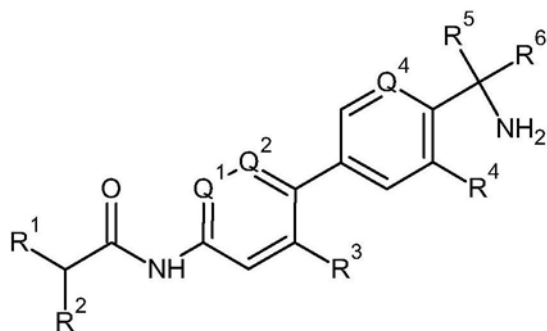


1. 化合物, 所述化合物具有式 (Ic) :



(Ic)

其中

Q^1 和 Q^2 之一表示氮原子并且另一个表示 CH, 或 Q^1 和 Q^2 两者表示氮原子;

Q^4 表示 CH 或氮原子;

R^1 表示任选被 $-(C=O)_xNR^aR^b$ 、 $-OR^c$ 、 $-SO_2R^g$ 或 C_{1-6} 烷基取代的六元脂肪族碳环或杂环, 其中

x 是 0 或 1;

R^a 和 R^b 独立地表示 (a) H、(b) 任选被 C_{1-6} 烷氧基取代的 C_{1-6} 烷基、(c) 任选被 C_{1-6} 烷基取代的 C_{3-6} 环烷基、(d) 任选被 C_{1-6} 烷基取代的 3 至 6 元杂环烷基环、(ie) $-(C=O)R^d$ 或 (f) $-SO_2R^e$, 其中 R^d 和 R^e 独立地表示 (i) 任选被环烷基或卤基取代的 C_{1-6} 烷基、(ii) C_{1-6} 烷氧基、(iii) 任选被 C_{1-6} 烷基取代的 C_{3-6} 环烷基或 (iv) 被 C_{1-6} 烷氧基取代的 C_{1-6} 烷基; 或 R^a 和 R^b 连同其所连接的氮原子一起形成任选被氧代基或 C_{1-6} 烷基取代的 5 或 6 元芳香族或脂肪族杂环;

R^c 表示 C_{1-6} 烷基;

并且

R^g 表示 C_{3-6} 环烷基;

R^2 表示 H、 C_{1-6} 烷基或卤基;

R^3 选自任选被 C_{1-6} 烷基或卤基取代的苯基, 任选被 C_{1-6} 烷基或卤基取代的噻吩基, 和任选被 C_{1-6} 烷基或卤基取代的吡啶基;

R^4 表示 H、卤基或 $-OR^f$, 其中 R^f 是 C_{1-6} 烷基;

R^5 和 R^6 独立地表示 H 或任选被卤基取代的 C_{1-6} 烷基; 或 R^5 和 R^6 连同其所连接的碳原子一起形成 3 或 4 元环烷基环, 其任选含有杂原子并且任选被 $-OH$ 、 C_{1-6} 烷基或卤基取代;

及所述化合物的药学上可接受的盐。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^1 表示任选被 $-(C=O)_xNR^aR^b$ 、 $-OR^c$ 、 $-SO_2R^g$ 或 C_{1-6} 烷基取代的六元脂肪族碳环。

3. 根据权利要求 2 所述的化合物, 其中 R^1 表示任选被 $-(C=O)_xNR^aR^b$ 取代的六元脂肪族碳环。

4. 根据权利要求 1 至 3 中任一项所述的化合物, 其中 x 是 0。

5. 根据权利要求 1 至 3 中任一项所述的化合物, 其中 R^a 和/或 R^b 表示: (a) 任选被 $-OCH_3$ 取代的 C_{1-6} 烷基; 或 (b) 环丙基或环丁基, 其任一个任选被 C_{1-6} 烷基取代; 或 (c) 任选被 C_{1-6} 烷基

取代的4元杂环烷基环；或(d)-(C=O)R^d；或(e)-SO₂R^e。

6. 根据权利要求1至3中任一项所述的化合物，其中R^a和R^b连同其所连接的氮原子一起形成5或6元芳香族或脂肪族杂环，其选自三嗪基、噁唑烷基、吡咯烷基、哌啶基及吗啉代，其任一个可以任选被氧代基或C₁₋₆烷基取代。

7. 根据权利要求1至3中任一项所述的化合物，其中R^a和R^b之一表示H或任选被C₁₋₆烷氧基取代的C₁₋₆烷基，而R^a和R^b的另一个表示(i) 任选被C₁₋₆烷氧基取代的C₁₋₆烷基、(ii) 任选被C₁₋₆烷基取代的C₃₋₆环烷基、(iii) 任选被C₁₋₆烷基取代的3至6元杂环烷基环、(v)-(C=O)R^d或(vi)-SO₂R^e。

8. 根据权利要求1至3中任一项所述的化合物，其中R^d和/或R^e表示：(a) -CH₃、-CHF₂、-C(CH₃)₂CF₃、-C(CH₃)₃、-CH₂C(CH₃)₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CH₃或-CH₂CH₂CH₃；或(b) 任选被环丙基或环丁基取代的C₁₋₆烷基；或(c) -OCH₃或-OCH₂CH₃；或(d) 任选被C₁₋₆烷基取代的C₃₋₆环烷基。

9. 根据权利要求1至3中任一项所述的化合物，其中R^c表示甲基。

10. 根据权利要求1至3中任一项所述的化合物，其中R^f表示环丙基。

11. 根据权利要求1至3中任一项所述的化合物，其中R²选自H、甲基和F。

12. 根据权利要求1至3中任一项所述的化合物，其中R⁴选自H和卤基。

13. 根据权利要求1至3中任一项所述的化合物，其中R⁵和/或R⁶表示任选被F取代的甲基。

14. 根据权利要求1至3中任一项所述的化合物，其中R⁵和R⁶连同其所连接的碳原子一起形成任选被-OH、C₁₋₆烷基和/或F取代的环丙基或环丁基环。

15. 根据权利要求14所述的化合物，其中R⁵和R⁶连同其所连接的碳原子一起形成2,2-二氟-环丁基或2-甲基-2-羟基-环丁基。

16. 根据权利要求1至3中任一项所述的化合物，其中R⁵和R⁶连同其所连接的碳原子一起形成3或4元环烷基环，其含有选自N、O及S的杂原子并且任选被-OH、C₁₋₆烷基和/或卤基取代。

17. 根据权利要求16所述的化合物，其中R⁵和R⁶连同其所连接的碳原子一起形成任选被-OH、C₁₋₆烷基和/或卤基取代的氧杂环丁烷基环。

18. 根据权利要求1所述的化合物，其中：

R¹表示任选被-(C=O)_xNR^aR^b、-OR^c、-SO₂R^g或C₁₋₆烷基取代的环己基，或R¹表示含有一个氧杂原子或一个氮杂原子的六元脂肪族杂环，其任选被甲基或-SO₂R^g取代；

x是0，

R^a和R^b独立地表示：(a) H、(b) 任选被C₁₋₆烷氧基取代的C₁₋₆烷基、(d) 被C₁₋₆烷基取代的氧杂环丁烷基、(e) -(C=O)R^d或(f) -SO₂R^e，或R^a和R^b连同其所连接的氮原子一起形成任选被氧代基或C₁₋₆烷基取代的以下基团：吗啉基、噁唑烷基、哌啶基或吡咯烷基，或者R^a和R^b连同其所连接的氮原子一起形成被C₁₋₆烷基取代的5元芳香族杂环；

R^d表示C₁₋₆烷基、被卤基取代的C₁₋₆烷基、被环丙基取代的C₁₋₆烷基、被C₁₋₆烷氧基取代的C₁₋₆烷基；C₁₋₆烷氧基；环丙基、被甲基取代的环丙基、或环丁基；

R^e表示C₁₋₆烷基或环丙基；

R^c表示C₁₋₆烷基；和

R^g表示环丙基。

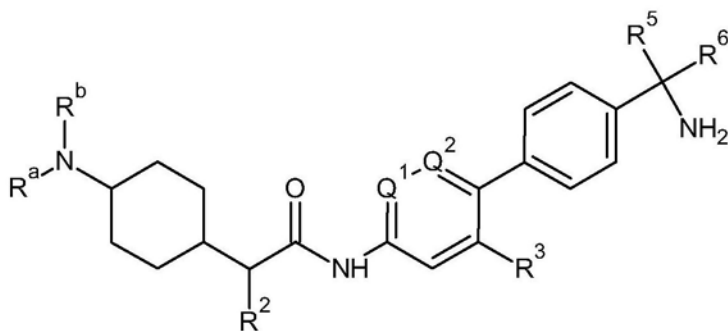
19. 根据权利要求18所述的化合物,其中所述卤基为F。

20. 根据权利要求1所述的化合物,其中 R^a 和 R^b 之一表示H或任选被 C_{1-6} 烷氧基取代的 C_{1-6} 烷基,而 R^a 和 R^b 的另一个表示:任选被 C_{1-6} 烷氧基取代的 C_{1-6} 烷基、被 C_{1-6} 烷基取代的氧杂环丁烷基、 $-(C=O)R^d$ 或 $-SO_2R^e$;

R^d 表示 C_{1-6} 烷基、被卤基取代的 C_{1-6} 烷基、被环丙基取代的 C_{1-6} 烷基、被 C_{1-6} 烷氧基取代的 C_{1-6} 烷基; C_{1-6} 烷氧基;环丙基、被甲基取代的环丙基、或环丁基;

R^e 表示 C_{1-6} 烷基或环丙基。

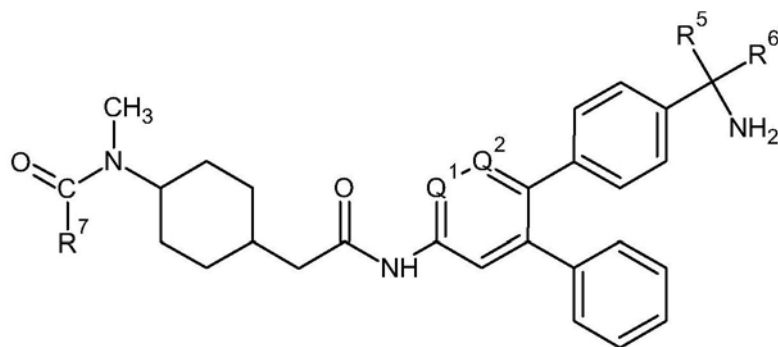
21. 根据权利要求1所述的化合物,其具有式(Id):



(Id)

其中 Q^1 、 Q^2 、 R^a 、 R^b 、 R^2 、 R^3 、 R^5 和 R^6 如权利要求1-3中任一项所定义。

22. 根据权利要求1所述的化合物,所述化合物具有式(Ie):

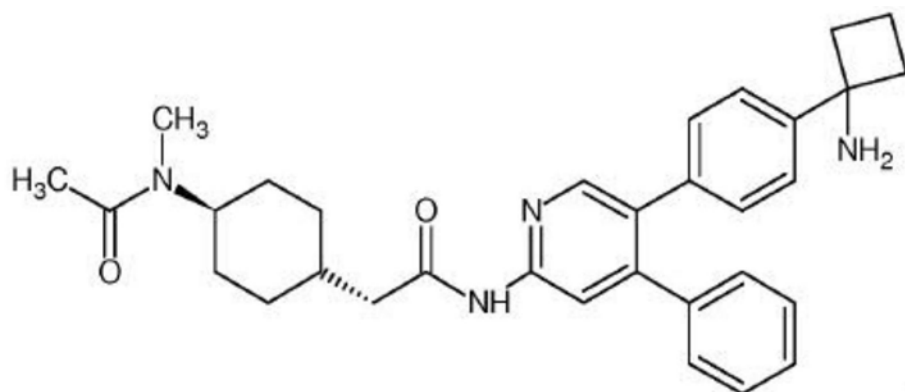


(Ie)

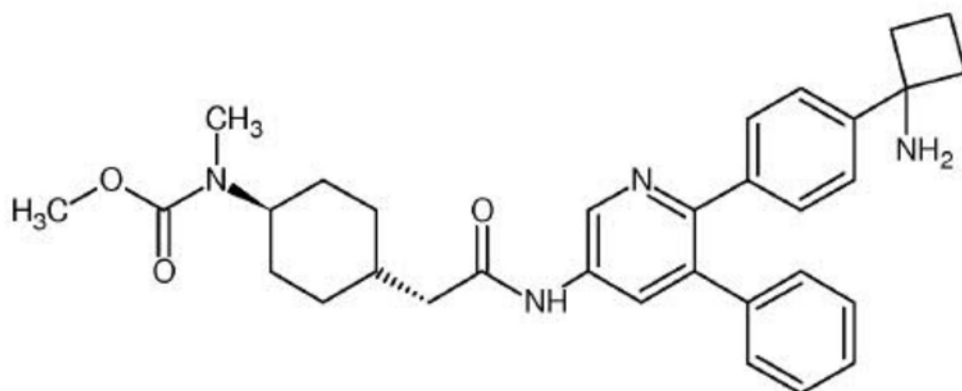
其中 Q^1 、 Q^2 、 R^5 和 R^6 如权利要求1-3中任一项所定义,且

R^7 表示烷基、烷氧基或环烷基。

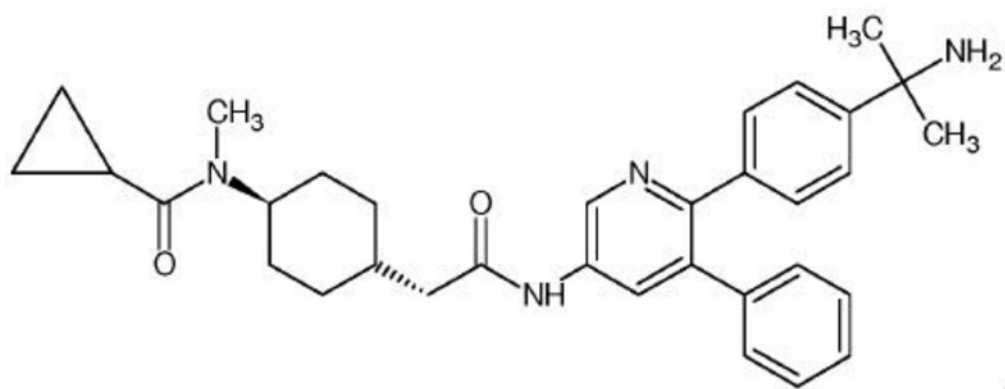
23. 根据权利要求1所述的化合物,其选自由以下组成的组:



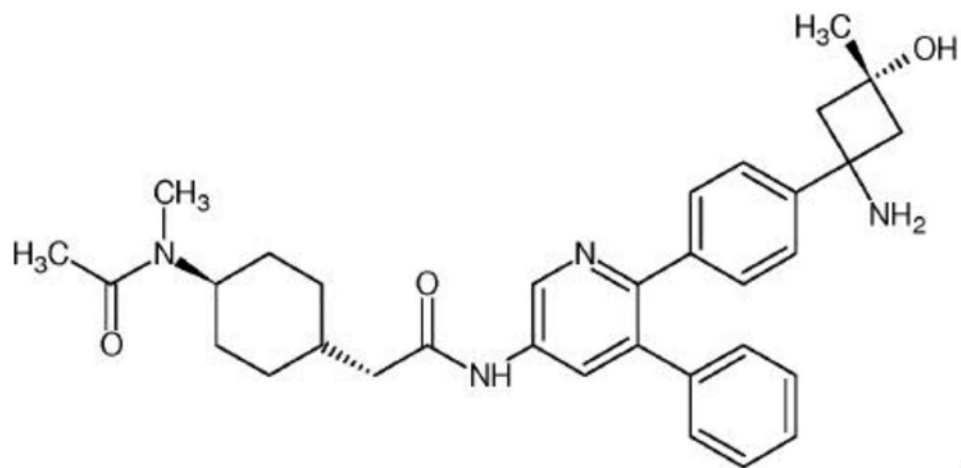
;



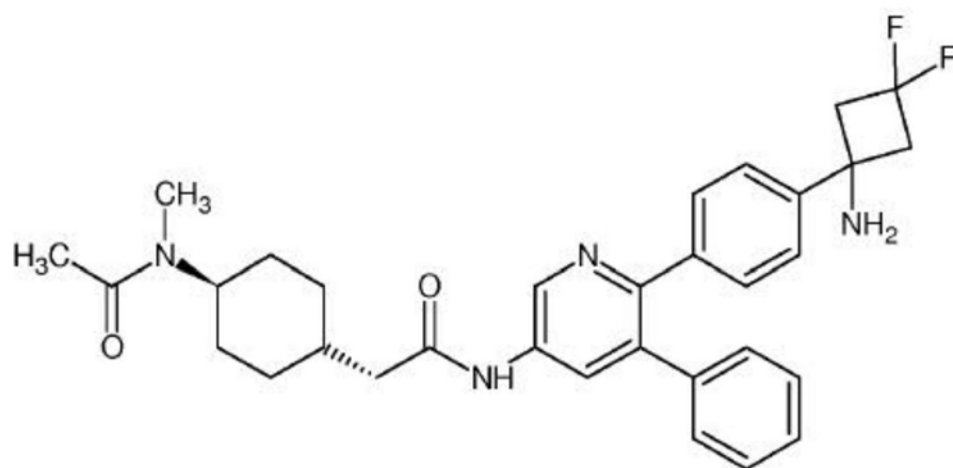
;



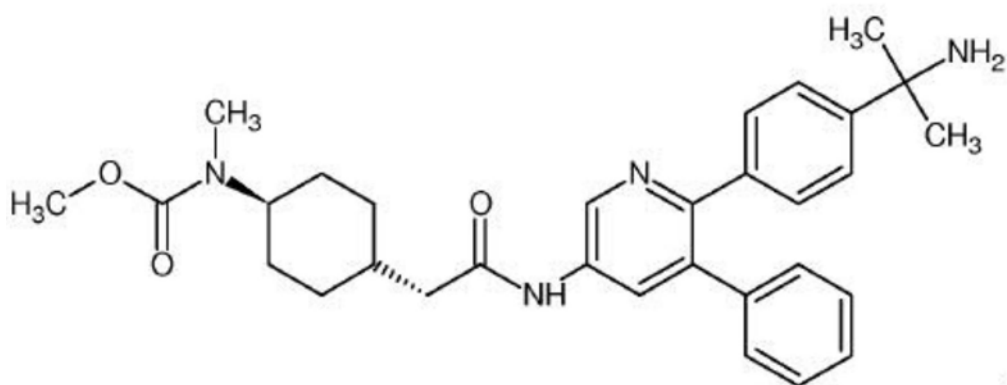
;



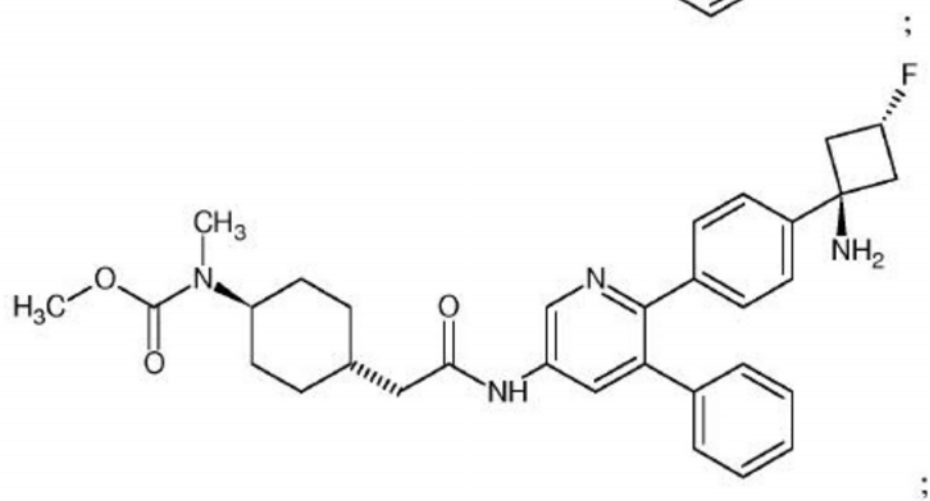
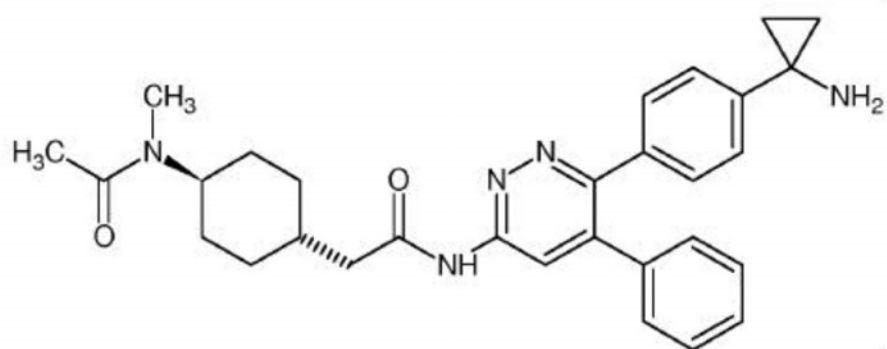
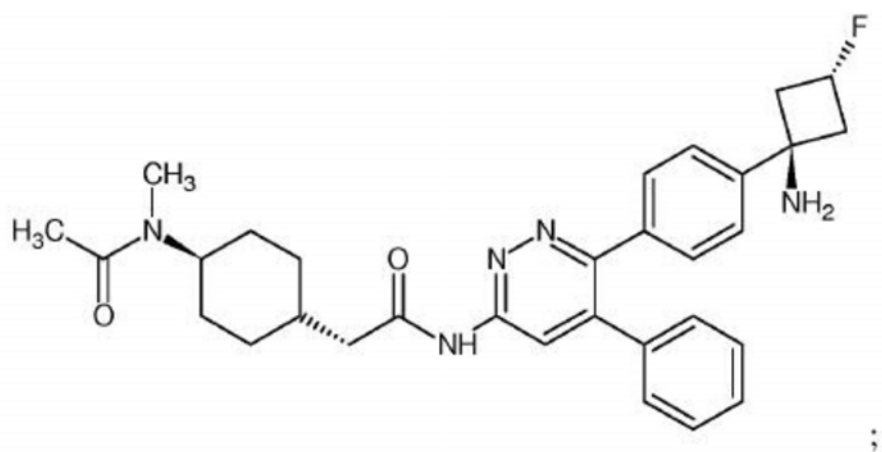
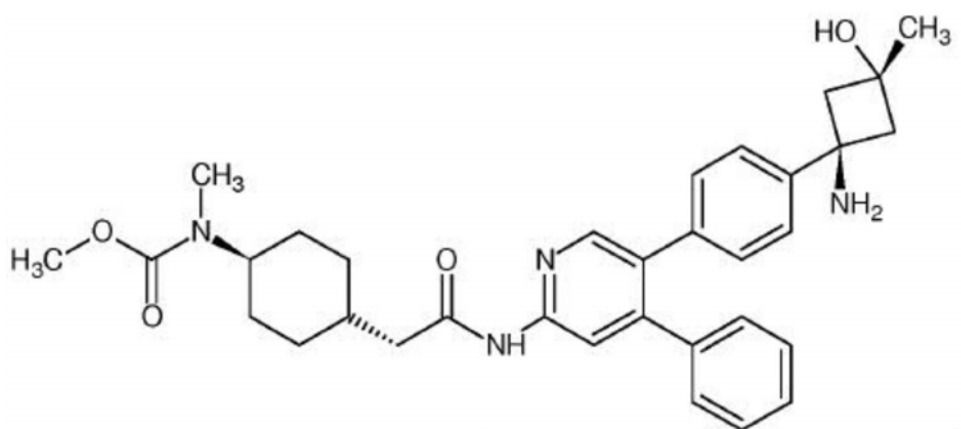
;

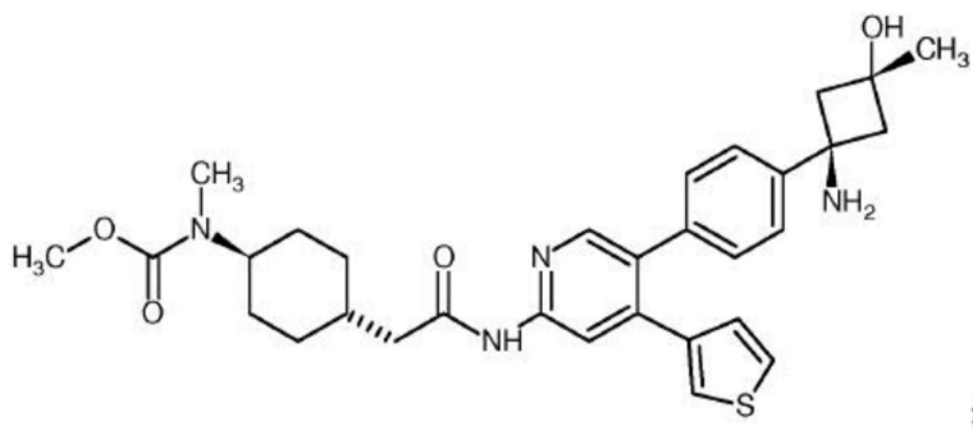
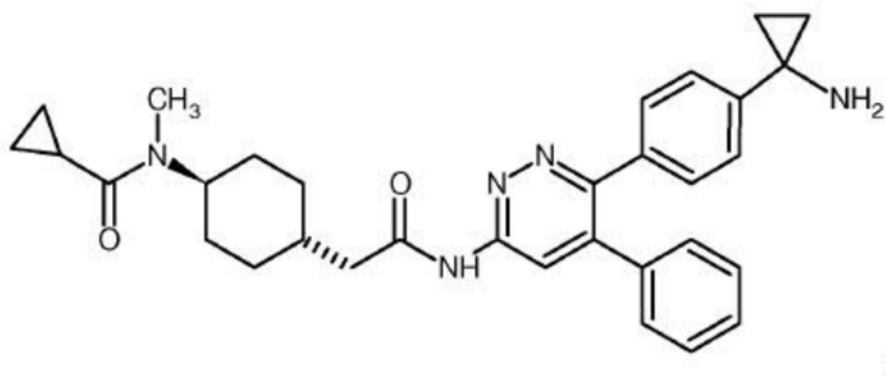
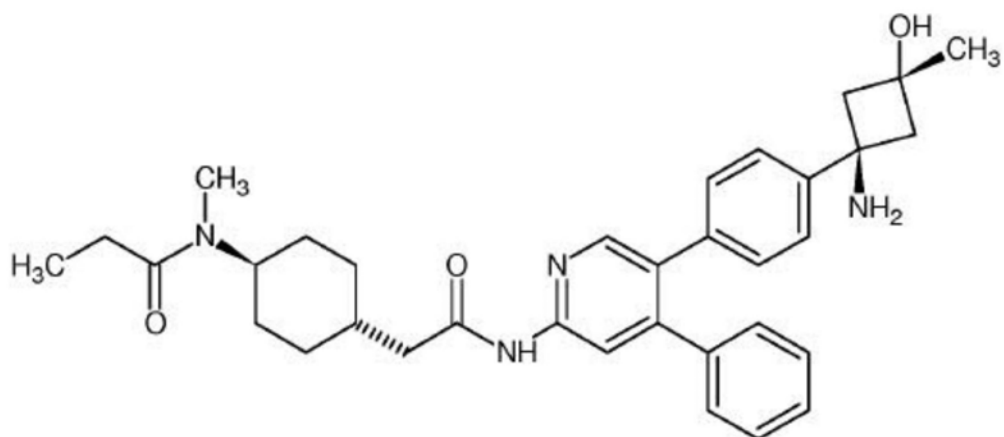
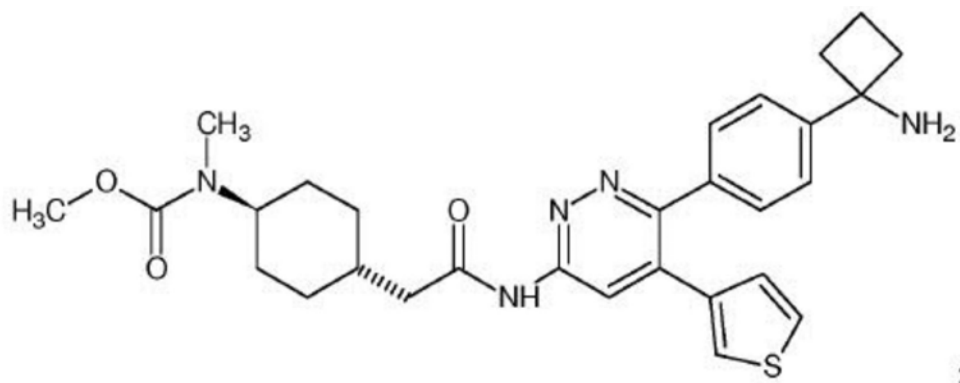


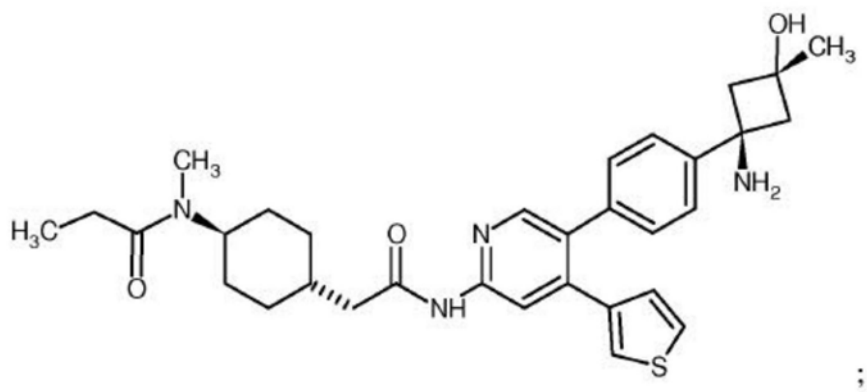
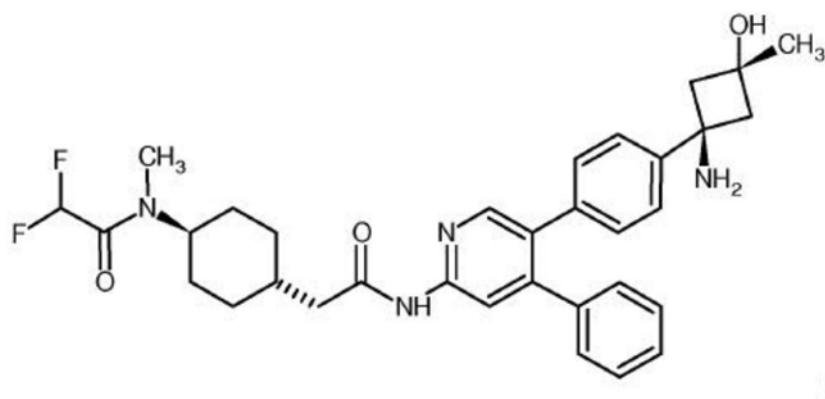
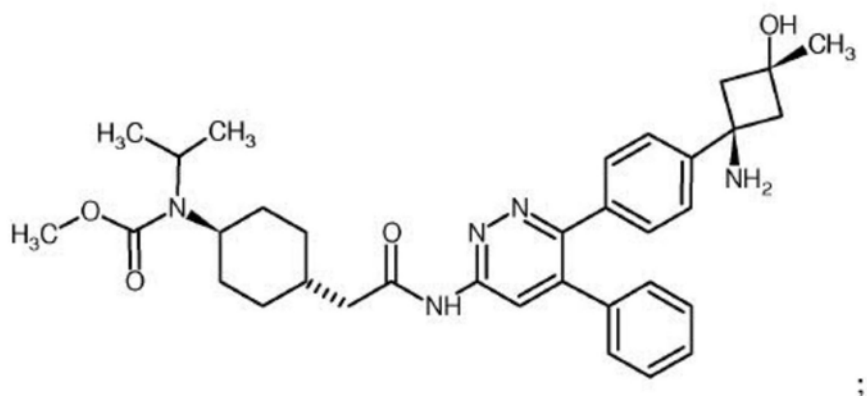
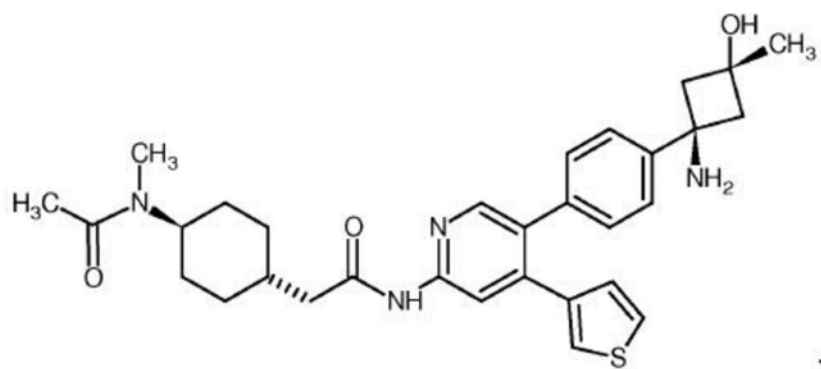
;

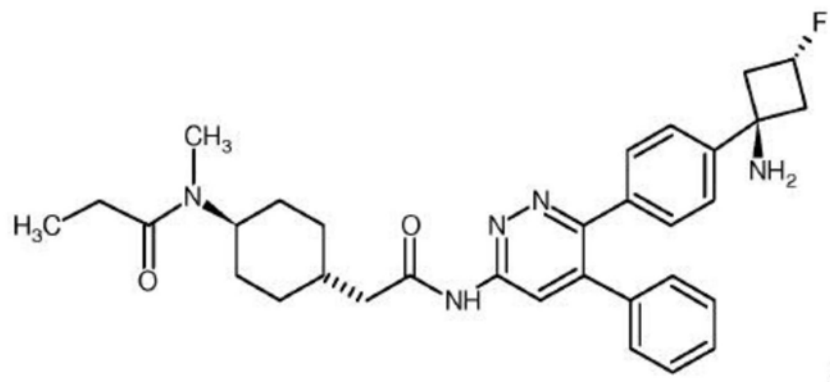
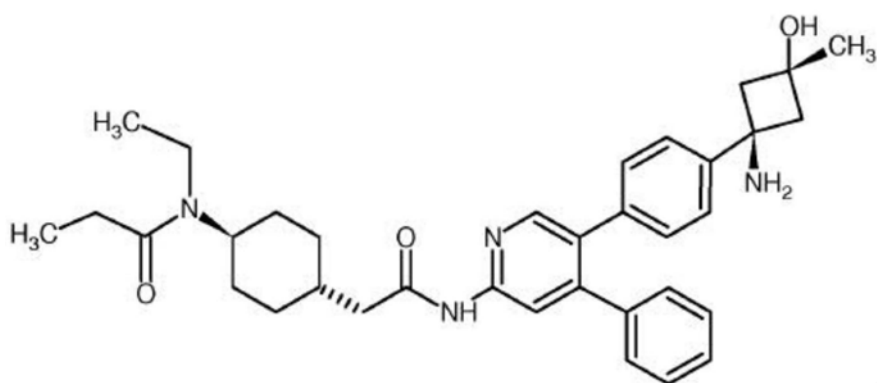
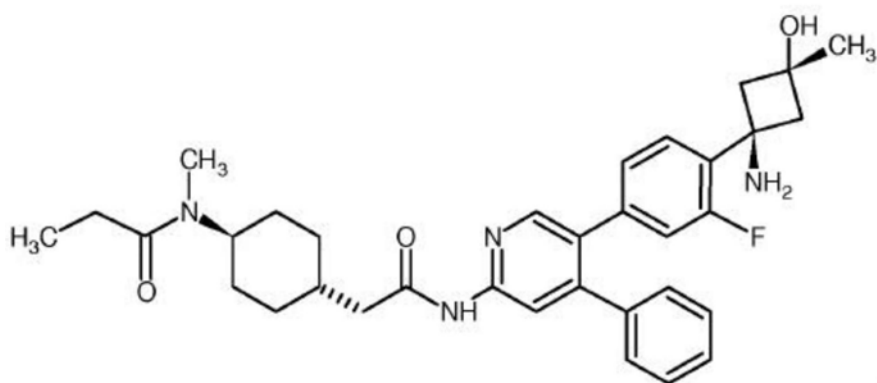
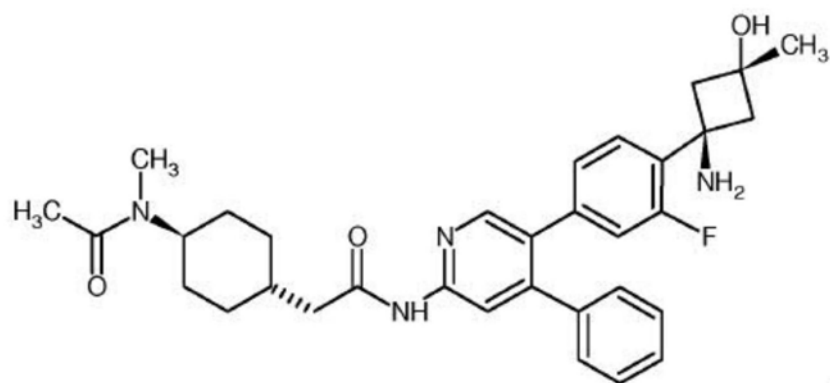


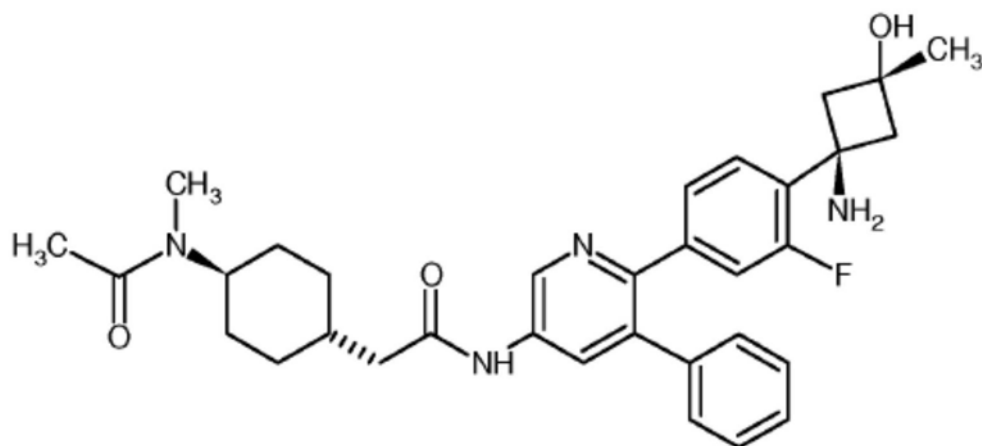
;



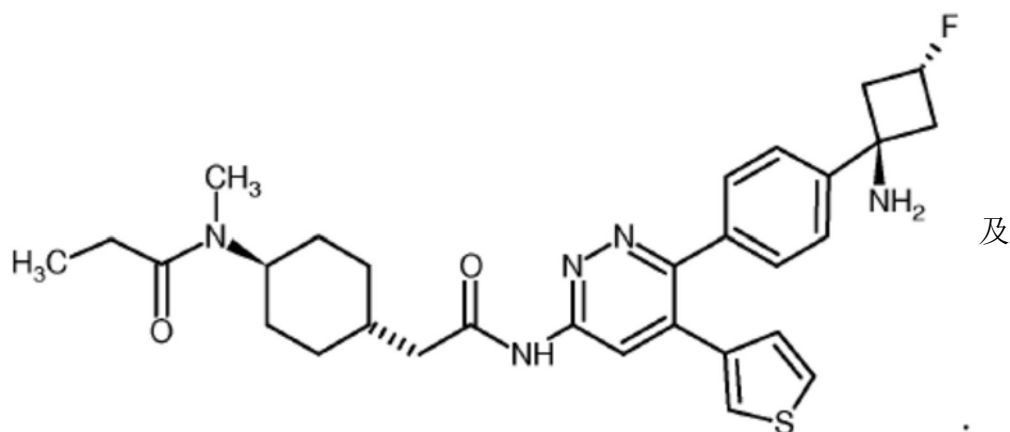






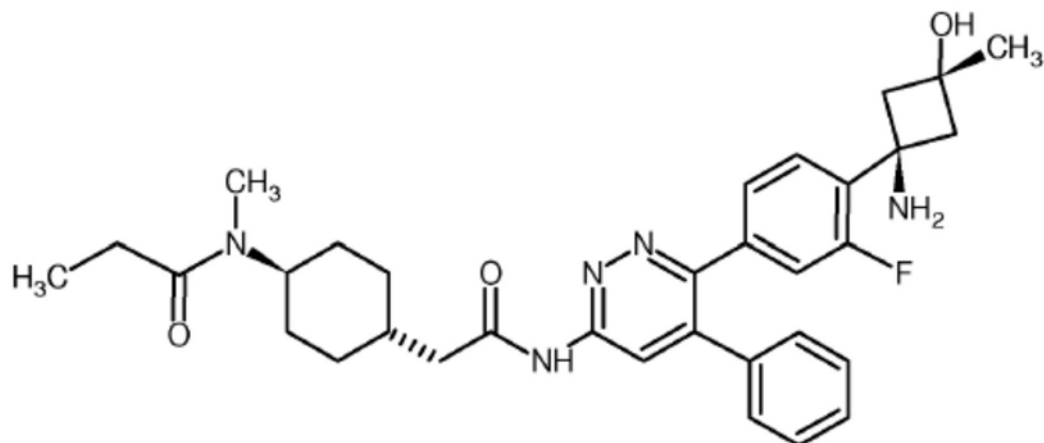


;



及

;



。

及所述化合物的药学上可接受的盐。

24. 根据权利要求1所述的化合物, 所述化合物选自由以下组成的组:

N-(6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺;

2-(反式-4-乙酰氨基环己基)-N-(6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)乙酰胺;

N-(6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺;

N-(反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙

基) 环己基) -N-甲基异丁酰胺;

N-(6-(4-(1-氨基-3,3-二氟环丁基) 苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基) 环己基) 乙酰胺;

N-(6-(4-(2-氨基丙烷-2-基) 苯基)-5-(噻吩-3-基) 吡啶-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基) 环己基) 乙酰胺;

N-(6-(4-((S)-1-氨基乙基) 苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基) 环己基) 乙酰胺;

N-(6-(4-((R)-1-氨基乙基) 苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基) 环己基) 乙酰胺;

N-(6-(4-(2-氨基丙烷-2-基) 苯基)-5-(2-氟苯基) 吡啶-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基) 环己基) 乙酰胺;

N-(6-(4-(1-氨基环丁基) 苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基) 环己基) 乙酰胺;

N-(6-(4-((S)-1-氨基-2,2-二氟乙基) 苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基) 环己基) 乙酰胺;

N-(6-(4-(1-氨基环丙基) 苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基) 环己基) 乙酰胺;

2-(反式-4-乙酰氨基环己基)-N-(6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基环丁基) 苯基)-5-苯基吡啶-3-基) 乙酰胺;

2-(反式-4-乙酰氨基环己基)-N-(6-(4-(3-氨基氧杂环丁烷-3-基) 苯基)-5-苯基吡啶-3-基) 乙酰胺;

2-(反式-4-乙酰氨基环己基)-N-(6-(4-(反式-1-氨基-3-氟环丁基) 苯基)-5-苯基吡啶-3-基) 乙酰胺;

N-(6-(4-(1-氨基环丁基) 苯基)-5-(2-氟苯基) 吡啶-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基) 环己基) 乙酰胺;

N-(6-(4-(1-氨基环丁基) 苯基)-5-(噻吩-3-基) 吡啶-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基甲基磺酰氨基) 环己基) 乙酰胺;

2-(反式-4-乙酰氨基环己基)-N-(6-(4-(1-氨基环丁基) 苯基)-5-(2-甲基噻吩-3-基) 吡啶-3-基) 乙酰胺;

N-(6-(4-(1-氨基环丁基) 苯基)-5-(4-甲基噻吩-3-基) 吡啶-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基甲基磺酰氨基) 环己基) 乙酰胺;

N-(反式-4-(2-((2-(4-(1-氨基环丁基) 苯基)-[3,3'-联吡啶]-5-基) 氨基)-2-氧代乙基) 环己基)-3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙酰胺;

N-(6-(4-(3-氨基氧杂环丁烷-3-基) 苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(4-甲氧基环己基) 乙酰胺;

N-(6-(4-(3-氨基氧杂环丁烷-3-基) 苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-((2R,6S)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基) 乙酰胺;

N-(6-(4-(2-氨基丙烷-2-基) 苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(3-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基) 环己基) 乙酰胺;

N-(6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)环己基)乙酰胺;

2-(反式-4-乙酰氨基环己基)-N-(6-(4-(1-氨基-3,3-二氟环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)乙酰胺;

N-(反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-(噻吩-3-基)吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)环丙烷甲酰胺;

N-(反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-(噻吩-3-基)吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基环丙烷甲酰胺;

N-(6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(2-氧代哌啶-1-基)环己基)乙酰胺;

N-(6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(2-环丙基乙酰氨基)环己基)乙酰胺;

N-(6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基哒嗪-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺;

N-(6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)-3-氟苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺;

N-(6-(4-(反式-1-氨基-3-氟环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺;

N-(5-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺;

(反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯;

N-(6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(甲基(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)氨基)环己基)乙酰胺;

N-(6-(4-(3-氨基氧杂环丁烷-3-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(4,4-二甲氧基环己基)乙酰胺;

N-(6-(4-(3-氨基氧杂环丁烷-3-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(环丙烷磺酰氨基)环己基)乙酰胺;

N-(6-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-5-(噻吩-3-基)吡啶-3-基)-2-(反式-4-吗啉代环己基)乙酰胺;

N-(6-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-5-(噻吩-3-基)吡啶-3-基)-2-(反式-4-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)环己基)乙酰胺;

N-(6-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(1-(环丙基磺酰基)哌啶-4-基)-2-氟乙酰胺;

2-(反式-4-乙酰氨基环己基)-N-(6-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)丙酰胺;

N-(6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(2-氧代噁唑烷-3-基)环己基)乙酰胺;

N-(6'-(2-氨基丙烷-2-基)-3-苯基-[2,3'-联吡啶]-5-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰

氨基)环己基)乙酰胺;

(反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯;

N-(6-(4-(反式-1-氨基-3-氟环丁基)苯基)-5-苯基哒嗪-3-基)-2-(反式-4-(2-氧代噁唑烷-3-基)环己基)乙酰胺;

N-(6-(4-(反式-1-氨基-3-氟环丁基)苯基)-5-苯基哒嗪-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺;

N-(反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基环丁烷甲酰胺;

N-(6-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-5-(噻吩-3-基)吡啶-3-基)-2-(反式-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)环己基)乙酰胺;

N-(6-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(N-异丙基乙酰氨基)环己基)乙酰胺;

(S)-N-(6-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(1-(环丙基磺酰基)哌啶-4-基)-2-氟乙酰胺;

(反式-4-(2-((6-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(异丙基)氨基甲酸甲酯;

(反式-4-(2-((6-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-1-氟-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯;

N-(反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)-3-氟苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基环丙烷甲酰胺;

(反式-4-(1-((6-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯;

反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)-N,N-二甲基环己烷-1-甲酰胺

(反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基哒嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯;

N-(6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-苯基哒嗪-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺;

N-(6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-苯基哒嗪-3-基)-2-(反式-4-(2-氧代噁唑烷-3-基)环己基)乙酰胺;

(反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-苯基哒嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯;

(反式-4-(2-((6-(4-(1-氨基-3,3-二氟环丁基)苯基)-5-苯基哒嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯;

N-(6-(4-(1-氨基-3,3-二氟环丁基)苯基)-5-苯基哒嗪-3-基)-2-(反式-4-(2-氧代噁唑烷-3-基)环己基)乙酰胺;

(反式-4-(2-((6-(4-(1-氨基环丙基)-3-氟苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯;

N-(5-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺;

N-(5-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)-2-(反式-4-(2-氧代噁唑烷-3-基)环己基)乙酰胺;

N-(6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基哒嗪-3-基)-2-(反式-4-(2-氧代噁唑烷-3-基)环己基)乙酰胺;

N-(6-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-5-苯基哒嗪-3-基)-2-(反式-4-(2-氧代噁唑烷-3-基)环己基)乙酰胺;

(反式-4-(2-((5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯;

N-(6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-(2-氟苯基)-1,2,4-三嗪-3-基)-2-(反式-4-(2-氧代噁唑烷-3-基)环己基)乙酰胺;

N-(6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基-1,2,4-三嗪-3-基)-2-(反式-4-(2-氧代噁唑烷-3-基)环己基)乙酰胺;

N-(5-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-4-(噁吩-3-基)吡啶-2-基)-2-(反式-4-(2-氧代噁唑烷-3-基)环己基)乙酰胺;

N-(反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-氟环丁基)苯基)-5-苯基哒嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基环丙烷甲酰胺;

N-(6-(4-(1-氨基环丙基)苯基)-5-苯基哒嗪-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺;

N-(6-(4-(1-氨基-3,3-二氟环丁基)苯基)-5-苯基哒嗪-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺;

N-(6-(4-(反式-1-氨基-3-氟环丁基)苯基)-5-苯基哒嗪-3-基)-2-(反式-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)环己基)乙酰胺;

N-(6-(4-(反式-1-氨基-3-氟环丁基)苯基)-5-(噁吩-3-基)哒嗪-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺;

N-(5'-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺;

(反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-氟环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯;

N-(6-(4-(反式-1-氨基-3-氟环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(2-氧代噁唑烷-3-基)环己基)乙酰胺;

N-(6-(4-(反式-1-氨基-3-氟环丁基)苯基)-5-(噁吩-3-基)哒嗪-3-基)-2-(反式-4-(2-氧代噁唑烷-3-基)环己基)乙酰胺;

N-(6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-(噁吩-3-基)哒嗪-3-基)-2-(反式-4-(2-氧代噁唑烷-3-基)环己基)乙酰胺;

(反式-4-(2-((6-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-5-(噁吩-3-基)哒嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯;

N-(反式-4-(2-((5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-4-苯基吡啶-2-

基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基丙酰胺;

N-(反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-苯基吡嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基丙酰胺;

(反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-(噻吩-3-基)吡嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯;

N-(反式-4-(2-((5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基异丁酰胺;

(反式-4-(2-((5'-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯;

N-(反式-4-(2-((6-(4-(1-氨基环丙基)苯基)-5-苯基吡嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基环丙烷甲酰胺;

N-(反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-(噻吩-3-基)吡嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基丙酰胺;

(反式-4-(2-((5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-4-(噻吩-3-基)吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯;

N-(反式-4-(2-((6-(4-(1-氨基环丙基)-3-氟苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基丙酰胺;

N-(反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-(噻吩-3-基)吡嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基丙酰胺;

N-(6-(4-(1-氨基环丙基)-3-氟苯基)-5-(噻吩-3-基)吡嗪-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺;

N-(5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-4-(噻吩-3-基)吡啶-2-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺;

N-(5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-4-(2-氟苯基)吡啶-2-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺;

N-(反式-4-(2-((5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-4-(2-氟苯基)吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基丙酰胺;

(反式-4-(2-((5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-4-(2-氟苯基)吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯;

(反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸乙酯;

N-(反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基丙酰胺;

N-(反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基异丁酰胺;

N-(6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-苯基吡嗪-3-基)-2-(反式-4-(N-异丙基乙酰氨基)环己基)乙酰胺;

(反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-苯基吡嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(异丙基)氨基甲酸甲酯;

N-(5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)-2-(反式-4-(N-异丙基乙酰氨基)环己基)乙酰胺;

(反式-4-(2-((5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)氨基甲酸甲酯;

N-(反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-异丙基丙酰胺;

N-(反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-异丙基环丙烷甲酰胺;

N-(6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(N-乙基乙酰氨基)环己基)乙酰胺;

N-(反式-4-(2-((5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-2-甲氧基-N-甲基乙酰胺;

N-(5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)-2-(反式-4-(N-乙基乙酰氨基)环己基)乙酰胺;

N-(反式-4-(2-((5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-2,2-二氟-N-甲基乙酰胺;

N-(反式-4-(2-((5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-4-(噻吩-3-基)吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基丙酰胺;

N-(5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)-3-氟苯基)-4-苯基吡啶-2-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺;

N-(反式-4-(2-((5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)-3-氟苯基)-4-苯基吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基丙酰胺;

N-(反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-乙基丙酰胺;

N-(反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-乙基环丙烷甲酰胺;

N-(反式-4-(2-((5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-乙基丙酰胺;

(反式-4-(2-((5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(乙基)氨基甲酸甲酯;

N-(5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)-2-(反式-4-(N-(2,2,2-三氟乙基)乙酰氨基)环己基)乙酰胺;

(反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(乙基)氨基甲酸甲酯;

N-(反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-乙基丙酰胺;

N-(6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(N-异丙基乙酰氨基)环己基)乙酰胺;

(反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)

氨基)-2-氧代乙基)环己基)(异丙基)氨基甲酸甲酯;

N-(反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-异丙基丙酰胺;

N-(反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-氟环丁基)苯基)-5-苯基哒嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基丙酰胺;

N-(6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)-3-氟苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺;

N-(反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-氟环丁基)苯基)-5-(噻吩-3-基)哒嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基丙酰胺;

N-(反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)-3-氟苯基)-5-苯基哒嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基丙酰胺;

N-(6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)-3-氟苯基)-5-苯基哒嗪-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺;

N-(5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)-2-(反式-4-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)环己基)乙酰胺;及

(反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-苯基哒嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(乙基)氨基甲酸甲酯。

25. 根据权利要求1所述的化合物,其选自由以下组成的组:

(反式-4-(2-((6-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯;

N-(6-(4-(1-氨基-3,3-二氟环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-吗啉代环己基)乙酰胺;

N-(6-(4-(1-氨基-3,3-二氟环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(2-氧代噁唑烷-3-基)环己基)乙酰胺;

(反式-4-(2-((6-(4-(1-氨基-3,3-二氟环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯;

N-(反式-4-(2-((6-(4-(1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-2,2-二氟乙酰胺;

N-(反式-4-(2-((6-(4-(3-氨基氧杂环丁烷-3-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙酰胺;

N-(反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-2,2-二氟-N-甲基乙酰胺;

2-(反式-4-乙酰氨基环己基)-N-(6-(4-((S)-1-氨基乙基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)乙酰胺;

2-(反式-4-乙酰氨基环己基)-N-(6-(4-((R)-1-氨基乙基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)乙酰胺;

N-(反式-4-(2-((6-(4-((S)-1-氨基乙基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙酰胺;

N-(反式-4-(2-((6-(4-((R)-1-氨基乙基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙

基) 环己基)-3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙酰胺;

2-(反式-4-乙酰氨基环己基)-N-(6-(4-((S)-1-氨基-2,2-二氟乙基) 苯基)-5-苯基吡啶-3-基) 乙酰胺;

N-(6-(4-((S)-1-氨基乙基) 苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基甲基磺酰氨基) 环己基) 乙酰胺;

N-(6-(4-(1-氨基环丁基) 苯基)-5-(噻吩-3-基) 吡啶-3-基)-2-(反式-4-(2-氧代哌啶-1-基) 环己基) 乙酰胺;

N-(6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基) 苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-吗啉代环己基) 乙酰胺;

N-(6-(4-(1-氨基环丁基) 苯基)-5-(2-氟苯基) 吡啶-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基甲基磺酰氨基) 环己基) 乙酰胺;

N-(6-(4-(1-氨基环丁基) 苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(3-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基) 环己基) 乙酰胺;

N-(6-(4-(2-氨基丙烷-2-基) 苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-吗啉代环己基) 乙酰胺;

2-(反式-4-乙酰氨基环己基)-N-(6-(4-(2-氨基丙烷-2-基) 苯基)-5-苯基吡啶-3-基) 乙酰胺;

N-(反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基) 苯基)-5-苯基吡啶-3-基) 氨基)-2-氧代乙基) 环己基) 环丙烷甲酰胺;

N-(反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基) 苯基)-5-苯基吡啶-3-基) 氨基)-2-氧代乙基) 环己基)-1-甲基环丙烷-1-甲酰胺;

N-(反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基) 苯基)-5-苯基吡啶-3-基) 氨基)-2-氧代乙基) 环己基) 异丁酰胺;

2-(反式-4-乙酰氨基环己基)-N-(6-(4-(2-氨基丙烷-2-基) 苯基)-5-(噻吩-3-基) 吡啶-3-基) 乙酰胺;

N-(6-(4-(2-氨基丙烷-2-基) 苯基)-5-(噻吩-3-基) 吡啶-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基甲基磺酰氨基) 环己基) 乙酰胺;

N-(6-(4-(2-氨基丙烷-2-基) 苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基甲基磺酰氨基) 环己基) 乙酰胺;

N-(6-(4-(2-氨基丙烷-2-基) 苯基)-5-(2-氟苯基) 吡啶-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基甲基磺酰氨基) 环己基) 乙酰胺;

N-(6-(4-(1-氨基环丁基) 苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(2-氧代噁唑烷-3-基) 环己基) 乙酰胺;

(反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)-3-氟苯基)-5-苯基吡啶-3-基) 氨基)-2-氧代乙基) 环己基) (甲基) 氨基甲酸甲酯;

N-(反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基) 苯基)-5-苯基吡啶-3-基) 氨基)-2-氧代乙基) 环己基)-N-甲基环丙烷甲酰胺;

N-(反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基) 苯基)-5-苯基吡啶-3-基) 氨基)-2-氧代乙基) 环己基)-N,3,3-三甲基丁酰胺;

N-(反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N,1-二甲基环丙烷-1-甲酰胺;

N-(反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-2-环丙基-N-甲基乙酰胺;

N-(反式-4-(2-((6-(4-(1-氨基环丙基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基丁酰胺;

N-(反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)新戊酰胺;

N-(反式-4-(2-((6-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-2,2-二氟乙酰胺;

N-(反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)环丁烷甲酰胺;

N-(反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-3,3-二甲基丁酰胺;

2-(反式-4-乙酰氨基环己基)-N-(6-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)乙酰胺;

N-(反式-4-(2-((6-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)环丙烷甲酰胺;

N-(反式-4-(2-((6-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-5-(噻吩-3-基)吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)新戊酰胺;

N-(反式-4-(2-((6-(4-(1-氨基环丙基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)丁酰胺;

N-(反式-4-(2-((6-(4-(1-氨基环丙基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-2,2-二氟乙酰胺;

N-(反式-4-(2-((6-(4-(1-氨基环丙基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)新戊酰胺;

N-(6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(N-异丙基乙酰氨基)环己基)乙酰胺;

(反式-4-(1-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯;

N-(6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(吗啉-4-羰基)环己基)乙酰胺;

N-(6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(吡咯烷-1-羰基)环己基)乙酰胺;

(反式-4-(2-((5-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯;

N-(5-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)-2-(反式-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)环己基)乙酰胺;

N-(6-(4-(1-氨基环丙基)-3-氟苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(2-氧代噁唑

烷-3-基)环己基)乙酰胺;

N-(5-(4-(1-氨基环丙基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)-2-(反式-4-(2-氧代噁唑烷-3-基)环己基)乙酰胺;

N-(5-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-4-(噁吩-3-基)吡啶-2-基)-2-(反式-4-(2-氧代噁唑烷-3-基)环己基)乙酰胺;

N-(5-(4-(反式-1-氨基-3-氟环丁基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)-2-(反式-4-(2-氧代噁唑烷-3-基)环己基)乙酰胺;

N-(6-(4-(1-氨基环丙基)-3-氟苯基)-5-苯基吡嗪-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺;

(反式-4-(2-((6-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-5-苯基吡嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯;

N-(6-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-5-苯基吡嗪-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺;

N-(5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)-2-(反式-4-(2-氧代噁唑烷-3-基)环己基)乙酰胺;

N-(5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺;

N-(5-(4-((1r,3r)-1-氨基-3-氟环丁基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺;

(反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-氟环丁基)苯基)-5-苯基吡嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯;

(反式-4-(2-((5-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯;

N-(5-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-4-(2-氟苯基)吡啶-2-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺;

(反式-4-(2-((5-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-4-(2-氟苯基)吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯;

N-(5-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-4-(噁吩-3-基)吡啶-2-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺;

N-(5-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-4-(2-氟苯基)吡啶-2-基)-2-(反式-4-(2-氧代噁唑烷-3-基)环己基)乙酰胺;

(反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-氟环丁基)苯基)-5-(噁吩-3-基)吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯;

(反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-(噁吩-3-基)吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯;

(反式-4-(2-((6-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-5-(噁吩-3-基)吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯;

(反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-(噁吩-3-基)吡嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯;

(反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-氟环丁基)苯基)-5-(噻吩-3-基)哒嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯;

N-(5-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)-2-(反式-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)环己基)乙酰胺;

N-(反式-4-(2-((5-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基环丙烷甲酰胺;

(反式-4-(2-((5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸乙酯;

(反式-4-(2-((5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸异丙酯;

N-(反式-4-(2-((5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基环丙烷甲酰胺;

N-(反式-4-(2-((5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基环丁烷甲酰胺;

(反式-4-(2-((6-(4-(1-氨基环丙基)苯基)-5-苯基哒嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯;

N-(反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-苯基哒嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基环丙烷甲酰胺;

N-(反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-苯基哒嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基异丁酰胺;

(反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-苯基哒嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸乙酯;

N-(反式-4-(2-((5-(4-(1-氨基环丙基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基丙酰胺;

N-(5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)-2-(反式-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)环己基)乙酰胺;

N-(5-(4-(1-氨基环丙基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)-2-(反式-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)环己基)乙酰胺;

N-(反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基哒嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基丙酰胺;

N-(反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基哒嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基异丁酰胺;

N-(反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基哒嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基环丙烷甲酰胺;

N-(反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基哒嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基环丁烷甲酰胺;

(反式-4-(2-((5'-(4-(1-氨基环丙基)苯基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯;

N-(6-(4-(1-氨基环丙基)-3-氟苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨

基) 环己基) 乙酰胺;

(反式-4-(2-((5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基) 苯基)-4-(噻吩-3-基) 吡啶-2-基) 氨基)-2-氧代乙基) 环己基) (甲基) 氨基甲酸乙酯;

N-(反式-4-(2-((6-(4-(1-氨基环丙基) 苯基)-5-苯基吡嗪-3-基) 氨基)-2-氧代乙基) 环己基)-N-甲基丙酰胺;

N-(反式-4-(2-((6-(4-(1-氨基环丙基) 苯基)-5-苯基吡嗪-3-基) 氨基)-2-氧代乙基) 环己基)-N-甲基异丁酰胺;

N-(反式-4-(2-((6-(4-(1-氨基环丙基) 苯基)-5-苯基吡嗪-3-基) 氨基)-2-氧代乙基) 环己基)-N-甲基环丁烷甲酰胺;

(反式-4-(2-((6-(4-(1-氨基环丙基) 苯基)-5-苯基吡嗪-3-基) 氨基)-2-氧代乙基) 环己基) (甲基) 氨基甲酸乙酯;

N-(反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基) 苯基)-5-苯基吡啶-3-基) 氨基)-2-氧代乙基) 环己基)-N-甲基丙酰胺;

N-(6-(4-(2-氨基丙烷-2-基) 苯基)-5-(噻吩-3-基) 吡嗪-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基) 环己基) 乙酰胺;

N-(6-(4-(1-氨基环丁基) 苯基)-5-(噻吩-3-基) 吡嗪-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基) 环己基) 乙酰胺;

N-(6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基) 苯基)-5-苯基吡嗪-3-基)-2-(反式-4-(2-氧代哌啶-1-基) 环己基) 乙酰胺;

(反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基) 苯基)-5-苯基吡啶-3-基) 氨基)-2-氧代乙基) 环己基) (甲基) 氨基甲酸乙酯;

(反式-4-(2-((6-(4-(1-氨基环丙基)-3-氟苯基)-5-(噻吩-3-基) 吡嗪-3-基) 氨基)-2-氧代乙基) 环己基) (甲基) 氨基甲酸甲酯;

N-(反式-4-(2-((6-(4-(1-氨基环丙基)-3-氟苯基)-5-(噻吩-3-基) 吡嗪-3-基) 氨基)-2-氧代乙基) 环己基)-N-甲基丙酰胺;

N-(反式-4-(2-((5-(4-(1-氨基环丁基) 苯基)-4-(2-氟苯基) 吡啶-2-基) 氨基)-2-氧代乙基) 环己基)-N-甲基丙酰胺;

N-(反式-4-(2-((6-(4-(1-氨基环丙基)-3-氟苯基)-5-苯基吡嗪-3-基) 氨基)-2-氧代乙基) 环己基)-N-甲基丙酰胺;

(反式-4-(2-((6-(4-(1-氨基环丙基)-3-氟苯基)-5-苯基吡嗪-3-基) 氨基)-2-氧代乙基) 环己基) (甲基) 氨基甲酸甲酯;

(反式-4-(2-((5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基) 苯基)-4-苯基吡啶-2-基) 氨基)-2-氧代乙基) 环己基) (异丙基) 氨基甲酸甲酯;

(反式-4-(2-((5-(4-(1-氨基环丙基)-3-氟苯基)-4-苯基吡啶-2-基) 氨基)-2-氧代乙基) 环己基) 氨基甲酸甲酯;

N-(反式-4-(2-((5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基) 苯基)-4-苯基吡啶-2-基) 氨基)-2-氧代乙基) 环己基)-N-异丙基丙酰胺; 及

N-(反式-4-(2-((5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基) 苯基)-4-苯基吡啶-2-基) 氨基)-2-氧代乙基) 环己基)-N-异丙基环丙烷甲酰胺。

26. 根据任一前述权利要求所述的化合物在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

27. 根据权利要求26所述的用途, 其中所述待治疗的癌症是癌。

28. 根据权利要求26所述的用途, 其中所述待治疗的癌症是肺癌、黑色素瘤、乳癌或卵巢癌。

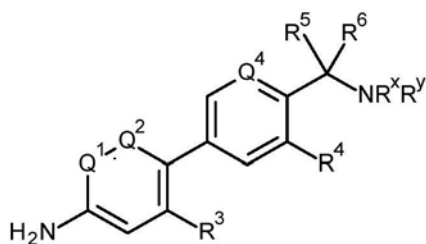
29. 根据权利要求1至25中任一项所述的化合物在制备用于与一种或多种化学治疗剂组合用于治疗癌症的药物中的用途。

30. 根据权利要求1至25中任一项所述的化合物在制备用于治疗嗜铬细胞瘤; 炎症疾患、子宫内膜异位、血管疾病/损伤、银屑病、由黄斑变性引起的视力减退、糖尿病性视网膜病、早产儿视网膜病变、肾病、肺病、骨质疏松症、骨关节炎、病毒感染、纤维化疾病、白内障、婴儿 τ 蛋白病、结节性硬化复合症、局灶性皮层发育不良2或神经节神经胶质瘤的药物中的用途。

31. 一种药物组合物, 其包含根据权利要求1至25中任一项所述的化合物及一种或多种药学上可接受的赋形剂。

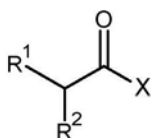
32. 一种产生根据权利要求1至25中任一项所述的化合物的方法, 所述方法包括以下步骤:

(i) 使式 (IIc) 的化合物



(IIc)

其中 Q^1 、 Q^2 、 Q^4 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 如结合式 (Ic) 所定义, 并且 R^x 和 R^y 独立地表示H或保护基, 与式 (III) 的化合物反应



(III)

其中 R^1 和 R^2 如结合式 (Ic) 所定义, 并且X表示OH或卤素原子; 及

(ii) 去除保护基。

AKT激酶的抑制剂

[0001] 本发明涉及可用于治疗癌症和/或其它疾病的吡啶、哒嗪及三嗪衍生物。据信,所述化合物是丝氨酸/苏氨酸激酶(Akt)的抑制剂,并且特别地是选择性Akt3抑制剂,并因此可用于治疗与Akt3活性、基因扩增或过表达有关的疾患。

[0002] Akt,又称“蛋白激酶B”(PKB),是丝氨酸/苏氨酸激酶家族,在人体中包含三个成员:Akt1、Akt2及Akt3。这三种同种型是由不同基因转录并具有截然不同的亚细胞定位、表达模式及敲除表型。

[0003] 据悉,Akt家族参与多种细胞过程中,包括细胞增殖、运动性、生长、葡萄糖动态平衡、细胞存活及细胞死亡。Akt通过结合并调控许多下游效应子,例如通过活化核因子 κ B,引起促存活基因转录,及通过使BAD(促凋亡蛋白)磷酸化并使其失活来调控细胞存活和代谢。这些效应意味着,Akt最终引起细胞生长和增殖。

[0004] Akt对细胞生命周期的影响不限于正常、健康的细胞。活化的Akt还能够使可能诱变的细胞增殖和存活,这可能归于其它基因突变的发生。Akt还与血管生成和肿瘤的发生相关联,特别是与肿瘤细胞存活、增殖及侵袭相关联。

[0005] 已经在敲除小鼠中研究Akt1、Akt2及Akt3在正常发育中的作用,由此披露Akt1对于总体生长很重要(敲除小鼠大体上健康,但生长减慢),Akt2主要参与葡萄糖代谢(敲除小鼠正常生长,但显示胰岛素耐受性),并且Akt3对于脑发育很重要(参见例如,Dummler B, Hemmings BA. Physiological roles of PKB/Akt isoforms in development and disease. *Biochem Soc Trans* 2007;35:231-5)。Akt1和Akt2在整个体内的广泛表达表明了其更常见作用,而Akt3在脑、肾及心脏中具有较为有限的表达。虽然Akt1、Akt2及Akt3具有约80%序列同一性,但已经发现它们具有截然不同的表达模式,由此在细胞迁移、侵袭及转移方面具有相反的作用(参见例如,Virtakoivu R等人, Distinct roles of Akt isoforms in regulating β 1-integrin activity, migration, and invasion in prostate cancer. *Mol Biol Cell* 2012;23(17):3357-69)并具有截然不同的靶特异性。尽管如此,大多数有关Akt的研究公布提及Akt1或Akt,而未指明家族成员,广泛使用全Akt抗体的后果使得无法区分各家族成员。

[0006] 在这三种同种型中,关于Akt3的了解最少。事实上,在2010年综述文章“Key signalling nodes in mammary gland development and cancer. Signalling downstream of PI3kinase in mammary epithelium: a play in 3Aks”(Wickenden JA and Watson CJ, *Breast Cancer Research* 2010,12,202)”中,仅仅提到Akt3三次:一次是确定其存在,一次是注意到它看来在正常乳腺发育中起到极小作用,还有一次是注意到它在妊娠和哺乳期间不会影响Stat5a磷酸化。

[0007] 常规的癌症治疗,如化学疗法,针对所有活跃地分裂的细胞起作用,无论是正常细胞还是癌细胞。然而,近期有关癌症治疗的研究集中在开发靶向疗法,这些疗法干扰癌细胞生长和存活所涉及的特定分子,通常设法防止癌细胞增殖而非简单地设法破坏已经存在的癌细胞。为此,相较于传统的化学治疗剂和免疫抑制剂,靶向疗法改善了癌症的治疗。

[0008] Akt被认为是癌症疗法的引人注目的靶,并且已经假定单独抑制Akt或抑制Akt结

合标准癌症化学治疗剂可降低细胞凋亡阈值并优先杀灭癌细胞 (Lindley CW, Curr Top Med Chem, 10, 458, 2010)。近期有关尝试抑制Akt成员的综述查明, Akt2是癌症中最常突变的家族成员并且表明, 抑制Akt1和Akt2将是最佳的 (Mattmann ME等人, "Inhibition of Akt with small molecules and biologics: historical perspective and current status of the patent landscape", Expert Opinion on Therapeutic Patents, 21, 1309, 2011)。该综述中涵盖的化合物中有许多对于Akt的选择性不如其它激酶, 并且一般集中在Akt1。此综述中报道的在不同家族成员之间具有选择性的化合物压倒性地抑制Akt1和/或Akt2而非Akt3。

[0009] 尽管文献中焦点集中在Akt1, 但Akt3过表达已经与若干癌症, 包括黑色素瘤 (Cancer Res. 2004年10月1日; 64 (19): 7002-10) 和卵巢癌 (Cancer Discov. 2012年1月1日; 2 (1): 56-67) 相关联。W02013/164788论述了使用Akt3作为生物标记物以检测受试者体内上皮细胞-间充质转化 (EMT) 的发生以及随后使用Akt3抑制剂治疗癌症, 但未提供Akt3特异性抑制剂的实例。

[0010] 上皮-间充质转化 (EMT) 是一种自然细胞程序, 在该程序中, 个别上皮细胞丧失上皮细胞的基因表达模式和行为特征, 取而代之的是开始看起来像并且行为类似间充质细胞, 并且表达间充质细胞特有的基因。在这种情况下, 上皮细胞丧失粘附和顶-底极性并且能够迁移和侵袭细胞外基质。EMT并非不可逆的。一种称为间充质-上皮转化 (MET) 的镜像过程引起间充质特征的丧失以及细胞-细胞粘附和顶-底极性的再建立。在胚胎发育期间, EMT特别重要。它在原肠胚形成起到基础作用, 在原肠胚形成时, 由单个上皮细胞层组成的胚胎发育成具有三个经典胚层的胚胎: 内胚层、中胚层及外胚层。稍后在脊椎动物发育中, EMT产生神经嵴细胞。这些细胞在整个胚胎内迁移并产生许多不同的结构, 包括周围神经系统的神经节、面部和头部的骨骼和软骨、色素细胞及神经胶质细胞。接下来的数轮MET和EMT对于由中胚层和内胚层形成内部器官至关重要。

[0011] 上皮组织构成身体四种基本组织类型之一, 以及结缔组织、肌肉和神经组织。上皮细胞以形成通过较强细胞间连结保持在一起的多层极化细胞的倾向为特征。因此, 上皮细胞不能自由地移动并且相较于其它细胞类型, 显示出极低的迁移性。相比之下, 类间充质细胞 (例如成纤维细胞) 缺乏较强的细胞间连结, 并且可以如同个别细胞一般移动。这些细胞可以具有高度运动性, 并且能够迁移穿过细胞外基质。

[0012] 相较于在胚胎发育期间的重要性, EMT程序在健康成人中很少活化。不过, 在损伤或疾病之后, 响应于炎性疾患而诱导该程序: EMT在伤口愈合和组织修复中起到作用, 并且在器官退化性疾病 (例如肾纤维化) 期间发生。

[0013] 另外, 越来越多地了解到, EMT在癌症转移中也起到作用。癌是上皮癌, 并且为了发生转移, 个别细胞必须离开原发肿瘤并经历一系列迁移。这些包括从原发肿瘤迁移至局部循环或淋巴系统, 以及从血管系统外渗并在转移部位安置。现今越来越多的证据充分证实, 肿瘤细胞与其微环境之间的相互作用可导致在一些肿瘤细胞中诱导EMT。由此引起的细胞迁移增加及这些细胞的侵袭潜力接着增大了建立转移的可能性。受体酪氨酸激酶Ax1是一种与慢性骨髓性白血病相关的癌基因, 经显示在侵袭-转移级联中, 该基因是必不可少的EMT诱导性效应子 (W02010/103388)。

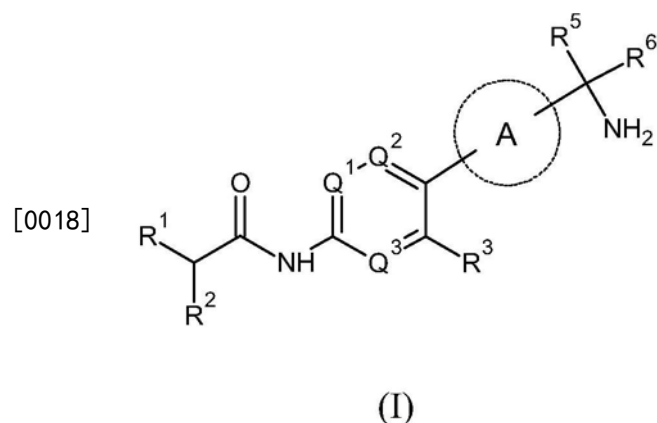
[0014] 结合在增加的转移潜力方面的作用, EMT程序近来已经与癌症干细胞 (CSC) 相关

联。已假定,这些细胞代表一小组具有干细胞特征的肿瘤细胞,即,这些细胞能够产生特定癌症中所见的所有细胞类型并因此能够形成新肿瘤。尽管这些细胞只能表示肿瘤中极其微小的一部分细胞,但CSC被认为对现有抗癌药具有极高耐受性。即使药物治疗可以杀灭肿瘤中的绝大部分细胞,单个存活的CSC也可以因此导致疾病的复发。近来有证据指出EMT与CSC表型之间有重叠,表明EMT还可能在化学疗法后癌症复发及耐药性肿瘤的发生方面起到作用。

[0015] Akt3在EMT中的作用使其成为开发靶向癌症疗法的引人注目的靶。尽管已知全Akt抑制剂,但这些抑制剂针对Akt3未显示极有效的活性并且具有相关毒性问题。举例来说,抑制Akt2伴随葡萄糖动态平衡缺陷。Akt1是体内最广泛表达的同种型,参与总体生长,并且具有最严重的敲除表型。此外,发现同时抑制Akt1和Akt2会导致Akt信号传导的反馈放大,由此可能导致癌症针对治疗的耐受性。因此,需要开发对Akt3具有特异性,由此减少或消除以上描述的与抑制Akt1和Akt2有关的不希望的作用的抑制剂。

[0016] 本发明涉及可用于治疗癌症的吡啶、哒嗪及三嗪衍生物。

[0017] 根据本发明第一方面,提供一种式(I)化合物:



[0019] 其中

[0020] (a) Q^1 和 Q^2 之一表示氮原子并且另一个表示CH,或 Q^1 和 Q^2 两者表示氮原子,并且 Q^3 表示CH;或

[0021] (b) Q^1 、 Q^2 及 Q^3 都表示氮原子;

[0022] A表示任选取代的五元或六元芳香族环;

[0023] R^1 表示任选被 $-(C=O)_xNR^aR^b$ 、 $-OR^c$ 、 $-SO_2R^e$ 或任选取代的烷基取代的脂肪族碳环或杂环,其中

[0024] x是0或1;

[0025] R^a 和 R^b 独立地表示 (a) H、(b) 任选取代的烷基、(c) 任选取代的环烷基、(d) 任选取代的杂环烷基、(e) $-(C=O)R^d$,或(f) $-SO_2R^e$,其中 R^d 和 R^e 独立地表示 (i) 任选取代的烷基、(ii) 任选取代的烷氧基,或(iii) 任选取代的环烷基;或 R^a 和 R^b 连同其所连接的氮原子一起形成任选取代的芳香族或脂肪族杂环;

[0026] R^c 表示任选取代的烷基;

[0027] 并且

[0028] R^e 表示任选取代的环烷基;

[0029] R^2 表示H、任选取代的烷基或卤代;

[0030] R^3 表示任选取代的芳基或杂芳基环；

[0031] R^5 和 R^6 独立地表示H或任选取代的烷基；或 R^5 和 R^6 连同其所连接的碳原子一起形成任选含有杂原子的任选取代的环烷基环；

[0032] 及相应N-氧化物，和其前药；及所述化合物及其N-氧化物和前药的药学上可接受的盐和溶剂化物(例如水合物)。

[0033] 除非作相反说明，否则如说明书和所附申请专利范围中所使用，以下术语具有所指示的含义：

[0034] “氧代基”是指=O基团。

[0035] “烷基”是指仅由碳原子和氢原子组成，具有一个至十二个碳原子，优选具有一个至八个碳原子或一个至六个碳原子并且经由单键连接至分子其余部分的直链或分支链饱和和烃链基团，例如甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基、1,1-二甲基乙基、2,2-二甲基丙基、叔丁基等。“ C_{1-6} 烷基”是指具有一个至六个碳原子的如以上所描述的烷基。

[0036] “烷氧基”是指式-OR⁸的基团，其中 R^8 是含有一个至十二个碳原子的如以上所定义的烷基。 C_{1-6} 烷氧基是指 R^8 是含有一个至六个碳原子的烷基的如先前所定义的烷氧基。

[0037] “芳基”是指包含氢及一个至十个碳原子的芳香烃环系统基团。芳基通常但非必需经由芳基的芳香环连接至化合物。芳基包括但不限于，衍生自苯的芳基。

[0038] “环烷基”或“碳环”是指仅由碳原子和氢原子组成，具有三个至十个碳原子，优选具有三个至六个碳原子并且经由单键连接至分子其余部分的稳定非芳香族单环烃基。环烷基的实例包括例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基及环辛基。 C_{3-6} 环烷基是指含有三个至六个碳原子的环烷基，例如环丙基、环丁基、环戊基及环己基。

[0039] “卤基”是指卤素基团，即F、Cl、Br或I。

[0040] “杂环烷基”或“杂环”是指包含一个至九个碳原子及一个至四个选自由氮、氧及硫组成的组的杂原子的稳定3元至10元脂肪族单环或双环基团。除非另外规定，否则杂环烷基中的氮原子、碳原子或硫原子可以任选被氧化；氮原子可以任选季铵化；并且杂环烷基可以是部分或完全饱和的。此类杂环烷基的实例包括但不限于，吗啉基、噁唑烷基、氧杂环丁烷基、哌啶基、吡咯烷基及八氢-2(1H)-喹啉酮基。

[0041] “杂芳基”是指包含氢原子、一个至九个碳原子、一个至四个选自由氮、氧及硫组成的组的杂原子及至少一个芳香族环的5元至10元环系统基团，所述芳香族环包含至少一个杂原子。杂芳基通常但非必需经由杂芳基的芳香环连接至化合物。出于本发明的目的，杂芳基可以是单环、双环或三环的环系统，但优选是单环。杂芳基中的氮原子、碳原子或硫原子可以任选被氧化，并且氮原子可以任选被季铵化。杂芳基的实例包括但不限于哌嗪基、吡啶基、噻吩基及三嗪基。

[0042] 本文中命名的某些化学基团前可以加简写符号，指示指定化学基团中所发现的碳原子总数。举例来说， C_{1-6} 烷基描述具有总计1至6个碳原子的如以上所定义的烷基，并且 C_{3-6} 环烷基描述具有总计3至6个碳原子的如以上所定义的环境基。简写符号中的碳原子总数不包括可能存在于所描述基团的取代基中的碳。

[0043] “可选的”或“任选地”意思指，随后描述的情形可能发生或可能不发生。举例来说，“任选取代的芳基”意思指，芳基可以带有一个或多个取代基，或可以是未取代的。除非另作指示，否则“任选取代的”意思指，可能存在一个或多个取代基，并且如果存在超过一个取代

基,则这些取代基可能相同或不同。

[0044] 一般来说但不限于并且除非另作指示:

[0045] a) “任选取代的烷基”基团可以带有一个或多个选自烷氧基(例如C₁₋₆烷氧基)、环烷基(例如C₁₋₃环烷基)及卤基的取代基。

[0046] b) “任选取代的环烷基”基团可以带有一个或多个选自烷基(例如C₁₋₆烷基)、烷氧基(例如C₁₋₆烷氧基基)、OH及卤基的取代基。

[0047] c) “任选取代的杂环烷基”基团可以带有一个或多个选自烷基(例如C₁₋₆烷基)、烷氧基(例如C₁₋₆烷氧基基)、OH及卤基的取代基。

[0048] d) “任选取代的烷氧基”基团可以带有一个或多个选自烷基(例如C₁₋₆烷基)、环烷基(例如C₁₋₃环烷基)及卤基的取代基。

[0049] e) “任选取代的芳香族或脂肪族杂环”基团可以带有一个或多个选自烷基(例如C₁₋₆烷基)、烷氧基(例如C₁₋₆烷氧基基)、氧代基及卤基的取代基。

[0050] f) “任选取代的芳基”基团可以带有一个或多个选自烷基(例如C₁₋₆烷基)、烷氧基(例如C₁₋₆烷氧基基)、OH及卤基的取代基。

[0051] g) “任选取代的杂芳基”基团可以带有一个或多个选自烷基(例如C₁₋₆烷基)、烷氧基(例如C₁₋₆烷氧基基)、OH及卤基的取代基。

[0052] h) “任选取代的五元或六元芳香环”可以带有一个或多个选自烷基(例如C₁₋₆烷基)、烷氧基(例如C₁₋₆烷氧基基)、OH及卤基的取代基。

[0053] “药学上可接受的赋形剂”包括但不限于,适用于人类或家畜的任何佐剂、载剂、赋形剂、助流剂、甜味剂、稀释剂、防腐剂、染料/着色剂、增味剂、表面活性剂、润湿剂、分散剂、悬浮剂、稳定剂、等渗剂、溶剂或乳化剂。

[0054] “药学上可接受的盐”包括酸加成盐和碱加成盐。

[0055] “前药”是指在体内通过代谢方式(例如通过水解)可转化成式(I)化合物,包括其N-氧化物的一种化合物。举例来说,含有羟基的式(I)化合物的酯可以在体内通过水解转化成式(I)化合物。

[0056] “治疗有效量”是指当施用给受试者,优选哺乳动物,并且更特别地,施用给人类时足以实现对受试者,优选人类的所关注疾病或疾患的治疗(如下文所定义)的本发明化合物的量。构成“治疗有效量”的本发明化合物的量将取决于化合物、疾病或疾患及其严重程度,以及待治疗受试者的年龄而变化,但通常可以由本领域普通技术人员根据其自身知识及本公开决定。

[0057] 如本文所使用,“治疗(Treating/treatment)”涵盖对患有所关注疾病或疾患的受试者,优选哺乳动物并且更特别地人类的所关注疾病或疾患的治疗,并且包括:

[0058] (i) 防止受试者发生该疾病或疾患,特别是当受试者有可能患病,但尚未诊断出患上该疾患时;

[0059] (ii) 抑制该疾病或疾患,即,停滞其发展;

[0060] (iii) 减轻该疾病或疾患,即,使该疾病或疾患消退;或

[0061] (iv) 使该疾病或疾患稳定。

[0062] 本发明的化合物,或其药学上可接受的盐可以含有一个或多个不对称中心,并因此可以产生对映异构体、非对映异构体及可以关于绝对立体化学定义的其它立体异构形

式,如(R)-或(S)-,或对于氨基酸,如(D)-或(L)-。本发明包括所有这些可能的异构体,以及其外消旋和光学纯形式。光学活性(+)和(-)、(R)-和(S)-,或(D)-和(L)-异构体可以使用手性子或手性试剂制备,或者使用常规技术,如HPLC,使用手性色谱柱拆分。当本文所描述的化合物含有烯系双键或其它几何不对称中心时,并且除非另作说明,否则预期这些化合物包括E和Z几何异构体。同样,也意图包括所有互变异构形式。

[0063] “立体异构体”是指由相同键进行链接的相同原子构成但具有不可互换的不同三维结构的化合物。本发明涵盖各种立体异构体及其混合物,并且包括“对映异构体”,对映异构体是指分子互为不可重叠的镜像的两种立体异构体。

[0064] “互变异构体”是指质子从分子的一个原子移位至该分子的另一个原子。本发明包括任何所述化合物的互变异构体。“阻转异构体”是由关于单键的旋转受阻而产生的立体异构体,在此情况下,阻止旋转的屏障足够高以致构象体分离(ElieI, E.L.; Wilen, S.H. Stereochemistry of Organic Compounds; Wiley&Sons: New York, 1994; 第14章)。阻转异构体很重要,因为它在无立体异构源原子存在下引入手性元素。本发明意图涵盖阻转异构体,例如在关于由核心三唑结构伸出的单键旋转受限的情况下,阻转异构体也可以并且也特定地包括在本发明的化合物内。

[0065] 以下陈述本发明第一方面中所描述的式(I)化合物的具体实施方案。应了解,本发明涵盖本文提到的所有适当的取代基组合,并且在任一取代基提供替代选择的情况下,本发明涵盖可以由这些替代选择的组合形成的所有清单。

[0066] 在式(I)化合物中,除非另作规定,否则任何或所有烷基可以独立地是C₁₋₆烷基,任何或所有烷氧基可以独立地是C₁₋₆烷氧基,和/或任何或所有环烷基可以独立地是C₃₋₆环烷基。

[0067] Q¹和Q²之一可以表示氮原子,而另一个表示CH,即,Q¹表示氮原子并且Q²表示CH,或Q¹表示CH并且Q²表示氮原子。当Q¹或Q²之一表示CH时,Q³表示CH。

[0068] 或者,Q¹和Q²两者可表示氮原子,并且Q³可以表示CH。

[0069] 或者,Q¹、Q²及Q³可以都表示氮原子。

[0070] A可以表示任选取代的五元或六元芳香环,并且可以是碳环或杂环。

[0071] A可以表示任选取代的五元或六元杂环。杂环可以含有一个、两个或三个杂原子,所述杂原子可以相同或不同,并且可以选自N、O和/或S。举例来说,A可以表示任选取代的吡啶基、嘧啶基、噻吩基、噁二唑基或哒嗪基。

[0072] A可以表示任选取代的苯基。

[0073] A可以任选被卤基,例如F取代,或被C₁₋₆烷氧基,例如-OCH₃取代。

[0074] R¹可以表示任选被-(C=O)_xNR^aR^b、-OR^c、-SO₂R^e或任选取代的烷基取代的六元脂肪族碳环或杂环。

[0075] R¹可以表示任选被-(C=O)_xNR^aR^b、-OR^c、-SO₂R^e或任选取代的烷基取代的脂肪族碳环。

[0076] R¹可以表示任选被-(C=O)_xNR^aR^b、-OR^c、-SO₂R^e或任选取代的烷基取代的六元脂肪族碳环。

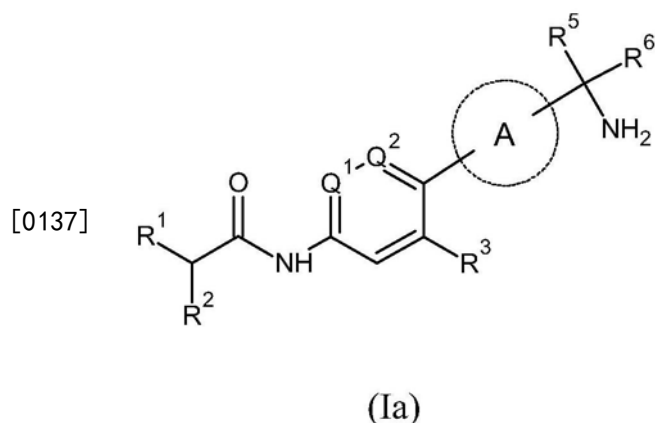
[0077] R¹可以表示任选被-(C=O)_xNR^aR^b或-OR^c取代的六元脂肪族碳环。

[0078] R¹可以表示任选被-(C=O)_xNR^aR^b取代的六元脂肪族碳环。

- [0079] R^1 可以表示任选被 $-OR^c$ 取代的六元脂肪族碳环。
- [0080] R^1 可以表示任选被 $-(C=O)_xNR^aR^b$ 、 $-OR^c$ 、 $-SO_2R^e$ 或任选取代的烷基取代的六元脂肪族杂环。
- [0081] R^1 可以表示任选被 $-SO_2R^e$ 或任选取代的烷基取代的六元脂肪族杂环。
- [0082] R^1 可以表示任选被 $-SO_2R^e$ 取代的六元脂肪族杂环。
- [0083] R^1 可以表示任选被任选取代的烷基取代的六元脂肪族杂环。
- [0084] R^1 可以表示任选被烷基取代的六元脂肪族杂环。
- [0085] x 可以是0,或 x 可以是1。
- [0086] R^a 和/或 R^b 可以表示H。
- [0087] R^a 和/或 R^b 可以表示任选取代的烷基、任选取代的环烷基或任选取代的杂环烷基。
- [0088] R^a 和/或 R^b 可以表示任选被烷氧基取代的烷基、环烷基或杂环烷基环,其任一个任选被烷基取代。
- [0089] R^a 和/或 R^b 可以表示任选被烷氧基取代的烷基,例如 $-OCH_3$ 。
- [0090] R^a 和/或 R^b 可以表示任选被烷基取代的环烷基。
- [0091] 举例来说, R^a 和/或 R^b 可以表示环丙基或环丁基,其任一个任选被烷基取代。
- [0092] R^a 和/或 R^b 可以表示任选被烷基取代的杂环烷基环。
- [0093] 举例来说, R^a 和/或 R^b 可以表示任选被烷基取代的3元至6元杂环烷基环。
- [0094] R^a 和/或 R^b 可以表示任选被烷基取代的4元杂环烷基环,。
- [0095] R^a 和/或 R^b 可以表示任选被烷基取代的氧杂环丁烷基。
- [0096] R^a 和/或 R^b 可以表示 $-(C=O)R^d$,或 R^a 和/或 R^b 可以表示 $-SO_2R^e$ 。
- [0097] R^a 和 R^b 可以连同其所连接的氮原子一起形成任选取代的芳香族或脂肪族杂环,例如任选取代的5元或6元芳香族或脂肪族杂环。该环可以任选被氧代基或烷基取代。
- [0098] 特别地, R^a 和 R^b 可以连同其所连接的氮原子一起形成任选取代的5元或6元芳香族或脂肪族杂环,所述杂环选自三嗪基、噁唑烷基、吡咯烷基、哌啶基及吗啉基,其任一个可以任选被氧代基或烷基取代。
- [0099] R^a 和 R^b 可以连同其所连接的氮原子一起形成任选取代的三嗪基、吗啉酮基、噁唑烷酮基、吡咯烷酮基或哌啶酮基,其任一个可以任选被烷基取代。
- [0100] R^a 和 R^b 之一可以表示H或任选取代的烷基,而 R^a 和 R^b 中的另一个表示(i)任选取代的烷基、(ii)任选取代的环烷基、(iii)任选取代的杂环烷基、(v) $-(C=O)R^d$,或(vi) $-SO_2R^e$ 。
- [0101] R^a 和 R^b 之一可以表示H或烷基,而 R^a 和 R^b 中的另一个表示(i)任选被烷氧基取代的烷基、(ii)任选被烷基取代的环烷基、(iii)任选被烷基取代的3元至6元杂环烷基环、(iv) $-(C=O)R^d$,或(v) $-SO_2R^e$ 。
- [0102] R^d 和/或 R^e 可以表示任选取代的烷基,例如任选被环烷基、卤基(例如F)或烷氧基(例如 $-OCH_3$)取代的烷基。
- [0103] R^d 和/或 R^e 可以表示 $-CH_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-C(CH_3)_2CF_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2C(CH_3)_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_3$ 或 $-CH_2CH_2CH_3$ 。
- [0104] R^d 和/或 R^e 可以表示任选被环丙基或环丁基取代的烷基,例如 $-CH_2$ -环丙基。
- [0105] R^d 和/或 R^e 可以表示烷氧基,例如 $-OCH_3$ 或 $-OCH_2CH_3$ 。
- [0106] R^d 和/或 R^e 可以表示任选取代的环烷基,例如任选被烷基取代的环烷基。

- [0107] 特别地, R^d 和/或 R^e 可以表示任选被烷基(例如甲基)取代的环丙基或环丁基。
- [0108] R^e 可以表示烷基,例如甲基。
- [0109] R^g 可以表示环烷基,例如环丙基。
- [0110] R^2 可以是H。
- [0111] R^2 可以是任选取代的烷基,或 R^2 可以是烷基,例如甲基。
- [0112] R^2 可以是卤基,例如F。
- [0113] R^3 可以是任选取代的5元或6元芳基或杂芳基环,例如任选被烷基或卤基(例如F)取代。
- [0114] 特别地, R^3 可以是任选被烷基(例如甲基)或卤基(例如F)取代的苯基。
- [0115] R^3 可以是苯基。
- [0116] R^3 可以是任选被烷基(例如甲基)或卤基(例如F)取代的噻吩基。
- [0117] R^3 可以是噻吩基。
- [0118] R^3 可以是任选被烷基(例如甲基)或卤基(例如F)取代的吡啶基。
- [0119] R^3 可以是吡啶基。
- [0120] R^5 和/或 R^6 可以表示H。
- [0121] R^5 和/或 R^6 可以表示任选被卤基(例如F)取代的烷基,例如甲基。
- [0122] R^5 和/或 R^6 可以表示任选被F取代的甲基。
- [0123] R^5 和/或 R^6 可以表示 $-\text{CHF}_2$ 。
- [0124] R^5 和/或 R^6 可以表示烷基,例如甲基。
- [0125] R^5 和 R^6 可以表示甲基。
- [0126] R^5 和 R^6 可以连同其所连接的碳原子一起形成任选含有杂原子的任选取代的环烷基环。该环可以是任选含有杂原子的任选取代的3元或4元环烷基环。可选取代基包括OH、烷基和/或卤基。
- [0127] 因此, R^5 和 R^6 可以连同其所连接的碳原子一起形成3元或4元环烷基环,所述环烷基环任选含有杂原子并且任选被-OH、烷基和/或F取代。
- [0128] 特别地, R^5 和 R^6 可以连同其所连接的碳原子一起形成任选被-OH、烷基和/或F取代的环丙基或环丁基环。
- [0129] R^5 和 R^6 可以连同其所连接的碳原子一起形成环丙基环。
- [0130] R^5 和 R^6 可以连同其所连接的碳原子一起形成任选被-OH、烷基和/或F取代的环丁基环。
- [0131] R^5 和 R^6 可以连同其所连接的碳原子一起形成2,2-二氟-环丁基或2-甲基-2-羟基-环丁基。
- [0132] R^5 和 R^6 可以连同其所连接的碳原子一起形成3元或4元环烷基环,所述环烷基环含有选自N、O及S的杂原子并且任选被-OH、烷基和/或卤基取代。
- [0133] R^5 和 R^6 可以连同其所连接的碳原子一起形成3元或4元环烷基环,所述环烷基环含有氧杂原子并且任选被-OH、烷基和/或卤基取代。
- [0134] R^5 和 R^6 可以连同其所连接的碳原子一起形成任选被-OH、烷基和/或卤基取代的氧杂环丁烷基环。
- [0135] R^5 和 R^6 可以连同其所连接的碳原子一起形成氧杂环丁烷基环。

[0136] 如以上所描述的式 (I) 化合物的优选实施方案是式 (I) 化合物为式 (Ia) 的化合物的情形:



[0138] 其中

[0139] Q^1 和 Q^2 之一表示氮原子并且另一个表示CH,或 Q^1 和 Q^2 两者表示氮原子;

[0140] A表示任选取代的五元或六元芳香族环;

[0141] R^1 表示任选被 $-(C=O)_xNR^aR^b$ 、 $-OR^c$ 、 $-SO_2R^g$ 或任选取代的烷基取代的脂肪族碳环或杂环,其中

[0142] x是0或1;

[0143] R^a 和 R^b 独立地表示(a)H、(b)任选取代的烷基、(c)任选取代的环烷基、(d)任选取代的杂环烷基、(e) $-(C=O)R^d$,或(f) $-SO_2R^e$,其中 R^d 和 R^e 独立地表示(i)任选取代的烷基、(ii)任选取代的烷氧基,或(iii)任选取代的环烷基;或 R^a 和 R^b 连同其所连接的氮原子一起形成任选取代的芳香族或脂肪族杂环;

[0144] R^c 表示任选取代的烷基;

[0145] 并且

[0146] R^g 表示任选取代的环烷基;

[0147] R^2 表示H、任选取代的烷基或卤基;

[0148] R^3 表示任选取代的芳基或杂芳基环;

[0149] R^5 和 R^6 独立地表示H或任选取代的烷基;或 R^5 和 R^6 连同其所连接的碳原子一起形成任选含有杂原子的任选取代的环烷基环;

[0150] 及相应N-氧化物,和其前药;以及此类化合物及其N-氧化物和前药的药学上可接受的盐和溶剂化物(例如水合物)。

[0151] 以下陈述上文所描述的式 (Ia) 化合物的具体实施方案。应了解,本发明涵盖本文提到的所有适当的取代基组合,并且在对任一取代基提供替代选择的情况下,本发明涵盖可以由这些替代选择的组合形成的所有清单。

[0152] 在式 (Ia) 化合物中,除非另作规定,否则任何或所有烷基可以独立地是 C_{1-6} 烷基,任何或所有烷氧基可以独立地是 C_{1-6} 烷氧基,和/或任何或所有环烷基可以独立地是 C_{3-6} 环烷基。

[0153] Q^1 和 Q^2 之一可以表示氮原子,而另一个表示CH,即, Q^1 表示氮原子并且 Q^2 表示CH,或 Q^1 表示CH并且 Q^2 表示氮原子。

[0154] 或者, Q^1 和 Q^2 可以同时表示氮原子。

- [0155] A可以表示任选取代的五元或六元芳香环,并且可以是碳环或杂环。
- [0156] A可以表示任选取代的五元或六元杂环。杂环可以含有一个、两个或三个杂原子,所述杂原子可以相同或不同,并且可以选自N、O和/或S。举例来说,A可以表示任选取代的吡啶基、嘧啶基、噻吩基、噁二唑基或哒嗪基。
- [0157] A可以表示任选取代的苯基。
- [0158] A可以任选被卤基(例如F)取代,或被C₁₋₆烷氧基(例如-OCH₃)取代。
- [0159] R¹可以表示任选被-(C=O)_xNR^aR^b、-OR^c、-SO₂R^g或任选取代的烷基取代的六元脂肪族碳环或杂环。
- [0160] R¹可以表示任选被-(C=O)_xNR^aR^b、-OR^c、-SO₂R^g或任选取代的烷基取代的脂肪族碳环。
- [0161] R¹可以表示任选被-(C=O)_xNR^aR^b、-OR^c、-SO₂R^g或任选取代的烷基取代的六元脂肪族碳环。
- [0162] R¹可以表示任选被-(C=O)_xNR^aR^b或-OR^c取代的六元脂肪族碳环。
- [0163] R¹可以表示任选被-(C=O)_xNR^aR^b取代的六元脂肪族碳环。
- [0164] R¹可以表示任选被-OR^c取代的六元脂肪族碳环。
- [0165] R¹可以表示任选被-(C=O)_xNR^aR^b、-OR^c、-SO₂R^g或任选取代的烷基取代的六元脂肪族杂环。
- [0166] R¹可以表示任选被-SO₂R^g或任选取代的烷基取代的六元脂肪族杂环。
- [0167] R¹可以表示任选被-SO₂R^g取代的六元脂肪族杂环。
- [0168] R¹可以表示任选被任选取代的烷基取代的六元脂肪族杂环,。
- [0169] R¹可以表示任选被烷基取代的六元脂肪族杂环。
- [0170] x可以是0,或x可以是1。
- [0171] R^a和/或R^b可以表示H。
- [0172] R^a和/或R^b可以表示任选取代的烷基、任选取代的环烷基或任选取代的杂环烷基。
- [0173] R^a和/或R^b可以表示任选被烷氧基取代的烷基、环烷基或杂环烷基环,其任一个任选被烷基取代。
- [0174] R^a和/或R^b可以表示任选被烷氧基(例如-OCH₃)取代的烷基。
- [0175] R^a和/或R^b可以表示任选被烷基取代的环烷基。
- [0176] 举例来说,R^a和/或R^b可以表示环丙基或环丁基,其任一个任选被烷基取代。
- [0177] R^a和/或R^b可以表示任选被烷基取代的杂环烷基环。
- [0178] 举例来说,R^a和/或R^b可以表示任选被烷基取代的3元至6元杂环烷基环。
- [0179] R^a和/或R^b可以表示任选被烷基取代的4元杂环烷基环。
- [0180] R^a和/或R^b可以表示任选被烷基取代的氧杂环丁烷基。
- [0181] R^a和/或R^b可以表示-(C=O)R^d,或R^a和/或R^b可以表示-SO₂R^e。
- [0182] R^a和R^b可以连同其所连接的氮原子一起形成任选取代的芳香族或脂肪族杂环,例如任选取代的5元或6元芳香族或脂肪族杂环。该环可以任选被氧代基或烷基取代。
- [0183] 特别地,R^a和R^b可以连同其所连接的氮原子一起形成任选取代的5元或6元芳香族或脂肪族杂环,所述杂环选自三嗪基、噁唑烷基、吡咯烷基、哌啶基及吗啉基,其任一个可以任选被氧代基或烷基取代。

[0184] R^a 和 R^b 可以连同其所连接的氮原子一起形成任选取代的三嗪基、吗啉酮基、噁唑烷酮基、吡咯烷酮基或哌啶酮基,其任一个可以任选被烷基取代。

[0185] R^a 和 R^b 之一可以表示H或任选取代的烷基,而 R^a 和 R^b 中的另一个表示(i)任选取代的烷基、(ii)任选取代的环烷基、(iii)任选取代的杂环烷基、(v)-(C=O) R^d ,或(vi)-SO₂ R^e 。

[0186] R^a 和 R^b 之一可以表示H或烷基,而 R^a 和 R^b 中的另一个表示(i)任选被烷氧基取代的烷基、(ii)任选被烷基取代的环烷基、(iii)任选被烷基取代的3元至6元杂环烷基环、(iv)-(C=O) R^d ,或(v)-SO₂ R^e 。

[0187] R^d 和/或 R^e 可以表示任选取代的烷基,例如任选被环烷基、卤基(例如F)或烷氧基(例如-OCH₃)取代的烷基。

[0188] R^d 和/或 R^e 可以表示-CH₃、-CHF₂、-C(CH₃)₂CF₃、-C(CH₃)₃、-CH₂C(CH₃)₃、-CH(CH₃)₂或-CH₂CH₂CH₃。

[0189] R^d 和/或 R^e 可以表示任选被环丙基或环丁基取代的烷基,例如-CH₂-环丙基。

[0190] R^d 和/或 R^e 可以表示烷氧基,例如-OCH₃或-OCH₂CH₃。

[0191] R^d 和/或 R^e 可以表示任选取代的环烷基,例如任选被烷基取代的环烷基。

[0192] 特别地, R^d 和/或 R^e 可以表示任选被烷基(例如甲基)取代的环丙基或环丁基。

[0193] R^e 可以表示烷基,例如甲基。

[0194] R^e 可以表示环烷基,例如环丙基。

[0195] R^2 可以是H。

[0196] R^2 可以是任选取代的烷基,或 R^2 可以是烷基,例如甲基。

[0197] R^2 可以是卤基(例如F)。

[0198] R^3 可以是任选取代的5元或6元芳基或杂芳基环,例如任选被烷基或卤基(例如F)取代。

[0199] 特别地, R^3 可以是任选被烷基(例如甲基)或卤基(例如F)取代的苯基。

[0200] R^3 可以是苯基。

[0201] R^3 可以是任选被烷基(例如甲基)或卤基(例如F)取代的噻吩基。

[0202] R^3 可以是噻吩基。

[0203] R^3 可以是任选被烷基(例如甲基)或卤基(例如F)取代的吡啶基。

[0204] R^3 可以是吡啶基。

[0205] R^5 和/或 R^6 可以表示H。

[0206] R^5 和/或 R^6 可以表示任选被卤基(例如F)取代的烷基,例如甲基。

[0207] R^5 和/或 R^6 可以表示任选被F取代的甲基。

[0208] R^5 和/或 R^6 可以表示-CHF₂。

[0209] R^5 和/或 R^6 可以表示烷基,例如甲基。

[0210] R^5 和 R^6 可以表示甲基。

[0211] R^5 和 R^6 可以连同其所连接的碳原子一起形成任选含有杂原子的任选取代的环烷基环。该环可以是任选含有杂原子的任选取代的3元或4元环烷基环。可选取代基包括OH、烷基和/或卤基。

[0212] 因此, R^5 和 R^6 可以连同其所连接的碳原子一起形成3元或4元环烷基环,所述环烷基环任选含有杂原子并且任选被-OH、烷基和/或F取代。

[0213] 特别地, R^5 和 R^6 可以连同其所连接的碳原子一起形成任选被-OH、烷基和/或F取代的环丙基或环丁基环。

[0214] R^5 和 R^6 可以连同其所连接的碳原子一起形成环丙基环。

[0215] R^5 和 R^6 可以连同其所连接的碳原子一起形成任选被-OH、烷基和/或F取代的环丁基环。

[0216] R^5 和 R^6 可以连同其所连接的碳原子一起形成2,2-二氟-环丁基或2-甲基-2-羟基-环丁基。

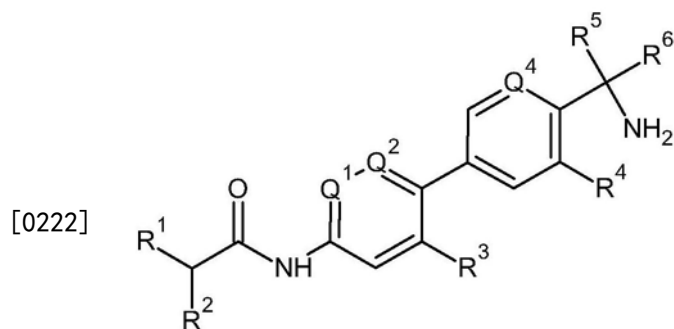
[0217] R^5 和 R^6 可以连同其所连接的碳原子一起形成3元或4元环烷基环,所述环烷基环含有选自N、O及S的杂原子并且任选被-OH、烷基和/或卤基取代。

[0218] R^5 和 R^6 可以连同其所连接的碳原子一起形成3元或4元环烷基环,所述环烷基环含有氧杂原子并且任选被-OH、烷基和/或卤基取代。

[0219] R^5 和 R^6 可以连同其所连接的碳原子一起形成任选被-OH、烷基和/或卤基取代的氧杂环丁烷基环。

[0220] R^5 和 R^6 可以连同其所连接的碳原子一起形成氧杂环丁烷基环。

[0221] 如以上所描述的式(I)化合物的优选实施方案是式(I)化合物为式(Ib)的化合物的情形:



(Ib)

[0223] 其中

[0224] Q^1 和 Q^2 之一表示氮原子并且另一个表示CH,或 Q^1 和 Q^2 两者表示氮原子;

[0225] Q^4 表示CH或氮原子;

[0226] R^1 表示任选被 $-(C=O)_xNR^aR^b$ 、 $-OR^c$ 、 $-SO_2R^e$ 或任选取代的烷基取代的脂肪族碳环或杂环,其中

[0227] x 是0或1;

[0228] R^a 和 R^b 独立地表示(a)H、(b)任选取代的烷基、(c)任选取代的环烷基、(d)任选取代的杂环烷基、(e) $-(C=O)R^d$,或(f) $-SO_2R^e$,其中 R^d 和 R^e 独立地表示(i)任选取代的烷基、(ii)任选取代的烷氧基,或(iii)任选取代的环烷基;或 R^a 和 R^b 连同其所连接的氮原子一起形成任选取代的芳香族或脂肪族杂环;

[0229] R^c 表示任选取代的烷基;

[0230] 并且

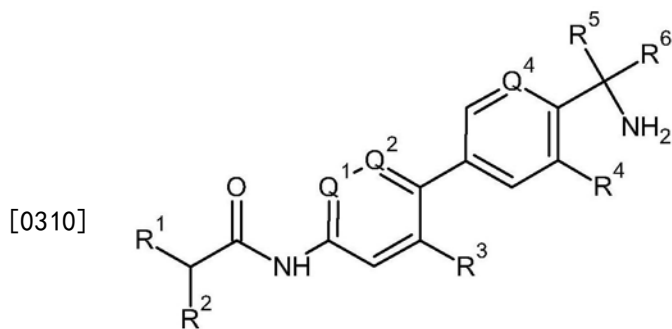
[0231] R^e 表示任选取代的环烷基;

[0232] R^2 表示H、任选取代的烷基或卤代;

- [0233] R^3 表示任选取代的芳基或杂芳基环；
- [0234] R^4 表示H、卤基或 $-OR^f$ ，其中 R^f 是任选取代的烷基；
- [0235] R^5 和 R^6 独立地表示H或任选取代的烷基；或 R^5 和 R^6 连同其所连接的碳原子一起形成任选含有杂原子的任选取代的环烷基环；
- [0236] 及相应N-氧化物，和其前药；以及此类化合物及其N-氧化物和前药的药学上可接受的盐和溶剂化物(例如水合物)。
- [0237] 以下陈述上文所描述的式(Ib)化合物的具体实施方案。应了解，本发明涵盖本文提到的所有适当的取代基组合，并且在对任一取代基提供替代选择的情况下，本发明涵盖可以由这些替代选择的组合形成的所有清单。
- [0238] 在式(Ib)化合物中，除非另作规定，否则任何或所有烷基可以独立地是 C_{1-6} 烷基，任何或所有烷氧基可以独立地是 C_{1-6} 烷氧基，和/或任何或所有环烷基可以独立地是 C_{3-6} 环烷基。
- [0239] Q^1 和 Q^2 之一可以表示氮原子，而另一个表示CH，即， Q^1 表示氮原子并且 Q^2 表示CH，或 Q^1 表示CH并且 Q^2 表示氮原子。
- [0240] 或者， Q^1 和 Q^2 可以同时表示氮原子。
- [0241] Q^4 可以表示CH，或 Q^4 可以表示氮原子。
- [0242] R^1 可以表示任选被 $-(C=O)_xNR^aR^b$ 、 $-OR^c$ 、 $-SO_2R^g$ 或任选取代的烷基取代的六元脂肪族碳环或杂环。
- [0243] R^1 可以表示任选被 $-(C=O)_xNR^aR^b$ 、 $-OR^c$ 、 $-SO_2R^g$ 或任选取代的烷基取代的脂肪族碳环。
- [0244] R^1 可以表示任选被 $-(C=O)_xNR^aR^b$ 、 $-OR^c$ 、 $-SO_2R^g$ 或任选取代的烷基取代的六元脂肪族碳环。
- [0245] R^1 可以表示任选被 $-(C=O)_xNR^aR^b$ 或 $-OR^c$ 取代的六元脂肪族碳环。
- [0246] R^1 可以表示任选被 $-(C=O)_xNR^aR^b$ 取代的六元脂肪族碳环。
- [0247] R^1 可以表示任选被 $-OR^c$ 取代的六元脂肪族碳环。
- [0248] R^1 可以表示任选被 $-(C=O)_xNR^aR^b$ 、 $-OR^c$ 、 $-SO_2R^g$ 或任选取代的烷基取代的六元脂肪族杂环。
- [0249] R^1 可以表示任选被 $-SO_2R^g$ 或任选取代的烷基取代的六元脂肪族杂环。
- [0250] R^1 可以表示任选被 $-SO_2R^g$ 取代的六元脂肪族杂环，。
- [0251] R^1 可以表示任选被任选取代的烷基取代的六元脂肪族杂环。
- [0252] R^1 可以表示任选被烷基取代的六元脂肪族杂环。
- [0253] x 可以是0，或 x 可以是1。
- [0254] R^a 和/或 R^b 可以表示H。
- [0255] R^a 和/或 R^b 可以表示任选取代的烷基、任选取代的环烷基或任选取代的杂环烷基。
- [0256] R^a 和/或 R^b 可以表示任选被烷氧基取代的烷基、环烷基或杂环烷基环，其任一个任选被烷基取代。
- [0257] R^a 和/或 R^b 可以表示任选被烷氧基(例如 $-OCH_3$)取代的烷基。
- [0258] R^a 和/或 R^b 可以表示任选被烷基取代的环烷基。
- [0259] 举例来说， R^a 和/或 R^b 可以表示环丙基或环丁基，其任一个任选被烷基取代。

- [0260] R^a 和/或 R^b 可以表示任选被烷基取代的杂环烷基环。
- [0261] 举例来说, R^a 和/或 R^b 可以表示任选被烷基取代的3元至6元杂环烷基环。
- [0262] R^a 和/或 R^b 可以表示任选被烷基取代的4元杂环烷基环。
- [0263] R^a 和/或 R^b 可以表示任选被烷基取代的氧杂环丁烷基。
- [0264] R^a 和/或 R^b 可以表示 $-(C=O)R^d$,或 R^a 和/或 R^b 可以表示 $-SO_2R^e$ 。
- [0265] R^a 和 R^b 可以连同其所连接的氮原子一起形成任选取代的芳香族或脂肪族杂环,例如任选取代的5元或6元芳香族或脂肪族杂环。该环可以任选被氧代基或烷基取代。
- [0266] 特别地, R^a 和 R^b 可以连同其所连接的氮原子一起形成任选取代的5元或6元芳香族或脂肪族杂环,所述杂环选自三嗪基、噁唑烷基、吡咯烷基、哌啶基及吗啉基,其任一个可以任选被氧代基或烷基取代。
- [0267] R^a 和 R^b 可以连同其所连接的氮原子一起形成任选取代的三嗪基、吗啉酮基、噁唑烷酮基、吡咯烷酮基或哌啶酮基,其任一个可以任选被烷基取代。
- [0268] R^a 和 R^b 之一可以表示H或任选取代的烷基,而 R^a 和 R^b 中的另一个表示(i)任选取代的烷基、(ii)任选取代的环烷基、(iii)任选取代的杂环烷基、(v) $-(C=O)R^d$,或(vi) $-SO_2R^e$ 。
- [0269] R^a 和 R^b 之一可以表示H或烷基,而 R^a 和 R^b 中的另一个表示(i)任选被烷氧基取代的烷基、(ii)任选被烷基取代的环烷基、(iii)任选被烷基取代的3元至6元杂环烷基环、(iv) $-(C=O)R^d$,或(v) $-SO_2R^e$ 。
- [0270] R^d 和/或 R^e 可以表示任选取代的烷基,例如任选被环烷基、卤基(例如F)或烷氧基(例如 $-OCH_3$)取代的烷基。
- [0271] R^d 和/或 R^e 可以表示 $-CH_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-C(CH_3)_2CF_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2C(CH_3)_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_3$ 或 $-CH_2CH_2CH_3$ 。
- [0272] R^d 和/或 R^e 可以表示任选被环丙基或环丁基取代的烷基,例如 $-CH_2$ -环丙基。
- [0273] R^d 和/或 R^e 可以表示烷氧基,例如 $-OCH_3$ 或 $-OCH_2CH_3$ 。
- [0274] R^d 和/或 R^e 可以表示任选取代的环烷基,例如任选被烷基取代的环烷基。
- [0275] 特别地, R^d 和/或 R^e 可以表示任选被烷基(例如甲基)取代的环丙基或环丁基。
- [0276] R^c 可以表示烷基,例如甲基。
- [0277] R^e 可以表示环烷基,例如环丙基。
- [0278] R^2 可以是H。
- [0279] R^2 可以是任选取代的烷基,或 R^2 可以是烷基,例如甲基。
- [0280] R^2 可以是卤基,例如F。
- [0281] R^3 可以是任选取代的5元或6元芳基或杂芳基环,例如任选被烷基或卤基(例如F)取代。
- [0282] 特别地, R^3 可以是任选被烷基(例如甲基)或卤基(例如F)取代的苯基。
- [0283] R^3 可以是苯基。
- [0284] R^3 可以是任选被烷基(例如甲基)或卤基(例如F)取代的噻吩基。
- [0285] R^3 可以是噻吩基。
- [0286] R^3 可以是任选被烷基(例如甲基)或卤基(例如F)取代的吡啶基。
- [0287] R^3 可以是吡啶基。
- [0288] R^4 可以表示H。

