



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106061967 B

(45)授权公告日 2019.04.19

(21)申请号 201580011617.6

(22)申请日 2015.01.02

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 106061967 A

(43)申请公布日 2016.10.26

(30)优先权数据

61/923,403 2014.01.03 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2016.08.31

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2015/010006 2015.01.02

(87)PCT国际申请的公布数据

WO2015/103453 EN 2015.07.09

(73)专利权人 百时美施贵宝公司

地址 美国新泽西州

(72)发明人 J·B·圣泰拉 S·R·库马尔

J·V·邓西亚 D·S·加德纳

V·R·佩蒂 S·K·奈尔

J·海因斯 吴红 N·穆鲁格桑

K·萨尔库南 P·阿鲁纳哈拉姆

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

代理人 封新琴

(51)Int.Cl.

C07D 401/14(2006.01)

C07D 401/04(2006.01)

C07D 471/04(2006.01)

C07D 487/04(2006.01)

C07D 473/00(2006.01)

A61P 37/00(2006.01)

A61P 29/00(2006.01)

A61K 31/455(2006.01)

A61K 31/437(2006.01)

A61K 31/519(2006.01)

A61K 31/52(2006.01)

(56)对比文件

CN 102227409 A,2011.10.26,

WO 2013016614 A1,2013.07.18,

WO 2013106612 A1,2013.07.18,

WO 2013106641 A1,2013.07.18,

审查员 李士坤

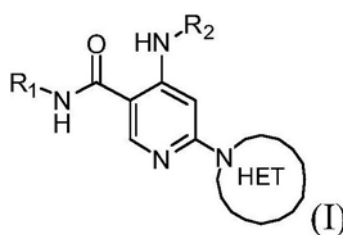
权利要求书40页 说明书219页 附图2页

(54)发明名称

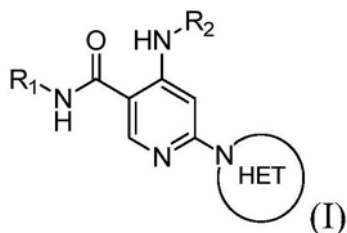
经杂芳基取代的烟酰胺化合物

(57)摘要

本申请公开式(I)化合物或其盐,其中HET为选自以下的杂芳基:吡啶基、吡咯基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、吡咯并[2,3-d]嘧啶基、吡啶并[3,4-b]吡啶基、吡啶并[3,4-d]嘧啶基、2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、咪唑并[4,5-b]吡啶基及嘌呤基,其中该杂芳基经R_a及R_b取代;且R₁及R₂如本申请中定义。本申请亦公开使用此类化合物作为IRAK4的调节剂的方法及包含此类化合物的药物组合物。这些化合物可用于治疗、预防或减缓炎性及自身免疫性疾病。



1. 式 (I) 化合物或其盐:



其中

HET为选自以下的杂芳基:吡唑基、咪唑基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、吡咯并[2,3-d]嘧啶基、吡唑并[3,4-b]吡啶基、吡唑并[3,4-d]嘧啶基、2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、咪唑并[4,5-b]吡啶基及嘌呤基,其中该杂芳基经 R_a 及 R_b 取代;

R_a 为H、F、Cl、Br、-CN、-OH、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 氟代烷基、 C_{1-4} 羟基烷基、 C_{1-4} 烷氧基、-NH₂、-NH(C_{1-4} 烷基)、-N(C_{1-4} 烷基)₂、-NH(C_{1-4} 羟基烷基)、-NH(C_{1-4} 氟代烷基)、-NH(C_{1-6} 羟基-氟代烷基)、-C(O)NH₂、-CH₂NHC(O)(C_{1-6} 烷基)、-CH₂NHC(O)(C_{1-6} 羟基烷基)、-CH₂NHC(O)NH(C_{1-6} 烷基)、-CH₂NHC(O)NHCH₂(苯基)、-CH₂NHC(O)N(C_{1-4} 烷基)₂、-CH₂NHC(O)O(C_{1-4} 烷基)、-CH₂NHC(O)(C_{3-6} 环烷基)、-CH₂NHC(O)(四氢呋喃基)、-CH₂NHC(O)CH₂(C_{3-6} 环烷基)、-CH₂NHC(O)CH₂(四氢吡喃基)、-CH₂NHC(O)CH₂(苯基)、-NHC(O)(C_{1-4} 烷基)、吡咯烷基、羟基吡咯烷基或哒嗪基;

R_b 为H或-NH₂;

R_1 为:

(i) C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氟代烷基、 C_{1-6} 羟基烷基、 C_{1-8} 羟基-氟代烷基、-(C_{1-6} 亚烷基)O(C_{1-4} 烷基)、-(C_{1-6} 亚烷基)O(C_{1-4} 氟代烷基)、-(C_{1-6} 氟代亚烷基)O(C_{1-4} 烷基)、-(C_{1-6} 氟代亚烷基)O(C_{1-4} 氟代烷基)、-(C_{1-4} 氟代亚烷基)C(C_{3-6} 环烷基)₂(OH)、-(C_{1-4} 亚烷基)NHC(O)(C_{1-4} 亚烷基)OC(O)(C_{1-3} 烷基)、-(C_{1-6} 亚烷基)NHS(O)₂(C_{1-4} 烷基)、-(C_{1-6} 亚烷基)P(O)(C_{1-4} 烷氧基)₂、-(C_{1-6} 氟代亚烷基)NH(C_{1-4} 烷基)、-(C_{1-6} 亚烷基)C(O)NH(C_{1-4} 烷基)、-(C_{1-6} 氟代亚烷基)C(O)NH(C_{1-4} 烷基)、-(C_{1-6} 氟代亚烷基)C(O)NH(C_{1-4} 羟基烷基)或-(C_{1-6} 氟代亚烷基)OP(O)(OH)₂;

(ii) -(C_{1-3} 亚烷基) R_x 、-(C_{1-3} 氟代亚烷基) R_x 、-(C_{1-3} 亚烷基)C(O) R_x 、-(C_{1-3} 亚烷基)C(O)NHR_x、-(C_{1-3} 氟代亚烷基)C(O) R_x 或-CH₂CF= (四氢吡喃基),其中 R_x 为选自以下的环状基团: C_{3-6} 环烷基、四唑基、1,1-二氧化四氢噻吩基、1,1-二氧化硫吗啉基、噁二唑基、哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、氧杂环丁基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、吡啶基、咪唑基、吗啉基、苯基及三嗪基,其中每个环状基团经0至3个独立选自以下的取代基取代:F、-OH、-CH₃、-C(CH₃)₂OH、-OCH₃、-C(O)CH₂CN、-S(O)₂CH₃、-S(O)₂NH₂、-NHC(O)CH₃、-N(S(O)₂CH₃)₂、-CH₂CH₂(乙酰氨基苯基)、-CH₂CH₂(甲氧基苯基)、-CH₂CH₂(氨磺酰基苯基)、氧杂环丁基、苄基及吗啉基;

(iii) C_{3-6} 环烷基或 C_{4-6} 环烯基,其各自经0至3个独立选自以下的取代基取代:F、-OH、-CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、-S(C_{1-3} 烷基)、-NO₂、-S(O)₂(C_{1-3} 烷基)、 C_{1-4} 羟基烷基、-C(C_{1-3} 烷基)(OH)(C_{3-6} 环烷基)、-CH₂C(O)NH(C_{1-3} 烷基)、-NHC(O)(C_{1-3} 烷基)、-NHC(O)(C_{1-4} 羟基烷基)、-C(O)NH(C_{1-3} 烷基)、-C(O)NH(C_{1-3} 氟代烷基)、-C(O)NH(C_{3-6} 环烷基)、-NHC(O)O(C_{1-3} 烷基)、-NHS(O)₂(C_{1-3} 烷基)、吡啶基、咪唑基、吡唑基、甲基咪唑基、甲基吡唑基及噻唑基;

(iv) 四氢吡喃基、哌啶基、吡唑基、苯基、吡啶基或嘧啶基,其各自经0至1个选自以下的取代基取代:-OH、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氟代烷基、 C_{1-4} 羟基烷基、 C_{1-3} 烷氧基、-C(O)(C_{1-4} 烷基)、-S

(O)₂(C₁₋₄烷基)、-S(O)₂NH(C₁₋₄烷基)、-NH(C₁₋₃烷基)、-N(C₁₋₃烷基)₂、-O(C₁₋₃亚烷基)N(C₁₋₃烷基)₂、-CH₂(吗啉基)、氮杂环丁基、氧杂环丁基、四氢吡喃基、吗啉基、哌嗪基、哌啶基、甲基哌嗪基、甲氧基哌啶基、吡啶基、嘧啶基、甲基磺酰基氮杂环丁基及-C(O)(甲基磺酰基氮杂环丁基);或

(v) 吡咯并[2,3-c]吡啶基、二环[2.2.1]庚-1-醇、四氢苯并[d]噻唑-2-胺或1,3-二氮杂螺[4.5]癸-2,4-二酮;且

R₂为:

(i) C₁₋₇烷基或C₂₋₆烯基,其各自经0至3个独立选自F、-OH及-CN的取代基取代;- (C₁₋₄亚烷基)O(C₁₋₄烷基)、-(C₁₋₄亚烷基)O(C₁₋₄氟代烷基)、-(C₁₋₆亚烷基)NH₂、-(C₁₋₆亚烷基)S(O)₂(C₁₋₃烷基)、-(C₁₋₆氟代亚烷基)NH(C₁₋₃烷基)或-(C₁₋₆亚烷基)NHC(O)(C₁₋₄氟代烷基);

(ii) -(C₁₋₄亚烷基)R_y,其中R_y为C₃₋₆环烷基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、噁唑基、吡啶基、四氢吡喃基或吗啉基,其各自经0至2个独立选自F、-OH及C₁₋₃烷基的取代基取代;

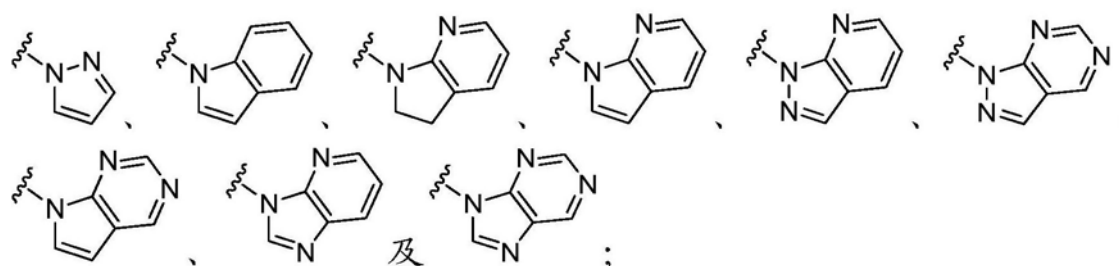
(iii) C₃₋₆环烷基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、呋喃基、四氢呋喃基、吡咯烷基、哌啶基或四氢吡喃基,其各自经0至3个独立选自以下的取代基取代:F、-OH、C₁₋₃烷基、C₁₋₃羟基烷基、-C(O)(C₁₋₃烷基)、-C(O)(C₁₋₃氟代烷基)、-C(O)(C₁₋₃氰基烷基)、-C(O)O(C₁₋₃烷基)、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁₋₃烷基)、-C(O)(二氟苯基)、-NH₂、-NH(C₁₋₃烷基)、-NH(C₁₋₃氟代烷基)、-NH(氧杂环丁基)、-NHC(O)(C₁₋₃烷基)、-NHC(O)(C₁₋₃氟代烷基)、-NHC(O)(C₃₋₆环烷基)、-NHC(O)(氟苯基)、-S(O)₂(C₁₋₃烷基)、咪唑基、苯基、嘧啶基、氟嘧啶基、氯嘧啶基及甲氧基嘧啶基;

(iv) 金刚烷基、羟基金刚烷基、苯并[d]咪唑基、苯并[d]噁唑基、苯并[d]三唑基、苯并噻唑基、二环[1.1.1]戊基或羟基-二环[2.2.1]庚基;或

(v) 苯基、吡啶基、噻唑基、噻二唑基或呋唑基,其各自经0至2个独立选自以下的取代基取代:F、Cl、-OH、-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄羟基烷基、C₁₋₄氟代烷基、C₁₋₄氰基烷基、C₁₋₃烷氧基、C₃₋₆环烷基、-(C₁₋₃亚烷基)O(C₁₋₃烷基)、-(C₁₋₃亚烷基)O(C₁₋₃氟代烷基)、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁₋₃烷基)、-NHC(O)(C₁₋₃烷基)、-NHC(O)S(O)₂(C₁₋₃烷基)、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂(C₁₋₃烷基)、吡啶基、甲基吡啶基、咪唑基、三唑基、甲基四唑基、乙基四唑基、苯基、嘧啶基、氟嘧啶基及四氢吡喃基。

2. 权利要求1的化合物或其盐,其中

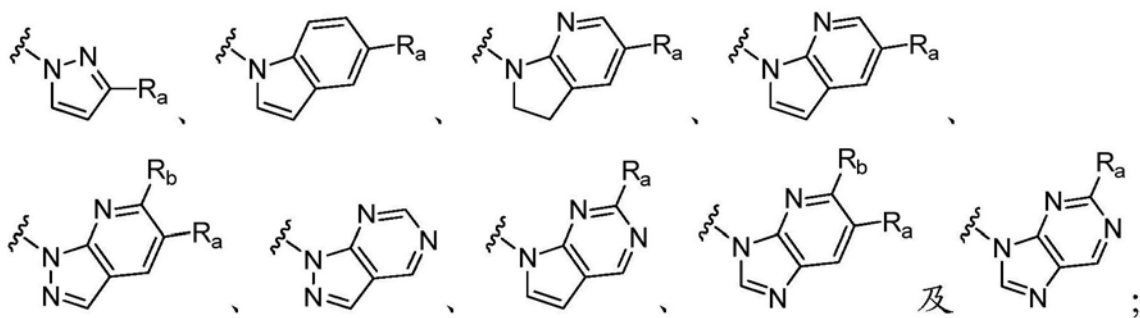
HET为选自以下的杂芳基:



其中该杂芳基中的每个都经R_a及R_b取代。

3. 权利要求1的化合物或其盐,其中

HET为选自以下的杂芳基:



R_a 为H、F、Cl、Br、-CN、-OH、-CH₃、-CHF₂、-OCH₃、-NH₂、-N(CH₃)₂、-NHCH₂CH₂OH、-NHCH₂C(CH₃)₂OH、-NHCH₂CHFC(CH₃)₂OH、-C(O)NH₂、-CH₂NHC(O)CH₂CH₂CH₃、-CH₂NHC(O)CH(CH₃)₂、-CH₂NHC(O)CH₂CH(CH₃)₂、-CH₂NHC(O)CH₂C(CH₃)₃、-CH₂NHC(O)CH₂CH₂CH(CH₃)₂、-CH₂NHC(O)CH₂C(CH₃)₂OH、-CH₂NHC(O)NHCH₂CH₂CH₃、-CH₂NHC(O)NHCH₂CH₂CH₂CH₃、-CH₂NHC(O)NHCH₂(苯基)、-CH₂NHC(O)N(CH₂CH₃)₂、-CH₂NHC(O)OCH₂CH₃、-CH₂NHC(O)OCH₂CH(CH₃)₂、-CH₂NHC(O)(环丙基)、-CH₂NHC(O)(四氢呋喃基)、-CH₂NHC(O)CH₂(环戊基)、-CH₂NHC(O)CH₂(环己基)、-CH₂NHC(O)CH₂(四氢吡喃基)、-CH₂NHC(O)CH₂(苯基)、-NHC(O)CH₃、羟基吡咯烷基或哒嗪基；

R_b 为H或-NH₂；

R_1 为：

(i) -CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CH₂CH₂CH₃、-CH₂CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₃、-CH₂CH₂CH(CH₃)₂、-CH₂CHFCH₃、-CH₂CH₂CF₂CH₃、-CH₂CHFCH(CH₃)₂、-CH₂CH₂C(CH₃)₂F、-CH₂CHFC(CH₃)₂F、-CH₂CH₂CH(OH)CH₃、-CH₂CH₂C(CH₃)₂OH、-CH₂CHFCH(CH₃)OH、-CH₂CHFC(CH₃)₂OH、-CH₂CF₂C(CH₃)₂OH、-CH₂CHFC(CH₂CH₃)₂OH、-CH₂CHFC(环丙基)₂(OH)、-CH₂CHFCH(OH)CH(CH₃)₂、-CH₂CH₂OCH₂CH₃、-(CH₂)₃OCH(CH₃)₂、-(CH₂)₃OC(CH₃)₃、-CH₂CHFCH₂OCH₃、-CH₂CHFC(CH₃)₂OCH₃、-CH₂CHFC(CH₃)₂OD₃、-CH₂CHFC(CH₃)₂OCF₂、-CH₂CHFC(CH₃)₂OCH₂CH₃、-CH₂CH₂C(O)OCH₃、-CH₂CH₂NHC(O)C(CH₃)₂OC(O)CH₃、-CH₂CH₂NHS(O)₂CH₃、-CH₂CH₂CH(CH₃)NHS(O)₂CH₃、-CH₂CH₂C(CH₃)₂NHS(O)₂CH₃、-CH₂CH₂P(O)(OCH₂CH₃)₂、-CH₂CHFCH(CH₃)NHCH(CH₃)₂、-CH₂CHFC(O)NHCH₃、-CH₂CH₂C(O)NHCH₂CH₃、-CH₂CHFC(O)NHCH(CH₃)₂、-CH₂CHFC(O)NHCH(CH₃)CH₂OH或-CH₂CHFC(CH₃)₂OP(O)(OH)₂；

(ii) -(C₁₋₃亚烷基) R_x 、-(C₁₋₂氟代亚烷基) R_x 、-(C₁₋₂亚烷基)C(O) R_x 、-CH₂C(O)NHR_x、-CH₂CHFC(O) R_x 或-CH₂CF= (四氢吡喃基)，其中 R_x 为选自以下的环状基团：环丙基、环戊基、环己基、四唑基、1,1-二氧化四氢噻吩基、1,1-二氧化硫吗啉基、噁二唑基、哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、氧杂环丁基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、吡啶基、咪唑基、吗啉基、苯基及三嗪基，其中每个环状基团经0至3个独立选自以下的取代基取代：F、-OH、-CH₃、-C(CH₂)₂OH、-OCH₃、-C(O)CH₂CN、-S(O)₂CH₃、-S(O)₂NH₂、-NHC(O)CH₃、-N(S(O)₂CH₃)₂、-CH₂CH₂(乙酰氨基苯基)、-CH₂CH₂(甲氧基苯基)、-CH₂CH₂(氨磺酰基苯基)、氧杂环丁基、苄基及吗啉基；

(iii) 环丙基、环戊基、环戊烯基或环己基，其各自经0至2个独立选自以下的取代基取代：F、-OH、-CN、-CH₃、-OCH₃、-SCH₃、-NO₂、-S(O)₂CH₃、-C(CH₃)₂OH、-C(CH₃)(OH)(环丙基)、-CH₂C(O)NHCH₃、-NHC(O)CH(OH)CH₃、-C(O)NHCD₃、-C(O)NHCH₃、-C(O)NHCH₂CH₃、-C(O)NH(环丙基)、-NHC(O)CH₃、-NHC(O)OCH₃、-NHS(O)₂CH₃、吡啶基、甲基咪唑基、甲基吡唑基及噻唑基；

(iv) 四氢吡喃基、哌啶基、吡唑基、苯基、吡啶基或嘧啶基，其各自经0至1个选自以下的取代基取代：-OH、-OCH₃、-CH₂CHF₂、-C(CH₃)₂OH、-CH₂C(CH₃)₂OH、-C(O)CH(CH₃)₂、-S(O)₂CH₃、-S

(O) $2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2$ (吗啉基)、氧杂环丁基、四氢吡喃基、吗啉基、哌嗪基、甲基哌嗪基、甲氧基哌啶基、嘧啶基、甲基磺酰基氮杂环丁基及 $-\text{C}(\text{O})$ (甲基磺酰基氮杂环丁基);或

(v) 吡咯并[2,3-c]吡啶基、二环[2.2.1]庚-1-醇、四氢苯并[d]噻唑-2-胺或1,3-二氮杂螺[4.5]癸-2,4-二酮;且

R_2 为:

(i) $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}=\text{CHC}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHFCH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHFCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHFCH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CHFCH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{FCH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{F})\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$;

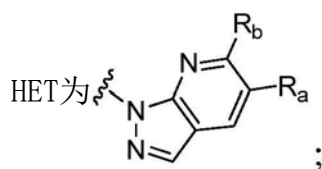
(ii) $-\text{CH}_2$ (氮杂环丁基)、 $-\text{CH}_2$ (环丙基)、 $-\text{CH}_2$ (氟环丁基)、 $-\text{CH}_2$ (羟基环丁基)、 $-\text{CH}_2$ (氧杂环丁基)、 $-\text{CH}_2$ (甲基氧杂环丁基)、 $-\text{CH}_2$ (噁唑基)、 $-\text{CH}_2$ (甲基吡啶基)、 $-\text{CH}_2$ (四氢吡喃基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ (甲基吗啉基)、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ (环丙基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ (吗啉基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$ (吗啉基)或 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$ (吗啉基);

(iii) C_{3-6} 环烷基,其经0至3个独立选自以下的取代基取代: F 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{NH}$ (氧杂环丁基)、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CHF}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})$ (环丙基)、 $-\text{NHC}(\text{O})$ (氟苯基)及咪唑基;氮杂环丁基,其经 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、氟嘧啶基或氯嘧啶基取代;四氢呋喃基,其经0至2个独立选自 F 及 $-\text{OH}$ 的取代基取代;吡咯烷基,其经0至1个选自以下的取代基取代: $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})$ (二氟苯基)、嘧啶基、氟嘧啶基及甲氧基嘧啶基;哌啶基,其经 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、苯基或氟嘧啶基取代;四氢吡喃基、氟四氢吡喃基或氧杂环丁基;

(iv) 金刚烷基、羟基金刚烷基、苯并[d]咪唑基、苯并[d]噁唑基、苯并[d]三唑基、苯并噻唑基、二环[1.1.1]戊基或羟基-二环[2.2.1]庚基;或

(v) 苯基,其经1至2个独立选自以下的取代基取代: F 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、吡唑基、甲基吡唑基、咪唑基、三唑基、甲基四唑基及乙基四唑基;吡唑基,其经1至2个独立选自以下的取代基取代: $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHFCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、环丙基、氧杂环丁基、苯基、嘧啶基、氟嘧啶基及四氢吡喃基;甲基噻二唑基、羟基丙基噻唑基或吡唑基。

4. 权利要求1的化合物或其盐,其中



R_a为F、Cl、Br、-CN、-OH、-CH₃、-CHF₂、-OCH₃、-C(O)NH₂或-CH₂NHC(O)CH₂CH(CH₃)₂;

R_b为H或-NH₂;

R₁为:

(i) -CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CH₂CH₂CH₃、-CH₂CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₃、-CH₂CH₂CH(CH₃)₂、-CH₂CHFCH₃、-CH₂CH₂CF₂CH₃、-CH₂CHFCH(CH₃)₂、-CH₂CH₂C(CH₃)₂F、-CH₂CHFC(CH₃)₂F、-CH₂CH₂CH(OH)CH₃、-CH₂CH₂C(CH₃)₂OH、-CH₂CHFC(CH₃)₂OH、-CH₂CF₂C(CH₃)₂OH、-CH₂CHFC(环丙基)₂(OH)、-CH₂CHFCH(OH)CH(CH₃)₂、-CH₂CH₂OCH₂CH₃、-CH₂CHFCH₂OCH₃、-CH₂CHFC(CH₃)₂OCH₃、-CH₂CHFC(CH₃)₂OCD₃、-CH₂CHFC(CH₃)₂OCH₂CH₃、-CH₂CH₂C(O)OCH₃、-CH₂CH₂NHS(O)₂CH₃、-CH₂CH₂CH(CH₃)NHS(O)₂CH₃、-CH₂CH₂C(CH₃)₂NHS(O)₂CH₃、-CH₂CH₂P(O)(OCH₂CH₃)₂、-CH₂CHFC(O)NHCH₃、-CH₂CH₂C(O)NHCH₂CH₃、-CH₂CHFC(O)NHCH(CH₃)₂、-CH₂CHFC(O)NHCH(CH₃)CH₂OH或-CH₂CHFC(CH₃)₂OP(O)(OH)₂;

(ii) -(C₁₋₃亚烷基)R_x、-(C₁₋₂氟代亚烷基)R_x、-(C₁₋₂亚烷基)C(O)R_x、-CH₂CHFC(O)R_x或-CH₂CF= (四氢吡喃基), 其中R_x为环状基团, 其选自环丙基、环戊基、环己基、四唑基、1,1-二氧化四氢噻吩基、1,1-二氧化硫吗啉基、噁二唑基、哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、氧杂环丁基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、吡啶基、咪唑基、吗啉基、苯基及三嗪基, 其中每个环状基团经0至3个独立选自以下的取代基取代: F、-OH、-CH₃、-C(CH₂)₂OH、-OCH₃、-C(O)CH₂CN、-S(O)₂CH₃、-S(O)₂NH₂、-NHC(O)CH₃、-N(S(O)₂CH₃)₂、氧杂环丁基及苄基;

(iii) 环丙基、环戊基、环戊烯基或环己基, 其各自经0至1个独立选自以下的取代基取代: -CN、-CH₃、-OCH₃、-S(O)₂CH₃、-C(CH₃)₂OH、-CH₂C(O)NHCH₃、-NHC(O)CH(OH)CH₃、-C(O)NHCD₃、-C(O)NHCH₃、-NHC(O)CH₃及-NHS(O)₂CH₃;

(iv) 四氢吡喃基、哌啶基、吡唑基、苯基、吡啶基或噻啶基, 其各自经选自以下的取代基取代: -OH、-OCH₃、-CH₂CHF₂、-C(CH₃)₂OH、-CH₂C(CH₃)₂OH、-C(O)CH(CH₃)₂、-S(O)₂CH₃、-S(O)₂CH₂CH₃、-S(O)₂CH(CH₃)₂、-S(O)₂NHCH₃、-S(O)₂NHCH(CH₃)₂、-N(CH₃)₂、-OCH₂CH₂N(CH₃)₂、-CH₂(吗啉基)、氧杂环丁基、四氢吡喃基、吗啉基、哌嗪基、甲基哌嗪基、甲氧基哌啶基、噻啶基、甲基磺酰基氮杂环丁基及-C(O)(甲基磺酰基氮杂环丁基); 或

(v) 吡咯并[2,3-c]吡啶基或四氢苯并[d]噻唑-2-胺; 且

R₂为:

(i) -CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₃、-CH₂C(CH₃)₃、-CH(CH₃)CH₂CH₃、-CH(CH₃)CH₂OH、-CH₂CH₂CH(CH₃)OH、-C(CH₃)₂CH₂OH、-CH₂CH(OH)CH(CH₃)₂、-CH(CH₂OH)CH₂CH₃、-CH(CH₂OH)CH(CH₃)₂、-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CH₂CHFCH₃、-CH(CH₃)CF₃、-CH₂CH₂CF₃、-CH(CH₃)CH₂F、-CH₂CH₂CH₂F、-CH₂CHFCH₂CH₃、-CH₂CH₂CHFCH₃、-CH(CH₃)CHFCH₃、-CH(CH₃)CH₂CH₂F、-CH₂CH₂C(CH₃)₂F、-CH₂CF₂C(CH₃)₂OH、-CH₂C(CH₃)FCH₂OH、-CH₂CH₂OCHF₂、-CH₂C(CH₃)OCHF₂、-CH₂C(CH₃)₂OCHF₂、-CH₂C(CH₃)₂OCH₃、-CH₂C(CH₃)₂CH₂NH₂、-CH₂CH₂NHS(O)₂CH₃或-CH₂CH₂NHC(O)OC(CH₃)₂CF₃;

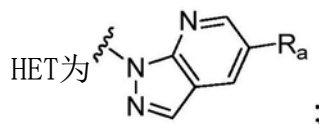
(ii) -CH₂(环丙基)、-CH₂(氟环丁基)、-CH₂(噁唑基)或-CH₂C(CH₃)₂(吗啉基);

(iii) C₃₋₆环烷基, 其经0至3个独立选自以下的取代基取代: F、-OH、-CH₃、-CH₂OH、-C(CH₃)₂OH、-C(O)NHCH(CH₃)₂、-NH₂、-NH(氧杂环丁基)、-NHC(O)CHF₂、-NHC(O)(环丙基)及-NHC(O)(氟苯基); 氮杂环丁基, 其经-C(O)OCH₃、-C(O)OCH₂CH₃、氟嘧啶基或氯嘧啶基取代; 四氢呋喃基, 其经0至2个选自F的取代基取代; 吡咯烷基, 其经-C(O)(二氟苯基)、嘧啶基、氟嘧啶基或甲氧基嘧啶基取代; 哌啶基, 其经苯基或氟嘧啶基取代; 四氢吡喃基或氧杂环丁基;

(iv) 羟基金刚烷基、苯并[d]噁唑基、苯并噻唑基、二环[1.1.1]戊基或羟基-二环[2.2.1]庚基; 或

(v) 苯基, 其经1至2个独立选自F、-CN、三唑基及甲基四唑基的取代基取代; 吡唑基, 其经1至2个独立选自以下的取代基取代: -CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CHF₂、-CH₂CHF₂、-CH₂CH₂CH₂F、-CH₂C(CH₃)₂F、-CH₂CF₂CH₃、-CH₂C(CH₃)₂OH、-CH₂CH₂OCH₃、-CH₂CH(CH₃)OCHF₂、-CH₂CH₂CN、-C(O)NHCH₂CH₃、-S(O)₂CH₃、环丙基、氧杂环丁基、苯基、嘧啶基、氟嘧啶基及四氢吡喃基; 甲基噻二唑基或羟基丙基噻唑基。

5. 权利要求1的化合物或其盐, 其中

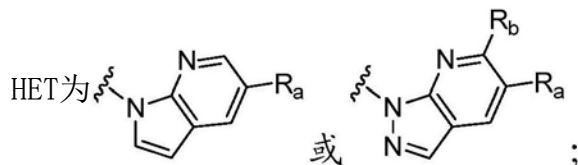


R_a为F、Cl、Br、-OH、-CN或-CH₃;

R₁为-CH₂CHFCH(CH₃)OH、-CH₂CHFC(CH₃)₂OH、-CH₂CF₂C(CH₃)₂OH、-CH₂CHFC(CH₂CH₃)₂OH或-CH₂CHFC(CH₃)₂OP(O)(OH)₂; 且

R₂为-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂或-CH₂CH₂CH(CH₃)₂。

6. 权利要求1的化合物或其盐, 其中



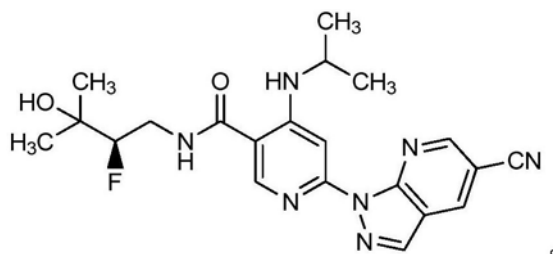
R_a为Cl或-CN;

R_b为H;

R₁为-CH₂CH₂C(CH₃)₂OH、-CH₂CHFC(CH₃)₂OH或-CH₂CHFC(CH₃)₂OP(O)(OH)₂; 且

R₂为-CH(CH₃)₂。

7. 权利要求1的化合物或其盐, 其中该化合物为:



8. 权利要求1的化合物或其盐, 其中该化合物选自:

(R) -6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(1);

(R) -6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(环丙基氨基)-N-(2-氟-3-羟基-3-

甲基丁基)烟酰胺(2)；

(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)烟酰胺(3)；

(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(乙基氨基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(4)；

(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((2,2,2-三氟乙基)氨基)烟酰胺(5)；

(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(环丁基氨基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(6)；

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((四氢-2H-吡喃-3-基)氨基)烟酰胺(7)；

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((S)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((四氢-2H-吡喃-3-基)氨基)烟酰胺(8)；

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((S)-1-羟基丙-2-基)氨基)烟酰胺(9)；

(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(环戊基氨基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(10)；

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(11)；

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(3-羟基-3-甲基丁基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)烟酰胺(12)；

4-((1s,3S)-金刚烷-1-基氨基)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(13)；

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(4-羟基二环[2.2.1]庚-1-基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(14)；

N-(3-(叔丁氧基)丙基)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(15)；

(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(4-羟基二环[2.2.1]庚-1-基)氨基)烟酰胺(16)；

(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(1-甲基环丙基)氨基)烟酰胺(17)；

(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(1-甲基环丙基)氨基)烟酰胺(18)；

(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异戊基氨基)烟酰胺(19)；

(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲基)氨基)烟酰胺(20)；

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(4-羟基丁-2-基)氨基)烟酰胺(21)；

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((S)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((4-羟基丁-2-基)氨基)烟酰胺(22);

(S)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(23);

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((3-羟基环戊基)氨基)烟酰胺(24)非对映异构体1;

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((3-羟基环戊基)氨基)烟酰胺(25)非对映异构体2;

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((3-羟基环戊基)氨基)烟酰胺(26)非对映异构体3;

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((3-羟基环戊基)氨基)烟酰胺(27)非对映异构体4;

(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((1-羟基环丁基)甲基)氨基)烟酰胺(28);

(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((氧杂环丁烷-3-基甲基)氨基)烟酰胺(29);

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((1R,2R)-2-羟基环戊基)氨基)烟酰胺(30);

(R)-6-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(环丁基氨基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(31);

(R)-6-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)烟酰胺(32);

(R)-6-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(乙基氨基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(33);

(R)-6-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(环丙基氨基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(34);

(R)-6-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((2-羟基-2-甲基丙基)氨基)烟酰胺(35);

6-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(3-羟基-3-甲基丁基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)烟酰胺(36);

(R)-6-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(37);

(R)-6-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(38);

(R)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)烟酰胺(39);

(R)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)烟酰胺(40);

(R)-4-(环丙基氨基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-

基) 烟酰胺 (41) ;

(R) -N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((2-羟基-2-甲基丙基) 氨基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基) 烟酰胺 (42) ;

N-(3-羟基-3-甲基丁基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基) 氨基) 烟酰胺 (43) ;

N-(3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基) 烟酰胺 (44) ;

(R) -6-(5-乙酰氨基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基) 烟酰胺 (45) ;

(R) -6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((3-羟基苯基) 氨基) 烟酰胺 (46) ;

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(3-异丙氧基丙基)-4-(异丙基氨基) 烟酰胺 (47) ;

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((2R)-2-氟-3-羟基丁基)-4-(异丙基氨基) 烟酰胺 (48) ;

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((2S)-2-氟-3-羟基丁基)-4-(异丙基氨基) 烟酰胺 (49) ;

(R) -6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((3-氨磺酰基苯基) 氨基) 烟酰胺 (50) ;

(R) -6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((3-甲氧基苯基) 氨基) 烟酰胺 (51) ;

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基) 氨基) 烟酰胺 (52) ;

(R) -6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-((3,3-二氟环丁基) 氨基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基) 烟酰胺 (53) ;

(R) -4-((3-乙酰氨基苯基) 氨基)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基) 烟酰胺 (54) ;

(R) -6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((3-(甲基氨甲酰基) 苯基) 氨基) 烟酰胺 (55) ;

(R) -4-((3-氨甲酰基苯基) 氨基)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基) 烟酰胺 (56) ;

(R) -6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((3-(甲基磺酰氨基) 苯基) 氨基) 烟酰胺 (57) ;

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)-N-(4-氨磺酰基苯乙基) 烟酰胺 (58) ;

(R) -6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((3-(2-羟基丙-2-基) 苯基) 氨基) 烟酰胺 (59) ;

(R) -4-((4-氨甲酰基苯基) 氨基)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基) 烟酰胺 (60) ;

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((1s,4S)-4-羟基-4-甲基环己基)氨基)烟酰胺(61);

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((反式)-4-羟基-4-甲基环己基)氨基)烟酰胺(62);

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)-N-(2-(甲基磺酰氨基)乙基)烟酰胺(63);

(R)-4-(苯并[d]噻唑-6-基氨基)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(64);

(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((1-氟环丁基)甲基)氨基)烟酰胺(65);

(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-((3-氰基苯基)氨基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(66);

(R)-4-((4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)氨基)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(67);

(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((4-(1-甲基-1H-四唑-5-基)苯基)氨基)烟酰胺(68);

(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((4-(1-甲基-1H-四唑-5-基)苯基)氨基)烟酰胺(69);

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-((1,1-二氧化四氢噻吩-3-基)氨基)-2-氧代乙基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(70);

(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((3-(羟基甲基)苯基)氨基)烟酰胺(71);

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((2S)-3-氟丁-2-基)氨基)烟酰胺(72);

N-(2-氨基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(73);

(R)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)-6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)烟酰胺(74);

(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(75);

(R)-6-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(76);

(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((2-羟基-2-甲基丙基)氨基)烟酰胺(77);

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((1-氟丙-2-基)氨基)烟酰胺(78);

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)-N-((反式)-4-(甲基氨甲酰基)环己基)烟酰胺(79);

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)-N-((反式)-4-(甲基氨甲

酰基)环己基)烟酰胺(80)；

4-(异丙基氨基)-N-((反式)-4-(甲基氨甲酰基)环己基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)烟酰胺(81)；

N-((反式)-4-(甲基氨甲酰基)环己基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)烟酰胺(82)；

N-((反式)-4-乙酰氨基环己基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)烟酰胺(83)；

N-((反式)-4-乙酰氨基环己基)-4-(异丙基氨基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)烟酰胺(84)；

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(环丙基氨基)-N-((反式)-4-(甲基氨甲酰基)环己基)烟酰胺(85)；

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((反式)-4-(甲基氨甲酰基)环己基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)烟酰胺(86)；

N-((反式)-4-乙酰氨基环己基)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(环丙基氨基)烟酰胺(87)；

N-((反式)-4-乙酰氨基环己基)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)烟酰胺(88)；

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-((S)-1-羟基丙-2-基)氨基)-N-((1r, 4S)-4-(甲基氨甲酰基)环己基)烟酰胺(89)；

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)-N-((反式)-4-(异丙基氨甲酰基)环己基)烟酰胺(90)；

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((反式)-4-(环丙基氨甲酰基)环己基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(91)；

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((反式)-4-(乙基氨甲酰基)环己基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(92)；

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-((2-羟基-2-甲基丙基)氨基)-N-((反式)-4-(甲基氨甲酰基)环己基)烟酰胺(93)；

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-((2-羟基-2-甲基丙基)氨基)-N-((反式)-4-((²H₃)甲基氨甲酰基)环己基)烟酰胺(94)；

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)-N-((反式)-4-硝基环己基)烟酰胺(95)；

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((反式)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(96)；

((反式)-4-(6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)烟酰氨基)环己基)氨基甲酸甲酯(97)；

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((反式)-4-羟基环己基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(98)；

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((反式)-4-羟基-4-甲基环己基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(99)；

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(乙基氨基)-N-((反式)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)烟酰胺(100);

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)-N-((反式)-4-(甲基硫基)环己基)烟酰胺(101);

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)-N-((反式)-4-(甲基磺酰基)环己基)烟酰胺(102);

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((反式)-4-(甲基磺酰基)环己基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)烟酰胺(103);

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(环丙基氨基)-N-((反式)-4-(甲基磺酰基)环己基)烟酰胺(104);

4-((3-氨甲酰基苯基)氨基)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((反式)-4-(甲基磺酰基)环己基)烟酰胺(105);

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)烟酰胺(106);

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)烟酰胺(107);

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((S)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)烟酰胺(108);

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((3-氟环戊基)氨基)烟酰胺(109);

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((S)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((3-氟环戊基)氨基)烟酰胺(110);

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-((3,3-二氟-2-羟基环己基)氨基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(111);

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-((3,3-二氟-2-羟基环己基)氨基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(112);

N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((1-氟丙-2-基)氨基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)烟酰胺(113);

6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((R)-1-氟丙-2-基)氨基)烟酰胺(114);

N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((R)-1-氟丙-2-基)氨基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)烟酰胺(115);

N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((S)-1-氟丙-2-基)氨基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)烟酰胺(116);

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((S)-1-氟丙-2-基)氨基)烟酰胺(117);

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((R)-1-氟丙-2-基)氨基)烟酰胺(118);

(S)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-((1-氟丙-2-基)氨基)-N-(3-羟基-

3-甲基丁基)烟酰胺(119)；

(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-((1-氟丙-2-基)氨基)-N-(3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(120)；

6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((S)-1-氟丙-2-基)氨基)烟酰胺(121)；

6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-((S)-1-氟丙-2-基)氨基)-N-((1R,4S)-4-(甲基氨基甲酰基)环己基)烟酰胺(122)；

(R)-1-(4-(乙基氨基)-5-((2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)氨基甲酰基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺(123)；

(R)-1-(4-(环丁基氨基)-5-((2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)氨基甲酰基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺(124)；

乙酸1-((2-(6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)烟酰氨基)乙基)氨基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基酯(125)；

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-(2-羟基-2-甲基丙酰氨基)乙基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(126)；

(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-甲氧基丙基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(127)；

(R)-6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-甲氧基丙基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(128)；

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((2R)-2-氟-3-(异丙基氨基)丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(129)；

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((2R)-2-氟-3-(异丙基氨基)丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(130)；

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((1-氟-3-羟基丙-2-基)氨基)烟酰胺(131)；

(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(环丙基氨基)-N-(2-氟-3-(甲基氨基)-3-氧代丙基)烟酰胺(132)；

(R)-6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(133)；

(R)-4-(环丙基氨基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-6-(1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)烟酰胺(134)；

(R)-6-(5-氯-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)烟酰胺(135)；

(R)-6-(5-氯-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(环丙基氨基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(136)；

(R)-6-(5-氯-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(137)；

(R)-6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(乙基氨基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(138)；

(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(环丙基氨基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(139)；

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(环丙基氨基)-N-((反式)-4-(甲基氨甲酰基)环己基)烟酰胺(140)；

(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)烟酰胺(141)；

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((四氢-2H-吡喃-3-基)氨基)烟酰胺非对映异构体1(142)；

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((S)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((四氢-2H-吡喃-3-基)氨基)烟酰胺非对映异构体2(143)；

(R)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)-6-(1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)烟酰胺(144)；

(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(环丁基氨基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(145)；

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(146)；

(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((2,2,2-三氟乙基)氨基)烟酰胺(147)；

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((反式)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(148)；

(R)-N-(3-乙基-2-氟-3-羟基戊基)-4-(异丙基氨基)-6-(1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)烟酰胺(149)；

6-(5-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((反式)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(150)；

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(3-羟基-3-甲基丁基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)烟酰胺(151)；

6-(5-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)-N-((反式)-4-(甲基氨甲酰基)环己基)烟酰胺(152)；

(R)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-6-(5-羟基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(153)；

6-(5-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)-N-(2-吗啉代乙基)烟酰胺(154)；

(R)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)-6-(5-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)烟酰胺(155)；

(R)-4-(环丙基氨基)-6-(5-氟-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(156)；

(R)-6-(5-氟-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(157)；

(R)-6-(5-溴-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙

基氨基)烟酰胺(158)；

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((反式)-4-羟基环己基)氨基)烟酰胺(159)；

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)-N-((反式)-4-(甲基氨基甲酰基)环己基)烟酰胺(160)；

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)-N-((反式)-4-(甲基磺酰基)环己基)烟酰胺(161)；

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)-N-((反式)-4-(²H₃)甲基氨基甲酰基)环己基)烟酰胺(162)；

(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((4-氟环己基)氨基)烟酰胺(163)；

N-((反式)-4-乙酰氨基环己基)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(164)；

N-(2-氨基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(165)；

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)-N-((反式)-4-(甲基磺酰氨基)环己基)烟酰胺(166)；

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2,2-二氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(167)；

(R)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)-6-(3-(哒嗪-4-基)-1H-吡唑-1-基)烟酰胺(168)；

(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-((2,2-二氟-3-羟基-3-甲基丁基)氨基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(169)；

(R)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)-6-(9H-嘌呤-9-基)烟酰胺(170)；

(R)-6-(2-氨基-9H-嘌呤-9-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(171)；

(R)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-6-(2-((2-羟基乙基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(172)；

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((1s,4s)-4-羟基-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)环己基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(173)；

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((1s,4s)-4-氟-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)环己基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(174)；

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((1s,4s)-4-羟基-4-(噻唑-2-基)环己基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(175)；

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((1s,4s)-4-羟基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)环己基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(176)；

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((1s,4s)-4-羟基-4-(吡啶-3-基)环己基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(177)；

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((1s,4s)-4-羟基-4-(吡啶-2-基)环己基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(178);

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((1s,4s)-4-羟基-4-(吡啶-4-基)环己基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(179);

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((1s,4s)-4-氟-4-(噻唑-2-基)环己基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(180);

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((1s,4s)-4-氟-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)环己基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(181);

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((反式)-4-氟-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)环己基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(182);

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2,4-二氧化-1,3-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(183);

(S)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)-N-(4-(吡啶-4-基)环己-3-烯-1-基)烟酰胺(184);

(R)-6-(2-(二甲基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(185);

(R)-6-(2-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(186);

(R)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-6-(2-((2-羟基-2-甲基丙基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(187);

(R)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-6-(2-((2-羟基乙基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(188);

N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-6-(2-((S)-3-羟基吡咯烷-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(189);

N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-6-(2-((R)-3-羟基吡咯烷-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(190);

二氢磷酸(R)-4-(6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺氨基)-3-氟-2-甲基丁-2-基酯(191);

R)-6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺盐酸盐(192);

(R)-4-(仲丁基氨基)-6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(193);

(R)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-6-(5-羟基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(194);

(R)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)-6-(5-甲氧基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)烟酰胺(195);

(S)-6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(196);

(R)-6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-(异丙基氨基)-3-氧代丙

基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(197)；

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)-N-(4-甲氧基环己基)烟酰胺(198)；

N-丁基-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(199)；

(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-甲氧基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(200)；

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)-N-(3-吗啉代丙基)烟酰胺(201)；

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((2S)-3-氟丁-2-基)氨基)烟酰胺(202)；

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((2S)-3-氟丁-2-基)氨基)烟酰胺(203)；

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)-N-(2-吗啉代乙基)烟酰胺(204)；

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((4-氟丁-2-基)氨基)烟酰胺(205)；

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)-N-(2-吗啉代-2-氧代乙基)烟酰胺(206)；

3-(6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)烟酰氨基)丙酸甲酯(207)；

(2-(6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)烟酰氨基)乙基)膦酸二乙酯(208)；

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((1,1-二氧化四氢噻吩-3-基)甲基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(209)；

(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-三氘代甲氧基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(210)；

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-(1,1-二氧化硫吗啉代)乙基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(211)；

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(3-(乙基氨基)-3-氧代丙基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(212)；

N-(3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)丙基)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(213)；

N-((1R,4R)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-4-(异丙基氨基)-6-(5-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)烟酰胺(214)；

(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(3-乙氧基-2-氟-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(215)；

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)-N-(6-吗啉代吡啶-3-基)烟酰胺(216)；

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(5-羟基吡啶-2-基)-4-(异丙基氨基)烟

酰胺 (217) ;

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)-N-((1R,4R)-4-(2-(甲基氨基)-2-氧代乙基)环己基)烟酰胺 (218) ;

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)-N-(2-(甲基磺酰氨基)乙基)烟酰胺 (219) ;

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)-N-(2-(四氢-2H-吡喃-2-基)乙基)烟酰胺 (220) ;

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)-N-(5-吗啉代吡啶-2-基)烟酰胺 (221) ;

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)-N-(4-吗啉代苯基)烟酰胺 (222) ;

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)-N-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)烟酰胺 (223) ;

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)-N-(2-吗啉代嘧啶-5-基)烟酰胺 (224) ;

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(5-(2-(二甲基氨基)乙氧基)吡啶-2-基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺 (225) ;

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)-N-(4-(吗啉代甲基)苯基)烟酰胺 (226) ;

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)-N-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)烟酰胺 (227) ;

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(6-(二甲基氨基)吡啶-3-基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺 (228) ;

(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-(甲基氨基)-3-氧代丙基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺 (229) ;

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-((S)-1-羟基丙-2-基)氨基)-3-氧代丙基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺 (230) ;

(R)-6-(5-(二氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺 (231) ;

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((2R)-2-氟-3-羟基-4-甲基戊基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺 (232) ;

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((2R)-2-氟-3-羟基-4-甲基戊基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺 (233) ;

(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((1-羟基-2-甲基丙-2-基)氨基)烟酰胺 (234) ;

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-(4-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺 (235) ;

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(5-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺 (236) ;

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-(3-羟基四氢呋喃-3-基)乙基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(237)；

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(3-羟基丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(238)；

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(3-羟基丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(239)；

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)-N-(1-(嘧啶-2-基)哌啶-4-基)烟酰胺(240)；

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)-N-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)烟酰胺(241)；

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)-N-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-氧代丙基)烟酰胺(242)；

外消旋的6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-2-(3-羟基氧杂环丁烷-3-基)乙基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(243)；

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((1S,3S)-3-(2-羟基丙-2-基)环戊基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(244)；

(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)-N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-3-基)烟酰胺(245)；

(S)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)-N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-3-基)烟酰胺(246)；

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)-N-(6-(4-甲氧基哌啶-1-基)吡啶-3-基)烟酰胺(247)；

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-2-(3-羟基氧杂环丁烷-3-基)乙基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(248)；

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-2-(3-羟基氧杂环丁烷-3-基)乙基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(249)；

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-(4-羟基-1-甲基哌啶-4-基)乙基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(250)；

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)-N-(4-氨磺酰基苯乙基)烟酰胺(251)；

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-(1-羟基环戊基)乙基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(252)；

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-(4-羟基-1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)乙基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(253)；

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)-N-(5-(4-甲氧基哌啶-1-基)吡啶-2-基)烟酰胺(254)；

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-(3-羟基吡咯烷-3-基)乙基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(255)；

(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-吗啉代-3-氧代丙基)-4-

(异丙基氨基)烟酰胺 (256) ;

(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺 (257) ;

6-(5-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-2-(3-羟基氧杂环丁烷-3-基)乙基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺 (258) ;

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)-N-(2-(吡啶-4-基)乙基)烟酰胺 (259) ;

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(4-氟苯乙基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺 (260) ;

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)-N-(4-甲氧基苯乙基)烟酰胺 (261) ;

(R)-6-(6-氨基-5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺 (262) ;

6-(6-氨基-5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((2-(2-羟基丙-2-基)环丙基)甲基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺 (263) ;

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)-N-(3-(甲基磺酰氨基)丁基)烟酰胺 (264) ;

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)-N-(3-(甲基磺酰氨基)丁基)烟酰胺 (265) ;

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)-N-(2-(1-甲基哌啶-4-基)乙基)烟酰胺 (266) ;

N-((3-苄基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺 (267) ;

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)-N-(1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)烟酰胺 (268) ;

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)-N-(4-(N-(甲基磺酰基)甲基磺酰氨基)苯乙基)烟酰胺 (269) ;

N-(4-乙酰氨基苯乙基)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺 (270) ;

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)-N-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)烟酰胺 (271) ;

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)-N-(1-(异丙基磺酰基)哌啶-4-基)烟酰胺 (272) ;

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(1-异丁酰基哌啶-4-基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺 (273) ;

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((1S,4R)-4-((S)-2-羟基丙酰氨基)环己基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺 (274) ;

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-(1-(2-氰基乙酰基)哌啶-4-基)乙基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺 (275) ;

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)-N-(2-(吡啶-3-基)乙基)烟酰胺(276);

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-(1,4-二羟基-4-甲基环己基)乙基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(277);

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)-N-(1-(1-(甲基磺酰基)氮杂环丁烷-3-羰基)哌啶-4-基)烟酰胺(278);

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-(4,4-二氟-1-羟基环己基)乙基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(279);

(R)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)-6-(5-((3-甲基丁酰氨基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)烟酰胺(280);

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)-N-(1-(1-(甲基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)烟酰胺(281);

(R)-6-(6-氨基-5-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(282);

4-((R)-仲丁基氨基)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(283);

6-(6-氨基-5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-((S)-仲丁基氨基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(284);

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(285);

(R)-4-(叔丁基氨基)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(286);

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((1R,4R)-4-((R)-2-羟基丙酰氨基)环己基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(287);

4-(叔丁基氨基)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(3-氟-3-甲基丁基)烟酰胺(288);

4-((S)-仲丁基氨基)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(289);

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(1-(乙基磺酰基)哌啶-4-基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(290);

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-(1-羟基-4-甲氧基环己基)乙基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(291);

(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((1-甲基环丙基)氨基)烟酰胺(292);

(R)-6-(6-氨基-5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(叔丁基氨基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(293);

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-(二氢-2H-吡喃-4(3H)-亚基)-2-氟乙基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(294);

(R)-6-(6-氨基-5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2,3-二氟-3-甲基丁基)-

4-(异丙基氨基)烟酰胺(295)；

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((3R,6S)-6-(2-羟基丙-2-基)四氢-2H-吡喃-3-基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(296)；

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)烟酰胺(297)；

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-异戊基-4-(异丙基氨基)烟酰胺(298)；

6-(6-氨基-5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-环丙基乙基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(299)；

6-(6-氨基-5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-((R)-仲丁基氨基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(300)；

6-(6-氨基-5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)烟酰胺(301)；

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-环丙基乙基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(302)；

6-(6-氨基-5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-异戊基-4-(异丙基氨基)烟酰胺(303)；

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(304)；

6-(6-氨基-5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)-N-甲基烟酰胺(305)；

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)-N-(3-甲基-3-(甲基磺酰氨基)丁基)烟酰胺(306)；

6-(6-氨基-5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(3-氟-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(307)；

(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2,3-二氟-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(308)；

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)-N-(1-(N-异丙基氨磺酰基)哌啶-4-基)烟酰胺(309)；

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)-N-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)烟酰胺(310)；

N-(2-(1H-咪唑-4-基)乙基)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(311)；

(S)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(312)；

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)-N-(1-(N-甲基氨磺酰基)哌啶-4-基)烟酰胺(313)；

(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(3-(二氟甲氧基)-2-氟-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(314)；

(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(3,3-二环丙基-2-氟-3-羟基丙

基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(315)；

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)-N-((1R,4R)-4-(甲基氨基甲酰基)环己基)烟酰胺(316)；

N-((1R,4R)-4-乙酰氨基环己基)-6-(6-氨基-5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(317)；

(S)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-环丙基乙基)-4-((1-羟基丙-2-基)氨基)烟酰胺(318)；

(S)-N-丁基-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-((1-羟基丙-2-基)氨基)烟酰胺(319)；

(S)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-((1-羟基丙-2-基)氨基)-N-异戊基烟酰胺(320)；

(R)-6-(6-氨基-5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-甲氧基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(321)；

6-(6-氨基-5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)-N-(1-甲基环丙基)烟酰胺(322)；

(R)-6-(6-氨基-5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(1-环丙基乙基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(323)；

6-(6-氨基-5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-环己基-4-(异丙基氨基)烟酰胺(324)；

6-(6-氨基-5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(1-氰基环丙基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(325)；

6-(6-氨基-5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)-N-丙基烟酰胺(326)；

6-(6-氨基-5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(环戊-2-烯-1-基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(327)；

(R)-6-(6-氨基-5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟丙基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(328)；

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(329)；

(R)-6-(5-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2,3-二氟-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(330)；

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-(1-羟基环丙基)乙基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(331)；

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(3,3-二氟丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(332)；

(R)-6-(6-氰基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)烟酰胺(333)；

N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-6-(2-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(334)；

(R)-6-(6-氰基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(335)；

(R)-6-(6-氰基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-4-(环丙基氨基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(336)；

(R)-6-(6-氰基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(丙基氨基)烟酰胺(337)；

(R)-6-(6-氰基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-4-(环丁基氨基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(338)；

(R)-6-(6-氯-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(339)；

(R)-6-(6-氯-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)烟酰胺(340)；

(R)-6-(5-氨基-6-氰基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(341)；

(R)-6-(6-氰基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-N-(2,3-二氟-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(342)；

(R)-6-(6-氰基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((1-甲基环丙基)氨基)烟酰胺(343)；

(R)-6-(6-氰基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-N-(2,3-二氟-3-甲基丁基)-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)烟酰胺(344)；

(R)-6-(6-氰基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)烟酰胺(345)；

(R)-6-(2-氨基-9H-嘌呤-9-基)-N-(2,3-二氟-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(346)；

(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(347)；

(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)烟酰胺(348)；

(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)烟酰胺(349)；

(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)烟酰胺(350)；

(R)-6-(5-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(351)；

(R)-6-(5-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)烟酰胺(352)；

(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)烟酰胺(353)；

(R)-6-(5-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((1-

(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)烟酰胺(354) ;

(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(355) ;

(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-((1-(2-氟-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(356) ;

(R)-6-(5-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(357) ;

(R)-6-(5-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((1-异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)烟酰胺(358) ;

(R)-6-(6-氯-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-4-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(359) ;

(R)-6-(6-氯-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)烟酰胺(360) ;

(R)-6-(6-氯-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-4-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(361) ;

(R)-6-(6-氯-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((1-异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)烟酰胺(362) ;

(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)烟酰胺(363) ;

(R)-6-(5-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)烟酰胺(364) ;

(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-((1-(2,2-二氟丙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(365) ;

(R)-6-(6-氯-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)烟酰胺(366) ;

(R)-6-(5-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((1-(3-氟丙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)烟酰胺(367) ;

(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((1-(3-氟丙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)烟酰胺(368) ;

(R)-6-(5-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-((1-(2,2-二氟丙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(369) ;

(R)-6-(6-氯-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((1-(3-氟丙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)烟酰胺(370) ;

(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)烟酰胺(371) ;

(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(372) ;

(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)烟酰胺(373) ;

(R)-6-(6-氯-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-4-((1-(2-氰基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(374)；

(R)-6-(6-氰基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-4-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(375)；

(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-((1-(2-氰基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(376)；

(R)-6-(5-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-((1-(2-氰基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(377)；

外消旋的6-(6-氰基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-N-(R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((1-(2-氟丙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)烟酰胺(378)；

6-(6-氰基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-4-((1-(2-(二氟甲氧基)丙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-N-(R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(379)；

(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((1-丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)烟酰胺(380)；

(R)-6-(5-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((1-丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)烟酰胺(381)；

(R)-6-(6-氯-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((1-丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)烟酰胺(382)；

(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((1-丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)烟酰胺(383)；

(R)-4-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-6-(5-氟-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(384)；

(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((1-(甲基磺酰基)-1H-吡唑-4-基)氨基)烟酰胺(385)；

(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-((1-(乙基氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(386)；

(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)烟酰胺(387)；

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-N-异丙基烟酰胺(388)；

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-N-丙基烟酰胺(389)；

N-(叔丁基)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)烟酰胺(390)；

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-N-异丁基烟酰胺(391)；

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-N-(2-乙氧基乙基)烟酰胺(392)；

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)

基)-N-乙基烟酰胺(393)；

(R)-6-(5-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-((1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(394)；

(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2,3-二氟-3-甲基丁基)-4-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)烟酰胺(395)；

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-N-((1R,4R)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)烟酰胺(396)；

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2,2-二氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)烟酰胺(397)；

(R)-6-(6-氯-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)烟酰胺(398)；

(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)烟酰胺(399)；

(R)-6-(6-氯-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-4-((1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(400)；

(R)-6-(6-氰基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-4-((1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(401)；

(R)-6-(6-氯-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-N-(2,3-二氟-3-甲基丁基)-4-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)烟酰胺(402)；

(R)-6-(6-氰基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-N-(2,3-二氟-3-甲基丁基)-4-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)烟酰胺(403)；

(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-((3-环丙基-1H-吡唑-5-基)氨基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(404)；

(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((3-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)烟酰胺(405)；

(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((3-异丙基-1H-吡唑-5-基)氨基)烟酰胺(406)；

(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-3-基)氨基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(407)；

(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)氨基)烟酰胺(408)；

(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)烟酰胺(409)；

(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((1-(噻啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)烟酰胺(410)；

(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((1-(5-氟噻啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)烟酰胺(411)；

(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((3-苯基-1H-吡唑-5-基)氨基)烟酰胺(412)；

(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-((1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(413)；

6-(5-氰基-1H-吡唑-1-基)-N-((1R,4R)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(414)；

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(4-羟基二环[2.2.1]庚-1-基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(415)；

(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((3-氨磺酰基苯基)氨基)烟酰胺(416)；

N-(3-(叔丁氧基)丙基)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(417)；

(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((3-甲氧基苯基)氨基)烟酰胺(418)；

(R,E)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((3-羟基-3-甲基丁-1-烯-1-基)氨基)烟酰胺(419)；

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((1R,4R)-4-氟-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)环己基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(420)；

(R)-4-(苯并[d]噁唑-6-基氨基)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(421)；

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((3-羟基丁基)氨基)烟酰胺(422)；

(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((6-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)烟酰胺(423)；

(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)烟酰胺(424)；

(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((3,3,3-三氟丙基)氨基)烟酰胺(425)；

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((4-氟丁-2-基)氨基)烟酰胺(426)；

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((4-氟丁-2-基)氨基)烟酰胺(427)；

4-(环丙基氨基)-6-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((1R,4R)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)烟酰胺(428)；

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(环丙基氨基)-N-((1R,4R)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)烟酰胺(429)；

(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-((3-氰基-2-氟苯基)氨基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(430)；

(R)-4-((3-(1H-咪唑-2-基)苯基)氨基)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(431)；

6-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(((S)-1-羟基丙-2-基)氨基)-N-((1R,

4S)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)烟酰胺(432)；

(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-((4-(1-乙基-1H-四唑-5-基)苯基)氨基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(433)；

(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-甲氧基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(434)；

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(((R)-2-氟-3-(异丙基氨基)-3-氧代丙基)氨基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(435)；

(R)-4-((1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)氨基)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(436)；

(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)烟酰胺(437)；

(R)-4-((1H-吡唑-5-基)氨基)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(438)；

(R)-4-((1H-苯并[d]咪唑-6-基)氨基)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(439)；

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((R)-四氢呋喃-3-基)氨基)烟酰胺(440)；

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((S)-四氢呋喃-3-基)氨基)烟酰胺(441)；

(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-三氟代甲氧基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(442)；

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-三氟代甲氧基-3-甲基丁基)-4-((3-(羟基甲基)环己基)氨基)烟酰胺(443)；

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(4-(1-环丙基-1-羟基乙基)环己基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(444)；

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((3-(羟基甲基)环己基)氨基)烟酰胺(445)；

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(4-(1-环丙基-1-羟基乙基)环己基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(446)；

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)-N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)烟酰胺(447)；

(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(3-乙氧基-2-氟-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(448)；

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)吡咯烷-3-基)氨基)烟酰胺(449)；

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(((R)-1-环丙基乙基)氨基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(450)；

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(((S)-1-环丙基乙基)氨基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(451)；

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)-N-(2-(吗啉-4-磺酰氨基)乙基)烟酰胺(452);

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(环丙基氨基)-N-(2-(甲基磺酰氨基)乙基)烟酰胺(453);

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((4-甲基戊-2-基)氨基)烟酰胺(454);

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((3R,4S)-4-羟基四氢呋喃-3-基)氨基)烟酰胺(455);

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((3R,4S)-4-羟基四氢呋喃-3-基)氨基)烟酰胺(456);

