑制常数(IC_{50})。

[2924] 本文公开的化合物抑制脱甲基酶活性的能力被定量并且相应的 IC_{50} 值被确定。表3提供本文公开的各个化合物的 IC_{50} 值。

[2925] 表3

[2926]

化学合成 实施例	名称	JMJD2C IC_{50} (nM)	JMJD3 IC_{50} (nM)
1	3-({[(1S)-6-[甲基(苯基)氨基]-1,2,3,4-四氢茶-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	C	C

[2927]

化学合成 实施例	名称	JMJD2C IC ₅₀ (nM)	JMJD3 IC ₅₀ (nM)
2	3-([[(1S)-6-[甲基(苯基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	C
3	3-([[(6-(2-氧代吡咯烷-1-基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	
4	3-([[(6-(1,2,3,4-四氢喹啉-1-基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	C	
5	3-([[(6-(2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	C	
6	3-([[(1R)-6-[(2-氟苯基)(甲基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	
7	3-([[(1R)-6-[(3-氟苯基)(甲基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	
8	3-([[(1R)-6-[(4-氟苯基)(甲基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	
9	3-([[(1R)-6-[(4-氯苯基)(甲基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	C	
10	3-([[(1R)-6-[乙基(苯基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	
11	3-([[(1R)-6-[甲基(吡啶-2-基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	C
12	3-([[(1R)-6-[甲基(吡啶-3-基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	A	
13	3-([[(1R)-6-[(6-甲氧基吡啶-3-基)(甲基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	
14	3-([[(7-溴-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基)甲基}氨基]吡啶-4-甲酸	B	
15	3-([[(7-(苯基氨基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	
16	3-([[(7-(1,2,3,4-四氢喹啉-1-基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	C

[2928]

化学合成 实施例	名称	JMJD2C IC ₅₀ (nM)	JMJD3 IC ₅₀ (nM)
17	3-({[7-(2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	C
18	3-({[(4R)-7-[甲基(苯基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	B
19	3-({[(4R)-7-[(2-氟苯基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	
20	3-({[(4R)-7-[(3-氟苯基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	C
21	3-({[(4R)-7-[(4-氟苯基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	C
22	3-({[(4R)-7-[甲基(4-甲基苯基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	C
23	3-({[(4R)-7-[(4-氯苯基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	C
24	3-({[(4R)-7-[乙基(苯基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	C
25	3-({[2-苯基-5,6,7,8-四氢喹啉-5-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	B
26	3-({[2-[甲基(苯基)氨基]-5,6,7,8-四氢喹啉-5-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	C
27	3-({[7-[4-(三氟甲基)苯基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	C	
28	3-({[7-(呋喃-3-基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	A
29	3-({[(4S)-7-(3-甲基苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	C	B
30	3-({[(4R)-7-(3-甲基苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	
31	3-({[(4S)-7-(4-甲基苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	C	B

[2929]

化学合成 实施例	名称	JMJD2C IC ₅₀ (nM)	JMJD3 IC ₅₀ (nM)
32	3-({[(4R)-7-(4-甲基苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	
33	3-({[(4S)-7-(噻吩-3-基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	C	A
34	3-({[(4R)-7-(噻吩-3-基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	C
35	3-({[(4R)-7-环己基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	
36	3-({[(4S)-7-(2-甲基噻吩-3-基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	C	B
37	3-({[(4R)-7-(2-甲基噻吩-3-基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	C	C
38	3-({[7-(3-甲基丁-1-炔-1-基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	
39	3-({[(4S)-7-(2-氯苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	C	B
40	3-({[(4R)-7-(2-氯苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	C
41	3-({[(4S)-7-(3-氟-2-甲基苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	C	
42	3-({[(4R)-7-(3-氟-2-甲基苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	
43	3-({[(4R)-7-(5-氟-2-甲基苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	
44	3-({[(4R)-7-(2-氯-3-氟苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	
45	3-({[(4R)-7-(2-氯-5-氟苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	
46	3-({[(4R)-7-[2-(三氟甲基)苯基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	