- [0289] R^4 可以表示卤基(例如F)。
- [0290] R^4 可以表示 $-OR^f$ 。
- [0291] R^f 可以表示任选取代的烷基。
- [0292] R^f 可以表示烷基,例如甲基。
- [0293] R^5 和/或 R^6 可以表示H。
- [0294] R^5 和/或 R^6 可以表示任选被卤基(例如F)取代的烷基,例如甲基。
- [0295] R^5 和/或 R^6 可以表示任选被F取代的甲基。
- [0296] R^5 和/或 R^6 可以表示 $-CHF_2$ 。
- [0297] R^5 和/或 R^6 可以表示烷基,例如甲基。
- [0298] R^5 和 R^6 可以表示甲基。
- [0299] R^5 和 R^6 可以连同其所连接的碳原子一起形成任选含有杂原子的任选取代的环烷基环。该环可以是任选含有杂原子的任选取代的3元或4元环烷基环。可选取代基包括OH、烷基和/或卤基。
- [0300] 因此, R^5 和 R^6 可以连同其所连接的碳原子一起形成3元或4元环烷基环,所述环烷基环任选含有杂原子并且任选被-OH、烷基和/或F取代。
- [0301] 特别地, R^5 和 R^6 可以连同其所连接的碳原子一起形成任选被-OH、烷基和/或F取代的环丙基或环丁基环。
- [0302] R^5 和 R^6 可以连同其所连接的碳原子一起形成环丙基环。
- [0303] R^5 和 R^6 可以连同其所连接的碳原子一起形成任选被-OH、烷基和/或F取代的环丁基环。
- [0304] R^5 和 R^6 可以连同其所连接的碳原子一起形成2,2-二氟-环丁基或2-甲基-2-羟基-环丁基。
- [0305] R^5 和 R^6 可以连同其所连接的碳原子一起形成3元或4元环烷基环,所述环烷基环含有选自N、O及S的杂原子并且任选被-OH、烷基和/或卤基取代。
- [0306] R^5 和 R^6 可以连同其所连接的碳原子一起形成3元或4元环烷基环,所述环烷基环含有氧杂原子并且任选被-OH、烷基和/或卤基取代。
- [0307] R^5 和 R^6 可以连同其所连接的碳原子一起形成任选被-OH、烷基和/或卤基取代的氧杂环丁烷基环。
- [0308] R^5 和 R^6 可以连同其所连接的碳原子一起形成氧杂环丁烷基环。
- [0309] 如以上所描述的式(I)化合物的优选实施方案是式(I)化合物为式(Ic)的化合物的情形:



(Ic)

[0311] Q^1 和 Q^2 之一表示氮原子并且另一个表示CH,或 Q^1 和 Q^2 两者表示氮原子;

[0312] Q^4 表示CH或氮原子;

[0313] R^1 表示任选被 $-(C=O)_xNR^aR^b$ 、 $-OR^c$ 、 $-SO_2R^g$ 或 C_{1-6} 烷基取代的六元脂肪族碳环或杂环,其中

[0314] x 是0或1;

[0315] R^a 和 R^b 独立地表示 (a) H、(b) 任选被 C_{1-6} 烷氧基取代的 C_{1-6} 烷基、(c) 任选被 C_{1-6} 烷基取代的 C_{3-6} 环烷基、(d) 任选被 C_{1-6} 烷基取代的3至6元杂环烷基环、(ie) $-(C=O)R^d$,或(f) $-SO_2R^e$,其中 R^d 和 R^e 独立地表示 (i) 任选被环烷基或卤基取代的 C_{1-6} 烷基、(ii) C_{1-6} 烷氧基,或(iii) 任选被 C_{1-6} 烷基取代的 C_{3-6} 环烷基;或 R^a 和 R^b 连同其所连接的氮原子一起形成任选被氧代基或 C_{1-6} 烷基取代的5元或6元芳香族或脂肪族杂环;

[0316] R^c 表示 C_{1-6} 烷基;

[0317] 并且

[0318] R^g 表示 C_{3-6} 环烷基;

[0319] R^2 表示H、 C_{1-6} 烷基或卤基;

[0320] R^3 表示任选被 C_{1-6} 烷基或卤基取代的5元或6元芳基或杂芳基环;

[0321] R^4 表示H、卤基或 $-OR^f$,其中 R^f 是 C_{1-6} 烷基;

[0322] R^5 和 R^6 独立地表示H或任选被卤基取代的 C_{1-6} 烷基;或 R^5 和 R^6 连同其所连接的碳原子一起形成3元或4元环烷基环,所述环烷基环任选含有杂原子并且任选被 $-OH$ 、 C_{1-6} 烷基或卤基取代;

[0323] 及相应N-氧化物,和其前药;以及此类化合物及其N-氧化物和前药的药学上可接受的盐和溶剂化物(例如水合物)。

[0324] 以下陈述上文所描述的式(Ic)化合物的具体实施方案。应了解,本发明涵盖本文提到的所有适当的取代基组合,并且在对任一取代基提供替代选择的情况下,本发明涵盖可以由这些替代选择的组合形成的所有清单。

[0325] 在式(Ic)化合物中,除非另作规定,否则任何或所有烷基可以独立地是 C_{1-6} 烷基,任何或所有烷氧基可以独立地是 C_{1-6} 烷氧基,和/或任何或所有环烷基可以独立地是 C_{3-6} 环烷基。

[0326] Q^1 和 Q^2 之一可以表示氮原子,而另一个表示CH,即, Q^1 表示氮原子并且 Q^2 表示CH,或 Q^1 表示CH并且 Q^2 表示氮原子。

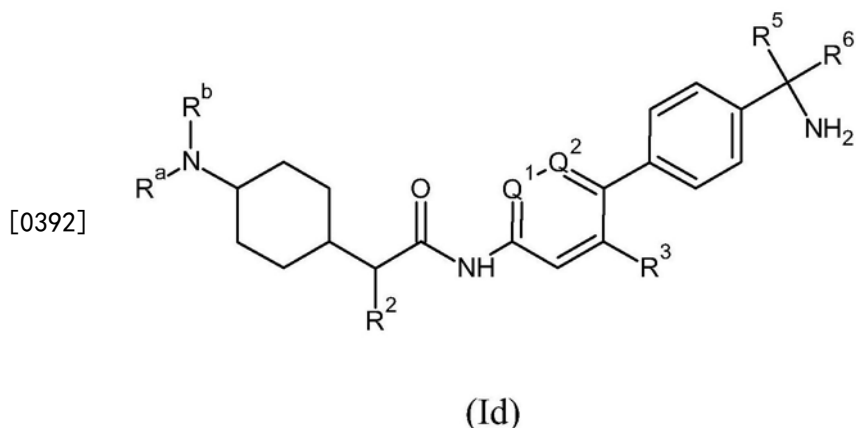
[0327] 或者, Q^1 和 Q^2 可以同时表示氮原子。

- [0328] Q^4 可以表示CH,或 Q^4 可以表示氮原子。
- [0329] R^1 可以表示任选被 $-(C=O)_xNR^aR^b$ 、 $-OR^c$ 、 $-SO_2R^g$ 或 C_{1-6} 烷基取代的六元脂肪族碳环或杂环。
- [0330] R^1 可以表示任选被 $-(C=O)_xNR^aR^b$ 、 $-OR^c$ 、 $-SO_2R^g$ 或 C_{1-6} 烷基取代的脂肪族碳环。
- [0331] R^1 可以表示任选被 $-(C=O)_xNR^aR^b$ 、 $-OR^c$ 、 $-SO_2R^g$ 或 C_{1-6} 烷基取代的六元脂肪族碳环。
- [0332] R^1 可以表示任选被 $-(C=O)_xNR^aR^b$ 或 $-OR^c$ 取代的六元脂肪族碳环。
- [0333] R^1 可以表示任选被 $-(C=O)_xNR^aR^b$ 取代的六元脂肪族碳环。
- [0334] R^1 可以表示任选被 $-OR^c$ 取代的六元脂肪族碳环。
- [0335] R^1 可以表示任选被 $-(C=O)_xNR^aR^b$ 、 $-OR^c$ 、 $-SO_2R^g$ 或 C_{1-6} 烷基取代的六元脂肪族杂环。
- [0336] R^1 可以表示任选被 $-SO_2R^g$ 或 C_{1-6} 烷基取代的六元脂肪族杂环。
- [0337] R^1 可以表示任选被 $-SO_2R^g$ 取代的六元脂肪族杂环。
- [0338] R^1 可以表示任选被 C_{1-6} 烷基取代的六元脂肪族杂环。
- [0339] x 可以是0,或 x 可以是1。
- [0340] R^a 和/或 R^b 可以表示H。
- [0341] R^a 和/或 R^b 可以表示任选被 C_{1-6} 烷氧基取代的 C_{1-6} 烷基、任选被 C_{1-6} 烷基取代的 C_{3-6} 环烷基或任选被 C_{1-6} 烷基取代的3至6元杂环烷基环。
- [0342] R^a 和/或 R^b 可以表示任选被 C_{1-6} 烷氧基(例如 $-OCH_3$)取代的 C_{1-6} 烷基。
- [0343] R^a 和/或 R^b 可以表示任选被 C_{1-6} 烷基取代的 C_{3-6} 环烷基。
- [0344] 举例来说, R^a 和/或 R^b 可以表示环丙基或环丁基,其任一个任选被 C_{1-6} 烷基取代。
- [0345] R^a 和/或 R^b 可以表示任选被 C_{1-6} 烷基取代的3至6元杂环烷基环。
- [0346] R^a 和/或 R^b 可以表示任选被 C_{1-6} 烷基取代的4元杂环烷基环。
- [0347] R^a 和/或 R^b 可以表示任选被 C_{1-6} 烷基取代的氧杂环丁烷基。
- [0348] R^a 和/或 R^b 可以表示 $-(C=O)R^d$,或 R^a 和/或 R^b 可以表示 $-SO_2R^e$ 。
- [0349] R^a 和 R^b 可以连同其所连接的氮原子一起形成任选被氧代基或 C_{1-6} 烷基取代的任选取代的5元或6元芳香族或脂肪族杂环。
- [0350] 特别地, R^a 和 R^b 可以连同其所连接的氮原子一起形成任选取代的5元或6元芳香族或脂肪族杂环,所述杂环选自三嗪基、嘧啶烷基、吡咯烷基、哌啶基及吗啉基,其任一个可以任选被氧代基或 C_{1-6} 烷基取代。
- [0351] R^a 和 R^b 可以连同其所连接的氮原子一起形成任选取代的三嗪基、吗啉酮基、嘧啶烷酮基、吡咯烷酮基或哌啶酮基,其任一个可以任选被 C_{1-6} 烷基取代。
- [0352] R^a 和 R^b 之一可以表示H或任选被 C_{1-6} 烷氧基取代的 C_{1-6} 烷基,而 R^a 和 R^b 中的另一个表示(i)任选被 C_{1-6} 烷氧基取代的 C_{1-6} 烷基、(ii)任选被 C_{1-6} 烷基取代的 C_{3-6} 环烷基、(iii)任选被 C_{1-6} 烷基取代的3至6元杂环烷基环、(v) $-(C=O)R^d$,或(vi) $-SO_2R^e$ 。
- [0353] R^d 和/或 R^e 可以表示任选被环烷基、卤基或烷氧基取代的 C_{1-6} 烷基。
- [0354] R^d 和/或 R^e 可以表示 $-CH_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-C(CH_3)_2CF_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2C(CH_3)_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_3$ 或 $-CH_2CH_2CH_3$ 。
- [0355] R^d 和/或 R^e 可以表示任选被环丙基或环丁基取代的 C_{1-6} 烷基,例如 $-CH_2$ -环丙基。
- [0356] R^d 和/或 R^e 可以表示 C_{1-6} 烷氧基,例如 $-OCH_3$ 或 $-OCH_2CH_3$ 。
- [0357] R^d 和/或 R^e 可以表示任选被 C_{1-6} 烷基取代的 C_{3-6} 环烷基。

- [0358] 特别地, R^d 和/或 R^e 可以表示任选被 C_{1-6} 烷基(例如甲基)取代的环丙基或环丁基。
- [0359] R^e 可以表示 C_{1-6} 烷基,例如甲基。
- [0360] R^g 可以表示 C_{3-6} 环烷基,例如环丙基。
- [0361] R^2 可以是H。
- [0362] R^2 可以是 C_{1-6} 烷基,例如甲基。
- [0363] R^2 可以是卤基,例如F。
- [0364] R^3 可以是任选被 C_{1-6} 烷基或卤基(例如F)取代的5元或6元芳基或杂芳基环。
- [0365] 特别地, R^3 可以是任选被 C_{1-6} 烷基(例如甲基)或卤基(例如F)取代的苯基。
- [0366] R^3 可以是苯基。
- [0367] R^3 可以是任选被 C_{1-6} 烷基(例如甲基)或卤基(例如F)取代的噻吩基。
- [0368] R^3 可以是噻吩基。
- [0369] R^3 可以是任选被 C_{1-6} 烷基(例如甲基)或卤基(例如F)取代的吡啶基。
- [0370] R^3 可以是吡啶基。
- [0371] R^4 可以表示H。
- [0372] R^4 可以表示卤基(例如F)。
- [0373] R^4 可以表示 $-OR^f$ 。
- [0374] R^f 可以表示 C_{1-6} 烷基。
- [0375] R^f 可以表示甲基。
- [0376] R^5 和/或 R^6 可以表示H。
- [0377] R^5 和/或 R^6 可以表示任选被卤基(例如F)取代的 C_{1-6} 烷基,例如甲基。
- [0378] R^5 和/或 R^6 可以表示任选被F取代的甲基。
- [0379] R^5 和/或 R^6 可以表示 $-CHF_2$ 。
- [0380] R^5 和/或 R^6 可以表示 C_{1-6} 烷基,例如甲基。
- [0381] R^5 和 R^6 可以表示甲基。
- [0382] R^5 和 R^6 可以连同其所连接的碳原子一起形成3元或4元环烷基环,所述环烷基环任选含有杂原子并且任选被 $-OH$ 、 C_{1-6} 烷基或卤基取代。
- [0383] 特别地, R^5 和 R^6 可以连同其所连接的碳原子一起形成任选被 $-OH$ 、 C_{1-6} 烷基和/或F取代的环丙基或环丁基环。
- [0384] R^5 和 R^6 可以连同其所连接的碳原子一起形成环丙基环。
- [0385] R^5 和 R^6 可以连同其所连接的碳原子一起形成任选被 $-OH$ 、 C_{1-6} 烷基和/或F取代的环丁基环。
- [0386] R^5 和 R^6 可以连同其所连接的碳原子一起形成2,2-二氟-环丁基或2-甲基-2-羟基-环丁基。
- [0387] R^5 和 R^6 可以连同其所连接的碳原子一起形成3元或4元环烷基环,所述环烷基环含有选自N、O及S的杂原子并且任选被 $-OH$ 、 C_{1-6} 烷基和/或卤基取代。
- [0388] R^5 和 R^6 可以连同其所连接的碳原子一起形成3元或4元环烷基环,所述环烷基环含有氧杂原子并且任选被 $-OH$ 、 C_{1-6} 烷基和/或卤基取代。
- [0389] R^5 和 R^6 可以连同其所连接的碳原子一起形成任选被 $-OH$ 、 C_{1-6} 烷基和/或卤基取代的氧杂环丁烷基环。

[0390] R^5 和 R^6 可以连同其所连接的碳原子一起形成氧杂环丁烷基环。

[0391] 如以上所描述的式(I)化合物的优选实施方案是式(Id)的化合物的情形：



[0393] 其中

[0394] Q^1 和 Q^2 之一表示氮原子并且另一个表示CH,或 Q^1 和 Q^2 两者表示氮原子；

[0395] R^a 和 R^b 独立地表示 (a) H、(b) 任选取代的烷基、(c) 任选取代的环烷基、(d) 任选取代的杂环烷基、(e) $-(C=O)R^d$, 或 (f) $-SO_2R^e$, 其中 R^d 和 R^e 独立地表示 (i) 任选取代的烷基、(ii) 烷氧基, 或 (iii) 任选取代的环烷基；或 R^a 和 R^b 连同其所连接的氮原子一起形成任选取代的芳香族或脂肪族杂环；

[0396] R^2 是H、任选取代的烷基或卤基；

[0397] R^3 是任选取代的芳基或杂芳基环；

[0398] R^5 和 R^6 独立地表示H或任选取代的烷基；或 R^5 和 R^6 连同其所连接的碳原子一起形成任选含有杂原子的任选取代的环烷基环；

[0399] 及相应N-氧化物, 和其前药；以及此类化合物及其N-氧化物和前药的药学上可接受的盐和溶剂化物(例如水合物)。

[0400] 以下陈述上文所描述的式(Id)化合物的具体实施方案。应了解, 本发明涵盖本文提到的所有适当的取代基组合, 并且在对任一取代基提供替代选择的情况下, 本发明涵盖可以由这些替代选择的组合形成的所有清单。

[0401] 在式(Id)化合物中, 除非另作规定, 否则任何或所有烷基可以独立地是 C_{1-6} 烷基, 任何或所有烷氧基可以独立地是 C_{1-6} 烷氧基, 和/或任何或所有环烷基可以独立地是 C_{3-6} 环烷基。

[0402] Q^1 和 Q^2 之一可以表示氮原子, 而另一个表示CH, 即, Q^1 表示氮原子并且 Q^2 表示CH, 或 Q^1 表示CH并且 Q^2 表示氮原子。

[0403] 或者, Q^1 和 Q^2 可以同时表示氮原子。

[0404] R^a 和/或 R^b 可以表示H。

[0405] R^a 和/或 R^b 可以表示任选取代的烷基、任选取代的环烷基或任选取代的杂环烷基。

[0406] R^a 和/或 R^b 可以表示任选被烷氧基取代的烷基、环烷基或杂环烷基环, 其任一个任选被烷基取代。

[0407] R^a 和/或 R^b 可以表示任选被烷氧基(例如 $-OCH_3$)取代的烷基。

[0408] R^a 和/或 R^b 可以表示任选被烷基取代的环烷基。

- [0409] 举例来说, R^a 和/或 R^b 可以表示环丙基或环丁基,其任一个任选被烷基取代。
- [0410] R^a 和/或 R^b 可以表示任选被烷基取代的杂环烷基环。
- [0411] 举例来说, R^a 和/或 R^b 可以表示任选被烷基取代的3元至6元杂环烷基环。
- [0412] R^a 和/或 R^b 可以表示任选被烷基取代的4元杂环烷基环。
- [0413] R^a 和/或 R^b 可以表示任选被烷基取代的氧杂环丁烷基。
- [0414] R^a 和/或 R^b 可以表示 $-(C=O)R^d$,或 R^a 和/或 R^b 可以表示 $-SO_2R^e$ 。
- [0415] R^a 和 R^b 可以连同其所连接的氮原子一起形成任选取代的芳香族或脂肪族杂环,例如任选取代的5元或6元芳香族或脂肪族杂环。该环可以任选被氧代基或烷基取代。
- [0416] 特别地, R^a 和 R^b 可以连同其所连接的氮原子一起形成任选取代的5元或6元芳香族或脂肪族杂环,所述杂环选自三嗪基、噁唑烷基、吡咯烷基、哌啶基及吗啉基,其任一个可以任选被氧代基或烷基取代。
- [0417] R^a 和 R^b 可以连同其所连接的氮原子一起形成任选取代的三嗪基、吗啉酮基、噁唑烷酮基、吡咯烷酮基或哌啶酮基,其任一个可以任选被烷基取代。
- [0418] R^a 和 R^b 之一可以表示H或任选取代的烷基,而 R^a 和 R^b 中的另一个表示(i)任选取代的烷基、(ii)任选取代的环烷基、(iii)任选取代的杂环烷基、(v) $-(C=O)R^d$,或(vi) $-SO_2R^e$ 。
- [0419] R^a 和 R^b 之一可以表示H或烷基,而 R^a 和 R^b 中的另一个表示(i)任选被烷氧基取代的烷基、(ii)任选被烷基取代的环烷基、(iii)任选被烷基取代的3元至6元杂环烷基环、(iv) $-(C=O)R^d$,或(v) $-SO_2R^e$ 。
- [0420] R^d 和/或 R^e 可以表示任选取代的烷基,例如任选被环烷基、卤基(例如F)或烷氧基(例如 $-OCH_3$)取代的烷基。
- [0421] R^d 和/或 R^e 可以表示 $-CH_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-C(CH_3)_2CF_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2C(CH_3)_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_3$ 或 $-CH_2CH_2CH_3$ 。
- [0422] R^d 和/或 R^e 可以表示任选被环丙基或环丁基取代的烷基,例如 $-CH_2$ -环丙基。
- [0423] R^d 和/或 R^e 可以表示烷氧基,例如 $-OCH_3$ 或 $-OCH_2CH_3$ 。
- [0424] R^d 和/或 R^e 可以表示任选取代的环烷基,例如任选被烷基取代的环烷基。
- [0425] 特别地, R^d 和/或 R^e 可以表示任选被烷基(例如甲基)取代的环丙基或环丁基。
- [0426] R^2 可以是H。
- [0427] R^2 可以是任选取代的烷基,或 R^2 可以是烷基,例如甲基。
- [0428] R^2 可以是卤基,例如F。
- [0429] R^3 可以是任选取代的5元或6元芳基或杂芳基环,例如任选被烷基或卤基(例如F)取代。
- [0430] 特别地, R^3 可以是任选被烷基(例如甲基)或卤基(例如F)取代的苯基。
- [0431] R^3 可以是苯基。
- [0432] R^3 可以是任选被烷基(例如甲基)或卤基(例如F)取代的噻吩基。
- [0433] R^3 可以是噻吩基。
- [0434] R^3 可以是任选被烷基(例如甲基)或卤基(例如F)取代的吡啶基。
- [0435] R^3 可以是吡啶基。
- [0436] R^5 和/或 R^6 可以表示H。
- [0437] R^5 和/或 R^6 可以表示任选被卤基(例如F)取代的烷基,例如甲基。

[0438] R^5 和/或 R^6 可以表示任选被F取代的甲基。

[0439] R^5 和/或 R^6 可以表示 $-\text{CHF}_2$ 。

[0440] R^5 和/或 R^6 可以表示烷基,例如甲基。

[0441] R^5 和 R^6 可以表示甲基。

[0442] R^5 和 R^6 可以连同其所连接的碳原子一起形成任选含有杂原子的任选取代的环烷基环。该环可以是任选含有杂原子的任选取代的3元或4元环烷基环。可选取代基包括OH、烷基和/或卤基。

[0443] 因此, R^5 和 R^6 可以连同其所连接的碳原子一起形成3元或4元环烷基环,所述环烷基环任选含有杂原子并且任选被-OH、烷基和/或F取代。

[0444] 特别地, R^5 和 R^6 可以连同其所连接的碳原子一起形成任选被-OH、烷基和/或F取代的环丙基或环丁基环。

[0445] R^5 和 R^6 可以连同其所连接的碳原子一起形成环丙基环。

[0446] R^5 和 R^6 可以连同其所连接的碳原子一起形成任选被-OH、烷基和/或F取代的环丁基环。

[0447] R^5 和 R^6 可以连同其所连接的碳原子一起形成2,2-二氟-环丁基或2-甲基-2-羟基-环丁基。

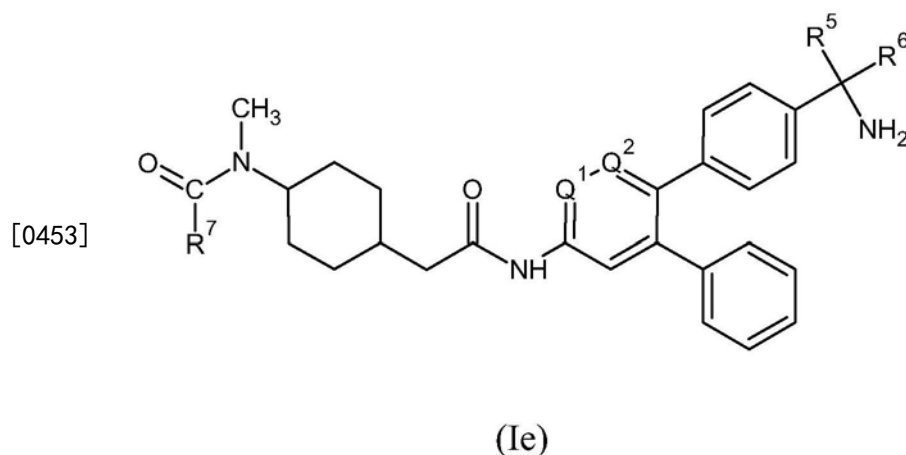
[0448] R^5 和 R^6 可以连同其所连接的碳原子一起形成3元或4元环烷基环,所述环烷基环含有选自N、O及S的杂原子并且任选被-OH、烷基和/或卤基取代。

[0449] R^5 和 R^6 可以连同其所连接的碳原子一起形成3元或4元环烷基环,所述环烷基环含有氧杂原子并且任选被-OH、烷基和/或卤基取代。

[0450] R^5 和 R^6 可以连同其所连接的碳原子一起形成任选被-OH、烷基和/或卤基取代的氧杂环丁烷基环。

[0451] R^5 和 R^6 可以连同其所连接的碳原子一起形成氧杂环丁烷基环。

[0452] 当前最优选的式(I)化合物是式(Ie)化合物



[0454] 其中

[0455] Q^1 和 Q^2 之一表示氮原子并且另一个表示CH,或 Q^1 和 Q^2 两者表示氮原子;

[0456] R^5 和 R^6 独立地表示H或任选取代的烷基;或 R^5 和 R^6 连同其所连接的碳原子一起形成任选含有杂原子的任选取代的环烷基环;

[0457] R^7 表示烷基、烷氧基或环烷基;

[0458] 及相应N-氧化物,和其前药;以及此类化合物及其N-氧化物和前药的药学上可接受的盐和溶剂化物(例如水合物)。

[0459] 以下陈述上文所描述的式(Ie)化合物的具体实施方案。应了解,本发明涵盖本文提到的所有适当的取代基组合,并且在任一取代基提供替代选择的情况下,本发明涵盖可以由这些替代选择的组合形成的所有清单。

[0460] 在式(Ie)化合物中,除非另作规定,否则任何或所有烷基可以独立地是C₁₋₆烷基,任何或所有烷氧基可以独立地是C₁₋₆烷氧基,和/或任何或所有环烷基可以独立地是C₃₋₆环烷基。

[0461] Q¹和Q²之一可以表示氮原子,而另一个表示CH,即,Q¹表示氮原子并且Q²表示CH,或Q¹表示CH并且Q²表示氮原子。

[0462] 或者,Q¹和Q²可以同时表示氮原子。

[0463] R⁵和/或R⁶可以表示H。

[0464] R⁵和/或R⁶可以表示任选被卤基(例如F)取代的烷基,例如甲基。

[0465] R⁵和/或R⁶可以表示任选被F取代的甲基。

[0466] R⁵和/或R⁶可以表示-CHF₂。

[0467] R⁵和/或R⁶可以表示烷基,例如甲基。

[0468] R⁵和R⁶可以表示甲基。

[0469] R⁵和R⁶可以连同其所连接的碳原子一起形成任选含有杂原子的任选取代的环烷基环。该环可以是任选含有杂原子的任选取代的3元或4元环烷基环。可选取代基包括OH、烷基和/或卤基。

[0470] 因此,R⁵和R⁶可以连同其所连接的碳原子一起形成3元或4元环烷基环,所述环烷基环任选含有杂原子并且任选被-OH、烷基和/或F取代。

[0471] 特别地,R⁵和R⁶可以连同其所连接的碳原子一起形成任选被-OH、烷基和/或F取代的环丙基或环丁基环。

[0472] R⁵和R⁶可以连同其所连接的碳原子一起形成环丙基环。

[0473] R⁵和R⁶可以连同其所连接的碳原子一起形成任选被-OH、烷基和/或F取代的环丁基环。

[0474] R⁵和R⁶可以连同其所连接的碳原子一起形成2,2-二氟-环丁基或2-甲基-2-羟基-环丁基。

[0475] R⁵和R⁶可以连同其所连接的碳原子一起形成3元或4元环烷基环,所述环烷基环含有选自N、O及S的杂原子并且任选被-OH、烷基和/或卤基取代。

[0476] R⁵和R⁶可以连同其所连接的碳原子一起形成3元或4元环烷基环,所述环烷基环含有氧杂原子并且任选被-OH、烷基和/或卤基取代。

[0477] R⁵和R⁶可以连同其所连接的碳原子一起形成任选被-OH、烷基和/或卤基取代的氧杂环丁烷基环。

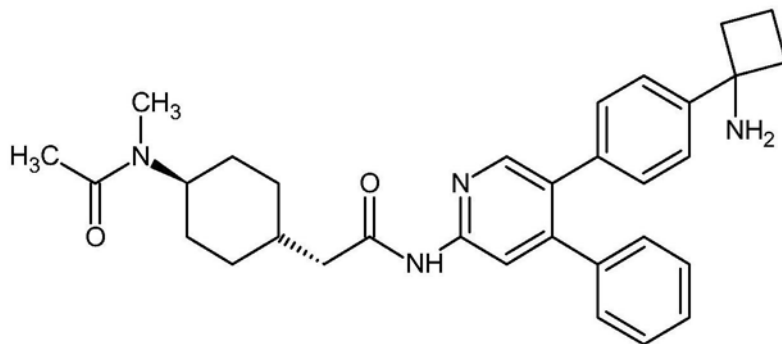
[0478] R⁵和R⁶可以连同其所连接的碳原子一起形成氧杂环丁烷基环。

[0479] R⁷可以表示烷基,例如甲基或乙基。

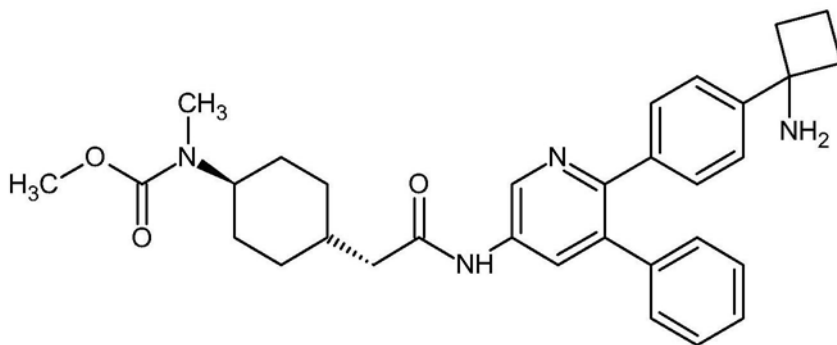
[0480] R⁷可以表示烷氧基,例如-OCH₃。

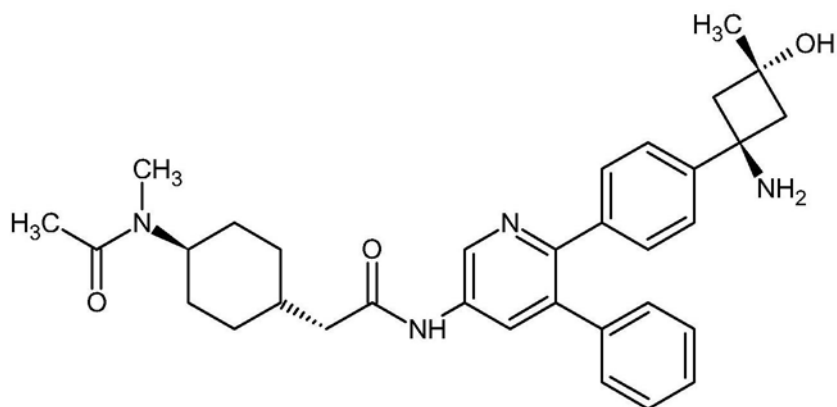
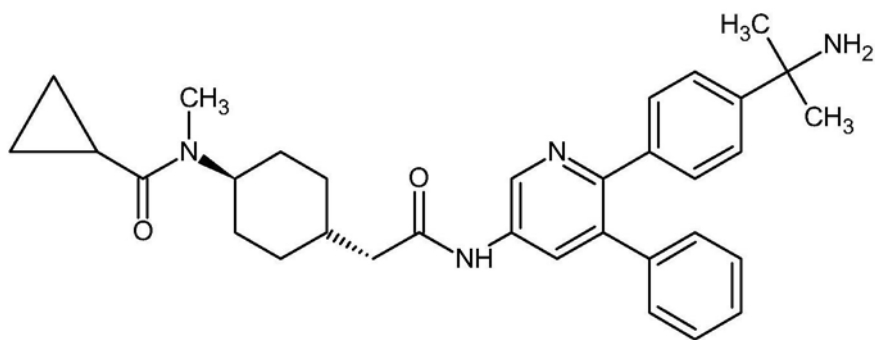
[0481] R⁷可以表示环烷基,例如环丙基。

[0482] 具体本发明化合物是：

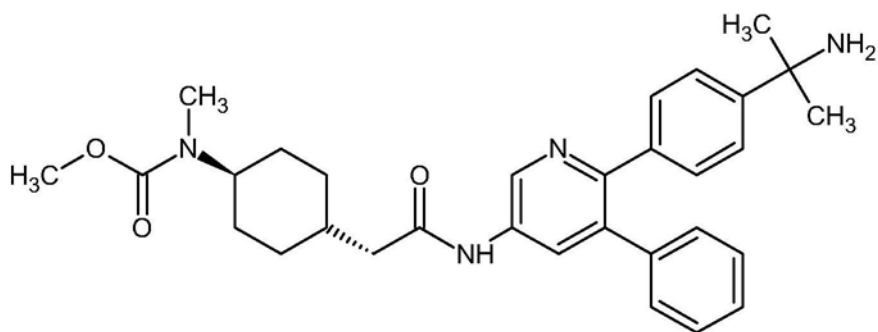
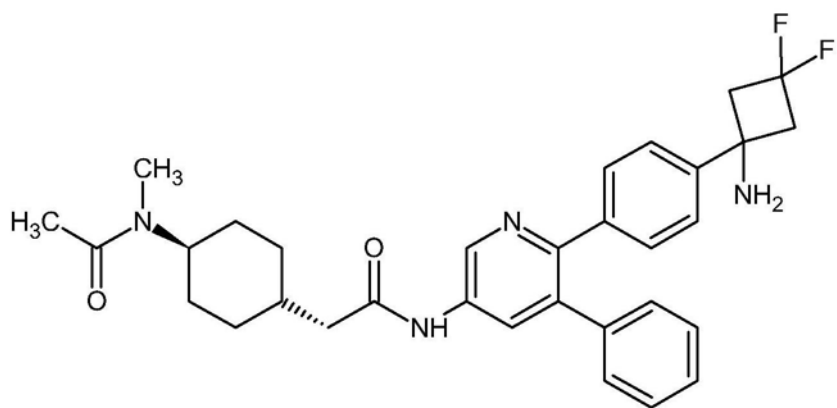


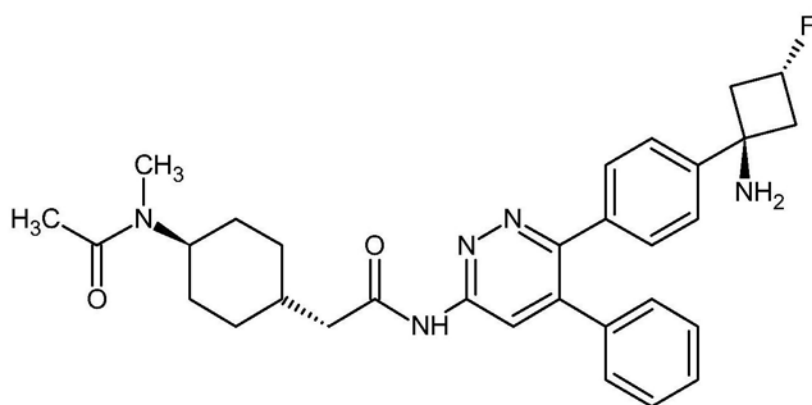
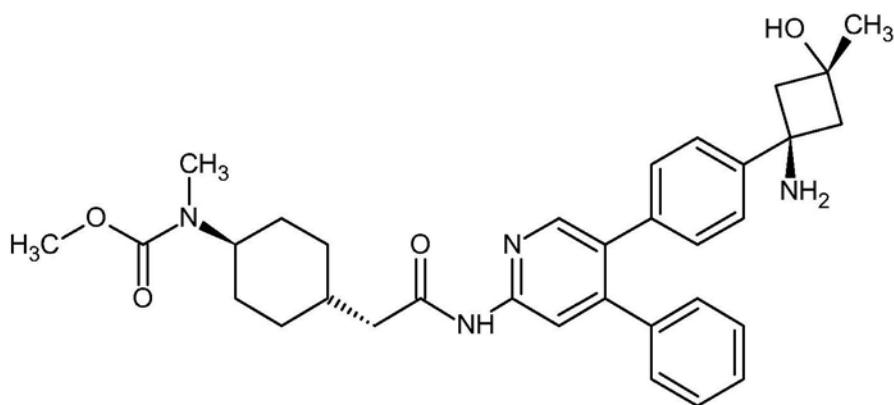
[0483]



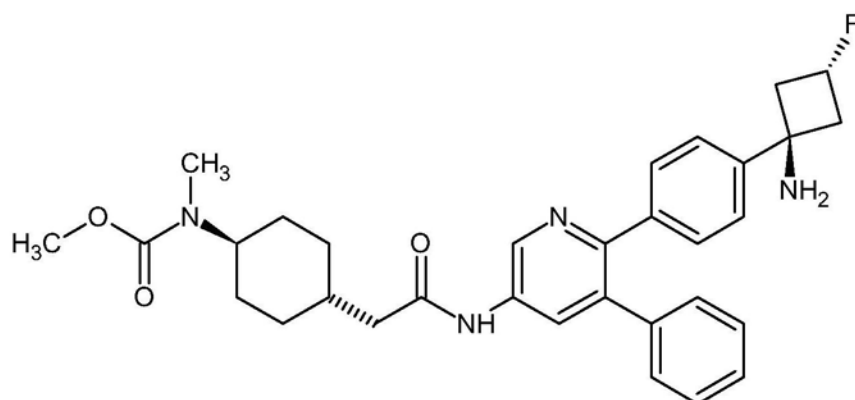
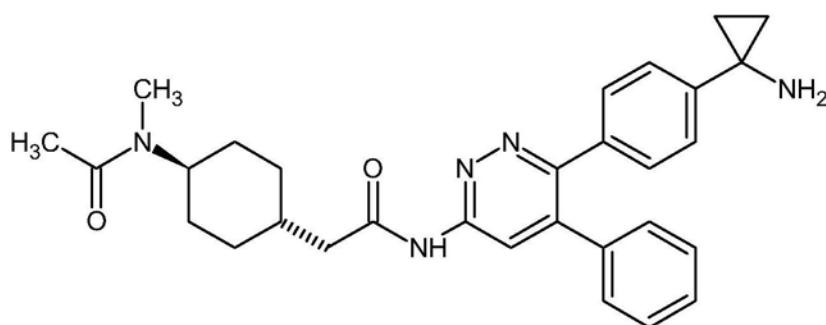


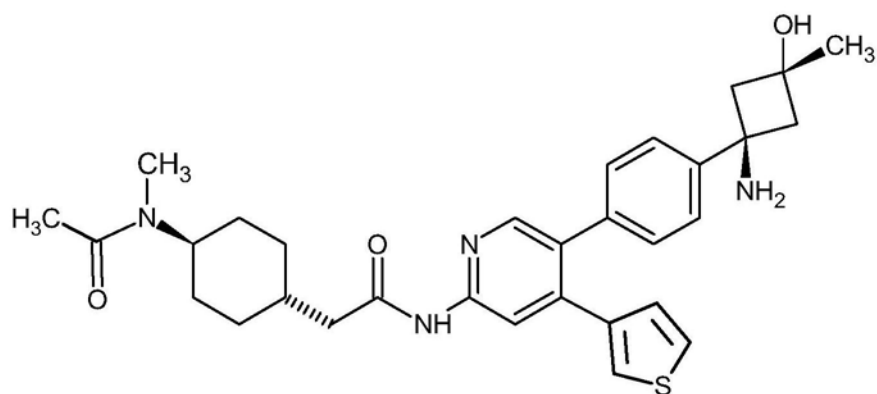
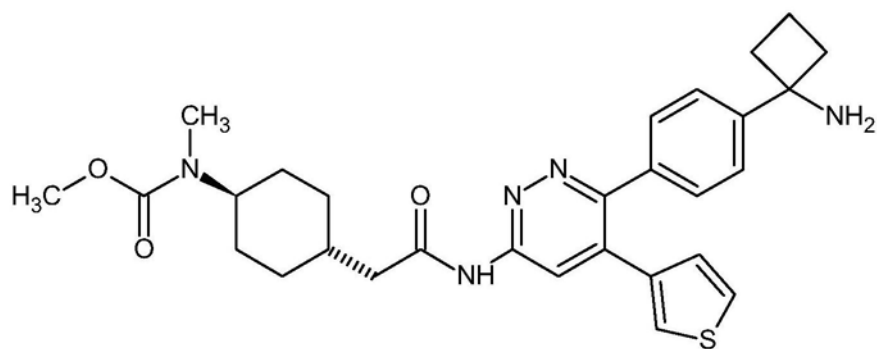
[0484]



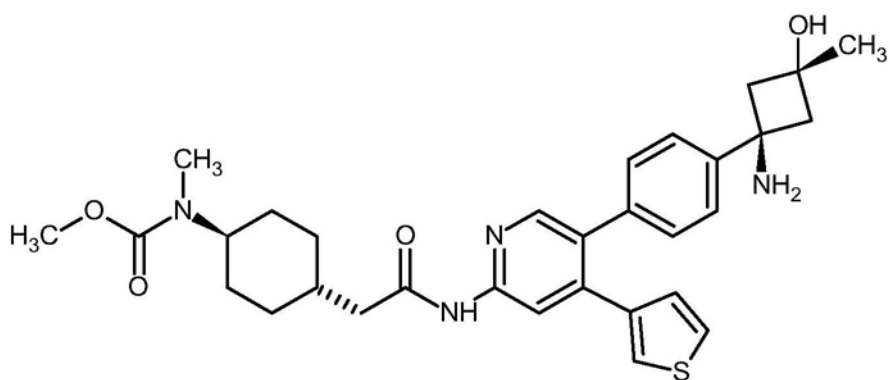
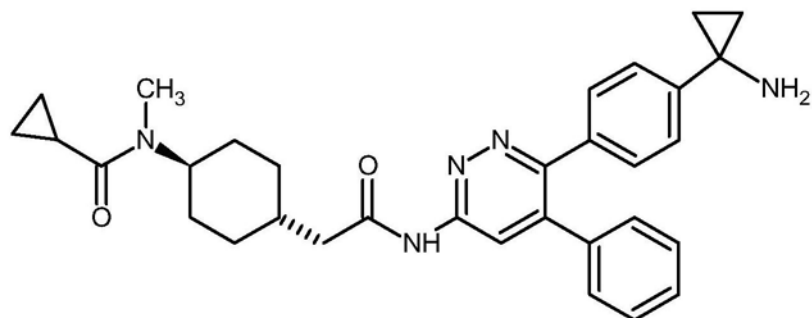


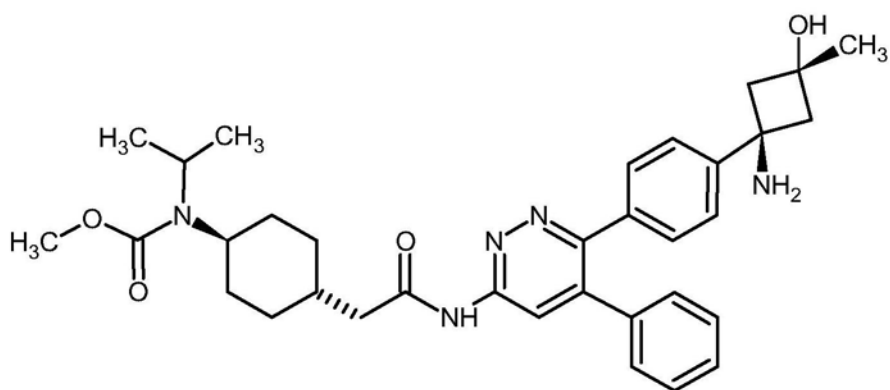
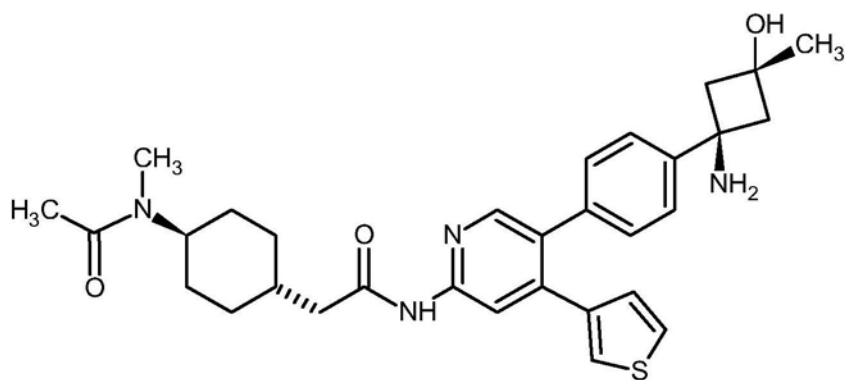
[0485]



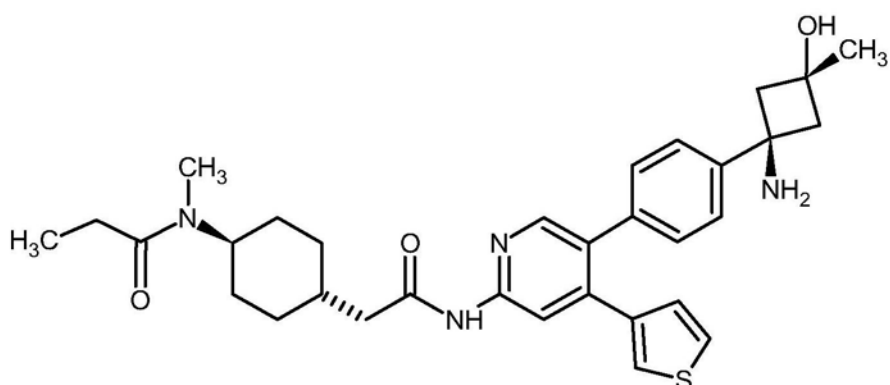
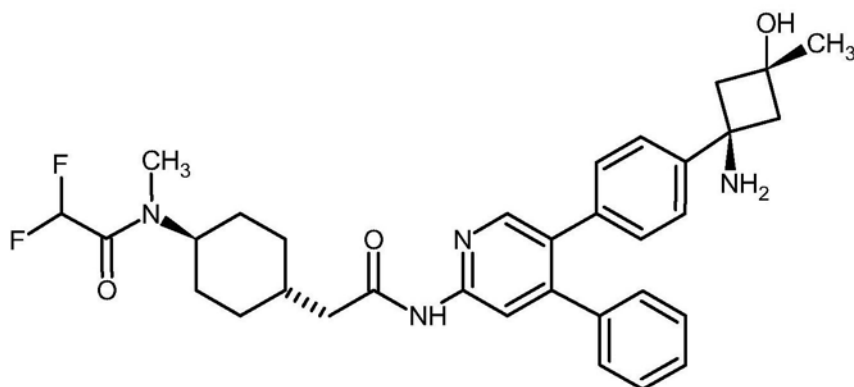


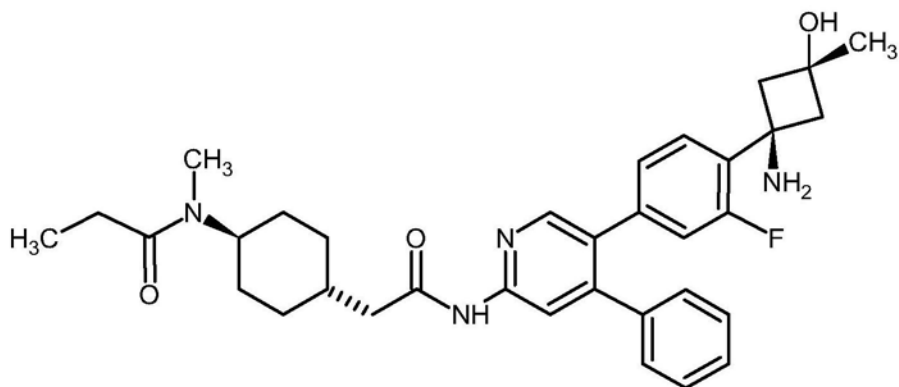
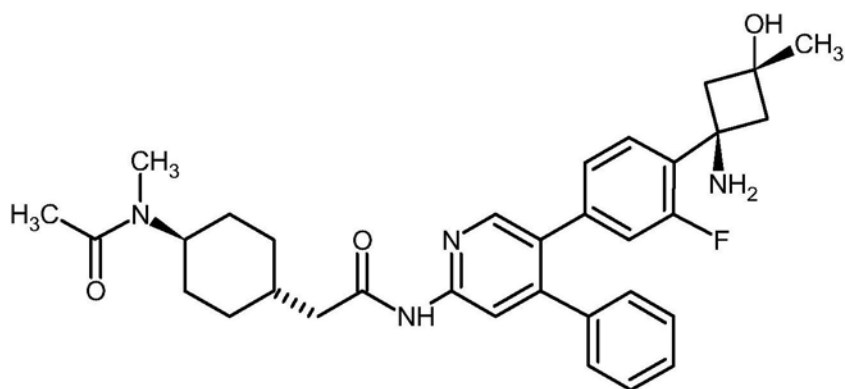
[0486]



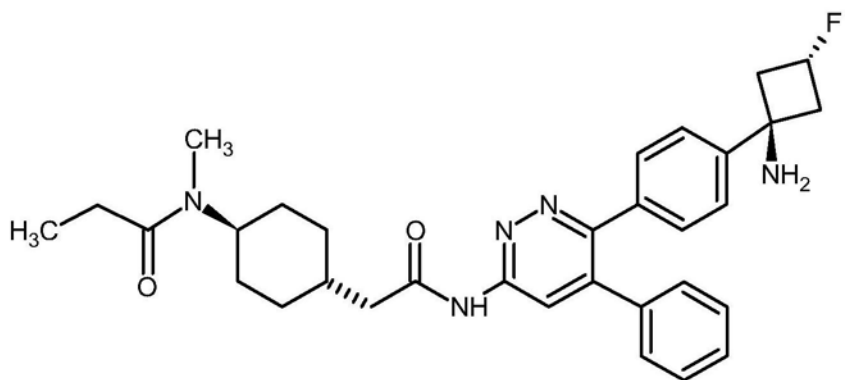
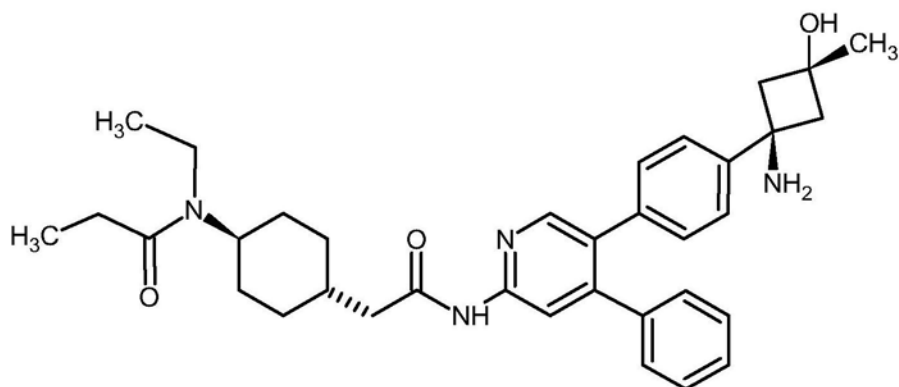


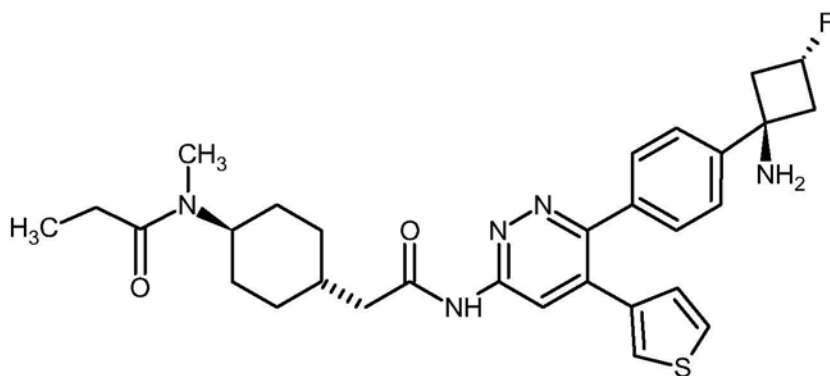
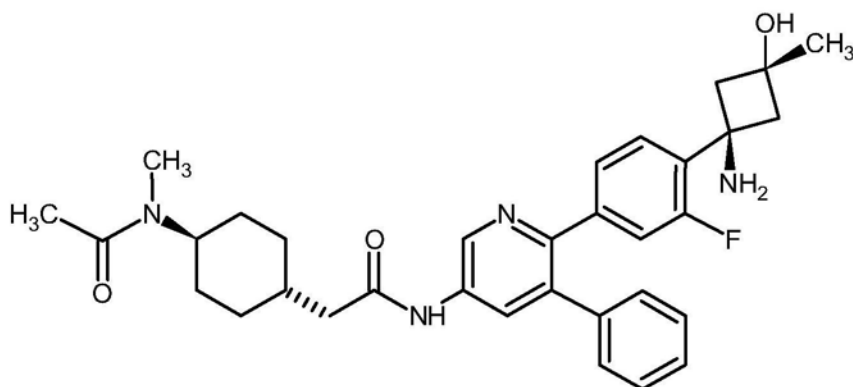
[0487]



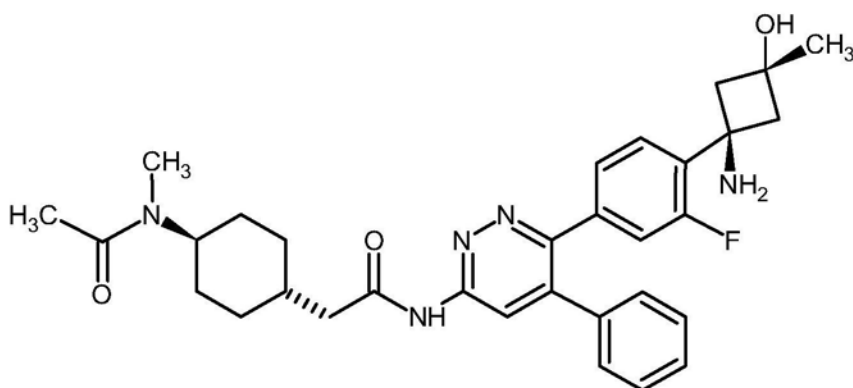
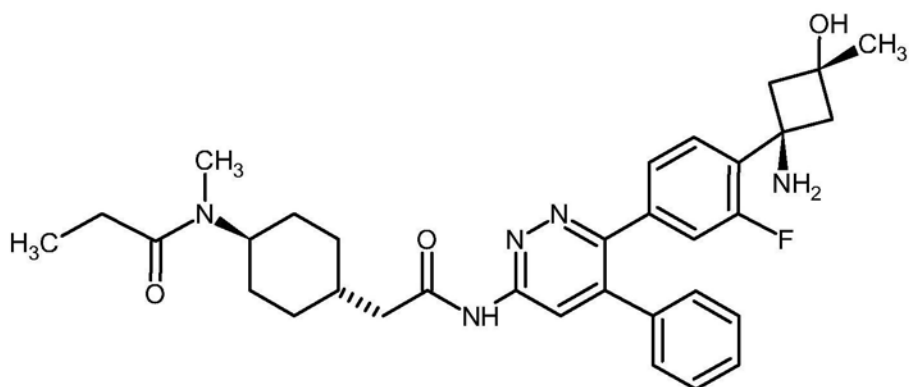


[0488]





[0489]



[0490] 及相应N-氧化物,和其前药;及所述化合物及其N-氧化物和前药的药学上可接受的盐和溶剂化物(例如水合物)。

[0491] 本发明化合物可以选自以下组:

- [0492] N-(6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺;
- [0493] 2-(反式-4-乙酰氨基环己基)-N-(6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)乙酰胺;
- [0494] N-(6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺;
- [0495] N-(反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基异丁酰胺;
- [0496] N-(6-(4-(1-氨基-3,3-二氟环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺;
- [0497] N-(6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-(噻吩-3-基)吡啶-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺;
- [0498] N-(6-(4-((S)-1-氨基乙基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺;
- [0499] N-(6-(4-((R)-1-氨基乙基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺;
- [0500] N-(6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-(2-氟苯基)吡啶-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺;
- [0501] N-(6-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺;
- [0502] N-(6-(4-((S)-1-氨基-2,2-二氟乙基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺;
- [0503] N-(6-(4-(1-氨基环丙基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺;
- [0504] 2-(反式-4-乙酰氨基环己基)-N-(6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)乙酰胺;
- [0505] 2-(反式-4-乙酰氨基环己基)-N-(6-(4-(3-氨基氧杂环丁烷-3-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)乙酰胺;
- [0506] 2-(反式-4-乙酰氨基环己基)-N-(6-(4-(反式-1-氨基-3-氟环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)乙酰胺;
- [0507] N-(6-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-5-(2-氟苯基)吡啶-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺;
- [0508] N-(6-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-5-(噻吩-3-基)吡啶-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基甲基磺酰氨基)环己基)乙酰胺;
- [0509] 2-(反式-4-乙酰氨基环己基)-N-(6-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-5-(2-甲基噻吩-3-基)吡啶-3-基)乙酰胺;
- [0510] N-(6-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-5-(4-甲基噻吩-3-基)吡啶-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基甲基磺酰氨基)环己基)乙酰胺;
- [0511] N-(反式-4-(2-((2-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-[3,3'-联吡啶]-5-基)氨基)-2-氧

代乙基)环己基)-3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙酰胺;

[0512] N-(6-(4-(3-氨基氧杂环丁烷-3-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(4-甲氧基环己基)乙酰胺;

[0513] N-(6-(4-(3-氨基氧杂环丁烷-3-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-((2R,6S)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰胺;

[0514] N-(6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(3-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基)环己基)乙酰胺;

[0515] N-(6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)环己基)乙酰胺;

[0516] 2-(反式-4-乙酰氨基环己基)-N-(6-(4-(1-氨基-3,3-二氟环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)乙酰胺;

[0517] N-(反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-(噻吩-3-基)吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)环丙烷甲酰胺;

[0518] N-(反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-(噻吩-3-基)吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基环丙烷甲酰胺;

[0519] N-(6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(2-氧代哌啶-1-基)环己基)乙酰胺;

[0520] N-(6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(2-环丙基乙酰氨基)环己基)乙酰胺;

[0521] N-(6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺;

[0522] N-(6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)-3-氟苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺;

[0523] N-(6-(4-(反式-1-氨基-3-氟环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺;

[0524] N-(5-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺;

[0525] (反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯;

[0526] N-(6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(甲基(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)氨基)环己基)乙酰胺;

[0527] N-(6-(4-(3-氨基氧杂环丁烷-3-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(4,4-二甲氧基环己基)乙酰胺;

[0528] N-(6-(4-(3-氨基氧杂环丁烷-3-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(环丙烷磺酰氨基)环己基)乙酰胺;

[0529] N-(6-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-5-(噻吩-3-基)吡啶-3-基)-2-(反式-4-吗啉代环己基)乙酰胺;

[0530] N-(6-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-5-(噻吩-3-基)吡啶-3-基)-2-(反式-4-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)环己基)乙酰胺;

[0531] N-(6-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(1-(环丙基磺酰)哌啶-4-基)-2-氟乙酰胺;

[0532] 2-(反式-4-乙酰氨基环己基)-N-(6-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)丙酰胺;

[0533] N-(6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(2-氧代噁唑烷-3-基)环己基)乙酰胺;

[0534] N-(6'-(2-氨基丙烷-2-基)-3-苯基-[2,3'-联吡啶]-5-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺;

[0535] (反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯;

[0536] N-(6-(4-(反式-1-氨基-3-氟环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(2-氧代噁唑烷-3-基)环己基)乙酰胺;

[0537] N-(6-(4-(反式-1-氨基-3-氟环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺;

[0538] N-(反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基环丁烷甲酰胺;

[0539] N-(6-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-5-(噁吩-3-基)吡啶-3-基)-2-(反式-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)环己基)乙酰胺;

[0540] N-(6-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(N-异丙基乙酰氨基)环己基)乙酰胺;

[0541] (S)-N-(6-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(1-(环丙基磺酰)哌啶-4-基)-2-氟乙酰胺;

[0542] (反式-4-(2-((6-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(异丙基)氨基甲酸甲酯;

[0543] (反式-4-(2-((6-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-1-氟-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯;

[0544] N-(反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)-3-氟苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基环丙烷甲酰胺;

[0545] (反式-4-(1-((6-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯;

[0546] 反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)-N,N-二甲基环己烷-1-甲酰胺;

[0547] (反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯;

[0548] N-(6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺;

[0549] N-(6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(2-氧代噁唑烷-3-基)环己基)乙酰胺;

[0550] (反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯;

3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯;

[0551] (反式-4-(2-((6-(4-(1-氨基-3,3-二氟环丁基)苯基)-5-苯基吡嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯;

[0552] N-(6-(4-(1-氨基-3,3-二氟环丁基)苯基)-5-苯基吡嗪-3-基)-2-(反式-4-(2-氧代噁唑烷-3-基)环己基)乙酰胺;

[0553] (反式-4-(2-((6-(4-(1-氨基环丙基)-3-氟苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯;

[0554] N-(5-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺;

[0555] N-(5-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)-2-(反式-4-(2-氧代噁唑烷-3-基)环己基)乙酰胺;

[0556] N-(6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡嗪-3-基)-2-(反式-4-(2-氧代噁唑烷-3-基)环己基)乙酰胺;

[0557] N-(6-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-5-苯基吡嗪-3-基)-2-(反式-4-(2-氧代噁唑烷-3-基)环己基)乙酰胺;

[0558] (反式-4-(2-((5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯;

[0559] N-(6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-(2-氟苯基)-1,2,4-三嗪-3-基)-2-(反式-4-(2-氧代噁唑烷-3-基)环己基)乙酰胺;

[0560] N-(6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基-1,2,4-三嗪-3-基)-2-(4-(2-氧代噁唑烷-3-基)环己基)乙酰胺;

[0561] N-(5-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-4-(噻吩-3-基)吡啶-2-基)-2-(反式-4-(2-氧代噁唑烷-3-基)环己基)乙酰胺;

[0562] N-(反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-氟环丁基)苯基)-5-苯基吡嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基环丙烷甲酰胺;

[0563] N-(6-(4-(1-氨基环丙基)苯基)-5-苯基吡嗪-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺;

[0564] N-(6-(4-(1-氨基-3,3-二氟环丁基)苯基)-5-苯基吡嗪-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺;

[0565] N-(6-(4-(反式-1-氨基-3-氟环丁基)苯基)-5-苯基吡嗪-3-基)-2-(反式-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)环己基)乙酰胺;

[0566] N-(6-(4-(反式-1-氨基-3-氟环丁基)苯基)-5-(噻吩-3-基)吡嗪-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺;

[0567] N-(5'-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺;

[0568] (反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-氟环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯;

[0569] N-(6-(4-(反式-1-氨基-3-氟环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(2-氧代噁唑烷-3-基)环己基)乙酰胺;

- [0570] N-(6-(4-(反式-1-氨基-3-氟环丁基)苯基)-5-(噻吩-3-基)哒嗪-3-基)-2-(反式-4-(2-氧代噁唑烷-3-基)环己基)乙酰胺;
- [0571] N-(6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-(噻吩-3-基)哒嗪-3-基)-2-(反式-4-(2-氧代噁唑烷-3-基)环己基)乙酰胺;
- [0572] (反式-4-(2-((6-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-5-(噻吩-3-基)哒嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯;
- [0573] N-(反式-4-(2-((5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基丙酰胺;
- [0574] N-(反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-苯基哒嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基丙酰胺;
- [0575] (反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-(噻吩-3-基)哒嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯;
- [0576] N-(反式-4-(2-((5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基异丁酰胺;
- [0577] (反式-4-(2-((5'-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯;
- [0578] N-(反式-4-(2-((6-(4-(1-氨基环丙基)苯基)-5-苯基哒嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基环丙烷甲酰胺;
- [0579] N-(反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-(噻吩-3-基)哒嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基丙酰胺;
- [0580] (反式-4-(2-((5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-4-(噻吩-3-基)吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯;
- [0581] N-(反式-4-(2-((6-(4-(1-氨基环丙基)-3-氟苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基丙酰胺;
- [0582] N-(反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-(噻吩-3-基)哒嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基丙酰胺;
- [0583] N-(6-(4-(1-氨基环丙基)-3-氟苯基)-5-(噻吩-3-基)哒嗪-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺;
- [0584] N-(5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-4-(噻吩-3-基)吡啶-2-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺;
- [0585] N-(5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-4-(2-氟苯基)吡啶-2-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺;
- [0586] N-(反式-4-(2-((5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-4-(2-氟苯基)吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基丙酰胺;
- [0587] (反式-4-(2-((5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-4-(2-氟苯基)吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯;
- [0588] (反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸乙酯;
- [0589] N-(反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-苯基吡

啉-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基丙酰胺;

[0590] N-(反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-苯基吡啉-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基异丁酰胺;

[0591] N-(6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-苯基哒嗪-3-基)-2-(反式-4-(N-异丙基乙酰氨基)环己基)乙酰胺;

[0592] (反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-苯基哒嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(异丙基)氨基甲酸甲酯;

[0593] N-(5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-4-苯基吡啉-2-基)-2-(反式-4-(N-异丙基乙酰氨基)环己基)乙酰胺;

[0594] (反式-4-(2-((5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-4-苯基吡啉-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)氨基甲酸甲酯;

[0595] N-(反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-苯基哒嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-异丙基丙酰胺;

[0596] N-(反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-苯基哒嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-异丙基环丙烷甲酰胺;

[0597] N-(6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-苯基哒嗪-3-基)-2-(反式-4-(N-乙基乙酰氨基)环己基)乙酰胺;

[0598] N-(反式-4-(2-((5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-4-苯基吡啉-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-2-甲氧基-N-甲基乙酰胺;

[0599] N-(5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-4-苯基吡啉-2-基)-2-(反式-4-(N-乙基乙酰氨基)环己基)乙酰胺;

[0600] N-(反式-4-(2-((5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-4-苯基吡啉-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-2,2-二氟-N-甲基乙酰胺;

[0601] N-(反式-4-(2-((5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-4-(噻吩-3-基)吡啉-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基丙酰胺;

[0602] N-(5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)-3-氟苯基)-4-苯基吡啉-2-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺;

[0603] N-(反式-4-(2-((5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)-3-氟苯基)-4-苯基吡啉-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基丙酰胺;

[0604] N-(反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-苯基哒嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-乙基丙酰胺;

[0605] N-(反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-苯基哒嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-乙基环丙烷甲酰胺;

[0606] N-(反式-4-(2-((5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-4-苯基吡啉-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-乙基丙酰胺;

[0607] (反式-4-(2-((5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-4-苯基吡啉-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(乙基)氨基甲酸甲酯;

[0608] N-(5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-4-苯基吡啉-2-基)-2-(反式-4-(N-(2,2,2-三氟乙基)乙酰氨基)环己基)乙酰胺;

- [0609] (反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(乙基)氨基甲酸甲酯;
- [0610] N-(反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-乙基丙酰胺;
- [0611] N-(6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(N-异丙基乙酰氨基)环己基)乙酰胺;
- [0612] (反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(异丙基)氨基甲酸甲酯;
- [0613] N-(反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-异丙基丙酰胺;
- [0614] N-(反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-氟环丁基)苯基)-5-苯基哒嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基丙酰胺;
- [0615] N-(6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)-3-氟苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺;
- [0616] N-(反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-氟环丁基)苯基)-5-(噻吩-3-基)哒嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基丙酰胺;
- [0617] N-(反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)-3-氟苯基)-5-苯基哒嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基丙酰胺;
- [0618] N-(6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)-3-氟苯基)-5-苯基哒嗪-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺;
- [0619] N-(5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)-2-(反式-4-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)环己基)乙酰胺;
- [0620] (反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-苯基哒嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(乙基)氨基甲酸甲酯。
- [0621] 本发明的其它化合物是以下组的化合物:
- [0622] (反式-4-(2-((6-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯;
- [0623] N-(6-(4-(1-氨基-3,3-二氟环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-吗啉代环己基)乙酰胺;
- [0624] N-(6-(4-(1-氨基-3,3-二氟环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(2-氧代噁唑烷-3-基)环己基)乙酰胺;
- [0625] (反式-4-(2-((6-(4-(1-氨基-3,3-二氟环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯;
- [0626] N-(反式-4-(2-((6-(4-(1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-2,2-二氟乙酰胺;
- [0627] N-(反式-4-(2-((6-(4-(3-氨基氧杂环丁烷-3-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙酰胺;
- [0628] N-(反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-2,2-二氟-N-甲基乙酰胺;

- [0629] 2-(反式-4-乙酰氨基环己基)-N-(6-(4-((S)-1-氨基乙基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)乙酰胺;
- [0630] 2-(反式-4-乙酰氨基环己基)-N-(6-(4-((R)-1-氨基乙基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)乙酰胺;
- [0631] N-(反式-4-(2-((6-(4-((S)-1-氨基乙基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙酰胺;
- [0632] N-(反式-4-(2-((6-(4-((R)-1-氨基乙基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙酰胺;
- [0633] 2-(反式-4-乙酰氨基环己基)-N-(6-(4-((S)-1-氨基-2,2-二氟乙基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)乙酰胺;
- [0634] N-(6-(4-((S)-1-氨基乙基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基甲基磺酰氨基)环己基)乙酰胺;
- [0635] N-(6-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-5-(噻吩-3-基)吡啶-3-基)-2-(反式-4-(2-氧代哌啶-1-基)环己基)乙酰胺;
- [0636] N-(6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-吗啉代环己基)乙酰胺;
- [0637] N-(6-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-5-(2-氟苯基)吡啶-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基甲基磺酰氨基)环己基)乙酰胺;
- [0638] N-(6-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(3-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基)环己基)乙酰胺;
- [0639] N-(6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-吗啉代环己基)乙酰胺;
- [0640] 2-(反式-4-乙酰氨基环己基)-N-(6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)乙酰胺;
- [0641] N-(反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)环丙烷甲酰胺;
- [0642] N-(反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-1-甲基环丙烷-1-甲酰胺;
- [0643] N-(反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)异丁酰胺;
- [0644] 2-(反式-4-乙酰氨基环己基)-N-(6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-(噻吩-3-基)吡啶-3-基)乙酰胺;
- [0645] N-(6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-(噻吩-3-基)吡啶-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基甲基磺酰氨基)环己基)乙酰胺;
- [0646] N-(6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基甲基磺酰氨基)环己基)乙酰胺;
- [0647] N-(6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-(2-氟苯基)吡啶-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基甲基磺酰氨基)环己基)乙酰胺;
- [0648] N-(6-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(2-氧代噁唑烷-

3-基)环己基)乙酰胺;

[0649] (反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)-3-氟苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯;

[0650] N-(反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基环丙烷甲酰胺;

[0651] N-(反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N,3,3-三甲基丁酰胺;

[0652] N-(反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N,1-二甲基环丙烷-1-甲酰胺;;

[0653] N-(反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-2-环丙基-N-甲基乙酰胺;

[0654] N-(反式-4-(2-((6-(4-(1-氨基环丙基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基丁酰胺;

[0655] N-(反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)新戊酰胺;

[0656] N-(反式-4-(2-((6-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-2,2-二氟乙酰胺;

[0657] N-(反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)环丁烷甲酰胺;

[0658] N-(反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-3,3-二甲基丁酰胺;

[0659] 2-(反式-4-乙酰氨基环己基)-N-(6-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)乙酰胺;

[0660] N-(反式-4-(2-((6-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)环丙烷甲酰胺;

[0661] N-(反式-4-(2-((6-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-5-(噻吩-3-基)吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)新戊酰胺;

[0662] N-(反式-4-(2-((6-(4-(1-氨基环丙基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)丁酰胺;

[0663] N-(反式-4-(2-((6-(4-(1-氨基环丙基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-2,2-二氟乙酰胺;

[0664] N-(反式-4-(2-((6-(4-(1-氨基环丙基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)新戊酰胺;

[0665] N-(6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(N-异丙基乙酰氨基)环己基)乙酰胺;

[0666] (反式-4-(1-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯;

[0667] N-(6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(吗啉-4-羰基)环己基)乙酰胺;

- [0668] N-(6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(吡咯烷-1-羰基)环己基)乙酰胺;
- [0669] (反式-4-(2-((5-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯;
- [0670] N-(5-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)-2-(反式-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)环己基)乙酰胺;
- [0671] N-(6-(4-(1-氨基环丙基)-3-氟苯基)-5-苯基吡嗪-3-基)-2-(反式-4-(2-氧代噁唑烷-3-基)环己基)乙酰胺;
- [0672] N-(5-(4-(1-氨基环丙基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)-2-(反式-4-(2-氧代噁唑烷-3-基)环己基)乙酰胺;
- [0673] N-(5-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-4-(噻吩-3-基)吡啶-2-基)-2-(反式-4-(2-氧代噁唑烷-3-基)环己基)乙酰胺;
- [0674] N-(5-(4-(反式-1-氨基-3-氟环丁基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)-2-(反式-4-(2-氧代噁唑烷-3-基)环己基)乙酰胺;
- [0675] N-(6-(4-(1-氨基环丙基)-3-氟苯基)-5-苯基吡嗪-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺;
- [0676] (反式-4-(2-((6-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-5-苯基吡嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯;
- [0677] N-(6-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-5-苯基吡嗪-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺;
- [0678] N-(5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)-2-(反式-4-(2-氧代噁唑烷-3-基)环己基)乙酰胺;
- [0679] N-(5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺;
- [0680] N-(5-(4-((1r,3r)-1-氨基-3-氟环丁基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺;
- [0681] (反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-氟环丁基)苯基)-5-苯基吡嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯;
- [0682] (反式-4-(2-((5-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯;
- [0683] N-(5-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-4-(2-氟苯基)吡啶-2-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺;
- [0684] (反式-4-(2-((5-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-4-(2-氟苯基)吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯;
- [0685] N-(5-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-4-(噻吩-3-基)吡啶-2-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺;
- [0686] N-(5-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-4-(2-氟苯基)吡啶-2-基)-2-(反式-4-(2-氧代噁唑烷-3-基)环己基)乙酰胺;
- [0687] (反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-氟环丁基)苯基)-5-(噻吩-3-基)吡啶-3-

基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯;

[0688] (反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-(噻吩-3-基)吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯;

[0689] (反式-4-(2-((6-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-5-(噻吩-3-基)吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯;

[0690] (反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-(噻吩-3-基)哒嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯;

[0691] (反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-氟环丁基)苯基)-5-(噻吩-3-基)哒嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯;

[0692] N-(5-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)-2-(反式-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)环己基)乙酰胺;

[0693] N-(反式-4-(2-((5-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基环丙烷甲酰胺;

[0694] (反式-4-(2-((5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸乙酯;

[0695] (反式-4-(2-((5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸异丙酯;

[0696] N-(反式-4-(2-((5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基环丙烷甲酰胺;

[0697] N-(反式-4-(2-((5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基环丁烷甲酰胺;

[0698] (反式-4-(2-((6-(4-(1-氨基环丙基)苯基)-5-苯基哒嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯;

[0699] N-(反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-苯基哒嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基环丙烷甲酰胺;

[0700] N-(反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-苯基哒嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基异丁酰胺;

[0701] (反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-苯基哒嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸乙酯;

[0702] N-(反式-4-(2-((5-(4-(1-氨基环丙基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基丙酰胺;

[0703] N-(5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)-2-(反式-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)环己基)乙酰胺;

[0704] N-(5-(4-(1-氨基环丙基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)-2-(反式-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)环己基)乙酰胺;

[0705] N-(反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基哒嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基丙酰胺;

[0706] N-(反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基哒嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基异丁酰胺;

- [0707] N-(反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基哒嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基环丙烷甲酰胺;
- [0708] N-(反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基哒嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基环丁烷甲酰胺;
- [0709] (反式-4-(2-((5'-(4-(1-氨基环丙基)苯基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯;
- [0710] N-(6-(4-(1-氨基环丙基)-3-氟苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺;
- [0711] (反式-4-(2-((5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-4-(噻吩-3-基)吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸乙酯;
- [0712] N-(反式-4-(2-((6-(4-(1-氨基环丙基)苯基)-5-苯基哒嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基丙酰胺;
- [0713] N-(反式-4-(2-((6-(4-(1-氨基环丙基)苯基)-5-苯基哒嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基异丁酰胺;
- [0714] N-(反式-4-(2-((6-(4-(1-氨基环丙基)苯基)-5-苯基哒嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基环丁烷甲酰胺;
- [0715] (反式-4-(2-((6-(4-(1-氨基环丙基)苯基)-5-苯基哒嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸乙酯;
- [0716] N-(反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基丙酰胺;
- [0717] N-(6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-(噻吩-3-基)哒嗪-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺;
- [0718] N-(6-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-5-(噻吩-3-基)哒嗪-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺;
- [0719] N-(6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-苯基哒嗪-3-基)-2-(反式-4-(2-氧代哌啶-1-基)环己基)乙酰胺;
- [0720] (反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸乙酯;
- [0721] (反式-4-(2-((6-(4-(1-氨基环丙基)-3-氟苯基)-5-(噻吩-3-基)哒嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯;
- [0722] N-(反式-4-(2-((6-(4-(1-氨基环丙基)-3-氟苯基)-5-(噻吩-3-基)哒嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基丙酰胺;
- [0723] N-(反式-4-(2-((5-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-4-(2-氟苯基)吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基丙酰胺;
- [0724] N-(反式-4-(2-((6-(4-(1-氨基环丙基)-3-氟苯基)-5-苯基哒嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基丙酰胺;
- [0725] (反式-4-(2-((6-(4-(1-氨基环丙基)-3-氟苯基)-5-苯基哒嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯;
- [0726] (反式-4-(2-((5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-4-苯基吡啶-

2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(异丙基)氨基甲酸甲酯;

[0727] (反式-4-(2-((5-(4-(1-氨基环丙基)-3-氟苯基)-4-苯基吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)氨基甲酸甲酯;

[0728] N-(反式-4-(2-((5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-异丙基丙酰胺;

[0729] N-(反式-4-(2-((5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-异丙基环丙烷甲酰胺。

[0730] Akt3是以活性和无活性形式存在,并且其活性形式涉及EMT,并因此涉及癌症转移。相信本发明的化合物是有效的Akt3特异性抑制剂,并且这些化合物在本文中称为Akt3抑制剂。不过,应了解,尽管这表示申请人当前的观念,但可能无法排除这些化合物出于某些其它原因而无法发挥有益作用。不希望受理论束缚,相信本发明的化合物通过使Akt3的无活性形式稳定,而非通过直接阻断其作用机制来抑制Akt3。通过结合至Akt3蛋白无活性形式中的变构结合位点,使蛋白质构象中的PH稳定,从而阻断与ATP结合位点的接近并由此抑制Akt3蛋白的功能。此举有助于减少或防止Akt3介导的EMT。

[0731] 相较于已知的全Akt抑制剂,使用Akt3特异性抑制剂具有众多益处。现有的全Akt抑制剂针对Akt3具有相对较低的效力,并因此很少抑制这一同种型。另外,相信所公开的全Akt抑制剂的毒性低于已知的全Akt抑制剂;Akt1是最广泛表达的同种型,并且与围产期死亡和一般生长有关,具有最严重的敲除表型,而抑制Akt2已经与葡萄糖动态平衡缺乏相关联。本文所描述的化合物对于Akt3的特异性减少或消除这些不希望的作用,并且还可以避免引起在抑制Akt1和Akt2时所见的Akt信号传导反馈放大。

[0732] 本发明的化合物可以用于治疗癌症。相信这些化合物可抑制Akt3,其表达常常与疗法耐受性相关联,并因此,本发明的化合物可以用于治疗对常规化学疗法具有耐受性的癌症。

[0733] 因此,提供了用于治疗癌症的如上文所描述的式(I)化合物。因此,提供了用于制造供治疗癌症用的药剂的如上文所描述的式(I)化合物。

[0734] 打算用本发明的化合物治疗的癌症可以是以下一种或多种:白血病,诸如但不限于急性白血病、急性淋巴细胞性白血病、急性淋巴母细胞性白血病、急性髓细胞性白血病如髓母细胞性白血病、早幼粒细胞性白血病、粒单核细胞性白血病、单核细胞性白血病、红白血病及骨髓增生异常综合征,慢性白血病诸如但不限于慢性髓细胞性(粒细胞性)白血病、慢性淋巴细胞性白血病、毛细胞白血病;真红细胞增多症;淋巴瘤,诸如但不限于霍奇金氏病、非霍奇金氏病;多发性骨髓瘤,诸如但不限于郁结性多发性骨髓瘤、非分泌性骨髓瘤、骨硬化性骨髓瘤、浆细胞性白血病、孤立性浆细胞瘤及髓外浆细胞瘤;瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia);意义未明的单克隆丙种球蛋白病;良性单克隆丙种球蛋白病;重链疾病;骨骼和结缔组织肉瘤,诸如但不限于骨肉瘤、骨肉瘤、软骨肉瘤、尤文氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、恶性巨细胞肿瘤、骨纤维肉瘤、脊索瘤、骨膜肉瘤、软组织肉瘤、血管肉瘤(血管内皮瘤)、纤维肉瘤、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、平滑肌肉瘤、脂肪肉瘤、淋巴管肉瘤、转移癌、神经鞘瘤、横纹肌肉瘤、滑膜肉瘤;脑肿瘤,诸如但不限于神经胶质瘤、星形细胞瘤、脑干胶质瘤、室管膜瘤、少突神经胶质瘤、非神经胶质肿瘤、听神经瘤、颅咽管瘤、成神经管细胞瘤、脊膜瘤、松果体瘤、成松果体细胞瘤、原发性脑淋巴瘤;

乳癌,包括但不限于乳腺癌、小叶(小细胞)癌、乳房管内癌、乳房髓样癌、乳房粘液癌、乳房小管癌、乳房乳头状癌、原发性癌、佩吉特氏病及炎性疾患性乳癌;肾上腺癌,诸如但不限于嗜铬细胞瘤和肾上腺皮质癌;甲状腺癌,诸如但不限于乳头状或滤泡性甲状腺癌、甲状腺髓样癌及未分化甲状腺癌;胰腺癌,诸如但不限于胰岛瘤、胃泌素瘤、胰高血糖素瘤、舒血管肠肽瘤、生长激素抑制素分泌性肿瘤及类癌或胰岛细胞肿瘤;垂体癌,诸如但不限于库兴氏病(Cushing disease)、催乳素分泌性肿瘤、肢端肥大症及尿崩症;眼癌,诸如但不限于眼部黑色素瘤如虹膜黑色素瘤、脉络膜黑色素瘤及睫状体黑色素瘤,及视网膜母细胞瘤;阴道癌,如鳞状细胞癌、腺癌及黑色素瘤;外阴癌,如鳞状细胞癌、黑色素瘤、腺癌、基底细胞癌、肉瘤及佩吉特氏病(Paget's disease);子宫颈癌,诸如但不限于鳞状细胞癌和腺癌;子宫癌,诸如但不限于子宫内膜癌和子宫肉瘤;卵巢癌,诸如但不限于卵巢上皮癌、交界瘤、生殖细胞肿瘤及基质瘤;食道癌,诸如但不限于鳞癌、腺癌、腺样囊性癌、粘液表皮样癌、腺鳞癌、肉瘤、黑色素瘤、浆细胞瘤、疣状癌及燕麦细胞(小细胞)癌;胃癌,诸如但不限于蕈样型腺癌(息肉型)、溃疡性腺癌、表浅扩散性腺癌、弥散扩散性腺癌、恶性淋巴瘤、脂肪肉瘤、纤维肉瘤及癌肉瘤;结肠癌;直肠癌;肝癌,诸如但不限于肝细胞癌和肝母细胞瘤,胆管癌如腺癌;胆管细胞癌,诸如但不限于乳头状胆管细胞癌、结节状胆管细胞癌及弥散性胆管细胞癌;肺癌,如非小细胞肺癌、鳞状细胞癌(表皮样癌)、腺癌、大细胞癌及小细胞肺癌;睾丸癌,诸如但不限于胚胎细胞肿瘤、未分化精原细胞瘤、经典(典型)精原细胞瘤、精母细胞性精原细胞瘤、非精原细胞瘤、胚胎性癌、畸胎瘤、绒毛膜癌(卵黄囊肿瘤),前列腺癌,诸如但不限于腺癌、平滑肌肉瘤及横纹肌肉瘤;性器官癌,如阴茎癌;口腔癌,诸如但不限于鳞状细胞癌;基底细胞癌;唾液腺癌,诸如但不限于腺癌、粘液表皮样癌及腺样囊性癌;咽癌,诸如但不限于鳞状细胞癌和疣状癌;皮肤癌,诸如但不限于基底细胞癌、鳞状细胞癌及黑色素瘤、表浅扩散性黑色素瘤、结节性黑色素瘤、恶性小痣黑色素瘤、肢端雀斑样黑色素瘤;肾癌,诸如但不限于肾细胞癌、透明细胞肾细胞癌、腺癌、肾上腺样瘤、纤维肉瘤、移行细胞癌(肾盂和/或输尿管);威尔姆氏肿瘤(Wilms' tumour);膀胱癌,诸如但不限于移行细胞癌、鳞状细胞癌、腺癌、癌肉瘤。此外,癌症还包括粘液肉瘤、成骨肉瘤、内皮肉瘤、淋巴管内皮肉瘤、间皮瘤、滑膜瘤、成血管细胞瘤、上皮癌、囊腺癌、支气管癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳头状癌、乳头状腺癌、胃肠间质瘤、头颈癌、结肠直肠癌及骨髓增生异常综合征。

[0735] 本发明的化合物可以有效治疗的特定癌症包括肺癌、黑色素瘤、乳癌、卵巢癌及癌。更特别地,癌症选自鳞状细胞肺癌、耐受性黑色素瘤、耐内分泌疗法Her2⁺乳癌、耐顺铂卵巢癌或肝细胞癌。

[0736] 因此,在本发明的另一方面提供一种用于治疗癌症的式(I)化合物,其中癌症选自肺癌、黑色素瘤、乳癌、卵巢癌或癌。同样,提供一种用于制造供治疗癌症用的药剂的如上文所描述的式(I)化合物,其中癌症选自肺癌、黑色素瘤、乳癌、卵巢癌或癌。

[0737] 还提供一种用于治疗癌症的式(I)化合物,其中癌症选自鳞状细胞肺癌、耐受性黑色素瘤、耐内分泌疗法Her2⁺乳癌、耐顺铂卵巢癌或肝细胞癌。同样,提供一种用于制造供治疗癌症用的药剂的如上文所描述的式(I)化合物,其中癌症选自鳞状细胞肺癌、耐受性黑色素瘤、耐内分泌疗法Her2⁺乳癌、耐顺铂卵巢癌或肝细胞癌。

[0738] 该癌症可以是转移癌。转移癌的治疗取决于原发肿瘤所处位置。例如,当乳癌扩散到肺部时,它仍是乳癌并且治疗是由乳房内转移癌的起点决定,而非它现在肺中的事实决

定。有约5%的几率发现转移癌,但原发肿瘤无法鉴别。这些转移癌的治疗是由其位置而非其起点决定。转移癌是由原始肿瘤(如果知道的话)的组织命名。举例来说,扩散至脑部的乳腺癌称为脑部转移性乳癌。可以使用Akt3活性帮助指导治疗选择,例如,如果在原发肿瘤中显示Akt3表达上调,则可以使用其推断转移的概率增加。这一信息可以用作治疗选择,即更积极的抗癌手术、化学治疗或放射性治疗,如根治性乳房切除术的指导。

[0739] 本发明的化合物可以单独用于治疗癌症,但更通常是与已知的癌症治疗组合使用。举例来说,本发明的化合物可以与一种或多种化学治疗剂组合,或与一种或多种免疫检查点调节抗体组合使用。

[0740] 与本发明化合物组合使用的这一种或多种化学治疗剂可以是本领域中已知的任何适合的化学治疗剂。特别地,适合化学治疗剂包括但不限于,选自以下类别的那些:

[0741] 烷化剂:

[0742] 烷化剂通过引起DNA损伤来防止癌细胞复制,并作用于细胞周期的所有阶段。烷化剂包括:

[0743] • 氮芥,包括甲二氯二乙胺(mechlorethamine)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、环磷酰胺(cyclophosphamide)、异环磷酰胺(ifosfamide)、美法仑(melphalan)、雌莫司汀(estramustine)及乌拉莫司汀(uramustine)。

[0744] • 亚硝基脲,包括链佐星(streptozocin)、卡莫司汀(carmustine)及洛莫司汀(lomustine)。

[0745] • 磺酸烷基酯,包括白消安(busulfan)。

[0746] • 三嗪,包括达卡巴嗪(dacarbazine)、替莫唑胺(temozolamide)及丙卡巴嗪(procarbazine)。

[0747] • 乙烯亚胺,包括噻替哌(thiotepa)及六甲密胺(altretamine)。

[0748] • 铂化合物,包括顺铂(cisplatin)、卡铂(carboplatin)、奥沙利铂(oxaliplatin)、赛特铂(satraplatin)及甲啶铂(picoplatin)、奥马铂(onnaplatin)、四铂(tetraplatin)、螺铂(spririplatin)、异丙铂(iproplatin)、氯(二亚乙基二氨基)-氯化铂(II)、二氯(亚乙基二氨基)-铂(II)、二氨基(2-乙基丙二酸根合)铂(II)、(1,2-二氨基环己烷)丙二酸根合铂(II)、(4-羧基邻苯二甲酸根合)-(1,2-二氨基环己烷)铂(II)、(1,2-二氨基环己烷)-(异柠檬酸根合)铂(II)及(1,2-二氨基环己烷)-顺式-(丙酮酸根合)铂(II)。

[0749] 抗代谢物

[0750] 抗代谢物在S期间干扰DNA和RNA生长,由此破坏细胞。

[0751] 抗代谢物包括5-氟尿嘧啶、6-巯基嘌呤、卡培他滨(capecitabine)、克拉屈滨(cladribine)、氯法拉滨(clofarabine)、阿糖胞苷(cytarabine)、氟尿苷(floxuridine)、氟达拉滨(fludarabine)、吉西他滨(gemcitabine)、羟基脲(hydroxyurea)、甲氨蝶呤(methotrexate)、培美曲塞(pemetrexed)、喷司他丁(pentostatin)、硫鸟嘌呤(thioguanine)、雷替曲赛(raltitrexed)、三甲曲沙(trimetrexate)、阿扎胞苷(azacitidine)、卡培他滨、依达曲沙(edatrexate)、曲沙他滨(troxacitabine)及氯脱氧腺苷(chlorodeoxyadenosine)。

[0752] 抗肿瘤抗生素

[0753] 抗肿瘤抗生素包括蒽环霉素,其干扰DNA复制所涉及的酶。蒽环霉素包括柔红霉素

(daunorubicin)、多柔比星(doxorubicin)、表柔比星(epirubicin)、伊达比星(idarubicin)及伐柔比星(valrubicin)。

[0754] 其它抗肿瘤抗生素包括放线菌素D(actinomycin-D)、博来霉素(bleomycin)、丝裂霉素C(mitomycin-C)、放线菌素D(dactinomycin)、米拉霉素(mithramycin)、米托蒽醌(mitoxantrane)及泊非霉素(parfiromycin)。

[0755] 拓扑异构酶抑制剂

[0756] 拓扑异构酶抑制剂干扰DNA复制所涉及的拓扑异构酶。拓扑异构酶抑制剂包括：

[0757] • 拓扑异构酶I抑制剂,包括拓扑替康(topotecan)及伊立替康(irinotecan)。

[0758] • 拓扑异构酶II抑制剂,包括依托泊苷(etoposide)、替尼泊苷(teniposide)、米托蒽醌、放线菌素、鬼臼毒素(podophyllotoxin)、安吡啶(amsacrine)及洛索蒽醌(losoxantrone)。

[0759] 有丝分裂抑制剂

[0760] 有丝分裂抑制剂阻止有丝分裂或抑制酶制造细胞复制所需的蛋白质。有丝分裂抑制剂包括：

[0761] • 紫杉烷,包括太平洋紫杉醇(paclitaxel)及多西他赛(docetaxel)。

[0762] • 埃博霉素,包括伊沙匹隆(ixabepilone)。

[0763] • 长春生物碱,包括长春花碱(vinblastine)、长春新碱(vincristine)、长春瑞宾(vinorelbine)、vinvesir及长春地辛(vindesine)。

[0764] • 雌莫司汀。

[0765] 皮质类固醇

[0766] 皮质类固醇包括泼尼松(prednisone)、甲泼尼龙(methylprednisolone)及地塞米松(dexamethasone)。

[0767] 靶向疗法

[0768] 靶向疗法被设计用于更特异性地攻击癌细胞。所述靶向疗法包括：

[0769] • 基因治疗剂

[0770] • 反义治疗剂

[0771] • 酪氨酸激酶抑制剂,包括盐酸埃罗替尼(erlotinib hydrochloride)、吉非替尼(gefitinib)、伊马替尼(imatinib)、拉帕替尼(lapatinib)、甲磺酸酯(mesylate)及司马沙尼(semaxinib)。

[0772] • Raf抑制剂,包括(索拉非尼sorafenib)。

[0773] • 基因表达调节剂,包括阿达帕林(adapalene)、蓓萨罗丁(bexarotene)、反式视黄酸、9-顺式-视黄酸及N-(4-羟基苯基)维甲酰胺。

[0774] • Ax1抑制剂,包括1-(6,7-二氢-5H-苯并[6,7]环庚并[1,2-c]吡嗪-3-基)-N3-((7-(S)-吡咯烷-1-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-2-基)-1H-1,2,4-三唑-3,5-二胺(BGB324/R428)、CH5451098(Roche),以及PCT/US07/089177、PCT/US2010/021275及PCT/EP2011/004451中描述的Ax1抑制剂,特别是AXL抑制剂BGB324/R428。

[0775] • PKB途径抑制剂,包括哌立福新(perifosine)、盐酸恩扎妥林(enzastaurin hydrochloride)及曲西立滨(triciribine)。

[0776] • P13K抑制剂,如semaphore及SF1126。

- [0777] • MTOR抑制剂,如雷帕霉素(rapamycin)及类似物。
- [0778] • CDK抑制剂,包括seliciclib、alvocidib及7-羟基星孢菌素。
- [0779] • COX-2抑制剂,包括塞来昔布(celecoxib)。
- [0780] • HDAC抑制剂,包括曲古霉素A(trichostatin A)、辛二酰苯胺异羟肟酸(suberoylanilide hydroxamic acid)及查米多星(chlamydocin)。
- [0781] • DNA甲基化酶抑制剂,包括替莫唑胺(temozolomide)。
- [0782] 分化剂
- [0783] 分化剂作用于癌细胞以使其成熟成为正常细胞。分化剂包括类维生素A、维甲酸、蓓萨罗丁及三氧化砷。
- [0784] 激素疗法
- [0785] 激素疗法被用于改变雌性或雄性激素的作用或产生,防止癌症使用其需要的激素生长或防止身体制备该激素。激素疗法包括:
 - [0786] • 抗雌激素,包括氟维司群(fulvestrant)、他莫昔芬(tamoxifen)、托瑞米芬(toremifene)及雷洛昔芬(raloxifene)。
 - [0787] • 芳香酶抑制剂,包括阿那曲唑(anastrozole)、依西美坦(exemestane)、来曲唑(letrozole)、氨鲁米特(aminoglutethimide)及福美坦(formestane)。
 - [0788] • 孕酮,包括乙酸甲地孕酮(megestrol acetate)及乙酸甲羟孕酮(medroxyprogesterone acetate)。
 - [0789] • 雌激素,包括己烯雌酚(diethylstilbestrol)。
 - [0790] • 抗雄激素,包括比卡鲁胺(bicalutamide)、氟他胺(flutamide)、尼鲁胺(nilutamide)及环丙孕酮(cyproterone)。
 - [0791] • 促黄体激素释放激素激动剂或类似物,包括亮丙立德(leuprolide)、戈舍瑞林(goserelin)、阿倍瑞克(abarelix)、布舍瑞林(buserelin)、乙酸那法瑞林(nafarelin acetate)、组胺瑞林(histreltin)、迪斯瑞林(descrelin)及曲普瑞林(triptorelin)。
 - [0792] • 甲状腺激素,包括左甲状腺素(levothyroxine)及碘塞罗宁(liothyronine)。
 - [0793] • 雄激素,包括氟甲睾酮(flouxymesterone)及睾内酯(testolactone)。
- [0794] 免疫疗法
- [0795] 免疫治疗药刺激身体的天然免疫系统识别并攻击癌细胞。免疫治疗药包括:
 - [0796] • 单克隆抗体疗法,包括利妥昔单抗(rituximab)、阿仑单抗(alemtuzumab)、贝伐单抗(bevacizumab)、西妥昔单抗(cetuximab)、替伊莫单抗(ibritumomab tiuxetan)及曲妥珠单抗(trastuzumab)。
 - [0797] • 非特异性免疫疗法和佐剂,包括BCG、白细胞介素-2及干扰素- α 2a、干扰素- α 2b、阿地白介素(aldesleukin)、地尼白介素(denileukindifitox)及奥普瑞白介素(oprelvekin)。
 - [0798] • 免疫调节药,包括沙立度胺(thalidomide)及来那度胺(lenalidomide)。
 - [0799] • 癌症疫苗,包括Provenge[®]。
 - [0800] • 免疫毒素,包括吉妥单抗(gemtuzumab ozogamicin)。
 - [0801] • 放射性免疫偶联物,包括I-托西莫单抗(I-tositumobab)。
 - [0802] 其它

[0803] 不属于以上类别的其它化学治疗剂包括L-天冬酰胺酶、PEG L-天冬酰胺酶、六甲蜜胺、硝酸镓、左旋咪唑、米托坦、羟基脲、奥曲肽、丙卡巴嗪及surabin。

[0804] 可以与式(I)化合物组合使用的其它抗癌疗法包括保护剂或佐剂,包括:

[0805] • 细胞保护剂,包括胺磷汀(amifostine)及右雷佐生(dexrazoxane)。

[0806] • 膦酸酯,包括帕米膦酸盐(pamidronate)及唑来膦酸(zoledronicacid)。

[0807] • 刺激因子,包括依伯汀(epoetin)、达贝伯汀(darbeopetin)、非格司亭(filgrastim)、PEG-非格司亭及沙格司亭(sargramostim)。

[0808] 本领域中已知许多组合化学治疗方案,并且都可以与本发明的化合物组合使用。这些包括但不限于单独以下组合:卡铂/太平洋紫杉醇、卡培他滨/多西他赛、氟尿嘧啶/左旋咪唑、氟尿嘧啶/甲酰四氢叶酸、甲氨蝶呤/甲酰四氢叶酸及曲妥单抗/太平洋紫杉醇,或其与卡铂的进一步组合等。

[0809] 因此,提供一种用于治疗癌症的式(I)化合物,其中该治疗还包括一种或多种化学治疗剂。同样,提供一种式(I)化合物制造用于治疗癌症的药剂的用途,其中该治疗还包括一种或多种化学治疗剂。

[0810] 还提供了用于治疗癌症的式(I)化合物,或此类化合物制造用于治疗癌症的药剂的用途,其中该治疗还包括一种或多种化学治疗剂,所述化学治疗剂选自烷化剂、抗代谢物、抗肿瘤抗生素、拓扑异构酶抑制剂、有丝分裂抑制剂、皮质类固醇、靶向疗法、分化剂、激素疗法、免疫疗法药物、不属于前述类别的其它化学治疗剂和/或保护剂或佐剂。

[0811] 还提供了用于治疗癌症的式(I)化合物,或此类化合物制造用于治疗癌症的药剂的用途,其中该治疗还包括一种或多种化学治疗剂,所述化学治疗剂选自氮芥、亚硝基脲、磺酸烷基酯、三嗪、乙烯亚胺、铂化合物、抗代谢物、蒽环霉素、抗肿瘤抗生素、拓扑异构酶I抑制剂、拓扑异构酶II抑制剂、紫杉烷、埃博霉素、长春生物碱、雌莫司汀、皮质类固醇、基因治疗剂、反义治疗剂、酪氨酸激酶抑制剂、Raf抑制剂、基因表达调节剂、Ax1抑制剂、PKB途径抑制剂、P13K抑制剂、MTOR抑制剂、CDK抑制剂、COX-2抑制剂、HDAC抑制剂、DNA甲基化酶抑制剂、分化剂、抗雌激素、芳香酶抑制剂、孕酮、雌激素、抗雄激素、促黄体激素释放激素激动剂或类似物、甲状腺激素、雄激素、单克隆抗体疗法、非特异性免疫疗法和佐剂、免疫调节药、癌症疫苗、免疫毒素、放射性免疫偶联物、L-天冬酰胺酶、PEGL-天冬酰胺酶、六甲蜜胺、硝酸镓、左旋咪唑、米托坦、羟基脲、奥曲肽、丙卡巴嗪、surabin、细胞保护剂、膦酸酯和/或刺激因子。

[0812] 还提供了用于治疗癌症的式(I)化合物,或此类化合物制造用于治疗癌症的药剂的用途,其中该治疗还包括一种或多种化学治疗剂,并且其中癌症选自肺癌、黑色素瘤、乳癌、卵巢癌或癌。

[0813] 还提供了用于治疗癌症的式(I)化合物,或此类化合物制造用于治疗癌症的药剂的用途,其中该治疗还包括一种或多种化学治疗剂,并且其中癌症选自鳞状细胞肺癌、耐受性黑色素瘤、耐内分泌疗法Her2⁺乳癌、耐顺铂卵巢癌或肝细胞癌。

[0814] 本发明的化合物可以在该一种或多种化学治疗剂之前、与该一种或多种化学治疗剂同时或在该一种或多种化学治疗剂之后施用。

[0815] 与本发明化合物组合使用的免疫检查点调节抗体可以是本领域中已知的任何适合的免疫检查点调节抗体。特别地,适合免疫检查点调节抗体包括:

- [0816] CTLA-4靶向抗体,包括伊匹单抗和曲美木单抗。
- [0817] PD-1靶向抗体,包括派姆单抗、纳武单抗及AMP-514/MEDI0680。
- [0818] BD-L1靶向抗体,包括MPDL3280A、MEDI4736、MSB0010718C及BMS-936559。
- [0819] 4-1BB靶向抗体,包括乌瑞鲁单抗及PF-05082566。
- [0820] OX-40靶向抗体,包括MEDI6469、MEDI6383 (rOX40L) 及MOXR0916。
- [0821] GITR靶向抗体,包括TRX518。
- [0822] CD27靶向抗体,包括CDX-1127。
- [0823] CD40靶向抗体,包括CP-870,893。
- [0824] LAG3靶向抗体,包括BMS-986016。
- [0825] 免疫检查点是免疫系统中的抑制性路径,可以由肿瘤指定以诱导免疫耐受性。因此,使用抗体阻断或调节免疫检查点,包括T细胞刺激性和抑制性受体及树突状细胞刺激性受体,并因此减少或逆转癌症的免疫耐受性,是癌症研究中的一种重要方法。
- [0826] 可以通过使用免疫检查点调节抗体调节的T细胞刺激性受体包括CD28、ICOS、4-1BB、OX40、GITR、CD27、TWEAKR、HVEM及TIM-1。可以通过使用免疫检查点调节抗体调节的T细胞抑制性受体包括PD-L1、CTLA-4、PD-1、BTLA、TIM-3、VISTA、LAG-3及TIGIT。可以通过使用免疫检查点调节抗体调节的树突状细胞刺激性受体包括CD40和4-1BB。
- [0827] 在将免疫检查点调节抗体的组合与本发明化合物结合使用时,使用的所有抗体都可以靶向抑制性受体,使用的所有抗体都可以靶向刺激性受体,或者可以使用抑制性受体与刺激性受体靶向抗体的组合。
- [0828] 因此,提供一种用于治疗癌症的式(I)化合物,其中该治疗还包括一种或多种免疫检查点调节抗体。同样,提供一种式(I)化合物制造用于治疗癌症的药剂的用途,其中该治疗还包括一种或多种免疫检查点调节抗体。
- [0829] 还提供了用于治疗癌症的式(I)化合物,或此类化合物制造用于治疗癌症的药剂的用途,其中该治疗还包括一种或多种免疫检查点调节抗体,所述免疫检查点调节抗体选自伊匹单抗、曲美木单抗、派姆单抗、纳武单抗、AMP-514/MEDI0680、MPDL3280A、MEDI4736、MSB0010718C、BMS-936559、乌瑞鲁单抗、PF-05082566、MEDI6469、MEDI6383 (rOX40L)、MOXR0916、TRX518、CDX-1127、CP-870,893及BMS-986016。
- [0830] 本发明的化合物可以在该一种或多种免疫检查点调节抗体之前、与该一种或多种免疫检查点调节抗体同时或在该一种或多种免疫检查点调节抗体之后施用。
- [0831] 还提供了用于治疗癌症的式(I)化合物,或此类化合物制造用于治疗癌症的药剂的用途,其中该治疗还包括一种或多种免疫检查点调节抗体,并且其中癌症选自肺癌、黑色素瘤、乳癌、卵巢癌或癌。
- [0832] 还提供了一种治疗患有癌症的受试者的方法,该方法包括向受试者施用治疗或预防有效量的式(I)化合物。
- [0833] 还提供了一种治疗患有肺癌、黑色素瘤、乳癌、卵巢癌或癌的受试者的方法,该方法包括向受试者施用治疗或预防有效量的式(I)化合物。
- [0834] 还提供了一种治疗患有鳞状细胞肺癌、耐受性黑色素瘤、耐内分泌疗法Her2⁺乳癌、耐顺铂卵巢癌或肝细胞癌的受试者的方法,该方法包括向受试者施用治疗或预防有效量的式(I)化合物。

[0835] 还提供了一种治疗患有癌症的受试者的方法,该方法包括向受试者施用治疗或预防有效量的式(I)化合物,结合一种或多种化学治疗剂。

[0836] 还提供了一种治疗患有癌症的受试者的方法,该方法包括向受试者施用治疗或预防有效量的式(I)化合物,结合一种或多种化学治疗剂,所述化学治疗剂选自烷化剂、抗代谢物、抗肿瘤抗生素、拓扑异构酶抑制剂、有丝分裂抑制剂、皮质类固醇、靶向疗法、分化剂、激素疗法、免疫疗法药物、不属于前述类别的其它化学治疗剂和/或保护剂或佐剂。

[0837] 还提供了一种治疗患有癌症的受试者的方法,该方法包括向受试者施用治疗或预防有效量的式(I)化合物,结合一种或多种化学治疗剂,所述化学治疗剂选自氮芥、亚硝基脲、磺酸烷基酯、三嗪、乙烯亚胺、铂化合物、抗代谢物、蒽环霉素、抗肿瘤抗生素、拓扑异构酶I抑制剂、拓扑异构酶II抑制剂、紫杉烷、埃博霉素、长春生物碱、雌莫司汀、皮质类固醇、基因治疗剂、反义治疗剂、酪氨酸激酶抑制剂、Raf抑制剂、基因表达调节剂、Ax1抑制剂、PKB途径抑制剂、P13K抑制剂、MTOR抑制剂、CDK抑制剂、COX-2抑制剂、HDAC抑制剂、DNA甲基化酶抑制剂、分化剂、抗雌激素、芳香酶抑制剂、孕酮、雌激素、抗雄激素、促黄体激素释放激素激动剂或类似物、甲状腺激素、雄激素、单克隆抗体疗法、非特异性免疫疗法和佐剂、免疫调节药、癌症疫苗、免疫毒素、放射性免疫偶联物、L-天冬酰胺酶、PEGL-天冬酰胺酶、六甲蜜胺、硝酸镓、左旋咪唑、米托坦、羟基脲、奥曲肽、丙卡巴嗪、surabin、细胞保护剂、膦酸酯和/或刺激因子。

[0838] 还提供了一种治疗患有肺癌、黑色素瘤、乳癌、卵巢癌或癌的受试者的方法,该方法包括向受试者施用治疗或预防有效量的式(I)化合物,结合一种或多种化学治疗剂。

[0839] 还提供了一种治疗患有鳞状细胞肺癌、耐受性黑色素瘤、耐内分泌疗法Her2⁺乳癌、耐顺铂卵巢癌或肝细胞癌的受试者的方法,该方法包括向受试者施用治疗或预防有效量的式(I)化合物,结合一种或多种化学治疗剂。

[0840] 还提供了一种治疗患有癌症的受试者的方法,该方法包括向受试者施用治疗或预防有效量的式(I)化合物,结合一种或多种免疫检查点调节抗体。

[0841] 还提供了一种治疗患有癌症的受试者的方法,该方法包括向受试者施用治疗或预防有效量的式(I)化合物,结合一种或多种免疫检查点调节抗体,所述免疫检查点调节抗体选自伊匹单抗、曲美木单抗、派姆单抗、纳武单抗、AMP-514/MEDI0680、MPDL3280A、MEDI4736、MSB0010718C、BMS-936559、乌瑞鲁单抗、PF-05082566、MEDI6469、MEDI6383(r0X40L)、MOXR0916、TRX518、CDX-1127、CP-870,893及BMS-986016。

[0842] 更一般来说,本发明化合物可用于治疗哺乳动物的与Akt3活性、基因扩增或过表达有关的疾病或疾患。因此,本发明还提供了一种治疗罹患或易患与Akt3活性、基因扩增或过表达有关的疾病或疾患的受试者的方法,该方法包括向受试者施用治疗或预防有效量的式(I)化合物。另外,本发明提供了一种用于治疗与Akt3活性、基因扩增或过表达有关的疾病或疾患的式(I)化合物,及式(I)化合物制造用于治疗与Akt3活性、基因扩增或过表达有关的疾病或疾患的药剂的用途。

[0843] 可以用本发明化合物治疗的其它疾病包括嗜铬细胞瘤;炎性疾患,例如类风湿性关节炎;子宫内膜异位;血管疾病/损伤,例如再狭窄、动脉粥样硬化及血栓症;银屑病;由黄斑变性引起的视力减退;糖尿病性视网膜病;早产儿视网膜病变;肾病,例如肾小球性肾炎、糖尿病性肾病及肾移植排斥;肺病,例如COPD;骨质疏松症;骨关节炎;病毒感染;纤维化疾

病;白内障;婴儿 τ 蛋白病,例如半侧巨脑病;结节性硬化复合症;局灶性皮层发育不良2;神经节神经胶质瘤。所关注的纤维化疾病包括斜视、硬皮病、瘢痕瘤、肾源性系统纤维化、肺纤维化、特发性肺纤维化(IPF)、囊性纤维化(CF)、系统性硬化、心肌纤维化、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、其它类型肝纤维化、原发性胆汁性肝硬变、肾纤维化、癌症及动脉粥样硬化。在这些疾病中,组织纤维化的长期发展导致受影响器官结构的明显改变并随后引起器官功能缺陷。由于存在这一持续耗损器官的过程,涉及纤维化的许多疾病通常是进行性疾病并且长期预后不良(参见Rockey,D.C.,Bell,P.D.及Hill,J.A.(2015),N.Engl.Med.,第372卷,第1138-1149页)。

[0844] 本发明另一方面涉及一种药物组合物,该药物组合物包含如以上所定义的式(I)化合物及一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0845] 还提供了包含如以上所描述的式(Ia)化合物、式(Ib)化合物、式(Ic)化合物、式(Id)化合物或式(Ie)化合物及一种或多种药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0846] 还提供了包含本发明的任何特定化合物及一种或多种药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0847] 药物载剂、赋形剂或稀释剂的选择可以关于预定施用途及标准药物实践选择。药物组合物可以包含任何适合的粘合剂、润滑剂、悬浮剂、包覆剂、增溶剂、缓冲剂、调味剂、表面活性剂、增稠剂、防腐剂(包括抗氧化剂)等及出于使配制物与预定接受者的血液等渗而包括的物质作为载剂、赋形剂或稀释剂,或除载剂、赋形剂或稀释剂外另包含这些物质。

[0848] 适合粘合剂的实例包括淀粉;明胶;天然糖,如葡萄糖、无水乳糖、自由流动的乳糖、 β -乳糖;玉米甜味剂;天然和合成胶,阿拉伯胶、黄芪胶或海藻酸钠;羧甲基纤维素;及聚乙二醇。

[0849] 适合润滑剂的实例包括油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠等。

[0850] 防腐剂、稳定剂、染料并且甚至是调味剂都可以提供于药物组合物中。防腐剂的实例包括苯甲酸钠、山梨酸及对羟基苯甲酸酯。还可以使用抗氧化剂和悬浮剂。

[0851] 药物配制物包括适于经口、局部(包括真皮、颊及舌下)、直肠或肠胃外(包括皮下、皮内、肌肉内及静脉内)、鼻及肺施用(例如通过吸入)的那些。适当时,该调配物可以便利地以不连续的剂量单元提供并且可以通过本领域众所周知的任何方法制备。

[0852] 适于口服施用并且载剂是固体的药物配制物最优选以单位剂量配制物,如大丸剂、胶囊或片剂提供,其各自含有预定量的活性剂。片剂可以任选在一种或多种辅助成分存在下通过压缩或模制来制造。压缩片剂可以通过在适合机器中,压缩呈自由流动形式,如呈粉末或颗粒状的活性成分,任选混入粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂、润滑剂、表面活性剂或分散剂来制备。模制片剂可以通过在惰性液体稀释剂存在下模制活性剂来制备。片剂可以任选被包覆,并且如果未被包覆,则可以任选刻痕。胶囊可以通过将单独活性剂或活性剂与一种或多种辅助成分的混合物填充至胶囊壳中,然后以常用方式将其密封来制备。糯米纸包剂类似于胶囊,其中活性剂连同任何辅助成分一起密封于糯米纸外壳中。活性剂还可以配制成可分散颗粒剂形式,这些颗粒剂可以例如在施用前悬浮于水中,或撒在食物上。颗粒剂可以包装于例如小袋中。适于口服施用并且载剂是液体的配制物可以呈于水性或非水性液体中的溶液或悬浮液形式,或呈水包油乳液形式。

[0853] 供口服施用的配制物包括控制释放剂型例如片剂,其中活性剂是在适当控制释放基质中配制,或包覆适合的控制释放膜。此类配制物特别适于预防应用。

[0854] 适于肠胃外施用的药物配制物包括活性剂于水性或油性媒介物中的无菌溶液或悬浮液。

[0855] 可注射制剂适合于推注或连续输注。此类制剂宜提供于单位剂量或多剂量容器中,这些溶剂在引入配制物之后密封待用。或者,活性剂可以是在使用前用适合的媒介物,如无菌、无热原质水复原的粉末形式。

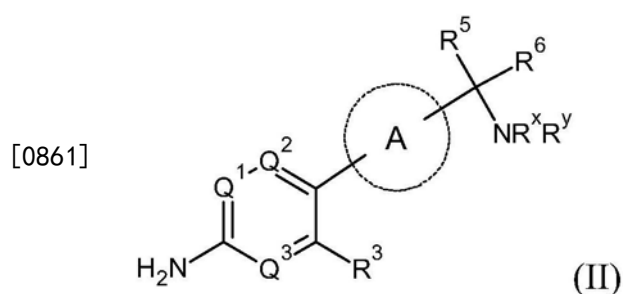
[0856] 活性化合物也可以配制为长效积存式制剂的形式,这些制剂可以通过肌肉内注射或通过植入,例如皮下或肌肉内植入施用。积存式制剂可以包括例如适合聚物质或疏水性物质,或离子交换树脂。此类长效配制物特别适于预防应用。

[0857] 提供适合经由口腔施用于肺的配制物以使得含有活性化合物并且合意地具有在0.5至7微米范围内的直径的粒子被递送于接受者的支气管树。此类配制物可能是呈精细粉碎的粉末形式,可以便利地以适当地由例如明胶制成的可刺穿胶囊形式提供以用于吸入装置中,或者以包含活性剂、适合液体或气体推进剂及如表面活性剂和/或固体稀释剂等任选使用的其它成分的自推进式配制物形式。适合液体推进剂包括烃,如丙烷和丁烷;及氢氟碳化物;并且适合的气体推进剂包括二氧化碳。自推进式配制物也可以使用,其中活性剂是以溶液或悬浮液的液滴形式施配。

[0858] 药学上可接受的载剂是本领域技术人员众所周知的并且包括水性和非水性溶液、悬浮液、缓冲液及乳液。非水性溶剂的实例是丙二醇、聚乙二醇、植物油(如橄榄油)及可注射有机酯(如油酸乙酯)。水性载剂包括水、醇/水溶液、乳液或悬浮液,包括生理盐水和缓冲介质。肠胃外媒介物包括氯化钠溶液、林格氏右旋糖、右旋糖及氯化钠、乳酸林格氏溶液或非挥发性油。也可能存在防腐剂和其添加剂,如抗微生物剂、抗氧化剂、螯合剂、惰性气体等。

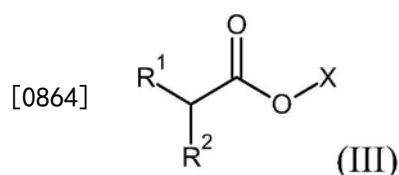
[0859] 式(I)化合物可以通过本领域技术人员熟悉或易于了解的各种方法制备。作为本发明另一方面的一种此类方法包括以下步骤:

[0860] (i) 使式(II)化合物



[0862] 其中 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、A、 R^3 、 R^5 及 R^6 如结合式(I)所定义,并且 R^x 和 R^y 独立地表示H或保护基,

[0863] 与式(III)的化合物反应



[0865] 其中 R^1 和 R^2 如结合式(I)所定义,并且X表示H或卤素原子;及

[0866] (ii) 去除任何保护基。

[0867] 在步骤(i)中:

[0868] R^x 和 R^y 中的一个或两个一般将表示保护基。

[0869] 该反应优选是在适合偶联剂存在下进行。

[0870] 适合氨基保护基是本领域中已知的,并且包括9-芴基甲基氨基甲酸酯(Fmoc-NR₂)、叔丁基氨基甲酸酯(Boc-NR₂)、苄基氨基甲酸酯(Cbz-NR₂/Z-NR₂)、乙酰胺(Ac-NR₂)、三氟乙酰胺、邻苯二甲酰亚胺、苯甲胺(Bn-NR₂)、三苯基甲胺(Tr-NR₂)、亚苯甲基胺及对甲苯磺酰胺(Ts-NR₂)。

[0871] 适合偶联剂是本领域中已知的,并且包括:

[0872] • 碳化二亚胺类,例如二环己基碳化二亚胺(DCC)、二异丙基碳化二亚胺(DIC)及1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳化二亚胺(EDC);