(R)-3-((2-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-5-((2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)氨甲酰基)吡啶-4-基)氨基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(457);

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((3R,4S)-4-氟四氢呋喃-3-基)氨基)烟酰胺(458);

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((3R,4S)-4-氟四氢呋喃-3-基)氨基)烟酰胺(459);

4-((2-(1H-咪唑-4-基)环丙基)氨基)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(460);

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(3-羟基丁基)氨基)烟酰胺(461);

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(3-羟基丁基)氨基)烟酰胺(462);

(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)氨基)烟酰胺(463);

(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(1-苯基哌啶-4-基)氨基)烟酰胺(464);

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((R)-1-(甲基磺酰基)吡咯烷-3-基)氨基)烟酰胺(465);

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(R)-吡咯烷-3-基氨基)烟酰胺(466);

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)-N-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)烟酰胺(467);

(R)-4-((1-乙酰基氮杂环丁烷-3-基)氨基)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(468);

4-(((R)-1-乙酰基吡咯烷-3-基)氨基)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(469);

(R)-4-((1-乙酰基哌啶-4-基)氨基)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(470);

(R)-4-((4-(1H-咪唑-1-基)苯基)氨基)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-

N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(471)；

(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((1-(5-氟嘧啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)烟酰胺(472)；

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((R)-1-(3,3,3-三氟丙酰基)吡咯烷-3-基)氨基)烟酰胺(473)；

(R)-3-((2-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-5-(((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)氨基甲酰基)吡啶-4-基)氨基)吡咯烷-1-甲酸甲酯(474)；

(R)-1-(4-((氮杂环丁烷-3-基甲基)氨基)-5-((2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)氨基甲酰基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺(475)；

(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((1-(甲基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)烟酰胺(476)；

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(((R)-1-(2-氰基乙酰基)吡咯烷-3-基)氨基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(477)；

(S)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-((1-羟基丙-2-基)氨基)-N-(2-(甲基磺酰氨基)乙基)烟酰胺(478)；

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-(甲基磺酰氨基)乙基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)烟酰胺(479)；

(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((2-吗啉代乙基)氨基)烟酰胺(480)；

(R)-3-((2-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-5-((2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)氨基甲酰基)吡啶-4-基)氨基)氮杂环丁烷-1-甲酸甲酯(481)；

(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)烟酰胺(482)；

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((2-(3-甲基吗啉代)乙基)氨基)烟酰胺(483)；

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-((4,4-二氟四氢呋喃-3-基)氨基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(484)；

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-((4,4-二氟四氢呋喃-3-基)氨基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(485)；

4-(((1R,4R)-4-氨基酰基环己基)氨基)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(486)；

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-(1-羟基环戊基)乙基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(487)；

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((3-((2,2,2-三氟乙基)氨基)环戊基)氨基)烟酰胺(488)；

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((3-((2,2,2-三氟乙基)氨基)环戊基)氨基)烟酰胺(489)；

4-((3-氨基环戊基)氨基)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(490)；

4-((3-氨基环戊基)氨基)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(491);

4-((3-氨基环戊基)氨基)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(492);

4-((3-氨基环戊基)氨基)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(493);

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-2-(3-羟基氧杂环丁烷-3-基)乙基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(494);

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-2-(3-羟基氧杂环丁烷-3-基)乙基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(495);

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((2S)-3-羟基-5-甲基己-2-基)氨基)烟酰胺(496);

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((1S,3S)-3-(2-羟基丙-2-基)环戊基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(497);

(R)-((1-(5-((2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)氨甲酰基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)氨基甲酸异丁酯(498);

(R)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-6-(5-((3-羟基-3-甲基丁酰氨基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(499);

(R)-6-(5-((3,3-二乙基脲基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(500);

(R)-((1-(5-((2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)氨甲酰基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)氨基甲酸乙酯(501);

(R)-((1-(5-((2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)氨甲酰基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)氨基甲酸异丙酯(502);

(R)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)-6-(5-((3-甲基丁酰氨基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)烟酰胺(503);

(R)-6-(5-((2-环戊基乙酰氨基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(504);

(R)-6-(5-(环丙基甲酰氨基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(505);

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((R)-2-氟丙基)氨基)烟酰胺(506);

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((S)-2-氟丙基)氨基)烟酰胺(507);

(R)-((1-(5-((2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)氨甲酰基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)氨基甲酸丙酯(508);

6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((1R,3R)-3-(2-羟基丙-2-基)环丁基)氨基)烟酰胺(509);

(R)-6-(5-(丁酰氨基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基

丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(510)；

(R)-6-(5-((2-环己基乙酰氨基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(511)；

(R)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)-6-(5-((4-甲基戊酰氨基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)烟酰胺(512)；

(R)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)-6-(5-((3-丙基脲基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)烟酰胺(513)；

(R)-6-(5-((3-苄基脲基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(514)；

(R)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)-6-(5-((2-苯基乙酰氨基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)烟酰胺(515)；

(R)-6-(5-((3-丁基脲基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(516)；

(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2,3-二氟-3-甲基丁基)-4-((3-羟基苯基)氨基)烟酰胺(517)；

(R)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)-6-(5-((2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰氨基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)烟酰胺(518)；

(R)-6-(5-((3,3-二甲基丁酰氨基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(519)；

N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)-6-(5-((四氢呋喃-3-甲酰氨基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)烟酰胺(520)；

(R)-6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((5-(2-羟基丙-2-基)噻唑-2-基)氨基)烟酰胺(521)；

(R)-6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-((3-氰基苯基)氨基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(522)；

(R)-6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-((4-氰基苯基)氨基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(523)；

(R)-4-(苯并[d]噻唑-6-基氨基)-6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(524)；

(R)-1-(4-(苯并[d]噻唑-6-基氨基)-5-((2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)氨甲酰基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲酰胺(525)；

(R)-4-((4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)氨基)-6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(526)；

(R)-6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((4-(1-甲基-1H-四唑-5-基)苯基)氨基)烟酰胺(527)；

(R)-6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-((3-氰基-2-氟苯基)氨基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(528)；

(R)-6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2,3-二氟-3-甲基丁基)-4-((4-(1-甲基-1H-四唑-5-基)苯基)氨基)烟酰胺(529)；

(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)氨基)烟酰胺(530);

(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)烟酰胺(531);

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)吡咯烷-3-基)氨基)烟酰胺(532);

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((S)-1-(5-氟嘧啶-2-基)吡咯烷-3-基)氨基)烟酰胺(533);

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)吡咯烷-3-基)氨基)烟酰胺(534);

(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((1-苯基哌啶-4-基)氨基)烟酰胺(535);

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((R)-1-(5-甲氧基嘧啶-2-基)吡咯烷-3-基)氨基)烟酰胺(536);

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((R)-1-(嘧啶-2-基)吡咯烷-3-基)氨基)烟酰胺(537);

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(((R)-1-(2,4-二氟苯甲酰基)吡咯烷-3-基)氨基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(538);

(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((1-(5-氟嘧啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)烟酰胺(539);

(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((1-(5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-基)氨基)烟酰胺(540);

(R)-4-((1-(5-氯嘧啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(541);

(R)-3-((2-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-5-((2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)氨甲酰基)吡啶-4-基)氨基)氮杂环丁烷-1-甲酸甲酯(542);

(R)-3-((2-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-5-((2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)氨甲酰基)吡啶-4-基)氨基)氮杂环丁烷-1-甲酸乙酯(543);

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((R)-四氢呋喃-3-基)氨基)烟酰胺TFA盐(544);

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((S)-四氢呋喃-3-基)氨基)烟酰胺TFA盐(545);

(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)烟酰胺(546);

6-(5-氟-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((四氢-2H-吡喃-3-基)氨基)烟酰胺(547);

6-(6-氰基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((R)-四氢呋喃-3-基)氨基)烟酰胺(548);

(R)-6-(5-氰基-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁

基)-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)烟酰胺(549)；

(R)-6-(5-氟-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)烟酰胺(550)；

(R)-6-(5-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)烟酰胺(551)；

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((1R,4R)-4-甲氧基环己基)-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)烟酰胺(552)；

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(3-羟基-3-甲基丁基)-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)烟酰胺(553)；

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-((4,4-二氟四氢呋喃-3-基)氨基)-N-(R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(554)；

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((1R,4R)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)烟酰胺(555)；

6-(5-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((1R,4R)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)烟酰胺(556)；

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-异戊基-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)烟酰胺(557)；

6-(6-氨基-5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-环丙基乙基)-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)烟酰胺(558)；

6-(6-氨基-5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-丁基-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)烟酰胺(559)；

6-(6-氨基-5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-异戊基-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)烟酰胺(560)；

N-丁基-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)烟酰胺(561)；

(R)-6-(5-氟-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((4-氢-2H-吡喃-4-基)氨基)烟酰胺(562)；

(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((3,3,3-三氟丙基)氨基)烟酰胺(563)；

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)-N-(5-甲氧基吡嗪-2-基)烟酰胺(564)；

N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((2-吗啉代丙基)氨基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)烟酰胺(565)；

N-((2H-四唑-5-基)甲基)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(566)；

(R)-6-(5-氰基-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(567)；

(R)-6-(6-氰基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-4-(乙基氨基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(568)；

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((S)-1-羟基-3-甲基丁-2-基)氨基)烟酰胺(569);

(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(2-甲基-2-吗啉代丙基)氨基)烟酰胺(570);

(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(噁唑-4-基甲基)氨基)烟酰胺(571);

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((R)-3-羟基丁基)氨基)烟酰胺(572);

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((R)-3-羟基丁基)氨基)烟酰胺(573);

(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-((2,2-二氟乙基)氨基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(574);

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-((2-氟-3-羟基-2-甲基丙基)氨基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(575);

(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(新戊基氨基)烟酰胺(576);

(R)-6-(6-氨基-5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(乙基氨基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(577);

(R)-6-(6-氨基-5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(丙基氨基)烟酰胺(578);

(R)-6-(6-氨基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(579);

(R)-6-(6-氨基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-4-(乙基氨基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(580);

(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((1-氟环丁基)甲基)氨基)烟酰胺(581);

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((R)-2-氟丙基)氨基)烟酰胺(582);

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((S)-2-氟丙基)氨基)烟酰胺(583);

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)-N-(1-(1-(甲基磺酰基)氮杂环丁烷-3-羰基)哌啶-4-基)烟酰胺(584);

(R)-4-((3-氨基-2,2-二甲基丙基)氨基)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(585);

(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(2-(甲基磺酰氨基)乙基)氨基)烟酰胺(586);

(R)-2-((2-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-5-((2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)氨基甲酰基)吡啶-4-基)氨基)乙基)氨基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯(587);

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-

((S)-1-羟基丁-2-基)氨基)烟酰胺(588);

6-(5-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((S)-1-羟基丁-2-基)氨基)烟酰胺(589);

6-(6-氨基-5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((S)-2-氟丙基)氨基)烟酰胺(590);

6-(6-氨基-5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((R)-2-氟丙基)氨基)烟酰胺(591);

(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(丙基氨基)烟酰胺(592);

(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(2-甲氧基-2-甲基丙基)氨基)烟酰胺(593);

6-(5-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(2-羟基-3-甲基丁基)氨基)烟酰胺(594);

(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(3-氟丙基)氨基)烟酰胺(595);

6-(5-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(2-羟基-3-甲基丁基)氨基)烟酰胺(596);

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(2-羟基-3-甲基丁基)氨基)烟酰胺(597);

(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(2-(二氟甲氧基)乙基)氨基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(598);

(R)-6-(6-氨基-5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(3-氟-3-甲基丁基)氨基)烟酰胺(599);

(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(3-氟-3-甲基丁基)氨基)烟酰胺(600);

(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(2-(二氟甲氧基)-2-甲基丙基)氨基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(601);

6-(5-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((R)-2-氟丁基)氨基)烟酰胺(602);

(R)-6-(5-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(2-(二氟甲氧基)-2-甲基丙基)氨基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(603);

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(3-氟丁基)氨基)烟酰胺(604);

(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(环丙基甲基)氨基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(605);

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((1R,4R)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)氨基)烟酰胺(606);

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((1S,4S)-4-羟基-4-甲基环己基)氨基)烟酰胺(607);

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((1R,4R)-4-羟基-4-甲基环己基)氨基)烟酰胺(608);

6-(5-氟-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((3-羟基环戊基)氨基)烟酰胺(609);

6-(5-氟-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((3-羟基环戊基)氨基)烟酰胺(610);

6-(5-氟-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((3-羟基环戊基)氨基)烟酰胺(611);

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((1R,3S)-3-(2-羟基丙-2-基)环己基)氨基)烟酰胺(612);

(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((4-羟基二环[2.2.1]庚-1-基)氨基)烟酰胺(613);

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-((3,3-二氟环戊基)氨基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(614);

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-((3,3-二氟环戊基)氨基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(615);

(R)-6-(5-氰基-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(环丙基氨基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(616);

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((1S,3S)-3-(2-羟基丙-2-基)环戊基)氨基)烟酰胺(617);

6-(5-氟-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((3-氟环戊基)氨基)烟酰胺(618);

6-(5-氟-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((3-氟环戊基)氨基)烟酰胺(619);

6-(5-氟-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((3-氟环戊基)氨基)烟酰胺(620);

6-(5-氟-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((3-氟环戊基)氨基)烟酰胺(621);

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((1R,4R)-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)环己基)氨基)烟酰胺(622);

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(((1R,4R)-4-(环丙基甲酰氨基)环己基)氨基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(623);

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((1R,5S)-3-羟基金刚烷-1-基)氨基)烟酰胺(624);

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((3-氟环戊基)氨基)烟酰胺(625);

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((3-氟环戊基)氨基)烟酰胺(626);

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-

((3-氟环戊基)氨基)烟酰胺(627)；

6-(5-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((1S,3S)-3-(2-羟基丙-2-基)环戊基)氨基)烟酰胺(628)；

6-(6-氨基-5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(((1R,2R)-2-氟环己基)氨基)-N-((1R,4R)-4-(甲基氨甲酰基)环己基)烟酰胺(629)；

6-(6-氨基-5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(((1S,2S)-2-氟环己基)氨基)-N-((1R,4S)-4-(甲基氨甲酰基)环己基)烟酰胺(630)；

(R)-6-(6-氨基-5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(环丙基氨基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(631)；

6-(6-氨基-5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((1R,5S)-3-羟基金刚烷-1-基)氨基)烟酰胺(632)；

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(((1R,4R)-4-(2,2-二氟乙酰氨基)环己基)氨基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(633)；

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((1R,4R)-4-(2-氟苯甲酰氨基)环己基)氨基)烟酰胺(634)；

(R)-4-(二环[1.1.1]戊-2-基氨基)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(635)；

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2,3-二氟-3-甲基丁基)-4-(((1R,5S)-3-羟基金刚烷-1-基)氨基)烟酰胺(636)；

(R)-6-(6-氨基-5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(二环[1.1.1]戊-1-基氨基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(637)；

4-((3-氨基环戊基)氨基)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(638)；

4-((3-氨基环戊基)氨基)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(639)；

4-((3-氨基环戊基)氨基)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(640)；

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((1R,4R)-4-(异丙基氨甲酰基)环己基)氨基)烟酰胺(641)；

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((1R,2R)-2-(羟基甲基)环丙基)氨基)烟酰胺(642)；

6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((1R,2R)-2-(羟基甲基)环丙基)氨基)烟酰胺(643)；

(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-((3,3-二氟环丁基)氨基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(644)；

6-(5-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((1R,2R)-2-(羟基甲基)环丙基)氨基)烟酰胺(645)；及

6-(5-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((1R,2R)-2-(羟基甲基)环丙基)氨基)烟酰胺(646)。

9. 一种药物组合物,其包含一或多种权利要求1至6中任一项的化合物及药用载体或稀释剂。

10. 权利要求1至8中任一项的化合物在制备用于治疗炎性疾病或自身免疫性疾病的药物中的用途,其中该疾病选自克罗恩病、溃疡性结肠炎、哮喘、移植物抗宿主病、同种异体移植物排斥、慢性阻塞性肺病、格雷夫斯病、类风湿性关节炎、全身性红斑狼疮、狼疮性肾炎、皮肤狼疮、牛皮癣、隐热蛋白相关周期性综合征、TNF受体相关周期性综合征、家族性地中海热、成人斯蒂尔病、全身型幼年特发性关节炎、多发性硬化、神经性疼痛、痛风及痛风性关节炎。

11. 权利要求1至8中任一项的化合物在制备用于治疗炎性疾病或自身免疫性疾病的药物中的用途。

经杂芳基取代的烟酰胺化合物

[0001] 对相关申请的交叉引用

[0002] 本申请主张于2014年1月3日提交的美国申请61/923,403的权益,其全文并入本申请中。

技术领域

[0003] 本申请大体上涉及可用作激酶抑制剂(包括对IRAK-4的调节)的经杂芳基取代的烟酰胺化合物。本申请提供经杂芳基取代的烟酰胺化合物、包含此类化合物的组合物及其使用方法。本申请还涉及可用于治疗与激酶调节相关的病症的含有至少一种本申请化合物的药物组合物及在哺乳动物中抑制激酶(包括IRAK-4)活性的方法。

背景技术

[0004] Toll/IL-1受体家族成员是炎症及宿主抗性的重要调控物。Toll样受体(TLR)家族识别来源于感染性生物体(包括细菌、真菌、寄生虫及病毒)的分子模式(综述于Kawai,T.等人,Nature Immunol.,11:373-384(2010)中)。结合至该受体的配体诱导承接分子的二聚化并将其募集至该受体中称为Toll/IL-1受体(TIR)结构域的保守细胞质基序。除TLR3外,所有TLR均募集承接分子MyD88。IL-1受体家族亦含有细胞质TIR基序并在配体结合后募集MyD88(综述于Sims,J.E.等人,Nature Rev.Immunol.,10:89-102(2010)中)。

[0005] 丝氨酸/苏氨酸激酶的IRAK家族成员经由与MyD88相互作用而募集至该受体。该家族由四个成员构成。若干条证据表明IRAK4在经由MyD88依赖性TLR及IL-1R家族成员引发信号传导中发挥重要且非冗余的作用。结构数据确认IRAK4与MyD88直接相互作用且随后将IRAK1或IRAK2募集至该受体复合物以促进下游信号传导(Lin,S.等人,Nature,465:885-890(2010))。IRAK4直接磷酸化IRAK1以促进下游信号传导至E3泛素连接酶TRAF6,从而活化丝氨酸/苏氨酸激酶TAK1并随后活化NF κ B路径及MAPK级联(Flannery,S.等人,Biochem.Pharmacol.,80:1981-1991(2010))。鉴定了缺乏IRAK4表达的人类患者子集(Picard,C.等人,Science,299:2076-2079(2003))。来自这些患者的细胞对除TLR3外的所有TLR激动剂及IL-1家族成员(包括IL-1 β 及IL-18)无应答(Ku,C.等人,J.Exp.Med.,204:2407-2422(2007))。小鼠中IRAK4的缺失导致IL-1、IL-18及除TLR3外的所有TLR依赖性应答的重度阻断(Suzuki,N.等人,Nature,416:750-754(2002))。相反地,IRAK1(Thomas,J.A.等人,J.Immunol.,163:978-984(1999);Swanek,J.L.等人,J.Immunol.,164:4301-4306(2000))或IRAK2(Wan,Y.等人,J.Biol.Chem.,284:10367-10375(2009))的缺失导致信号传导的部分损失。另外,IRAK4是IRAK家族中唯一已显示其激酶活性为引发信号传导所需的成员。用激酶无活性突变体(KDKI)替代小鼠基因组中的野生型IRAK4损害经由所有MyD88依赖性受体(包括IL-1、IL-18及除TLR3外的所有TLR)的信号传导(Koziczak-Holbro,M.等人,J.Biol.Chem.,282:13552-13560(2007);Kawagoe,T.等人,J.Exp.Med.,204:1013-1024(2007);及Fraczek,J.等人,J.Biol.Chem.,283:31697-31705(2008))。

[0006] 与野生型动物相比,IRAK4KDKI小鼠在下列疾病的小鼠模型中显示出大幅降低的

疾病严重程度:多发性硬化(Staschke,K.A.等人,J.Immunol.,183:568-577(2009))、类风湿性关节炎(Koziczak-Holbro,M.等人,Arthritis Rheum.,60:1661-1671(2009))、动脉粥样硬化(Kim,T.W.等人,J.Immunol.,186:2871-2880(2011)及Rekhter,M.等人,Biochem.Biophys.Res.Comm.,367:642-648(2008))及心肌梗塞(Maekawa,Y.等人,Circulation,120:1401-1414(2009))。如所述那样,IRAK4抑制剂将阻断所有MyD88依赖性信号传导。已显示MyD88依赖性TLR促成多发性硬化、类风湿性关节炎、心血管疾病、代谢综合征、败血症、全身性红斑狼疮、炎性肠病(包括克罗恩病及溃疡性结肠炎)、自身免疫性葡萄膜炎、哮喘、变态反应、I型糖尿病及同种异体移植排斥的发病机制(Keogh,B.等人,Trends Pharmacol.Sci.,32:435-442(2011);Mann,D.L.,Circ.Res.,108:1133-1145(2011);Horton,C.G.等人,Mediators Inflamm.,Article ID 498980(2010),doi:10.1155/2010/498980;Goldstein,D.R.等人,J.Heart Lung Transplant.,24:1721-1729(2005);及Cario,E.,Inflamm.Bowel Dis.,16:1583-1597(2010))。已鉴定了弥漫性大B细胞淋巴瘤中对IRAK4抑制敏感的致癌活性MyD88突变(Ngo,V.N.等人,Nature,470:115-121(2011))。全基因组测序亦鉴定了与慢性淋巴性白血病相关的MyD88突变,这表明IRAK4抑制剂亦可用于治疗白血病(Puente,X.S.等人,Nature,475:101-105(2011))。

[0007] 除阻断TLR信号传导外,IRAK4抑制剂亦会阻断IL-1家族成员的信号传导。已显示中和IL-1在多种疾病中是有效的,包括痛风;痛风性关节炎;2型糖尿病;自身炎症性疾病,包括隐热蛋白(cryopyrin)相关周期性综合征(CAPS)、TNF受体相关周期性综合征(TRAPS)、家族性地中海热(FMF)、成人斯蒂尔病;全身型幼年特发性关节炎;中风;移植物抗宿主病(GVHD);郁积型多发性骨髓瘤;复发性心包炎;骨关节炎;肺气肿(Dinareello,C.A.,Eur.J.Immunol.,41:1203-1217(2011)及Couillin,I.等人,J.Immunol.,183:8195-8202(2009))。在阿尔茨海默病的小鼠模型中,阻断IL-1受体改善了认知缺陷、削弱了 τ 病理学并减少了淀粉样蛋白- β 的寡聚形式(Kitazawa,M.等人,J.Immunol.,187:6539-6549(2011))。亦已显示IL-1与适应性免疫密切相关,这驱动TH17效应子T细胞子集的分化(Chung,Y.等人,Immunity,30:576-587(2009))。因此,预计IRAK4抑制剂在TH17相关疾病(包括多发性硬化、牛皮癣、炎性肠病、自身免疫性葡萄膜炎及类风湿性关节炎)中具有效力(Wilke,C.M.等人,Trends Immunol.,32:603-661(2011))。

[0008] W02013/106612、W02013/106614及W02013/106641公开了可用作激酶抑制剂(包括对IRAK4的调节)的经取代的吡啶基化合物。

[0009] 鉴于可受益于涉及调节蛋白激酶的治疗的病症,显而易见的是,能够调节蛋白激酶(例如IRAK-4)的新化合物及使用这些化合物的方法可对众多患者提供实质治疗益处。

[0010] 本申请涉及新一类经杂芳基取代的烟酰胺化合物,其被发现是蛋白激酶(包括IRAK-4)的有效抑制剂。提供这些化合物以用作具有对其可药性重要的所需稳定性、生物利用度、治疗指数及毒性值的药物。

发明内容

[0011] 本申请提供可用作IRAK-4抑制剂且可用于治疗增殖性疾病、变应性疾病、自身免疫性疾病及炎症疾病的式(I)化合物或其立体异构体、互变异构体、药用盐、溶剂化物或前药。

[0012] 本申请亦提供药物组合物,其包含药用载体及本申请化合物或其立体异构体、互变异构体、药用盐、溶剂化物或前药中的至少一种。

[0013] 本申请亦提供抑制IRAK-4的方法,其包括向需要该治疗的宿主给药治疗有效量的本申请化合物或其立体异构体、互变异构体、药用盐、溶剂化物或前药中的至少一种。

[0014] 本申请亦提供治疗增殖性、代谢性、变应性、自身免疫性及炎性疾病的方法,其包括向需要该治疗的宿主给药治疗有效量的本申请化合物或其立体异构体、互变异构体、药用盐、溶剂化物或前药中的至少一种。

[0015] 一个实施方案提供用于治疗炎性及自身免疫性疾病的方法,其中治疗炎性疾病是更优选的。具体地,炎性及自身免疫性疾病包括但不限于克罗恩病、溃疡性结肠炎、哮喘、移植物抗宿主病、同种异体移植物排斥、慢性阻塞性肺病、格雷夫斯病、类风湿性关节炎、全身性红斑狼疮、狼疮性肾炎、皮肤狼疮、牛皮癣、隐热蛋白相关周期性综合征(CAPS)、TNF受体相关周期性综合征(TRAPS)、家族性地中海热(FMF)、成人斯蒂尔病、全身型幼年特发性关节炎、多发性硬化、神经性疼痛、痛风及痛风性关节炎。

[0016] 一个实施方案提供治疗痛风及痛风性关节炎的方法。

[0017] 替代性优选实施方案为治疗代谢性疾病(包括2型糖尿病及动脉粥样硬化)的方法。

[0018] 本申请亦提供用于疗法的本申请化合物或其立体异构体、互变异构体、药用盐、溶剂化物或前药。

[0019] 本申请亦提供本申请化合物或其立体异构体、互变异构体、药用盐、溶剂化物或前药在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

[0020] 本申请亦提供用于制备本申请化合物或其立体异构体、互变异构体、药用盐、溶剂化物或前药的方法及中间体。

[0021] 随着公开内容的继续以展开形式阐述本申请这些及其它特征。

附图说明

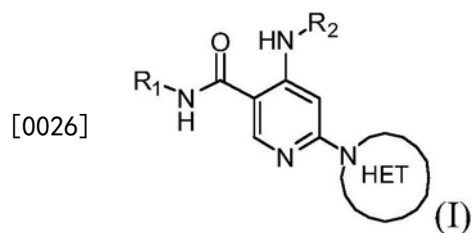
[0022] 通过参考下述附图来阐释本申请。

[0023] 图1显示了实施例133的化合物的N-1形式的实验(于约25℃)及模拟(于296K)PXRD图($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1.5418\text{\AA}$)。

[0024] 图2显示了实施例133的化合物的N-2形式的实验(于约25℃)及模拟(于296K)PXRD图($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1.5418\text{\AA}$)。

具体实施方式

[0025] 本申请第一个方面提供至少一种式(I)化合物或其盐:



[0027] 其中

[0028] HET为选自以下的杂芳基:吡唑基、吡啶基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、吡咯并[2,3-d]吡啶基、吡唑并[3,4-b]吡啶基、吡唑并[3,4-d]吡啶基、2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、咪唑并[4,5-b]吡啶基及嘌呤基,其中该杂芳基经 R_a 及 R_b 取代;

[0029] R_a 为H、F、Cl、Br、-CN、-OH、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 氟代烷基、 C_{1-4} 羟基烷基、 C_{1-4} 烷氧基、-NH₂、-NH(C_{1-4} 烷基)、-N(C_{1-4} 烷基)₂、-NH(C_{1-4} 羟基烷基)、-NH(C_{1-4} 氟代烷基)、-NH(C_{1-6} 羟基-氟代烷基)、-C(O)NH₂、-CH₂NHC(O)(C_{1-6} 烷基)、-CH₂NHC(O)(C_{1-6} 羟基烷基)、-CH₂NHC(O)NH(C_{1-6} 烷基)、-CH₂NHC(O)NHCH₂(苯基)、-CH₂NHC(O)N(C_{1-4} 烷基)₂、-CH₂NHC(O)O(C_{1-4} 烷基)、-CH₂NHC(O)(C_{3-6} 环烷基)、-CH₂NHC(O)(四氢呋喃基)、-CH₂NHC(O)CH₂(C_{3-6} 环烷基)、-CH₂NHC(O)CH₂(四氢吡喃基)、-CH₂NHC(O)CH₂(苯基)、-NHC(O)(C_{1-4} 烷基)、吡咯烷基、羟基吡咯烷基或哒嗪基;

[0030] R_b 为H或-NH₂;

[0031] R_1 为:

[0032] (i) C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氟代烷基、 C_{1-6} 羟基烷基、 C_{1-8} 羟基-氟代烷基、-(C_{1-6} 亚烷基)O(C_{1-4} 烷基)、-(C_{1-6} 亚烷基)O(C_{1-4} 氟代烷基)、-(C_{1-6} 氟代亚烷基)O(C_{1-4} 烷基)、-(C_{1-6} 氟代亚烷基)O(C_{1-4} 氟代烷基)、-(C_{1-4} 氟代亚烷基)C(C_{3-6} 环烷基)₂(OH)、-(C_{1-4} 亚烷基)NHC(O)(C_{1-4} 亚烷基)OC(O)(C_{1-3} 烷基)、-(C_{1-6} 亚烷基)NHS(O)₂(C_{1-4} 烷基)、-(C_{1-6} 亚烷基)P(O)(C_{1-4} 烷氧基)₂、-(C_{1-6} 氟代亚烷基)NH(C_{1-4} 烷基)、-(C_{1-6} 亚烷基)C(O)NH(C_{1-4} 烷基)、-(C_{1-6} 氟代亚烷基)C(O)NH(C_{1-4} 烷基)、-(C_{1-6} 氟代亚烷基)C(O)NH(C_{1-4} 羟基烷基)或-(C_{1-6} 氟代亚烷基)OP(O)(OH)₂;

[0033] (ii) -(C_{1-3} 亚烷基) R_x 、-(C_{1-3} 氟代亚烷基) R_x 、-(C_{1-3} 亚烷基)C(O) R_x 、-(C_{1-3} 亚烷基)C(O)NHR_x、-(C_{1-3} 氟代亚烷基)C(O) R_x 或-CH₂CF= (四氢吡喃基),其中 R_x 为选自以下的环状基团: C_{3-6} 环烷基、四唑基、1,1-二氧化四氢噻吩基、1,1-二氧化硫吗啉基、噁二唑基、哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、氧杂环丁基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、吡啶基、咪唑基、吗啉基、苯基及三嗪基,其中每个环状基团经0至3个独立选自以下的取代基取代:F、-OH、-CH₃、-C(CH₂)₂OH、-OCH₃、-C(O)CH₂CN、-S(O)₂CH₃、-S(O)₂NH₂、-NHC(O)CH₃、-N(S(O)₂CH₃)₂、-CH₂CH₂(乙酰氨基苯基)、-CH₂CH₂(甲氧基苯基)、-CH₂CH₂(氨基磺酰基苯基)、氧杂环丁基、苄基及吗啉基;

[0034] (iii) C_{3-6} 环烷基或 C_{4-6} 环烯基,其各自经0至3个独立选自以下的取代基取代:F、-OH、-CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、-S(C_{1-3} 烷基)、-NO₂、-S(O)₂(C_{1-3} 烷基)、 C_{1-4} 羟基烷基、-C(C_{1-3} 烷基)(OH)(C_{3-6} 环烷基)、-CH₂C(O)NH(C_{1-3} 烷基)、-NHC(O)(C_{1-3} 烷基)、-NHC(O)(C_{1-4} 羟基烷基)、-C(O)NH(C_{1-3} 烷基)、-C(O)NH(C_{1-3} 氟代烷基)、-C(O)NH(C_{3-6} 环烷基)、-NHC(O)O(C_{1-3} 烷基)、-NHS(O)₂(C_{1-3} 烷基)、吡啶基、咪唑基、吡唑基、甲基咪唑基、甲基吡唑基及噻唑基;

[0035] (iv) 四氢吡喃基、哌啶基、吡唑基、苯基、吡啶基或嘧啶基,其各自经0至1个选自以下的取代基取代:-OH、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氟代烷基、 C_{1-4} 羟基烷基、 C_{1-3} 烷氧基、-C(O)(C_{1-4} 烷基)、-S(O)₂(C_{1-4} 烷基)、-S(O)₂NH(C_{1-4} 烷基)、-NH(C_{1-3} 烷基)、-N(C_{1-3} 烷基)₂、-O(C_{1-3} 亚烷基)N(C_{1-3} 烷基)₂、-CH₂(吗啉基)、氮杂环丁基、氧杂环丁基、四氢吡喃基、吗啉基、哌嗪基、哌啶基、甲基哌嗪基、甲氧基哌啶基、吡啶基、嘧啶基、甲基磺酰基氮杂环丁基及-C(O)(甲基磺酰基氮杂环丁基);或

[0036] (v) 吡咯并[2,3-c]吡啶基、二环[2.2.1]庚-1-醇、四氢苯并[d]噻唑-2-胺或1,3-二氮杂螺[4.5]癸-2,4-二酮;且

[0049] (i) $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHFCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHFCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{CH}_3)_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHFCH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{环丙基})_2(\text{OH})$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHFCH}(\text{OH})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHFCH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{CH}_3)_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{CH}_3)_2\text{OCD}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{CH}_3)_2\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{CH}_3)_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHFCH}(\text{CH}_3)\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$ 或 $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{CH}_3)_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$;

[0050] (ii) $-(\text{C}_{1-3}\text{亚烷基})\text{R}_x$ 、 $-(\text{C}_{1-2}\text{氟代亚烷基})\text{R}_x$ 、 $-(\text{C}_{1-2}\text{亚烷基})\text{C}(\text{O})\text{R}_x$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHR}_x$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{O})\text{R}_x$ 或 $-\text{CH}_2\text{CF}=(\text{四氢吡喃基})$ ，其中 R_x 为选自以下的环状基团：环丙基、环戊基、环己基、四唑基、1,1-二氧化四氢噻吩基、1,1-二氧化硫吗啉基、噁二唑基、哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、氧杂环丁基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、吡啶基、咪唑基、吗啉基、苯基及三嗪基，其中每个环状基团经0至3个独立选自以下的取代基取代： F 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{乙酰氨基苯基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{甲氧基苯基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{氨磺酰基苯基})$ 、氧杂环丁基、苄基及吗啉基；

[0051] (iii) 环丙基、环戊基、环戊烯基或环己基，其各自经0至2个独立选自以下的取代基取代： F 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})(\text{环丙基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCD}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{环丙基})$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、吡啶基、甲基咪唑基、甲基吡唑基及噻唑基；

[0052] (iv) 四氢吡喃基、哌啶基、吡唑基、苯基、吡啶基或嘧啶基，其各自经0至1个选自以下的取代基取代： $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2(\text{吗啉基})$ 、氧杂环丁基、四氢吡喃基、吗啉基、哌嗪基、甲基哌嗪基、甲氧基哌啶基、嘧啶基、甲基磺酰基氮杂环丁基及 $-\text{C}(\text{O})(\text{甲基磺酰基氮杂环丁基})$ ；或

[0053] (v) 吡咯并[2,3-c]吡啶基、二环[2.2.1]庚-1-醇、四氢苯并[d]噻唑-2-胺或1,3-二氮杂螺[4.5]癸-2,4-二酮；且

[0054] R_2 为：

[0055] (i) $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}=\text{CHC}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHFCH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHFCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHFCH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CHFCH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{FCH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{F})\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$ ；

[0056] (ii) $-\text{CH}_2$ (氮杂环丁基)、 $-\text{CH}_2$ (环丙基)、 $-\text{CH}_2$ (氟环丁基)、 $-\text{CH}_2$ (羟基环丁基)、 $-\text{CH}_2$ (氧杂环丁基)、 $-\text{CH}_2$ (甲基氧杂环丁基)、 $-\text{CH}_2$ (噁唑基)、 $-\text{CH}_2$ (甲基吡啶基)、 $-\text{CH}_2$ (四氢吡喃基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ (甲基吗啉基)、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ (环丙基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ (吗啉基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$ (吗啉基) 或 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$ (吗啉基)；

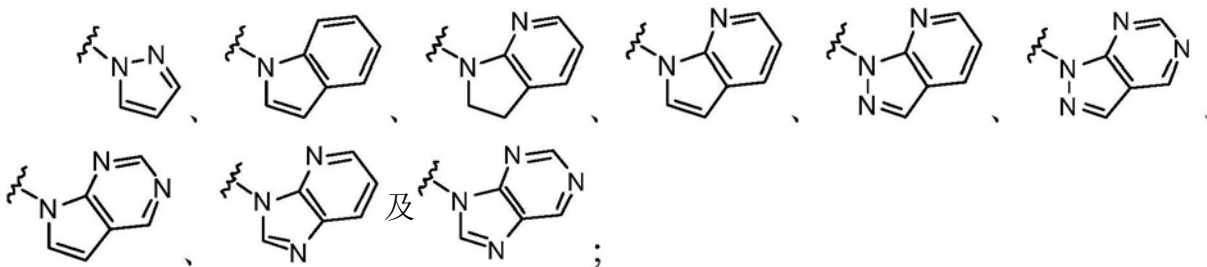
[0057] (iii) C_{3-6} 环烷基, 其经 0 至 3 个独立选自以下的取代基取代: F 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{NH}$ (氧杂环丁基)、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CHF}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})$ (环丙基)、 $-\text{NHC}(\text{O})$ (氟苯基) 及咪唑基; 氮杂环丁基, 其经 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、氟嘧啶基或氯嘧啶基取代; 四氢呋喃基, 其经 0 至 2 个独立选自 F 及 $-\text{OH}$ 的取代基取代; 吡咯烷基, 其经 0 至 1 个选自以下的取代基取代: $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})$ (二氟苯基)、嘧啶基、氟嘧啶基及甲氧基嘧啶基; 哌啶基, 其经 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、苯基或氟嘧啶基取代; 四氢吡喃基、氟四氢吡喃基或氧杂环丁基;

[0058] (iv) 金刚烷基、羟基金刚烷基、苯并[d]咪唑基、苯并[d]噁唑基、苯并[d]三唑基、苯并噻唑基、二环[1.1.1]戊基或羟基-二环[2.2.1]庚基; 或

[0059] (v) 苯基, 其经 1 至 2 个独立选自以下的取代基取代: F 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、吡唑基、甲基吡唑基、咪唑基、三唑基、甲基四唑基及乙基四唑基; 吡唑基, 其经 1 至 2 个独立选自以下的取代基取代: $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHFCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、环丙基、氧杂环丁基、苯基、嘧啶基、氟嘧啶基及四氢吡喃基; 甲基噻二唑基、羟基丙基噻唑基或呋唑基。

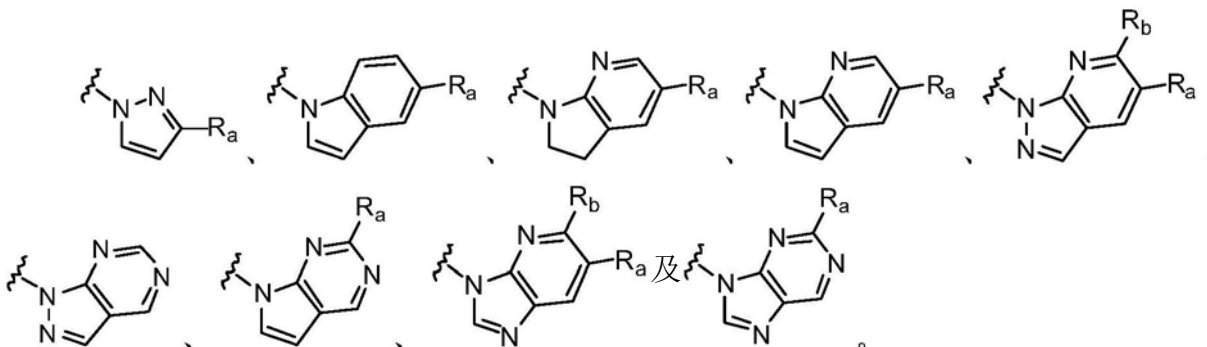
[0060] 一个实施方案提供式 (I) 化合物或其盐, 其中 HET 为选自以下的杂芳基:

[0061]

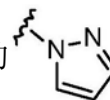


[0062] 其中该杂芳基中的每个都经 R_a 及 R_b 取代; 且 R_1 、 R_2 、 R_a 及 R_b 定义于第一个方面中。此实施方案包括其中 Q 选自以下的化合物:

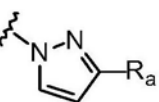
[0063]



[0064] 一个实施方案提供式 (I) 化合物或其盐, 其中Q为经 R_a 及 R_b 取代的吡唑基; 且 R_1 、 R_2 、 R_a 及 R_b 定义于第一个方面中。此实施方案包括其中Q为经 R_a 及 R_b 取代的



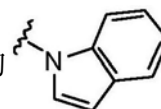
其中Q为



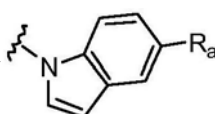
的化合物。此实施方案亦包括化合物, 其中 R_a 为吡嗪基; R_b 为H; R_1 为 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$; 且 R_2 为 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 。

[0065] 一个实施方案提供式 (I) 化合物或其盐, 其中Q为经 R_a 及 R_b 取代的咪唑基; 且 R_1 、 R_2 、

R_a 及 R_b 定义于第一个方面中。此实施方案包括其中Q为经 R_a 及 R_b 取代的



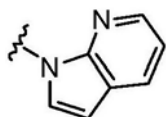
物; 及其中Q为



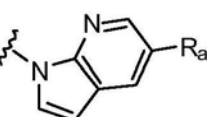
的化合物。此实施方案亦包括化合物, 其中 R_a 为Cl或 $-\text{CN}$; R_b 为

H; R_1 为 $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 或经 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ 取代的环己基。

[0066] 一个实施方案提供式 (I) 化合物或其盐, 其中Q为经 R_a 及 R_b 取代的吡咯并[2,3-b]吡啶基; 且 R_1 、 R_2 、 R_a 及 R_b 定义于第一个方面中。此实施方案包括其中Q为经 R_a 及 R_b 取代的



的化合物; 及其中Q为



的化合物。此实施方案亦包括化合物, 其

中 R_a 为H、F、Cl、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{NHCH}_2$ (苯基)、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})$ (环丙基)、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})$ (四氢呋喃基)、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2$ (四氢吡喃基)、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2$ (环戊基)、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2$ (环己基)、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2$ (苯基)或 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{NHCH}_2$ (苯基); R_b 为H;

[0067] R_1 为:

[0068] (i) $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{CH}_3)_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHFCH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHFCH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{CH}_3)_2\text{OCD}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{CH}_3)_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHFCH}(\text{CH}_3)\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{O})\text{NHCH}_3$;

[0069] (ii) $-(\text{C}_{1-2}\text{氟代亚烷基})R_x$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})R_x$ 或 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHR}_x$, 其中 R_x 为选自以下的环状基团: 环丙基、哌嗪基、氧杂环丁基及苯基, 其中每个环状基团经0至3个独立选自 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 及 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 的取代基取代;

[0070] (iii) 环戊基或环己基, 其各自经1至2个独立选自以下的取代基取代: F、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})$ (环丙基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCD}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ (环丙基)、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、吡啶基、甲基咪唑基、甲基吡唑基及噻唑基;

[0071] (iv) 哌啶基, 其经 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 取代; 或

[0072] (v) 二环[2.2.1]庚-1-醇、四氢苯并[d]噻唑-2-胺或1,3-二氮杂螺[4.5]癸-2,4-二酮; 且

[0073] R_2 为:

[0074] (i) $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}=\text{CHC}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHFCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CHFCH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{F})\text{CH}_2\text{OH}$ 或 $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$;

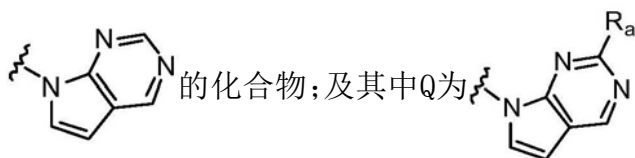
[0075] (ii) $-\text{CH}_2$ (氮杂环丁基)、 $-\text{CH}_2$ (氟环丁基)、 $-\text{CH}_2$ (羟基环丁基)、 $-\text{CH}_2$ (氧杂环丁基)、 $-\text{CH}_2$ (甲基氧杂环丁基)、 $-\text{CH}_2$ (甲基吡啶基)、 $-\text{CH}_2$ (四氢吡喃基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ (甲基吗啉基)、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ (环丙基)或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ (吗啉基);

[0076] (iii) C_{3-6} 环烷基,其经0至3个独立选自以下的取代基取代: F 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CF}_3$ 及咪唑基;氮杂环丁基,其经 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 或氟嘧啶基取代;四氢呋喃基,其经0至2个独立选自 F 及 $-\text{OH}$ 的取代基取代;吡咯烷基,其经0至1个选自以下的取代基取代: $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 及氟嘧啶基;哌啶基,其经 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 或苯基取代;四氢吡喃基、氟四氢吡喃基或氧杂环丁基;

[0077] (iv) 金刚烷基、苯并[d]咪唑基、苯并[d]噁唑基、苯并[d]三唑基、苯并噻唑基或羟基-二环[2.2.1]庚基;或

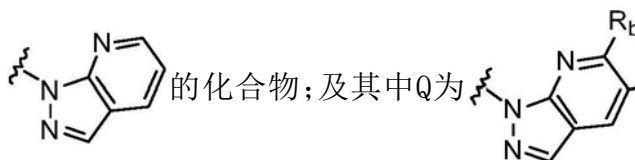
[0078] (v) 苯基,其经1至2个独立选自以下的取代基取代: F 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、吡唑基、咪唑基、三唑基、甲基四唑基及乙基四唑基;吡唑基,其经1至2个独立选自以下的取代基取代: $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 及四氢吡喃基;或吡唑基。

[0079] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中 Q 为经 R_a 及 R_b 取代的吡咯并[2,3-d]嘧啶基;且 R_1 、 R_2 、 R_a 及 R_b 定义于第一个方面中。此实施方案包括其中 Q 为经 R_a 及 R_b 取代的



为 H 、 $-\text{NH}_2$ 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 或羟基吡咯烷基; R_b 为 H ; R_1 为 $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 或经 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ 取代的环己基;且 R_2 为 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、环丙基、四氢吡喃基或 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$ (吗啉基)。

[0080] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中 Q 为经 R_a 及 R_b 取代的吡唑并[3,4-b]吡啶基;且 R_1 、 R_2 、 R_a 及 R_b 定义于第一个方面中。此实施方案包括其中 Q 为经 R_a 及 R_b 取代的



中 R_a 为 F 、 Cl 、 Br 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; R_b 为 H 或 $-\text{NH}_2$;

[0081] R_1 为:

[0082] (i) $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHFCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHFCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHFC}$

(CH₃)₂F、-CH₂CH₂CH(OH)CH₃、-CH₂CH₂C(CH₃)₂OH、-CH₂CHFC(CH₃)₂OH、-CH₂CF₂C(CH₃)₂OH、-CH₂CHFC(环丙基)₂(OH)、-CH₂CHFCH(OH)CH(CH₃)₂、-CH₂CH₂OCH₂CH₃、-CH₂CHFCH₂OCH₃、-CH₂CHFC(CH₃)₂OCH₃、-CH₂CHFC(CH₃)₂OCD₃、-CH₂CHFC(CH₃)₂OCH₂CH₃、-CH₂CH₂C(O)OCH₃、-CH₂CH₂NHS(O)₂CH₃、-CH₂CH₂CH(CH₃)NHS(O)₂CH₃、-CH₂CH₂C(CH₃)₂NHS(O)₂CH₃、-CH₂CH₂P(O)(OCH₂CH₃)₂、-CH₂CHFC(O)NHCH₃、-CH₂CH₂C(O)NHCH₂CH₃、-CH₂CHFC(O)NHCH(CH₃)₂、-CH₂CHFC(O)NHCH(CH₃)CH₂OH或-CH₂CHFC(CH₃)₂OP(O)(OH)₂;

[0083] (ii) -(C₁₋₃亚烷基)R_x、-(C₁₋₂氟代亚烷基)R_x、-(C₁₋₂亚烷基)C(O)R_x、-CH₂CHFC(O)R_x或-CH₂CF=(四氢吡喃基),其中R_x为环状基团,其选自环丙基、环戊基、环己基、四唑基、1,1-二氧化四氢噻吩基、1,1-二氧化硫吗啉基、噁二唑基、哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、氧杂环丁基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、吡啶基、咪唑基、吗啉基、苯基及三嗪基,其中每个环状基团经0至3个独立选自以下的取代基取代:F、-OH、-CH₃、-C(CH₂)₂OH、-OCH₃、-C(O)CH₂CN、-S(O)₂CH₃、-S(O)₂NH₂、-NHC(O)CH₃、-N(S(O)₂CH₃)₂、氧杂环丁基及苄基;

[0084] (iii) 环丙基、环戊基、环戊烯基或环己基,其各自经0至1个独立选自以下的取代基取代:-CN、-CH₃、-OCH₃、-S(O)₂CH₃、-C(CH₃)₂OH、-CH₂C(O)NHCH₃、-NHC(O)CH(OH)CH₃、-C(O)NHCD₃、-C(O)NHCH₃、-NHC(O)CH₃及-NHS(O)₂CH₃;

[0085] (iv) 四氢吡喃基、哌啶基、吡唑基、苯基、吡啶基或嘧啶基,其各自经选自以下的取代基取代:-OH、-OCH₃、-CH₂CHF₂、-C(CH₃)₂OH、-CH₂C(CH₃)₂OH、-C(O)CH(CH₃)₂、-S(O)₂CH₃、-S(O)₂CH₂CH₃、-S(O)₂CH(CH₃)₂、-S(O)₂NHCH₃、-S(O)₂NHCH(CH₃)₂、-N(CH₃)₂、-OCH₂CH₂N(CH₃)₂、-CH₂(吗啉基)、氧杂环丁基、四氢吡喃基、吗啉基、哌嗪基、甲基哌嗪基、甲氧基哌啶基、嘧啶基、甲基磺酰基氮杂环丁基及-C(O)(甲基磺酰基氮杂环丁基);或

[0086] (v) 吡咯并[2,3-c]吡啶基或四氢苯并[d]噻唑-2-胺;且

[0087] R₂为:

[0088] (i) -CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₃、-CH₂C(CH₃)₃、-CH(CH₃)CH₂CH₃、-CH(CH₃)CH₂OH、-CH₂CH₂CH(CH₃)OH、-C(CH₃)₂CH₂OH、-CH₂CH(OH)CH(CH₃)₂、-CH(CH₂OH)CH₂CH₃、-CH(CH₂OH)CH(CH₃)₂、-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CH₂CHFCH₃、-CH(CH₃)CF₃、-CH₂CH₂CF₃、-CH(CH₃)CH₂F、-CH₂CH₂CH₂F、-CH₂CHFCH₂CH₃、-CH₂CH₂CHFCH₃、-CH(CH₃)CHFCH₃、-CH(CH₃)CH₂CH₂F、-CH₂CH₂C(CH₃)₂F、-CH₂CF₂C(CH₃)₂OH、-CH₂C(CH₃)FCH₂OH、-CH₂CH₂OCHF₂、-CH₂C(CH₃)OCHF₂、-CH₂C(CH₃)₂OCHF₂、-CH₂C(CH₃)₂OCH₃、-CH₂C(CH₃)₂CH₂NH₂、-CH₂CH₂NHS(O)₂CH₃或-CH₂CH₂NHC(O)OC(CH₃)₂CF₃;

[0089] (ii) -CH₂(环丙基)、-CH₂(氟环丁基)、-CH₂(噁唑基)或-CH₂C(CH₃)₂(吗啉基);

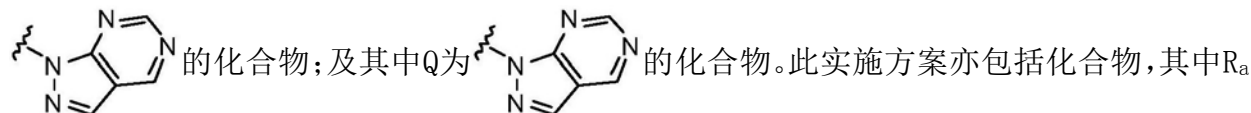
[0090] (iii) C₃₋₆环烷基,其经0至3个独立选自以下的取代基取代:F、-OH、-CH₃、-CH₂OH、-C(CH₃)₂OH、-C(O)NHCH(CH₃)₂、-NH₂、-NH(氧杂环丁基)、-NHC(O)CHF₂、-NHC(O)(环丙基)及-NHC(O)(氟苯基);氮杂环丁基,其经-C(O)OCH₃、-C(O)OCH₂CH₃、氟嘧啶基或氯嘧啶基取代;四氢呋喃基,其经0至2个选自F的取代基取代;吡咯烷基,其经-C(O)(二氟苯基)、嘧啶基、氟嘧啶基或甲氧基嘧啶基取代;哌啶基,其经苯基或氟嘧啶基取代;四氢吡喃基或氧杂环丁基;

[0091] (iv) 羟基金刚烷基、苯并[d]噁唑基、苯并噻唑基、二环[1.1.1]戊基或羟基-二环[2.2.1]庚基;或

[0092] (v) 苯基,其经1至2个独立选自F、-CN、三唑基及甲基四唑基的取代基取代;吡唑基,其经1至2个独立选自以下的取代基取代:-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CHF₂、-

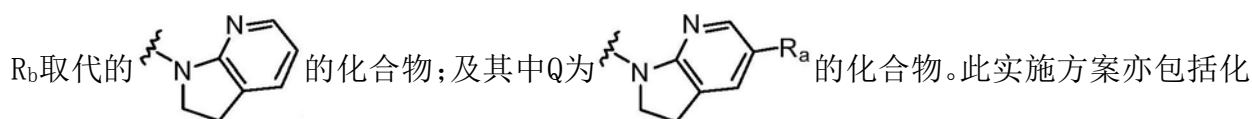
CH_2CHF_2 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、环丙基、氧杂环丁基、苯基、嘧啶基、氟嘧啶基及四氢吡喃基；甲基噻二唑基或羟基丙基噻唑基。

[0093] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中Q为经 R_a 及 R_b 取代的吡唑并[3,4-d]嘧啶基;且 R_1 、 R_2 、 R_a 及 R_b 定义于第一个方面中。此实施方案包括其中Q为经 R_a 及 R_b 取代的



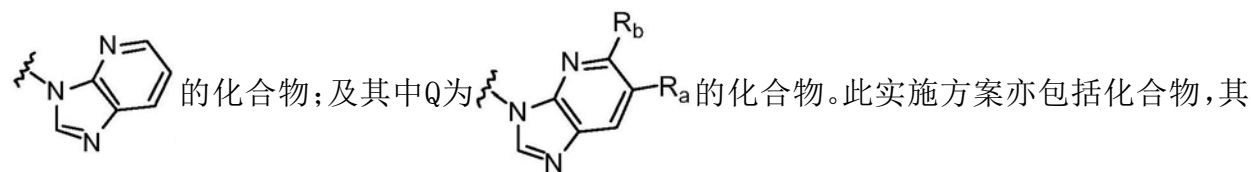
为H或 $-\text{NH}_2$; R_b 为H; R_1 为 $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 或 $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2\text{OH}$;且 R_2 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 或环丙基。

[0094] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中Q为经 R_a 及 R_b 取代的2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基;且 R_1 、 R_2 、 R_a 及 R_b 定义于第一个方面中。此实施方案包括其中Q为经 R_a 及



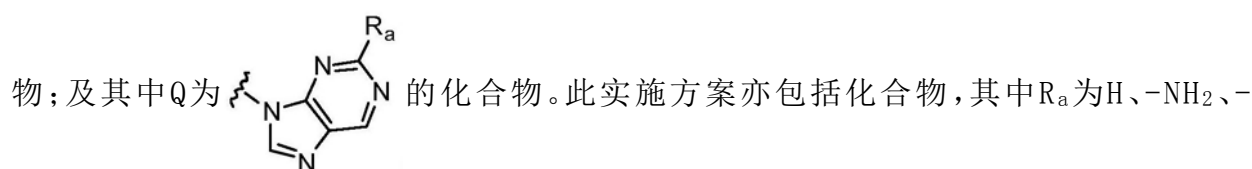
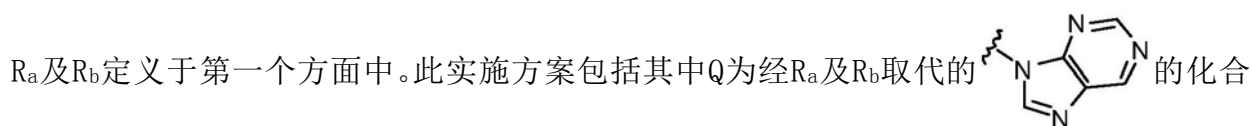
合物,其中 R_a 为 $-\text{CN}$; R_b 为H; R_1 为 $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$;且 R_2 为 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、环丙基或氧杂环丁基。

[0095] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中Q为经 R_a 及 R_b 取代的咪唑并[4,5-b]吡啶基;且 R_1 、 R_2 、 R_a 及 R_b 定义于第一个方面中。此实施方案包括其中Q为经 R_a 及 R_b 取代的



中 R_a 为Cl或 $-\text{CN}$; R_b 为H或 $-\text{NH}_2$; R_1 为 $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{CH}_3)_2\text{F}$ 或 $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$;且 R_2 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 、环丙基、甲基环丙基、环丁基、氧杂环丁基、四氢呋喃基或吡唑基,其经 $-\text{CH}_3$ 、 CHF_2 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CHFCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCHF}_2$ 取代。

[0096] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中Q为经 R_a 及 R_b 取代的嘌呤基;且 R_1 、 R_2 、



物;且其中Q为经 R_a 及 R_b 取代的嘌呤基。此实施方案亦包括化合物,其中 R_a 为H、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 或 $-\text{NHCH}_2\text{CHFC}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$; R_b 为H; R_1 为 $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{CH}_3)_2\text{F}$ 或 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$;且 R_2 为 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 。

[0097] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中Q为吡咯并[2,3-b]吡啶基或吡唑并[3,4-b]吡啶基; R_a 为H、F、Cl、Br、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})$

NHCH₂CH₂CH₂CH₃、-CH₂NHC(O)NHCH₂CH₂CH₃、-CH₂NHC(O)OCH₂CH(CH₃)₂、-CH₂NHC(O)OCH₂CH₃、-CH₂NHC(O)(环丙基)、-CH₂NHC(O)CH₂(环戊基)、-CH₂NHC(O)CH₂(环己基)、-CH₂NHC(O)(四氢呋喃基)、-CH₂NHC(O)CH₂(苯基)、-CH₂NHC(O)CH₂(四氢吡喃基)或-CH₂NHC(O)NHCH₂(苯基);R_b为H或-NH₂;

[0098] R₁为:

[0099] (i) -CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CH₂CH₂CH₃、-CH₂CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₃、-CH₂CH₂CH(CH₃)₂、-CH₂CHFCH₃、-CH₂CH₂CF₂CH₃、-CH₂CHFCH(CH₃)₂、-CH₂CH₂C(CH₃)₂F、-CH₂CHFC(CH₃)₂F、-CH₂CH₂CH(OH)CH₃、-CH₂CH₂C(CH₃)₂OH、-CH₂CHFCH(CH₃)OH、-CH₂CHFC(CH₃)₂OH、-CH₂CF₂C(CH₃)₂OH、-CH₂CHFC(环丙基)₂(OH)、-CH₂CHFCH(OH)CH(CH₃)₂、-CH₂CH₂OCH₂CH₃、-(CH₂)₃OCH(CH₃)₂、-(CH₂)₃OC(CH₃)₃、-CH₂CHFCH₂OCH₃、-CH₂CHFC(CH₃)₂OCH₃、-CH₂CHFC(CH₃)₂OD₃、-CH₂CHFC(CH₃)₂OCHF₂、-CH₂CHFC(CH₃)₂OCH₂CH₃、-CH₂CH₂C(O)OCH₃、-CH₂CH₂NHC(O)C(CH₃)₂OC(O)CH₃、-CH₂CH₂NHS(O)₂CH₃、-CH₂CH₂CH(CH₃)NHS(O)₂CH₃、-CH₂CH₂C(CH₃)₂NHS(O)₂CH₃、-CH₂CH₂P(O)(OCH₂CH₃)₂、-CH₂CHFCH(CH₃)NHCH(CH₃)₂、-CH₂CHFC(O)NHCH₃、-CH₂CH₂C(O)NHCH₂CH₃、-CH₂CHFC(O)NHCH(CH₃)₂、-CH₂CHFC(O)NHCH(CH₃)CH₂OH或-CH₂CHFC(CH₃)₂OP(O)(OH)₂;

[0100] (ii) -(C₁₋₃亚烷基)R_x、-(C₁₋₂氟代亚烷基)R_x、-(C₁₋₂亚烷基)C(O)R_x、-CH₂C(O)NHR_x、-CH₂CHFC(O)R_x或-CH₂CF= (四氢吡喃基),其中R_x为环状基团,其选自环丙基、环戊基、环己基、四唑基、1,1-二氧化四氢噻吩基、1,1-二氧化硫吗啉基、哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、氧杂环丁基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、吡啶基、咪唑基、吗啉基、苯基及三嗪基,其中每个环状基团经0至3个独立选自以下的取代基取代:F、-OH、-CH₃、-C(CH₃)₂OH、-OCH₃、-C(O)CH₂CN、-S(O)₂CH₃、-S(O)₂NH₂、-NHC(O)CH₃、-N(S(O)₂CH₃)₂及氧杂环丁基、苄基;

[0101] (iii) 环丙基、环戊基、环戊烯基或环己基,其各自经0至2个独立选自以下的取代基取代:F、-OH、-CN、-CH₃、-OCH₃、-SCH₃、-NO₂、-S(O)₂CH₃、-C(CH₃)₂OH、-C(CH₃)(OH)(环丙基)、-CH₂C(O)NHCH₃、-NHC(O)CH(OH)CH₃、-C(O)NHCD₃、-C(O)NHCH₃、-C(O)NHCH₂CH₃、-C(O)NH(环丙基)、-NHC(O)CH₃、-NHC(O)OCH₃、-NHS(O)₂CH₃、吡啶基、甲基咪唑基、甲基吡唑基及噻唑基;

[0102] (iv) 四氢吡喃基、哌啶基、吡唑基、苯基、吡啶基或嘧啶基,其各自经0至1个选自以下的取代基取代:-OH、-OCH₃、-CH₂CHF₂、-C(CH₃)₂OH、-CH₂C(CH₃)₂OH、-C(O)CH(CH₃)₂、-S(O)₂CH₃、-S(O)₂CH₂CH₃、-S(O)₂CH(CH₃)₂、-S(O)₂NHCH₃、-S(O)₂NHCH(CH₃)₂、-N(CH₃)₂、-OCH₂CH₂N(CH₃)₂、-CH₂(吗啉基)、氧杂环丁基、四氢吡喃基、吗啉基、哌嗪基、甲基哌嗪基、甲氧基哌啶基、嘧啶基及-C(O)(甲基磺酰基氮杂环丁基);或