[2930]

化学合成 实施例	名称	JMJD2C IC ₅₀ (nM)	JMJD3 IC ₅₀ (nM)
47	3-({[(4S)-7-苯氧基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	C	
48	3-({[(4R)-7-苯氧基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	
49	3-({[7-(噻吩-2-基硫基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	
50	3-({[(4S)-7-[(2-甲基苯基)硫基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	C	
51	3-({[(4R)-7-[(2-甲基苯基)硫基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	
52	3-({[(4S)-7-[(3-氟苯基)硫基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	C	B
53	3-({[(4R)-7-[(3-氟苯基)硫基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	
54	3-({[(4S)-7-[(4-氟苯基)硫基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	C	B
55	3-({[(4R)-7-[(4-氟苯基)硫基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	C
56	3-({[6-[(6-甲基吡啶-2-基)氧基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	
57	3-({[(1S)-6-(2-甲基苯氧基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	C	
58	3-({[(1R)-6-(2-甲基苯氧基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	
59	3-({[(6-丙氧基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)甲基]氨基}吡啶-4-甲酸	B	
60	3-({[(1S)-6-(二氟甲氧基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	C	
61	3-({[(1R)-6-(二氟甲氧基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	

[2931]

化学合成 实施例	名称	JMJD2C IC ₅₀ (nM)	JMJD3 IC ₅₀ (nM)
62	3-[(6-[2-(三氟甲基)苯氧基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基)甲基]氨基吡啶-4-甲酸	C	
63	3-[(6-(氧杂环己-4-基甲氧基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基)甲基]氨基吡啶-4-甲酸	B	
64	3-[(1R)-6-(4-氟-2-甲基苯氧基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基]氨基吡啶-4-甲酸	B	
65	3-[(1R)-6-(2,4-二氟苯氧基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基]氨基吡啶-4-甲酸	B	
66	3-[(1R)-6-(2-氟-4-甲基苯氧基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基]氨基吡啶-4-甲酸	B	C
67	3-[(1R)-6-(2-氯苯氧基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基]氨基吡啶-4-甲酸	B	
68	3-[(1S)-6-[(3-甲基苯基)硫基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基]氨基吡啶-4-甲酸	C	
69	3-[(1R)-6-[(3-甲基苯基)硫基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基]氨基吡啶-4-甲酸	C	
70	3-[(1S)-6-[(2-甲基苯基)硫基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基]氨基吡啶-4-甲酸	C	
71	3-[(1R)-6-[(2-甲基苯基)硫基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基]氨基吡啶-4-甲酸	C	
72	3-[(1S)-6-[(2-氟苯基)硫基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基]氨基吡啶-4-甲酸	C	
73	3-[(1R)-6-[(2-氟苯基)硫基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基]氨基吡啶-4-甲酸	B	
74	3-[(1S)-6-[(3-氟苯基)硫基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基]氨基吡啶-4-甲酸	C	
75	3-[(1R)-6-[(3-氟苯基)硫基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基]氨基吡啶-4-甲酸	B	
76	3-[(1S)-6-[(4-氟苯基)硫基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基]氨基吡啶-4-甲酸	C	

[2932]

化学合成 实施例	名称	JMJD2C IC ₅₀ (nM)	JMJD3 IC ₅₀ (nM)
77	3-({[(1R)-6-[(4-氟苯基)硫基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	
78	3-({[(1S)-6-[(4-甲基苯基)硫基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	C	
79	3-({[(1R)-6-[(4-甲基苯基)硫基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	C	
80	3-({[6-(吡啶-2-基硫基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	
81	3-({[(1S)-6-(苯磺酰基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	
82	3-({[(1R)-6-(苯磺酰基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	
83	3-({[(1S)-6-(4-甲基苯磺酰基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	
84	3-({[(1R)-6-(4-甲基苯磺酰基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	
85	3-({[(1S)-6-(3-甲基苯磺酰基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	C	
86	3-({[(1R)-6-(3-甲基苯磺酰基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	
87	3-({[6-(3-氟苯磺酰基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	
88	3-({[6-(氧杂环己-4-基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	
89	3-({[6-(2-甲基吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	
90	3-({[(1S)-6-乙基-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	
91	3-({[(1R)-6-乙基-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	