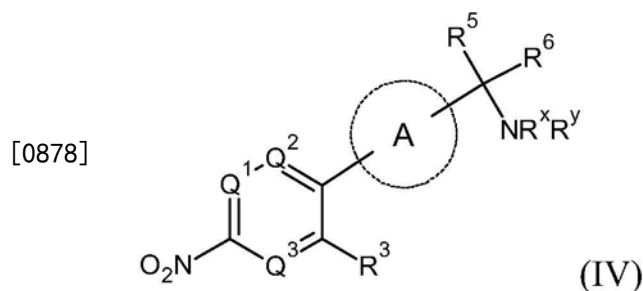
[0873] • 磷鎓基试剂,例如六氟磷酸(苯并三唑-1-基氧基)三(二甲基氨基)磷鎓(BOP)、六氟磷酸(苯并三唑-1-基氧基)三吡咯烷基磷鎓(PyBOP)、六氟磷酸(7-氮杂苯并三唑-1-基氧基)三吡咯烷基磷鎓(PyAOP)、六氟磷酸溴-三-吡咯烷基磷鎓(PyBrOP)及双-(2-氧代-3-噁唑烷基)膦酰氯(BOP-Cl);

[0874] • 铵基试剂,例如四氟磷酸O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓(HBTU)、四氟硼酸O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓(TBTU)、六氟磷酸O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓(HATU)、六氟磷酸O-(6-氯苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓(HCTU)、四氟硼酸O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓(TATU)及六氟磷酸2-(6-氯-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基铵(HCTU);

[0875] • 脲鎓基试剂,例如四氟硼酸O-(3,4-二氢-4-氧代-1,2,3-苯并三唑-3-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓(TDBTU)、四氟硼酸O-(N-琥珀酰亚胺基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓(TSTU)、四氟硼酸2-(5-降冰片烯-2,3-二甲酰亚胺基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓(TNTU)、四氟硼酸O-[(乙氧基羰基)氰基亚甲基氨基]-N,N,N',N'-四甲基脲鎓(TOTU)及四氟硼酸2-(2-吡啶酮-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓(TPTU);

[0876] • 其它偶联剂,包括3-(二乙基磷酰氧基)-1,2,3-苯并三唑-4(3H)-酮(DEPBT)、羰基二咪唑(CDI)及六氟磷酸N,N,N',N'-四甲基氯甲脒(TCFH)。

[0877] 式(II)化合物可以通过还原式(IV)化合物制备:

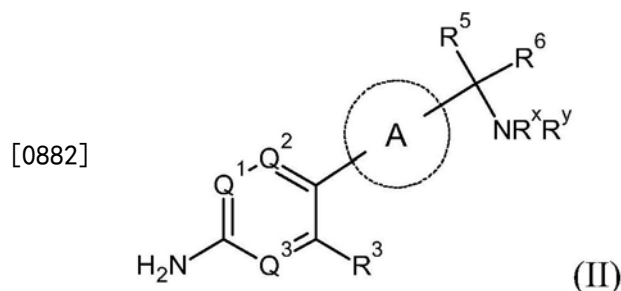


[0879] 其中 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、A、 R^3 、 R^5 及 R^6 如结合式(I)化合物所定义,并且 R^x 和 R^y 独立地表示H或保护基。

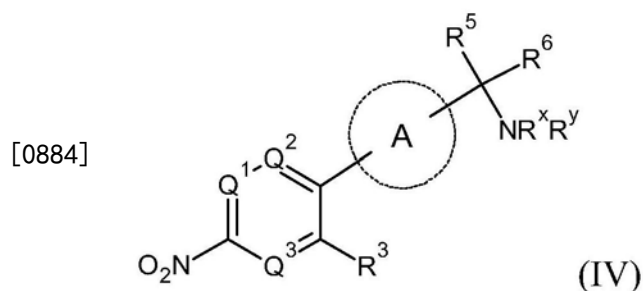
[0880] 还原芳基-硝基的方法是已知的,并且式(IV)化合物的还原可以利用本领域中已知的任何适合方法进行。举例来说,将硝基还原成胺基可以如下进行:在还原金属(例如Fe、Sn或Zn)存在下,在酸性条件中(例如在HCl、乙醇酸或NH₄Cl存在下);在碱存在下,利用肼还

原;通过在钯/碳上催化氢化;氧化铂(IV),或铂/碳;或在氢氧化铵溶液中通过硫化钠还原。

[0881] 相信式(II)和式(IV)化合物是新型的并且代表本发明的其它方面,由此提供可用作合成式(I)化合物的中间体的化合物,所述中间化合物具有式(II):



[0883] 或式(IV):



[0885] 其中 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、A、 R^3 、 R^5 及 R^6 如结合式(I)化合物所定义,并且 R^x 和 R^y 独立地表示H或保护基。

[0886] 在式(II)和式(IV)化合物的具体实施方案中, Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、A、 R^3 、 R^5 及 R^6 可以具有上文关于式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)或(Ie)化合物所描述的含义中的任一种。

[0887] 更特别地,可以通过与以下方案1-4类似地方法制备式(I)化合物。除非实验部分中另外指明,否则所有原料都是可商购的,易于由本领域技术人员用可商购的原料制备,或根据文献报道制备。

[0888] 通用方案

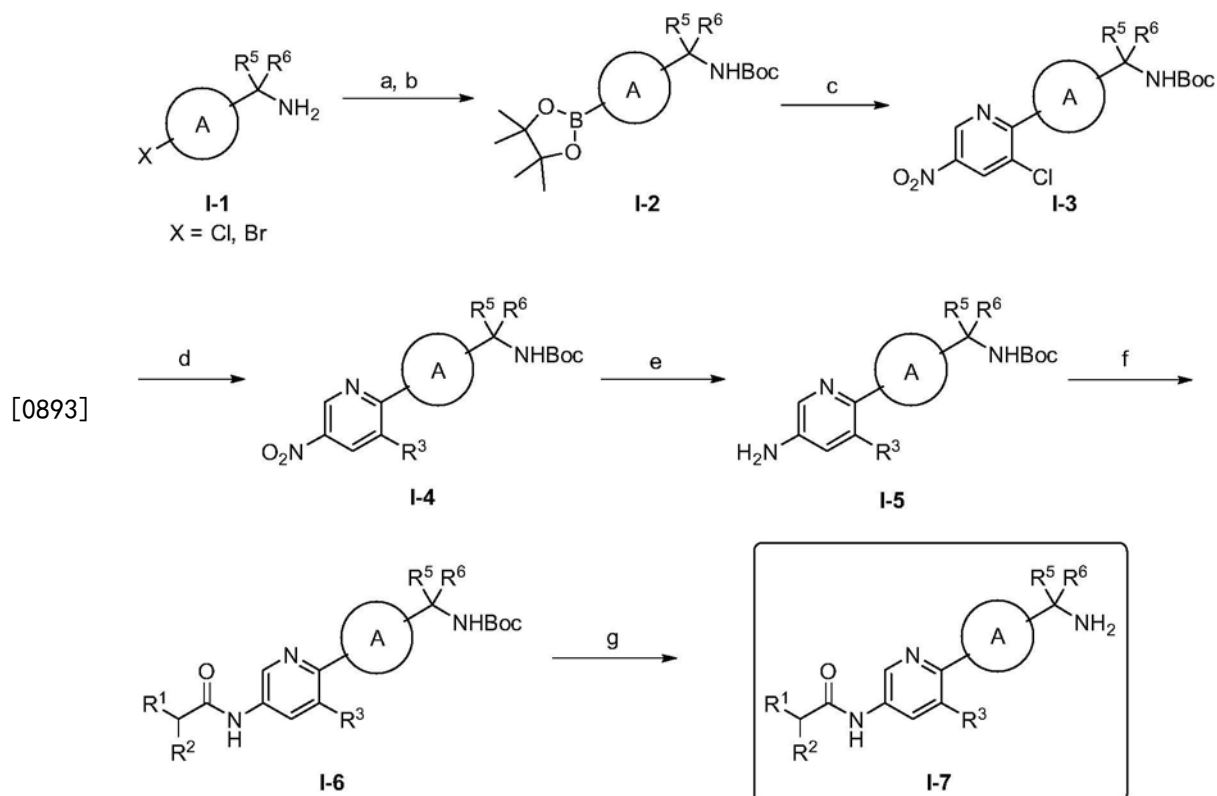
[0889] 缩写

[0890] aq:水溶液;Boc:叔丁氧羰基;Boc₂O:二碳酸二叔丁酯;br:宽峰;ca.:约;Bn:苯甲基;Cbz:羧基苯甲基;CbzCl:氯甲酸苯甲酯;conc.:浓;DCM:二氯甲烷;DIPEA:二异丙基乙胺;二噁烷:1,4-二噁烷;DIPPF:1,1'-双-(二异丙基膦基)二茂铁;d:双重峰;Et₂O:乙醚;Et₃N:三乙胺;EtOAc:乙酸乙酯;DMF:二甲基甲酰胺;EtOH:乙醇;HATU:1-(双-(二甲基氨基)亚甲基)-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶3-氧化物六氟磷酸盐;h:小时;HPLC:高效液相色谱法;IPA:异丙醇;LCMS:液相色谱-质谱法;LiHMDS:六甲基二硅基氨基锂;LiOH:氢氧化锂;m:多重峰;M:摩尔浓度,分子离子;MeCN:乙腈;MeOH:甲醇;min:分钟;MS:质谱法;NBS:N-溴代琥珀酰亚胺;NMR:核磁共振;Pd(dppf)Cl₂: [1,1'-双-(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II);q:四重峰;RT:室温(约20℃);R_T:滞留时间;s:单峰;SCX:强阳离子交换;t:三重峰;SPhos Precatalyst 3G: (2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II)甲烷磺酸盐;T3P:丙基膦酸酐;TEMPO:2,2,6,6-四甲基-1-哌啶氧基,自由基;TFA:三氟乙酸;THF:四氢呋喃;UV:紫外线;XPhos:2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯;XPhos Precatalyst 2G:氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2'-

氨基-1,1'-联苯)] 钯 (II)。

[0891] 其它缩写意图包含其一般公认的含义。

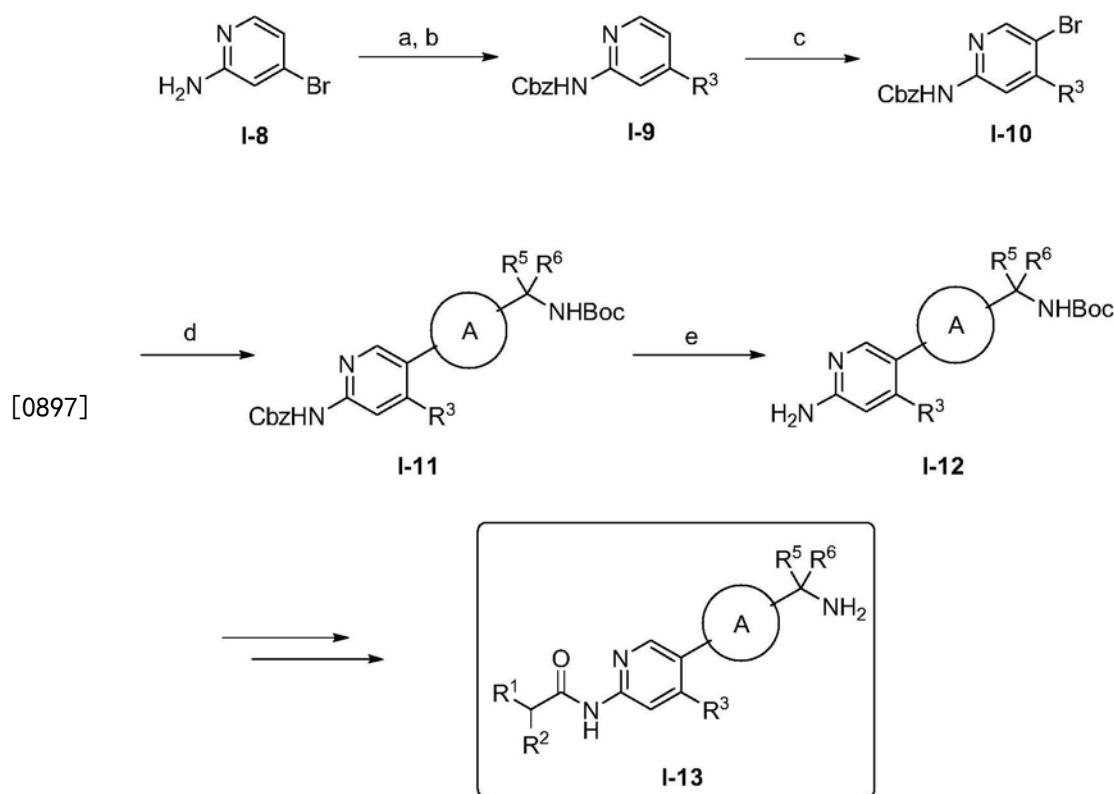
[0892] 方案1



[0894] 试剂: (a) Boc_2O , Et_3N , DCM; (b) 双-(频哪醇合)二硼, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, XPhos, MeCN, 75°C ; (c) 2,3-二氯-5-硝基吡啶, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Na_2CO_3 (aq), 二噁烷, 90°C ; (d) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Na_2CO_3 (aq), 二噁烷, 90°C ; (e) 铁, NH_4Cl , IPA (aq), 回流; (f) HATU, DIPEA, THF, 50°C ; (g) TFA (aq)。

[0895] 用例如Boc基团保护胺(I-1),随后Miyaura硼基化,提供硼酸酯(I-2),该硼酸酯用2,3-二氯-5-硝基吡啶(I-3)进行区位特异性铃木芳基化(Suzuki arylation)。随后用适当硼酸或酯进行铃木芳基化,得到硝基吡啶中间体(I-4),该中间体被还原成相应氨基吡啶(I-5)。使用适当羧酸和偶联剂,如HATU形成酰胺,随后去除中间体(I-6)的氨基的保护基,得到酰胺(I-7)。

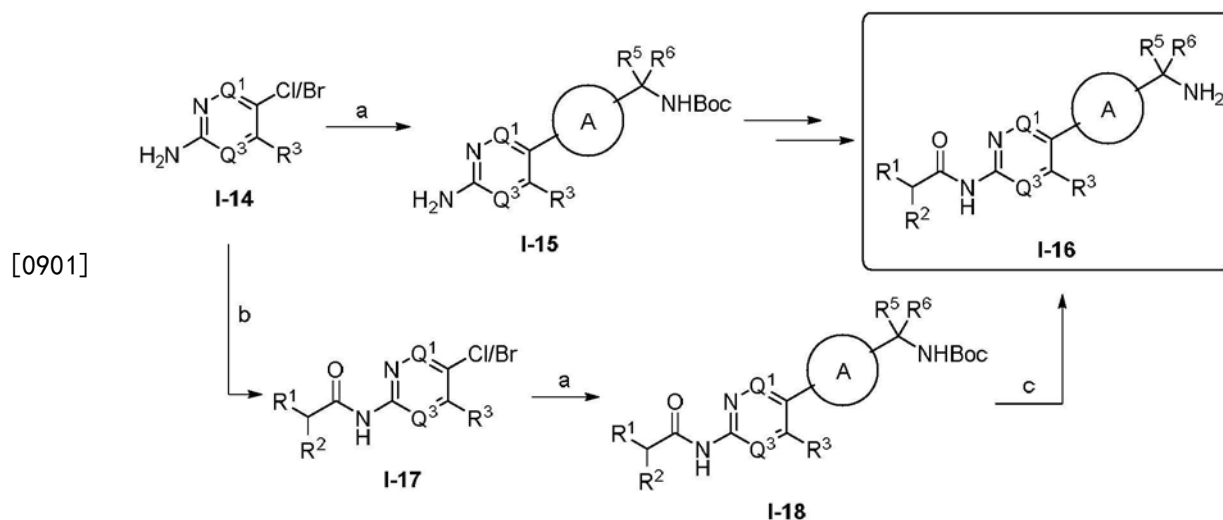
[0896] 方案2



[0898] 试剂: (a) CbzCl, LiHMDS, THF; (b) Pd(PPh₃)₄, Na₂CO₃ (aq), 二噁烷, 回流; (c) NBS, DCM; (d) Pd(PPh₃)₄, Na₂CO₃ (aq), 二噁烷, 回流; (e) H₂, Pd/C, EtOH, THF。

[0899] 使用例如Cbz基团保护胺(I-8), 随后进行铃木芳基化, 提供联芳基化合物(I-9), 该化合物经历溴化且相应芳基溴化物(I-10)与硼酸酯(I-2)发生铃木芳基化反应, 得到三芳基中间体(I-11)。随后Cbz脱保护得到氨基吡啶(I-12), 进一步以与方案1中所示类似的方式进行处理, 得到酰胺(I-13)。

[0900] 方案3



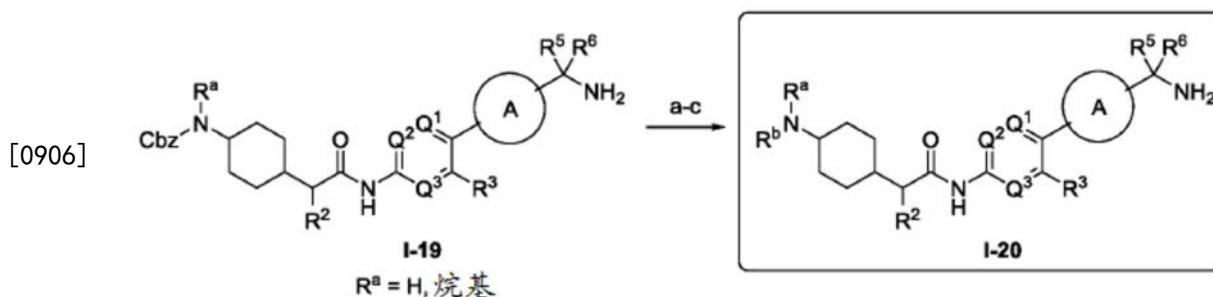
[0902] 试剂: (a) Pd(PPh₃)₄, Na₂CO₃ (aq), 二噁烷, 90℃; (b) 1-氯-N,N,2-三甲基丙-1-烯-1-胺, 吡啶, DCM; (c) TFA, DCM。

[0903] I-14经历铃木芳基化, 得到三芳基化合物(I-15), 该化合物以与方案1中所示类似

的方式处理,得到酰胺(I-16)。或者,I-14可以在铃木芳基化之前与所需羧酸偶合得到三芳基化合物(I-18),并脱保护得到I-16。

[0904] 另外,以上方案1-3中的中间体可以在去除氨基保护基之前进一步处理。

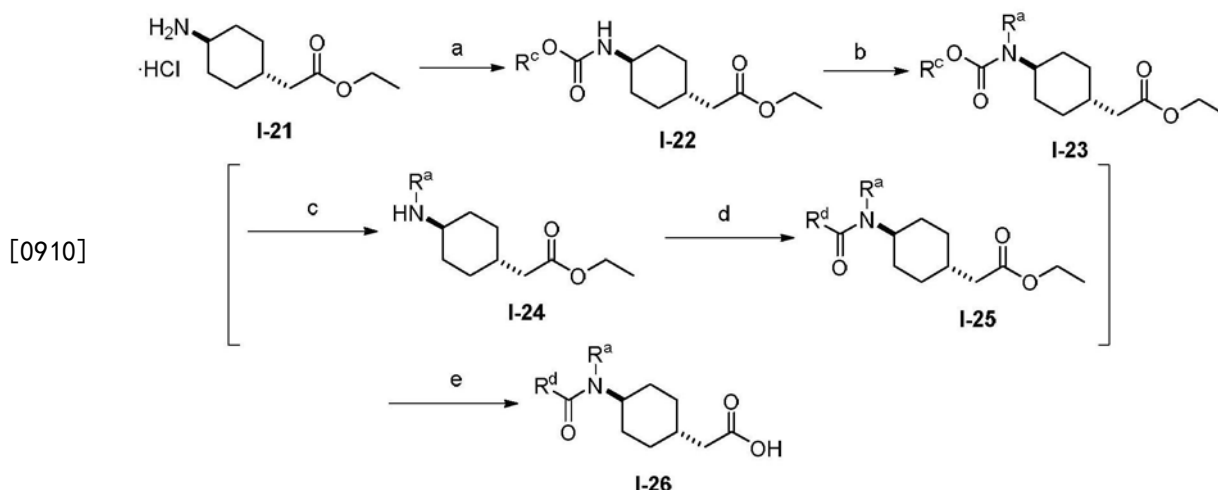
[0905] 方案4



[0907] 试剂: (a) $H_2, Pd/C, EtOH$; (b) 烷基卤化物, 醛、酮或活化的羧酸; (c) $TFA(aq)$ 。

[0908] Cbz从中间体(I-19)裂解,随后酰基化并裂解Boc,得到酰胺(I-20)。当 $R^7=H$ 并且 R^8 具有适合官能团时, R^7 和 R^8 可以容易地转化成杂环系统。

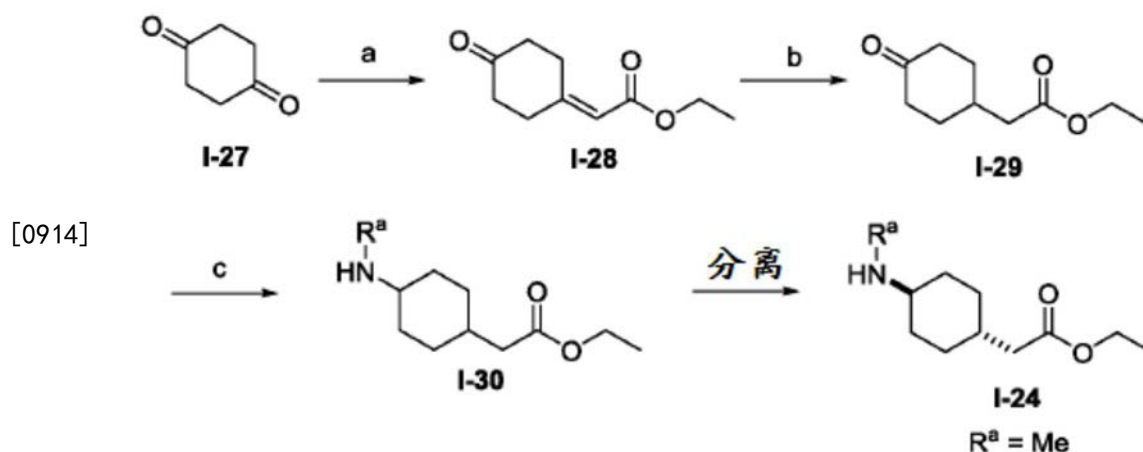
[0909] 方案5



[0911] 试剂: (a) 氯甲酸酯, $NaHCO_3(aq)$, THF; (b) 烷基卤化物, NaH , THF, $0^\circ C$ 至室温; (c) H_2 , 10% Pd/C , MeOH, $50^\circ C$; (d) 酰氯, 酸酐, 氯甲酸烷酯或活化的羧酸; (e) $LiOH(aq)$, THF, MeOH。

[0912] 结构I-26的羧酸可以通过以下方式制备:使胺I-21与氯甲酸酯(例如 $R^c=Bn$ 或 Me)反应,随后在氮中心处脱保护且随后烷基化,得到I-23。这一中间体可以直接水解得到相应羧酸(I-26),或在 $R=Bn$ 时,进行氢解,得到仲胺(I-24),随后使其酰基化,接着水解。

[0913] 方案6



[0915] 试剂: (a) 三乙基膦基乙酸乙酯, NaH, THF, 0℃至室温; (b) H₂, 5% Pd/C, EtOAc; (c) R³NH₂, MeOH, NaBH(OAc)₃

[0916] 或者, 二酮(I-27)可以利用霍纳尔-沃兹沃思-埃蒙斯反应(Horner-Wadsworth-Emmons reaction)处理成不饱和酯I-28。进行钯催化的氢化得到I-29, 随后进行还原胺化, 得到呈非对映异构体混合物形式的仲胺(I-30), 该仲胺可以经历分离, 得到反式异构体I-24。

[0917] 步骤a: 2-(4-氧代亚环己基)乙酸乙酯: 在0-5℃下, 将膦基乙酸三乙酯(48.9ml, 0.25mol)逐滴添加至于THF(300ml)中的氢化钠(8.0g, 0.20mol, 60%w/w于矿物油中)中。在18-25℃下搅拌1小时之后, 在0-5℃下将所得溶液逐滴添加至1,4-环己烷二酮(125g, 1.11mol)于THF(500ml)中的悬浮液中。在18-25℃下搅拌反应18小时, 接着用饱和NH₄Cl(aq)(300ml)猝灭。添加水(200ml)并分离各相。用EtOAc(200ml)萃取水相。接着, 合并的有机相用盐水(200ml)洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并浓缩至干。通过硅胶柱色谱法(400g, 30% EtOAc/庚烷)纯化, 得到呈白色固体的标题化合物(36.8g, 0.25mol); ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ: 1.27(3H, t), 2.49(4H, 观测到q), 2.64(2H, 观测到t), 3.18(2H, 观测到td), 4.17(2H, q), 5.83(1H, s)。

[0918] 步骤b: 2-(4-氧代环己基)乙酸乙酯: 向钯(1.1g, 5%w/w于碳上, 50%湿重)于MeOH(50ml)中的悬浮液充H₂, 持续10分钟。添加来自以上步骤a的产物(10.8g, 0.06mol)于MeOH(60ml)中的溶液并在18-25℃下向反应物充氢气1小时。混合物经Celite®(30g)过滤, 用甲醇(3×50ml)洗涤。浓缩滤液, 得到透明无色油状物。通过硅胶柱色谱法(400g, 30% EtOAc/庚烷)纯化, 得到呈透明无色油状物的标题化合物(8.6g, 47mmol); ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ: 1.25(3H, t), 1.39-1.51(2H, m), 2.09-2.21(2H, m), 2.13-2.29(3H, m), 2.35-2.42(4H, m), 4.13(2H, q)。

[0919] 步骤c: 2-(4-(甲基氨基)环己基)乙酸乙酯: 在0-5℃下, 将来自以上步骤b的产物(1.0g, 5.43mmol)于MeOH(1ml)中的溶液逐滴添加至甲胺溶液(2M的MeOH溶液, 11.8ml, 23.6mmol)中。接着在0-5℃下分批添加三乙氧基硼氢化钠(2.6g, 12.3mmol)。使所得反应物升温至18-25℃并搅拌18小时。通过添加20%w/w K₂CO₃(aq)(20mL)猝灭反应并在真空中去除MeOH。用EtOAc(3×20ml)萃取残余水相。合并的有机相用盐水(20ml)洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并在真空中去除溶剂, 得到呈透明黄色油状物的标题化合物(895mg, 4.48mmol), 由¹H NMR测定该化合物是约40:60比率的顺式与反式异构体的混合物。¹H NMR(400MHz,

DMSO-d₆) (选择的反式异构体的峰) δ 0.88-1.01 (4H,m), 1.16 (3H,t), 1.49-1.76 (3H,m), 1.83-1.87 (2H,m), 2.14-2.18 (2H,d与1H重叠,m), 2.24 (3H,s), 4.02 (2H,q)。

[0920] 附图简述

[0921] 图1和2展示本发明两种化合物对肿瘤生长的抑制作用:实施例34的化合物(在下文中称为EX34)和实施例33的化合物(在下文中称为EX33)。图1显示指定处理条件各自的代表图。用递增浓度的EX34或EX33处理MDA-MD-231细胞9天。在接种肿瘤细胞之后一天起始处理。使用DMSO作为对照。图2中各图显示在分别用EX34和EX33处理之后的平均肿瘤尺寸 \pm SEM。用AMIDA软件分批分析3D培养物图像。

[0922] 图3显示通过将MDA-MB-231-D3H2LN/GPF-Luc细胞接种于基质胶中,随后用EX34或EX33处理细胞集落72小时获得的侵袭性3D肿瘤细胞集落的免疫荧光显微镜检(GFP)图像。

[0923] 图4和5涉及在用EX33或EX34处理36小时的MDA-MB-231细胞中Akt3的细胞定位。在图4中,对细胞染色以观察核(左上图)和Akt3(右上图)并使用免疫荧光显微镜检查进行分析。在用EX33处理后,Akt3对细胞质染色(参见右下图)。图5显示在用DMSO(对照)或EX33处理后核中Akt3的平均强度。结果是使用TissueQuest软件获得。

[0924] 图6显示用IHC针对Akt3染色的来自乳腺癌患者的福尔马林固定-石蜡包埋(FFPE)的活检样品。使用TissueQuest软件测定Akt3定位于细胞质还是核中,并且与特定区域中侵袭性水平相关联。顶图:在高侵袭性区域中Akt3的染色显示Akt3主要定位于核中。下图:在侵袭性不太强的区域中Akt3的染色显示Akt3主要定位于细胞质中。

[0925] 图7展示EX33和EX34防止非小细胞肺癌(NSCLC)细胞系H2086中EMT的能力。EMT诱导作用是通过测定波形蛋白进行定量来评价。在低氧条件(1%O₂)下,用20ng/ml TGF- β 处理NSCLC H2086细胞5天。通过对媒介物(DMSO)、1 μ M EX33或1 μ M EX34处理的细胞进行免疫印迹来评价对波形蛋白的影响,并且结果示于图7中。使用甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)作为上样对照。波形蛋白的谱带强度与GAPDH谱带的强度相关。

[0926] 图8显示在EX34不存在或存在下对用太平洋紫杉醇处理72小时的H2073细胞的细胞活力的影响。细胞活力是使用刃天青还原进行评价。显示平均值 \pm SEM, n=3。

[0927] 图9显示不同剂量EX33对 α -sma蛋白质含量的影响。用指定剂量EX33(μ M)处理LX2细胞72小时。通过对 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)、PCNA及总p-Akt进行免疫印迹来分析细胞裂解产物。使用肌动蛋白作为上样对照。

[0928] 图10显示不同剂量EX33对 α -sma mRNA含量的影响。用指定剂量EX33(μ M)处理LX2细胞24小时。分离mRNA并通过RT-PCR分析 α -SMA表达。媒介物处理的细胞(0EX33)中的表达水平设置成1,并且在用指定剂量EX33处理后的 α -sma表达水平是相对于此计算。

[0929] 图11显示在用EX33治疗后异种移植肿瘤中Akt3磷酸化的水平。一天一次用媒介物或25mg/kg EX33治疗带有MCF10DCIS异种移植肿瘤的小鼠,持续2、4或6天。收集肿瘤并通过SureFire测定法分析pAkt1、pAkt2及pAkt3的含量。显示平均值 \pm SEM, n=4。

[0930] 图12显示EX33对三阴性乳腺癌(TNBC)MDA-MB-468皮下异种移植模型中原发肿瘤生长的影响。在19天时间段内,一周两次用测径器测量用媒介物或EX33(50mg/kg b.i.d.)治疗的小鼠的肿瘤体积。数据以平均值 \pm SEM给出, n=6-10。通过不成对双尾学生t检验进行统计分析。

[0931] 图13显示EX33对MBBR3A人黑色素瘤细胞系皮下异种移植裸小鼠模型中原发肿

瘤生长的影响。在15天时间段内,一周两次用测径器测量用媒介物或EX33 (50mg/kg b.i.d.) 治疗的小鼠的肿瘤体积。数据以平均值 \pm SEM给出,n=10-12。通过不成对双尾学生t检验进行统计分析。

[0932] 图14显示实施例67的化合物(在下文中称为EX67)对TNBC模型中肺转移的影响。在成像前10分钟,对注射MDA-MB-231D3H2LN/GFP-Luc乳癌细胞并在14天时间段内用媒介物或EX67 (25mg/kg b.i.d.) 治疗的小鼠注射D-荧光素 (150mg/kg) IP。在Optix MX2小型动物分子成像仪上获取全身图像以测量每个动物的总光子计数 \pm SEM。对于媒介物组,n=10,并且对于EX67组,n=10。

实施例

[0933] 通用实验条件

[0934] 所有原料和溶剂都是从商业来源获得或是根据文献引述制备。除非另外指示,否则反应混合物都用磁力搅拌。

[0935] 除非另外指示,否则柱色谱法是在自动快速色谱系统,如使用RediSep®Rf预填充二氧化硅 (230-400目,40-63 μ m) 的滤筒在CombiFlash Companion或CombiFlash Rf系统上进行。

[0936] ^1H NMR谱图是使用Bruker Avance III光谱仪 (400MHz) 记录。化学位移是使用残余质子溶剂或四甲基硅烷内标的中央峰作为参照物以百万分率表示。除非另外指明,否则谱图是在环境温度下记录的。

[0937] 测定滞留时间和相关质量离子的分析型LCMS实验是使用耦合至Agilent 6110或6120系列单四极杆质谱仪的Agilent 1200系列HPLC系统,执行以下所描述的分析方法之一来进行。

[0938] 制备型HPLC纯化是使用Waters X-Select CSH C18,5 μ m,19 \times 50mm或Waters X-Bridge BEH C18,5 μ m,19 \times 50mm柱,使用含0.1%甲酸的MeCN及0.1%甲酸水溶液的梯度,或MeCN和10mM碳酸氢铵(aq) 梯度进行。收集洗脱份,随后在由Gilson 215或Varian PrepStar制备型HPLC上的可变波长检测器测量的单一波长下利用UV,或在由ZQ单四极杆质谱仪测量的单一波长下利用质量离子和UV检测,以正离子和负离子电喷雾进行检测,及在Waters FractionLynx LCMS上进行双波长检测。

[0939] SCX树脂购自Sigma Aldrich或Silicycle并用MeOH洗涤待用。

[0940] 使用来自ChemDraw®Professional 15 (PerkinElmer) 的‘结构到名称’转化生成结构的命名。

[0941] 分析方法

[0942] 方法1-酸性4分钟方法

[0943] 柱: Waters X-Select CSH C18,2.5 μ m,4.6 \times 30mm

[0944] 检测: 在254nm(或215nm) 下UV,或总离子电流

[0945] MS电离: 电喷雾

[0946] 溶剂A: 水/0.1%甲酸

[0947] 溶剂B: MeCN/0.1%甲酸

[0948] 梯度:

[0949]

时间	%A	%B	流速(ml/min)
0.0	95.0	5.0	2.5
3.0	5.0	95.0	2.5
3.01	5.0	95.0	4.5
3.6	5.0	95.0	4.5
3.7	95.0	5.0	2.5
4.0	95.0	5.0	2.5

[0950] 方法2-碱性4分钟方法

[0951] 柱: Waters X-Bridge BEH C18, 2.5 μ m, 4.6 \times 30mm

[0952] 溶剂A: 水/10mM碳酸氢铵

[0953] 溶剂B: MeCN

[0954] (其它参数与方法1相同)

[0955] 方法3-碱性15分钟方法

[0956] 柱: Waters X-Bridge BEH C18, 2.5 μ m, 4.6 \times 30mm

[0957] 检测: 在254nm(或215nm)下UV, 或总离子电流

[0958] MS电离: 电喷雾

[0959] 溶剂A: 水/10mM碳酸氢铵

[0960] 溶剂B: MeCN

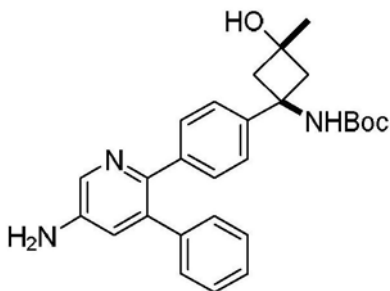
[0961] 梯度:

[0962]

时间	%A	%B	流速 (ml/min)
0.0	95	5	2.5
14.0	5	95	2.5
14.01	5	95	4.5
14.5	5	95	4.5
14.6	95	5	3.5
14.9	95	5	3.5
15.0	95	5	2.5

[0963] 中间体1: (反式-1-(4-(5-氨基-3-苯基吡啶-2-基)苯基)-3-羟基-3-甲基环丁基)氨基甲酸叔丁酯

[0964]

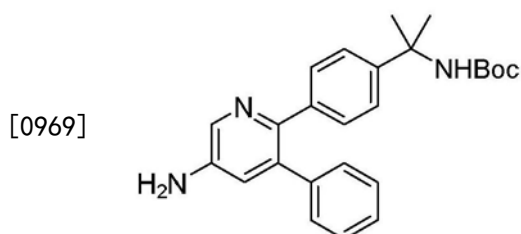
[0965] 步骤1: (反式-1-(4-(3-氯-5-硝基吡啶-2-基)苯基)-3-羟基-3-甲基环丁基)氨基甲酸叔丁酯: 用2M Na₂CO₃ (aq) (2.2ml, 4.46mmol) 处理2,3-二氯-5-硝基吡啶 (383mg,

1.98mmol)、(反式-3-羟基-3-甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯(800mg,1.98mmol,根据Org.Process Res.Dev.,2012,16,1069制备)和四-(三苯基膦)钯(0)(229mg,0.198mmol)于二噁烷(10ml)中的混合物。用N₂吹扫容器并且接着在75℃下加热2天。将反应混合物冷却并通过玻璃微纤维过滤器过滤,用MeCN洗涤,并在真空中浓缩,得到褐色油状物。使该油状物在DCM(50ml)与水(50ml)之间分配,通过相分离滤筒过滤并且真空浓缩有机相。残余物通过柱色谱法(40g滤筒,0-50% EtOAc/异己烷)纯化,得到呈黄色固体的标题化合物(501mg,1.05mmol,94%纯度)。LCMS(方法1):m/z 378 (M+H-C₄H₈)⁺,2.25min。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ9.40(d,J=2.3Hz,1H),8.62(d,J=2.3Hz,1H),7.86-7.78(m,2H),7.61-7.54(m,2H),5.11(s,1H),2.82-2.52(m,4H),1.63(s,3H),1.43(br s,9H)。

[0966] 步骤2:(反式-3-羟基-3-甲基-1-(4-(5-硝基-3-苯基吡啶-2-基)苯基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯:将以上步骤1的产物(501mg,1.05mmol,94%纯度)、苯基硼酸(215mg,1.760mmol)、2M Na₂CO₃(aq)(1320μl,2.64mmol)及四-(三苯基膦)钯(0)(136mg,0.117mmol)合并于二噁烷(20ml)中。将容器用N₂吹扫并在90℃下加热过夜。将所得混合物冷却并通过玻璃微纤维过滤器过滤,并真空浓缩滤液。使所得油状物在DCM(50ml)与水(50ml)之间分配,通过相分离滤筒过滤并真空浓缩有机相。残余物通过柱色谱法(40g滤筒,0至50% EtOAc/异己烷)纯化,得到呈黄色油状物的标题化合物(438mg,0.847mmol,92%纯度)。LCMS(方法1):m/z 420 (M+H-C₄H₈)⁺,476 (M+H)⁺,2.43min。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ9.49(d,J=2.5Hz,1H),8.51(d,J=2.5Hz,1H),7.45-7.30(m,7H),7.29-7.21(m,2H),4.94(s,1H),2.75-2.50(m,4H),1.60(s,3H),1.40(s,9H)。

[0967] 步骤3:(反式-1-(4-(5-氨基-3-苯基吡啶-2-基)苯基)-3-羟基-3-甲基环丁基)氨基甲酸叔丁酯:将以上步骤2的产物(437mg,0.845mmol)、铁粉(513mg,9.18mmol)及NH₄Cl(58.9mg,1.10mmol)于IPA(20ml)及水(2ml)中的搅拌的悬浮液在回流下加热3小时。将反应混合物冷却并通过玻璃微纤维过滤器过滤,用MeOH洗涤。真空浓缩滤液并使残余物在DCM(50ml)与水(50ml)之间分配,通过相分离滤筒过滤并真空浓缩有机相,得到呈黄色固体的标题化合物(390mg,0.832mmol,95%纯度)。LCMS(方法1):m/z 446 (M+H)⁺,1.50min。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.02(d,J=2.6Hz,1H),7.42(s,1H),7.28(s,3H),7.12(m,6H),6.90(d,J=2.6Hz,1H),5.49(br s,2H),4.94(s,1H),2.57(m,2H),2.30(m,2H),1.35(br s,9H),1.13(s,3H)。

[0968] 中间体2:(2-(4-(5-氨基-3-苯基吡啶-2-基)苯基)丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯



[0970] 步骤1:(2-(4-溴苯基)丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯:将2-(4-溴苯基)丙-2-胺盐酸盐(10g,39.9mmol)和Et₃N(5.84ml,41.9mmol)于DCM(100ml)中的溶液用Boc₂O(9.15g,41.9mmol)处理并在室温下搅拌18小时。用饱和NH₄Cl(aq)(100ml)洗涤反应混合物并且真空浓缩有机相。残余物通过柱色谱法(220g滤筒,0-30% EtOAc/异己烷)纯化,得到呈絮凝白

色固体的标题化合物 (11.4g, 35.0mmol, 97% 纯度)。LCMS (方法1) : m/z 258 ($M+H-C_4H_8$)⁺, 2.64min。

[0971] 步骤2: (2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 苯基) 丙烷-2-基) 氨基甲酸叔丁酯: 将以上步骤1的产物 (6g, 18.52mmol, 97% 纯度)、双-(频哪醇合) 二硼 (5.82g, 22.91mmol)、乙酸钡 (II) (0.107g, 0.477mmol)、乙酸钾 (5.62g, 57.3mmol) 及XPhos (0.457g, 0.955mmol) 合并于MeCN (50ml) 中。用N₂吹扫容器, 然后在75℃下加热18小时。将反应混合物冷却, 经Celite®过滤, 用MeCN (2×50ml) 洗涤, 并在真空中浓缩, 得到褐色油状物。使残余物在DCM (50ml) 与水 (50ml) 之间分配。分离各相并真空浓缩有机相, 得到褐色固体。粗产物通过柱色谱法 (220g 滤筒, 0-20% EtOAc/ 异己烷) 纯化, 得到呈灰白色固体的标题化合物 (5.67g, 15.1mmol, 96% 纯度)。LCMS (方法1) : m/z 306 ($M+H-C_4H_8$)⁺, 2.83min。

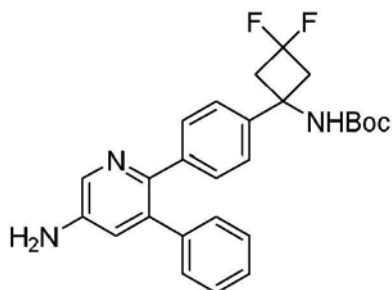
[0972] 步骤3: (2-(4-(3-氯-5-硝基吡啶-2-基) 苯基) 丙烷-2-基) 氨基甲酸叔丁酯: 使用与中间体1步骤1中基本上相同的程序, 除了将反应混合物在回流下加热18小时, 由以上步骤2的产物 (3.93g, 10.4mmol, 96% 纯度)、2,3-二氯-5-硝基吡啶 (2g, 10.36mmol)、四-(三苯基膦) 钯 (0) (1.20g, 1.04mmol) 及2M Na₂CO₃ (aq) (11.7ml, 23.3mmol) 于二噁烷 (100ml) 中反应分离出呈灰白色固体的标题化合物 (3.27g, 8.09mmol, 97% 纯度)。LCMS (方法1) : m/z 336 ($M+H-C_4H_8$)⁺, 2.71min。

[0973] 步骤4: (2-(4-(5-硝基-3-苯基吡啶-2-基) 苯基) 丙烷-2-基) 氨基甲酸叔丁酯: 使用与中间体1步骤2中基本上相同的程序, 除了将反应混合物在回流下加热, 由以上步骤3的产物 (2g, 4.95mmol, 97% 纯度)、4,4,5,5-四甲基-2-苯基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 (1.30g, 6.38mmol)、四-(三苯基膦) 钯 (0) (0.590g, 0.510mmol) 及2M Na₂CO₃ (aq) (5.74ml, 11.5mmol) 于二噁烷 (50ml) 中反应, 分离出呈浅黄色固体的标题化合物 (1.80g, 4.07mmol, 98% 纯度)。LCMS (方法1) : 378 ($M+H-C_4H_8$)⁺, 2.85min。

[0974] 步骤5: (2-(4-(5-氨基-3-苯基吡啶-2-基) 苯基) 丙烷-2-基) 氨基甲酸叔丁酯: 使用与中间体1步骤3中基本上相同的程序, 除了将反应混合物加热18小时, 由以上步骤4的产物 (1.80g, 4.07mmol, 98% 纯度)、铁粉 (2.32g, 41.5mmol) 及NH₄Cl (0.289g, 5.40mmol) 于IPA (90ml) 和水 (10ml) 中反应, 分离出呈浅黄色固体的标题化合物 (1.49g, 3.66mmol, 99% 纯度)。LCMS (方法1) : m/z 404 ($M+H$)⁺, 1.72min。

[0975] 中间体3: (1-(4-(5-氨基-3-苯基吡啶-2-基) 苯基)-3,3-二氟环丁基) 氨基甲酸叔丁酯

[0976]



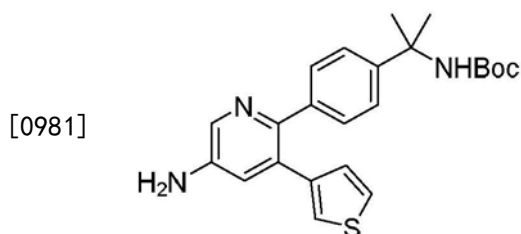
[0977] 步骤1: (1-(4-(3-氯-5-硝基吡啶-2-基) 苯基)-3,3-二氟环丁基) 氨基甲酸叔丁酯: 用2M Na₂CO₃ (aq) (1.29ml, 2.59mmol) 处理2,3-二氯-5-硝基吡啶 (244mg, 1.27mmol)、(3,3-二氟-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 苯基) 环丁基) 氨基甲酸叔

丁酯 (170mg, 0.415mmol, 根据W02009148916制备) 及四-(三苯基膦) 钯 (0) (133mg, 0.115mmol) 于二噁烷 (30ml) 中的混合物。将容器用N₂吹扫并且接着在80℃下加热过夜。将反应混合物冷却并通过**Celite®**过滤, 用DCM洗涤, 并在真空中浓缩, 得到褐色油状物。将残余物通过柱色谱法 (40g滤筒, 0-50% EtOAc/异己烷) 纯化, 得到呈浅黄色固体的标题化合物 (146mg, 0.299mmol, 90%纯度)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) (3:1比率的两种旋转异构体) δ 9.41 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.88 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.09 (br s, 1H), 7.79 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.56 (d, J=8.3Hz, 2H), 3.15 (br t, J=12.2Hz, 4H), 1.37 (br s, 9H, 主要), 1.18 (br s, 9H, 次要)。

[0978] 步骤2: (3,3-二氟-1-(4-(5-硝基-3-苯基吡啶-2-基) 苯基) 环丁基) 氨基甲酸叔丁酯: 将以上步骤1的产物 (140mg, 0.286mmol, 90%纯度)、苯基硼酸 (48.5mg, 0.398mmol)、四-(三苯基膦) 钯 (0) (36.8mg, 0.032mmol) 及2M Na₂CO₃ (aq) (358μl, 0.716mmol) 合并于二噁烷 (10ml) 中。将容器用N₂吹扫5分钟, 并且接着在90℃下加热过夜。使反应混合物冷却, 用DCM (20ml) 稀释, 通过**Celite®**垫过滤, 用DCM洗涤并真空浓缩, 得到褐色油状物。将粗产物通过柱色谱法 (12g滤筒, 0-50% EtOAc/异己烷) 纯化, 得到呈浅黄色泡沫状固体的标题化合物 (141mg, 0.264mmol, 90%纯度)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) (3:1比率的两种旋转异构体) δ 9.45 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.51 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.96 (br s, 1H), 7.44-7.24 (m, 9H), 3.16-2.93 (m, 4H), 1.34 (br s, 9H, 主要), 1.15 (br s, 9H, 次要)。

[0979] 步骤3: (1-(4-(5-氨基-3-苯基吡啶-2-基) 苯基)-3,3-二氟环丁基) 氨基甲酸叔丁酯: 将以上步骤2的产物 (140mg, 0.262mmol, 90%纯度)、铁粉 (162mg, 2.91mmol) 及NH₄Cl (16.74mg, 0.313mmol) 于IPA (30ml) 和水 (5ml) 中的搅拌的悬浮液在回流下加热90分钟。使反应混合物冷却, 并且接着通过**Celite®**过滤, 用MeOH洗涤。真空浓缩滤液, 将所得残余物溶解于DCM (100ml) 中, 依序用水 (100ml) 和盐水 (100ml) 洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并真空浓缩, 得到呈白色固体的标题化合物 (110mg, 0.244mmol, 90%纯度)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) (2:1比率的两种旋转异构体) δ 8.03 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.87 (br s, 1H), 7.34-7.21 (m, 3H), 7.21-7.09 (m, 6H), 6.91 (d, J=2.6Hz, 1H), 5.53 (br s, 2H), 3.18-2.89 (m, 4H), 1.34 (s, 9H, 主要), 1.15 (s, 9H, 次要)。

[0980] 中间体4: (2-(4-(5-氨基-3-(噻吩-3-基) 吡啶-2-基) 苯基) 丙烷-2-基) 氨基甲酸叔丁酯

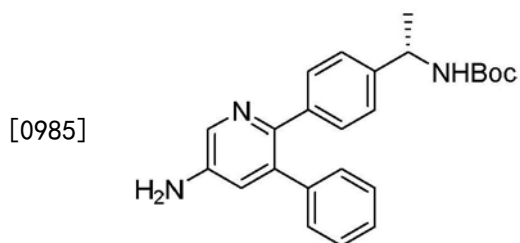


[0982] 步骤1: (2-(4-(5-硝基-3-(噻吩-3-基) 吡啶-2-基) 苯基) 丙烷-2-基) 氨基甲酸叔丁酯: 使用与中间体1步骤2中基本上相同的程序, 除了使用**Celite®**代替玻璃纤维过滤器进行过滤, 由中间体2步骤3的产物 (829mg, 2.12mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(噻吩-3-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 (556mg, 2.64mmol)、四-(三苯基膦) 钯 (0) (244mg, 0.212mmol) 及2M Na₂CO₃ (aq) (2.4ml, 4.76mmol) 反应 (其一起于二噁烷 (10ml) 中反应), 分离出呈浅黄色固体

的标题化合物(850mg, 1.45mmol, 75%纯度)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) (3:1比率的两种旋转异构体) δ 9.40 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.56 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.69 (br s, 1H), 7.51 (dd, J=5.0, 2.9Hz, 1H), 7.36 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.31 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.30-7.17 (br m, 1H), 6.82 (dd, J=5.0, 1.3Hz, 1H), 1.49 (s, 6H), 1.34 (s, 9H, 主要), 1.10 (s, 9H, 次要)。化合物含有20%w/w 残余EtOAc。此物质不经进一步干燥即用于后续反应中。

[0983] 步骤2: (2-(4-(5-氨基-3-(噻吩-3-基)吡啶-2-基)苯基)丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯: 使用与中间体3步骤3中基本上相同的方法, 由以上步骤1的产物(830mg, 1.42mmol, 75%纯度)、铁粉(1.06g, 18.9mmol)及NH₄Cl (505mg, 9.44mmol)于IPA(18ml)和水(2ml)中反应, 分离出呈白色固体的标题化合物(688mg, 1.42mmol, 89%纯度)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) (3:1比率的两种旋转异构体) δ 7.98 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.40 (dd, J=4.9, 3.0Hz, 1H), 7.31 (dd, J=3.0, 1.3Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.13 (d, J=8.6Hz, 3H), 6.95 (d, J=2.6Hz, 1H), 6.71 (dd, J=4.9, 1.3Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 1.46 (s, 6H), 1.33 (br s, 9H, 主要), 1.09 (br s, 9H, 次要)。此物质不经进一步纯化即用于后续反应中。

[0984] 中间体5: (S)-(1-(4-(5-氨基-3-苯基吡啶-2-基)苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯



[0986] 步骤1: (S)-(1-(4-氯苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯: 将(S)-1-(4-氯苯基)乙胺(2.25ml, 16.1mmol)溶解于THF(25ml)中并用Boc₂O(4.21g, 19.3mmol)处理。使所得溶液在室温下静置3天。在真空中蒸发溶剂并将残余物用异己烷(20ml)研磨, 过滤并用异己烷(2×5ml)洗涤, 并且接着在真空中在40℃下干燥, 得到呈白色结晶固体的标题化合物(3.42g, 12.7mmol, 95%纯度)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.42 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.37 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.31 (d, J=8.5Hz, 2H), 4.66-4.53 (m, 1H), 1.36 (s, 9H), 1.28 (d, J=7.1Hz, 3H)。

[0987] 步骤2: (S)-(1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯: 使用与中间体2步骤2中基本上相同的程序, 除了将混合物通过玻璃纤维过滤器过滤、用MeCN洗涤并且接着浓缩并通过柱色谱法(40g滤筒, 0-20%EtOAc/异己烷)纯化, 由以上步骤1的产物(714mg, 2.65mmol, 95%纯度)、双-(频哪醇合)二硼(851mg, 3.35mmol)、乙酸铯(II)(31.4mg, 0.140mmol)、XPhos(134mg, 0.279mmol)及乙酸钾(822mg, 8.38mmol)于MeCN(12ml)中反应, 分离出呈白色固体的标题化合物(868mg, 2.43mmol, 97%纯度)。LCMS(方法1): m/z 292 (M+H-C₄H₈)⁺, 370 (M+Na)⁺, 2.70min。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) (两种旋转异构体) δ 7.84-7.76 (m, 2H), 7.32 (d, J=7.8Hz, 2H), 4.93-4.70 (m, 1H), 1.61-1.32 (m, 24H)。

[0988] 步骤3: (S)-(1-(4-(3-氯-5-硝基吡啶-2-基)苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯: 使用与中间体1步骤1中基本上相同的程序, 除了将反应混合物在50℃下加热过夜并且接着在75℃下加热3天, 由2,3-二氯-5-硝基吡啶(866mg, 4.49mmol)、以上步骤2的产物(1.56g, 4.49mmol)、四-(三苯基膦)钯(0)(519mg, 0.449mmol)及2M Na₂CO₃(aq)(5.05ml, 10.1mmol)于二噁烷(10ml)中反应, 分离出呈黄色固体的标题化合物(922mg, 2.32mmol, 95%纯度)。

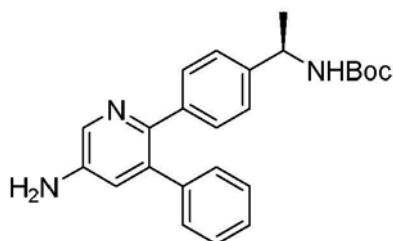
LCMS (方法1) : m/z 322 ($M+H-C_4H_8$)⁺, 400 ($M+Na$)⁺, 2.50min。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) (两种旋转变构体) δ 9.40 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.62 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 4.89 (br s, 1H), 1.67-1.32 (m, 12H)。

[0989] 步骤4: (S)-(1-(4-(5-硝基-3-苯基吡啶-2-基)苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯: 使用与中间体1步骤2中基本上相同的程序, 由以上步骤3的产物 (921mg, 2.44mmol)、苯基硼酸 (297mg, 2.44mmol)、2M Na₂CO₃ (aq) (2.74ml, 5.48mmol) 及四-(三苯基膦) 钯 (0) (282mg, 0.244mmol) 于二噁烷 (20ml) 中反应, 获得呈黄色油状物的标题化合物 (813mg, 1.82mmol, 94% 纯度)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 9.46 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 8.49 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.43-7.29 (m, 4H), 7.29-7.15 (m, 5H), 4.76 (br s, 1H), 1.41 (br s, 12H)。

[0990] 步骤5: (S)-(1-(4-(5-氨基-3-苯基吡啶-2-基)苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯: 使用与中间体1步骤3中基本上相同的程序, 除了将反应混合物加热过夜, 由以上步骤4的产物 (800mg, 1.79mmol, 94% 纯度)、铁粉 (1.07g, 19.1mmol) 及 NH₄Cl (122mg, 2.29mmol) 于 IPA (50ml) 和水 (5ml) 中反应, 分离出呈黄色固体的标题化合物 (746mg, 1.79mmol, 93% 纯度)。LCMS (方法1) : m/z 390 ($M+H$)⁺, 1.60min。

[0991] 中间体6: (R)-(1-(4-(5-氨基-3-苯基吡啶-2-基)苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

[0992]



[0993] 步骤1: (R)-(1-(4-氯苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯: 使用与中间体5步骤1中基本上相同的程序, 由 (R)-1-(4-氯苯基)乙胺 (2.25ml, 16.1mmol) 与 Boc₂O (4.21g, 19.3mmol) 于 THF (25ml) 中反应, 分离出呈白色结晶固体的标题化合物 (3.47g, 12.9mmol, 95% 纯度)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.42 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 4.66-4.53 (m, 1H), 1.36 (s, 9H), 1.28 (d, $J=7.1$ Hz, 3H)。

[0994] 步骤2: (R)-(1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯: 使用与中间体2步骤2中基本上相同的程序, 除了将混合物通过玻璃纤维过滤器过滤、用 MeCN 洗涤并且接着浓缩并通过柱色谱法 (40g 滤筒, 0-20% EtOAc/己烷) 纯化, 由以上步骤1的产物 (1.5g, 2.65mmol, 95% 纯度)、双-(频哪醇合)二硼 (1.79g, 7.04mmol)、乙酸钯 (II) (66mg, 0.293mmol)、XPhos (246mg, 0.514mmol) 及乙酸钾 (1.73g, 17.6mmol) 于 MeCN (20ml) 中反应, 分离出呈黄色油状物的标题化合物 (1.8g)。此物质不经分析即用于后续反应中。

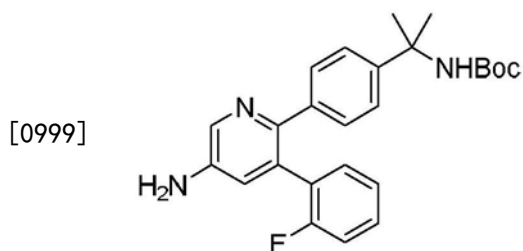
[0995] 步骤3: (R)-(1-(4-(3-氯-5-硝基吡啶-2-基)苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯: 使用与中间体1步骤1中基本上相同的程序, 除了将反应混合物加热过夜, 由 2,3-二氯-5-硝基吡啶 (1g, 5.18mmol)、以上步骤2的产物 (1.8g)、四-(三苯基膦) 钯 (0) (599mg, 0.518mmol) 及 2M Na₂CO₃ (aq) (5.83ml, 11.7mmol) 于二噁烷 (20ml) 中反应, 分离出呈黄色固体的标题化合物 (1.12g, 2.65mmol, 90% 纯度)。LCMS (方法1) : m/z 322 ($M+H-C_4H_8$)⁺, 2.55min。

[0996] 步骤4: (R)-(1-(4-(5-硝基-3-苯基吡啶-2-基)苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯: 使用

与中间体1步骤2中基本上相同的程序,除了在90℃下加热过夜后将混合物在105℃下再加热24小时,由以上步骤3的产物(600mg,1.43mmol,90%纯度)、苯基硼酸(194mg,1.59mmol)、2M Na₂CO₃(aq)(1.79ml,3.57mmol)及四-(三苯基膦)钯(0)(184mg,0.159mmol)于二噁烷(10ml)中反应获得呈黄色泡沫的标题化合物(632mg,1.42mmol,94%纯度)。LCMS(方法1): m/z 364 (M+H-C₄H₈)⁺, 420 (M+H)⁺, 442 (M+Na)⁺, 2.64min。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.43 (d, J=2.6Hz, 1H), 8.48 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.42-7.27 (m, 7H), 7.23 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.10 (br s, 2H), 4.59 (br s, 1H), 1.35 (br s, 9H), 1.30 (d, J=7.0Hz, 3H)。化合物含有6%w/w残余EtOAc。此物质不经进一步干燥即用于后续反应中。

[0997] 步骤5: (S)-(1-(4-(5-氨基-3-苯基吡啶-2-基)苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯: 使用与中间体1步骤3中基本上相同的程序,除了将反应混合物加热2小时,由以上步骤4的产物(626mg,1.40mmol,94%纯度)、铁粉(834mg,14.9mmol)及NH₄Cl(96mg,1.79mmol)于IPA(30ml)和水(3ml)中反应分离出呈黄色泡沫的标题化合物(566mg,1.34mmol,92%纯度)。LCMS(方法1): m/z 390 (M+H)⁺, 1.64min。此物质不经进一步纯化即用于后续反应中。

[0998] 中间体7: (2-(4-(5-氨基-3-(2-氟苯基)吡啶-2-基)苯基)丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯

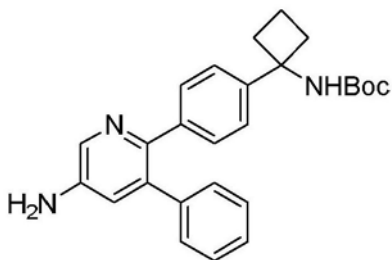


[1000] 步骤1: (2-(4-(3-(2-氟苯基)-5-硝基吡啶-2-基)苯基)丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯: 使用与中间体1步骤2中基本上相同的程序,除了将反应混合物加热4小时,由中间体2步骤3反应的产物(155mg,0.396mmol)、2-氟苯基硼酸(69.2mg,0.494mmol)、2M Na₂CO₃(aq)(445μl,0.890mmol)及四-(三苯基膦)钯(0)(45.7mg,0.040mmol)于二噁烷(15ml)中反应分离出呈无色胶状物的标题化合物(141mg,0.281mmol,90%纯度)。LCMS(方法1): m/z 452 (M+H)⁺, 2.76min。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) (3:1比率的两种旋转异构体) δ 9.49 (d, J=2.6Hz, 1H), 8.57 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.50-7.41 (m, 1H), 7.40-7.06 (m, 8H), 1.45 (s, 6H), 1.32 (br s, 9H, 主要), 1.02 (s, 9H, 次要)。

[1001] 步骤2: (2-(4-(5-氨基-3-(2-氟苯基)吡啶-2-基)苯基)丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯: 使用与中间体1步骤3中基本上相同的程序,除了将反应混合物在90℃下加热1小时,由以上步骤1的产物(141mg,0.281mmol,90%纯度)、铁粉(179mg,3.21mmol)及NH₄Cl(22.3mg,0.418mmol)于IPA(50ml)和水(5ml)中反应分离出呈浅黄色泡沫的标题化合物(98mg,0.209mmol,90%纯度)。LCMS(方法1): m/z 422 (M+H)⁺, 1.69min。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.06 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.42-7.30 (m, 1H), 7.31-7.22 (m, 1H), 7.21-7.02 (m, 6H), 6.87 (d, J=2.7Hz, 1H), 5.52 (br s, 2H), 1.43 (s, 6H), 1.32 (br s, 9H, 主要), 1.01 (br s, 9H, 次要)。

[1002] 中间体8: (1-(4-(5-氨基-3-苯基吡啶-2-基)苯基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯

[1003]



[1004] 步骤1: (1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯: 将(1-(4-溴苯基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯(10.0g, 30.7mmol)、双-(频哪醇合)二硼(9.34g, 36.8mmol)、乙酸钯(II)(0.344g, 1.53mmol)、X-Phos(1.47g, 3.07mmol)及乙酸钾(9.03g, 92mmol)合并于MeCN(120ml)中。将容器用N₂吹扫10分钟,并且接着在75℃下加热过夜。使混合物冷却至室温并通过**Celite®**过滤,用MeCN洗涤。真空浓缩滤液,得到浅黄色固体。通过柱色谱法(220g滤筒, 0-20%EtOAc/异己烷)纯化,得到呈白色固体的标题化合物(8.91g, 23.9mmol),其不经分析即直接用于下一步骤中。

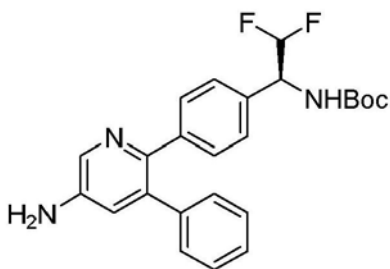
[1005] 步骤2: (1-(4-(3-氯-5-硝基吡啶-2-基)苯基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯: 使用与中间体1步骤1中基本上相同的程序,除了将反应混合物在回流下加热过夜,由2,3-二氯-5-硝基吡啶(4.35g, 22.5mmol)、以上步骤1的产物(8.41g, 22.5mmol)、四-(三苯基膦)钯(0)(2.60g, 2.25mmol)及2M Na₂CO₃(aq)(25.3ml, 50.7mmol)于二噁烷(100ml)中反应分离出呈黄色油状物的标题化合物(5.92g, 13.2mmol, 90%纯度),其在静置后结晶。HPLC(方法1): R_T 2.75min。该物质含有少量三苯基氧化膦。此物质不经进一步纯化即用于后续反应中。

[1006] 步骤3: (1-(4-(5-硝基-3-苯基吡啶-2-基)苯基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯: 使用与中间体1步骤2中基本上相同的程序,除了将反应混合物在回流下加热过夜,由以上步骤2的产物(5.41g, 12.0mmol, 90%纯度)、苯基硼酸(2.04g, 16.7mmol)、四-(三苯基膦)钯(0)(773mg, 0.669mmol)及2M Na₂CO₃(aq)(15.1ml, 30.1mmol)于二噁烷(100ml)中反应分离出呈浅黄色固体的标题化合物(4.82g, 10.6mmol, 98%纯度)。LCMS(方法1): m/z 446 (M+H)⁺, 2.93min。

[1007] 步骤4: (1-(4-(5-氨基-3-苯基吡啶-2-基)苯基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯: 使用与中间体1步骤3中基本上相同的程序,除了将反应混合物加热1小时,由以上步骤3的产物(4.82g, 10.6mmol, 98%纯度)、铁粉(6.04g, 108mmol)及NH₄Cl(694mg, 13.0mmol)于IPA(150ml)和水(15ml)中反应分离出呈奶油色固体的标题化合物(4.37g, 10.3mmol, 98%纯度)。LCMS(方法1): m/z 416 (M+H)⁺, 1.77min。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)(2:1比率的两种旋转异构体) δ 8.03(d, J=2.6Hz, 1H), 7.50(br s, 1H, 主要), 7.36(br s, 1H, 次要), 7.32-7.22(m, 3H), 7.22-7.06(m, 6H), 6.95(d, J=2.6Hz, 1H), 5.59(br s, 2H), 2.42-2.21(m, 4H), 2.03-1.87(m, 1H), 1.83-1.64(m, 1H), 1.33(br s, 9H, 主要), 1.11(br s, 9H, 次要)。

[1008] 中间体9: (S)-(1-(4-(5-氨基-3-苯基吡啶-2-基)苯基)-2,2-二氟乙基)氨基甲酸叔丁酯

[1009]



[1010] 步骤1: (S)-(1-(4-氯苯基)-2,2-二氟乙基)氨基甲酸叔丁酯: 用Et₃N (247μl, 1.77mmol), 随后Boc₂O (387mg, 1.77mmol) 处理 (S)-1-(4-氯苯基)-2,2-二氟乙胺盐酸盐 (385mg, 1.69mmol, 根据Angew.Chem., Int.Ed., 2005, 44, 5882制备) 于THF (5ml) 中的溶液, 并在室温下搅拌所得混合物过夜。将反应混合物用水 (20ml) 稀释并分离各相。将水相依序用EtOAc (2×20ml) 和DCM (20ml) 萃取。将合并的有机相经MgSO₄干燥, 过滤并真空浓缩, 得到呈浅粉色固体的标题化合物 (463mg)。产物不经纯化即直接用于下一步骤。

[1011] 步骤2: (S)-(2,2-二氟-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯: 使用与中间体2步骤2中基本上相同的程序, 除了将混合物通过玻璃微纤维过滤器过滤、用MeCN洗涤并且接着浓缩并通过柱色谱法 (40g 滤筒, 0-20% EtOAc/异己烷) 纯化, 由以上步骤1的产物 (459mg)、双-(频哪醇合)二硼 (479mg, 1.89mmol)、乙酸钪 (II) (17.7mg, 0.079mmol)、XPhos (75mg, 0.157mmol) 及乙酸钾 (463mg, 4.72mmol) 于MeCN (12ml) 中反应, 分离出呈无色油状物的标题化合物 (421mg, 1.04mmol, 95% 纯度)。LCMS (方法1): m/z 328 (M+H-C₄H₈)⁺, 2.71min。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ7.85 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.36 (d, J=8.0Hz, 2H), 6.00 (t, J=55.4Hz, 1H), 5.22 (br s, 1H), 5.14-4.92 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.36 (s, 12H)。

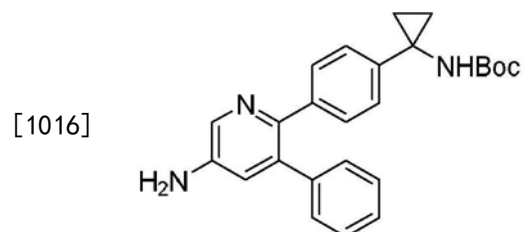
[1012] 步骤3: (S)-(1-(4-(3-氯-5-硝基吡啶-2-基)苯基)-2,2-二氟乙基)氨基甲酸叔丁酯: 使用与中间体1步骤1中基本上相同的程序, 除了将反应混合物加热过夜, 由2,3-二氯-5-硝基吡啶 (210mg, 1.09mmol)、以上步骤2的产物 (417mg, 1.09mmol)、四-(三苯基膦)钼 (0) (126mg, 0.109mmol) 及2M Na₂CO₃ (aq) (1.23ml, 2.46mmol) 于二噁烷 (7ml) 中反应, 分离出呈黄色油状物的标题化合物 (347mg, 0.813mmol, 97% 纯度)。LCMS (方法1): m/z 358 (M+H-C₄H₈)⁺, 2.55min。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ9.42 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.64 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.88 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.52 (d, J=8.3Hz, 2H), 6.06 (td, J=55.2, 1.8Hz, 1H), 5.39-5.06 (m, 2H), 1.49 (s, 9H)。

[1013] 步骤4: (S)-(2,2-二氟-1-(4-(5-硝基-3-苯基吡啶-2-基)苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯: 将以上步骤3的产物 (345mg, 0.808mmol, 97% 纯度)、苯基硼酸 (122mg, 1.00mmol)、2M Na₂CO₃ (aq) (938μl, 1.88mmol) 及四-(三苯基膦)钼 (0) (96mg, 0.083mmol) 合并于二噁烷 (5ml) 中。将容器用N₂吹扫并且接着在75℃下加热3天, 接着在90℃下加热2小时。再添加苯基硼酸 (50mg, 0.410mmol) 和四-(三苯基膦)钼 (0) (50mg, 0.043mmol) 并在90℃下加热所得混合物4小时。再添加苯基硼酸 (50mg, 0.410mmol)、四-(三苯基膦)钼 (0) (50mg, 0.043mmol) 及1M Na₂CO₃ (aq) (938μL, 0.938mmol) 并在90℃下加热反应过夜。将混合物通过玻璃微纤维过滤器过滤并且真空浓缩滤液。使残余物在DCM (50ml) 与水 (50ml) 之间分配, 通过相分离滤筒过滤并真空浓缩。将残余物通过柱色谱法 (12g 滤筒, 10-40% EtOAc/异己烷) 纯化, 得到呈黄色固体的标题化合物 (307mg, 0.627mmol, 93% 纯度)。LCMS (方法1): m/z 400 (M+H-C₄H₈)⁺,

456 (M+H)⁺, 2.75min。

[1014] 步骤5: (S)-(1-(4-(5-氨基-3-苯基吡啶-2-基)苯基)-2,2-二氟乙基)氨基甲酸叔丁酯: 使用与中间体1步骤3中基本上相同的程序, 除了将反应混合物加热2小时, 由以上步骤4的产物 (306mg, 0.624mmol, 93% 纯度)、铁粉 (375mg, 6.71mmol) 及NH₄Cl (43.1mg, 0.805mmol) 于IPA (20ml) 和水 (2ml) 中反应分离出呈黄色固体的标题化合物 (289mg, 0.618mmol, 91% 纯度)。LCMS (方法1): m/z 426 (M+H)⁺, 1.70min。

[1015] 中间体10: (1-(4-(5-氨基-3-苯基吡啶-2-基)苯基)环丙基)氨基甲酸叔丁酯



[1017] 步骤1: (1-(4-溴苯基)环丙基)氨基甲酸叔丁酯: 用Boc₂O (1.08g, 4.95mmol) 处理 1-(4-溴苯基)环丙胺 (1.00g, 4.72mmol) 于DCM (10ml) 中的搅拌溶液并搅拌所得混合物过夜。将溶液用DCM (20ml) 稀释, 用盐水 (20ml) 洗涤并通过相分离滤筒过滤。真空浓缩滤液, 得到呈白色固体的标题化合物 (1.43g, 4.50mmol, 98% 纯度)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) (3:1 比率的两种旋转异构体) δ7.44-7.36 (m, 2H), 7.10 (d, J=8.3Hz, 2H), 5.22 (br s, 1H, 主要), 5.01 (br s, 1H, 次要), 1.43 (br s, 9H), 1.32-1.11 (m, 4H)。

[1018] 步骤2: (1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)环丙基)氨基甲酸叔丁酯: 将以上步骤1的产物 (1.43g, 4.50mmol, 98% 纯度)、双-(频哪醇合)二硼 (1.39g, 5.48mmol)、乙酸铯 (II) (0.051g, 0.229mmol)、X-Phos (0.219g, 0.457mmol) 及乙酸钾 (1.35g, 13.7mmol) 合并于被排空并用N₂吹扫三次的容器中。添加MeCN (25ml) 并且将该容器用N₂吹扫且接着在80℃下加热过夜。将混合物用DCM (20ml) 稀释并通过Celite®过滤, 用DCM (3×20ml) 洗涤。真空浓缩滤液并且将残余物通过柱色谱法 (80g滤筒, 0-25% EtOAc/异己烷) 纯化, 得到呈奶油色粉末的标题化合物 (1.46g, 3.91mmol, 96% 纯度)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.74 (s, 1H), 7.62-7.50 (m, 2H), 7.15-7.10 (m, 2H), 1.41-1.22 (m, 21H), 1.17-1.10 (m, 4H)。

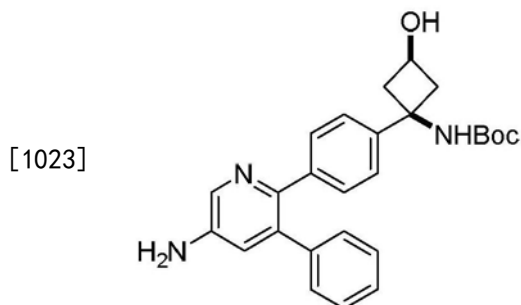
[1019] 步骤3: (1-(4-(3-氯-5-硝基吡啶-2-基)苯基)环丙基)氨基甲酸叔丁酯: 将2,3-二氯-5-硝基吡啶 (505mg, 2.62mmol)、以上步骤2的产物 (941mg, 2.52mmol, 96% 纯度)、四-(三苯基磷)铯 (0) (303mg, 0.262mmol) 及Na₂CO₃ (694mg, 6.55mmol) 合并于二噁烷 (20ml) 和水 (5ml) 中。将容器用N₂吹扫并在50℃下加热过夜。将混合物用水 (5ml) 稀释并在60℃下加热4小时。真空浓缩混合物以去除大部分二噁烷并使残余物在EtOAc (100ml) 与盐水 (50ml) 之间分配。分离各相并且有机相经Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩。将残余物通过柱色谱法 (40g滤筒, 0-25% EtOAc/异己烷) 纯化, 得到标题化合物 (585mg, 1.43mmol, 95% 纯度)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ9.40 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.86 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.80 (br s, 1H, 主要), 7.72 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.52 (br s, 1H, 次要), 7.27 (d, J=8.4Hz, 2H), 1.41 (br s, 9H, 主要), 1.28 (br s, 9H, 次要), 1.24-1.18 (m, 4H)。

[1020] 步骤4: (1-(4-(5-硝基-3-苯基吡啶-2-基)苯基)环丙基)氨基甲酸叔丁酯: 将以上步骤3的产物 (585mg, 1.43mmol, 95% 纯度)、苯基硼酸 (229mg, 1.88mmol)、Na₂CO₃ (358mg,

3.38mmol) 及四-(三苯基膦) 钯(0) (173mg, 0.150mmol) 合并于二噁烷(8ml) 和水(1.5ml) 中。将容器用N₂吹扫并在90℃下加热过夜。使混合物冷却, 并且接着在EtOAc(50ml) 与盐水(50ml) 之间分配。分离各相并且将有机相经Na₂SO₄干燥、过滤并真空浓缩。将残余物通过柱色谱法(40g滤筒, 0-50% EtOAc/异己烷) 纯化, 得到呈黄色泡沫的标题化合物(411mg, 0.933mmol, 98%纯度)。LCMS(方法1): m/z 432 (M+H)⁺, 2.81min。

[1021] 步骤5: (1-(4-(5-氨基-3-苯基吡啶-2-基) 苯基) 环丙基) 氨基甲酸叔丁酯: 将以上步骤4的产物(411mg, 0.933mmol, 98%纯度)、铁粉(532mg, 9.53mmol) 及NH₄Cl(56.0mg, 1.048mmol) 于IPA(20ml) 和水(2ml) 中的搅拌的悬浮液在回流下加热90分钟。使混合物冷却并通过Celite®过滤, 用IPA洗涤。浓缩滤液并且残余物通过柱色谱法(40g滤筒, 0-10% (0.7M NH₃/MeOH溶液)/DCM) 纯化, 得到呈黄色固体的标题化合物(355mg, 0.866mmol, 98%纯度)。LCMS(方法1): m/z 402 (M+H)⁺, 1.71min。

[1022] 中间体11: (反式-1-(4-(5-氨基-3-苯基吡啶-2-基) 苯基)-3-羟基环丁基) 氨基甲酸叔丁酯



[1024] 步骤1: (反式-3-羟基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 苯基) 环丁基) 氨基甲酸叔丁酯: 使用与中间体2步骤2中基本上相同的程序, 除了将混合物通过Celite®过滤、用MeCN洗涤并且接着浓缩并且部分通过柱色谱法(80g滤筒, 20-100% EtOAc/异己烷) 纯化, 由(反式-1-(4-溴苯基)-3-羟基环丁基) 氨基甲酸叔丁酯(1.7g, 4.97mmol, 根据W02009148916制备)、双-(频哪醇合) 二硼(1.51g, 5.96mmol)、乙酸钯(II)(56mg, 0.248mmol)、XPhos(238mg, 0.497mmol) 及乙酸钾(1.46g, 14.9mmol) 于MeCN(50ml) 中反应, 分离出呈白色固体的标题化合物(1.16g)。此物质不经进一步纯化即用于后续反应中。

[1025] 步骤2: (反式-1-(4-(3-氯-5-硝基吡啶-2-基) 苯基)-3-羟基环丁基) 氨基甲酸叔丁酯: 使用与中间体1步骤1中基本上相同的程序, 除了将混合物在回流下加热过夜, 由2,3-二氯-5-硝基吡啶(575mg, 2.98mmol)、以上步骤1的产物(417mg)、四-(三苯基膦) 钯(0)(344mg, 0.298mmol) 及2M Na₂CO₃(aq)(3.35ml, 6.70mmol) 于二噁烷(40ml) 中反应, 分离出呈米色泡沫的标题化合物(597mg, 1.28mmol, 90%纯度)。LCMS(方法1): m/z 364 (M+H-C₄H₈)⁺, 2.19min。

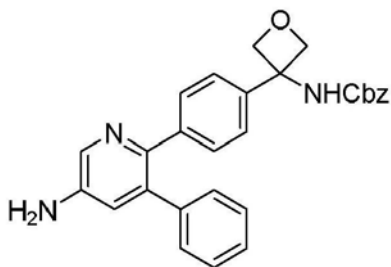
[1026] 步骤3: (反式-3-羟基-1-(4-(5-硝基-3-苯基吡啶-2-基) 苯基) 环丁基) 氨基甲酸叔丁酯: 使用与中间体1步骤2中基本上相同的程序, 除了将反应混合物在回流下加热过夜, 由以上步骤2的产物(310mg, 0.664mmol, 90%纯度)、苯基硼酸(113mg, 0.923mmol)、四-(三苯基膦) 钯(0)(43mg, 0.037mmol) 及2M Na₂CO₃(aq)(0.831ml, 1.66mmol) 于二噁烷(10ml) 中反应, 分离出呈浅黄色泡沫的标题化合物(252mg, 0.535mmol, 98%纯度)。LCMS(方法1): m/z

406 (M+H-C₄H₈)⁺, 2.40min。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) (2:1比率的两种旋转异构体) δ9.45 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.50 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.74 (s, 1H, 主要), 7.55 (s, 1H, 次要), 7.43-7.24 (m, 9H), 5.12 (d, J=6.4Hz, 1H), 4.02-3.84 (m, 1H), 2.77-2.64 (m, 2H), 2.31-2.13 (m, 2H), 1.32 (br s, 9H, 主要), 1.11 (br s, 9H, 次要)。

[1027] 步骤4: (反式-1-(4-(5-氨基-3-苯基吡啶-2-基)苯基)-3-羟基环丁基)氨基甲酸叔丁酯: 使用与中间体1步骤3中基本上相同的程序, 除了将混合物在回流下加热1小时, 由以上步骤3的产物 (250mg, 0.531mmol, 98%纯度)、铁粉 (303mg, 5.42mmol) 及NH₄Cl (35mg, 0.650mmol) 于IPA (10ml) 和水 (1ml) 中反应, 分离出呈浅黄色固体的标题化合物 (206mg, 0.468mmol, 98%纯度)。LCMS (方法1): m/z 432 (M+H)⁺, 1.43min。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) (2:1比率的两种旋转异构体) δ8.02 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.63 (br s, 1H, 主要), 7.46 (br s, 1H, 次要), 7.32-7.22 (m, 3H), 7.20-7.06 (m, 6H), 6.91 (d, J=2.6Hz, 1H), 5.49 (br s, 2H), 5.07 (d, J=6.4Hz, 1H), 4.02-3.78 (m, 1H), 2.75-2.62 (m, 2H), 2.29-2.11 (m, 2H), 1.31 (s, 9H, 主要), 1.12 (s, 9H, 次要)。

[1028] 中间体12: (3-(4-(5-氨基-3-苯基吡啶-2-基)苯基)氧杂环丁烷-3-基)氨基甲酸苯甲酯

[1029]



[1030] 步骤1: (3-(4-溴苯基)氧杂环丁烷-3-基)氨基甲酸苯甲酯: 用DIPEA (1.46ml, 8.34mmol) 处理3-(4-溴苯基)氧杂环丁烷-3-胺盐酸盐 (1.05g, 3.97mmol) 于DCM (10ml) 中的搅拌的悬浮液。搅拌所得溶液10分钟, 并且接着逐滴添加CbzCl (0.595ml, 4.17mmol)。将混合物再搅拌3小时, 并且接着用DCM (20ml) 稀释, 依序用0.5M HCl (aq) (20ml)、饱和NaHCO₃ (aq) (20ml) 和盐水 (20ml) 洗涤。使有机相通过相分离滤筒并真空浓缩, 得到褐色油状物。将粗产物通过柱色谱法 (40g滤筒, 0-35%EtOAc/异己烷) 纯化, 得到呈灰白色固体的标题化合物 (1.5g, 3.93mmol, 95%纯度)。LCMS (方法1): m/z 363 (M+H)⁺, 361 (M-H)⁻, 2.25min。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.58 (br s, 1H), 7.60 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.43 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.43-7.23 (m, 5H), 5.02 (s, 2H), 4.83 (d, J=6.7Hz, 2H), 4.69 (d, J=6.6Hz, 2H)。

[1031] 步骤2: (3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)氧杂环丁烷-3-基)氨基甲酸苯甲酯: 使用与中间体2步骤2中基本上相同的程序, 除了将混合物通过 **Celite®** 过滤、用DCM洗涤并且接着真空浓缩, 由以上步骤1的产物 (1.39g, 3.64mmol, 95%纯度)、双-(频哪醇合)二硼 (1.17g, 4.60mmol)、乙酸钯 (II) (43mg, 0.192mmol)、XPhos (184mg, 0.384mmol) 及乙酸钾 (1.13g, 11.5mmol) 于MeCN (20ml) 中反应, 分离出呈浅黄色油状物的标题化合物 (1.55g)。将残余物再溶解于DCM (30ml) 中, 通过相分离滤筒过滤并真空浓缩至最终体积 (约5ml) 并且通过柱色谱法 (40g滤筒, 0-75%EtOAc/异己烷) 部分纯化。此物质不经进一步纯化即用于后续反应中。

[1032] 步骤3: (3-(4-(3-氯-5-硝基吡啶-2-基)苯基)氧杂环丁烷-3-基)氨基甲酸苯甲

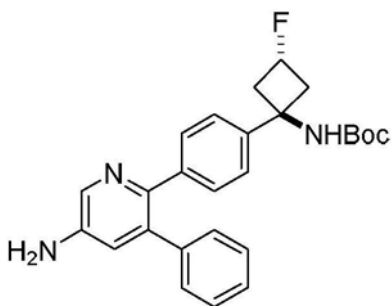
酯:使用与中间体3步骤1中基本上相同的程序,除了将反应混合物在90℃下加热过夜、后处理并且接着通过柱色谱法(40g滤筒,0-50%EtOAc/异己烷)部分纯化,由2,3-二氯-5-硝基吡啶(731mg,3.79mmol)、以上步骤2的产物(1.55g)、四-(三苯基膦)钯(0)(438mg,0.379mmol)及2M Na₂CO₃(aq)(4.26ml,8.52mmol)于二噁烷(30ml)中反应,分离出呈黄色油状物的标题化合物(1.12g,1.12mmol,44%纯度)。LCMS(方法1):m/z 440 (M+H)⁺,438 (M-H)⁻,2.39min。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.43(d,J=2.3Hz,1H),8.90(d,J=2.3Hz,1H),8.66(s,1H),7.83(d,J=8.5Hz,2H),7.67(d,J=8.5Hz,2H),7.54-7.27(m,5H),5.05(s,2H),4.89(d,J=6.7Hz,2H),4.78(d,J=6.6Hz,2H)。化合物含有34%w/w频哪醇、15%w/w EtOAc及7%w/w三苯基氧化膦。此物质不经进一步纯化即用于后续反应中。

[1033] 步骤4:(3-(4-(5-硝基-3-苯基吡啶-2-基)苯基)氧杂环丁烷-3-基)氨基甲酸苯甲酯:使用与中间体3步骤2中基本上相同的程序,由以上步骤3的产物(1.12g,1.12mmol,44%纯度)、苯基硼酸(388mg,3.18mmol)、四-(三苯基膦)钯(0)(294mg,0.255mmol)及2M Na₂CO₃(aq)(2.86ml,5.73mmol)于二噁烷(20ml)中反应,分离出呈浅黄色泡沫的标题化合物(702mg,1.09mmol,75%纯度)。LCMS(方法1):m/z 482 (M+H)⁺,480 (M-H)⁻,2.59min。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.47(d,J=2.5Hz,1H),8.52(br s,1H),8.52(d,J=2.6Hz,1H),7.51-7.20(m,14H),5.02(s,2H),4.82(d,J=6.7Hz,2H),4.67(d,J=6.7Hz,2H)。化合物含有14%w/w频哪醇。此物质不经进一步纯化即用于后续反应中。

[1034] 步骤5:(3-(4-(5-氨基-3-苯基吡啶-2-基)苯基)氧杂环丁烷-3-基)氨基甲酸苯甲酯:使用与中间体1步骤3中基本上相同的程序,由以上步骤4的产物(702mg,1.09mmol,75%纯度)、铁粉(814mg,14.6mmol)及NH₄Cl(84mg,1.56mmol)于IPA(50ml)和水(5ml)中反应,分离出呈黄色固体的标题化合物(536mg,1.06mmol,89%纯度)。LCMS(方法1):m/z 452 (M+H)⁺,1.55min。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.43(s,1H),8.04(d,J=2.6Hz,1H),7.45-7.10(m,14H),6.91(d,J=2.6Hz,1H),5.52(s,2H),5.01(s,2H),4.81(d,J=6.6Hz,2H),4.65(d,J=6.5Hz,2H)。此物质不经进一步纯化即用于后续反应中。

[1035] 中间体13:(反式-1-(4-(5-氨基-3-苯基吡啶-2-基)苯基)-3-氟环丁基)氨基甲酸叔丁酯

[1036]



[1037] 步骤1:反式-5-(4-氯苯基)-2-氧杂-4-氮杂双环[3.1.1]庚-3-酮:经5分钟用叠氮磷酸二苯酯(6.25ml,29.0mmol)逐滴处理反式-1-(4-氯苯基)-3-羟基环丁烷甲酸(6.57g,29.0mmol,根据Org.Process Res.Dev.,2012,16,1069制备)和Et₃N(4.04ml,29.0mmol)于叔丁醇(120ml)和二噁烷(120ml)中的搅拌溶液。将反应混合物接着在80℃下加热2.5小时,并且接着使其冷却至室温并真空浓缩。将残余物用EtOAc(200ml)稀释并用饱和NaHCO₃(aq)(100ml)洗涤。分离各相并且真空浓缩有机相。将残余物用DCM(400ml)稀释,用盐水(100ml)

洗涤并且有机相通过相分离滤筒过滤并真空浓缩,得到白色固体。将此固体用EtOAc (40ml) 研磨并过滤,用EtOAc (2×5ml) 洗涤,并且接着在真空中在40℃下干燥,得到呈白色固体的标题化合物 (4.62g, 19.6mmol, 95%纯度)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.18 (s, 1H), 7.51-7.44 (m, 2H), 7.43-7.33 (m, 2H), 4.94 (t, J=3.5Hz, 1H), 2.56-2.45 (m, 2H, 被DMSO-d₅遮蔽), 2.01 (dd, J=7.3, 2.4Hz, 2H)。

[1038] 步骤2:反式-3-氨基-3-(4-氯苯基)环丁醇:将含有4M KOH(aq) (258ml, 1.03mol) 的以上步骤1的产物 (4.62g, 19.6mmol, 95%纯度) 于IPA (260ml) 中的搅拌溶液在100℃下加热过夜。在真空中去除溶剂并使残余物在CHCl₃ (150ml) 与盐水 (100ml) 之间分配。分离各相并且将有机相用盐水 (100ml) 洗涤且接着通过相分离滤筒过滤。真空浓缩滤液,得到呈粘性浅褐色固体的标题化合物 (3.81g, 17.4mmol, 90%纯度)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.48 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.35 (d, J=8.6Hz, 2H), 5.01 (br d, J=5.5Hz, 1H), 3.85-3.71 (m, 1H), 2.79-2.64 (m, 2H), 2.15-2.00 (m, 4H)。

[1039] 步骤3:(反式-1-(4-氯苯基)-3-羟基环丁基)氨基甲酸叔丁酯:将以上步骤2的产物 (3.81g, 17.4mmol, 90%纯度) 和Et₃N (10.8ml, 77mmol) 的混合物溶解于THF (60ml) 中并用Boc₂O (6.71ml, 28.9mmol) 分批处理。在室温下搅拌所得溶液2小时并且接着真空浓缩。使残余物在DCM (80ml) 与饱和NaHCO₃ (aq) (50ml) 之间分配并通过相分离滤筒过滤。真空浓缩有机相,得到黄色油状物,该油状物在静置后部分结晶。将残余物用DCM研磨并过滤,得到呈奶油色固体的标题化合物 (2.39g, 7.23mmol, 90%纯度)。将滤液通过柱色谱法 (120g滤筒, 0-100%EtOAc/异己烷) 纯化,得到另一批呈奶油色固体的标题化合物 (1.70g, 5.42mmol, 95%纯度)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) (2:1比率的两种旋转异构体) δ7.39 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.36 (d, J=8.8Hz, 2H), 5.13 (d, J=6.5Hz, 1H), 3.94 (br s, 1H), 2.83-2.63 (m, 2H), 2.33-2.15 (m, 3H), 1.32 (br s, 9H, 主要), 1.15 (br s, 9H, 次要)。

[1040] 步骤4:(反式-1-(4-氯苯基)-3-氟环丁基)氨基甲酸叔丁酯:将以上步骤3的产物 (500mg, 1.60mmol, 95%纯度) 于无水DCE (5ml) 中的溶液添加至XtalFluor E® (769mg, 3.36mmol) 中。用三乙胺三氢氟酸盐 (547μl, 3.36mmol) 处理所得混合物并且用N₂吹扫容器,并在室温下搅拌过夜。将反应混合物倒入饱和NaHCO₃ (aq) (100ml) 中并用DCM (3×50ml) 萃取。将合并的有机相用盐水 (1×50ml) 洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过柱色谱法 (40g滤筒, 0-100%EtOAc/异己烷) 纯化,得到标题化合物 (175mg, 0.526mmol, 90%纯度)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.70 (br s, 1H), 7.39 (d, J=8.9Hz, 2H), 7.33 (d, J=8.8Hz, 2H), 5.21 (dp, J=56.5, 6.5Hz, 1H), 3.04-2.89 (m, 2H), 2.49-2.38 (m, 2H), 1.33 (br s, 9H, 主要), 1.15 (br s, 9H, 次要)。以相同规模再进行反应,得到标题化合物 (230mg, 0.690mmol, 90%纯度)。合并该物质以用于后续反应中。

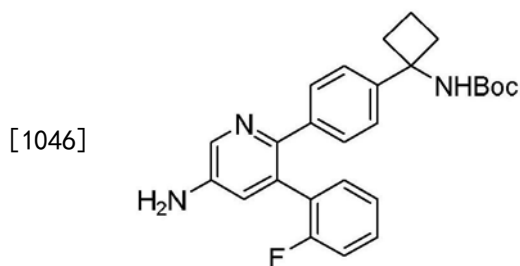
[1041] 步骤5:(反式-3-氟-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯:使用与中间体2步骤2中基本上相同的程序,除了将混合物在80℃下加热过夜并且接着通过Celite®过滤、用DCM洗涤且接着浓缩并通过柱色谱法 (40g滤筒, 0-100%EtOAc/异己烷) 部分纯化,由以上步骤4的产物 (400mg)、双-(频哪醇合)二硼 (508mg, 2.00mmol)、乙酸钯(II) (18.7mg, 0.083mmol)、XPhos (80mg, 0.167mmol) 及乙酸钾 (491mg, 5.00mmol) 于MeCN (10ml) 中反应,分离出呈白色固体的标题化合物 (457mg)。此物质不经进一步纯化即用于后续反应中。

[1042] 步骤6: (反式-1-(4-(3-氯-5-硝基吡啶-2-基) 苯基)-3-氟环丁基) 氨基甲酸叔丁酯: 使用与中间体3步骤1中基本上相同的程序, 除了将反应混合物在90℃下加热过夜、后处理并且接着通过柱色谱法(40g滤筒, 0-50% EtOAc/异己烷) 部分纯化, 由2,3-二氯-5-硝基吡啶(222mg, 1.15mmol)、以上步骤5的产物(450mg)、四-(三苯基膦) 钯(0)(133mg, 0.115mmol) 及2M Na₂CO₃(aq)(1.29ml, 2.59mmol) 于二噁烷(30ml) 中反应, 分离出呈黄色固体的标题化合物(195mg)。此物质不经进一步纯化即用于后续反应中。

[1043] 步骤7: (反式-3-氟-1-(4-(5-硝基-3-苯基吡啶-2-基) 苯基) 环丁基) 氨基甲酸叔丁酯: 使用与中间体3步骤2中基本上相同的程序, 由以上步骤6的产物(190mg)、苯基硼酸(68.6mg, 0.563mmol)、四-(三苯基膦) 钯(0)(52.0mg, 0.045mmol) 及2M Na₂CO₃(aq)(507μl, 1.01mmol) 于二噁烷(10ml) 中反应, 分离出呈浅黄色泡沫的标题化合物(130mg, 0.252mmol, 90%纯度)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) (2:1比率的两种旋转异构体) δ9.45(d, J=2.5Hz, 1H), 8.51(d, J=2.6Hz, 1H), 7.68(br s, 1H, 主要), 7.47(br s, 1H, 次要), 7.42-7.14(m, 9H), 5.20(dp, J=56.6, 6.5Hz, 1H), 3.04-2.79(m, 2H), 2.53-2.35(m, 2H, 被DMSO-d₅遮蔽), 1.33(br s, 9H, 主要), 1.12(br s, 9H, 次要)。

[1044] 步骤8: (反式-1-(4-(5-氨基-3-苯基吡啶-2-基) 苯基)-3-氟环丁基) 氨基甲酸叔丁酯: 使用与中间体1步骤3中基本上相同的程序, 除了将反应混合物加热3小时, 由以上步骤7的产物(130mg, 0.252mmol, 90%纯度)、铁粉(157mg, 2.80mmol) 及NH₄Cl(16.1mg, 1.08mmol) 于IPA(30ml) 和水(5ml) 中反应, 分离出呈白色固体的标题化合物(100mg, 0.208mmol, 90%纯度)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) (2:1比率的两种旋转异构体) δ8.03(d, J=2.6Hz, 1H), 7.56(br s, 1H), 7.32-7.23(m, 3H), 7.20-7.05(m, 6H), 6.90(d, J=2.6Hz, 1H), 5.50(s, 2H), 5.18(dp, J=56.3, 6.6Hz, 1H), 3.06-2.75(m, 2H), 2.48-2.30(m, 2H), 1.33(br s, 9H, 主要), 1.12(br s, 9H, 次要)。

[1045] 中间体14: (1-(4-(5-氨基-3-(2-氟苯基) 吡啶-2-基) 苯基) 环丁基) 氨基甲酸叔丁酯

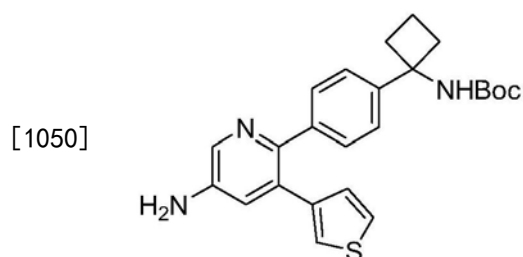


[1047] 步骤1: (1-(4-(3-(2-氟苯基)-5-硝基吡啶-2-基) 苯基) 环丁基) 氨基甲酸叔丁酯: 使用与中间体1步骤2中基本上相同的程序, 除了将反应混合物加热4小时并在纯化后、将适当洗脱份合并于MeOH并真空浓缩, 由中间体8步骤2的产物(300mg, 0.743mmol)、(2-氟苯基) 硼酸(130mg, 0.929mmol)、四-(三苯基膦) 钯(0)(86mg, 0.074mmol) 及2M Na₂CO₃(aq)(836μl, 1.67mmol) 反应(其一起于二噁烷(15ml) 中反应), 分离出呈黄色泡沫的标题化合物(245mg, 0.386mmol, 73%纯度)。LCMS(方法1): m/z 464 (M+H)⁺, 2.81min。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) (2:1比率的两种旋转异构体) δ8.44(d, J=8.8Hz, 1H), 8.31(d, J=0.9Hz, 1H), 8.11(d, J=8.8Hz, 1H), 7.38-7.27(m, 5H), 7.07(dd, J=17.7, 10.9Hz, 1H), 6.50(dd, J=17.6, 1.1Hz, 1H), 5.85-5.72(m, 1H), 2.34(d, J=8.6Hz, 4H), 2.07-1.87(m, 1H), 1.87-1.65(m, 1H), 1.34

(s, 9H, 主要), 1.13 (s, 9H, 次要)。化合物含有14%w/w三苯基氧化膦和13%w/w MeOH。此物质不经进一步纯化即用于后续反应中。

[1048] 步骤2: (1-(4-(5-氨基-3-(2-氟苯基)吡啶-2-基)苯基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯: 使用与中间体1步骤3中基本上相同的程序,除了将反应混合物在90℃下加热1小时,由以上步骤1的产物(245mg, 0.386mmol, 73%纯度)、铁粉(295mg, 5.29mmol)及NH₄Cl (30.4mg, 0.569mmol)于IPA (50ml)和水(5ml)中反应,分离出呈浅黄色泡沫的标题化合物(179mg, 0.372mmol, 90%纯度)。LCMS (方法1): m/z 434 (M+H)⁺, 1.75min。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) (2:1比率的两种旋转异构体) δ8.06 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.56-7.03 (m, 9H), 6.88 (d, J=2.6Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 2.43-2.18 (m, 4H), 2.04-1.85 (m, 1H), 1.84-1.64 (m, 1H), 1.32 (br s, 9H, 主要), 1.07 (br s, 9H, 次要)。

[1049] 中间体15: (1-(4-(5-氨基-3-(噻吩-3-基)吡啶-2-基)苯基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯

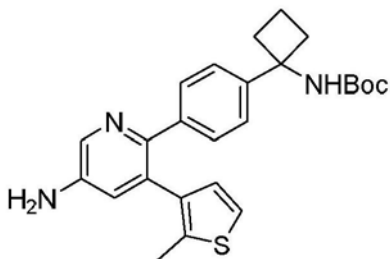


[1051] 步骤1: (1-(4-(5-硝基-3-(噻吩-3-基)吡啶-2-基)苯基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯: 使用与中间体1步骤2中基本上相同的程序,除了将反应混合物在回流下加热过夜,由中间体8步骤2的产物(250mg, 0.619mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(噻吩-3-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(163mg, 0.774mmol)、四-(三苯基膦)钯(0) (36mg, 0.031mmol)及2M Na₂CO₃ (aq) (696μl, 1.39mmol)反应(其一起于二噁烷(6ml)中反应),分离出呈黄色泡沫的标题化合物(250mg, 0.526mmol, 95%纯度)。LCMS (方法1): m/z 452 (M+H)⁺, 2.88min。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) (2:1比率的两种旋转异构体) δ9.40 (d, J=2.6Hz, 1H), 8.58 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.71-7.67 (m, 1H), 7.63 (br s, 1H, 主要), 7.56-7.45 (m, 1H及1H次要), 7.38 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.36 (d, J=8.7Hz, 2H), 6.81 (d, J=5.0Hz, 1H), 2.46-2.29 (m, 4H), 2.08-1.92 (m, 1H), 1.86-1.68 (m, 1H), 1.34 (br s, 9H, 主要), 1.15 (br s, 9H, 次要)。

[1052] 步骤2: (1-(4-(5-氨基-3-(噻吩-3-基)吡啶-2-基)苯基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯: 使用与中间体1步骤3中基本上相同的程序,除了将反应混合物加热1小时,由以上步骤1的产物(248mg, 0.522mmol, 95%纯度)、铁粉(307mg, 5.49mmol)及NH₄Cl (35mg, 0.659mmol)于IPA (10ml)和水(1ml)中反应,分离出呈浅黄色泡沫的标题化合物(215mg, 0.485mmol, 95%纯度)。LCMS (方法1): m/z 422 (M+H)⁺, 1.78min。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) (2:1比率的两种旋转异构体) δ7.99 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.50 (br s, 1H, 主要), 7.43-7.37 (m, 1H及1H次要), 7.31 (dd, J=2.9, 1.3Hz, 1H), 7.23 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.17 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.01 (d, J=2.6Hz, 1H), 6.77-6.71 (d, J=4.7Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 2.45-2.27 (m, 4H), 2.05-1.88 (m, 1H), 1.88-1.66 (m, 1H), 1.34 (br s, 9H, 主要), 1.16 (br s, 9H, 次要)。

[1053] 中间体16: (1-(4-(5-氨基-3-(2-甲基噻吩-3-基)吡啶-2-基)苯基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯

[1054]

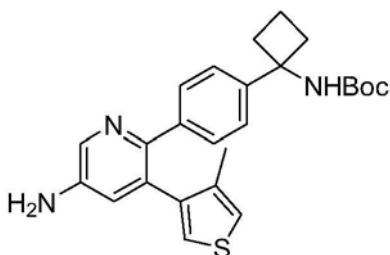


[1055] 步骤1: (1-(4-(3-(2-甲基噻吩-3-基)-5-硝基吡啶-2-基)苯基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯: 使用与中间体1步骤2中基本上相同的程序,除了使用Celite®代替玻璃微纤维过滤器进行过滤,由中间体8步骤2的产物(300mg, 0.743mmol)、(2-甲基噻吩-3-基)硼酸(127mg, 0.891mmol)、四-(三苯基膦)钯(0)(86mg, 0.074mmol)及2M Na₂CO₃(aq)(836μl, 1.67mmol)反应(其一起于二噁烷(5ml)中反应),分离出呈黄色固体的标题化合物(290mg, 0.623mmol)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)(2:1比率的两种旋转异构体)δ9.44(d, J=2.6Hz, 1H), 8.44(d, J=2.5Hz, 1H), 7.61(br s, 1H, 主要), 7.45(br s, 1H, 次要), 7.40-7.30(m, 5H), 6.96(d, J=5.3Hz, 1H), 2.44-2.26(m, 4H), 2.05-1.86(m, 4H), 1.83-1.69(m, 1H), 1.33(br s, 9H, 主要), 1.14(br s, 9H, 次要)。

[1056] 步骤2: (1-(4-(5-氨基-3-(2-甲基噻吩-3-基)吡啶-2-基)苯基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯: 使用与中间体3步骤3中基本上相同的程序,由以上步骤1的产物(290mg, 0.623mmol)、铁粉(348mg, 6.23mmol)及NH₄Cl(35.9mg, 0.670mmol)于IPA(30ml)和水(5ml)中反应,分离出呈白色固体的标题化合物(215mg, 0.445mmol, 90%纯度)。LCMS(方法1): m/z 436 (M+H)⁺, 1.76min。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)(2:1比率的两种旋转异构体)δ8.03(d, J=2.7Hz, 1H), 7.49(br s, 1H, 主要), 7.36(br s, 1H, 次要), 7.26(d, J=5.2Hz, 1H), 7.18(d, J=8.6Hz, 2H), 7.13(d, J=8.6Hz, 2H), 6.83(d, J=2.6Hz, 1H), 6.81(d, J=5.1Hz, 1H), 5.45(s, 2H), 2.43-2.25(m, 4H), 2.04-1.90(m, 1H), 1.88(s, 3H), 1.82-1.67(m, 1H), 1.32(s, 9H, 主要), 1.14(s, 9H, 次要)。

[1057] 中间体17: (1-(4-(5-氨基-3-(4-甲基噻吩-3-基)吡啶-2-基)苯基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯

[1058]

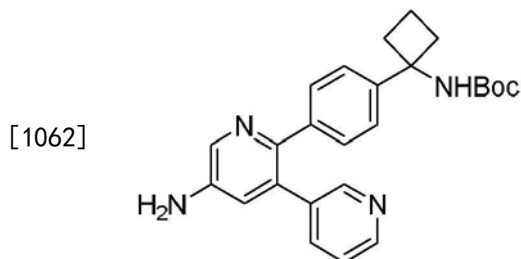


[1059] 步骤1: (1-(4-(3-(4-甲基噻吩-3-基)-5-硝基吡啶-2-基)苯基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯: 使用与中间体1步骤2中基本上相同的程序,除了使用Celite®代替玻璃微纤维过滤器进行过滤,由中间体8步骤2的产物(250mg, 0.619mmol)、(4-甲基噻吩-3-基)硼酸(105mg, 0.743mmol)、四-(三苯基膦)钯(0)(71.5mg, 0.062mmol)及2M Na₂CO₃(aq)(696μl, 1.39mmol)反应(其一起于二噁烷(5ml)中反应),分离出呈黄色固体的标题化合物(187mg)。此物质不经分析即用于后续反应中。

[1060] 步骤2: (1-(4-(5-氨基-3-(4-甲基噻吩-3-基)吡啶-2-基)苯基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯

叔丁酯：使用与中间体3步骤3中基本上相同的程序，由以上步骤1的产物(185mg)、铁粉(222mg, 3.97mmol)及NH₄Cl(22.9mg, 0.428mmol)于IPA(30ml)和水(5ml)中反应，分离出呈白色固体的标题化合物(133mg, 0.275mmol, 90%纯度)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) (2:1比率的两种旋转异构体) δ8.04(d, J=2.7Hz, 1H), 7.48(br s, 1H), 7.33(d, J=3.2Hz, 1H), 7.16(s, 4H), 7.07(s, 1H), 6.82(d, J=2.7Hz, 1H), 5.46(s, 2H), 2.42-2.22(m, 4H), 2.05-1.86(m, 1H), 1.83-1.67(m, 1H), 1.60(s, 3H), 1.32(br s, 9H, 主要), 1.12(br s, 9H, 次要)。

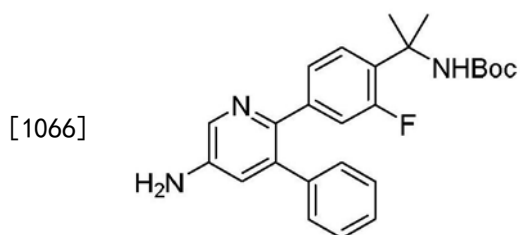
[1061] 中间体18: (1-(4-(5-氨基-[3,3'-联吡啶]-2-基)苯基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯



[1063] 步骤1: (1-(4-(5-硝基-[3,3'-联吡啶]-2-基)苯基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯：使用与中间体1步骤2中基本上相同的程序，除了将反应混合物在110℃下加热并使用Celite®代替玻璃微纤维过滤器进行过滤，由中间体8步骤2的产物(250mg, 0.619mmol)、吡啶-3-基硼酸(76mg, 0.619mmol)、四-(三苯基膦)钯(0)(36mg, 0.031mmol)及2M Na₂CO₃(aq)(696μl, 1.39mmol)反应(其一起于二噁烷(4ml)中反应)，分离出呈黄色固体的标题化合物(225mg, 0.494mmol, 98%纯度)。LCMS(方法1): m/z 447.1 (M+H)⁺, 2.36min。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) (2:1比率的两种旋转异构体) δ9.49(d, J=2.5Hz, 1H), 8.65(d, J=2.5Hz, 1H), 8.55(dd, J=4.8, 1.3Hz, 1H), 8.48(d, J=1.9Hz, 1H), 7.74(dt, J=7.8, 1.9Hz, 1H), 7.60(br s, 1H, 主要), 7.42(br s, 1H, 次要), 7.39(dd, J=7.8, 4.8Hz, 1H), 7.32(s, 4H), 2.44-2.26(m, 4H), 2.07-1.90(m, 1H), 1.89-1.65(m, 1H), 1.33(br s, 9H, 主要), 1.11(br s, 9H, 次要)。

[1064] 步骤2: (1-(4-(5-氨基-[3,3'-联吡啶]-2-基)苯基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯：使用与中间体3步骤3中基本上相同的程序，除了将反应混合物加热1小时，由以上步骤1的产物(223mg, 0.489mmol, 98%纯度)、铁粉(279mg, 4.39mmol)及NH₄Cl(32mg, 0.599mmol)于IPA(5ml)和水(0.5ml)中反应，分离出呈浅黄色固体的标题化合物(195mg, 0.495mmol, 98%纯度)。LCMS(方法1): m/z 417 (M+H)⁺, 1.45min。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) (2:1比率的两种旋转异构体) δ8.46(dd, J=4.8, 1.5Hz, 1H), 8.34(d, J=1.8Hz, 1H), 8.07(d, J=2.6Hz, 1H), 7.64-7.24(m, 3H), 7.19(d, J=8.4Hz, 2H), 7.10(d, J=8.1Hz, 2H), 6.94(d, J=2.6Hz, 1H), 5.57(s, 2H), 2.43-2.21(m, 4H), 2.04-1.87(m, 1H), 1.85-1.63(m, 1H), 1.33(br s, 9H, 主要), 1.11(br s, 9H, 次要)。

[1065] 中间体19: (2-(4-(5-氨基-3-苯基吡啶-2-基)-2-氟苯基)丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯



[1067] 步骤1: 2-(4-溴-2-氟苯基)丙烷-2-胺: 用甲基溴化镁 (30.0ml, 90.0mmol, 3M的Et₂O溶液) 处理4-溴-2-氟苯甲腈 (6.00g, 30.0mmol) 于Et₂O (100ml) 中的溶液。搅拌所得混合物30分钟, 并且接着添加异丙醇钛 (IV) (8.79ml, 30.0mmol)。将混合物在回流下加热18小时, 接着冷却至0℃并缓慢用10%NaOH (aq) (50ml) 猝灭。将所得混合物在室温下搅拌30分钟, 并且接着用5%Na₂CO₃ (aq) (200ml) 稀释并用Et₂O (3×200ml) 萃取。真空浓缩合并的萃取物并使残余物在1M HCl (aq) 与Et₂O之间分配。分离各相并且将水相用Et₂O (100ml) 洗涤。接着, 将水相冷却至0℃, 通过添加20%NaOH (aq) 碱化, 并且接着用Et₂O (3×200ml) 萃取。将合并的萃取物经MgSO₄干燥, 过滤并真空浓缩, 得到呈黄色油状物的标题化合物 (4.43g, 18.1mmol, 95%纯度)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.57 (dd, J=9.2, 8.4Hz, 1H), 7.41 (dd, J=11.8, 2.0Hz, 1H), 7.35 (ddd, J=8.4, 2.0, 0.5Hz, 1H), 2.01 (s, 2H), 1.39 (d, J=1.3Hz, 6H)。

[1068] 步骤2: (2-(4-溴-2-氟苯基)丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯: 使用与中间体2步骤1中基本上相同的程序, 由以上步骤1的产物 (4.43g, 18.1mmol, 95%纯度) 与Et₃N (2.79ml, 20.0mmol) 和Boc₂O (4.37g, 20.0mmol) 于DCM (100ml) 中反应, 分离出呈白色固体的标题化合物 (3.30g, 9.64mmol, 97%纯度)。LCMS (方法1): m/z 276 (M+H-C₄H₈)⁺, 2.63min。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) (4:1比率的两种旋转异构体) δ 7.41 (dd, J=11.9, 2.0Hz, 1H), 7.35 (dd, J=8.5, 2.1Hz, 1H), 7.32-7.18 (m, 2H), 1.53 (d, J=1.2Hz, 6H), 1.34 (s, 9H, 主要), 1.10 (s, 9H, 次要)。

[1069] 步骤3: (2-(2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯: 使用与中间体2步骤2中基本上相同的程序, 由以上步骤2的产物 (2.30g, 6.71mmol)、双-(频哪醇合)二硼 (2.11g, 8.31mmol)、乙酸铯 (II) (78mg, 0.346mmol)、XPhos (331mg, 0.692mmol) 及乙酸钾 (2.04g, 20.8mmol) 于MeCN (40ml) 中反应, 分离出呈粘性黄色固体的标题化合物 (1.46g, 3.66mmol, 95%纯度)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.41 (dd, J=7.7, 1.2Hz, 1H), 7.32 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.25 (dd, J=12.8, 1.2Hz, 2H), 1.55 (s, 6H), 1.45-0.88 (m, 21H)。

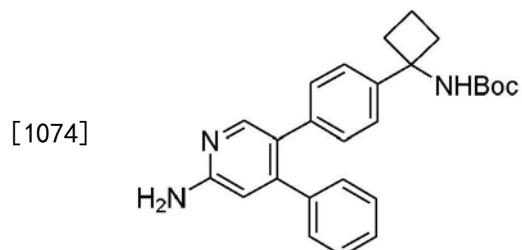
[1070] 步骤4: (2-(4-(3-氯-5-硝基吡啶-2-基)-2-氟苯基)丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯: 使用与中间体1步骤1中基本上相同的程序, 除了将反应混合物在80℃下加热18小时, 由2,3-二氯-5-硝基吡啶 (344mg, 1.78mmol)、以上步骤3的产物 (710mg, 1.78mmol, 95%纯度)、四-(三苯基膦)钯 (0) (0.206mg, 0.178mmol) 及2M Na₂CO₃ (aq) (2.01ml, 4.01mmol) 于二噁烷 (20ml) 中反应, 分离出呈灰白色固体的标题化合物 (477mg, 1.14mmol, 98%纯度)。LCMS (方法1): m/z 354 (M+H-C₄H₈)⁺, 2.68min。

[1071] 步骤5: (2-(2-氟-4-(5-硝基-3-苯基吡啶-2-基)苯基)丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯: 使用与中间体1步骤2中基本上相同的程序, 由以上步骤4的产物 (380mg, 0.908mmol, 98%纯度)、4,4,5,5-四甲基-2-苯基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 (237mg, 1.16mmol)、四-(三苯基膦)钯 (0) (107mg, 0.093mmol) 及2M Na₂CO₃ (aq) (1.04ml, 2.09mmol) 反应 (其一起于二噁烷 (15ml) 中反应), 分离出呈浅黄色油状物的标题化合物 (355mg, 0.747mmol, 95%纯度)。LCMS (方法1): m/z 396 (M+H-C₄H₈)⁺ (ES⁺), 2.86min。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) (3:1比率的两种旋转异构体) δ 9.46 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.52 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.45-7.29 (m, 5H), 7.29-6.93 (m, 4H), 1.53 (s, 6H), 1.33 (s, 9H, 主要), 1.09 (s, 9H, 次要)。

[1072] 步骤6: (2-(4-(5-氨基-3-苯基吡啶-2-基)-2-氟苯基)丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁

酯：使用与中间体1步骤3中基本上相同的程序，由以上步骤5的产物(350mg, 0.744mmol, 95%纯度)、铁粉(433mg, 7.75mmol)及NH₄Cl(53.9mg, 1.01mmol)于IPA(23ml)和水(2ml)中反应，分离出呈白色固体的标题化合物(265mg, 0.604mmol, 96%纯度)。LCMS(方法1): m/z 422 (M+H)⁺, 1.81min。

[1073] 中间体20: (1-(4-(6-氨基-4-苯基吡啶-3-基)苯基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯



[1075] 步骤1: (4-溴吡啶-2-基)氨基甲酸苯甲酯：用LiHMDS(48.6ml, 48.6mmol, 1M的THF溶液)处理4-溴吡啶-2-胺(4g, 23.1mmol)于THF(40ml)中的搅拌溶液。15分钟后，将混合物冷却至0℃并用CbzCl(3.80ml, 26.6mmol)于THF(40ml)中的溶液处理并且使所得混合物升温至室温并搅拌过夜。真空浓缩反应混合物并使残余物在EtOAc(100ml)与0.1M HCl(100ml)之间分配。将所得沉淀通过过滤收集，用EtOAc冲洗，并在真空中干燥，得到呈棕褐色固体的标题化合物(3.43g, 10.9mmol, 98%纯度)。LCMS(方法1): m/z 308 (M+H)⁺, 2.37min。

[1076] 步骤2: (4-苯基吡啶-2-基)氨基甲酸苯甲酯：使用与中间体1步骤2中基本上相同的程序，除了将反应混合物在回流下加热过夜，由以上步骤1的产物(3.43g, 10.9mmol, 98%纯度)、苯基硼酸(1.50g, 12.3mmol)、四-(三苯基膦)钯(0)(1.29g, 1.12mmol)及2M Na₂CO₃(aq)(11.2ml, 22.3mmol)于二噁烷(100ml)中反应，分离出呈浅褐色固体的标题化合物(3.02g, 9.82mmol, 99%纯度)。LCMS(方法1): m/z 305 (M+H)⁺, 2.37min。

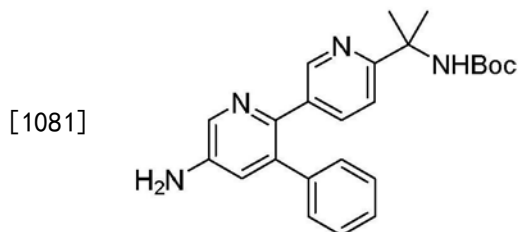
[1077] 步骤3: (5-溴-4-苯基吡啶-2-基)氨基甲酸苯甲酯：在暗处，用NBS(1.94g, 10.9mmol)处理以上步骤2的产物(3.02g, 9.82mmol, 99%纯度)于DCM(100ml)中的搅拌溶液过夜。再添加NBS(0.5g, 2.81mmol)并且在暗处在室温下再搅拌所得混合物3天。将混合物用水(100ml)洗涤，通过相分离滤筒过滤并且真空浓缩有机相。将残余物用MeOH(3×100ml)研磨并将所得固体过滤，用MeOH冲洗，并且在真空中干燥，得到呈浅黄色固体的标题化合物(3.50g, 9.04mmol, 99%纯度)。LCMS(方法1): m/z 384 (M+H)⁺, 2.78min。