[0103] (v) 吡咯并[2,3-c]吡啶基、二环[2.2.1]庚-1-醇、四氢苯并[d]噻唑-2-胺或1,3-二氮杂螺[4.5]癸-2,4-二酮;且

[0104] R₂为:

[0105] (i) -CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₃、-CH₂C(CH₃)₃、-CH(CH₃)CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH(CH₃)₂、-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂、-CH(CH₃)CH₂OH、-CH₂CH₂CH(CH₃)OH、-CH(CH₃)CH₂CH₂OH、-CH₂C(CH₃)₂OH、-C(CH₃)₂CH₂OH、-CH(CH₃)CH(OH)CH₂CH(CH₃)₂、-CH₂CH(OH)CH(CH₃)₂、-CH(CH₂OH)CH(CH₃)₂、-CH=CHC(CH₃)₂OH、-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CH₂CHFCH₃、-CH(CH₃)CF₃、-CH₂CH₂CF₃、-CH(CH₃)CH₂F、-CH₂CH₂CH₂F、-CH₂CHFCH₂CH₃、-CH₂CH₂CHFCH₃、-CH(CH₃)CHFCH₃、-CH(CH₃)CH₂CH₂F、-CH₂CH₂C(CH₃)₂F、-CH₂CHFC(CH₃)₂OH、-CH₂CF₂C(CH₃)₂OH、-CH₂C(CH₃)

FCH₂OH、-CH(CH₂F)CH₂OH、-CH₂CH₂OCHF₂、-CH₂C(CH₃)₂OCHF₂、-CH₂C(CH₃)₂OCH₃、-CH₂C(CH₃)₂CH₂NH₂、-CH₂CHFC(O)NHCH(CH₃)₂、-CH₂CH₂NHS(O)₂CH₃或-CH₂CH₂NHC(O)OC(CH₃)₂CF₃;

[0106] (ii) -CH₂(氮杂环丁基)、-CH₂(环丙基)、-CH₂(氟环丁基)、-CH₂(羟基环丁基)、-CH₂(氧杂环丁基)、-CH₂(甲基氧杂环丁基)、-CH₂(噁唑基)、-CH₂(甲基吡啶基)、-CH₂(四氢吡喃基)、-CH₂CH₂(甲基吗啉基)、-CH(CH₃)(环丙基)、-CH₂CH₂(吗啉基)或-CH₂C(CH₃)₂(吗啉基);

[0107] (iii) C₃₋₆环烷基,其经0至3个独立选自以下的取代基取代:F、-OH、-CH₃、-CH₂OH、-C(CH₃)₂OH、-C(O)NH₂、-C(O)NHCH(CH₃)₂、-NH₂、-NHCH₂CF₃、-NH(氧杂环丁基)、-NHC(O)CHF₂、-NHC(O)(环丙基)、-NHC(O)(氟苯基)及咪唑基;氮杂环丁基,其经-C(O)CH₃、-C(O)OCH₃、-C(O)OCH₂CH₃、-C(O)OC(CH₃)₃、-S(O)₂CH₃、氟嘧啶基或氯嘧啶基取代;四氢呋喃基,其经0至2个独立选自F及-OH的取代基取代;吡咯烷基,其经0至1个选自以下的取代基取代:-C(O)CH₃、-C(O)CH₂CF₃、-C(O)CH₂CN、-C(O)OCH₃、-S(O)₂CH₃、-C(O)(二氟苯基)、嘧啶基、氟嘧啶基及甲氧基嘧啶基;哌啶基,其经-S(O)₂CH₃、苯基或氟嘧啶基取代;四氢吡喃基、氟四氢吡喃基或氧杂环丁基;

[0108] (iv) 金刚烷基、羟基金刚烷基、苯并[d]咪唑基、苯并[d]噁唑基、苯并[d]三唑基、苯并噻唑基、二环[1.1.1]戊基或羟基-二环[2.2.1]庚基;或

[0109] (v) 苯基,其经1至2个独立选自以下的取代基取代:F、-OH、-CN、-CH₂OH、-C(CH₃)₂OH、-OCH₃、-C(O)NH₂、-C(O)NHCH₃、-NHC(O)CH₃、-NHC(O)S(O)₂CH₃及-S(O)₂NH₂;吡唑基,其经1至2个独立选自以下的取代基取代:-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CHF₂、-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CH₂CH₂CH₂F、-CH₂C(CH₃)₂F、-CH₂CF₂CH₃、-CH₂C(CH₃)₂OH、-CH₂CH₂OCH₃、-CH₂CH₂CN、-C(O)NHCH₂CH₃、-S(O)₂CH₃、环丙基、氧杂环丁基、苯基、嘧啶基、氟嘧啶基及四氢吡喃基;甲基噻二唑基、羟基丙基噻唑基或吡唑基。

[0110] 本申请第二个方面提供在第一个方面的范围内的式(I)化合物或其盐,其中HET为选自以下的杂芳基:吡唑、吡啶、吡咯并[2,3-b]吡啶、吡咯并[2,3-d]嘧啶、吡唑并[3,4-b]吡啶、吡唑并[3,4-d]嘧啶或嘌呤,其中该杂芳基经0或1个选自以下的取代基取代:F、Cl、Br、-OH、-CN、-CH₃、-NH₂、-N(CH₃)₂、-NHCH₂C(CH₃)₂OH、-NHC(O)CH₃、-NHCH₂CH₂OH、-C(O)NH₂、羟基吡咯烷及哒嗪;

[0111] R₁为:

[0112] (i) C₁₋₇烷基,其经1至4个独立选自以下的取代基取代:F、-OH、-OCH₃、-OCH(CH₃)₂、-OC(CH₃)₃、-C(O)NHCH₃、-NH(CH(CH₃)₂)、-NHS(O)₂CH₃、-NHC(O)C(CH₃)₂OC(O)CH₃、-C(O)NH(四氢噻吩-1,1-二氧化物)、-OP(O)(OH)₂、吗啉及经-S(O)₂NH₂取代的苯基;

[0113] (ii) 二环[2.2.1]庚-1-醇、四氢苯并[d]噻唑-2-胺或1,3-二氮杂螺[4.5]癸-2,4-二酮;或

[0114] (iii) C₃₋₆环烷基,其经1至3个独立选自以下的取代基取代:F、-OH、-NO₂、-CH₃、-C(CH₃)₂OH、-C(O)NH(CH₃)、-C(O)NH(CD₃)、-C(O)NH(CH₂CH₃)、-C(O)NH(环丙基)、-NHC(O)CH₃、-NHC(O)OCH₃、-NHS(O)₂CH₃、-S(O)₂CH₃、-SCH₃、吡啶、甲基咪唑、甲基吡唑及噻唑;且

[0115] R₂为:

[0116] (i) C₂₋₆烷基,其经0至3个独立选自F及-OH的取代基取代;

[0117] (ii) -(CH₂)₀₋₃-R_x,其中R_x为C₃₋₆环烷基、氧杂环丁烷、四氢呋喃或四氢吡喃,其各自经0至2个选自F、-OH及-CH₃的取代基取代;

[0118] (iii) 金刚烷、苯并噻唑或二环[2.2.1]庚-1-醇;或

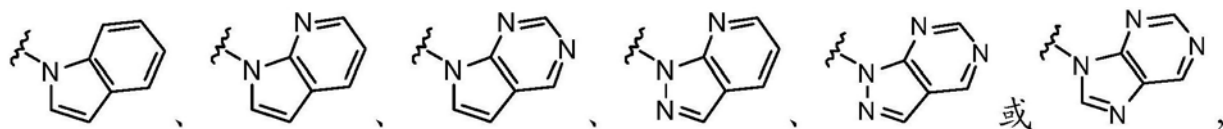
[0119] (iv) 苯基,其经-OH、-CN、-CH₂OH、-C(CH₃)₂OH、-OCH₃、-C(O)NH₂、-C(O)NH(CH₃)、-NHC(O)CH₃、-NHS(O)₂CH₃、-S(O)₂NH₂、吡唑、三唑或甲基四唑取代。

[0120] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中HET为吡唑,其经0或1个选自以下的取代基取代:F、Cl、Br、-OH、-CN、-CH₃、-NH₂、-N(CH₃)₂、-NHCH₂C(CH₃)₂OH、-NHC(O)CH₃、-NHCH₂CH₂OH、-C(O)NH₂、羟基吡咯烷及哒嗪。此实施方案包括化合物,其中HET为经哒嗪取代

的吡唑。此实施方案亦包括化合物,其中HET为  , 其中R_a定义于第二个方面中。

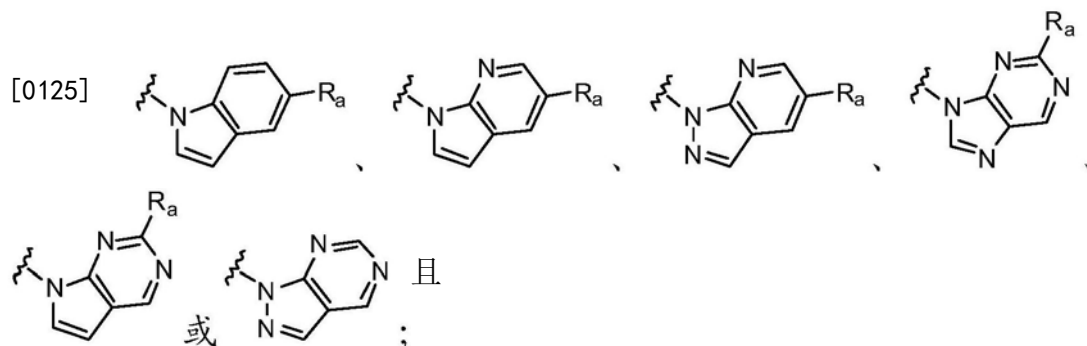
[0121] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中HET为选自以下的二环杂芳基:吲哚、吡咯并[2,3-b]吡啶、吡咯并[2,3-d]嘧啶、吡唑并[3,4-b]吡啶、吡唑并[3,4-d]嘧啶或嘌呤,其中该二环杂芳基中的每个都经0或1个选自以下的取代基取代:F、Cl、Br、-OH、-CN、-CH₃、-NH₂、-N(CH₃)₂、-NHCH₂C(CH₃)₂OH、-NHC(O)CH₃、-NHCH₂CH₂OH、-C(O)NH₂、羟基吡咯烷及哒嗪。此实施方案包括化合物,其中HET为:

[0122]

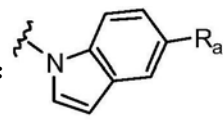


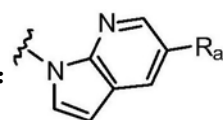
[0123] 其中该杂芳基中的每个都经0或1个选自以下的取代基取代:F、Cl、Br、-OH、-CN、-CH₃、-NH₂、-N(CH₃)₂、-NHCH₂C(CH₃)₂OH、-NHC(O)CH₃、-NHCH₂CH₂OH、-C(O)NH₂及羟基吡咯烷。

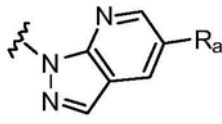
[0124] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中HET为选自以下的二环杂芳基:

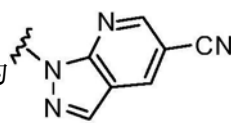


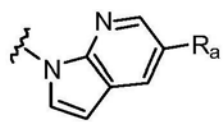
[0126] R_a为H、F、Cl、Br、-OH、-CN、-CH₃、-NH₂、-N(CH₃)₂、-NHCH₂C(CH₃)₂OH、-NHC(O)CH₃、-NHCH₂CH₂OH、-C(O)NH₂或羟基吡咯烷。

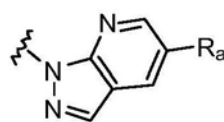
[0127] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中HET为:  且其中R_a为Cl或-CN。

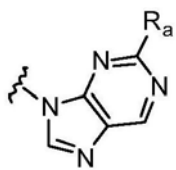
[0128] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中HET为:  且其中R_a为H、F、Cl、-CN、-C(O)NH₂或-NHC(O)CH₃。

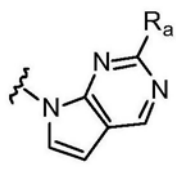
[0129] 一个实施方案提供式 (I) 化合物或其盐, 其中 HET 为:  且其中 R_a 为 F、Cl、Br、-OH、-CN 或 -CH₃。此实施方案包括其中 R_a 为 Cl 或 -CN 的化合物。此实施方案亦包括化

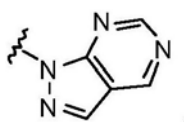
合物, 其中 HET 为 。

[0130] 一个实施方案提供式 (I) 化合物或其盐, 其中 HET 为:  或

 且其中 R_a 为 H、F、Cl、Br、-CN、-OH、-CH₃、-C(O)NH₂ 或 -NHC(O)CH₃。此实施方案包括其中 R_a 为 Cl 或 -CN 的化合物。

[0131] 一个实施方案提供式 (I) 化合物或其盐, 其中 HET 为:  且其中 R_a 为 H、-NH₂ 或 -NHCH₂CH₂OH。

[0132] 一个实施方案提供式 (I) 化合物或其盐, 其中 HET 为:  且其中 R_a 为 H、-NH₂、-N(CH₃)₂、-NHCH₂CH₂OH、-NHCH₂C(CH₃)₂OH 或羟基吡咯烷。

[0133] 一个实施方案提供式 (I) 化合物或其盐, 其中 HET 为: 。

[0134] 一个实施方案提供式 (I) 化合物或其盐, 其中 R_a 为 H、F、Cl 或 -CN。此实施方案包括其中 R_a 为 -CN 的化合物。此实施方案亦包括其中 R_a 为 Cl 的化合物。

[0135] 一个实施方案提供式 (I) 化合物或其盐, 其中 R₁ 为:

[0136] (i) -CH₂CH₂C(CH₃)₂OH、-CH₂CHFCH(CH₃)OH、-CH₂CHFC(CH₃)₂OH、-CH₂CF₂C(CH₃)₂OH、-CH₂CHFC(CH₂CH₃)₂OH、-CH₂CHFC(CH₃)₂OP(O)(OH)₂、-CH₂CHFC(O)NHCH₃、-CH₂CHFCH(CH₃)NH(CH(CH₃)₂)、-CH₂CHFCH₂OCH₃、-(CH₂)₃-O-CH(CH₃)₂、-(CH₂)₃-O-C(CH₃)₃、-CH₂CH₂-吗啉、-CH₂CH₂(苯基-S(O)₂NH₂)、-CH₂CH₂NHC(O)C(CH₃)₂OC(O)CH₃、-CH₂CH₂NHS(O)₂CH₃ 或 -CH₂C(O)NH(四氢噻吩-1,1-二氧化物)；

[0137] (ii) 二环[2.2.1]庚-1-醇、四氢苯并[d]噻唑-2-胺或 1,3-二氮杂螺[4.5]癸-2,4-二酮；或

[0138] (iii) 环己基, 其经 1 至 2 个独立选自以下的取代基取代: F、-OH、-NO₂、-CH₃、-C(CH₃)₂OH、-C(O)NH(CH₃)、-C(O)NH(CD₃)、-C(O)NH(CH₂CH₃)、-C(O)NH(环丙基)、-NHC(O)CH₃、-NHC(O)OCH₃、-NHS(O)₂CH₃、-S(O)₂CH₃、-SCH₃、吡啶、甲基咪唑、甲基吡唑及噻唑。

[0139] 一个实施方案提供式 (I) 化合物或其盐, 其中 R_1 为 C_{1-7} 烷基, 其经1至4个独立选自以下的取代基取代: F、-OH、-OCH₃、-OCH(CH₃)₂、-OC(CH₃)₃、-C(O)NHCH₃、-NH(CH(CH₃)₂)、-NHS(O)₂CH₃、-NHC(O)C(CH₃)₂OC(O)CH₃、-C(O)NH(四氢噻吩-1,1-二氧化物)、-OP(O)(OH)₂、吗啉及经-S(O)₂NH₂取代的苯基。此实施方案包括化合物, 其中 R_1 为-CH₂CH₂C(CH₃)₂OH、-CH₂CHFCH(CH₃)OH、-CH₂CHFC(CH₃)₂OH、-CH₂CF₂C(CH₃)₂OH、-CH₂CHFC(CH₂CH₃)₂OH、-CH₂CHFC(O)NHCH₃、-CH₂CHFCH(CH₃)NH(CH(CH₃)₂)、-CH₂CHFCH₂OCH₃、-(CH₂)₃-O-CH(CH₃)₂、-(CH₂)₃-O-C(CH₃)₃、-CH₂CH₂-吗啉、-CH₂CH₂(苯基-S(O)₂NH₂)、-CH₂CH₂NHC(O)C(CH₃)₂OC(O)CH₃、-CH₂CH₂NHS(O)₂CH₃或-CH₂C(O)NH(四氢噻吩-1,1-二氧化物)。

[0140] 一个实施方案提供式 (I) 化合物或其盐, 其中 R_1 为二环[2.2.1]庚-1-醇、四氢苯并[d]噻唑-2-胺或1,3-二氮杂螺[4.5]癸-2,4-二酮。

[0141] 一个实施方案提供式 (I) 化合物或其盐, 其中 R_1 为 C_{3-6} 环烷基, 其经1至3个独立选自以下的取代基取代: F、-OH、-NO₂、-CH₃、-C(CH₃)₂OH、-C(O)NH(CH₃)、-C(O)NH(CD₃)、-C(O)NH(CH₂CH₃)、-C(O)NH(环丙基)、-NHC(O)CH₃、-NHC(O)OCH₃、-NHS(O)₂CH₃、-S(O)₂CH₃、-SCH₃、吡啶、甲基咪唑、甲基吡唑及噻唑。此实施方案包括化合物, 其中 R_1 为环己基, 其经1至2个独立选自以下的取代基取代: F、-OH、-NO₂、-CH₃、-C(CH₃)₂OH、-C(O)NH(CH₃)、-C(O)NH(CD₃)、-C(O)NH(CH₂CH₃)、-C(O)NH(环丙基)、-NHC(O)CH₃、-NHC(O)OCH₃、-NHS(O)₂CH₃、-S(O)₂CH₃、-SCH₃、吡啶、甲基咪唑、甲基吡唑及噻唑。

[0142] 一个实施方案提供式 (I) 化合物或其盐, 其中 R_2 为 C_{2-6} 烷基, 其经0至3个独立选自F及-OH的取代基取代。此实施方案包括化合物, 其中 R_2 为-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CH₂CH(CH₃)₂、-CH₂CF₃、-CH(CH₃)CH₂F、-CH(CH₃)CHF(CH₃)、-CH(CH₃)CH₂CH₂OH、-CH(CH₃)CH₂OH、-CH(CH₂F)CH₂OH、-CH₂C(CH₃)₂OH、-CH₂CHFC(CH₃)₂OH或-CH₂CF₂C(CH₃)₂OH。

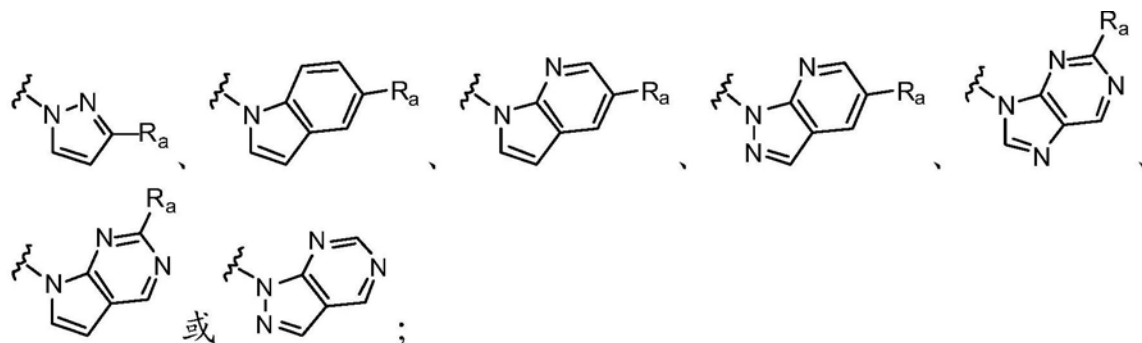
[0143] 一个实施方案提供式 (I) 化合物或其盐, 其中 R_2 为-(CH₂)₀₋₃-R_x, 其中R_x为 C_{3-6} 环烷基、氧杂环丁烷或四氢吡喃, 其各自经0至2个选自F、-OH及-CH₃的取代基取代。此实施方案包括式 (I) 化合物, 其中 R_2 为四氢吡喃、氟四氢吡喃、-CH₂(氟环丁基)、-CH₂(羟基环丁基)、-CH₂(氧杂环丁烷)、-CH₂(甲基氧杂环丁烷)或 C_{3-6} 环烷基, 其经0至3个独立选自F、-OH及-CH₃的取代基取代。

[0144] 一个实施方案提供式 (I) 化合物或其盐, 其中 R_2 为金刚烷、苯并噻唑或二环[2.2.1]庚-1-醇。

[0145] 一个实施方案提供式 (I) 化合物或其盐, 其中 R_2 为苯基, 其经-OH、-CN、-CH₂OH、-C(CH₃)₂OH、-OCH₃、-C(O)NH₂、-C(O)NH(CH₃)、-NHC(O)CH₃、-NHS(O)₂CH₃、-S(O)₂NH₂、吡唑、三唑或甲基四唑取代。

[0146] 本申请第三个方面提供在第一个方面的范围内的式 (I) 化合物或其盐, 其中HET为选自以下的杂芳基:

[0147]



[0148] R_a 为H、F、Cl、Br、-OH、-CN、-CH₃、-NH₂、-N(CH₃)₂、-NHCH₂C(CH₃)₂OH、-NHC(O)CH₃、-NHCH₂CH₂OH、-C(O)NH₂、羟基吡咯烷或哒嗪；

[0149] R_1 为：

[0150] (i) -CH₂CH₂C(CH₃)₂OH、-CH₂CHFCH(CH₃)OH、-CH₂CHFC(CH₃)₂OH、-CH₂CF₂C(CH₃)₂OH、-CH₂CHFC(CH₂CH₃)₂OH、-CH₂CHFC(CH₃)₂OP(O)(OH)₂、-CH₂CHFC(O)NHCH₃、-CH₂CHFCH(CH₃)NH(CH₃)₂、-CH₂CHFCH₂OCH₃、-(CH₂)₃-O-CH(CH₃)₂、-(CH₂)₃-O-C(CH₃)₃、-CH₂CH₂-吗啉、-CH₂CH₂(苯基-S(O)₂NH₂)、-CH₂CH₂NHC(O)C(CH₃)₂OC(O)CH₃、-CH₂CH₂NHS(O)₂CH₃或-CH₂C(O)NH(四氢噻吩-1,1-二氧化物)；

[0151] (ii) 二环[2.2.1]庚-1-醇、四氢苯并[d]噻唑-2-胺或1,3-二氮杂螺[4.5]癸-2,4-二酮；或

[0152] (iii) 环己基，其经1至2个独立选自以下的取代基取代：F、-OH、-NO₂、-CH₃、-C(CH₃)₂OH、-C(O)NH(CH₃)、-C(O)NH(CD₃)、-C(O)NH(CH₂CH₃)、-C(O)NH(环丙基)、-NHC(O)CH₃、-NHC(O)OCH₃、-NHS(O)₂CH₃、-S(O)₂CH₃、-SCH₃、吡啶、甲基咪唑、甲基吡唑及噻唑；且

[0153] R_2 为

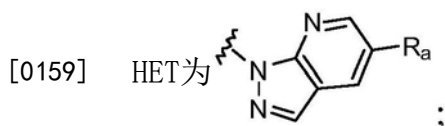
[0154] (i) -CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CH₂CH(CH₃)₂、-CH₂CF₃、-CH(CH₃)CH₂F、-CH(CH₃)CHF(CH₃)、-CH(CH₃)CH₂CH₂OH、-CH(CH₃)CH₂OH、-CH(CH₂F)CH₂OH、-CH₂C(CH₃)₂OH、-CH₂CHFC(CH₃)₂OH、-CH₂CF₂C(CH₃)₂OH；

[0155] (ii) 四氢吡喃、氟四氢吡喃、-CH₂(氟环丁基)、-CH₂(羟基环丁基)、-CH₂(氧杂环丁烷)、-CH₂(甲基氧杂环丁烷)或C₃₋₆环烷基，其经0至3个独立选自F、-OH及-CH₃的取代基取代；

[0156] (iii) 金刚烷、苯并噻唑或二环[2.2.1]庚-1-醇；或

[0157] (iv) 苯基，其经一个选自以下的取代基取代：-OH、-CN、-CH₂OH、-C(CH₃)₂OH、-OCH₃、-C(O)NH₂、-C(O)NH(CH₃)、-NHC(O)CH₃、-NHS(O)₂CH₃、-S(O)₂NH₂、吡唑、三唑及甲基四唑。

[0158] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐，其中

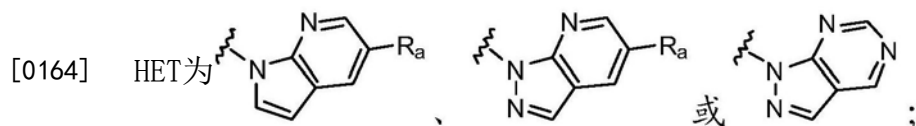


[0160] R_a 为F、Cl、Br、-OH、-CN或-CH₃；

[0161] R_1 为-CH₂CHFCH(CH₃)OH、-CH₂CHFC(CH₃)₂OH、-CH₂CF₂C(CH₃)₂OH、-CH₂CHFC(CH₂CH₃)₂OH或-CH₂CHFC(CH₃)₂OP(O)(OH)₂；且

[0162] R_2 为-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂或-CH₂CH₂CH(CH₃)₂。

[0163] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐，其中

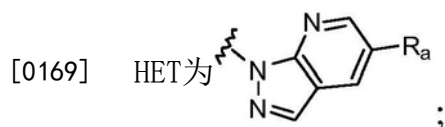


[0165] R_a 为H、F、Cl、-CN、-CH₃或-C(O)NH₂;

[0166] R_1 为-CH₂CHFC(CH₃)₂OH、-CH₂CHFC(CH₃)₂OP(O)(OH)₂、-CH₂CHFC(O)NHCH₃或环己基, 其经-C(O)NHCH₃、-NHC(O)CH₃或-S(O)₂CH₃取代;且

[0167] R_2 为C₃₋₆环烷基,其经0至3个独立选自F、-OH及-CH₃的取代基取代。

[0168] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中

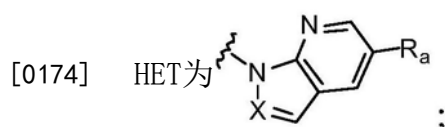


[0170] R_a 为F、Cl、Br、-OH、-CN或-CH₃;

[0171] R_1 为-CH₂CHFCH(CH₃)OH、-CH₂CHFC(CH₃)₂OH、-CH₂CF₂C(CH₃)₂OH、-CH₂CHFC(CH₂CH₃)₂OH或-CH₂CHFC(CH₃)₂OP(O)(OH)₂;且

[0172] R_2 为-CH(CH₃)₂。

[0173] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中



[0175] X为CH或N;

[0176] R_a 为Cl或-CN;

[0177] R_1 为-CH₂CH₂C(CH₃)₂OH、-CH₂CHFC(CH₃)₂OH或-CH₂CHFC(CH₃)₂OP(O)(OH)₂;且 R_2 为-CH(CH₃)₂。

[0178] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中该化合物选自:

[0179] (R)-6-(5-氰基-1H-吡咯-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(1);

[0180] (R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(环丙基氨基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(2);

[0181] (R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)烟酰胺(3);

[0182] (R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(乙基氨基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(4);

[0183] (R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((2,2,2-三氟乙基)氨基)烟酰胺(5);

[0184] (R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(环丁基氨基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(6);

[0185] 6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((四氢-2H-吡喃-3-基)氨基)烟酰胺(7);

[0186] 6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((S)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-

4-((四氢-2H-吡喃-3-基)氨基)烟酰胺(8)；

[0187] 6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((S)-1-羟基丙-2-基)氨基)烟酰胺(9)；

[0188] (R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(环戊基氨基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(10)；

[0189] 6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(11)；

[0190] 6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(3-羟基-3-甲基丁基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)烟酰胺(12)；

[0191] 4-((1s,3S)-金刚烷-1-基氨基)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(13)；

[0192] 6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(4-羟基二环[2.2.1]庚-1-基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(14)；

[0193] N-(3-(叔丁氧基)丙基)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(15)；

[0194] (R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((4-羟基二环[2.2.1]庚-1-基)氨基)烟酰胺(16)；

[0195] (R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((1-甲基环丙基)氨基)烟酰胺(17)；

[0196] (R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((1-甲基环丙基)氨基)烟酰胺(18)；

[0197] (R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异戊基氨基)烟酰胺(19)；

[0198] (R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲基)氨基)烟酰胺(20)；

[0199] 6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((4-羟基丁-2-基)氨基)烟酰胺(21)；

[0200] 6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((S)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((4-羟基丁-2-基)氨基)烟酰胺(22)；

[0201] (S)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(23)；

[0202] 6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((3-羟基环戊基)氨基)烟酰胺(24)非对映异构体1；

[0203] 6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((3-羟基环戊基)氨基)烟酰胺(25)非对映异构体2；

[0204] 6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((3-羟基环戊基)氨基)烟酰胺(26)非对映异构体3；

[0205] 6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((3-羟基环戊基)氨基)烟酰胺(27)非对映异构体4；

- [0206] (R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((1-羟基环丁基)甲基)氨基)烟酰胺(28)；
- [0207] (R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((氧杂环丁烷-3-基甲基)氨基)烟酰胺(29)；
- [0208] 6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((1R,2R)-2-羟基环戊基)氨基)烟酰胺(30)；
- [0209] (R)-6-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(环丁基氨基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(31)；
- [0210] (R)-6-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)烟酰胺(32)；
- [0211] (R)-6-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(乙基氨基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(33)；
- [0212] (R)-6-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(环丙基氨基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(34)；
- [0213] (R)-6-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((2-羟基-2-甲基丙基)氨基)烟酰胺(35)；
- [0214] 6-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(3-羟基-3-甲基丁基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)烟酰胺(36)；
- [0215] (R)-6-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(37)；
- [0216] (R)-6-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(38)；
- [0217] (R)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)烟酰胺(39)；
- [0218] (R)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)烟酰胺(40)；
- [0219] (R)-4-(环丙基氨基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)烟酰胺(41)；
- [0220] (R)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((2-羟基-2-甲基丙基)氨基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)烟酰胺(42)；
- [0221] N-(3-羟基-3-甲基丁基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)烟酰胺(43)；
- [0222] N-(3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)烟酰胺(44)；
- [0223] (R)-6-(5-乙酰氨基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(45)；
- [0224] (R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((3-羟基苯基)氨基)烟酰胺(46)；
- [0225] 6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(3-异丙氧基丙基)-4-(异丙基氨基)

基) 烟酰胺 (47) ;

[0226] 6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((2R)-2-氟-3-羟基丁基)-4-(异丙基氨基) 烟酰胺 (48) ;

[0227] 6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((2S)-2-氟-3-羟基丁基)-4-(异丙基氨基) 烟酰胺 (49) ;

[0228] (R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((3-氨磺酰基苯基)氨基) 烟酰胺 (50) ;

[0229] (R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((3-甲氧基苯基)氨基) 烟酰胺 (51) ;

[0230] 6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)氨基) 烟酰胺 (52) ;

[0231] (R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-((3,3-二氟环丁基)氨基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基) 烟酰胺 (53) ;

[0232] (R)-4-((3-乙酰氨基苯基)氨基)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基) 烟酰胺 (54) ;

[0233] (R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((3-(甲基氨甲酰基)苯基)氨基) 烟酰胺 (55) ;

[0234] (R)-4-((3-氨甲酰基苯基)氨基)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基) 烟酰胺 (56) ;

[0235] (R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((3-(甲基磺酰氨基)苯基)氨基) 烟酰胺 (57) ;

[0236] 6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)-N-(4-氨磺酰基苯乙基) 烟酰胺 (58) ;

[0237] (R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((3-(2-羟基丙-2-基)苯基)氨基) 烟酰胺 (59) ;

[0238] (R)-4-((4-氨甲酰基苯基)氨基)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基) 烟酰胺 (60) ;

[0239] 6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((1s,4S)-4-羟基-4-甲基环己基)氨基) 烟酰胺 (61) ;

[0240] 6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((反式)-4-羟基-4-甲基环己基)氨基) 烟酰胺 (62) ;

[0241] 6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)-N-(2-(甲基磺酰氨基)乙基) 烟酰胺 (63) ;

[0242] (R)-4-(苯并[d]噻唑-6-基氨基)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基) 烟酰胺 (64) ;

[0243] (R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((1-氟环丁基)甲基)氨基) 烟酰胺 (65) ;

[0244] (R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-((3-氰基苯基)氨基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基) 烟酰胺 (66) ;

- [0245] (R)-4-((4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)氨基)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(67)；
- [0246] (R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((4-(1-甲基-1H-四唑-5-基)苯基)氨基)烟酰胺(68)；
- [0247] (R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((4-(1-甲基-1H-四唑-5-基)苯基)氨基)烟酰胺(69)；
- [0248] 6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-((1,1-二氧化四氢噻吩-3-基)氨基)-2-氧代乙基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(70)；
- [0249] (R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((3-(羟基甲基)苯基)氨基)烟酰胺(71)；
- [0250] 6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((2S)-3-氟丁-2-基)氨基)烟酰胺(72)；
- [0251] N-(2-氨基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(73)；
- [0252] (R)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)-6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)烟酰胺(74)；
- [0253] (R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(75)；
- [0254] (R)-6-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(76)；
- [0255] (R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((2-羟基-2-甲基丙基)氨基)烟酰胺(77)；
- [0256] 6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((1-氟丙-2-基)氨基)烟酰胺(78)；
- [0257] 6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)-N-((反式)-4-(甲基氨甲酰基)环己基)烟酰胺(79)；
- [0258] 6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)-N-((反式)-4-(甲基氨甲酰基)环己基)烟酰胺(80)；
- [0259] 4-(异丙基氨基)-N-((反式)-4-(甲基氨甲酰基)环己基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)烟酰胺(81)；
- [0260] N-((反式)-4-(甲基氨甲酰基)环己基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)烟酰胺(82)；
- [0261] N-((反式)-4-乙酰氨基环己基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)烟酰胺(83)；
- [0262] N-((反式)-4-乙酰氨基环己基)-4-(异丙基氨基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)烟酰胺(84)；
- [0263] 6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(环丙基氨基)-N-((反式)-4-(甲基氨甲酰基)环己基)烟酰胺(85)；
- [0264] 6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((反式)-4-(甲基氨甲酰基)环己基)

基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)烟酰胺(86);

[0265] N-((反式)-4-乙酰氨基环己基)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(环丙基氨基)烟酰胺(87);

[0266] N-((反式)-4-乙酰氨基环己基)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)烟酰胺(88);

[0267] 6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(((S)-1-羟基丙-2-基)氨基)-N-((1r,4S)-4-(甲基氨甲酰基)环己基)烟酰胺(89);

[0268] 6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)-N-((反式)-4-(异丙基氨甲酰基)环己基)烟酰胺(90);

[0269] 6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((反式)-4-(环丙基氨甲酰基)环己基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(91);

[0270] 6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((反式)-4-(乙基氨甲酰基)环己基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(92);

[0271] 6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-((2-羟基-2-甲基丙基)氨基)-N-((反式)-4-(甲基氨甲酰基)环己基)烟酰胺(93);

[0272] 6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-((2-羟基-2-甲基丙基)氨基)-N-((反式)-4-((²H₃)甲基氨甲酰基)环己基)烟酰胺(94);

[0273] 6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)-N-((反式)-4-硝基环己基)烟酰胺(95);

[0274] 6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((反式)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(96);

[0275] ((反式)-4-(6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)烟酰氨基)环己基)氨基甲酸甲酯(97);

[0276] 6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((反式)-4-羟基环己基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(98);

[0277] 6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((反式)-4-羟基-4-甲基环己基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(99);

[0278] 6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(乙基氨基)-N-((反式)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)烟酰胺(100);

[0279] 6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)-N-((反式)-4-(甲基硫基)环己基)烟酰胺(101);

[0280] 6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)-N-((反式)-4-(甲基磺酰基)环己基)烟酰胺(102);

[0281] 6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((反式)-4-(甲基磺酰基)环己基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)烟酰胺(103);

[0282] 6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(环丙基氨基)-N-((反式)-4-(甲基磺酰基)环己基)烟酰胺(104);

[0283] 4-((3-氨甲酰基苯基)氨基)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((反式)-4-(甲基磺酰基)环己基)烟酰胺(105);

- [0284] 6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)烟酰胺(106)；
- [0285] 6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)烟酰胺(107)；
- [0286] 6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((S)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)烟酰胺(108)；
- [0287] 6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((3-氟环戊基)氨基)烟酰胺(109)；
- [0288] 6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((S)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((3-氟环戊基)氨基)烟酰胺(110)；
- [0289] 6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-((3,3-二氟-2-羟基环己基)氨基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(111)；
- [0290] 6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-((3,3-二氟-2-羟基环己基)氨基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(112)；
- [0291] N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((1-氟丙-2-基)氨基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)烟酰胺(113)；
- [0292] 6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((R)-1-氟丙-2-基)氨基)烟酰胺(114)；
- [0293] N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((R)-1-氟丙-2-基)氨基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)烟酰胺(115)；
- [0294] N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((S)-1-氟丙-2-基)氨基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)烟酰胺(116)；
- [0295] 6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((S)-1-氟丙-2-基)氨基)烟酰胺(117)；
- [0296] 6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((R)-1-氟丙-2-基)氨基)烟酰胺(118)；
- [0297] (S)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-((1-氟丙-2-基)氨基)-N-(3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(119)；
- [0298] (R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-((1-氟丙-2-基)氨基)-N-(3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(120)；
- [0299] 6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((S)-1-氟丙-2-基)氨基)烟酰胺(121)；
- [0300] 6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(((S)-1-氟丙-2-基)氨基)-N-((1r,4S)-4-(甲基氨基甲酰基)环己基)烟酰胺(122)；
- [0301] (R)-1-(4-(乙基氨基)-5-((2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)氨基甲酰基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺(123)；
- [0302] (R)-1-(4-(环丁基氨基)-5-((2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)氨基甲酰基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺(124)；
- [0303] 乙酸1-((2-(6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺

基) 乙基) 氨基) -2-甲基-1-氧代丙-2-基酯 (125) ;

[0304] 6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-(2-羟基-2-甲基丙酰氨基) 乙基)-4-(异丙基氨基) 烟酰胺 (126) ;

[0305] (R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-甲氧基丙基)-4-(异丙基氨基) 烟酰胺 (127) ;

[0306] (R)-6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-甲氧基丙基)-4-(异丙基氨基) 烟酰胺 (128) ;

[0307] 6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((2R)-2-氟-3-(异丙基氨基) 丁基)-4-(异丙基氨基) 烟酰胺 (129) ;

[0308] 6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((2R)-2-氟-3-(异丙基氨基) 丁基)-4-(异丙基氨基) 烟酰胺 (130) ;

[0309] 6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((1-氟-3-羟基丙-2-基) 氨基) 烟酰胺 (131) ;

[0310] (R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(环丙基氨基)-N-(2-氟-3-(甲基氨基)-3-氧代丙基) 烟酰胺 (132) ;

[0311] (R)-6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基) 烟酰胺 (133) ;

[0312] (R)-4-(环丙基氨基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-6-(1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基) 烟酰胺 (134) ;

[0313] (R)-6-(5-氯-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基) 氨基) 烟酰胺 (135) ;

[0314] (R)-6-(5-氯-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(环丙基氨基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基) 烟酰胺 (136) ;

[0315] (R)-6-(5-氯-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基) 烟酰胺 (137) ;

[0316] (R)-6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(乙基氨基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基) 烟酰胺 (138) ;

[0317] (R)-6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(环丙基氨基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基) 烟酰胺 (139) ;

[0318] 6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(环丙基氨基)-N-((反式)-4-(甲基氨基甲酰基) 环己基) 烟酰胺 (140) ;

[0319] (R)-6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基) 氨基) 烟酰胺 (141) ;

[0320] 6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((四氢-2H-吡喃-3-基) 氨基) 烟酰胺非对映异构体1 (142) ;

[0321] 6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((S)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((四氢-2H-吡喃-3-基) 氨基) 烟酰胺非对映异构体2 (143) ;

[0322] (R)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)-6-(1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基) 烟酰胺 (144) ;

- [0323] (R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(环丁基氨基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(145)；
- [0324] 6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(146)；
- [0325] (R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((2,2,2-三氟乙基)氨基)烟酰胺(147)；
- [0326] 6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((反式)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(148)；
- [0327] (R)-N-(3-乙基-2-氟-3-羟基戊基)-4-(异丙基氨基)-6-(1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)烟酰胺(149)；
- [0328] 6-(5-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((反式)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(150)；
- [0329] 6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(3-羟基-3-甲基丁基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)烟酰胺(151)；
- [0330] 6-(5-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)-N-((反式)-4-(甲基氨甲酰基)环己基)烟酰胺(152)；
- [0331] (R)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-6-(5-羟基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(153)；
- [0332] 6-(5-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)-N-(2-吗啉代乙基)烟酰胺(154)；
- [0333] (R)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)-6-(5-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)烟酰胺(155)；
- [0334] (R)-4-(环丙基氨基)-6-(5-氟-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(156)；
- [0335] (R)-6-(5-氟-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(157)；
- [0336] (R)-6-(5-溴-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(158)；
- [0337] 6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((反式)-4-羟基环己基)氨基)烟酰胺(159)；
- [0338] 6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)-N-((反式)-4-(甲基氨甲酰基)环己基)烟酰胺(160)；
- [0339] 6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)-N-((反式)-4-(甲基磺酰基)环己基)烟酰胺(161)；
- [0340] 6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)-N-((反式)-4-((²H₃)甲基氨甲酰基)环己基)烟酰胺(162)；
- [0341] (R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((4-氟环己基)氨基)烟酰胺(163)；
- [0342] N-((反式)-4-乙酰氨基环己基)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-

(异丙基氨基)烟酰胺(164)；

[0343] N-(2-氨基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(165)；

[0344] 6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)-N-((反式)-4-(甲基磺酰氨基)环己基)烟酰胺(166)；

[0345] 6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2,2-二氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(167)；

[0346] (R)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)-6-(3-(吡嗪-4-基)-1H-吡唑-1-基)烟酰胺(168)；

[0347] (R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-((2,2-二氟-3-羟基-3-甲基丁基)氨基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(169)；

[0348] (R)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)-6-(9H-嘌呤-9-基)烟酰胺(170)；

[0349] (R)-6-(2-氨基-9H-嘌呤-9-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(171)；

[0350] (R)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-6-(2-((2-羟基乙基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(172)；

[0351] 6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((1s,4s)-4-羟基-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)环己基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(173)；

[0352] 6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((1s,4s)-4-氟-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)环己基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(174)；

[0353] 6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((1s,4s)-4-羟基-4-(噻唑-2-基)环己基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(175)；

[0354] 6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((1s,4s)-4-羟基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)环己基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(176)；

[0355] 6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((1s,4s)-4-羟基-4-(吡啶-3-基)环己基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(177)；

[0356] 6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((1s,4s)-4-羟基-4-(吡啶-2-基)环己基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(178)；

[0357] 6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((1s,4s)-4-羟基-4-(吡啶-4-基)环己基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(179)；

[0358] 6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((1s,4s)-4-氟-4-(噻唑-2-基)环己基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(180)；

[0359] 6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((1s,4s)-4-氟-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)环己基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(181)；

[0360] 6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((反式)-4-氟-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)环己基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(182)；

[0361] 6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2,4-二氧代-1,3-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(183)；

[0362] (S)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)-N-(4-(吡啶-4-基)环己-3-烯-1-基)烟酰胺(184)；

[0363] (R)-6-(2-(二甲基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(185)；

[0364] (R)-6-(2-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(186)；

[0365] (R)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-6-(2-((2-羟基-2-甲基丙基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(187)；

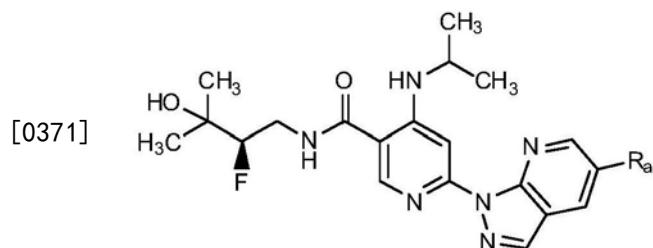
[0366] (R)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-6-(2-((2-羟基乙基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(188)；

[0367] N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-6-(2-((S)-3-羟基吡咯烷-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(189)；

[0368] N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-6-(2-((R)-3-羟基吡咯烷-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(190)；及

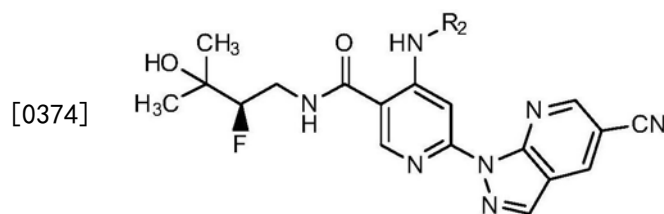
[0369] 二氢磷酸(R)-4-(6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)烟酰氨基)-3-氟-2-甲基丁-2-基酯。

[0370] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中该化合物为:



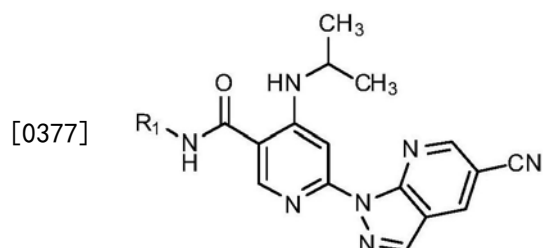
[0372] 其中R_a定义于第二个方面中。此实施方案包括其中R_a为-C1及-CN的化合物。

[0373] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中该化合物为:



[0375] 其中R₂定义于第二个方面中。此实施方案包括化合物,其中R₂为经0至3个独立选自F及-OH的取代基取代的C₂₋₆烷基。此实施方案亦包括化合物,其中R₂为未经取代的C₂₋₅烷基。

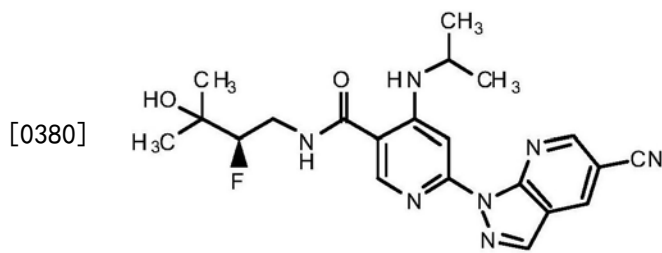
[0376] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中该化合物为:



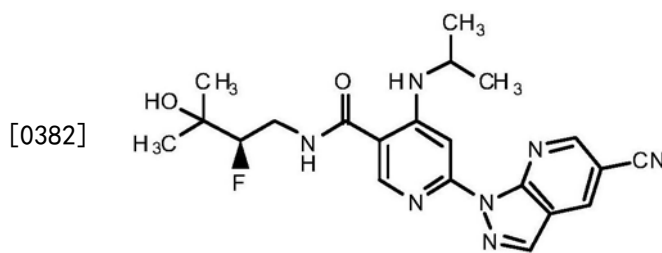
[0378] 其中R₁定义于第二个方面中。此实施方案包括化合物,其中R₁为经1至3个独立选自

F及-OH的取代基取代的C₁₋₇烷基。此实施方案亦包括化合物,其中R₁为经1个羟基及0至2个氟取代基取代的C₂₋₆烷基。

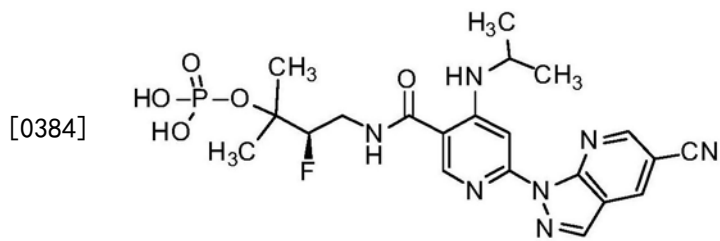
[0379] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中该化合物为:



[0381] 一个实施方案提供式(I)化合物,其中该化合物为:

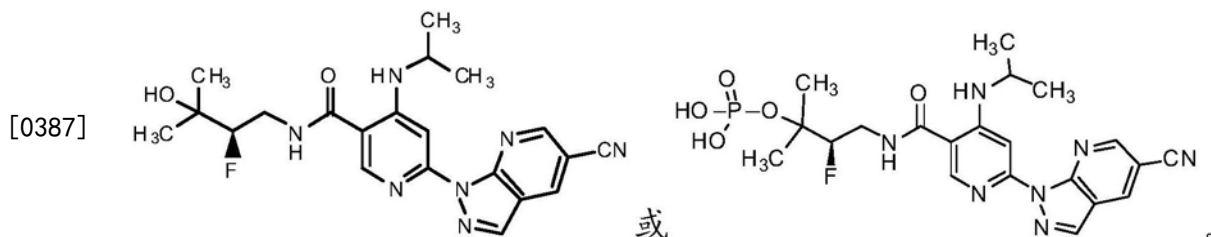


[0383] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中该化合物为:



[0385] 此实施方案的化合物为实施例133的化合物的前药。

[0386] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中该化合物为:



[0388] 一个实施方案提供具有 $\leq 0.05\mu\text{M}$ 的IRAK4IC₅₀值的式(I)化合物。

[0389] 一个实施方案提供具有 $\leq 0.025\mu\text{M}$ 的IRAK4IC₅₀值的式(I)化合物。

[0390] 一个实施方案提供具有 $\leq 0.015\mu\text{M}$ 的IRAK4IC₅₀值的式(I)化合物。

[0391] 一个实施方案提供具有 $\leq 0.01\mu\text{M}$ 的IRAK4IC₅₀值的式(I)化合物。

[0392] 晶形

[0393] 表1

[0394]

实施例	形式
133	N-1
133	N-2

[0395] 一个实施方案提供呈包含形式N-1的结晶物质形式的实施例133的化合物。实施例133的化合物的此结晶形式包含实施例133的在本申请中称作“形式N-1”或“N-1形式”的洁净结晶形式。

[0396] 在一个实施方案中,实施例133的化合物的N-1形式的特征在于大约等于以下的单位晶胞参数:

[0397] 晶胞尺寸:

[0398] $a=14.86\text{\AA}$

[0399] $b=5.41\text{\AA}$

[0400] $c=14.93\text{\AA}$

[0401] $\alpha=90.0^\circ$

[0402] $\beta=115.7^\circ$

[0403] $\gamma=90.0^\circ$

[0404] 空间群: $P2_1$

[0405] 实施例133的分子/不对称单元:2

[0406] 体积/单位晶胞中的分子数= 540\AA^3

[0407] 密度(计算)= 1.308g/cm^3 ,

[0408] 其中形式N-1的单位晶胞参数在约296K的温度测量。

[0409] 在另一个实施方案中,实施例133的N-1形式的特征在于基本上与图1所示图案一致的模拟粉末X射线衍射(PXRD)图案。

[0410] 在另一个实施方案中,实施例133的N-1形式的特征在于基本上如表2所列的分数原子坐标。

[0411] 表2

[0412] 实施例133的形式N-1的于296K计算的分数原子坐标

[0413] 原子坐标($\times 10^4$)

[0414]

原子	X	Y	Z		原子	X	Y	Z
N (3)	6597	7363	4376		C (4)	6728	10155	3329
N (6)	6232	-333	7366		C (5)	5892	8650	2862
N (2)	5802	7040	3471		C (3)	7161	12160	3061
C (11)	6956	2759	6693		C (7)	8420	12042	4753
C (13)	7028	975	7491		C (14)	6305	-2293	8061
N (5)	6021	4153	5003		C (20)	10014	5800	7486
O (1)	7820	784	8258		C (21)	9902	6780	9070
C (10)	7679	4544	6849		N (1)	8941	16780	3491
N (4)	8011	10167	5020		F (1)	5226	-970	8689
C (8)	6729	5878	5195		C (1)	8501	15170	3595
C (12)	6156	2629	5767		C (15)	6201	-1500	8950
C (9)	7546	6178	6076		O (2)	7673	-3690	10174

C (6)	7187	9285	4316		C (16)	6696	-2680	9880
N (7)	8529	4793	7744		C (18)	5988	-4970	9417
C (2)	8019	13081	3808		C (17)	6401	-1500	10677
C (19)	9330	6603	7943		-	-	-	-

[0415] 一个实施方案提供呈包含形式N-2的结晶物质形式的实施例133的化合物。实施例133的化合物的此结晶形式包含实施例133的在本申请中称作“形式N-2”或“N-2形式”的洁净结晶形式。

[0416] 在一个实施方案中,实施例133的化合物的N-2形式的特征在于大约等于以下的单位晶胞参数:

[0417] 晶胞尺寸:

[0418] $a=36.08\text{\AA}$

[0419] $b=6.72\text{\AA}$

[0420] $c=22.77\text{\AA}$

[0421] $\alpha=90.0^\circ$

[0422] $\beta=125.3^\circ$

[0423] $\gamma=90.0^\circ$

[0424] 空间群:C2

[0425] 实施例133的分子/不对称单元:1

[0426] 体积/单位晶胞中的分子数= 564\AA^3

[0427] 密度(计算)= $1.253\text{g}/\text{cm}^3$,

[0428] 其中形式N-2的单位晶胞参数在296K的温度测量。

[0429] 在另一个实施方案中,实施例133的N-2形式的特征在于基本上与图2所示图案一致的模拟粉末X射线衍射(PXRD)图案。

[0430] 在另一个实施方案中,实施例133的N-2形式的特征在于基本上如表3所列的分数原子坐标。

[0431] 表3

[0432] 实施例133的形式N-2的于296K计算的分数原子坐标原子坐标($\times 10^4$)

[0433]

原子	X	Y	Z		原子	X	Y	Z
O (4)	1351	14181	10840		C (11)	2510	15084	3450
O (2)	1361	1591	5869		C (12)	1893	19220	2200
O (3)	1001	10687	8462		C (7)	2430	16959	3074
O (1)	992	5294	3359		C (3)	1311	9100	3294
F (1)	756	5049	4426		C (18)	1143	4030	4966
N (2)	2255	12355	3682		C (33)	1868	-3360	7144
N (9)	2247	3548	8676		C (8)	1980	17450	2563
N (10)	2708	3621	9093		C (29)	1978	-1416	7536
N (1)	2283	9430	4238		C (24)	1335	6873	8311

N (3)	2726	12386	4140		C (32)	2454	902	8377
N (14)	1623	11062	9555		C (28)	2416	-800	8050
N (8)	2267	6482	9220		C (38)	1429	12742	9725
N (7)	1597	4993	4532		C (17)	1423	3320	4676
N (4)	1692	14440	2734		C (6)	2855	14024	3953
N (11)	1661	1392	7750		C (40)	947	13730	10136
N (6)	862	8714	2813		C (30)	1613	-320	7396
N (5)	1824	20680	1906		C (13)	571	10240	2252
N (12)	1788	-4902	6863		C (27)	2844	2060	8946
C (5)	2021	10760	3742		C (9)	1623	16123	2405
C (26)	2003	5158	8719		C (20)	744	500	4695
C (2)	1619	7670	3846		C (41)	587	13000	10248
C (23)	1572	8313	8831		C (14)	111	10170	2215
C (10)	2127	14036	3267		C (15)	406	8980	1582
C (37)	1380	10080	8937		C (35)	150	5160	7282
C (22)	2046	8038	9257		C (42)	801	15490	9711
C (4)	1549	10770	3270		C (34)	520	5000	7392
C (31)	2073	1935	8208		C (21)	675	3310	5418
C (25)	1542	5270	8276		C (36)	559	5670	6860
C (16)	1367	5835	3877		C (39)	1052	12159	9792
C (1)	2059	7938	4272		F (2)	1227	10440	10251
C (19)	972	2360	5230		N (13)	880	6907	7894

[0434] 定义

[0435] 本领域技术人员在阅读以下详细描述后可更容易地理解本申请特征和优点。应该理解的是,出于清楚原因而在前后不同实施方案中描述的本申请一些特征也可组合成一个实施方案。相反地,出于简要原因而在一个实施方案中描述的本申请各个特征也可组合成其亚组合。示例或优选的本申请实施方案意在说明而非限制。

[0436] 除非本申请另有具体说明,当提及单数时,也可包括复数指代。例如,“一个”既可指一个,也可指一个或多个。


[0437] 本申请使用的短语“化合物”是指至少一种化合物。例如,式 (I) 化合物包括式 (I) 化合物及两种或更多种式 (I) 化合物。

[0438] 除非另有说明,化合价未被满足的任何杂原子具有足以满足所述化合价的氢原子。

[0439] 本申请描述的定义优先于引入本申请作为参考的任何专利、专利申请和/或专利申请出版物所描述的定义。

[0440] 以下列出了用于描述本申请的多种术语的定义。这些定义用于在说明书通篇中单独使用或作为较大基团的一部分而使用的术语(除非它们在具体情况下另有限制)。

[0441] 在说明书通篇中,本领域技术人员可选择基团及其取代基以提供稳定的部分和化合物。

[0442] 根据本领域常规用法,  在本申请结构式中用于描述以下键, 所述键为部分或取代基与母核或骨架结构的连接点。

[0443] 本申请使用的术语“烷基”是指支链和直链饱和脂族烃基, 其含有例如1至12个碳原子、1至6个碳原子或1至4个碳原子。烷基的实例包括但不限于甲基 (Me)、乙基 (Et)、丙基 (例如正丙基和异丙基)、丁基 (例如正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基) 及戊基 (例如正戊基、异戊基和新戊基)、正己基、2-甲基戊基、2-乙基丁基、3-甲基戊基和4-甲基戊基。当数字出现在符号“C”后的下标位置时, 所述下标更具体地定义了特定的基团可含有的碳原子数目。例如, “C₁-C₆烷基”表示具有一至六个碳原子的直链和支链烷基。

[0444] 本申请使用的术语“环烷基”是指通过由饱和环碳原子除去一个氢原子而由非芳族单环或多环烃分子得到的基团。环烷基的代表性实例包括但不限于环丙基、环戊基和环己基。当数字出现在符号“C”后的下标位置时, 所述下标更具体地定义了特定的环烷基可含有的碳原子数目。例如, “C₃-C₆环烷基”表示具有三至六个碳原子的环烷基。

[0445] 本申请使用的短语“药用”是指以下那些化合物、材料、组合物和/或剂型, 其在合理的医药判断范围内适用于与人类和动物的组织接触而不引起过度的毒性、刺激性、变态反应或其它问题或并发症, 这与合理的益处/风险比相称。

[0446] 式 (I) 化合物可按无定形固体或结晶固体形式提供。可采用冻干来提供呈无定形固体形式的式 (I) 化合物。

[0447] 还应该理解的是, 式 (I) 化合物的溶剂化物 (例如水合物) 亦在本申请范围内。术语“溶剂化物”是指式 (I) 化合物与一个或多个溶剂分子 (有机或无机的) 的物理缔合。此物理缔合包括氢键。在某些情况下, 例如当一个或多个溶剂分子被引入到结晶固体的晶格中时, 溶剂化物将能够分离。“溶剂化物”涵盖溶液相及可分离的溶剂化物。示例性溶剂化物包括水合物、乙醇合物、甲醇合物、异丙醇合物、乙腈溶剂化物及乙酸乙酯溶剂化物。溶剂化方法是本领域已知的。

[0448] 前药的多种形式是本领域公知的且参见:

[0449] a) Wermuth, C.G. et al., *The Practice of Medicinal Chemistry*, Chapter 31, Academic Press (1996);

[0450] b) *Design of Prodrugs*, Bundgaard, H. ed., Elsevier (1985);

[0451] c) Bundgaard, H., Chapter 5, “Design and Application of Prodrugs,” *A Textbook of Drug Design and Development*, pp.113-191, Krosgaard-Larsen, P. et al., eds., Harwood Academic Publishers (1991); 和

[0452] d) Testa, B. et al., *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism*, Wiley-VCH (2003)。

[0453] 另外, 式 (I) 化合物在其制备后可被分离和纯化以得到以下组合物, 其按重量计含有量等于或大于99%的式 (I) 化合物 (“基本上纯的”), 然后所述组合物如本申请所述那样来使用或配制。上述“基本上纯的”式 (I) 化合物也构成本申请一部分。

[0454] “稳定的化合物”和“稳定的结构”意在表示化合物是足够稳定的, 从而经受得住由反应混合物分离至有用的纯度和配制成有效的治疗剂。本申请意在包括稳定的化合物。

[0455] “治疗有效量”意在包括本申请化合物的单独量或要求保护的化合物的组合量或

本申请化合物与可有效用作IRAK4抑制剂或可有效治疗或预防自身免疫和/或炎性病症(例如多发性硬化及类风湿性关节炎)的其它活性成分的组合物。

[0456] 本申请使用的“治疗”包括在哺乳动物特别是人类中对病症进行的处置并包括:(a)在哺乳动物中预防所述病症发生,特别是当所述哺乳动物易患所述病症但尚未确诊患上所述病症时;(b)抑制所述病症,即阻止其发展;和/或(c)缓解所述病症,即令所述病症消退。

[0457] 本申请化合物意在包括在本申请化合物中出现的原子的所有同位素。同位素包括原子数相同但质量数不同的那些原子。作为一般实例但不限于此,氢的同位素包括氘(D)和氚(T)。碳的同位素包括 ^{13}C 和 ^{14}C 。经同位素标记的本申请化合物通常可通过本领域技术人员已知的常规技术或通过本申请所述类似的方法使用经同位素标记的适当试剂代替在其它情况下使用的未经标记的试剂来制备。例如,甲基($-\text{CH}_3$)亦包括氘化甲基例如 $-\text{CD}_3$ 。

[0458] 式(I)化合物可通过适于待治疗的病症的任何方式给药,这可取决于对部位特异性治疗的需求或待递送的式(I)化合物的量。

[0459] 本申请还包括一类药物组合物,其包含式(I)化合物及一种或多种无毒药用载体和/或稀释剂和/或辅料(在本申请中统称为“载体”材料)及任选的其它活性成分。式(I)化合物可通过任何合适的途径优选以适于上述途径的药物组合物形式且以就所期望的治疗而言有效的剂量来给药。例如,本申请化合物和组合物可按含有常规药用载体、辅料和媒介物的剂量单位制剂形式来口服、粘膜或胃肠外(包括血管内、静脉内、腹膜内、皮下、肌内和胸骨内)给药。例如,所述药物载体可含有甘露醇或乳糖和微晶纤维素的混合物。所述混合物可含有其它组分诸如润滑剂(例如硬脂酸镁)和崩解剂(例如交聚维酮)。可将所述载体混合物填充到明胶胶囊中或压制成片剂。药物组合物可例如以口服剂型或输注形式给药。

[0460] 对于口服给药,所述药物组合物可例如呈以下形式:片剂、胶囊剂、液体胶囊剂、混悬剂或液体制剂。优选将所述药物组合物制备成含有特定量的活性成分的剂量单位形式。例如,所述药物组合物可按片剂或胶囊剂形式提供,其所含有的活性成分量为约0.1mg至1000mg,优选为约0.25mg至250mg且更优选为约0.5mg至100mg。适于人类或其它哺乳动物的每日剂量可随患者的病症及其它因素而变化很大,但是可使用常规方法来确定。