[2933]

化学合成 实施例	名称	JMJD2C IC ₅₀ (nM)	JMJD3 IC ₅₀ (nM)
92	3-({2H,3H,6H,7H,8H,9H-茶并[1,2-b]呋喃-6-基甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	
93	3-({(6,7-二甲基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基)甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	
94	3-({(6-甲氧基-7-甲基-1,2,3,4-四氢茶-1-基)甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	
95	3-({(6,8-二甲氧基-1,2,3,4-四氢茶-1-基)甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	
96	3-({[(1S)-7-氟-6-甲氧基-1,2,3,4-四氢茶-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	
97	3-({[(1R)-7-氟-6-甲氧基-1,2,3,4-四氢茶-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	
98	3-({[(1S)-6-甲氧基-5-甲基-1,2,3,4-四氢茶-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	
99	3-({[(1R)-6-甲氧基-5-甲基-1,2,3,4-四氢茶-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	B
100	3-({[(4S)-7-(2-甲基苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	C	
101	3-({[(4R)-7-(2-甲基苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	
102	3-({[(4R)-7-(5-氟-2-甲氧基苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	
103	3-({[(1R)-6-[(4-氟基苯基)(甲基)氨基]-1,2,3,4-四氢茶-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	
104	3-({[(4R)-7-[(2,4-二氟苯基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	
105	3-({[(4R)-7-[甲基(3-甲基苯基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	
106	3-({[(1R)-6-(吡咯烷-1-基)-1,2,3,4-四氢茶-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	

[2934]

化学合成 实施例	名称	JMJD2C IC ₅₀ (nM)	JMJD3 IC ₅₀ (nM)
107	3-({[(4R)-7-(2-氯-5-甲氧基苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	
108	3-({[(1R)-6-(3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	C	
109	3-({[(4R)-7-[(3,5-二氟苯基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	
110	3-({[(4R)-7-[(3-氯苯基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	C	
111	3-({[(4R)-7-[甲基(2-甲基苯基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	
112	3-({[(4R)-7-[(4-氟-3-甲氧基苯基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	
113	3-({[(1R)-6-[甲基(氧杂环己-4-基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	
114	3-({[(1R)-6-[(4-氟-3-甲氧基苯基)(甲基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	
115	3-({[(1R)-6-[(3-氟苯基)(甲基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	
116	3-({[(4R)-7-(2-甲氧基苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	
117	3-({[(4R)-7-[(3-氟苯基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	
118	3-({[(4R)-7-(4-氟-2-甲氧基苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	
119	3-({[(4R)-7-[(4-氟苯基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	
120	3-({[(1R)-6-[(环丙基甲基)(甲基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	
121	3-({[(1R)-6-[甲基(6-甲氧基吡啶-2-基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	

[2935]

化学合成 实施例	名称	JMJD2C IC ₅₀ (nM)	JMJD3 IC ₅₀ (nM)
122	3-([[(1R)-6-[甲基(5-甲基吡啶-2-基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	C
123	3-([[(1R)-6-[甲基(6-甲基吡啶-2-基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	C
124	3-([[(4R)-7-(2-氨基苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	
125	3-([[(1R)-6-[甲基(1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	
126	3-([[(4R)-7-[(4-乙炔基苯基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	C
127	3-([[(4R)-7-[(1,3-二氢-2-苯并呋喃-5-基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	
128	3-([[(4R)-7-{甲基[4-(三氟甲基)苯基]氨基}-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	C	
129	3-([[(7-苯基(2,2,2-三氟乙基)氨基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	C	
130	3-([[(1R)-6-[苄基(甲基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	C
131	3-([[(4R)-7-[(2,3-二氢-1H-茚-5-基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	C
132	3-([[(1R)-6-[(1,3-二氢-2-苯并呋喃-5-基)(甲基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	
133	3-([[(1R)-6-[环戊基(甲基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	
134	3-([[(4R)-7-[(4-环丙基苯基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	C
135	3-([[(1R)-6-[(1-苯并呋喃-6-基)(甲基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	
136	3-([[(4R)-7-[(1-苯并呋喃-5-基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	