[1078] 步骤4: (5-(4-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)环丁基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)氨基甲酸苯甲酯：使用与中间体1步骤1中基本上相同的程序，除了将反应混合物在回流下加热过夜并且接着再用四-(三苯基膦)钯(0)(0.935g, 0.809mmol)及2M Na₂CO₃(aq)(9.10ml, 18.20mmol)处理、随后在回流下再加热24小时，由中间体8步骤1的产物(3.17g, 8.49mmol)、以上步骤3的产物(3.1g, 8.09mmol, 99%纯度)、四-(三苯基膦)钯(0)(0.935g, 0.809mmol)及2M Na₂CO₃(aq)(9.10ml, 18.20mmol)于二噁烷(200ml)中反应，分离出呈浅黄色固体的标题化合物(2.26g, 4.07mmol, 99%纯度)。LCMS(方法1): m/z 550 (M+H)⁺, 3.05min。

[1079] 步骤5: (1-(4-(6-氨基-4-苯基吡啶-3-基)苯基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯：将以上步骤4的产物(2.26g, 4.07mmol, 99%纯度)溶解于EtOH(50ml)和THF(50ml)的混合物中，并用N₂吹扫容器。添加钯(1.75g, 5%w/w于碳上, 87L型糊剂)并且再用N₂吹扫容器。将容器接着

用H₂吹扫,并且接着在室温下在H₂气氛下搅拌总计6天。在此期间用N₂吹扫容器两次并且再添加钯(1.75g,5%w/w于碳上,87L型糊剂),随后更换H₂气氛。在反应结束时,用N₂吹扫容器,将反应混合物通过Celite®过滤,用MeOH(50ml)洗涤,并在真空中浓缩,得到呈深褐色固体的标题化合物(1.61g,3.80mmol,98%纯度)。LCMS(方法1):m/z 416 (M+H)⁺,1.73min。

[1080] 中间体21: (2-(5-氨基-3-苯基-[2,3'-联吡啶]-6'-基)丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯



[1082] 步骤1: 2-(5-溴吡啶-2-基)丙-2-胺: 在0℃下,将甲基溴化镁(5.46ml,16.4mmol,3M的Et₂O溶液)缓慢添加至5-溴吡啶甲腈(1g,5.46mmol)于甲苯(50ml)中的搅拌溶液中。在室温下搅拌所得混合物15分钟,并且接着在100℃下加热3天。用2M HCl(aq)(20ml)猝灭混合物。将水相用4M NaOH(aq)(约25ml)碱化,并且接着用EtOAc(3×100ml)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(100ml)洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并真空浓缩,得到呈橙色油状物的标题化合物(530mg,2.22mmol,90%纯度)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.60(dd,J=2.4,0.8Hz,1H),8.03-7.92(m,1H),7.72-7.60(m,1H),2.28-2.03(brm,2H),1.36(s,6H)。

[1083] 步骤2: (2-(5-溴吡啶-2-基)丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯: 用Boc₂O(858μl,3.70mmol)分批处理以上步骤1的产物(530mg,2.46mmol)和Et₃N(1.37ml,9.86mmol)于THF(60ml)中的混合物。在室温下搅拌所得溶液2小时。在真空中去除溶剂并且使残余物在DCM(200ml)与饱和NaHCO₃(aq)(200ml)之间分配。分离各相并且有机相经MgSO₄干燥,过滤并真空浓缩,得到黄色油状物。将该物质通过柱色谱法(12g滤筒,0-50%EtOAc/异己烷)纯化,得到呈黄色固体的标题化合物(507mg)。此物质不经分析即用于后续反应中。

[1084] 步骤3: (2-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-基)丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯: 使用与中间体10步骤2中基本上相同的程序,由以上步骤2的产物(500mg)、双-(频哪醇合)二硼(483mg,1.90mmol)、乙酸钯(II)(17.8mg,0.079mmol)、XPhos(76mg,0.159mmol)及乙酸钾(467mg,4.76mmol)于MeCN(10ml)中反应,分离出呈浅黄色固体的标题化合物(250mg)。该物质不经分析即直接用于后续反应中。

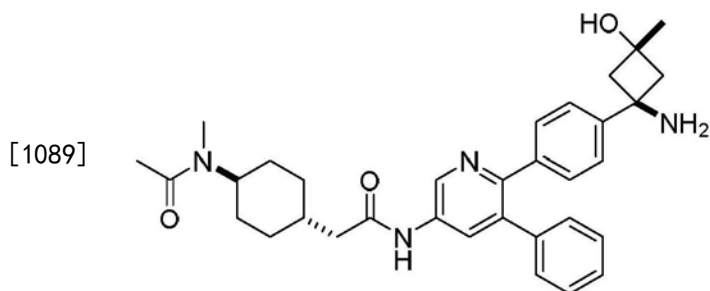
[1085] 步骤4: (2-(3-氯-5-硝基-[2,3'-联吡啶]-6'-基)丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯: 使用与中间体3步骤1中基本上相同的程序,由2,3-二氯-5-硝基吡啶(189mg,0.982mmol)、以上步骤3的产物(250mg)、四-(三苯基膦)钯(0)(103mg,0.089mmol)及2M Na₂CO₃(aq)(1.00ml,2.01mmol)于二噁烷(30ml)中反应,分离出呈浅黄色固体的标题化合物(115mg,0.263mmol,90%纯度)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) (4:1比率的两种旋转异构体) δ9.45(d,J=2.3Hz,1H),8.94(d,J=2.3Hz,1H),8.88(s,1H),8.17(dd,J=8.4,2.4Hz,1H),7.68-7.52(m,1H),7.50-7.31(m,1H),1.56(s,6H),1.37(s,9H,主要),1.07(s,9H,次要)。

[1086] 步骤5: (2-(5-硝基-3-苯基-[2,3'-联吡啶]-6'-基)丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯: 使用与中间体3步骤2中基本上相同的程序,由以上步骤5的产物(111mg,255mmol,90%纯度)、苯基硼酸(43.1mg,0.353mmol)、四-(三苯基膦)钯(0)(32.7mg,0.028mmol)及2M Na₂CO₃

(aq) (318 μ l, 0.636mmol) 于二噁烷 (10ml) 中反应, 分离出呈浅黄色泡沫的标题化合物 (95mg)。该物质不经分析即直接用于后续反应中。

[1087] 步骤6: 2-(5-氨基-3-苯基-[2,3'-联吡啶]-6'-基) 丙烷-2-基) 氨基甲酸叔丁酯: 使用与中间体3步骤3基本上相同的方法, 由以上步骤5的产物 (95mg)、铁粉 (129mg, 2.30mmol) 及NH₄Cl (61.6mg, 1.15mmol) 于IPA (30ml) 和水 (5ml) 中反应, 分离出呈白色固体的标题化合物 (60mg)。该物质不经分析即直接用于后续反应中。

[1088] 实施例1: N-(6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基) 苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基) 环己基) 乙酰胺



[1090] 步骤1: 2-(反式-4-(((苯甲氧基) 羰基) 氨基) 环己基) 乙酸乙酯: 将Et₃N (18.9ml, 135mmol) 添加至2-(反式-4-氨基环己基) 乙酸乙酯盐酸盐 (10g, 45.1mmol) 于DCM (100ml) 中的悬浮液中。将所得混合物在室温下搅拌5分钟, 接着冷却至0℃并用CbzCl (9.66ml, 67.7mmol) 处理。在室温下搅拌反应混合物过夜。使混合物在1M HCl (aq) (100ml) 与DCM (100ml) 之间分配并分离各相。将水相用DCM (2×100ml) 萃取并且将合并的有机相经MgSO₄干燥, 过滤并真空浓缩。将残余物用环己烷研磨, 得到白色固体 (11.5g)。通过柱色谱法 (120g滤筒, 0-100% EtOAc/异己烷) 纯化, 随后再用环己烷研磨, 得到呈白色固体的标题化合物 (7.4g, 22.9mmol, 99%纯度)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.41-7.30 (m, 5H), 5.10 (s, 2H), 4.61 (s, 1H), 4.14 (q, J=7.1Hz, 2H), 3.46 (s, 1H), 2.21 (d, J=6.8Hz, 2H), 2.09-1.99 (m, 2H), 1.86-1.70 (m, 2H), 1.27 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.23-1.04 (m, 4H)。

[1091] 步骤2: 2-(反式-4-(((苯甲氧基) 羰基) (甲基) 氨基) 环己基) 乙酸乙酯: 在0℃下, 将氢化钠 (614mg, 15.3mmol, 60% w/w 于矿物油中) 添加至以上步骤1的产物 (3.5g, 10.9mmol, 99%纯度) 于THF (50ml) 中的搅拌溶液中。在0℃下搅拌所得混合物10分钟, 并且接着添加碘甲烷 (1.37ml, 21.9mmol) 并且在室温下搅拌混合物过夜。将反应混合物用EtOH (2ml) 猝灭, 并且接着用EtOAc (100ml) 稀释并依序用饱和NH₄Cl (aq) (70ml) 和1M HCl (aq) (30ml) 洗涤。将有机相经MgSO₄干燥, 过滤并真空浓缩。将残余物通过柱色谱法 (80g滤筒, 0-50% EtOAc/异己烷) 纯化, 得到标题化合物 (2.85g, 8.46mmol, 99%纯度)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.41-7.28 (m, 5H), 5.16 (s, 2H), 4.15 (q, J=7.1Hz, 2H), 4.03 (br s, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.21 (d, J=7.1Hz, 2H), 1.90-1.82 (m, 2H), 1.78-1.69 (m, 3H), 1.56-1.44 (m, 2H), 1.28 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.23-1.06 (m, 2H)。

[1092] 步骤3: 2-(反式-4-(甲基氨基) 环己基) 乙酸乙酯: 用钯 (1.3g, 1.22mmol, 10% w/w 于碳上) 处理以上步骤2的产物 (6.47g, 19.4mmol) 于EtOH中的溶液。用N₂, 随后H₂吹扫容器。在H₂ (5巴压力) 下, 在室温下搅拌反应混合物4小时。将反应混合物通过玻璃微纤维过滤器过滤, 用MeOH洗涤。真空浓缩滤液, 得到标题化合物 (3.86g, 19.0mmol, 98%纯度)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 4.15 (q, J=7.1Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.47-2.37 (m, 1H), 2.21 (d, J=

6.8Hz, 2H), 2.08-1.98 (m, 2H), 1.89-1.74 (m, 3H), 1.28 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 1.25-1.16 (m, 2H), 1.15-0.99 (m, 2H)。

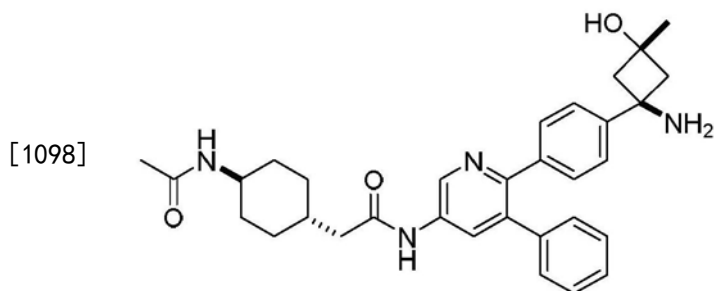
[1093] 步骤4: 2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酸乙酯: 用乙酸酐(2.01ml, 21.3mmol)处理以上步骤3的产物(3.86g, 19.0mmol 98%纯度)及DIPEA(7.44ml, 42.6mmol)于THF(50ml)中的混合物并在室温下搅拌所得混合物过夜。真空浓缩反应混合物并将残余物溶解于DCM(50ml)中, 并且用饱和 NaHCO_3 (aq)(50ml)洗涤, 通过相分离滤筒过滤。将水相用DCM(50ml)萃取并且真空浓缩合并的有机相, 得到呈无色油状物的标题化合物(4.52g)。该物质不经纯化即用于后续反应中。

[1094] 步骤5: 2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酸: 将LiOH(1.35g, 56.2mmol)添加至以上步骤4的产物(4.52g)于THF(30ml)和水(10ml)中的搅拌溶液中。在室温下搅拌所得混合物过夜。将溶液用1M HCl(aq)酸化并用EtOAc($3 \times 60\text{ml}$)萃取。将合并的有机相经 MgSO_4 干燥, 过滤并真空浓缩, 得到呈白色固体的标题化合物(3.34g), 其不经分析即直接用于后续反应中。

[1095] 步骤6: (反式-3-羟基-3-甲基-1-(4-(5-(2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰氨基)-3-苯基吡啶-2-基)苯基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯: 将中间体1(50mg, 0.112mmol)、以上步骤5的产物(47.9mg)、DIPEA(58.8 μl , 0.337mmol)及HATU(85mg, 0.224mmol)于THF(2ml)中的混合物在室温下搅拌过夜。将反应物在 40°C 下加热6小时, 并且接着冷却并在室温下搅拌过夜。使反应物在饱和 NaHCO_3 (aq)(10ml)与EtOAc(15ml)之间分配。分离各相并且用EtOAc(15ml)萃取水相。将合并的有机相经 MgSO_4 干燥, 过滤并真空浓缩。将残余物通过柱色谱法(4g滤筒, 0-10% MeOH/DCM)纯化, 得到呈白色固体的标题化合物(64mg, 0.097mmol, 97%纯度)。LCMS(方法1): 293 ($\text{M}+2\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8$) $^{2+}$, 321 ($\text{M}+2\text{H}$) $^{2+}$, 1.99min。

[1096] 步骤7: N-(6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺: 用含90% (v/v) TFA的水(2ml)处理以上步骤6的产物(64mg, 0.097mmol, 97%纯度), 在室温下搅拌1.5小时。用MeOH稀释反应混合物并将其装载至SCX柱上。将该柱用MeOH洗涤并用0.7M氨的MeOH溶液洗脱产物。在真空中去除溶剂, 得到呈白色固体的标题化合物(29mg, 0.053mmol, 98%纯度)。LCMS(方法2): m/z 541 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 1.65min。 ^1H NMR(400MHz, 363K, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.93 (s, 1H), 8.81 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 8.05 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.39-7.17 (m, 9H), 4.42 (s, 1H), 2.85-2.67 (m, 4H), 2.49-2.41 (m, 2H), 2.33-2.26 (m, 2H), 2.26-2.17 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.91-1.74 (m, 3H), 1.72-1.48 (s, 4H), 1.51 (s, 3H), 1.28-1.11 (m, 2H)。

[1097] 实施例2: 2-(反式-4-乙酰氨基环己基)-N-(6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)乙酰胺



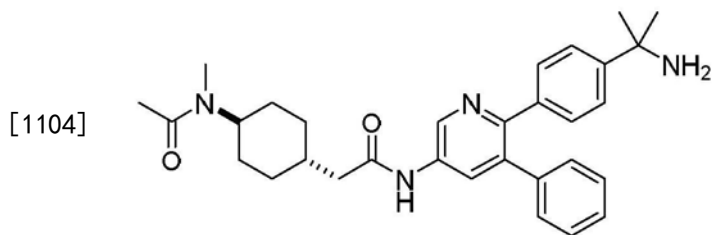
[1099] 步骤1: 2-(反式-4-乙酰氨基环己基) 乙酸乙酯: 使用与实施例1步骤4中基本上相同的程序, 除了在室温下搅拌反应混合物18小时, 由2-(反式-4-氨基环己基) 乙酸乙酯盐酸盐 (1g, 4.51mmol)、乙酸酐 (0.469ml, 4.96mmol) 及DIPEA (1.73ml, 9.92mmol) 于THF (10ml) 中反应, 分离出呈絮凝白色固体的标题化合物 (1.18g)。该物质不经纯化即用于后续反应中。

[1100] 步骤2: 2-(反式-4-乙酰氨基环己基) 乙酸: 将以上步骤1的产物 (1.18g) 溶解于THF (10ml) 和MeOH (1ml) 中并且用2M LiOH(aq) (3.11ml, 6.23mmol) 处理。在室温下搅拌所得混合物18小时。真空浓缩反应混合物并且将残余物用水 (2ml) 稀释并用1M HCl (aq) 酸化。将所得白色沉淀通过过滤收集, 用水洗涤。用EtOAc (2×20ml) 萃取水相并且将合并的萃取物经MgSO₄干燥, 过滤, 与先前分离的固体合并, 并真空浓缩, 得到呈絮凝白色固体的标题化合物 (767mg, 3.48mmol, 95%纯度)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.69 (d, J=7.8Hz, 1H), 3.54-3.32 (m, 1H, 被H₂O遮蔽), 2.09 (d, J=7.0Hz, 2H), 1.80-1.66 (m, 4H), 1.76 (s, 3H), 1.58 (ttt, J=10.4, 6.8, 3.4Hz, 1H), 1.22-1.06 (m, 2H), 1.06-0.92 (m, 2H)。

[1101] 步骤3: (反式-1-(4-(5-(2-(反式-4-乙酰氨基环己基) 乙酰氨基)-3-苯基吡啶-2-基) 苯基)-3-羟基-3-甲基环丁基) 氨基甲酸叔丁酯: 用DIPEA (138μl, 0.786mmol) 处理以上步骤2的产物 (47mg, 0.224mmol, 95%纯度)、中间体1 (70mg, 0.157mmol) 及HATU (119mg, 0.314mmol) 于DMF中的搅拌溶液并且在50℃下将所得混合物加热过夜。再添加HATU (59.7mg, 0.157mmol) 及DIPEA (54.9μl, 0.314mmol) 并且再继续加热24小时。将反应混合物倒入EtOAc (100ml) 中并依序用饱和NaHCO₃ (aq) (50ml)、水 (3×50ml) 和盐水 (50ml) 洗涤。将有机相经MgSO₄干燥, 过滤并真空浓缩。将残余物通过柱色谱法 (12g滤筒, 0-15% MeOH/DCM) 纯化, 得到呈褐色固体的标题化合物 (43mg, 0.065mmol, 95%纯度)。LCMS (方法1): m/z 627 (M+H)⁺, 1.82min。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.25 (s, 1H), 8.79 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.12 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.69 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.43-7.15 (m, 9H), 4.96 (s, 1H), 3.53-3.41 (m, 1H), 2.39-2.22 (m, 6H), 1.84-1.67 (m, 8H), 1.39-1.27 (m, 12H), 1.24-0.99 (m, 4H)。

[1102] 步骤4: 2-(反式-4-乙酰氨基环己基)-N-(6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基) 苯基)-5-苯基吡啶-3-基) 乙酰胺: 将TFA (1ml) 添加至以上步骤3的产物 (43mg, 0.065mmol, 95%纯度) 于DCM (2ml) 中的搅拌溶液中。在室温下搅拌所得混合物2小时。用甲苯 (10ml) 稀释混合物并且接着真空浓缩。将残余物通过制备型HPLC (Varian PrepStar, Waters X-Bridge BEH C18, 10-40% MeCN/10mM碳酸氢铵 (aq)) 纯化, 得到呈白色固体的标题化合物 (6mg, 0.011mmol, 99%纯度)。LCMS (方法1): m/z 527 (M+H)⁺; 526 (M-H)⁻, 1.12min。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.25 (s, 1H), 8.79 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.11 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.69 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.43-7.14 (m, 9H), 4.76 (s, 1H), 3.55-3.41 (m, 1H), 2.34-2.30 (m, 2H), 2.26 (d, J=6.7Hz, 2H), 2.17-2.10 (m, 2H), 1.83-1.67 (m, 8H), 1.50 (s, 3H), 1.22-0.99 (m, 4H)。

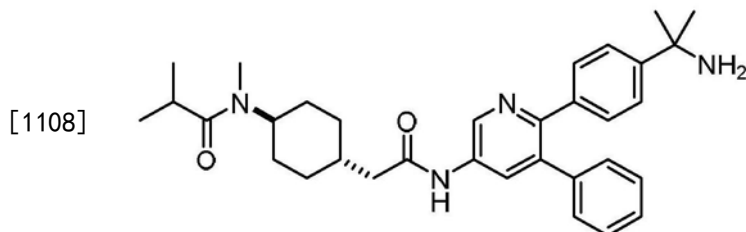
[1103] 实施例3: N-(6-(4-(2-氨基丙烷-2-基) 苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基) 环己基) 乙酰胺



[1105] 步骤1: 2-(4-(5-(2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰氨基)-3-苯基吡啶-2-基)苯基)丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯: 使用与实施例1步骤6中基本上相同的程序, 除了将反应混合物在50℃下加热过夜并且接着后处理, 由中间体2 (40mg, 0.099mmol)、实施例1步骤5的产物 (42.3mg)、DIPEA (51.9μl, 0.297mmol) 及HATU (83mg, 0.218mmol) 于THF (2ml) 和DMF (500μL) 的混合物中反应, 分离出呈米色固体的标题化合物 (37.7mg, 0.059mmol, 94% 纯度)。LCMS (方法1): m/z 272 ($M+2H-C_4H_8$)²⁺, 300 ($M+2H$)²⁺, 2.29min。

[1106] 步骤2: N-(6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺: 使用与实施例1步骤7中基本上相同的程序, 由以上步骤1的产物 (37.7mg, 0.059mmol, 94% 纯度) 与含90% (v/v) TFA的水 (2ml) 反应, 分离出呈黄色固体的标题化合物 (21.8mg, 0.042mmol, 97% 纯度)。LCMS (方法2): m/z 242 ($M+2H-NH_3$)²⁺, 250 ($M+2H$)²⁺, 499 ($M+H$)⁺, 1.80min。¹H NMR (400MHz, 363K, DMSO- d_6) δ 9.92 (s, 1H), 8.81 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.47-7.10 (m, 9H), 2.77 (s, 3H), 2.30 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.07-1.72 (m, 7H), 1.58 (s, 4H), 1.37 (s, 6H), 1.29-1.09 (m, 2H)。

[1107] 实施例4: N-(反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基异丁酰胺



[1109] 步骤1: 2-(反式-4-(((苯甲氧基)羰基)(甲基)氨基)环己基)乙酸: 将LiOH (77mg, 3.22mmol) 添加至实施例1步骤2的产物 (536mg, 1.61mmol) 于THF (6ml)、MeOH (0.5ml, 12.4mmol) 及水 (1ml) 中的搅拌溶液中。在室温下搅拌所得混合物过夜。将溶液用1M HCl (aq) 酸化并用EtOAc (3×10ml) 萃取。将合并的有机萃取物经MgSO₄干燥, 过滤并真空浓缩, 得到呈白色固体的标题化合物 (504mg, 1.568mmol, 98% 纯度)。¹H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 7.39-7.28 (m, 5H), 5.14 (s, 2H), 3.99 (br s, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.25 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 1.92-1.83 (m, 2H), 1.77-1.66 (m, 3H), 1.57-1.42 (m, 2H), 1.24-1.06 (m, 2H)。

[1110] 步骤2: (反式-4-(2-((6-(4-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸苯甲酯: 用T3P (1.16ml, 1.97mmol, 50% w/w 于EtOAc中) 处理中间体2 (291mg, 0.720mmol)、以上步骤1的产物 (200mg, 0.622mmol, 98% 纯度) 及Et₃N (548μl, 3.93mmol) 于EtOAc (3ml) 和THF (0.5ml) 中的溶液并且在50℃下加热所得混合物过夜。将反应混合物用饱和NaHCO₃ (aq) (10ml) 猝灭并用EtOAc (2×15ml) 萃取。将合并的有机萃取物经MgSO₄干燥, 过滤并真空浓缩。将残余物通过柱色谱法

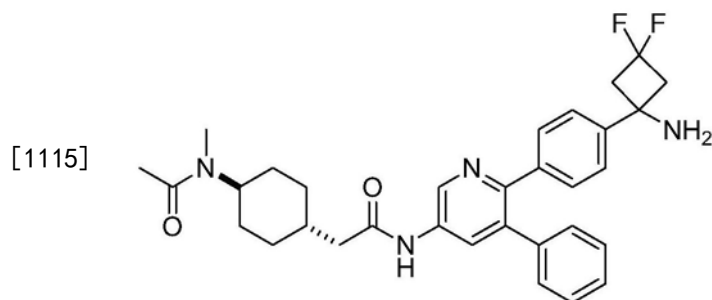
(12g滤筒, 0-5% MeOH/DCM) 纯化, 得到呈米色固体的标题化合物 (226mg, 0.311mmol, 95% 纯度)。LCMS (方法1): m/z 691 (M+H)⁺, 2.80min。

[1111] 步骤3: (2-(4-(5-(2-(反式-4-(甲基氨基)环己基)乙酰氨基)-3-苯基吡啶-2-基)苯基)丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯: 在ThalesNano H-cube®流式反应器 (10% Pd/C, 30×4mm滤筒, 全氢气模式, 50℃, 1ml/min流速), 使以上步骤2的产物 (225mg, 0.310mmol, 95% 纯度) 于MeOH中的溶液氢化。在真空中去除溶剂, 得到呈白色固体的标题化合物 (162mg, 0.289mmol, 99% 纯度)。LCMS (方法1): m/z 279 (M+2H)²⁺, 557 (M+H)⁺, 1.69min。

[1112] 步骤4: (2-(4-(5-(2-(反式-4-(N-甲基异丁酰氨基)环己基)乙酰氨基)-3-苯基吡啶-2-基)苯基)丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯: 将异丁酸酐 (16.7μl, 0.101mmol) 添加至以上步骤3的产物 (28mg, 0.050mmol) 及DIPEA (26.4μl, 0.151mmol) 于THF (2ml) 中的搅拌溶液中。将所得混合物在50℃下加热3天。使混合物在饱和NaHCO₃ (aq) (10ml) 与EtOAc (15ml) 之间分配。分离各相并且将水相用EtOAc (15ml) 萃取。将合并的有机相经MgSO₄干燥, 过滤并真空浓缩。将残余物通过柱色谱法 (4g滤筒, 0-10% MeOH) 纯化, 得到呈白色固体的标题化合物 (17.1mg, 0.026mmol, 97% 纯度)。LCMS (方法1): m/z 314 (M+2H)²⁺, 627 (M+H)⁺, 2.40min。

[1113] 步骤5: N-(反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基异丁酰胺: 使用与实施例1步骤7中基本上相同的程序, 除了搅拌反应混合物过夜, 由以上步骤4的产物 (15mg, 0.023mmol, 97% 纯度) 和含90% (v/v) TFA的水 (2ml) 反应, 分离出呈白色固体的标题化合物 (12mg, 0.021mmol, 96% 纯度)。LCMS (方法1): m/z 255.5 (M+2H-NH₃)²⁺, 264 (M+2H)²⁺, 510 (M+2H-NH₃)²⁺, 527 (M+H)⁺, 1.50min。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.92 (s, 1H), 8.81 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.05 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.41-7.28 (m, 5H), 7.28-7.16 (m, 4H), 2.90-2.75 (m, 4H), 2.46-2.26 (m, 5H), 1.94-1.72 (m, 3H), 1.71-1.49 (m, 4H), 1.38 (s, 6H), 1.30-1.11 (m, 2H), 1.02 (d, J=6.7Hz, 6H)。

[1114] 实施例5: 2-(反式-4-乙酰氨基环己基)-N-(6-(4-(1-氨基-3,3-二氟环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)乙酰胺

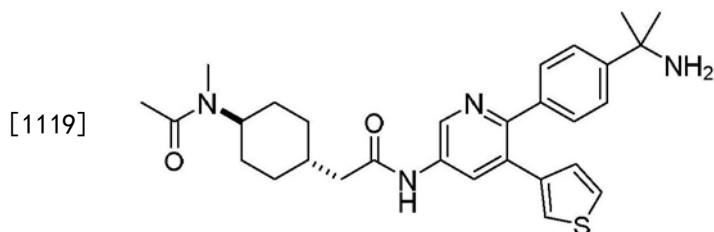


[1116] 步骤1: (1-(4-(5-(2-(反式-4-乙酰氨基环己基)乙酰氨基)-3-苯基吡啶-2-基)苯基)-3,3-二氟环丁基)氨基甲酸叔丁酯: 用DIPEA (0.077μl, 0.465mmol) 处理实施例1步骤5的产物 (26.5mg) 和HATU (101mg, 0.266mmol) 于DMF (5ml) 中的搅拌溶液。在室温下搅拌所得混合物30分钟, 并且接着添加中间体3 (30mg, 0.066mmol)。将所得混合物在50℃下加热过夜。将反应混合物用饱和NaHCO₃ (aq) (100ml) 稀释, 并用EtOAc (3×50ml) 萃取。将合并的有机萃取物依序用水 (3×50ml) 和盐水 (50ml) 洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并真空浓缩。将残余物通过柱色谱法 (40g滤筒, 0-15% MeOH/DCM) 纯化, 得到呈褐色固体的标题化合物 (32mg, 0.046mmol, 90% 纯度)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) (5:4比率的两种旋转异构体) δ 10.27 (s,

1H), 8.80 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.12 (dd, J=2.3, 0.9Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.41-7.13 (m, 9H), 4.31-4.16 (m, 1H, 主要), 3.60-3.50 (m, 1H, 次要), 3.15-2.90 (m, 4H), 2.79 (s, 3H, 主要), 2.67 (s, 3H, 次要), 2.31-2.25 (m, 2H), 2.02 (s, 3H, 次要), 1.97 (s, 3H, 主要), 1.66-1.73 (m, 3H), 1.72-0.97 (m, 15H)。

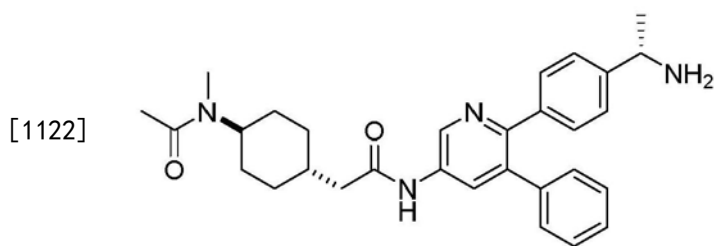
[1117] 步骤2: 2-(反式-4-乙酰氨基环己基)-N-(6-(4-(1-氨基-3,3-二氟环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)乙酰胺: 使用与实施例2步骤4中基本上相同的程序, 由以上步骤1的产物 (32mg, 0.046mmol, 90%纯度) 与TFA (0.5ml) 于DCM (2ml) 中反应, 分离出呈白色固体的标题化合物 (7mg, 0.013mmol, 99%纯度)。LCMS (方法1): m/z 533 (M+H)⁺, 1.35min。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, 363K) δ 9.94 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.07 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.40-7.17 (m, 9H), 3.01 (m, 1H) (在水峰之下), 2.87-2.62 (m, 5H), 2.34-2.44 (m, 1H), 2.30 (d, J=6.7Hz, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.93-1.75 (m, 3H), 1.70-1.49 (m, 3H), 1.30-1.07 (m, 2H)。

[1118] 实施例6: N-(6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-(噻吩-3-基)吡啶-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺



[1120] 用T3P (0.216ml, 0.366mmol, 50% w/w 于EtOAc中) 处理中间体4 (50mg, 91.5μmol, 75%纯度)、实施例1步骤5的产物 (31.2mg) 及Et₃N (0.102ml, 0.733mmol) 于EtOAc (1.5ml) 中的混合物并在室温下搅拌所得混合物过夜。将反应混合物用饱和NaHCO₃ (aq) (50ml) 猝灭并用EtOAc (2×50ml) 萃取。将合并的有机萃取物经MgSO₄干燥, 过滤并真空浓缩。将残余物悬浮于DCM (2ml) 中, 并且接着添加TFA (1ml, 12.98mmol) 并在室温下搅拌所得混合物1小时, 接着真空浓缩。为了去除残余TFA, 将残余物三次再悬浮于甲苯 (20ml) 及真空浓缩。接着, 将残余物通过制备型HPLC (Gilson 215, Waters X-Bridge Prep-C18, 5μm, 19×50mm柱, 20-80% MeCN/10mM碳酸氢铵 (aq)) 纯化, 得到呈白色固体的标题化合物 (25mg, 0.050mmol, 99%纯度)。LCMS (方法1): m/z 505 (M+H)⁺, 503 (M-H)⁻, 1.32min。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) (4:3比率的两种旋转异构体) δ 10.24 (s, 1H), 8.76 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.13 (dd, J=2.5, 1.0Hz, 1H), 7.57-7.36 (m, 4H), 7.31-7.14 (m, 2H), 6.74 (dd, J=5.0, 1.3Hz, 1H), 4.30-4.17 (m, 1H, 主要), 3.60-3.48 (m, 1H, 次要), 2.79 (s, 3H, 主要), 2.66 (s, 3H, 次要), 2.30-2.21 (m, 2H), 2.01 (s, 3H, 次要), 1.96 (s, 3H, 主要), 1.90-1.70 (m, 5H), 1.69-1.40 (m, 4H), 1.34 (s, 6H), 1.27-1.02 (m, 2H)。

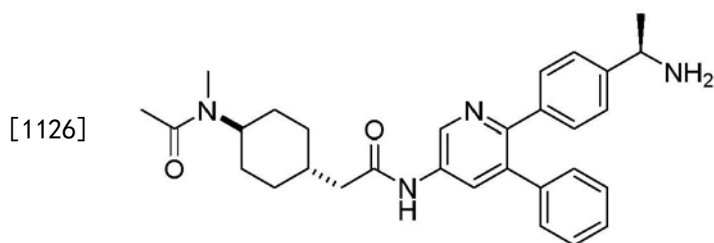
[1121] 实施例7: N-(6-(4-((S)-1-氨基乙基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺



[1123] 步骤1: ((S)-1-(4-(5-(2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰氨基)-3-苯基吡啶-2-基)苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯: 使用与实施例1步骤6中基本上相同的程序,除了将反应混合物在50℃下加热过夜并且接着后处理,由中间体5 (50mg, 0.119mmol, 93%纯度)、实施例1步骤5的产物 (55mg)、DIPEA (67.3μl, 0.385mmol) 及HATU (98mg, 0.257mmol) 于THF (2ml) 中反应,分离出呈白色固体的标题化合物 (69mg, 0.114mmol, 97%纯度)。LCMS (方法1): m/z 293 ($M+2H$)²⁺, 2.20min。

[1124] 步骤2: N-(6-(4-((S)-1-氨基乙基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺: 使用与实施例1步骤7中基本上相同的程序,除了使反应混合物在室温下静置3小时,由以上步骤1的产物 (68mg, 0.114mmol, 97%纯度) 和含90% (v/v) TFA的水 (2ml) 反应,分离出呈白色固体的标题化合物 (12mg, 0.024mmol, 98%纯度)。在后处理后,将产物通过制备型HPLC (Waters FractionLynx, Waters X-Bridge Prep-C18, 5μm, 19×50mm柱, 20-50% MeCN/10mM碳酸氢铵 (aq)) 纯化。LCMS (方法2): m/z 234.5 ($M+2H-NH_3$)²⁺, 243 ($M+2H$)²⁺, 485 ($M+H$)⁺; 483 ($M-H$)⁻, 1.67min。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, 363K) δ 9.93 (s, 1H), 8.81 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.05 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.40-7.27 (m, 4H), 7.27-7.13 (m, 8H), 3.97 (q, J=6.6Hz, 1H), 2.77 (br s, 3H), 2.30 (d, J=6.8Hz, 2H), 2.00 (br s, 3H), 1.94-1.46 (m, 6H), 1.27-1.17 (m, 4H)。

[1125] 实施例8: N-(6-(4-((R)-1-氨基乙基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺

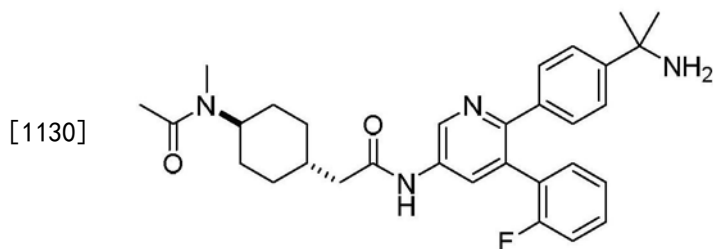


[1127] 步骤1: ((R)-1-(4-(5-(2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰氨基)-3-苯基吡啶-2-基)苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯: 使用与实施例1步骤6中基本上相同的程序,除了在室温下搅拌反应混合物过夜并且接着再在40℃下加热24小时,由中间体6 (50mg, 0.115mmol, 92%纯度)、实施例1步骤5的产物 (55mg)、DIPEA (67.3μl, 0.385mmol) 及HATU (98mg, 0.257mmol) 于THF (2ml) 中反应,分离出呈白色固体的标题化合物 (66mg, 0.111mmol, 98%纯度)。LCMS (方法1): m/z 293 ($M+2H$)²⁺, 2.24min。

[1128] 步骤2: N-(6-(4-((R)-1-氨基乙基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺: 使用与实施例1步骤7中基本上相同的程序,除了使反应混合物静置2小时,由以上步骤1的产物 (58mg, 0.098mmol, 98%纯度) 和含90% (v/v) TFA的水 (2ml) 反应,分离出呈白色固体的标题化合物 (47mg, 0.095mmol, 98%纯度)。LCMS (方法2):

m/z 234 ($M+2H-NH_2$)²⁺, 243 ($M+2H$)²⁺, 485 ($M+H$)⁺, 1.70min。¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.92 (s, 1H), 8.81 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.39-7.27 (m, 3H), 7.27-7.13 (m, 6H), 3.98 (q, $J=6.6$ Hz, 1H), 2.77 (br s, 3H), 2.30 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.92-1.72 (m, 4H), 1.72-1.43 (m, 4H), 1.26 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 1.23-1.10 (m, 2H)。

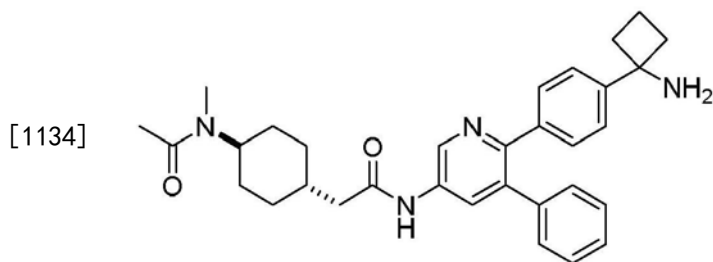
[1129] 实施例9: N-(6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-(2-氟苯基)吡啶-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺



[1131] 步骤1: (2-(4-(3-(2-氟苯基)-5-(2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰氨基)吡啶-2-基)苯基)丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯: 用DIPEA (41.4 μ l, 0.237mmol) 处理中间体7 (27.8mg, 0.130mmol) 及HATU (58.6mg, 0.154mmol) 于DMF (1ml) 中的溶液并且搅拌所得混合物30分钟, 之后添加实施例1步骤5的产物 (50mg) 并在室温下搅拌反应混合物16小时。将混合物用EtOAc (20ml) 稀释并依序用饱和NaHCO₃ (aq) (15ml)、水 (15ml) 和盐水 (15ml) 洗涤。将有机相经MgSO₄干燥, 过滤并真空浓缩。将残余物通过制备型HPLC (Gilson 215, Waters X-Bridge Prep-C18, 5 μ m, 19 \times 50mm柱, 40-70% MeCN/10mM碳酸氢铵 (aq)) 纯化, 得到呈白色固体的标题化合物 (54mg)。此物质不经分析即用于后续反应中。

[1132] 步骤2: N-(6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-(2-氟苯基)吡啶-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺: 将以上步骤1的产物 (54mg) 溶解于DCM (1ml) 中并且用TFA (0.5ml) 处理。在室温下搅拌所得混合物过夜。将反应混合物装载至SCX柱上。用MeOH洗涤该柱并用0.7M氨的MeOH溶液洗脱产物。在真空中去除溶剂, 得到呈白色固体的标题化合物 (44mg, 0.081mmol, 95%纯度)。LCMS (方法1): m/z 517 ($M+H$)⁺, 515 ($M-H$)⁻, 1.34min。¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) (5:4比率的两种旋转异构体) δ 10.32 (s, 1H), 8.83 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.47-7.12 (m, 9H), 4.28-4.20 (m, 1H, 主要), 3.65-3.49 (m, 1H, 次要), 2.79 (s, 3H, 次要), 2.67 (s, 3H, 主要), 2.37-2.24 (m, 2H), 2.02 (s, 3H, 次要), 1.96 (s, 3H, 主要), 1.91-1.69 (m, 3H), 1.69-1.42 (m, 4H), 1.34 (s, 6H), 1.28-1.02 (m, 2H)。

[1133] 实施例10: N-(6-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺



[1135] 步骤1: (反式-4-(2-((6-(4-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸苯甲酯: 使用与实施例4步骤2中基本

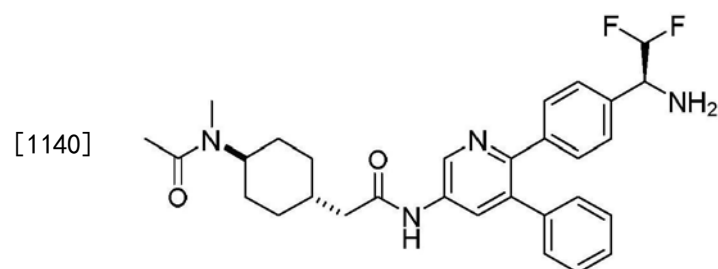
上相同的程序,除了在室温下搅拌反应混合物,由中间体8 (277mg, 0.668mmol)、实施例4步骤1的产物 (203.9mg, 0.668mmol)、Et₃N (558μl, 4.01mmol) 及T3P (1.18ml, 2.00mmol, 50%w/w于EtOAc中) 于EtOAc (3ml) 和THF (0.5ml) 中反应,分离出呈米色固体的标题化合物 (355mg, 0.495mmol, 98%纯度)。HPLC (方法1): R_T 3.72min。

[1136] 步骤2: (1-(4-(5-(2-(反式-4-(甲基氨基)环己基)乙酰氨基)-3-苯基吡啶-2-基)苯基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯: 使用与实施例4步骤3中基本上相同的程序,由以上步骤1的产物 (353mg, 0.492mmol, 98%纯度) 氢化,分离出标题化合物 (228mg, 0.389mmol, 97%纯度)。LCMS (方法1): m/z 285 (M+2H)²⁺, 569 (M+H)⁺, 1.75min。

[1137] 步骤3: (1-(4-(5-(2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰氨基)-3-苯基吡啶-2-基)苯基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯: 使用与实施例4步骤4中基本上相同的程序,由乙酸酐 (13.3μl, 0.141mmol)、以上步骤2的产物 (40mg, 0.068mmol, 97%纯度) 及DIPEA (36.8μl, 0.211mmol) 于THF (2ml) 中反应,分离出呈白色固体的标题化合物 (5mg, 8.19μmol)。LCMS (方法1): m/z 306 (M+2H)²⁺, 611 (M+H)⁺, 2.26min。

[1138] 步骤4: N-(6-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺: 使用与实施例1步骤7中基本上相同的程序,除了搅拌反应混合物3小时,由以上步骤3的产物 (5mg, 8.19μmol) 和含90% (v/v) TFA的水 (2ml) 反应,分离出呈白色固体的标题化合物 (4mg, 7.22μmol, 97%纯度)。LCMS (方法1): m/z 511 (M+H)⁺, 1.39min。¹H NMR (400MHz, 363K, DMSO-d₆) (5:4比率的两种旋转异构体) δ 9.94 (s, 1H), 8.82 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.06 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.39-7.23 (m, 7H), 7.23-7.17 (m, 2H), 4.20 (br s, 1H, 次要), 3.60 (br s, 1H, 主要), 2.77 (br s, 3H), 2.47-2.38 (m, 2H), 2.30 (d, J=6.8Hz, 2H), 2.19-2.09 (m, 2H), 2.08-1.94 (m, 4H), 1.92-1.74 (m, 3H), 1.74-1.44 (m, 5H), 1.33-1.08 (m, 2H)。

[1139] 实施例11: N-(6-(4-((S)-1-氨基-2,2-二氟乙基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺

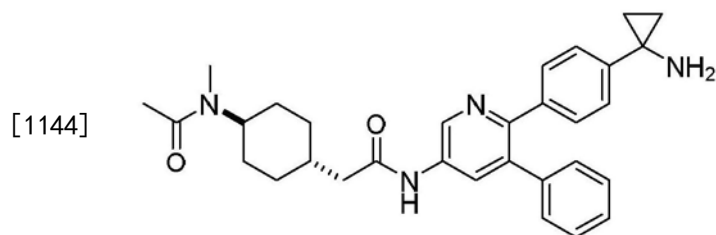


[1141] 步骤1: ((S)-2,2-二氟-1-(4-(5-(2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰氨基)-3-苯基吡啶-2-基)苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯: 使用与实施例1步骤6中基本上相同的程序,除了在室温下搅拌反应混合物过夜并且接着后处理,由中间体9 (51mg, 0.120mmol)、实施例1步骤5的产物 (40.9mg)、DIPEA (62.8μl, 0.360mmol) 及HATU (91mg, 0.240mmol) 于THF (2ml) 中反应,分离出呈白色固体的标题化合物 (69mg, 0.109mmol, 98%纯度)。LCMS (方法1): m/z 311 (M+2H)²⁺, 2.32min。

[1142] 步骤2: N-(6-(4-((S)-1-氨基-2,2-二氟乙基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺: 用含90% (v/v) TFA的水 (2ml) 处理以上步骤1的产物 (69mg, 0.109mmol, 98%纯度) 并且使所得混合物在室温下静置3小时。真空浓缩溶剂并且

将残余物通过制备型HPLC (Waters FractionLynx, Waters X-Bridge Prep-C18, 5 μ m, 19 \times 50mm柱, 30-60% MeCN/10mM碳酸氢铵) 纯化, 得到呈白色固体的标题化合物 (30mg, 0.057mmol, 99%纯度)。LCMS (方法2): m/z 261 (M+2H)²⁺, 521 (M+H)⁺, 2.01min。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, 363K) δ 9.94 (br s, 1H), 8.81 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.06 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.47-7.06 (m, 9H), 5.91 (td, J=56.6, 4.2Hz, 1H), 4.12-4.01 (m, 1H), 2.89-2.62 (m, 2H), 2.29 (d, J=6.8Hz, 2H), 2.09-1.72 (m, 8H), 1.70-1.46 (m, 4H), 1.26-1.12 (m, 2H)。

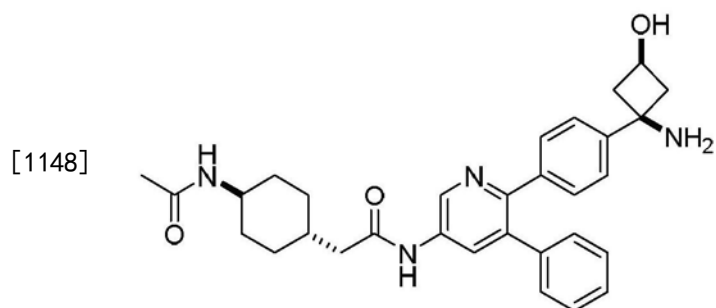
[1143] 实施例12:N-(6-(4-(1-氨基环丙基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺



[1145] 步骤1: (1-(4-(5-(2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺基)-3-苯基吡啶-2-基)苯基)环丙基)氨基甲酸叔丁酯: 使用与实施例1步骤6中基本上相同的程序, 除了在室温下搅拌反应混合物24小时并且接着在40 $^{\circ}$ C下加热过夜, 由中间体10 (50mg, 0.125mmol)、实施例1步骤5的产物 (53.1mg)、DIPEA (65.3 μ l, 0.374mmol) 及HATU (95mg, 0.249mmol) 于THF (2ml) 中反应, 分离出呈白色固体的标题化合物 (72mg, 0.113mmol, 94%纯度)。LCMS (方法1): m/z 299 (M+2H)²⁺, 2.19min。

[1146] 步骤2:N-(6-(4-(1-氨基环丙基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺: 使用与实施例1步骤7中基本上相同的程序, 由以上步骤1的产物 (72mg, 0.113mmol, 94%纯度) 与含90% (v/v) TFA的水 (2ml) 反应, 分离出标题化合物 (51mg, 0.098mmol, 95%纯度)。LCMS (方法2): m/z 249 (M+2H)²⁺, 497 (M+H)⁺, 1.87min。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, 363K) δ 9.92 (s, 1H), 8.80 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.05 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.36-7.29 (m, 3H), 7.25-7.14 (m, 6H), 2.85-2.65 (m, 4H), 2.30 (d, J=6.8Hz, 2H), 2.06-1.94 (m, 3H), 1.94-1.73 (m, 3H), 1.73-1.37 (m, 4H), 1.31-1.02 (m, 2H), 1.02-0.82 (m, 4H)。

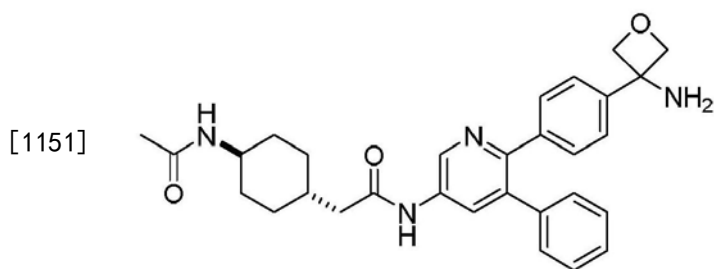
[1147] 实施例13:2-(反式-4-乙酰胺基环己基)-N-(6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)乙酰胺



[1149] 在室温下搅拌实施例2步骤2的产物 (34.6mg, 0.174mmol)、DIPEA (60.7 μ l, 0.348mmol) 及HATU (66.1mg, 0.174mmol) 于DMF (2ml) 中的混合物。30分钟后, 将该混合物用中间体11 (50mg, 0.116mmol) 于DMF (1ml) 中的溶液处理并在50 $^{\circ}$ C下加热过夜。将混合物冷却, 用水 (5ml) 稀释并且过滤所得固体, 用水 (3 \times 5ml) 洗涤。将固体溶解于DCM (10ml) 中, 经

相分离滤筒过滤并真空浓缩。将残余物通过柱色谱法(4g滤筒,0-10%MeOH/(含1%Et₃N的DCM))纯化并且接着溶解于DCM(3ml)中,并用TFA(0.5ml)处理。2.5小时后,将反应混合物装载至SCX柱上。将该柱用MeOH洗涤并用0.7M氨的MeOH溶液洗脱产物。在真空中去除溶剂,得到黄色油状物。将残余物通过制备型HPLC(Waters FractionLynx,Waters X-Bridge Prep-C18,5 μ m,19 \times 50mm柱,20-50%MeCN于10mM碳酸氢铵(aq))纯化,得到呈白色固体的标题化合物(4.2mg,8.03 μ mol,98%纯度)。LCMS(方法1):m/z 513 (M+H)⁺,1.16min。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ 8.83(d,J=2.4Hz,1H),8.16(d,J=2.4Hz,1H),7.43-7.37(m,2H),7.34-7.26(m,5H),7.24-7.17(m,2H),3.92(p,J=7.1Hz,1H),3.70-3.58(m,1H),2.98-2.92(m,2H),2.36(d,J=6.7Hz,2H),2.23-2.17(m,2H),1.97-1.86(m,8H),1.43-1.10(m,5H)。

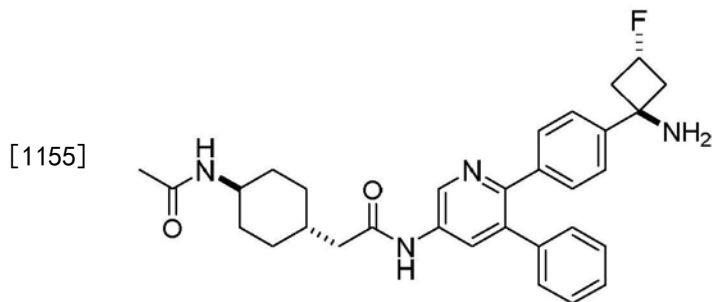
[1150] 实施例14:2-(反式-4-乙酰氨基环己基)-N-(6-(4-(3-氨基氧杂环丁烷-3-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)乙酰胺



[1152] 步骤1:(3-(4-(5-(2-(反式-4-乙酰氨基环己基)乙酰胺基)-3-苯基吡啶-2-基)苯基)氧杂环丁烷-3-基)氨基甲酸苯甲酯:使用与实施例5步骤1中基本上相同的程序,由中间体12(50mg,0.125mmol,89%纯度)、实施例2步骤2的产物(44.1mg,0.221mmol)、DIPEA(71.6mg,0.554mmol)及HATU(84mg,0.221mmol)于DMF(5ml)中反应,分离出呈褐色固体的标题化合物(34mg)。此物质不经分析即用于后续反应中。

[1153] 步骤2:2-(反式-4-乙酰氨基环己基)-N-(6-(4-(3-氨基氧杂环丁烷-3-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)乙酰胺:在ThalesNanoH-cube®流式反应器(10%Pd/C,30 \times 4mm滤筒,全氢气模式,50 $^{\circ}$ C,1ml/min流速)中,将以上步骤1的产物(27mg)于MeOH(5ml)中的溶液氢化。真空浓缩反应混合物并且将残余物通过制备型HPLC(Gilson 215,Waters X-Bridge Prep-C18,5 μ m,19 \times 50mm柱,30-70%MeCN于10mM甲酸铵水溶液)纯化,得到呈白色固体的标题化合物(4mg,8.02 μ mol)。LCMS(方法1):m/z 499 (M+H)⁺,497 (M-H)⁻,1.19min。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 10.27(s,1H),8.81(s,1H),8.13(s,1H),7.68(d,J=7.8Hz,1H),7.49-7.14(m,9H),4.69(q,J=6.3Hz,4H),3.53-3.41(m,1H),2.27(d,J=6.6Hz,2H),1.84-1.65(m,8H),1.30-0.93(m,4H)。

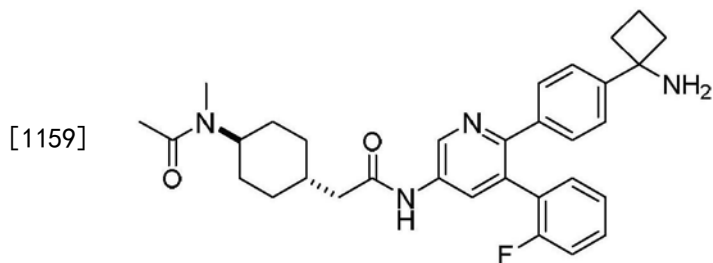
[1154] 实施例15:2-(反式-4-乙酰氨基环己基)-N-(6-(4-(反式-1-氨基-3-氟环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)乙酰胺



[1156] 步骤1: (反式-1-(4-(5-(2-(反式-4-乙酰氨基环己基)乙酰氨基)-3-苯基吡啶-2-基)苯基)-3-氟环丁基)氨基甲酸叔丁酯: 使用与实施例5步骤1中基本上相同的程序, 由中间体13 (30mg, 0.062mmol, 90%纯度)、实施例2步骤2的产物 (27.6mg, 0.138mmol)、DIPEA (80 μ l, 0.484mmol) 及HATU (105mg, 0.277mmol) 于DMF (5ml) 中反应, 分离出呈白色固体的标题化合物 (32mg)。此物质不经分析即用于后续反应中。

[1157] 步骤2: 2-(反式-4-乙酰氨基环己基)-N-(6-(4-(反式-1-氨基-3-氟环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)乙酰胺: 使用与实施例2步骤4中基本上相同的程序, 由以上步骤1的产物 (32mg) 与TFA (0.5ml) 于DCM (2ml) 中反应, 分离出呈白色固体的标题化合物 (6mg, 0.012mmol, 99%纯度)。LCMS (方法1): m/z 515 (M+H)⁺, 1.33min。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.25 (s, 1H), 8.79 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.11 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.69 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.37-7.28 (m, 3H), 7.26-7.17 (m, 6H), 5.33 (dp, J=56.8, 6.6Hz, 1H), 3.50-3.40 (m, 1H), 2.42-2.29 (m, 2H), 2.25 (d, J=6.6Hz, 2H), 2.11 (br s, 2H), 1.84-1.66 (m, 8H), 1.22-0.98 (m, 4H)。

[1158] 实施例16: N-(6-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-5-(2-氟苯基)吡啶-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺

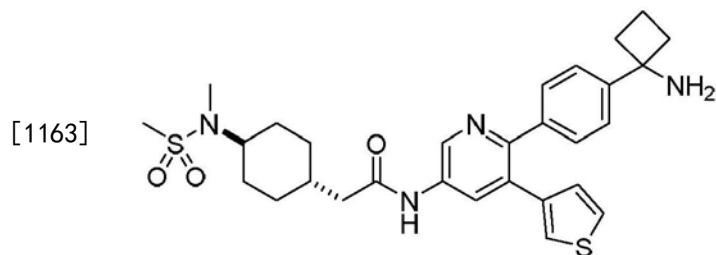


[1160] 步骤1: (1-(4-(3-(2-氟苯基)-5-(2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺基)吡啶-2-基)苯基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯: 使用与实施例9步骤1中基本上相同的程序, 由中间体14 (50mg, 0.104mmol, 90%纯度)、实施例1步骤5的产物 (27.1mg)、HATU (57mg, 0.150mmol) 及DIPEA (40.3 μ l, 0.231mmol) 于DMF (1ml) 中反应, 分离出呈白色固体的标题化合物 (25mg)。LCMS (方法1): m/z 629 (M+H)⁺, 627 (M-H)⁻, 2.33min。

[1161] 步骤2: N-(6-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-5-(2-氟苯基)吡啶-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺: 使用与实施例9步骤2中基本上相同的程序, 由以上步骤1的产物 (25mg) 与TFA (0.5ml) 于DCM (1ml) 中反应, 分离出呈白色固体的标题化合物 (20mg, 0.036mmol, 95%纯度)。LCMS (方法1): m/z 529 (M+H)⁺, 527 (M-H)⁻, 1.41min。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) (7:3比率的两种旋转异构体) δ 10.32 (s, 1H), 8.84 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.12 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.46-7.28 (m, 4H), 7.28-7.12 (m, 4H), 4.33-4.11 (m, 1H, 主要), 3.65-3.47 (m, 1H, 次要), 2.79 (s, 3H, 主要), 2.67 (s, 3H, 次要), 2.44-2.21 (m, 4H), 2.16-1.91 (m, 5H),

1.85-1.71 (m, 4H), 1.70-1.41 (m, 5H), 1.28-1.04 (m, 2H)。

[1162] 实施例17: N-(6-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-5-(噻吩-3-基)吡啶-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基甲基磺酰氨基)环己基)乙酰胺



[1164] 步骤1: 2-(反式-4-(甲基磺酰氨基)环己基)乙酸乙酯: 将2-(反式-4-氨基环己基)乙酸乙酯盐酸盐 (2g, 9.02mmol) 及DIPEA (6.30ml, 36.1mmol) 于THF (30ml) 中的溶液在冰浴中冷却, 用甲烷磺酰氯 (0.843ml, 10.8mmol) 处理并在室温下搅拌所得混合物18小时。将反应混合物用水 (10ml) 猝灭, 用1M HCl (aq) 酸化并用DCM (50ml) 萃取, 接着通过相分离滤筒过滤。将有机相在50%饱和NaHCO₃ (aq) 存在下搅拌10分钟, 通过相分离滤筒过滤, 并且真空浓缩有机相, 得到呈黄色油状物的标题化合物 (2.5g, 9.02mmol, 95%纯度)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ4.12 (q, J=7.1Hz, 2H), 3.30-3.20 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.19 (d, J=6.9Hz, 2H), 2.12-2.02 (m, 2H), 1.93-1.81 (m, 2H), 1.81-1.70 (m, 1H), 1.30 (qd, J=13.0, 3.5Hz, 2H), 1.28 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.12 (qd, J=13.2, 3.3Hz, 2H)。

[1165] 步骤2: 2-(反式-4-(N-甲基甲基磺酰氨基)环己基)乙酸乙酯: 将以上步骤1的产物 (2.5g, 9.02mmol, 95%纯度) 于THF (30ml) 中的溶液用氢化钠 (0.418g, 10.4mmol, 60%w/w于矿物油中) 处理并在室温下搅拌15分钟。将所得混合物用碘甲烷 (0.653ml, 10.4mmol) 处理并在室温下搅拌18小时。将反应混合物用水 (10ml) 猝灭并用1M HCl (aq) 酸化, 接着用DCM (50ml) 萃取并通过相分离滤筒过滤。真空浓缩有机相, 得到呈橙色油状物的标题化合物 (3.1g)。该物质不经纯化即用于后续反应中。

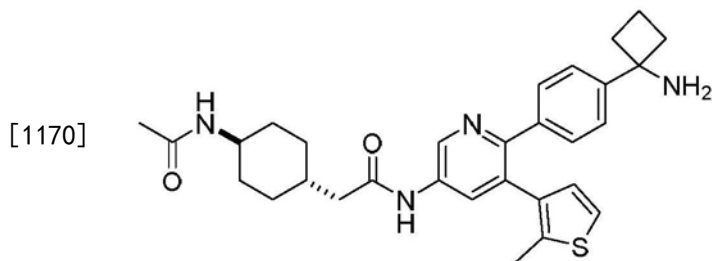
[1166] 步骤3: 2-(反式-4-(N-甲基甲基磺酰氨基)环己基)乙酸: 将以上步骤2的产物 (3.1g) 于THF (50ml) 和MeOH (10ml) 中的混合物用2MLiOH (aq) (6.71ml, 13.4mmol) 处理并在室温下搅拌18小时。将所得混合物用Et₂O (100ml) 稀释并搅拌30分钟。分离各相并且用1M HCl (aq) 酸化水相。将所得沉淀通过过滤收集, 用水洗涤, 得到呈棕褐色固体的标题化合物 (2.1g, 8.00mmol, 95%纯度)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ11.99 (s, 1H), 3.54-3.47 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.09 (d, J=6.9Hz, 2H), 1.77-1.74 (m, 2H), 1.70-1.50 (m, 3H), 1.52 (qd, J=12.6, 3.6Hz, 2H), 1.07 (qd, J=12.6, 3.6Hz, 2H)。

[1167] 步骤4: (1-(4-(5-(2-(反式-4-(N-甲基甲基磺酰氨基)环己基)乙酰胺基)-3-(噻吩-3-基)吡啶-2-基)苯基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯: 在室温下搅拌以上步骤3的产物 (44.4mg, 0.169mmol, 95%纯度)、DIPEA (62.1μl, 0.356mmol) 及HATU (67.6mg, 0.178mmol) 于DMF (2ml) 中的混合物30分钟, 并且接着用中间体15 (50mg, 0.119mmol) 于DMF (1ml) 中的溶液处理。在50℃下加热所得混合物18小时。将反应混合物冷却至室温, 用水 (5ml) 稀释并且将所得固体过滤, 用水 (50ml) 洗涤。将固体溶解于DCM (20ml) 中, 经MgSO₄干燥, 过滤并真空浓缩。将残余物通过柱色谱法 (12g滤筒, 0-5% (0.7M NH₃的MeOH溶液)/DCM) 纯化, 得到呈无色玻璃状物的标题化合物 (28mg, 0.043mmol)。HPLC (方法1): R_T 2.41min。¹H NMR (400MHz, 甲

醇-d₄) δ 8.74 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.22 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.38 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.32-7.21 (m, 5H), 6.77 (dd, J=5.0, 1.3Hz, 1H), 3.69 (tt, J=11.9, 3.9Hz, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.53-2.38 (m, 4H), 2.34 (d, J=7.1Hz, 2H), 2.15-2.02 (m, 1H), 1.99-1.74 (m, 6H), 1.66 (qd, J=12.6, 3.5Hz, 2H), 1.38 (br s, 9H), 1.24 (qd, J=12.8, 3.5Hz, 2H)。

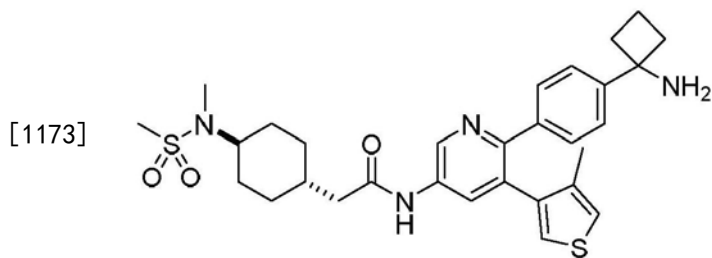
[1168] 步骤5: N-(6-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-5-(噻吩-3-基)吡啶-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基甲基磺酰氨基)环己基)乙酰胺: 使用与实施例1步骤7中基本上相同的程序, 由以上步骤4的产物 (28mg, 0.043mmol) 与含90% (v/v) TFA的水 (0.5ml) 反应, 分离出标题化合物 (23.4mg, 0.041mmol, 98%纯度)。LCMS (方法2): m/z 553 (M+H)⁺, 1.99min。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.23 (s, 1H), 8.76 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.14 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.48 (dd, J=5.0, 2.9Hz, 1H), 7.43 (dd, J=2.9, 1.4Hz, 1H), 7.35 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.35 (d, J=8.6Hz, 2H), 6.75 (dd, J=5.0, 1.3Hz, 1H), 3.55 (tt, J=11.9, 3.9Hz, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.38-2.32 (m, 3H), 2.26 (d, J=6.8Hz, 2H), 2.11-1.93 (m, 3H), 1.85-1.46 (m, 7H), 1.14 (qd, J=12.6, 3.5Hz, 2H)。

[1169] 实施例18: 2-(反式-4-乙酰氨基环己基)-N-(6-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-5-(2-甲基噻吩-3-基)吡啶-3-基)乙酰胺



[1171] 使用与实施例6中基本上相同的程序, 由中间体16 (50mg, 0.104mmol, 90%纯度)、实施例2步骤2的产物 (34.3mg, 0.172mmol)、Et₃N (0.096ml, 0.689mmol) 及T3P (0.203ml, 0.344mmol, 50%w/w于EtOAc中) 于EtOAc (1.5ml) 中反应, 分离出呈白色固体的标题化合物 (17mg, 0.031mmol, 95%纯度)。LCMS (方法1): m/z 517 (M+H)⁺; 515 (M-H)⁻, 1.34min。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.25 (s, 1H), 8.80 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.04 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.70 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.42-7.24 (m, 5H), 6.82 (d, J=5.2Hz, 1H), 3.56-3.39 (m, 1H), 2.42-2.33 (m, 2H), 2.26 (d, J=6.6Hz, 2H), 2.17-2.07 (m, 2H), 2.05-1.94 (m, 4H), 1.83-1.59 (m, 9H), 1.23-0.99 (m, 4H)。

[1172] 实施例19: N-(6-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-5-(4-甲基噻吩-3-基)吡啶-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基甲基磺酰氨基)环己基)乙酰胺

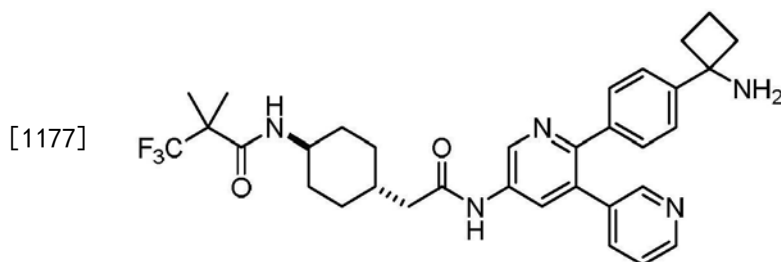


[1174] 步骤1: (1-(4-(5-(2-(反式-4-(N-甲基甲基磺酰氨基)环己基)乙酰氨基)-3-(4-甲基噻吩-3-基)吡啶-2-基)苯基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯: 使用与实施例4步骤2中基本上

相同的程序,除了将粗产物通过柱色谱法(12g滤筒,0-100%EtOAc/异己烷)纯化,由中间体17(40mg,0.083mmol,90%纯度)、实施例17步骤3的产物(34.3mg,0.138mmol)、Et₃N(77μl,0.551mmol)及T3P(162μl,0.275mmol,50%w/w于EtOAc中)于EtOAc(1.5ml)中反应,分离出呈白色固体的标题化合物(42mg,0.060mmol,95%纯度)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)(2:1比率的两种旋转异构体)δ10.24(s,1H),8.81(d,J=2.5Hz,1H),8.03(d,J=2.4Hz,1H),7.53(br s,1H,主要),7.48-7.36(m,1H及1H次要),7.26(d,J=8.4Hz,2H),7.22(d,J=8.5Hz,2H),7.12(s,1H),3.63-3.49(m,1H),2.89(s,3H),2.69(s,3H),2.44-2.21(m,6H),2.07-1.89(m,1H),1.89-1.48(m,11H),1.42-1.02(m,11H)。

[1175] 步骤2:N-(6-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-5-(4-甲基噻吩-3-基)吡啶-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基氨基磺酰氨基)环己基)乙酰胺:使用与实施例2步骤4中基本上相同的程序,由以上步骤1的产物(42mg,0.060mmol,95%纯度)与TFA(0.5ml)于DCM(2ml)中反应,分离出呈白色固体的标题化合物(22mg,0.039mmol)。LCMS(方法1):m/z 567 (M+H)⁺,1.50min。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ10.24(s,1H),8.81(d,J=2.4Hz,1H),8.02(d,J=2.5Hz,1H),7.42(d,J=3.2Hz,1H),7.32(d,J=8.8Hz,2H),7.28(d,J=8.8Hz,2H),7.18(dd,J=3.2,1.1Hz,1H),3.56(tt,J=11.8,3.9Hz,1H),2.89(s,3H),2.69(s,3H),2.39-2.23(m,4H),2.15-1.92(m,4H),1.81(d,J=13.4Hz,2H),1.71-1.49(m,8H),1.23-1.08(m,2H)。

[1176] 实施例20:N-(反式-4-(2-((2-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-[3,3'-联吡啶]-5-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙酰胺



[1178] 步骤1:2-(反式-4-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙酰氨基)环己基)乙酸乙酯:将2-(反式-4-氨基环己基)乙酸乙酯盐酸盐(0.5g,2.26mmol)悬浮于EtOAc(10ml)中并且用Et₃N(1.58ml,11.3mmol)、3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙酸(0.528g,3.38mmol)及T3P(3.39ml,5.75mmol,50%w/w于EtOAc中)处理。在40℃下加热所得混合物过夜。将混合物用水(5ml)猝灭并搅拌2分钟。添加饱和NaHCO₃(aq)(5ml)并且再搅拌混合物1分钟。分离各相并且用EtOAc(2×5ml)洗涤水相。将水相接着用DCM(10ml)萃取,通过相分离滤筒过滤并且真空浓缩DCM萃取物,得到呈粘性褐色固体的标题化合物(710mg)。该物质不经纯化即用于后续反应中。

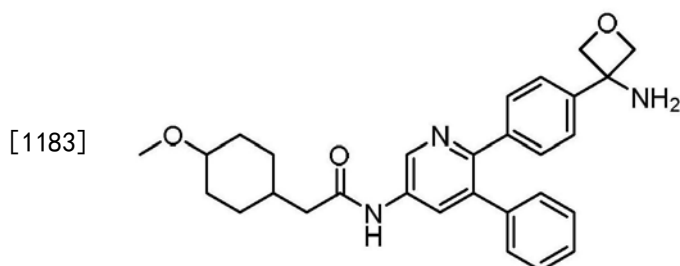
[1179] 步骤2:2-(反式-4-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙酰氨基)环己基)乙酸:将以上步骤1的产物(710mg)于THF(20ml)和MeOH(1ml)中的搅拌溶液用LiOH(63mg,2.63mmol)于水(2ml)中的溶液处理并在室温下搅拌3天。真空浓缩混合物并且将残余物用水(2ml)稀释并用1M HCl(aq)酸化(pH 2)。将所得沉淀通过过滤收集,用水(2×1ml)洗涤,并在真空中干燥,得到米色固体(383mg)。将固体溶解于THF(10ml)和MeOH(0.5ml)中并且用溶于水(1ml)中的LiOH(63mg,2.63mmol)处理,接着在室温下搅拌过夜。真空浓缩混合物并且将残余物用水(2ml)稀释并用1M HCl(aq)酸化(pH 2)。通过过滤收集沉淀,用水(2×1ml)洗涤,并在真空

中干燥,得到呈米色固体的标题化合物(314mg,1.04mmol,98%纯度)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ12.01(s,1H),7.55(d,J=8.1Hz,1H),3.62-3.48(m,1H),2.10(d,J=7.0Hz,2H), 1.78-1.65(m,4H),1.65-1.51(m,1H),1.36-1.22(m,8H),1.09-0.93(m,2H)。

[1180] 步骤3: (1-(4-(5-(2-(反式-4-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙酰氨基)环己基)乙酰氨基)-[3,3'-联吡啶]-2-基)苯基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯:将中间体18(30mg, 0.072mmol)悬浮于EtOAc(1ml)和DCM(0.5ml)的混合物中并且用Et₃N(50.2μl,0.360mmol)、以上步骤2的产物(25.5mg,0.084mmol,98%纯度)及T3P(108μl,0.184mmol,50%w/w于EtOAc中)处理。在室温下搅拌所得溶液过夜。再用以上步骤2的产物(10mg,0.033mmol,98%纯度)、Et₃N(50.2μl,0.360mmol)及T3P(108μl,0.184mmol,50%w/w于EtOAc中)处理混合物并持续搅拌24小时。将混合物用水(1ml)猝灭并搅拌2分钟。添加饱和NaHCO₃(aq)(1ml)并且再搅拌混合物1分钟。通过过滤收集所得沉淀,得到呈灰白色固体的标题化合物(39mg, 0.055mmol,98%纯度)。LCMS(方法1):m/z 347(M+2H)²⁺,2.26min。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.34(s,1H),8.83(d,J=2.4Hz,1H),8.49(dd,J=4.8,1.6Hz,1H),8.36(d,J=1.5Hz, 1H),8.16(d,J=2.4Hz,1H),7.66-7.46(m,3H),7.40-7.11(m,5H),3.65-3.49(m,1H),2.42-2.22(m,6H),2.03-1.88(m,1H),1.82-1.65(m,6H),1.42-0.98(m,19H)。

[1181] 步骤4:N-(反式-4-(2-((2-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-[3,3'-联吡啶]-5-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙酰胺:将甲酸(0.5ml,13.0mmol)添加至以上步骤3的产物(38mg,0.054mmol,98%纯度)中并在室温下搅拌所得溶液过夜。将溶液于MeOH中装载至SCX柱(0.5g)上。用MeOH洗涤该柱并且接着用7M氨的MeOH溶液洗脱产物。将所得混合物浓缩至干,与DCM共沸,并在真空中干燥,得到呈棕褐色固体的标题化合物(24mg,0.039mmol,97%纯度)。LCMS(方法1):m/z 289(M+2H-NH₃)⁺,1.45min。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.33(s,1H),8.84(d,J=2.4Hz,1H),8.52(dd,J=4.8,1.6Hz,1H), 8.36(dd,J=2.3,0.9Hz,1H),8.17(d,J=2.4Hz,1H),7.67(dt,J=7.8,1.9Hz,1H),7.57(d, J=8.1Hz,1H),7.40(ddd,J=7.9,4.8,0.9Hz,1H),7.37-7.31(m,2H),7.26-7.18(m,2H), 3.66-3.52(m,1H),2.41-2.22(m,4H),2.17-1.90(m,3H),1.84-1.59(m,6H),1.38-1.24(m, 8H),1.08(q,J=12.6Hz,2H)。

[1182] 实施例21:N-(6-(4-(3-氨基氧杂环丁烷-3-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(4-甲氧基环己基)乙酰胺

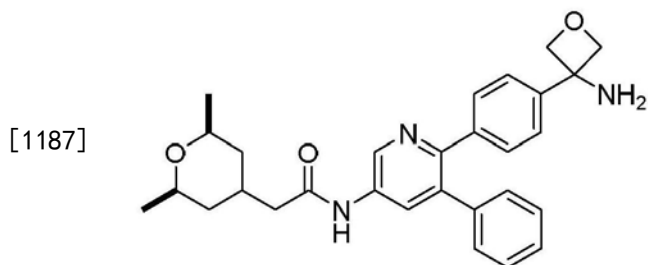


[1184] 步骤1:(3-(4-(5-(2-(4-甲氧基环己基)乙酰氨基)-3-苯基吡啶-2-基)苯基)氧杂环丁烷-3-基)氨基甲酸苯甲酯:将中间体12(40mg,0.089mmol)、2-(4-甲氧基环己基)乙酸(22.9mg,0.133mmol)及Et₃N(61.7μl,0.443mmol)的混合物悬浮于EtOAc(2ml)中并将所得混合物在40℃下加热过夜。添加T3P(133μl,0.226mmol,50%w/w于EtOAc中)并且在40℃下加热混合物过夜。用水(10ml)猝灭混合物,并且接着添加饱和NaHCO₃(aq)(10ml)。分离各

相,用EtOAc (2×20ml) 萃取水相并且真空浓缩合并的有机相。将残余物通过柱色谱法 (12g 滤筒,0-100%EtOAc/异己烷) 纯化,得到呈白色固体的标题化合物 (50mg,0.083mmol)。LCMS (方法1): m/z 606 (M+H)⁺,2.25和2.32min (顺式异构体与反式异构体的混合物)。¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆) (1:2比率的顺式异构体与反式异构体) δ 10.26 (s,1H),8.80 (d,J=2.4Hz,1H),8.46 (s,1H),8.12 (d,J=2.5Hz,1H),7.46-7.11 (m,14H),5.00 (s,2H),4.81 (d,J=6.6Hz,2H),4.65 (d,J=6.6Hz,2H),3.22 (s,3H,主要),3.20 (s,3H,次要),3.11-3.01 (m,1H),2.31-2.23 (m,2H),2.04-1.93 (m,1H),1.81-1.69 (m,3H),1.51-1.21 (m,2H),1.13-0.96 (m,3H)。

[1185] 步骤2:N-(6-(4-(3-氨基氧杂环丁烷-3-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(4-甲氧基环己基)乙酰胺:在ThalesNano**H-Cube**®流式反应器 (10%Pd/C,30×4mm,全氢气模式,50℃,1ml/min流速)中,将以上步骤1的产物 (50mg,0.083mmol) 于MeOH (5ml) 中的溶液氢化。真空浓缩混合物并且将残余物在Companion上通过柱色谱法 (12g滤筒,0-20% (0.7M氨的MeOH溶液)/DCM) 纯化,得到呈白色固体的标题化合物 (15mg,0.032mmol)。LCMS (方法1): m/z 472 (M+H)⁺;470 (M-H)⁻,1.36和1.42min (顺式异构体与反式异构体的混合物)。¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆) (1:3比率的顺式异构体与反式异构体) δ 10.26 (s,1H),8.85-8.76 (m,1H),8.19-8.07 (m,1H),7.44 (d,J=8.5Hz,2H),7.40-7.31 (m,3H),7.28 (d,J=8.5Hz,2H),7.25-7.14 (m,2H),4.65 (d,J=6.0Hz,2H),4.61 (d,J=6.0Hz,2H),3.23 (s,3H,主要),3.21 (s,3H,次要),3.13-3.01 (m,1H),2.67-2.51 (br s,2H),2.31-2.22 (m,2H),2.05-1.94 (m,1H),1.83-1.70 (m,2H),1.52-1.22 (m,3H),1.19-0.96 (m,3H)。

[1186] 实施例22:N-(6-(4-(3-氨基氧杂环丁烷-3-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-((2r,6s)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰胺



[1188] 步骤1:2-(2,6-二甲基二氢-2H-吡喃-4(3H)-基)乙酸叔丁酯:将氢化钠 (0.240g,6.01mmol,60%w/w于矿物油中) 于THF (5ml) 中的搅拌的悬浮液在冰浴中冷却并经15分钟用2-(二甲氧基磷酰基)乙酸叔丁酯 (1.35g,6.01mmol) 于THF (5ml) 中的溶液逐滴处理。再搅拌20分钟之后,经5分钟逐滴添加2,6-二甲基二氢-2H-吡喃-4(3H)-酮 (0.7g,5.46mmol) 于甲苯 (5ml) 中的溶液。使所得混浊溶液升温至室温并搅拌过夜。将混合物用饱和NH₄Cl (aq) (50ml) 猝灭,并且接着用EtOAc (2×75ml) 萃取。将合并的有机相用盐水 (50ml) 洗涤并且接着经MgSO₄干燥,过滤并真空浓缩,得到浅黄色油状物。将粗产物通过柱色谱法 (12g滤筒,0-15%EtOAc/异己烷) 纯化,得到呈浅黄色油状物的标题化合物 (530mg,2.23mmol,95%纯度)。LCMS (方法1): m/z 171 (M+H-C₄H₈)⁺,2.46min。¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆) δ 5.58 (t,J=1.6Hz,1H),3.66 (dt,J=13.6,1.7Hz,1H),3.47-3.34 (m,2H),2.21 (dt,J=13.3,1.8Hz,1H),1.97-1.87 (m,1H),1.72-1.61 (m,1H),1.41 (s,9H),1.16 (d,J=6.1Hz,3H),1.13 (d,J=6.1Hz,3H)。

[1189] 步骤2: 2-(2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基) 乙酸叔丁酯: 在ThalesNanoH-Cube®流式反应器(10%Pd/C, 70×4mm, 全氢气模式, 30℃, 1ml/min流速, 2遍)中, 将以上步骤1的产物(520mg, 2.18mmol, 95%纯度)于EtOAc(15ml)中的溶液氢化并且接着真空浓缩, 得到呈无色油状物的标题化合物(510mg, 2.14mmol, 96%纯度)。¹H NMR(6:1比率的两种非对映异构体)(400MHz, DMSO-d₆) δ3.43-3.34(m, 2H), 2.08(d, J=7.1Hz, 2H), 1.95-1.81(m, 1H), 1.61-1.53(m, 2H), 1.39(s, 9H), 1.06(d, J=6.2Hz, 6H, 主要), 1.01(d, J=6.1Hz, 6H, 次要), 0.82-0.69(m, 2H)。

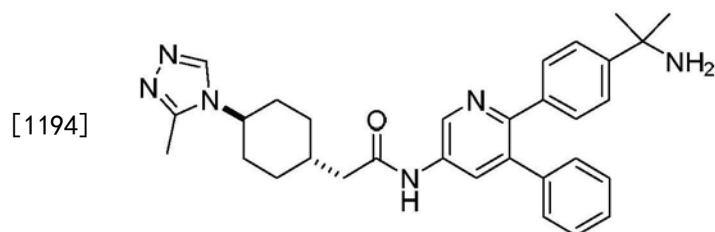
[1190] 步骤3: 2-((2r, 6s)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基) 乙酸: 将以上步骤2的产物(365mg, 1.53mmol, 96%纯度)溶解于二噁烷(5ml, 58.5mmol)中并用HCl(15ml, 60.0mmol, 4M的二噁烷溶液)处理。搅拌所得混合物20小时。真空浓缩所得混合物并且使残余物与甲苯(2×3ml)共沸, 得到呈浅褐色油状物的标题化合物(365mg)。LCMS(方法1): m/z 173(M+H)⁺, 171(M-H)⁻, 1.27min。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) (6:1比率的两种非对映异构体) δ12.08(s, 1H), 3.61-3.52(m, 2H, 次要), 3.44-3.34(m, 2H, 主要), 2.41(d, J=7.7Hz, 2H, 次要), 2.11(d, J=7.0Hz, 2H, 主要), 2.31-2.23(m, 1H, 次要), 1.97-1.83(m, 1H, 主要), 1.65-1.52(m, 2H), 1.06(d, J=6.2Hz, 6H, 主要), 1.02(d, J=6.1Hz, 6H, 次要), 0.82-0.69(m, 2H)。¹H NMR数据与先前报道的数据(US 7,964,624)一致。化合物含有12wt%未反应的原料。此物质不经进一步纯化即用于后续反应中。

[1191] 步骤4: (3-(4-(5-(2-((2r, 6s)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基) 乙酰氨基)-3-苯基吡啶-2-基) 苯基) 氧杂环丁烷-3-基) 氨基甲酸苯甲酯: 使用与实施例21步骤1中基本上相同的程序, 除了将反应混合物在50℃下加热, 由中间体12(40mg, 0.089mmol)、以上步骤3的产物(22.9mg)、Et₃N(61.7μl, 0.443mmol)及T3P(133μl, 0.226mmol, 50%w/w于EtOAc中)于EtOAc(2ml)中反应, 分离出呈黄色固体的标题化合物(41mg, 0.064mmol, 95%纯度)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) (10:1比率的两种非对映异构体) δ10.30(s, 1H), 8.82(d, J=2.4Hz, 1H), 8.46(s, 1H), 8.14(d, J=2.5Hz, 1H), 7.49-7.15(m, 14H), 5.01(s, 2H), 4.82(d, J=6.7Hz, 2H), 4.66(d, J=6.6Hz, 2H), 3.76-3.60(m, 2H, 次要), 3.48-3.37(m, 2H, 主要), 2.60(d, J=7.9Hz, 2H, 次要), 2.29(d, J=7.1Hz, 2H, 主要), 2.15-1.98(m, 1H), 1.71-1.60(m, 2H, 主要), 1.52-1.41(m, 2H, 次要), 1.09(d, J=6.1Hz, 6H, 主要), 1.06(d, J=6.2Hz, 6H, 次要), 0.97-0.72(m, 2H)。

[1192] 步骤5: N-(6-(4-(3-氨基氧杂环丁烷-3-基) 苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-((2r, 6s)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基) 乙酰胺: 在ThalesNanoH-Cube®流式反应器(10%Pd/C, 30×4mm, 全氢气模式, 50℃, 1ml/min流速)中, 将以上步骤4的产物(41mg, 0.064mmol, 95%纯度)于MeOH(5ml)中的溶液氢化。真空浓缩混合物并且将残余物在Companion上通过柱色谱法(12g滤筒, 0-20%(0.7M氨的MeOH溶液)/DCM)纯化, 得到呈白色固体的标题化合物(12mg, 0.025mmol)。LCMS(方法1): m/z 472(M+H)⁺, 470(M-H)⁻, 1.34min。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) (10:1比率的两种非对映异构体) δ10.29(s, 1H), 8.81(d, J=2.4Hz, 1H), 8.13(d, J=2.4Hz, 1H), 7.47-7.42(m, 2H), 7.39-7.31(m, 3H), 7.31-7.26(m, 2H), 7.24-7.19(m, 2H), 4.89(d, J=6.1Hz, 2H, 次要), 4.78(d, J=6.2Hz, 2H, 次要), 4.65(d, J=6.1Hz, 2H, 主要), 4.61(d, J=6.0Hz, 2H, 主要), 3.74-3.61(m, 2H, 次要), 3.51-3.35(m, 2H, 主要), 2.59(d, J=7.8Hz, 2H, 次要), 2.29(d, J=7.1Hz, 2H, 主要), 2.14-1.98(m, 1H), 1.72-1.59(m, 2H, 主要),

1.52-1.40 (m, 2H, 次要), 1.09 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 6H, 主要), 1.06 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 6H, 次要), 0.91-0.77 (m, 2H)。

[1193] 实施例23: N-(6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(3-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基)环己基)乙酰胺



[1195] 步骤1: 2-(反式-4-(3-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基)环己基)乙酸乙酯: 将N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛(0.266ml, 1.94mmol)及乙酰胺(132mg, 1.78mmol)于MeCN(5ml, 0.270mmol)中的混合物在50℃下加热30分钟。添加2-(反式-4-氨基环己基)乙酸乙酯盐酸盐(300mg, 1.35mmol)并且在回流下加热混合物过夜。冷却混合物并使其在EtOAc(50ml)与水(50ml)之间分配。分离各相并且用EtOAc(2×50ml)萃取水相。将合并的有机相经MgSO₄干燥, 过滤并真空浓缩, 得到呈无色胶状物的标题化合物(222mg)。该物质不经纯化即直接用于后续反应中。

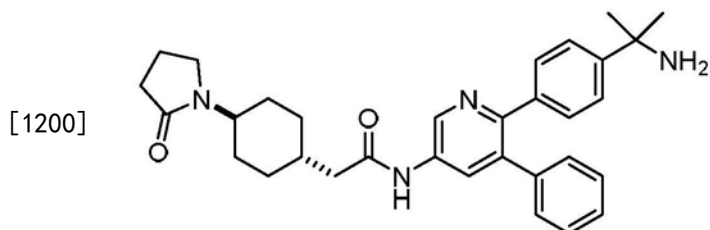
[1196] 步骤2: 2-(反式-4-(3-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基)环己基)乙酸: 在MeOH(0.5ml)、THF(0.5ml)和水(1ml)的混合物中搅拌以上步骤1的产物(220mg)。添加LiOH(31.4mg, 1.31mmol)于水(5ml)中的溶液并在室温下搅拌所得混合物过夜。真空浓缩混合物并将残余物悬浮于THF(1ml)中并用HCl(4M的二噁烷溶液)酸化, 并且接着真空浓缩。将残余物溶解于MeOH中并将其装载至SCX柱(0.5g)上。用MeOH洗涤该柱, 并且接着用0.7M氨的MeOH溶液洗脱产物。真空浓缩所得混合物, 得到呈白色固体的标题化合物(120mg, 0.511mmol, 95%纯度)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.51(s, 1H), 3.90(tt, $J=11.9, 3.8\text{Hz}$, 1H), 2.35(s, 3H), 2.01(d, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 1.97-1.51(m, 7H), 1.25-0.96(m, 2H)。

[1197] 步骤3: (2-(4-(5-(2-(反式-4-(3-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基)环己基)乙酰胺基)-3-苯基吡啶-2-基)苯基)丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯: 使用与实施例4步骤2中基本上相同的程序, 由中间体2(30mg, 0.074mmol)、以上步骤2的产物(16.6mg, 0.070mmol, 95%纯度)、Et₃N(51.9μl, 0.372mmol)及T3P(111μl, 0.186mmol, 50%w/w于EtOAc中)于EtOAc中(5ml)反应, 分离出呈白色固体的标题化合物(30mg, 0.047mmol, 95%纯度)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ10.30(s, 1H), 8.80(d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 8.53(s, 1H), 8.12(d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.39-7.27(m, 3H), 7.27-7.03(m, 7H), 3.95(tt, $J=12.1, 3.9\text{Hz}$, 1H), 2.36(s, 3H), 2.35-2.29(m, 2H), 2.02-1.84(m, 5H), 1.84-1.63(m, 2H), 1.45(s, 6H), 1.32(br s, 9H, 主要), 1.32-1.14(m, 2H), 1.08(br s, 9H, 次要)。

[1198] 步骤4: N-(6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(3-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基)环己基)乙酰胺: 使用与实施例2步骤4中基本上相同的程序, 由以上步骤3的产物(28mg, 0.044mmol, 95%纯度)与TFA(1ml)于DCM(2ml)中反应, 分离出呈白色固体的标题化合物(9mg, 0.018mmol)。LCMS(方法1): m/z 509 (M+H)⁺; 507 (M-H)⁻, 1.16min。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ10.29(s, 1H), 8.79(d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 8.51(s, 1H), 8.10(d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.44-7.29(m, 5H), 7.29-7.11(m, 4H), 4.04-3.85(m, 1H), 2.35(s, 3H), 2.32(d, J

=6.6Hz, 2H), 2.02-1.81 (m, 5H), 1.79-1.64 (m, 2H), 1.33 (s, 6H), 1.31-1.17 (m, 2H)。

[1199] 实施例24:N-(6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)环己基)乙酰胺



[1201] 步骤1: (2-(5-(5-(2-(反式-4-((苯甲氧基)羰基)氨基)环己基)乙酰胺基)-[1,1'-联苯]-2-基)吡啶-2-基)丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯:在室温下,将2-(反式-4-((苯甲氧基)羰基)氨基)环己基)乙酸(590mg, 2.026mmol)、DIPEA(708 μ l, 4.05mmol)及HATU(770mg, 2.03mmol)于DMF(20ml)中的混合物搅拌30分钟,并且接着用中间体2(545mg, 1.35mmol)于DMF(10ml)中的溶液处理。在50℃下加热所得混合物18小时。将反应混合物冷却至室温,用水稀释,直到形成沉淀并将所得固体过滤,用水(50ml)洗涤。将固体溶解于DCM(200ml)中,经MgSO₄干燥,过滤并真空浓缩,得到呈深褐色固体的标题化合物(896mg)。该物质不经纯化即用于后续反应中。

[1202] 步骤2: (2-(4-(5-(2-(反式-4-氨基环己基)乙酰胺基)-3-苯基吡啶-2-基)苯基)丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯:将以上步骤1的产物(896mg)溶解于EtOH(50ml)和THF(50ml)的混合物中,并用N₂吹扫容器。添加钯(1.41g, 10%w/w于碳上, 39型糊剂)并用N₂再次吹扫容器。接着用H₂吹扫容器并且在室温下,在H₂气氛下搅拌反应混合物18小时。用N₂吹扫容器,添加钯(1.41g, 10%w/w于碳上, 39型糊剂)并且再次用N₂吹扫容器。接着用H₂吹扫容器并且在室温下,在H₂气氛下搅拌反应混合物2天。用N₂吹扫容器,将反应混合物通过Celite®过滤,用MeOH(50ml)洗涤,并且真空浓缩滤液。将残余物通过柱色谱法(12g滤筒, 0-50% MeOH(0.7M NH₃)/DCM)纯化,得到呈棕褐色固体的标题化合物(459mg, 0.837mmol)。LCMS(方法1):m/z 543 (M+H)⁺, 1.61min。

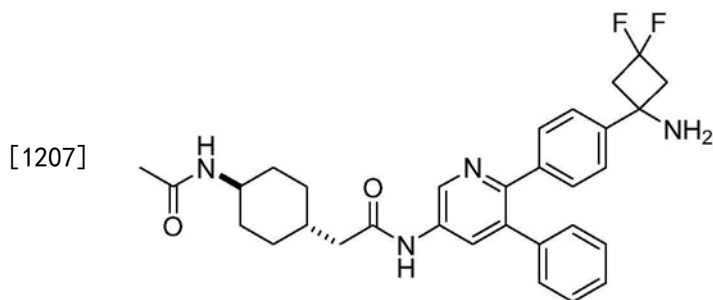
[1203] 步骤3: (2-(4-(5-(2-(反式-4-(4-氯丁酰氨基)环己基)乙酰胺基)-3-苯基吡啶-2-基)苯基)丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯:用4-氯丁酰氯(20.6 μ l, 0.184mmol)逐滴处理以上步骤2的产物(50mg, 0.092mmol)及Et₃N(64.2 μ l, 0.461mmol)于THF(7.55 μ l, 0.092mmol)中的搅拌溶液。在室温下搅拌所得反应混合物过夜。将反应混合物倒入水(50ml)中并用EtOAc(3×50ml)萃取。将合并的萃取物经MgSO₄干燥,过滤并真空浓缩,得到呈白色固体的标题化合物(55mg)。该物质不经纯化即用于后续反应中。

[1204] 步骤4: (2-(4-(5-(2-(反式-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)环己基)乙酰胺基)-3-苯基吡啶-2-基)苯基)丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯:用氢化钠(22.60mg, 0.565mmol, 60%w/w于矿物油中)处理以上步骤3的产物(55mg)于THF(5ml)中的搅拌溶液并且在50℃下加热所得混合物2小时。将反应混合物倒入水(50ml)中并用DCM(3×50ml)萃取。将合并的萃取物用盐水(50ml)洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过柱色谱法(12g滤筒, 0-15% MeOH/DCM)纯化,得到呈白色固体的标题化合物(22mg, 0.032mmol, 90%纯度)。LCMS(方法1):m/z 611 (M+H)⁺, 2.29min。

[1205] 步骤5:N-(6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(2-氧

代吡咯烷-1-基)环己基)乙酰胺:使用与实施例2步骤4中基本上相同的程序,由以上步骤4的产物(22mg,0.032mmol,90%纯度)与TFA(1ml)于DCM(2ml)中反应,分离出呈白色固体的标题化合物(6mg,0.012mmol)。LCMS(方法1): m/z 511 (M+H)⁺,1.47min。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 10.26 (s,1H),8.79 (d,J=2.4Hz,1H),8.09 (d,J=2.4Hz,1H),7.43-7.28 (m,5H),7.27-7.11 (m,4H),3.78-3.63 (m,1H),2.27 (d,J=6.8Hz,2H),2.23-2.16 (m,2H),1.94-1.69 (m,5H),1.60-1.40 (m,4H),1.34 (s,6H),1.32-0.98 (m,4H)。

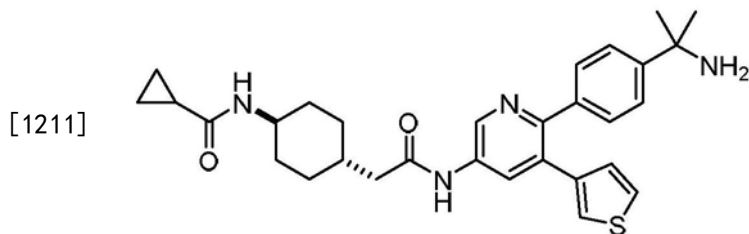
[1206] 实施例25:2-(反式-4-乙酰氨基环己基)-N-(6-(4-(1-氨基-3,3-二氟环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)乙酰胺



[1208] 步骤1:(1-(4-(5-(2-(反式-4-乙酰氨基环己基)乙酰氨基)-3-苯基吡啶-2-基)苯基)-3,3-二氟环丁基)氨基甲酸叔丁酯:使用与实施例5步骤1中基本上相同的程序,由中间体3(30mg,0.059mmol,90%纯度)、实施例2步骤2的产物(26.5mg,0.126mmol,95%纯度)、DIPEA(77 μ l,0.465mmol)及HATU(101mg,0.266mmol)于DMF(5ml)中反应,分离出呈褐色固体的标题化合物(32mg)。此物质不经分析即用于后续反应中。

[1209] 步骤2:2-(反式-4-乙酰氨基环己基)-N-(6-(4-(1-氨基-3,3-二氟环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)乙酰胺:使用与实施例2步骤4中基本上相同的程序,由以上步骤1的产物(32mg)与TFA(0.5ml)于DCM(2ml)中反应,分离出呈白色固体的标题化合物(7mg,0.013mmol,99%纯度)。LCMS(方法1): m/z 533 (M+H)⁺,531 (M-H)⁻,1.35min。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 10.27 (s,1H),8.80 (d,J=2.4Hz,1H),8.12 (d,J=2.4Hz,1H),7.70 (d,J=7.8Hz,1H),7.37-7.29 (m,5H),7.27-7.17 (m,4H),3.53-3.39 (m,1H),3.03-2.89 (m,2H),2.79-2.64 (m,2H),2.39-2.19 (m,4H),1.84-1.66 (m,8H),1.22-0.98 (m,4H)。

[1210] 实施例26:N-(反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-(噻吩-3-基)吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)环丙烷甲酰胺



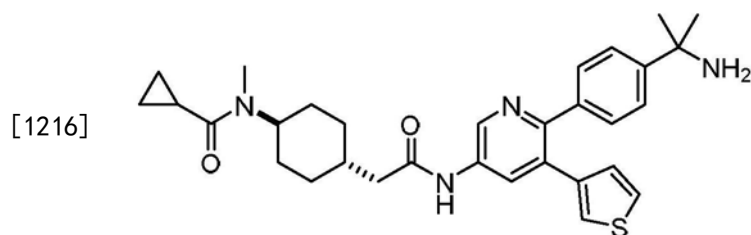
[1212] 步骤1:2-(反式-4-(环丙烷甲酰胺基)环己基)乙酸乙酯:制备2-(反式-4-氨基环己基)乙酸乙酯盐酸盐(550mg,2.48mmol)、环丙烷甲酸(260 μ l,3.27mmol)及Et₃N(2.07ml,14.8mmol)于EtOAc(2ml,20.4mmol)中的悬浮液。将所得混合物用T3P(660 μ l,8.91mmol,50%w/w于EtOAc中)处理并在室温下搅拌过夜。将混合物用EtOAc(200ml)稀释并依序用饱和NaHCO₃(aq)(2 \times 100ml)、水(100ml)和盐水(100ml)洗涤。将有机相经MgSO₄干燥,过滤并真

空浓缩,得到呈白色固体的标题化合物(501mg,1.78mmol,90%纯度)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ7.91(d, J=7.9Hz, 1H), 4.05(q, J=7.1Hz, 2H), 3.54-3.40(m, 1H), 2.18(d, J=6.9Hz, 2H), 1.82-1.72(m, 2H), 1.72-1.54(m, 3H), 1.54-1.43(m, 1H), 1.23-1.09(m, 5H), 1.01(qd, J=12.7, 3.1Hz, 2H), 0.67-0.55(m, 4H)。

[1213] 步骤2:2-(反式-4-(环丙烷甲酰胺基)环己基)乙酸锂:用LiOH(53.9mg,2.25mmol)处理以上步骤1的产物(300mg,1.07mmol,90%纯度)于THF(1ml)中的搅拌溶液。添加MeOH(1ml)和水(2ml)并在室温下搅拌所得混合物过夜。真空浓缩反应混合物,得到呈白色固体的标题化合物(250mg)。该物质不经纯化即用于后续反应中。

[1214] 步骤3:N-(反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-(噻吩-3-基)吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)环丙烷甲酰胺:使用与实施例6中基本上相同的程序,由中间体4(64mg,0.139mmol,89%纯度)、以上步骤2的产物(52.8mg)、Et₃N(0.131ml,0.938mmol)及T3P(0.276ml,0.469mmol,50%w/w于EtOAc中)于EtOAc(1.5ml)中反应,分离出呈白色固体的标题化合物(7mg,0.014mmol)。LCMS(方法1):m/z 517(M+H)⁺,515(M-H)⁻,1.36min。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.27(s,1H),8.78(d, J=2.4Hz,1H),8.16(d, J=2.4Hz,1H),7.92(d, J=7.9Hz,1H),7.50(dd, J=4.9,2.9Hz,1H),7.47-7.45(m,1H),7.44(d, J=8.5Hz,2H),7.31(d, J=8.5Hz,2H),6.76(dd, J=4.9,1.4Hz,1H),3.59-3.44(m,1H),2.27(d, J=6.6Hz,2H),1.89-1.69(m,5H),1.56-1.44(m,7H),1.32-0.99(m,4H),0.74-0.53(m,4H)。

[1215] 实施例27:N-(反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-(噻吩-3-基)吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基环丙烷甲酰胺

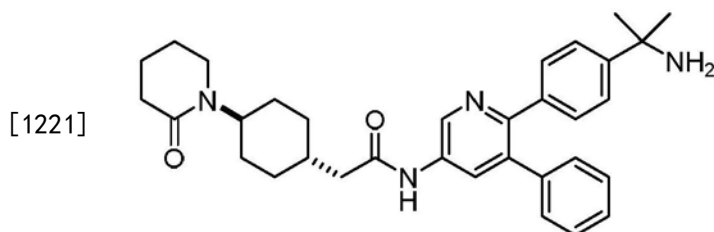


[1217] 步骤1:2-(反式-4-(N-甲基环丙烷甲酰胺基)环己基)乙酸乙酯:用T3P(2.66ml,4.52mmol,50%w/w于EtOAc中)处理实施例1步骤3的产物(300mg,1.35mmol)、环丙烷甲酸(144μl,1.81mmol)及Et₃N(1.26ml,9.03mmol)于EtOAc(1.5ml)中的混合物并在室温下搅拌所得混合物过夜。将反应混合物用饱和NaHCO₃(aq)(50ml)猝灭并用EtOAc(2×50ml)萃取。将合并的萃取物经MgSO₄干燥,过滤并真空浓缩。将粗产物溶解于MeOH并装载至SCX柱上。用MeOH洗脱该柱并且真空浓缩洗脱液,得到呈无色油状物的标题化合物(274mg,0.973mmol,95%纯度)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) (3:2比率的两种旋转异构体) δ4.25-4.15(m,1H,主要),4.12-4.01(m,2H),4.01-3.90(m,1H,次要),2.96(s,3H,主要),2.70(s,3H,次要),2.23-2.14(m,2H),1.96-1.40(m,8H),1.22-1.12(m,4H),1.11-0.97(m,1H),0.77-0.59(m,4H)。

[1218] 步骤2:2-(反式-4-(N-甲基环丙烷甲酰胺基)环己基)乙酸锂:用LiOH(53.9mg,2.25mmol)处理以上步骤1的产物(274mg,0.973mmol,95%纯度)于THF(1ml)、MeOH(1ml)和水(2ml)的混合物中的搅拌溶液。在室温下搅拌所得混合物过夜。真空浓缩反应混合物,得到呈白色固体的标题化合物(217mg)。该物质不经纯化即用于后续反应中。

[1219] 步骤3: N-(反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-(噻吩-3-基)吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基环丙烷甲酰胺: 使用与实施例6中基本上相同的程序, 除了在用含TFA的DCM处理之前将该物质通过柱色谱法(12g滤筒, 0-100% EtOAc/异己烷)纯化, 由中间体4 (50mg, 0.109mmol, 89%纯度)、以上步骤2的产物 (217mg)、Et₃N (102μl, 0.733mmol) 及T3P (0.216ml, 0.366mmol, 50% w/w 于EtOAc中) 于EtOAc (1.5ml) 中反应, 分离出呈白色固体的标题化合物 (22mg, 0.041mmol)。LCMS (方法1): m/z 531 (M+H)⁺, 529 (M-H)⁻, 1.44min。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) (3:2比率的两种旋转异构体) δ10.23 (s, 1H), 8.76 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.22-8.09 (m, 1H), 7.55-7.35 (m, 4H), 7.23 (d, J=8.3Hz, 2H), 6.82-6.69 (m, 1H), 4.31-4.17 (m, 1H, 主要), 4.04-3.93 (m, 1H, 次要), 2.96 (s, 3H, 主要), 2.70 (s, 3H, 次要), 2.34-2.20 (m, 2H), 2.16-1.40 (m, 8H), 1.35 (s, 6H), 1.31-1.03 (m, 2H), 0.76-0.60 (m, 4H)。

[1220] 实施例28: N-(6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(2-氧代哌啶-1-基)环己基)乙酰胺



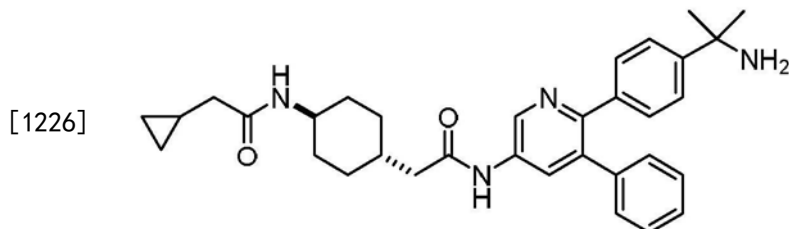
[1222] 步骤1: 2-(反式-4-(5-氯戊酰氨基)环己基)乙酸乙酯: 用Et₃N (1.57ml, 11.3mmol), 随后5-氯戊酰氯 (0.583ml, 4.51mmol) 处理2-(反式-4-氨基环己基)乙酸乙酯盐酸盐 (0.5g, 2.26mmol) 于THF (5ml) 中的溶液。在室温下搅拌所得混合物18小时。将反应混合物用1M HCl (aq) (10ml) 猝灭并用DCM (10ml) 分配, 接着通过相分离滤筒过滤并真空浓缩有机相, 得到呈粘性橙色固体的标题化合物 (913mg)。该物质不经纯化即直接用于后续反应中。

[1223] 步骤2: 2-(反式-4-(2-氧代哌啶-1-基)环己基)乙酸: 用氢化钠 (841mg, 21.04mmol, 60% w/w 于矿物油中) 处理以上步骤1的产物 (913mg) 于THF (5ml) 中的溶液并在室温下搅拌所得混合物18小时。将反应混合物用1M HCl (aq) 猝灭并用DCM (10ml) 分配, 接着通过相分离滤筒过滤。将水相真空浓缩, 得到呈橙色固体的标题化合物 (560mg)。该物质不经纯化即直接用于后续反应中。

[1224] 步骤3: N-(6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(2-氧代哌啶-1-基)环己基)乙酰胺: 用DIPEA (0.130ml, 0.743mmol) 处理以上步骤2的产物 (80mg) 和HATU (141mg, 0.372mmol) 于THF (3ml) 中的搅拌混合物并在室温下搅拌所得混合物40分钟。添加中间体2 (50mg, 0.124mmol) 于THF (1ml) 中的溶液并在50℃下加热混合物过夜。将混合物用饱和NaHCO₃ (aq) (10ml) 稀释, 并且接着用EtOAc (2×15ml) 萃取。将合并的萃取物经MgSO₄干燥, 过滤并真空浓缩。将残余物溶解于DCM (2ml) 中并且用TFA (1ml) 处理。在室温下搅拌所得混合物1小时, 接着真空浓缩。为去除残余TFA, 将残余物三次再悬浮于甲苯 (20ml) 中并真空浓缩。将残余物通过制备型HPLC (Gilson, 碱性 (0.1% 碳酸氢铵), 碱性, Waters X-Bridge Prep-C18, 5μm, 19×50mm柱, 20-50% MeCN/水) 纯化, 得到呈白色固体的标题化合物 (27mg, 0.051mmol)。LCMS (方法1): m/z 525 (M+H)⁺; 523 (M-H)⁻, 1.45min。¹H NMR (400MHz,

DMSO-d₆) δ 10.28 (s, 1H), 8.80 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.10 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.45-7.28 (m, 5H), 7.28-7.13 (m, 4H), 4.38-4.20 (m, 1H), 3.19-3.11 (m, 2H), 2.27 (d, J=6.8Hz, 2H), 2.25-2.16 (m, 2H), 1.91-1.43 (m, 10H), 1.34 (s, 6H), 1.23-1.04 (m, 3H)。

[1225] 实施例29:N-(6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(2-环丙基乙酰氨基)环己基)乙酰胺

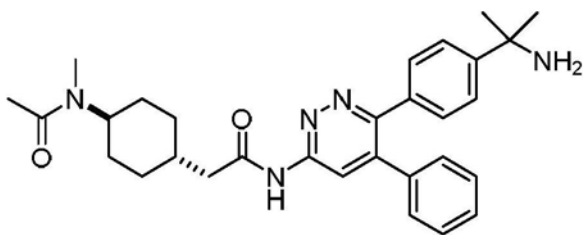


[1227] 步骤1: 2-(4-(5-(2-(反式-4-(2-环丙基乙酰氨基)环己基)乙酰胺基)-3-苯基吡啶-2-基)苯基)丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯: 在室温下搅拌2-环丙基乙酸(7.71 μ l, 0.083mmol)、DIPEA(29.0 μ l, 0.166mmol)及HATU(31.5mg, 0.083mmol)于DMF(2ml)中的混合物30分钟。将混合物用实施例24步骤2的产物(30mg, 0.055mmol)于DMF(1ml)中的溶液处理并在室温下搅拌18小时,接着在50℃下加热4天。将反应混合物冷却至室温,用预先混合的2-环丙基乙酸(7.71 μ l, 0.083mmol)、HATU(31.5mg, 0.083mmol)及DIPEA(29.0 μ l, 0.166mmol)于DMF(1ml)中的溶液处理,并且接着在50℃下加热5天。将反应混合物冷却至室温,用水(15ml)稀释并将所得沉淀过滤,用水(50ml)洗涤。将固体溶解于DCM(20ml)中,经MgSO₄干燥,过滤并真空浓缩。将粗产物通过柱色谱法(4g滤筒, 0-5% (0.7M NH₃的MeOH溶液)/DCM)纯化,得到呈透明无色玻璃状物的标题化合物(9mg, 0.013mmol, 93%纯度)。LCMS(方法1): m/z 625 (M+H)⁺, 2.34min。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 9.13 (br s, 1H), 8.73 (br s, 1H), 8.36 (br s, 1H), 7.30-7.15 (m, 9H), 5.87 (d, J=8.3Hz, 1H), 4.89 (br s, 1H), 3.86-3.73 (m, 1H), 2.36-2.35 (m, 2H), 2.14-2.13 (m, 2H), 2.04-1.87 (m, 5H), 1.56 (s, 6H), 1.49-1.04 (m, 13H), 0.96-0.89 (m, 1H), 0.61-0.55 (m, 2H), 0.19-0.15 (m, 2H)。化合物含有7%w/w残余DCM。此物质不经进一步干燥即用于后续反应中。

[1228] 步骤2:N-(6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(2-环丙基乙酰氨基)环己基)乙酰胺: 使用与实施例1步骤7中基本上相同的程序,除了将反应混合物搅拌3小时,由以上步骤1的产物(9mg, 0.013mmol, 93%纯度)和含90% (v/v) TFA的水(0.5ml)反应,分离出呈白色固体的标题化合物(7.4mg, 0.013mmol, 93%纯度)。LCMS(方法1): m/z 525 (M+H)⁺, 1.57min。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.82 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.14 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.43-7.37 (m, 2H), 7.34-7.25 (m, 5H), 7.22-7.16 (m, 2H), 3.69-3.58 (m, 1H), 2.35 (d, J=6.7Hz, 2H), 2.05 (d, J=7.1Hz, 2H), 1.98-1.82 (m, 5H), 1.54 (s, 6H), 1.35-1.15 (m, 4H), 1.07-0.96 (m, 1H), 0.55-0.47 (m, 2H), 0.19-0.15 (m, 2H)。

[1229] 实施例30:N-(6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺

[1230]

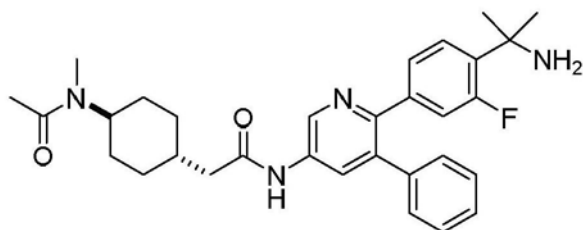


[1231] 步骤1: (2-(4-(6-氨基-4-苯基吡嗪-3-基)苯基)丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯: 使用与中间体3步骤2中基本上相同的程序,除了在后处理后将产物通过柱色谱法(12g滤筒, 0-100% EtOAc/异己烷)部分纯化并且不经进一步纯化即用于后续反应中,由6-氯-5-苯基吡嗪-3-胺(111mg, 0.540mmol, 根据US2008/0045536制备)、中间体2步骤2的产物(215mg, 0.594mmol)、四-(三苯基膦)钯(0)(62.4mg, 0.054mmol)及2M Na₂CO₃(aq)(607μl, 1.21mmol)于二噁烷(15ml)中反应,分离出呈灰白色固体的标题化合物(105mg)。

[1232] 步骤2: N-(6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡嗪-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺: 用DIPEA(107μl, 0.649mmol)处理实施例1步骤5的产物(39.5mg)和HATU(141mg, 0.371mmol)于DMF(5ml)中的搅拌溶液并在室温下搅拌所得混合物30分钟。添加以上步骤1的产物(50mg)并在50℃下加热所得混合物过夜。将混合物用饱和NaHCO₃(aq)(100ml)稀释并用EtOAc(3×50ml)萃取。将合并的萃取物依序用水(3×50ml)和盐水(50ml)洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并真空浓缩。将残余物溶解于DCM(2ml)中并且用TFA(1ml)处理并在室温下搅拌1小时。真空浓缩所得混合物并且为了去除残余TFA,将残余物再悬浮于甲苯(5ml)中并真空浓缩两次。将残余物通过制备型HPLC(Gilson 215, Waters X-Bridge Prep-C18, 20-40% MeCN于10mM碳酸氢铵(aq)),随后柱色谱法(12g滤筒, 0-10%(7M NH₃的MeOH溶液)/DCM)纯化,得到呈白色固体的标题化合物(8mg, 0.016mmol, 99%纯度)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)(3:2比率的两种旋转异构体) δ 11.25(d, J=6.4Hz, 1H), 8.35(d, J=1.9Hz, 1H), 7.47(d, J=8.5Hz, 2H), 7.42-7.35(m, 3H), 7.30-7.24(m, 4H), 4.30-4.17(m, 1H, 主要), 3.62-3.49(m, 1H, 次要), 2.79(s, 3H, 主要), 2.67(s, 3H, 次要), 2.46-2.37(m, 2H), 2.02(s, 3H, 次要), 1.96(s, 3H, 主要), 1.88-1.72(m, 3H), 1.69-1.43(m, 4H), 1.35(s, 6H), 1.28-1.6(m, 2H)。

[1233] 实施例31: N-(6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)-3-氟苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺

[1234]

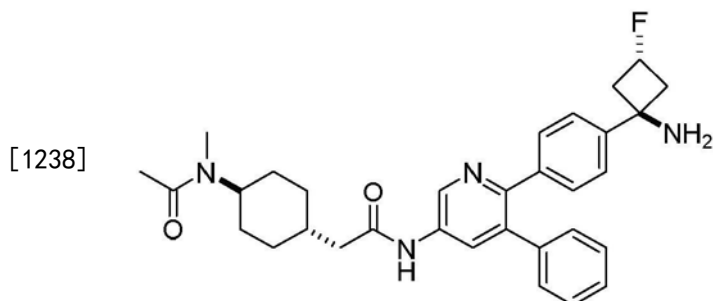


[1235] 步骤1: (2-(2-氟-4-(5-(2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺基)-3-苯基吡啶-2-基)苯基)丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯: 使用与实施例1步骤6中基本上相同的程序,除了将反应混合物在50℃下加热18h并且接着后处理,由中间体19(50mg, 0.191mmol, 96%纯度)、实施例1步骤5的产物(37.9mg)、DIPEA(62.2μl, 0.356mmol)及HATU(90mg, 0.237mmol)于THF(2ml)混合物中反应,分离出呈白色固体的标题化合物(59mg)。该物质不

经分析即直接用于后续反应中。

[1236] 步骤2:N-(6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)-3-氟苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺:将以上步骤1的产物(59mg)溶解于DCM(5ml)中并且用TFA(0.5ml,6.49mmol)处理。在室温下搅拌所得混合物2.5小时。真空浓缩反应混合物。为去除残余TFA,将残余物三次再悬浮于甲苯(20ml)中并真空浓缩。将残余物于MeOH中装载至SCX柱上。用MeOH洗涤该柱并用0.7M氨的MeOH溶液洗脱产物。在真空中去除溶剂,得到白色固体的标题化合物(38mg,0.073mmol,99%纯度)。LCMS(方法1): m/z 517 (M+H)⁺,1.39min。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 10.29(s,1H),8.81(s,1H),8.11(s,1H),7.47-7.29(m,4H),7.29-7.15(m,2H),7.08-6.90(m,2H),4.33-4.14(m,1H,主要),3.65-3.46(m,1H,次要),2.79(s,3H,主要),2.66(s,3H,次要),2.27(dd,J=6.8,3.6Hz,2H),2.01(s,3H,次要),1.96(s,3H,主要),1.86-1.67(m,3H),1.67-1.43(m,4H),1.40(s,6H),1.33-1.03(m,2H)。