[0461] 本申请所涵盖的任何药物组合物可例如经由任何可接受且适宜的口服制剂经口递送。示例性口服制剂包括但不限于例如片剂、锭剂、糖锭剂、水性及油性混悬剂、可分散的粉末剂或颗粒剂、乳剂、硬质及软质胶囊剂、液体胶囊剂、糖浆剂及酏剂。意欲经口给药的药物组合物可根据本领域已知用于制备意欲经口给药的药物组合物的任何方法来制备。为了提供药物适口的制剂,本申请药物组合物可含有至少一种选自以下的试剂:甜味剂、矫味剂、着色剂、缓和剂、抗氧化剂及防腐剂。

[0462] 片剂可例如通过将至少一种式(I)化合物与至少一种适于制备片剂的无毒药用赋形剂混合来制备。示例性赋形剂包括但不限于例如惰性稀释剂,例如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙及磷酸钠;造粒剂及崩解剂,例如微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、玉米淀粉及海藻酸;粘合剂,例如淀粉、明胶、聚乙烯基吡咯烷酮及阿拉伯胶;及润滑剂,例如硬脂酸镁、硬脂酸及滑石。另外,片剂可未经包衣或通过已知技术包衣以遮蔽味道令人不悦的药物的不好味道或延迟活性成份在胃肠道中的崩解及吸收由此使活性成份的作用保持较长的时段。示例性水溶性遮味材料包括但不限于羟丙基甲基纤维素及羟丙基纤维素。示例性延时材料

包括但不限于乙基纤维素及乙酸丁酸纤维素。

[0463] 硬质明胶胶囊剂可例如通过将至少一种式 (I) 化合物与至少一种惰性固体稀释剂 (例如碳酸钙、磷酸钙及高岭土) 混合来制备。

[0464] 软质明胶胶囊剂可例如通过将至少一种式 (I) 化合物与至少一种水溶性载体 (例如聚乙二醇) 及至少一种油性介质 (例如花生油、液体石蜡及橄榄油) 混合来制备。

[0465] 水性混悬剂可例如通过将至少一种式 (I) 化合物与至少一种适于制备水性混悬剂的赋形剂混合来制备。适于制备水性混悬剂的示例性赋形剂包括但不限于例如助悬剂, 例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、海藻酸钠、海藻酸、聚乙烯基吡咯烷酮、西黄蓍胶及阿拉伯胶; 分散剂或润湿剂, 例如天然磷脂例如卵磷脂; 环氧烷与脂肪酸的缩合产物, 例如聚氧乙烯硬脂酸酯; 环氧乙烷与长链脂肪族醇的缩合产物, 例如十七乙烯-氧基鲸蜡醇; 环氧乙烷与衍生自脂肪酸及己糖醇的偏酯的缩合产物, 例如聚氧乙烯山梨醇单油酸酯; 及环氧乙烷与衍生自脂肪酸及己糖醇酐的偏酯的缩合产物, 例如聚乙烯去水山梨醇单油酸酯。水性混悬剂亦可含有至少一种防腐剂, 例如对羟基苯甲酸乙酯及对羟基苯甲酸正丙基酯; 至少一种着色剂; 至少一种矫味剂; 和/或至少一种甜味剂, 包括但不限于例如蔗糖、糖精及阿斯巴甜。

[0466] 油性混悬剂可例如通过将至少一种式 (I) 化合物混悬于植物油 (例如花生油、橄榄油、芝麻油及椰子油) 中或混悬于矿物油 (例如液体石蜡) 中来制备。油性混悬剂亦可含有至少一种增稠剂, 例如蜂蜡、硬石蜡及鲸蜡醇。为了提供适口的油性混悬剂, 可将至少一种上述甜味剂和/或至少一种矫味剂添加至油性混悬剂中。油性混悬剂可进一步含有至少一种防腐剂, 包括但不限于例如抗氧化剂例如丁基化羟基甲苯醚及 α -生育酚。

[0467] 可分散的粉末剂及颗粒剂可例如通过将至少一种式 (I) 化合物与至少一种分散剂和/或润湿剂、至少一种助悬剂和/或至少一种防腐剂混合来制备。适宜的分散剂、润湿剂及助悬剂如上所述。示例性防腐剂包括但不限于例如抗氧化剂例如抗坏血酸。另外, 可分散的粉末剂及颗粒剂亦可含有至少一种赋形剂, 包括但不限于例如甜味剂、矫味剂及着色剂。

[0468] 可例如将至少一种式 (I) 化合物的乳剂制备成水包油型乳剂。可按已知方式自己知成份构成包含式 (I) 化合物的乳剂的油相。可通过但不限于例如以下油提供油相: 植物油, 例如橄榄油及花生油; 矿物油, 例如液体石蜡; 及其混合物。尽管该相可仅包含乳化剂, 但是其可包含至少一种乳化剂与脂肪或油或与脂肪及油二者的混合物。适宜的乳化剂包括但不限于例如天然磷脂, 例如大豆卵磷脂; 衍生自脂肪酸及己糖醇酐的酯或偏酯, 例如去水山梨醇单油酸酯; 及偏酯与环氧乙烷的缩合产物, 例如聚氧乙烯去水山梨醇单油酸酯。优选地, 亲脂性乳化剂与用作稳定剂的亲水性乳化剂一起使用。亦优选的是包括油及脂肪二者。另外, 一种或多种乳化剂在有或没有一种或多种稳定剂的情况下形成所谓的乳化蜡且该蜡与油及脂肪一起形成所谓的乳化软膏基质, 其形成乳霜制剂的油性分散相。乳剂亦可含有甜味剂、矫味剂、防腐剂和/或抗氧化剂。适用于本申请制剂的乳化剂及乳剂稳定剂包括吐温60、丝盘80、鲸蜡硬脂醇、肉豆蔻醇、单硬脂酸甘油酯、月桂基硫酸钠、二硬脂酸甘油酯, 其单独或与蜡或本领域公知的其它材料一起。

[0469] 式 (I) 化合物亦可例如经由任何药学上可接受且适宜的注射用形式静脉内、皮下和/或肌内递送。示例性注射用形式包括但不限于例如包含可接受的媒介物及溶剂 (例如水、林格溶液及等渗氯化钠溶液) 的无菌水溶液; 无菌水包油型微乳剂; 及水性或油性混悬

剂。

[0470] 用于胃肠外给药的制剂可呈水性或非水性等渗无菌注射溶液或混悬液形式。这些溶液及混悬液可由无菌粉末或颗粒使用在经口给药制剂中提及的载体或稀释剂中的一种或多种或通过使用其它适宜的分散剂或润湿剂及助悬剂制备。可将化合物溶解于水、聚乙二醇、丙二醇、乙醇、玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、苜蓿醇、氯化钠、西黄蓍胶和/或各种缓冲液中。其它辅料及给药模式在药物领域中是众所周知的。活性成份亦可按具有适宜载体(包括盐水、右旋糖或水)或环糊精(即CAPTISOL[®])、共溶助溶剂(即丙二醇)或胶束助溶剂(即吐温80)的组合物形式通过注射来给药。

[0471] 无菌注射剂也可在无毒的胃肠外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌注射溶液剂或混悬剂,例如在1,3-丁二醇中的溶液剂。所述可接受的可使用的媒介物和溶剂为水、林格溶液和等渗氯化钠溶液。另外,无菌不挥发油通常用作溶剂或混悬介质。就该目的而言,可使用任何温和的不挥发油,包括合成的甘油一酯或甘油二酯。另外,脂肪酸诸如油酸可用于制备注射剂。

[0472] 无菌注射用水包油型微乳剂可例如如下制备:, 1) 将至少一种式(I)化合物溶解于油相(例如大豆油与卵磷脂的混合物)中; 2) 将含有式(I)的油相与水及甘油的混合物组合; 及3) 处理该组合以形成微乳剂。

[0473] 可根据本领域已知的方法来制备无菌水性或油性混悬剂。例如,可利用无毒性的胃肠外可接受的稀释剂或溶剂(例如1,3-丁二醇)制备无菌水溶液或混悬液;且可利用无菌无毒性的可接受的溶剂或混悬介质(例如无菌不挥发性油(例如合成的甘油一酯或甘油二酯)及脂肪酸(例如油酸))制备无菌油性混悬剂。

[0474] 可在本申请药物组合物中使用的药用载体、辅料和媒介物包括但不限于离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、自乳化给药系统(SEDDS)诸如琥珀酸D- α -生育酚聚乙二醇1000酯、在药物剂型中使用的表面活性剂诸如吐温类、聚乙氧基化蓖麻油诸如CREMOPHOR[®]表面活性剂(BASF)或其它类似的聚合物递送基质、血清蛋白诸如人血清白蛋白、缓冲物质诸如磷酸盐、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾、饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、盐或电解质诸如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐、胶体二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯基吡咯烷酮、基于纤维素的物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物、聚乙二醇和羊毛脂。也可有利地使用环糊精诸如 α -、 β -和 γ -环糊精或化学改性衍生物诸如羟基烷基环糊精(包括2-和3-羟基丙基环糊精)或其它可溶性衍生物以有助于递送具有本申请所述结构式的化合物。

[0475] 本申请药物活性化合物可根据药理学常规方法加工以产生用于给药患者(包括人类及其它哺乳动物)的药物。所述药物组合物可经历常规制药操作(例如灭菌)和/或可含有常规辅料(例如防腐剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、缓冲剂等)。片剂和丸剂还可制备有肠溶衣。所述组合物还可包含辅料例如湿润剂、甜味剂、矫味剂和芳香剂。

[0476] 所给药的化合物量和用本申请化合物和/或组合物对病症进行治疗的给药方案取决于多种因素,包括受试者的年龄、体重、性别和医学状态、疾病类型、疾病严重性、给药途径和频率及所使用的具体化合物。因此,所述给药方案可变化很大,但是可使用标准方法来常规确定。0.001mg/kg体重至100mg/kg体重、优选为约0.0025mg/kg体重与约50mg/kg体重且最优选为约0.005mg/kg体重至10mg/kg体重的每日剂量可为合适的。所述每日剂量可按

1-4次/日来给药。其它给药时间安排包括每周一剂及每两天一剂。

[0477] 出于治疗目的,通常将本申请活性化合物与一种或多种适于所述给药途径的辅料组合。若口服给药,则可将所述化合物与乳糖、蔗糖、淀粉粉末、烷酸纤维素酯、纤维素烷基酯、滑石、硬脂酸、硬脂酸镁、氧化镁、磷酸和硫酸的钠盐和钙盐、明胶、阿拉伯胶、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮和/或聚乙烯醇混合,然后压片或包囊以方便给药。上述胶囊剂或片剂可包括控释制剂,所述控释制剂可按活性化合物在羟丙基甲基纤维素中的分散体形式提供。

[0478] 本申请药物组合物包含至少一种式(I)化合物及任选的其它物质,所述其它物质选自任何药用载体、辅料和媒介物。可选择的本申请组合物包含本申请所述式(I)化合物或其前药及药用载体、辅料或媒介物。

[0479] 本申请化合物调节激酶活性,包括调节IRAK-4。本申请化合物可调节的其它类型激酶活性包括但不限于Pelle/IRAK家族及其突变体。

[0480] 因此,式(I)化合物可用于治疗与调节激酶活性且具体为选择性抑制IRAK-4活性或抑制IRAK及其它Pelle家族激酶相关的病症。上述病症包括因细胞内信号传导而调节细胞因子水平的TLR/IL-1家族受体相关疾病。另外,式(I)化合物对IRAK-4活性具有有利的选择性,优选至少20倍至1,000倍以上的选择性。

[0481] 本申请使用的术语“治疗”包括在哺乳动物特别是人类中对病症进行的处置并包括:(a)在哺乳动物中预防或延迟病症发生,特别是当所述哺乳动物易患所述病症但尚未确诊患上所述病症时;(b)抑制病症,即阻止其发展;和/或(c)实现症状或病症的完全或部分减轻和/或缓解、改善、减少或治愈疾病或障碍和/或其症状。

[0482] 鉴于其作为IRAK-4选择性抑制剂的活性,式(I)化合物可用于治疗TLR/IL-1家族受体相关疾病,但不限于炎症性疾病,例如克罗恩病、溃疡性结肠炎、哮喘、移植物抗宿主病、同种异体移植物排斥、慢性阻塞性肺病;自身免疫性疾病,例如格雷夫斯病、类风湿性关节炎、全身性红斑狼疮、牛皮癣;自身炎症性疾病,包括CAPS、TRAPS、FMF、成人斯蒂尔病、全身型幼年特发性关节炎、痛风、痛风性关节炎;代谢性疾病,包括2型糖尿病、动脉粥样硬化、心肌梗塞;破坏性骨病症,例如骨吸收疾病、骨关节炎、骨质疏松症、多发性骨髓瘤相关骨病症;增殖性病症,例如急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病;血管生成性病症,例如血管生成性病症,包括实体肿瘤、眼部新生血管及婴儿血管瘤;传染病,例如败血症、败血性休克及志贺杆菌病;神经变性疾病,例如阿尔茨海默病、帕金森病、由创伤性损伤引起的脑缺血或神经变性疾病;肿瘤性及病毒性疾病,分别例如转移性黑色素瘤、卡波西肉瘤、多发性骨髓瘤及HIV感染及CMV视网膜炎、AIDS。

[0483] 更具体地,可用本申请化合物治疗的特定病症或疾病包括但不限于胰腺炎(急性或慢性)、哮喘、变态反应、成人呼吸窘迫综合征、慢性阻塞性肺病、肾小球肾炎、类风湿性关节炎、全身性红斑狼疮、硬皮病、慢性甲状腺炎、格雷夫斯病、自身免疫性胃炎、糖尿病、自身免疫性溶血性贫血、自身免疫性嗜中性粒细胞减少症、血小板减少症、特应性皮炎、慢性活动性肝炎、重症肌无力、多发性硬化、炎性肠病、溃疡性结肠炎、克罗恩病、牛皮癣、移植物抗宿主病、由内毒素引起的炎症反应、结核病、动脉粥样硬化、肌肉变性、恶病质、牛皮癣性关节炎、雷德综合征、痛风、创伤性关节炎、风疹性关节炎、急性滑膜炎、胰脏β-细胞疾病、以大量嗜中性粒细胞浸润为特征的疾病;类风湿性脊柱炎、痛风性关节炎及其它关节炎性病症、脑性疟疾、慢性肺部炎症性疾病、矽肺、肺部肉瘤、骨吸收疾病、同种异体移植物排斥、因感染

导致的发热及肌痛、继发于感染的恶病质、瘢痕瘤形成、瘢痕组织形成、溃疡性结肠炎、热病、流行性感、骨质疏松症、骨关节炎、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、转移性黑色素瘤、卡波西肉瘤、多发性骨髓瘤、败血症、败血性休克及志贺杆菌病；阿尔茨海默病、帕金森病、由创伤性损伤引起的脑缺血或神经变性疾病；血管生成性病症，包括实体肿瘤、眼部新生血管及婴儿血管瘤；病毒性疾病，包括急性肝炎感染（包括甲型肝炎、乙型肝炎及丙型肝炎）、HIV感染及CMV视网膜炎、AIDS、ARC或恶性肿瘤及疱疹；中风、心肌缺血、中风心脏病发作中的缺血、器官缺氧、血管增生、心脏及肾脏再灌注损伤、血栓症、心肥大、由凝血酶诱导的血小板凝集、内毒血症和/或毒性休克综合征、与前列腺素内过氧化酶合酶-2相关的病症及寻常型天疱疮。优选的治疗方法为其中病症选自克罗恩病、溃疡性结肠炎、同种异体移植排斥、类风湿性关节炎、牛皮癣、关节黏连性脊椎炎、牛皮癣性关节炎及寻常型天疱疮的那些治疗方法。可选择地，优选的治疗方法为其中病症选自缺血再灌注损伤（包括由中风引起的脑缺血再灌注损伤及由心肌梗塞引起的心脏缺血再灌注损伤）那些治疗方法。另一种优选的治疗方法为其中病症为多发性骨髓瘤的治疗方法。

[0484] 另外，本申请激酶抑制剂抑制诱导性促炎蛋白（例如前列腺素内过氧化物合酶-2（PGHS-2）（亦称为环氧合酶-2（COX-2））、IL-1、IL-6、IL-18、趋化因子）的表达。因此，其它IRAK-4相关病症包括水肿、痛觉缺失、发热及疼痛（例如神经肌肉疼痛、头痛、由癌症引起的疼痛、牙痛及关节炎疼痛）。本申请化合物亦可用于治疗家畜病毒感染，例如慢病毒感染，包括但不限于马感染性贫血病毒；或反转录病毒感染，包括猫免疫缺陷病毒、牛免疫缺陷病毒及犬免疫缺陷病毒。

[0485] 鉴于式(I)化合物作为IRAK-4选择性抑制剂的活性，式(I)化合物可用于治疗与MyD88L265P突变相关的癌症，包括但不限于弥漫性大B细胞淋巴瘤的活化B细胞样集（ABC-DLBCL）；参考文献：Ngo V.N.等人(2011)Nature470:115-119；**Waldenström's**巨球蛋白血症(WM)；参考文献：Treon S.P.等人(2012)N.Engl.J.Med.367:826-833；慢性淋巴细胞性白血病(CLL)；皮肤弥漫性大B细胞淋巴瘤；及原发性中枢神经系统淋巴瘤；参考文献：Wang J.Q.等人(2014)Frontiers Immunol.5:367-377。

[0486] 式(I)化合物可用于治疗与TLR2/活化IRAK1的过表达相关的癌症，包括骨髓发育不良综合征(MDS)；参考文献：Rhyasen G.W.等人(2013)Cancer Cell 24:90-104。

[0487] 当本申请使用术语“IRAK-4相关病症”或“IRAK-4相关疾病或障碍”时，每个术语皆意欲如同详尽地重复一般涵盖所有上文所识别的病症及任何其它受IRAK-4激酶活性影响的病症。

[0488] 因此，本申请提供治疗上述病症的方法，其包括向有需要的个体给药治疗有效量的至少一种式(I)化合物或其盐。“治疗有效量”意欲包括本申请化合物在单独或组合给药时可有效抑制IRAK-4和/或治疗疾病的量。

[0489] 治疗IRAK-4激酶相关病症的方法可包括单独或与彼此和/或可用于治疗上述病症的其它适宜治疗剂组合给药式(I)化合物。因此，“治疗有效量”亦意欲包括有效抑制IRAK-4和/或治疗与IRAK-4相关的疾病的所要求保护的化合物的组合量。

[0490] 上述其它治疗剂的实例包括皮质类固醇、咯利普兰、卡弗他丁、细胞因子抑制性抗炎药物(CSAID)、介白素-10、糖皮质激素、水杨酸盐、一氧化氮及其它免疫抑制剂；核转位抑制剂，例如去氧精脒菌素(DSG)；非类固醇抗炎药物(NSAID)，例如伊布洛芬、塞来考昔及罗

非考昔;类固醇,例如泼尼松或地塞米松;抗病毒剂,例如阿巴卡韦;抗增殖剂,例如甲胺蝶呤、来氟米特、FK506 (他克莫司、**PROGRAF**[®]);抗疟疾药,例如羟氯喹;细胞毒性药物,例如安思平及环磷酰胺;TNF- α 抑制剂,例如替尼达普、抗TNF抗体或可溶性TNF受体及雷帕霉素(西罗莫司或**RAPAMUNE**[®])或其衍生物。

[0491] 上述其它治疗剂当与本申请化合物联用时可例如按Physicians' Desk Reference (PDR) 中描述的那些量或由本领域技术人员确定的那些量来使用。在本申请方法中,上述其它治疗剂可在给药本申请化合物前、与给药本申请化合物同时或在给药本申请化合物后给药。本申请亦提供能够治疗IRAK-4激酶相关病症(包括上述由TLR及IL-1家族受体介导的疾病)的药物组合物。

[0492] 制备方法

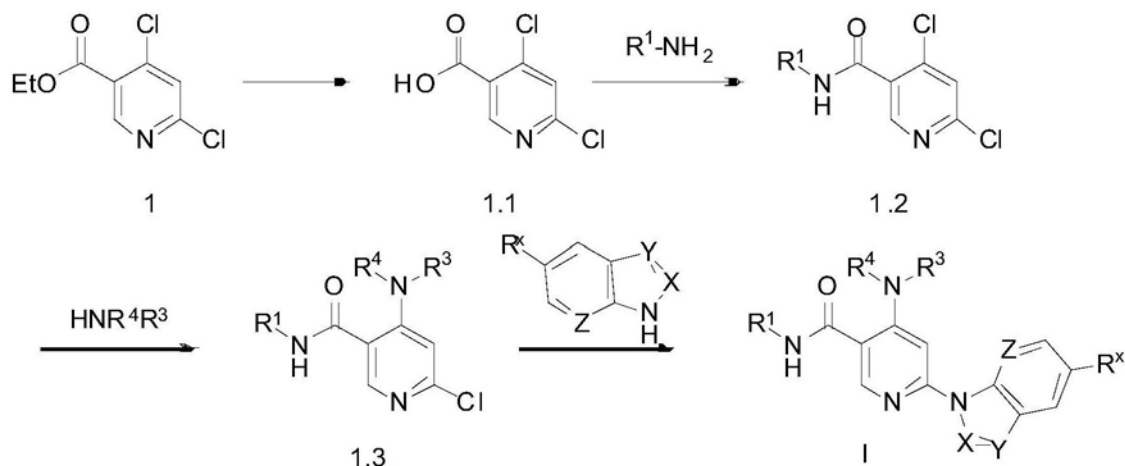
[0493] 本申请化合物可按有机合成领域技术人员公知的多种方法来制备。本申请化合物可使用下述方法及合成有机化学领域已知的合成方法或本领域技术人员理解的其变化形式来合成。优选的方法包括但不限于下述那些方法。将本申请引用的所有参考文献完整引入本申请作为参考。

[0494] 在该章节中描述的反应和技术在适于所使用的试剂和材料的溶剂中进行且适于所进行的转化。另外,在描述以下合成方法中,应该理解的是,所提出的所有反应条件(包括对溶剂、反应气氛、反应温度、实验持续时间和后处理操作的选择)被选择成就所述反应而言是标准的条件,这应该是本领域技术人员容易理解的。有机合成领域技术人员应该理解的是,存在于分子中各个部分上的官能团必须与所提出的试剂和反应相容。对与反应条件相容的取代基的上述限制对于本领域技术人员将是显而易见的,然后必须使用代替方法。这有时将需要进行判断以修改合成步骤的顺序或选择比另一种操作方案好的一种具体操作方案,从而得到所期望的本申请化合物。还应该理解的是,本领域在设计任何合成路线中需要考虑的另一个主要问题是合理选择用于对存在于本申请化合物中的反应性官能团进行保护的保护基。为技术人员提供多种可选方法的权威文献为Greene et al., Protective Groups In Organic Synthesis, Third Edition, Wiley&Sons (1999)。

[0495] 可根据方案1所概述的方法制备通式(I)的化合物。将酯(1)水解成酸1.1,然后使用标准酰胺键形成条件与胺反应可得到二氯酰胺1.2。通过与胺反应选择性置换C4氯可得到单氯产物1.3。在催化剂(例如钯)存在下使1.3与适当杂环亲核剂反应可得到通式I化合物。

[0496] 方案1

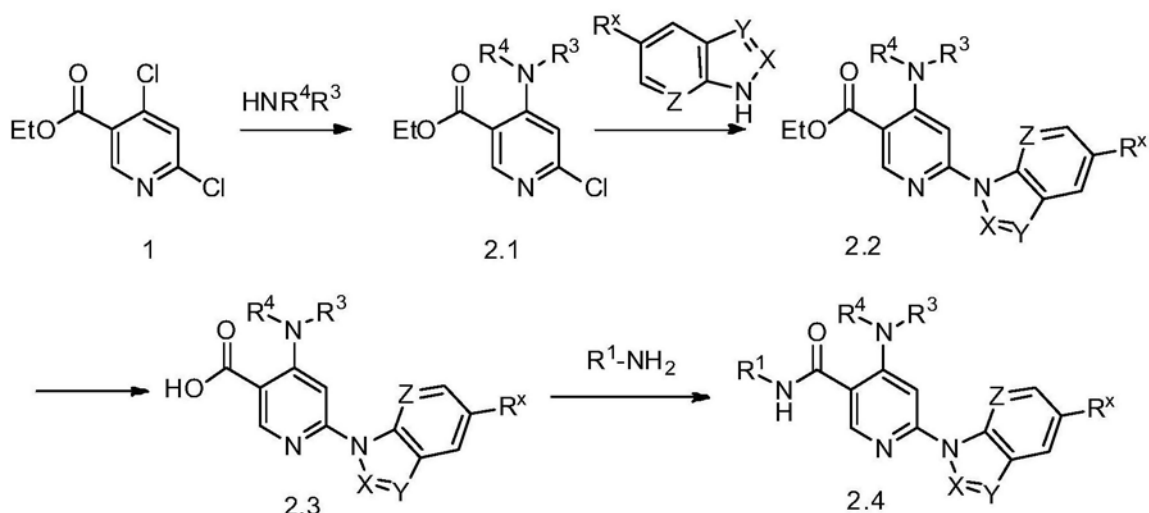
[0497]



[0498] 可选择地,可修改反应顺序以改变整个合成以在不同制备阶段达成在分子的不同位置处的变化。例如,在方案2中,可首先使氯化物1与胺反应以形成单氯化酯2.1。随后与杂环亲核剂反应可形成二取代的中间体2.2。将酯水解成酸2.3,然后实施酰胺键形成,可得到最终类似物2.4。

[0499] 方案2

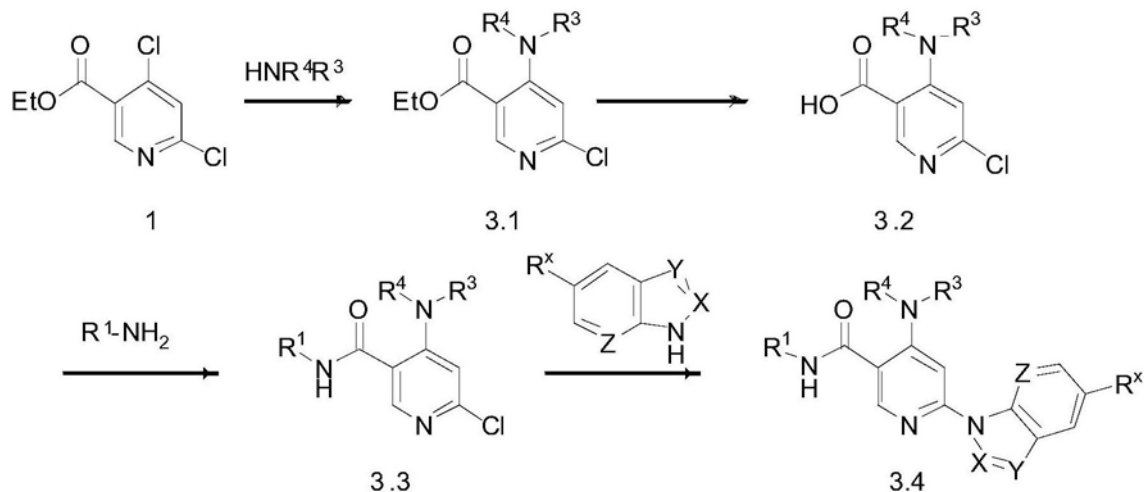
[0500]



[0501] 关于取代顺序的其它变化显示于方案3中。首先,使二氯化物与胺反应可得到化合物3.1。用碱(例如NaOH或KOH)使酯水解可得到酸3.2。与方案1中的酰胺1.3类似地,可在适当溶剂中使用标准酰胺键形成反应条件(例如HOBt、EDC及DIPEA)使此酸与胺反应以形成酰胺3.3。随后在金属催化剂(例如钯)存在下实施杂环胺偶联,可得到最终化合物3.4。

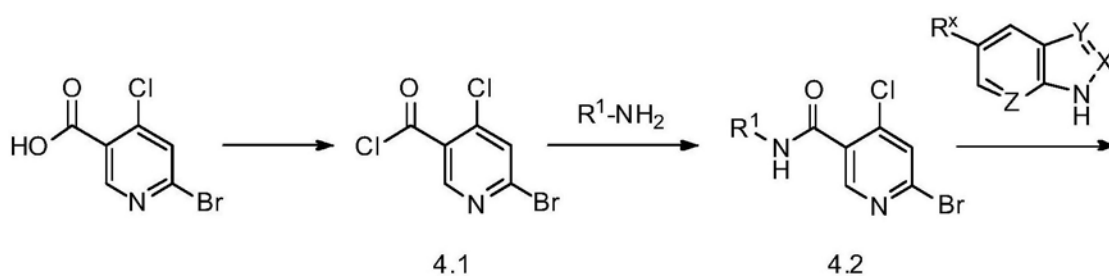
[0502] 方案3

[0503]



[0504] 另一种变化涉及合成以不同方式卤化的吡啶核心以在合成的最后阶段达成 HNR^3R^4 取代基的变化。可使6-溴-4-氯烟酸与卤化试剂(例如草酰氯)反应,得到酰氯4.1。可进一步在适当溶剂(例如DCM)中在碱(例如DIPEA或TEA)存在下使此酰氯与胺反应,得到酰胺4.2。可在金属催化剂(例如Pd)存在下在溶剂中使酰胺4.2与杂环胺反应,得到化合物4.3。最后在高温下在碱存在下可使化合物4.3与胺反应,得到化合物4.4。

[0505] 方案4

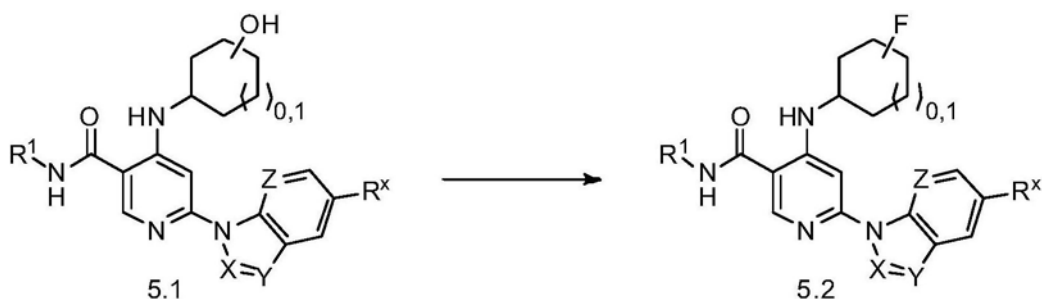


[0506]

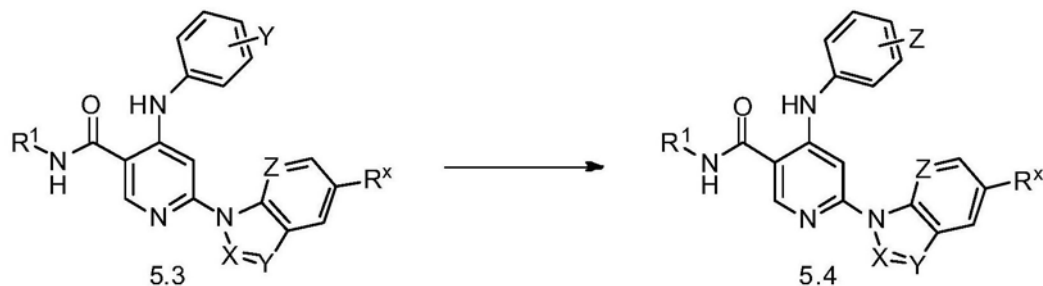


[0507] 本领域技术人员亦应注意且显而易见的是,能够对所引入的 R^1 、 R^2 及 R^3 基团进行合成处置。示例性实例显示于方案5中。引入到化合物5.1中的二级醇在适当溶剂(例如DCM)中用氟化试剂(例如DAST)处理后可转化成氟类似物5.2。可存在不同于醇的其它官能团用于随后官能化。例如,可将硝基容易地转化成胺且随后官能化且可将酯容易地转化成酸、酰胺或杂环。另外,引入到化合物5.3中的芳基或杂芳基可经由标准化学处置转化成各种取代程度的类似物。例如,当Y为硝基时,官能团可在标准还原条件下转化成胺且进一步官能化为酰胺(Z为 NHCOCH_3)或磺酰胺(Z为 NHSO_2CH_3)。当然,可按与方案1-3所概述的方法一致的方式实施合成处置的顺序且不应限于实施例制备的最终步骤。

[0508] 方案5



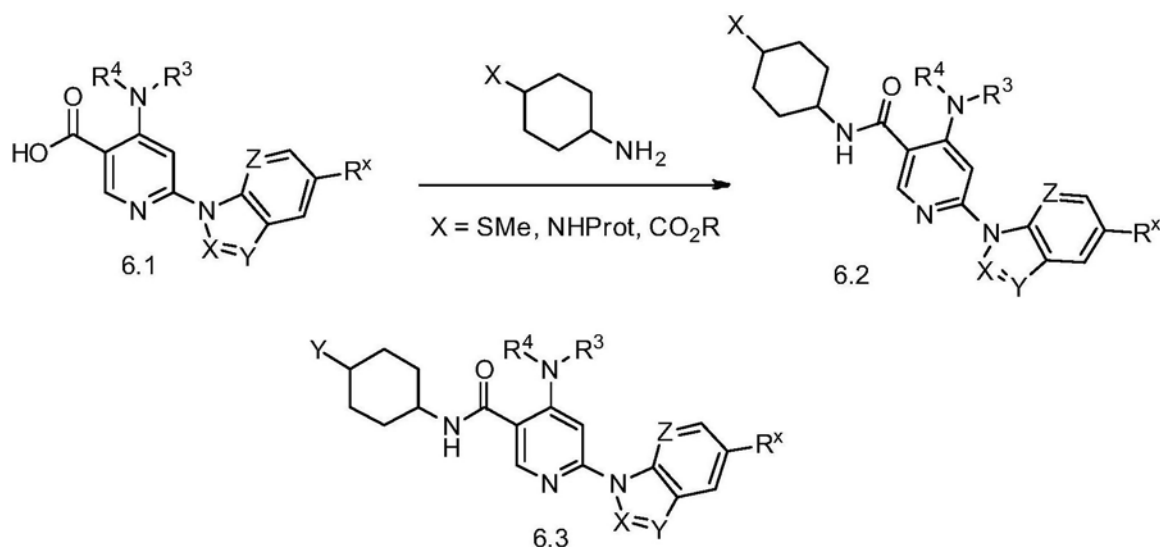
[0509]



[0510] 另外,可在将 R^1 基团引入到吡啶骨架上后经由官能化对其作出改变。例如,在方案6中,经由标准酰胺键形成条件将经适当保护的胺、硫化物或酯偶联至吡啶酸6.1以形成6.2。可进一步处置(胺脱保护/官能化;硫化物氧化;酯水解/酰胺或杂环形成)化合物6.2以形成通式6.3的化合物。

[0511] 方案6

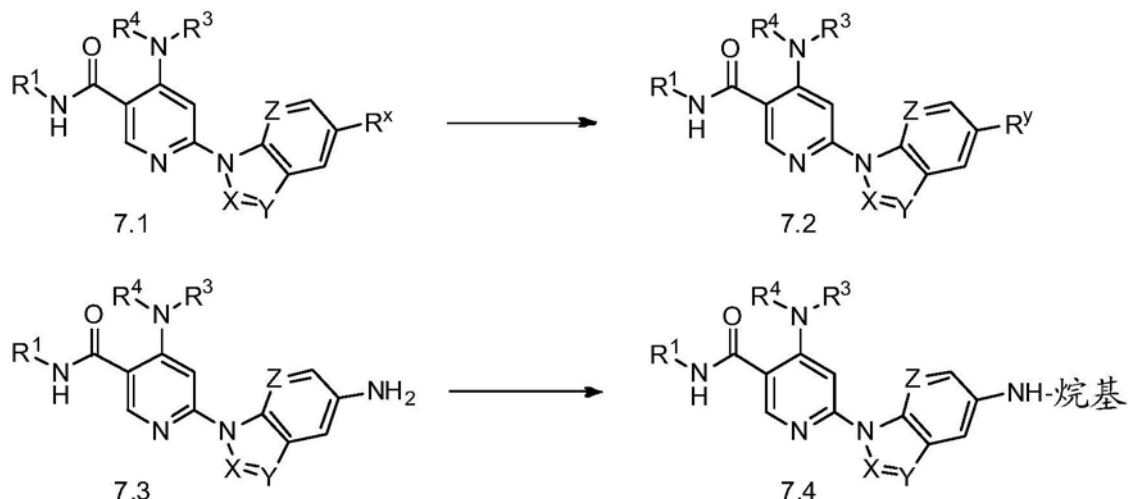
[0512]



[0513] 杂环取代基上的取代可经由方案7所概述的方法完成。经适当官能化的前体(例如化合物7.1(R^x 为诸如胺、酯或卤素等官能团))的制备及与各种试剂(例如胺、芳基交叉偶联配偶体、氰化物)的反应可形成式9.2化合物(R^x)。例如,化合物7.3可经由在还原剂存在下与醛反应转化成化合物7.4。

[0514] 方案7

[0515]



[0516] 实施例

[0517] 本申请化合物及用于制备本申请化合物的中间体可使用以下实施例中所述的程序及相关程序制备。用于这些实施例中的方法及条件及这些实施例中制备的实际化合物并不意欲具有限制性,而是意欲证实可如何制备本申请化合物。用于这些实施例的原料及试剂当并非通过本申请所述程序制备时通常是商购的或报道于化学文献中或可通过使用化学文献中所述程序来制备。在以下实施例中对本申请进行进一步定义。应理解的是,实施例仅以阐释性方式给出。本领域技术人员可由以上论述及实施例确定本申请基本特征且可在不背离其主旨及范围的情况下作出各种改变及修改以使本申请适用于各种用途及条件。因此,本申请并不限于下文所阐述的阐释性实施例,而是由所附权利要求书加以界定。

[0518] 在所给出的实施例中,短语“干燥及浓缩”通常是指经硫酸钠或硫酸镁干燥有机溶剂中的溶液,然后过滤并从滤液中除去溶剂(通常在减压下且在适于所制备材料的稳定性的温度)。

[0519] 使用Isco中压色谱装置(Teledyne公司)利用预填充硅胶柱用所指示溶剂或溶剂混合物洗脱来实施柱色谱。使用大小适合于所分离的材料的量的反相柱(Waters Sunfire C₁₈、Waters XBridge C₁₈、PHENOMENEX[®] Axia C₁₈、YMC S5 ODS或诸如此类)实施制备型高效液相色谱(HPLC),通常用水中的增加浓度的甲醇或乙腈(亦含有0.05%或0.1%三氟乙酸或10mM乙酸铵)的梯度以适于柱大小及欲达成分离的洗脱速率洗脱。使用CHEMDRAW[®] Ultra (9.0.5版, CambridgeSoft) 确定化学名称。使用下列缩写:

[0520] BrettPhos=2-(二环己基膦基)3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯

[0521] BrettPhos预催化剂=[2-(2-氨基乙基)苯基](氯)钯;二环己基({3,6-二甲氧基-2-[2,4,6-三(丙-2-基)苯基]苯基})膦

[0522] Bn=苄基

[0523] (BOC)₂O=二(叔丁氧基羰基)醚

[0524] BOP=苯并三唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷六氟磷酸盐

[0525] 盐水=饱和氯化钠水溶液

[0526] DAST=(二乙基氨基)三氟化硫

[0527] DCM=二氯甲烷

- [0528] DIPEA=N,N-二异丙基乙胺
- [0529] DMA=N,N-二甲基乙酰胺
- [0530] DMF=N,N-二甲基甲酰胺
- [0531] DMSO=二甲亚砜
- [0532] Et=乙基
- [0533] EtOAc=乙酸乙酯
- [0534] EtOH=乙醇
- [0535] g=克
- [0536] h=小时
- [0537] HATU=O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐
- [0538] LCMS=液相色谱-质谱
- [0539] MeCN=乙腈
- [0540] MeOH=甲醇
- [0541] MTBE=甲基叔丁基醚
- [0542] NaHCO₃ (aq) =饱和碳酸氢钠水溶液
- [0543] n-BuLi=正丁基锂
- [0544] NH₄OAc=乙酸铵
- [0545] Pd₂(dba)₃=三(二亚苺基丙酮)二钯
- [0546] PyBOP=溴三吡咯烷子基磷六氟磷酸盐
- [0547] t-BuOH=叔丁醇
- [0548] TEA=三乙胺
- [0549] TFA=三氟乙酸
- [0550] THF=四氢呋喃
- [0551] Xantphos=4,5-二(二苺基膦基)-9,9-二苺基咕吨
- [0552] HPLC条件:
- [0553] 方法A:SunFire C18(4.6×150mm),3.5μ;流动相A:95:5水/MeCN,0.05%TFA;流动相B:95:5MeCN/水,0.05%TFA;1mL/min,12min梯度。
- [0554] 方法B:XBridge Phenyl(4.6×150mm),3.5μ;流动相A:95:5水/MeCN,0.05%TFA;流动相B:95:5MeCN/水,0.05%TFA;1mL/min,12min梯度。
- [0555] 方法C:Ascentis Express C18(2.1×50mm),2.7μ;流动相A:95:5水/MeCN,10mM NH₄OAc;流动相B:5:95水/MeCN,10mM NH₄OAc;1.1mL/min,3min梯度,50℃。
- [0556] 方法D:Ascentis Express C18(2.1×50mm),2.7μ;流动相A:95:5水/MeCN,0.01%TFA;流动相B:5:95水/MeCN,0.01%TFA;1.1mL/min,3min梯度,50℃。
- [0557] 方法E:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7μ;流动相A:5:95MeCN:水与10mM乙酸铵;流动相B:95:5MeCN:水与10mM乙酸铵;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,随后于100%B保持0.75分钟;流速:1.11mL/min;检测:UV,于220nm。
- [0558] 方法F:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7μ;流动相A:5:95MeCN:水与0.1%三氟乙酸;流动相B:95:5MeCN:水与0.1%三氟乙酸;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,随后于100%B保持0.75分钟;流速:1.11mL/min;检测:UV,于220nm。

[0559] 方法G:Ascentis Express C18 (4.6×50mm), 2.7μ;流动相A:95:5水/MeCN, 10mM NH₄OAc;流动相B:5:95水/MeCN, 10mM NH₄OAc; 4mL/min, 4min梯度, 50℃。

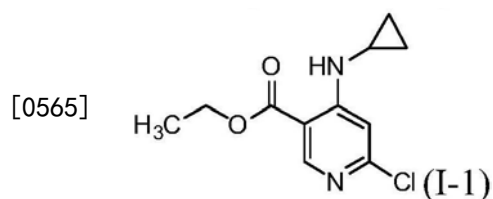
[0560] 方法H:Ascentis Express C18 (2.1×50mm), 2.7μ;流动相A:95:5水/MeCN, 0.1% TFA;流动相B:5:95水/MeCN, 0.1% TFA; 1.1mL/min, 3min梯度, 50℃。

[0561] 方法I:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.0×50mm, 1.7μ;流动相A:10:90MeCN:水与0.1%三氟乙酸;流动相B:90:10MeCN:水与0.1%三氟乙酸;温度:40℃;梯度:经1.5分钟0-100%B,随后于100%B保持0.75分钟;流速:1.0mL/min;检测:UV, 于220nm。

[0562] 方法J:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7μ;流动相A:100%水与0.05%三氟乙酸;流动相B:100%MeCN与0.05%三氟乙酸;温度:40℃;梯度:经1.8分钟20-100%B,随后于100%B保持0.2分钟;流速:0.8mL/min;检测:UV, 于220nm。

[0563] 中间体1

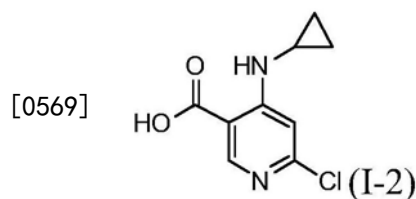
[0564] 6-氯-4-(环丙基氨基)烟酸乙酯



[0566] 向4,6-二氯烟酸乙酯 (50g, 227mmol) 于DMA (500mL) 中的溶液中添加DIPEA (39.7mL, 227mmol) 及环丙胺 (17.6mL, 250mmol)。在90℃将混合物加热5h。在搅拌下将反应混合物淬灭于碎冰中。搅拌所得浆液并过滤, 得到粗产物 (42g, 产率91%), 其未经进一步纯化即使用。LCMS m/z 241.1 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.54 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.29 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.61 (m, 1H), 1.31 (t, J=7.2Hz, 3H), 0.86 (m, 2H), 0.58 (m, 2H)。

[0567] 中间体2

[0568] 6-氯-4-(环丙基氨基)烟酸

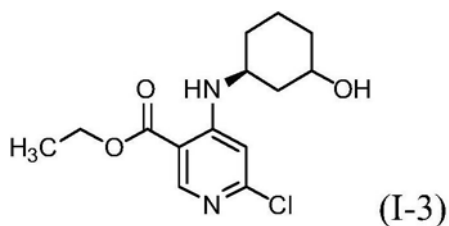


[0570] 向6-氯-4-(环丙基氨基)烟酸乙酯 (2g, 8.31mmol) 于EtOH (14mL) 中的溶液中添加LiOH·H₂O (1.02g, 25mmol) 及水 (6mL, 8.31mmol)。将反应混合物于室温搅拌1h。真空除去溶剂并用1.5N HCl将pH调节至3-4。滤出所得固体并干燥, 得到白色固体6-氯-4-(环丙基氨基)烟酸 (1.5g, 82%产率)。LCMS m/z 213.2 (M+H)⁺。

[0571] 中间体3

[0572] 6-氯-4-(((1S)-3-羟基环己基)氨基)烟酸乙酯

[0573]

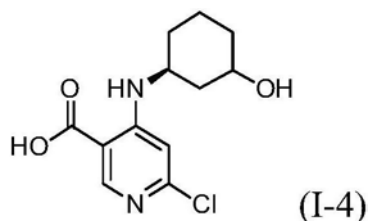


[0574] 中间体I-3根据实施例5的步骤1的通用程序使用4,6-二氯烟酸乙酯及(3S)-3-氨基环己醇制得。LC/MS: **ZORBAX[®]** SB C18, 4.6×50mm, 5μm; 溶剂A=10%MeOH:90%H₂O:0.1%TFA; 溶剂B=90%MeOH:10%H₂O:0.1%TFA; 经2min梯度0-100%B(运行时间3min); 保留时间:1.65min; LCMS (ES-API), m/z 299.0 (M+H)。

[0575] 中间体4

[0576] 6-氯-4-((1S)-3-羟基环己基氨基)烟酸

[0577]

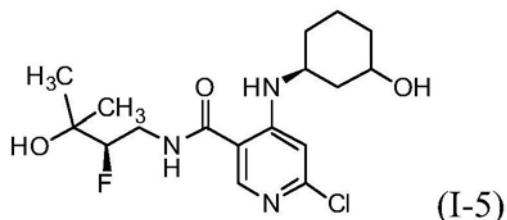


[0578] 中间体I-4根据实施例5的步骤3的通用程序使用6-氯-4-((3-羟基环己基氨基)烟酸酯制得。LC/MS: **ZORBAX[®]** SB C18, 4.6×50mm, 5μm; 溶剂A=10%MeOH:90%H₂O:0.1%TFA; 溶剂B=90%MeOH:10%H₂O:0.1%TFA; 经2min梯度0-100%B(运行时间3min); 保留时间:1.095min; LCMS (ES-API), m/z 271.0 (M+H)。

[0579] 中间体5

[0580] 6-氯-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((1S)-3-羟基环己基氨基)烟酰胺

[0581]

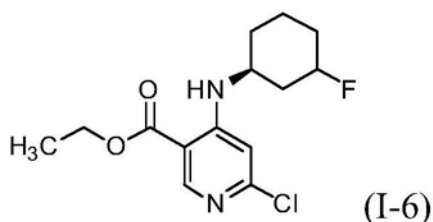


[0582] 中间体I-5根据实施例5的步骤4的通用程序使用(R)-4-氨基-3-氟-2-甲基丁-2-醇及6-氯-4-((1S)-3-羟基环己基氨基)烟酸制得。

[0583] 中间体6

[0584] 6-氯-4-((1S)-3-氟环己基氨基)烟酸乙酯

[0585]

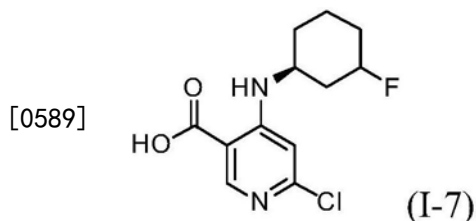


[0586] 将6-氯-4-((3-羟基环己基)氨基)烟酸乙酯(0.3g, 1当量)于DCM(10mL)中的溶液冷却至-78℃并将混合物搅拌5min。向反应混合物中添加XtalFluor-E(1.2当量)。在完成添加后,将反应混合物搅拌5min。在-78℃用饱和NH₄Cl溶液淬灭反应混合物并用DCM萃取(2

次)。将有机层收集在一起,经无水硫酸钠干燥并浓缩。经由柱色谱(EtOAc:石油醚)纯化所得粗物质,得到6-氯-4-((1S)-3-氟环己基氨基)烟酸乙酯。LC/MS: ZORBAX[®] SB C18, 4.6 × 50mm, 5μm; 溶剂A=10%MeOH:90%H₂O:0.1%TFA; 溶剂B=90%MeOH:10%H₂O:0.1%TFA; 经2min梯度0-100%B(运行时间3min); 保留时间:1.981min; LCMS (ES-API), m/z 301 (M+H)。

[0587] 中间体7

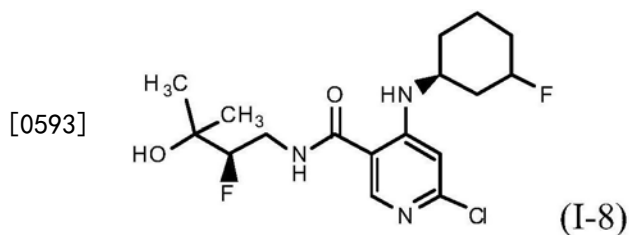
[0588] 6-氯-4-((1S)-3-氟环己基氨基)烟酸



[0590] 中间体I-7根据实施例5的步骤3的通用程序使用6-氯-4-((1S)-3-氟环己基氨基)烟酸酯制得。LC/MS: ZORBAX[®] SB C18, 4.6 × 50mm, 5μm; 溶剂A=10%MeOH:90%H₂O:0.1%TFA; 溶剂B=90%MeOH:10%H₂O:0.1%TFA; 经2min梯度0-100%B(运行时间3min); 保留时间:1.393min; LCMS (ES-API), m/z 273.0 (M+H)。

[0591] 中间体8

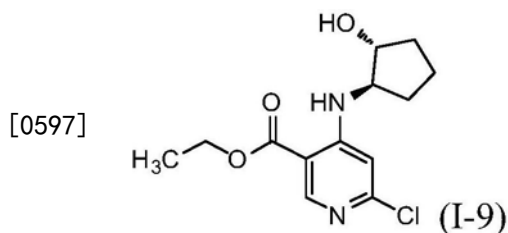
[0592] 6-氯-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((1S)-3-氟环己基氨基)烟酰胺



[0594] 中间体8根据实施例5的步骤4的通用程序使用(R)-4-氨基-3-氟-2-甲基丁-2-醇及6-氯-4-((1S)-3-氟环己基氨基)烟酸制得。

[0595] 中间体9

[0596] 6-氯-4-((1R,2R)-2-羟基环戊基氨基)烟酸乙酯

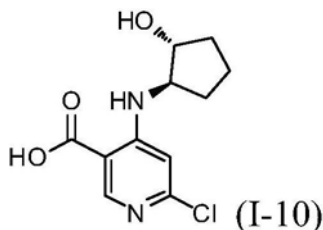


[0598] 中间体9根据实施例5的步骤1的通用程序使用4,6-二氯烟酸乙酯及(1R,2R)-2-氨基环戊醇制得。LC/MS: Ascentis Express C18, 5 × 2.1mm, 2.7μm; 溶剂A=2%ACN:98%H₂O:10mM NH₄COOH; 溶剂B=98%ACN:2%H₂O:10mM NH₄COOH; 经1.5min梯度0-100%B; 保留时间:1.786min; LCMS (ES-API), m/z 285.2 (M+H)。

[0599] 中间体10

[0600] 6-氯-4-(((1R,2R)-2-羟基环戊基)氨基)烟酸

[0601]

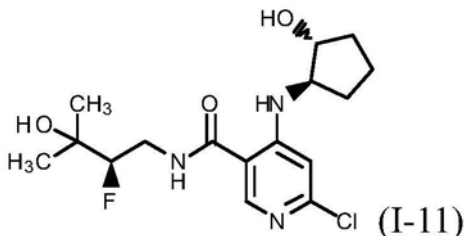


[0602] 向于THF (10mL)、MeOH (4mL) 及水 (2mL) 中的6-氯-4-(((1R,2R)-2-羟基环戊基)氨基)烟酸乙酯 (1.3g, 4.57mmol) 中添加LiOH (0.328g, 13.7mmol) 并将混合物于室温搅拌18h。蒸发有机层并用1.5N HCl将粗混合物的pH调节至6以析出粗酸。滤出固体并真空干燥, 得到6-氯-4-(((1R,2R)-2-羟基环戊基)氨基)烟酸 (0.95mg, 81% 产率)。LCMS (ES-API), m/z 257.4 (M+H)。

[0603] 中间体11

[0604] 6-氯-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((1R,2R)-2-羟基环戊基)氨基)烟酰胺

[0605]

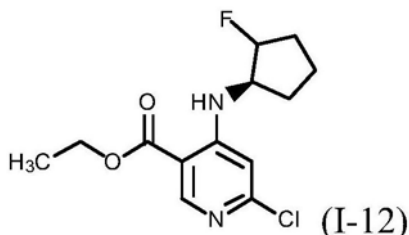


[0606] 向于DMF (10mL) 中的6-氯-4-(((1R,2R)-2-羟基环戊基)氨基)烟酸 (900mg, 3.51mmol) 与(R)-4-氨基-3-氟-2-甲基丁-2-醇 (425mg, 3.51mmol) 的溶液中添加HATU (1333mg, 3.51mmol) 及DIPEA (0.612mL, 3.51mmol)。于室温将反应混合物搅拌18h。真空除去DMF并用水稀释粗物质并用乙酸乙酯萃取。用NaHCO₃洗涤乙酸乙酯层, 随后干燥并浓缩, 得到1.4g粗物质, 通过柱色谱 (CHCl₃:MeOH:9.5/0.5) 对其进行纯化, 得到产物。LCMS m/z 360.5 (M+H)。

[0607] 中间体12

[0608] 6-氯-4-((1R)-2-氟环戊基氨基)烟酸乙酯

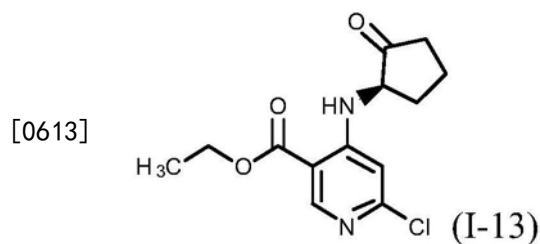
[0609]



[0610] 将6-氯-4-(((2S)-2-羟基环戊基)氨基)烟酸乙酯 (1.0g, 1当量) 于DCM (15mL) 中的溶液冷却至0℃。逐滴添加DAST (0.7mL, 1.5当量)。将反应混合物于室温搅拌过夜。再次将反应混合物冷却至0℃并用10%NaHCO₃溶液淬灭。将产物于DCM中萃取。用DCM洗涤水层 (2次)。合并有机萃取物, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。通过快速柱色谱使用硅胶及EtOAc:石油醚纯化粗产物, 获得所需产物。LC/MS: Ascentis Express C18, 5×2.1mm, 2.7μm; 溶剂A=2%ACN:98%H₂O:10mM NH₄COOH; 溶剂B=98%ACN:2%H₂O:10mM NH₄COOH; 经1.5min梯度0-100%B; 保留时间: 2.013min; LCMS (ES-API), m/z 287.2 (M+H)。

[0611] 中间体13

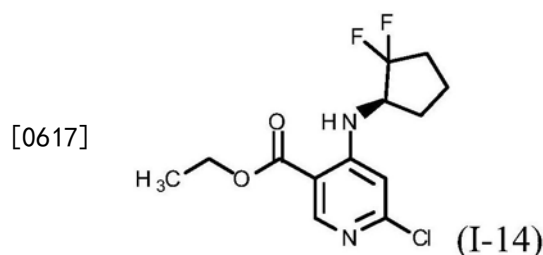
[0612] (R)-6-氯-4-(2-氧代环戊基氨基)烟酸乙酯



[0614] 向6-氯-4-((2S)-2-羟基环戊基氨基)烟酸乙酯(0.5g,1当量)于DCM(20mL)中的溶液中添加戴斯-马丁高碘剂(Dess-Martin Periodinane)(2.98g,4当量)。将反应混合物于室温搅拌10min。浓缩反应混合物并将残余物溶解于乙酸乙酯中并经由**CELITE**[®]床过滤。浓缩滤液。通过快速柱色谱使用硅胶及EtOAc:石油醚纯化粗产物,获得所需产物。LC/MS:Ascentis Express C18,5×2.1mm,2.7μm;溶剂A=2%ACN:98%H₂O:10mM NH₄COOH;溶剂B=98%ACN:2%H₂O:10mM NH₄COOH;经1.5min梯度0-100%B;保留时间:1.863min;LCMS(ES-API),m/z 283.2(M+H)。

[0615] 中间体14

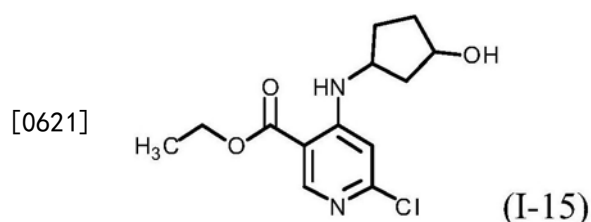
[0616] (R)-6-氯-4-(2,2-二氟环戊基氨基)烟酸乙酯



[0618] 将DCM(10mL)中的6-氯-4-((2-氧代环戊基)氨基)烟酸乙酯(0.57g,1当量)冷却至0℃。将DAST(0.67mL,2.5当量)逐滴添加至反应混合物中并使其于室温搅拌过夜。用DCM稀释反应混合物,于0℃用10%NaHCO₃淬灭。收集有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过快速柱色谱使用硅胶及EtOAc:石油醚纯化粗产物,获得所需产物。LC/MS:**PUROSPHER**[®]Star RP-18,4×55mm,3μm;溶剂A=10%ACN:90%H₂O:20mM NH₄OAc;溶剂B=90%ACN:10%H₂O:20mM NH₄COOAc;经1.5min梯度0-100%B(运行时间3.2min);保留时间:2.017min;LCMS(ES-API),m/z 305(M+H)。

[0619] 中间体15

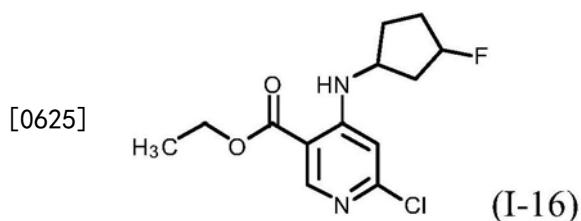
[0620] 6-氯-4-((1S)-3-羟基环戊基氨基)烟酸乙酯



[0622] 中间体15由3-氨基环戊醇及4,6-二氯烟酸乙酯遵循实施例5所概述的标准程序制得。LC/MS:Acquity BEH C18 2.1×50mm,1.8μ;溶剂A=0.1%TFA于水中;溶剂B=0.1%TFA于ACN中;经2min梯度0-100%B;保留时间:0.70min;LCMS(ES-API),m/z 285.1(M+H)。

[0623] 中间体16

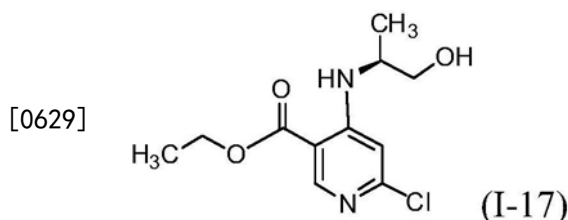
[0624] 6-氯-4-((1S)-3-氟环戊基氨基)烟酸乙酯



[0626] 中间体16根据针对6-氯-4-((1R)-2-氟环戊基氨基)烟酸乙酯的制备所概述的方法由6-氯-4-(3-羟基环戊基氨基)烟酸乙酯与DAST的反应制得。LC/MS:XBridge Phe 8,4.6 × 30mm, 3.5μm; 溶剂A=2%ACN:98%H₂O:10mM NH₄COOH; 溶剂B=98%ACN:2%H₂O:10mM NH₄COOH; 经1.5min梯度0-100%B (运行时间3.2min); 保留时间:1.165min; LCMS (ES-API), m/z287.0 (M+H)。

[0627] 中间体17

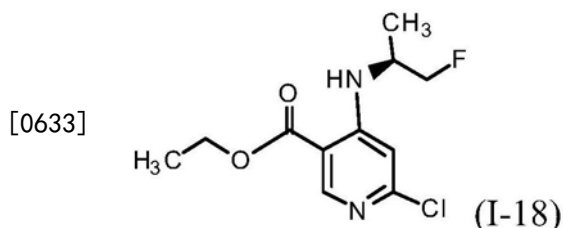
[0628] (S)-6-氯-4-((1-羟基丙-2-基)氨基)烟酸乙酯



[0630] 向4,6-二氯烟酸乙酯(1.0g, 4.54mmol)于DMA(5mL)中的搅拌溶液中添加DIPEA(2.381mL, 13.63mmol)及(S)-2-氨基丙-1-醇(0.424mL, 5.45mmol)。于100℃将反应混合物搅拌3h, 冷却至室温并真空除去溶剂。向水中添加残余物并用乙酸乙酯萃取。经无水Na₂SO₄干燥有机溶液, 过滤并浓缩。经由柱色谱纯化产物, 得到(S)-6-氯-4-((1-羟基丙-2-基)氨基)烟酸乙酯(1.1g, 产率93%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.53(s, 1H) 8.22(d, J=8.03Hz, 1H) 8.20-8.24(m, 1H) 6.87(s, 1H) 6.85-6.88(m, 1H) 4.97-4.97(m, 1H) 4.99(t, J=5.27Hz, 1H) 4.30(q, J=7.03Hz, 1H) 4.26-4.33(m, 2H) 3.73-3.82(m, 1H) 3.39-3.52(m, 2H) 1.29-1.34(m, 3H) 1.16(m, 3H); LCMS 259.3 (M+H)⁺。

[0631] 中间体18

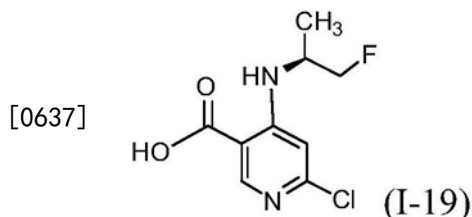
[0632] (S)-6-氯-4-((1-氟丙-2-基)氨基)烟酸乙酯



[0634] 于-78℃向(S)-6-氯-4-((1-羟基丙-2-基)氨基)烟酸乙酯(2g, 7.73mmol)于THF(15mL)中的搅拌溶液中添加DAST(2.55mL, 19.33mmol)。随后使反应混合物升温至室温并搅拌过夜。用10%NaHCO₃水溶液淬灭反应并用EtOAc萃取。经无水Na₂SO₄干燥有机层, 过滤并浓缩, 得到粗物质, 其经由柱色谱纯化, 得到产物(1.2g, 产率60%)。LCMS 261.0 (M+H)⁺。