[2936]

化学合成 实施例	名称	JMJD2C IC ₅₀ (nM)	JMJD3 IC ₅₀ (nM)
137	3-({[(1R)-6-[(1-苯并呋喃-5-基)(甲基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	C	
138	3-({[(4R)-7-(2-羟基苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	C
139	3-({[(4R)-7-[甲基(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	
140	3-({[(1R)-6-[甲基(4-甲基苯基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	C
141	3-({[(4R)-7-[(1-苯并呋喃-6-基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	
142	3-[(3,4-二氢-1H-2-苯并吡喃-1-基甲基)氨基]吡啶-4-甲酸	B	
143	3-({[(1R)-6-[甲基(3-甲基苯基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	C	
144	3-({[(1R)-6-[甲基(噻吩-2-基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	
145	3-({[(4R)-7-[甲基(5-甲基吡啶-2-基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	A	C
146	3-[(6-[甲基(苯基)氨基]-3,4-二氢-1H-2-苯并吡喃-1-基]甲基)氨基]吡啶-4-甲酸	B	
147	3-({[(1R)-6-[(2-羟基乙基)(苯基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	
148	3-({[(4R)-7-[甲基(6-甲基吡啶-2-基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	
149	3-[(1,2,3,4-四氢异喹啉-1-基甲基)氨基]吡啶-4-甲酸	B	
150	3-({[(1R)-6-[(3-甲氧基苯基)(甲基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	
151	3-({[(4R)-7-[(3-羧-4-甲基苯基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	

[2937]

化学合成 实施例	名称	JMJD2C IC ₅₀ (nM)	JMJD3 IC ₅₀ (nM)
152	3-({[(4R)-7-[(5-氯吡啶-2-基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	
153	3-({[(4R)-7-[(5-环丙基吡啶-2-基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	C
154	3-({[(4R)-7-[(4-乙基苯基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	C
155	3-({[(1R)-6-[甲基(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	
156	3-({[(1R)-6-[甲基(5-甲基嘧啶-2-基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	C
157	3-({[(4R)-7-[(5-乙基吡啶-2-基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	C
158	3-({[(1R)-6-{{4-(羟基甲基)苯基}(甲基)氨基}-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	
159	3-({[(1R)-6-[甲基(1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	C
160	3-({[(1R)-6-{{4-(二甲基氨基)苯基}(甲基)氨基}-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	C
161	3-({[(1R)-6-[(4-环丙基苯基)(甲基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	C	
162	3-({[(1R)-6-(2,3,4,5-四氢-1H-1-苯并吡啶-1-基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	C	
163	3-({[(1R)-6-[(4-环丙基苯基)(2-甲氧基乙基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	C	
164	3-({[(1R)-6-{{4-(甲氧基甲基)苯基}(甲基)氨基}-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	C
165	3-({[(1R)-6-[(4-羟基苯基)(甲基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	C
166	3-({[(1R)-6-[(二甲基-1,2-噁唑-4-基)(甲基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	C

[2938]