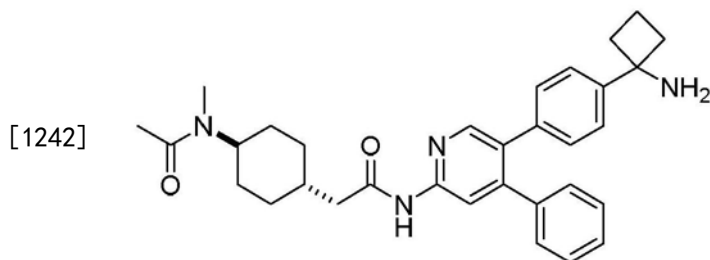
[1237] 实施例32:N-(6-(4-(反式-1-氨基-3-氟环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺



[1239] 步骤1:(反式-3-氟-1-(4-(5-(2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺基)-3-苯基吡啶-2-基)苯基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯:使用与实施例5步骤1中基本上相同的程序,由中间体13(30mg)、实施例1步骤5的产物(29.5mg)、DIPEA(80 μ l,0.484mmol)及HATU(105mg,0.277mmol)于DMF(5ml)中反应,分离出呈白色固体的标题化合物(40mg)。此物质不经分析即用于后续反应中。

[1240] 步骤2:N-(6-(4-(反式-1-氨基-3-氟环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺:使用与实施例2步骤4中基本上相同的程序,由以上步骤1的产物(40mg)与TFA(0.5ml)于DCM(2ml)中反应,分离出呈白色固体的标题化合物(6mg,0.011mmol,95%纯度)。LCMS(方法1): m/z 529 (M+H)⁺,527 (M-H)⁻,1.42min。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 10.26(br s,1H),8.80(br s,1H),8.11(br s,1H),7.40-7.28(m,3H),7.28-7.15(m,6H),5.33(dp,J=56.7,6.6Hz,1H),4.33-4.16(m,1H,主要),3.64-3.46(m,1H,次要),2.80(s,3H,主要),2.67(s,3H,次要),2.45-2.23(m,4H),2.23-2.07(m,2H),2.02(s,3H,次要),1.96(s,3H,主要),1.90-1.69(m,3H),1.69-1.39(m,4H),1.29-0.91(m,2H)。

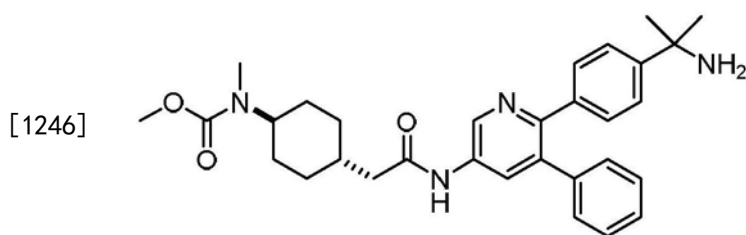
[1241] 实施例33:N-(5-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺



[1243] 步骤1: (1-(4-(6-(2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰氨基)-4-苯基吡啶-3-基)苯基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯: 用1-氯-N,N,2-三甲基-1-丙烯胺 (96 μ l, 0.722mmol) 处理实施例1步骤5的产物 (154mg) 于DCM (2ml) 中的悬浮液并在室温下搅拌所得混合物2小时。用中间体20 (100mg, 0.236mmol, 98%纯度) 和DIPEA (126 μ l, 0.722mmol) 于DCM (1ml) 中的溶液处理混合物并在室温下搅拌所得混合物3天。真空浓缩混合物并且用水 (5ml) 研磨残余物, 并将所得固体过滤, 用水 (50ml) 洗涤。将固体溶解于DCM (20ml) 中, 经MgSO₄干燥, 过滤并真空浓缩。将残余物预先吸收于SiO₂上并通过柱色谱法 (12g滤筒, 0-8% (0.7M NH₃的MeOH溶液)/DCM) 纯化, 得到呈透明无色玻璃状物的标题化合物 (125mg, 0.203mmol, 99%纯度)。HPLC (方法1): R_T2.62min。

[1244] 步骤2: N-(5-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺: 使用与实施例20步骤4中基本上相同的程序, 除了将产物通过制备型HPLC (Waters FractionLynx, Waters X-Bridge Prep-C18, 5 μ m, 19 \times 50mm柱, 35-65% MeCN/10mM碳酸氢铵 (aq)) 纯化, 由以上步骤1的产物 (125mg, 0.203mmol, 99%纯度) 与甲酸 (0.5ml, 13mmol) 反应, 分离出呈白色结晶固体的标题化合物 (25mg, 0.048mmol, 99%纯度)。LCMS (方法2): m/z 511 (M+H)⁺, 2.07min。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.61 (d, J=6.9Hz, 1H), 8.32 (br s, 1H), 8.17 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.41-7.27 (m, 5H), 7.23-7.14 (m, 2H), 7.14-7.05 (m, 2H), 4.22 (p, J=8.6Hz, 1H, 主要), 3.62-3.48 (m, 1H, 次要), 2.79 (s, 3H, 主要), 2.67 (s, 3H, 次要), 2.40-2.26 (m, 4H), 2.13-1.89 (m, 6H), 1.85-1.39 (m, 8H), 1.25-1.00 (m, 2H)。

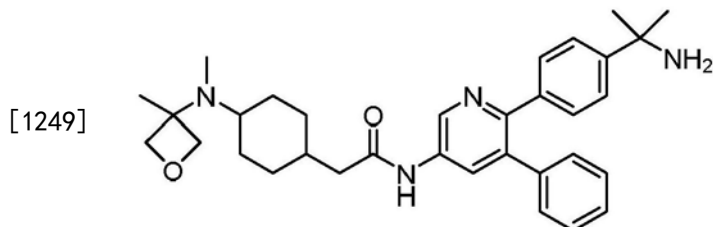
[1245] 实施例34: (反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯



[1247] 用氯甲酸甲酯 (8.33 μ l, 0.108mmol) 逐滴处理实施例4步骤3的产物 (50mg, 0.090mmol) 及Et₃N (63 μ l, 0.449mmol) 于DCM (5ml) 中的搅拌溶液并在室温下搅拌所得混合物3小时。将混合物用DCM (50ml) 稀释并依序用水 (50ml) 和盐水 (50ml) 洗涤。将有机相经MgSO₄干燥, 过滤并真空浓缩。将残余物溶解于DCM (5ml) 中并且用TFA (1ml) 处理。在室温下搅拌所得混合物1小时, 并且接着真空浓缩。为去除残余TFA, 将残余物三次再悬浮于甲苯 (50ml) 中并真空浓缩。将残余物通过制备型HPLC (Waters FractionLynx, Waters X-Bridge Prep-C18, 5 μ m, 19 \times 50mm柱, 35-65% MeCN/10mM碳酸氢铵 (aq)) 纯化, 得到呈白色固体的标题化合物 (16mg, 0.031mmol)。LCMS (方法1): m/z 515 (M+H)⁺, 513 (M-H)⁻, 1.51min。¹H NMR

(400MHz, DMSO- d_6) δ 10.26 (s, 1H), 8.80 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.43-7.29 (m, 5H), 7.23-7.17 (m, 4H), 3.93-3.68 (br, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.27 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 1.92-1.70 (m, 3H), 1.67-1.45 (m, 4H), 1.33 (s, 6H), 1.23-1.04 (m, 2H)。

[1248] 实施例35: N-(6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(4-(甲基(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)氨基)环己基)乙酰胺



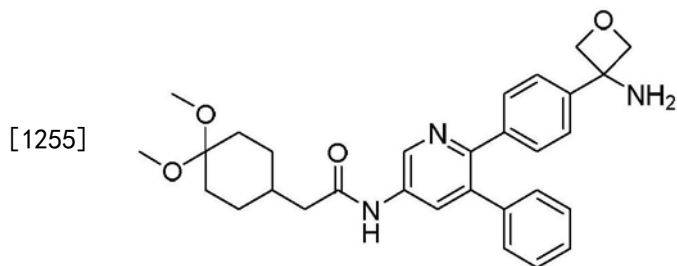
[1250] 步骤1: 2-(4-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)氨基)环己基)乙酸甲酯: 将3-甲基氧杂环丁烷-3-胺 (104mg, 1.20mmol) 及2-(4-氧代环己基)乙酸甲酯 (170mg, 1.00mmol) 于THF (20ml) 中的混合物用异丙醇钛 (IV) (0.585ml, 2.00mmol) 处理并在室温下, 在 N_2 气氛下搅拌20小时。添加MeOH (2ml) 并继续搅拌30分钟, 接着添加硼氢化钠 (98mg, 2.59mmol)。在室温下搅拌所得混合物1小时。使混合物在DCM (100ml) 与饱和 $NaHCO_3$ (aq) (100ml) 之间分配。分离各相并且将有机相用盐水 (50ml) 洗涤, 经 $MgSO_4$ 干燥并真空浓缩。将残余物通过柱色谱法 (12g滤筒, 0-10% (0.7M NH_3 /MeOH溶液)/DCM) 纯化, 得到呈无色油状物的标题化合物 (213mg)。此物质不经分析即用于后续反应中。

[1251] 步骤2: 2-(4-(甲基(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)氨基)环己基)乙酸甲酯: 在 N_2 气氛下, 将以上步骤1的产物 (211mg) 和甲醛 (aq) (0.073ml, 0.979mmol, 37%w/w) 于甲醇 (4ml) 中的溶液搅拌并用乙酸 (2滴) 处理。搅拌所得混合物30分钟, 接着添加氰基硼氢化钠 (77mg, 1.224mmol) 并且在室温下搅拌混合物过夜。真空浓缩混合物并使残余物在饱和 $NaHCO_3$ (aq) (100ml) 与EtOAc (50ml) 之间分配。分离各相并且用EtOAc (50ml) 萃取水相。将合并的有机相用盐水 (50ml) 洗涤, 经 $MgSO_4$ 干燥, 过滤, 并真空浓缩。将残余物通过柱色谱法 (12g滤筒, 0-10% (0.7M NH_3 /MeOH溶液)/DCM) 纯化, 得到呈无色油状物的标题化合物 (192mg)。此物质不经分析即用于后续反应中。

[1252] 步骤3: 2-(4-(甲基(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)氨基)环己基)乙酸锂: 使用与实施例26步骤2中基本上相同的程序, 由以上步骤2的产物 (190mg) 与LiOH (35.6mg, 1.49mmol) 反应, 分离出呈白色固体的标题化合物 (175mg)。该物质不经纯化即用于后续反应中。

[1253] 步骤4: N-(6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(4-(甲基(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)氨基)环己基)乙酰胺: 使用与实施例28步骤3中基本上相同的程序, 由以上步骤3的产物 (85mg)、中间体2 (50mg, 0.124mmol)、HATU (141mg, 0.372mmol) 及DIPEA (130 μ l, 0.743mmol) 于THF (4ml) 中反应, 分离出呈白色固体的标题化合物 (18mg, 0.034mmol)。LCMS (方法1): m/z 527 ($M+H$) $^+$, 525 ($M-H$) $^-$, 1.00min。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.26 (s, 1H), 8.80 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.48-7.16 (m, 9H), 4.41 (d, $J=5.3$ Hz, 2H), 4.04 (d, $J=5.4$ Hz, 2H), 2.23 (d, $J=6.7$ Hz, 2H), 2.18-2.06 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.80-1.55 (m, 5H), 1.43 (s, 6H), 1.34 (s, 3H), 1.30-1.16 (m, 2H), 1.13-0.94 (m, 2H)。

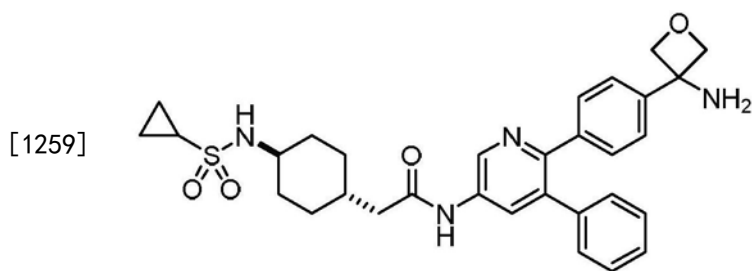
[1254] 实施例36: N-(6-(4-(3-氨基氧杂环丁烷-3-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(4,4-二甲氧基环己基)乙酰胺



[1256] 步骤1: (3-(4-(5-(2-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-基)乙酰氨基)-3-苯基吡啶-2-基)苯基)氧杂环丁烷-3-基)氨基甲酸苯甲酯:使用与实施例4步骤2中基本上相同的程序,由中间体12(40mg,0.079mmol,89%纯度)、2-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-基)乙酸(21.3mg,0.106mmol,根据W02002008244制备)、T3P(157 μ l,0.266mmol,50%w/w于EtOAc中)、Et₃N(74.1 μ l,0.532mmol)于EtOAc(1.5ml)中反应,分离出呈黄色固体的标题化合物(29mg,0.044mmol,96%纯度)。LCMS(方法1):m/z 634(M+H)⁺,2.30min。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 10.27(s,1H),8.81(d,J=2.4Hz,1H),8.46(s,1H),8.13(d,J=2.4Hz,1H),7.47-7.14(m,14H),5.01(s,2H),4.82(d,J=6.6Hz,2H),4.66(d,J=6.6Hz,2H),3.85(s,4H),2.30(d,J=7.1Hz,2H),1.91-1.80(m,1H),1.76-1.62(m,4H),1.52-1.45(m,2H),1.35-1.21(m,2H)。

[1257] 步骤2:N-(6-(4-(3-氨基氧杂环丁烷-3-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(4,4-二甲氧基环己基)乙酰胺:将以上步骤1的产物(28.4mg,0.043mmol,96%纯度)溶解于EtOH(1ml)中并且用钨(2.39mg,5%w/w于碳上,87L型糊剂)处理。将容器用N₂吹扫并且接着再用H₂吹扫。在室温下,在H₂气氛下(5巴压力)搅拌混合物3小时。将反应混合物经玻璃微纤维过滤器过滤,用MeOH洗涤。将混合物装载至SCX柱上。将该柱用MeOH洗涤并用0.7M氨的MeOH溶液洗脱产物。在真空中去除溶剂并将残余物溶解于MeCN中,并且使其通过45 μ m过滤器,并且接着真空浓缩,得到白色固体(16.8mg)。将固体再溶解于MeOH中并装载至SCX柱上。用MeOH洗涤该柱并用0.7M氨的MeOH溶液洗脱产物。在真空中去除溶剂并且将残余物用TFA/水处理且搅拌30分钟。将混合物装载至SCX柱上。用MeOH洗涤该柱并用0.7M氨的MeOH溶液洗脱产物。在真空中去除溶剂,得到呈白色固体的标题化合物(9.5mg,0.017mmol,90%纯度)。LCMS(方法1):m/z 502(M+H)⁺,1.36min。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 10.26(s,1H),8.80(d,J=2.4Hz,1H),8.11(d,J=2.4Hz,1H),7.46-7.42(m,2H),7.37-7.27(m,5H),7.24-7.18(m,2H),4.68(d,J=6.1Hz,2H),4.64(d,J=6.1Hz,2H),3.07(s,3H),3.05(s,3H),2.29(d,J=7.2Hz,2H),1.98-1.88(m,2H),1.87-1.75(m,1H),1.65-1.57(m,2H),1.35-1.25(m,2H),1.20-1.10(m,2H)。

[1258] 实施例37:N-(6-(4-(3-氨基氧杂环丁烷-3-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(环丙烷磺酰氨基)环己基)乙酰胺



[1260] 步骤1: 2-(反式-4-(环丙烷磺酰氨基)环己基)乙酸乙酯: 用DIPEA (433 μ l, 2.48mmol), 随后环丙烷磺酰氯 (137 μ l, 1.35mmol) 处理2-(反式-4-氨基环己基)乙酸乙酯盐酸盐 (250mg, 1.13mmol) 于THF (5ml) 中的搅拌溶液。在室温下搅拌所得混合物过夜。再添加环丙烷磺酰氯 (137 μ l, 1.35mmol) 及DIPEA (433 μ l, 2.48mmol) 并用NMP (500 μ L) 处理混合物, 形成溶液, 将该溶液在50 $^{\circ}$ C下加热过夜。真空浓缩反应混合物并且接着使其在EtOAc (10ml) 与饱和NaHCO₃ (aq) (5ml) 之间分配。分离各相并用EtOAc (2 \times 15ml) 和DCM (15ml) 萃取水相。将合并的有机相经MgSO₄干燥, 过滤并真空浓缩。将残余物通过柱色谱法 (12g滤筒, 0-60% EtOAc/异己烷) 纯化, 得到呈橙色油状物的标题化合物 (437mg, 0.921mmol, 61% 纯度)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.03 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.05 (q, J=7.1Hz, 2H), 3.05-3.03 (m, 1H), 2.68-2.72 (m, 4H), 2.56-2.50 (m, 1H, 被溶剂遮蔽), 1.68 (d, J=13.1Hz, 2H), 1.64-1.51 (m, 1H), 1.31-1.15 (m, 2H), 1.18 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.10-0.96 (m, 2H), 0.95-0.84 (m, 4H)。化合物含有39%w/w残余NMP。此物质不经进一步干燥即用于后续反应中。

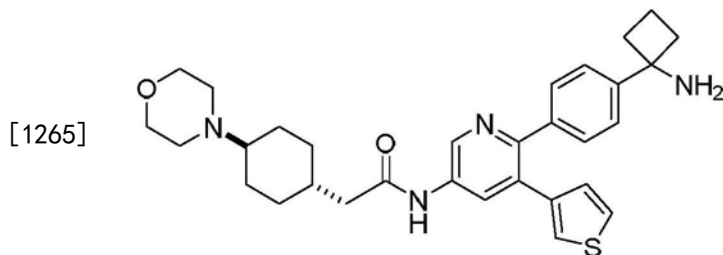
[1261] 步骤2: 2-(反式-4-(环丙烷磺酰氨基)环己基)乙酸: 用LiOH (32.4mg, 1.35mmol) 处理以上步骤1的产物 (326mg, 0.687mmol, 61% 纯度) 于THF (2ml)、水 (500 μ l) 及MeOH (500 μ l) 中的搅拌混合物。搅拌所得混合物过夜。将混合物用HCl (680 μ L, 2.7mmol, 4M的二噁烷溶液) 处理并且接着真空浓缩。为去除残余水, 将残余物与甲苯共沸两次。将残余物溶解于THF (5ml) 中并使其通过SCX柱, 用THF洗脱。真空浓缩洗脱液, 得到呈橙色固体的标题化合物 (348mg)。该物质不经纯化即用于后续反应中。

[1262] 步骤3: (3-(4-(5-(2-(反式-4-(环丙烷磺酰氨基)环己基)乙酰氨基)-3-苯基吡啶-2-基)苯基)氧杂环丁烷-3-基)氨基甲酸苯甲酯: 使用与实施例4步骤2中基本上相同的程序, 由中间体12 (45mg, 0.089mmol, 89% 纯度)、以上步骤2的产物 (39.1mg)、T3P (176 μ l, 0.299mmol, 50%w/w于EtOAc中)、Et₃N (83 μ l, 0.598mmol) 于EtOAc (5ml) 中反应, 分离出呈黄色固体的标题化合物 (33.6mg, 0.042mmol, 87% 纯度)。LCMS (方法1): m/z 695 (M+H)⁺, 2.19min。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.26 (s, 1H), 8.81 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.13 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.40-7.19 (m, 14H), 7.01 (d, J=7.9Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.82 (d, J=6.7Hz, 2H), 4.66 (d, J=6.6Hz, 2H), 3.15-3.02 (m, 1H), 2.57-2.50 (m, 1H, 被溶剂遮蔽), 2.26 (d, J=6.7Hz, 2H), 1.98-1.90 (m, 2H), 1.82-1.63 (m, 3H), 1.32-1.25 (m, 2H), 1.15-1.05 (m, 2H), 0.99-0.85 (m, 4H)。化合物含有11%w/w残余DCM和2%w/w残余MeOH。此物质不经进一步干燥即用于后续反应中。

[1263] 步骤4: N-(6-(4-(3-氨基氧杂环丁烷-3-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(环丙烷磺酰氨基)环己基)乙酰胺: 将以上步骤3的产物 (33.1mg, 0.042mmol, 87% 纯度) 溶解于EtOH (1ml) 和MeOH (1ml) 中并且用钨 (2.5mg, 5%w/w于碳上, 87L型糊剂) 处理。将容器用N₂吹扫并且接着再用H₂吹扫。在室温下, 在H₂气氛下 (5巴压力) 搅拌混合物3小时。再添加钨 (5%w/w于碳上, 87L型糊剂) 并使混合物再经历相同条件1小时。将反应混合物经玻璃微纤维过滤器过滤, 用MeOH洗涤。将混合物装载至SCX柱上。用MeOH洗涤该柱并用0.7M氨的MeOH溶液洗脱产物。在真空中去除溶剂并将残余物溶解于MeCN中, 并使其通过45 μ m过滤器并且接着真空浓缩, 得到白色固体 (19.5mg)。将粗产物通过制备型HPLC (Varian PrepStar, Waters X-Bridge Prep-C18, 5 μ m, 19 \times 50mm柱, 20-50%MeCN/10mM碳酸氢铵 (aq)) 纯化, 得到呈白色固体的标题化合物 (4mg, 6.92 μ mol, 97% 纯度)。LCMS (方法1): m/z 561 (M+H)⁺,

1.31min。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.26 (s, 1H), 8.80 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.12 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.47-7.42 (m, 2H), 7.40-7.32 (m, 3H), 7.32-7.27 (m, 2H), 7.24-7.18 (m, 2H), 7.01 (d, J=7.1Hz, 1H), 4.65 (d, J=6.0Hz, 2H), 4.61 (d, J=5.9Hz, 2H), 3.13-3.03 (m, 1H), 2.56-2.50 (m, 1H, 被溶剂遮蔽), 2.26 (d, J=6.7Hz, 2H), 1.97-1.87 (m, 2H), 1.86-1.66 (m, 3H), 1.32-1.22 (m, 2H), 1.14-1.03 (m, 2H), 0.99-0.84 (m, 4H)。

[1264] 实施例38: N-(6-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-5-(噻吩-3-基)吡啶-3-基)-2-(反式-4-吗啉代环己基)乙酰胺



[1266] 步骤1: 2-(反式-4-吗啉代环己基)乙酸乙酯: 将2-(反式-4-氨基环己基)乙酸乙酯盐酸盐 (0.5g, 2.26mmol) 于MeCN (20ml) 中的溶液用K₂CO₃ (0.779g, 5.64mmol) 及1-溴-2-(2-溴乙氧基)乙烷 (0.340ml, 2.71mmol) 处理并且接着在回流下加热18小时。将反应混合物冷却至室温并真空浓缩。使残余物在水 (10ml) 与DCM (10ml) 之间分配并使其通过相分离滤筒。真空浓缩有机相, 得到呈橙色油状物的标题化合物 (656mg, 2.18mmol, 85% 纯度)。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 4.13 (q, J=7.1Hz, 2H), 3.73-3.71 (m, 4H), 2.63-2.61 (m, 4H), 2.27-2.19 (m, 3H), 2.04-1.97 (m, 2H), 1.88-1.85 (m, 2H), 1.78-1.67 (m, 1H), 1.33-1.25 (m, 5H), 1.11-1.03 (m, 2H)。

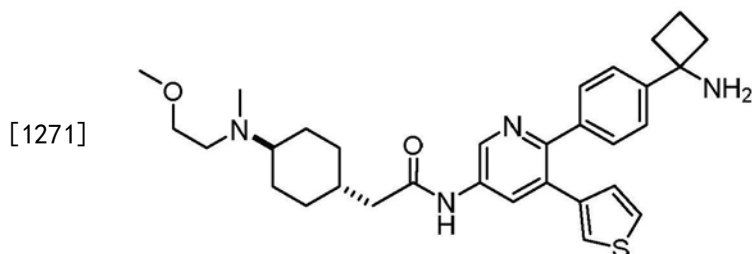
[1267] 步骤2: 2-(反式-4-吗啉代环己基)乙酸: 用2M LiOH(aq) (1.54ml, 3.08mmol) 处理以上步骤1的产物 (656mg, 2.18mmol) 于THF (15ml) 和MeOH (1ml) 中的混合物并在室温下搅拌所得混合物18小时。将混合物用1M HCl(aq) 酸化并真空浓缩。将粗产物于MeOH中装载至SCX柱 (5g) 上。用MeOH洗涤该柱, 并且接着用0.7M氨的MeOH溶液洗脱产物。在真空中去除溶剂, 得到呈浅粉色固体的标题化合物 (486mg, 2.031mmol, 95% 纯度)。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 3.93-3.79 (m, 4H), 3.06-2.96 (m, 4H), 2.83-2.64 (m, 1H), 2.19-2.06 (m, 4H), 2.01-1.92 (m, 2H), 1.81-1.69 (m, 1H), 1.44 (qd, J=12.5, 3.5Hz, 2H), 1.11 (qd, J=13.1, 3.3Hz, 2H)。

[1268] 步骤3: (1-(4-(5-(2-(反式-4-吗啉代环己基)乙酰氨基)-3-(噻吩-3-基)吡啶-2-基)苯基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯: 使用与实施例1步骤6中基本上相同的程序, 除了反将应混合物在50℃下加热过夜并且接着后处理, 由中间体15 (50mg, 0.113mmol, 95% 纯度)、以上步骤2的产物 (81mg, 0.338mmol, 95% 纯度)、DIPEA (124μl, 0.712mmol) 及HATU (135mg, 0.356mmol) 于THF (3ml) 中反应, 分离出呈橙色油状物的标题化合物 (41mg, 0.064mmol, 99% 纯度)。LCMS (方法1): m/z 288 (M+2H-C₄H₈)⁺, 316 (M+2H)²⁺, 631 (M+H)⁺, 2.44min。

[1269] 步骤4: N-(6-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-5-(噻吩-3-基)吡啶-3-基)-2-(反式-4-吗啉代环己基)乙酰胺: 使用与实施例1步骤7中基本上相同的程序, 由以上步骤3的产物 (41mg, 0.064mmol, 99% 纯度) 和含90% (v/v) TFA的水 (2ml) 反应, 分离出呈黄色固体的标题化合物 (20mg, 0.036mmol, 96% 纯度)。LCMS (方法2): m/z 257.5 (M+2H-NH₃)²⁺, 266 (M+2H)²⁺, 531 (M+H)⁺, 1.86min。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.21 (s, 1H), 8.76 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.14

(d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.48 (dd, $J=4.9, 2.9\text{Hz}$, 1H), 7.43 (dd, $J=3.0, 1.3\text{Hz}$, 1H), 7.37-7.33 (m, 2H), 7.27-7.24 (m, 2H), 6.75 (dd, $J=4.9, 1.3\text{Hz}$, 1H), 3.56-3.52 (m, 4H), 2.47-2.42 (m, 4H), 2.40-2.32 (m, 2H), 2.24 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 2.17-1.92 (m, 4H), 1.87-1.57 (m, 6H), 1.27-0.90 (m, 4H)。

[1270] 实施例39: N-(6-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-5-(噻吩-3-基)吡啶-3-基)-2-(反式-4-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)环己基)乙酰胺



[1272] 步骤1: 2-(反式-4-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)环己基)乙酸乙酯: 用DIPEA (723 μl , 4.14mmol) 及1-溴-2-甲氧基乙烷 (171 μl , 1.82mmol) 处理实施例1步骤3的产物 (330mg, 1.66mmol) 于DMF (2ml) 中的溶液并在50℃下加热所得混合物18小时。将混合物冷却至室温, 用水 (10ml) 稀释并用EtOAc (3 \times 10ml) 萃取。用盐水洗涤合并的萃取物, 使其通过相分离滤筒并真空浓缩。将残余物于EtOH中装载至SCX柱 (5g) 上。用EtOH洗涤该柱, 并且接着用1M氨的EtOH溶液洗脱产物。在真空中去除溶剂, 得到呈浅黄色油状物的标题化合物 (334mg, 1.17mmol, 90%纯度)。 ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 4.13 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 3.50 (t, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.68 (t, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 2.43 (tt, $J=12.0, 3.4\text{Hz}$, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.21 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 1.94-1.78 (m, 4H), 1.78-1.65 (m, 1H), 1.39-1.26 (m, 2H), 1.25 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 1.17-0.98 (m, 2H)。

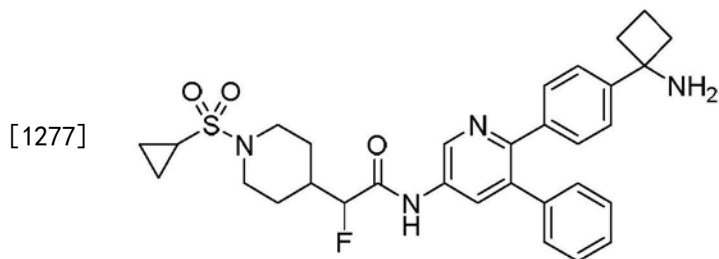
[1273] 步骤2: 2-(反式-4-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)环己基)乙酸锂: 使用与实施例26步骤2中基本上相同的程序, 由以上步骤1的产物 (334mg, 1.17mmol, 90%纯度) 与LiOH (62.2mg, 2.60mmol) 反应, 分离出标题化合物 (415mg)。该物质不经纯化即用于后续反应中。

[1274] 步骤3: (1-(4-(5-(2-(反式-4-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)环己基)乙酰氨基)-3-(噻吩-3-基)吡啶-2-基)苯基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯: 使用与实施例1步骤6中基本上相同的程序, 除了将反应混合物在50℃下加热过夜并且接着后处理, 由中间体15 (50mg, 0.113mmol, 95%纯度)、以上步骤2的产物 (80mg)、DIPEA (124 μl , 0.712mmol) 及HATU (135mg, 0.356mmol) 于THF (3ml) 中反应, 分离出呈无色油状物的标题化合物 (38mg, 0.060mmol)。LCMS (方法1): m/z 289 ($M+2H-C_4H_8$) $^{2+}$, 317 ($M+2H$) $^{2+}$, 1.78min。

[1275] 步骤4: N-(6-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-5-(噻吩-3-基)吡啶-3-基)-2-(反式-4-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)环己基)乙酰胺: 使用与实施例1步骤7中基本上相同的程序, 由以上步骤3的产物 (38mg, 0.060mmol) 及含90% (v/v) TFA的水 (2ml) 反应, 分离出呈白色固体的标题化合物 (14mg, 0.025mmol, 94%纯度)。LCMS (方法2): m/z 258.5 ($M+2H-NH_3$) $^{2+}$, 533 ($M+H$) $^+$, 1.75min。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.25 (s, 1H), 8.79 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 8.16 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 7.51 (dd, $J=4.9, 2.9\text{Hz}$, 1H), 7.46 (dd, $J=2.9, 1.3\text{Hz}$, 1H), 7.44-7.33 (m, 4H), 6.78 (dd, $J=5.0, 1.3\text{Hz}$, 1H), 3.40 (t, $J=6.1\text{Hz}$, 2H, 被 H_2O 遮蔽), 3.24 (s, 3H), 2.70-2.62 (m, 2H), 2.58-2.49 (m, 2H, 被溶剂遮蔽), 2.47-2.32 (m, 2H), 2.29-2.23 (m, 5H), 2.14-

2.05 (m, 1H), 1.89-1.66 (m, 7H), 1.35-1.19 (m, 2H), 1.12-0.97 (m, 2H)。

[1276] 实施例40:N-(6-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(1-(环丙基磺酰)哌啶-4-基)-2-氟乙酰胺



[1278] 步骤1:4-(2-乙氧基-1-氟-2-氧代亚乙基)哌啶-1-甲酸苯甲酯:将2-(二乙氧基磷酰基)-2-氟乙酸乙酯(419 μ l, 2.07mmol)于Et₂O(5ml)中的悬浮液冷却至0℃,之后逐滴添加氢化钠(90mg, 2.25mmol, 60%w/w于矿物油中)。使所得黄色混合物升温至室温并在另10分钟后,添加4-氧代哌啶-1-甲酸苯甲酯(438mg, 1.877mmol)。接着在室温下搅拌混合物3天。使反应混合物在水(30ml)与Et₂O(30ml)之间分配,分离各相并用Et₂O(3×30ml)萃取水相。将合并的有机相用盐水(20ml)洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过柱色谱法(40g滤筒, 0-20%EtOAc/异己烷)纯化,得到呈无色油状物的标题化合物(422mg, 1.25mmol, 95%纯度)。LCMS(方法1):m/z 322 (M+H)⁺, 2.45min。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 7.45-7.26 (m, 5H), 5.10 (s, 2H), 4.23 (q, J=7.1Hz, 2H), 3.56-3.45 (m, 4H), 2.85-2.78 (m, 2H), 2.47-2.41 (m, 2H), 1.26 (t, J=7.1Hz, 3H)。

[1279] 步骤2:2-氟-2-(哌啶-4-基)乙酸乙酯:在ThalesNanoH-Cube®流式反应器(10% Pd/C, 30×4mm, 全氢气模式, 40℃, 1ml/min流速, 2遍)中,使以上步骤1的产物(422mg, 1.25mmol, 95%纯度)于EtOH(50ml)中的溶液氢化。真空浓缩混合物,得到标题化合物(212mg, 1.06mmol, 95%纯度)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 4.91 (dd, J=48.6, 4.2Hz, 1H), 4.19 (q, J=7.1Hz, 1H), 2.95 (d, J=12.2Hz, 2H), 2.49-2.36 (m, 2H), 1.95-1.82 (m, 1H), 1.58-1.53 (m, 1H), 1.45-1.36 (m, 1H), 1.34-1.13 (m, 2H), 1.23 (t, J=7.1Hz, 3H)。

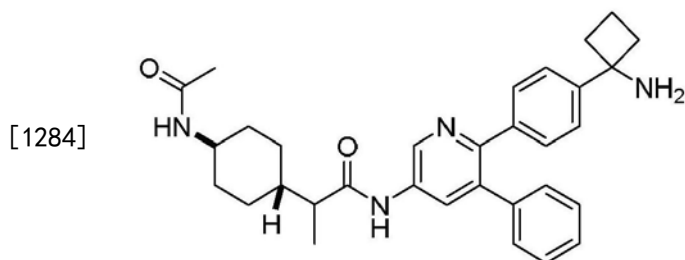
[1280] 步骤3:2-(1-(环丙基磺酰)哌啶-4-基)-2-氟乙酸:用DIPEA(233 μ l, 1.33mmol)处理环丙烷磺酰氯(123 μ l, 1.22mmol)及以上步骤2的产物(210mg, 1.05mmol, 95%纯度)于DCM(5ml)中的溶液。在室温下搅拌所得溶液18小时。使混合物通过用MeOH洗脱的SCX柱,并且接着真空浓缩。将残余物溶解于THF(3ml)、MeOH(1ml)和水(2ml)的混合物中,并且接着添加LiOH(26.6mg, 1.11mmol)。在室温下搅拌所得溶液18小时。将反应混合物用1M柠檬酸(aq)(2ml)酸化,用水(5ml)稀释并用DCM(3×5ml)萃取。将合并的有机相经MgSO₄干燥,过滤并真空浓缩,得到呈浅黄色胶状物的标题化合物(92mg, 0.312mmol, 90%纯度)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 5.00 (ddd, J=62.7, 48.3, 4.1Hz, 1H), 3.68-3.62 (m, 2H), 2.96-2.74 (m, 2H), 2.60-2.53 (m, 1H), 2.14-1.88 (m, 1H), 1.82-1.75 (m, 1H), 1.65-1.58 (m, 1H), 1.55-1.32 (m, 1H), 1.18-0.85 (m, 5H)。

[1281] 步骤4:(1-(4-(5-(2-(1-(环丙基磺酰)哌啶-4-基)-2-氟乙酰氨基)-3-苯基吡啶-2-基)苯基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯:用DIPEA(72.7 μ l, 0.416mmol)处理以上步骤3的产物(92mg, 0.312mmol, 90%纯度)和HATU(145mg, 0.381mmol)于DMF(2ml)中的溶液并在室温下,搅拌所得红色溶液30分钟,之后添加中间体8(144mg, 0.347mmol)并在室温下搅拌混合物18

小时。再添加HATU (145mg, 0.381mmol) 及DIPEA (72.7 μ l, 0.416mmol) 并在50℃下加热反应混合物2小时。将混合物冷却至室温, 用EtOAc (20ml) 稀释, 并且接着依序用饱和NaHCO₃ (aq) (10ml)、水 (10ml) 和盐水 (10ml) 洗涤。将有机相接着经MgSO₄干燥, 过滤并真空浓缩。将残余物通过制备型HPLC (Gilson 215, Waters X-Bridge Prep-C18, 5 μ m, 19 \times 50mm柱, 40-70% MeCN/10mM碳酸氢铵 (aq)) 纯化, 得到标题化合物 (29mg, 0.042mmol, 95%纯度)。LCMS (方法1): m/z 663 (M+H)⁺, 2.56min。

[1282] 步骤5: N-(6-(4-(1-氨基环丁基) 苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(1-(环丙基磺酰) 哌啶-4-基)-2-氟乙酰胺: 使用与实施例9步骤2中基本上相同的程序, 由以上步骤4的产物 (29mg, 0.042mmol, 95%纯度) 与TFA (0.5ml) 于DCM (2ml) 中反应, 分离出标题化合物 (22mg, 0.037mmol, 95%纯度)。LCMS (方法1): m/z 563 (M+H)⁺, 561 (M-H)⁻, 1.55min。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.53 (s, 1H), 8.94 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.17 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.40-7.17 (m, 9H), 5.08 (dd, J=48.5, 4.4Hz, 1H), 3.71-3.63 (m, 2H), 2.93-2.77 (m, 2H), 2.64-2.53 (m, 1H), 2.41-2.33 (m, 2H), 2.20-1.92 (m, 4H), 1.87-1.80 (m, 1H), 1.77-1.71 (m, 1H), 1.68-1.47 (m, 3H), 1.00-0.89 (m, 4H)。

[1283] 实施例41: 2-(反式-4-乙酰氨基环己基)-N-(6-(4-(1-氨基环丁基) 苯基)-5-苯基吡啶-3-基) 丙酰胺



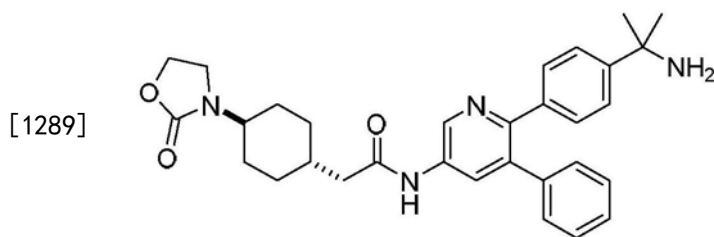
[1285] 步骤1: 2-(反式-4-氨基环己基) 丙酸乙酯: 用苯甲醛 (0.229ml, 2.26mmol) 及2-(反式-4-氨基环己基) 乙酸乙酯盐酸盐 (500mg, 2.26mmol) 处理硫酸钠 (3g, 21.1mmol) 于DCM (5ml) 中的搅拌的悬浮液。将所得混浊混合物用Et₃N (0.314ml, 2.26mmol) 处理并在室温下搅拌6小时。添加Et₂O (20ml) 并且将所得混合物过滤且真空浓缩。将残余物溶解于THF (20ml) 中并冷却至-78℃, 之后逐滴添加LiHMDS (2.26ml, 2.26mmol, 1M的THF溶液)。在-78℃下搅拌混合物1小时, 接着添加碘甲烷 (0.141ml, 2.26mmol)。使混合物升温至室温并搅拌16小时。真空浓缩反应混合物, 并且接着使其在水 (30ml) 与EtOAc (30ml) 之间分配。分离各相并用EtOAc (30ml) 萃取水层。将合并的有机相用盐水 (30ml) 洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并浓缩, 得到黄色油状物 (508mg)。将该物质溶解于THF (10ml) 中, 冷却至-78℃并用LiHMDS (2.26ml, 2.26mmol, 1M的THF溶液) 逐滴处理。在-78℃下搅拌混合物30分钟, 接着添加碘甲烷 (0.141ml, 2.26mmol)。使所得混合物升温至室温并搅拌16小时。真空浓缩混合物, 并且接着使其在水 (30ml) 与EtOAc (30ml) 之间分配。分离各相并用EtOAc (30ml) 萃取水层。将合并的有机相用盐水 (30ml) 洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并浓缩, 得到褐色油状物。将该物质用含TFA (2ml) 的DCM (10ml) 处理并搅拌所得混合物3天。真空浓缩混合物, 得到褐色油状物, 将其于MeOH中装载至SCX柱上。用MeOH洗涤该柱并用0.7M氨的MeOH溶液洗脱产物。在真空中去除溶剂, 得到呈褐色油状物的标题化合物 (240mg)。该物质不经纯化即用于后续反应中。

[1286] 步骤2: 2-(反式-4-乙酰氨基环己基) 丙酸: 用DIPEA (231 μ l, 1.33mmol) 及乙酸酐

(62.5 μ l, 0.662mmol) 处理以上步骤1的产物 (120mg) 于DCM (2.5ml) 中的溶液。在室温下将所得混合物搅拌18小时。使反应混合物于MeOH中通过SCX柱。在真空中去除溶剂, 得到浅黄色油状物, 其静置后凝固。将该物质溶解于THF (3ml) 和MeOH (1ml) 的混合物中, 并且接着用2M LiOH(aq) (331 μ l, 0.662mmol) 处理。将所得混合物搅拌2小时, 接着再用2M LiOH(aq) (331 μ l, 0.662mmol) 处理。接着在室温下搅拌混合物过夜。将混合物在60 $^{\circ}$ C下加热1小时, 并且接着冷却并用1M HCl(aq) (1.5ml) 处理。真空浓缩混合物, 并且接着使其在MeOH中通过SCX柱。在真空中去除溶剂, 得到标题化合物 (44mg)。该物质不经纯化即用于后续反应中。

[1287] 步骤3: 2-(反式-4-乙酰氨基环己基)-N-(6-(4-(1-氨基环丁基) 苯基)-5-苯基吡啶-3-基) 丙酰胺: 用DIPEA (41.3 μ l, 0.236mmol) 处理以上步骤2的产物 (42mg) 及HATU (82mg, 0.217mmol) 于DMF (2ml) 中的溶液并在室温下搅拌所得红色溶液30分钟, 之后添加中间体8 (82mg, 0.197mmol) 并在室温下搅拌混合物3天。再添加HATU (82mg, 0.217mmol) 及DIPEA (41.3 μ l, 0.236mmol) 并且在50 $^{\circ}$ C下加热反应混合物1小时。使混合物冷却至室温, 并且接着用EtOAc (20ml) 稀释并依序用饱和NaHCO₃(aq) (10ml)、水 (10ml) 和盐水 (10ml) 洗涤。将有机相经MgSO₄干燥, 过滤并真空浓缩。将残余物用含TFA (0.5ml) 的DCM (5ml) 处理并在室温下搅拌16小时。真空浓缩混合物并且接着将其在MeOH中装载至SCX柱上。用MeOH洗涤该柱并用0.7M氨的MeOH溶液洗脱产物。在真空中去除溶剂并且将残余物通过制备型HPLC (Gilson 215, Waters X-Bridge Prep-C18, 5 μ m, 19 \times 50mm柱, 35-60% MeCN/10mM碳酸氢铵(aq)) 纯化, 得到标题化合物 (19mg, 0.035mmol, 95%纯度)。LCMS (方法1): m/z 511 (M+H)⁺, 509 (M-H)⁻, 2.56min。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.24 (s, 1H), 8.82 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.14 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.71 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.40-7.26 (m, 5H), 7.26-7.17 (m, 4H), 3.50-3.39 (m, 1H), 2.40-2.17 (m, 4H), 2.10-1.90 (m, 3H), 1.89-1.72 (m, 6H), 1.71-1.53 (m, 2H), 1.49-1.39 (m, 1H), 1.21-0.87 (m, 6H)。

[1288] 实施例42: N-(6-(4-(2-氨基丙烷-2-基) 苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(2-氧代噁唑烷-3-基) 环己基) 乙酰胺



[1290] 步骤1: 2-(反式-4-(((2-氯乙氧基) 羰基) 氨基) 环己基) 乙酸乙酯: 将2-(反式-4-氨基环己基) 乙酸乙酯盐酸盐 (0.5g, 2.25mmol) 于THF (5ml) 中的溶液用Et₃N (1.57ml, 11.3mmol), 随后用氯甲酸2-氯乙酯 (0.467ml, 4.51mmol) 处理并在室温下搅拌所得混合物过夜。再添加氯甲酸2-氯乙酯 (0.234ml, 2.26mmol) 并在室温下再搅拌混合物24小时。将反应混合物用饱和NH₄Cl(aq) (10ml) 猝灭并用DCM (10ml) 萃取, 接着通过相分离滤筒过滤。真空浓缩有机相, 得到呈白色固体的标题化合物 (609mg)。该物质不经纯化即直接用于后续反应中。

[1291] 步骤2: 2-(反式-4-(2-氧代噁唑烷-3-基) 环己基) 乙酸乙酯: 将以上步骤1的产物 (609mg) 于THF (5ml) 中的溶液用氢化钠 (417mg, 10.4mmol, 60%w/w于矿物油中) 处理并在室温下搅拌过夜。再添加 (417mg, 10.4mmol, 60%w/w于矿物油中) 并在室温下再搅拌所得混合

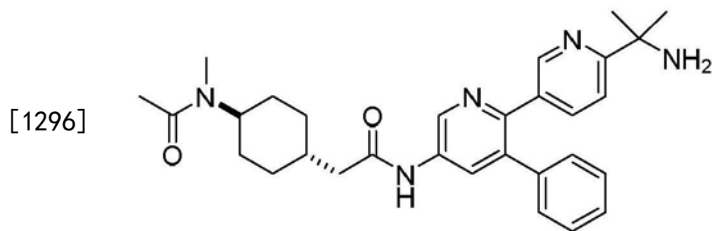
物24小时。将反应混合物用饱和NH₄Cl (aq) (10ml) 猝灭并用1M HCl (aq) 酸化。依序用EtOAc (2×50ml) 和DCM (50ml) 萃取混合物。真空浓缩有机相。将残余物通过柱色谱法 (12g滤筒, 0-100% EtOAc/异己烷) 纯化, 得到呈无色油状物的标题化合物 (254mg, 0.975mmol, 98% 纯度)。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 4.39-4.30 (m, 2H), 4.14 (q, J=7.1Hz, 2H), 3.66-3.53 (m, 3H), 2.24 (d, J=7.0Hz, 2H), 1.94-1.69 (m, 5H), 1.57 (qd, J=12.7, 3.5Hz, 2H), 1.26 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.18 (qd, J=13.0, 3.4Hz, 2H)。

[1292] 步骤3: 2-(反式-4-(2-氧代噁唑烷-3-基) 环己基) 乙酸: 用2M LiOH (aq) (991μl, 1.98mmol) 处理以上步骤2的产物 (253mg, 0.971mmol) 于THF (5ml) 和MeOH (1ml) 中的混合物并在50℃下加热所得混合物18小时。将反应混合物冷却至室温, 真空浓缩并用1M HCl (aq) 酸化残余物。用EtOAc (20ml) 萃取混合物, 并使有机相通过相分离滤筒并真空浓缩, 得到呈浅黄色固体的标题化合物 (162mg)。该物质不经纯化即直接用于后续反应中。

[1293] 步骤4: (2-(4-(5-(2-(反式-4-(2-氧代噁唑烷-3-基) 环己基) 乙酰氨基)-3-苯基吡啶-2-基) 苯基) 丙烷-2-基) 氨基甲酸叔酯: 使用与实施例17步骤4中基本上相同的程序, 除了将反应混合物加热5天, 由以上步骤3的产物 (50.7mg)、DIPEA (78μl, 0.446mmol)、HATU (85mg, 0.223mmol) 及中间体2 (30mg, 0.074mmol) 于DMF (3ml) 中反应, 分离出呈浅粉色玻璃状物的标题化合物 (32mg, 0.051mmol, 98% 纯度)。LCMS (方法1): m/z 613 (M+H)⁺, 2.31min。

[1294] 步骤5: N-(6-(4-(2-氨基丙烷-2-基) 苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(2-氧代噁唑烷-3-基) 环己基) 乙酰胺: 使用与实施例1步骤7中基本上相同的程序, 除了将反应混合物搅拌2小时, 由以上步骤4的产物 (32mg, 0.051mmol, 98% 纯度) 和含90% (v/v) TFA的水 (0.5ml) 反应, 分离出呈无色玻璃状物的标题化合物 (15mg, 0.029mmol, 99% 纯度)。在后处理后, 将产物通过制备型HPLC (Waters FractionLynx, Waters X-Bridge Prep-C18, 5μm, 19×50mm柱, 20-50% MeCN/10mM碳酸氢铵 (aq)) 纯化。LCMS (方法2): m/z 513 (M+H)⁺, 1.81min。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.27 (s, 1H), 8.78 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.09 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.39-7.29 (m, 5H), 7.22-7.16 (m, 4H), 4.27-4.19 (m, 2H), 3.51-3.40 (m, 3H), 2.27 (d, J=6.8Hz, 2H), 2.09-1.57 (m, 7H), 1.54-1.40 (m, 2H), 1.31 (s, 6H), 1.17-1.08 (m, 2H)。

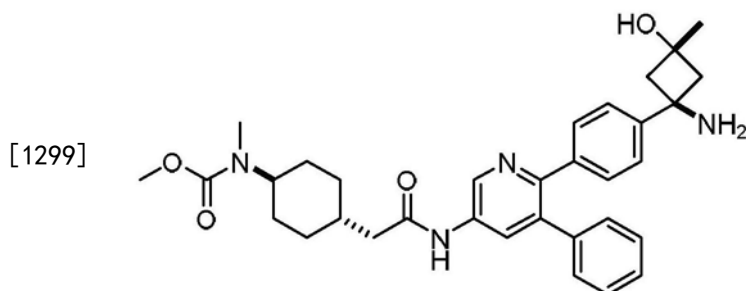
[1295] 实施例43: N-(6'-(2-氨基丙烷-2-基)-3-苯基-[2,3'-联吡啶]-5-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基) 环己基) 乙酰胺



[1297] 使用与实施例17步骤4中基本上相同的程序, 由实施例1步骤5的产物 (47.5mg, 0.222mmol)、中间体21 (60mg)、HATU (282mg, 0.742mmol) 及DIPEA (196μl, 1.19mmol) 于THF (4ml) 中反应, 分离出呈白色固体的标题化合物 (22mg, 0.044mmol)。LCMS (方法1): m/z 500 (M+H)⁺, 498 (M-H)⁻, 1.32min。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) (5:4比率的两种旋转异构体) δ 10.36 (s, 1H), 8.85 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.36 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.15 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.59 (dd, J=8.3, 2.3Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.41-7.32 (m, 3H), 7.26-7.20 (m, 2H), 4.31-4.18 (m, 1H, 主要), 3.64-3.45 (m, 1H, 次要), 2.79 (s, 3H, 主要), 2.67 (s, 3H, 次要), 2.33-2.25 (m,

2H), 2.02 (s, 3H, 次要), 1.96 (s, 3H, 主要), 1.86-1.70 (m, 3H), 1.69-1.42 (m, 4H), 1.35 (s, 6H), 1.27-1.03 (m, 2H)。

[1298] 实施例44: (反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯



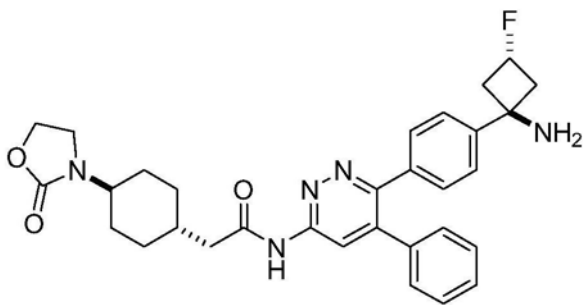
[1300] 步骤1: (反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸苯甲酯: 将中间体1 (40mg, 0.090mmol)、实施例4步骤1的产物 (41.1mg, 0.135mmol) 及Et₃N (62.6μl, 0.449mmol) 的混合物溶解于EtOAc (0.5ml) 中并且用T3P (132μl, 0.224mmol, 50%w/w于EtOAc中) 处理。使所得混合物在室温下静置48小时。将混合物用水 (1ml) 稀释并用饱和NaHCO₃ (aq) (1ml) 碱化。5分钟后, 将混合物用DCM (4ml) 萃取并通过相分离滤筒过滤, 用DCM (1ml) 洗涤。真空浓缩合并的有机相, 得到黄色胶状物。将该物质通过柱色谱法 (4g滤筒, 0-10% (0.7M NH₃/MeOH)/DCM) 纯化, 得到呈橙色固体的标题化合物 (54mg, 0.072mmol, 98%纯度)。LCMS (方法1): m/z 733 (M+H)⁺, 2.51min。

[1301] 步骤2: (反式-3-羟基-3-甲基-1-(4-(5-(2-(反式-4-(甲基氨基)环己基)乙酰氨基)-3-苯基吡啶-2-基)苯基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯: 将以上步骤1的产物 (54mg, 0.072mmol, 98%纯度) 溶解于EtOH (3.68ml) 中并在ThalesNano H-cube®流式反应器 (10% Pd/C, 30×4mm滤筒, 全氢气模式, 50℃, 1ml/min流速) 中氢化。真空浓缩所得溶液, 得到呈浅黄色玻璃状物的标题化合物 (20mg, 0.032mmol, 95%纯度)。LCMS (方法1): m/z 599 (M+H)⁺, 300 (M+2H)²⁺, 1.45min。

[1302] 步骤3: (反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯: 使用与实施例34中基本上相同的程序, 由以上步骤2的产物 (20mg, 0.032mmol, 95%纯度)、氯甲酸甲酯 (3.10μl, 0.040mmol) 及Et₃N (23μl, 0.167mmol) 于DCM (5ml) 中反应, 分离出呈白色固体的标题化合物 (4mg, 6.97μmol, 97%纯度)。LCMS (方法1): m/z 557 (M+H)⁺, 1.42min。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.73 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.04 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.62 (br s, 1H), 7.30 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.25 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.21-7.14 (m, 3H), 7.14-7.03 (m, 2H), 3.90-3.72 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.67 (d, J=13.6Hz, 2H), 2.47 (d, J=13.5Hz, 2H), 2.24 (d, J=7.0Hz, 2H), 1.89-1.69 (m, 3H), 1.66-1.45 (m, 4H), 1.40 (s, 3H), 1.26-1.06 (m, 2H)。

[1303] 实施例45: N-(6-(4-(反式-1-氨基-3-氟环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(2-氧代噁唑烷-3-基)环己基)乙酰胺

[1304]

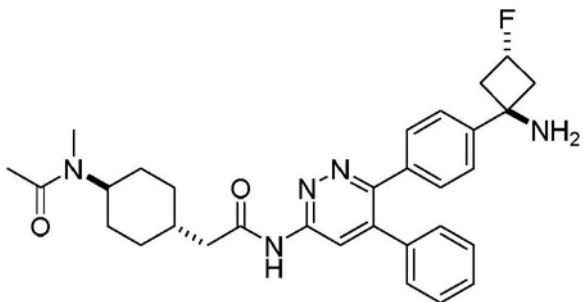


[1305] 步骤1: (反式-1-(4-(6-氨基-4-苯基吡嗪-3-基) 苯基)-3-氟环丁基) 氨基甲酸叔丁酯: 使用与中间体3步骤2中基本上相同的程序, 由6-氯-5-苯基吡嗪-3-胺 (158mg, 0.767mmol, 根据US2008/0045536制备)、中间体13步骤5的产物 (300mg)、四-(三苯基膦) 钯 (0) (89mg, 0.077mmol) 及2M Na₂CO₃ (aq) (863μl, 1.73mmol) 于二噁烷 (5ml) 中反应, 分离出呈浅黄色固体的标题化合物 (103mg, 0.213mmol, 90%纯度)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) (2:1比率的两种旋转异构体) δ7.61 (s, 1H), 7.41-7.27 (m, 3H), 7.25-7.10 (m, 6H), 6.74 (s, 1H), 6.53 (s, 2H), 5.32-5.06 (m, 1H), 3.04-2.80 (m, 2H), 2.49-2.36 (m, 2H) 1.33 (s, 9H, 主要), 1.13 (s, 9H, 次要)。化合物含有6%w/w残余EtOAc及3%w/w残余DCM。此物质不经进一步干燥即用于后续反应中。

[1306] 步骤2: N-(6-(4-(反式-1-氨基-3-氟环丁基) 苯基)-5-苯基吡嗪-3-基)-2-(反式-4-(2-氧代噁唑烷-3-基) 环己基) 乙酰胺: 使用与实施例34步骤4中基本上相同的程序, 由实施例42步骤3的产物 (41.8mg)、以上步骤1的产物 (40mg, 0.083mmol, 90%纯度)、HATU (105mg, 0.276mmol) 及DIPEA (107μl, 0.644mmol) 于DMF (5ml) 中反应, 分离出呈白色固体的标题化合物 (5.5mg, 10.2μmol)。LCMS (方法1): m/z 544 (M+H)⁺, 542 (M-H)⁻, 1.42min。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ11.29 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.45-7.20 (m, 9H), 5.34 (dq, J=56.9, 6.7Hz, 1H), 4.24 (t, J=7.9Hz, 2H), 3.58-3.41 (m, 3H), 2.60-2.48 (m, 2H, 被溶剂遮蔽), 2.47-2.33 (m, 3H), 2.21 (br s, 2H), 1.88-1.62 (m, 5H), 1.56-1.40 (m, 2H), 1.27-0.96 (m, 3H)。

[1307] 实施例46: N-(6-(4-(反式-1-氨基-3-氟环丁基) 苯基)-5-苯基吡嗪-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基) 环己基) 乙酰胺

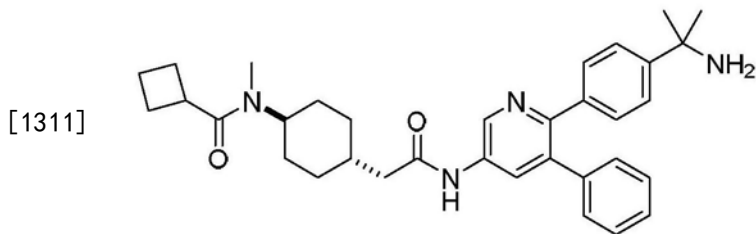
[1308]



[1309] 使用与实施例34步骤4中基本上相同的程序, 由实施例1步骤5的产物 (39.3mg)、实施例45步骤1的产物 (40mg, 0.083mmol, 90%纯度)、HATU (105mg, 0.276mmol) 及DIPEA (107μl, 0.644mmol) 于DMF (5ml) 中反应, 分离出呈白色固体的标题化合物 (7mg, 0.013mmol)。LCMS (方法1): m/z 530 (M+H)⁺, 1.43min。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) (3:2比率的两种旋转异构体) δ11.30 (s, 1H, 次要), 11.28 (s, 1H, 主要), 8.36 (s, 1H, 次要), 8.35 (s, 1H, 主要), 7.48-7.20

(m, 9H), 5.35 (dp, $J=56.7, 6.6\text{Hz}$, 1H), 4.28-4.16 (m, 1H, 主要), 3.63-3.50 (m, 1H, 次要), 2.79 (s, 3H, 主要), 2.66 (s, 3H, 次要), 2.60-2.47 (m, 2H, 被溶剂遮蔽), 2.46-2.32 (m, 4H), 2.20 (br s, 2H), 2.02 (s, 3H, 次要), 1.96 (s, 3H, 主要), 1.86-1.70 (m, 3H), 1.69-1.40 (m, 4H), 1.28-1.04 (m, 2H)。

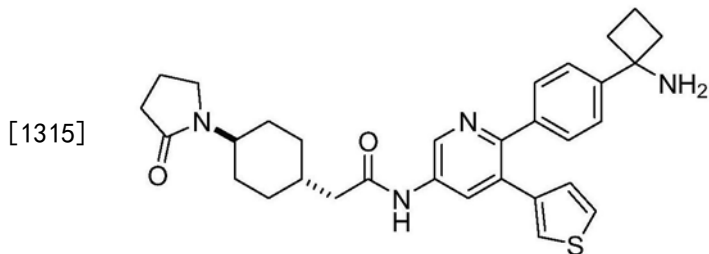
[1310] 实施例47: N-(反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基环丁烷甲酰胺



[1312] 步骤1: 2-(4-(5-(2-(反式-4-(N-甲基环丁烷甲酰胺基)环己基)乙酰氨基)-3-苯基吡啶-2-基)苯基)丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯: 使用与实施例24步骤1中基本上相同的程序, 除了将产物通过柱色谱法 (4g 滤筒, 0-5% MeOH/DCM) 纯化, 由实施例4步骤3的产物 (30mg, 0.054mmol)、环丁烷甲酸的产物 (17.9 μl , 0.189mmol)、DIPEA (28.2 μl , 0.162mmol) 及 HATU (41mg, 0.108mmol) 于 THF (2ml) 中反应, 分离出呈白色固体的标题化合物 (28.5mg, 0.044mmol, 98% 纯度)。LCMS (方法1): m/z 320 ($M+2H$)²⁺, 639 ($M+H$)⁺, 2.54min。

[1313] 步骤2: N-(反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基环丁烷甲酰胺: 使用与实施例1步骤7中基本上相同的程序, 除了将反应混合物搅拌3小时, 由以上步骤1的产物 (25.6mg, 0.039mmol, 98% 纯度) 和含 90% (v/v) TFA 的水 (2ml) 反应, 分离出呈白色固体的标题化合物 (16.7mg, 0.030mmol, 98% 纯度)。LCMS (方法1): m/z 261 ($M+2H-NH_3$)²⁺, 270 ($M+2H$)²⁺, 522 ($M+H-NH_3$)⁺, 539 ($M+H$)⁺, 1.61min。¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.95 (s, 1H), 8.83 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 8.06 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.42-7.26 (m, 7H), 7.21 (dd, $J=6.6, 3.0\text{Hz}$, 2H), 6.87 (br s, 2H), 3.36-3.28 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.30 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 2.22-2.06 (m, 4H), 1.98-1.70 (m, 5H), 1.62-1.50 (m, 9H), 1.21-1.17 (m, 2H)。

[1314] 实施例48: N-(6-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-5-(噻吩-3-基)吡啶-3-基)-2-(反式-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)环己基)乙酰胺



[1316] 步骤1: 2-(反式-4-(4-氯丁酰氨基)环己基)乙酸乙酯: 将 2-(反式-4-氨基环己基)乙酸乙酯盐酸盐 (0.5g, 2.26mmol) 于 THF (5ml) 中的溶液用 Et₃N (1.57ml, 11.3mmol), 随后用 4-氯丁酰氯 (0.505ml, 4.51mmol) 处理并在室温下搅拌 18 小时。接着将反应混合物再用 Et₃N (1.57ml, 11.3mmol) 及 4-氯丁酰氯 (0.505ml, 4.51mmol) 处理并在室温下搅拌 2 天。将反应混合物用水 (20ml) 猝灭并用 EtOAc (2 \times 20ml) 萃取。将合并的萃取物用盐水 (20ml) 洗涤, 经

MgSO₄干燥,过滤并真空浓缩,得到浅黄色油状物。将该物质通过柱色谱法(4g滤筒,0-5% (0.7M NH₃/MeOH溶液)/DCM)纯化,得到呈浅黄色油状物的标题化合物(453mg)。此物质不经分析即用于后续反应中。

[1317] 步骤2:2-(反式-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)环己基)乙酸乙酯:将以上步骤1的产物(453mg)于THF(5ml)中的溶液用氢化钠(438mg,10.9mmol,60%w/w于矿物油中)处理并在室温下搅拌18小时。将反应混合物用饱和NH₄Cl(aq)(10ml)猝灭并真空浓缩。使残余物在DCM(10ml)与水(10ml)之间分配并通过相分离滤筒过滤。真空浓缩有机相,得到橙色油状物。将该物质通过柱色谱法(4g滤筒,0-5% (0.7M NH₃/MeOH溶液)/DCM)纯化,得到呈浅黄色固体的标题化合物(169mg,0.601mmol,90%纯度)。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 4.12(q,J=7.1Hz,2H),3.94(tt,J=12.1,3.9Hz,1H),3.33(t,J=7.0Hz,2H),2.44-2.33(m,2H),2.19(d,J=7.0Hz,2H),2.02-1.96(m,2H),1.88-1.67(m,5H),1.45(qd,J=12.7,3.5Hz,2H),1.25(t,J=7.1Hz,3H),1.16(qd,J=12.9,3.5Hz,2H)。

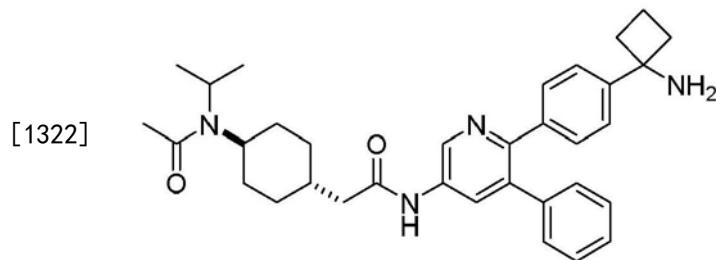
[1318] 步骤3:2-(反式-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)环己基)乙酸:将以上步骤2的产物(169mg,0.601mmol)于THF(5ml)和MeOH(1ml)中的混合物用2M LiOH(aq)(400 μ l,0.801mmol)处理并在50℃下加热18小时。再用2M LiOH(aq)(400 μ l,0.801mmol)处理反应混合物并持续加热2天。将混合物冷却至室温并用1M HCl(aq)酸化。将所得白色沉淀通过过滤收集,用Et₂O洗涤,并在真空中干燥,得到呈灰白色固体的标题化合物(152mg,0.641mmol,95%纯度)。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ 3.83(tt,J=11.9,3.9Hz,1H),3.47-3.40(m,2H),2.40-2.32(m,2H),2.19(d,J=7.0Hz,2H),2.06-1.96(m,2H),1.90-1.87(m,2H),1.79-1.65(m,3H),1.56(qd,J=12.6,3.5Hz,2H),1.16(qd,J=12.9,3.5Hz,2H)。

[1319] 步骤4:(1-(4-(5-(2-(反式-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)环己基)乙酰氨基)-3-(噻吩-3-基)吡啶-2-基)苯基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯:在室温下,将以上步骤3的产物(53.4mg,0.225mmol,95%纯度)、DIPEA(124 μ l,0.712mmol)及HATU(90mg,0.237mmol)于DMF(2ml)中的混合物搅拌30分钟。添加中间体15(50mg,0.113mmol,95%纯度)于DMF(1ml)中的溶液并在50℃下加热所得混合物总计3天。在18小时之后及2天之后,将以上步骤3的另外的产物(53.4mg,0.225mmol,95%纯度)、HATU(90mg,0.237mmol)及DIPEA(124 μ l,0.712mmol)于DMF(1ml)添加至反应混合物中。第三天后,将反应混合物冷却至室温,用水(5ml)稀释并通过过滤收集所得沉淀,用水(50ml)洗涤。将该物质溶解于DCM(20ml)中,经MgSO₄干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过柱色谱法(12g滤筒,0-5% (0.7M NH₃/MeOH溶液)/DCM)纯化,得到呈透明无色玻璃状物的标题化合物(51mg,0.080mmol,99%纯度)。LCMS(方法1):m/z 629(M+H)⁺,2.34min。

[1320] 步骤5:N-(6-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-5-(噻吩-3-基)吡啶-3-基)-2-(反式-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)环己基)乙酰胺:使用与实施例1步骤7中基本上相同的程序,除了将反应混合物搅拌18小时,由以上步骤4的产物(36mg,0.056mmol,99%纯度)与含90%(v/v) TFA的水(0.5ml)反应,分离出呈灰白色固体的标题化合物(25mg,0.045mmol,96%纯度)。LCMS(方法2):m/z 529(M+H)⁺,1.98min。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 10.23(s,1H),8.76(d,J=2.4Hz,1H),8.14(d,J=2.4Hz,1H),7.48(dd,J=5.0,2.9Hz,1H),7.43(dd,J=3.0,1.3Hz,1H),7.35(d,J=8.5Hz,2H),7.26(d,J=8.4Hz,2H),6.75(dd,J=4.9,1.3Hz,1H),3.72(tt,J=12.0,4.1Hz,1H),3.28-3.27(m,2H),2.38-2.32(m,2H),2.27(d,J=6.8Hz,

2H), 2.21-2.17 (m, 2H), 2.11-1.40 (m, 13H), 1.17-1.08 (m, 2H)。

[1321] 实施例49:N-(6-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(N-异丙基乙酰氨基)环己基)乙酰胺



[1323] 步骤1:2-(反式-4-(N-异丙基乙酰氨基)环己基)乙酸乙酯:在室温下,将2-(反式-4-氨基环己基)乙酸乙酯盐酸盐(500mg, 2.26mmol)、乙酸(387 μ l, 6.77mmol)、丙酮(1.66ml, 22.6mmol)及活性分子筛于1,2-二氯乙烷(5ml)中的混合物搅拌1小时。将所得混合物用三乙酰氧基硼氢化钠(1.43g, 6.77mmol)处理并在室温下搅拌18小时。将混合物用水(10ml)和K₂CO₃(2g)处理并在室温下搅拌1小时。将混合物通过相分离滤筒过滤并真空浓缩有机相,得到浅黄色油状物。将该物质在EtOH中至SCX柱上。用EtOH洗涤该柱并且接着用2M氨的EtOH溶液洗脱产物。在真空中去除溶剂,得到呈透明无色油状物的标题化合物(526mg, 2.20mmol, 95%纯度)。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 4.12 (q, J=7.1Hz, 2H), 2.96 (hept, J=6.3Hz, 1H), 2.52-2.41 (m, 1H), 2.17 (d, J=6.6Hz, 2H), 1.97-1.88 (m, 2H), 1.82-1.70 (m, 3H), 1.25 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.12-0.96 (m, 10H)。

[1324] 步骤2:2-(反式-4-(N-异丙基乙酰氨基)环己基)乙酸乙酯:使用与实施例1步骤4中基本上相同的程序,除了在18小时后再添加乙酸酐(109 μ l, 1.15mmol)及DIPEA(402 μ l, 2.30mmol)并在后处理之前继续搅拌24小时,由以上步骤1的产物(238mg, 0.998mmol, 95%纯度)、乙酸酐(109 μ l, 1.15mmol)及DIPEA(402 μ l, 2.30mmol)于THF(3ml)中反应,分离出呈透明无色油状物的标题化合物(310mg)。

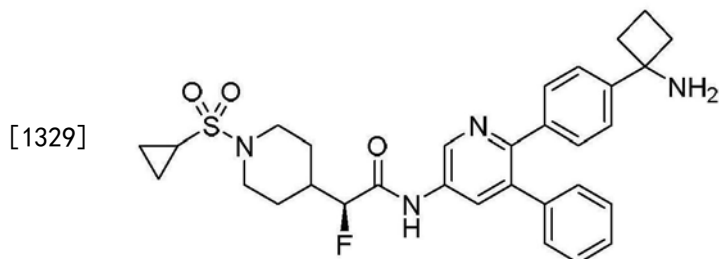
[1325] 步骤3:2-(反式-4-(N-异丙基乙酰氨基)环己基)乙酸:使用与实施例48步骤3中基本上相同的程序,除了在18小时后再处理反应物,由以上步骤2的产物(310mg)与2M LiOH(aq)(400 μ l, 0.801mmol)于THF(5ml)和MeOH(1ml)中反应,分离出呈粘性白色固体的标题化合物(286mg)。该物质不经分析即直接用于后续反应中。

[1326] 步骤4:(1-(4-(5-(2-(反式-4-(N-异丙基乙酰氨基)环己基)乙酰氨基)-3-苯基吡啶-2-基)苯基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯:使用与实施例17步骤4中基本上相同的程序,除了将反应混合物加热4天,由以上步骤3的产物(58.1mg)、DIPEA(84 μ l, 0.481mmol)、HATU(92mg, 0.241mmol)及中间体8(50mg, 0.120mmol)于DMF(3ml)中反应,分离出呈浅粉色玻璃状物的标题化合物(50mg)。LCMS(方法1):m/z639 (M+H)⁺, 2.53min。

[1327] 步骤5:N-(6-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(N-异丙基乙酰氨基)环己基)乙酰胺:使用与实施例1步骤7中基本上相同的程序,除了在室温下搅拌反应混合物2小时,由以上步骤4的产物(50mg)和含90% (v/v) TFA的水(0.5ml)反应,分离出呈透明无色玻璃状物的标题化合物(22mg, 0.040mmol, 99%纯度)。在后处理后,将产物通过制备型HPLC(Waters FractionLynx, Waters X-Bridge Prep-C18, 5 μ m, 19 \times 50mm柱, 20-50%MeCN/10mM碳酸氢铵(aq))纯化。LCMS(方法2):m/z 539.0 (M+H)⁺, 2.15min。¹H NMR

(400MHz, DMSO- d_6) (5:4比率的两种旋转异构体) δ 10.26 (s, 1H, 主要), 10.23 (s, 1H, 次要), 8.79 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.11-8.09 (m, 1H), 7.38-7.25 (m, 5H), 7.25-7.15 (m, 4H), 3.99-3.86 (m, 1H, 次要), 3.53-3.38 (m, 1H, 主要), 3.02 (br s, 2H, 主要), 2.42-2.20 (m, 4H及2H次要), 2.18-1.88 (m, 8H), 1.85-1.50 (m, 6H), 1.41-1.38 (m, 1H), 1.26 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 1.17-1.07 (m, 5H)。

[1328] 实施例50: (S)-N-(6-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(1-(环丙基磺酰)哌啶-4-基)-2-氟乙酰胺



[1330] 步骤1: (S)-4-(2-(4-异丙基-5,5-二甲基-2-氧代噁唑烷-3-基)-2-氧代乙基)哌啶-1-甲酸苯甲酯: 用草酰氯 (0.698ml, 7.98mmol) 处理2-(1-((苯甲氧基)羰基)哌啶-4-基)乙酸 (2.01g, 7.25mmol) 于DCM (50ml) 中的搅拌溶液。在回流下加热所得混合物1小时, 接着真空浓缩。将粗酰氯溶解于DCM (20ml) 中。在一个单独容器中, 将(S)-4-异丙基-5,5-二甲基噁唑烷-2-酮 (1.14g, 7.25mmol) 于DCM (20ml) 中的搅拌溶液冷却至 -78°C 并用正丁基锂 (2.95ml, 7.98mmol, 2.7M的己烷溶液) 逐滴处理。使所得溶液升温至 $0-5^{\circ}\text{C}$ 并在此温度保持30分钟。将反应混合物冷却至 -78°C 并用酰氯溶液逐滴处理。在 -78°C 下搅拌所得混合物1小时, 接着使其升温至室温并搅拌16小时。接着用饱和 NH_4Cl (aq) (50ml) 猝灭混合物并且分配和分离各相。用EtOAc (2 \times 10ml) 萃取水相并且将合并的有机相经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空浓缩。将残余物通过柱色谱法 (80g滤筒, 0-40% EtOAc/异己烷) 纯化, 将适当洗脱份合并于MeOH中并真空浓缩, 得到呈透明流动的油性物的标题化合物 (2.23g, 4.55mmol, 85%纯度)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.42-7.26 (m, 5H), 5.07 (s, 2H), 4.14 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 4.04-3.94 (m, 2H), 2.91 (dd, $J=16.1, 6.7$ Hz, 1H), 2.82 (br s, 2H), 2.74 (dd, $J=16.1, 6.8$ Hz, 1H), 2.12 (pd, $J=6.9, 3.0$ Hz, 1H), 2.03-1.90 (m, 1H), 1.76-1.61 (m, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.18-1.04 (m, 2H), 0.93 (d, $J=7.0$ Hz, 3H), 0.84 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)。化合物含有7%w/w残余EtOAc、4%w/w残余DCM及2%w/w残余MeOH。此物质不经进一步干燥即用于后续反应中。

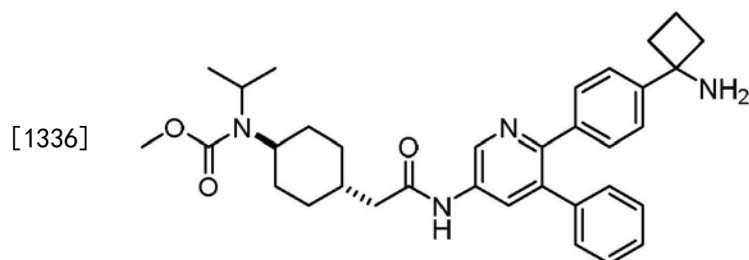
[1331] 步骤2: 4-((S)-1-氟-2-((S)-4-异丙基-5,5-二甲基-2-氧代噁唑烷-3-基)-2-氧代乙基)哌啶-1-甲酸苯甲酯: 将以上步骤1的产物 (2.23g, 5.35mmol) 于DCM (60ml) 中的溶液冷却至 $0-5^{\circ}\text{C}$ 并用氯化钛 (IV) (0.886ml, 8.03mmol) 逐滴处理。将所得混合物搅拌5分钟, 并且接着用 Et_3N (1.49ml, 10.7mmol) 处理。将所得混合物再搅拌30分钟, 温度维持在 $0-5^{\circ}\text{C}$, 接着一次性添加N-氟-N-(苯基磺酰)苯磺酰胺 (3.38g, 10.7mmol)。在室温下搅拌混合物3小时, 并且接着使其通过硅胶垫, 用DCM (30ml) 和EtOAc (60ml) 冲洗。将合并的滤液真空浓缩并且将残余物在EtOAc (40ml) 中稀释且用饱和 NaHCO_3 (aq) (40ml) 洗涤。用EtOAc (2 \times 20ml) 萃取水相并且将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空浓缩。将残余物通过柱色谱法 (24g滤筒, 0-35% EtOAc/异己烷) 部分纯化, 得到标题化合物 (3.00g)。该物质不经进一步纯化即直接用于后续反应中。

[1332] 步骤3: (S)-2-(1-(环丙基磺酰)哌啶-4-基)-2-氟乙酸: 在N₂气氛下, 将以上步骤2的产物(3.00g)添加至钨(1.47g, 5%w/w于碳上, 87L型糊剂)于EtOH中的悬浮液中。用H₂吹扫容器并且在H₂气氛下搅拌反应混合物16小时。将反应物通过Celite®垫过滤, 用50%v/v MeOH的DCM溶液(20ml)并且接着用MeOH(20ml)冲洗。真空浓缩合并的滤液并将残余物于MeOH中装载至SCX柱上。用MeOH洗涤该柱并且接着用0.7M氨的MeOH溶液洗脱产物。在真空中去除溶剂, 得到黄色油状物(1.14g)。将该物质的一部分(300mg)与二甲基氨基吡啶(12mg, 0.100mmol)及DIPEA(349μl, 2.00mmol)一起合并于DCM(10ml)中并用环丙烷磺酰氯(131μl, 1.30mmol)逐滴处理。在室温下搅拌所得混合物16小时。将混合物用DCM(10ml)稀释并依序用饱和NaHCO₃(aq)(20ml)和盐水(20ml)洗涤。将有机相经MgSO₄干燥, 过滤并真空浓缩。将残余物通过柱色谱法(12g滤筒, 0-50%EtOAc/异己烷)部分纯化, 得到浅黄色油状物(130mg)。将该物质与30%w/w H₂O₂(aq)(0.6ml, 5.87mmol)一起合并于THF(3ml)和水(1ml)中, 冷却至0-5℃并用LiOH(12mg, 0.482mmol)处理。在此温度下搅拌所得混合物5分钟, 并且接着使其升温至室温并搅拌90分钟。使反应物在2M NaOH(aq)(5ml)与EtOAc(10ml)之间分配。用2M NaOH(aq)(5ml)萃取有机相并且将合并的水相用1M HCl(aq)酸化且接着用EtOAc(3×10ml)萃取。将合并的萃取物经Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩, 得到标题化合物(93mg, 0.333mmol, 95%纯度)。LCMS(方法1): m/z 266 (M+H)⁺, 264 (M-H)⁻, 1.63min。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 13.30(s, 1H), 4.93(dd, J=48.7, 4.0Hz, 1H), 3.72-3.60(m, 2H), 2.93-2.75(m, 2H), 2.61-2.52(m, 1H), 2.11-1.89(m, 1H), 1.84-1.71(m, 1H), 1.69-1.55(m, 1H), 1.42(qd, J=12.3, 4.1Hz, 2H), 1.02-0.83(m, 4H)。

[1333] 步骤4: (S)-(1-(4-(5-(2-(1-(环丙基磺酰)哌啶-4-基)-2-氟乙酰氨基)-3-苯基吡啶-2-基)苯基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯: 将以上步骤3的产物(46mg, 0.164mmol, 95%纯度)与中间体8(60mg, 0.144mmol)及Et₃N(0.110ml, 0.788mmol)一起合并于THF(4ml)中并用HATU(0.180g, 0.473mmol)处理。在50℃下加热所得混合物16小时。将混合物直接真空浓缩至二氧化硅上并通过柱色谱法(4g滤筒, 0-75%EtOAc/异己烷)纯化, 得到呈浅黄色固体的标题化合物(90mg, 0.129mmol, 95%纯度)。LCMS(方法1): m/z 663 (M+H)⁺, 2.92min。

[1334] 步骤5: (S)-N-(6-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(1-(环丙基磺酰)哌啶-4-基)-2-氟乙酰胺: 用TFA(0.418ml)处理以上步骤4的产物(90mg, 0.129mmol, 95%纯度)于DCM(5ml)中的溶液并在室温下搅拌所得混合物16小时。真空浓缩反应混合物并将其在MeOH中装载至SCX柱上。用MeOH洗涤该柱并且接着用0.7M氨的MeOH溶液洗脱产物。在真空中去除溶剂并将残余物溶解于DCM(2ml)中并且用Et₂O(10ml)稀释。过滤所得悬浮液并且将滤液用DCM(5ml)稀释且与饱和NaHCO₃(aq)(10ml)一起搅拌1小时。将所得混合物通过相分离滤筒过滤并真空浓缩有机相, 得到呈白色固体的标题化合物(22mg, 0.034mmol, 87%纯度)。LCMS(方法1): m/z 563 (M+H)⁺, 1.52min。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 10.57(s, 1H), 8.99(d, J=2.4Hz, 1H), 8.22(d, J=2.4Hz, 1H), 7.47-7.20(m, 9H), 5.13(dd, J=48.5, 4.4Hz, 1H), 3.82-3.66(m, 2H), 3.01-2.81(m, 2H), 2.69-2.59(m, 1H), 2.45-2.32(m, 2H), 2.30-1.95(m, 6H), 1.95-1.76(m, 2H), 1.76-1.44(m, 3H), 1.10-0.92(m, 4H)。化合物含有6%w/w四甲基脲和7%w/w残余DCM。

[1335] 实施例51: (反式-4-(2-((6-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(异丙基)氨基甲酸甲酯



[1337] 步骤1: (1-(4-(5-(2-(反式-4-(((苯甲氧基)羰基)氨基)环己基)乙酰氨基)-3-苯基吡啶-2-基)苯基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯: 使用与实施例17步骤4中基本上相同的程序,除了在室温下搅拌反应混合物18小时接着在50℃下加热2天,由2-(反式-4-(((苯甲氧基)羰基)氨基)环己基)乙酸(358mg, 1.23mmol)、DIPEA(429μl, 2.46mmol)、HATU(467mg, 1.23mmol)及中间体8(340mg, 0.818mmol)于DMF(5ml)中反应,分离出呈浅黄色玻璃状物的标题化合物(429mg)。该物质不经分析即直接用于后续反应中。

[1338] 步骤2: (1-(4-(5-(2-(反式-4-氨基环己基)乙酰氨基)-3-苯基吡啶-2-基)苯基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯: 在N₂气氛下用钯(663mg, 10%w/w于碳上, 39型糊剂)处理以上步骤1的产物(429mg)于EtOH(50ml)和THF(50ml)中的溶液。接着用H₂吹扫容器并在室温下,在H₂气氛下搅拌反应混合物18小时。用N₂吹扫容器并且将反应混合物通过Celite®过滤,用MeOH(50ml)洗涤,并在真空中浓缩,得到呈浅黄色玻璃状物的标题化合物(208mg, 0.349mmol, 93%纯度)。LCMS(方法1): m/z 555 (M+H)⁺, 1.74min。

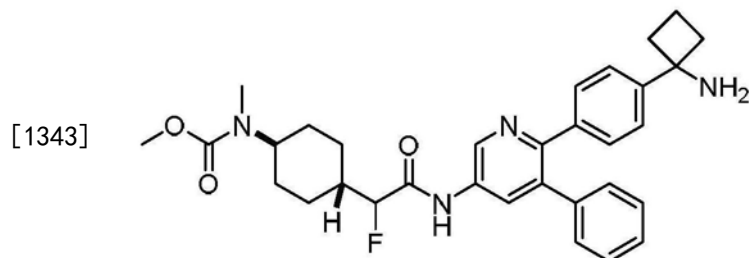
[1339] 步骤3: (1-(4-(5-(2-(反式-4-(异丙基氨基)环己基)乙酰氨基)-3-苯基吡啶-2-基)苯基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯: 使用与实施例49步骤1中基本上相同的程序,除了从反应混合物中省略分子筛并在后处理后不将该物质装载至SCX上而是通过柱色谱法(24g滤筒, 0-10% (0.7M NH₃/MeOH溶液)/DCM)纯化,由以上步骤2的产物(208mg, 0.349mmol, 93%纯度)、三乙酰氧基硼氢化钠(238mg, 1.125mmol)、丙酮(275μl, 3.75mmol)及乙酸(64.4μl, 1.13mmol)于二氯乙烷(5ml)中反应,分离出呈透明无色玻璃状物的标题化合物(82mg, 0.136mmol, 99%纯度)。LCMS(方法1): m/z 597 (M+H)⁺, 1.78min。

[1340] 步骤4: (反式-4-(2-((6-(4-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(异丙基)氨基甲酸甲酯: 用DIPEA(70.2μl, 0.402mmol)及氯甲酸甲酯(15.6μl, 0.201mmol)处理以上步骤3的产物(40mg, 0.066mmol, 99%纯度)于THF(1ml)中的混合物并在室温下搅拌所得混合物18小时。再添加DIPEA(70.2μl, 0.402mmol)及氯甲酸甲酯(15.6μl, 0.201mmol)并且在50℃下加热混合物24小时。将反应混合物冷却至室温,用EtOAc(10ml)稀释并且用饱和NaHCO₃(aq)(5ml)洗涤。分离各相并且将有机相通过相分离滤筒过滤,得到浅橙色油状物。将该物质通过柱色谱法(12g滤筒, 0-5% (0.7M NH₃/MeOH溶液)/DCM)纯化,得到呈透明无色玻璃状物的标题化合物(27mg, 0.041mmol)。HPLC(方法1): R_T 2.84min。

[1341] 步骤5: (反式-4-(2-((6-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(异丙基)氨基甲酸甲酯: 使用与实施例1步骤7中基本上相同的程序,除了将反应混合物搅拌2小时,由以上步骤4的产物(27mg, 0.041mmol)及含90% (v/v) TFA的水(0.5ml)反应,分离出呈透明无色玻璃状物的标题化合物(17mg, 0.030mmol, 99%纯度)。LCMS(方法2): m/z 555 (M+H)⁺, 2.42min。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ10.23(s, 1H), 8.79(d, J

=2.4Hz, 1H), 8.09 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.37-7.26 (m, 5H), 7.25-7.16 (m, 4H), 3.86-3.81 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.53-3.38 (m, 1H), 2.39-2.20 (m, 4H), 2.16-1.91 (m, 5H), 1.89-1.68 (m, 5H), 1.65-1.58 (m, 1H), 1.56-1.51 (m, 2H), 1.15-1.07 (m, 8H)。

[1342] 实施例52: (反式-4-(2-((6-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-1-氟-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯



[1344] 步骤1: 甲基(反式-4-(2-氧代-2-(2-氧代噁唑烷-3-基)乙基)环己基)氨基甲酸苯甲酯: 使用与实施例50步骤1中基本上相同的程序, 由实施例4步骤1的产物(193mg, 0.619mmol, 98%纯度)、草酰氯(66μl, 0.758mmol)、正丁基锂(234μl, 0.633mmol, 2.7M的己烷溶液)及噁唑烷-2-酮(46mg, 0.528mmol)反应, 分离出呈透明胶状物的标题化合物(50mg, 0.131mmol, 98%纯度)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 7.43-7.26 (m, 5H), 5.07 (s, 2H), 4.43-4.27 (m, 2H), 3.93-3.73 (m, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.72 (d, J=6.6Hz, 2H), 1.84-1.65 (m, 2H), 1.65-1.42 (m, 5H), 1.14-0.98 (m, 2H)。以更大规模重复反应, 得到另外的标题化合物(64mg)。将该物质合并, 并直接用于后续反应中。

[1345] 步骤2: (反式-4-(1-氟-2-氧代-2-(2-氧代噁唑烷-3-基)乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸苯甲酯: 使用与实施例50步骤2中基本上相同的程序, 由以上步骤1的产物(114mg, 0.304mmol)、氯化钛(IV)(50μl, 0.457mmol)、Et₃N(85μl, 0.609mmol)及N-氟-N-(苯基磺酰)苯磺酰胺(192mg, 0.609mmol)于DCM(10ml)中反应, 分离出呈透明油状物的标题化合物(50mg)。该物质不经分析即直接用于下一步骤中。

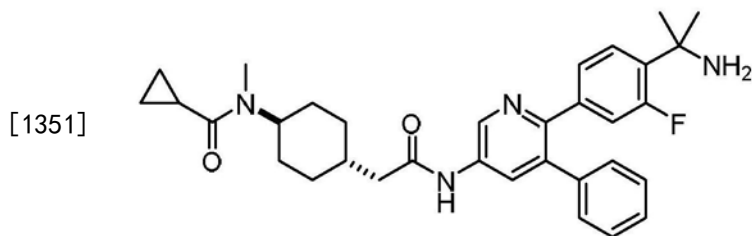
[1346] 步骤3: 2-(反式-4-(((苯甲氧基)羰基)(甲基)氨基)环己基)-2-氟乙酸: 将以上步骤2的产物(50mg)和过氧化氢(0.195ml, 1.91mmol)于THF(3ml)和水(1ml)中的溶液冷却至0-5℃并用LiOH(4.58mg, 0.191mmol)处理。在此温度下搅拌所得混合物5分钟, 并且接着使其升温至室温并搅拌90分钟。使反应物在2M NaOH(aq)(5ml)与EtOAc(10ml)之间分配。用2M NaOH(aq)(5ml)萃取有机相并且将合并的水相用1M HCl(aq)酸化且接着用EtOAc(3×10ml)萃取。将合并的有机相经Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩, 得到呈无色油状物的标题化合物(33mg)。该物质不经分析即直接用于后续反应中。

[1347] 步骤4: (反式-4-(2-((6-(4-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-1-氟-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸苯甲酯: 用HATU(106mg, 0.278mmol)处理以上步骤3的产物(33mg)、Et₃N(65μl, 0.464mmol)及中间体8(39mg, 0.093mmol)于THF(8ml)中的溶液并在50℃下加热所得混合物16小时。将混合物冷却至室温, 用饱和NaHCO₃(aq)(10ml)稀释并用EtOAc(2×20ml)萃取。将合并的萃取物经Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩。将残余物通过柱色谱法(4g滤筒, 0-50%EtOAc/异己烷)纯化, 得到呈白色固体的标题化合物(46mg, 0.061mmol, 95%纯度)。LCMS(方法1): m/z 721 (M+H)⁺, 2.99min。

[1348] 步骤5: (1-(4-(5-(2-氟-2-(反式-4-(甲基氨基)环己基)乙酰氨基)-3-苯基吡啶-2-基)苯基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯: 在 N_2 气氛下, 将以上步骤4的产物(46mg, 0.061mmol, 95%纯度)添加至钯(6.8mg, 10%w/w于碳上, 39型糊剂)于EtOH(10ml)和乙酸(2滴)中的悬浮液中。用 H_2 吹扫容器并在 H_2 气氛下, 搅拌反应混合物16小时。将反应物通过Celite®过滤, 用MeOH(10ml)冲洗。真空浓缩滤液并将残余物在MeOH中装载至SCX柱上。用MeOH洗涤该柱并且接着用0.7M氨的MeOH溶液洗脱产物。在真空中去除溶剂, 得到标题化合物(30mg)。该物质不经分析即直接用于后续反应中。

[1349] 步骤6: (反式-4-(2-((6-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-1-氟-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯: 用DIPEA(53.6 μ l, 0.307mmol)及氯甲酸甲酯(11.9 μ l, 0.153mmol)处理以上步骤5的产物(30mg)于THF(5ml)中的混合物并在室温下搅拌所得混合物32小时。真空浓缩混合物并使残余物在DCM(5ml)与饱和 $NaHCO_3$ (aq)(5ml)之间分配。将各相通过相分离滤筒过滤并真空浓缩有机相。将残余物溶解于DCM(3ml)中并且用TFA(153 μ l, 1.99mmol)处理。在室温下搅拌所得混合物4小时。真空浓缩反应混合物并且将残余物通过制备型HPLC(Waters FractionLynx, Waters X-Bridge Prep-C18, 5 μ m, 19 \times 50mm柱, 35-65%MeCN/10mM碳酸氢铵)纯化, 得到呈白色固体的标题化合物(3mg, 5.45 μ mol, 99%纯度)。LCMS(方法1): m/z 545 ($M+H$)⁺, 1.64min。¹H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 10.45(s, 1H), 8.93(d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.16(d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.41-7.27(m, 5H), 7.27-7.15(m, 4H), 4.98(dd, $J=48.7, 4.3$ Hz, 1H), 3.91-3.67(m, 1H), 3.58(s, 3H), 2.71(s, 3H), 2.39-2.26(m, 2H), 2.13-1.72(m, 8H), 1.69-1.22(m, 7H)。

[1350] 实施例53: N-(反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)-3-氟苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基环丙烷甲酰胺



[1352] 步骤1: (反式-4-(2-((6-(4-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙烷-2-基)-3-氟苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸苯甲酯: 使用与实施例4步骤2中基本上相同的程序, 除了在室温下搅拌反应混合物, 由中间体19(140mg, 0.332mmol)、实施例4步骤1的产物(152mg, 0.498mmol)、 Et_3N (278 μ l, 1.99mmol)及T3P(0.587ml, 0.996mmol, 50%w/w于EtOAc中)于EtOAc(3ml)中反应, 分离出呈白色固体的标题化合物(101mg, 0.134mmol, 94%纯度)。LCMS(方法1): m/z 709 ($M+H$)⁺, 2.96min。

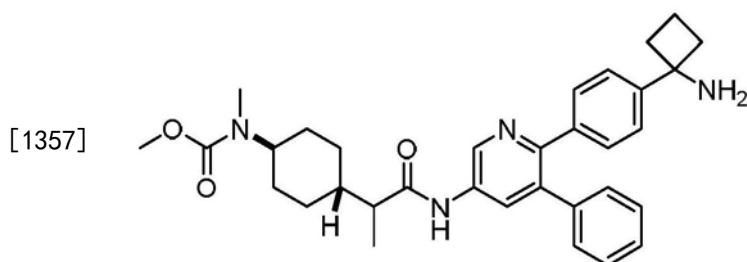
[1353] 步骤2: (2-(2-氟-4-(5-(2-(反式-4-(甲基氨基)环己基)乙酰氨基)-3-苯基吡啶-2-基)苯基)丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯: 在ThalesNanoH-cube®流式反应器(10%Pd/C, 30 \times 4mm滤筒, 全氢气模式, 50 $^{\circ}C$, 1ml/min流速)中使以上步骤1的产物(100mg, 0.133mmol, 94%纯度)于MeOH(10ml)中的溶液氢化。在真空中去除溶剂, 得到呈白色固体的标题化合物(77mg)。该物质不经分析即直接用于后续反应中。

[1354] 步骤3: (2-(2-氟-4-(5-(2-(反式-4-(N-甲基环丙烷甲酰胺基)环己基)乙酰氨基

基)-3-苯基吡啶-2-基) 苯基) 丙烷-2-基) 氨基甲酸叔丁酯:使用与实施例4步骤2中基本上相同的程序,除了在室温下搅拌反应混合物,由以上步骤2的产物(36mg)、环丙烷甲酸的产物(4.8 μ l,0.060mmol)、Et₃N(45.6 μ l,0.327mmol)及T3P(96 μ l,0.163mmol,50%w/w于EtOAc中)于EtOAc(1.5ml)中反应,分离出呈白色固体的标题化合物(11mg,0.017mmol,97%纯度)。LCMS(方法1):m/z 643 (M+H)⁺,2.57min。

[1355] 步骤4:N-(反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)-3-氟苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基环丙烷甲酰胺:使用与实施例31步骤2中基本上相同的程序,由以上步骤3的产物(11mg,0.017mmol,97%纯度)与TFA(0.5ml)于DCM(3ml)中反应,分离出呈白色固体的标题化合物(8.5mg,0.015mmol,98%纯度)。LCMS(方法1):m/z 543 (M+H)⁺,1.55min。¹H NMR(2:1比率的两种旋转异构体)(400MHz,DMSO-d₆) δ 10.30(s,1H),8.81(d,J=2.4Hz,1H),8.11(d,J=2.4Hz,1H),7.46-7.30(m,4H),7.29-7.15(m,2H),7.09-6.92(m,2H),4.34-4.15(m,1H,主要),4.11-3.90(m,1H,次要),2.96(s,3H,主要),2.70(s,3H,次要),2.37-2.20(m,2H),2.06-1.58(m,4H),1.56-1.32(m,8H),1.34-1.00(m,4H),0.78-0.60(m,4H)。

[1356] 实施例54:(反式-4-(1-((6-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯



[1358] 步骤1:2-(反式-4-(((苯甲氧基)羰基)(甲基)氨基)环己基)丙酸乙酯:将实施例1步骤2的产物(337mg,1.01mmol)于THF(10ml)中的溶液冷却至-78℃并用LiHMDS(1.11ml,1.11mmol,1M的THF溶液)处理并在此温度下搅拌15分钟。将混合物用碘甲烷(139 μ l,2.22mmol)处理并升温,并在室温下搅拌18小时。将反应混合物用饱和NH₄Cl(aq)(10ml)猝灭并用EtOAc(10ml)萃取。真空浓缩萃取物,得到浅黄色油状物。将该物质通过柱色谱法(40g滤筒,0-40%EtOAc/异己烷)纯化,得到呈透明无色油状物的标题化合物(172mg,0.436mmol,88%纯度)。LCMS(方法1):m/z 348 (M+H)⁺,2.70min。

[1359] 步骤2:2-(反式-4-(((苯甲氧基)羰基)(甲基)氨基)环己基)丙酸:用2M LiOH(aq)(495 μ l,0.990mmol)处理以上步骤1的产物(172mg,0.436mmol,88%纯度)于THF(5ml)和MeOH(1ml)中的混合物并在50℃下加热所得混合物6天,在此期间将反应混合物浓缩至干。用1M HCl(aq)酸化残余物并将所得白色沉淀通过过滤收集,用Et₂O洗涤,并在真空中干燥,得到呈粘性白色固体的标题化合物(121mg,0.352mmol,93%纯度)。LCMS(方法1):m/z 320 (M+H)⁺,2.21min。

[1360] 步骤3:(反式-4-(1-((6-(4-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)环己基)(甲基)氨基甲酸苯甲酯:使用与实施例17步骤4中基本上相同的程序,由以上步骤2的产物(57.6mg,0.167mmol,93%纯度)、DIPEA(63 μ l,0.361mmol)、HATU(68.6mg,0.180mmol)及中间体8(50mg,0.120mmol)于DMF(5ml)中反应,分

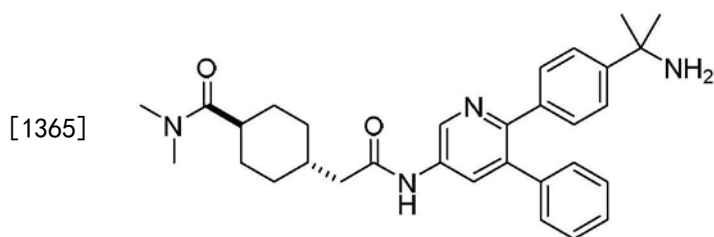
离出呈透明无色玻璃状物的标题化合物 (33mg, 0.041mmol, 90% 纯度)。HPLC (方法1): R_T 2.94min。

[1361] 步骤4: (1-(4-(5-(2-(反式-4-(甲基氨基)环己基)丙酰氨基)-3-苯基吡啶-2-基)苯基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯: 使用与实施例51步骤2中基本上相同的程序, 通过使用钨 (44.1mg, 10% w/w 于碳上, 39型糊剂) 于 EtOH (50ml) 和 THF (50ml) 中使以上步骤3的产物 (33mg, 0.041mmol, 90% 纯度) 氢化, 分离出呈深褐色玻璃状物的标题化合物 (24mg, 0.037mmol, 89% 纯度)。LCMS (方法1): m/z 583 (M+H)⁺, 1.80min。

[1362] 步骤5: (反式-4-(1-((6-(4-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯: 用 DIPEA (43.2μl, 0.247mmol) 及氯甲酸甲酯 (9.57μl, 0.124mmol) 处理以上步骤4的产物 (24mg, 0.037mmol, 89% 纯度) 于 THF (2ml) 中的混合物并在室温下搅拌所得混合物 18 小时。将反应混合物用饱和 NH₄Cl (aq) (5ml) 猝灭并用 EtOAc (3×10ml) 萃取。将合并的萃取物用盐水 (20ml) 洗涤, 经 MgSO₄ 干燥, 过滤并真空浓缩, 得到呈浅褐色玻璃状物的标题化合物 (22mg, 0.029mmol, 84% 纯度)。HPLC (方法1): R_T 2.67min。

[1363] 步骤6: (反式-4-(1-((6-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯: 使用与实施例1步骤7中基本上相同的程序, 除了将反应混合物搅拌 2 小时, 由以上步骤5的产物 (22mg, 0.029mmol, 84% 纯度) 和含 90% (v/v) TFA 的水 (0.5ml) 反应, 分离出呈透明无色玻璃状物的标题化合物 (8mg, 0.015mmol, 99% 纯度)。在后处理后, 将产物通过制备型 HPLC (Waters FractionLynx, Waters X-Bridge Prep-C18, 5μm, 19×50mm 柱, 35-65% MeCN/10mM 碳酸氢铵 (aq)) 纯化。LCMS (方法2): m/z 541 (M+H)⁺, 2.27min。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.20 (s, 1H), 8.81 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.12 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.38-7.27 (m, 5H), 7.25-7.18 (m, 4H), 3.89-3.63 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.37-2.25 (m, 3H), 2.11-1.86 (m, 6H), 1.73-1.69 (m, 1H), 1.67-1.41 (m, 6H), 1.22-1.15 (m, 1H), 1.10 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.05-1.01 (m, 1H)。

[1364] 实施例55: 反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)-N,N-二甲基环己烷甲酰胺



[1366] 步骤1: 2-(反式-4-(甲氧基羰基)环己基)乙酸: 用 DMF (2滴) 处理反式-4-(甲氧基羰基)环己烷甲酸 (5.12g, 27.5mmol) 及草酰氯 (2.89ml, 33.0mmol) 于 DCM (20ml) 中的溶液并在回流下加热所得混合物 2 小时。真空浓缩反应混合物, 用 THF (20ml) 稀释, 并用 (三甲基甲硅烷基)重氮甲烷 (41.2ml, 82mmol, 2M 的己烷溶液) 逐滴处理。在暗处搅拌所得混合物 3 小时, 并且接着用 AcOH 猝灭, 直到停止鼓泡。将混合物用水 (30ml) 稀释并用 DCM (2×20ml) 萃取。将萃取物经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并真空浓缩。将残余物溶解于 THF 与水 (9:1) 的混合物中, 冷却至 0-5℃ 并用三氟乙酸银 (0.778g, 3.30mmol) 及 Et₃N (11.5ml, 82mmol) 处理。在室温下搅拌所得混合物 32 小时。将混合物用 1M NaOH (aq) (60ml) 稀释并且用 EtOAc (2×50ml) 洗涤。

将水相用HCl (aq) 酸化并用EtOAc (2×50ml) 萃取。将合并的萃取物经Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩, 得到呈流动的褐色油状物的标题化合物 (3.87g), 其静置后凝固。该物质不经分析即直接用于后续反应中。

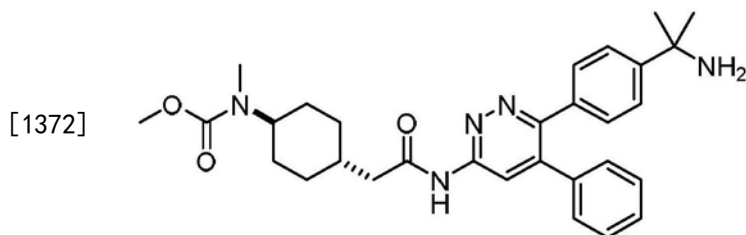
[1367] 步骤2: 反式-4-(2-((6-(4-(2-((叔丁氧基羰基) 氨基) 丙烷-2-基) 苯基)-5-苯基吡啶-3-基) 氨基)-2-氧代乙基) 环己烷甲酸甲酯: 使用与实施例1步骤6中基本上相同的程序, 除了在室温下搅拌反应混合物16小时并且接着后处理, 由中间体2 (350mg, 0.867mmol)、以上步骤1的产物 (261mg)、Et₃N (604μl, 4.34mmol) 及HATU (989mg, 2.60mmol) 于THF (20ml) 中反应, 分离出呈粘性橙色油状物的标题化合物 (316mg, 0.469mmol, 87% 纯度)。LCMS (方法1): m/z 586 (M+H)⁺, 2.55min。化合物含有13% (通过UV测定) 残余中间体2。该物质不经进一步纯化即直接用于后续反应中。

[1368] 步骤3: 反式-4-(2-((6-(4-(2-((叔丁氧基羰基) 氨基) 丙烷-2-基) 苯基)-5-苯基吡啶-3-基) 氨基)-2-氧代乙基) 环己烷甲酸: 用LiOH (19mg, 0.809mmol) 处理以上步骤1的产物 (316mg, 0.469mmol, 87% 纯度) 于THF (8ml)、水 (4ml) 和MeOH (4ml) 中的溶液并在室温下搅拌所得混合物16小时。将混合物用2M NaOH (aq) (5ml) 稀释并用EtOAc (2×10ml) 萃取。真空浓缩合并的萃取物并且将残余物通过柱色谱法 (12g 滤筒, 0-10% MeOH/DCM) 纯化, 得到呈棕褐色固体的标题化合物 (120mg, 0.204mmol, 97% 纯度)。LCMS (方法1): m/z 572 (M+H)⁺, 2.24min。

[1369] 步骤4: (2-(4-(5-(2-(反式-4-(二甲基氨甲酰基) 环己基) 乙酰氨基)-3-苯基吡啶-2-基) 苯基) 丙烷-2-基) 氨基甲酸叔丁酯: 用HATU (0.100g, 0.262mmol) 处理以上步骤3的产物 (50mg, 0.084mmol, 97% 纯度)、Et₃N (0.110ml, 0.787mmol) 及二甲胺盐酸盐 (21mg, 0.262mmol) 于THF (6ml) 中的溶液并搅拌所得混合物16小时。真空浓缩混合物, 使残余物在DCM (5ml) 与饱和NaHCO₃ (aq) (5ml) 之间分配并通过相分离滤筒过滤。真空浓缩有机相, 得到标题化合物 (70mg)。该物质不经分析即直接用于后续反应中。

[1370] 步骤5: 反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基) 苯基)-5-苯基吡啶-3-基) 氨基)-2-氧代乙基)-N,N-二甲基环己烷甲酰胺: 用TFA (0.180ml, 2.34mmol) 处理以上步骤4的产物 (70mg) 于DCM (3ml) 中的溶液, 在室温下搅拌所得混合物2小时。真空浓缩混合物并且将残余物通过制备型HPLC (Waters FractionLynx, Waters X-Bridge Prep-C18, 5μm, 19×50mm 柱, 5-50% MeCN/10mM 碳酸氢铵) 纯化, 得到呈棕褐色固体的标题化合物 (4mg, 7.94μmol, 99% 纯度)。LCMS (方法1): m/z 499 (M+H)⁺, 1.33min。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.23 (s, 1H), 8.79 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.11 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.42-7.26 (m, 5H), 7.26-7.13 (m, 4H), 3.00 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.60-2.52 (m, 1H), 2.27 (d, J=6.5Hz, 2H), 2.00 (br s, 2H), 1.84-1.61 (m, 5H), 1.45-1.22 (m, 8H), 1.18-1.00 (m, 2H)。

[1371] 实施例56: (反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基) 苯基)-5-苯基吡啶-3-基) 氨基)-2-氧代乙基) 环己基) (甲基) 氨基甲酸甲酯



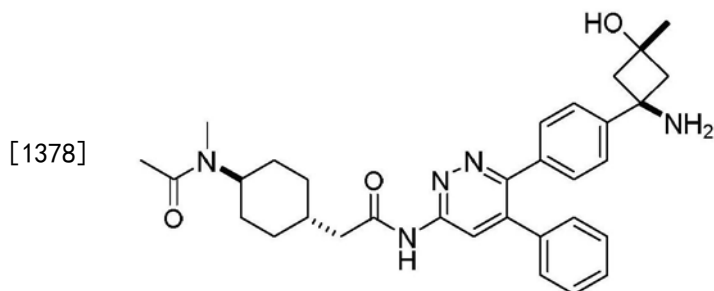
[1373] 步骤1: 2-(反式-4-((甲氧基羰基)氨基)环己基)乙酸乙酯: 将2-(反式-4-氨基环己基)乙酸乙酯盐酸盐(2.00g, 9.02mmol)及DIPEA(9.45ml, 54.1mmol)于DCM(25ml)中的混合物用氯甲酸甲酯(2.10ml, 27.1mmol)处理并在室温下搅拌所得溶液过夜。用饱和NH₄Cl(aq)(100ml)猝灭反应混合物, 分离各相并用DCM(2×50ml)萃取水相。将合并的有机相用盐水(100ml)洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并真空浓缩。将残余物通过柱色谱法(40g滤筒, 0-20% MeOH/DCM)纯化, 得到呈灰白色固体的标题化合物(1.97g, 7.85mmol, 97%纯度)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ7.00(d, J=8.0Hz, 1H), 4.05(q, J=7.1Hz, 2H), 3.51(s, 3H), 3.25-3.13(m, 1H), 2.17(d, J=7.0Hz, 2H), 1.86-1.48(m, 5H), 1.23-0.91(m, 7H)。

[1374] 步骤2: 2-(反式-4-((甲氧基羰基)(甲基)氨基)环己基)乙酸乙酯: 将以上步骤1的产物(1.97g, 7.85mmol, 97%纯度)于THF(20ml)中的溶液冷却至0℃并用氢化钠(453mg, 11.3mmol, 60%w/w于矿物油中)处理, 接着搅拌15分钟。接着将混合物用碘甲烷(1.01ml, 16.2mmol)处理并在室温下搅拌过夜。将反应混合物用饱和NH₄Cl(aq)(100ml)猝灭并用EtOAc(3×100ml)萃取。将合并的萃取物用盐水(100ml)洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并真空浓缩, 得到呈浅橙色油状物的标题化合物(1.99g, 7.50mmol, 97%纯度)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ4.05(q, J=7.1Hz, 2H), 3.85-3.67(m, 1H), 3.58(s, 3H), 2.70(s, 3H), 2.18(d, J=7.0Hz, 2H), 1.79-1.43(m, 7H), 1.18(t, J=7.1Hz, 3H), 1.14-0.99(m, 2H)。

[1375] 步骤3: 2-(反式-4-((甲氧基羰基)(甲基)氨基)环己基)乙酸: 使用与实施例26步骤2中基本上相同的程序, 由以上步骤2的产物(1.99g, 7.50mmol, 97%纯度)与LiOH(372mg, 15.5mmol)于THF(10ml)、水(10ml)和MeOH(5ml)中反应, 分离出标题化合物(1.7g, 6.67mmol, 90%纯度)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ3.76(br s, 1H), 3.58(s, 3H), 2.70(s, 3H), 2.10(d, J=7.0Hz, 2H), 1.84-1.69(m, 2H), 1.67-1.39(m, 4H), 1.30-1.12(m, 2H), 1.11-0.97(m, 2H)。化合物含有5%w/w残余EtOAc。此物质不经进一步干燥即用于后续反应中。

[1376] 步骤4: (反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯: 用DIPEA(0.113ml, 0.649mmol)处理以上步骤3的产物(42.5mg, 0.167mmol, 90%纯度)和HATU(106mg, 0.278mmol)于DMF(5ml)中的搅拌溶液并在室温下搅拌所得混合物30分钟。添加实施例30步骤1的产物(50mg)并在50℃下加热所得混合物过夜。将混合物用饱和NaHCO₃(aq)(100ml)稀释并用EtOAc(3×50ml)萃取。将合并的萃取物依序用水(3×50ml)和盐水(50ml)洗涤, 并且接着经MgSO₄干燥, 过滤并真空浓缩。将残余物溶解于DCM(2ml)中并且用TFA(1ml)处理。在室温下搅拌所得混合物1小时并且接着真空浓缩。为去除残余TFA, 将残余物三次再悬浮于甲苯(20ml)中并真空浓缩。将残余物通过制备型HPLC(Varian PrepStar, Waters X-Bridge Prep-C18, 5μm, 19×50mm柱, 20-40% MeCN/10mM碳酸氢铵(aq)), 随后柱色谱法(12g滤筒, 0-10% MeOH/DCM)纯化, 得到呈白色固体的标题化合物(11mg, 0.021mmol, 99%纯度)。LCMS(方法1): m/z 516(M+H)⁺, 514(M-H)⁻, 1.57min。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ8.51(s, 1H), 7.54-7.22(m, 9H), 4.01-3.84(m, 1H), 3.70(s, 3H), 2.81(s, 3H), 2.46(d, J=7.0Hz, 2H), 2.02-1.81(m, 3H), 1.80-1.57(m, 4H), 1.51(s, 6H), 1.39-1.16(m, 2H)。

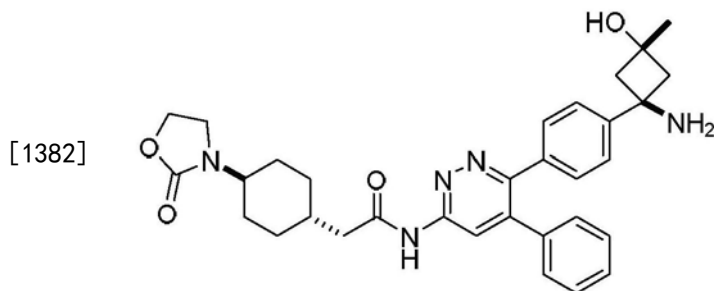
[1377] 实施例57: N-(6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-苯基吡嗪-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺



[1379] 步骤1: (反式-1-(4-(6-氨基-4-苯基吡嗪-3-基)苯基)-3-羟基-3-甲基环丁基)氨基甲酸叔丁酯: 使用与中间体3步骤2中基本上相同的程序, 除了后在处理后将产物通过柱色谱法 (12g 滤筒, 0-20% MeOH/DCM) 纯化, 由6-氯-5-苯基吡嗪-3-胺 (217mg, 1.05mmol, 根据US2008/0045536制备)、(反式-3-羟基-3-甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯 (500mg, 1.05mmol, 根据Org. Process Res. Dev., 2012, 16, 1069制备)、四-(三苯基膦)钯 (0) (122mg, 0.105mmol) 及 2M Na₂CO₃ (aq) (1.19ml, 2.37mmol) 于二噁烷 (5ml) 中反应, 分离出呈灰白色固体的标题化合物 (272mg, 0.579mmol, 95% 纯度)。LCMS (方法1): m/z 447 (M+H)⁺, 1.40min。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.49 (s, 1H), 7.40-7.11 (m, 9H), 6.73 (s, 1H), 6.51 (s, 2H), 4.98 (s, 1H), 2.63-2.53 (m, 2H), 2.42-2.26 (m, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.13 (s, 3H)。

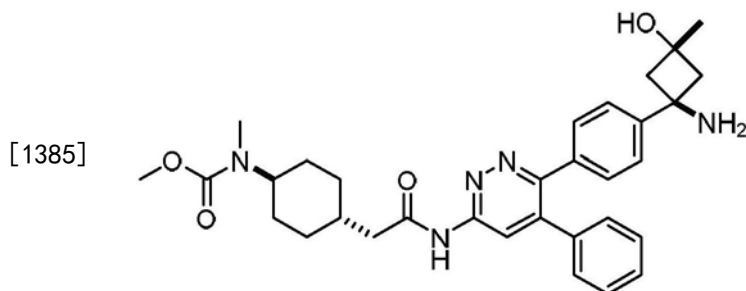
[1380] 步骤2:N-(6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-苯基吡嗪-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺:将实施例1步骤5的产物(47.8mg)和以上步骤1的产物(50mg,0.106mmol,95%纯度)于EtOAc(3ml)中的搅拌溶液用Et₃N(78μl,0.560mmol)处理并在室温下搅拌5分钟。添加T3P(0.198ml,0.336mmol,50%w/w于EtOAc中)并在40℃下搅拌所得混合物45小时。将反应混合物用饱和NaHCO₃(aq)(100ml)稀释并用EtOAc(3×50ml)萃取。将合并的萃取物依序用水(3×50ml)和盐水(50ml)洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并真空浓缩。将残余物溶解于DCM(2ml)中,并且接着用TFA(1ml)处理。在室温下搅拌所得混合物1小时并且接着真空浓缩。为去除残余TFA,将残余物三次再悬浮于甲苯(20ml)中并真空浓缩。将粗产物通过制备型HPLC(Gilson 215,Waters X-Bridge Prep-C18,5μm,19×50mm柱,20-40%MeCN/10mM碳酸氢铵(aq))纯化,得到呈白色固体的标题化合物(19mg,0.035mmol,99%纯度)。LCMS(方法1):m/z 542(M+H)⁺,1.26min。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)(5:4比率的两种旋转异构体)δ11.28(s,1H,次要),11.27(s,1H,主要),8.36(s,1H,次要),8.35(s,1H,主要),7.49-7.23(m,9H),4.82(s,1H),4.31-4.18(m,1H,主要),3.61-3.50(m,1H,次要),2.79(s,3H,主要),2.67(s,3H,次要),2.47-2.35(m,4H),2.31-2.15(m,2H),2.02(s,3H,次要),1.96(s,3H,主要),1.89-1.71(m,3H),1.69-1.40(m,7H),1.28-1.04(m,2H)。

[1381] 实施例58:N-(6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-苯基吡嗪-3-基)-2-(反式-4-(2-氧代噁唑烷-3-基)环己基)乙酰胺