[0635] 中间体19

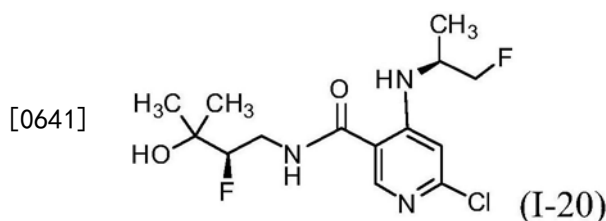
[0636] (S)-6-氯-4-((1-氟丙-2-基)氨基)烟酸



[0638] 向(S)-6-氯-4-((1-氟丙-2-基)氨基)烟酸乙酯(1.3g, 4.99mmol)于乙醇(10mL)中的溶液中添加LiOH(0.615g, 14.96mmol)及水(3mL, 4.99mmol)。将反应混合物于室温搅拌1h。TLC显示不存在原料。浓缩混合物并使用1.5N HCl酸化至3-4的pH。过滤所得固体,得到灰白色固体(S)-6-氯-4-((1-氟丙-2-基)氨基)烟酸(1.0g, 41%产率)。LCMS 233.2 (M+H)⁺。

[0639] 中间体20

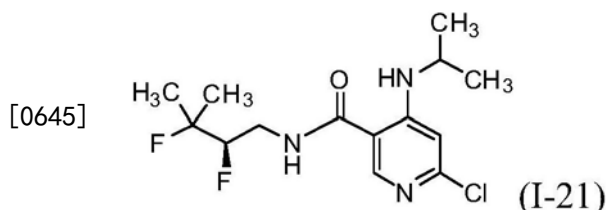
[0640] 6-氯-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((S)-1-氟丙-2-基)氨基)烟酰胺



[0642] 向(S)-6-氯-4-((1-氟丙-2-基)氨基)烟酸(0.650g, 2.79mmol)于DMF(6mL)中的溶液中添加DIPEA(1.952mL, 11.18mmol)、(R)-4-氨基-3-氟-2-甲基丁-2-醇(0.406g, 3.35mmol)及HATU(1.062g, 2.79mmol)。将反应混合物于室温搅拌1h。将反应混合物用水(50mL)稀释并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用10%碳酸氢钠洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。经由柱色谱纯化粗物质,得到浅黄色油状6-氯-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((S)-1-氟丙-2-基)氨基)烟酰胺(0.4g, 42%产率)。LCMS 336.2 (M+H)⁺。

[0643] 中间体21

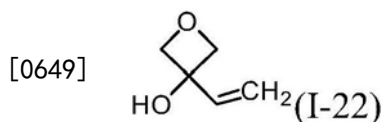
[0644] (R)-6-氯-N-(2,3-二氟-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺



[0646] 于-40℃向(R)-6-氯-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(250mg, 0.79mmol)于DCM(10mL)中的溶液中添加DAST(0.21mL, 1.57mmol)。使反应混合物缓慢升温至室温。将反应混合物于室温搅拌30min,随后用MeOH淬灭并浓缩。通过柱色谱使用己烷中的0-40%EtOAc纯化粗产物,得到白色固体(R)-6-氯-N-(2,3-二氟-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(80mg, 29%产率)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.86(d, J=5.5Hz, 1H), 8.41(m, 1H), 6.73(s, 1H), 4.60(m, 1H), 3.70(m, 2H), 3.39(m, 1H), 1.44(s, 3H), 1.38(s, 3H), 1.19(s, 3H), 1.17(s, 3H)。

[0647] 中间体22

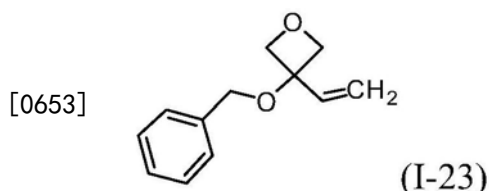
[0648] 3-乙烯基氧杂环丁烷-3-醇



[0650] 在干燥烧瓶中在氮气气氛下将氧杂环丁烷-3-酮 (2.1g, 29.1mmol) 于无水THF (100mL) 中的搅拌溶液冷却至0℃并以保持内部温度低于10℃的速率逐滴用乙烯基溴化镁 (1M于THF中) (50mL, 50.0mmol) 处理。将反应混合物搅拌10分钟, 随后升温至室温且搅拌2小时。将反应混合物倒入饱和氯化铵 (200mL) 中。将混合物搅拌5分钟, 分离各层并用乙醚 (75mL) 萃取水相4次。将合并的有机相经硫酸钠干燥且真空浓缩, 产生浅黄色油状3-乙基氧杂环丁烷-3-醇 (2.66g, 26.6mmol, 91%产率), 其原样用于下一步骤。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ6.31 (dd, J=17.4, 10.8Hz, 1H), 5.44 (dd, J=17.4, 0.7Hz, 1H), 5.29 (dd, J=10.8, 0.7Hz, 1H), 4.70 (q, J=7.0Hz, 4H), 2.31 (s, 1H)。

[0651] 中间体23

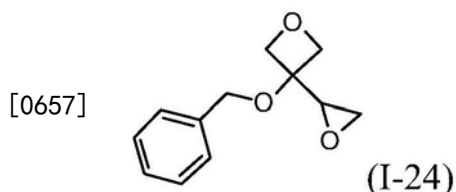
[0652] 3-(苄基氧基)-3-乙基氧杂环丁烷



[0654] 将3-乙基氧杂环丁烷-3-醇 (1.0g, 9.99mmol) 于无水THF (50mL) 中的搅拌溶液冷却至5℃并用氢氧化钠 (60%于矿物油中) (0.799g, 19.98mmol) 处理。将混合物于5℃搅拌1小时, 随后用苄基溴 (2.495mL, 20.98mmol) 及四丁基碘化铵 (0.369g, 0.999mmol) 处理。使反应混合物缓慢达到室温并搅拌18小时, 此时通过TLC (3:1己烷/乙酸乙酯; UV/KMnO₄) 判断反应完全。经由旋转蒸发器蒸发约一半THF且将剩余溶液倒入饱和氯化铵中。将混浊混合物用乙醚萃取三次, 随后将合并的醚相用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并真空浓缩。经由MPLC在80g硅胶柱上以60mL/min用5%至25%丙酮/己烷经10个柱体积洗脱对残余物进行色谱。汇集含有所需产物的级份并真空浓缩, 产生3-(苄基氧基)-3-乙基氧杂环丁烷 (1.58g, 8.31mmol, 83%产率)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ7.45-7.29 (m, 5H), 6.14 (dd, J=17.6, 10.8Hz, 1H), 5.54 (dd, J=17.6, 0.7Hz, 1H), 5.49 (dd, J=10.9, 0.8Hz, 1H), 4.81 (d, J=7.0Hz, 2H), 4.65 (d, J=7.3Hz, 2H), 4.42 (s, 2H)。

[0655] 中间体24

[0656] 3-(苄基氧基)-3-(环氧乙烷-2-基)氧杂环丁烷

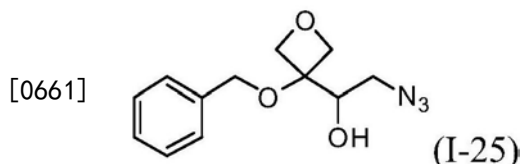


[0658] 将3-(苄基氧基)-3-乙基氧杂环丁烷 (3.13g, 16.45mmol) 于二氯甲烷 (50mL) 中的搅拌溶液冷却至5℃并用m-CPBA (8.11g, 36.2mmol) 处理。使反应混合物缓慢达到室温, 加热回流1小时, 随后冷却至室温并搅拌42小时, 此时通过LCMS判断反应完全。将混合物冷却至5℃并用半饱和亚硫酸氢钠 (150mL) 处理。使混合物达到室温并搅拌30分钟, 随后经由旋

转蒸发器蒸发大部分DCM。将所得非均相混合物用乙酸乙酯(30mL)萃取3次,随后将合并的有机相用饱和碳酸氢钠洗涤3次并用盐水洗涤一次,随后经硫酸钠干燥并真空浓缩,产生3-(苄基氧基)-3-(环氧乙烷-2-基)氧杂环丁烷(3.32g,16.10mmol,98%产率)。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 7.45-7.30(m,5H),4.75(d,J=6.6Hz,1H),4.68(d,J=6.6Hz,1H),4.66(d,J=2.4Hz,1H),4.60-4.54(m,1H),4.48(d,J=6.6Hz,1H),4.40(d,J=7.3Hz,1H),3.35(dd,J=3.6,2.8Hz,1H),3.00-2.95(m,1H),2.94-2.90(m,1H)。

[0659] 中间体25

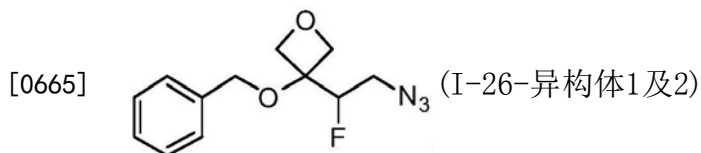
[0660] 2-叠氮基-1-(3-(苄基氧基)氧杂环丁烷-3-基)乙醇



[0662] 将3-(苄基氧基)-3-(环氧乙烷-2-基)氧杂环丁烷(3.7g,17.94mmol)及叠氮化钠(1.749g,26.9mmol)于丙酮/水(1:1)(40mL)中的混合物于室温搅拌60小时。蒸发大部分丙酮且将反应混合物的剩余部分用饱和氯化铵(20mL)处理。将混浊溶液用二氯甲烷(30mL)萃取3次且将合并的水相用水洗涤一次并用盐水洗涤一次,随后经硫酸钠干燥并真空浓缩。经由MPLC在40g硅胶柱上以40mL/min利用5%至50%二氯甲烷/己烷梯度经12个柱体积洗脱对残余物进行色谱。汇集含有所需产物的级份并真空浓缩,产生琥珀色油状2-叠氮基-1-(3-(苄基氧基)氧杂环丁烷-3-基)乙醇(2.31g,9.27mmol,51.7%产率)。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 7.45-7.31(m,5H),4.94-4.81(m,4H),4.79(d,J=7.7Hz,1H),4.68-4.63(m,1H),4.22-4.09(m,1H),3.55-3.50(m,2H),2.38(d,J=6.6Hz,1H)。

[0663] 中间体26

[0664] 3-(2-叠氮基-1-氟乙基)-3-(苄基氧基)氧杂环丁烷

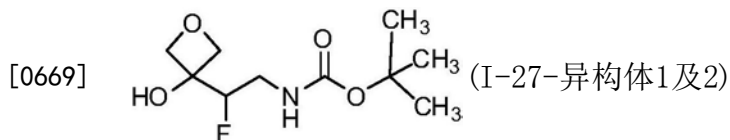


[0666] 将2-叠氮基-1-(3-(苄基氧基)氧杂环丁烷-3-基)乙醇(1.2g,4.81mmol)于无水二氯甲烷(30mL)中的搅拌溶液冷却至-78℃并用二乙氨基三氟化硫(1.209mL,9.15mmol)处理。将混合物于-78℃搅拌2小时,随后使其达到室温并搅拌42小时。将反应混合物倒入搅拌的冰冷饱和碳酸钠溶液(200mL)中并将混合物搅拌30分钟。分离各层,将水相用二氯甲烷(50mL)萃取两次并将合并的有机相经硫酸钠干燥并真空浓缩。经由MPLC在80g硅胶柱上以60mL/min用5%至30%丙酮/己烷梯度经10个柱体积洗脱对残余物进行色谱。汇集含有产物的级份并真空浓缩,产生无色油状3-(2-叠氮基-1-氟乙基)-3-(苄基氧基)氧杂环丁烷(0.65g,2.59mmol,53.7%产率)。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 7.46-7.31(m,5H),5.04-4.82(m,5H),4.81-4.74(m,1H),4.63(d,J=7.5Hz,1H),3.70(ddd,J=19.6,13.6,7.0Hz,1H),3.58-3.43(m,1H)。通过超临界流体色谱使用以下条件对对映异构体进行拆分:仪器:Thar Preparative SFC-350;柱:CHIRALPAK[®] AD(5×25cm,5 μ m);BPR压力:100巴;温度:30℃;流速:270mL/min;流动相:CO₂/MeOH(87/13);检测器波长:212nm;分离程序:顺序注射;注

射:0.90mL且循环时间为3.25min。分离产生:第一洗脱异构体:3-(2-叠氮基-1-氟乙基)-3-(苄基氧基)氧杂环丁烷异构体1(0.25g,1.00mmol,77%产率);第二洗脱异构体:3-(2-叠氮基-1-氟乙基)-3-(苄基氧基)氧杂环丁烷异构体2(0.19g,0.73mmol,53%产率)。

[0667] 中间体27

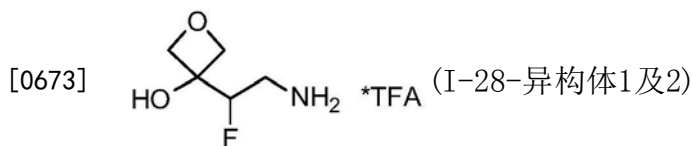
[0668] (2-氟-2-(3-羟基氧杂环丁烷-3-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯



[0670] 在氮气下向Parr瓶中装入碳载20%氢氧化钯(100mg,0.142mmol)且将催化剂用甲醇润湿。向容器中装入3-(2-叠氮基-1-氟乙基)-3-(苄基氧基)氧杂环丁烷异构体2(122mg,0.486mmol)于甲醇(5mL)中的溶液及BOC-酸酐(0.135mL,0.583mmol)并通过在真空下抽空容器并用氮气再加压三次使混合物脱气。将混合物于50psi氢化9小时,此时通过LCMS判断反应完全。通过过滤除去催化剂并用甲醇彻底冲洗。将合并的滤液及冲洗物真空浓缩,产生浅黄色油状(2-氟-2-(3-羟基氧杂环丁烷-3-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯异构体2(135mg,0.574mmol,118%产率),其原样用于下一步骤。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 4.96(bd,J=7.3Hz,1H),4.89(d,J=5.7Hz,1H),4.76-4.67(m,2H),4.66-4.48(m,3H),3.77-3.58(m,1H),3.45(tdd,J=15.8,6.2,4.2Hz,1H),1.47(s,9H)。

[0671] 中间体28

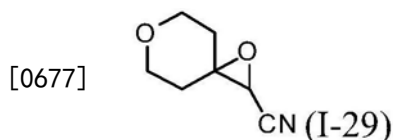
[0672] 3-(2-氨基-1-氟乙基)氧杂环丁烷-3-醇TFA盐



[0674] 将(2-氟-2-(3-羟基氧杂环丁烷-3-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯中间体27异构体2(0.6g,2.55mmol)于无水二氯甲烷(3mL)中的溶液冷却至5℃并用TFA(3mL,38.9mmol)处理。将反应混合物于5℃搅拌1小时,此时通过TLC判断反应完全。真空浓缩混合物且将残余物自1:1DCM/甲苯(10mL)浓缩一次,随后自DCM(10mL)浓缩两次以除去残余的TFA。将残余物真空干燥3小时,产生无色油状3-(2-氨基-1-氟乙基)氧杂环丁烷-3-醇异构体2TFA(0.66g,2.65mmol,104%产率)。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ 5.11-4.94(m,1H),4.75(d,J=7.0Hz,1H),4.66-4.58(m,3H),3.30-3.23(m,1H)。

[0675] 中间体29

[0676] 1,6-二氧杂螺[2.5]辛烷-2-甲腈

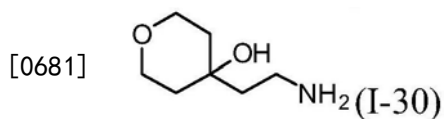


[0678] 向二氢-2H-吡喃-4(3H)-酮(2.5g,25mmol)及2-氯乙腈(1.89g,25mmol)的混合物中逐滴添加叔丁醇钾于叔丁醇中的溶液(1.0M,25mL)。将反应混合物搅拌过夜并用水(50mL)淬灭。用乙酸乙酯(100mL)萃取混合物。将有机层用水及盐水洗涤,随后经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。经由柱色谱(10-60%乙酸乙酯/石油醚)纯化粗产物,得到黄色油状1,6-二

氧杂螺[2.5]辛烷-2-甲腈(2.9g,83%产率)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ3.95-3.80(m,4H), 3.35(s,1H),2.18-2.01(m,1H),1.96-1.76(m,2H),1.67-1.50(m,1H)。

[0679] 中间体30

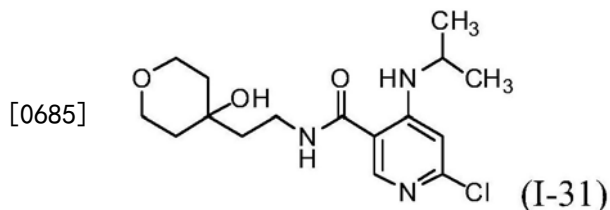
[0680] 4-(2-氨基乙基)四氢-2H-吡喃-4-醇



[0682] 将1,6-二氧杂螺[2.5]辛烷-2-甲腈(3.0g,22mmol)及10%碳载Pd(0.3g)于甲醇(40mL)中的混合物在氢气气囊下搅拌2h。经由CELITE®垫过滤混合物并浓缩滤液。将残余物溶解于THF(50mL)中。向氢化锂铝(1.6g,43mmol)及THF(100mL)的混合物中逐滴添加溶液且将混合物于回流温度搅拌2小时。冷却至0℃后,添加Na₂SO₄·10H₂O(16g)及KF(2.5g)并将混合物搅拌过夜。过滤后,浓缩滤液并用1,4-二噁烷中的4N HCl酸化残余物。浓缩混合物并使残余物自乙醇-乙醚结晶。过滤析出物,得到呈HCl盐形式的4-(2-氨基乙基)四氢-2H-吡喃-4-醇(2.1g,67%产率)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ3.94-3.65(m,6H),2.57(s,2H),1.95-1.51(m,6H)。

[0683] 中间体31

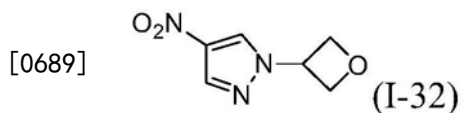
[0684] 6-氯-N-(2-(4-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺



[0686] 向6-氯-4-(异丙基氨基)烟酸(0.1g,0.47mmol)于DMF(1mL)中的溶液中添加HOBt(0.7g,0.51mmol)及EDC(0.1g,0.51mmol)。将混合物于室温搅拌0.5h,随后添加4-(2-氨基乙基)四氢-2H-吡喃-4-醇盐酸盐(0.09g,0.49mmol)及DIPEA(0.17mL,0.978mmol)。将混合物搅拌2h,用水淬灭,搅拌并过滤,产生灰白色固体6-氯-N-(2-(4-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(67mg,42%产率)。

[0687] 中间体32

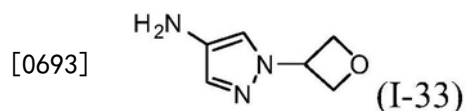
[0688] 4-硝基-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑



[0690] 于0℃向4-硝基-1H-吡唑(4g,35mmol)于THF(80mL)中的搅拌溶液中添加氧杂环丁烷-3-醇(2.9g,39mmol)、三苯基膦(11.1g,42mmol)及偶氮二甲酸二叔丁基酯(10.6g,46mmol)。将混合物于室温搅拌16h。随后浓缩反应混合物,产生粗产物。经由柱色谱纯化产物,得到4-硝基-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑(4.4g,74%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.03(s,1H),8.41(s,1H),5.65(m,1H),4.91(m,4H)。

[0691] 中间体33

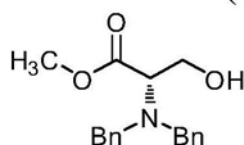
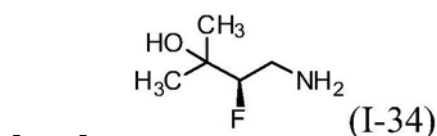
[0692] 1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑-4-胺



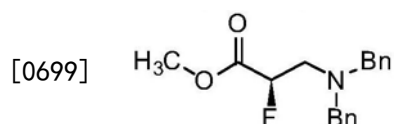
[0694] 向4-硝基-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑 (4.4g, 26mmol) 于MeOH (80mL) 中的溶液中添加Pc/C (2.77g, 2.6mmol) 并通过在真空下抽空容器并用氢气再加压使混合物脱气。在气囊压力下氢化混合物。TLC指示反应完全后, 使混合物脱气并在氮气下经由纤维玻璃滤器过滤反应混合物。将滤饼用甲醇 (300mL总冲洗体积) 彻底洗涤且真空浓缩合并的滤液及冲洗物, 获得1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑-4-胺 (3.4g, 94%产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.16 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.35 (m, 1H), 4.81 (m, 4H), 3.88 (br s, 2H)。

[0695] 中间体34

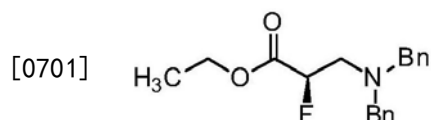
[0696] (R)-4-氨基-3-氟-2-甲基丁-2-醇



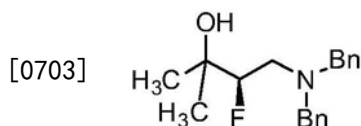
[0698] 步骤1: 向K₂CO₃ (34.8g, 2当量) 于DMF (280mL) 中的溶液中添加L-丝氨酸甲基酯盐酸盐 (1当量)、碘化钾 (10.8g, 0.5当量) 及苄基溴 (38mL, 2.5当量)。将混合物于室温搅拌16h。在减压下浓缩反应混合物以除去过量的DMF, 随后用EtOAc稀释。用盐水及水洗涤有机层。分离出有机层, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。通过柱色谱经由硅胶 (EtOAc: 石油醚作为洗脱剂) 来纯化粗物质, 得到2-(二苄基氨基)-3-羟基丙酸甲酯。¹H NMR: 400MHz, DMSO-d₆: δ 2.49 (s, 1H), 3.58-3.59 (m, 1H), 3.67-3.70 (m, 2H), 3.73-3.75 (m, 2H), 3.77-3.80 (m, 3H), 3.90-3.94 (m, 2H), 7.24-7.38 (m, 10H)。



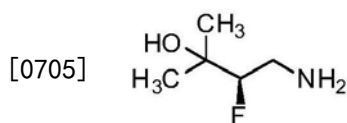
[0700] 步骤2: 在N₂气氛下向2-(二苄基氨基)-3-羟基丙酸甲酯 (15g, 1当量) 于THF (95mL) 中的冰冷溶液中逐滴添加DAST (13.1mL, 1.23当量) 并将反应混合物于室温搅拌14h。于0℃用10%NaHCO₃水溶液淬灭反应混合物并萃取至乙酸乙酯中 (两次)。收集有机层, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。通过快速柱色谱使用硅胶及EtOAc: 石油醚纯化粗产物, 得到(R)-3-(二苄基氨基)-2-氟丙酸甲酯。¹H NMR: 400MHz, CDCl₃: δ 2.93-3.11 (m, 2H), 3.51-3.55 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.82-3.85 (m, 2H), 4.98-5.13 (m, 1H), 7.22-7.34 (m, 10H)。



[0702] 步骤3: (R)-3-(二苄基氨基)-2-氟丙酸乙酯根据如针对(R)-3-(二苄基氨基)-2-氟丙酸甲酯的合成所述的方法制得。



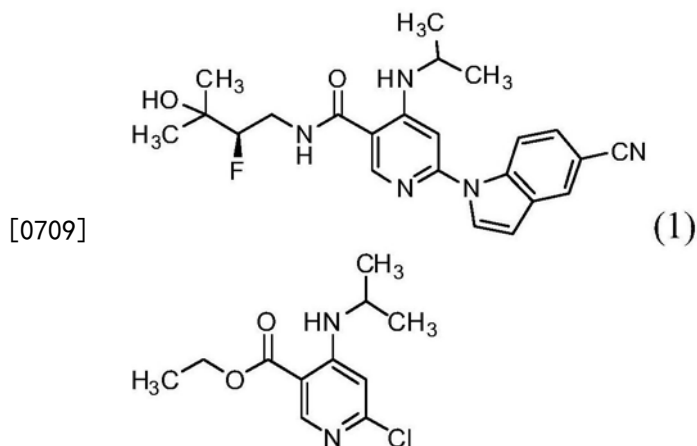
[0704] 步骤4:于0℃在N₂气氛下向(R)-3-(二苄基氨基)-2-氟丙酸乙酯(15g,1当量)于THF(150mL)中的溶液中逐滴添加甲基溴化镁(3M于乙醚中)(15mL,2.5当量)。使反应混合物缓慢达到室温并搅拌1h。于0℃用饱和氯化铵水溶液淬灭反应混合物并萃取至乙酸乙酯中(2次)。收集有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过快速柱色谱使用硅胶及EtOAc:石油醚纯化粗产物,得到(R)-4-(二苄基氨基)-3-氟-2-甲基丁-2-醇。¹H NMR:400MHz,DMSO-d₆:δ0.92-0.92(m,3H),0.98-0.98(m,3H),2.53-2.94(m,2H),3.51-3.81(m,4H),4.34-4.46(m,1H),4.80(s,1H),7.22-7.40(m,10H)。



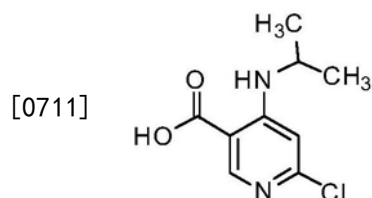
[0706] 步骤5:向(R)-4-(二苄基氨基)-3-氟-2-甲基丁-2-醇(44g,146mmol)于MeOH(400mL)中的溶液中添加Pd/C(3.11g,29.2mmol)及PdOH₂(2.05g,14.6mmol)并将混合物抽空并回填H₂气体并搅拌18h。经由CELITE[®]使用500mL甲醇过滤反应混合物并浓缩滤液,得到(R)-4-氨基-3-氟-2-甲基丁-2-醇(16.8g,95%产率)。¹H NMR:400MHz,DMSO-d₆:δ1.06(s,3H),1.10(s,3H),2.64-2.91(m,2H),3.96-4.16(m,1H)。

[0707] 实施例1

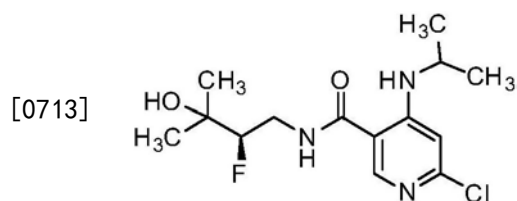
[0708] (R)-6-(5-氰基-1H-吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺



[0710] 步骤1:向4,6-二氯烟酸乙酯(10g,45mmol)于DMA(40mL)中的溶液中添加丙-2-胺(5.3g,91mmol)及DIPEA(31.7mL,182mmol)。将反应混合物于室温搅拌48h。将反应混合物用MTBE稀释并用水(3×)萃取。将有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到粗产物。通过快速色谱经由硅胶(10%EtOAc:石油醚作为洗脱剂)纯化产物,得到6-氯-4-(异丙基氨基)烟酸乙酯(8.3g,75%产率)作为结晶固体。LCMS m/z 243.7(M+H);¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ8.54(s,1H),7.98(d,J=7.6Hz,1H),6.85(s,1H),4.29(q,J=7.2Hz,2H),3.86(m,1H),1.32(d,J=6.8Hz,3H),1.20(s,3H),1.19(s,3H)。



[0712] 步骤2:向6-氯-4-(异丙基氨基)烟酸乙酯(7g,28.8mmol)于EtOH(70mL)中的溶液中添加水(30mL)及LiOH(2.1g,87mmol)。将混合物搅拌3h,浓缩并用1.5N HCl酸化。收集所得固体并干燥,得到白色固体6-氯-4-(异丙基氨基)烟酸(5.3g,85%产率)。LCMS 215.3 (M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ13.32(br s,1H),8.51(s,1H),8.19(d,J=7.6Hz,1H),6.79(s,1H),2.50(m,1H),1.20(s,3H),1.18(s,3H)。



[0714] 步骤3:向6-氯-4-(异丙基氨基)烟酸(2.9g,13.51mmol)于DMF中的搅拌溶液中添加(R)-4-氨基-3-氟-2-甲基丁-2-醇(1.637g,13.51mmol)、HATU(6.16g,16.21mmol)及DIPEA(9.44mL,54.0mmol)。将反应混合物搅拌18h。将反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水(3×)洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩,提供粗化合物,经由柱色谱(10-40%乙酸乙酯/石油醚)对其进行纯化,得到灰白色固体(R)-6-氯-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(2.8g,65%产率)。LCMS 318.1 (M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.75(t,J=7.6Hz,1H),8.44(br d,J=10.4Hz,1H),8.38(s,1H),6.71(s,1H),4.24(m,1H),3.64(m,2H),3.42(m,1H),1.16(m,12H)。

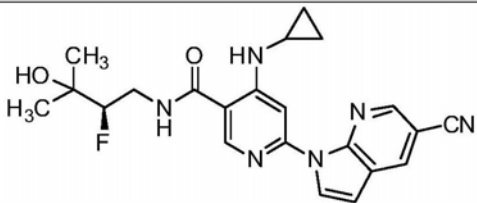
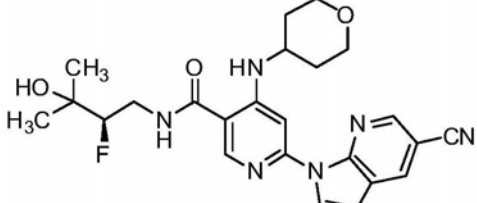
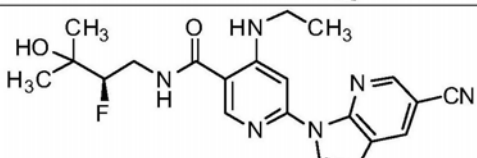
[0715] 实施例1:

[0716] 向(R)-6-氯-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(100mg,0.315mmol)及1H-吡啶-5-甲腈(44.7mg,0.315mmol)于1,4-二噁烷(5mL)中的溶液中添加Cs₂CO₃(308mg,0.944mmol)及Xantphos(72.8mg,0.126mmol)。将反应容器用N₂吹扫20min,随后添加Pd₂(dba)₃(115mg,0.126mmol)并再次吹扫5min。将容器于110℃在密封管中加热18h。将反应混合物冷却至室温,经由**CELITE**[®]过滤并用EtOAc(50mL)稀释。将粗混合物用水(10mL)及盐水(10mL)洗涤,随后经Na₂SO₄干燥。浓缩经过滤的溶液,产生粗化合物,经由硅胶色谱(50%EtOAc于己烷中)对其进行纯化,得到(R)-6-(5-氰基-1H-吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(20mg,15%产率)。LCMS 424.2 (M+H)⁺; ¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.75(t,J=5.60Hz,1H),8.62(s,1H),8.57(d,J=8.00Hz,1H),8.52(d,J=8.80Hz,1H),8.26(d,J=3.60Hz,1H),8.19(d,J=1.20Hz,1H),7.62(dd,J=1.60,8.80Hz,1H),6.87-6.89(m,2H),4.84(s,1H),4.37(ddd,J=2.00,9.20,49.20Hz,1H),3.95-4.00(m,1H),3.62-3.78(m,1H),3.40-3.45(m,1H),1.23(d,J=6.00Hz,6H),1.18(d,J=6.80Hz,6H);LC/MS:424.2 (M+H);HPLC rt 9.47min,条件A。

[0717] 表4中的实施例使用针对实施例1所概述的方法使用适当的原料及胺制得。未确定非对映异构体的绝对立体化学。

[0718] 表4

[0719]

实施例 编号	结构	HPLC rt(min)	HPLC 条件	LCMS
2		8.60	A	423.2
3		7.62	A	467.2
4		7.35	A	411.2

[0720]

实施例 编号	结构	HPLC rt(min)	HPLC 条件	LCMS
5		9.12	B	465.5
6		14.2	A, 25min 梯度	437.2
7 非对映异 构体 1		7.92	A	467.2
8 非对映异 构体 2		7.91	A	467.1
9		6.22	A	441.4
10		9.37	A	451.6
11		1.70	E	406.9

[0721]

实施例 编号	结构	HPLC rt(min)	HPLC 条件	LCMS
12		1.56	E	449.2
13		2.40	E	517.2
14		1.78	E	431.2
15		2.29	E	435.2
16		1.52	E	493.3
17		8.56	B	437.0
18		1.89	E	425.4

[0722]

实施例 编号	结构	HPLC rt(min)	HPLC 条件	LCMS
19		2.07	E	453.3
20		1.55	E	467.4
21 非对映异 构体 1		6.34	A	453.2(M-H)
22 非对映异 构体 2		6.35	A	453.2(M-H)
23		8.21	B	425.0
24 非对映异 构体 1		6.15	A	467.0
25 非对映异 构体 2		6.15	A	467.0

[0723]

实施例 编号	结构	HPLC rt(min)	HPLC 条件	LCMS
26 非对映异 构体 3		6.35	A	467.0
27 非对映 异构体 4		6.35	A	467.0
28		7.13	A	467.2
29		1.35	E	453.3
30		6.89	A	467.5
31		1.99	E	446.0
32		1.72	E	476.1

[0724]

实施例 编号	结构	HPLC rt(min)	HPLC 条件	LCMS
33		2.06	E	420.2
34		2.06	E	432.2
35		1.80	E	464.0
36		2.02	E	458.1
37		2.14	E	433.2
38		7.55	B	418.2
39		1.39	E	401.2

[0725]

实施例 编号	结构	HPLC rt(min)	HPLC 条件	LCMS
40		1.19	E	443.2
41		1.28	E	399.1
42		1.06	E	431.1
43		1.30	E	425.2
44		1.36	E	383.2
45		12.28	B, 15min 梯度	457.0
46		1.61	E	475.1

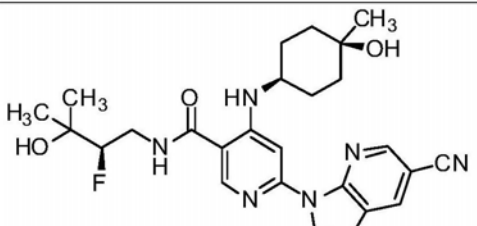
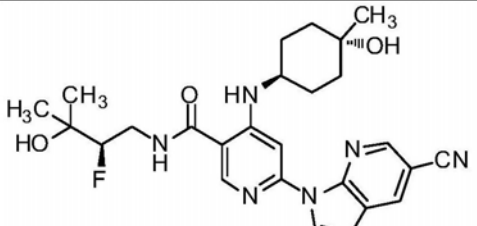
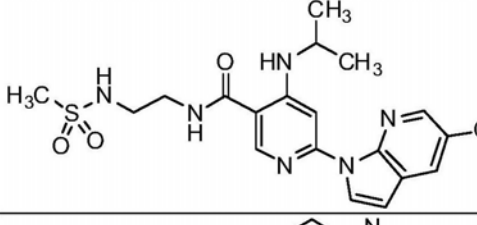
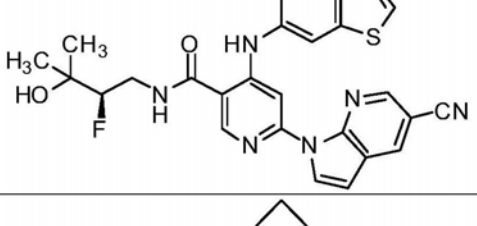
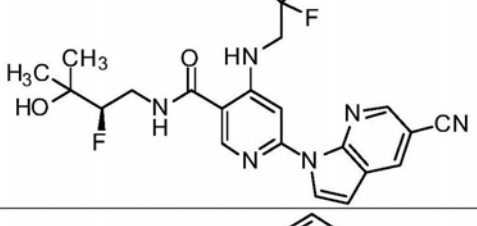
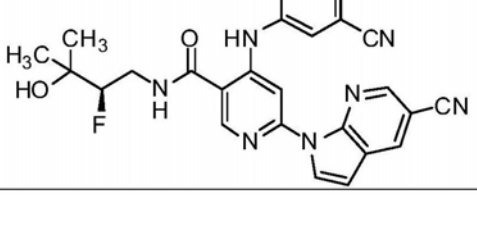
[0726]

实施例 编号	结构	HPLC rt(min)	HPLC 条件	LCMS
47		2.17	E	421.2
48 非对映异 构体 1		7.78	B	411.2
49 非对映异 构体 2		8.00	B	411.2
50		1.48	E	538.1
51		1.92	E	490.2
52		1.39	C	487.0
53		1.80	E	473.1

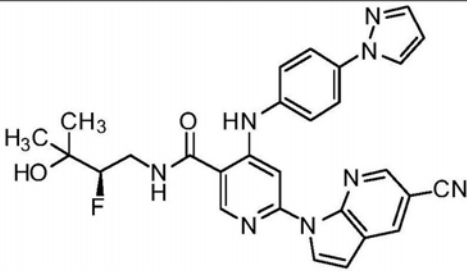
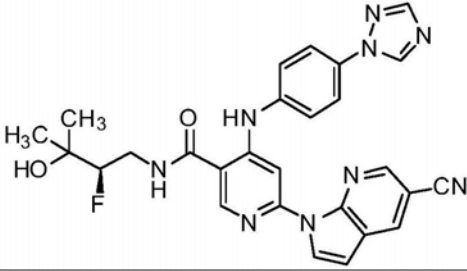
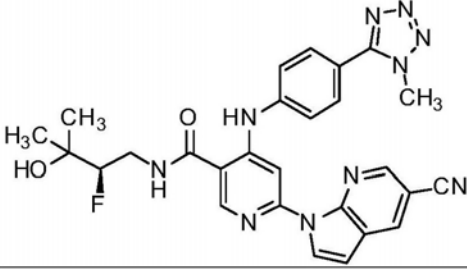
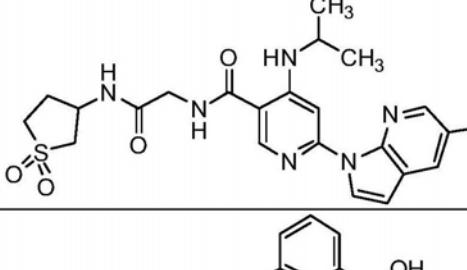
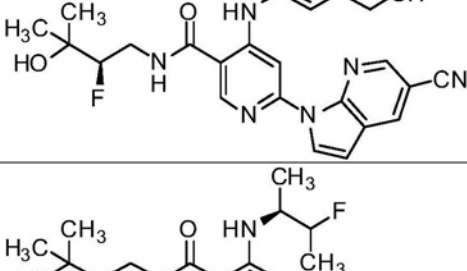
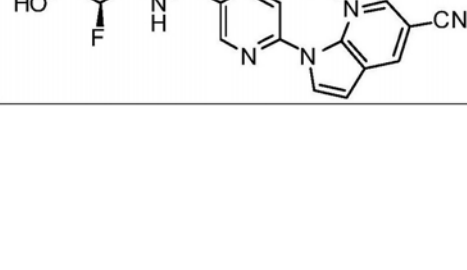
[0727]

实施例 编号	结构	HPLC rt(min)	HPLC 条件	LCMS
54		1.54	E	516.2
55		1.51	E	516.2
56		1.42	E	502.2
57		1.59	E	552.2
58		8.65	B	504.0
59		1.74	E	517.3
60		1.37	E	502.2

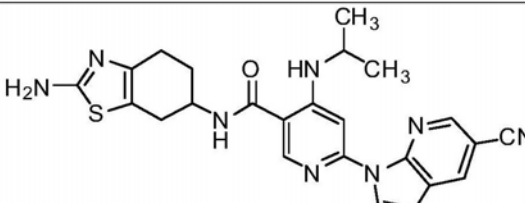
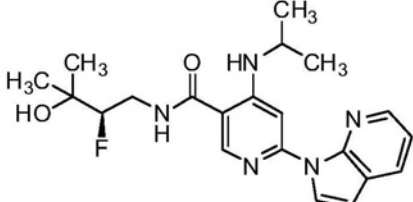
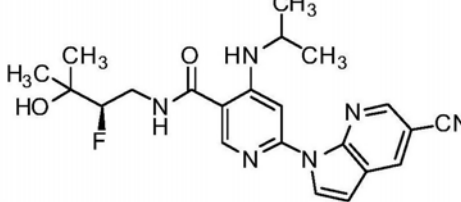
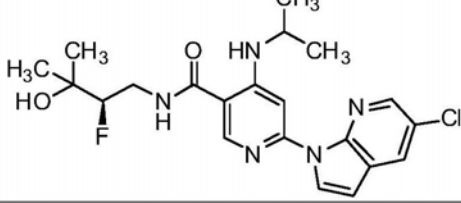
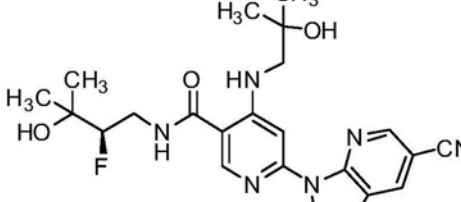
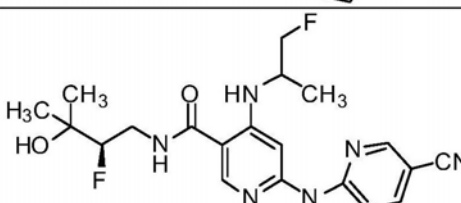
[0728]

实施例 编号	结构	HPLC rt(min)	HPLC 条件	LCMS
61		1.66	E	495.3
62		1.52	E	495.2
63		7.43	A	442.2
64		1.76	E	516.1
65		9.04	A	469.0
66		1.78	E	484.2

[0729]

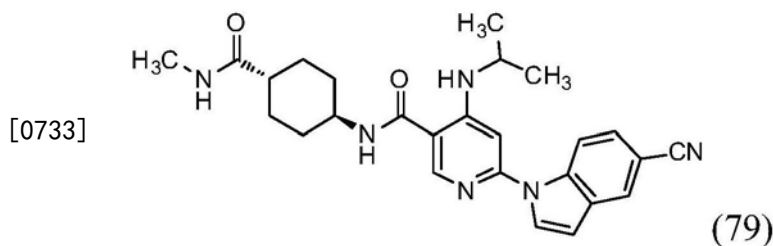
实施例 编号	结构	HPLC rt(min)	HPLC 条件	LCMS
67		1.90	E	525.3
68		1.65	E	526.3
69		1.58	E	541.1
70		7.14	B	495.8(M ⁺)
71		1.51	E	489.3
72		1.35	C	457.0

[0730]

实施例 编号	结构	HPLC rt(min)	HPLC 条件	LCMS
73		1.73	E	473.2
74		1.85	E	400.1
75		7.59	B	425.6
76		1.90	E	433.6(M ⁺)
77		6.71	B	455.5
78		1.72	E	443.2

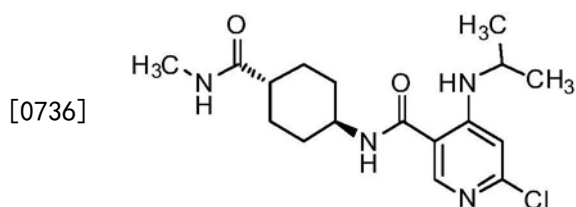
[0731] 实施例79

[0732] 6-(5-氰基-1H-吡咯-1-基)-4-(异丙基氨基)-N-((反式)-4-(甲基氨基甲酰基)环己基)烟酰胺



[0734] 步骤1: 于25℃向(反式)-4-((叔丁氧基羰基)氨基)环己烷甲酸(250mg, 1.03mmol)、PyBOP(535mg, 1.03mmol)及许尼希碱(Hunig's Base)(0.538mL, 3.08mmol)于DMF(5mL)中的搅拌溶液中添加甲胺HCl(104mg, 1.541mmol)。2小时后, 将反应混合物用乙酸乙酯稀释并用10%LiCl冲洗(3×)。将有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩, 提供白色固体((反式)-4-(甲基氨甲酰基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(250mg, 85%产率)作为产物。LCMS(TFA) 201.1 (M+H-叔丁基)⁺。

[0735] 步骤2: 于25℃向((反式)-4-(甲基氨甲酰基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(250mg, 0.975mmol)于二噁烷(5mL)中的搅拌溶液中添加二噁烷中的4NHCl(2.438mL, 9.75mmol)。将反应混合物搅拌3小时, 随后自二氯甲烷(5×)浓缩, 提供棕褐色固体(反式)-4-氨基-N-甲基环己烷甲酰胺HCl(150mg, 71.8%产率)。



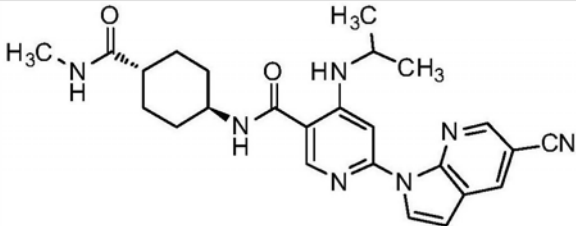
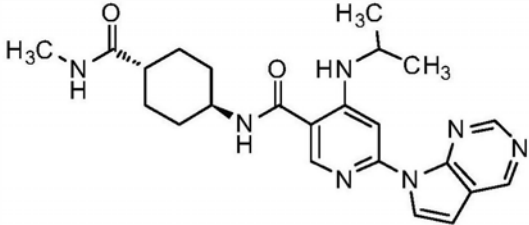
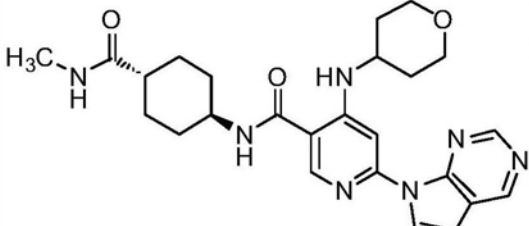
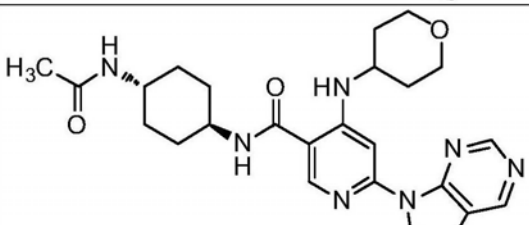
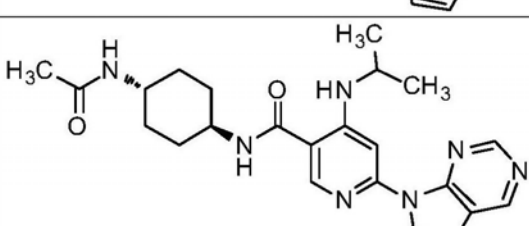
[0737] 步骤3: 于25℃向6-氯-4-(异丙基氨基)烟酸(100mg, 0.466mmol)、PyBOP(242mg, 0.466mmol)及许尼希碱(0.244mL, 1.398mmol)于DMF(3mL)中的搅拌溶液中添加(反式)-4-氨基-N-甲基环己烷甲酰胺HCl(90mg, 0.466mmol)。1小时后, 将反应混合物用乙酸乙酯稀释并用10%LiCl冲洗(3×)。将有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩, 提供灰白色固体6-氯-4-(异丙基氨基)-N-((反式)-4-(甲基氨甲酰基)环己基)烟酰胺(130mg, 71.2%产率)。

[0738] 步骤4: 于室温向6-氯-4-(异丙基氨基)-N-((反式)-4-(甲基氨甲酰基)环己基)烟酰胺(20mg, 0.057mmol)于6:1叔丁醇/DMA(1mL)中的搅拌溶液中添加1H-吡啶-5-甲腈(8.06mg, 0.057mmol)及K₂CO₃(23.50mg, 0.170mmol)。将反应容器用N₂吹扫5min, 随后添加BrettPhos预催化剂(2.264mg, 2.83μmol)并再次吹扫5min。将容器于150℃在微波管中加热40min。将反应混合物冷却至室温。过滤反应混合物, 随后浓缩滤液并经由制备型HPLC纯化, 提供白色固体6-(5-氰基-1H-吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)-N-((反式)-4-(甲基氨甲酰基)环己基)烟酰胺2TFA(11mg, 28%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ¹H NMR(500MHz, 甲醇-d₄) δ 8.25(s, 1H), 7.84-7.79(m, 2H), 7.54(d, J=3.5Hz, 1H), 7.38(s, 1H), 7.30(d, J=9.9Hz, 1H), 6.61(d, J=3.5Hz, 1H), 6.47(s, 1H), 3.70-3.55(m, 2H), 3.09(dt, J=3.3, 1.5Hz, 3H), 1.98-1.89(m, 1H), 1.89-1.82(m, 2H), 1.71(d, J=12.4Hz, 2H), 1.40(qd, J=13.0, 3.0Hz, 2H), 1.18(qd, J=12.6, 3.2Hz, 2H), 1.10(d, J=6.4Hz, 6H)。LCMS 458.55 (M+H)⁺。HPLC rt 1.72min, 条件E。

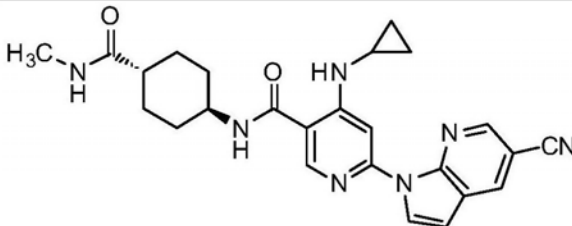
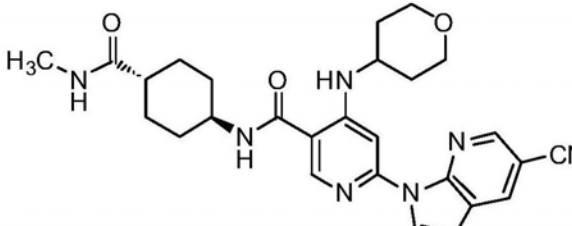
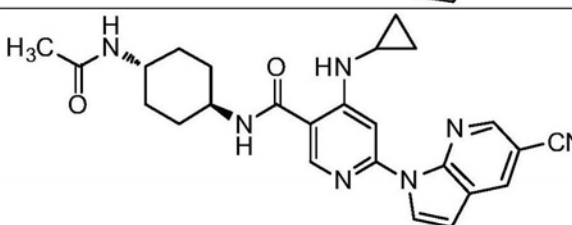
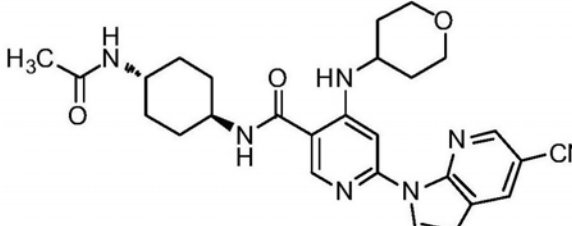
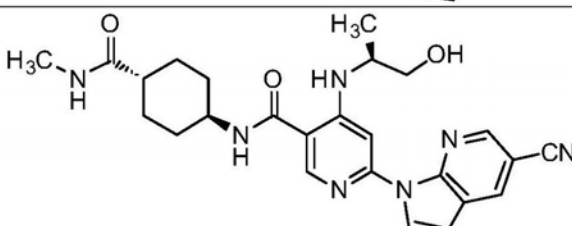
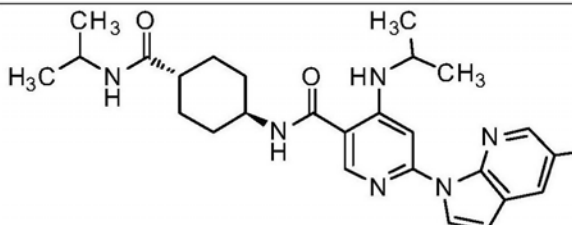
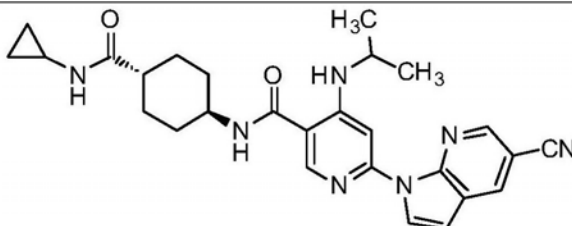
[0739] 表5中的实施例使用针对实施例79所概述的通用方法使用适当的原料及胺制得。

[0740] 表5

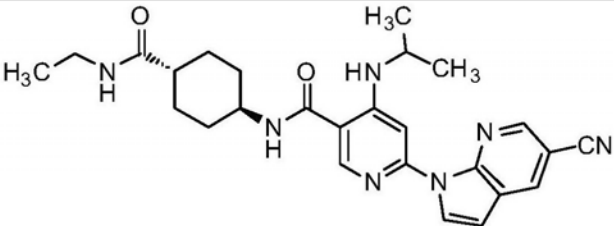
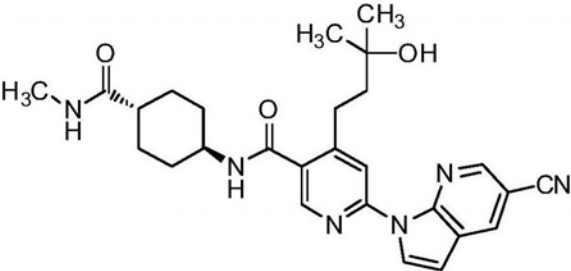
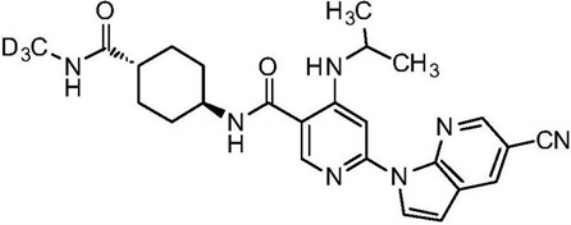
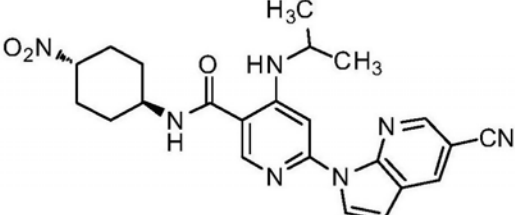
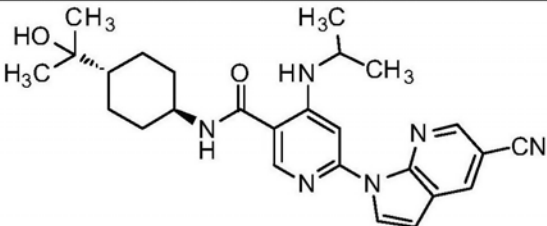
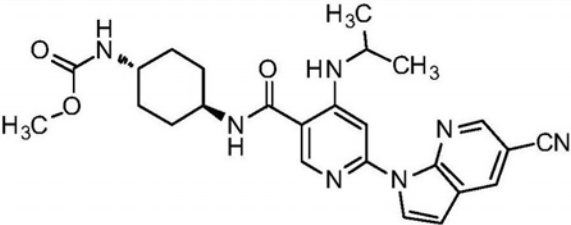
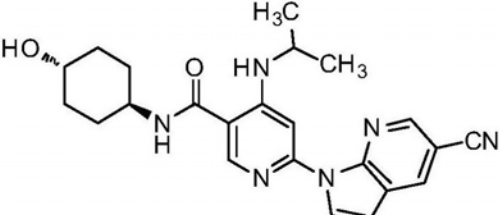
[0741]

实施例 编号	结构	HPLC rt(min)	HPLC 条件	LCMS
80		1.58	E	460.2
81		1.27	E	436.2
82		1.10	E	478.2
83		1.11	E	478.2
84		1.29	E	436.2

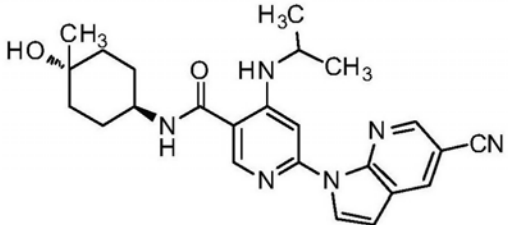
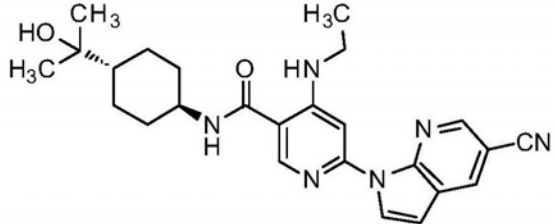
[0742]

实施例 编号	结构	HPLC rt(min)	HPLC 条件	LCMS
85		7.25	B	458.8
86		1.40	E	501.8(M+)
87		1.63	E	458.2
88		1.55	E	502.2
89		11.20	B, 18min 梯度	476.0
90		1.82	E	488.3
91		1.73	E	486.3

[0743]

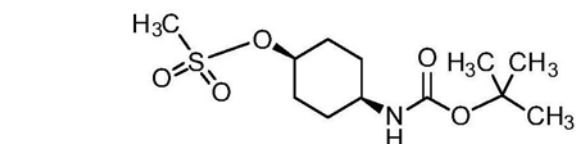
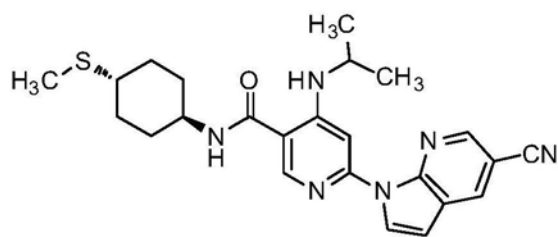
实施例 编号	结构	HPLC rt(min)	HPLC 条件	LCMS
92		1.71	E	474.3
93		11.74	A, 18min 梯度	490.0
94		1.69	E	463.0
95		2.13	E	448.2
96		8.35	B	461.0
97		1.90	E	476.2
98		7.19	B	419.2

[0744]

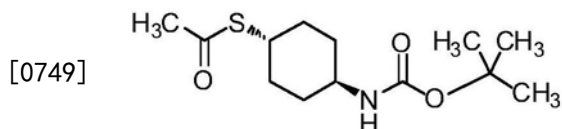
实施例 编号	结构	HPLC rt(min)	HPLC 条件	LCMS
99		1.91	E	433.3
100		8.21	A	447.0

[0745] 实施例101

[0746] 6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)-N-((反式)-4-(甲基硫基)环己基)烟酰胺

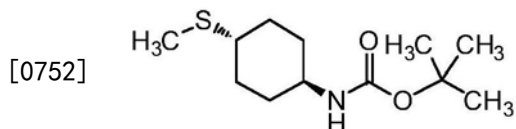


[0748] 步骤1:于0℃向((1s,4s)-4-羟基环己基)氨基甲酸叔丁酯(1.00g,4.64mmol)及三乙胺(3.24mL,23.22mmol)于CH₂Cl₂(10mL)中的搅拌溶液中逐滴添加甲磺酰氯(0.543mL,6.97mmol)。于0℃将混合物搅拌15min,随后用水稀释。分离各层并先后用饱和碳酸氢钠(1×)和盐水(1×)冲洗有机层。将有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩,提供浅琥珀色固体状甲磺酸(1s,4s)-4-((叔丁氧基羰基)氨基)环己基酯(3.20g,89%产率)。LCMS (TFA) 238.0 (M+H-叔丁基)⁺。

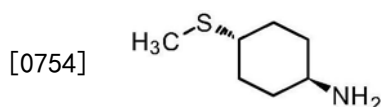


[0750] 步骤2:于室温向甲磺酸(1s,4s)-4-((叔丁氧基羰基)氨基)环己基酯(3.20g,10.91mmol)于DMF(40mL)中的搅拌溶液中添加硫代乙酸钾(1.869g,16.36mmol)。在80℃在防护罩下将反应混合物加热7小时,随后于室温加热48小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释并用10%LiCl(2×)、饱和氯化铵(1×)、饱和碳酸氢钠(1×)及盐水(2×)冲洗。将有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩,提供黑色油状物作为粗产物。经由柱色谱进行纯化,从而提供硫代乙酸S-((反式)-4-((叔丁氧基羰基)氨基)环己基)酯(820mg,27.5%产率)。

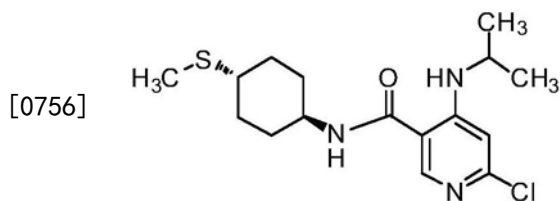
[0751] LCMS (TFA) 218.0 (M+H-叔丁基)⁺。



[0753] 步骤3: 于室温向硫代乙酸S-((反式)-4-((叔丁氧基羰基)氨基)环己基)酯(820mg, 3.00mmol)于MeOH(5mL)中的搅拌溶液中添加甲醇钠(648mg, 12.00mmol), 然后添加碘甲烷(0.281mL, 4.50mmol)。随后将烧瓶加塞并搅拌16小时。将反应混合物用水稀释, 随后用乙酸乙酯(3×)萃取。将合并的有机层用饱和氯化铵(1×)、饱和碳酸氢钠(1×)及盐水(1×)冲洗。将有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩, 提供琥珀色固体((反式)-4-(甲基硫基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(650mg, 79%产率)。LCMS (TFA) 190.0 (M+H)⁺。



[0755] 步骤4: 于室温向((反式)-4-(甲基硫基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(650mg, 2.65mmol)于二噁烷(5mL)及甲醇(1mL)中的搅拌溶液中添加二噁烷中的4N HCl(3.31mL, 13.24mmol)。20小时后, 自二氯甲烷(5×)浓缩反应混合物, 提供棕褐色固体((反式)-4-(甲基硫基)环己胺)HCl(490mg, 92%产率)作为产物。



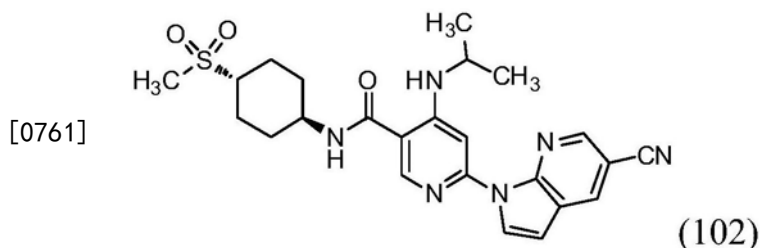
[0757] 步骤5: 于25℃向6-氯-4-(异丙基氨基)烟酸(236mg, 1.101mmol)、BOP(487mg, 1.101mmol)及TEA(0.307mL, 2.201mmol)于DMF(0.5mL)中的搅拌溶液中添加((反式)-4-(甲基硫基)环己胺)HCl(200mg, 1.101mmol)。2小时后, 用乙酸乙酯稀释反应混合物并先后用10%LiCl(2×)、饱和碳酸氢钠(1×)和10%LiCl(1×)冲洗。将有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩, 提供琥珀色油状物((反式)-4-(甲基氨基甲酰基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(320mg, 77%产率)作为产物。LCMS 342.2 (M+H)⁺。