化学合成 实施例	名称	JMJD2C IC ₅₀ (nM)	JMJD3 IC ₅₀ (nM)
167	3-([[(1R)-6-{甲基[4-(吡咯烷-1-基)苯基]氨基}-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	
168	3-([[(1R)-6-([4-[(1R)-1-羟基乙基]苯基)(甲基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	
169	3-([[(1R)-6-([4-[(1S)-1-羟基乙基]苯基)(甲基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	
170	3-([[(1R)-6-{甲基[4-(吗啉-4-基)苯基]氨基}-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	C
171	3-([[(1R)-6-[甲基(5-甲基-1,2-噁唑-3-基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	C	
172	3-([[(1R)-6-[(2-甲氧基苯基)(甲基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	
173	3-([[(1R)-6-[甲基(吡啶-4-基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	A	
174	3-([[(1R)-6-{[4-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)苯基](甲基)氨基}-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	C	
175	3-([[(1R)-6-{甲基[4-(氧杂环己-4-基)苯基]氨基}-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	C	
176	3-([[(4R)-7-[(4-乙烯基苯基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	
177	3-([[(1R)-6-[(4-甲氧基苯基)(甲基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	
178	3-([[(4R)-7-[(4-甲氧基苯基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	A	
179	3-([[(4R)-7-{甲基[4-(吡咯烷-1-基)苯基]氨基}-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	
180	3-([[(1R)-6-{[4-(氮杂环丁-1-基)苯基](甲基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	
181	3-([[(1R)-6-{甲基[4-(三氟甲氧基)苯基]氨基}-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	

[2939]

化学合成 实施例	名称	JMJD2C IC ₅₀ (nM)	JMJD3 IC ₅₀ (nM)
182	3-([[(4R)-7-{甲基[4-(三氟甲氧基)苯基]氨基}-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	C
183	3-([[(4R)-7-{[4-(氮杂环丁-1-基)苯基](甲基)氨基}-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	C
184	3-([[(1R)-6-{[4-(二氟甲氧基)苯基](甲基)氨基}-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	C
185	3-([[(1R)-6-{[4-(乙氧基苯基)(甲基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	C
186	3-([[(4R)-7-{[4-(乙氧基苯基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	
187	3-([[(4R)-7-{甲基[4-(丙-2-基)苯基]氨基}-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	C
188	3-([[(1R)-6-{甲基[4-(1H-吡唑-1-基)苯基]氨基}-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	
189	3-([[(4R)-7-{甲基[4-(1H-吡唑-1-基)苯基]氨基}-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	
190	3-([[(4R)-7-{[4-(二氟甲氧基)苯基](甲基)氨基}-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	C
191	3-([[(1R)-6-[甲基(苯基)氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)哒嗪-4-甲酸	B	C
192	3-([[(4R)-7-{甲基[4-(2,2,2-三氟乙基)苯基]氨基}-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	C
193	3-([[(1R)-6-{[4-(1H-咪唑-1-基)苯基](甲基)氨基}-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	C
194	3-([[(4R)-7-{[4-(1H-咪唑-1-基)苯基](甲基)氨基}-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	C
195	3-([[(1R)-6-{[4-(3,3-二氟氮杂环丁-1-基)苯基](甲基)氨基}-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	
196	3-([[(4R)-7-{[4-(3,3-二氟氮杂环丁-1-基)苯基](甲基)氨基}-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	

[2940]