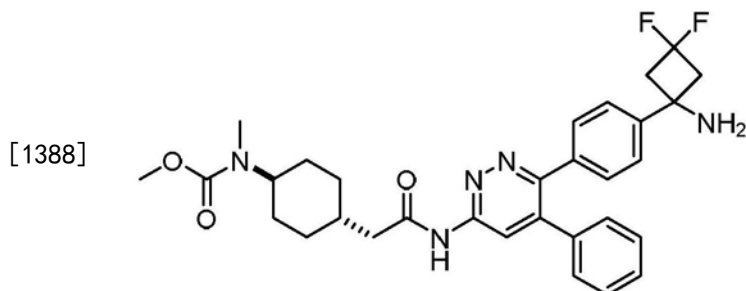
[1383] 使用与实施例2步骤2中基本上相同的程序,除了将残余物装载至SCX柱上代替通过制备型HPLC纯化,由实施例42步骤3的产物(50.9mg)、实施例2步骤1的产物(50mg, 0.106mmol, 95%纯度)、Et₃N(78μl, 0.560mmol)及T3P(0.198ml, 0.336mmol, 50%w/w于EtOAc中)于EtOAc(3ml)中反应,分离出呈白色固体的标题化合物(21mg, 0.038mmol)。用MeOH洗涤该柱并将产物用0.7M氨的MeOH溶液洗脱并真空浓缩。LCMS(方法1):m/z 556(M+H)⁺, 554(M-H)⁻, 1.25min。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ11.27(s, 1H), 8.34(s, 1H), 7.46-7.22(m, 9H), 4.80(s, 1H), 4.23(t, J=9.0Hz, 2H), 3.54-3.42(m, 3H), 2.46-2.31(m, 4H), 2.24-2.10(m, 2H), 1.94(s, 1H), 1.89-1.61(m, 4H), 1.59-1.37(m, 5H), 1.14(m, 2H)。

[1384] 实施例59: (反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-苯基吡嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯



[1386] 使用与实施例56步骤4中基本上相同的程序,除了不进行柱色谱法,由实施例56步骤3的产物(51.3mg)、实施例2步骤1的产物(50mg, 0.106mmol, 95%纯度)、HATU(63.9mg, 0.168mmol)及DIPEA(130μl, 0.784mmol)于DMF(5ml)中反应,分离出呈白色固体的标题化合物(29mg, 0.052mmol)。LCMS(方法1):m/z 558(M+H)⁺, 556(M-H)⁻, 1.42min。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ11.24(s, 1H), 8.34(s, 1H), 7.52-7.20(m, 9H), 4.78(s, 1H), 3.80(br, 1H), 3.58(s, 3H), 2.71(s, 3H), 2.44-2.31(m, 4H), 2.21-2.11(m, 2H), 1.99(s, 2H), 1.88-1.68(m, 3H), 1.64-1.43(m, 7H), 1.20-1.06(m, 2H)。

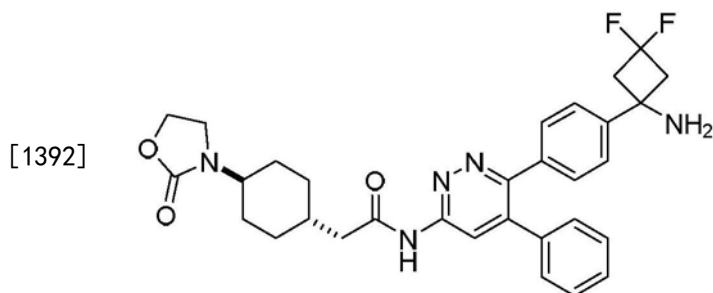
[1387] 实施例60: (反式-4-(2-((6-(4-(1-氨基-3,3-二氟环丁基)苯基)-5-苯基吡嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯



[1389] 步骤1: (1-(4-(6-氨基-4-苯基吡嗪-3-基) 苯基)-3,3-二氟环丁基) 氨基甲酸叔丁酯: 使用与中间体3步骤2中基本上相同的程序, 由6-氯-5-苯基吡嗪-3-胺 (200mg, 0.973mmol, 根据US2008/0045536制备)、(3,3-二氟-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 苯基) 环丁基) 氨基甲酸叔丁酯 (500mg, 1.22mmol, 根据W02009148916制备)、四-(三苯基磷) 钯 (0) (112mg, 0.097mmol) 及2M Na₂CO₃ (aq) (1.09ml, 2.19mmol) 于二噁烷 (5ml) 中反应, 分离出呈黄色固体的标题化合物 (103mg, 0.091mmol, 40% 纯度)。LCMS (方法1): m/z 453 (M+H)⁺, 451 (M-H)⁻, 1.68min。该物质含有55%w/w三苯基氧化膦和5%w/w残余EtOAc, 但不经进一步纯化即用于后续反应中。

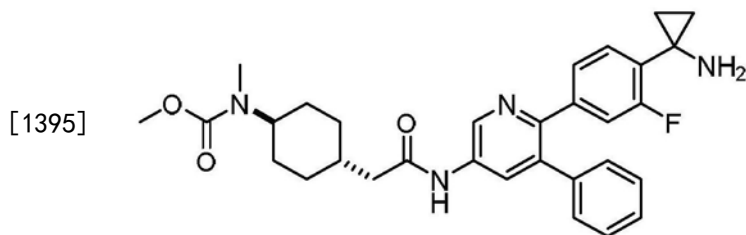
[1390] 步骤2: (反式-4-(2-((6-(4-(1-氨基-3,3-二氟环丁基) 苯基)-5-苯基吡嗪-3-基) 氨基)-2-氧代乙基) 环己基) (甲基) 氨基甲酸甲酯: 使用与实施例56步骤4中基本上相同的程序, 除了不进行柱色谱法, 由实施例56步骤3的产物 (50.2mg)、以上步骤1的产物 (33mg, 0.029mmol, 40% 纯度)、HATU (83mg, 0.219mmol) 及DIPEA (84μl, 0.511mmol) 于DMF (5ml) 中反应, 分离出呈白色固体的标题化合物 (11mg, 0.019mmol, 99% 纯度)。LCMS (方法1): m/z 564 (M+H)⁺, 562 (M-H)⁻, 1.62min。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.27 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.48-7.22 (m, 9H), 3.76 (br, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.08-2.92 (m, 2H), 2.86-2.60 (m, 6H), 2.40 (d, J=6.7Hz, 2H), 1.87-1.70 (m, 2H), 1.65-1.44 (m, 4H), 1.19-1.04 (m, 2H)。

[1391] 实施例61: N-(6-(4-(1-氨基-3,3-二氟环丁基) 苯基)-5-苯基吡嗪-3-基)-2-(反式-4-(2-氧代噁唑烷-3-基) 环己基) 乙酰胺



[1393] 使用与实施例56步骤4中基本上相同的程序, 除了不进行柱色谱法, 由实施例42步骤3的产物 (19.9mg)、实施例60步骤1的产物 (33mg, 0.029mmol, 40% 纯度)、HATU (33mg, 0.088mmol) 及DIPEA (36μl, 0.204mmol) 于DMF (5ml) 中反应, 分离出呈白色固体的标题化合物 (4mg, 7.12μmol, 99% 纯度)。LCMS (方法1): m/z 562 (M+H)⁺, 560 (M-H)⁻, 1.45min。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.27 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.48-7.21 (m, 9H), 4.24 (dd, J=9.0, 7.0Hz, 2H), 3.59-3.40 (m, 3H), 3.07-2.93 (m, 2H), 2.82-2.67 (m, 2H), 2.41 (d, J=6.8Hz, 2H), 1.92-1.65 (m, 5H), 1.59-1.39 (m, 2H), 1.32-1.06 (m, 2H)。

[1394] 实施例62: (反式-4-(2-((6-(4-(1-氨基环丙基)-3-氟苯基)-5-苯基吡啶-3-基) 氨基)-2-氧代乙基) 环己基) (甲基) 氨基甲酸甲酯



[1396] 步骤1: 1-(4-溴-2-氟苯基)环丙胺: 将4-溴-2-氟苯甲腈(2g, 10.0mmol)悬浮于Et₂O(60ml)中并且将所得混合物冷却至-78℃。逐滴添加异丙醇钛(IV)(3.22ml, 11.0mmol)并搅拌反应混合物5分钟。逐滴添加乙基溴化镁(7.33ml, 22.0mmol)并在-78℃下搅拌所得反应混合物30分钟。经1小时使混合物升温至室温, 接着逐滴添加三氟化硼-二乙醚(4.44ml, 35.0mmol)。持续搅拌2小时, 接着将反应混合物冷却至0℃并用1M HCl(aq)(30ml)猝灭。使混合物在Et₂O(50ml)与10%NaOH(aq)(30ml)之间分配并分离各相。用Et₂O萃取水相并且将合并的有机相经MgSO₄干燥, 过滤, 并真空浓缩。将残余物在MeOH中装载至SCX柱(25g)上。用MeOH洗涤该柱并用0.7M氨的MeOH溶液洗脱产物。在真空中去除溶剂, 得到呈黄色油状物的标题化合物(1.76g, 7.27mmol)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ7.44(dd, J=10.4, 1.8Hz, 1H), 7.39-7.29(m, 2H), 2.30(br s, 2H), 0.89-0.76(m, 4H)。

[1397] 步骤2: (1-(4-溴-2-氟苯基)环丙基)氨基甲酸叔丁酯: 使用与中间体2步骤1中基本上相同的程序, 由以上步骤1的产物(1.76g, 7.27mmol)、Et₃N(1.28ml, 9.18mmol)及Boc₂O(1.75g, 8.03mmol)于DCM(50ml)中反应, 分离出呈灰白色固体的标题化合物(1.56g, 4.58mmol, 97%纯度)。LCMS(方法1): m/z 274(M+H-C₄H₈)⁺, 2.54min。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ7.69(br s, 1H), 7.51-7.27(m, 3H), 1.32(s, 9H), 1.09-0.95(m, 4H)。

[1398] 步骤3: (1-(2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)环丙基)氨基甲酸叔丁酯: 使用与中间体2步骤2中基本上相同的程序, 由以上步骤1的产物(1.56g, 4.58mmol, 97%纯度)、双-(频哪醇合)二硼(1.66g, 6.54mmol)、乙酸钯(II)(61mg, 0.273mmol)、XPhos(261mg, 0.545mmol)及乙酸钾(1.61g, 16.4mmol)于MeCN(30ml)中反应, 分离出呈粘性黄色固体的标题化合物(1.20g, 2.86mmol, 90%纯度)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ7.68(s, 1H), 7.53-7.35(m, 2H), 7.26(d, J=11.2Hz, 1H), 1.38-1.23(m, 21H), 1.15-0.99(m, 4H)。

[1399] 步骤4: (1-(4-(3-氯-5-硝基吡啶-2-基)-2-氟苯基)环丙基)氨基甲酸叔丁酯: 使用与中间体1步骤1中基本上相同的程序, 除了将反应混合物在80℃下加热18小时, 由2,3-二氯-5-硝基吡啶(585mg, 3.03mmol)、以上步骤3的产物(1.20g, 2.86mmol, 90%纯度)、四-(三苯基膦)钯(0)(350mg, 0.303mmol)及2M Na₂CO₃(aq)(3.41ml, 6.82mmol)于二噁烷(40ml)中反应, 分离出呈灰白色固体的标题化合物(820mg, 1.97mmol, 98%纯度)。LCMS(方法1): m/z 352(M+H-C₄H₈)⁺, 2.60min。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ9.41(d, J=2.3Hz, 1H), 8.90(d, J=2.4Hz, 1H), 7.77(s, 1H), 7.68-7.46(m, 4H), 1.34(s, 9H), 1.24-1.14(m, 2H), 1.14-1.02(m, 2H)。

[1400] 步骤5: (1-(2-氟-4-(5-硝基-3-苯基吡啶-2-基)苯基)环丙基)氨基甲酸叔丁酯: 使用与中间体1步骤2中基本上相同的程序, 由以上步骤4的产物(820mg, 1.97mmol, 98%纯度)、4,4,5,5-四甲基-2-苯基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(513mg, 2.51mmol)、四-(三苯基膦)钯(0)(232mg, 0.201mmol)及2M Na₂CO₃(aq)(2.26ml, 4.52mmol)反应(其一起于二噁烷(25ml)中反应), 分离出呈灰白色固体的标题化合物(703mg, 1.55mmol)。LCMS(方法1): m/z 394(M+H-C₄H₈)⁺, 2.77min。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) (2:1比率的两种旋转异构体) δ9.45(d, J=2.5Hz, 1H), 8.53(d, J=2.5Hz, 1H), 7.70(s, 1H), 7.55-7.22(m, 6H), 7.22-6.92(m, 2H), 1.32(br s, 9H, 主要), 1.25(br s, 9H, 次要), 1.10(br, 4H, 次要), 1.03(br, 4H, 主要)。

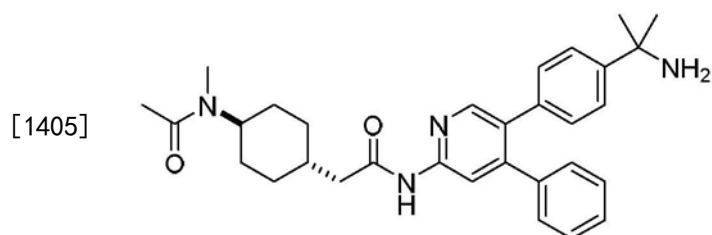
[1401] 步骤6: (1-(4-(5-氨基-3-苯基吡啶-2-基)-2-氟苯基)环丙基)氨基甲酸叔丁酯:

使用与中间体1步骤3中基本上相同的程序,除了将反应混合物加热18小时,由以上步骤5的产物(695mg,1.55mmol)、铁粉(864mg,15.5mmol)及NH₄Cl(108mg,2.01mmol)于IPA(27ml)和水(3ml)中反应,分离出呈白色固体的标题化合物(568mg,1.34mmol,99%纯度)。LCMS(方法1):m/z 420 (M+H)⁺,1.77min。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 8.03(d,J=2.6Hz,1H),7.57(s,1H),7.37-7.25(m,3H),7.23-7.09(m,3H),6.99-6.73(m,3H),5.58(s,2H),1.31(s,9H),1.08-0.95(m,4H)。

[1402] 步骤7:(反式-4-(2-((6-(4-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)环丙基)-3-氟苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯:在50℃下,将以上步骤6的产物(50mg,0.118mmol,99%纯度)、实施例56步骤3的产物(41.0mg)、DIPEA(62.5μl,0.358mmol)及HATU(91mg,0.238mmol)于THF(3ml)中的混合物加热18小时。再添加HATU(46mg,0.119mmol)及DIPEA(41.7μl,0.239mmol)并继续加热30小时。使反应混合物在饱和NaHCO₃(aq)(10ml)与EtOAc(15ml)之间分配并分离各相。用EtOAc(15ml)萃取水相并且将合并的有机相经MgSO₄干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过柱色谱法(4g滤筒,50-90% EtOAc/异己烷)纯化,得到呈褐色固体的标题化合物(28mg,0.043mmol,97%纯度)。LCMS(方法1):m/z 631 (M+H)⁺,2.60min。

[1403] 步骤7:(反式-4-(2-((6-(4-(1-氨基环丙基)-3-氟苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯:用TFA(1ml,13.0mmol)处理以上步骤6的产物(28mg,0.043mmol,97%纯度)于DCM(2ml)中的搅拌溶液并在室温下搅拌所得反应混合物1小时。真空浓缩混合物。为去除残余TFA,将残余物三次再悬浮于甲苯(20ml)中并真空浓缩。将残余物通过制备型HPLC(Gilson 215,WatersX-Bridge Prep-C18,5μm,19×50mm柱,25-65%MeCN/10mM碳酸氢铵(aq))纯化,得到呈白色固体的标题化合物(15mg,0.028mmol,99%纯度)。LCMS(方法1):m/z 531 (M+H)⁺,529 (M-H)⁻,1.55min。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 10.3(s,1H),8.81(d,J=2.4Hz,1H),8.11(d,J=2.4Hz,1H),7.41-7.32(m,3H),7.31-7.16(m,3H),7.06-6.92(m,2H),3.92-3.68(m,1H),3.58(s,3H),2.71(s,3H),2.43(br,2H),2.27(d,J=6.8Hz,2H),1.90-1.69(m,3H),1.64-1.42(m,4H),1.23-1.02(m,2H),0.85-0.77(m,4H)。

[1404] 实施例63:N-(5-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺



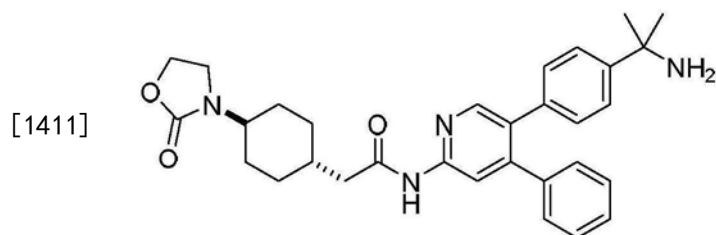
[1406] 步骤1:(5-(4-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙烷-2-基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)氨基甲酸苯甲酯:使用与中间体1步骤1中基本上相同的程序,除了将反应混合物在回流下加热18小时,由中间体2步骤2的产物(2.29g,6.33mmol)、中间体20步骤3的产物(2.31g,5.97mmol,99%纯度)、四-(三苯基膦)钯(0)(0.697g,0.603mmol)及2M Na₂CO₃(aq)(6.78ml,13.6mmol)于二噁烷(200ml)中反应,分离出呈浅黄色固体的标题化合物(2.62g,4.82mmol,99%纯度)。LCMS(方法1):m/z 538 (M+H)⁺,3.03min。

[1407] 步骤2: (2-(4-(6-氨基-4-苯基吡啶-3-基) 苯基) 丙烷-2-基) 氨基甲酸叔丁酯: 将以上步骤1的产物 (2.62g, 4.82mmol, 99%纯度) 溶解于EtOH (50ml) 和THF (50ml) 的混合物中并用N₂吹扫容器。添加钯 (5.19g, 10%w/w于碳上, 39型糊剂) 并且再用N₂吹扫容器。接着将容器用H₂吹扫, 并且接着在室温下在H₂气氛下搅拌3天。用N₂吹扫容器, 将反应混合物通过Celite®过滤, 用MeOH (50ml), 接着用DCM (5ml) 洗涤, 并真空浓缩。将残余物通过柱色谱法 (12g滤筒, 0-5% (0.7M NH₃/MeOH溶液) /DCM) 纯化, 得到呈絮凝白色固体的标题化合物 (653mg, 1.62mmol)。LCMS (方法1): m/z 404 (M+H)⁺, 1.71min。

[1408] 步骤3: (2-(4-(6-(2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基) 环己基) 乙酰氨基)-4-苯基吡啶-3-基) 苯基) 丙烷-2-基) 氨基甲酸叔丁酯: 将实施例1步骤5 (52.9mg) 于DCE (2ml) 中的悬浮液用1-氯-N,N,2-三甲基丙-1-烯-1-胺 (34.4μl, 0.260mmol) 处理并在室温下搅拌2小时。用以上步骤2的产物 (50mg, 0.124mmol) 于吡啶 (500μl, 6.18mmol) 中的溶液处理混合物并在室温下搅拌所得混合物3小时。用水猝灭混合物, 分离各相并真空浓缩有机相。将残余物通过柱色谱法 (4g滤筒, 0-5% (0.7M NH₃/MeOH溶液) /DCM) 纯化, 得到呈白色玻璃状物的标题化合物 (45mg, 0.071mmol, 95%纯度)。LCMS (方法1): m/z 599 (M+H)⁺, 2.55min。

[1409] 步骤4: N-(5-(4-(2-氨基丙烷-2-基) 苯基)-4-苯基吡啶-2-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基) 环己基) 乙酰胺: 将以上步骤3的产物 (45mg, 0.071mmol, 95%纯度) 于DCM (2ml) 中的溶液用TFA (29.0μl, 0.376mmol) 处理并在室温下搅拌3小时。再添加TFA (100μl) 并持续搅拌18小时。将混合物在MeOH中装载至SCX (100mg) 柱上。用MeOH洗涤该柱并且接着用0.7M 氨的MeOH溶液洗脱产物。在真空中去除溶剂并且将残余物通过制备型HPLC (Waters FractionLynx, Waters X-Bridge Prep-C18, 5μm, 19×50mm柱, 35-65% MeCN/10mM碳酸氢铵 (aq)) 纯化, 得到呈透明无色玻璃状物的标题化合物 (19mg, 0.038mmol, 99%纯度)。LCMS (方法1): m/z 499 (M+H)⁺, 1.44min。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.60 (d, J=7.0Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.42 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.35-7.29 (m, 3H), 7.20-7.14 (m, 2H), 7.06 (d, J=8.3Hz, 2H), 4.27-4.16 (m, 1H), 3.56-3.50 (m, 1H), 2.78 (s, 2H), 2.66 (s, 2H), 2.34-2.31 (m, 2H), 2.01 (s, 1H), 1.95 (s, 2H), 1.85-1.65 (m, 3H), 1.68-1.52 (m, 2H), 1.48-1.44 (m, 2H), 1.33 (s, 6H), 1.24-1.03 (m, 2H)。

[1410] 实施例64: N-(5-(4-(2-氨基丙烷-2-基) 苯基)-4-苯基吡啶-2-基)-2-(反式-4-(2-氧代噁唑烷-3-基) 环己基) 乙酰胺

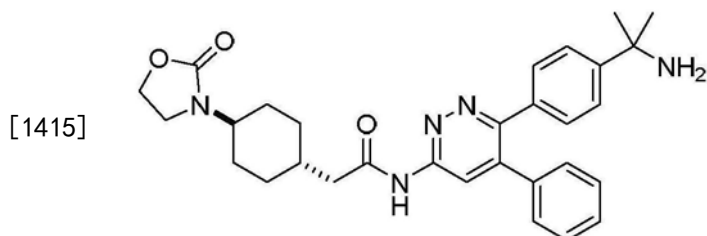


[1412] 步骤1: (2-(4-(6-(2-(反式-4-(2-氧代噁唑烷-3-基) 环己基) 乙酰氨基)-4-苯基吡啶-3-基) 苯基) 丙烷-2-基) 氨基甲酸叔丁酯: 将实施例42步骤3 (50.7mg) 于DCM (2ml) 中的悬浮液用1-氯-N,N,2-三甲基丙-1-烯-1-胺 (31μl, 0.234mmol) 处理并在室温下搅拌2小时。用实施例63步骤2的产物 (45mg, 0.112mmol) 于吡啶 (500μl, 6.18mmol) 中的溶液处理混合物并在室温下搅拌所得混合物3小时。用水猝灭混合物, 分离各相并真空浓缩有机相。将残余物再溶解于DCM (10ml) 中并且用10% CuSO₄ (aq) (10ml) 处理并在室温下搅拌30分钟。分离各

相并真空浓缩有机相,得到呈浅黄色油状物的标题化合物(84mg,0.111mmol,81%纯度)。HPLC(方法1): R_T 2.59min。化合物含有残余的实施例63步骤2的产物。该物质不经进一步纯化即直接用于后续反应中

[1413] 步骤2:N-(5-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)-2-(反式-4-(2-氧代噁唑烷-3-基)环己基)乙酰胺:用TFA(500 μ l,6.49mmol)处理以上步骤1的产物(84mg,0.111mmol,81%纯度)于DCM(0.5ml)中的溶液并在室温下搅拌所得混合物2小时。真空浓缩混合物并且将残余物通过制备型HPLC(Waters FractionLynx,Waters X-Bridge Prep-C18,5 μ m,19 \times 50mm柱,35-65%MeCN/10mM碳酸氢铵(aq))纯化,得到呈透明无色玻璃状物的标题化合物(13mg,0.025mmol,98%纯度)。LCMS(方法2): m/z 513(M+H)⁺,1.91min。¹H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 10.60(s,1H),8.32-8.29(m,1H),8.15(s,1H),7.42(d,J=8.5Hz,2H),7.35-7.30(m,3H),7.20-7.15(m,2H),7.06(d,J=8.5Hz,2H),4.22(dd,J=8.7,7.2Hz,2H),3.50-3.40(m,3H),2.54(s,1H),2.33(d,J=6.8Hz,2H),2.15(br s,1H),1.84-1.62(m,5H),1.53-1.39(m,2H),1.33(s,6H),1.15-1.07(m,2H)。

[1414] 实施例65:N-(6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡嗪-3-基)-2-(反式-4-(2-氧代噁唑烷-3-基)环己基)乙酰胺

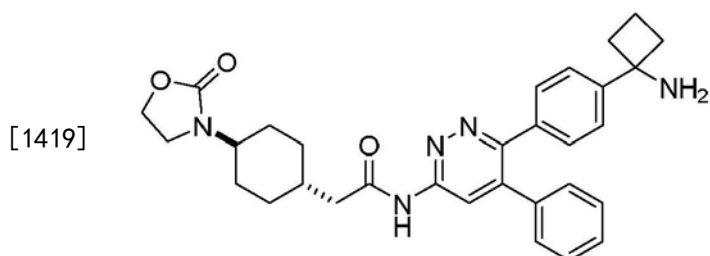


[1416] 步骤1:2-(4-(6-(2-(反式-4-(2-氧代噁唑烷-3-基)环己基)乙酰胺基)-4-苯基吡嗪-3-基)苯基)丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯:将实施例42步骤3的产物(59mg)于DCM(5ml)中的悬浮液用1-氯-N,N,2-三甲基丙-1-烯-1-胺(36 μ l,0.272mmol)处理并在室温下搅拌1小时。将混合物用实施例30步骤1的产物(50mg)于吡啶(2ml,24.7mmol)中的溶液处理并在室温下搅拌过夜。将反应混合物倒入1M HCl(aq)(50ml)中并用DCM(3 \times 100ml)萃取。将合并的萃取物用盐水(100ml)洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过柱色谱法(12g滤筒,0-100%EtOAc/异己烷)纯化,得到呈白色固体的标题化合物(44mg,65 μ mol,90%纯度)。¹H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 11.28(s,1H),8.35(s,1H),7.72-7.50(m,2H),7.40-7.33(m,2H),7.30-7.11(m,6H),4.28-4.18(m,3H),3.55-3.40(m,3H),2.41(d,J=6.7Hz,2H),1.85-1.57(m,5H),1.53-1.39(m,8H),1.33(s,9H),1.18-0.97(m,2H)。化合物含有残余的4%w/w残余DCM和6%w/w残余EtOAc。此物质不经进一步干燥即用于后续反应中。

[1417] 步骤2:N-(6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡嗪-3-基)-2-(反式-4-(2-氧代噁唑烷-3-基)环己基)乙酰胺:用TFA(0.5ml,6.49mmol)处理以上步骤1的产物(40mg,59 μ mol,90%纯度)于DCM(1ml)中的搅拌溶液并在室温下搅拌所得混合物1小时。真空浓缩混合物并将残余物溶解于DCM(100ml)中并且接着依序用饱和NaHCO₃(aq)(2 \times 50ml)和盐水(50ml)洗涤。将有机相经MgSO₄干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过柱色谱法(12g滤筒,0-15%MeOH/DCM)纯化,得到呈白色固体的标题化合物(22mg,43 μ mol)。LCMS(方法1): m/z 514(M+H)⁺,512(M-H)⁻,1.35min。¹H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 11.27(s,1H),8.35(s,1H),7.51-7.44(m,2H),7.42-7.35(m,3H),7.29-7.23(m,4H),4.30-4.18(m,2H),3.55-3.41(m,3H),

2.40 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 2.01 (s, 2H), 1.87-1.62 (m, 5H), 1.57-1.41 (m, 2H), 1.35 (s, 6H), 1.22-1.06 (m, 2H)。

[1418] 实施例66: N-(6-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-5-苯基吡嗪-3-基)-2-(反式-4-(2-氧代噁唑烷-3-基)环己基)乙酰胺

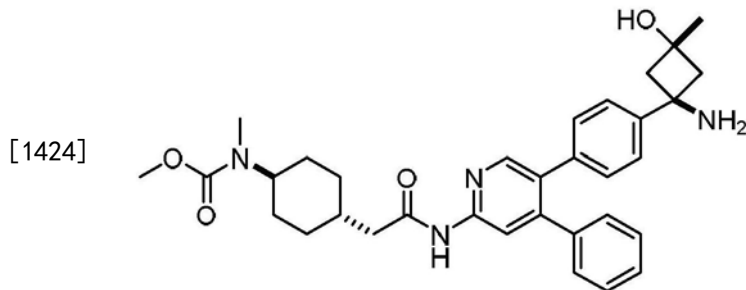


[1420] 步骤1: (1-(4-(6-氨基-4-苯基吡嗪-3-基)苯基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯: 将6-氯-5-苯基吡嗪-3-胺 (315mg, 1.53mmol, 根据US2008/0045536制备)、中间体8步骤1的产物 (629mg, 1.69mmol) 及四-(三苯基膦)钯 (0) (177mg, 0.153mmol) 合并于二噁烷 (5ml) 中并且用 2M Na_2CO_3 (aq) (1.7ml, 3.40mmol) 处理。用氮气使反应混合物脱气5分钟并且接着在 90°C 下加热过夜。冷却后, 使混合物在 DCM (50ml) 与水 (50ml) 之间分配, 将有机层分离, 经 MgSO_4 干燥, 过滤并真空浓缩。将残余物通过柱色谱法 (40g 滤筒, 0-5% MeOH/DCM) 纯化, 得到呈黄色泡沫的标题化合物 (214mg, 0.488mmol, 95% 纯度)。LCMS (方法1): m/z 417 ($\text{M}+\text{H}^+$), 1.63min。

[1421] 步骤2: (1-(4-(6-(2-(反式-4-(2-氧代噁唑烷-3-基)环己基)乙酰氨基)-4-苯基吡嗪-3-基)苯基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯: 将实施例42步骤3的产物 (57mg) 于 DCM (5ml) 中的溶液用 1-氯-N,N,2-三甲基丙-1-烯-1-胺 (35 μL , 0.265mmol) 处理并在室温下搅拌2小时。添加以上步骤1的产物 (50mg, 0.114mmol, 95% 纯度) 于吡啶 (2ml, 24.7mmol) 中的溶液并在室温下搅拌混合物过夜, 接着使其在 DCM (80ml) 与 1M HCl (aq) (50ml) 之间分配。分离有机层, 使其通过相分离滤筒并真空浓缩。将主要含有 (1-(4-(6-(2-(反式-4-(2-氧代噁唑烷-3-基)环己基)-N-(2-(反式-4-(2-氧代噁唑烷-3-基)环己基)乙酰基)乙酰氨基)-4-苯基吡嗪-3-基)苯基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯的残余物通过柱色谱法 (12g 滤筒, 0-100% EtOAc/异己烷) 纯化。将该物质溶解于 MeOH (3ml) 中, 用添加的 K_2CO_3 (20mg) 处理并在室温下搅拌30分钟。使混合物在 DCM (30ml) 与水 (30ml) 之间分配, 将有机层分离, 经 MgSO_4 干燥, 过滤并真空浓缩。将残余物通过柱色谱法 (4g 滤筒, 0-100% EtOAc/异己烷) 纯化, 得到呈白色泡沫的标题化合物 (48mg, 74 μmol , 97% 纯度)。LCMS (方法1): m/z 626 ($\text{M}+\text{H}^+$), 2.47min。

[1422] 步骤3: N-(6-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-5-苯基吡嗪-3-基)-2-(反式-4-(2-氧代噁唑烷-3-基)环己基)乙酰胺: 使用与实施例65中基本上相同的程序, 由以上步骤2的产物 (47mg, 73 μmol , 97% 纯度) 和 TFA (0.5ml, 6.49mmol) 于 DCM (4ml) 中反应, 分离出呈白色固体的标题化合物。LCMS (方法1): m/z 526 ($\text{M}+\text{H}^+$), 524 ($\text{M}-\text{H}^-$), 1.40min。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.28 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.40-7.26 (m, 9H), 4.30-4.17 (m, 2H), 3.51-3.41 (m, 3H), 2.42-2.32 (m, 4H), 2.19 (br s, 2H), 2.10-1.93 (m, 3H), 1.85-1.60 (m, 6H), 1.53-1.42 (m, 2H), 1.19-1.08 (m, 2H)。

[1423] 实施例67: (反式-4-(2-((5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯



[1425] 步骤1: (5-(4-(反式-1-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯: 用 N_2 使磷酸三钾(0.512g, 2.61mmol)于水(4ml)中的溶液脱气。30分钟后, 将该溶液用2-甲基四氢呋喃(20ml)稀释并且用中间体20步骤3的产物(0.5g, 1.31mmol)、((1r, 3r)-3-羟基-3-甲基-1-(4-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯(0.724g, 1.44mmol, 根据Org. Process Res. Dev., 2012, 16, 1069制备)、磷酸三钾(0.512g, 2.61mmol)及1, 1'-双-(二异丙基膦基)二茂铁(0.055g, 0.130mmol)处理。将混合物用 N_2 脱气, 接着在50℃下加热18小时。将反应混合物冷却至室温, 通过Celite®过滤, 用MeCN(2×50ml)洗涤, 并在真空中浓缩, 得到黄色固体。使残余物在DCM(50ml)与水(50ml)之间分配并分离各相。将有机相经 $MgSO_4$ 干燥, 过滤并真空浓缩。将残余物通过柱色谱法(40g滤筒, 0-100%EtOAc/异己烷)纯化, 得到呈粘性褐色油状物的标题化合物(274mg, 0.458mmol, 97%纯度)。LCMS(方法1): m/z 580 (M+H)⁺, 2.71min。

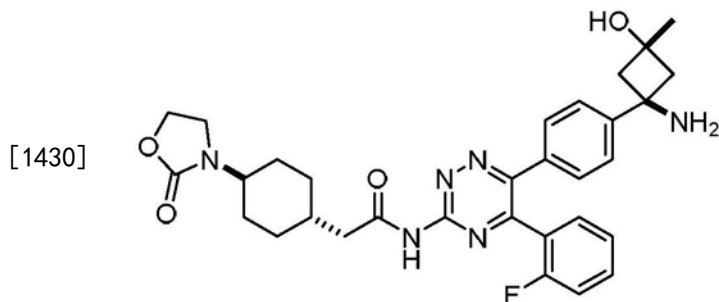
[1426] 步骤2: (反式-1-(4-(6-氨基-4-苯基吡啶-3-基)苯基)-3-羟基-3-甲基环丁基)氨基甲酸叔丁酯: 将以上步骤1的产物(274mg, 0.473mmol)与钯(40mg, 10%w/w于碳上, 39型糊剂)合并于THF(3ml)和MeOH(4ml)中。在室温下, 在 H_2 气氛下(5巴压力)搅拌混合物18小时。过滤混合物, 真空浓缩滤液并且将残余物通过柱色谱法(12g滤筒, 0-10%MeOH/DCM)纯化, 得到呈褐色固体的标题化合物(151mg, 0.332mmol, 98%纯度)。LCMS(方法1): m/z 446 (M+H)⁺, 1.41min。

[1427] 步骤3: (反式-4-(2-((5-(4-(反式-1-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯: 使用与实施例65步骤1中基本上相同的程序, 由以上步骤2的产物(50mg, 0.110mmol, 98%纯度)、实施例56步骤3的产物(58mg, 0.228mmol, 90%纯度)、1-氯-N, N, 2-三甲基丙-1-烯-1-胺(35μl, 0.265mmol)于吡啶(2ml)和DCM(4ml)中反应, 分离出呈白色固体的标题化合物(42mg, 51μmol, 80%纯度)。LCMS(方法1): m/z 657 (M+H)⁺, 2.44min。

[1428] 步骤4: (反式-4-(2-((5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯: 用TFA(0.5ml, 6.49mmol)处理以上步骤3的产物(41mg, 50μmol)于DCM(4ml)中的溶液并搅拌所得混合物20小时。真空浓缩混合物并使残余物在DCM(40ml)与饱和 $NaHCO_3$ (aq)(20ml)之间分配。将有机相分离并经 $MgSO_4$ 干燥, 接着过滤并真空浓缩。将残余物通过柱色谱法(12g滤筒, 0-10%MeOH/DCM)纯化, 得到胶状物。将该物质通过制备型HPLC(Waters FractionLynx, Waters X-Bridge Prep-C18, 5μm, 19×50mm柱, 35-65%MeCN/10mM碳酸氢铵)进一步纯化, 得到呈白色固体的标题化合物(12mg, 21μmol, 99%纯度)。LCMS(方法1): m/z 557 (M+H)⁺, 555 (M-H)⁻, 1.44min。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.61 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.34-7.32 (m, 5H), 7.20-7.18 (m, 2H), 7.09 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 4.79 (s, 1H), 3.79 (br s, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.36-2.32 (m, 4H), 2.33 (br s, 2H), 2.17-2.14 (m, 2H), 1.84-1.64 (m, 3H), 1.60-1.45 (m, 7H), 1.15-1.05 (m, 2H)。

[1429] 实施例68:N-(6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-(2-氟苯基)-1,2,4-三嗪-3-基)-2-(反式-4-(2-氧代噁唑烷-3-基)环己基)乙酰胺



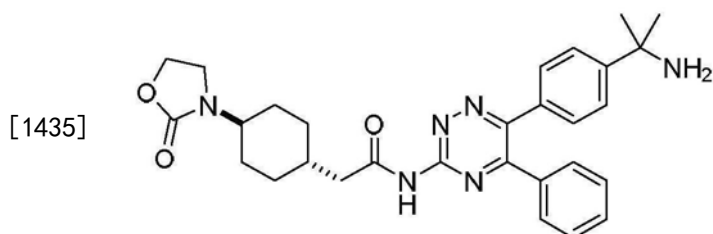
[1431] 步骤1:6-溴-5-(2-氟苯基)-1,2,4-三嗪-3-胺:将5-(2-氟苯基)-1,2,4-三嗪-3-胺的溶液(3.96g, 20.8mmol, 根据WO 2010046780制备)溶解于DMF(10ml)中并冷却至 -25°C 。将混合物用NBS(11.1g, 62.5mmol)于DMF(15ml)中的溶液处理并使其升温至室温并搅拌过夜。将混合物倒入饱和 NaHCO_3 (aq)(200ml)中并用醚($3 \times 200\text{ml}$)萃取。将合并的有机相经 MgSO_4 干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过柱色谱法(80g滤筒, 0-10%MeOH/DCM)纯化,得到呈浅黄色固体的标题化合物(1.5g, 5.52mmol, 99%纯度)。LCMS(方法1): m/z 269 ($\text{M}+\text{H}^+$), 1.66min。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.80-7.53 (m, 4H), 7.45-7.33 (m, 2H)。

[1432] 步骤2:N-(6-溴-5-(2-氟苯基)-1,2,4-三嗪-3-基)-2-(反式-4-(2-氧代噁唑烷-3-基)环己基)-N-(2-(4-(2-氧代噁唑烷-3-基)环己基)乙酰基)乙酰胺:使用与实施例65步骤1中基本上相同的程序,由以上步骤1的产物(200mg, 0.736mmol, 99%纯度)、实施例42步骤3的产物(422mg)、1-氯-N,N,2-三甲基丙-1-烯-1-胺(0.251ml, 1.90mmol)于吡啶(5ml)和DCM(5ml)中反应,分离出呈白色固体的标题化合物(411mg, 0.598mmol)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.79-7.69 (m, 2H), 7.56-7.42 (m, 2H), 4.29-4.16 (m, 4H), 3.52-3.36 (m, 6H), 2.58 (d, $J=6.2\text{Hz}$, 4H), 1.83-1.57 (m, 10H), 1.45 (qd, $J=12.7, 3.2\text{Hz}$, 4H), 1.15-1.02 (m, 4H)。

[1433] 步骤3:N-(6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-(2-氟苯基)-1,2,4-三嗪-3-基)-2-(反式-4-(2-氧代噁唑烷-3-基)环己基)乙酰胺:用 Na_2CO_3 (74mg, 0.698mmol)于水(1ml)中的溶液处理(反式-3-羟基-3-甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯(103mg, 0.256mmol, 根据Org.Process Res.Dev., 2012, 16, 1069制备)和以上步骤2的产物(160mg, 0.233mmol)于二噁烷(5ml)中的搅拌溶液并且用 N_2 使所得混合物脱气5分钟,并且接着添加SPhos Precatalyst 3G(9mg, 0.012mmol)。在 100°C 下加热所得混合物1小时。将混合物倒入水(100ml)中并用EtOAc($3 \times 50\text{ml}$)萃取。将合并的萃取物用盐水(50ml)洗涤,经 MgSO_4 干燥,过滤并真空浓缩。将残余物溶解于DCM(2ml)中并且用TFA(1ml)处理。在室温下搅拌所得混合物1小时,并且接着真空浓缩。将残余物溶解于DCM(50ml)中并依序用 NaHCO_3 (aq)($2 \times 50\text{ml}$)和盐水(50ml)洗涤,接着经 MgSO_4 干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过柱色谱法(12g滤筒, 0-15%MeOH/DCM)纯化,得到呈浅黄色固体的标题化合物(35mg, 59.8 μmol , 98%纯度)。LCMS

(方法1): m/z 575 (M+H)⁺, 573 (M-H)⁻, 1.10min. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.26 (s, 1H), 7.72 (td, J=7.5, 1.8Hz, 1H), 7.62-7.53 (m, 1H), 7.48-7.33 (m, 5H), 7.25-7.16 (m, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.30-4.19 (m, 2H), 3.56-3.40 (m, 3H), 2.46 (d, J=6.6Hz, 2H), 2.39-2.31 (m, 2H), 2.19-2.12 (m, 2H), 1.88-1.61 (m, 5H), 1.55-1.40 (m, 5H), 1.21-1.06 (m, 2H)。

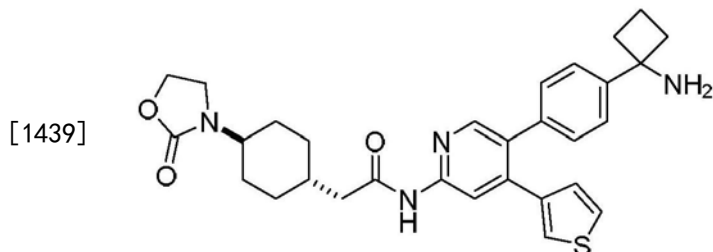
[1434] 实施例69:N-(6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基-1,2,4-三嗪-3-基)-2-(反式-4-(2-氧代噁唑烷-3-基)环己基)乙酰胺



[1436] 步骤1:N-(6-溴-5-苯基-1,2,4-三嗪-3-基)-2-(反式-4-(2-氧代噁唑烷-3-基)环己基)-N-(2-(反式-4-(2-氧代噁唑烷-3-基)环己基)乙酰基)乙酰胺:将实施例42步骤3的产物(453mg)于DCM(5ml)中的悬浮液用1-氯-N,N,2-三甲基丙-1-烯-1-胺(0.269ml, 2.03mmol)处理并在室温下搅拌2小时。用6-溴-5-苯基-1,2,4-三嗪-3-胺(200mg, 0.797mmol, 根据J. Med. Chem., 2012, 55, 1898制备)于吡啶(5ml, 61.8mmol)中的溶液处理混合物并在室温下搅拌所得混合物过夜。将反应混合物倒入1M HCl(aq)(50ml)中并用DCM(3×100ml)萃取。将合并的萃取物用盐水(100ml)洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过柱色谱法(40g滤筒, 0-100% EtOAc/异己烷)纯化,得到呈白色固体的标题化合物(294mg, 0.439mmol)。LCMS(方法1): m/z 669 (M+H)⁺, 2.22min。

[1437] 步骤2:N-(6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基-1,2,4-三嗪-3-基)-2-(反式-4-(2-氧代噁唑烷-3-基)环己基)乙酰胺:将Na₂CO₃(85mg, 0.806mmol)于水(1ml)中的溶液添加至中间体2步骤2的产物(107mg, 0.296mmol)及以上步骤1的产物(180mg, 0.269mmol)于二噁烷(5ml)中的搅拌溶液中。使所得混合物脱气5分钟,并且接着添加四-(三苯基磷)钼(0)(31.1mg, 0.027mmol)并在90℃下加热所得混合物过夜。将反应混合物倒入水(100ml)中并用EtOAc(3×50ml)萃取。将合并的萃取物用盐水(50ml)洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并真空浓缩。将残余物溶解于DCM(2ml)中并且接着添加TFA(1ml, 13.0mmol),并在室温下搅拌反应混合物1小时。真空浓缩混合物。为去除残余TFA,将残余物三次再悬浮于甲苯(20ml)中并真空浓缩。将残余物通过制备型HPLC(Varian PrepStar, Waters X-Bridge Prep-C18, 5 μ m, 19×50mm柱, 20-40% MeCN/10mM碳酸氢铵(aq))纯化,得到呈白色固体的标题化合物(22mg, 0.042mmol, 99%纯度)。LCMS(方法1): m/z 515 (M+H)⁺, 513 (M-H)⁻, 1.21min. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.18 (s, 1H), 7.59-7.46 (m, 5H), 7.43-7.37 (m, 4H), 4.29-4.18 (m, 2H), 3.56-3.41 (m, 3H), 2.47 (d, J=6.6Hz, 2H), 2.01 (s, 1H), 1.89-1.75 (m, 2H), 1.74-1.63 (m, 2H), 1.57-1.43 (m, 2H), 1.37 (s, 6H), 1.22-1.06 (m, 2H)。

[1438] 实施例70:N-(5-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-4-(噻吩-3-基)吡啶-2-基)-2-(反式-4-(2-氧代噁唑烷-3-基)环己基)乙酰胺



[1440] 步骤1: (4-(噻吩-3-基)吡啶-2-基)氨基甲酸苯甲酯:用N₂使中间体20步骤1的产物(1g, 3.26mmol)、噻吩-3-基硼酸(0.625g, 4.88mmol)、XPhos Precatalyst 2G(26mg, 0.033mmol)及4M K₃PO₄(aq)(1.83ml, 7.33mmol)于二噁烷(20ml)中的溶液脱气10分钟并在60℃下加热所得溶液1小时。将反应混合物冷却至室温并通过**Celite®**过滤,用DCM(100ml)洗涤并且用水(50ml)洗涤滤液。将有机相经MgSO₄干燥,过滤并在真空中去除溶剂。将残余物自DCM/异己烷再结晶。将所得固体过滤,用异己烷冲洗并在真空中干燥,得到呈白色固体的标题化合物(0.569g, 1.80mmol, 98%纯度)。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ9.15(s, 1H), 8.31(s, 1H), 8.23(dd, J=5.3, 0.8Hz, 1H), 7.72(dd, J=2.9, 1.4Hz, 1H), 7.56-7.31(m, 7H), 7.13(dd, J=5.3, 1.6Hz, 1H), 5.29(s, 2H)。

[1441] 步骤2: (5-溴-4-(噻吩-3-基)吡啶-2-基)氨基甲酸苯甲酯:将以上步骤1的产物(0.460g, 1.45mmol, 98%纯度)于DCM(20ml)中的溶液冷却至0℃并用NBS(0.396g, 2.22mmol)处理。在室温下,在暗处搅拌所得溶液24小时。再添加NBS(0.396g, 2.22mmol)并在室温下,在暗处搅拌所得溶液3天。将有机相用水(30ml)洗涤并真空浓缩。用MeOH(20ml)研磨残余物。将所得固体过滤,用MeOH冲洗,并在真空中干燥,得到呈灰白色固体的标题化合物(0.306g, 0.676mmol, 86%纯度)。LCMS(方法1): m/z 389 (M+H)⁺, 2.72min。

[1442] 步骤3: (5-(4-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)环丁基)苯基)-4-(噻吩-3-基)吡啶-2-基)氨基甲酸苯甲酯:用N₂使4M K₃PO₄(aq)的溶液(385μl, 1.54mmol)脱气20分钟。在单独小瓶中,用N₂使以上步骤2的产物(300mg, 0.663mmol, 86%纯度)、中间体8步骤1的产物(345mg, 0.925mmol)、乙酸钯(II)(17.3mg, 0.077mmol)及DIPPF(32.2mg, 0.077mmol)于2-甲基四氢呋喃(6ml)中的溶液脱气20分钟。合并所述溶液并继续脱气5分钟。在50℃下加热所得混合物18小时。将反应混合物冷却至室温并通过**Celite®**过滤,用DCM(100ml)洗脱,并且用水(50ml)洗涤滤液。将有机相经MgSO₄干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过柱色谱法(12g滤筒, 0-50%EtOAc/异己烷)部分纯化,得到标题化合物(0.428g)。该物质不经进一步纯化即直接用于后续反应中。

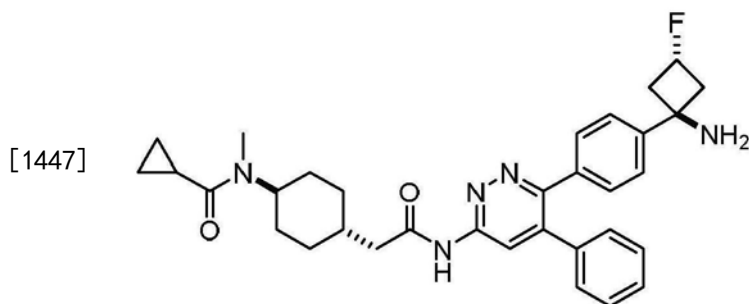
[1443] 步骤4: (1-(4-(6-氨基-4-(噻吩-3-基)吡啶-3-基)苯基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯:将以上步骤3的产物(0.420g)溶解于MeOH(10ml)和THF(10ml)的混合物中。在ThalesNano**H-Cube®**流式反应器(10%Pd/C, 30×4mm, 全氢气模式, 50℃, 1ml/min流速, 8遍)中使反应混合物氢化,并且接着真空浓缩。将残余物通过柱色谱法(40g滤筒, 0-80%EtOAc/异己烷)纯化,得到呈浅黄色固体的标题化合物(0.106g, 0.240mmol, 96%纯度)。LCMS(方法1): m/z 422 (M+H)⁺, 1.67min。

[1444] 步骤5: (1-(4-(6-(2-(反式-4-(2-氧代噁唑烷-3-基)环己基)乙酰氨基)-4-(噻吩-3-基)吡啶-3-基)苯基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯:使用与实施例65步骤1中基本上相同的程序,由实施例42步骤3的产物(41.6mg)、1-氯-N,N,2-三甲基丙-1-烯-1-胺(0.025ml,

0.192mmol)、以上步骤4的产物(38.6mg, 0.088mmol, 96%纯度)及吡啶(0.5ml)于DCM(2ml)中反应, 分离出呈白色固体的标题化合物(38mg, 0.057mmol, 95%纯度)。LCMS(方法1): m/z 631 (M+H)⁺, 2.54min。

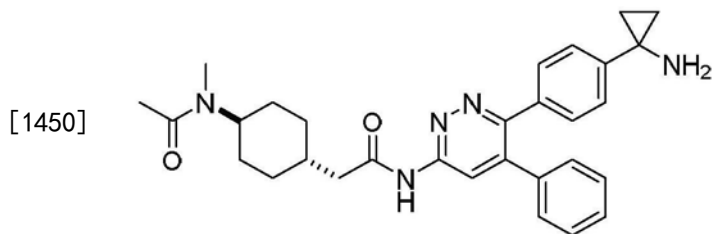
[1445] 步骤6: N-(5-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-4-(噻吩-3-基)吡啶-2-基)-2-(反式-4-(2-氧代噁唑烷-3-基)环己基)乙酰胺: 用TFA(0.5ml)处理以上步骤5的产物(38mg, 0.057mmol)于DCM(2ml)中的溶液并在室温下搅拌所得混合物1小时。将反应混合物用DCM(2ml)稀释并且用饱和NaHCO₃(aq)(4ml)猝灭。分离各相并真空浓缩有机相。用MeOH稀释残余物并将其装载至SCX柱上。用MeOH洗涤该柱并用0.7M氨的MeOH溶液洗脱产物。在真空中去除溶剂, 得到呈白色固体的标题化合物(25.3mg, 0.043mmol, 90%纯度)。LCMS(方法1): m/z 531 (M+H)⁺, 1.37min。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.24(d, J=3.2Hz, 2H), 7.47-7.38(m, 2H), 7.32-7.25(m, 2H), 7.25-7.17(m, 2H), 6.80(dd, J=4.3, 2.0Hz, 1H), 4.38-4.27(m, 2H), 3.68-3.53(m, 3H), 2.66-2.52(m, 2H), 2.38(d, J=7.0Hz, 2H), 2.33-2.23(m, 2H), 2.16-2.04(m, 1H), 1.99-1.88(m, 2H), 1.85-1.75(m, 3H), 1.58(qd, J=12.7, 3.2Hz, 2H), 1.39-1.16(m, 4H)。

[1446] 实施例71: N-(反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-氟环丁基)苯基)-5-苯基吡嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基环丙烷甲酰胺



[1448] 将实施例27步骤2的产物(68.8mg)于DCM(5ml)中的悬浮液用1-氯-N,N,2-三甲基丙-1-烯-1-胺(0.039ml, 0.293mmol)处理并在室温下搅拌2小时。将混合物用实施例45步骤1的产物(50mg, 0.104mmol, 90%纯度)于吡啶(5ml, 61.8mmol)中的溶液处理并在室温下搅拌过夜。将反应混合物倒入1M HCl(aq)(50ml)中并用DCM(3×100ml)萃取。将合并的萃取物用盐水(100ml)洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并真空浓缩。将残余物通过柱色谱法(40g滤筒, 0-100%EtOAc/异己烷)纯化。将所得固体溶解于DCM(2ml)中并且用TFA(1ml)处理, 并在室温下搅拌1小时。真空浓缩混合物并将残余物溶解于DCM(50ml)中并依序用饱和NaHCO₃(aq)(2×50ml)和盐水(50ml)洗涤。将有机相经MgSO₄干燥, 过滤并真空浓缩。将残余物通过柱色谱法(12g滤筒, 0-15%MeOH/DCM)纯化, 得到呈白色固体的标题化合物(6mg, 10.6μmol, 98%纯度)。LCMS(方法1): m/z 556 (M+H)⁺, 554 (M-H)⁻, 1.53min。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) (4:3比率的两种旋转异构体) δ 11.32-11.18(m, 1H), 8.40-8.31(m, 1H), 7.45-7.24(m, 9H), 5.35(dp, J=57.4, 6.6Hz, 1H), 4.29-4.17(m, 1H, 主要), 4.06-3.95(m, 1H, 次要), 2.97(s, 3H, 主要), 2.71(s, 3H, 次要), 2.62-2.24(m, 6H, 被DMSO-d₅遮蔽), 2.06-1.41(m, 8H), 1.31-1.02(m, 2H), 0.76-0.63(m, 4H)。

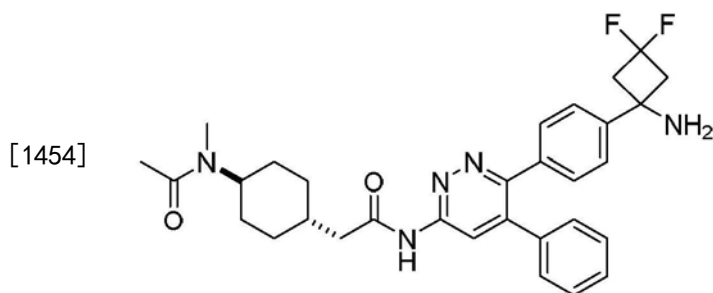
[1449] 实施例72: N-(6-(4-(1-氨基环丙基)苯基)-5-苯基吡嗪-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺



[1451] 步骤1: (1-(4-(6-氨基-4-苯基吡嗪-3-基)苯基)环丙基)氨基甲酸叔丁酯: 将6-氯-5-苯基吡嗪-3-胺 (150mg, 0.729mmol)、中间体10步骤2的产物 (262mg, 0.729mmol) 及 SPhos Precatalyst 3G (5.7mg, 7.3 μ mol) 合并于二噁烷 (5ml) 中并且用 2M Na₂CO₃ (aq) (0.821ml, 1.641mmol) 处理。将反应混合物用 N₂ 脱气 2 分钟, 并且接着加热至 90℃ 过夜。将混合物冷却至室温, 用 EtOAc (100ml) 稀释, 并且依序用水 (100ml) 和盐水 (100ml) 洗涤。将有机相经 MgSO₄ 干燥, 过滤并真空浓缩。将残余物通过柱色谱法 (12g 滤筒, 0-90% EtOAc/异己烷) 纯化, 得到呈棕褐色固体的标题化合物 (205mg)。该物质不经分析即直接用于后续反应中。

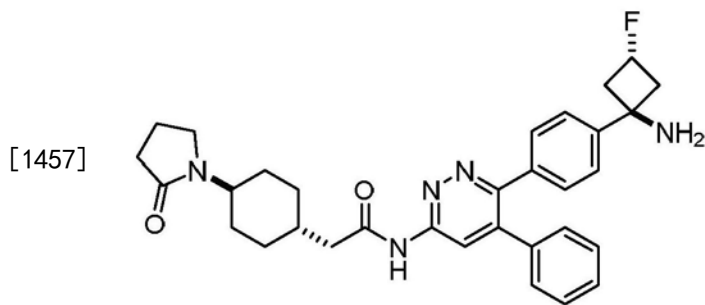
[1452] 步骤2: N-(6-(4-(1-氨基环丙基)苯基)-5-苯基吡嗪-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺: 使用与实施例71中基本上相同的程序, 由以上步骤1的产物 (50mg)、实施例1步骤5的产物 (45mg)、1-氯-N,N,2-三甲基丙-1-烯-1-胺 (33 μ l, 0.248mmol) 及吡啶 (2ml) 于 DCM (5ml) 中反应, 随后与 TFA (1ml) 于 DCM (2ml) 中反应, 分离出呈白色固体的标题化合物 (22mg, 0.044mmol)。LCMS (方法1): m/z 498 (M+H)⁺, 496 (M-H)⁻, 1.33min。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) (3:2 比率的两种旋转异构体) δ 11.26 (s, 1H, 次要), 11.25 (s, 1H, 主要), 8.34 (s, 1H), 7.44-7.34 (m, 3H), 7.32-7.17 (m, 6H), 4.24-4.17 (m, 1H, 主要), 3.61-3.50 (m, 1H, 次要), 2.79 (s, 3H, 主要), 2.67 (s, 3H, 次要), 2.43-2.36 (m, 2H), 2.02 (s, 3H, 次要), 1.96 (s, 3H, 主要), 1.86-1.70 (m, 3H), 1.68-1.42 (m, 4H), 1.28-1.04 (m, 2H), 1.02-0.87 (m, 4H)。

[1453] 实施例73: N-(6-(4-(1-氨基-3,3-二氟环丁基)苯基)-5-苯基吡嗪-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺



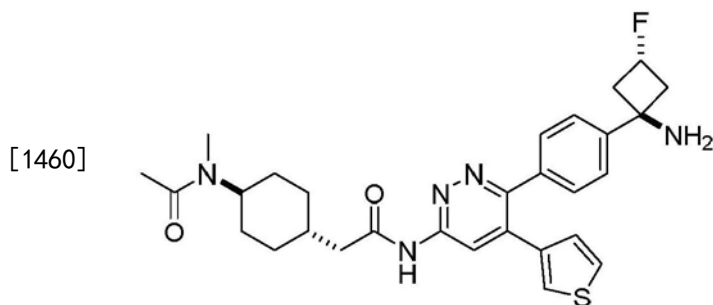
[1455] 使用与实施例71中基本上相同的程序, 由实施例60步骤1的产物 (50mg)、实施例1步骤5的产物 (59mg)、1-氯-N,N,2-三甲基丙-1-烯-1-胺 (37 μ l, 0.282mmol) 及吡啶 (5ml) 于 DCM (5ml) 中反应, 随后与 TFA (1ml) 于 DCM (2ml) 中反应, 分离出呈白色固体的标题化合物 (22mg, 0.044mmol)。LCMS (方法1): m/z 548 (M+H)⁺, 546 (M-H)⁻, 1.42min。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) (3:2 比率的两种旋转异构体) δ 11.29 (s, 1H, 次要), 11.27 (s, 1H, 主要), 8.36 (s, 1H, 次要), 8.36 (s, 1H, 主要), 7.45-7.35 (m, 5H), 7.35-7.30 (m, 2H), 7.30-7.23 (m, 2H), 4.30-4.16 (m, 1H, 主要), 3.63-3.49 (m, 1H, 次要), 3.08-2.92 (m, 2H), 2.84-2.69 (m, 3H), 2.79 (s, 3H, 主要), 2.67 (s, 3H, 次要), 2.47-2.37 (m, 4H), 2.02 (s, 3H, 次要), 1.96 (s, 3H, 主要), 1.87-1.39 (m, 6H), 1.28-1.06 (m, 2H)。

[1456] 实施例74:N-(6-(4-(反式-1-氨基-3-氟环丁基)苯基)-5-苯基哒嗪-3-基)-2-(反式-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)环己基)乙酰胺



[1458] 用DIPEA (0.095ml, 0.575mmol) 处理实施例48步骤3的产物 (51.8mg, 0.219mmol) 及 HATU (131mg, 0.345mmol) 于DMF (5ml) 中的搅拌溶液并在室温下搅拌所得混合物30分钟。添加实施例45步骤1的产物 (50mg, 0.104mmol, 90%纯度) 并在50℃下搅拌所得混合物过夜。将混合物倒入饱和NaHCO₃ (aq) (100ml) 中, 并且接着用EtOAc (3×50ml) 萃取。将合并的有机萃取物用盐水 (50ml) 洗涤, 经MgSO₄干燥并真空浓缩。将残余物溶解于DCM (2ml) 中并且用TFA (1ml) 处理, 并在室温下搅拌1小时。真空浓缩所得混合物并将残余物溶解于DCM (50ml) 中, 并且依序用饱和NaHCO₃ (aq) (2×50ml) 和盐水 (50ml) 洗涤。将有机相经MgSO₄干燥, 过滤并真空浓缩。将残余物通过柱色谱法 (12g滤筒, 0-15% MeOH/DCM) 纯化, 得到呈白色固体的标题化合物 (10mg, 0.018mmol, 98%纯度)。LCMS (方法1): m/z 542 (M+H)⁺, 540 (M-H)⁻, 1.43min。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.27 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.45-7.24 (m, 9H), 5.35 (dp, J=55.2, 8.5, 1H), 3.78-3.67 (m, 1H), 3.29 (t, J=7.0Hz, 2H), 2.60-2.54 (m, 2H), 2.45-2.29 (m, 4H), 2.20 (t, J=7.5Hz, 2H), 1.94-1.69 (m, 5H), 1.63-1.40 (m, 4H), 1.22-1.06 (m, 2H)。

[1459] 实施例75:N-(6-(4-(反式-1-氨基-3-氟环丁基)苯基)-5-(噻吩-3-基)哒嗪-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺



[1461] 步骤1:4-(噻吩-3-基)-1,2-二氢哒嗪-3,6-二酮:将Na₂CO₃ (s) (5.16g, 48.7mmol) 于水 (5ml) 中的溶液添加至噻吩-3-基硼酸 (2.49g, 19.5mmol) 及4-溴-1,2-二氢哒嗪-3,6-二酮 (3.1g, 16.2mmol) 于二噁烷 (100ml) 中的搅拌溶液中。用N₂使所得混合物脱气5分钟, 并且接着添加四-(三苯基膦) 钯 (0) (1.88g, 1.62mmol)。在90℃下加热混合物过夜。将反应混合物倒入水 (200ml) 中并且用EtOAc (2×200ml) 洗涤。使用1M HCl (aq) 将水相酸化至pH 3并且接着用EtOAc (5×150ml) 萃取。将合并的萃取物用盐水 (200ml) 洗涤, 经MgSO₄干燥并真空浓缩, 得到呈灰白色固体的标题化合物 (2.1g, 10.7mmol, 99%纯度)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.16 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.85-7.73 (m, 1H), 7.63 (dd, J=5.1, 3.0Hz, 1H), 7.45 (s, 1H)。

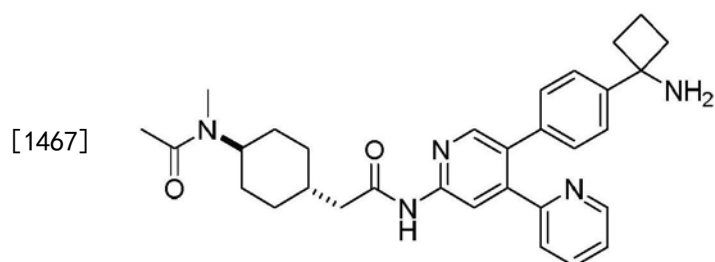
[1462] 步骤2:3,6-二氯-4-(噻吩-3-基)哒嗪:在105℃下,将以上步骤1的产物(2.1g, 10.7mmol, 99%纯度)于POCl₃(100ml, 10.8mmol)中加热4小时。真空浓缩所得溶液并将残余物溶解于DCM(500ml)中,并且用冰冷的饱和NaHCO₃(aq)(200ml)中和。用DCM(2×250ml)萃取水相,并将合并的有机相用盐水(200ml)洗涤,经MgSO₄干燥并真空浓缩,得到呈浅褐色固体的标题化合物(2.4g, 10.1mmol, 97%纯度)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.28(dd, J=3.0, 1.4Hz, 1H), 8.21(s, 1H), 7.79(dd, J=5.1, 2.9Hz, 1H), 7.62(dd, J=5.1, 1.4Hz, 1H)。

[1463] 步骤3:6-氯-5-(噻吩-3-基)哒嗪-3-胺:在回流下,将以上步骤2的产物(2.4g, 10.1mmol, 97%纯度)和2,4-二甲氧基苯甲胺(1.87ml, 12.5mmol)于二噁烷(50ml)中的溶液加热3天。将反应混合物用EtOAc(200ml)稀释,并且接着依序用水(100ml)和盐水(100ml)洗涤。将有机相经MgSO₄干燥,过滤并真空浓缩。将残余物溶解于DCM(50ml)中并且用TFA(20ml, 260mmol)处理。在室温下搅拌所得混合物过夜。真空浓缩反应混合物并将残余物溶解于DCM(200ml)中,并且用饱和NaHCO₃(aq)(2×200ml)洗涤。将有机相经MgSO₄干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过柱色谱法(40g滤筒, 0-100%EtOAc/异己烷)纯化,得到呈灰白色固体的标题化合物(736mg, 3.37mmol, 97%纯度)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ7.97(dd, J=2.9, 1.3Hz, 1H), 7.72(dd, J=5.0, 3.0Hz, 1H), 7.40(dd, J=5.0, 1.4Hz, 1H), 6.90(s, 1H), 6.66(s, 2H)。

[1464] 步骤4:(反式-1-(4-(6-氨基-4-(噻吩-3-基)哒嗪-3-基)苯基)-3-氟环丁基)氨基甲酸叔丁酯:将Na₂CO₃(s)(242mg, 2.287mmol)于水(1ml)中的溶液添加至以上步骤3的产物(220mg, 1.01mmol, 97%纯度)和中间体13步骤5的产物(407mg)于二噁烷(5ml)中的搅拌溶液中。用N₂使所得混合物脱气5分钟,并且接着添加四-(三苯基膦)钯(0)(120mg, 0.104mmol)并在90℃下加热混合物5小时。将反应混合物倒入水(100ml)中并用EtOAc(3×150ml)萃取。将合并的萃取物用盐水(100ml)洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过柱色谱法(12g滤筒, 0-100%EtOAc/异己烷)纯化,得到呈黄色固体的标题化合物(195mg, 0.421mmol, 95%纯度)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) (4:1比率的两种旋转异构体) δ7.64(s, 1H), 7.53-7.44(m, 2H), 7.29-7.18(m, 4H), 6.81(s, 1H), 6.78-6.69(m, 1H), 6.49(s, 2H), 5.22(dt, J=56.1, 6.5Hz, 1H), 3.08-2.85(m, 2H), 2.48-2.39(m, 2H), 1.34(br s, 9H, 主要), 1.18(br s, 9H, 次要)。

[1465] 步骤5:N-(6-(4-(反式-1-氨基-3-氟环丁基)苯基)-5-(噻吩-3-基)哒嗪-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺:使用与实施例71中基本上相同的程序,由以上步骤4的产物(70mg, 0.151mmol, 95%纯度)、实施例1步骤5的产物(85mg)、1-氯-N,N,2-三甲基丙-1-烯-1-胺(33μl, 0.248mmol)及吡啶(5ml)于DCM(5ml)中反应,随后与TFA(1ml)于DCM(2ml)中反应,分离出呈白色固体的标题化合物(32mg, 0.059mmol, 99%纯度)。LCMS(方法1):m/z 536(M+H)⁺, 534(M-H)⁻, 1.38min。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) (2:3比率的两种旋转异构体) δ11.24(s, 1H, 次要), 11.22(s, 1H, 主要), 8.422(s, 1H, 次要), 8.417(s, 1H, 主要), 7.66(dd, J=3.0, 1.3Hz, 1H), 7.58-7.54(m, 1H), 7.40(d, J=8.4Hz, 2H), 7.35(d, J=8.4Hz, 2H), 6.80(dd, J=5.0, 1.3Hz, 1H), 5.37(dp, J=56.7, 6.8Hz, 1H), 4.29-4.17(m, 1H, 主要), 3.62-3.49(m, 1H, 次要), 2.80(s, 3H, 主要), 2.67(s, 3H, 次要), 2.63-2.53(m, 2H), 2.48-2.35(m, 4H), 2.03(s, 3H, 次要), 1.97(s, 3H, 主要), 1.87-1.70(m, 3H), 1.67-1.42(m, 4H), 1.29-1.05(m, 2H)。

[1466] 实施例76:N-(5'-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺



[1468] 步骤1:[2,4'-联吡啶]-2'-基氨基甲酸苯甲酯:用N₂使中间体20步骤1的产物(8g, 26.0mmol)、双-(频哪醇合)二硼(7.94g, 31.3mmol)、乙酸钯(II)(0.292g, 1.30mmol)、乙酸钾(7.67g, 78.0mmol)及XPhos(1.24g, 2.60mmol)于二噁烷(100ml)中的悬浮液脱气10分钟。在90℃下加热所得溶液18小时。将反应混合物冷却至室温并通过**Celite®**过滤,用DCM(300ml)洗脱,并且接着经MgSO₄干燥,过滤并真空浓缩,得到粘性橙色固体。将该物质与2-溴吡啶(1.34ml, 14.0mmol)、4M K₃PO₄(aq)(7.88ml, 31.5mmol)及SPhos Precatalyst 3G(85mg, 0.105mmol)合并于二噁烷(70ml)中。用N₂使混合物脱气10分钟,并在90℃下加热所得溶液18小时。将反应混合物冷却至室温并通过**Celite®**过滤,用DCM(200ml)洗脱。在真空中去除溶剂并且将残余物通过柱色谱法(40g滤筒, 0-40%EtOAc/so己烷)纯化,得到呈浅黄色固体的标题化合物(2.27g, 7.22mmol, 97%纯度)。LCMS(方法1):m/z 306 (M+H)⁺, 2.03min。

[1469] 步骤2:(5'-溴-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸苯甲酯:用NBS(1.46g, 8.18mmol)处理以上步骤1的产物(2.27g, 7.22mmol, 97%纯度)于DCM(40ml)中的溶液并在室温下在暗处搅拌所得溶液18小时。再添加NBS(1.46g, 8.18mmol)并持续搅拌30小时。再添加NBS(730mg, 4.09mmol)并持续搅拌2天。用水(100ml)洗涤反应混合物。将有机相经MgSO₄干燥,过滤并在真空中去除溶剂,得到橙色固体。将该物质用MeOH(50ml)研磨,过滤并在真空中干燥,得到呈白色固体的标题化合物(1.97g)。该物质不经进一步纯化即直接用于后续反应中。

[1470] 步骤3:(5'-(4-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)环丁基)苯基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸苯甲酯:用N₂使以上步骤2的产物(300mg)、2MNa₂CO₃(aq)(878μl, 1.76mmol)、中间体8步骤1的产物(350mg, 0.937mmol)及Pd(dppf)Cl₂(28.6mg, 0.039mmol)于二噁烷(10ml)中的溶液脱气20分钟。在95℃下加热所得溶液18小时。将反应混合物冷却至室温并通过**Celite®**过滤,用DCM(100ml)洗脱。真空浓缩滤液并且将残余物通过柱色谱法(12g滤筒, 0-60%EtOAc/异己烷)纯化,得到呈橙色油状物的标题化合物(61.1mg, 0.103mmol, 93%纯度)。LCMS(方法1):m/z 551 (M+H)⁺, 2.76min。

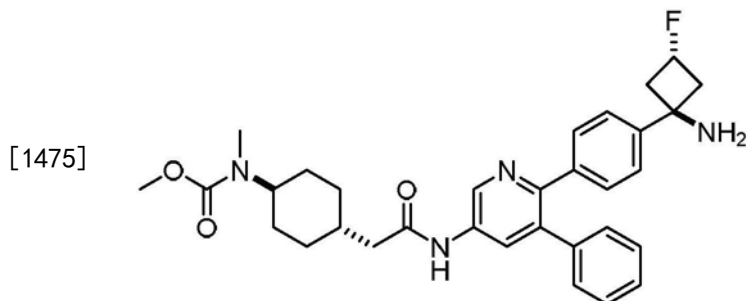
[1471] 步骤4:(1-(4-(6'-氨基-[2,4'-联吡啶]-3'-基)苯基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯:在ThalesNano**H-cube®**流式反应器(10%Pd/C, 30×4mm滤筒, 全氢气模式, 50℃, 1ml/min流速)中,使以上步骤3的产物(50mg, 0.085mmol, 93%纯度)于EtOH(2.5ml)和THF(2.5ml)的混合物中的溶液氢化。在真空中去除溶剂,得到呈黄色固体的标题化合物(16.9mg, 0.034mmol, 85%纯度)。LCMS(方法1):m/z 417 (M+H)⁺, 1.55min。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d)^δ 8.57(ddd, J=4.9, 1.7, 0.9Hz, 1H), 8.04(s, 1H), 7.33(td, J=7.7, 1.8Hz, 1H), 7.22(d, J=

8.1Hz, 2H), 7.10 (ddd, $J=7.5, 4.9, 1.1$ Hz, 1H), 7.01-6.96 (m, 2H), 6.83 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.06 (s, 1H), 2.55-2.34 (m, 3H), 2.37-2.08 (m, 3H), 2.08-1.93 (m, 1H), 1.86-1.69 (m, 1H), 1.32 (br s, 9H)。

[1472] 步骤5: (1-(4-(6'-(2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰氨基)-[2,4'-联吡啶]-3'-基)苯基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯: 使用与实施例65步骤1中基本上相同的程序, 由实施例1步骤5的产物 (17.3mg)、1-氯-N,N,2-三甲基丙-1-烯-1-胺 (0.025ml, 0.192mmol)、以上步骤4的产物 (16.9mg, 0.034mmol, 85%纯度) 及吡啶 (0.5ml) 于DCM (2ml) 中反应, 分离出呈白色固体的标题化合物 (14.7mg, 0.023mmol, 97%纯度)。LCMS (方法1): m/z 612 (M+H)⁺, 2.22min。

[1473] 步骤6: N-(5'-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺: 用TFA (0.5ml) 处理以上步骤5的产物 (14mg, 0.022mmol, 97%纯度) 于DCM (2ml) 中的溶液并在室温下搅拌所得溶液1小时。将反应混合物用DCM (2ml) 稀释并且用饱和NaHCO₃ (aq) (5ml) 猝灭。真空浓缩有机相并且将残余物通过柱色谱法 (4g滤筒, 0-10% MeOH/DCM) 纯化, 得到呈白色固体的标题化合物 (7.2mg, 0.014mmol, 99%纯度)。LCMS (方法1): m/z 512 (M+H)⁺, 1.31min。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) (4:3比率的两种旋转异构体) δ 8.58-8.54 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.70 (td, $J=7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.44-7.34 (m, 3H), 7.23-7.13 (m, 3H), 4.44-4.31 (m, 1H, 主要), 3.74-3.61 (m, 1H, 次要), 2.93 (s, 3H, 主要), 2.82 (s, 3H, 次要), 2.65-2.48 (m, 2H), 2.46-2.37 (m, 2H), 2.37-2.25 (m, 2H), 2.19-2.05 (m, 1H), 2.15 (s, 3H, 次要), 2.10 (s, 3H, 主要), 2.04-1.51 (m, 9H), 1.36-1.19 (m, 2H)。

[1474] 实施例77: (反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-氟环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯

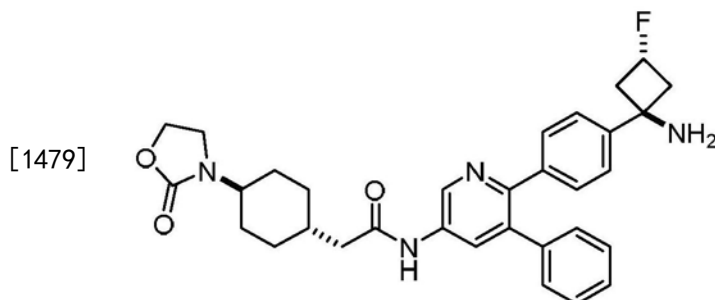


[1476] 步骤1: (反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-氟环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯: 使用与实施例65步骤1中基本上相同的程序, 由实施例56步骤3的产物 (29.6mg, 0.123mmol, 95%纯度)、1-氯-N,N,2-三甲基丙-1-烯-1-胺 (0.018ml, 0.136mmol)、中间体13 (28mg) 及吡啶 (0.5ml) 于DCM (2ml) 中反应, 分离出呈白色固体的标题化合物 (30.1mg, 0.042mmol, 90%纯度)。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.81 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.31-7.26 (m, 6H), 7.23-7.18 (m, 2H), 5.20 (dq, $J=56.3, 6.9$ Hz, 1H), 4.03-3.81 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.04-2.89 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.62-2.45 (m, 2H), 2.36 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.00-1.77 (m, 3H), 1.77-1.51 (m, 4H), 1.49-1.11 (m, 12H)。

[1477] 步骤2: (反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-氟环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯: 将以上步骤1的产物 (28.7mg,

0.041mmol, 90%纯度) 溶解于DCM (2ml) 中并且用TFA (500 μ l, 6.49mmol) 处理。在室温下搅拌所得溶液1小时。将反应混合物用DCM (2ml) 稀释并且用饱和NaHCO₃ (aq) (5ml) 猝灭。将有机相分离并真空浓缩。将残余物通过柱色谱法 (4g滤筒, 0-10% MeOH/DCM), 随后制备型HPLC (Waters FractionLynx, Waters X-Bridge Prep-C18, 5 μ m, 19 \times 50mm柱, 25-50MeCN/10mM碳酸氢铵) 纯化, 得到呈白色固体的标题化合物 (7.4mg, 0.013mmol, 97%纯度)。LCMS (方法1): m/z 545 (M+H)⁺, 1.67min。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.82 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.17 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.32-7.25 (m, 7H), 7.24-7.19 (m, 2H), 5.36 (dp, J=56.0, 6.4Hz, 1H), 4.00-3.85 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.75-2.64 (m, 3H), 2.63-2.50 (m, 3H), 2.36 (d, J=7.0Hz, 2H), 2.00-1.55 (m, 8H), 1.33-1.17 (m, 2H)。

[1478] 实施例78:N-(6-(4-(反式-1-氨基-3-氟环丁基) 苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(2-氧代噁唑烷-3-基) 环己基) 乙酰胺

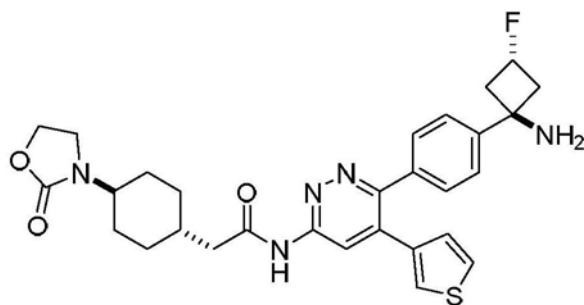


[1480] 步骤1: (反式-3-氟-1-(4-(5-(2-(反式-4-(2-氧代噁唑烷-3-基) 环己基) 乙酰胺基)-3-苯基吡啶-2-基) 苯基) 环丁基) 氨基甲酸叔丁酯: 使用与实施例65步骤1中基本上相同的程序, 由实施例42步骤3的产物 (29.4mg, 0.123mmol, 95%纯度)、1-氯-N,N,2-三甲基丙-1-烯-1-胺 (0.018ml, 0.136mmol)、中间体13 (28mg) 及吡啶 (0.5ml) 于DCM (2ml) 中反应, 分离出呈白色固体的标题化合物 (25.2mg, 0.031mmol, 80%纯度)。LCMS (方法1): m/z 643 (M+H)⁺, 2.32min。

[1481] 步骤2: N-(6-(4-(反式-1-氨基-3-氟环丁基) 苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(2-氧代噁唑烷-3-基) 环己基) 乙酰胺: 使用与实施例77步骤2中基本上相同的程序, 由以上步骤1的产物 (24.5mg, 0.030mmol, 80%纯度) 与TFA (0.5ml) 于DCM (2ml) 中反应, 分离出呈白色固体的标题化合物 (8.2mg, 0.014mmol)。LCMS (方法1): m/z 543 (M+H)⁺, 1.50min。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.83 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.16 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.32-7.26 (m, 7H), 7.24-7.18 (m, 2H), 5.36 (dp, J=56.1, 6.6Hz, 1H), 4.39-4.32 (m, 2H), 3.69-3.57 (m, 3H), 2.73-2.64 (m, 2H), 2.63-2.49 (m, 2H), 2.38 (d, J=7.0Hz, 2H), 2.05-1.75 (m, 5H), 1.61 (qd, J=13.1, 3.9Hz, 2H), 1.35-1.16 (m, 2H)。

[1482] 实施例79:N-(6-(4-(反式-1-氨基-3-氟环丁基) 苯基)-5-(噻吩-3-基) 哒嗪-3-基)-2-(反式-4-(2-氧代噁唑烷-3-基) 环己基) 乙酰胺

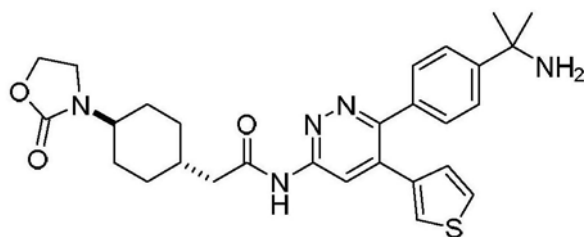
[1483]



[1484] 使用与实施例71中基本上相同的程序,由实施例75步骤4的产物(50mg, 0.107mmol, 95%纯度)、实施例42步骤3的产物(64.5mg, 0.270mmol, 95%纯度)、1-氯-N,N, 2-三甲基丙-1-烯-1-胺(41 μ l, 0.306mmol)及吡啶(2ml)于DCM(5ml)中反应,随后与TFA(1ml)于DCM(2ml)中反应,分离出呈白色固体的标题化合物(28mg, 0.050mmol, 99%纯度)。LCMS(方法1): m/z 550 ($M+H$)⁺, 548 ($M-H$)⁻, 1.40min。¹H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 11.23(s, 1H), 8.42(s, 1H), 7.66(dd, $J=2.9, 1.3$ Hz, 1H), 7.56(dd, $J=5.0, 2.9$ Hz, 1H), 7.45-7.31(m, 4H), 6.80(dd, $J=5.0, 1.3$ Hz, 1H), 5.37(dp, $J=56.8, 6.6$ Hz, 1H), 4.29-4.19(m, 2H), 3.53-3.42(m, 3H), 2.65-2.36(m, 6H), 1.88-1.62(m, 5H), 1.48(qd, $J=12.6, 3.3$ Hz, 2H), 1.26-1.05(m, 2H)。

[1485] 实施例80:N-(6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-(噻吩-3-基)哒嗪-3-基)-2-(反式-4-(2-氧代噁唑烷-3-基)环己基)乙酰胺

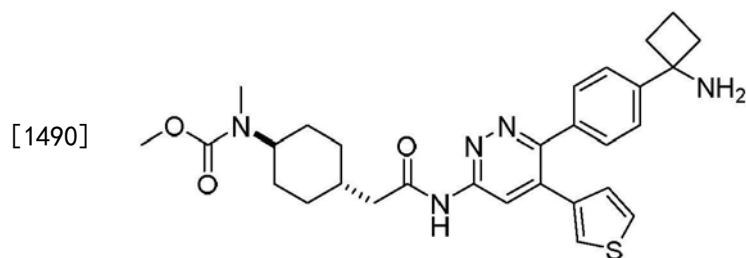
[1486]



[1487] 步骤1:(2-(4-(6-氨基-4-(噻吩-3-基)哒嗪-3-基)苯基)丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯:使用与实施例75步骤4中基本上相同的程序,由实施例75步骤3的产物(160mg, 0.733mmol, 97%纯度)、中间体2步骤2的产物(273mg, 0.756mmol)、四-(三苯基膦)钯(0)(87mg, 0.076mmol)、 Na_2CO_3 (s)(176mg, 1.66mmol)于水(1ml)和二噁烷(5ml)中反应,分离出呈黄色固体的标题化合物(70mg, 0.157mmol, 92%纯度)。¹H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 7.51-7.40(m, 2H), 7.31-7.10(m, 5H), 6.81(s, 1H), 6.78-6.71(m, 1H), 6.47(s, 2H), 1.49(s, 6H), 1.34(s, 9H)。

[1488] 步骤2:N-(6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-(噻吩-3-基)哒嗪-3-基)-2-(反式-4-(2-氧代噁唑烷-3-基)环己基)乙酰胺:使用与实施例71中基本上相同的程序,由以上步骤1的产物(50mg, 0.112mmol, 92%纯度)、实施例42步骤3的产物(69.2mg, 0.289mmol, 95%纯度)、1-氯-N,N, 2-三甲基丙-1-烯-1-胺(44 μ l, 0.329mmol)及吡啶(2ml)于DCM(5ml)中反应,随后与TFA(1ml)于DCM(2ml)中反应,分离出呈白色固体的标题化合物(7mg, 0.013mmol, 99%纯度)。LCMS(方法1): m/z 520 ($M+H$)⁺, 518 ($M-H$)⁻, 1.36min。¹H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 11.22(s, 1H), 8.41(s, 1H), 7.65(dd, $J=3.0, 1.3$ Hz, 1H), 7.60-7.48(m, 3H), 7.37-7.26(m, 2H), 6.80(dd, $J=5.0, 1.3$ Hz, 1H), 4.32-4.19(m, 2H), 3.57-3.42(m, 3H), 2.40(d, $J=6.8$ Hz, 2H), 1.93-1.62(m, 5H), 1.55-1.41(m, 1H), 1.39(s, 6H), 1.31-1.06(m, 3H)。

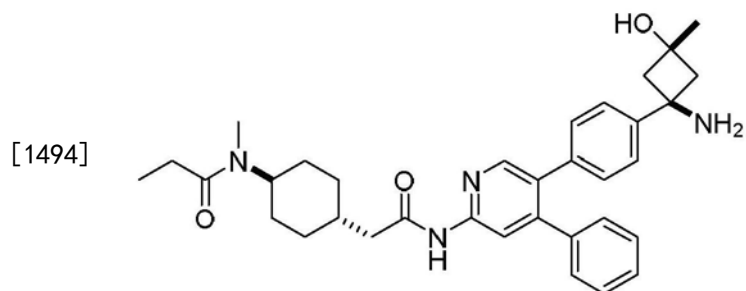
[1489] 实施例81: (反式-4-(2-((6-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-5-(噻吩-3-基)哒嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯



[1491] 步骤1: (1-(4-(6-氨基-4-(噻吩-3-基)哒嗪-3-基)苯基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯: 使用与实施例75步骤4中基本上相同的程序, 由实施例75步骤3的产物 (140mg, 0.593mmol, 97%纯度)、中间体8步骤1的产物 (247mg, 0.661mmol)、四-(三苯基膦) 钯 (0) (76mg, 0.066mmol)、 Na_2CO_3 (s) (154mg, 1.46mmol) 于水 (1ml) 和二噁烷 (5ml) 中反应, 分离出呈黄色固体的标题化合物 (33mg, 0.078mmol)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) (2:1比率的两种旋转异构体) δ 7.60-7.54 (br s, 1H), 7.47-7.43 (m, 2H), 7.33-7.29 (m, 2H), 7.24-7.18 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.76-6.72 (m, 1H), 6.47 (s, 2H), 2.43-2.30 (m, 4H), 1.87-1.69 (m, 2H), 1.34 (s, 9H, 主要), 1.21 (s, 9H, 次要)。

[1492] 步骤2: (反式-4-(2-((6-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-5-(噻吩-3-基)哒嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯: 使用与实施例71中基本上相同的程序, 由以上步骤1的产物 (33mg, 0.078mmol)、实施例56步骤3的产物 (67.8mg, 0.281mmol, 95%纯度)、1-氯-N,N,2-三甲基丙-1-烯-1-胺 (42 μ l, 0.319mmol) 及吡啶 (2ml) 于DCM (5ml) 中反应, 随后与TFA (1ml) 于DCM (2ml) 中反应, 分离出呈白色固体的标题化合物 (26mg, 0.049mmol)。LCMS (方法1): m/z 534 ($\text{M}+\text{H}^+$), 532 ($\text{M}-\text{H}^-$), 1.55min。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.22 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.67-7.63 (m, 1H), 7.55 (dd, $J=5.0, 3.0\text{Hz}$, 1H), 7.50-7.42 (m, 2H), 7.41-7.29 (m, 2H), 6.80 (dd, $J=5.0, 1.4\text{Hz}$, 1H), 3.92-3.70 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.46-2.32 (m, 4H), 2.18-1.96 (m, 3H), 1.88-1.43 (m, 8H), 1.23-1.05 (m, 2H)。

[1493] 实施例82: N-(反式-4-(2-((5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基丙酰胺



[1495] 步骤1: 2-(反式-4-(N-甲基丙酰氨基)环己基)乙酸乙酯: 用DIPEA (1.03ml, 6.20mmol), 随后丙酰氯 (0.479ml, 5.48mmol) 处理实施例1步骤3的产物 (1g, 4.77mmol) 于DCM (15ml) 中的悬浮液。在室温下搅拌所得混合物过夜。用饱和 NH_4Cl (aq) (20ml) 洗涤反应混合物, 分离各相并用DCM (20ml) 萃取水相。将有机相合并并依序用1M HCl (aq) (10ml)、饱和 NaHCO_3 (aq) (10ml) 和盐水 (10ml) 洗涤。将有机相经 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到呈橙色胶状物的标题化合物 (1.05g, 4.03mmol, 98%纯度)。 ^1H NMR (11:9比率的两种旋转异构体)

(400MHz, DMSO- d_6) δ 4.30-4.16 (m, 1H, 主要), 4.05 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.63-3.44 (m, 1H, 次要), 2.77 (s, 3H, 主要), 2.67 (s, 3H, 次要), 2.37-2.11 (m, 4H), 1.83-1.37 (m, 6H), 1.27-0.73 (m, 9H)。

[1496] 步骤2: 2-(反式-4-(N-甲基丙酰氨基)环己基)乙酸: 将以上步骤1的产物(1.05g, 4.03mmol, 98%纯度)溶解于THF(10ml)、MeOH(5ml)及1M LiOH(aq)(9.53ml, 9.53mmol)的混合物中并在室温下搅拌所得混合物过夜。将反应混合物浓缩至约10ml, 接着用DCM(10ml)洗涤。将水相用浓HCl酸化并用DCM(3×15 ml)萃取。将有机相合并, 经MgSO₄干燥, 过滤并真空浓缩, 得到胶状物。将该物质溶解于热异己烷(约20ml)中并使所得溶液冷却。通过过滤收集所得沉淀, 得到呈无色固体的标题化合物(652mg, 2.81mmol, 98%纯度)。¹H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 11.95 (s, 1H), 4.29-4.14 (m, 1H, 主要), 3.62-3.47 (m, 1H, 次要), 2.78 (s, 3H, 主要), 2.68 (s, 3H, 次要), 2.36-2.22 (m, 2H), 2.11 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 1.82-1.40 (m, 8H), 1.21-0.92 (m, 4H)。

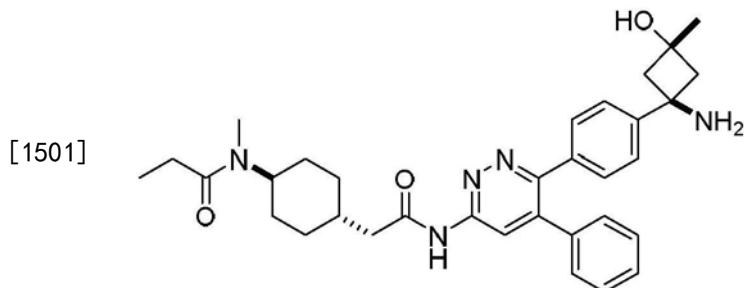
[1497] 步骤3: N-(反式-4-(2-((5-溴-4-苯基吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基丙酰胺: 将以上步骤2的产物(201mg, 0.865mmol, 98%纯度)于DCM(5ml)中的溶液用1-氯-N,N,2-三甲基丙-1-烯-1-胺(215 μ l, 1.61mmol)处理并搅拌1小时。添加吡啶(294 μ l, 3.45mmol), 随后添加5-溴-4-苯基吡啶-2-胺(200mg, 0.803mmol)。在室温下搅拌反应混合物过夜。通过添加饱和NH₄Cl(aq)(3ml)猝灭反应物并使其通过相分离滤筒。真空浓缩有机相并且将残余物通过柱色谱法(12g滤筒, 0-100%EtOAc/异己烷)纯化, 得到标题化合物(231mg, 0.494mmol, 98%纯度)。LCMS(方法1): m/z 458 (M+H)⁺, 2.37min。¹H NMR(7:5比率的两种旋转异构体)(400MHz, DMSO- d_6) δ 10.73 (s, 1H, 次要), 10.72 (s, 1H, 主要), 8.57 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.61-7.36 (m, 5H), 4.30-4.17 (m, 1H, 主要), 3.62-3.53 (m, 1H, 次要), 2.77 (s, 3H, 主要), 2.67 (s, 3H, 次要), 2.41-2.19 (m, 4H), 1.77 (d, $J=13.2$ Hz, 3H), 1.64-1.38 (m, 4H), 1.25-1.01 (m, 2H), 0.97 (m, 3H)。

[1498] 步骤4: (反式-3-羟基-3-甲基-1-(4-(6-(2-(反式-4-(N-甲基丙酰氨基)环己基)乙酰氨基)-4-苯基吡啶-3-基)苯基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯: 使用与中间体1步骤2中基本上相同的程序, 由以上步骤3的产物(50mg, 0.107mmol)、(反式-3-羟基-3-甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯(53mg, 0.131mmol, 根据Org.Process Res.Dev., 2012, 16, 1069制备)、四-(三苯基膦)钯(0)(12.6mg, 10.9 μ mol)及2M Na₂CO₃(aq)(136 μ l, 0.273mmol)于二噁烷(2ml)中反应, 分离出呈无色固体的标题化合物(23mg, 0.035mmol, 99%纯度)。LCMS(方法1): m/z 655 (M+H)⁺, 2.26min。

[1499] 步骤5: N-(反式-4-(2-((5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基丙酰胺: 将以上步骤4的产物(23mg, 0.035mmol, 99%纯度)溶解于DCM(3ml)中并且用TFA(126 μ l, 1.64mmol)处理。搅拌所得混合物1小时。将反应混合物装载至SCX柱上。用MeOH洗涤该柱并用0.7M氨的MeOH溶液洗脱产物。在真空中去除溶剂, 得到呈无色固体的标题化合物(17mg, 0.030mmol, 95%纯度)。LCMS(方法1): m/z 555 (M+H)⁺, 553 (M-H)⁻, 1.36min。¹H NMR(2:1比率的两种旋转异构体)(甲醇- d_4 , 400MHz) δ 8.30 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.42-7.34 (m, 2H), 7.34-7.09 (m, 7H), 4.46-4.30 (m, 1H, 主要), 3.81-3.61 (m, 1H, 次要), 2.91 (s, 3H, 主要), 2.81 (s, 3H, 次要), 2.76-2.59 (m, 2H),

2.52-2.33 (m, 6H), 2.07-1.50 (m, 10H), 1.38-1.18 (m, 2H), 1.12 (t, J=7.5Hz, 3H, 次要), 1.10 (t, J=7.5Hz, 3H, 次要)。

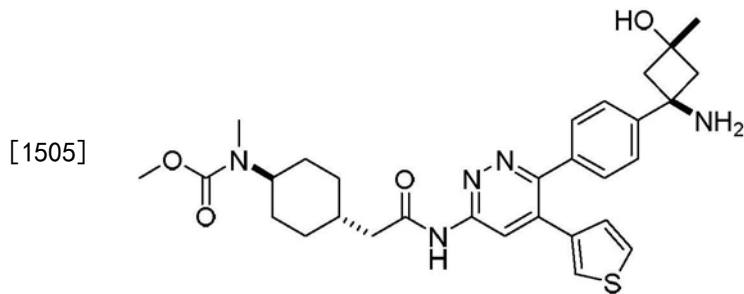
[1500] 实施例83: N-(反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基) 苯基)-5-苯基吡嗪-3-基) 氨基)-2-氧代乙基) 环己基)-N-甲基丙酰胺



[1502] 步骤1: (反式-3-羟基-3-甲基-1-(4-(6-(2-(反式-4-(N-甲基丙酰氨基) 环己基) 乙酰氨基)-4-苯基吡嗪-3-基) 苯基) 环丁基) 氨基甲酸叔丁酯: 使用与实施例82步骤3中基本上相同的程序, 由实施例82步骤2的产物 (24mg, 1.01mmol, 98%纯度)、实施例57步骤1的产物 (42mg, 0.089mmol, 95%纯度)、1-氯-N,N,2-三甲基丙-1-烯-1-胺 (25μl, 0.188mmol) 及吡啶 (35μl, 0.404mmol) 于DCM (5ml) 中反应, 分离出呈浅橙色固体的标题化合物 (8mg, 0.012mmol, 95%纯度)。HPLC (方法1): R_T 2.23min。

[1503] 步骤2: N-(反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基) 苯基)-5-苯基吡嗪-3-基) 氨基)-2-氧代乙基) 环己基)-N-甲基丙酰胺: 使用与实施例82步骤5中基本上相同的程序, 由以上步骤1的产物 (8mg, 0.012mmol, 95%纯度) 及TFA (7μl, 0.094mmol) 于DCM (1ml) 中反应, 分离出呈无色固体的标题化合物 (3mg, 5.5μmol, 95%纯度)。LCMS (方法1): m/z 556 (M+H)⁺, 554 (M-H)⁻, 1.39min。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.54-8.46 (m, 1H), 7.45-7.30 (m, 7H), 7.28-7.22 (m, 2H), 4.45-4.31 (m, 1H, 主要), 3.76-3.63 (m, 1H, 次要), 2.90 (s, 3H, 主要), 2.80 (s, 3H, 次要), 2.66 (d, 2H), 2.50-2.30 (m, 6H), 2.01-1.50 (m, 9H), 1.40-1.19 (m, 3H), 1.12 (t, J=7.4Hz, 3H, 次要), 1.11 (t, J=7.4Hz, 3H, 主要)。

[1504] 实施例84: (反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基) 苯基)-5-(噻吩-3-基) 吡嗪-3-基) 氨基)-2-氧代乙基) 环己基) (甲基) 氨基甲酸甲酯



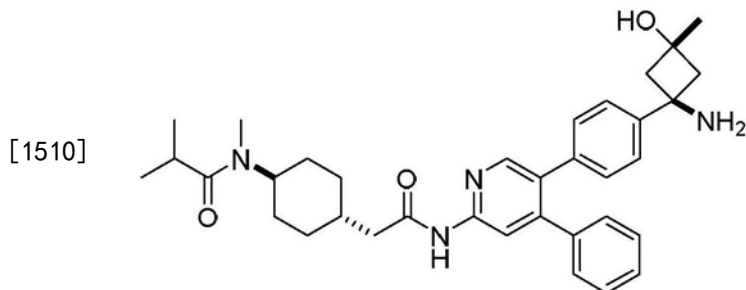
[1506] 步骤1: ((1r, 3r)-1-(4-(6-氨基-4-(噻吩-3-基) 吡嗪-3-基) 苯基)-3-羟基-3-甲基环丁基) 氨基甲酸叔丁酯: 使用与中间体1步骤2中基本上相同的程序, 由实施例75步骤3的产物 (100mg, 0.458mmol, 97%纯度)、(反式-3-羟基-3-甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 苯基) 环丁基) 氨基甲酸叔丁酯 (191mg, 0.472mmol, 根据 Org. Process Res. Dev., 2012, 16, 1069 制备)、四-(三苯基膦) 钯 (0) (54.6mg, 47μmol) 及 2M Na₂CO₃ (aq) (591μl, 1.18mmol) 于二噁烷中反应, 分离出呈无色固体的标题化合物 (63mg,

0.136mmol, 98%纯度)。HPLC(方法1): R_T 1.42min。

[1507] 步骤2: (反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-(噻吩-3-基)哒嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯: 在室温下, 将实施例56步骤3的产物(35.1mg, 0.138mmol, 90%纯度)、HATU(58.2mg, 0.153mmol)及DIPEA(53.5 μ l, 0.306mmol)于DMF(1ml)中的溶液搅拌30分钟, 接着添加以上步骤1的产物(63mg, 0.136mmol, 98%纯度)于DMF(1ml)中的溶液。在50℃下加热所得混合物4天。添加EtOAc(10ml)并依序用水(10ml)、饱和NaHCO₃(aq)(10ml)和盐水(10ml)洗涤有机相。将有机相经MgSO₄干燥, 过滤并真空浓缩。将残余物通过柱色谱法(12g滤筒, 0-7% (0.7M NH₃的MeOH溶液)/DCM)纯化, 得到呈无色固体的标题化合物(11mg, 0.015mmol, 90%纯度)。LCMS(方法1): m/z 664 (M+H)⁺, 2.30min。

[1508] 步骤3: (反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-(噻吩-3-基)哒嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯: 使用与实施例82步骤5中基本上相同的程序, 由以上步骤1的产物(11mg, 0.015mmol, 90%纯度)和TFA(119 μ l, 1.54mmol)于DCM(3ml)中反应, 分离出呈无色固体的标题化合物(7mg, 12 μ mol, 97%纯度)。LCMS(方法1): m/z 564 (M+H)⁺, 562 (M-H)⁻, 1.39min。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 11.22(s, 1H), 8.41(s, 1H), 7.66(dd, J=2.9, 1.3Hz, 1H), 7.56(dd, J=5.0, 2.9Hz, 1H), 7.46-7.41(m, 2H), 7.35-7.29(m, 2H), 6.80(dd, J=5.0, 1.3Hz, 1H), 4.82(s, 1H), 3.89-3.69(m, 2H), 3.58(s, 3H), 2.71(s, 3H), 2.43-2.35(m, 4H), 2.20-1.90(m, 3H), 1.88-1.70(m, 3H), 1.64-1.44(m, 7H), 1.20-1.04(m, 2H)。

[1509] 实施例85: N-(反式-4-(2-((5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基异丁酰胺



[1511] 步骤1: 2-(反式-4-(N-甲基异丁酰氨基)环己基)乙酸: 用DIPEA(1.03ml, 6.20mmol), 随后用异丁酰氯(0.574ml, 5.48mmol)处理实施例1步骤3的产物(1g, 4.77mmol)于DCM(15ml)中的悬浮液。在室温下搅拌所得混合物过夜。用饱和NH₄Cl(aq)(20ml)洗涤反应混合物并用DCM(20ml)萃取水相。将有机相合并并依序用1M HCl(aq)(10ml)、饱和NaHCO₃(aq)(10ml)和盐水(10ml)洗涤。接着, 将有机相经MgSO₄干燥, 过滤并浓缩, 得到呈橙色胶状物的粗酯(1.00g)。将该物质溶解于THF(10ml)、MeOH(5ml)及1M LiOH(aq)(9.53ml, 9.53mmol)的混合物中并在室温下搅拌过夜。将反应混合物浓缩至约10ml并且接着用DCM(10ml)洗涤。将水相用浓HCl(aq)(约2ml)酸化并用DCM(3 \times 15ml)萃取。将有机相合并, 经MgSO₄干燥, 过滤并浓缩, 得到呈浅黄色油状物的标题化合物(667mg), 其静置后凝固。该物质不经纯化即直接用于后续反应中。

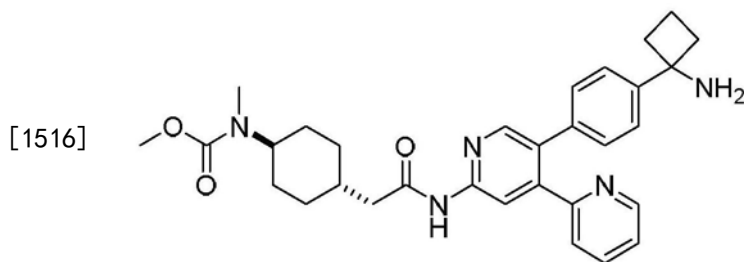
[1512] 步骤2: N-(反式-4-(2-((5-溴-4-苯基吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-

甲基异丁酰胺:使用与实施例65步骤1中基本上相同的程序,由5-溴-4-苯基吡啶-2-胺(200mg,0.803mmol)、1-氯-N,N,2-三甲基丙-1-烯-1-胺(215 μ l,1.61mmol)、以上步骤2的产物(237mg,0.883mmol,90%纯度)及吡啶(294 μ l,3.45mmol)于DCM(5ml)中反应,分离出呈无色固体的标题化合物(250mg,0.519mmol,98%纯度)。LCMS(方法1):m/z 472 (M+H)⁺, 2.49min。

[1513] 步骤3:(反式-3-羟基-3-甲基-1-(4-(6-(2-(反式-4-(N-甲基异丁酰氨基)环己基)乙酰氨基)-4-苯基吡啶-3-基)苯基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯:使用与中间体1步骤2中基本上相同的程序,由以上步骤2的产物(50mg,0.095mmol,90%纯度)、(反式-3-羟基-3-甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯(51.2mg,0.127mmol,根据Org.Process Res.Dev.,2012,16,1069制备)、四-(三苯基膦)钯(0)(12.2mg,10.6 μ mol)及2M Na₂CO₃(aq)(132 μ l,0.265mmol)于二噁烷(2ml)中反应,分离出呈无色固体的标题化合物(18mg,0.026mmol,95%纯度)。LCMS(方法1):m/z 669 (M+H)⁺, 2.36min。

[1514] 步骤4:N-(反式-4-(2-((5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基异丁酰胺:使用与实施例82步骤5中基本上相同的程序,由以上步骤3的产物(18mg,0.026mmol,95%纯度)和TFA(126 μ l,1.64mmol)于DCM(3ml)中反应,分离出呈无色固体的标题化合物(11mg,18 μ mol,95%纯度)。LCMS(方法1):m/z 569 (M+H)⁺,567 (M-H)⁻,1.44min。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ 8.31(d,J=2.0Hz,1H), 8.19(d,J=2.1Hz,1H),7.37(d,J=8.0Hz,2H),7.34-7.08(m,7H),4.46-4.22(m,1H,主要), 3.89-3.60(m,1H,次要),3.03-2.84(m,1H),2.95(3H,s,主要),2.80(s,3H,次要),2.74-2.59(m,2H),2.49-2.32(m,4H),2.06-1.49(m,10H),1.40-1.19(m,2H),1.13-1.08(m,6H)。

[1515] 实施例86:(反式-4-(2-((5'-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯



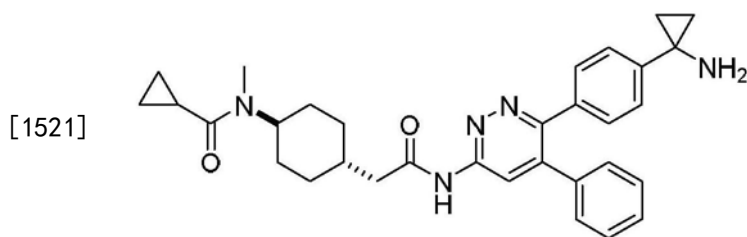
[1517] 步骤1:(反式-4-(2-((5'-溴-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯:使用与实施例65步骤1中基本上相同的程序,由5'-溴-[2,4'-联吡啶]-2'-胺(100mg,0.400mmol)、实施例56步骤3的产物(120mg,0.523mmol)、1-氯-N,N,2-三甲基丙-1-烯-1-胺(139 μ l,1.04mmol)及吡啶(147 μ l,1.72mmol)于DCM(5ml)中反应,分离出标题化合物(174mg,0.358mmol,95%纯度)。LCMS(方法1):m/z 461 (M+H)⁺,2.04min。

[1518] 步骤2:(反式-4-(2-((5'-(4-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)环丁基)苯基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯:用N₂吹扫中间体8步骤1的产物(48.5mg,0.130mmol)及以上步骤1的产物(50mg,0.103mmol,95%纯度)于二噁烷(2ml)中的溶液5分钟,接着添加Pd(dppf)Cl₂DCM络合物(8.85mg,10.8 μ mol)并在90℃下加热反应混合物过夜。使反应混合物冷却,并且接着浓缩,并通过柱色谱法(12g滤筒,0-7%(0.7M

NH₃的MeOH溶液)/DCM)纯化,得到呈无色胶状物的标题化合物(15mg,0.023mmol,98%纯度)。LCMS(方法1):m/z 628 (M+H)⁺,2.48min。

[1519] 步骤3:(反式-4-(2-((5'-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯:使用与实施例82步骤5中基本上相同的程序,由以上步骤2的产物(15mg,0.023mmol,98%纯度)和TFA(83μl,1.08mmol)于DCM(2ml)中反应,分离出呈无色胶状物的标题化合物(10.9mg,20μmol,95%纯度)。LCMS(方法1):m/z 528 (M+H)⁺,1.40min。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ8.57(ddd,J=5.0,1.8,1.0Hz,1H),8.44-8.31(m,2H),7.71(td,J=7.8,1.8Hz,1H),7.45-7.33(m,3H),7.27-7.13(m,3H),4.00-3.83(m,1H),3.70(s,3H),3.37(s,1H),2.80(s,3H),2.73-2.55(m,2H),2.49-2.33(m,4H),2.24-2.07(m,1H),2.04-1.77(m,4H),1.77-1.55(m,4H),1.34-1.07(m,2H)。

[1520] 实施例87:N-(反式-4-(2-((6-(4-(1-氨基环丙基)苯基)-5-苯基吡嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基环丙烷甲酰胺

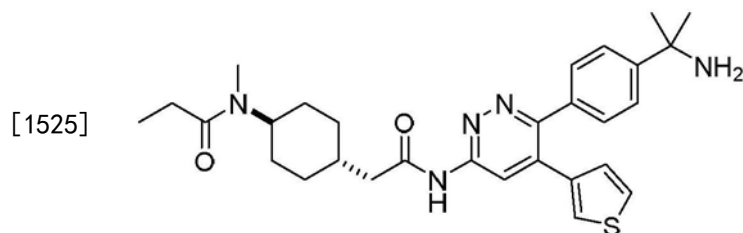


[1522] 步骤1:2-(反式-4-(N-甲基环丙烷甲酰胺基)环己基)乙酸:用DIPEA(1.13ml,6.82mmol),随后用环丙烷羰基氯(0.548ml,6.03mmol)处理实施例1步骤3的产物(1.1g,5.24mmol)于DCM(15ml)中的悬浮液并在室温下搅拌反应混合物3天。用饱和NH₄Cl(aq)(20ml)洗涤反应混合物并用DCM(20ml)萃取水相。将有机相合并并依序用1M HCl(aq)(10ml)、饱和NaHCO₃(aq)(10ml)和盐水(10ml)洗涤。接着,将有机相经MgSO₄干燥,过滤并浓缩,得到橙色胶状物。将残余物溶解于THF(10ml)、MeOH(5ml)的混合物中,并用1M LiOH(aq)(10.5ml,10.5mmol)处理并且在室温下搅拌混合物3小时。将反应混合物浓缩至约10ml并且接着用DCM(10ml)洗涤。将水相用浓HCl(约2ml)酸化并用DCM(3×15ml)萃取。将有机相合并,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。接着用热己烷(约20ml)研磨残余物,得到呈无色固体的标题化合物(1.19g,4.87mmol,98%纯度)。¹H NMR(5:4比率的两种旋转异构体)(400MHz,DMSO-d₆) δ12.03(s,1H),4.25-4.16(m,1H,主要),4.07-3.89(m,1H,次要),2.96(s,3H,主要),2.70(s,3H,次要),2.15-1.99(m,2H),1.99-1.41(m,7H),1.26-0.56(m,7H)。

[1523] 步骤2:N-(反式-4-(2-((6-(4-(1-氨基环丙基)苯基)-5-苯基吡嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基环丙烷甲酰胺:用1-氯-N,N,2-三甲基丙-1-烯-1-胺(0.022ml,0.167mmol)处理以上步骤1的产物(38.1mg,0.156mmol,98%纯度)于DCM(5ml)中的溶液并在室温下搅拌所得溶液30分钟。添加实施例72步骤1的产物(32mg,0.080mmol)于吡啶(0.5ml,0.080mmol)中的溶液并在室温下搅拌该溶液过夜。如以上所描述,在单独小瓶中再制备一份酰氯中间体,接着将其添加至反应混合物中。又4小时后,添加1M HCl(aq)(5ml)并搅拌混合物10分钟。使有机相通过相分离滤筒并在真空中去除溶剂。将残余物溶解于DCM(5ml)中并且用TFA(0.5ml,0.119mmol)处理,并在室温下搅拌2小时。添加饱和NaHCO₃(aq)(5ml)并搅拌混合物10分钟。分离各相并用水相EtOAc(2×10ml)萃取。将合并的有机相经MgSO₄干燥,过滤并在真空中去除溶剂。将残余物在MeOH中装载至SCX柱上。用MeOH(20ml)

洗涤该柱并且接着用0.7M氨的MeOH溶液(20ml)洗脱产物。真空浓缩所得混合物。将残余物进一步通过柱色谱法(12g滤筒,0-10%(0.7M氨/MeOH)/DCM)纯化,得到呈白色固体的标题化合物(11.4mg,0.022mmol,99%纯度)。LCMS(方法1): m/z 524(M+H)⁺,1.53min。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)(4:3比率的两种旋转异构体) δ 11.27(s,1H,次要),11.25(s,1H,主要),8.34(s,1H),7.42-7.32(m,3H),7.30-7.16(m,6H),4.29-4.14(m,1H,主要),4.07-3.92(m,1H,次要),2.96(s,3H,主要),2.70(s,3H,次要),2.45-2.34(m,2H),2.01-1.40(m,9H),1.30-1.02(m,3H),1.03-0.96(m,2H),0.95-0.88(m,2H),0.74-0.63(m,4H)。

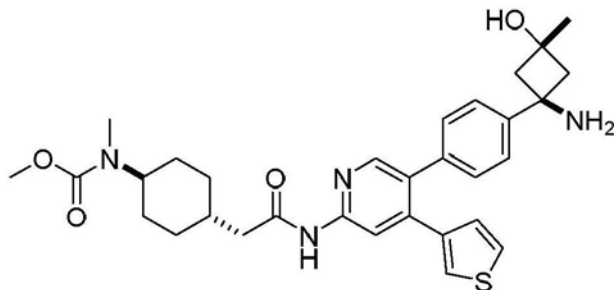
[1524] 实施例88:N-(反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-(噻吩-3-基)吡嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基丙酰胺



[1526] 将实施例82步骤2的产物(65mg,0.286mmol)于DCM(5ml)中的悬浮液用1-氯-N,N,2-三甲基丙-1-烯-1-胺(40 μ L,0.302mmol)处理并在室温下搅拌2小时。将混合物用实施例80步骤1的产物(45mg,0.110mmol)于吡啶(2ml,24.7mmol)中的溶液处理并在室温下搅拌过夜。在一个单独容器中,将实施例82步骤2的产物(65mg,0.286mmol)于DCM(5ml)中的悬浮液用1-氯-N,N,2-三甲基丙-1-烯-1-胺(40 μ L,0.302mmol)处理并在室温下搅拌2小时,并且接着添加至初始混合物中,将其搅拌3天。真空浓缩混合物并使残余物在水(5ml)与DCM(5ml)之间分配。分离各相并真空浓缩有机相。将残余物通过柱色谱法(40g滤筒,0-100%EtOAc/异己烷)纯化,得到无色胶状物。将该物质溶解于丙酮(1ml)中,用甲烷磺酸(25 μ L,0.385mmol)处理并在室温下搅拌过夜。用EtOAc稀释混合物并通过过滤收集所得白色沉淀。将所得胶状物溶解于水(5ml)中,接着用饱和NaHCO₃(aq)(5ml)处理并且用DCM(2 \times 5ml)萃取所得混合物。将有机相合并并真空浓缩。将残余物通过制备型HPLC(Waters FractionLynx,Waters X-Bridge Prep-C18,5 μ m,19 \times 50mm柱,20-50%MeCN/10mM碳酸氢铵(aq))纯化,得到呈白色固体的标题化合物(12mg,0.023mmol,99%纯度)。LCMS(方法1): m/z 520(M+H)⁺,518(M-H)⁻,1.44min。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)(10:7比率的两种旋转异构体) δ 11.23(s,1H),8.41(s,1H),7.65(dd,J=3.0,1.3Hz,1H),7.60-7.54(m,1H),7.53(d,J=8.3Hz,2H),7.36-7.24(m,2H),6.79(dd,J=5.0,1.3Hz,1H),4.39-4.12(m,1H,主要),3.73-3.51(m,1H,次要),2.78(s,3H,主要),2.68(s,3H,次要),2.40(d,J=6.5Hz,2H),2.34(q,J=7.5Hz,2H,次要),2.26(q,J=7.4Hz,2H,主要),2.02-1.41(m,8H),1.37(s,6H),1.30-1.04(m,1H),1.03-0.92(m,3H)。

[1527] 实施例89:(反式-4-(2-((5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-4-(噻吩-3-基)吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯

[1528]



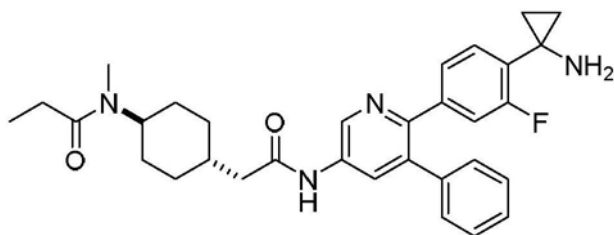
[1529] 步骤1: (反式-1-(4-(6-氨基-4-(噻吩-3-基)吡啶-3-基)苯基)-3-羟基-3-甲基环丁基)氨基甲酸叔丁酯: 使用与中间体1步骤2中基本上相同的程序,除了将反应混合物在100℃下加热16小时、接着浓缩至二氧化硅(约5g)上并通过柱色谱法(24g滤筒,20-100% EtOAc/异己烷)部分纯化,由5-溴-4-(噻吩-3-基)吡啶-2-胺(228mg,0.893mmol)、(反式-3-羟基-3-甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯(300mg,0.744mmol,根据Org.Process Res.Dev.,2012,16,1069制备)、四-(三苯基膦)钯(0)(86mg,74μmol)及2M Na₂CO₃(aq)(930μl,1.86mmol)于二噁烷(15ml)中反应,分离出呈浅黄色泡沫的标题化合物(201mg)。该物质不经进一步纯化即直接用于后续反应中。