[0758] 步骤6: 将6-氯-4-(异丙基氨基)-N-((反式)-4-(甲基硫基)环己基)烟酰胺(100mg, 0.292mmol)、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈(41.9mg, 0.292mmol)、碳酸钾(29.4mg, 0.213mmol)及6:1t-BuOH/DMA(2mL)的混合物在含有磁力搅拌棒的5mL微波小瓶中混合并利用鼓吹氮气脱气5分钟。将混合物用BrettPhos预催化剂(23.36mg, 0.029mmol)处理并再脱气5分钟。将小瓶密封并在搅拌下在微波中在145℃将反应混合物加热15分钟。将反应混合物蒸发, 用DMF稀释, 过滤, 经由制备型HPLC纯化, 得到产物(16.8mg, 12%产率)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ8.80(d, J=1.8Hz, 1H), 8.66(d, J=1.8Hz, 1H), 8.60-8.53(m, 2H), 8.51(d, J=3.7Hz, 1H), 8.34(d, J=7.9Hz, 1H), 8.07(s, 1H), 6.87(d, J=4.3Hz, 1H), 3.82-3.71(m, 2H), 2.06(s, 3H), 2.02(d, J=12.2Hz, 2H), 1.90(d, J=13.4Hz, 2H), 1.47-1.30(m, 5H), 1.28(d, J=6.7Hz, 6H)。LCMS449.20 (M+H)⁺; HPLC rt 2.31min, 条件E。

[0759] 实施例102

[0760] 6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)-N-((反式)-4-(甲基

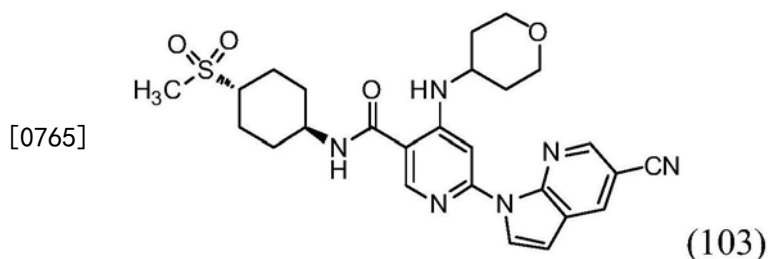
磺酰基) 环己基) 烟酰胺



[0762] 于0℃向6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)-N-((反式)-4-(甲基磺基)环己基)烟酰胺(40mg, 0.089mmol)于甲醇(3.5mL)中的搅拌溶液中添加OXONE[®](110mg, 0.178mmol)于水(1.5mL)中的溶液。将反应混合物于0℃搅拌1h,随后于室温搅拌过夜。滤出存在的固体并用甲醇充分洗涤。浓缩滤液以除去甲醇,随后用二氯甲烷(2×)萃取。将有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩,提供琥珀色油状物作为粗产物。经由制备型HPLC进行纯化,得到产物(29mg, 65%产率)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ8.80(d, J=1.8Hz, 1H), 8.66(d, J=1.8Hz, 1H), 8.59-8.54(m, 2H), 8.51(d, J=3.7Hz, 1H), 8.40(d, J=7.9Hz, 1H), 8.07(s, 1H), 6.88(d, J=3.7Hz, 1H), 3.76(dq, J=13.1, 6.6Hz, 2H), 3.13-3.01(m, 1H), 2.94(s, 3H), 2.15(d, J=12.2Hz, 2H), 2.01(d, J=9.8Hz, 2H), 1.58-1.46(m, 2H), 1.46-1.36(m, 2H), 1.28(d, J=6.1Hz, 6H)。LCMS 481.3(M+H)⁺。HPLC rt1.70min, 条件E。

[0763] 实施例103

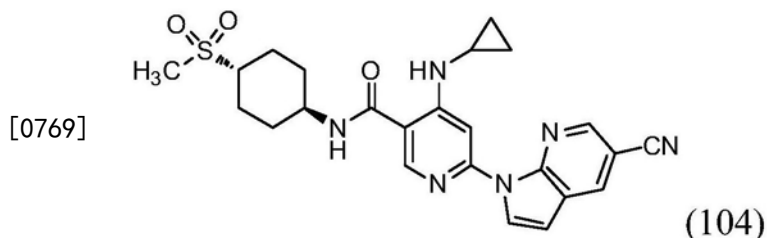
[0764] 6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((反式)-4-(甲基磺酰基)环己基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)烟酰胺



[0766] 实施例103根据针对实施例102所述的通用程序替代(若适当)合成中的所需胺来制得。LCMS 523.4(M+H)⁺。HPLC rt 1.51min, 条件E。

[0767] 实施例104

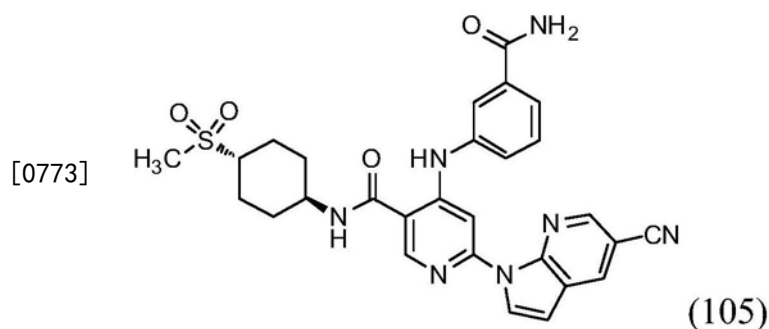
[0768] 6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(环丙基氨基)-N-((反式)-4-(甲基磺酰基)环己基)烟酰胺



[0770] 实施例104根据针对实施例102所述的通用程序替代(若适当)合成中的所需胺来制得。LCMS 479.2(M+H)⁺。HPLC rt 1.72min, 条件E。

[0771] 实施例105

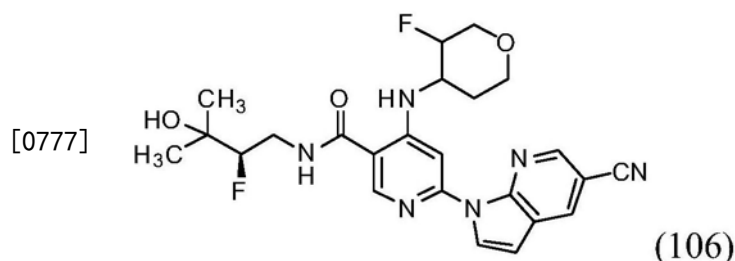
[0772] 4-((3-氨甲酰基苯基)氨基)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((反式)-4-(甲基磺酰基)环己基)烟酰胺



[0774] 实施例105根据针对实施例102所述的通用程序替代(若适当)合成中的所需胺来制得。LCMS 558.2 (M+H)⁺。HPLC rt 1.36min, 条件E。

[0775] 实施例106

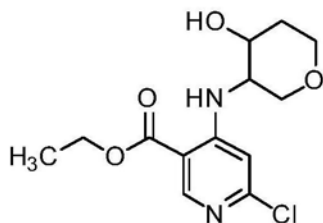
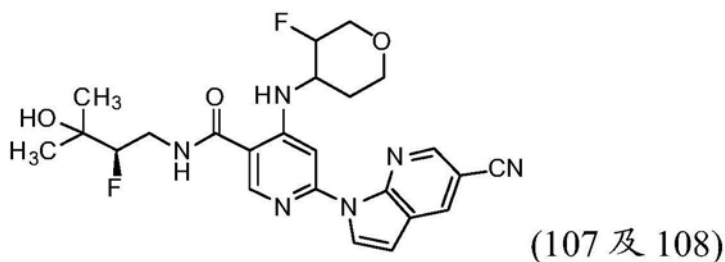
[0776] 6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)烟酰胺



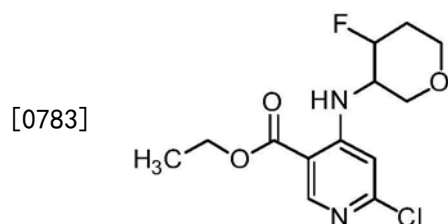
[0778] 向6-氯-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)烟酰胺(0.1g, 0.265mmol)于二噁烷(5mL):水(1mL)中的溶液中添加1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈(0.049g, 0.344mmol)、Cs₂CO₃(0.259g, 0.794mmol)及Xantphos(0.077g, 0.132mmol)并脱气10min。向反应混合物中添加Pd₂(dba)₃(0.121g, 0.132mmol)并再次脱气10min。随后将其于110℃加热18h。将反应混合物冷却并经由小的**CELITE**[®]垫过滤。浓缩所得滤液, 提供粗物质。通过快速柱色谱经由硅胶及MeOH:CHCl₃作为洗脱剂纯化粗物质。经由手性HPLC进一步纯化, 从而得到两种异构体, 后者为所需产物6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)烟酰胺(2.5mg, 4.85μmol, 1.8%产率)。LCMS483.2 (M-H)⁺。HPLC rt 7.68min, 条件B。

[0779] 实施例107及108

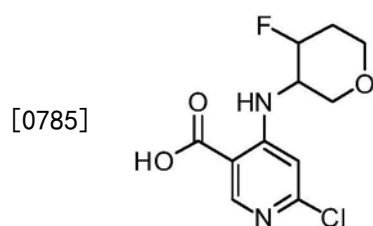
[0780] (非对映异构体1及2)



步骤1:向3-氨基四氢-2H-吡喃-4-醇盐酸盐 (1.26g, 8.20mmol) 及4,6-二氯烟酸乙酯 (1.805g, 8.20mmol) 于DMA (20mL) 中的溶液中添加DIPEA (7.16mL, 41.0mmol) 并将反应混合物于100℃加热4h。添加水 (20mL) 并将产物用乙酸乙酯 (2×50mL) 萃取。将萃取物用冷水 (30mL) 及盐水 (20mL) 洗涤, 随后经Na₂SO₄干燥。经硅胶用己烷中的50%EtOAc洗脱纯化浓缩的萃取物, 得到6-氯-4-((4-羟基四氢-2H-吡喃-3-基)氨基)烟酸乙酯 (1.67g, 5.55mmol, 68%产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.54-8.57 (m, 1H) 8.29 (d, J=8.53Hz, 1H) 6.94-7.00 (m, 1H) 5.19-5.24 (m, 1H) 4.28-4.36 (m, 2H) 3.87-3.97 (m, 1H) 3.72-3.82 (m, 1H) 3.45-3.69 (m, 4H) 1.72-1.92 (m, 1H) 1.47-1.58 (m, 1H) 1.30-1.36 (m, 3H) LCMS (M+H) 301.0。

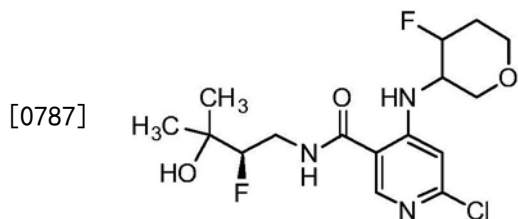


步骤2:于-20℃向6-氯-4-((4-羟基四氢-2H-吡喃-3-基)氨基)烟酸乙酯 (1.0g, 3.33mmol) 于DCM (20mL) 中的溶液中添加DAST (0.879mL, 6.65mmol) 并于相同温度搅拌1h。将反应混合物用NaHCO₃水溶液淬灭并用DCM (50mL) 萃取。将萃取物用水 (30mL) 及盐水 (20mL) 洗涤, 随后经Na₂SO₄干燥并浓缩。经硅胶用1:9EtOAc及己烷洗脱纯化化合物, 产生无色糖浆状6-氯-4-((4-氟四氢-2H-吡喃-3-基)氨基)烟酸乙酯 (0.38g, 1.25mmol, 38%产率), 其未经手性分离即用于下一步骤。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ8.69-8.72 (m, 1H) 8.57 (d, J=8.28Hz, 1H) 6.66 (s, 1H) 4.59-4.77 (m, 1H) 4.36 (q, J=7.03Hz, 2H) 4.07 (dt, J=11.92, 3.83Hz, 1H) 3.89-3.96 (m, 1H) 3.62-3.71 (m, 2H) 3.51 (dd, J=11.92, 5.90Hz, 1H) 2.10-2.25 (m, 1H) 1.92 (dddd, J=14.30, 10.79, 7.15, 3.89Hz, 1H) 1.72 (d, J=0.50Hz, 1H) 1.36-1.42 (m, 3H) 1.06-1.17 (m, 2H) LCMS (M+H) 303.0。



步骤3:于0℃向6-氯-4-((4-氟四氢-2H-吡喃-3-基)氨基)烟酸乙酯 (0.38g,

1.25mmol) 于MeOH (5mL) 中的溶液中添加呈2N水溶液形式的LiOH (0.090g, 3.77mmol), 随后于60℃搅拌1h。冷却后, 除去MeOH并添加水 (2mL) 并用1.5N HCl酸化至pH 4。收集析出的固体 (0.26g, 75%产率) 并直接用于下一步骤。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ13.48 (br s., 1H) 8.44-8.56 (m, 2H) 7.03 (s, 1H) 4.67-4.94 (m, 1H) 3.76-4.04 (m, 3H) 3.39-3.60 (m, 2H) 2.04 (d, J=15.30Hz, 1H) 1.81 (d, J=9.82Hz, 1H) LCMS (M+H) 275.0。



[0788] 步骤4: 于0℃向6-氯-4-((4-氟四氢-2H-吡喃-3-基)氨基)烟酸 (0.26g, 0.947mmol) 及4-氨基-3-氟-2-甲基丁-2-醇 (0.115g, 0.947mmol) 于DMF (10mL) 中的溶液中添加DIPEA (0.496mL, 2.84mmol) 及HATU (0.720g, 1.893mmol)。使反应混合物升温至室温并搅拌2h。添加EtOAc (50mL) 并将有机层用冷水 (3×20mL)、盐水 (15mL) 洗涤, 随后经Na₂SO₄干燥并浓缩。经硅胶用己烷中的50%EtOAc洗脱纯化粗产物, 得到6-氯-N-((2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((4-氟四氢-2H-吡喃-3-基)氨基)烟酰胺 (0.21g, 59%产率), 其未经手性分离即用于下一步骤。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ8.74 (d, J=8.31Hz, 1H) 8.25-8.28 (m, 1H) 6.85 (br.s., 1H) 6.67 (s, 1H) 4.73-4.81 (m, 1H) 4.50-4.65 (m, 2H) 3.89-4.19 (m, 3H) 3.41-3.71 (m, 4H) 2.11-2.31 (m, 1H) 2.05 (d, J=6.52Hz, 1H) 1.84-1.98 (m, 1H) 1.31-1.39 (m, 6H); LCMS (M+H) 378.2。

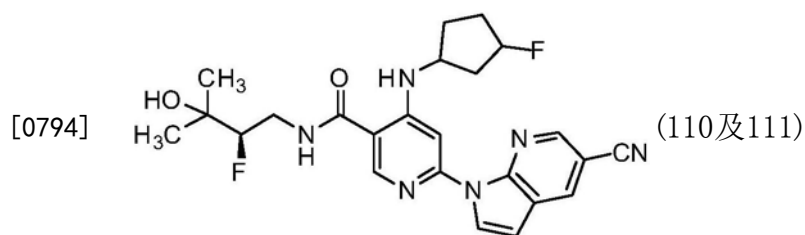
[0789] 步骤5: 向6-氯-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((4-氟四氢-2H-吡喃-3-基)氨基)烟酰胺 (300mg, 0.794mmol) 及1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈 (114mg, 0.794mmol) 于1,4-二噁烷 (6mL) 中的溶液中添加Cs₂CO₃ (776mg, 2.382mmol) 及Xantphos (184mg, 0.318mmol)。将混合物用氮气脱气15min, 随后向反应混合物中的添加Pd₂dba₃ (291mg, 0.318mmol) 并再次脱气5min。将反应容器密封且在110℃加热16h。将反应混合物冷却并经由小的CELITE®垫过滤。浓缩滤液并通过柱色谱经由硅胶用DCM中的10%MeOH洗脱进行纯化, 得到6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((4-氟四氢-2H-吡喃-3-基)氨基)烟酰胺的非对映异构体混合物。通过SFC分离两种非对映异构体。

[0790] 非对映异构体1: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.99 (d, J=8.53Hz, 1H) 8.81-8.85 (m, 2H) 8.64-8.70 (m, 2H) 8.53 (d, J=3.51Hz, 1H) 8.21 (s, 1H) 6.90 (d, J=4.02Hz, 1H) 4.85 (s, 2H) 4.29-4.46 (m, 1H) 4.00-4.07 (m, 1H) 3.66-3.90 (m, 3H) 3.58 (br.s., 1H) 3.35-3.49 (m, 2H) 2.07-2.20 (m, 1H) 1.77-1.89 (m, 1H) 1.18 (dd, J=5.77, 1.25Hz, 6H); LC/MS 485.0 (M+H); 15mg, 5%产率。

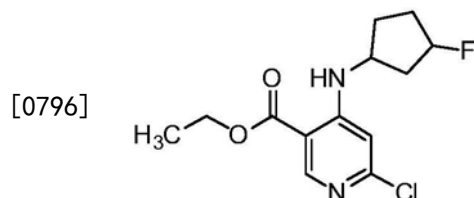
[0791] 非对映异构体2: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ9.01 (d, J=8.03Hz, 1H) 8.89 (t, J=5.52Hz, 1H) 8.81 (d, J=2.01Hz, 1H) 8.65-8.69 (m, 2H) 8.53 (d, J=4.02Hz, 1H) 8.20 (s, 1H) 6.90 (s, 1H) 4.80-4.99 (m, 2H) 4.30-4.47 (m, 1H) 4.04 (dt, J=11.55, 4.52Hz, 1H) 3.66-3.89 (m, 3H) 3.55-3.62 (m, 1H) 3.40-3.50 (m, 2H) 2.06-2.18 (m, 1H) 1.78-1.90 (m, 1H) 1.18 (dd, J=6.02, 1.51Hz, 6H); LC/MS 485.0 (M+H); 25mg, 6.5%产率。

[0792] 实施例109及110

[0793] (非对映异构体1及2)



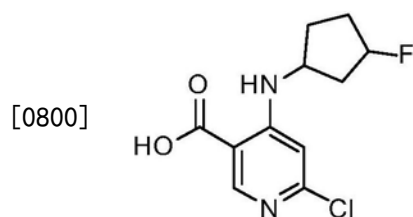
[0795] 步骤1:向3-氨基环戊醇盐酸盐(1.05g, 7.63mmol)及4,6-二氯烟酸乙酯(1.679g, 7.63mmol)于DMA(10mL)中的溶液中添加DIPEA(6.66mL, 38.2mmol),随后将反应混合物于100℃加热4h。添加水(50mL)并将混合物用乙酸乙酯(2×150mL)萃取。将合并的有机层用冷水(2×50mL)及盐水溶液(40mL)洗涤,随后经Na₂SO₄干燥。浓缩滤液并使用硅胶用己烷中的40%乙酸乙酯洗脱来纯化产物,得到6-氯-4-((3-羟基环戊基)氨基)烟酸乙酯(1.5g, 5.27mmol, 69%产率),其未经手性分离即用于下一步骤。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.54(br.s., 1H) 8.03-8.42(m, 1H) 6.78(d, J=9.54Hz, 1H) 4.62-4.77(m, 1H) 3.99-4.33(m, 4H) 1.86-2.29(m, 3H) 1.38-1.78(m, 3H) 1.31(td, J=7.03, 1.00Hz, 3H); LCMS (M+H) 285.0。



[0797] 步骤2:于-20℃向6-氯-4-((3-羟基环戊基)氨基)烟酸乙酯(1.5g, 5.27mmol)于DCM(20mL)中的溶液中缓慢添加DAST(1.392mL, 10.54mmol)。将反应混合物于室温搅拌2h。反应完全后,将混合物用NaHCO₃水溶液淬灭并用DCM(50mL)萃取。将有机层用水(30mL)及盐水(20mL)洗涤,随后经Na₂SO₄干燥。在硅胶上用1:9EtOAc及己烷洗脱来纯化粗化合物,单独得到所需产物的两种非对映异构体。产率:非对映异构体1:540mg,非对映异构体2:320mg。

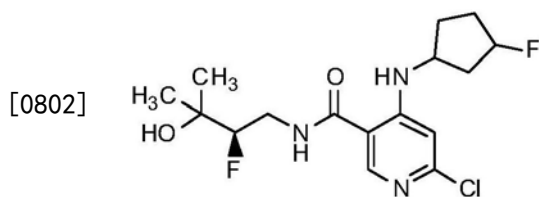
[0798] 非对映异构体1:¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δppm 8.67(s, 1H) 8.22(br.s., 1H) 6.58(s, 1H) 5.16-5.34(m, 1H) 4.33(q, J=7.03Hz, 2H) 4.06-4.15(m, 1H) 2.47-2.60(m, 1H) 2.35(dq, J=13.18, 7.99Hz, 1H) 2.00-2.16(m, 2H) 1.59-1.84(m, 2H) 1.36-1.41(m, 3H) LC/MS 287.0 (M+H)。

[0799] 非对映异构体2:¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δppm 8.67(s, 1H) 8.42(br.s., 1H) 6.52(s, 1H) 5.16-5.33(m, 1H) 4.30-4.38(m, 2H) 3.93-4.00(m, 1H) 1.81-2.35(m, 6H) 1.37(t, J=7.03Hz, 3H) LC/MS 287.0 (M+H)。

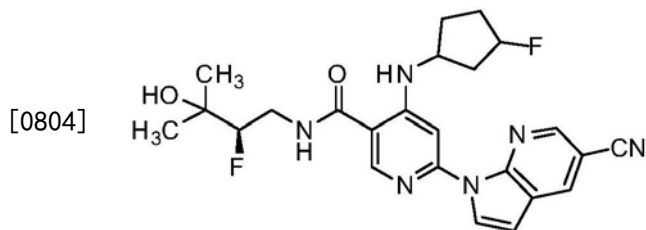


[0801] 步骤3:于0℃向6-氯-4-((3-氟环戊基)氨基)烟酸乙酯(1.0g, 3.49mmol)于EtOH(10mL)中的溶液中添加呈2N水溶液形式的LiOH(0.167g, 6.98mmol),随后于室温搅拌3h。当反应完全时,除去EtOH并添加水(1mL)并用1.5N HCl酸化至pH 4。在滤器上收集析出的固体

并未经手性分离即用于下一步骤。产率:88% (0.79g)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 13.37 (br. s., 1H) 8.52 (d, J=9.04Hz, 1H) 8.32 (d, J=7.03Hz, 1H) 6.83 (s, 1H) 5.17-5.35 (m, 1H) 4.19 (dq, J=13.68, 6.99Hz, 1H) 2.21-2.47 (m, 2H) 1.73-2.17 (m, 3H) 1.47-1.57 (m, 1H) LCMS (M+H) 259.0。



[0803] 步骤4:向6-氯-4-((3-氟环戊基)氨基)烟酸(0.91g, 3.52mmol)及(R)-4-氨基-3-氟-2-甲基丁-2-醇(0.511g, 4.22mmol)于DMF(10mL)中的溶液中添加DIPEA(1.843mL, 10.55mmol)及HATU(2.68g, 7.04mmol)。将反应混合物于室温搅拌2hr。用EtOAc(50mL)稀释反应混合物且用冷水(3×20mL)及盐水(15mL)洗涤有机层。将萃取物经Na₂SO₄干燥并浓缩,产生粗化合物,在硅胶上用己烷中的60%EtOAc洗脱对其进行纯化,得到灰白色固体6-氯-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((3-氟环戊基)氨基)烟酰胺(0.98g, 2.71mmol, 77%产率),其未经手性分离即用于下一步骤。¹H NMR 400MHz, DMSO-d₆: δ8.71 (t, J=7.20Hz, 2H), 8.38 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.14-5.27 (m, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.24-4.39 (m, 1H), 4.03 (d, J=2.80Hz, 1H), 3.60-3.69 (m, 1H), 3.31-3.37 (m, 1H), 2.25-2.42 (m, 1H), 2.14-2.18 (m, 1H), 1.59-1.97 (m, 4H), 1.15 (dd, J=0.80, 6.00Hz, 6H), LCMS (M+H) 362.2。



[0805] 步骤5:向6-氯-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((3-氟环戊基)氨基)烟酰胺(120mg, 0.332mmol)及1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈(47.5mg, 0.332mmol)于1,4-二噁烷(6mL)中的溶液中添加Cs₂CO₃(324mg, 0.995mmol)及Xantphos(77mg, 0.133mmol)。将混合物用氮气脱气15min,随后添加Pd₂(dba)₃(121mg, 0.133mmol)并再次脱气5min。将容器密封并将反应混合物于110℃加热16h。将反应混合物冷却并经由小的**CELITE**[®]垫过滤。浓缩滤液并通过柱色谱经由硅胶用DCM中的10%MeOH洗脱纯化粗物质,得到6-((5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((4-氟四氢-2H-吡喃-3-基)氨基)烟酰胺的非对映异构体混合物。通过SFC分离两种非对映异构体。

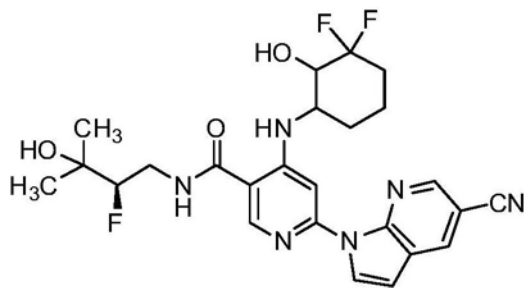
[0806] 非对映异构体1:¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.82-8.87 (m, 2H) 8.74 (t, J=5.52Hz, 1H) 8.68 (s, 1H) 8.61 (s, 1H) 8.56 (d, J=4.02Hz, 1H) 8.16 (s, 1H) 6.90 (d, J=4.02Hz, 1H) 5.18-5.37 (m, 1H) 4.28-4.45 (m, 1H) 4.06 (br. s., 1H) 3.63-3.80 (m, 1H) 3.35-3.48 (m, 1H) 2.43 (dd, J=8.03, 5.02Hz, 1H) 2.28-2.37 (m, 1H) 1.72-2.11 (m, 4H) 1.17 (dd, J=5.77, 1.25Hz, 6H); LC/MS 469.2 (M+H); HPLC条件A, RT8.015min; 20mg, 13%产率。

[0807] 非对映异构体2:¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.82-8.87 (m, 2H) 8.74 (t, J=5.52Hz, 1H) 8.68 (d, J=2.01Hz, 1H) 8.62 (s, 1H) 8.56 (d, J=4.02Hz, 1H) 8.16 (s, 1H) 6.90 (d, J=

3.51Hz, 1H) 5.19–5.37 (m, 1H) 4.83 (s, 1H) 4.28–4.45 (m, 1H) 4.02–4.11 (m, 1H) 3.64–3.81 (m, 1H) 3.34–3.46 (m, 1H) 2.53–2.59 (m, 1H) 2.28–2.37 (m, 1H) 1.72–2.10 (m, 4H) 1.17 (dd, J = 6.27, 1.25Hz, 6H); LC/MS 469.2 (M+H); HPLC 条件A, RT 7.993min; 20mg, 14% 产率。

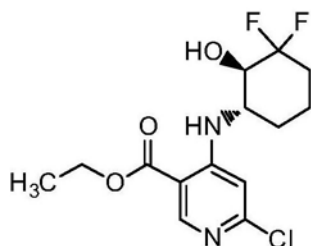
[0808] 实施例111及112

[0809] 非对映异构体1及2

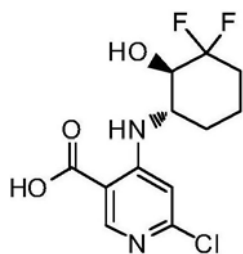


[0810]

(111 及 112)

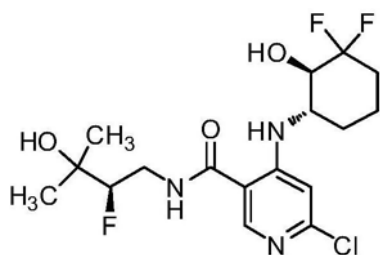


[0811] 步骤1: 向4,6-二氯烟酸乙酯 (650mg, 2.95mmol) 于DMA (10mL) 中的搅拌溶液中添加 (1S, 6R)-6-氨基-2,2-二氟环己醇 (491mg, 3.25mmol) 及DIPEA (2.064mL, 11.82mmol)。将反应混合物在130℃加热2小时且冷却至室温。真空除去DMA并将残余物分配在乙酸乙酯与水之间。分离各层并经Na₂SO₄干燥有机层, 过滤并蒸发。通过硅胶柱使用10%乙酸乙酯/石油醚纯化产物, 提供所需产物。LCMS m/z 335.3 (M+H)。



[0812]

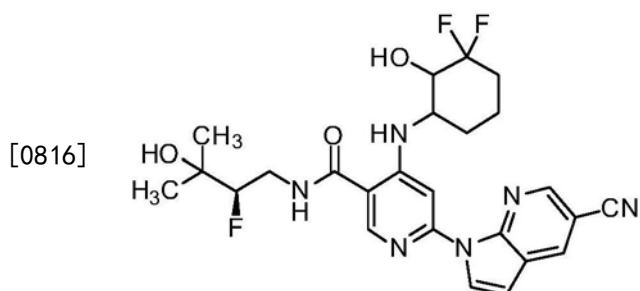
[0813] 步骤2: 向6-氯-4-((1S, 2R)-3,3-二氟-2-羟基环己基)氨基)烟酸乙酯 (700mg, 2.091mmol) 于乙醇 (5mL)、THF (10mL) 及水 (5mL) 中的搅拌溶液中添加氢氧化锂单水合物 (263mg, 6.27mmol) 并于25℃搅拌2h。将反应混合物蒸发至干并用1.5N HCl中和, 获得白色固体, 将其过滤并干燥, 得到期望化合物。LCMS m/z 307.3 (M+H)。



[0814]

[0815] 步骤3: 向6-氯-4-((1S, 2R)-3,3-二氟-2-羟基环己基)氨基)烟酸 (500mg, 1.630mmol) 于DMF (10mL) 中的搅拌溶液中添加 (R)-4-氨基-3-氟-2-甲基丁-2-醇 (198mg,

1.630mmol)、DIPEA (0.712mL, 4.08mmol) 及HATU (620mg, 1.630mmol)。将混合物于25℃搅拌14h。将反应混合物浓缩至干并用乙酸乙酯萃取(3次)。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。通过柱色谱使用2%MeOH/DCM纯化残余物, 分离所需产物(550mg, 82%产率); LCMS m/z 410.4 (M+H)。



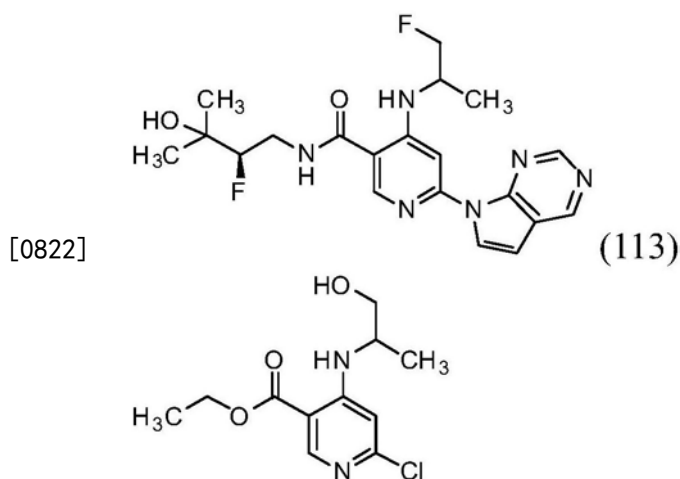
[0817] 步骤4: 将6-氯-4-((3,3-二氟-2-羟基环己基)氨基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(100mg, 0.244mmol)、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈(34.9mg, 0.244mmol)、Xantphos (85mg, 0.146mmol) 及Cs₂CO₃ (159mg, 0.488mmol) 于1,4-二噁烷(10mL)中的搅拌溶液脱气5min。添加Pd₂(dba)₃ (67.0mg, 0.073mmol) 并将混合物再脱气5min, 随后于110℃加热12小时。将反应混合物过滤, 蒸发并通过硅胶色谱使用3%MeOH:DCM纯化残余物, 分离预期非对映异构体混合物产物(55mg), 使其经受手性分离, 产生期望手性化合物。

[0818] 非对映异构体1: ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.71 (d, J=2.01Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.47-8.50 (m, 2H), 8.28 (s, 1H), 6.86 (d, J=4.02Hz, 1H), 4.36-4.54 (m, 1H), 3.79-3.99 (m, 3H), 3.43-3.57 (m, 2H), 2.15-2.40 (m, 2H), 1.67-1.99 (m, 3H), 1.48-1.63 (m, 1H), 1.32 (d, J=1.51Hz, 6H); LCMS m/z 517.4 (M+H), 26mg (20%产率)。

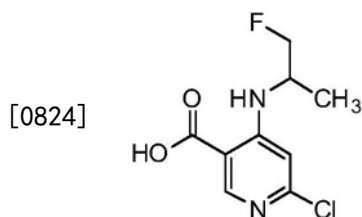
[0819] 非对映异构体2: ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.71 (d, J=2.00Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.48-8.49 (m, 2H), 8.28 (s, 1H), 6.86 (d, J=4.00Hz, 1H), 4.45 (ddd, J=2.40, 9.20, 48.80Hz, 1H), 3.82-3.98 (m, 3H), 3.45-3.55 (m, 1H), 2.18-2.39 (m, 2H), 1.82-1.99 (m, 2H), 1.74-1.81 (m, 1H), 1.54-1.69 (m, 1H), 1.31-1.32 (m, 6H); LCMS m/z 517.4 (M+H); 25mg (19%产率)。

[0820] 实施例113

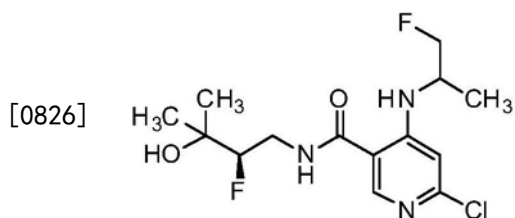
[0821] N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((1-氟丙-2-基)氨基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)烟酰胺



[0823] 步骤1: 在密封小瓶中搅拌2-丙醇(1mL)中的4,6-二氯烟酸乙酯(270mg, 1.227mmol)、1-氨基丙-2-醇(111mg, 1.472mmol)及DIPEA(0.262mL, 1.472mmol)并于100℃加热3h。将混合物冷却至室温, 浓缩并通过快速柱使用己烷中的20-40%EtOAc作为洗脱剂进行纯化。获得白色固体6-氯-4-((1-羟基丙-2-基)氨基)烟酸乙酯(269mg, 1.040mmol, 85%产率)。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 9.34(s, 1H), 9.14(br. s., 1H), 7.97(s, 1H), 5.04(q, J=7.2Hz, 2H), 4.81(dt, J=6.5, 3.4Hz, 1H), 4.04-3.94(m, 1H), 3.91-3.82(m, 1H), 3.11(d, J=4.2Hz, 1H), 2.57(s, 1H), 2.08(t, J=7.2Hz, 3H), 2.02(d, J=6.4Hz, 3H)。LCMS 259.0 (M+H)⁺。



[0825] 步骤2: 于-40℃向6-氯-4-((1-羟基丙-2-基)氨基)烟酸乙酯(270mg, 1.044mmol)于DCM(10mL)中的溶液中添加DAST(0.276mL, 2.087mmol), 将混合物于室温搅拌1h, 升温至室温并搅拌过夜。用碳酸氢钠水溶液(水溶液)淬灭反应混合物。将混合物用DCM(50mL)萃取, 浓缩, 产生黄色固体。于室温使酯在THF(2mL)及MeOH(2mL)的混合溶剂中的氢氧化钠(1N, 4.17mL, 4.17mmol)中水解过夜并用1N HCl中和反应混合物。自混合物析出产物。通过过滤收集固体, 用水及乙醚洗涤, 真空干燥, 产生6-氯-4-((1-氟丙-2-基)氨基)烟酸(189mg, 0.812mmol, 78%产率)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 13.40(br. s, 1H), 8.52(s, 1H), 8.40(d, J=7.2Hz, 1H), 7.92(s, 1H), 4.59-4.36(m, 2H), 4.19-4.11(m, 1H), 2.21(d, J=6.4Hz, 3H)。LCMS 233.0 (M+H)⁺。



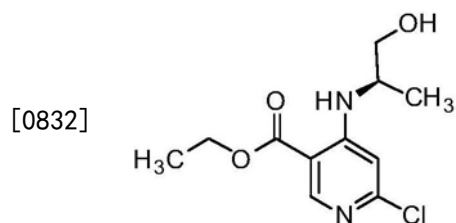
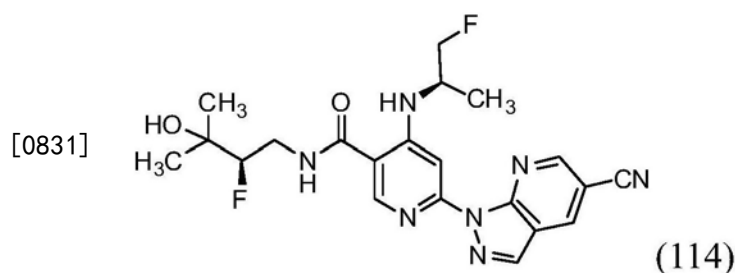
[0827] 步骤3: 向6-氯-4-((1-氟丙-2-基)氨基)烟酸(189mg, 0.812mmol)于DMF(1mL)中的溶液中添加(R)-4-氨基-3-氟-2-甲基丁-2-醇(103mg, 0.853mmol)、BOP(396mg, 0.894mmol)及DIPEA(0.301mL, 1.706mmol)。将混合物于室温搅拌1h, 随后添加水, 通过EtOAc萃取, 用NaHCO₃水溶液及盐水洗涤, 浓缩。通过快速色谱经由硅胶(己烷中的30%EtOAc作为洗脱剂)纯化产物, 得到6-氯-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((1-氟丙-2-基)氨基)烟酰胺(221mg, 0.658mmol, 81%产率)。LCMS 336.1 (M+H)⁺。

[0828] 步骤4: 向6-氯-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((1-氟丙-2-基)氨基)烟酰胺(20mg, 0.060mmol)于t-BuOH(0.6mL)及DMA(0.1mL)中的溶液中添加7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(7.80mg, 0.066mmol)、BrettPhos(0.960mg, 1.787 μ mol)、BrettPhos预催化剂(1.428mg, 1.787 μ mol)及K₂CO₃(24.66mg, 0.179mmol)。将混合物小瓶用N₂吹扫, 密封并于135℃加热1小时, 冷却至室温。经由制备型HPLC纯化残余物, 得到残余物, 经由制备型HPLC对其进行纯化, 得到N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((1-氟丙-2-基)氨基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d])

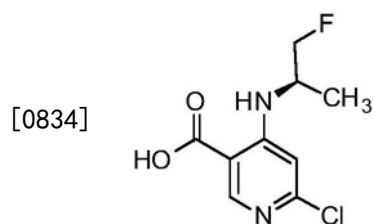
嘧啶-7-基) 烟酰胺的非对映异构体混合物 (7.3mg, 0.016mmol, 27.5% 产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ9.17 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.90 (br. s., 1H), 8.81 (t, J=5.4Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.44 (d, J=4.0Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.10-4.91 (m, 1H), 4.45-4.28 (m, 1H), 3.83-3.49 (m, 2H), 2.88 (s, 1H), 2.73 (s, 1H), 1.47-1.36 (m, 3H), 1.18 (d, J=6.4Hz, 6H)。LCMS 419.2 (M+H)⁺。HPLC rt1.39min, 条件E。

[0829] 实施例114

[0830] 6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((R)-1-氟丙-2-基)氨基)烟酰胺

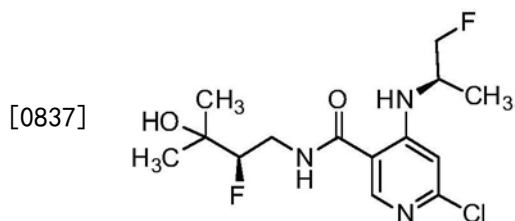


[0833] 步骤1: 在密封小瓶中将4,6-二氯烟酸乙酯 (400mg, 1.818mmol)、(R)-2-氨基丙-1-醇 (150mg, 2.000mmol) 及DIPEA (0.678mL, 3.82mmol) 于异丙醇 (2mL) 中的搅拌混合物于100℃加热过夜。浓缩混合物。通过快速柱使用己烷中的30-60% EtOAc纯化残余物, 产生 (R)-6-氯-4-((1-羟基丙-2-基)氨基)烟酸乙酯 (418mg, 1.616mmol, 89% 产率)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ9.34 (s, 1H), 9.14 (br. s., 1H), 7.97 (s, 1H), 5.04 (q, J=7.2Hz, 2H), 4.81 (dt, J=6.5, 3.4Hz, 1H), 4.04-3.94 (m, 1H), 3.91-3.82 (m, 1H), 3.11 (d, J=4.2Hz, 1H), 2.57 (s, 1H), 2.08 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.02 (d, J=6.4Hz, 3H)。LCMS 259.0 (M+H)⁺。



[0835] 步骤2: 于-78℃向 (R)-6-氯-4-((1-羟基丙-2-基)氨基)烟酸乙酯 (0.39g, 1.508mmol) 于DCM (10mL) 中的溶液中添加DAST (0.398mL, 3.02mmol)。将混合物搅拌并升温至室温过夜。将反应混合物用NaHCO₃淬灭, 通过DCM (30mL) 萃取, 用NaHCO₃水溶液及盐水洗涤, 浓缩。向残余物中添加THF (2mL)、MeOH (2mL) 及1N NaOH (6.03mL, 6.03mmol)。将混合物于室温搅拌3h, 随后用1N HCl中和。过滤析出的固体并干燥, 得到黄色固体 (R)-6-氯-4-((1-氟丙-2-基)氨基)烟酸 (200mg, 0.860mmol, 57.0% 产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ13.40 (br. s., 1H), 8.52 (s, 1H), 8.40 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 4.59-4.36 (m, 2H), 4.19-4.11 (m, 1H), 2.21 (d, J=6.4Hz, 3H)。

[0836] LCMS (ESI) = 233.2 (M+H)。



[0838] 步骤3:向(R)-6-氯-4-((1-氟丙-2-基)氨基)烟酸(40mg,0.172mmol)于THF(2mL)中的溶液中添加(R)-4-氨基-3-氟-2-甲基丁-2-醇(20.83mg,0.172mmol)、BOP(84mg,0.189mmol)、DIPEA(0.063mL,0.361mmol),将混合物于室温搅拌2小时并浓缩。通过快速柱使用己烷中的30-60%EtOAc纯化残余物,产生6-氯-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((R)-1-氟丙-2-基)氨基)烟酰胺(43mg,0.128mmol,74.5%产率)。LCMS (ESI) = 416.2 (M+H);HPLC rt1.25min,条件E。

[0839] 步骤4:在密封小瓶中将6-氯-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((R)-1-氟丙-2-基)氨基)烟酰胺(20mg,0.060mmol)、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(9.01mg,0.063mmol)、二叔丁基(2',4',6'-三异丙基-3,4,5,6-四甲基-[1,1'-联苯]-2-基)氧化膦(8.88mg,0.018mmol)、Pd₂(dba)₃(8.18mg,8.93μmol)、K₂CO₃(24.70mg,0.179mmol)于二噁烷(1mL)中的混合物用氮气吹扫,搅拌并于100℃加热过夜。冷却混合物且浓缩。经由制备型HPLC纯化残余物,得到6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((R)-1-氟丙-2-基)氨基)烟酰胺(5.1mg,10.93μmol,18.34%产率)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ9.03(s,1H),8.99(s,1H),8.86(br.s.,1H),8.83-8.78(m,1H),8.63(m,2H),7.40-7.34(m,1H),5.02-4.85(m,2H),4.47-4.27(m,1H),3.83-3.63(m,1H),1.38(d,J=6.1Hz,1H),1.33(d,J=6.4Hz,1H),1.25(d,J=6.1Hz,1H),1.17(d,J=5.7Hz,9H)。LCMS (ESI) = 443.2 (M+H);HPLC rt1.27min,条件E。

[0840] 表6中的实施例使用实施例115-122的通用方法使用适当的原料及胺制得。

[0841] 表6

[0842]

实施例 编号	结构	HPLC rt(min)	HPLC 条件	LCMS
115		1.24	E	419.2
116		1.29	E	419.2

[0843]

实施例 编号	结构	HPLC rt(min)	HPLC 条件	LCMS
117		1.56	E	443.3
118		1.56	E	443.3
119		1.65	E	425.2
120		1.57	E	425.3
121		1.32	E	444.1
122		6.45	B	479.4

[0844] 实施例123

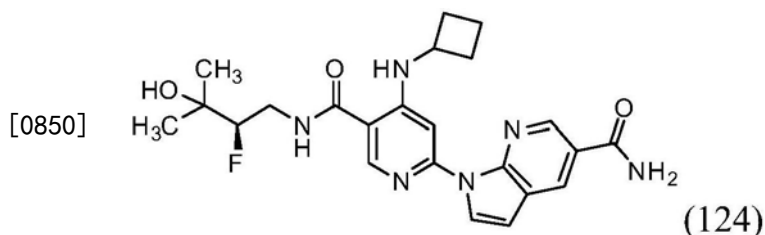
[0845] (R)-1-(4-(乙基氨基)-5-((2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)氨甲酰基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺



[0847] 于室温向(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(乙基氨基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(25mg,0.061mmol)于DMSO(1mL)中的搅拌溶液中添加5M KOH(0.061mL,0.305mmol),随后添加35%过氧化氢(69.1mg,0.609mmol)。1小时后,过滤反应混合物,随后浓缩滤液并经由制备型HPLC纯化,得到产物(R)-1-(4-(乙基氨基)-5-((2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)氨甲酰基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺(3.3mg,12%产率)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ8.94(d,J=1.8Hz,1H),8.73(t,J=5.8Hz,1H),8.60-8.51(m,3H),8.47(d,J=4.3Hz,1H),8.29(s,1H),8.14(br.s.,1H),7.95(s,1H),7.48(br.s.,1H),6.84(d,J=3.7Hz,1H),6.60-6.58(m,1H),4.85(s,1H),4.44-4.28(m,1H),3.81-3.63(m,1H),3.45-3.36(m,1H),1.30(t,J=7.0Hz,3H),1.17(d,J=6.1Hz,6H)。LCMS (M+H)⁺=429.1。HPLC rt 1.22min,条件E。

[0848] 实施例124

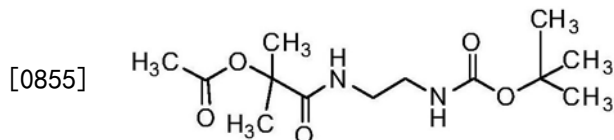
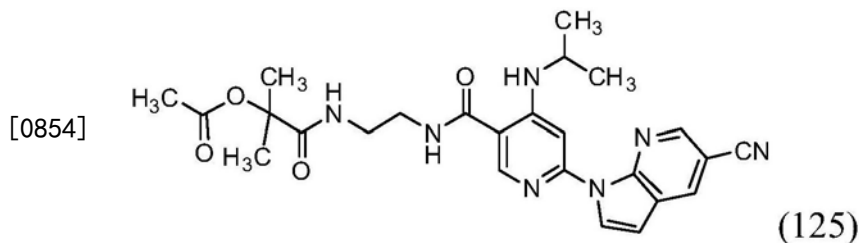
[0849] (R)-1-(4-(环丁基氨基)-5-((2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)氨甲酰基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺



[0851] 实施例124根据实施例123的通用程序替代(若适当)合成中的所需胺来制得。LCMS 455.1 (M+H)⁺. HPLC rt 1.41min, 条件E。

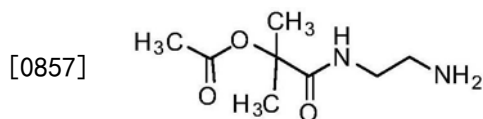
[0852] 实施例125

[0853] 乙酸1-((2-(6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)烟酰氨基)乙基)氨基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基酯

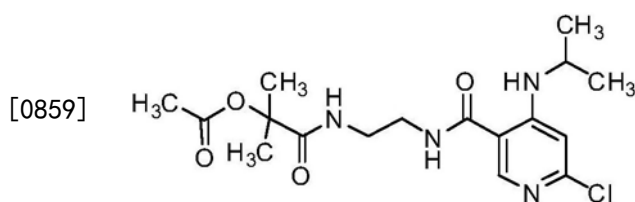


[0856] 步骤1:于0℃向乙酸1-氯-2-甲基-1-氧代丙-2-基酯(2.0g,12.15mmol)于DCM(20mL)及TEA(3.39mL,24.30mmol)中的混合物中添加(2-氨基乙基)氨基甲酸叔丁酯

(1.95g, 12.15mmol)。将反应混合物于室温搅拌2h, 随后用DCM稀释并用水洗涤。将有机层干燥(Na_2SO_4), 过滤并浓缩, 得到褐色油状乙酸1-((2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)氨基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基酯(2.7g, 9.36mmol, 77%产率)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 6.85 (br s, 1H), 4.91 (br s, 1H), 3.36 (m, 4H), 2.10 (s, 3H), 1.60 (s, 6H), 1.44 (s, 9H); LCMS 289.4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。



[0858] 步骤2: 将乙酸1-((2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)氨基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基酯(2.5g, 8.67mmol)溶解于1,4-二噁烷(10mL)中, 冷却至 -10°C 并逐滴添加HCl(0.132mL, 4.34mmol, 4N于二噁烷中)。随后将反应混合物于室温搅拌1h。将反应混合物浓缩并干燥, 得到乙酸1-((2-氨基乙基)氨基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基酯(1.5g, 7.97mmol, 92%产率), 其未经进一步纯化即使用。

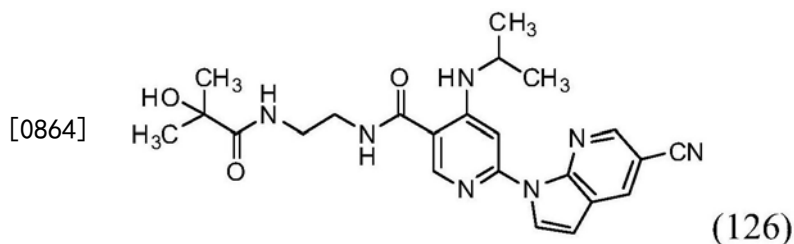


[0860] 步骤3: 将6-氯-4-(异丙基氨基)烟酸(0.5g, 2.329mmol)及乙酸1-((2-氨基乙基)氨基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基酯(0.438g, 2.329mmol)溶解于DMF(10mL)中, 添加DIPEA(2.034mL, 11.65mmol)及HATU(0.886g, 2.329mmol)并将反应混合物于室温搅拌过夜。自反应混合物除去所有溶剂并通过ISCO(24g硅胶柱, $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$)纯化粗产物, 获得无色凝胶状乙酸1-((2-(6-氯-4-(异丙基氨基)烟酰氨基)乙基)氨基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基酯(0.73g, 81%产率)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.29 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 3.77-3.71 (m, 1H), 3.49-3.32 (m, 4H), 2.02 (s, 3H), 1.55 (s, 6H), 1.41 (d, 6H, $J=8\text{Hz}$); LCMS 385.4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0861] 步骤4: 将乙酸1-((2-(6-氯-4-(异丙基氨基)烟酰氨基)乙基)氨基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基酯(0.07g, 0.182mmol)及1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈(0.026g, 0.182mmol)溶解于1,4-二噁烷(10mL)中。向此混合物中添加 Na_2CO_3 (0.019g, 0.182mmol)及水(1mL)。将容器用 N_2 吹扫并添加Xantphos(0.105g, 0.182mmol), 然后添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.167g, 0.182mmol)。将反应混合物在 110°C 加热18h, 随后冷却至室温。经由柱色谱分离产物并经由制备型HPLC再纯化, 得到白色固体产物(27mg, 30%产率)。 ^1H NMR (400MHz, MeOD_4) δ 8.7 (s, 1H), 8.49-8.47 (m, 3H), 8.18 (s, 1H), 6.85 (d, 1H, $J=4\text{Hz}$), 3.91-3.88 (m, 1H), 3.54-3.50 (m, 2H), 3.46-3.43 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.57 (s, 6H), 1.38 (d, 6H, $J=8\text{Hz}$); LCMS 490.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0862] 实施例126

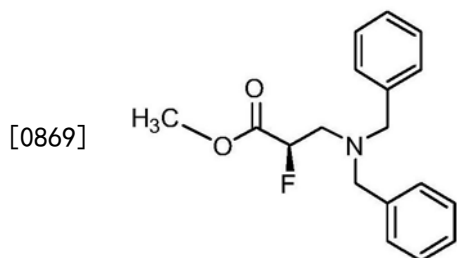
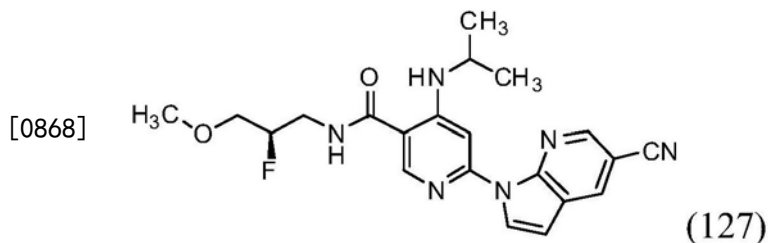
[0863] 6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-(2-羟基-2-甲基丙酰氨基)乙基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺



[0865] 向乙酸1-((2-(6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)烟酰氨基)乙基)氨基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基酯(0.1g, 0.203mmol)于MeCN(10mL)中的溶液中添加K₂CO₃(0.056g, 0.407mmol)。将混合物于室温搅拌30min。过滤混合物且经由制备型TLC纯化浓缩的残余物,得到白色固体产物(11mg, 12%产率)。¹H NMR(400MHz, MeOD₄) δ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ8.7(s, 1H), 8.47-8.44(m, 3H), 8.15(s, 1H), 6.83(d, 1H, J=4Hz), 3.90-3.85(m, 1H), 3.52-3.44(m, 4H), 1.37-1.35(m, 12H); LCMS 450.2 (M+H)⁺。

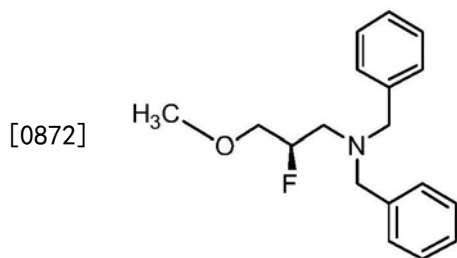
[0866] 实施例127

[0867] (R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-甲氧基丙基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺



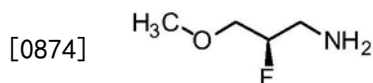
[0870] 步骤1:于0℃向(R)-3-(二苄基氨基)-2-氟丙酸甲酯(1.00g, 3.32mmol)于无水THF(15mL)中的搅拌溶液中添加THF中的2N四氢硼酸锂(1.659mL, 3.32mmol)。将反应混合物于室温搅拌48小时,随后添加饱和NH₄Cl水溶液以淬灭。将产物用乙酸乙酯萃取并将有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩,提供无色油状物(R)-3-(二苄基氨基)-2-氟丙-1-醇(800mg, 79%产率)。

[0871] LCMS (M+H)⁺=274.3。

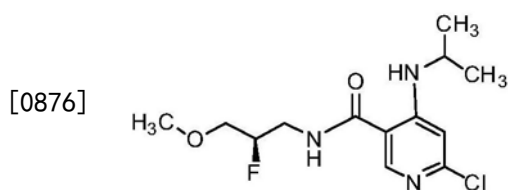


[0873] 步骤2:于0℃在氮气下向(R)-3-(二苄基氨基)-2-氟丙-1-醇(400mg, 1.463mmol)于THF(10mL)及DMF(10mL)中的搅拌溶液中添加NaH(70.2mg, 1.756mmol)。10min后,添加碘甲烷(0.092mL, 1.463mmol)。再过30min后,添加额外的NaH(70.2mg, 1.756mmol)。再过10min

后,再次添加碘甲烷(0.092mL,1.463mmol)。利用逐滴添加水小心淬灭混合物。将混合物用乙酸乙酯稀释并先后用10%LiCl(2×)、饱和碳酸氢钠(1×)和10%LiCl(1×)冲洗。将有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩,提供无色油状(R)-N,N-二苄基-2-氟-3-甲氧基丙-1-胺(400mg,86%)。LCMS (M+H)⁺=287.7。



[0875] 步骤3:在氮气气氛下向Parr瓶中小心地装入10%Pd/C(74.1mg,0.070mmol)并用甲醇(10mL)小心地润湿催化剂。向容器中装入(R)-N,N-二苄基-2-氟-3-甲氧基丙-1-胺(400mg,1.392mmol)的甲醇(10mL)溶液并通过在真空下抽空容器并用氮气泄压使混合物脱气。在50psi氢气下将混合物振荡4小时。如前文所述使混合物脱气并在氮气下经由纤维玻璃滤器过滤反应混合物。将滤饼用甲醇(25mL)彻底冲洗且真空浓缩滤液,提供无色油状(R)-2-氟-3-甲氧基丙-1-胺(125mg,75%产率)作为产物。



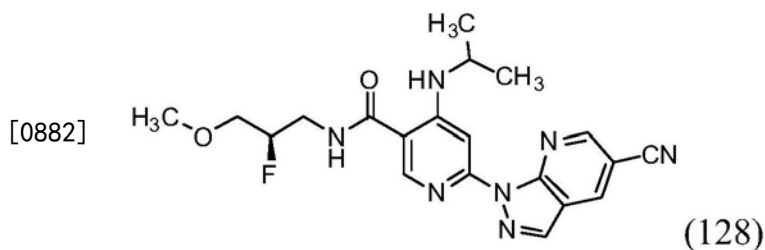
[0877] 步骤4:于25℃向6-氯-4-(异丙基氨基)烟酸(250mg,1.167mmol)、BOP(516mg,1.167mmol)及TEA(0.325mL,2.334mmol)于DMF(5mL)中的搅拌溶液中添加(R)-2-氟-3-甲氧基丙-1-胺(125mg,1.167mmol)。20小时后,将反应混合物用乙酸乙酯稀释并先后用10%LiCl(2×)、饱和碳酸氢钠(1×)和10%LiCl(1×)冲洗。将有机层经Na₂SO₄干燥且浓缩,提供棕褐色固体(R)-6-氯-N-(2-氟-3-甲氧基丙基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(300mg,71%产率)。

[0878] LCMS (M+H)⁺=304.2。

[0879] 步骤5:将含有磁力搅拌棒的5mL微波小瓶中的(R)-6-氯-N-(2-氟-3-甲氧基丙基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(35mg,0.115mmol)、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈(16.49mg,0.115mmol)、碳酸钾(31.8mg,0.230mmol)及6:1t-BuOH/DMA(2mL)的混合物利用鼓吹氮气脱气5分钟。将混合物用BrettPhos预催化剂(4.6mg,0.115mmol)处理并再脱气5分钟。将小瓶密封并在搅拌下在微波中在145℃将反应混合物加热15分钟。将反应混合物蒸发,用DMF稀释,过滤并经由制备型HPLC纯化,得到产物(12mg,24%产率)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 8.80(d,J=1.8Hz,2H),8.66(d,J=1.8Hz,1H),8.58(s,1H),8.52(d,J=3.7Hz,2H),8.09(s,1H),6.88(d,J=3.7Hz,1H),4.87-4.69(m,1H),3.77(dq,J=13.0,6.4Hz,1H),3.65-3.45(m,4H),3.31(s,3H),1.29(d,J=6.1Hz,6H)。对于产物,LCMS (M+H)⁺=411.3。HPLC rt 1.88min,条件E。

[0880] 实施例128

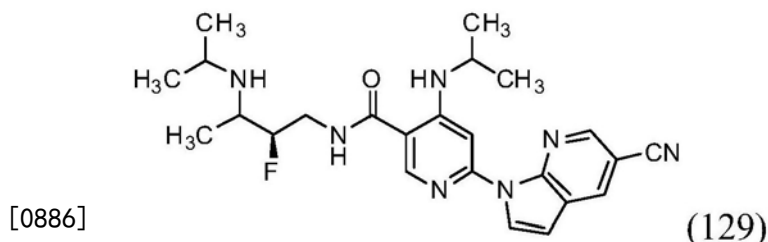
[0881] (R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-甲氧基丙基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺



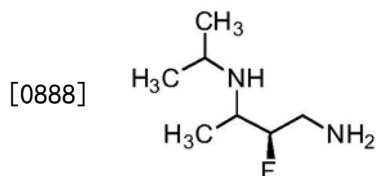
[0883] 实施例128根据实施例127的通用程序在最终步骤中利用1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈制得。LCMS 412.2 (M^+), HPLC rt 1.47min, 条件E。

[0884] 实施例129

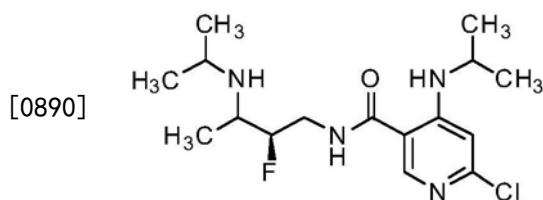
[0885] 6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((2R)-2-氟-3-(异丙基氨基)丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺



[0887] 步骤1: 于0℃向4-(二苄基氨基)-3-氟丁-2-酮(1.0g, 3.50mmol)于DCM(4mL)中的溶液中添加TEA(2.442mL, 17.52mmol)。5分钟后, 添加丙-2-胺(1.036g, 17.52mmol)及TiCl₄(1.159mL, 10.51mmol)并于室温继续搅拌过夜。于0℃向反应混合物中添加NaCNBH₄(1.10g, 17.52mmol)并于室温再搅拌1hr。经由**CELITE**[®]使用1:1甲醇及二氯甲烷过滤反应混合物并浓缩, 获得褐色固体。向混合物中添加碳酸氢钠并用乙酸乙酯萃取(3次)。将合并的有机萃取物用水及盐水洗涤, 随后经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩, 获得褐色液体。经由柱色谱纯化此粗产物, 得到N1,N1-二苄基-2-氟-N3-异丙基丁烷-1,3-二胺(1.06g, 92%产率)。LCMS 329.0 ($M+H$)⁺。



[0889] 步骤2: 向(2S)-N1,N1-二苄基-2-氟-N3-异丙基丁烷-1,3-二胺(1.0g, 3.04mmol)于MeOH(30mL)中的溶液中添加Pd/C(0.2g, 1.879mmol)及PdOH₂(0.2g, 1.424mmol)。向容器中装入H₂气体并搅拌过夜。经由**CELITE**[®]使用500mL甲醇过滤反应混合物并浓缩滤液, 得到褐色固体产物(0.42g, 93%产率)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 5.40-5.20(m, 1H), 3.72-3.40(m, 1H), 3.55-3.45(m, 3H), 1.31-1.21(m, 9H)。