化学合成 实施例	名称	JMJD2C IC ₅₀ (nM)	JMJD3 IC ₅₀ (nM)
197	3-([[(1R)-6-{[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基](甲基)氨基}-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	
198	3-([[(4R)-7-(1-苯基乙基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	
199	3-([[(4R)-7-{甲基[5-(丙-2-基)吡啶-2-基]氨基}-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	
200	3-([[(1R)-6-{[4-(3-羟基氮杂环丁-1-基)苯基](甲基)氨基}-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	
201	3-([[(4R)-7-{[4-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)苯基](甲基)氨基}-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	
202	3-([[(4R)-7-{甲基[4-(氧杂环己-4-基)苯基]氨基}-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	C
203	3-([[(4R)-7-(1-苯基环丙基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	
204	3-([[(4R)-7-{甲基[4-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯基]氨基}-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	A	
205	3-([[(4R)-7-{甲基[4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基]氨基}-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	A	
206	3-([[(4R)-7-[(3,4-二甲基苯基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	
207	3-([[(4R)-7-{[4-(2-羟基乙基)苯基](甲基)氨基}-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	
208	3-([[(4R)-7-[甲基(4-丙基苯基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	C	
209	3-([[(1R)-6-{[4-(环丙基甲氧基)苯基](甲基)氨基}-1,2,3,4-四氢萘-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	C
210	3-([[(4R)-7-{甲基[4-(丙-2-基氧基)苯基]氨基}-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	
211	3-([[(4R)-7-{[4-(环丙基甲氧基)苯基](甲基)氨基}-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	

化学合成 实施例	名称	JMJD2C IC ₅₀ (nM)	JMJD3 IC ₅₀ (nM)
[2941]	212 3-({[(4R)-7-[甲基(4-丙氧基苯基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	
	213 3-({[(4R)-7-[(4-环丙氧基苯基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	
	214 3-({[(4R)-7-{甲基[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]氨基}-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	
	215 3-({[(4R)-7-{[4-(环丙基甲基)苯基](甲基)氨基}-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	
	216 3-({[(4R)-7-[(4-环丙烷氧基苯基)(甲基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸	B	

[2942] 注:生物化学测定IC₅₀数据被指定在以下范围内:

[2943] A: ≤100nM C: >1000nM至≤10,000nM

[2944] B: >100nM至≤1000nM D: >10,000nM

[2945] 在本文描述的酶测定条件下,以下两种化合物抑制JMJD3或JMJD2C的能力被确定。3-({[(4S)-7-苯基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸(美国专利第8,952,151号中的实施例83)具有0.019μM的JMJD3 IC₅₀和0.950μM的JMJD2C IC₅₀。3-({[(4R)-7-苯基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}氨基)吡啶-4-甲酸(美国专利第8,952,151号中的实施例84)具有2.15μM的JMJD3 IC₅₀和0.150μM的JMJD2C IC₅₀。对于JMJD3, S-对映异构体相比于R-对映异构体是>100倍更有效。对于JMJD2C, R-对映异构体相比于S-对映异构体是约6-倍更有效。

[2946] 实施例2:基于体外细胞的测定

[2947] 用于JMJD2C抑制的主要细胞测定是在168小时的化合物温育之后、经由溴脱氧尿苷(BrdU)并入测量细胞增殖的测定。所测试的细胞系包括JMJD2C基因扩增的细胞系KYSE-150。这是定量的ELISA测定,其测量在S-相期间作为细胞增殖的直接读出的BrdU的DNA并入。

[2948] 测定原理:这是用于定量细胞增殖的比色免疫测定。用测试化合物处理持续168小时的细胞被测定其通过S-相的能力,作为其增殖潜力的量度。

[2949] 测定方法:将人类KYSE-150(SMAD4 mut, TP53 mut)食道癌细胞系以2,000细胞/孔接种在96-孔的组织培养基处理板上。在过夜温育之后,细胞采用具有在从100μM至2nM范围内的最终浓度的、在11-点稀释系列中的化合物来处理。然后,在化合物的存在下温育细胞持续168小时。在化合物温育之后,使用BrdU细胞增殖ELISA(Roche)来测定细胞。细胞首先用BrdU标记试剂温育持续2小时。在2小时后,使并入BrdU的细胞固定并且变性,采用抗-BrdU-过氧化物酶抗体探测持续1.5小时并且洗涤。最后,将四甲基联苯胺过氧化物酶底物添加至每个孔持续15分钟,随后添加H₂SO₄停止液(stop solution)。板在450nm下被读取,并且原始的光密度数据使用下式被转化为XLFit(IDBS)用于IC₅₀计算:

[2950] 拟合 (fit) = $(D + ((V_{\text{最大}} * (x^n)) / ((x^n) + (K_m^n))))$

[2951] 表4提供本文公开的各个化合物的细胞IC₅₀值。

[2952] 表4

[2953]

实施例	细胞 IC ₅₀ (μM)	实施例	细胞 IC ₅₀ (μM)
2	A	119	B
3	D	120	B
4	B	121	A
5	B	122	A
6	A	123	A
7	A	124	C
8	A	125	B
9	A	126	B
10	A	127	B
11	A	131	A
12	B	132	A
13	B	133	C
14	D	134	A

[2954]

实施例	细胞 IC ₅₀ (μM)	实施例	细胞 IC ₅₀ (μM)
15	C	135	A
16	B	136	A
17	B	139	A
18	A	140	A
19	A	141	B
20	A	142	D
21	A	144	A
22	A	145	A
23	A	146	A
24	A	147	B
25	D	148	B
26	C	150	A
27	C	151	A
28	C	152	B
30	B	153	A
32	C	154	A
34	B	155	D
35	C	156	B
37	B	157	A
38	D	158	B
40	A	159	C
42	B	160	A
43	A	161	A
44	B	163	A
45	B	164	A
46	A	165	C
48	C	166	D

[2955]

实施例	细胞 IC ₅₀ (μM)	实施例	细胞 IC ₅₀ (μM)
49	C	167	A
51	C	168	A
53	B	169	A
55	B	170	A
56	C	171	D
58	A	172	B
59	C	173	D
61	C	174	A
63	D	175	A
64	A	176	A
65	B	177	A
66	A	178	A
67	B	179	A
69	B	180	A
71	B	183	A
73	B	184	A
73	B	185	A
77	A	186	A
79	A	187	A
80	C	188	A
82	D	189	B
84	D	190	A
86	D	191	A
88	D	192	A
89	D	193	B
91	C	194	C
92	C	196	A

[2956]

实施例	细胞 IC ₅₀ (μM)	实施例	细胞 IC ₅₀ (μM)
93	C	197	A
94	B	198	A
95	D	199	A
97	C	200	B
99	C	201	A
101	A	202	A
102	B	203	B
103	B	204	D
104	B	205	D
105	A	206	A
106	B	207	B
109	B	208	A
110	A	209	A
111	B	210	A
112	C	211	A
114	B	212	A
115	B	213	A
116	B	214	A
117	B		

[2957] 注:生物化学测定IC₅₀数据被指定在以下范围内:

[2958] A: ≤0.10μM C: >1.0μM至≤10μM

[2959] B: >0.10μM至≤1.0μM D: >10μM

[2960] 实施例3:体内异种移植研究

[2961] 包含0.72mg 17-β雌二醇的时间释放小球(Time release pellets)皮下地移植到nu/nu小鼠中。MCF-7细胞在包含10%FBS的RPMI中在5%CO₂、37℃下生长。细胞被旋转下来(spin down)并且以1X10⁷个细胞/mL重新悬浮于50%RPMI(无血清)和50%基质胶(Matrigel)中。在小球移植2-3天后将MCF-7细胞皮下地注射(100μL/动物)到右侧并且每两周地监测肿瘤体积(长度x宽度²/2)。当肿瘤达到~200mm³的平均体积时,动物被随机化并且开始治疗。动物每天用媒介物或化合物治疗持续4周。在整个本研究中,每两周地监测肿瘤体积和体重。在治疗时期结束时,采取血浆样品和肿瘤样品分别用于药代动力学和药效学分析。

[2962] III. 药物剂型的制备

[2963] 实施例1:口服片剂

[2964] 片剂通过将按重量计48%的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、按重量计45%的微晶纤维素、按重量计5%的低取代的羟丙基纤维素和按重量计2%的硬脂酸镁混合来制备。片剂通过直接压片来制备。被压制的片剂的总重量被保持在250-500mg。