[1530] 步骤2: (反式-4-(2-((5-(4-(反式-1-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-4-(噻吩-3-基)吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯: 使用与实施例82步骤3中基本上相同的程序,除了在使用0-100%EtOAc/异己烷进行柱色谱法后用0-3%(0.7M NH₃/MeOH)/DCM洗脱产物,由以上步骤1的产物(40mg,0.089mmol)、实施例56步骤3的产物(22.3mg,0.097mmol)、1-氯-N,N,2-三甲基丙-1-烯-1-胺(23.4μl,0.177mmol)及吡啶(28.7μl,0.354mmol)于DCM(4ml)中反应,分离出呈黄色胶状物的标题化合物(6mg,9.05μmol,95%纯度)。LCMS(方法1):m/z 663 (M+H)⁺,2.40min。

[1531] 步骤3: (反式-4-(2-((5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-4-(噻吩-3-基)吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯: 用TFA(68.2μl,0.886mmol)处理于DCM(3ml)中的以上步骤2的产物(6mg,9.05μmol,95%纯度)并在室温下搅拌反应混合物3天。将反应混合物装载至SCX柱上。用MeOH洗涤该柱并用0.7M氨的MeOH溶液洗脱产物。在真空中去除溶剂,得到呈无色固体的标题化合物(4.0mg,6.61μmol,93%纯度)。LCMS(方法1):m/z 563 (M+H)⁺,1.41min。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄)δ8.27(s,1H),8.25(s,1H),7.50-7.44(m,2H),7.33-7.28(m,2H),7.26-7.22(m,2H),6.84(dd,J=4.4,2.0Hz,1H),4.08-3.82(m,1H),3.70(s,3H),2.81(s,3H),2.79-2.72(m,2H),2.54-2.46(m,2H),2.39(d,J=7.0Hz,2H),2.00-1.81(m,3H),1.77-1.58(m,4H),1.56(s,3H),1.34-1.17(m,2H)。

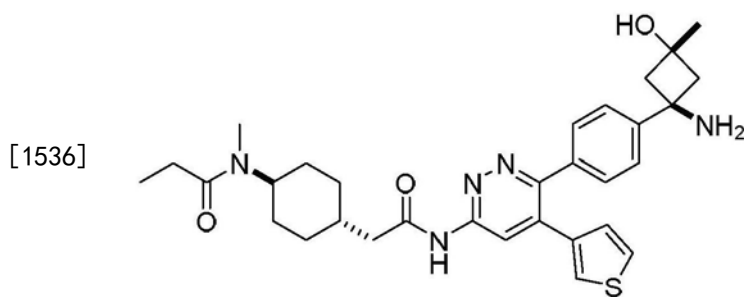
[1532] 实施例90: N-(反式-4-(2-((6-(4-(1-氨基环丙基)-3-氟苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基丙酰胺

[1533]



[1534] 使用与实施例71中基本上相同的程序,由实施例62步骤6的产物(50mg, 0.119mmol)、实施例82步骤2的产物(54.2mg, 0.238mmol)、1-氯-N,N,2-三甲基丙-1-烯-1-胺(33 μ l, 0.250mmol)及吡啶(0.5ml, 0.119mmol)于DCM(5ml)中反应,随后用含TFA(0.5ml)的DCM(5ml)处理,分离出呈白色固体的标题化合物(30.6mg, 0.057mmol, 99%纯度)。LCMS(方法1): m/z 529 (M+H)⁺, 1.47min。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) (7:5比率的两种旋转异构体) δ 10.32(s, 1H), 8.81(d, J=2.4Hz, 1H), 8.12(d, J=2.4Hz, 1H), 7.41-7.31(m, 3H), 7.29-7.18(m, 3H), 7.06-6.95(m, 2H), 4.32-4.20(m, 1H), 3.65-3.52(m, 1H), 2.78(s, 3H, 主要), 2.68(s, 3H, 次要), 2.39-2.19(m, 4H), 1.87-1.40(m, 8H), 1.30-1.03(m, 2H), 1.03-0.92(m, 3H), 0.89-0.78(m, 4H)。

[1535] 实施例91: N-(反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-(噻吩-3-基)哒嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基丙酰胺



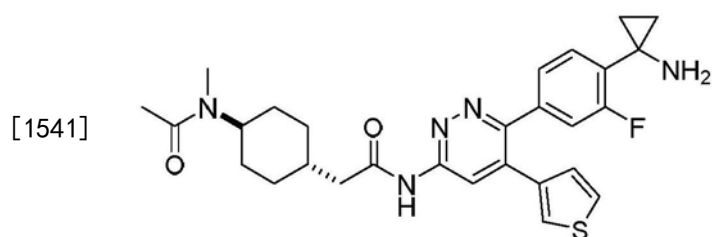
[1537] 步骤1: (反式-1-(4-(6-氨基-4-(噻吩-3-基)哒嗪-3-基)苯基)-3-羟基-3-甲基环丁基)氨基甲酸叔丁酯: 使用与实施例75步骤4中基本上相同的程序,除了将产物在Companion上通过柱色谱法(24g滤筒, 50-100%丙酮/异己烷)纯化,由实施例75步骤3(250mg, 1.16mmol, 98%纯度)、(反式-3-羟基-3-甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯(500mg, 1.18mmol, 95%纯度, 根据Org.Process Res.Dev., 2012, 16, 1069制备)、四-(三苯基膦)钯(0)(100mg, 87 μ mol)及2M Na₂CO₃(aq)(1.75ml, 3.5mmol)于二噁烷(10ml)中反应,分离出呈无色胶状物的标题化合物(89mg, 0.195mmol, 99%纯度)。LCMS(方法1): m/z 453 (M+H)⁺, 1.56min。

[1538] 步骤2: (反式-3-羟基-3-甲基-1-(4-(6-(2-(反式-4-(N-甲基丙酰氨基)环己基)乙酰氨基)-4-(噻吩-3-基)哒嗪-3-基)苯基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯: 将实施例82步骤2的产物(45mg, 0.194mmol)和DMF(2 μ l, 0.026mmol)于DCM(1ml)中的溶液用草酰氯(17 μ l, 0.194mmol)处理,接着在室温下搅拌1小时。将所得混合物逐滴添加至以上步骤1的产物(50mg, 0.110mmol, 98%纯度)于吡啶(1ml)中的溶液中并搅拌所得混合物1小时。在一个单独容器中,用草酰氯(17 μ l, 0.194mmol)处理实施例82步骤2的产物(45mg, 0.194mmol)和DMF(2 μ l, 0.026mmol)于DCM(1ml)中的溶液,接着在室温下搅拌1小时,并将其添加至初始容器中。搅拌所得混合物3天。将混合物用DCM(10ml)稀释,接着用水(10ml)洗涤。真空浓缩有机相,接着通过柱色谱法(12g滤筒, 25-100% (10% MeOH/EtOAc)/DCM)纯化,得到呈灰白色固体的标题化合物(24mg)。此物质不经分析即用于后续反应中。

[1539] 步骤3: N-(反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-(噻吩-3-基)哒嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基丙酰胺: 将以上步骤2的产物(24mg)于DCM(1ml)中的溶液用TFA(0.5ml, 6.49mmol)处理,接着在室温下搅拌1小时。真空

浓缩混合物,接着使其在饱和NaHCO₃(aq)(5ml)与DCM(5ml)之间分配。将有机相真空浓缩,接着通过制备型HPLC(Gilson 215,Waters X-Bridge Prep-C18,5 μ m,19 \times 50mm柱,15-60% MeCN/10mM碳酸氢铵(aq))纯化,得到呈白色固体的标题化合物(11mg,0.019mmol,99%纯度)。LCMS(方法1):m/z 562 (M+H)⁺,560 (M-H)⁻,1.32min。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)(3:2比率的两种旋转异构体) δ 11.22(s,1H),8.40(s,1H),7.65(dd,J=3.0,1.3Hz,1H),7.55(dd,J=5.0,2.9Hz,1H),7.47-7.39(m,2H),7.31(d,J=8.4Hz,2H),6.79(dd,J=5.0,1.3Hz,1H),4.81(s,1H),4.34-4.17(m,1H,主要),3.65-3.50(m,1H,次要),2.78(s,3H,主要),2.67(s,3H,次要),2.44-2.35(m,4H),2.33(q,J=7.4Hz,2H,主要),2.26(q,J=7.4Hz,2H,次要),2.21-2.14(m,2H),1.96(br s,2H),1.89-1.68(m,3H),1.67-1.37(m,4H),1.52(s,3H),1.30-1.01(m,2H),0.98(t,J=7.2Hz,3H,次要),0.94(d,J=7.3Hz,3H,主要)。

[1540] 实施例92:N-(6-(4-(1-氨基环丙基)-3-氟苯基)-5-(噻吩-3-基)哒嗪-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺

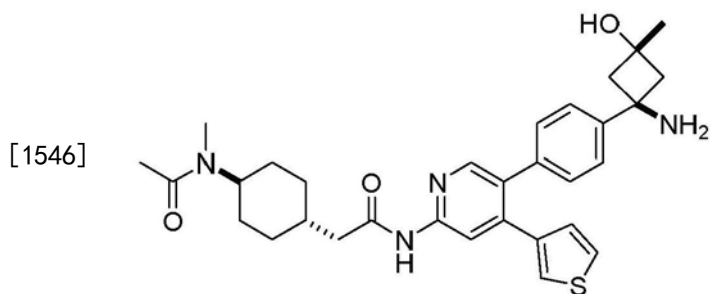


[1542] 步骤1:(1-(4-(6-氨基-4-(噻吩-3-基)哒嗪-3-基)-2-氟苯基)环丙基)氨基甲酸叔丁酯:使用与实施例75步骤4中基本上相同的程序,除了将产物在Companion上通过柱色谱法(24g滤筒,15-75%丙酮/异己烷)纯化,由实施例75步骤3(250mg,1.16mmol,98%纯度)、实施例62步骤3的产物(500mg,1.26mmol,95%纯度)、四-(三苯基膦)钼(0)(100mg,87 μ mol)及2M Na₂CO₃(aq)(1.75ml,3.5mmol)于二噁烷(10ml)中反应,分离出呈棕褐色固体的标题化合物(149mg,0.342mmol,98%纯度)。LCMS(方法1):m/z 427 (M+H)⁺,1.83min。

[1543] 步骤2:(1-(2-氟-4-(6-(2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺基)-4-(噻吩-3-基)哒嗪-3-基)苯基)环丙基)氨基甲酸叔丁酯:使用与实施例91步骤2中基本上相同的程序,由以上步骤1的产物(50mg,0.115mmol,98%纯度)、实施例1步骤5的产物(2 \times 40mg,2 \times 0.188mmol)、草酰氯(2 \times 17 μ l,2 \times 0.194mmol)及DMF(2 \times 2 μ l,2 \times 0.026mmol)于DCM(2 \times 1ml)和吡啶(1ml)中反应,分离出呈灰白色固体的标题化合物(60mg)。此物质不经分析即用于后续反应中。

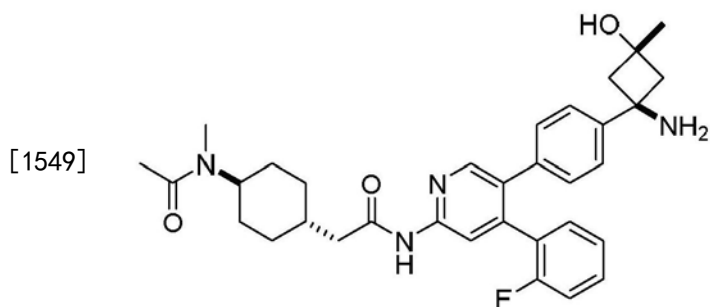
[1544] 步骤3:N-(6-(4-(1-氨基环丙基)-3-氟苯基)-5-(噻吩-3-基)哒嗪-3-基)-2-((1r,4r)-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺:使用与实施例91步骤3中基本上相同的程序,由以上步骤2的产物(60mg)与TFA(0.5ml)于DCM(1ml)中反应,分离出呈白色固体的标题化合物(30mg,0.057mmol,99%纯度)。LCMS(方法1):m/z 522 (M+H)⁺,1.36min。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)(3:2比率的两种旋转异构体) δ 11.27(s,1H),8.41(d,J=1.8Hz,1H),7.67(dd,J=3.0,1.3Hz,1H),7.62-7.52(m,1H),7.39(t,J=8.0Hz,1H),7.13(dd,J=11.9,1.7Hz,1H),7.09(dd,J=7.9,1.7Hz,1H),6.83(dd,J=5.0,1.3Hz,1H),4.30-4.14(m,1H,主要),3.61-3.48(m,1H,次要),2.78(s,3H,主要),2.66(s,3H,次要),2.46-2.21(m,4H),2.01(s,3H,次要),1.95(s,3H,主要),1.88-1.68(m,3H),1.68-1.36(m,4H),1.28-1.00(m,2H),0.85(s,4H)。

[1545] 实施例93:N-(5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-4-(噻吩-3-基)吡啶-2-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺



[1547] 将实施例1步骤5的产物(26.0mg, 0.122mmol)于DCM(2ml)中的悬浮液用1-氯-N,N,2-三甲基丙-1-烯-1-胺(29.3 μ l, 0.221mmol)处理并搅拌1小时,接着添加吡啶(35.8 μ l, 0.443mmol)。搅拌所得混合物5分钟,接着添加于DCM(2ml)中的实施例89步骤1的产物(50mg, 0.111mmol)。搅拌所得混合物过夜。接着通过添加饱和NH₄Cl(aq)(3ml)猝灭混合物,并分离各相。用DCM(2 \times 3ml)萃取水相并将有机相合并,经MgSO₄干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过柱色谱法(12g滤筒, 0-6%(0.7M NH₃/MeOH)/DCM)部分纯化,得到无色泡沫(10mg)。用含TFA(171 μ l, 2.21mmol)的DCM(3ml)处理该物质并在室温下搅拌所得混合物2小时,接着将反应混合物装载至SCX(约0.1g)柱上。用MeOH洗涤该柱并用0.7M氨的MeOH溶液洗脱产物。在真空中去除溶剂并且将粗产物在Companion上通过柱色谱法(12g滤筒, 0-9%(0.7M NH₃/MeOH)/DCM)纯化,得到呈无色固体的标题化合物(1.0mg, 1.65 μ mol, 90%纯度)。LCMS(方法1): m/z 547 (M+H)⁺, 545 (M-H)⁻, 1.22min。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄)(11:9比率的两种旋转异构体) δ 8.15-8.13(m, 1H), 8.12-8.10(m, 1H), 7.33-7.29(m, 2H), 7.20-7.15(m, 2H), 7.10-7.03(m, 2H), 6.72-6.67(m, 1H), 4.30-4.19(m, 1H, 主要), 3.62-3.51(m, 1H, 次要), 2.80(s, 3H, 主要), 2.69(s, 3H, 次要), 2.64-2.55(m, 2H), 2.34-2.23(m, 4H), 2.02(s, 3H, 次要), 1.97(s, 3H, 主要), 1.89-1.69(m, 3H), 1.69-1.56(m, 2H), 1.56-1.43(m, 2H), 1.44(s, 3H), 1.24-1.07(m, 2H)。

[1548] 实施例94:N-(5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-4-(2-氟苯基)吡啶-2-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺

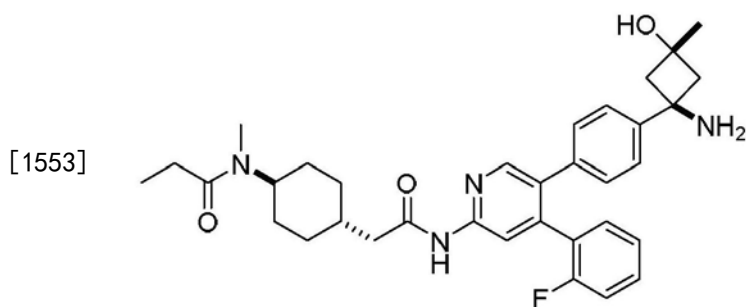


[1550] 步骤1:(反式-1-(4-(6-氨基-4-(2-氟苯基)吡啶-3-基)苯基)-3-羟基-3-甲基环丁基)氨基甲酸叔丁酯:使用与中间体1步骤2中基本上相同的程序,除了将反应混合物在100℃下加热16小时,接着浓缩至二氧化硅(约2g)上并通过柱色谱法(24g滤筒, 0-8%(0.7M NH₃/MeOH)/DCM)纯化,由5-溴-4-(2-氟苯基)吡啶-2-胺(318mg, 1.19mmol)、(反式-3-羟基-3-甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)环丁基)氨基甲酸叔

丁酯(400mg,0.992mmol,根据Org.Process Res.Dev.,2012,16,1069制备)、四-(三苯基膦)钯(0)(115mg,99 μ mol)及2M Na₂CO₃(aq)(1.24ml,2.48mmol)于二噁烷(12ml)中反应,分离出呈褐色泡沫的标题化合物(172mg,0.334mmol,90%纯度)。LCMS(方法1):m/z 464(M+H)⁺,1.45min。

[1551] 步骤2:N-(5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-4-(2-氟苯基)吡啶-2-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺:将实施例1步骤5的产物(27.8mg,0.131mmol)于DCM(2ml)中的悬浮液用1-氯-N,N,2-三甲基丙-1-烯-1-胺(31.4 μ l,0.237mmol)处理并搅拌1小时,接着添加吡啶(38.4 μ l,0.475mmol)。搅拌所得混合物5分钟,接着添加于DCM(2ml)中的以上步骤1的产物(55mg,0.107mmol)。搅拌所得混合物3天。将混合物接着通过添加MeOH(3ml)猝灭并搅拌5分钟,接着真空浓缩。将残余物通过柱色谱法(12g滤筒,0-7%(0.7M NH₃/MeOH)/DCM)部分纯化,得到无色泡沫(60mg)。用含TFA(183 μ l,2.37mmol)的DCM(3ml)处理该物质并在室温下搅拌所得混合物2小时,接着将反应混合物装载至SCX(约0.25g)柱上。用MeOH洗涤该柱并用0.7M氨的MeOH溶液洗脱产物。在真空中去除溶剂并且将粗产物通过制备型HPLC(Gilson 215,Waters X-Bridge Prep-C18,5 μ m,19 \times 50mm柱,20-30%MeCN/10mM碳酸氢铵(aq))纯化,得到呈无色固体的标题化合物(11mg,19 μ mol,98%纯度)。LCMS(方法1):m/z 559(M+H)⁺,557(M-H)⁻,1.29min。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)(3:2比率的两种旋转异构体) δ 10.69(s,1H,次要),10.67(s,1H,主要),8.36(s,1H),8.14(s,1H),7.47-7.38(m,1H),7.38-7.29(m,3H),7.24(td,J=7.5,1.0Hz,1H),7.20-7.12(m,1H),7.12-7.02(m,2H),4.78(s,1H),4.29-4.14(m,1H,主要),3.60-3.40(m,1H,次要),2.79(s,3H,主要),2.66(s,3H,次要),2.37-2.24(m,4H),2.20-2.07(m,2H),2.02(s,3H,次要),1.98-1.85(m,2H),1.96(s,3H,主要)1.84-1.68(m,3H),1.68-1.38(m,7H),1.27-0.96(m,2H)。

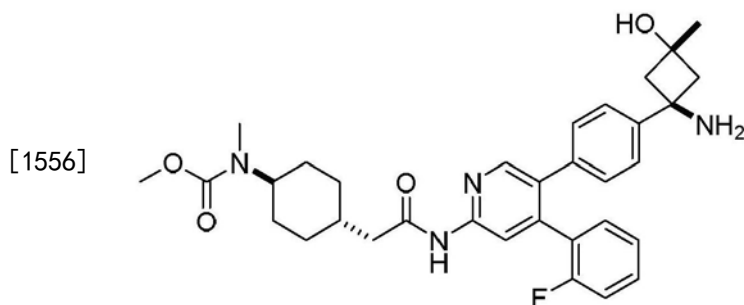
[1552] 实施例95:N-(反式-4-(2-((5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-4-(2-氟苯基)吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基丙酰胺



[1554] 使用与实施例94步骤2中基本上相同的程序,由实施例94步骤1的产物(55mg,0.107mmol,90%纯度)、实施例82步骤2的产物(29.7mg,0.131mmol)、1-氯-N,N,2-三甲基丙-1-烯-1-胺(31.4 μ l,0.237mmol)及吡啶(38.4 μ l,0.475mmol)于DCM(4ml)中反应,随后用含TFA(183 μ l)的DCM(3ml)处理,分离出呈无色固体的标题化合物(5mg,8.56 μ mol,98%纯度)。LCMS(方法1):m/z 573(M+H)⁺,571(M-H)⁻,1.39min。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)(11:9比率的两种旋转异构体) δ 10.69(s,1H,次要),10.67(s,1H,主要),8.36(s,1H),8.14(s,1H),7.46-7.38(m,1H),7.37-7.29(m,3H),7.24(td,J=7.5,1.1Hz,1H),7.16(dd,J=10.1,8.3Hz,1H),7.12-7.05(m,2H),4.78(s,1H),4.30-4.19(m,1H,主要),3.63-3.52(m,1H,次

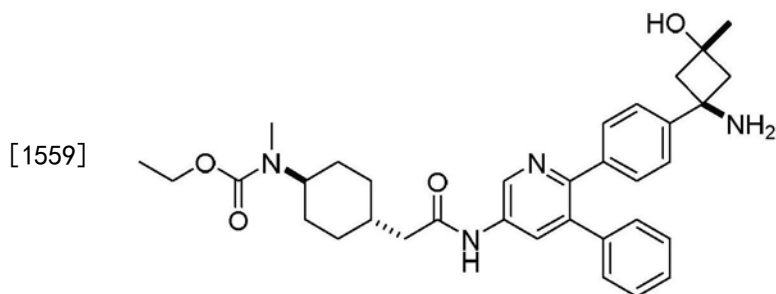
要), 2.78 (s, 3H, 主要), 2.67 (s, 3H, 次要), 2.39-2.18 (m, 6H), 2.17-2.03 (m, 2H), 2.02-1.84 (m, 2H), 1.84-1.65 (m, 3H), 1.64-1.40 (m, 6H), 1.28-1.03 (m, 3H), 1.02-0.92 (m, 3H)。

[1555] 实施例96: (反式-4-(2-((5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-4-(2-氟苯基)吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯



[1557] 使用与实施例94步骤2中基本上相同的程序,由实施例94步骤1的产物(55mg, 0.107mmol, 90%纯度)、实施例56步骤3的产物(29.9mg, 0.131mmol)、1-氯-N,N,2-三甲基丙-1-烯-1-胺(31.4μl, 0.237mmol)及吡啶(38.4μl, 0.475mmol)于DCM(4ml)中反应,随后用含TFA(183μl)的DCM(3ml)处理,分离出呈无色泡沫的标题化合物(16mg, 26μmol, 94%纯度)。LCMS(方法1): m/z 575 (M+H)⁺, 1.49min。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 10.67 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.45-7.38 (m, 1H), 7.37-7.29 (m, 3H), 7.24 (td, J=7.5, 1.1Hz, 1H), 7.20-7.13 (m, 1H), 7.11-7.05 (m, 2H), 4.78 (s, 1H), 3.89-3.67 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.36-2.27 (m, 4H), 2.18-2.09 (m, 2H), 2.10-1.89 (m, 2H), 1.82-1.65 (m, 3H), 1.62-1.42 (m, 7H), 1.27-1.01 (m, 2H)。

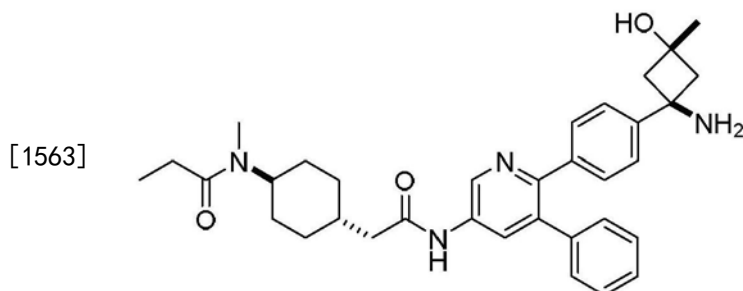
[1558] 实施例97: (4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸乙酯



[1560] 步骤1: 2-(反式-4-((乙氧基羰基)(甲基)氨基)环己基)乙酸: 在冰浴中将实施例1步骤3的产物(0.63g, 3.16mmol)及DIPEA(1.66ml, 9.48mmol)于THF(20ml)中的溶液冷却并用氯甲酸乙酯(0.348ml, 3.64mmol)逐滴处理。在室温下搅拌所得溶液过夜。添加饱和NaHCO₃(aq)(20ml), 分离各相并用EtOAc(2×20ml)萃取水相。合并有机相并真空浓缩。将残余物溶解于THF(20ml)中并添加LiOH(0.151g, 6.32mmol)于水(5ml)中的溶液。在室温下搅拌反应混合物过夜。真空浓缩反应混合物并用1M HCl(aq)酸化残余物。使用EtOAc(3×20ml)萃取水相并且将合并的有机相经MgSO₄干燥, 过滤并真空浓缩, 得到呈浅黄色固体的标题化合物(0.654g, 2.69mmol)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.04 (br s, 1H), 4.02 (q, J=7.1Hz, 2H), 3.77 (br s, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.10 (d, J=7.0Hz, 2H), 1.83-1.70 (m, 2H), 1.68-1.39 (m, 5H), 1.17 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.04 (qd, J=12.5, 4.3Hz, 2H)。

[1561] 步骤2: (4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸乙酯: 用HATU (41.0mg, 0.108mmol) 处理以上步骤1的产物 (26.2mg, 0.108mmol)、中间体1 (40mg, 0.090mmol) 及DIPEA (31.4 μ l, 0.180mmol) 于DMF (3ml) 中的溶液并在50℃下加热所得溶液3天。添加饱和NaHCO₃ (aq) (5ml), 分离各相并用DCM (3 \times 20ml) 萃取水相。将萃取物合并并真空浓缩。将残余物通过柱色谱法 (12g滤筒, 0-10% (0.7M氨/MeOH)/DCM) 纯化, 得到浅黄色固体。将该物质溶解于DCM (5ml) 中, 用TFA (0.5ml) 处理并在室温下搅拌4小时。添加饱和NaHCO₃ (aq) (5ml) 并搅拌混合物10分钟。使有机相通过相分离滤筒, 用DCM (10ml) 洗涤并真空浓缩。将残余物在MeOH中装载至SCX柱上。用MeOH (20ml) 洗涤该柱并且接着用0.7M氨的MeOH溶液 (20ml) 洗脱产物。在真空中去除溶剂, 得到呈浅黄色固体的标题化合物 (22.9mg, 0.040mmol, 99%纯度)。LCMS (方法1): 在1.49min时, m/z 571 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.25 (s, 1H), 8.78 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.08 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.37-7.29 (m, 3H), 7.29-7.24 (m, 2H), 7.24-7.15 (m, 4H), 4.77 (s, 1H), 4.00 (q, J=7.1Hz, 2H), 3.81 (br s, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.36-2.29 (m, 2H), 2.25 (d, J=6.8Hz, 2H), 2.20-2.11 (m, 2H), 1.86-1.65 (m, 3H), 1.64-1.49 (m, 6H), 1.48 (s, 3H), 1.16 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.12-1.03 (m, 2H)。

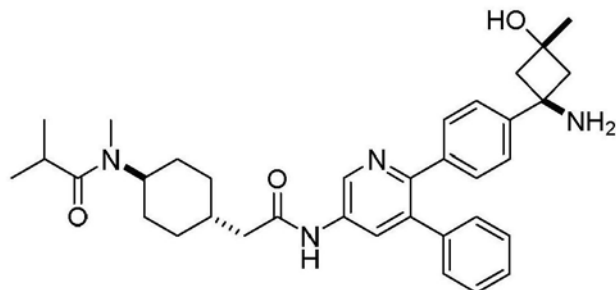
[1562] 实施例98: N-(4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基丙酰胺



[1564] 使用与实施例97步骤2中基本上相同的程序, 由中间体1 (40mg, 0.090mmol)、实施例82步骤2的产物 (24.5mg, 0.108mmol)、HATU (41.0mg, 0.108mmol) 及DIPEA (31.4 μ l, 0.180mmol) 反应, 随后用含TFA (0.5ml) 的DCM (5ml) 处理, 分离出呈浅黄色固体的标题化合物 (22.1mg, 0.039mmol, 99%纯度)。LCMS (方法1): m/z 555 (M+H)⁺, 1.30min。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) (4:3比率的两种旋转异构体) δ 10.33 (s, 1H), 8.85 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.16 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.45-7.37 (m, 3H), 7.37-7.31 (m, 2H), 7.30-7.22 (m, 4H), 4.85 (s, 1H), 4.39-4.26 (m, 1H), 3.77-3.60 (m, 1H), 2.84 (s, 3H, 主要), 2.74 (s, 3H, 次要), 2.44-2.37 (m, 3H), 2.39-2.26 (m, 3H), 2.27-2.16 (m, 2H), 1.89-1.80 (m, 4H), 1.65-1.56 (m, 4H), 1.55 (s, 3H), 1.32-1.11 (m, 2H), 1.03 (q, J=7.2Hz, 3H)。

[1565] 实施例99: N-(4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基异丁酰胺

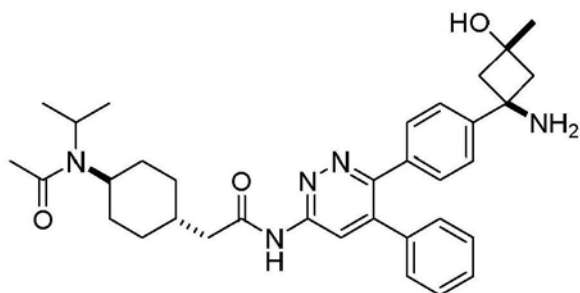
[1566]



[1567] 使用与实施例97步骤2中基本上相同的程序,由中间体1 (40mg, 0.090mmol)、实施例85步骤1的产物 (26.0mg, 0.108mmol)、HATU (41.0mg, 0.108mmol) 及DIPEA (31.4 μ l, 0.180mmol) 反应,随后用含TFA (0.5ml) 的DCM (5ml) 处理,分离出呈浅黄色固体的标题化合物 (19.9mg, 0.031mmol, 90%纯度)。LCMS (方法1): m/z 569 (M+H)⁺, 1.39min。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) (7:5比率的两种旋转异构体) δ 10.27 (s, 1H), 8.80 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.10 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.40-7.31 (m, 3H), 7.31-7.25 (m, 2H), 7.25-7.13 (m, 4H), 4.78 (s, 1H), 4.38-4.08 (m, 1H), 3.76-3.60 (m, 1H), 2.84 (s, 3H, 主要), 2.82-2.74 (m, 1H), 2.68 (s, 3H, 次要), 2.37-2.23 (m, 2H), 2.19-2.09 (m, 3H), 1.90-1.60 (m, 4H), 1.50 (s, 3H), 1.60-1.38 (m, 4H), 1.30-1.04 (m, 3H), 0.99 (d, J=6.6Hz, 3H), 0.97 (d, J=6.7Hz, 3H)。

[1568] 实施例100: N-(6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基) 苯基)-5-苯基吡嗪-3-基)-2-(反式-4-(N-异丙基乙酰氨基) 环己基) 乙酰胺

[1569]

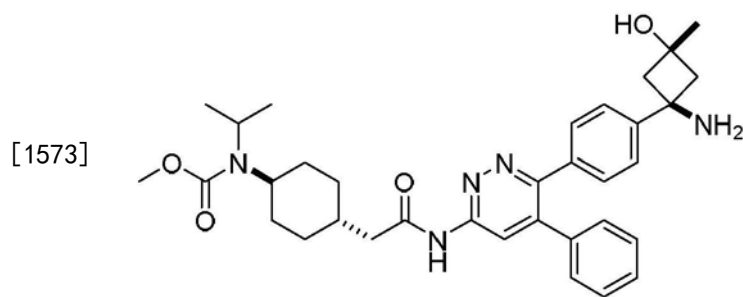


[1570] 步骤1: (反式-3-羟基-1-(4-(6-(2-(反式-4-(N-异丙基乙酰氨基) 环己基) 乙酰胺基)-4-苯基吡嗪-3-基) 苯基)-3-甲基环丁基) 氨基甲酸叔丁酯: 将HATU (42.1mg, 0.111mmol) 及DIPEA (39.4 μ l, 0.222mmol) 添加至实施例49步骤3的产物 (24.3mg, 0.101mmol) 于DMF (1.5ml) 中的溶液中并搅拌混合物30分钟,随后添加实施例57步骤1的产物 (45mg, 0.101mmol)。将混合物加热至50℃并搅拌20小时。冷却至室温后,添加HATU (42.1mg, 0.111mmol) 及实施例49步骤3的产物 (24.3mg, 0.101mmol) 于DMF (1ml) 中的溶液。搅拌1小时后,将混合物加热至50℃并再搅拌2天。将所得溶液倒入水 (25ml) 中并用EtOAc (3 \times 25ml) 萃取。将合并的有机相依序用饱和NaHCO₃ (aq) (50ml)、1M HCl (aq) (50ml)、水 (50ml) 及盐水 (50ml) 洗涤,接着经MgSO₄干燥,过滤并真空浓缩,得到褐色油状物。将该物质预先吸收于二氧化硅上并通过柱色谱法 (12g滤筒, 0-6% (0.7M NH₃/MeOH/DCM) 纯化,得到呈米色固体的标题化合物 (26mg, 0.036mmol, 92%纯度)。LCMS (方法1): m/z 670 (M+H)⁺, 2.29min。

[1571] 步骤2: N-(6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基) 苯基)-5-苯基吡嗪-3-基)-2-(反式-4-(N-异丙基乙酰氨基) 环己基) 乙酰胺: 用TFA (0.060ml, 0.776mmol) 处理以上步骤1的产物 (26mg, 0.036mmol, 92%纯度) 于DCM (2ml) 中的溶液并在室温下搅拌混合物

90分钟。再添加TFA (0.060ml, 0.776mmol) 并将溶液再搅拌18小时。真空浓缩混合物并将其在MeOH中装载至SCX柱上。用MeOH洗涤该柱并且接着用0.7M氨的MeOH溶液洗脱产物。在真空中去除溶剂, 得到浅黄色固体 (27mg)。通过制备型HPLC (Waters FractionLynx, Waters X-Bridge Prep-C18, 5 μ m, 19 \times 50mm柱, 35-65% MeCN/10mM碳酸氢铵 (aq)) 纯化, 得到呈无色固体的标题化合物 (7.0mg, 0.012mmol, 99%纯度)。LCMS (方法2): m/z 570 (M+H)⁺, 1.45min。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) (3:2比率的两种旋转异构体) δ 11.26 (s, 1H, 主要), 11.25 (s, 1H, 次要), 8.35 (s, 1H), 7.44-7.33 (m, 5H), 7.33-7.23 (m, 4H), 4.80 (s, 1H), 3.92 (m, 1H, 次要), 3.44 (m, 1H, 主要), 2.43-2.31 (m, 5H), 2.20-2.11 (m, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.78 (m, 3H), 1.67-1.54 (m, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.44-1.35 (m, 1H), 1.26 (d, J=6.7Hz, 3H), 1.18-1.04 (m, 6H)。

[1572] 实施例101: (反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基) 苯基)-5-苯基吡嗪-3-基) 氨基)-2-氧代乙基) 环己基) (异丙基) 氨基甲酸甲酯



[1574] 步骤1: 2-(反式-4-(异丙基(甲氧基羰基)氨基)环己基)乙酸乙酯: 将实施例49步骤1的产物 (209mg, 0.919mmol) 及DIPEA (482 μ l, 2.76mmol) 于THF (5ml) 中的溶液冷却至0 $^{\circ}$ C并用氯甲酸甲酯 (142 μ l, 1.84mmol) 逐滴处理, 使混合物升温至室温并搅拌18小时。将混合物倒入饱和Na₂CO₃ (aq) (25ml) 中并用EtOAc (2 \times 25ml) 萃取。将合并的有机相用1M HCl (aq) (25ml)、水 (25ml) 和盐水 (25ml) 洗涤, 接着经MgSO₄干燥, 过滤并真空浓缩, 得到呈无色油状物的标题化合物 (260mg)。该物质不经纯化即直接用于后续反应中。

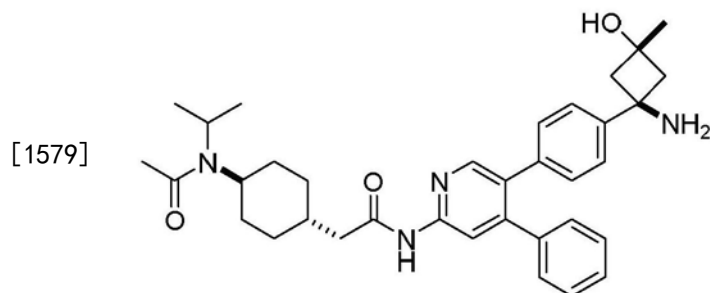
[1575] 步骤2: 2-(反式-4-(异丙基(甲氧基羰基)氨基)环己基)乙酸: 用LiOH (43.6mg, 1.82mmol) 处理以上步骤1的产物 (260mg) 于THF (1ml)、水 (1ml) 和MeOH (0.2ml) 的混合物中的溶液并在室温下搅拌混合物3小时。将混合物用水 (20ml) 稀释, 接着使用1M HCl (aq) 酸化至pH 1。用EtOAc (3 \times 20ml) 萃取所得混合物。将合并的有机相依序用水 (20ml) 和盐水 (20ml) 洗涤, 接着经MgSO₄干燥, 过滤并真空浓缩, 得到呈白色固体的标题化合物 (232mg, 0.857mmol, 95%纯度)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 3.61 (s, 3H), 2.17 (d, J=7.0Hz, 2H), 1.85-1.49 (m, 8H), 1.13 (d, J=6.8Hz, 6H), 1.10-0.94 (m, 3H)。

[1576] 步骤3: (反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-羟基-3-甲基环丁基) 苯基)-5-苯基吡嗪-3-基) 氨基)-2-氧代乙基) 环己基) (异丙基) 氨基甲酸甲酯: 使用与实施例100步骤1中基本上相同的程序, 由实施例57步骤1的产物 (45mg, 0.101mmol)、以上步骤1的产物 (2 \times 25.9mg, 2 \times 0.096mmol, 95%纯度)、HATU (2 \times 42.1mg, 2 \times 0.111mmol) 及DIPEA (39.4 μ l, 0.222mmol) 于DMF (2.5ml) 中反应, 分离出呈米色固体的标题化合物 (29mg, 0.038mmol, 91%纯度)。LCMS (方法1): m/z 686 (M+H)⁺, 2.55min。

[1577] 步骤4: (反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基) 苯基)-5-苯基吡嗪-3-基) 氨基)-2-氧代乙基) 环己基) (异丙基) 氨基甲酸甲酯: 使用与实施例100步骤2中

基本上相同的程序,由以上步骤3的产物(29mg,0.038mmol,91%纯度)与TFA ($2 \times 0.060\text{ml}$, $2 \times 0.776\text{mmol}$)于DCM(2ml)中反应,分离出呈无色固体的标题化合物(5.9mg,9.97 μmol ,99%纯度)。LCMS(方法2): m/z 586 (M+H)⁺,2.15min。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 11.26(s,1H),8.34(s,1H),7.44-7.34(m,5H),7.33-7.23(m,4H),4.80(s,1H),3.95-3.77(m,1H),3.56(s,3H),3.51-3.39(m,1H),2.42-2.32(m,4H),2.21-2.13(m,2H),1.91-1.67(m,5H),1.61-1.45(m,2H),1.50(s,3H),1.20-1.05(m,8H)。

[1578] 实施例102:N-(5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)-2-(反式-4-(N-异丙基乙酰氨基)环己基)乙酰胺

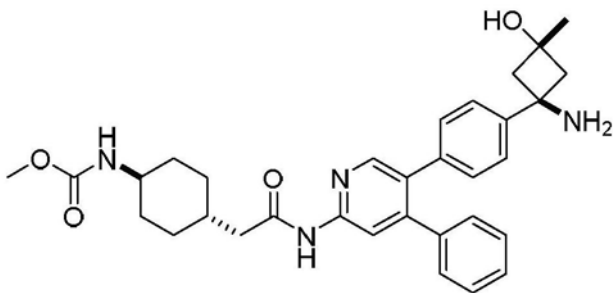


[1580] 步骤1:(反式-3-羟基-1-(4-(6-(2-(反式-4-(N-异丙基乙酰氨基)环己基)乙酰胺基)-4-苯基吡啶-3-基)苯基)-3-甲基环丁基)氨基甲酸叔丁酯:将HATU(42.2mg,0.111mmol)及DIPEA(39.4 μl ,0.222mmol)添加至实施例49步骤3(26.8mg,0.111mmol)于DMF(2ml)中的溶液中并搅拌混合物30分钟,随后添加实施例67步骤2的产物(45mg,0.101mmol)。将混合物加热至50℃并搅拌20小时。冷却至室温后,将溶液倒入水(25ml)中并用EtOAc($3 \times 25\text{ml}$)萃取。将合并的有机相依序用饱和NaHCO₃(aq)(50ml)、1M HCl(aq)(50ml)、水(50ml)及盐水(50ml)洗涤,接着经MgSO₄干燥,过滤并真空浓缩,得到褐色油状物。将该物质预先吸收于二氧化硅上并通过柱色谱法(12g滤筒,0-6%(0.7M NH₃/MeOH)/DCM)部分纯化,得到呈白色固体的标题化合物(39mg,0.037mmol,64%纯度)。LCMS(方法1): m/z 669 (M+H)⁺,2.36min。此物质不经进一步纯化即用于后续反应中。

[1581] 步骤2:N-(5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)-2-(反式-4-(N-异丙基乙酰氨基)环己基)乙酰胺:使用与实施例100步骤2中基本上相同的程序,由以上步骤1的产物(39mg,0.037mmol,64%纯度)与TFA($2 \times 0.090\text{ml}$, $2 \times 1.17\text{mmol}$)于DCM(0.5ml)中反应,分离出呈无色固体的标题化合物(4.9mg,8.44 μmol ,98%纯度)。LCMS(方法2): m/z 569 (M+H)⁺,1.47min。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)(5:4比率的两种旋转变构体) δ 10.62(s,1H,主要),10.61(s,1H,次要),8.30(s,1H),8.16(s,1H),7.38-7.29(m,5H),7.23-7.15(m,2H),7.12-7.05(m,2H),4.78(s,1H),4.03-3.83(m,1H,次要),3.52-3.37(m,1H),3.13-2.90(m,1H,主要),2.38-2.27(m,5H),2.19-2.11(m,2H),1.97(s,3H),1.82-1.54(m,5H),1.50(s,3H),1.44-1.35(m,1H),1.26(d,J=6.7Hz,3H),1.21-1.01(m,2H),1.13(d,J=6.6Hz,3H)。

[1582] 实施例103:(反式-4-(2-((5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)氨基甲酸甲酯

[1583]

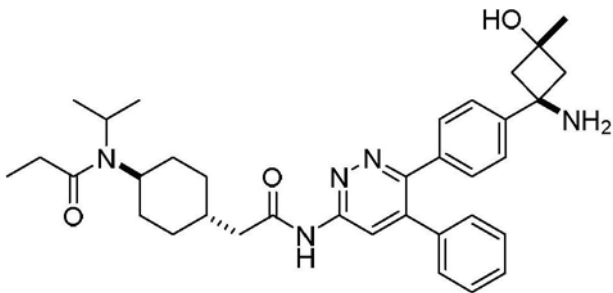


[1584] 步骤1: 2-(反式-4-((甲氧基羰基)氨基)环己基)乙酸: 用2M LiOH(aq) (2.06ml, 4.11mmol) 处理实施例56步骤1的产物 (500mg, 2.06mmol) 于THF (20ml) 和MeOH (5ml) 的混合物中的混合物并在室温下搅拌所得混合物48小时。真空浓缩反应混合物, 并将残余物用水 (10ml) 稀释, 接着用1M HCl(aq) 酸化。将混合物用EtOAc (3×50ml) 萃取, 经MgSO₄干燥, 过滤并真空浓缩, 得到呈白色固体的标题化合物 (0.332g, 1.47mmol, 95% 纯度)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.02 (s, 1H), 7.02 (d, J=8.0Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.27-3.10 (m, 1H), 2.09 (d, J=7.0Hz, 2H), 1.84-1.63 (m, 4H), 1.62-1.43 (m, 1H), 1.22-1.07 (m, 2H), 1.07-0.87 (m, 2H)。

[1585] 步骤2: (反式-4-(2-((5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)氨基甲酸甲酯: 用1-氯-N,N,2-三甲基丙-1-烯-1-胺 (0.021ml, 0.156mmol) 处理以上步骤1的产物 (31.0mg, 0.144mmol) 于DCM (5ml) 中的溶液并在室温下搅拌所得溶液30分钟。添加实施例67步骤2的产物 (53.5mg, 0.120mmol) 于吡啶 (0.5ml, 0.080mmol) 中的溶液并在室温下搅拌溶液过夜, 在此期间, 形成白色沉淀。添加DMF (2ml) 并持续搅拌1小时。将所得混合物用1M HCl(aq) (10ml) 处理并搅拌10分钟。分离各相并用EtOAc (2×10ml) 萃取水相。将合并的有机相经MgSO₄干燥, 过滤并在真空中去除溶剂。将残余物通过柱色谱法 (12g滤筒, 0-100% EtOAc/异己烷) 纯化, 得到黄色固体。将该物质溶解于DCM (5ml) 中并且用TFA (0.5ml) 处理。在室温下搅拌所得溶液3小时。添加饱和NaHCO₃ (aq) (10ml) 并搅拌混合物10分钟。分离各相并用EtOAc (2×10ml) 萃取水相。将合并的有机相经MgSO₄干燥, 过滤并在真空中去除溶剂。将残余物通过柱色谱法 (12g滤筒, 0-10% (0.7M NH₃/MeOH)/DCM) 纯化, 得到呈白色固体的标题化合物 (16.3mg, 0.029mmol, 98% 纯度)。LCMS (方法1): m/z 543 (M+H)⁺, 1.32min。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.60 (s, 1H), 8.29 (d, J=0.6Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.37-7.29 (m, 5H), 7.20-7.13 (m, 2H), 7.09-7.03 (m, 2H), 7.02 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.25-3.16 (m, 1H), 2.36-2.27 (m, 5H), 2.19-2.10 (m, 2H), 1.81-1.60 (m, 5H), 1.49 (s, 3H), 1.25-0.96 (m, 5H)。

[1586] 实施例104: N-(反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-异丙基丙酰胺

[1587]



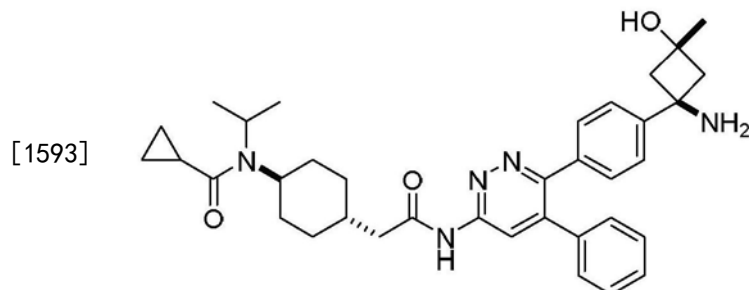
[1588] 步骤1: 2-(反式-4-(N-异丙基丙酰氨基)环己基)乙酸乙酯: 使用与实施例101步骤1中基本上相同的程序, 由实施例49步骤1的产物(292mg, 1.28mmol)、丙酰氯(123 μ l, 1.41mmol)及DIPEA(673 μ l, 3.85mmol)于THF(5ml)中反应, 分离出呈橙色油状物的标题化合物(379mg)。

[1589] 步骤2: 2-(反式-4-(N-异丙基丙酰氨基)环己基)乙酸: 使用与实施例101步骤2中基本上相同的程序, 由以上步骤1的产物(375mg)和LiOH(63.4mg, 2.65mmol)于THF(2ml)、水(1.5ml)和MeOH(0.2ml)的混合物中反应, 分离出呈蜡样黄色固体的标题化合物(288mg)。该物质不经纯化即直接用于后续反应中。

[1590] 步骤3: (反式-3-羟基-1-(4-(6-(2-(反式-4-(N-异丙基丙酰氨基)环己基)乙酰氨基)-4-苯基吡嗪-3-基)苯基)-3-甲基环丁基)氨基甲酸叔丁酯: 使用与实施例102步骤1中基本上相同的程序, 由实施例57步骤1的产物(40mg, 0.090mmol)、以上步骤2的产物(22.9mg)、HATU(37.5mg, 0.099mmol)及DIPEA(35 μ l, 0.197mmol)于DMF(1.5ml)中反应, 分离出呈米色固体的标题化合物(25mg, 0.034mmol, 94%纯度)。LCMS(方法1): m/z 684 (M+H)⁺, 2.42min。

[1591] 步骤4: N-(反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-苯基吡嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-异丙基丙酰胺: 用TFA(0.070ml, 0.914mmol)处理以上步骤1的产物(25mg, 0.034mmol, 94%纯度)于DCM(0.5ml)中的溶液并在室温下搅拌混合物16小时。真空浓缩混合物并将其在MeOH中装载至SCX柱上。用MeOH洗涤该柱并且接着用0.7M氨的MeOH溶液洗脱产物。在真空中去除溶剂, 得到浅黄色固体(20mg)。通过制备型HPLC(Waters FractionLynx, Waters X-Bridge Prep-C18, 5 μ m, 19 \times 50mm柱, 20-50%MeCN/于10mM碳酸氢铵(aq))纯化, 得到呈无色固体的标题化合物(6.0mg, 10.1 μ mol, 98%纯度)。LCMS(方法2): m/z 584 (M+H)⁺, 2.01min。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄)(10:9比率的两种旋转异构体) δ 8.52(s, 1H), 7.52-7.44(m, 2H), 7.44-7.31(m, 5H), 7.31-7.25(m, 2H), 4.22-4.02(m, 1H, 主要), 3.71-3.51(m, 1H, 次要), 2.73(d, J=13.0Hz, 2H), 2.62-2.41(m, 5H), 2.39(q, J=7.5Hz, 2H), 2.03-1.84(m, 3H), 1.84-1.66(m, 2H), 1.62-1.54(m, 1H), 1.55(s, 3H), 1.44-1.15(m, 3H), 1.38(d, J=6.7Hz, 3H), 1.24(d, J=6.6Hz, 3H), 1.110(t, J=7.4Hz, 3H, 主要), 1.106(t, J=7.4Hz, 3H, 次要)。

[1592] 实施例105: N-(反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-苯基吡嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-异丙基环丙烷甲酰胺



[1594] 步骤1: 2-(反式-4-(N-异丙基环丙烷甲酰胺基)环己基)乙酸乙酯: 使用与实施例101步骤1中基本上相同的程序, 由实施例49步骤1的产物(338mg, 1.49mmol)、环丙烷羰基氯(148 μ l, 1.64mmol)及DIPEA(779 μ l, 4.46mmol)于THF(5ml)中反应, 分离出呈橙色油状物的

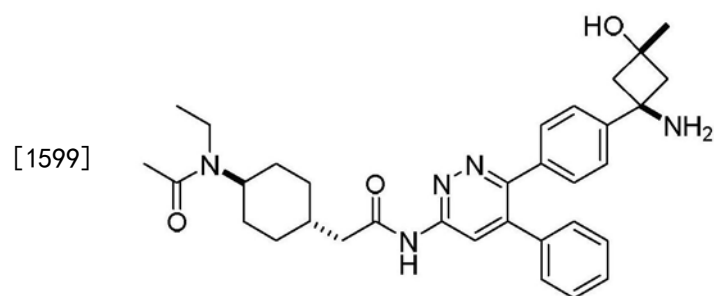
标题化合物(453mg)。

[1595] 步骤2: 2-(反式-4-(N-异丙基环丙烷甲酰胺基)环己基)乙酸: 使用与实施例101步骤2中基本上相同的程序, 由以上步骤1的产物(453mg)和LiOH(73.4mg, 3.07mmol)于THF(2ml)、水(1.5ml)和MeOH(0.2ml)的混合物中反应, 分离出呈无色油状物的标题化合物(373mg)。该物质不经纯化即直接用于后续反应中。

[1596] 步骤3: (反式-3-羟基-1-(4-(6-(2-(反式-4-(N-异丙基环丙烷甲酰胺基)环己基)乙酰氨基)-4-苯基吡嗪-3-基)苯基)-3-甲基环丁基)氨基甲酸叔丁酯: 使用与实施例102步骤1中基本上相同的程序, 由实施例57步骤1的产物(40mg, 0.090mmol)、以上步骤2的产物(24.0mg)、HATU(37.5mg, 0.099mmol)及DIPEA(35 μ l, 0.197mmol)于DMF(1.5ml)中反应, 分离出呈米色固体的标题化合物(23mg, 0.030mmol, 91%纯度)。LCMS(方法1): m/z 696 (M+H)⁺, 2.51min。

[1597] 步骤4: N-(反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-苯基吡嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-异丙基环丙烷甲酰胺: 使用与实施例104步骤4中基本上相同的程序, 由以上步骤3的产物(23mg, 0.030mmol, 91%纯度)与TFA(0.064ml, 0.826mmol)于DCM(0.5ml)中反应, 分离出呈无色固体的标题化合物(9.3mg, 15 μ mol, 98%纯度)。LCMS(方法2): m/z 596 (M+H)⁺, 2.06min。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) (5:4比率的两种旋转异构体) δ 8.52(s, 1H), 7.50-7.43(m, 2H), 7.43-7.32(m, 5H), 7.31-7.25(m, 2H), 4.40(br s, 1H, 主要), 3.99(br s, 1H, 次要), 2.73(d, J=13.4Hz, 2H), 2.52-2.43(m, 4H), 2.27(br s, 1H), 2.04-1.80(m, 6H), 1.66-1.50(m, 1H), 1.55(s, 3H), 1.42-1.11(m, 9H), 0.92-0.71(m, 4H)。

[1598] 实施例106: N-(6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-苯基吡嗪-3-基)-2-(反式-4-(N-乙基乙酰氨基)环己基)乙酰胺



[1600] 步骤1: 2-(反式-4-(乙基氨基)环己基)乙酸乙酯: 用MgSO₄(169mg, 1.40mmol), 随后乙醛(0.040ml, 1.20mmol)处理2-(反式-4-氨基环己基)乙酸乙酯盐酸盐(222mg, 1.00mmol)于EtOH(3ml)中的溶液。在室温下将所得混合搅拌物60分钟, 接着冷却至0℃并添加NaBH₄(113mg, 3.00mmol)。使混合物升温至室温并搅拌20小时。再添加乙醛(0.040ml, 1.20mmol)并在室温下再搅拌混合物4小时。将混合物倒入饱和Na₂CO₃(aq)(50ml)中并用EtOAc(2×25ml)萃取。将合并的有机相依序用水(25ml)、盐水(25ml)洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并真空浓缩, 得到呈无色油状物的标题化合物(209mg)。该物质不经纯化即直接用于后续反应中。

[1601] 步骤2: 2-(反式-4-(N-乙基乙酰氨基)环己基)乙酸乙酯: 使用与实施例101步骤1中基本上相同的程序, 由以上步骤1的产物(209mg)、乙酸酐(189 μ l, 2.00mmol)及DIPEA(175

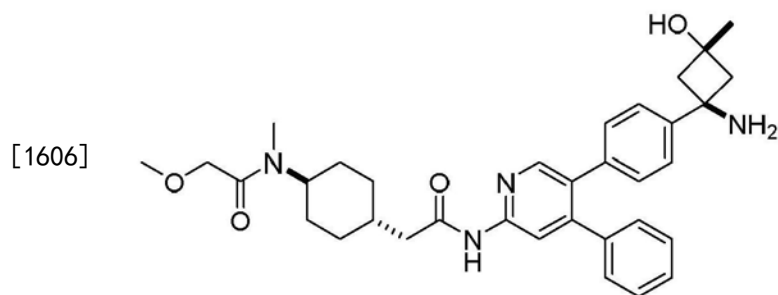
μl , 1.00mmol) 于 THF (5ml) 中反应, 分离出呈黄色油状物的标题化合物 (122mg, 0.454mmol, 95% 纯度)。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) (4:3 比率的两种旋转异构体) δ 4.37 (tt, $J=12.2$, 3.8Hz, 1H, 主要), 4.15 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H, 次要), 4.13 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H, 主要), 3.50 (tt, $J=11.8$, 3.8Hz, 1H, 次要), 3.29 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H, 次要), 3.25 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H, 主要), 2.22 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 2H, 次要), 2.20 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 2H, 主要), 2.12 (s, 3H), 1.96-1.68 (m, 5H), 1.60 (qd, $J=12.8$, 3.5Hz, 2H, 次要), 1.48 (qd, $J=12.5$, 3.5Hz, 2H, 主要), 1.31-1.08 (m, 8H)。

[1602] 步骤3: 2-(反式-4-(N-乙基乙酰氨基)环己基)乙酸: 使用与实施例101步骤2中基本上相同的程序, 由以上步骤2的产物 (122mg, 0.454mmol, 95% 纯度) 和 LiOH (23mg, 0.960mmol) 于 THF (1ml)、水 (1ml) 和 MeOH (0.2ml) 的混合物中反应, 分离出呈黄色固体的标题化合物 (68mg)。该物质不经纯化即直接用于后续反应中。

[1603] 步骤4: (反式-1-(4-(6-(2-(反式-4-(N-乙基乙酰氨基)环己基)乙酰氨基)-4-苯基吡嗪-3-基)苯基)-3-羟基-3-甲基环丁基)氨基甲酸叔丁酯: 使用与实施例102步骤1中基本上相同的程序, 由实施例57步骤1的产物 (40mg, 0.090mmol)、以上步骤3的产物 (20.4mg)、HATU (37.5mg, 0.099mmol) 及 DIPEA (35 μl , 0.197mmol) 于 DMF (1.5ml) 中反应, 分离出呈白色固体的标题化合物 (22mg, 0.032mmol, 94% 纯度)。LCMS (方法1): m/z 656 ($M+H$) $^+$, 2.18min。

[1604] 步骤5: N-(6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-苯基吡嗪-3-基)-2-(反式-4-(N-乙基乙酰氨基)环己基)乙酰胺: 使用与实施例104步骤4中基本上相同的程序, 由以上步骤4的产物 (22mg, 0.032mmol, 94% 纯度) 与 TFA (0.060ml, 0.779mmol) 于 DCM (0.6ml) 中反应, 分离出呈奶油色固体的标题化合物 (16mg, 28 μmol , 98% 纯度)。LCMS (方法2): m/z 556 ($M+H$) $^+$, 1.77min。 ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) 1:1 比率的两种旋转异构体) δ 8.402 (s, 1H, 旋转异构体), 8.399 (s, 1H, 旋转异构体) 7.33 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.34-7.18 (m, 5H), 7.19-7.12 (m, 2H), 4.15 (tt, $J=11.7$, 4.2Hz, 1H, 旋转异构体), 3.56 (tt, $J=11.8$, 3.9Hz, 1H, 旋转异构体), 3.31-3.21 (m, 2H), 2.58 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 2H), 2.39-2.28 (m, 4H), 2.02 (s, 3H, 旋转异构体), 2.01 (s, 3H, 旋转异构体), 1.94-1.65 (m, 4H), 1.65-1.47 (m, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.25-1.14 (m, 2H), 1.11 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H, 旋转异构体), 1.01 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H, 旋转异构体)。

[1605] 实施例107: N-(反式-4-(2-((5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-2-甲氧基-N-甲基乙酰胺

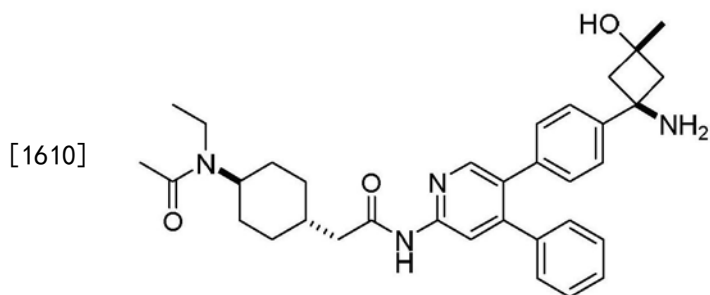


[1607] 步骤1: 2-(反式-4-(2-甲氧基-N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酸: 用 DIPEA (294 μl , 1.66mmol), 随后用 2-甲氧基乙酰氯 (144 μl , 1.58mmol) 处理实施例1步骤3的产物 (300mg, 1.51mmol) 于 DCM (5ml) 中的悬浮液并在室温下搅拌所得混合物 16 小时。用饱和 NH_4Cl (aq) (5ml) 洗涤反应混合物并用 DCM (5ml) 萃取水相。将有机相合并并依序用 1M HCl (aq) (10ml)、

饱和NaHCO₃ (aq) (10ml) 和盐水 (10ml) 洗涤。将有机相接着经MgSO₄干燥, 过滤并浓缩, 得到橙色胶状物 (348mg)。将该物质溶解于THF (5ml)、MeOH (1ml) 及1M LiOH (aq) (3.01ml, 3.01mmol) 的混合物中并在室温下搅拌所得混合物2小时。将反应混合物浓缩至约5ml, 接着用水 (5ml) 稀释并且用EtOAc (10ml) 洗涤。接着将水相用1M HCl酸化并用EtOAc (3×15ml) 萃取。将萃取物合并, 经MgSO₄干燥, 过滤并浓缩, 得到呈胶状物的标题化合物 (152mg)。该物质不经纯化即用于后续反应中。

[1608] 步骤2: N-(反式-4-(2-((5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基) 苯基)-4-苯基吡啶-2-基) 氨基)-2-氧代乙基) 环己基)-2-甲氧基-N-甲基乙酰胺: 用1-氯-N,N,2-三甲基丙-1-烯-1-胺 (29.7μl, 0.224mmol) 处理以上步骤1的产物 (30mg) 于DCM (2ml) 中的悬浮液并搅拌所得混合物1小时。添加吡啶 (36.3μl, 0.449mmol), 并且又5分钟后, 添加于DCM (2ml) 中的实施例67步骤2的产物 (50mg, 0.112mmol) 并搅拌混合物过夜。通过添加饱和NH₄Cl (aq) (3ml) 猝灭反应混合物。分离各相并用DCM (2×3ml) 萃取水相。将有机相合并并浓缩。将残余物通过柱色谱法 (12g 滤筒, 0-100% EtOAc/异己烷, 接着0-10% (0.7M NH₃/MeOH)/DCM) 纯化, 得到黄色胶状物 (24mg)。将该物质溶解于DCM (3ml) 中并添加TFA (173μl, 2.24mmol)。在室温下搅拌反应混合物过夜。将混合物装载至SCX (约100mg) 柱上。用MeOH洗涤该柱并且接着用0.7M 氨的MeOH溶液洗脱产物。在真空中去除溶剂并且将残余物通过柱色谱法 (4g 滤筒, 0-10% (0.7M NH₃/MeOH)/DCM) 部分纯化。通过制备型HPLC (Waters FractionLynx, Waters X-Bridge Prep-C18, 5μm, 19×50mm 柱, 20-50% MeCN/10mM 碳酸氢铵) 进一步纯化, 得到呈无色固体的标题化合物 (1.2mg, 2.06μmol, 98% 纯度)。LCMS (方法1): m/z 571 (M+H)⁺, 1.27min。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) (4:3 比率的两种旋转异构体) δ 8.18 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.28-7.23 (m, 2H), 7.21-7.13 (m, 3H), 7.12-7.06 (m, 2H), 7.06-7.00 (m, 2H), 4.32-4.17 (m, 2H), 4.08 (s, 2H, 次要), 4.03 (s, 2H, 主要), 3.30-3.29 (m, 3H), 2.75 (s, 3H, 主要), 2.73 (s, 3H, 次要), 2.62-2.50 (m, 2H), 2.35-2.24 (m, 4H), 1.90-1.47 (m, 6H), 1.43 (s, 3H), 1.23-1.07 (m, 2H)。

[1609] 实施例108: N-(5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基) 苯基)-4-苯基吡啶-2-基)-2-(反式-4-(N-乙基乙酰氨基) 环己基) 乙酰胺

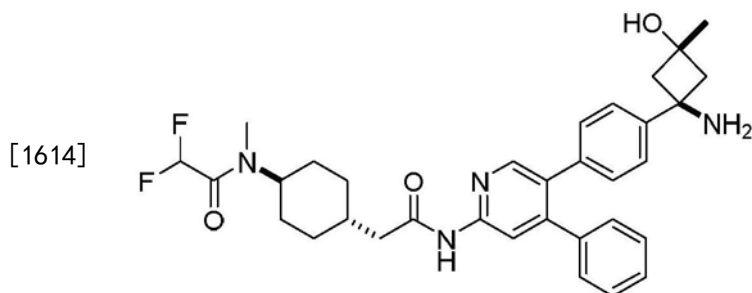


[1611] 步骤1: (反式-1-(4-(6-(2-(反式-4-(N-乙基乙酰氨基) 环己基) 乙酰胺基)-4-苯基吡啶-3-基) 苯基)-3-羟基-3-甲基环丁基) 氨基甲酸叔丁酯: 用1-氯-N,N,2-三甲基丙-1-烯-1-胺 (19μl, 0.142mmol) 处理实施例106步骤3的产物 (25mg) 于DCM (5ml) 中的溶液并在室温下搅拌所得溶液30分钟。添加实施例67步骤2的产物 (40mg, 0.090mmol) 于吡啶 (0.5ml) 中的溶液并在室温下搅拌所得溶液过夜。将混合物倒入1M HCl (aq) (20ml) 中, 搅拌10分钟, 接着用DCM (2×20ml) 萃取。将合并的有机相依序用1M HCl (aq) (20ml)、1M NaOH (aq) (20ml)、

水 (20ml) 及盐水 (20ml) 洗涤, 接着经 MgSO_4 干燥, 过滤并真空浓缩, 得到无色油状物。通过柱色谱法 (12g 滤筒, 0-6% (0.7M NH_3/MeOH) /DCM) 纯化, 得到呈无色固体的标题化合物 (45mg, 0.062mmol, 90% 纯度)。LCMS (方法1): m/z 655 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 2.24min。

[1612] 步骤2: N-(5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基) 苯基)-4-苯基吡啶-2-基)-2-(反式-4-(N-乙基乙酰氨基) 环己基) 乙酰胺: 使用与实施例104步骤4中基本上相同的程序, 由以上步骤1的产物 (45mg, 0.062mmol, 90% 纯度) 与 TFA (0.060ml, 0.779mmol) 于 DCM (0.6ml) 中反应, 分离出呈无色固体的标题化合物 (8.3mg, 15 μmol , 98% 纯度)。LCMS (方法2): m/z 555 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 1.86min。¹H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) (1:1 比率的两种旋转异构体) δ 8.30 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.42-7.34 (m, 2H), 7.32-7.25 (m, 3H), 7.25-7.19 (m, 2H), 7.18-7.11 (m, 2H), 4.27 (tt, $J=11.7, 4.0\text{Hz}$, 1H, 旋转异构体), 3.68 (tt, $J=11.9, 3.8\text{Hz}$, 1H, 旋转异构体), 3.42-3.30 (m, 2H), 2.77-2.64 (m, 2H), 2.44-2.35 (m, 4H), 2.13 (d, $J=6.2\text{Hz}$, 3H), 2.02-1.78 (m, 4H), 1.77-1.58 (m, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.34-1.19 (m, 2H), 1.23 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H, 旋转异构体), 1.13 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H, 旋转异构体)。

[1613] 实施例109: N-(反式-4-(2-((5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基) 苯基)-4-苯基吡啶-2-基) 氨基)-2-氧代乙基) 环己基)-2,2-二氟-N-甲基乙酰胺



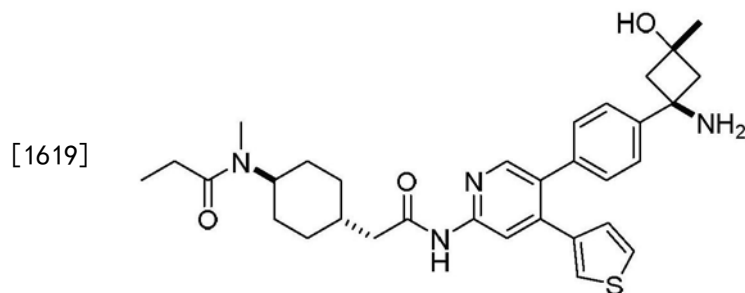
[1615] 步骤1: (反式-4-(2-((5-(4-(反式-1-((叔丁氧基羰基) 氨基)-3-羟基-3-甲基环丁基) 苯基)-4-苯基吡啶-2-基) 氨基)-2-氧代乙基) 环己基) (甲基) 氨基甲酸苯甲酯: 用1-氯-N,N,2-三甲基丙-1-烯-1-胺 (154 μl , 1.17mmol) 处理实施例4步骤1的产物 (329mg, 1.08mmol) 于 DCM (10ml) 中的溶液并在室温下搅拌所得溶液30分钟。添加实施例67步骤2的产物 (400mg, 0.898mmol) 于吡啶 (1ml) 和 DCM (2ml) 的混合物中的溶液并在室温下搅拌溶液过夜。添加 1M HCl (aq) (10ml) 并搅拌混合物10分钟。将有机相通过相分离滤筒过滤, 用 DCM (20ml) 洗涤, 并在真空中去除溶剂。将残余物通过柱色谱法 (40g 滤筒, 0-100% EtOAc/异己烷) 纯化, 得到呈白色固体的标题化合物 (483mg, 0.633mmol, 96% 纯度)。LCMS (方法1): m/z 733 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 2.74min。

[1616] 步骤2: (反式-3-羟基-3-甲基-1-(4-(6-(2-(反式-4-(甲基氨基) 环己基) 乙酰氨基)-4-苯基吡啶-3-基) 苯基) 环丁基) 氨基甲酸叔丁酯: 将以上步骤1的产物 (480mg, 0.629mmol) 溶解于 EtOH (20ml) 中并在 ThalesNano H-Cube[®] 流式反应器 (10% Pd/C, 30 \times 4mm, 全氢气模式, 50 $^{\circ}\text{C}$, 1ml/min 流速, 4遍) 中氢化。在真空中去除溶剂并且将残余物通过柱色谱法 (24g 滤筒, 0-100% EtOAc/异己烷, 接着 0-40% MeOH/DCM) 纯化, 得到呈白色固体的标题化合物 (0.287g)。该物质不经分析即直接用于后续反应中。

[1617] 步骤3: N-(反式-4-(2-((5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基) 苯基)-4-苯基吡啶-2-基) 氨基)-2-氧代乙基) 环己基)-2,2-二氟-N-甲基乙酰胺: 在冰浴中, 将以上步

骤2的产物 (50mg) 于THF (5ml) 中的溶液冷却并添加DIPEA (32.1 μ l, 0.184mmol)。用2,2-二氟乙酸酐 (11.4 μ l, 0.092mmol) 逐滴处理混合物并在室温下搅拌所得溶液18小时。添加饱和NaHCO₃ (aq) (20ml), 分离各层并用EtOAc (2 \times 10ml) 萃取水层。在真空中去除溶剂并且将残余物通过柱色谱法 (12g滤筒, 0-10% (0.7M NH₃/MeOH)/DCM) 纯化, 得到浅黄色固体。将该物质溶解于DCM (5ml) 中并且用TFA (0.5ml) 处理。在室温下搅拌所得溶液2小时。将反应混合物在MeOH中装载至SCX柱上。用MeOH (20ml) 洗涤该柱并且接着用0.7M氨的MeOH溶液 (20ml) 洗脱产物。真空浓缩所得混合物, 得到呈白色固体的标题化合物 (22.4mg, 0.038mmol, 99%纯度)。LCMS (方法1): m/z 577 (M+H)⁺, 1.40min。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) (11:10比率的两种旋转异构体) δ 10.63 (s, 1H, 次要), 10.62 (s, 1H, 主要), 8.31 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.37-7.31 (m, 5H), 7.27-7.16 (m, 2H), 7.12-7.05 (m, 2H), 6.81 (t, J=52.8Hz, 1H, 次要), 6.67 (t, J=52.9Hz, 1H, 主要), 4.78 (s, 1H), 4.21-4.04 (m, 1H, 主要), 3.73-3.55 (m, 1H, 次要), 2.89 (s, 3H, 主要), 2.78 (s, 3H, 次要), 2.39-2.28 (m, 4H), 2.25-1.98 (m, 4H), 1.86-1.52 (m, 7H), 1.50 (s, 3H), 1.25-1.04 (m, 2H)。

[1618] 实施例110: N-(反式-4-(2-((5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基) 苯基)-4-(噻吩-3-基) 吡啶-2-基) 氨基)-2-氧代乙基) 环己基)-N-甲基丙酰胺

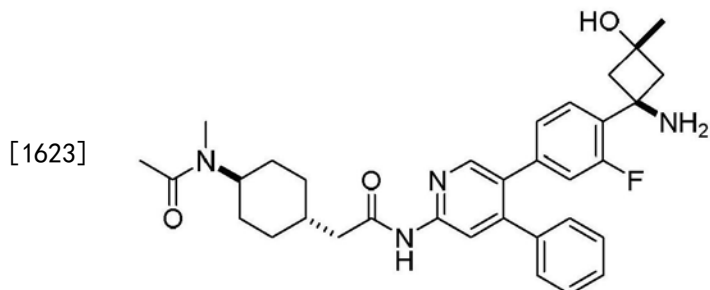


[1620] 步骤1: (反式-3-羟基-3-甲基-1-(4-(6-(2-(反式-4-(N-甲基丙酰氨基) 环己基) 乙酰氨基)-4-(噻吩-3-基) 吡啶-3-基) 苯基) 环丁基) 氨基甲酸叔丁酯: 将实施例82步骤2的产物 (25.2mg, 0.111mmol) 于DCM (2ml) 中的溶液用1-氯-N,N,2-三甲基丙-1-烯-1-胺 (29.6 μ l, 0.221mmol) 处理并搅拌1小时。添加吡啶 (35.8 μ l, 0.443mmol), 随后添加实施例89步骤1的产物 (50mg)。在室温下搅拌反应混合物过夜。通过添加饱和NH₄Cl (aq) (3ml) 猝灭反应物并且将有机相通过相分离滤筒过滤。浓缩有机相并且将残余物通过柱色谱法 (12g滤筒, 0-100% EtOAc/异己烷) 纯化, 得到呈浅黄色胶状物的标题化合物 (48mg, 0.071mmol, 98%纯度)。LCMS (方法1): m/z 661 (M+H)⁺, 2.22min。

[1621] 步骤2: N-((1r, 4r)-4-(2-((5-(4-((1r, 3r)-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基) 苯基)-4-(噻吩-3-基) 吡啶-2-基) 氨基)-2-氧代乙基) 环己基)-N-甲基丙酰胺: 用TFA (128 μ l, 1.66mmol) 处理于DCM (3ml) 中的以上步骤1的产物 (48mg, 0.071mmol, 98%纯度) 并在室温下搅拌反应混合物过夜。将反应混合物装载至SCX (约100mg) 柱上。用MeOH洗涤该柱并将产物用0.7M氨的MeOH溶液洗脱, 接着真空浓缩将残余物通过柱色谱法 (4g滤筒, 0-10% (0.7M NH₃/MeOH)/DCM) 部分纯化。通过制备型HPLC (Waters FractionLynx, Waters X-Bridge Prep-C18, 5 μ m, 19 \times 50mm柱, 20-50% MeCN/10mM碳酸氢铵 (aq)) 进一步纯化, 得到呈无色固体的标题化合物 (1.2mg, 2.06 μ mol, 95%纯度)。LCMS (方法1): m/z 561 (M+H)⁺, 1.36min。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) (3:2比率的两种旋转异构体) δ 10.59 (s, 1H, 次要), 10.58 (s, 1H, 主

要), 8.25 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.52-7.45 (m, 2H), 7.43-7.36 (m, 2H), 7.18-7.10 (m, 2H), 6.74 (dd, $J=4.6, 1.7\text{Hz}$, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.32-4.19 (m, 1H, 主要), 3.66-3.51 (m, 1H, 次要), 2.78 (s, 3H, 主要), 2.68 (s, 3H, 次要), 2.42-2.14 (m, 8H), 1.84-1.75 (m, 3H), 1.64-1.57 (m, 2H), 1.54-1.42 (m, 5H), 1.26-1.03 (m, 2H), 1.03-0.92 (m, 3H)。

[1622] 实施例111: N-(5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)-3-氟苯基)-4-苯基吡啶-2-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺



[1624] 步骤1: 顺式-1-(4-氯-2-氟苯基)-3-羟基环丁烷甲酸: 用异丙基氯化镁 (2M的THF溶液) (148ml, 297mmol) 处理2-(4-氯-2-氟苯基)乙酸 (25g, 133mmol) 于THF (150ml) 中的溶液约30分钟, 同时维持温度 $<40^{\circ}\text{C}$ (水浴)。在 35°C 下加热反应混合物60分钟。用表氯醇 (18.7ml, 239mmol) 逐滴处理所得浅褐色悬浮液, 维持温度介于 $45-55^{\circ}\text{C}$ 之间。将反应混合物冷却至 30°C 并用异丙基氯化镁 (2M的THF溶液) (135ml, 269mmol) 逐滴处理约15分钟。在 30°C 下搅拌反应混合物过夜。在冰浴中将反应混合物冷却并用6M HCl (aq) (120ml, 720mmol) 猝灭。使混合物升温至室温并搅拌10分钟。接着添加甲苯 (100ml) 并分离各相。将有机相用盐水 (100ml) 洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩至约50ml。添加甲苯 (50ml) 并将混合物浓缩至干。将残余物悬浮于甲苯 (100ml) 中并冷却至 0°C , 保持约45分钟, 接着过滤, 用冰冷的甲苯 ($2 \times 10\text{ml}$) 洗涤, 得到呈无色自由流动的固体的标题化合物 (17.5g, 57.2mmol, 80%纯度)。LCMS (方法1): m/z 245 ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$, 1.57min。

[1625] 步骤2: 反式-1-(4-氯-2-氟苯基)-3-羟基环丁烷甲酸甲酯: 将以上步骤1的产物 (17.5g, 57.2mmol, 80%纯度) 溶解于MeOH (100ml) 中并且用浓 H_2SO_4 (aq) (1.14ml, 21.5mmol) 处理。在 60°C 下加热反应混合物过夜。将混合物冷却至 10°C 并用8%w/v K_2HPO_4 (aq) (178ml, 82mmol) 猝灭, 维持温度低于 15°C 。将混合物浓缩至约450ml, 接着用 Et_2O ($2 \times 150\text{ml}$) 萃取。将有机相合并, 经 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到呈无色絮凝固体的标题化合物 (17.5g, 57.5mmol, 85%纯度)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.59 (t, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.41 (dd, $J=10.8, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.32-7.27 (m, 1H), 5.38 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 1H), 4.05-3.84 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.78-2.68 (m, 2H), 2.62-2.51 (m, 2H)。

[1626] 步骤3: 1-(4-氯-2-氟苯基)-3-氧代环丁烷甲酸甲酯: 将以上步骤2的产物 (17.5g, 57.5mmol, 85%纯度) 于DCM (180ml) 中的溶液冷却至 5°C 并用KBr (1.77g, 14.9mmol) 于水 (20ml) 中的溶液处理, 维持温度低于 5°C 。添加完成后, 搅拌混合物15分钟, 之后添加TEMPO (0.846g, 5.41mmol) 并搅拌所得混合物5分钟。在一个单独容器中, 将 KHCO_3 (101g, 852mmol) 于水 (330ml) 中的溶液与次氯酸钠 (aq) (65.6ml, 149mmol, 14%w/w游离氯含量) 合并并经约90分钟将所得混合物逐滴添加至初始混合物中, 同时维持温度低于 5°C 。一旦添加完成, 就使混合物升温至 10°C 。接着将混合物冷却至 0°C 并添加硫代硫酸钠 (8.34g, 52.8mmol) 于水

(70ml)中的溶液,维持温度低于10℃。接着使反应混合物升温至室温并分离各相。用DCM(2×200ml)萃取水相并将有机相合并,用水(400ml)洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。将所得红色油状物两次溶解于THF(100ml)中并浓缩,得到呈深红色油状物的标题化合物(17.1g, 59.8mmol, 90%纯度),其静置后结晶。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ7.53(d, J=8.5Hz, 1H), 7.51-7.47(m, 1H), 7.34(ddd, J=8.3, 2.1, 0.7Hz, 1H), 3.74-3.70(m, 4H), 3.65(s, 3H)。

[1627] 步骤4: 1-(4-氯-2-氟苯基)-3-羟基-3-甲基环丁烷甲酸甲酯: 将以上步骤3的产物(17.1g, 59.8mmol, 90%纯度)于THF(100ml)中的溶液冷却至-70℃并经1小时逐滴添加甲基溴化镁(3M的Et₂O溶液)(22.9ml, 68.8mmol), 维持温度低于-60℃。在-70℃下搅拌混合物4小时, 接着使其升温至-20℃, 之后通过添加MeOH(2.66ml, 65.8mmol)猝灭反应物, 维持温度低于5℃。添加1M HCl(aq)(71.7ml, 71.7mmol), 维持温度低于10℃。一旦添加完成, 在室温下搅拌混合物15分钟, 接着添加Et₂O(200ml)并分离各相。将有机相用盐水(200ml)洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并浓缩, 得到标题化合物(17.5g)。该物质不经纯化即直接用于后续反应中。

[1628] 步骤5: 反式-1-(4-氯-2-氟苯基)-3-羟基-3-甲基环丁烷甲酸甲酯: 用0.2M LiOH(aq)(18.3ml, 3.67mmol)处理以上步骤4的产物(2g)于THF(20ml)中的溶液并在室温下搅拌反应混合物过夜。将反应混合物浓缩至约20ml并用Et₂O(2×15ml)萃取。将有机相合并, 经MgSO₄干燥, 过滤并浓缩, 得到呈红色油状物的标题化合物(370mg)。该物质不经纯化即直接用于后续反应中。

[1629] 步骤6: 反式-1-(4-氯-2-氟苯基)-3-羟基-3-甲基环丁烷甲酸: 用水(6ml)和氢氧化钠(326mg, 8.14mmol)处理以上步骤5的产物(370mg)于EtOH(12ml)中的溶液。在室温下搅拌混合物过夜。将混合物浓缩至约6ml并用水(10ml)稀释, 接着用Et₂O(20ml)洗涤。将水相用1M HCl(9.50ml, 9.50mmol)酸化, 接着用EtOAc(3×20ml)萃取。将合并的有机萃取物经MgSO₄干燥, 过滤并浓缩, 得到呈粘性琥珀色胶状物的标题化合物(281mg, 1.03mmol, 95%纯度)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ12.51(s, 1H), 7.39-7.26(m, 3H), 5.03(s, 1H), 2.91-2.77(m, 2H), 2.50-2.42(m, 2H), 1.29(s, 3H)。

[1630] 步骤7: 反式-3-氨基-3-(4-氯-2-氟苯基)-1-甲基环丁醇: 用Et₃N(362μl, 2.60mmol)及叠氮磷酸二苯酯(233μl, 1.08mmol)处理以上步骤6的产物(280mg, 1.03mmol, 95%纯度)于THF(12ml)中的溶液。在35℃下加热所得混合物1小时。在一个单独容器中, 将1M HCl(aq)(5.41ml, 5.41mmol)加热至65℃。经约15分钟将初始反应混合物逐滴添加至温HCl溶液中。在65℃下加热所得混合物2小时, 接着使其冷却至室温过夜。部分真空浓缩反应混合物, 接着添加EtOAc(30ml)并分离各相。用1M HCl(2×20ml)萃取有机相。将水相合并并用2M NaOH(aq)(30ml)碱化, 接着用EtOAc(3×25ml)萃取。将有机相合并, 经MgSO₄干燥, 过滤并浓缩, 得到呈浅黄色油状物的标题化合物(125mg), 不经进一步纯化即用于下一步骤中。

[1631] 步骤8: (反式-1-(4-氯-2-氟苯基)-3-羟基-3-甲基环丁基)氨基甲酸叔丁酯: 用Boc₂O(143mg, 0.653mmol)处理以上步骤7的产物(125mg)于THF(4ml)中的溶液并在室温下搅拌所得混合物3天。在真空中蒸发溶剂并将所得胶状物溶解于EtOAc(10ml)中并依序用水(5ml)和盐水(5ml)洗涤。将有机相经MgSO₄干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过柱色谱法(12g 滤筒, 0-60%EtOAc/异己烷)纯化, 得到呈无色固体的标题化合物(148mg, 0.426mmol, 95%

纯度)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.66 (s, 1H), 7.44-7.17 (m, 3H), 4.90 (s, 1H), 2.71-2.57 (m, 2H), 2.48-2.36 (m, 2H), 1.35 (s, 3H), 1.33-1.15 (m, 9H)。

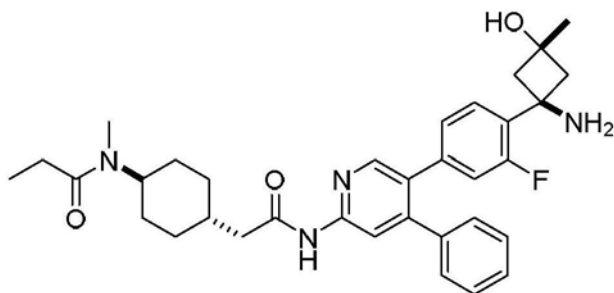
[1632] 步骤9: (反式-1-(2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)-3-羟基-3-甲基环丁基)氨基甲酸叔丁酯:使用与中间体2步骤2中基本上相同的程序,除了将混合物通过**Celite®**过滤、用MeCN洗涤且接着浓缩并通过柱色谱法(12g滤筒,0-60% EtOAc/异己烷)部分纯化,由以上步骤8的产物(148mg,0.426mmol,95%纯度)、双-(频哪醇合)二硼(120mg,0.471mmol)、乙酸钡(II)(5mg,0.022mmol)、XPhos(21mg,0.045mmol)及乙酸钾(132mg,1.35mmol)于MeCN(3ml)中反应,分离出呈浓稠油状物的标题化合物(194mg,0.368mmol,80%纯度)。LCMS(方法1):m/z 444 (M+Na)⁺,2.41min。此物质不经进一步纯化即用于后续反应中。

[1633] 步骤10: (反式-1-(2-氟-4-(6-(2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰氨基)-4-苯基吡啶-3-基)苯基)-3-羟基-3-甲基环丁基)氨基甲酸叔丁酯:将实施例1步骤5的产物(25.3mg,0.119mmol)于DCM(2ml)中的悬浮液用1-氯-N,N,2-三甲基丙-1-烯-1-胺(28.8μl,0.216mmol)处理并搅拌1小时。添加吡啶(34.9μl,0.431mmol)并搅拌所得混合物5分钟。添加于DCM(2ml)中的以上步骤9的产物(50mg,0.086mmol)并搅拌混合物过夜。添加EtOAc(15ml)并依序用饱和NaHCO₃(aq)(5ml)和盐水(5ml)洗涤所得混合物。将有机相经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物通过柱色谱法(12g滤筒,0-6%(0.7M NH₃/MeOH)/DCM)纯化,得到呈无色固体的标题化合物(15mg,0.022mmol,95%纯度)。LCMS(方法1):m/z 659 (M+H)⁺,2.21min。

[1634] 步骤11:N-(5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)-3-氟苯基)-4-苯基吡啶-2-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺:将以上步骤10的产物(15mg,0.022mmol,95%纯度)溶解于DCM(3ml)中并且用TFA(166μl,2.16mmol)处理,并在室温下搅拌反应混合物过夜。将反应混合物装载至SCX柱(约100mg)上。用MeOH洗涤该柱并将产物用0.7M氨的MeOH溶液洗脱,接着真空浓缩。将残余物通过柱色谱法(4g滤筒,0-10%(0.7M NH₃/MeOH)/DCM)纯化,得到呈无色固体的标题化合物(10mg,0.017mmol,95%纯度)。LCMS(方法1):m/z 559 (M+H)⁺,557 (M-H)⁻,1.35min。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) (11:9比率的两种旋转异构体) δ10.67 (s, 1H, 次要), 10.65 (s, 1H, 主要), 8.34-8.32 (m, 1H), 8.19-8.15 (m, 1H), 7.39-7.35 (m, 3H), 7.23-7.19 (m, 2H), 7.12 (t, J=8.2Hz, 1H), 6.93-6.87 (m, 2H), 4.74 (s, 1H), 4.28-4.17 (m, 1H, 主要), 3.60-3.48 (m, 1H, 次要), 2.79 (s, 3H, 主要), 2.66 (s, 3H, 次要), 2.38 (d, J=12.2Hz, 2H), 2.35-2.29 (m, 3H), 2.22-2.16 (m, 2H), 2.02 (s, 3H, 次要), 1.96 (s, 3H, 次要), 1.96-1.84 (m, 1H), 1.83-1.67 (m, 3H), 1.67-1.41 (m, 6H), 1.28-1.02 (m, 3H)。

[1635] 实施例112:N-(反式-4-(2-((5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)-3-氟苯基)-4-苯基吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基丙酰胺

[1636]

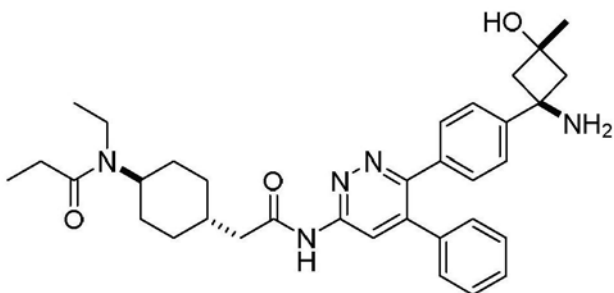


[1637] 步骤1: (反式-1-(2-氟-4-(6-(2-(反式-4-(N-甲基丙酰氨基)环己基)乙酰氨基)-4-苯基吡啶-3-基)苯基)-3-羟基-3-甲基环丁基)氨基甲酸叔丁酯:使用与实施例111步骤10中基本上相同的程序,由实施例111步骤9的产物(50mg,0.086mmol,80%纯度)、实施例82步骤2的产物(27mg,0.119mmol)、1-氯-N,N,2-三甲基丙-1-烯-1-胺(28.8 μ l,0.216mmol)及吡啶(34.9 μ l,0.431mmol)于DCM(4ml)中反应,分离出呈无色固体的标题化合物(15mg,0.021mmol,95%纯度)。LCMS(方法1): m/z 673 (M+H)⁺,2.33min。

[1638] 步骤2:N-(反式-4-(2-((5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)-3-氟苯基)-4-苯基吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基丙酰胺:使用与实施例111步骤11中基本上相同的程序,由以上步骤1的产物(15mg,0.021mmol,95%纯度)与TFA(166 μ l,2.16mmol)于DCM(3ml)中反应,分离出呈无色固体的标题化合物(9mg,0.015mmol,95%纯度)。LCMS(方法1): m/z 573 (M+H)⁺,571 (M-H)⁻,1.44min。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 10.67(s,1H,次要),10.65(s,1H,主要),8.33(s,1H),8.17(s,1H),7.41-7.35(m,3H),7.24-7.18(m,2H),7.12(t,J=8.2Hz,1H),6.93-6.86(m,2H),4.74(s,1H),4.31-4.18(m,1H,主要),3.64-3.54(m,1H,次要),2.78(s,3H,主要),2.68(s,3H,次要),2.42-2.30(m,4H),2.26(q,J=7.3Hz,2H),2.22-2.13(m,2H),1.94-1.67(m,4H),1.64-1.54(m,1H),1.54-1.39(m,2H),1.49(s,3H),1.27-1.05(m,2H),0.98(t,J=7.3Hz,3H,主要),0.97(t,J=7.3Hz,3H,主要)。

[1639] 实施例113:N-(反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-苯基吡嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-乙基丙酰胺

[1640]



[1641] 步骤1:2-(反式-4-(N-乙基丙酰氨基)环己基)乙酸乙酯:使用与实施例101步骤1中基本上相同的程序,由实施例106步骤1的产物(200mg)、丙酰氯(90 μ l,1.03mmol)及DIPEA(491 μ l,2.81mmol)于THF(5ml)中反应,分离出呈黄色油状物的标题化合物(84mg,0.296mmol,95%纯度)。LCMS(方法1): m/z 270 (M+H)⁺,2.02min。

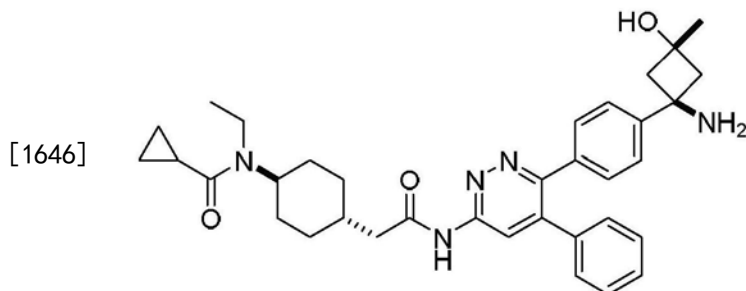
[1642] 步骤2:2-(反式-4-(N-乙基丙酰氨基)环己基)乙酸:用LiOH(14.9mg,0.624mmol)处理以上步骤1的产物(84mg,0.296mmol,95%纯度)于THF(2ml)、水(1.5ml)和MeOH(0.2ml)中的溶液并在室温下搅拌所得混合物18小时。将混合物用0.5M NaOH(20ml)稀释并且用EtOAc(20ml)洗涤。将水相使用1M HCl(aq)酸化至pH 1并用EtOAc(2 \times 20ml)萃取。将合并的

萃取物用水 (20ml)、盐水 (20ml) 洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并减压浓缩。为去除在EtOAc五次洗涤期间形成的残余乙酸, 将残余物悬浮于甲苯 (5ml) 中并真空浓缩, 得到呈无色固体的标题化合物 (67mg)。该物质不经纯化即直接用于后续反应中。

[1643] 步骤3: (反式-1-(4-(6-(2-(反式-4-(N-乙基丙酰氨基) 环己基) 乙酰氨基)-4-苯基吡嗪-3-基) 苯基)-3-羟基-3-甲基环丁基) 氨基甲酸叔丁酯: 使用与实施例102步骤1中基本上相同的程序, 由实施例57步骤1的产物 (38mg, 0.085mmol)、以上步骤2的产物 (24mg)、HATU (42mg, 0.110mmol) 及DIPEA (38.2μl, 0.215mmol) 于DMF (1.5ml) 中反应, 分离出呈浅粉色固体的标题化合物 (24mg, 0.034mmol, 95%纯度)。LCMS (方法1): m/z 670 (M+H)⁺, 2.30min。

[1644] 步骤4: N-(反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基) 苯基)-5-苯基吡嗪-3-基) 氨基)-2-氧代乙基) 环己基)-N-乙基丙酰胺: 用TFA (100μl, 1.30mmol) 处理以上步骤3的产物 (24mg, 0.034mmol, 95%纯度) 于DCM (1ml) 中的溶液并在室温下搅拌所得混合物16小时。将反应混合物装载至SCX柱上。用MeOH洗涤该柱并将产物用0.7M氨的MeOH溶液洗脱, 接着真空浓缩, 得到白色固体 (17.3mg)。通过制备型HPLC (Gilson 215, Waters X-Bridge Prep-C18, 5μm, 19×50mm柱, 20-50% MeCN/碳酸氢铵 (aq)) 纯化, 得到无色固体 (14.5mg)。将该物质在MeOH中装载至SCX柱上。用MeOH洗涤该柱并将产物用0.7M氨的MeOH溶液洗脱, 接着真空浓缩, 得到呈无色固体的标题化合物 (5.5mg, 9.56μmol, 99%纯度)。LCMS (方法2): m/z 570 (M+H)⁺, 1.91min。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) (1:1比率的两种旋转异构体) δ 8.52 (m, 1H), 7.50-7.42 (m, 2H), 7.40-7.32 (m, 5H), 7.29-7.26 (m, 2H), 4.38-4.15 (m, 1H, 旋转异构体), 3.82-3.62 (m, 1H, 旋转异构体), 2.72 (d, J=13.3Hz, 2H), 2.51-2.36 (m, 6H), 2.02-1.90 (m, 4H), 1.85-1.61 (m, 4H), 1.55 (s, 3H), 1.46-1.18 (m, 4H), 1.18-1.09 (m, 5H)。

[1645] 实施例114: N-(反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基) 苯基)-5-苯基吡嗪-3-基) 氨基)-2-氧代乙基) 环己基)-N-乙基环丙烷甲酰胺



[1647] 步骤1: 2-(反式-4-(N-乙基环丙烷甲酰胺基) 环己基) 乙酸乙酯: 使用与实施例101步骤1中基本上相同的程序, 由实施例106步骤1的产物 (200mg)、环丙烷羰基氯 (170μl, 1.88mmol) 及DIPEA (491μl, 2.81mmol) 于THF (5ml) 中反应, 分离出呈米色固体的标题化合物 (96mg, 0.324mmol, 95%纯度)。LCMS (方法1): m/z 254 (M+H)⁺, 1.60min。

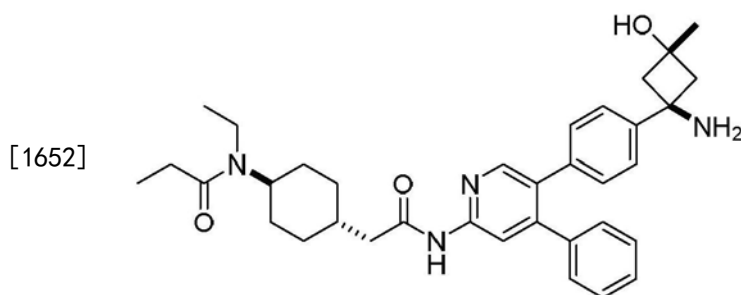
[1648] 步骤2: 2-(反式-4-(N-乙基环丙烷甲酰胺基) 环己基) 乙酸: 使用与实施例113步骤2中基本上相同的程序, 由以上步骤1的产物 (96mg, 0.324mmol, 95%纯度) 与LiOH (16.3mg, 0.682mmol) 于THF (2ml)、水 (1.5ml) 和MeOH (0.2ml) 的混合物中反应, 分离出呈无色胶状物的标题化合物 (79mg)。

[1649] 步骤3: (反式-1-(4-(6-(2-(反式-4-(N-乙基环丙烷甲酰胺基) 环己基) 乙酰氨基

基)-4-苯基吡啶-3-基)苯基)-3-羟基-3-甲基环丁基)氨基甲酸叔丁酯:使用与实施例102步骤1中基本上相同的程序,由实施例57步骤1的产物(40mg,0.090mmol)、以上步骤2的产物(27.3mg)、HATU(41mg,0.108mmol)及DIPEA(39 μ l,0.220mmol)于DMF(1.5ml)中反应,分离出呈无色固体的标题化合物(18.7mg,0.017mmol,62%纯度)。LCMS(方法1):m/z 682 (M+H)⁺, 2.37min。

[1650] 步骤4:N-(反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-乙基环丙烷甲酰胺:使用与实施例113步骤4中基本上相同的程序,由以上步骤3的产物(18.7mg,0.017mmol,62%纯度)与TFA(100 μ l, 1.30mmol)于DCM(1ml)中反应,分离出呈无色固体的标题化合物(8.1mg,0.014mmol,99%纯度)。LCMS(方法2):m/z 582 (M+H)⁺,1.98min。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄)(2:1比率的两种旋转异构体) δ 8.51(m,1H),7.49-7.42(m,2H),7.42-7.30(m,5H),7.29-7.23(m,2H),4.30(m,1H,主要),4.17-4.05(m,1H,次要),3.53(q,J=7.1Hz,1H),2.73(d,J=13.2Hz,2H),2.53-2.40(m,4H),2.02-1.84(m,5H),1.78-1.56(m,3H),1.53(s,3H),1.40-1.17(m,5H),1.10(t,J=7.0Hz,1H),0.94-0.76(m,4H)。

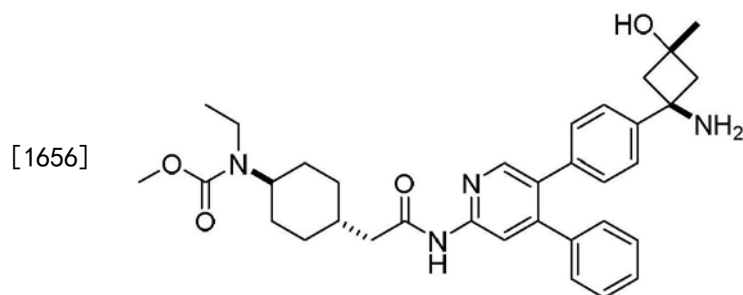
[1651] 实施例115:N-(反式-4-(2-((5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-乙基丙酰胺



[1653] 步骤1:(反式-1-(4-(6-(2-(反式-4-(N-乙基丙酰氨基)环己基)乙酰氨基)-4-苯基吡啶-3-基)苯基)-3-羟基-3-甲基环丁基)氨基甲酸叔丁酯:用1-氯-N,N,2-三甲基丙-1-烯-1-胺(18 μ l,0.135mmol)处理实施例113步骤2的产物(26.0mg)于DCM(5ml)中的溶液并在室温下搅拌所得溶液30分钟。添加实施例67步骤2的产物(40mg,0.090mmol)于吡啶(0.5ml)中的溶液并在室温下搅拌所得溶液18小时。用DCM(10ml)稀释混合物,接着添加1M HCl(aq)(10ml)并搅拌混合物15分钟。分离各相并减压浓缩有机相,得到无色油状物。通过柱色谱法(12g滤筒,0-6%(0.7M NH₃/MeOH)/DCM)纯化,得到呈白色固体的标题化合物(55mg,0.049mmol,60%纯度)。LCMS(方法1):m/z 669 (M+H)⁺(ES⁺),2.37min。

[1654] 步骤2:N-(反式-4-(2-((5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-乙基丙酰胺:使用与实施例113步骤4中基本上相同的程序,由以上步骤3的产物(55mg,0.049mmol,60%纯度)与TFA(200 μ l,2.60mmol)于DCM(1ml)中反应,分离出呈无色固体的标题化合物(15.8mg,0.028mmol,99%纯度)。LCMS(方法1):m/z 569 (M+H)⁺,1.99min。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄)(1:1比率的两种旋转异构体) δ 8.29(s,1H),8.17(s,1H),7.41-7.34(m,2H),7.33-7.23(m,3H),7.27-7.07(m,4H),4.25(m,1H,旋转异构体),3.69(m,1H,旋转异构体),2.75-2.65(m,2H),2.48-2.34(m,6H),1.99-1.82(m,4H),1.81-1.58(m,4H),1.53(s,3H),1.39-1.16(m,4H),1.16-1.07(m,5H)。

[1655] 实施例116: (反式-4-(2-((5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(乙基)氨基甲酸甲酯



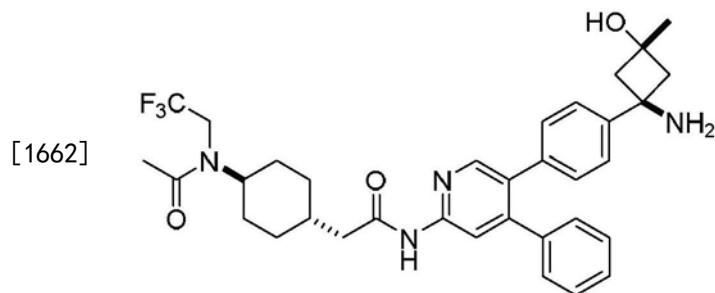
[1657] 步骤1: 2-(反式-4-(乙基(甲氧基羰基)氨基)环己基)乙酸乙酯: 使用与实施例101步骤1中基本上相同的程序, 除了将化合物通过柱色谱法(12g滤筒, 0-50% EtOAc/异己烷)纯化, 由实施例106步骤1的产物(224mg)、氯甲酸甲酯(177 μ l, 2.29mmol)及DIPEA(599 μ l, 3.43mmol)于THF(5ml)中反应, 分离出呈蜡样无色固体的标题化合物(112mg, 0.392mmol, 95%纯度)。LCMS(方法1): m/z 272 (M+H)⁺, 2.27min。

[1658] 步骤2: 2-(反式-4-(乙基(甲氧基羰基)氨基)环己基)乙酸: 用LiOH(20mg, 0.835mmol)处理以上步骤1的产物(112mg, 0.392mmol, 95%纯度)于THF(2ml)、水(1.5ml)和MeOH(0.2ml)中的溶液并在室温下搅拌混合物18小时。将混合物用0.5M NaOH(aq)(20ml)稀释并且用DCM(20ml)洗涤。将水相使用1M HCl(aq)酸化至pH 1并用EtOAc(2 \times 20ml)萃取。将合并的萃取物依序用水(20ml)和盐水(20mL)洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并减压浓缩, 得到呈无色胶状物的标题化合物(97mg, 0.379mmol, 95%纯度)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.04(s, 1H), 3.70(br s, 1H), 3.58(s, 3H), 3.13(m, 2H), 2.10(d, J=7.0Hz, 2H), 1.75(m, 2H), 1.64-1.44(m, 5H), 1.11-0.95(m, 5H)。

[1659] 步骤3: (反式-4-(2-((5-(4-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(乙基)氨基甲酸甲酯: 使用与实施例115步骤1中基本上相同的程序, 由实施例67步骤2的产物(40mg, 0.090mmol)、以上步骤2的产物(21.8mg, 0.086mmol)、1-氯-N,N,2-三甲基丙-1-烯-1-胺(18 μ l, 0.135mmol)及吡啶(0.5ml)于DCM(5ml)中反应, 分离出呈无色固体的标题化合物(42mg, 0.060mmol, 96%纯度)。LCMS(方法1): m/z 671 (M+H)⁺, 2.54min。

[1660] 步骤4: (反式-4-(2-((5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(乙基)氨基甲酸甲酯: 用TFA(200 μ l, 2.60mmol)处理以上步骤3的产物(42mg, 0.060mmol, 96%纯度)于DCM(1ml)中的溶液并在室温下搅拌所得混合物18小时。真空浓缩反应混合物并将其在MeOH中装载至SCX柱上。用MeOH洗涤该柱并将产物用0.7M氨的MeOH溶液洗脱, 接着真空浓缩, 得到无色固体(31mg)。通过制备型HPLC(Waters FractionLynx, Waters X-Bridge Prep-C18, 5 μ m, 19 \times 50mm柱, 35-65% MeCN/碳酸氢铵(aq))纯化, 得到呈无色固体的标题化合物(7.7mg, 13 μ mol, 99%纯度)。LCMS(方法2): m/z 571 (M+H)⁺, 2.18min。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.30(s, 1H), 8.18(s, 1H), 7.42-7.34(m, 2H), 7.33-7.26(m, 3H), 7.25-7.19(m, 2H), 7.18-7.12(m, 2H), 3.87(m, 1H), 3.70(s, 3H), 3.24(m, 2H), 2.77-2.64(m, 2H), 2.45-2.35(m, 4H), 1.91(m, 3H), 1.79-1.58(m, 4H), 1.55(s, 3H), 1.23(m, 2H), 1.13(t, J=7.0Hz, 3H)。

[1661] 实施例117: N-(5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)-2-(反式-4-(N-(2,2,2-三氟乙基)乙酰氨基)环己基)乙酰胺



[1663] 步骤1: 2-(反式-4-((2,2,2-三氟乙基)氨基)环己基)乙酸乙酯: 用三氟甲烷磺酸 2,2,2-三氟乙酯 (1.08ml, 7.51mmol) 处理 2-(反式-4-氨基环己基)乙酸乙酯盐酸盐 (1.11g, 5.01mmol) 及 DIPEA (2.19ml, 12.5mmol) 于 THF (10ml) 中的溶液并在 50℃ 下搅拌所得混合物 3 天。再添加三氟甲烷磺酸 2,2,2-三氟乙酯 (1.08ml, 7.51mmol) 并在 50℃ 下再搅拌混合物 5 天。将反应混合物冷却至室温并真空浓缩。使残余物在水 (10ml) 与 DCM (10ml) 之间分配。使有机相通过相分离滤筒并真空浓缩, 得到呈浅褐色胶状物的标题化合物 (2.1g)。该物质不经纯化即用于后续反应中。

[1664] 步骤2: 2-(反式-4-(N-(2,2,2-三氟乙基)乙酰氨基)环己基)乙酸乙酯: 将以上步骤1的产物 (730mg) 和 DIPEA (1.43ml, 8.19mmol) 于 THF (10ml) 中的溶液冷却至 0℃ 并用乙酸酐 (515μl, 5.46mmol) 逐滴处理。使所得混合物升温至室温并搅拌 20 小时。再添加 DIPEA (1.43ml, 8.19mmol) 及乙酸酐 (515μl, 5.46mmol) 并将混合物加热至 40℃, 再保持 20 小时。将混合物冷却至室温, 接着倒入饱和 Na₂CO₃ (aq) (25ml) 中并用 EtOAc (2×25ml) 萃取。将合并的有机相依序用 1M HCl (aq) (25ml)、水 (25ml) 和盐水 (25ml) 洗涤, 接着经 MgSO₄ 干燥, 过滤并减压浓缩, 得到呈浅褐色油状物的标题化合物 (580mg)。该物质不经纯化即用于后续反应中。

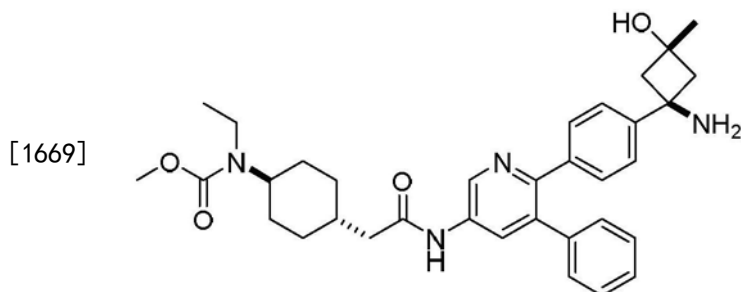
[1665] 步骤3: 2-(反式-4-(N-(2,2,2-三氟乙基)乙酰氨基)环己基)乙酸: 使用与实施例 113 步骤2中基本上相同的程序, 由以上步骤2的产物 (580mg) 与 LiOH (90mg, 3.75mmol) 于 THF (4ml)、水 (3ml) 和 MeOH (0.2ml) 的混合物中反应, 分离出呈无色油状物的标题化合物 (520mg, 1.76mmol, 95% 纯度)。LCMS (方法1): m/z 282 (M+H)⁺, 1.57min。

[1666] 步骤4: (3-羟基-3-甲基-1-(4-(4-苯基-6-(2-(反式-4-(N-(2,2,2-三氟乙基)乙酰氨基)环己基)乙酰氨基)吡啶-3-基)苯基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯: 使用与实施例 115 步骤1中基本上相同的程序, 由实施例 67 步骤2的产物 (40mg, 0.090mmol)、以上步骤3的产物 (25.3mg, 0.086mmol)、1-氯-N,N,2-三甲基丙-1-烯-1-胺 (18μl, 0.135mmol) 及吡啶 (0.5ml) 于 DCM (5ml) 中反应, 分离出呈无色固体的标题化合物 (45mg, 0.062mmol, 98% 纯度)。LCMS (方法1): m/z 709 (M+H)⁺, 2.41min。

[1667] 步骤5: N-(5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)-2-(反式-4-(N-(2,2,2-三氟乙基)乙酰氨基)环己基)乙酰胺: 使用与实施例 116 步骤4中基本上相同的程序, 由以上步骤4的产物 (45mg, 0.062mmol, 98% 纯度) 与 TFA (200μl, 2.60mmol) 于 DCM (1ml) 中反应, 分离出呈白色固体的标题化合物 (16.7mg, 0.027mmol, 99% 纯度)。LCMS (方法2): m/z 609 (M+H)⁺, 2.06min。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) (2:1 比率的两种旋

转异构体) δ 8.30 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.42-7.34 (m, 2H), 7.32-7.26 (m, 3H), 7.30-7.18 (m, 2H), 7.19-7.11 (m, 2H), 4.22-4.04 (m, 2H), 4.00-3.87 (m, 1H, 次要), 3.86-3.70 (m, 1H, 主要), 2.72-2.64 (m, 2H), 2.44-2.35 (m, 4H), 2.24 (s, 3H, 主要), 2.16 (s, 3H, 次要), 2.01-1.59 (m, 7H), 1.55 (s, 3H), 1.29 (m, 2H)。

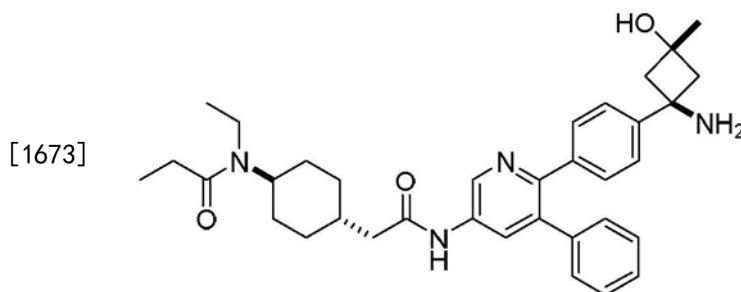
[1668] 实施例118: (反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(乙基)氨基甲酸甲酯



[1670] 步骤1: (反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(乙基)氨基甲酸甲酯: 使用与实施例102步骤1中基本上相同的程序, 由中间体1 (40mg, 0.090mmol)、实施例116步骤2的产物 (21mg, 0.082mmol, 95%纯度)、HATU (38.8mg, 0.102mmol) 及DIPEA (41 μ l, 0.236mmol) 于DMF (2ml) 中反应, 分离出呈浅黄色固体的标题化合物 (42mg, 0.061mmol, 98%纯度)。LCMS (方法1): m/z 671 (M+H)⁺, 2.20min。

[1671] 步骤2: (反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(乙基)氨基甲酸甲酯: 使用与实施例116步骤4中基本上相同的程序, 由以上步骤1的产物 (42mg, 0.061mmol, 98%纯度) 与TFA (200 μ l, 2.60mmol) 于DCM (1ml) 中反应, 分离出呈浅黄色固体的标题化合物 (17.7mg, 0.031mmol, 99%纯度)。LCMS (方法2): m/z 571 (M+H)⁺, 2.05min。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.82 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.16 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.40-7.32 (m, 2H), 7.31-7.27 (m, 5H), 7.28-7.16 (m, 2H), 3.86 (br s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.31-3.17 (m, 2H), 2.71-2.63 (m, 2H), 2.45-2.32 (m, 4H), 1.97-1.83 (m, 3H), 1.79-1.72 (m, 2H), 1.65 (qd, J=12.6, 3.4Hz, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.29-1.18 (m, 2H), 1.14 (t, J=7.0Hz, 3H)。

[1672] 实施例119: N-(6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(N-乙基乙酰氨基)环己基)乙酰胺

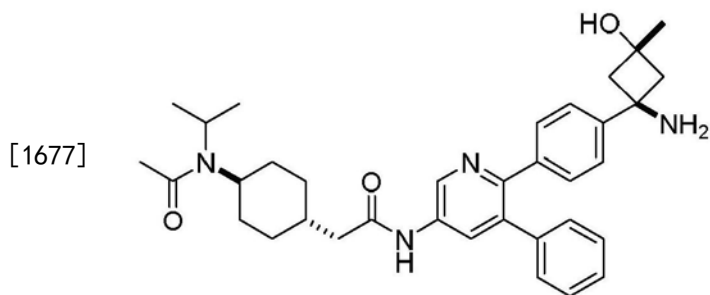


[1674] 步骤1: (反式-1-(4-(5-(2-(反式-4-(N-乙基乙酰氨基)环己基)乙酰胺基)-3-苯基吡啶-2-基)苯基)-3-羟基-3-甲基环丁基)氨基甲酸叔丁酯: 使用与实施例102步骤1中基本上相同的程序, 由中间体1 (24mg, 0.054mmol)、实施例113步骤2的产物 (13mg)、HATU

(26.6mg, 0.070mmol) 及DIPEA (28μl, 0.162mmol) 于DMF (2ml) 中反应, 分离出呈黄色固体的标题化合物 (30mg, 37μmol, 82%纯度)。LCMS (方法1): m/z 669 (M+H)⁺, 2.10min。

[1675] 步骤2: N-(6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基) 苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(N-乙基乙酰氨基) 环己基) 乙酰胺: 使用与实施例116步骤4中基本上相同的程序, 由以上步骤1的产物 (30mg, 37μmol, 82%纯度) 与TFA (200μl, 2.60mmol) 于DCM (1ml) 中反应, 分离出呈白色固体的标题化合物 (10.6mg, 0.019mmol, 99%纯度)。LCMS (方法2): m/z 569 (M+H)⁺, 1.83min。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) (1:1比率的两种旋转异构体) δ8.82 (d, J=2.2Hz, 1H, 旋转异构体), 8.81 (d, J=2.2Hz, 1H, 旋转异构体), 8.16 (t, J=2.3Hz, 1H, 旋转异构体), 8.15 (t, J=2.3Hz, 1H, 旋转异构体), 7.42-7.33 (m, 2H), 7.31-7.27 (m, 5H), 7.25-7.17 (m, 2H), 4.34-4.22 (m, 1H, 旋转异构体), 3.78-3.64 (m, 1H, 旋转异构体), 3.36-3.34 (m, 2H), 2.71-2.61 (m, 2H), 2.49-2.31 (m, 6H), 2.05-1.60 (m, 7H), 1.55 (s, 3H), 1.42-1.11 (m, 8H)。

[1676] 实施例120: N-(6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基) 苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(N-异丙基乙酰氨基) 环己基) 乙酰胺

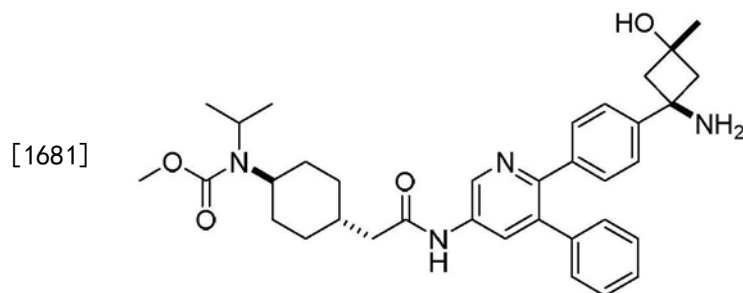


[1678] 步骤1: (反式-3-羟基-1-(4-(5-(2-(反式-4-(N-异丙基乙酰氨基) 环己基) 乙酰胺基)-3-苯基吡啶-2-基) 苯基)-3-甲基环丁基) 氨基甲酸叔丁酯: 使用与实施例102步骤1中基本上相同的程序, 由中间体1 (40mg, 0.090mmol)、实施例49步骤3的产物 (26mg, 0.108mmol)、HATU (44.4mg, 0.117mmol) 及DIPEA (47μl, 0.269mmol) 于DMF (2ml) 中反应, 分离出呈黄色固体的标题化合物 (26.3mg, 0.038mmol, 97%纯度)。LCMS (方法1): m/z 669 (M+H)⁺, 2.13min。