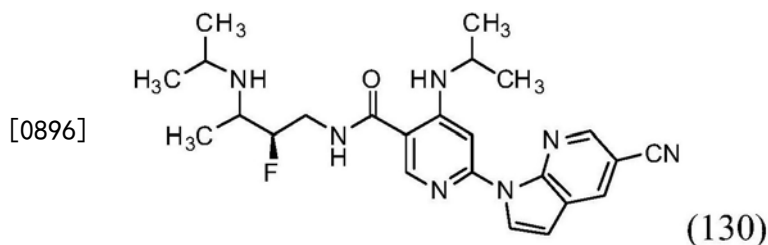
[0891] 步骤3:向DMF (5mL) 中的6-氯-4-(异丙基氨基)烟酸 (0.22g, 1.025mmol) 中添加 HATU (0.585g, 1.537mmol)、DIPEA (0.895mL, 5.12mmol) 及 (2S)-2-氟-N3-异丙基丁烷-1,3-二胺 (0.182g, 1.230mmol)。将反应混合物于室温搅拌4hr。向反应混合物中添加碳酸氢钠并将其用乙酸乙酯萃取 (3次)。将合并的有机萃取物用水、盐水洗涤,随后经无水Na₂SO₄干燥。将有机层过滤并浓缩,得到粗产物,其经由柱色谱纯化,得到6-氯-N-((2R)-2-氟-3-(异丙基氨基)丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺 (0.34g, 96%产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.79-8.76 (m, 1H), 8.41-8.32 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 4.65-4.40 (m, 1H), 3.78-3.73 (m, 1H), 3.55-3.45 (m, 2H), 2.92-2.85 (m, 3H), 1.16 (d, 6H, J=8.0Hz), 1.07-0.93 (m, 9H); LCMS 345.4 (M+H)⁺。

[0892] 步骤4:向6-氯-N-((2R)-2-氟-3-(异丙基氨基)丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺 (0.2g, 0.580mmol) 及1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈 (0.125g, 0.870mmol) 于1,4二噁烷 (5mL) 中的溶液中添加Xantphos (0.168g, 0.290mmol) 及3当量K₂CO₃ (0.240g, 1.740mmol)。将混合物用N₂吹扫,随后添加Pd₂dba₃ (0.266g, 0.290mmol) 并再次吹扫10分钟。随后将容器于110℃加热18h。将混合物冷却并经由**CELITE**[®]使用1:1甲醇及二氯甲烷过滤并使用1.5N HCl及乙酸乙酯萃取。将水层用碳酸钠中和并用乙酸乙酯萃取 (3次)。将合并的有机萃取物用水、盐水洗涤,随后经无水Na₂SO₄干燥。过滤并浓缩有机物,获得褐色固体,先后经由柱色谱及制备型HPLC对其进行纯化,得到12mg非对映异构体混合物。经由SFC手性色谱分离此物质,得到灰白色固体实施例129 (5mg)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.81-8.77 (m, 3H), 8.67 (d, 1H; J=2.0Hz), 8.58-8.52 (m, 3H), 8.31 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 6.87 (d, 1H, J=4Hz), 4.55-4.39 (m, 1H), 3.79-3.76 (m, 1H), 3.70-3.40 (m, 3H), 2.90-2.85 (m, 2H), 1.27 (d, 6H, J=8.0Hz), 1.08-0.94 (m, 9H); LCMS 452.0 (M+H)⁺。

[0893] 分离到第二种非对映异构体 (3mg) 作为实施例130。

[0894] 实施例130

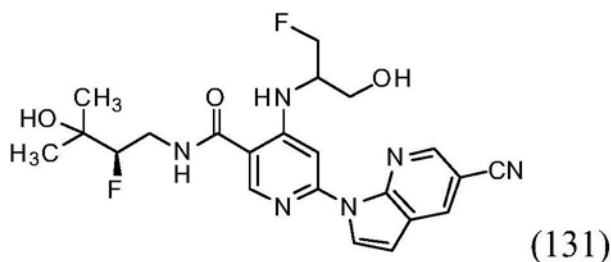
[0895] 6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((2R)-2-氟-3-(异丙基氨基)丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺



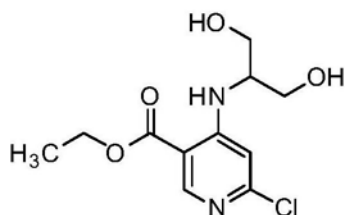
[0897] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.81-8.80 (m, 2H), 8.67 (d, 1H, J=2.0Hz), 8.59-8.57 (m, 2H), 8.53-8.52 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 6.87 (d, 1H, J=4Hz), 4.61-4.46 (m, 1H), 3.80-3.76 (m, 1H), 3.55-3.45 (m, 2H), 2.95-2.80 (m, 3H), 1.29 (d, 6H, J=8.0Hz), 1.07 (d, 3H, J=8.0Hz), 1.01 (d, 3H, J=8.0Hz), 0.95 (d, 3H, J=8.0Hz); LCMS 452.0 (M+H)⁺。

[0898] 实施例131

[0899] 6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((1-氟-3-羟基丙-2-基)氨基)烟酰胺

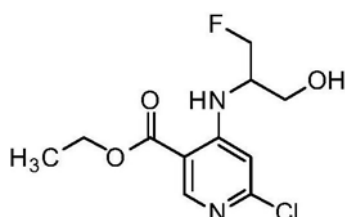


[0900]



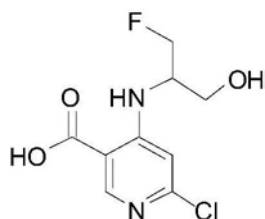
[0901] 步骤1:向4,6-二氯烟酸乙酯(6.0g,27.3mmol)于DMA(100mL)中的搅拌溶液中添加DIPEA(23.81mL,136mmol)及2-氨基丙烷-1,3-二醇(2.98g,32.7mmol)并于60℃在圆底烧瓶中加热4h。将反应混合物冷却至室温,添加水并用乙酸乙酯萃取(3次)。将有机萃取物合并在一起,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到褐色液体作为所需粗产物。通过柱色谱经由硅胶及EtOAc:石油醚(70%)作为洗脱剂纯化所得粗物质,获得6-氯-4-((1,3-二羟基丙-2-基)氨基)烟酸乙酯(7.1g,95%产率)。LC/MS:275.4(M+H)⁺。

[0902]



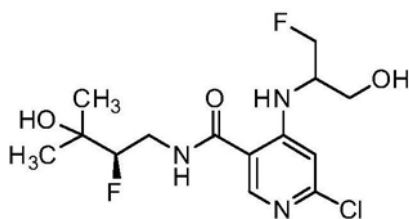
[0903] 步骤2:于-78℃向DCM(3mL)中的6-氯-4-((1,3-二羟基丙-2-基)氨基)烟酸乙酯(0.1g,0.364mmol)中添加DAST(0.096mL,0.728mmol),随后于室温搅拌10min。向反应混合物中缓慢添加冰水中的碳酸氢钠,随后用DCM萃取3次。将合并的有机萃取物经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,获得粗产物,其经由柱色谱纯化,得到6-氯-4-((1-氟-3-羟基丙-2-基)氨基)烟酸乙酯(0.090g,89%产率)。LCMS 277.0(M+H)⁺。

[0904]



[0905] 步骤3:向6-氯-4-((1-氟-3-羟基丙-2-基)氨基)烟酸乙酯(0.12g,0.434mmol)于EtOH(4mL)及水(1mL)中的溶液中添加LiOH(0.052g,2.168mmol)且将反应混合物于室温搅拌2h。浓缩反应混合物并将残余物用1.5N HCl酸化以使产物析出。过滤并洗涤白色固体,得到白色固体6-氯-4-((1-氟-3-羟基丙-2-基)氨基)烟酸(0.1g,93%产率)。LCMS 249.4(M+H)⁺。

[0906]



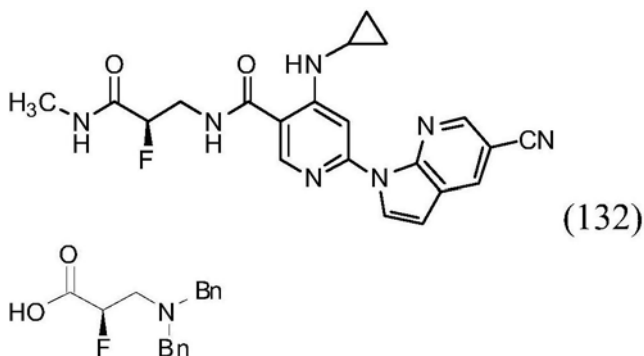
[0907] 步骤4:向6-氯-4-((1-氟-3-羟基丙-2-基)氨基)烟酸(0.1g,0.40mmol)于DMF(3mL)中的溶液中添加HATU(0.23g,0.60mmol)、DIPEA(0.35mL,2.01mmol)及(R)-4-氨基-3-氟-2-甲基丁-2-醇(0.058g,0.48mmol)。将反应混合物于室温搅拌过夜。添加碳酸氢钠并将反应混合物用乙酸乙酯萃取(3次)。将合并的有机萃取物用水及盐水洗涤,随后经Na₂SO₄干燥。过滤并浓缩溶液,获得褐色液体,其经由柱色谱纯化,得到6-氯-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((1-氟-3-羟基丙-2-基)氨基)烟酰胺(0.13g,92%产率)。LCMS352.3(M+H)。

[0908] 步骤5:向6-氯-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((1-氟-3-羟基丙-2-基)氨基)烟酰胺(0.15g,0.426mmol)及1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈(0.092g,0.640mmol)于1,4二噁烷(3mL)中的溶液中添加Xantphos(0.123g,0.213mmol)及K₂CO₃(0.177g,1.279mmol)。将混合物抽空并回填N₂,随后添加Pd₂(dba)₃(0.195g,0.213mmol)。再次将混合物抽空并回填N₂,随后于110℃加热18h。将混合物冷却至室温并经由CELITE[®]使用1:1甲醇及二氯甲烷过滤。经由柱色谱及制备型HPLC纯化粗产物,得到6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((1-氟-3-羟基丙-2-基)氨基)烟酰胺(3mg,1.5%产率)。LCMS 459.2(M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.82-8.80(m,1H),8.70-8.64(m,2H),8.54-8.53(m,1H),8.33-8.32(m,1H),8.18-8.16(m,1H),6.91-6.90(m,1H),5.23-5.19(m,1H),4.74-4.58(m,3H),3.45-3.37(m,4H),1.20-1.17(m,6H)。

[0909] 实施例132

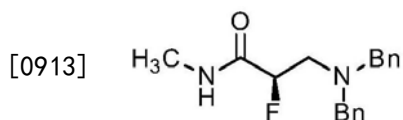
[0910] (R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(环丙基氨基)-N-(2-氟-3-(甲基氨基)-3-氧代丙基)烟酰胺

[0911]

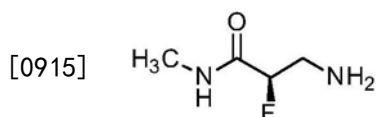


(132)

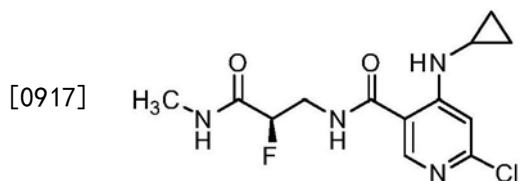
[0912] 步骤1:将(R)-3-(二苄基氨基)-2-氟丙酸乙酯(5g,15.85mmol)吸收于乙醇(15mL)、水(3mL)中并向此中添加LiOH(1.139g,47.6mmol)并将其搅拌过夜。真空除去乙醇及水并使用1.5N HCl酸化粗反应混合物。用乙酸乙酯萃取水层并用水洗涤乙酸乙酯层,干燥并蒸发。通过Combiflash使用CHCl₃中的5%MeOH纯化粗物质,得到褐色油状产物(3.5g,77%产率)。LCMS288.1(M+H)⁺。



[0914] 步骤2:将(R)-3-(二苄基氨基)-2-氟丙酸(0.5g,1.740mmol)吸收于DMF(2mL)中并向此溶液中添加甲胺(0.054g,1.740mmol)及HATU(0.662g,1.740mmol)及DIPEA(1.216mL,6.96mmol)。将反应混合物搅拌4hr。真空除去DMF并将粗物质用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将乙酸乙酯层用10%NaHCO₃洗涤,干燥并蒸发。通过Combiflash(12g柱)使用CHCl₃中的5%MeOH纯化粗褐色固体且直接用于下一反应(一些原料保留于产物中)。



[0916] 步骤3:向(R)-3-(二苄基氨基)-2-氟-N-甲基丙酰胺(800mg,2.66mmol)于MeOH(5mL)中的溶液中添加Pd/C(142mg,1.332mmol)及Pd(OH)₂(187mg,1.332mmol)。将溶液于1atm压力下氢化6hr。将反应混合物用乙酸乙酯稀释并使其通过小的**CELITE**[®]塞。浓缩滤液且粗产物(150mg,47%产率)未经进一步纯化即使用。

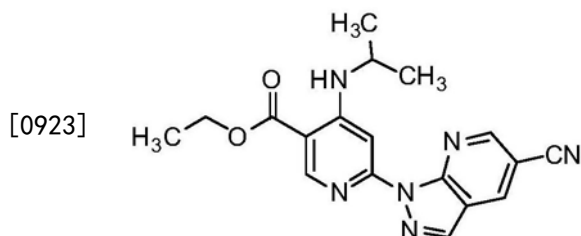
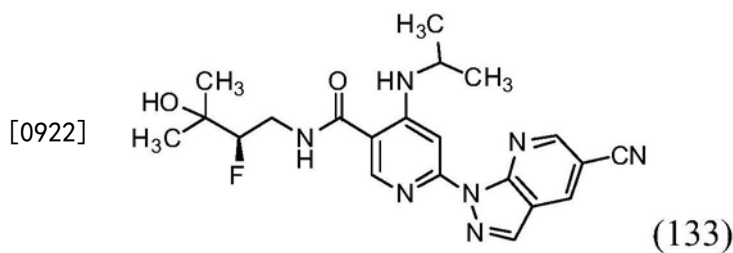


[0918] 步骤4:将6-氯-4-(环丙基氨基)烟酸(500mg,2.351mmol)吸收于DMF(3mL)中并向此溶液中添加(R)-3-氨基-2-氟-N-甲基丙酰胺(282mg,2.351mmol)及HATU(894mg,2.351mmol)及DIPEA(0.411mL,2.351mmol)。将反应混合物于室温搅拌4hr。TLC指示不存在原料。将反应混合物用10%NaHCO₃稀释并用乙酸乙酯萃取。将乙酸乙酯层用水洗涤,干燥并蒸发,得到粗产物,通过柱色谱(12g,5%MeOH于CHCl₃中)对其进行纯化。化合物(340mg,46%产率)未经进一步纯化即使用。

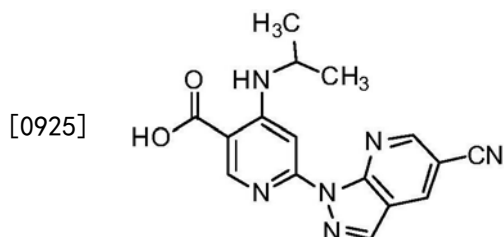
[0919] 步骤5:向1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈(54.6mg,0.381mmol)于二噁烷(5mL):水(1mL)中的溶液中添加1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈(54.6mg,0.381mmol)、K₂CO₃(132mg,0.953mmol)及Xantphos(92mg,0.159mmol)并脱气10min。向反应混合物中添加Pd₂(dba)₃(116mg,0.127mmol)并再次脱气10min,随后于110℃在压力管中加热过夜。冷却反应混合物并经由小的**CELITE**[®]垫过滤。浓缩所得滤液,提供粗物质。经由制备型HPLC纯化粗产物,得到(R)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(环丙基氨基)-N-(2-氟-3-(甲基氨基)-3-氧代丙基)烟酰胺(8mg,0.018mmol,5.56%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.86-8.81(m,1H),8.69(d,J=2.0Hz,1H),8.61-8.56(m,4H),8.24(br.s.,1H),6.91(d,J=4.0Hz,1H),5.11-4.93(m,1H),3.88-3.72(m,1H),3.61-3.48(m,1H),2.69-2.59(m,4H),0.98-0.92(m,2H),0.63-0.58(m,2H);LCMS(M+H)⁺=422.2;HPLC rt 7.49min,条件B。

[0920] 实施例133

[0921] (R)-6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺



[0924] 步骤1:于室温在压力管中将6-氯-4-(异丙基氨基)烟酸乙酯(1g,4.12mmol)及1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(0.594g,4.12mmol)溶解于1,4-二噁烷(10mL)中。通过将氮气鼓泡进入反应混合物中使反应混合物脱气。添加2-二叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯(0.525g,1.236mmol)及磷酸氢二钾(2.153g,12.36mmol)并使混合物再脱气20min。添加Pd₂(dba)₃(0.755g,0.824mmol)并继续氮气吹扫5min。随后将反应混合物于110℃加热18h。将反应混合物冷却至室温并用EtOAc(150mL)稀释,经由**CELITE**[®]过滤并用100mL EtOAc洗涤。浓缩滤液并通过快速柱色谱使用硅胶作为固定相及EtOAc:石油醚(1:1)作为洗脱剂纯化粗物质,得到化合物。通过反相HPLC进一步纯化该物质,得到6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)烟酸乙酯(100mg,6.44%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 9.08(d,J=1.5Hz,2H),9.03(d,J=2.0Hz,2H),8.82(s,2H),8.68(s,1H),8.10(d,J=7.5Hz,1H),7.48(s,1H),4.36(q,J=7.0Hz,2H),4.12-4.07(m,1H),3.92-3.83(m,2H),1.36(t,J=7.0Hz,3H),1.32-1.29(m,6H)。

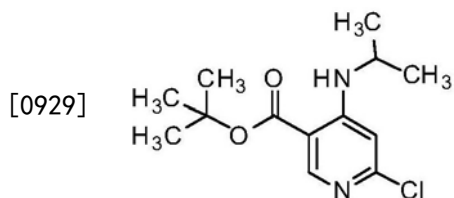


[0926] 步骤2:于室温向6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)烟酸乙酯(0.7g,1.998mmol)于乙醇(2mL)及THF(10mL)中的溶液中以2份(间隔4h)添加水(0.500mL)中的氢氧化锂(0.5g)。将反应混合物于室温搅拌1h。使反应混合物的温度升至65℃并搅拌18hr。在减压下除去过量溶剂,用10mL水稀释,冷却至0℃。于0℃使用柠檬酸的饱和溶液(逐滴添加)将反应混合物的pH调节至pH 7。自溶液析出产物,在过滤后得到6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)烟酸(0.6g,1.861mmol,93%产率)。LC/MS321(M-H)。

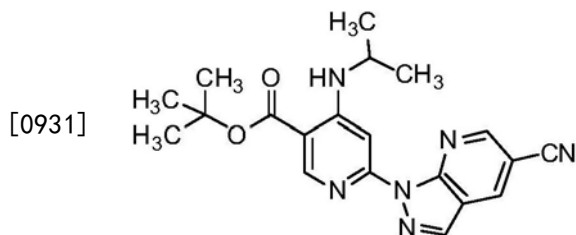
[0927] 步骤3:向6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)烟酸(0.6g,1.861mmol)于DMF(2mL)中的搅拌溶液中添加DIPEA(0.975mL,5.58mmol)及HATU(1.416g,3.72mmol)并于室温搅拌20min。向反应混合物中添加DMF(2mL)中的(R)-4-氨基-3-氟-2-甲基丁-2-醇(0.226g,1.861mmol)并于室温搅拌1h。在减压下除去过量DMF。将残余物用乙酸

乙酯(100mL)稀释,先后用10%NaHCO₃溶液(20mL)和盐水(20mL)洗涤。收集有机层,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到粗物质,通过RP-HPLC对其进行纯化,获得(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(0.3015g, 37.7%产率)。HPLC:99%,条件A。LC/MS:426 (M+H)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ=9.05 (dd, J=2.0, 13.6Hz, 1H), 8.85-8.79 (m, 1H), 8.66-8.64 (m, 1H), 8.60-8.55 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.47-4.29 (m, 1H), 3.82-3.74 (m, 1H), 1.29-1.17 (m, 6H)。

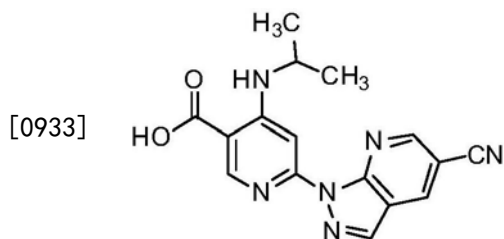
[0928] 可选择地,倒数第二个羧酸根据以下程序制得:



[0930] 步骤1:将1L圆底烧瓶中的6-氯-4-(异丙基氨基)烟酸(240g, 1118mmol)于甲苯(1800mL)中的混悬液加热至90℃。经8-9hr缓慢添加甲苯(1800mL)中的N,N-二甲基甲酰胺缩二叔丁醇(1609mL, 6709mmol)。将反应混合物于90℃加热12hr。12hr完成后,冷却反应混合物并在减压下浓缩以除去过量溶剂并获得粗物质。通过快速柱色谱使用硅胶作为固定相及EtOAc:石油醚(2:8)作为洗脱剂纯化粗物质,得到标题化合物6-氯-4-(异丙基氨基)烟酸叔丁酯(275g, 91%产率)。LC/MS 271.0 (M+H)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ=8.59 (s, 1H), 8.14-8.08 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 3.71-3.61 (m, 1H), 1.57 (s, 9H), 1.28 (d, J=6.5Hz, 6H)。

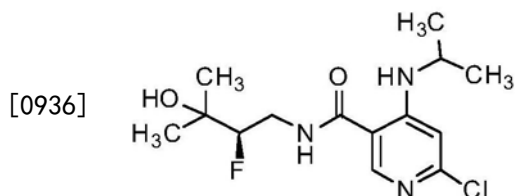


[0932] 步骤2:通过向反应混合物中吹扫氮气10min使10L高压釜中的1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(69.2g, 480mmol)及6-氯-4-(异丙基氨基)烟酸叔丁酯(130g, 480mmol)于1,4-二噁烷(4200mL)中的溶液脱气。向高压釜中添加Xantphos(111g, 192mmol)及碳酸钾(199g, 1440mmol)并再继续脱气10min。向反应混合物中添加二(二亚苄基丙酮)钯(110g, 192mmol)。将反应混合物用氮气再吹扫10min。随后在10kg压力下于120℃将高压釜加热12hr。12hr完成后,将高压釜冷却至室温且卸载反应物质。真空除去溶剂。向残余物中添加乙酸乙酯(2.5L)及水(2.5L)并经由CELITE®床过滤所得混合物。用1×1000mL乙酸乙酯洗涤CELITE®。分离有机层,先后用水(1L)和盐水(0.5L)洗涤。收集有机层,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到深绿色粗物质。通过柱色谱使用硅胶作为固定相及EtOAc:石油醚(2:8)作为洗脱剂纯化粗物质,得到期望化合物。将纯化后获得的物质用MTBE处理以使6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)烟酸叔丁酯(50g, 27.5%)析出。LC/MS 379.2 (M+H)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ=8.97-8.93 (m, 2H), 8.48 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.27-8.22 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 3.91-3.82 (m, 1H), 1.61-1.52 (m, 9H), 1.37 (d, J=6.5Hz, 6H)。



[0934] 步骤3:于室温向1L压力管中的6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)烟酸叔丁酯(42g,111mmol)于DCE(277mL)中的溶液中添加TFA(86mL,1110mmol)。将反应混合物于80℃加热2hr。2hr完成后,将反应混合物冷却至室温并在减压下浓缩以除去过量溶剂。将所得残余物用350mL水稀释并用饱和Na₂CO₃溶液(21mL)将反应混合物的pH调节至5。将固体于室温搅拌10min,过滤并用200mL水洗涤并风干。通过快速柱色谱使用硅胶(230-400目)作为固定相及MeOH:DCM(1:9)作为洗脱剂纯化粗物质,得到6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)烟酸(31.05g,81%产率)。LC/MS 323.4(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ=13.39-13.19(bs,1H),9.05(d,J=19.1Hz,2H),8.80-8.64(m,2H),8.32(d,J=7.5Hz,1H),7.44(s,1H),3.86-3.81(m,1H),1.30(d,J=6.0Hz,6H)。

[0935] 步骤4:向(R)-4-氨基-3-氟-2-甲基丁-2-醇(27.8g,229mmol)于DMF(579mL)中的溶液中添加6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)烟酸(61.63g,191mmol),然后添加DIPEA(100mL,574mmol)及HATU(109g,287mmol)。将反应混合物搅拌总共60min,随后经由滴液漏斗缓慢添加水(20mL)。添加后,混合物缓慢变浑浊且将其搅拌约1h,随后再添加20mL水并搅拌0.5h,随后过滤。将固体用水(2×20mL)洗涤并在滤器上干燥,产生(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(76g,172mmol,90%产率)。



[0937] 在5mL微波小瓶中利用鼓吹氮气使(R)-6-氯-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(33mg,0.104mmol)、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(17.96mg,0.125mmol)及磷酸钾(66.1mg,0.312mmol)于二噁烷(1mL)中的混合物脱气5分钟。在另一个密封小瓶中将Pd₂(dba)₃(4.75mg,5.19μmol)及四甲基t-Bu XPhos(5.99mg,0.012mmol)于5:1甲苯/二噁烷(0.1mL)中的经脱气的搅拌混合物于120℃加热5分钟。冷却至室温后,将此溶液转移至含有反应混合物的小瓶。密封小瓶并将反应混合物于80℃加热3小时,随后冷却至室温并搅拌18小时。LCMS检测到3.5:1比例的所需产物及原料氯吡啶。将反应混合物于80℃再加热4小时,此时通过LCMS判断反应基本上完成。蒸发溶剂并将残余物吸收于DMF(5mL)中。通过过滤除去固体并用DMF(1mL)冲洗3次且真空浓缩合并的滤液及冲洗物。经由MPLC在12g硅胶柱上以30mL/min利用0-5%甲醇/二氯甲烷洗脱对残余物进行色谱。汇集含有所需产物的级份并真空浓缩,产生浅黄色膜状(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(27mg,0.063mmol,61.1%产率)。LCMS 426.3(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz,MeOH-d₄) δ8.98(d,J=2.0Hz,1H),8.83(d,J=2.0Hz,

1H), 8.53 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.45 (ddd, J=49.1, 9.3, 2.4Hz, 1H), 3.99-3.83 (m, 2H), 3.51 (ddd, J=16.4, 14.5, 9.1Hz, 1H), 1.37 (d, J=6.4Hz, 6H), 1.32 (d, J=1.5Hz, 6H)。

[0938] 结晶形式N-1的制备

[0939] 向1.15克(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺于水(18mL)中的浆液中添加丙酮(2mL)。将混合物于室温搅拌18h。通过过滤收集精细白色固体并用水冲洗。干燥后,获得1.10g(96%回收率)白色结晶固体状实施例133。

[0940] 实施例133(50mg)的溶液于室温(约22℃至25℃)在DMF(1mL)中制得。于室温将溶液蒸发至干,得到针状晶体。

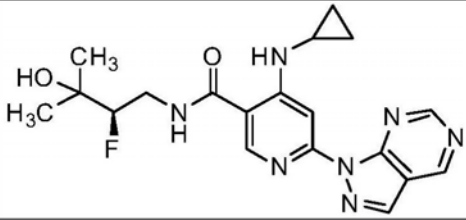
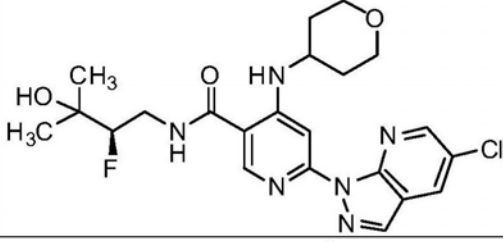
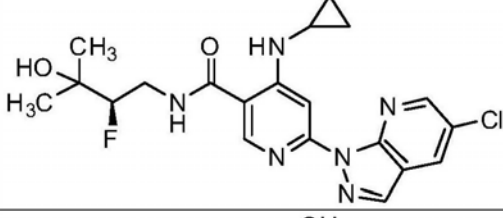
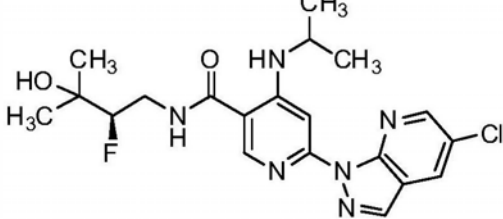
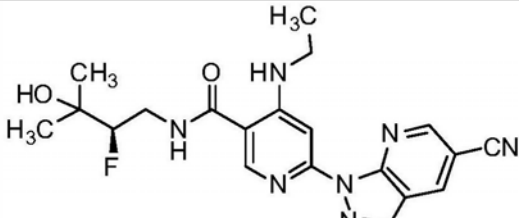
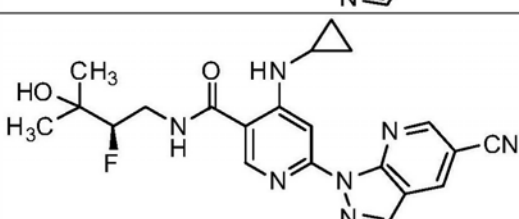
[0941] 结晶形式N-2的制备

[0942] 于60℃至70℃将实施例133(25mg)溶解于2-丙醇(2.5mL)中。冷却饱和溶液,得到针形晶体。

[0943] 表7中的实施例根据实施例133的通用程序使用适当的原料及胺制得。

[0944] 表7

[0945]

实施例 编号	结构	HPLC rt(min)	HPLC 条件	LCMS
134		10.84	B, 18min 梯度	400.2
135		6.32	A	477.9
136		6.81	A	433.9
137		6.97	A	435.9
138		6.67	A	412.0
139		6.29	A	424.4

[0946]

实施例 编号	结构	HPLC rt(min)	HPLC 条件	LCMS
140		6.53	B	459.6
141		9.13	A	466.5 (M-H)
142 非对映异 构体 1		9.47	A	468.5
143 非对映异 构体 2		9.50	A	468.5
144		10.68	A, 18min 梯度	402.0
145		13.42	A, 18min 梯度	438.0
146		1.44	E	408.2

[0947]

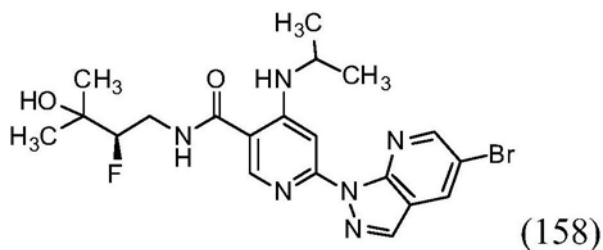
实施例 编号	结构	HPLC rt(min)	HPLC 条件	LCMS
147		7.50	B	465.8 (M+)
148		7.83	B	462.0
149		6.63	A	430.0
150		7.09	A	471.2(M+)
151		1.21	E	450.2
152		6.11	A	470.2(M+)
153		1.05	D	418.0

[0948]

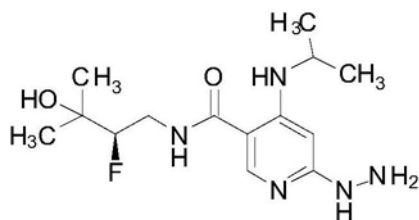
实施例编号	结构	HPLC rt(min)	HPLC 条件	LCMS
154		1.52	C	444.0
155		1.49	C	415.0
156		1.09	D	417.0
157		1.16	D	419.0

[0949] 实施例158

[0950] (R)-6-(5-溴-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺



[0951]



[0952] 步骤1: 在圆底烧瓶中将(R)-6-氯-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(100mg, 0.315mmol)及胍水合物(3mL, 0.315mmol)于120℃加热2小时。TLC指示完全消耗原料且利用甲苯浓缩混合物(2×)。粗物质直接用于下一步骤。

[0953] 步骤2: 向(R)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-6-胍基-4-(异丙基氨基)烟酰胺(50mg, 0.160mmol)于1,4-二噁烷(1mL)中的搅拌溶液中添加5-溴-2-氟吡啶-3-甲醛(32.5mg, 0.160mmol)、K₂CO₃(44.1mg, 0.319mmol)及CuI(3.04mg, 0.016mmol)。将混合物在密封管中于110℃加热13小时, 冷却至室温并过滤。浓缩滤液并经由制备型HPLC纯化产物, 得到所需产物(10mg, 13%产率)。LCMS 479.0 (M⁺)。

[0954] 表8中的实施例根据实施例133的通用程序使用适当的原料及胺制得。

[0955] 表8

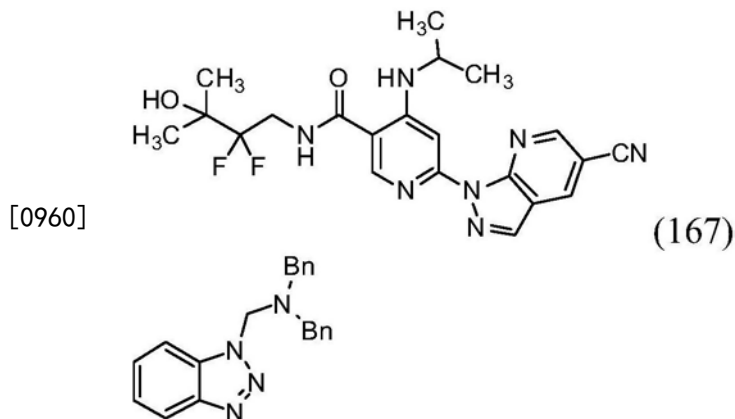
[0956]

159		1.00	C	482.0
160		1.31	E	461.3
161		1.48	E	482.1
162		1.31	E	464.3
163		1.41	C	484.2

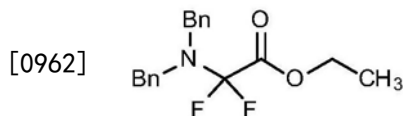
[0957]	164		1.35	E	461.3
	165		1.41	E	474.2
	166		1.51	E	497.3

[0958] 实施例167

[0959] 6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2,2-二氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺

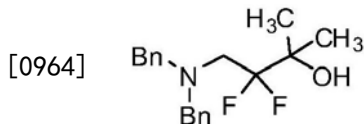


[0961] 步骤1:向1H-苯并[d][1,2,3]三唑(2g,16.79mmol)于MeOH(28mL)中的搅拌溶液中添加二苄基胺(17.6mL,16.79mmol)及甲醛(8.1mL,16.79mmol)。通过向反应混合物中添加Et₂O(10mL)使得反应混合物均匀并使其回流18h。冷却后,将反应混合物先后用H₂O(100mL)和盐水溶液稀释。在用盐水洗涤期间形成白色固体,对其进行过滤。将残余物用Et₂O洗涤并在高真空下干燥,获得所需产物N-((1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)甲基)-N-苄基-1-苯基甲胺(4.9g,90%产率)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃-d) δ=8.11(td,J=1.1,8.1Hz,1H),7.46-7.36(m,10H),7.34-7.25(m,2H),7.24-7.20(m,1H),5.49(s,2H),3.82(s,4H)。

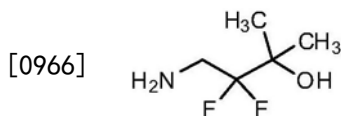


[0963] 步骤2:向锌粉(0.795g,12.18mmol)于THF(20mL)中的搅拌混悬液中添加TMSCl

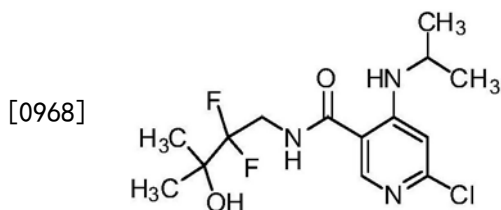
(0.662g, 6.09mmol), 然后添加2-溴-2,2-二氟乙酸乙酯(1.360g, 6.70mmol)。将反应混合物搅拌15min并逐滴添加N-((1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)甲基)-N-苄基-1-苯基甲胺(2g, 6.09mmol)于THF(20mL)中的溶液。将反应混合物于室温搅拌2h。用NaHCO₃水溶液及EtOAc稀释反应混合物。用EtOAc萃取水层(两次)。合并有机萃取物,经Na₂SO₄干燥且浓缩。通过快速柱色谱使用硅胶作为固定相及EtOAc:石油醚(0-10%)作为洗脱剂纯化粗物质,得到3-(二苄基氨基)-2,2-二氟丙酸乙酯(1.8g, 94.6%产率)。LC/MS: 334.6 (M+H)。



[0965] 步骤3: 于0℃向3-(二苄基氨基)-2,2-二氟丙酸乙酯(5.5g, 16.50mmol)于THF(50mL)中的溶液中逐滴添加甲基溴化镁(3M于乙醚中)(16.50mL, 49.5mmol)。添加完成后,将反应混合物于室温搅拌2h。将混合物冷却至0℃并用饱和氯化铵溶液淬灭。将水层用乙酸乙酯萃取,经Na₂SO₄干燥并浓缩,得到4-(二苄基氨基)-3,3-二氟-2-甲基丁-2-醇(5g, 90%产率)。LC/MS: 320.2 (M+H)。



[0967] 步骤4: 向4-(二苄基氨基)-3,3-二氟-2-甲基丁-2-醇(5g, 15.65mmol)于MeOH(50mL)中的溶液中添加Pd/C((2.5g, 23.49mmol)及PdOH₂(2.5g, 15.65mmol),随后于1atm压力下氢化4hr。将反应混合物用乙酸乙酯稀释并通过小的CELITE[®]塞。浓缩滤液,得到4-氨基-3,3-二氟-2-甲基丁-2-醇(2g, 91%产率)。产物未经进一步纯化即使用。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ=3.14(t, J=16.3Hz, 2H), 1.30(t, J=1.1Hz, 6H)。



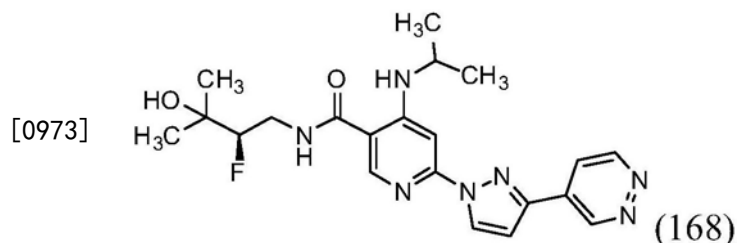
[0969] 步骤5: 向6-氯-4-(异丙基氨基)烟酸(1g, 4.66mmol)于DMF(10mL)中的溶液中添加DIPEA(2.441mL, 13.98mmol)、HATU(1.771g, 4.66mmol)及4-氨基-3,3-二氟-2-甲基丁-2-醇(0.778g, 5.59mmol)。将反应混合物搅拌2h,用水稀释并用EtOAc(3×75mL)萃取。将有机层合并,用10%NaHCO₃洗涤并经Na₂SO₄干燥。浓缩滤液,得到6-氯-N-(2,2-二氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(1g, 60%产率)。LC/MS 336.2 (M+H)。

[0970] 步骤6: 于室温在压力管中将6-氯-N-(2,2-二氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(0.15g, 0.447mmol)及1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(0.064g, 0.447mmol)溶解于1,4-二噁烷(10mL)中。添加Xantphos(0.258g, 0.447mmol)及Na₂CO₃(0.142g, 1.340mmol)并将混合物用氮气吹扫20min。向反应混合物中添加Pd₂(dba)₃(0.205g, 0.223mmol)并再继续吹扫5min。将反应容器密封并于100℃加热18h。将反应混合物冷却至室温并用15%MeOH:DCM(150mL)稀释并经由CELITE[®]过滤。将CELITE[®]用15%MeOH:DCM(50mL)洗涤并浓缩滤液,得到粗物质。通过快速柱色谱使用硅胶作为固定相及5-6%MeOH/

CHCl_3 作为洗脱剂纯化粗物质,得到化合物。通过反相HPLC进一步纯化所得物质。LC/MS 444.4 (M+H)⁺。HPLC 7.322min, 条件A。¹H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.09-9.03 (m, 2H), 8.89-8.85 (m, 1H), 8.67 (d, J=10.5Hz, 2H), 8.58-8.53 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 5.41 (bs, 1H), 3.92 (d, J=6.5Hz, 3H), 1.29-1.22 (m, 12H)

[0971] 实施例168

[0972] (R)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)-6-(3-(吡嗪-4-基)-1H-吡唑-1-基)烟酰胺



[0974] 步骤1: 在厚壁玻璃小瓶中利用鼓吹氮气使4-溴吡嗪氢溴酸盐(156mg, 0.650mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑(422mg, 1.301mmol) (经由Rault等人, Tetrahedron Letters 47 (2006) 4665-4669的方法制得)、脱气的0.5M磷酸钾(水溶液)(5.20mL, 2.60mmol)及THF(5mL)的混合物脱气5分钟。添加第二代XPhos预催化剂(CAS编号[1310584-14-5])(51.2mg, 0.065mmol)且使混合物再脱气5分钟。密封小瓶且将反应混合物于室温搅拌96小时, 此时通过LCMS判断反应完全。利用氮气流蒸发THF且将剩余水性混合物用乙醚(5mL)萃取三次。将合并的乙醚相用饱和碳酸钠洗涤一次且用盐水洗涤一次, 随后经硫酸钠干燥并真空浓缩。经由MPLC在24g硅胶柱上以40mL/min利用15-95%乙酸乙酯/己烷洗脱对残余物进行色谱。汇集含有产物的级份并真空浓缩, 产生无色油状4-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)吡嗪(123mg, 0.445mmol, 68.4%产率)。LCMS=276.5 (M+H)⁺。

[0975] 步骤2: 将4-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)吡嗪(123mg, 0.445mmol)于二氯甲烷(1mL)中的溶液于室温搅拌2小时, 此时通过LCMS基于原料的完全消耗及m/z=177的单一产物峰判断反应完全。真空浓缩混合物并将残余物自二氯甲烷浓缩两次以除去残余的TFA。将残余物在饱和碳酸氢钠(1.5mL)中搅拌5分钟, 随后将混浊混合物用乙酸乙酯(3mL)萃取4次。将合并的有机相经硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物与乙醚(3mL)一起研磨且通过过滤收集所得琥珀色粉末, 用乙醚(0.5mL)冲洗两次并真空干燥, 产生42mg琥珀色粉末。此物质的LCMS检测到m/z=177.0, 其与自SEM保护基团的部分分解产生的(3-(吡嗪-4-基)-1H-吡唑-1-基)甲醇一致。在2打兰小瓶中将粉末混悬于乙醇(1mL)中且将混合物用水中的5M HCl(0.445mL, 2.225mmol) (5当量)处理。将小瓶加盖且将反应混合物于60℃搅拌18小时。真空浓缩混合物且用饱和碳酸氢钠(1mL)小心地处理残余物。将混浊混合物搅拌10分钟, 随后用乙酸乙酯(2mL)萃取4次。将合并的有机相经硫酸钠干燥并真空浓缩, 产生4-(1H-吡唑-3-基)吡嗪(29mg, 0.198mmol, 44.6%产率)。LCMS=147.3 (M+H)⁺。

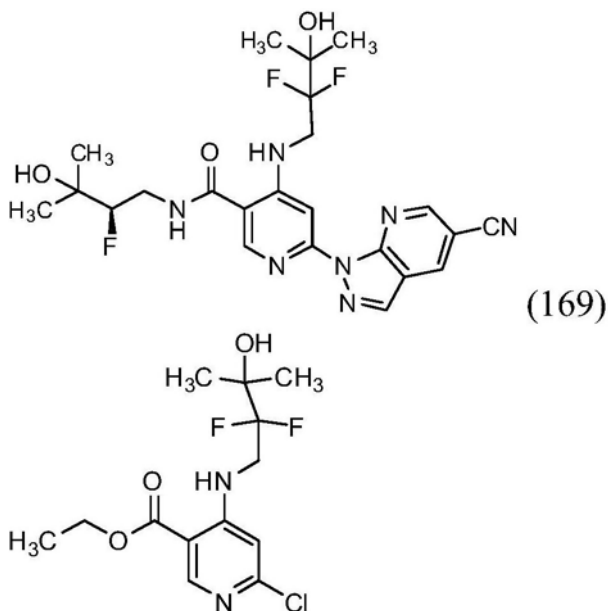
[0976] 步骤3: 在2mL微波小瓶中利用鼓吹氮气使6-氯-4-(异丙基氨基)烟酸乙酯(46.8mg, 0.193mmol)、4-(1H-吡唑-3-基)吡嗪(31mg, 0.212mmol)及NaOtBu(37.1mg, 0.386mmol)于甲苯(1mL)中的混合物脱气5分钟。将混合物用第一代tBu XPhos预催化剂

(CAS编号[1142811-12-8]) (13.24mg, 0.019mmol) 处理并再脱气5分钟。密封小瓶并在搅拌下将反应混合物于150℃加热20分钟,此时通过LCMS判断反应完全。蒸发甲苯并将残余物吸收于1:1甲醇/水(2mL)中。将混合物用LiOH(6.93mg, 0.289mmol)处理且将反应混合物搅拌2小时且经由加热枪偶尔轻柔加热。LCMS显示反应基本上完全。真空浓缩混合物且将残余物自异丙醇浓缩两次并真空干燥,产生褐色固体4-(异丙基氨基)-6-(3-(吡嗪-4-基)-1H-吡唑-1-基)烟酸锂,其原样用于下一步骤。质子化羧酸的LCMS=325.2 (M+H)⁺。

[0977] 步骤4:用BOP(126mg, 0.285mmol)处理(R)-4-氨基-3-氟-2-甲基丁-2-醇(46.0mg, 0.380mmol)、4-(异丙基氨基)-6-(3-(吡嗪-4-基)-1H-吡唑-1-基)烟酸钠(65.8mg, 0.19mmol)及TEA(0.053mL, 0.380mmol)的搅拌混合物。将反应混合物于室温搅拌2小时,此时通过LCMS基于起始烟酸盐的完全消耗判断反应完全。将反应混合物真空浓缩。经由制备型LC/MS利用以下条件纯化粗物质:柱:19×200mm, 5μm粒子;流动相A:5:95乙腈:水与0.1%三氟乙酸;流动相B:95:5乙腈:水与0.1%三氟乙酸;梯度:经20分钟0-100%B,随后于100%B保持0分钟;流速:20mL/min。将含有所需产物的级份合并并经由离心蒸发干燥,产生(R)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)-6-(3-(吡嗪-4-基)-1H-吡唑-1-基)烟酰胺(21mg, 0.045mmol, 23.53%产率), 98264-072-01。LCMS=428.2 (M+H)⁺。HPLC *r*_t=1.32min, 条件E。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ9.88(s, 1H), 9.35(d, J=4.9Hz, 1H), 8.85-8.76(m, 2H), 8.69(d, J=7.9Hz, 1H), 8.56(s, 1H), 8.23(dd, J=5.5, 1.8Hz, 1H), 7.40(d, J=2.4Hz, 1H), 7.30(s, 1H), 4.45-4.28(m, 1H), 3.99-3.88(m, 1H), 3.81-3.66(m, 1H), 1.27(d, J=6.1Hz, 6H), 1.18(d, J=6.7Hz, 6H)。注意到此光谱中在3.7-3.3ppm处的水信号遮蔽来自氟-烷基侧链的一个质子及异丙基甲基质子。

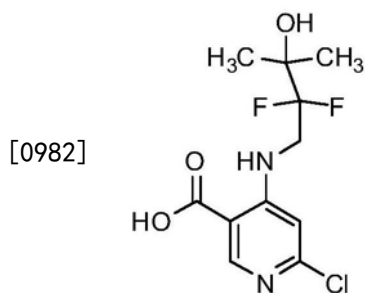
[0978] 实施例169

[0979] (R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-((2,2-二氟-3-羟基-3-甲基丁基)氨基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺

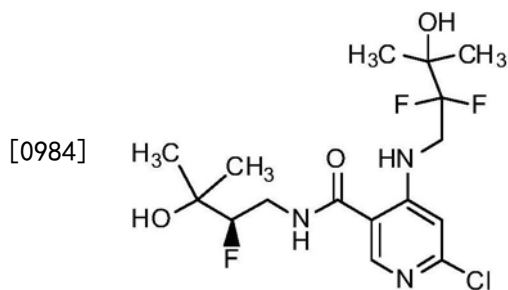


[0981] 步骤1:向4,6-二氯烟酸乙酯(0.5g, 2.272mmol)及4-氨基-3,3-二氟-2-甲基丁-2-醇(0.379g, 2.73mmol)于DMA(2mL)中的搅拌溶液中添加DIPEA(1.191mL, 6.82mmol)。将反应混合物搅拌18h,随后用水稀释并用乙酸乙酯(3×75mL)萃取。将萃取物经Na₂SO₄干燥,过滤

并浓缩,得到粗物质,通过柱色谱(12g,40%EtOAc:石油醚)对其进行纯化。获得6-氯-4-((2,2-二氟-3-羟基-3-甲基丁基)氨基)烟酸乙酯(0.7g,95%产率)。LC/MS 323.2 (M+H)。



[0983] 步骤2:向6-氯-4-((2,2-二氟-3-羟基-3-甲基丁基)氨基)烟酸乙酯(0.3g,0.930mmol)于乙醇(5mL)及水(2mL)中的溶液中添加氢氧化锂(0.067g,2.79mmol)并将反应混合物于室温搅拌2h。将反应混合物完全浓缩至干并将残余物用1.5N HCl溶液酸化至pH 4-5。过滤所得固体,得到灰白色固体6-氯-4-((2,2-二氟-3-羟基-3-甲基丁基)氨基)烟酸(0.25g,90%产率)。LC/MS295 (M+H)。

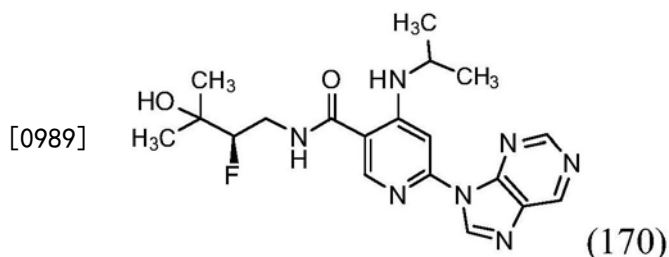


[0985] 步骤3:向6-氯-4-((2,2-二氟-3-羟基-3-甲基丁基)氨基)烟酸(0.4g,1.357mmol)于DMF(5mL)中的溶液中添加DIPEA(0.711mL,4.07mmol)、HATU(0.516g,1.357mmol)及(R)-4-氨基-3-氟-2-甲基丁-2-醇(0.197g,1.629mmol)并将反应混合物于室温搅拌2h。将反应混合物用水(80mL)稀释并用乙酸乙酯(3×80mL)萃取。将萃取物经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到粗物质,通过柱色谱(24g,80%EtOAc:石油醚)对其进行纯化。分离出浅褐色油状化合物(R)-6-氯-4-((2,2-二氟-3-羟基-3-甲基丁基)氨基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(180mg,32.7%产率)。LC/MS 398.2 (M+H)。

[0986] 步骤4:于室温在压力管中通过向反应混合物中鼓吹氮气使1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(36.2mg,0.251mmol)于二噁烷(10mL)中的混合物脱气5min。向反应混合物中添加Xantphos(29.1mg,0.050mmol)及K₂CO₃(104mg,0.754mmol)并再脱气5min。向反应混合物中添加(R)-6-氯-4-((2,2-二氟-3-羟基-3-甲基丁基)氨基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(100mg,0.251mmol)并再脱气5min。向反应混合物中添加Pd₂(dba)₃(46.0mg,0.050mmol)并继续再吹扫5min。使反应混合物温度升至100℃并在密闭条件下搅拌18h。将反应混合物冷却至室温,用15%MeOH:DCM(150mL)稀释并经由CELITE®过滤。将CELITE®用15%MeOH:DCM(50mL)洗涤并浓缩滤液,得到粗物质。通过反相HPLC纯化粗物质。LC/MS 506.2 (M+H)⁺。HPLC 7.322min,条件F。¹H NMR(400MHz,MeOH-d₄) δ=8.98(d,J=2.0Hz,1H),8.84(d,J=2.0Hz,1H),8.61-8.54(m,2H),7.92(s,1H),4.55-4.38(m,1H),4.03(t,J=16.1Hz,4H),3.51(d,J=1.5Hz,2H),1.42-1.38(m,6H),1.32(d,J=2.0Hz,6H)。

[0987] 实施例170

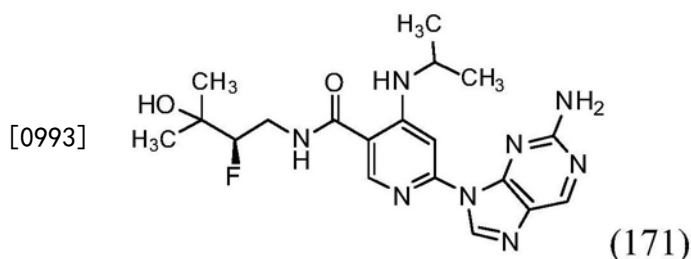
[0988] (R)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)-6-(9H-嘌呤-9-基)烟酰胺



[0990] 标题化合物自(R)-6-氯-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺及嘌呤经由实施例1中所用的条件制得。LCMS检测到 $m/z=401.6$ (M^+)。HPLC $rt=1.17$, 方法F。 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.32 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.85 (t, $J=5.4$ Hz, 1H), 8.72 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 4.89 (br. s., 1H), 4.50-4.27 (ddd, $J=1.5, 9.9, 49.4$ Hz, 1H), 3.89-3.64 (m, 2H), 1.31 (d, $J=5.9$ Hz, 6H), 1.18 (d, $J=6.4$ Hz, 6H)。

[0991] 实施例171

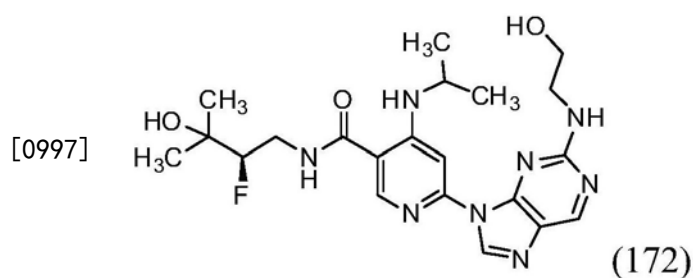
[0992] (R)-6-(2-氨基-9H-嘌呤-9-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺



[0994] 在5mL微波小瓶中利用鼓吹氮气使(R)-6-氯-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺 (35mg, 0.110mmol)、7H-嘌呤-2-胺 (22.32mg, 0.165mmol) 及粉末化磷酸钾 (58.4mg, 0.275mmol) 于甲苯 (1mL) 中的混合物脱气5分钟。将混合物用二叔丁基 (2', 4', 6'-三异丙基-3,4,5,6-四甲基-[1,1'-联苯]-2-基) 膦 (21.18mg, 0.044mmol) 及 $Pd_2(dba)_3$ (10.09mg, 0.011mmol) 处理并再脱气5分钟。密封小瓶并在搅拌下将反应混合物于100℃加热18小时, 此时通过LCMS判断反应完全。蒸发甲苯并将残余物吸收于DMF (2mL) 中。过滤溶液并经由制备型LC/MS利用以下条件纯化: 柱: Waters XBridge C18, 19×100mm, 5 μ m 粒子; 保护柱: Waters XBridge C18, 19×10mm, 5 μ m 粒子; 流动相A: 5:95乙腈:水与10mM乙酸铵; 流动相B: 95:5乙腈:水与10mM乙酸铵; 梯度: 经10分钟0-100%B, 随后于100%B保持5分钟; 流速: 20mL/min。将含有所需产物的级份合并并经由离心蒸发干燥, 产生(R)-6-(2-氨基-9H-嘌呤-9-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺 (14mg, 29%产率)。LCMS=417.2 ($M+H$)⁺。HPLC $rt=1.13$ min, 条件E。 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.82-8.75 (m, 2H), 8.71 (s, 1H), 8.64 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.79 (br. s., 2H), 4.87 (s, 1H), 4.44-4.29 (m, 1H), 3.90 (dq, $J=12.9, 6.4$ Hz, 1H), 3.79-3.65 (m, 2H), 1.28 (d, $J=6.4$ Hz, 6H), 1.18 (d, $J=6.9$ Hz, 6H)。

[0995] 实施例172

[0996] (R)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-6-(2-((2-羟基乙基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺



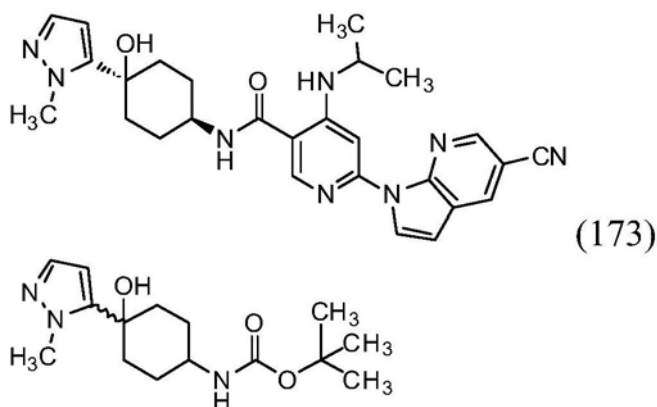
[0998] 步骤1:在密封小瓶中将2-氯-9H-嘌呤(69mg,0.446mmol)及2-氨基乙醇(0.243mL,4.02mmol)于乙醇(0.75mL)中的搅拌混合物于160℃加热1小时,此时通过LCMS判断反应完全。蒸发乙醇并经由MPLC在12g硅胶柱上以30mL/min利用5%至15%甲醇/二氯甲烷梯度经12个柱体积且随后利用15%甲醇/二氯甲烷洗脱以完成主要产物的洗脱来对残余物进行色谱。汇集含有产物的级份并真空浓缩,产生2-((9H-嘌呤-2-基)氨基)乙醇(43mg,0.240mmol,53.8%产率)。LCMS $m/z=180 (M+H)^+$ 。

[0999] 步骤2:在5mL微波小瓶中利用鼓吹氮气使(R)-6-氯-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(30mg,0.094mmol)、2-((9H-嘌呤-2-基)氨基)乙醇(20.30mg,0.113mmol)及粉末化磷酸钾(40.1mg,0.189mmol)于甲苯(0.5mL)中的混合物脱气5分钟。将混合物用二叔丁基(2',4',6'-三异丙基-3,4,5,6-四甲基-[1,1'-联苯]-2-基)膦(9.08mg,0.019mmol)及Pd₂(dba)₃(4.32mg,4.72μmol)处理并再脱气5分钟。密封小瓶并在搅拌下将反应混合物于110℃加热6小时,此时通过LCMS判断反应完全。蒸发溶剂并将残余物吸收于DMF(2mL)中。经由制备型LC/MS利用以下条件自溶液分离产物:柱:Waters XBridge C18,19×200mm,5μm粒子;流动相A:5:95乙腈:水与10mM乙酸铵;流动相B:95:5乙腈:水与10mM乙酸铵;梯度:经25分钟5-50%B,随后于50%B保持10分钟;流速:25mL/min。将含有所需产物的级份合并并经由离心蒸发干燥,产生(R)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-6-(2-((2-羟基乙基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(24mg,0.052mmol,55.2%产率)。LCMS $m/z=461.2 (M+H)^+$ 。HPLC $rt=1.18min$,条件E。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ8.82(s,1H),8.78(t,J=5.5Hz,1H),8.74(s,1H),8.66(d,J=7.3Hz,1H),8.57(s,1H),8.04(br.s.,1H),7.33(br.s.,1H),4.89(s,1H),4.77(t,J=5.2Hz,1H),4.44-4.28(m,1H),3.84(d,J=7.3Hz,1H),3.78-3.64(m,1H),3.61(q,J=5.7Hz,2H),3.51-3.45(m,3H,被水峰部分遮蔽的峰),1.28(d,J=6.1Hz,6H),1.17(d,J=6.7Hz,6H)。

[1000] 实施例173

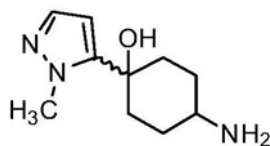
[1001] 6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((1s,4s)-4-羟基-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)环己基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺

[1002]



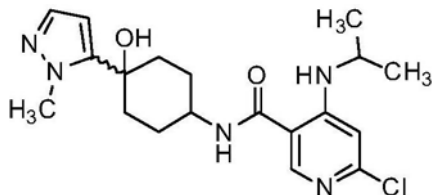
[1003] 步骤1:将1-甲基-1H-吡唑 (1.012mL, 12.18mmol) 于THF (50mL) 中的溶液冷却至-78℃并添加n-BuLi (4.87mL, 12.18mmol)。将混合物于室温搅拌1hr。然后添加(4-氧代环己基)氨基甲酸叔丁酯 (1.299g, 6.09mmol) 于THF (10mL) 中的溶液并于室温将混合物搅拌过夜。通过用水淬灭、蒸发THF、添加EtOAc并用水 (2×) 洗涤产物来处理反应混合物。干燥 (硫酸钠) 有机层并真空除去溶剂, 得到1.061g黏稠黄色油状物, 其经由柱色谱纯化, 得到顺式异构体与反式异构体的混合物 (0.85g, 46% 产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃-d) δ 7.40-7.33 (m, 1H), 6.24-6.00 (m, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.48 (br. s., 1H), 4.12-4.00 (m, 3H), 2.23-1.80 (m, 6H), 1.73-1.59 (m, 2H), 1.50-1.43 (m, 9H)。注意到存在比例为3:1 (表明反式/顺式产物的比例) 的两组乙烯基峰。

[1004]



[1005] 步骤2:将(4-羟基-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)环己基)氨基甲酸叔丁酯 (0.85g, 2.88mmol) 溶解于DCM (20mL) 中并向此溶液中添加HCl (4N于二噁烷中) (7.19mL, 28.8mmol)。于室温搅拌内含物。反应混合物似乎发生析出且添加额外的MeOH以帮助使产物较可溶。蒸发反应混合物并自二氯甲烷 (3×) 蒸发残余物以除去痕量的HCl。在低真空下干燥由此获得的固体, 得到0.75g浅黄色固体, 其未经进一步纯化即使用:¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.31-8.14 (m, 3H), 7.39 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.14 (d, J=2.0Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.08-2.95 (m, 1H), 2.08-1.96 (m, 2H), 1.82 (br. s., 5H)。

[1006]



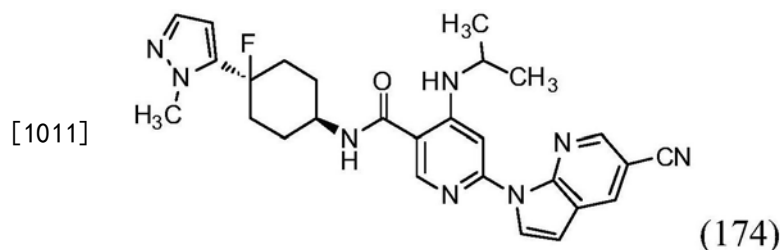
[1007] 步骤3:于室温在DMF (3mL) 中将4-氨基-1-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)环己醇HCl (200mg, 0.863mmol)、6-氯-4-(异丙基氨基)烟酸 (185mg, 0.863mmol)、许尼希碱 (0.754mL, 4.32mmol) 及PyBOP (898mg, 1.726mmol) 混合并搅拌。用1N NaOH淬灭反应混合物并添加EtOAc。分离各层并用1N NaOH (2×)、盐水 (1×) 冲洗有机层, 干燥 (硫酸钠) 并真空除去溶剂, 得到1.25g褐色油状固体。经由柱色谱纯化残余物, 得到245mg (69% 产率) 比例为4:1至5:1的反式异构体与顺式异构体的混合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.46 (d, J=7.7Hz,