[1679] 步骤2: N-(6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基) 苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(N-异丙基乙酰氨基) 环己基) 乙酰胺: 用TFA (200μl, 2.60mmol) 处理以上步骤1的产物 (26.3mg, 0.038mmol, 97%纯度) 于DCM (1ml) 中的溶液并在室温下搅拌所得混合物16小时。真空浓缩混合物并将残余物装载至SCX柱上。用MeOH (3×5ml) 洗涤该柱并将产物用0.7M氨的MeOH溶液 (3×5ml) 洗脱, 接着真空浓缩, 得到白色固体 (20mg)。通过柱色谱法 (12g RediSep® Rf 反相C-18滤筒, 20-65% MeCN/0.1% 碳酸氢铵 (aq)) 进一步纯化, 得到黄色固体。使用如以上所描述的SCX再纯化, 得到呈浅黄色固体的标题化合物 (14.6mg, 0.024mmol, 94%纯度)。LCMS (方法2): m/z 569 (M+H)⁺, 1.84min。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) (1:1比率的两种旋转异构体) δ8.82 (d, J=2.5Hz, 1H, 旋转异构体), 8.81 (d, J=2.5Hz, 1H, 旋转异构体), 8.17 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.34-7.22 (m, 5H), 7.25-7.17 (m, 2H), 4.07 (p, J=6.7Hz, 1H, 旋转异构体), 3.59 (s, 1H, 旋转异构体), 2.72-2.66 (m, 2H), 2.56-2.46 (m, 1H), 2.46-2.32 (m, 4H), 2.10 (s, 3H), 2.01-1.66 (m, 6H), 1.59 (br s, 1H), 1.55

(s, 3H), 1.38 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.34-1.17 (m, 5H)。

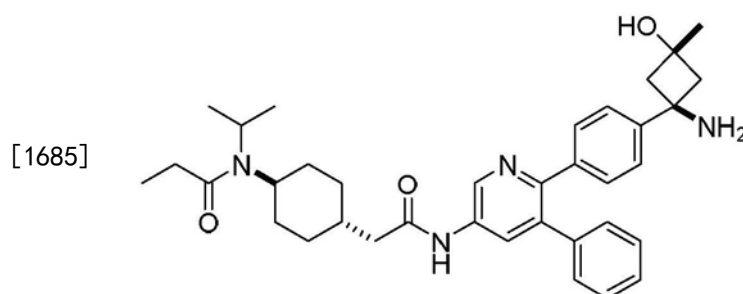
[1680] 实施例121: (反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(异丙基)氨基甲酸甲酯



[1682] 步骤1: (反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(异丙基)氨基甲酸甲酯: 使用与实施例102步骤1中基本上相同的程序, 由中间体1 (40mg, 0.090mmol)、实施例101步骤2的产物 (27.7mg, 0.103mmol, 95%纯度)、HATU (44.4mg, 0.117mmol) 及DIPEA (47μl, 0.269mmol) 于DMF (2ml) 中反应, 分离出呈浅黄色固体的标题化合物 (47.1mg, 0.069mmol)。LCMS (方法1): m/z 685 (M+H)⁺, 2.32min。

[1683] 步骤2: (反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(异丙基)氨基甲酸甲酯: 使用与实施例120步骤2中基本上相同的程序, 除了在柱色谱法后不进行进一步纯化, 由以上步骤1的产物 (47.1mg, 0.069mmol) 与TFA (200μl, 2.60mmol) 于DCM (1ml) 中反应, 分离出呈黄色固体的标题化合物 (28.8mg, 0.047mmol, 96%纯度)。LCMS (方法2): m/z 585 (M+H)⁺, 2.09min。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.82 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.16 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.32-7.23 (m, 5H), 7.26-7.17 (m, 2H), 3.91 (br s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.59 (br s, 1H), 2.72-2.61 (m, 2H), 2.44-2.32 (m, 4H), 1.99-1.81 (m, 5H), 1.72-1.63 (m, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.31-1.16 (m, 8H)。

[1684] 实施例122: N-(反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-异丙基丙酰胺

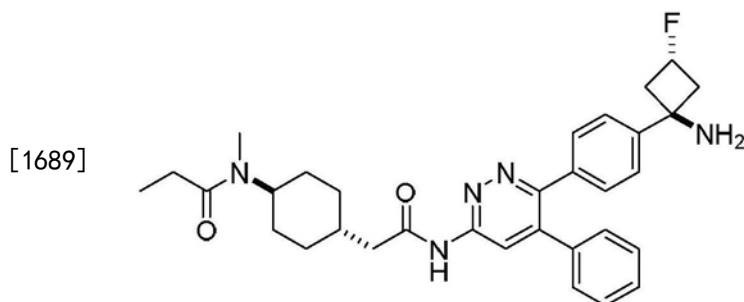


[1686] 步骤1: (反式-3-羟基-1-(4-(5-(2-(反式-4-(N-异丙基丙酰氨基)环己基)乙酰氨基)-3-苯基吡啶-2-基)苯基)-3-甲基环丁基)氨基甲酸叔丁酯: 使用与实施例102步骤1中基本上相同的程序, 由中间体1 (40mg, 0.090mmol)、实施例104步骤2的产物 (27.5mg)、HATU (44.4mg, 0.117mmol) 及DIPEA (47μl, 0.269mmol) 于DMF (2ml) 中反应, 分离出呈浅黄色固体的标题化合物 (44.7mg, 0.062mmol, 95%纯度)。LCMS (方法1): m/z 683 (M+H)⁺, 2.25min。

[1687] 步骤2: N-(反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-异丙基丙酰胺: 使用与实施例120步骤2中基

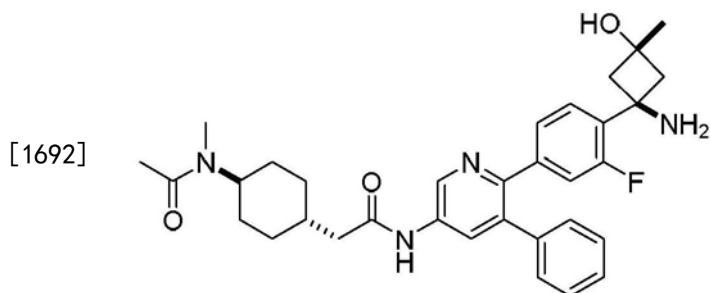
本上相同的程序,除了在柱色谱法后不进行进一步纯化,由以上步骤1的产物(44.7mg, 0.062mmol, 95%纯度)与TFA(200 μ l, 2.60mmol)于DCM(1ml)中反应,分离出呈浅黄色固体的标题化合物(25.7mg, 0.041mmol, 94%纯度)。LCMS(方法3):m/z 583 (M+H)⁺ (ES⁺), 4.95min。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) (1:1比率的两种旋转异构体) δ 8.82(d, J=2.4Hz, 1H, 旋转异构体), 8.81(d, J=2.4Hz, 1H, 旋转异构体), 8.17(d, J=2.4Hz, 1H), 7.40-7.33(m, 2H), 7.33-7.22(m, 5H), 7.26-7.16(m, 2H), 4.21-4.03(m, 1H, 旋转异构体), 3.69-3.58(m, 1H), 3.22-3.06(m, 1H, 旋转异构体), 2.71-2.63(m, 2H), 2.61-2.44(m, 1H), 2.45-2.31(m, 6H), 2.00-1.69(m, 5H), 1.76-1.51(m, 4H), 1.38(d, J=6.7Hz, 3H), 1.33-1.17(m, 5H), 1.11(t, J=7.4Hz, 3H)。

[1688] 实施例123:N-(反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-氟环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基丙酰胺



[1690] 用DIPEA(0.183ml, 1.11mmol)处理实施例82步骤2的产物(50.2mg, 0.221mmol)及HATU(252mg, 0.663mmol)于DMF(5ml)中的搅拌溶液并在室温下搅拌反应30分钟。添加实施例45步骤1的产物(96mg, 0.221mmol)并在50℃下搅拌所得混合物过夜。使反应混合物冷却并添加饱和NaHCO₃(aq)(10ml)。添加EtOAc(5ml)并分离各相。用EtOAc(10ml)萃取水相并且将合并的有机相用盐水(10ml)洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并在真空中去除溶剂。将残余物通过柱色谱法(12g滤筒, 0-10% (0.7M NH₃/MeOH)/DCM)纯化,得到黄色固体。将该物质溶解于DCM(5ml)中,用TFA(0.5ml)处理并在室温下搅拌所得溶液4小时。添加NaHCO₃(aq)溶液(10ml)并搅拌混合物10分钟。使有机相通过相分离滤筒并真空浓缩。将残余物通过柱色谱法(12g滤筒, 0-10% (0.7M NH₃/MeOH)/DCM)纯化,得到呈白色固体的标题化合物(15.2mg, 0.027mmol, 98%纯度)。LCMS(方法1):m/z 544 (M+H)⁺, 1.60min。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) (6:5比率的两种旋转异构体) δ 11.25(s, 1H, 次要), 11.24(s, 1H, 主要), 8.32(s, 1H), 7.40-7.30(m, 3H), 7.31-7.19(m, 6H), 5.73(s, 1H), 5.31(dp, J=56.8, 6.6Hz, 1H), 4.37-4.10(m, 1H, 主要), 3.65-3.47(m, 1H, 次要), 2.75(s, 3H, 主要), 2.64(s, 3H, 次要), 2.55-2.48(m, 1H, 被DMSO-d₅遮蔽), 2.41-2.05(m, 8H), 1.85-1.66(m, 3H), 1.63-1.32(m, 4H), 1.23-1.00(m, 2H), 0.94(q, J=7.2Hz, 3H)。

[1691] 实施例124:N-(6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)-3-氟苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺



[1693] 步骤1: (反式-1-(4-(3-氯-5-硝基吡啶-2-基)-2-氟苯基)-3-羟基-3-甲基环丁基) 氨基甲酸叔丁酯: 用 N_2 使2,3-二氯-5-硝基吡啶(300mg, 1.56mmol)、实施例111步骤9的产物(688mg, 1.31mmol, 80%纯度)、四-(三苯基膦) 钯(0)(180mg, 0.155mmol)及2M Na_2CO_3 (aq) (1.94ml, 3.89mmol) 于二噁烷(10ml)中的悬浮液脱气5分钟并在80℃下加热所得混合物过夜。将反应混合物冷却至室温并浓缩至二氧化硅上,接着通过柱色谱法(40g滤筒, 0-50% EtOAc/异己烷)纯化,得到呈黄色油状物的标题化合物(538mg, 1.13mmol, 95%纯度)。LCMS(方法1): m/z 474 ($M+Na$)⁺, 2.25min。

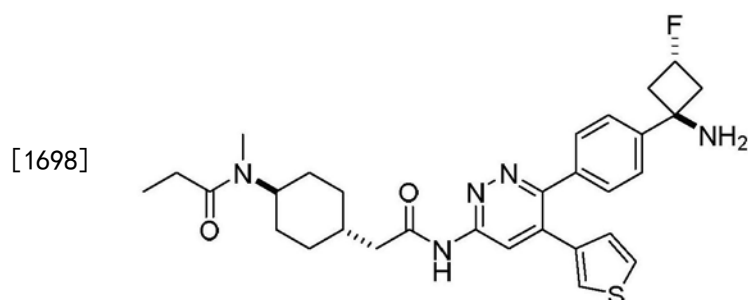
[1694] 步骤2: (反式-1-(2-氟-4-(5-硝基-3-苯基吡啶-2-基) 苯基)-3-羟基-3-甲基环丁基) 氨基甲酸叔丁酯: 用 N_2 使以上步骤1的产物(538mg, 1.13mmol, 95%纯度)、苯基硼酸(0.172g, 1.41mmol)、2M Na_2CO_3 (aq) (1.32ml, 2.64mmol)及四-(三苯基膦) 钯(0) (0.136g, 0.117mmol) 于二噁烷(10ml)中的溶液脱气5分钟并将所得混合物加热至90℃过夜。将反应混合物冷却至室温并浓缩至二氧化硅上,接着通过柱色谱法(40g滤筒, 0-50% EtOAc/异己烷)纯化,得到呈浅黄色固体的标题化合物(120mg, 0.243mmol)。LCMS(方法1): m/z 494 ($M+H$)⁺, 2.46min。¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.45 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.47-7.15 (m, 6H), 7.06 (dd, $J=26.5, 9.6$ Hz, 2H), 4.90 (s, 1H), 2.79-2.19 (m, 4H), 1.46-1.09 (m, 12H)。

[1695] 步骤3: (反式-1-(4-(5-氨基-3-苯基吡啶-2-基)-2-氟苯基)-3-羟基-3-甲基环丁基) 氨基甲酸叔丁酯: 将以上步骤2的产物(120mg, 0.243mmol)溶解于IPA(10ml)和水(5ml)的混合物中并且用铁粉(136mg, 2.43mmol)及 NH_4Cl (s) (15.6mg, 0.292mmol)处理。在回流下加热所得混合物2小时。使反应混合物冷却并通过Celite[®]过滤,用MeOH(50ml)洗涤。真空浓缩滤液并将残余物溶解于DCM(50ml)中并依序用水(50ml)和盐水(50ml)洗涤。将有机相经 $MgSO_4$ 干燥,过滤并在真空中去除溶剂,得到呈白色固体的标题化合物(103mg, 0.220mmol, 99%纯度)。LCMS(方法1): m/z 464 ($M+H$)⁺, 1.55min。¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.12 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.43-7.35 (m, 2H), 7.32-7.08 (m, 4H), 6.98 (d, $J=2.6$ Hz, 2H), 6.92-6.83 (m, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.96 (s, 1H), 2.74-2.44 (m, 4H), 1.55-1.18 (m, 12H)。

[1696] 步骤4: N-(6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)-3-氟苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基) 环己基) 乙酰胺: 用DIPEA(37.7 μ l, 0.216mmol), 随后HATU(49.2mg, 0.129mmol)处理实施例1步骤5的产物(27.6mg, 0.129mmol)及以上步骤3的产物(50mg, 0.108mmol, 99%纯度)于DMF(5ml)中的溶液。在50℃下加热所得混合物3天。使反应混合物冷却并添加饱和 $NaHCO_3$ (aq) (10ml)。添加EtOAc(5ml)并分离各相。用EtOAc(10ml)萃取水相并且将合并的有机相用盐水(10ml)洗涤,经 $MgSO_4$ 干燥,过滤并在真空中去除溶剂。将残余物通过柱色谱法(12g滤筒, 0-10% (0.7M NH_3 /MeOH)/DCM)纯化。将所得黄色固体

溶解于DCM (5ml) 中并且用TFA (0.5ml) 处理并在室温下搅拌该溶液3小时。添加NaHCO₃ (aq) (10ml) 并搅拌混合物10分钟。将有机相通过相分离滤筒过滤并在真空中浓缩。将残余物通过柱色谱法 (12g滤筒, 0-10% (0.7M NH₃/MeOH) /DCM) 纯化, 得到呈白色固体的标题化合物 (11mg, 0.019mmol, 96%纯度)。LCMS (方法1): m/z 559 (M+H)⁺, 1.35min。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) (6:5比率的两种旋转异构体) δ8.87 (d, J=2.4Hz, 1H, 主要), 8.86 (d, J=2.4Hz, 1H, 主要), 8.18 (t, J=2.2Hz, 1H), 7.43-7.31 (m, 4H), 7.24 (dd, J=6.6, 3.0Hz, 2H), 7.20-7.11 (m, 2H), 4.43-4.28 (m, 1H, 主要), 3.78-3.60 (m, 1H, 次要), 2.93 (s, 3H, 主要), 2.85 (d, J=13.7Hz, 2H), 2.82 (s, 3H, 次要), 2.64 (d, J=13.7Hz, 2H), 2.38 (t, J=6.5Hz, 2H), 2.15 (s, 3H, 次要), 2.10 (s, 3H, 主要), 2.02-1.54 (m, 7H), 1.52 (s, 3H), 1.39-1.16 (m, 2H)。

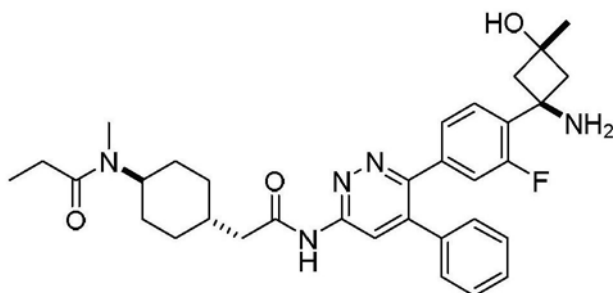
[1697] 实施例125: N-(6-(4-(反式-1-氨基-3-氟环丁基)苯基)-5-(噻吩-3-基)哒嗪-3-基)-2-(反式-4-(N-乙基乙酰氨基)环己基)乙酰胺



[1699] 用DIPEA (39.6μl, 0.227mmol), 随后用HATU (51.8mg, 0.136mmol) 处理实施例75步骤4的产物 (50mg, 0.113mmol) 及实施例82步骤2的产物 (31mg, 0.136mmol) 于DMF (5ml) 中的溶液。在50℃下加热所得混合物过夜。将反应温度增加至80℃并且再搅拌混合物24小时。使反应混合物冷却并添加饱和NaHCO₃ (aq) (10ml)。添加EtOAc (5ml) 并分离各相。用EtOAc (10ml) 萃取水相并且将合并的有机相用盐水 (10ml) 洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并在真空中去除溶剂。将残余物通过柱色谱法 (12g滤筒, 0-10% (0.7M NH₃/MeOH) /DCM) 纯化, 得到黄色固体, 将其溶解于DCM (5ml) 中并且用TFA (0.5ml) 处理。在室温下搅拌所得溶液2小时。将反应混合物于MeOH直中接装载至SCX柱上。用MeOH (20ml) 洗涤该柱并且接着用0.7M氨的MeOH溶液 (20ml) 洗脱产物。真空浓缩所得混合物, 得到呈灰白色固体的标题化合物 (25.2mg, 0.045mmol, 99%纯度)。LCMS (方法1): m/z 550 (M+H)⁺, 1.51min。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) (3:2比率的两种旋转异构体) δ11.34 (s, 1H, 次要), 11.33 (s, 1H, 主要), 8.52 (d, J=1.0Hz, 1H), 7.75 (dd, J=2.9, 1.3Hz, 1H), 7.65 (dd, J=5.0, 2.9Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.47-7.43 (m, 2H), 6.90 (dd, J=5.0, 1.3Hz, 1H), 5.47 (dp, J=56.8, 6.6Hz, 1H), 4.43-4.28 (m, 1H, 主要), 3.77-3.62 (m, 1H, 次要), 2.88 (s, 3H, 主要), 2.77 (s, 3H, 次要), 2.74-2.64 (m, 2H), 2.58-2.31 (m, 6H), 2.02-1.79 (m, 3H), 1.75-1.49 (m, 4H), 1.40-1.13 (m, 2H), 1.07 (t, J=7.2Hz, 3H, 次要), 1.06 (t, J=7.2Hz, 3H, 主要)。

[1700] 实施例126: N-(反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)-3-氟苯基)-5-苯基哒嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基丙酰胺

[1701]

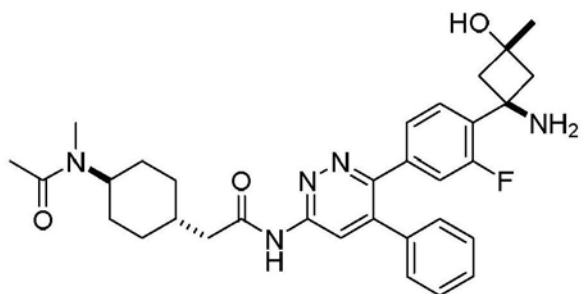


[1702] 步骤1: (反式-1-(4-(6-氨基-4-苯基吡嗪-3-基)-2-氟苯基)-3-羟基-3-甲基环丁基) 氨基甲酸叔丁酯: 用 N_2 吹扫含有6-氯-5-苯基吡嗪-3-胺(189mg, 0.918mmol) 和实施例111步骤9的产物(350mg, 0.600mmol, 85%纯度) 于2M Na_2CO_3 (aq) (883 μl , 1.765mmol) 及二噁烷(5ml) 的混合物中的溶液的容器5分钟, 接着添加四-(三苯基膦) 钯(0) (82mg, 0.071mmol) 并在100 $^\circ\text{C}$ 下加热所得混合物3天。将混合物, 冷却通过Celite[®]过滤, 用EtOAc (20ml) 洗涤。添加EtOAc (50ml) 并依序用水 (20ml) 和盐水 (20ml) 洗涤有机相。将有机相经 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩至二氧化硅 (约2g) 上并通过柱色谱法 (24g滤筒, 0-10% (0.7M NH_3/MeOH) /DCM) 纯化, 得到呈褐色泡沫的标题化合物 (88mg, 0.170mmol, 90%纯度)。LCMS (方法1): m/z 465 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 1.51min。¹H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.52 (s, 1H), 7.40-7.25 (m, 3H), 7.25-7.08 (m, 3H), 7.01-6.80 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.60 (s, 2H), 4.89 (s, 1H), 2.69-2.57 (m, 2H), 2.47-2.35 (m, 2H), 1.44-1.08 (m, 12H)。

[1703] 步骤2: N-(反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)-3-氟苯基)-5-苯基吡嗪-3-基) 氨基)-2-氧代乙基) 环己基)-N-甲基丙酰胺: 使用与实施例125中基本上相同的程序, 由以上步骤1的产物 (40mg, 0.086mmol)、实施例82步骤2的产物 (23.5mg, 0.103mmol)、HATU (39.3mg, 0.103mmol) 及DIPEA (30 μl , 0.172mmol) 于DMF (5ml) 中反应, 分离出呈白色固体的标题化合物 (15.5mg, 0.026mmol, 97%纯度)。LCMS (方法1): m/z 574 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 1.38min。¹H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) (3:2比率的两种旋转异构体) δ 8.56 (s, 1H), 7.52 (t, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.46-7.35 (m, 3H), 7.35-7.23 (m, 4H), 4.48-4.31 (m, 1H, 主要), 3.82-3.66 (m, 1H, 次要), 2.97-2.90 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.81-2.68 (m, 2H), 2.51-2.44 (m, 3H), 2.40 (q, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 2.03-1.84 (m, 3H), 1.81-1.55 (m, 4H), 1.51 (s, 3H), 1.48-1.21 (m, 2H), 1.14 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H, 次要), 1.12 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H, 主要)。

[1704] 实施例127: N-(6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)-3-氟苯基)-5-苯基吡嗪-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基) 环己基) 乙酰胺

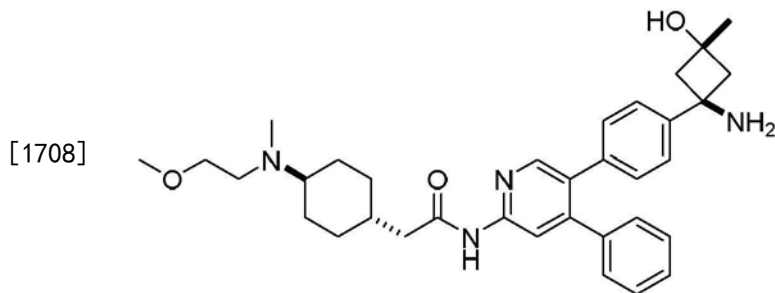
[1705]



[1706] 使用与实施例125中基本上相同的程序, 由实施例126步骤1的产物 (40mg, 0.086mmol)、实施例1步骤5的产物 (22mg, 0.103mmol)、HATU (39.3mg, 0.103mmol) 及DIPEA

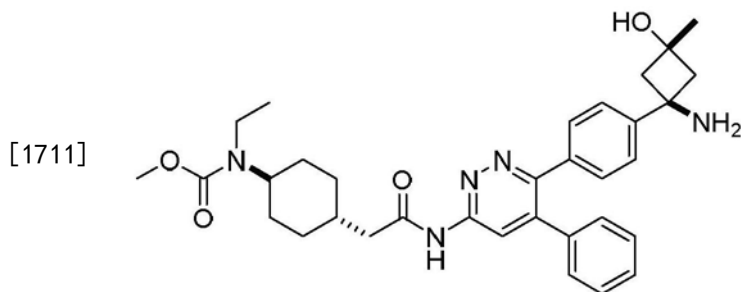
(30 μ l, 0.172mmol) 于DMF (5ml) 中反应, 分离出呈白色固体的标题化合物 (15.5mg, 0.026mmol, 97% 纯度)。LCMS (方法1): m/z 560 (M+H)⁺, 1.29min。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) (7:5比率的两种旋转异构体) δ 8.53 (s, 1H, 次要), 8.53 (s, 1H, 主要), 7.48-7.35 (m, 3H), 7.34-7.23 (m, 3H), 7.19-7.10 (m, 2H), 4.45-4.28 (m, 1H, 主要), 3.78-3.65 (m, 1H, 次要), 2.93 (s, 3H, 主要), 2.82 (s, 3H, 次要), 2.70 (d, J=12.9Hz, 2H), 2.56-2.39 (m, 4H), 2.15 (s, 3H, 次要), 2.10 (s, 3H, 主要), 2.06-1.58 (m, 7H), 1.56 (s, 3H), 1.38-1.19 (m, 2H)。

[1707] 实施例128: N-(5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基) 苯基)-4-苯基吡啶-2-基)-2-(反式-4-((2-甲氧基乙基) (甲基) 氨基) 环己基) 乙酰胺



[1709] 用1-溴-2-甲氧基乙烷 (8.64 μ l, 0.092mmol) 处理实施例109步骤2的产物 (50mg)、NaI (s) (12.5mg, 0.084mmol) 及K₂CO₃ (23.1mg, 0.167mmol) 于MeCN (10ml) 中的悬浮液并在回流下加热混合物过夜。再添加1-溴-2-甲氧基乙烷 (8.64 μ l, 0.092mmol) 并持续加热6小时, 并且接着在室温下搅拌混合物3天。添加水 (20ml) 并分离各相。将水相用EtOAc (2 \times 10ml) 萃取, 经MgSO₄干燥, 过滤并真空浓缩。将残余物通过柱色谱法 (12g滤筒, 0-100% EtOAc/异己烷, 接着0-20% (0.7M NH₃/MeOH)/DCM) 纯化, 得到无色固体。将该物质溶解于DCM (5ml) 中并且用TFA (0.5ml) 处理。在室温下搅拌所得溶液2小时。将反应混合物于MeOH中直接装载至SCX柱上。用MeOH洗涤该柱并且接着用0.7M氨的MeOH溶液洗脱产物。真空浓缩所得混合物, 得到呈白色固体的标题化合物 (11mg, 0.020mmol, 99% 纯度)。LCMS (方法1): m/z 557 (M+H)⁺, 0.97min。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.68 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.52-7.41 (m, 2H), 7.35 (dd, J=5.1, 2.0Hz, 3H), 7.29-7.14 (m, 4H), 5.00 (s, 1H), 3.69-3.57 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.29-2.97 (m, 3H), 2.71-2.63 (m, 4H), 2.60 (s, 3H), 2.37-2.30 (m, 2H), 2.06-1.62 (m, 5H), 1.54-1.44 (m, 2H), 1.42 (s, 3H), 1.19-0.96 (m, 2H)。

[1710] 实施例129: (反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基) 苯基)-5-苯基吡嗪-3-基) 氨基)-2-氧代乙基) 环己基) (乙基) 氨基甲酸甲酯



[1712] 步骤1: (反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-((叔丁氧基羰基) 氨基)-3-羟基-3-甲基环丁基) 苯基)-5-苯基吡嗪-3-基) 氨基)-2-氧代乙基) 环己基) (乙基) 氨基甲酸甲酯: 使用与实施例102步骤1中基本上相同的程序, 除了在后处理后粗产物不经通过柱色谱法纯化即用

于后续反应中,由实施例57步骤1的产物(25mg,0.053mmol,95%纯度)、实施例116步骤2的产物(15mg,58.9mmol,95%纯度)、HATU(27.7mg,0.168mmol)及DIPEA(29μl,0.168mmol)于DMF(2ml)中反应,分离出呈褐色油状物的标题化合物(37.6mg)。

[1713] 步骤2:N-(反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-异丙基丙酰胺:使用与实施例120步骤2中基本上相同的程序,除了在柱色谱法后不进行进一步纯化,由以上步骤1的产物(37.6mg)与TFA(200μl,2.60mmol)于DCM(1ml)中反应,分离出呈无色固体的标题化合物(7.3mg,0.013mmol,98%纯度)。LCMS(方法2): m/z 572 (M+H)⁺ (ES⁺), 2.01min。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ8.52(s,1H), 7.48-7.42(m,2H), 7.40-7.32(m,5H), 7.36-7.20(m,2H), 3.88(br s,1H), 3.70(s,3H), 3.29-3.19(m,2H), 2.69(d, J=13.3Hz, 2H), 2.49-2.38(m,4H), 2.00-1.59(m,7H), 1.56(s,3H), 1.32-1.18(m,2H), 1.14(t, J=7.0Hz, 3H)。

[1714] 以下实施例是通过与以上描述的实施例类似的方法,必要时取代适当原料和中间体来制备的:

[1715]

实 例	结 构	名称/方法/分析数据
A1		(反式-4-(2-((6-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯 通过与实施例 34 类似的方法制备。 LCMS (方法 1): m/z 527 (M+H) ⁺ , 525 (M-H) ⁻ , 1.57 min.
A2		N-(6-(4-(1-氨基-3,3-二氟环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-吗啉代环己基)乙酰胺 通过与实施例 38 类似的方法制备。 LCMS (方法 1): m/z 561 (M+H) ⁺ , 559 (M-H) ⁻ , 1.06 min.
A3		N-(6-(4-(1-氨基-3,3-二氟环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(2-氧代噁唑烷-3-基)环己基)乙酰胺 通过与实施例 42 类似的方法制备。 LCMS (方法 1): m/z 561 (M+H) ⁺ , 559 (M-H) ⁻ , 1.43 min.

实施例	结构	名称/方法/分析数据
A4		(反式-4-(2-((6-(4-(1-氨基-3,3-二氟环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)氨基甲酸甲酯 通过与实施例 44 类似的方法制备。 LCMS (方法 1): m/z 563 (M+H) ⁺ , 561 (M-H) ⁻ , 1.61 min.
A5		N-(反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-2,2-二氟乙酰胺 通过与实施例 2 类似的方法制备。 LCMS (方法 1): m/z 563 (M+H) ⁺ , 546 (M+H-NH ₃) ⁺ , 1.20 min.
A6		N-(反式-4-(2-((6-(4-(3-氨基氧杂环丁烷-3-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙酰胺 通过与实施例 21 类似的方法制备。 LCMS (方法 1): m/z 595 (M+H) ⁺ , 1.57 min.
A7		N-(反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-2,2-二氟-N-甲基乙酰胺 通过与实施例 4 类似的方法制备。 LCMS (方法 1): m/z 259 (M+2H-NH ₃) ²⁺ , 518 (M+H-NH ₃) ⁺ , 535 (M+H) ⁺ , 1.44 min.
A8		2-(反式-4-乙酰氨基环己基)-N-(6-(4-((S)-1-氨基乙基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)乙酰胺 通过与实施例 2 类似的方法制备。 LCMS (方法 1): m/z 227 (M+2H-NH ₃) ²⁺ , 236 (M+2H) ²⁺ , 454 (M+H-NH ₃) ⁺ , 471 (M+H) ⁺ , 1.22 min.
A9		2-(反式-4-乙酰氨基环己基)-N-(6-(4-((R)-1-氨基乙基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)乙酰胺 通过与实施例 2 类似的方法制备。 LCMS (方法 1): m/z 227 (M+2H-NH ₃) ²⁺ , 236 (M+2H) ²⁺ , 454 (M+H-NH ₃) ⁺ , 471 (M+H) ⁺ , 1.23 min.

[1716]

[1717]

实 施 例	结 构	名称/方法/分析数据
A10		<i>N</i> -(反式-4-(2-((6-(4-((<i>S</i>)-1-氨基乙基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙酰胺 通过与实施例 20 类似的方法制备。 LCMS (方法 1): m/z 275 ($M+2H-NH_3$) ²⁺ , 284 ($M+2H$) ²⁺ , 550 ($M+H-NH_3$) ⁺ , 567 ($M+H$) ⁺ , 1.61 min.
A11		<i>N</i> -(反式-4-(2-((6-(4-((<i>R</i>)-1-氨基乙基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙酰胺 通过与实施例 20 类似的方法制备。 LCMS (方法 2): m/z 275 ($M+2H-NH_3$) ²⁺ , 284 ($M+2H$) ²⁺ , 550 ($M+H-NH_3$) ⁺ , 567 ($M+H$) ⁺ , 2.11 min.
A12		2-(反式-4-乙酰氨基环己基)- <i>N</i> -(6-(4-((<i>S</i>)-1-氨基-2,2-二氟乙基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)乙酰胺 通过与实施例 2 类似的方法制备。 LCMS (方法 2): m/z 254 ($M+2H$) ²⁺ , 507 ($M+H$) ⁺ , 1.80 min.
A13		<i>N</i> -(6-(4-((<i>S</i>)-1-氨基乙基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(<i>N</i> -甲基甲基磺酰氨基)环己基)乙酰胺 通过与实施例 17 类似的方法制备。 LCMS (方法 2): m/z 521 ($M+H$) ⁺ , 1.80 min.
A14		<i>N</i> -(6-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-5-(噻吩-3-基)吡啶-3-基)-2-(反式-4-(2-氧代哌啶-1-基)环己基)乙酰胺 通过与实施例 28 类似的方法制备。 LCMS (方法 2): m/z 263 ($M+2H-NH_3$) ²⁺ , 272 ($M+2H$) ²⁺ , 543 ($M+H$) ⁺ , 1.97 min.
A15		<i>N</i> -(6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-吗啉代环己基)乙酰胺 通过与实施例 38 类似的方法制备。 LCMS (方法 2): m/z 555 ($M+H$) ⁺ , 1.64 min.

[1718]

实施例	结构	名称/方法/分析数据
A16		<i>N</i> -(6-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-5-(2-氟苯基)吡啶-3-基)-2-(反式-4-(<i>N</i> -甲基磺酰氨基)环己基)乙酰胺 通过与实施例 17 类似的方法制备。 LCMS (方法 1): m/z 565 ($M+H$) ⁺ , 563 ($M-H$) ⁻ , 1.51 min.
A17		<i>N</i> -(6-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(3-甲基-1,2,4-三唑-4-基)环己基)乙酰胺 通过与实施例 23 类似的方法制备。 LCMS (方法 1): m/z 521 ($M+H$) ⁺ , 519 ($M-H$) ⁻ , 1.20 min.
A18		<i>N</i> -(6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-吗啉代环己基)乙酰胺 通过与实施例 38 类似的方法制备。 LCMS (方法 1): m/z 513.4 ($M+H$) ⁺ , 511 ($M-H$) ⁻ , 0.976 min.
A19		2-(反式-4-乙酰氨基环己基)- <i>N</i> -(6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)乙酰胺 通过与实施例 18 类似的方法制备。 LCMS (方法 1): m/z 485 ($M+H$) ⁺ , 483 ($M-H$) ⁻ , 1.25 min.
A20		<i>N</i> -(反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)环丙烷甲酰胺 通过与实施例 26 类似的方法制备。 LCMS (方法 1): m/z 511 ($M+H$) ⁺ , 1.51 min.
A21		<i>N</i> -(反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-1-甲基环丙烷-1-甲酰胺 通过与实施例 27 类似的方法制备。 LCMS (方法 1): m/z 525 ($M+H$) ⁺ , 1.48 min.
A22		<i>N</i> -(反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)异丁酰胺 通过与实施例 4 类似的方法制备。 LCMS (方法 2): m/z 513 ($M+H$) ⁺ , 1.85 min.

[1719]

实 施 例	结 构	名称/方法/分析数据
A23		2-(反式-4-乙酰氨基环己基)-N-(6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-(噻吩-3-基)吡啶-3-基)乙酰胺 通过与实施例 2 类似的方法制备。 LCMS (方法 2) m/z 491(M+H) ⁺ , 1.61 min.
A24		N-(6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-(噻吩-3-基)吡啶-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基甲基磺酰氨基)环己基)乙酰胺 通过与实施例 17 类似的方法制备。 LCMS (方法 2): m/z 541 (M+H) ⁺ , 1.88 min.
A25		N-(6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基甲基磺酰氨基)环己基)乙酰胺 通过与实施例 17 类似的方法制备。 LCMS (方法 2): m/z 535 (M+H) ⁺ , 1.91 min.
A26		N-(6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-(2-氟苯基)吡啶-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基甲基磺酰氨基)环己基)乙酰胺 通过与实施例 17 类似的方法制备。 LCMS (方法 2): m/z 553 (M+H) ⁺ , 1.90 min.
A27		N-(6-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(2-氧代噁唑烷-3-基)环己基)乙酰胺 通过与实施例 45 类似的方法制备。 LCMS (方法 2): m/z 525 (M+H) ⁺ , 1.95 min.
A28		(反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)-3-氟苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯 通过与实施例 44 类似的方法制备。 LCMS (方法 1): m/z 533 (M+H) ⁺ , 1.60 min.

[1720]

实 施 例	结 构	名称/方法/分析数据
A29		<i>N</i> -(反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)- <i>N</i> -甲基环丙烷甲酰胺 通过与实施例 47 类似的方法制备。 LCMS (方法 1): m/z 525 ($M+H$) ⁺ , 523 ($M-H$) ⁻ , 1.46 min.
A30		<i>N</i> -(反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)- <i>N</i> ,3,3-三甲基丁酰胺 通过与实施例 47 类似的方法制备。 LCMS (方法 1): m/z 269 ($M+2H-NH_3$) ²⁺ , 278 ($M+2H$) ²⁺ , 538 ($M+H-NH_3$) ⁺ , 555 ($M+H$) ⁺ , 1.60 min.
A31		<i>N</i> -(反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)- <i>N</i> ,1-二甲基环丙烷-1-甲酰胺 通过与实施例 47 类似的方法制备。 LCMS (方法 1): m/z 261 ($M+2H-NH_3$) ²⁺ , 270 ($M+2H$) ²⁺ , 522 ($M+H-NH_3$) ⁺ , 539 ($M+H$) ⁺ , 1.45 min.
A32		<i>N</i> -(反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-2-环丙基- <i>N</i> -甲基乙酰胺 通过与实施例 47 类似的方法制备。 LCMS (方法 1): m/z 261 ($M+2H-NH_3$) ²⁺ , 270 ($M+2H$) ²⁺ , 522 ($M+H-NH_3$) ⁺ , 539 ($M+H$) ⁺ , 1.51 min.
A33		<i>N</i> -(反式-4-(2-((6-(4-(1-氨基环丙基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)- <i>N</i> -甲基丁酰胺 通过与实施例 20 类似的方法制备。 LCMS (方法 2): m/z 263 ($M+2H$) ²⁺ , 525 ($M+H$) ⁺ , 2.10 min.
A34		<i>N</i> -(反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)新戊酰胺 通过与实施例 2 类似的方法制备。 LCMS (方法 1): m/z 527 ($M+H$) ⁺ , 525 ($M-H$) ⁻ , 1.49 min.

[1721]

实例	结构	名称/方法/分析数据
A35		<i>N</i> -(反式-4-(2-((6-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-2,2-二氟乙酰胺 通过与实施例 2 类似的方法制备。 LCMS (方法 1): m/z 533 (M+H) ⁺ , 1.41 min.
A36		<i>N</i> -(反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)环丁烷甲酰胺 通过与实施例 26 类似的方法制备。 LCMS (方法 2): m/z 525 (M+H) ⁺ , 1.43 min.
A37		<i>N</i> -(反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-3,3-二甲基丁酰胺 通过与实施例 29 类似的方法制备。 LCMS (方法 2): m/z 541 (M+H) ⁺ , 2.05 min.
A38		2-(反式-4-乙酰氨基环己基)- <i>N</i> -(6-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)乙酰胺 通过与实施例 10 类似的方法制备。 LCMS (方法 1): m/z 497 (M+H) ⁺ , 1.34 min.
A39		<i>N</i> -(反式-4-(2-((6-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)环丙烷甲酰胺 通过与实施例 29 类似的方法制备。 LCMS (方法 1): m/z 523 (M+H) ⁺ , 521 (M-H) ⁻ , 1.49 min.
A40		<i>N</i> -(反式-4-(2-((6-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-5-(噻吩-3-基)吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)新戊酰胺 通过与实施例 2 类似的方法制备。 LCMS (方法 1): m/z 545 (M+H) ⁺ , 543 (M-H) ⁻ , 1.61 min.
A41		<i>N</i> -(反式-4-(2-((6-(4-(1-氨基环丙基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)丁酰胺 通过与实施例 20 类似的方法制备。 LCMS (方法 1): m/z 256 (M+2H) ²⁺ , 247.5 (M+2H-NH ₃) ²⁺ , 1.46 min.

[1722]

实 施 例	结 构	名称/方法/分析数据
A42		<i>N</i> -(反式-4-(2-((6-(4-(1-氨基环丙基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-2,2-二氟乙酰胺 通过与实施例 2 类似的方法制备。 LCMS (方法 1): m/z 519 ($M+H$) ⁺ , 517 ($M-H$) ⁻ , 1.43 min.
A43		<i>N</i> -(反式-4-(2-((6-(4-(1-氨基环丙基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)新戊酰胺 通过与实施例 2 类似的方法制备。 LCMS (方法 1): m/z 525 ($M+H$) ⁺ , 1.59 min.
A44		<i>N</i> -(6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(<i>N</i> -异丙基乙酰氨基)环己基)乙酰胺 通过与实施例 49 类似的方法制备。 LCMS (方法 2): m/z 527 ($M+H$) ⁺ , 2.01 min.
A45		(反式-4-(1-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯 通过与实施例 54 类似的方法制备。 LCMS (方法 2): m/z 529 ($M+H$) ⁺ , 2.14 min.
A46		<i>N</i> -(6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(吗啉-4-羰基)环己基)乙酰胺 通过与实施例 55 类似的方法制备。 LCMS (方法 1): m/z 541 ($M+H$) ⁺ , 1.31 min.
A47		<i>N</i> -(6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(吡咯烷-1-羰基)环己基)乙酰胺 通过与实施例 55 类似的方法制备。 LCMS (方法 1): m/z 525 ($M+H$) ⁺ , 1.45min.
A48		(反式-4-(2-((5-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯 通过与实施例 63 类似的方法制备。 LCMS (方法 1): m/z 515 ($M+H$) ⁺ , 1.62 min.

[1723]

实施例	结构	名称/方法/分析数据
A49		<i>N</i> -(5-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)-2-(反式-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)环己基)乙酰胺 通过与实施例 63 类似的方法制备。 LCMS (方法 2): m/z 511 ($M+H$) ⁺ , 1.98 min.
A50		<i>N</i> -(6-(4-(1-氨基环丙基)-3-氟苯基)-5-苯基哒嗪-3-基)-2-(反式-4-(2-氧代噁唑烷-3-基)环己基)乙酰胺 通过与实施例 30 类似的方法制备。 LCMS (方法 1): m/z 530 ($M+H$) ⁺ , 528 ($M-H$) ⁻ , 1.34 min.
A51		<i>N</i> -(5-(4-(1-氨基环丙基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)-2-(反式-4-(2-氧代噁唑烷-3-基)环己基)乙酰胺 通过与实施例 65 类似的方法制备。 LCMS (方法 1): m/z 511 ($M+H$) ⁺ , 1.45 min.
A52		<i>N</i> -(5-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-4-(噻吩-3-基)吡啶-2-基)-2-(反式-4-(2-氧代噁唑烷-3-基)环己基)乙酰胺 通过与实施例 64 类似的方法制备。 LCMS (方法 2): m/z 519 ($M+H$) ⁺ (ES ⁺), 1.89 min.
A53		<i>N</i> -(5-(4-(反式-1-氨基-3-氟环丁基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)-2-(反式-4-(2-氧代噁唑烷-3-基)环己基)乙酰胺 通过与实施例 65 类似的方法制备。 LCMS (方法 1): m/z 543 ($M+H$) ⁺ , 1.44 min.
A54		<i>N</i> -(6-(4-(1-氨基环丙基)-3-氟苯基)-5-苯基哒嗪-3-基)-2-(反式-4-(<i>N</i> -甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺 通过与实施例 30 类似的方法制备。 LCMS (方法 1): m/z 516 ($M+H$) ⁺ , 514 ($M-H$) ⁻ , 1.39 min.
A55		(反式-4-(2-((6-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-5-苯基哒嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯 通过与实施例 66 类似的方法制备。 LCMS (方法 1): m/z 528 ($M+H$) ⁺ , 526 ($M-H$) ⁻ , 1.58 min.

[1724]

实施例	结构	名称/方法/分析数据
A56		<i>N</i> -(6-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-5-苯基吡嗪-3-基)-2-(反式-4-(<i>N</i> -甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺 通过与实施例 65 类似的方法制备。 LCMS (方法 1): m/z 512 ($M+H$) ⁺ , 510 ($M-H$) ⁻ , 1.40 min.
A57		<i>N</i> -(5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)-2-(反式-4-(2-氧代噁唑烷-3-基)环己基)乙酰胺 通过与实施例 65 类似的方法制备。 LCMS (方法 1): m/z 555 ($M+H$) ⁺ , 1.31 min.
A58		<i>N</i> -(5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)-2-(反式-4-(<i>N</i> -甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺 通过与实施例 66 类似的方法制备。 LCMS (方法 1): m/z 541 ($M+H$) ⁺ , 1.31 min.
A59		<i>N</i> -(5-(4-((1r,3r)-1-氨基-3-氟环丁基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)-2-(反式-4-(<i>N</i> -甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺 通过与实施例 65 类似的方法制备。 LCMS (方法): m/z 529 ($M+H$) ⁺ , 1.51 min.
A60		(反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-氟环丁基)苯基)-5-苯基吡嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯 通过与实施例 65 类似的方法制备。 LCMS (方法 1): m/z 546 ($M+H$) ⁺ , 544 ($M-H$) ⁻ , 1.60 min.
A61		(反式-4-(2-((5-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯 通过与实施例 63 类似的方法制备。 LCMS (方法 1): m/z 527 ($M+H$) ⁺ , 2.36 min.

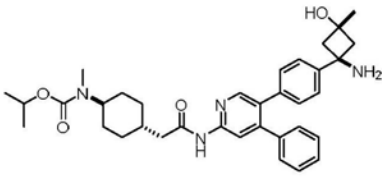
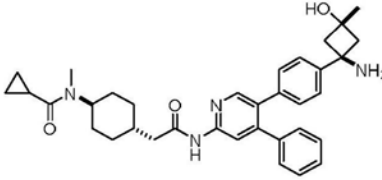
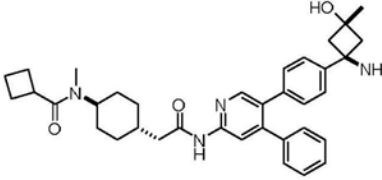
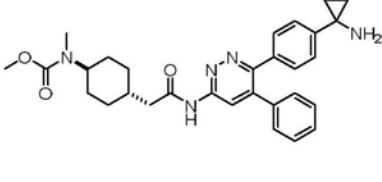
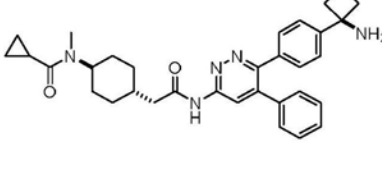
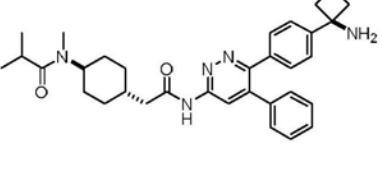
[1725]

实 施 例	结 构	名称/方法/分析数据
A62		<i>N</i> -(5-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-4-(2-氟苯基)吡啶-2-基)-2-(反式-4-(<i>N</i> -甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺 通过与实施例 63 类似的方法制备。 LCMS (方法 1): m/z 529 ($M+H$) ⁺ , 1.41 min.
A63		(反式-4-(2-((5-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-4-(2-氟苯基)吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯 通过与实施例 63 类似的方法制备。 LCMS (方法 1): m/z 545 ($M+H$) ⁺ , 1.59 min.
A64		<i>N</i> -(5-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-4-(噻吩-3-基)吡啶-2-基)-2-(反式-4-(<i>N</i> -甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺 通过与实施例 63 类似的方法制备。 LCMS (方法 1): m/z 517 ($M+H$) ⁺ , 1.39 min.
A65		<i>N</i> -(5-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-4-(2-氟苯基)吡啶-2-基)-2-(反式-4-(2-氧代噁唑烷-3-基)环己基)乙酰胺 通过与实施例 63 类似的方法制备。 LCMS (方法 1): m/z 543 ($M+H$) ⁺ , 1.42 min.
A66		(反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-氟环丁基)苯基)-5-(噻吩-3-基)吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯 通过与实施例 70 类似的方法制备。 LCMS (方法 1): m/z 551 ($M+H$) ⁺ , 2.01 min.
A67		(反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-(噻吩-3-基)吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯 通过与实施例 70 类似的方法制备。 LCMS (方法 1): m/z 521 ($M+H$) ⁺ , 1.96 min.

[1726]

实 施 例	结 构	名称/方法/分析数据
A68		(反式-4-(2-((6-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-5-(噻吩-3-基)吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯 通过与实施例 70 类似的方法制备。 LCMS (方法 2): m/z 533 (M+H) ⁺ , 2.08 min.
A69		(反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-(噻吩-3-基)吡嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯 通过与实施例 65 类似的方法制备。 LCMS (方法 1): m/z 522 (M+H) ⁺ , 520 (M-H) ⁻ , 1.50 min.
A70		(反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-氟环丁基)苯基)-5-(噻吩-3-基)吡嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯 通过与实施例 65 类似的方法制备。 LCMS (方法 1): m/z 552 (M+H) ⁺ , 550 (M-H) ⁻ , 1.57 min.
A71		N-(5-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)-2-(反式-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)环己基)乙酰胺 通过与实施例 65 类似的方法制备。 LCMS (方法 2): m/z 523 (M+H) ⁺ , 2.09 min.
A72		N-(反式-4-(2-((5-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基环丙烷甲酰胺 通过与实施例 65 类似的方法制备。 LCMS (方法 2): m/z 537 (M+H) ⁺ , 2.25 min.
A73		(反式-4-(2-((5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸乙酯 通过与实施例 85 类似的方法制备。 LCMS (方法 1): m/z 571 (M+H) ⁺ , 1.55 min.

[1727]

实 施 例	结 构	名称/方法/分析数据
A74		(反式-4-(2-((5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸异丙酯 通过与实施例 85 类似的方法制备。 LCMS (方法 1): m/z 585 (M+H) ⁺ , 1.65 min.
A75		N-(反式-4-(2-((5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基环丙烷甲酰胺 通过与实施例 85 类似的方法制备。 LCMS (方法 1): m/z 567 (M+H) ⁺ , 1.40 min.
A76		N-(反式-4-(2-((5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基环丁烷甲酰胺 通过与实施例 85 类似的方法制备。 LCMS (方法 1): m/z 581 (M+H) ⁺ , 1.50 min.
A77		(反式-4-(2-((6-(4-(1-氨基环丙基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯 通过与实施例 65 类似的方法制备。 LCMS (方法 1): m/z 514 (M+H) ⁺ , 1.57 min.
A78		N-(反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基环丙烷甲酰胺 通过与实施例 30 类似的方法制备。 LCMS (方法 1): m/z 568 (M+H) ⁺ , 566 (M-H) ⁻ , 1.39 min.
A79		N-(反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基异丁酰胺 通过与实施例 30 类似的方法制备。 LCMS (方法 1): m/z 570 (M+H) ⁺ , 568 (M-H) ⁻ , 1.44 min.

[1728]

实 施 例	结 构	名称/方法/分析数据
A80		(反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-苯基哒嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸酯 通过与实施例 30 类似的方法制备。 LCMS (方法 1): m/z 572 ($M+H$) ⁺ , 570 ($M-H$) ⁻ , 1.54 min.
A81		<i>N</i> -(反式-4-(2-((5-(4-(1-氨基环丙基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)- <i>N</i> -甲基丙酰胺 通过与实施例 85 类似的方法制备。 LCMS (方法 1): m/z 511 ($M+H$) ⁺ , 509 ($M-H$) ⁻ , 1.48 min.
A82		<i>N</i> -(5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)-2-(反式-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)环己基)乙酰胺 通过与实施例 85 类似的方法制备。 LCMS (方法 1): m/z 553 ($M+H$) ⁺ , 551 ($M-H$) ⁻ , 1.29 min.
A83		<i>N</i> -(5-(4-(1-氨基环丙基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)-2-(反式-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)环己基)乙酰胺 通过与实施例 76 类似的方法制备。 LCMS (方法 1): m/z 509 ($M+H$) ⁺ , 507 ($M-H$) ⁻ , 1.42 min.
A84		<i>N</i> -(反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基哒嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)- <i>N</i> -甲基丙酰胺 通过与实施例 30 类似的方法制备。 LCMS (方法 1): m/z 514 ($M+H$) ⁺ , 512 ($M-H$) ⁻ , 1.46 min.
A85		<i>N</i> -(反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基哒嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)- <i>N</i> -甲基异丁酰胺 通过与实施例 30 类似的方法制备。 LCMS (方法 1): m/z 528 ($M+H$) ⁺ , 526 ($M-H$) ⁻ , 1.54 min.

[1729]

实 施 例	结 构	名称/方法/分析数据
A86		<i>N</i> -(反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)- <i>N</i> -甲基环丙烷甲酰胺 通过与实施例 30 类似的方法制备。 LCMS (方法 1): m/z 526 ($M+H$) ⁺ , 524 ($M-H$) ⁻ , 1.50 min.
A87		<i>N</i> -(反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)- <i>N</i> -甲基环丁烷甲酰胺 通过与实施例 30 类似的方法制备。 LCMS (方法 1): m/z 540 ($M+H$) ⁺ , 538 ($M-H$) ⁻ , 1.59 min.
A88		((1r,4r)-4-(2-((5'-(4-(1-氨基环丙基)苯基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯 通过与实施例 86 类似的方法制备。 LCMS (方法 1): m/z 514 ($M+H$) ⁺ , 512 ($M-H$) ⁻ , 1.34 min.
A89		<i>N</i> -(反式-4-(2-((6-(4-(1-氨基环丙基)-3-氟苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)- <i>N</i> -甲基丙酰胺 通过与实施例 65 类似的方法制备。 LCMS (方法 1): m/z 529 ($M+H$) ⁺ , 1.47 min.
A90		(反式-4-(2-((5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-4-(噻吩-3-基)吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸乙酯 通过与实施例 85 类似的方法制备。 LCMS (方法 1): m/z 577 ($M+H$) ⁺ , 575 ($M-H$) ⁻ , 1.51 min.
A91		<i>N</i> -(反式-4-(2-((6-(4-(1-氨基环丙基)苯基)-5-苯基吡嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)- <i>N</i> -甲基丙酰胺 通过与实施例 65 类似的方法制备。 LCMS (方法 1): m/z 512 ($M+H$) ⁺ , 1.49 min.

[1730]

实施例	结构	名称/方法/分析数据
A92		<i>N</i> -(反式-4-(2-((6-(4-(1-氨基环丙基)苯基)-5-苯基哒嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)- <i>N</i> -甲基异丁酰胺 通过与实施例 65 类似的方法制备。 LCMS (方法 1): m/z 526 ($M+H$) ⁺ , 1.54 min.
A93		<i>N</i> -(反式-4-(2-((6-(4-(1-氨基环丙基)苯基)-5-苯基哒嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)- <i>N</i> -甲基环丁烷甲酰胺 通过与实施例 65 类似的方法制备。 LCMS (方法 1): m/z 538 ($M+H$) ⁺ , 1.59 min.
A94		(反式-4-(2-((6-(4-(1-氨基环丙基)苯基)-5-苯基哒嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸乙酯 通过与实施例 65 类似的方法制备。 LCMS (方法 1): m/z 528 ($M+H$) ⁺ , 1.64 min.
A95		<i>N</i> -(反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)- <i>N</i> -甲基丙酰胺 通过与实施例 5 类似的方法制备。 LCMS (方法 1): m/z 513 ($M+H$) ⁺ , 1.43 min.
A96		<i>N</i> -(6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-(噻吩-3-基)哒嗪-3-基)-2-(反式-4-(<i>N</i> -甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺 通过与实施例 80 类似的方法制备。 LCMS (方法 1): m/z 506 ($M+H$) ⁺ , 504 ($M-H$) ⁻ , 1.34 min.
A97		<i>N</i> -(6-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-5-(噻吩-3-基)哒嗪-3-基)-2-(反式-4-(<i>N</i> -甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺 通过与实施例 80 类似的方法制备。 LCMS (方法 1): m/z 518 ($M+H$) ⁺ , 516 ($M-H$) ⁻ , 1.40 min.
A98		<i>N</i> -(6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-苯基哒嗪-3-基)-2-(反式-4-(2-氧代哌啶-1-基)环己基)乙酰胺 通过与实施例 80 类似的方法制备。 LCMS (方法 1): m/z 568 ($M+H$) ⁺ , 566 ($M-H$) ⁻ , 1.38 min.

[1731]

实 施 例	结 构	名称/方法/分析数据
A99		(反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸乙酯 通过与实施例 56 类似的方法制备。 LCMS (方法 1): m/z 529 (M+H) ⁺ , 1.62 min.
A100		(反式-4-(2-((6-(4-(1-氨基环丙基)-3-氟苯基)-5-(噻吩-3-基)哒嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯 通过与实施例 91 类似的方法制备。 LCMS (方法 1): m/z 538 (M+H) ⁺ , 536 (M-H) ⁻ , 1.54 min.
A101		N-(反式-4-(2-((6-(4-(1-氨基环丙基)-3-氟苯基)-5-(噻吩-3-基)哒嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基丙酰胺 通过与实施例 91 类似的方法制备。 LCMS (方法 1): m/z 536 (M+H) ⁺ , 534 (M-H) ⁻ , 1.45 min.
A102		N-(反式-4-(2-((5-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-4-(2-氟苯基)吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基丙酰胺 通过与实施例 65 类似的方法制备。 LCMS (方法 1): m/z 543 (M+H) ⁺ , 1.56 min.
A103		N-(反式-4-(2-((6-(4-(1-氨基环丙基)-3-氟苯基)-5-苯基哒嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基丙酰胺 通过与实施例 30 类似的方法制备。 LCMS (方法 1): m/z 530 (M+H) ⁺ , 528 (M-H) ⁻ , 1.47 min.
A104		(反式-4-(2-((6-(4-(1-氨基环丙基)-3-氟苯基)-5-苯基哒嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯 通过与实施例 30 类似的方法制备。 LCMS (方法 1): m/z 532 (M+H) ⁺ , 530 (M-H) ⁻ , 1.55 min.

[1732]

实 施 例	结 构	名称/方法/分析数据
A105		(反式-4-(2-((5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(异丙基)氨基甲酸甲酯 通过与实施例 49 类似的方法制备。 LCMS (方法 2): 在 2.26 min 时, m/z 585 (M+H) ⁺ .
A106		(反式-4-(2-((5-(4-(1-氨基环丙基)-3-氟苯基)-4-苯基吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)氨基甲酸甲酯 通过与实施例 30 类似的方法制备。 LCMS (方法 1): m/z 517 (M+H) ⁺ , 1.49 min.
A107		N-(反式-4-(2-((5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-异丙基丙酰胺 通过与实施例 102 类似的方法制备。 LCMS (方法 2): m/z 583 (M+H) ⁺ , 2.11 min.
A108		N-(反式-4-(2-((5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-异丙基环丙烷甲酰胺 通过与实施例 102 类似的方法制备。 LCMS (方法 2): m/z 595 (M+H) ⁺ , 2.17 min.

[1733] 以下实施例化合物可以通过与上述类似的方法制备:

[1734] B1 N-(6-(4-(2-氨基丁烷-2-基)-3-氟苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺;

[1735] B2 (反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丁烷-2-基)-3-氟苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯;

[1736] B3 N-(6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)-3-甲氧基苯基)-5-苯基吡啶-3-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺;

[1737] B4 (反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)-3-甲氧基苯基)-5-苯基吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯;

[1738] B5 2-(反式-4-乙酰氨基环己基)-N-(5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)乙酰胺;

[1739] B6 N-(反式-4-(2-((5-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基异丁酰胺;

[1740] B7 N-(5-(4-(1-氨基-3,3-二氟环丁基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺;

- [1741] B8 N-(5-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-4-(噻吩-3-基)吡啶-2-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺;
- [1742] B9 N-(5-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-4-(2-氟苯基)吡啶-2-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺;
- [1743] B10 N-(5-(4-(1-氨基环丙基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺;
- [1744] B11 2-(反式-4-乙酰氨基环己基)-N-(5-(4-(3-氨基氧杂环丁烷-3-基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)乙酰胺;
- [1745] B12 2-(反式-4-乙酰氨基环己基)-N-(5-(4-(反式-1-氨基-3-氟环丁基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)乙酰胺;
- [1746] B13 N-(5-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-4-(噻吩-3-基)吡啶-2-基)-2-(反式-4-(N-甲基甲基磺酰氨基)环己基)乙酰胺;
- [1747] B14 N-(5-(4-(3-氨基氧杂环丁烷-3-基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)-2-((2R,6S)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰胺;
- [1748] B15 N-(反式-4-(2-((5-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-4-(噻吩-3-基)吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)环丙烷甲酰胺;
- [1749] B16 N-(反式-4-(2-((5-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-4-(噻吩-3-基)吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基环丙烷甲酰胺;
- [1750] B17 N-(5-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)-2-(反式-4-(2-氧代哌啶-1-基)环己基)乙酰胺;
- [1751] B18 N-(5-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)-2-(反式-4-(2-环丙基乙酰氨基)环己基)乙酰胺;
- [1752] B19 N-(5-(4-(反式-1-氨基-3-氟环丁基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)-2-(反式-4-(N-甲基乙酰氨基)环己基)乙酰胺;
- [1753] B20 2-(反式-4-乙酰氨基环己基)-N-(5-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)乙酰胺;
- [1754] B21 N-(反式-4-(2-((5-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)环丙烷甲酰胺;
- [1755] B22 N-(反式-4-(2-((5-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)新戊酰胺;
- [1756] B23 N-(反式-4-(2-((5-(4-(1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-2,2-二氟乙酰胺;
- [1757] B24 N-(5-(4-(3-氨基氧杂环丁烷-3-基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)-2-(反式-4-(环丙烷磺酰氨基)环己基)乙酰胺;
- [1758] B25 2-(反式-4-乙酰氨基环己基)-N-(5-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)乙酰胺;
- [1759] B26 N-(反式-4-(2-((5-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-4-(噻吩-3-基)吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)新戊酰胺;
- [1760] B27 N-(反式-4-(2-((5-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)氨基)-

2-氧代乙基)环己基)环丙烷甲酰胺;

[1761] B28 N-(反式-4-(2-((5-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)环丙烷甲酰胺;

[1762] B29 N-(反式-4-(2-((5-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)异丁酰胺;

[1763] B30 N-(反式-4-(2-((5-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基环丁烷甲酰胺;

[1764] B31 N-(反式-4-(2-((5-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-2,2-二氟-N-甲基乙酰胺;

[1765] B32 N-(反式-4-(2-((5-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N,3,3-三甲基丁酰胺;

[1766] B33 N-(反式-4-(2-((5-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-2-环丙基-N-甲基乙酰胺;

[1767] B34 N-(反式-4-(2-((5-(4-(1-氨基环丙基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-2,2-二氟乙酰胺;

[1768] B35 N-(反式-4-(2-((5-(4-(1-氨基环丙基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)新戊酰胺;

[1769] B36 2-(反式-4-乙酰氨基环己基)-N-(5-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-4-(噻吩-3-基)吡啶-2-基)乙酰胺;

[1770] B37 N-(反式-4-(2-((5-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-N-甲基环丙烷甲酰胺;

[1771] B38 N-(5-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-4-(噻吩-3-基)吡啶-2-基)-2-(反式-4-(2-氧代哌啶-1-基)环己基)乙酰胺;

[1772] B39 N-(5-(4-(1-氨基-3,3-二氟环丁基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)-2-(反式-4-(2-氧代噁唑烷-3-基)环己基)乙酰胺;

[1773] B40 N-(5-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-4-(噻吩-3-基)吡啶-2-基)-2-(反式-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)环己基)乙酰胺;

[1774] B41 (反式-4-(2-((5-(4-(1-氨基-3,3-二氟环丁基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)(甲基)氨基甲酸甲酯;

[1775] B42 N-(5-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)-2-(反式-4-(2-氧代噁唑烷-3-基)环己基)乙酰胺;

[1776] B43 反式-4-(2-((5-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙基)-N,N-二甲基环己烷-1-甲酰胺;

[1777] B44 反式-4-(2-((5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙基)-N,N-二甲基环己烷-1-甲酰胺;

[1778] B45 N-(5-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)-2-(反式-4-(吗啉-4-羰基)环己基)乙酰胺;

[1779] B46 N-(5-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-4-苯基吡啶-2-基)-2-(反式-4-(吗啉-4-羰基)环己基)乙酰胺;

- [1780] B47 2-(反式-4-乙酰氨基环己基)-N-(6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-苯基吡嗪-3-基)乙酰胺;
- [1781] B48 N-(6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-苯基吡嗪-3-基)-2-(反式-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)环己基)乙酰胺;
- [1782] B49 2-(反式-4-乙酰氨基环己基)-N-(6-(4-(3-氨基氧杂环丁烷-3-基)苯基)-5-苯基吡嗪-3-基)乙酰胺;
- [1783] B50 2-(反式-4-乙酰氨基环己基)-N-(6-(4-(反式-1-氨基-3-氟环丁基)苯基)-5-苯基吡嗪-3-基)乙酰胺;
- [1784] B51 N-(6-(4-(3-氨基氧杂环丁烷-3-基)苯基)-5-苯基吡嗪-3-基)-2-((2R,6S)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰胺;
- [1785] B52 N-(6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡嗪-3-基)-2-(反式-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)环己基)乙酰胺;
- [1786] B53 2-(反式-4-乙酰氨基环己基)-N-(6-(4-(1-氨基-3,3-二氟环丁基)苯基)-5-苯基吡嗪-3-基)乙酰胺
- [1787] B54 N-(6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡嗪-3-基)-2-(反式-4-(2-氧代哌啶-1-基)环己基)乙酰胺;
- [1788] B55 N-(6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡嗪-3-基)-2-(反式-4-(2-环丙基乙酰氨基)环己基)乙酰胺;
- [1789] B56 2-(反式-4-乙酰氨基环己基)-N-(6-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-5-苯基吡嗪-3-基)乙酰胺;
- [1790] B57 N-(反式-4-(2-((6-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-5-苯基吡嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)环丙烷甲酰胺;
- [1791] B58 N-(反式-4-(2-((6-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-5-苯基吡嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-2,2-二氟乙酰胺
- [1792] B59 N-(反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)新戊酰胺;
- [1793] B60 N-(反式-4-(2-((6-(4-(1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-苯基吡嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-2,2-二氟乙酰胺;
- [1794] B61 N-(6-(4-(3-氨基氧杂环丁烷-3-基)苯基)-5-苯基吡嗪-3-基)-2-(反式-4-(环丙烷磺酰氨基)环己基)乙酰胺;
- [1795] B62 2-(反式-4-乙酰氨基环己基)-N-(6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡嗪-3-基)乙酰胺;
- [1796] B63 N-(反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)环丙烷甲酰胺;
- [1797] B64 N-(反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)异丁酰胺;
- [1798] B65 N-(反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-2,2-二氟-N-甲基乙酰胺;
- [1799] B66 N-(反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡嗪-3-基)氨基)-

2-氧代乙基)环己基)-N,3,3-三甲基丁酰胺;

[1800] B67 N-(反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-2-环丙基-N-甲基乙酰胺;

[1801] B68 N-(反式-4-(2-((6-(4-(1-氨基环丙基)苯基)-5-苯基吡嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)-2,2-二氟乙酰胺;

[1802] B69 N-(反式-4-(2-((6-(4-(1-氨基环丙基)苯基)-5-苯基吡嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)环己基)新戊酰胺;

[1803] B70反式-4-(2-((6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)-N,N-二甲基环己烷-1-甲酰胺;

[1804] B71反式-4-(2-((6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-苯基吡嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)-N,N-二甲基环己烷-1-甲酰胺;

[1805] B72 N-(6-(4-(2-氨基丙烷-2-基)苯基)-5-苯基吡嗪-3-基)-2-(反式-4-(吗啉-4-羰基)环己基)乙酰胺;

[1806] B73 N-(6-(4-(反式-1-氨基-3-羟基-3-甲基环丁基)苯基)-5-苯基吡嗪-3-基)-2-(反式-4-(吗啉-4-羰基)环己基)乙酰胺。

[1807] 生物研究

[1808] 可以使用以下测定说明根据本发明所述的化合物的商业效用。

[1809] 在所选生物测定中测试各实施例一次或多次。当进行不止一次测试时,报道的数据是几何平均值。

[1810] 各实施例合成一次或多次。当进行不止一次合成时,由生物测定得到的数据表示利用由测试一个或多个合成批次获得的数据集计算的几何平均值。

[1811] 生物测定1:Akt活化测定

[1812] 以下描述Akt活化测定,其中使用了PDK1使无活性Akt酶磷酸化,接着使GSK3 α 来源的Ultra Ulight™-标记的crosstide底物磷酸化。如果足够接近,则添加铈标记的磷酸肽特异性抗体允许能量从铈供体转移至Ultra Ulight™受体。

[1813] 材料与溶液:

[1814] 除非另外说明,否则所有试剂都来自Sigma-Aldrich。

[1815] 无活性、全长及脱标记的Akt1、Akt2及Akt3蛋白是从SignalChem和Proteros获得的。全长活性的His6标记的PDK1是从Merck Millipore (14-452)获得的。

[1816] **LANCE®**Ultra Ulight™-Crosstide (Perkin Elmer, TRF0106-M)

[1817] **LANCE®**Ultra铈-抗磷酸-Crosstide (GSK-3 α Ser21) (PerkinElmer, TRF0202-M)

[1818] **LANCE®**检测缓冲剂,10X (Perkin Elmer, CR97-100)

[1819] PtdIns (3,4,5) P₃ (P4240)

[1820] 1:1DOPS/DOPC脂质掺混物 (Avanti polar lipids, 790595)

[1821] 用MilliQ水达到10mM的ATP (A7699)

[1822] HEPES缓冲液pH 7.0-7.6 (H0887)

[1823] 0.5M EGTA溶液 (Bioquote 40520008-1)

[1824] 1M MgCl₂溶液 (M1028)

[1825] 用MilliQ水达到0.1M的DTT (43815)

[1826] Tween-20 (P1379)

[1827] 0.5M EDTA (E7889)

[1828] 1X测定缓冲液 (AB): 50mM HEPES pH 7.5, 1mM EGTA, 10mM MgCl₂, 0.01% Tween。在即将使用前, 添加DTT达到2mM浓度。

[1829] 制备脂质囊泡: 将1mg/ml PtdIns (3,4,5) P₃溶液 (于10mM HEPES 7.5中) 以1:8.3的比率添加至16.7mg/ml DOPS/DOPC混合物 (于10mM HEPES pH 7.5中) 中。将MilliQ水添加至该溶液中以产生400μM浓度的DOPS、400μM浓度的DOPC及40μM浓度的PtdIns (3,4,5) P₃。使该混合物经历5个冷冻/解冻循环且将等分试样在-20℃下储存。

[1830] 测定程序:

[1831] 将含5μL酶的1X AB与2.5μL测试化合物一起孵育。为起始反应, 添加2.5μL反应混合物, 该混合物由含PDK1、脂质制剂、crosstide及ATP的1X AB组成。最终测定浓度如下: 1% DMSO, 5nM SignalChem Akt1/15nM SignalChem Akt2/3nM Signalchem Akt3/5nM Proteros Akt1/5nM proteros Akt2/5nM Proteros Akt3, 5nM PDK1, 5.5μM DOPS, 5.5μM DOPC, 0.55μM PtdIns (3,4,5) P₃, 100μM ATP, 100nM LANCE® Ultra Ulight™-Crosstide。30分钟后, 使用5μL含40μM EDTA的1X检测缓冲液保持5分钟来停止反应。对于检测, 将5μL含8nM LANCE® Ultra 钨-抗磷酸-Crosstide抗体的1X检测缓冲液添加至各孔中并孵育1小时。用EnVision®多标记读板仪, 在320nm下激发及在665nm和615nm下发射来读取板。使用4参数方程测定化合物的IC₅₀。

[1832] 生物测定2: 磷酸-Akt (p-Akt) 细胞SureFire测定

[1833] 以下描述了检测WM115细胞 (Akt2/3) 和LNCaP细胞 (Akt1) 中细胞p-Akt1、p-Akt2及p-Akt3水平的SureFire测定。在Akt2和Akt3情况下, 涂布链霉亲和素的供体珠粒捕捉生物素化抗小鼠抗体, 该抗体继而识别对各同种型有特异性小鼠总Akt抗体。蛋白质A缀合的受体珠粒捕捉识别磷酸蛋白的抗体。类似地, 在Akt1试剂盒中, 使用了供体和受体珠粒来捕捉由特异性识别Akt1的抗体以及识别磷酸蛋白的抗体组成的各抗体对。在每种情况下, 珠粒的紧密邻近允许能量从供体转移至受体。

[1834] 材料与溶液:

[1835] 除非另外说明, 否则所有试剂都来自Sigma-Aldrich。

[1836] 来自Perkin Elmer (TGRA2S10K) 的AlphaScreen® SureFire™ Phospho-Akt1 (pThr308) 试剂盒

[1837] 来自TGR/Perkin Elmer的针对含Akt2/3的抗 (pThr308) Akt抗体及生物素化抗小鼠捕捉抗体的定制试剂盒。

[1838] 总Akt2抗体 (NEB UK, 5239)

[1839] 总Akt3抗体 (R&D Systems MAB1463)

[1840] 蛋白质A通用IgG检测试剂盒 (Perkin Elmer, 6760617C)

[1841] 胰岛素溶液 (I9278)

[1842] 在补充有2mM L-谷氨酰胺 (G7513)、1% 非必需氨基酸 (M7145)、1% 丙酮酸钠 (S8636) 及10% FBS (F0804) 的MEM培养基 (M2279) 中培养的WM115细胞 (ECACC, 91061232)

[1843] 在补充有2mM L-谷氨酰胺、1% 丙酮酸钠及10% FBS的RPMI-1640培养基 (Fisher,

10665193) 中培养的LNCaP细胞 (ECACC, 89110211)

[1844] 除非另外说明, 否则以上提到的所有缓冲液都包括在试剂盒中。

[1845] 测定程序:

[1846] 细胞处理: 将 1×10^5 个WM115细胞或 5×10^4 个LNCaP细胞接种于96孔涂有聚D-赖氨酸的组织培养板各孔中并在 $37^\circ\text{C}+5\%\text{CO}_2$ 下孵育过夜。从细胞去除培养基并更换为由以上描述但以0.1%FBS代替10%FBS的完全培养基组成的测定缓冲液。在 $37^\circ\text{C}+5\%\text{CO}_2$ 下, 用最终浓度是100nM的5 μL 胰岛素刺激单独WM115细胞10分钟。在 $37^\circ\text{C}+5\%\text{CO}_2$ 下, 将细胞与最终DMSO浓度是0.3%的5 μL 测试化合物一起孵育15分钟。细胞裂解是根据试剂盒说明书进行的。

[1847] 测定形式 (在柔光下进行): 在室温下, 将4 μL 细胞裂解物与5 μL 反应缓冲液一起在暗处孵育2小时。反应缓冲液补充有活化缓冲液的1/5稀释液、受体珠粒的1/50稀释液, 并且在定制试剂盒情况下, 添加针对Akt2以1/20,000稀释及针对Akt3以1/2,000稀释的抗体。

[1848] 将补充有供体珠粒的1/20稀释液的2 μL 稀释缓冲液添加至各孔中并且再孵育2小时。用EnVision®多标记读板仪并且使用AlphaScreen设置读取板。使用4参数方程测定化合物的 IC_{50} 。

[1849] 表1显示在以上活化和细胞SureFire测定中本发明代表性化合物针对Akt1、Akt2及Akt3的抑制活性。

[1850] 表1

[1851]

实施 例	生物测定 1 IC ₅₀ (nM)			生物测定 2 IC ₅₀ (nM)		
	Akt1	Akt2	Akt3	Akt1 LNCaP	Akt2 WM115	Akt3 WM115
1	780	110	15	2700	1800	30
2	980	94	20	8700	4400	150
3	>30000	>30000	72	>26000	10000	170
4	>30000	7300	73	>30000	7400	190
5	3900	800	110	14000	3000	61
6	>30000	>24000	720	>30000	>21000	340
7	>30000	9200	350	>30000	10000	300
8	12000	710	51			
9	>30000	2500	150	>30000	3500	110
10	6200	260	30	6700	970	39
11	>30000	>20000	630			
12	17000	1000	84	16000	2300	220
13	13000	480	220			
14	>30000	1300	600			
15	7700	580	180	>22000	1100	21
16	7800	380	24	11000	710	45
17	>26000	1200	48	7100	1900	140
18	>30000	6900	1300	>30000	14000	1100
19	>30000	>26000	6400			
20	>30000	>15000	6800			
21	>55000	1100	210			
22	>30000	2600	210			
23	>30000	11000	430			
24	>30000	10000	300	>18000	6700	170
25	8300	270	170			
26	>30000	12000	1600	>16000	9000	380
27	>30000	12000	680	>30000	10000	380
28	>30000	7000	440	>30000	13000	260
29	>33000	2200	53	>13000	8400	170
30	>30000	12000	470	>30000	6800	72
31	>30000	>15000	1700	>30000	>30000	440
32	2000	470	34	6900	1400	36
33	13000	540	92	9800	2500	100
34	>29000	6500	380	>15000	5200	150
35	>30000	25000	17000	>30000	17000	1500
36	>30000	>30000	100	>30000	3800	230
37	>30000	590	56			
38	9000	1900	560	7000	3000	92
39	19000	3100	2300	>14000	4200	180
40	9800	440	360	15000	2900	220
41	14000	240	170	>30000	1500	130
42	>30000	4500	960	>30000	7900	210
43	>30000	>30000	1100	>30000	>30000	1700

[1852]

实施 例	生物测定 1 IC ₅₀ (nM)			生物测定 2 IC ₅₀ (nM)		
	Akt1	Akt2	Akt3	Akt1 LNCaP	Akt2 WM115	Akt3 WM115
44	1200	110	22	1100	350	6
45	>17000	380	67	>30000	>3600	38
46	11000	440	100	13000	2600	46
47	>30000	6100	75	>30000	5300	240
48	17000	910	240	>27000	2700	110
49	6900	530	280	17000	2900	140
50	5800	670	370	>30000	6800	580
51	8900	1500	190	>30000	9100	670
52	6100	520	92	>10000	5000	180
53	>30000	>30000	4100	>30000	18000	680
54	19000	970	280	>21000	6400	240
55	>30000	3300	1600	>30000	3800	160
56	>30000	10000	100	>30000	>30000	330
57	1600	190	7	5300	600	8
58	1300	98	3	4000	750	8
59	1400	50	4	1600	380	24
60	>30000	710	50	>30000	8800	290
61	>22800	200	17	>30000	>10510	66
62	>30000	2300	170	>30000	13000	360
63	>30000	>30000	300	>30000	>28000	360
64	>30000	2800	180	>30000	6600	210
65	>30000	4100	61	>30000	6500	190
66	7200	150	5	9800	940	48
67	>6500	180	8	>9300	1500	37
68	6400	860	99	>30000	13000	410
69	>30000	>30000	1800	>30000	>30000	480
70	>30000	830	42	>30000	910	39
71	10000	350	16	9100	1300	44
72	>22000	460	10	>7500	1400	35
73	>30000	540	22	>17000	12000	66
74	>30000	190	4	>30000	1700	40
75	>16000	580	18	>30000	3200	46
76	>30000	>30000	1000	>30000	>30000	140
77	7900	1100	62	>30000	5100	100
78	5900	230	14	2000	810	30
79	>30000	590	26	>30000	>30000	59
80	>30000	8900	130	>30000	18000	150
81	14000	1300	59	>27000	4300	120
82	>19000	130	6	2400	380	10
83	2100	86	4	820	250	7
84	2600	140	5	>19000	830	8
85	21000	77	13	4700	600	20
86	>30000	14000	480	>30000	12000	430
87	>30000	510	29	>30000	3300	130
88	>30000	8600	64	>30000	16000	240

[1853]

实施 例	生物测定 1 IC ₅₀ (nM)			生物测定 2 IC ₅₀ (nM)		
	Akt1	Akt2	Akt3	Akt1 LNCaP	Akt2 WM115	Akt3 WM115
89				13000	3000	57
90	>30000	2500	120	>30000	6500	170
91	7000	160	5	3800	900	13
92	>30000	14000	170	>30000	>30000	230
93	3900	320	10	2200	520	9
94	20000	120	11	14000	550	13
95	>22000	120	10	18000	660	17
96	18000	140	18	20000	1300	51
97	2900	48	5	880	600	6
98	3500	53	5	880	470	7
99	2400	44	6	670	390	12
100	2400	170	8	790	1000	26
101	8900	120	7	5900	2600	48
102	4100	140	16	1800	1700	57
103	18000	78	11	2600	390	15
104	3200	120	10	1900	1300	27
105	4600	210	8	5300	1400	26
106	>13000	210	8	4000	1500	25
107	>30000	94	9	7300	390	9
108	19000	220	10	14000	670	16
109	>30000	220	12	13000	780	13
110	15000	380	17	8800	1200	16
111	>27000	1400	68	15000	3200	29
112	>30000	1300	55	27000	3400	31
113	>14000	130	8	4100	510	7
114	>23000	110	7	3300	440	5
115	>30000	330	24	13000	1000	15
116	>30000	220	21	19000	1400	72
117	>24000	290	42	12000	980	33
118	8500	110	5	1600	230	6
119	5900	70	5	2300	410	22
120	8600	65	7	1300	350	15
121	13000	160	7	1800	390	11
122	6100	87	8	1400	390	13
123	>25000	230	12	21000	1700	38
124	>21000	880	36	10000	2400	27
125	>30000	1500	26	>30000	3000	22
126	>30000	3000	31	>30000	3300	32
127	>25000	2900	31	>30000	2900	42
128	>18000	370	110	5500	810	93
129	11000	190	7	2000	620	7
A1	4000	420	110	>16000	2800	130
A2	5500	2600	1400	7700	6000	560
A3	>5100	530	150	17000	2600	100
A4	11000	2400	630	>30000	7600	440

[1854]

实施 例	生物测定 1 IC ₅₀ (nM)			生物测定 2 IC ₅₀ (nM)		
	Akt1	Akt2	Akt3	Akt1 LNCaP	Akt2 WM115	Akt3 WM115
A5	760	43	10			
A6	>30000	1400	130			
A7	>30000	5800	70	>30000	7100	230
A8	>30000	6900	530			
A9	17000	400	80			
A10	>30000	18000	4600			
A11	16000	1500	880			
A12	>30000	16000	4500	>20000	24000	590
A13	>30000	8100	830			
A14	>30000	1800	170	>30000	3200	80
A15	260	350	290	760	810	48
A16	9800	260	210			
A17	1500	420	62	5700	12000	1000
A18	>30000	25000	6300	>27000	7900	270
A19	>45000	>50000	110	>30000	>30000	1800
A20	>36000	2300	55	>30000	5400	200
A21	>37000	4100	55			
A22	>30000	3500	68			
A23	>30000	22000	1900			
A24	>30000	9600	2000	>30000	8900	510
A25	>30000	5100	560	>15000	5400	260
A26	>30000	3300	740	>30000	7000	390
A27	4100	180	19	10000	790	51
A28	>30000	>30000	5900	>30000	>20000	1500
A29	>30000	5700	490	>28000	5800	150
A30	>30000	16000	290			
A31	>30000	11000	1400			
A32	>30000	9700	630			
A33	13000	380	98	>16000	2500	140
A34	>30000	15000	160			
A35	9400	370	20			
A36	>30000	6800	160			
A37	>30000	3500	61	>30000	8700	340
A38	10000	190	18	>5700	1600	120
A39	3100	140	15			
A40	>27000	810	25			
A41	11000	370	75	3600	840	59
A42	6900	810	280			
A43	>22000	520	300			
A44	>30000	13000	1800	>30000	11000	440
A45	>30000	24000	2600	>30000	12000	480
A46	>30000	2400	1000	>30000	6300	190
A47	>30000	2100	370	>30000	11000	440
A48				>30000	>30000	1700
A49	>30000	3600	120	>30000	4400	200

[1855]

实施 例	生物测定 1 IC ₅₀ (nM)			生物测定 2 IC ₅₀ (nM)		
	Akt1	Akt2	Akt3	Akt1 LNCaP	Akt2 WM115	Akt3 WM115
A50	>30000	2200	140	>30000	>3794	270
A51	>30000	340	42	>30000	2000	150
A52	>30000	11000	640	>30000	2600	240
A53	>30000	480	39	>30000	5400	410
A54	>30000	6300	160	>30000	>13000	520
A55	>16000	380	16	>30000	5000	310
A56	11000	270	7	10000	1300	43
A57	17000	130	8	5800	360	17
A58	15000	190	8	7900	480	11
A59	>30000	740	28	9700	8000	250
A60	18000	630	22	>30000	15000	670
A61	>30000	1300	77	>30000	>27000	910
A62	>30000	1100	57	7100	1200	81
A63	>30000	5700	120	>30000	6100	470
A64	>30000	1400	30	>30000	1400	85
A65	>30000	270	17	>30000	570	37
A66	14000	1100	44	16000	10000	420
A67	>30000	8900	200	>30000	>30000	830
A68	13000	850	40	>30000	7400	250
A69	>30000	12000	220	>30000	>30000	710
A70	>30000	1100	36	>30000	>28000	960
A71	7500	110	15	3400	1500	130
A72	13000	290	24	8800	3500	220
A73	8800	130	7	2900	1200	77
A74	16000	210	22	11000	3000	160
A75	12000	140	6	1400	320	13
A76	18000	190	13	4300	1200	59
A77	>25000	590	22	>30000	20000	240
A78	1900	71	4	1400	370	8
A79	3900	63	4	1900	370	10
A80	2400	74	4	2400	710	10
A81	>30000	1200	69	>30000	9100	390
A82	3100	91	7	1800	460	14
A83	>30000	500	33	>20000	3400	220
A84	>30000	4000	51	>30000	7100	150
A85	>30000	3400	74	>20000	8800	270
A86	>30000	3900	45	>21000	8300	170
A87	>30000	5500	99	>23000	12000	400
A88	>30000	>27000	1400	>30000	>30000	1600
A89	>30000	4000	80	>30000	8300	130
A90	10000	300	15	14000	4700	180
A91	>30000	490	24	>30000	2000	90
A92	>13000	1200	29	>30000	2200	140
A93	>19000	1400	37	>30000	2600	200
A94	>23000	2200	57	>30000	6000	370

实施 例	生物测定 1 IC ₅₀ (nM)			生物测定 2 IC ₅₀ (nM)		
	Akt1	Akt2	Akt3	Akt1 LNCaP	Akt2 WM115	Akt3 WM115
A95	>30000	3300	54	>30000	3100	110
A96	>30000	10000	92	>30000	15000	180
A97	16000	430	9	19000	3200	41
A98	2600	53	4	1900	320	5
A99	>27000	3000	130	>30000	7800	440
[1856] A100	>30000	>30000	520	>30000	>30000	1400
A101	>30000	11000	140	>30000	>30000	350
A102	>19000	100	14	15000	2300	160
A103	>30000	2300	110	>30000	>30000	730
A104	>30000	5600	200	>30000	>30000	1000
A105	>15000	220	20	9000	5100	300
A106	19000	11000	750	>30000	23000	1700
A107	8100	230	23	7100	2200	76
A108	19000	360	23	>10000	2700	110

[1857] 体外数据

[1858] A: EX34和EX33在TNBC细胞系MDA-MB-231中防止3D肿瘤细胞生长

[1859] 为了评价Akt3在肿瘤细胞生长和侵袭中的作用,评估两种本发明化合物,即实施例34的化合物(在下文中称为EX34)和实施例33的化合物(在下文中称为EX33)对基质胶中3D生长的影响。

[1860] 将TNBC细胞系MDA-MB-231接种于基质胶中并用递增浓度的EX34或EX33处理细胞培养物9天。在接种肿瘤细胞之后一天起始处理。使用DMSO作为对照。接着评价每种处理的平均肿瘤球尺寸。每一指定处理条件的代表性照片显示于图1中。

[1861] 用AMIDA软件分批分析3D培养物的图像以定量3D肿瘤球尺寸。图2中显示平均尺寸±SEM。

[1862] 结论:

[1863] 用EX34和EX33处理导致剂量依赖性抑制3D肿瘤细胞生长。

[1864] B: EX34和EX33在侵袭性TNBC细胞系MDA-MB-231-D3H2LN/GPF-Luc中防止侵袭性3D肿瘤细胞生长

[1865] 在盖玻片上将TNBC侵袭性细胞系MDA-MB-231-D3H2LN/GPF-Luc接种于基质胶中以获得侵袭性3D肿瘤细胞集落。用DMSO(对照)、2μM EX34或2μM EX33处理细胞培养物72小时,并通过荧光显微镜检查评价集落的3D侵袭性生长情况。结果显示于图3中。

[1866] 结论:

[1867] 用EX34和EX33处理抑制肿瘤细胞生长。

[1868] C: EX34防止Akt3在TNBC细胞系MDA-MB-231中核定位

[1869] 肿瘤细胞利用上皮细胞-间充质转化(EMT)的细胞程序发生耐药性及转移。Akt3核转位被认为对于Akt3使SNAIL磷酸化并诱导EMT的能力至关重要。

[1870] 用媒介物(DMSO)或2μM EX34处理MDA-MB-231细胞36小时。对细胞染色以观察核和Akt3。结果显示于图4中。在用EX33处理之后,Akt3对细胞质染色。在用DMSO(对照)或EX33处理之后,使用TissueQuest软件评价核中Akt3的平均强度(参见图5)。

[1871] 结论:

[1872] 用EX34处理防止Akt3的核定位。

[1873] D:乳癌活检样品中的高侵袭性区域与Akt3核定位有关

[1874] 在来自乳癌患者的福尔马林固定-石蜡包埋 (FFPE) 的活检样品中分析Akt3定位情况,了解它是在核中还是在细胞质中。

[1875] 用免疫组织化学分析 (IHC) 对来自乳癌患者的FFPE活检样品中的Akt3染色。使用TissueQuest软件测定Akt3定位于细胞质还是核中,并且Akt3定位与特定区域中侵袭性水平相关联。结果显示于图6中。顶图:在高侵袭性区域中Akt3的染色显示Akt3主要定位于核中。下图:在侵袭性不太强的区域中Akt3的染色显示Akt3主要定位于细胞质中。

[1876] 结论:

[1877] 核Akt3表达与来自乳癌患者的活检样品中的高侵袭性区域相关。

[1878] E:EX33和EX34在非小细胞肺癌 (NSCLC) 细胞系H2086中防止EMT诱导

[1879] 在低氧条件 (1%O₂) 下,用20ng/ml TGF- β 处理NSCLC H2086细胞5天以诱导EMT。通过定量EMT标记物波形蛋白来评价EX33和EX34防止EMT的能力。通过对用媒介物 (DMSO)、1 μ M EX33或1 μ M EX34处理的细胞进行免疫印迹来评价对波形蛋白的影响。使用GAPDH作为上样对照。结果示于图7中。波形蛋白的谱带强度与GAPDH谱带的强度相关。

[1880] 结论:

[1881] EX33和EX34防止EMT诱导。

[1882] F:EX34在耐太平洋紫杉醇的NSCLC细胞系H2073中恢复对太平洋紫杉醇的敏感性

[1883] 由对太平洋紫杉醇治疗具有耐受性的患者产生NSCLC细胞系H2073。由Hamon Center Lung Cancer Panel (Dallas, TX; US) 得到的Illumina阵列数据显示,相较于在产生耐太平洋紫杉醇之前从同一人分离的细胞系, Akt3在此细胞系中增加。

[1884] 在不存在或存在EX34下,用递增剂量的太平洋紫杉醇处理H2073细胞72小时,并使用刃天青还原评价细胞活力。结果示于图8中。显示平均值 \pm SEM, n=3。

[1885] 结论:

[1886] EX34使耐太平洋紫杉醇细胞系H2073对太平洋紫杉醇敏感。

[1887] G:EX33减少活化的肝星状细胞中 α -平滑肌肌动蛋白的产生

[1888] 肝纤维化以主要来源于活化的肝星状细胞 (HSC) 的细胞外基质组分如 α -平滑肌肌动蛋白 (α -sma) 的积累为特征。

[1889] 通过研究EX33阻止HSC活化的功效来分析AKT3在肝纤维化中的作用。用不同剂量的EX33处理人活化的肝星状细胞系LX2并且分别通过免疫印迹 (参见图9) 和RT-PCR (参见图10) 分析对 α -sma蛋白质和mRNA水平的影响。

[1890] 结论:用EX33抑制Akt3降低活化的肝星状细胞中 α -sma mRNA和蛋白质的水平。

[1891] 体内数据

[1892] A:在MCF10DCIS异种移植肿瘤中用EX33处理选择性抑制Akt3磷酸化

[1893] 经显示, Akt3的遗传性下调显著抑制小鼠异种移植模型中MCF10DCIS TNBC细胞系的生长 (Chin等人, Cancer Res. 2014)。使用这一模型测试EX33是否选择性降低异种移植肿瘤中Akt3的磷酸化水平。

[1894] 对裸小鼠皮下注射MCF10DCIS细胞。当平均肿瘤尺寸达到440mm³时,施用25mg/

kg的EX33,持续2、4或6天。一天一次经口服管饲法给予EX33。收集肿瘤并通过SureFire测定分析pAkt1、pAkt2及pAkt3的水平。结果示于图11中。显示平均值±SEM,n=4。

[1895] 结论:

[1896] EX33在体内施用给带有MCF10DCIS异种移植肿瘤的小鼠之后,选择性降低Akt3的磷酸化水平。

[1897] B:EX34和EX33在HMLER-Akt3肿瘤接种模型中防止肿瘤起始

[1898] HMLER细胞不易于形成肿瘤。然而,在强化表达Akt3之后,这些细胞能够起始肿瘤。因此,可以利用HMLER-Akt3细胞研究抑制Akt3对肿瘤起始的影响。

[1899] 一天一次,用媒介物、100mg/kg EX34或EX33处理植入 10^5 个或 10^6 个HMLER-Akt3细胞的小鼠。在植入肿瘤细胞的当天,起始治疗。对于每种治疗条件植入总计10个肿瘤。在2周后评价肿瘤发生率并将肿瘤尺寸截止点设置在 20mm^3 。利用不成对学生双尾t检验(unpaired Student two-tailed t test)测定显著性。

[1900] 结论:

[1901] 在HMLER-Akt3肿瘤接种模型中,用EX33和EX34治疗防止肿瘤起始。

[1902] 表:在NSG小鼠内的HMLER-Akt3肿瘤接种异种移植物模型中的肿瘤发生率

治疗	肿瘤发生率	
	10^5	10^6
[1903] 媒介物	7/10	10/10
EX34	3/10 ^{ns}	0/10 ^{0.0002}
EX33	0/10 ^{<0.0001}	0/10 ^{<0.0001}

[1904] 表中显示在治疗2周后形成且超过 20mm^3 的肿瘤的数量。这些数量是以形成的肿瘤/植入总数给出。利用不成对双尾学生t检验测定显著性。Ns:无显著性。

[1905] C:EX33防止TNBC MDA-MB-468皮下异种移植物模型中的原发肿瘤生长

[1906] 据先前在文献中报道,MDA-MB-468模型依赖于Akt3实现异种移植肿瘤生长(Chin等人,Cancer Res 2014)。

[1907] 对NSG小鼠皮下注射MDA-MB-468细胞,并评价EX33对肿瘤生长的影响。施用50mg/kg EX33,并且在5天给药加2天停药的周期中一天两次经口服管饲法给药。一周两次,通过测径器测量来监测肿瘤生长。

[1908] 图12显示了在19天时间段内中用媒介物或EX33(50mg/kg b.i.d.)治疗的小鼠的肿瘤体积。数据以平均值±SEM给出,n=6-10。通过不成对双尾学生t检验进行统计分析。

[1909] 结论:

[1910] 相较于媒介物治疗的小鼠,用EX33治疗减少肿瘤生长。

[1911] D:EX33防止裸小鼠内的MBBR3A人黑色素瘤癌细胞系皮下异种移植模型中的原发肿瘤生长

[1912] 在所有黑色素瘤中有16%的黑色素瘤过表达Akt3,Akt3并且与治疗耐受性相关。

[1913] 对裸小鼠皮下注射MBBR3A细胞,并评价EX33对肿瘤生长的影响。在5天给药加2天停药的周期中一天两次经口服管饲法施用50mg/kg EX33。一周两次,通过测径器测量来监测肿瘤生长。

[1914] 图13显示了在15天时间段内用媒介物或EX33(50mg/kg b.i.d.)治疗的小鼠的肿

瘤体积。数据以平均值 \pm SEM给出, $n=10-12$ 。通过不成对双尾学生t检验进行统计分析。

[1915] 结论:

[1916] 相较于媒介物治疗的小鼠, 用EX33治疗减少肿瘤生长。

[1917] E: 在尾静脉注射TNBC细胞系MDA-MB-231之后, EX67减少肺转移

[1918] 肿瘤细胞利用上皮细胞-间充质转化 (EMT) 的细胞程序进行转移。在TNBC模型中评价EX67对肺转移的影响。

[1919] 向NSG小鼠的尾静脉注射500 000个MDA-MB-231D3H2LN/G FP-Luc乳腺癌细胞。一天两次用媒介物或25mg/kg EX67治疗小鼠。在3周后, 通过体内成像评价肺转移。另外, 在精选当天, 通过肉眼评价肺转移 (参见图14)。

[1920] 14天后, 在用媒介物治疗的10/10小鼠中及用EX67治疗的7/10小鼠中检测到肺转移。

[1921] 结论:

[1922] 相较于媒介物治疗的小鼠, 用EX67治疗在一小组动物中防止转移。

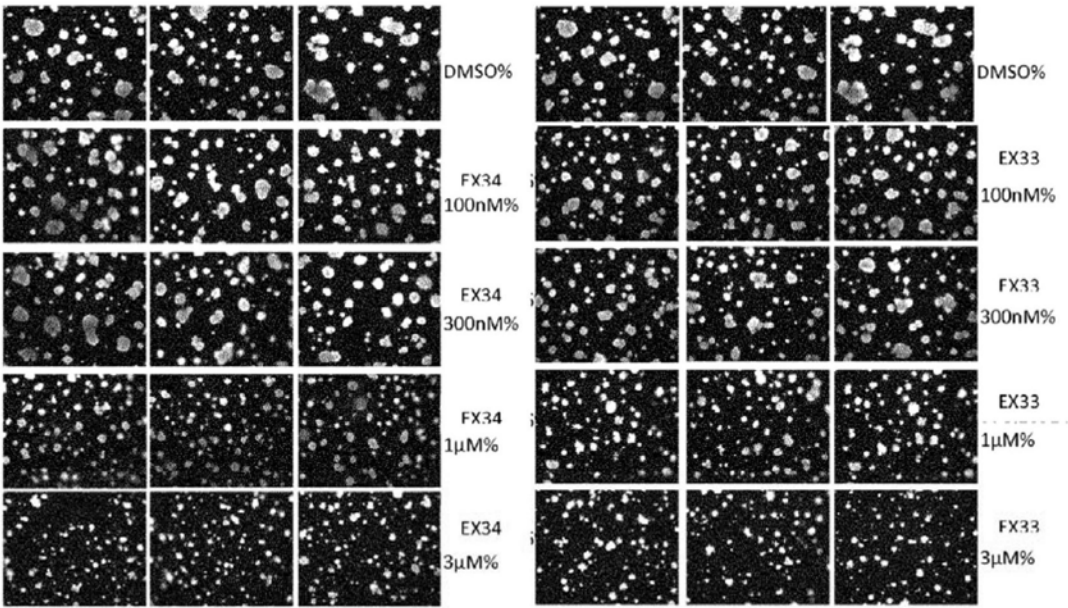


图1

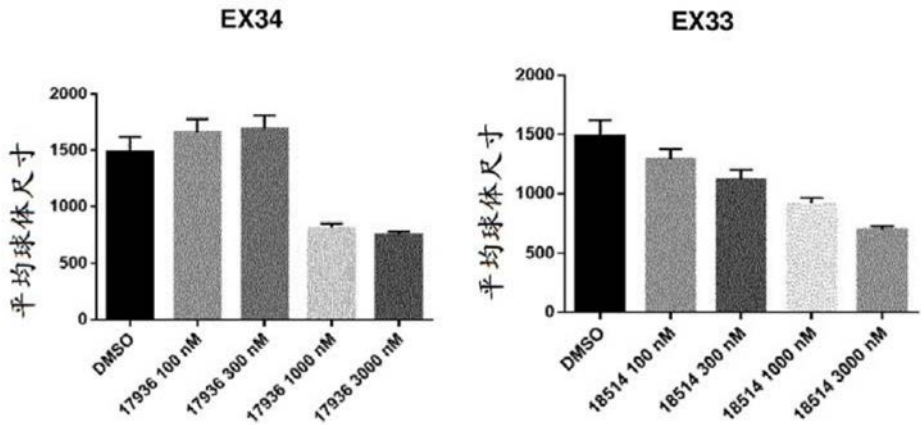


图2

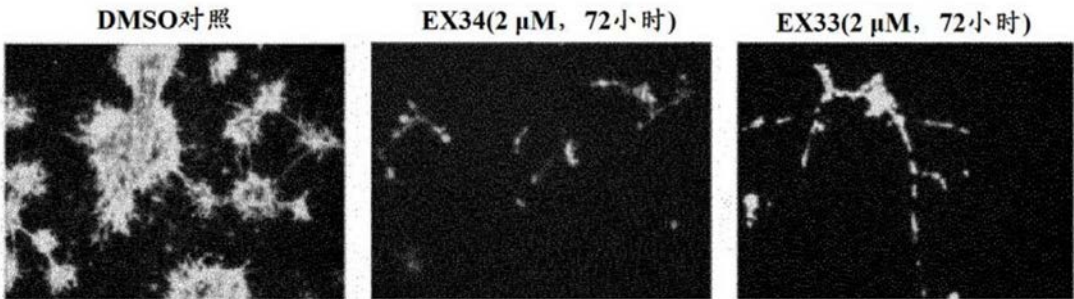


图3

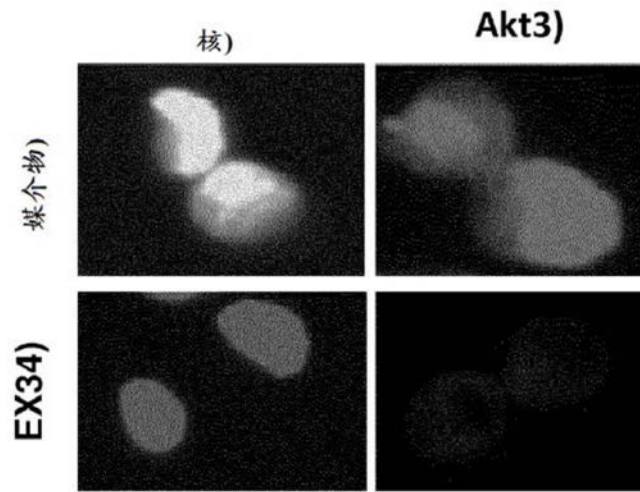


图4

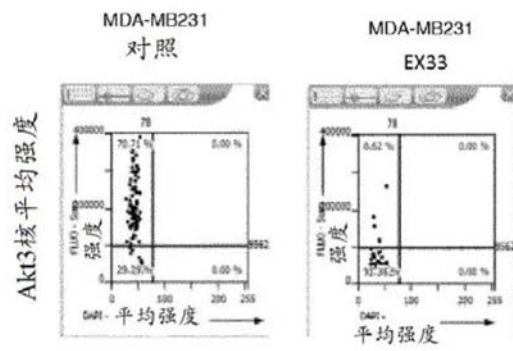


图5

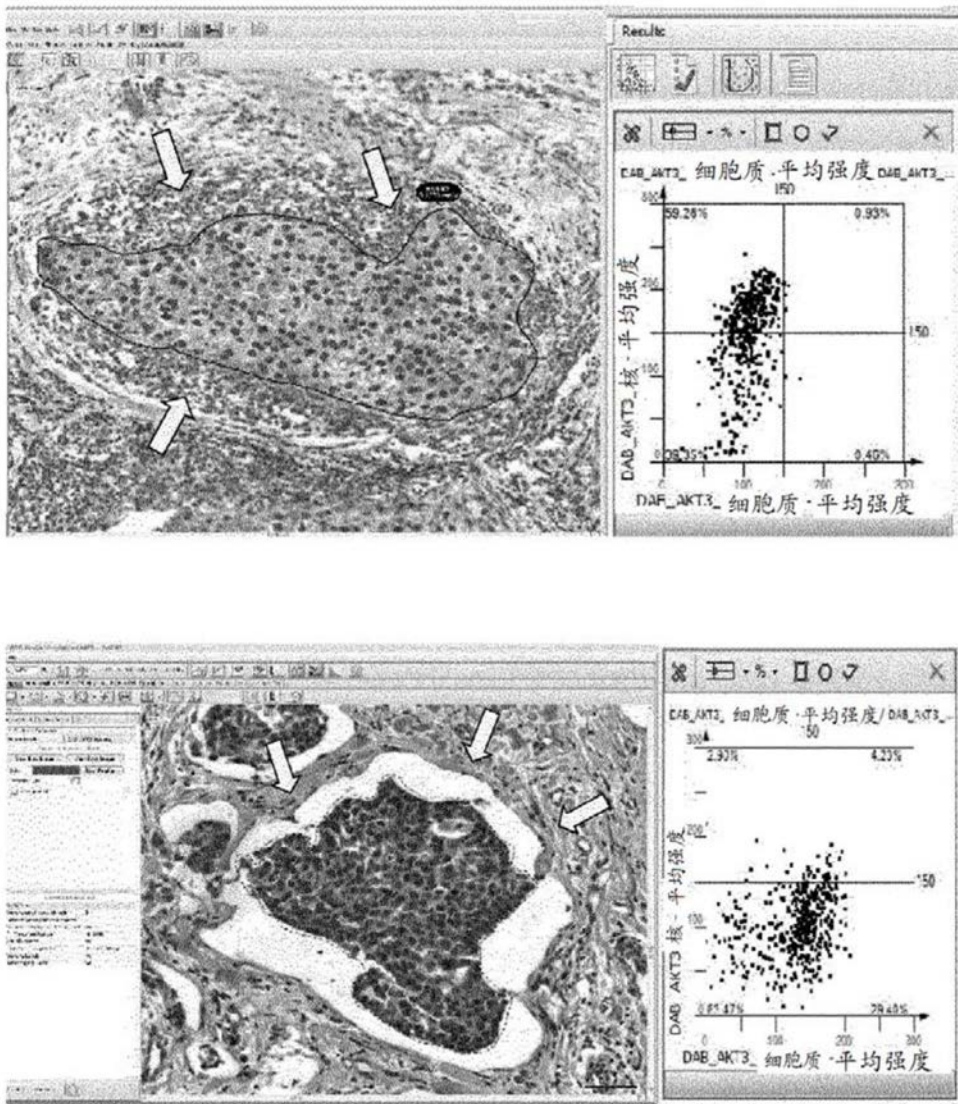


图6

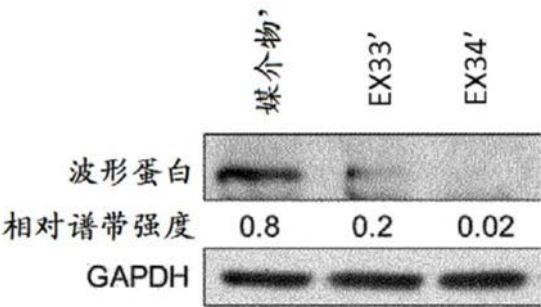


图7

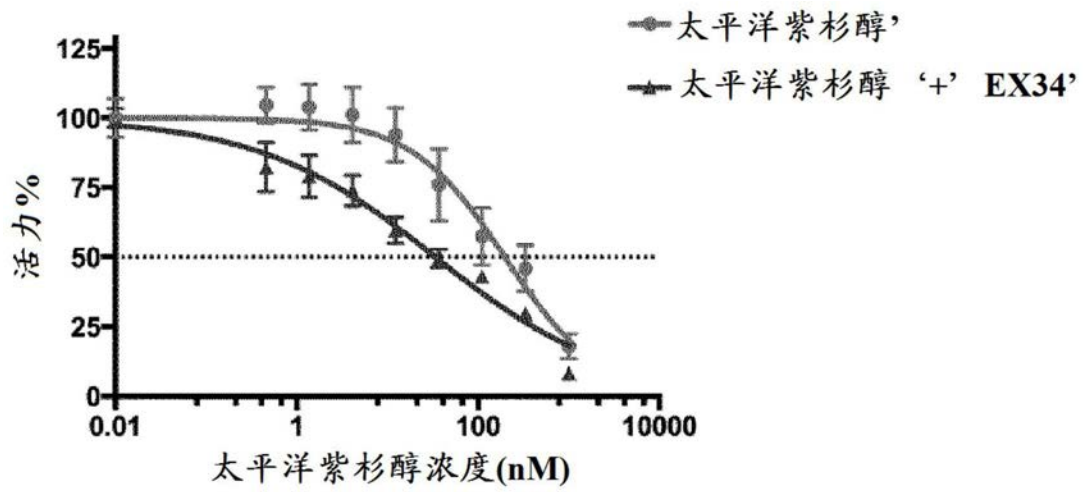


图8

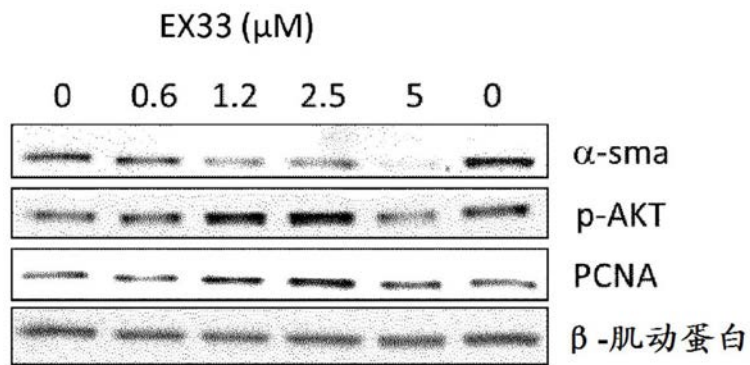


图9

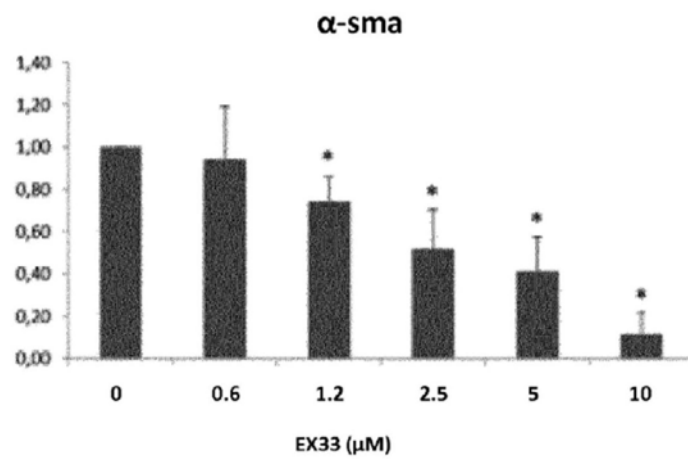


图10

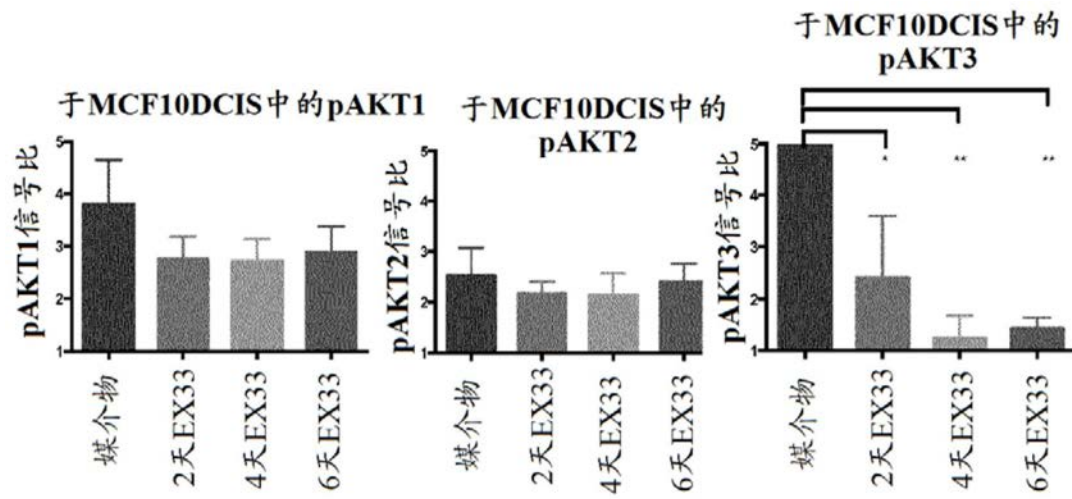


图11

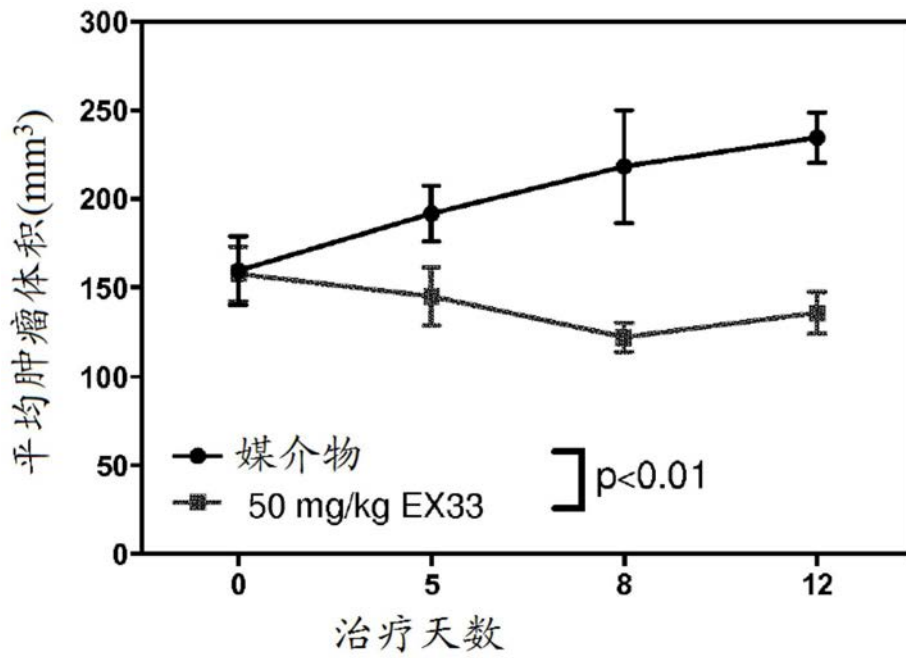


图12

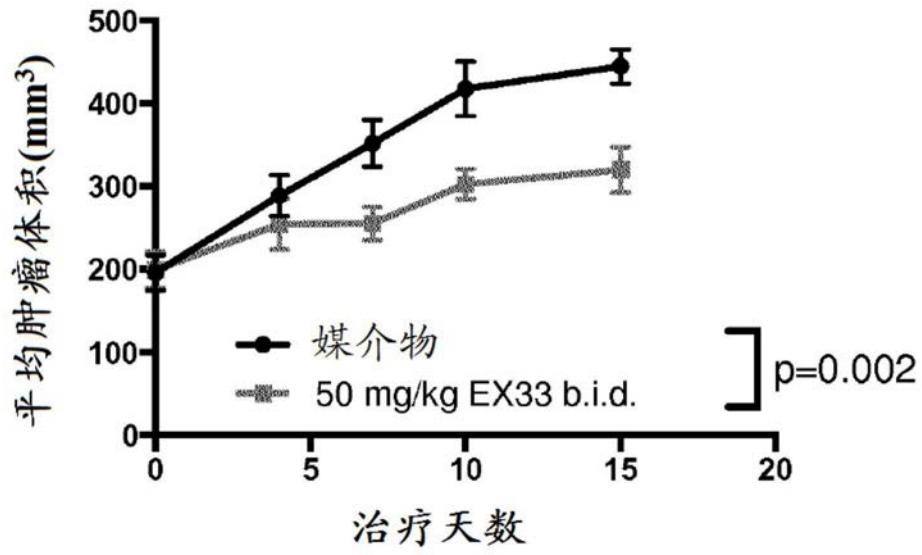


图13

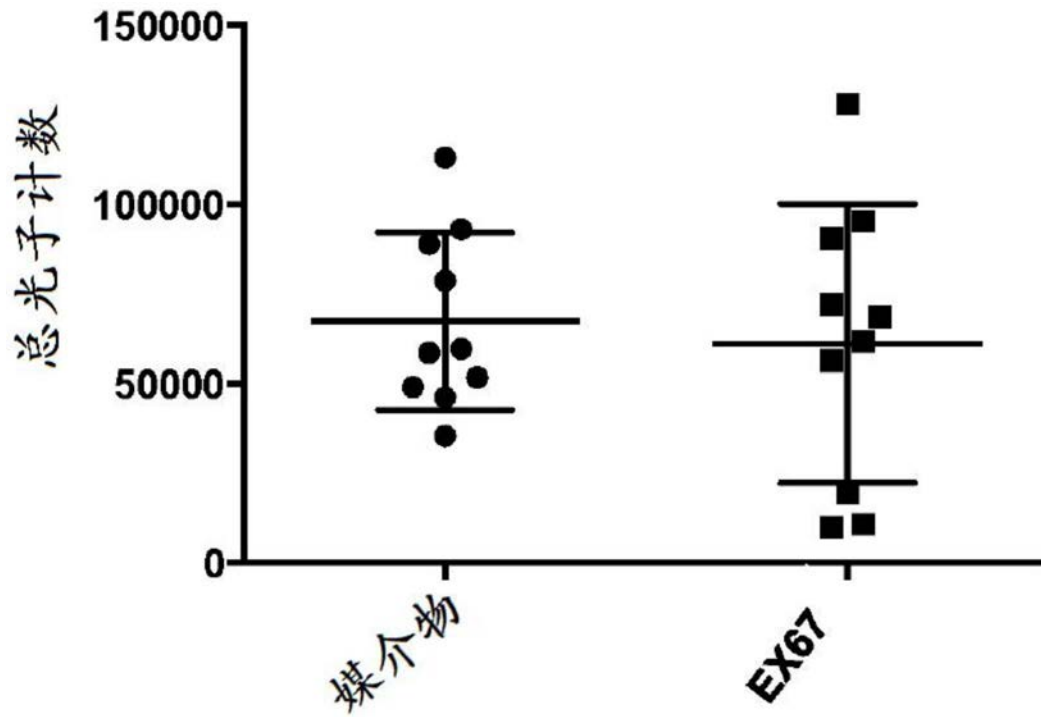


图14