1H), 8.42-8.25 (m, 2H), 7.33-7.19 (m, 1H), 6.74-6.61 (m, 1H), 6.25-6.02 (m, 1H), 5.22-5.08 (m, 1H), 4.01-3.91 (m, 3H), 3.88-3.69 (m, 2H), 2.11-1.60 (m, 7H), 1.20 (d, J=6.6Hz, 1H), 1.16 (d, J=6.4Hz, 5H), 1.09-1.09 (m, 1H)。

[1008] 步骤4: 将6-氯-N-(4-羟基-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)环己基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺 (40mg, 0.102mmol)、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈 (29.2mg, 0.204mmol)、碳酸钾 (56.4mg, 0.408mmol) 及6:1 t-BuOH/DMA (1.5mL) 的混合物在含有磁力搅拌棒的5mL微波小瓶中混合并利用鼓吹氮气脱气5分钟。用BrettPhos预催化剂 (4.08mg, 5.10μmol) 处理混合物并再脱气5分钟。将小瓶密封并在搅拌下在微波中在145℃将反应混合物加热15分钟。蒸发反应混合物, 用DMF稀释, 过滤, 经由制备型HPLC纯化, 得到反式异构体产物 (17.5mg, 33%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.81 (d, J=1.7Hz, 1H), 8.68 (d, J=1.7Hz, 1H), 8.65-8.59 (m, 2H), 8.53 (d, J=4.0Hz, 1H), 8.42 (d, J=7.7Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.89 (d, J=4.0Hz, 1H), 6.11 (d, J=1.3Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.88-3.71 (m, 2H), 2.05 (d, J=12.1Hz, 2H), 1.95-1.82 (m, 2H), 1.78-1.65 (m, 4H), 1.29 (d, J=6.4Hz, 7H); LCMS 499.3 (M+H)⁺; HPLC rt 2.10min, 条件E。以8%产率获得微量顺式异构体产物。

[1009] 实施例174

[1010] 6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((1s,4s)-4-氟-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)环己基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺



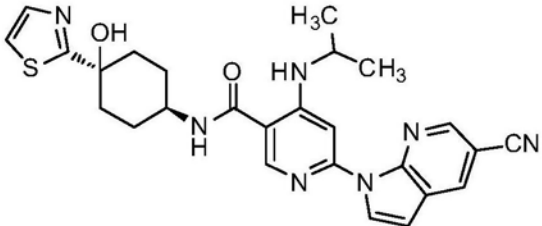
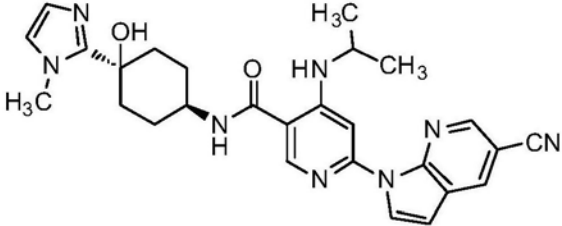
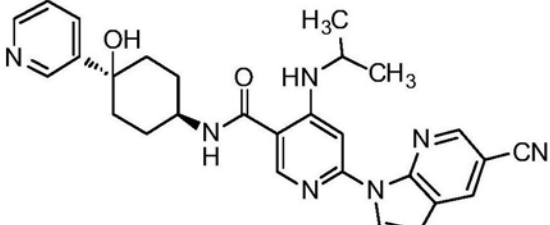
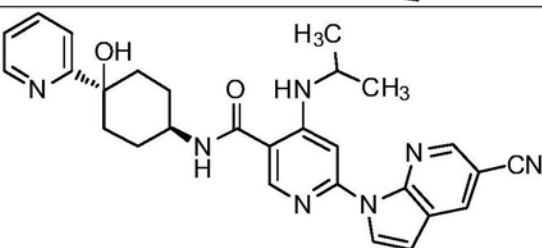
[1012] 于0℃在N₂下向6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-((1s,4s)-4-羟基-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)环己基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺 (8.3mg, 0.017mmol) 于无水DCM (0.5mL) 中的混悬液中添加DAST (4.40μl, 0.033mmol)。将混合物于0℃保持0.5h。添加额外的DAST (4.40μl, 0.033mmol) 并搅拌30min。通过添加1M NaOH水溶液淬灭反应混合物。将混合物用EtOAc稀释, 分离各层并将有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩, 产生10.6mg浅黄色固体。经由制备型HPLC纯化粗物质, 得到2.1mg (23%产率) 所需产物。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.80 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.60-8.55 (m, 2H), 8.52 (d, J=3.7Hz, 1H), 8.47 (d, J=7.7Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.89 (d, J=4.0Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 3.99-3.87 (m, 4H), 3.83-3.72 (m, 1H), 2.30 (br. s., 2H), 2.08-1.71 (m, 6H), 1.28 (d, J=6.1Hz, 6H); LCMS 501.4 (M+H)⁺; HPLC rt 1.71min, 条件E。

[1013] 其它HPLC级份含有以20%产率分离的顺式异构体。

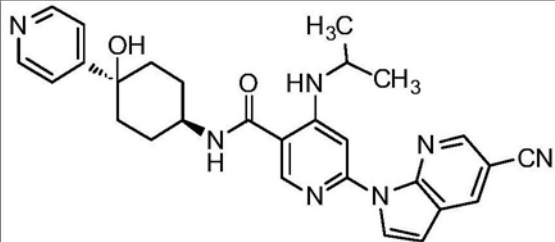
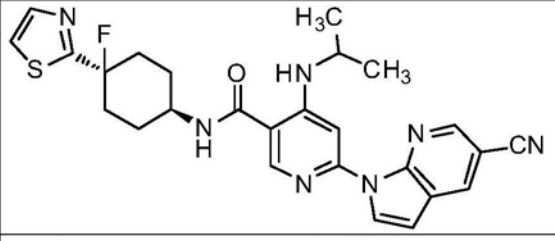
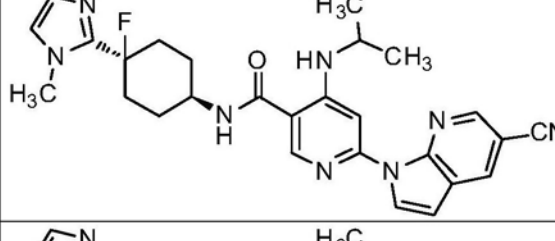
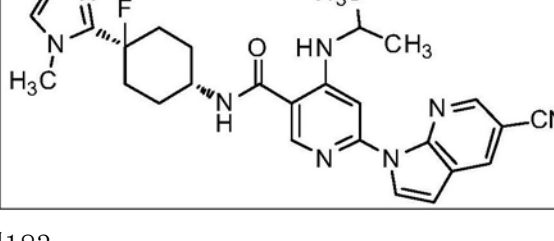
[1014] 表9中的实施例使用针对实施例173及174所概述的方法使用适当的原料及胺制得。

[1015] 表9

[1016]

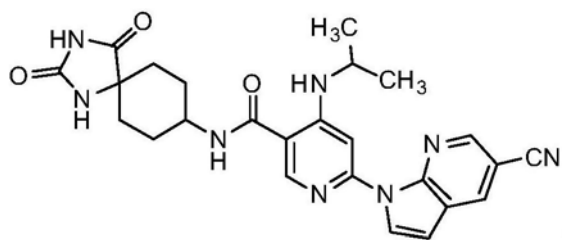
实施例 编号	结构	HPLC rt(min)	HPLC 条件	LCMS
175		1.90	E	502.1
176		1.55	E	499.3
177		1.74	E	496.3
178		1.92	E	496.3

[1017]

实施例 编号	结构	HPLC rt(min)	HPLC 条件	LCMS
179		1.75	E	496.4
180		2.22	E	504.4
181		1.92	E	501.3
182		2.04	E	501.3

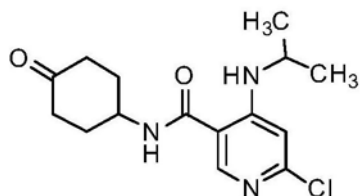
[1018] 实施例183

[1019] 6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(2,4-二氧化-1,3-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺



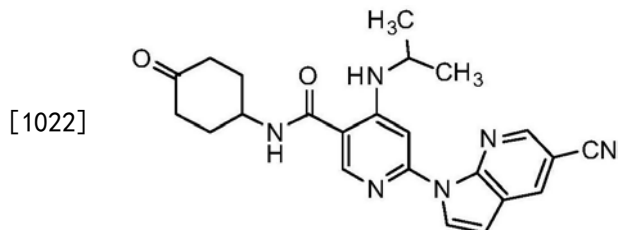
[1020]

(183)



[1021] 步骤1:向DMF (5mL) 中添加4-氨基环己酮HCl (200mg, 1.337mmol)、6-氯-4-(异丙基氨基)烟酸 (287mg, 1.337mmol)、许尼希碱 (2.335mL, 13.37mmol) 及PyBOP (1391mg, 2.67mmol)。将混合物于室温搅拌过夜。用1N NaOH淬灭反应混合物并添加EtOAc。分离各层

并将有机层用1N NaOH (2×)、盐水 (1×) 冲洗,干燥 (硫酸钠) 并真空除去溶剂,产生1.10g琥珀色油状物,其经由柱色谱纯化,得到灰白色固体所需产物 (0.314g, 76% 产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ8.47-8.41 (m, 1H), 8.37 (s, 2H), 6.69 (s, 1H), 4.40-4.12 (m, 1H), 3.76 (dd, *J*=13.8, 6.5Hz, 1H), 2.49-2.42 (m, 2H), 2.36-2.23 (m, 2H), 2.13-1.97 (m, 2H), 1.86-1.70 (m, 2H), 1.17 (d, *J*=6.4Hz, 6H); LCMS 310.1 (M+H)⁺。

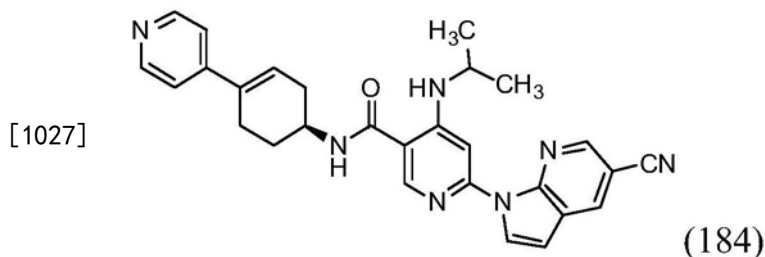


[1023] 步骤2: 将6-氯-4-(异丙基氨基)-N-(4-氧代环己基)烟酰胺 (40mg, 0.129mmol)、1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-甲腈 (37.0mg, 0.258mmol)、碳酸钾 (71.4mg, 0.516mmol) 及6:1 *t*-BuOH/DMA (1.5mL) 的混合物在含有磁力搅拌棒的5mL微波小瓶中混合并利用鼓吹氮气脱气5分钟。用BrettPhos预催化剂 (5.16mg, 6.46μmol) 处理混合物并再脱气5分钟。将小瓶密封并在搅拌下在微波中在145℃将反应混合物加热15分钟。如下处理反应混合物: 添加水及EtOAc, 滤出固体, 分离各层并用水 (2×)、盐水 (1×) 洗涤有机层, 干燥 (硫酸钠) 并真空除去溶剂, 产生0.0800g褐色玻璃状物质。产物未经进一步纯化即使用。LCMS 417.3 (M+H)⁺。

[1024] 步骤3: 将6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)-N-(4-氧代环己基)烟酰胺 (0.080g, 0.192mmol) 溶解于EtOH (0.4mL) 中。将碳酸铵 (0.240g, 2.497mmol) 及KCN (0.031g, 0.480mmol) 溶解于水 (0.4mL) 中。混合两种混合物并于80℃在配备有磁力搅拌棒的20mL用隔片封盖的小瓶中搅拌3小时。向混合物中添加水及EtOAc。分离各层并用水 (2×)、盐水 (1×) 洗涤有机层, 干燥 (硫酸钠) 并真空除去溶剂, 得到棕褐色玻璃状物质。将残余物溶解于DMF中并经由制备型HPLC纯化, 得到所需产物 (12.7mg, 13% 产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆) δ10.66 (br. s., 1H), 8.81 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.63-8.55 (m, 1H), 8.54-8.46 (m, 3H), 8.38 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 6.89 (d, *J*=4.0Hz, 1H), 3.83-3.65 (m, 2H), 3.36-3.32 (m, 1H), 2.07-1.49 (m, 7H), 1.29 (d, *J*=6.4Hz, 6H)。LCMS 487.1 (M+H)⁺; HPLC *rt* 1.23min, 条件F。

[1025] 实施例184

[1026] (S)-6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)-N-(4-(吡啶-4-基)环己-3-烯-1-基)烟酰胺

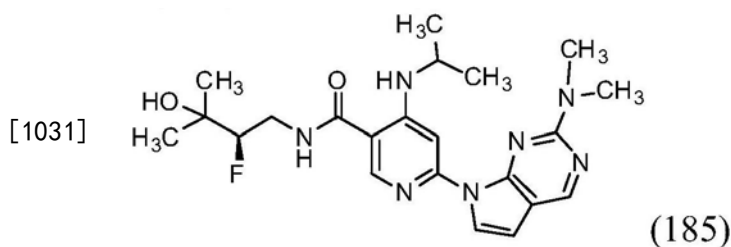


[1028] 于0℃在N₂下向6-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-基)-N-((1*s*, 4*s*)-4-羟基-4-(吡啶-4-基)环己基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺 (7.77mg, 0.016mmol) 于无水DCM (0.5mL) 中的溶液中添加DAST (4.14μL, 0.031mmol)。将混合物于0℃保持1.5h。随后通过添加1M NaOH

水溶液淬灭反应混合物。将混合物用EtOAc稀释,分离各层并将有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩,产生8.6mg粉色固体。经由制备型HPLC纯化粗固体,得到所需产物(6.2mg,79%产率)。¹H NMR (500MHz,DMSO-d₆) δ8.81 (s,1H),8.76 (d,J=5.7Hz,2H),8.68 (s,1H),8.60 (s,1H),8.52 (d,J=4.0Hz,2H),8.10 (s,1H),7.96 (d,J=5.7Hz,2H),6.94-6.81 (m,2H),4.12 (br.s.,1H),3.84-3.73 (m,1H),3.51 (br.s.,1H),2.72-2.58 (m,3H),2.43 (d,J=11.1Hz,1H),2.07 (br.s.,1H),1.81 (d,J=11.1Hz,1H),1.30 (d,J=6.1Hz,6H)。LCMS 478.3 (M+H)⁺; HPLC rt 2.05min,条件E。

[1029] 实施例185

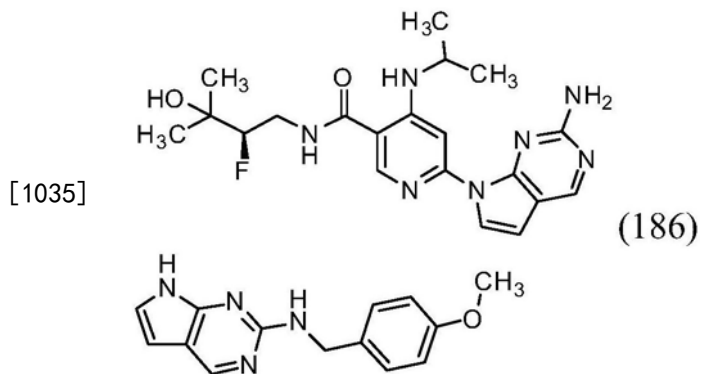
[1030] (R)-6-(2-(二甲基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺



[1032] 在5mL微波小瓶中利用鼓吹氮气使(R)-6-氯-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(24mg,0.076mmol)、N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺(14.70mg,0.091mmol)及K₂CO₃(41.8mg,0.302mmol)于3:1叔丁醇/二噁烷(0.6mL)中的混合物脱气5分钟。用BrettPhos预催化剂(3.02mg,3.78μmol)处理混合物,再脱气5分钟并将小瓶密封。在搅拌下将反应混合物于120℃加热18小时,此时通过LCMS判断反应完全。蒸发溶剂并将残余物吸收于DMF(2mL)中。过滤溶液并经由制备型HPLC纯化,得到(R)-6-(2-(二甲基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(20mg,0.044mmol,57.9%产率)。LCMS (ESI) = 444.3 (M+H)⁺。¹H NMR (500MHz,DMSO-d₆) δ8.74-8.68 (m,2H),8.63 (d,J=7.3Hz,1H),8.56 (s,1H),8.28 (s,1H),8.06 (d,J=3.7Hz,1H),6.60 (d,J=3.7Hz,1H),4.85 (br.s.,1H),4.46-4.27 (m,1H),3.87-3.79 (m,1H),3.78-3.64 (m,1H),3.23 (s,6H),1.28 (d,J=6.1Hz,6H),1.18 (d,J=6.7Hz,6H)。LCMS (ESI) = 444.3 (M+H)⁺; HPLC rt1.82min,条件E。

[1033] 实施例186

[1034] (R)-6-(2-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺

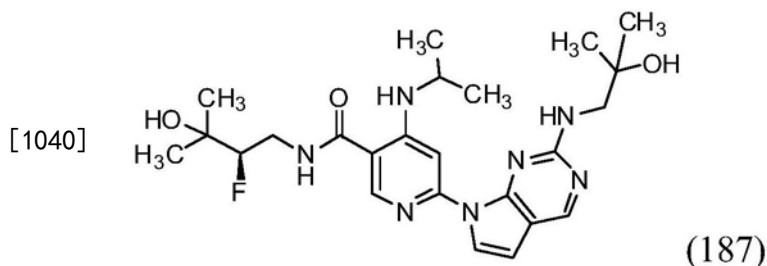


[1036] 步骤1:在密封小瓶中将2-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(167mg,1.087mmol)及(4-甲氧基苄基)甲胺(0.563mL,4.35mmol)于乙醇(2mL)中的搅拌混合物于120℃加热38小时。对混合物进行的LCMS检测到两种原料及 $m/z=255$ 的与预期产物一致的新峰。冷却后,自混合物析出产物。通过过滤收集固体,用乙醇(0.5mL)洗涤两次并真空干燥,产生灰白色粉末状N-(4-甲氧基苄基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺(87mg,0.342mmol,31.5%产率)。使合并的滤液及冲洗物返回至反应小瓶,随后加盖。将小瓶的内含物于130℃搅拌7小时,随后冷却至室温。将溶液的体积减少至约1mL。通过过滤收集所得析出物,用乙醇冲洗两次并真空干燥,产生无色粉末状第二批55mg。将两批合并,产生N-(4-甲氧基苄基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺(142mg,0.558mmol,51.4%产率)。LCMS 255.0 (M+H)⁺。

[1037] 步骤2:在5mL微波小瓶中利用鼓吹氮气使(R)-6-氯-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(35mg,0.110mmol)、N-(4-甲氧基苄基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺(33.6mg,0.132mmol)及K₂CO₃(60.9mg,0.441mmol)于3:1叔丁醇/二噁烷(0.6mL)中的混合物脱气5分钟。用BrettPhos预催化剂(4.40mg,5.51μmol)处理混合物,再脱气5分钟并将小瓶密封。在搅拌下将反应混合物于120℃加热3小时,此时通过LCMS判断反应完全。将混合物冷却至室温,用DMF(5mL)稀释并过滤且真空浓缩滤液。经由MPLC在12g硅胶柱上以30mL/min利用3%甲醇/二氯甲烷洗脱对残余物进行色谱。汇集含有所需产物的级份并真空浓缩,产生(R)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)-6-(2-((4-甲氧基苄基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)烟酰胺(34mg,0.063mmol,57.6%产率)。将24mg混悬于二氯甲烷中并用TFA(0.2mL,2.60mmol)处理并将反应混合物于室温搅拌3小时。LCMS检测到未转化成脱保护的化合物。抽出50μL等份试样并利用氮气气流蒸发DCM。将残余物吸收于TFA(100μL)中且将混合物于80℃在密封小瓶中搅拌20分钟。LCMS显示完全转化成脱保护的物质。自大批反应混合物蒸发DCM且用TFA(1mL)处理残余物。将反应混合物于回流下搅拌20分钟,此时通过LCMS判断反应完全。真空浓缩反应混合物且将残余物自DCM浓缩两次并自IPA浓缩一次以除去残余的TFA。经由制备型HPLC纯化残余物,得到(R)-6-(2-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(11mg,0.026mmol,24%产率)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ8.69(t,J=5.5Hz,1H),8.59(s,1H),8.56-8.49(m,2H),8.23(s,1H),7.97(d,J=3.7Hz,1H),6.56(d,J=3.7Hz,1H),6.51(br.s.,2H),4.86(s,1H),4.45-4.27(m,1H),3.99-3.87(m,1H),3.81-3.61(m,1H),1.28(d,J=6.1Hz,6H),1.17(d,J=6.7Hz,6H)。LCMS(ESI)=416.2(M+H);HPLC rt 1.25min,条件E。

[1038] 实施例187

[1039] (R)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-6-(2-((2-羟基-2-甲基丙基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺



[1041] 在5mL微波小瓶中利用鼓吹氮气使(R)-6-氯-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-

(异丙基氨基)烟酰胺 (25mg, 0.079mmol)、1-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)-2-甲基丙-2-醇 (19.5mg, 0.094mmol) 及 K_2CO_3 (43.5mg, 0.315mmol) 于 3:1 叔丁醇/二噁烷 (0.6mL) 中的混合物脱气 5 分钟。用 BrettPhos 预催化剂 (3.14mg, 3.93 μ mol) 处理混合物, 再脱气 5 分钟并将小瓶密封。在搅拌下将反应混合物于 130℃ 加热 2 小时, 此时通过 LCMS 判断反应完全。蒸发溶剂并将残余物吸收于 DMF (2mL) 中。过滤溶液并经由制备型 HPLC 纯化, 得到 (R)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-6-(2-((2-羟基-2-甲基丙基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺 (25mg, 0.050mmol, 63.9% 产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.71 (t, J=5.2Hz, 1H), 8.65-8.58 (m, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.01 (d, J=4.3Hz, 1H), 6.67-6.54 (m, 2H), 4.87 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.48-4.28 (m, 1H), 3.98-3.85 (m, 1H), 3.79-3.61 (m, 1H), 1.29 (d, J=6.1Hz, 6H), 1.22-1.10 (m, 12H)。LCMS (ESI) = 488.2 (M+H); HPLC rt 1.50min, 条件 E。

[1042] 表 10 中的实施例使用针对实施例 186 及 187 所概述的方法使用适当的原料及胺制得。

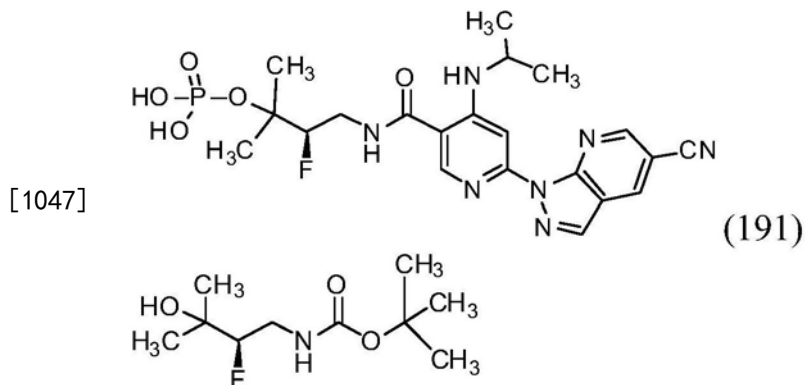
[1043] 表 10

[1044]

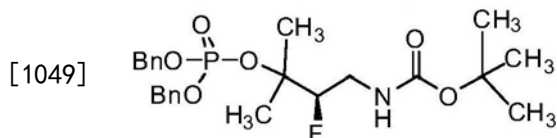
实施例编号	结构	HPLC rt(min)	HPLC 条件	LCMS
188		1.34	E	460.2
189		1.43	E	486.3
190		1.42	E	486.2

[1045] 实施例 191

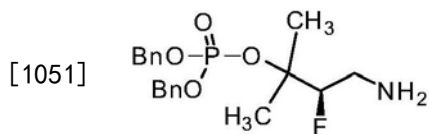
[1046] 二氢磷酸 (R)-4-(6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)烟酰氨基)-3-氟-2-甲基丁-2-基酯



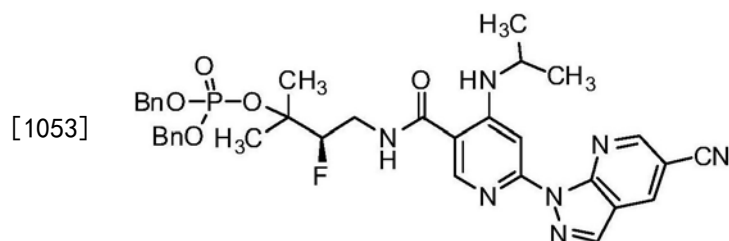
[1048] 步骤1:向(R)-4-氨基-3-氟-2-甲基丁-2-醇(10g,83mmol)于DCM(100mL)中的溶液中添加TEA(23.01mL,165mmol)及(BOC)₂O(21.08mL,91mmol)。将反应混合物于室温搅拌过夜。将混合物分配在水与DCM之间且将有机层先后用水、1.5N HCl及盐水洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩,得到(R)-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)氨基甲酸叔丁酯(16.2g,73.2mmol,89%产率)。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz) δ6.93(m,1H),4.71(m,1H),4.14(m,1H),3.26(m,1H),3.05(M,1H),1.38(s,9H),1.10(m,6H)。



[1050] 步骤2:向(R)-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)氨基甲酸叔丁酯(13.0g,58.8mmol)于DCM(130mL)中的溶液中添加二苄基二异丙基亚磷酰胺(29.6mL,88mmol)及1H-四唑(261mL,118mmol)。将所得混合物于室温搅拌1h。将混合物冷却至0℃并添加H₂O₂(4.87mL,58.8mmol)。将混合物搅拌1h。随后将混合物用DCM(100mL)稀释并用盐水洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。经由柱色谱在硅胶(DCM中的10%EtOAc)上纯化残余物,得到无色油状(R)-(3-((二(苄基氧基)磷酰基)氧基)-2-氟-3-甲基丁基)氨基甲酸叔丁酯(18g,37.4mmol,64%产率)。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz) δ7.35(m,10H),7.08(m,1H),5.00dd,J=3.2,8.0Hz,4H),4.42(m,1H),3.07(m,1H),1.46(s,3H),1.43(s,3H),1.38(s,9H);LCMS 482.5(M+H)⁺。



[1052] 步骤3:向(R)-(3-((二(苄基氧基)磷酰基)氧基)-2-氟-3-甲基丁基)氨基甲酸叔丁酯(3.2g,6.65mmol)于DCM(5mL)中的溶液中添加呈二噁烷中的4M溶液形式的HCl(20mL,80mmol),随后于0℃搅拌30min。浓缩混合物并将残余物溶解于DCM中并用氨水溶液碱化。分离各层并将有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到磷酸(R)-4-氨基-3-氟-2-甲基丁-2-基酯二苄基酯(2.2g,5.77mmol,87%产率)。LCMS 382.1(M+H)⁺。



[1054] 步骤4:向6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)烟酸(1.1g, 3.41mmol)于DCM(20mL)中的溶液中添加DIPEA(2.98mL, 17.06mmol)及HATU(2.60g, 6.83mmol)。将混合物搅拌10min并添加磷酸(R)-4-氨基-3-氟-2-甲基丁-2-基酯二苄基酯(1.665g, 3.75mmol)。将反应混合物于室温搅拌3h。随后将混合物分配在水与DCM之间并将有机层用水及盐水洗涤。将有机萃取物经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。经由柱色谱(DCM中的5% MeOH)分离产物,得到磷酸(R)-二苄基酯(4-(6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)烟酰氨基)-3-氟-2-甲基丁-2-基)酯(1.65g, 2.406mmol, 70.5%产率)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ9.06(d, J=2.01Hz, 1H) 9.02(d, J=2.01Hz, 1H) 8.92(t, J=5.52Hz, 1H) 8.65-8.66(m, 2H) 8.57(d, J=7.53Hz, 1H) 7.34-7.41(m, 11H) 5.05(dd, J=7.53, 5.02Hz, 4H) 4.58-4.74(m, 1H) 3.69-3.84(m, 2H) 3.36-3.52(m, 1H) 1.54(d, J=9.04Hz, 6H) 1.23-1.26(m, 6H); LCMS686.2(M+H)。

[1055] 步骤5:向磷酸(R)-二苄基酯(4-(6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)烟酰氨基)-3-氟-2-甲基丁-2-基)酯(2.55g, 3.72mmol)于1,2-二氯乙烷中的溶液中添加TFA(57.3mL, 744mmol)于15mL 1,2-二氯乙烷中的溶液并将所得混合物于35℃搅拌18h。将混合物在真空下于35℃浓缩并与甲苯(两次)及CHCl₃(两次)共蒸馏。经由制备型HPLC分离产物,得到二氢磷酸(R)-4-(6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)烟酰氨基)-3-氟-2-甲基丁-2-基酯(1.36g, 72%产率)。¹H NMR(DMSO-d₆/D₂O, 400MHz) δ9.02(d, J=2.0Hz, 1H), 8.95(d, J=2.0Hz, 1H), 8.62(m, 2H), 7.36(s, 1H), 4.57(m, 1H), 3.78(m, 3H), 1.46(s, 3H), 1.40(s, 3H), 1.29(s, 3H), 1.26(s, 3H); LCMS504.0(M-H)⁺。

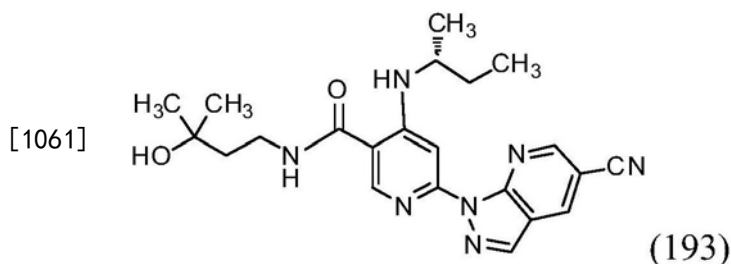
[1056] 实施例192

[1057] (R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺盐酸盐

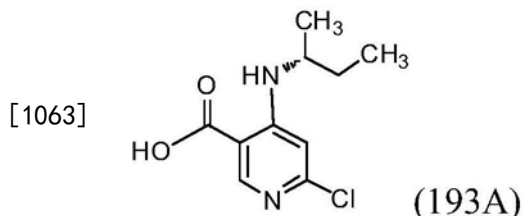
[1058] 将实施例133(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺(45mg, 0.106mmol)于乙腈(5mL)中的溶液冷却至-20℃。添加乙醚中的HCl(0.106mL, 0.106mmol)。将混合物搅拌2min,随后冷却至-50℃。添加水(5mL)且冷冻混合物。在冻干器上除去溶剂,提供灰白色粉末状(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺盐酸盐(40mg, 81%产率)。

[1059] 实施例193

[1060] (R)-4-(仲丁基氨基)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺

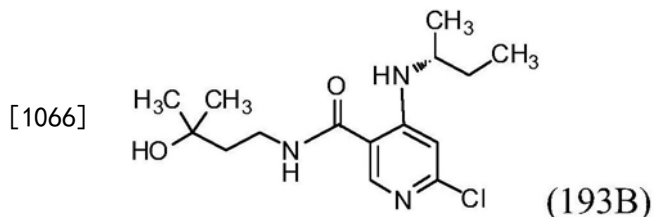


[1062] 中间体193A: (R)-4-(仲丁基氨基)-6-氯烟酸



[1064] 将4,6-二氯烟酸乙酯(0.6g, 2.73mmol)、(R)-丁-2-胺(0.219g, 3mmol)及DIPEA(0.521mL, 3mmol)于i-PrOH(2mL)中的混合物于85℃加热18h。冷却混合物并真空除去溶剂。添加MeOH(2mL)、THF(2mL)及1N NaOH(5.45mL, 5.45mmol)并将混合物于室温搅拌3h。将反应混合物用1N HCl中和并经由过滤收集析出的固体。LCMS 229.2 (M+H); ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.16 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 3.36 (br. s., 1H), 3.25-3.16 (m, 2H), 1.61-1.53 (m, 2H), 1.52-1.41 (m, 2H), 1.13-1.05 (m, 9H), 0.88 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[1065] 中间体193B: (R)-4-(仲丁基氨基)-6-氯-N-(3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺



[1067] 向(R)-4-(仲丁基氨基)-6-氯烟酸(98mg, 0.43mmol)于DMF(0.5mL)中的溶液中添加DIPEA(0.16mL, 0.9mmol)、4-氨基-2-甲基丁-2-醇(49mg, 0.47mmol)及BOP(209mg, 0.47mmol)。将反应混合物于室温搅拌2h。将反应混合物用水稀释且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物经硫酸钠干燥并浓缩。经由柱色谱纯化粗物质,得到浅黄色油状(R)-4-(仲丁基氨基)-6-氯-N-(3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(105mg, 78%产率)。

[1068] 实施例193:

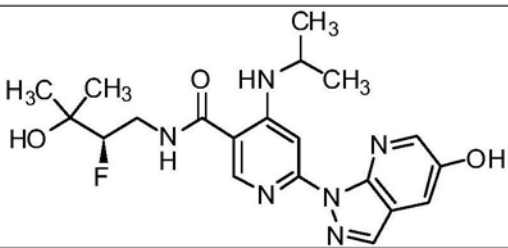
[1069] 将二叔丁基(2', 4', 6'-三异丙基-3,4,5,6-四甲基-[1,1'-联苯]-2-基)膦(9.2mg)及Pd₂(dba)₃(7.3mg)于甲苯/二噁烷(5:1, 0.5mL)中的混合物用N₂吹扫,密封并于120℃加热5min,随后冷却至室温。将(R)-4-(仲丁基氨基)-6-氯-N-(3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈及K₃PO₄于1,4-二噁烷(0.5mL)中的单独混合物用N₂吹扫。添加预形成的催化剂并将混合物用N₂吹扫并于110℃加热4h。冷却反应混合物并通过制备型HPLC直接纯化产物,得到(R)-4-(仲丁基氨基)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(7.6mg, 11%产率)。LCMS 422.22, Rt 1.56min, 条件E; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ9.02 (d, J=14.8Hz, 2H), 8.68-8.48 (m, 4H), 7.31 (s, 1H), 4.39 (s, 1H), 3.64-3.50 (m, 2H), 3.36 (m, 1H), 1.74-1.50 (m, 4H), 1.20 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.15 (s,

6H), 0.93 (t, J=7.4Hz, 3H)。

[1070] 表11中的实施例使用实施例193的通用方法使用适当的原料及胺制得。

[1071] 表11

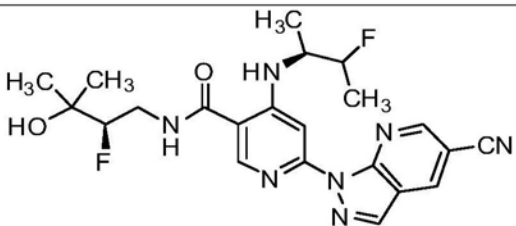
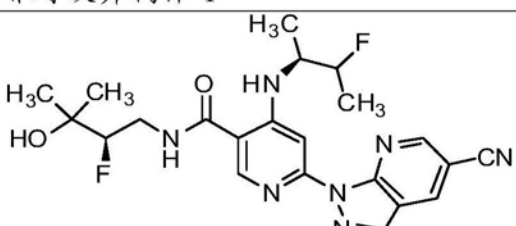
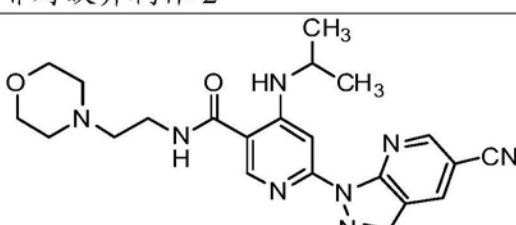
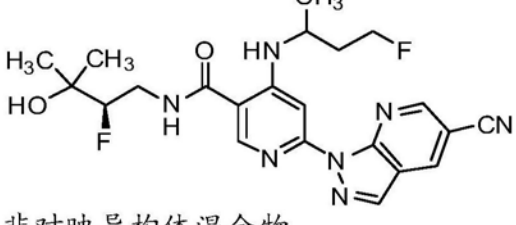
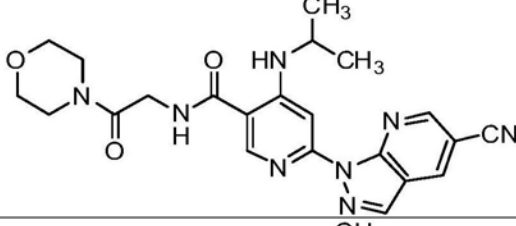
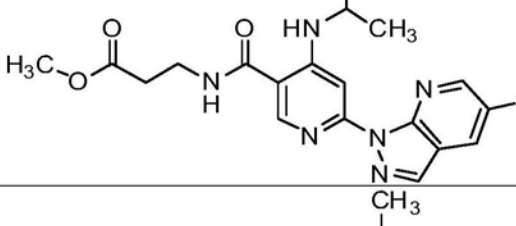
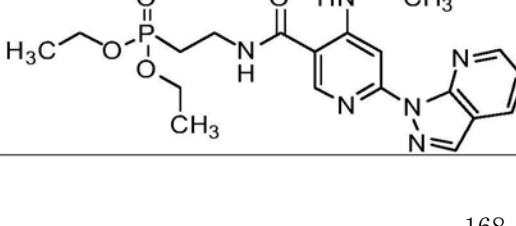
[1072]

实施例 编号	结构	HPLC Rt(min)	HPLC 条件	LCMS
194	 <chem>CC(C)CNC(=O)c1ccnc(c1)n2cnc3cc(O)ccn32C(F)(C)C(C)(C)O</chem>	1.05	H	418.0

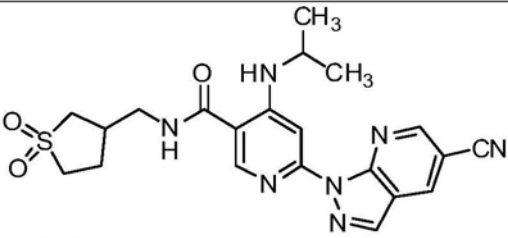
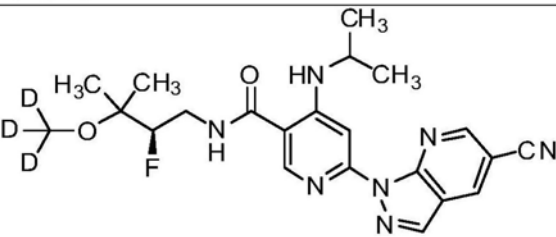
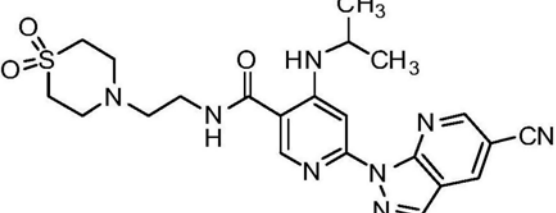
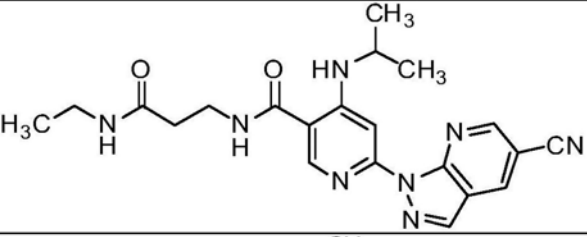
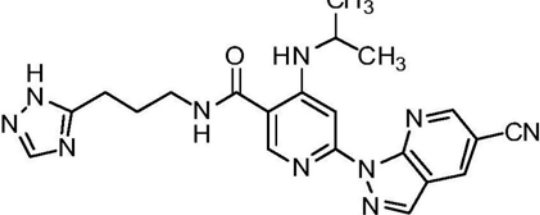
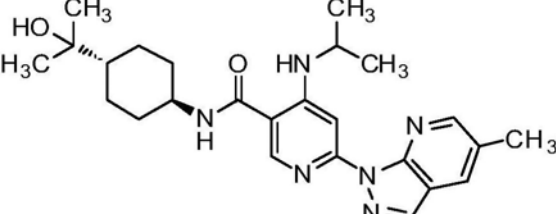
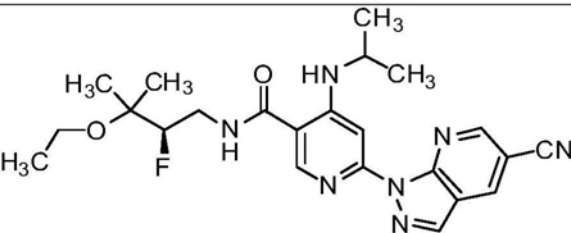
[1073]

实施例 编号	结构	HPLC Rt(min)	HPLC 条件	LCMS
195		1.44	C	431.0
196		7.21	B	426.0
197		7.4	B	453.2
198		7.11	B	434.2
199		1.71	H	378.0
200		1.74	E	440.4
201		1.36	F	449.23

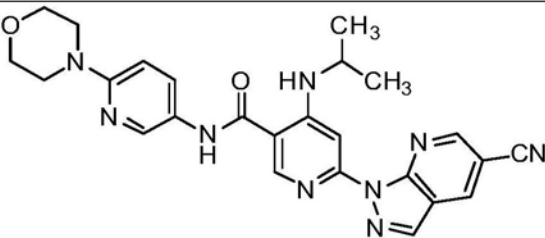
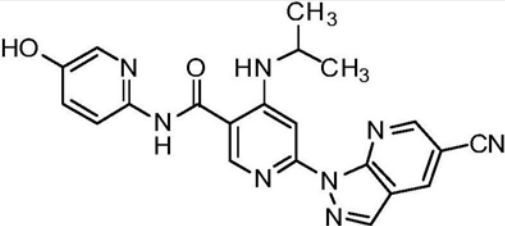
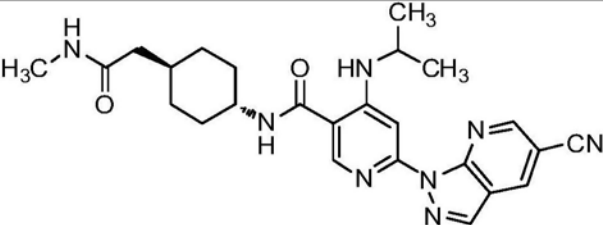
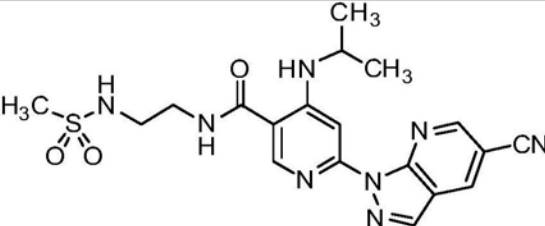
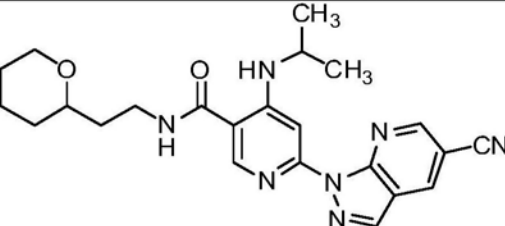
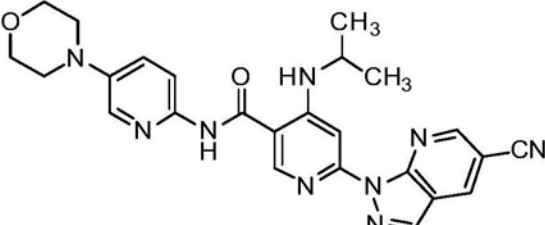
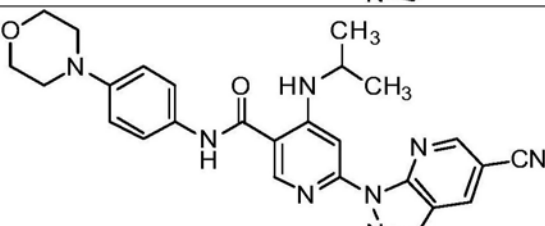
[1074]

实施例 编号	结构	HPLC Rt(min)	HPLC 条件	LCMS
202	 非对映异构体 1	6.66	A	458.2
203	 非对映异构体 2	6.65	A	458.2
204		5.31	A	435.4
205	 非对映异构体混合物	6.45	A	458.2
206		1.3	E	449.2
207		1.41	E	408.17
208		1.46	E	486.19

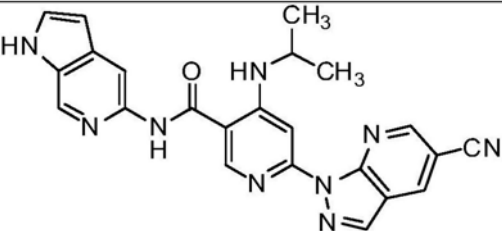
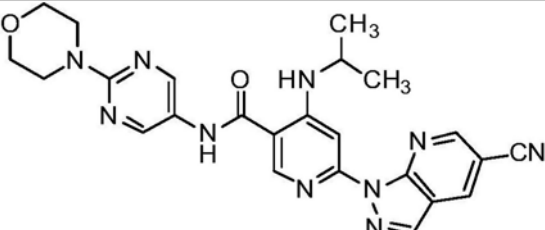
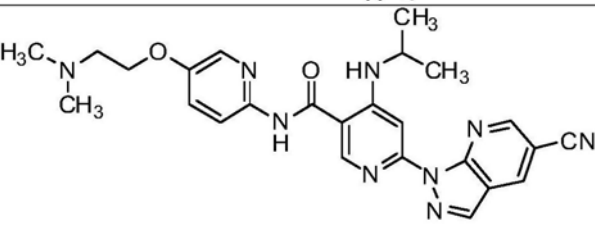
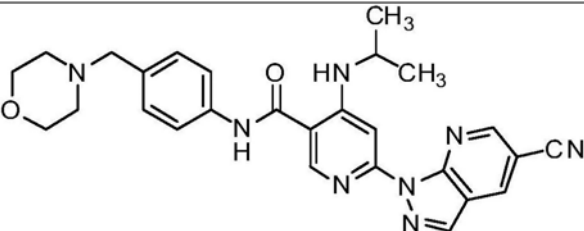
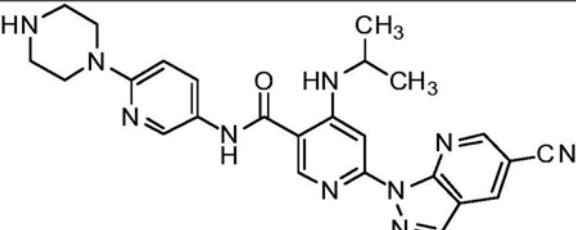
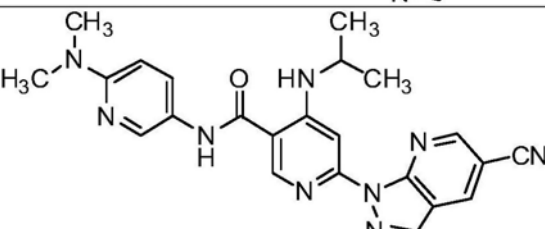
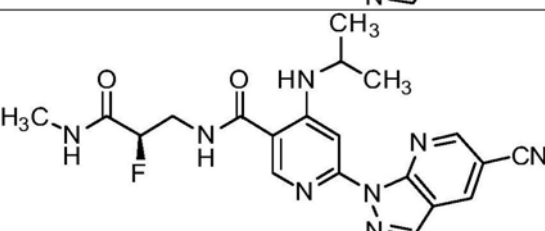
[1075]

实施例 编号	结构	HPLC Rt(min)	HPLC 条件	LCMS
209	 <p>外消旋</p>	1.29	E	454.16
210		1.64	E	443.3
211		1.34	E	483.19
212		1.34	E	421.2
213		1.3	E	431.2
214		1.71	C	451.2
215		1.85	E	454.3

[1076]

实施例 编号	结构	HPLC Rt(min)	HPLC 条件	LCMS
216		1.6	E	484.21
217		1.44	E	415.16
218		1.39	E	475.4
219		6.04	A	441.0(M-H)
220	 外消旋	8.3	B	434.2
221		1.67	E	484.21
222		1.75	E	483.22

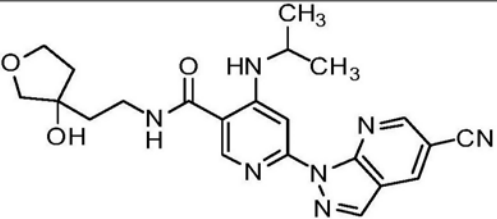
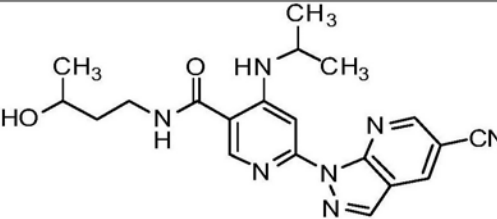
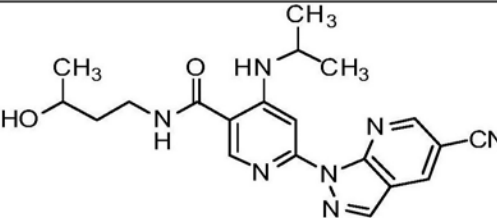
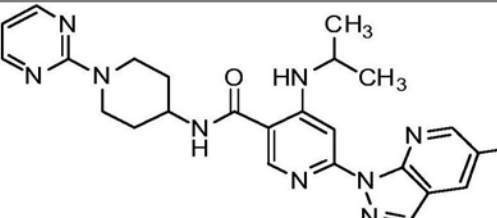
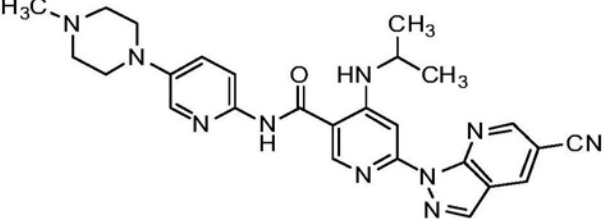
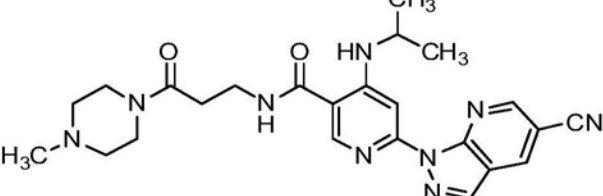
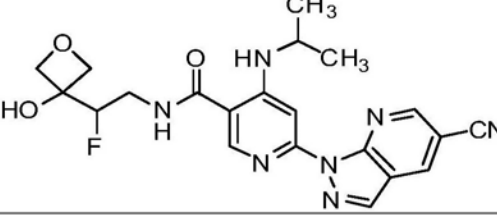
[1077]

实施例 编号	结构	HPLC Rt(min)	HPLC 条件	LCMS
223		1.67	E	438.17
224		1.67	E	485.21
225		1.29	E	486.23
226		1.7	E	497.23
227		1.21	E	483.23
228		1.71	E	442.2
229		11.82	B	425.2

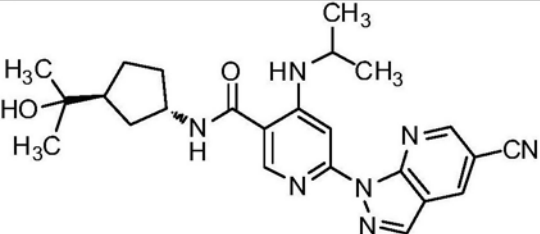
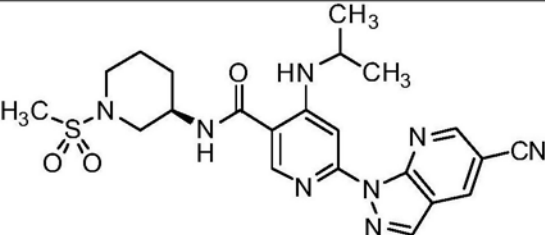
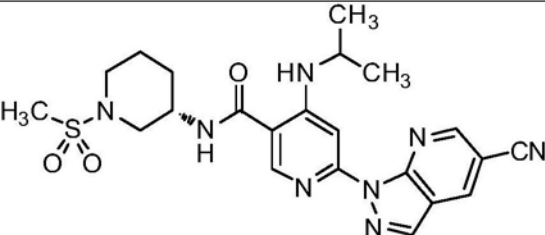
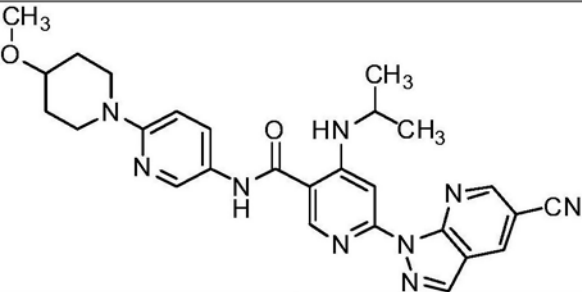
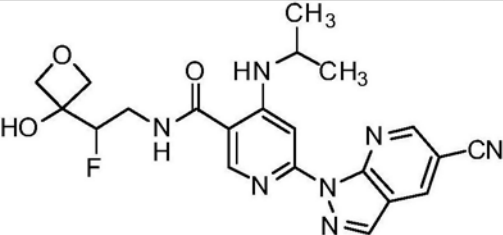
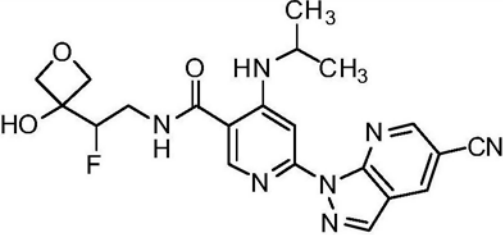
[1078]

实施例 编号	结构	HPLC Rt(min)	HPLC 条件	LCMS
230		5.71	A	46.2
231		6.89	A	451.2
232		7.16	A	440.2
233		7.37	A	440.2
234		1.04	G	456.0
235		1.24	E	450.22
236		1.62	E	457.2

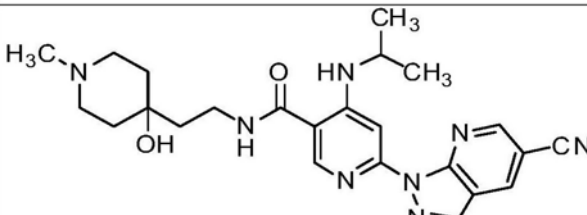
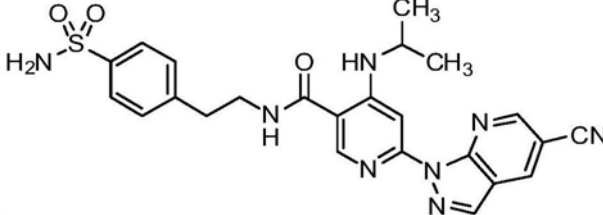
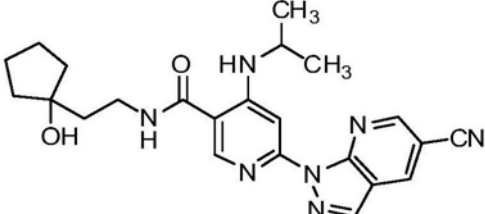
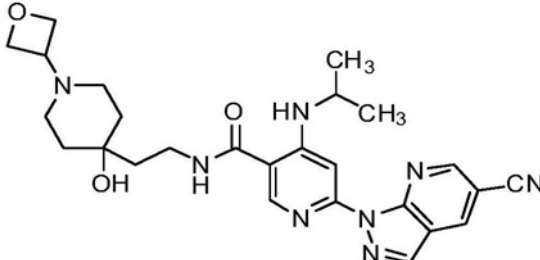
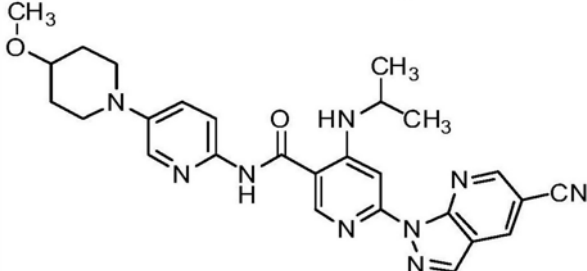
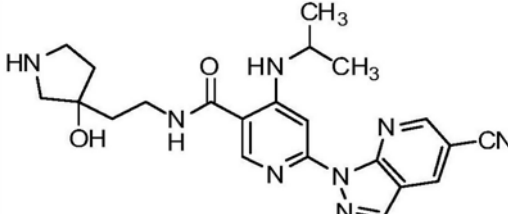
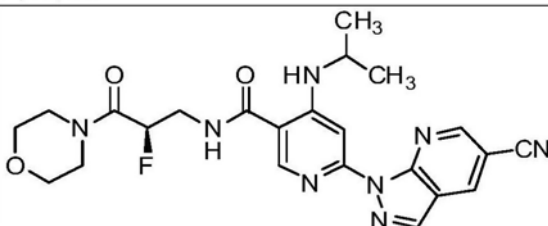
[1079]

实施例 编号	结构	HPLC Rt(min)	HPLC 条件	LCMS
237	 外消旋	1.29	E	436.2
238	 对映异构体 1	11.82	A	394.2
239	 对映异构体 2	11.82	A	394.2
240		6.61	A	483.2
241		1.45	E	497.25
242		1.16	G	462.2
243		0.94	I	440.3

[1080]

实施例 编号	结构	HPLC Rt(min)	HPLC 条件	LCMS
	外消旋			
244		1.51	E	448.2
245		1.44	E	483.1
246		1.44	E	483.1
247		1.72	E	512.24
248	 对映异构体 1	0.92	I	440.3
249	 对映异构体 2	0.93	I	440.3

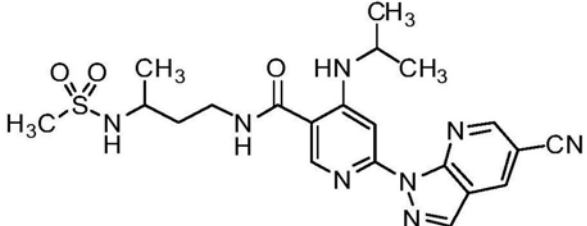
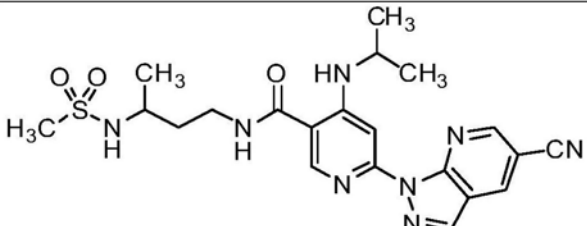
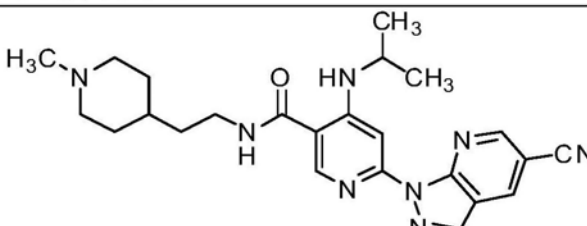
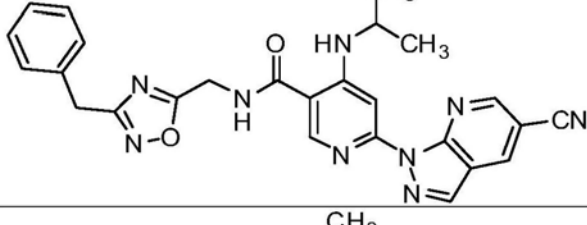
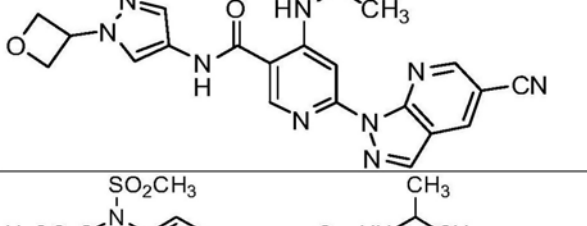
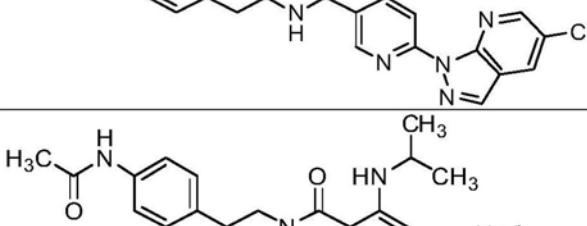
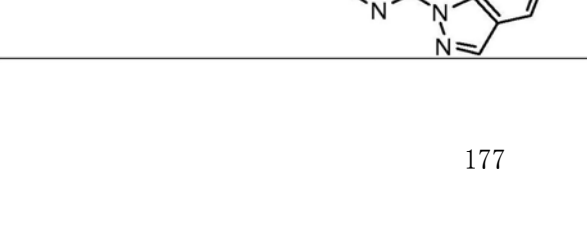
[1081]

实施例 编号	结构	HPLC Rt(min)	HPLC 条件	LCMS
250		1.01	E	463.25
251		6.75	A	505.4
252		1.65	E	434.3
253		1.14	E	505.25
254		1.87	E	512.24
255	 外消旋	0.97	E	435.22
256		6.8	B	481.3

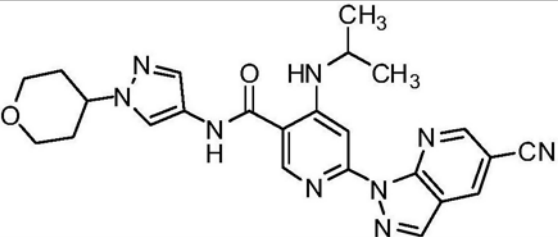
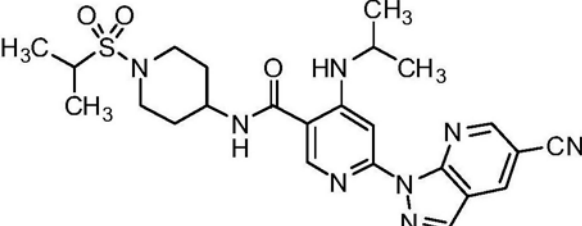
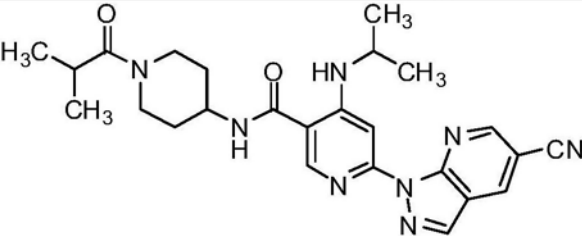
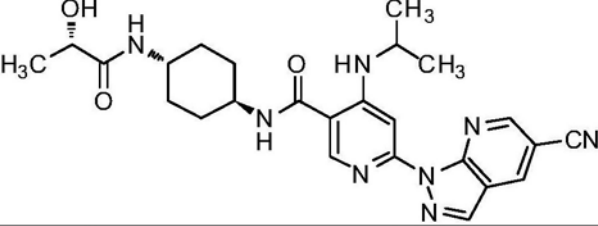
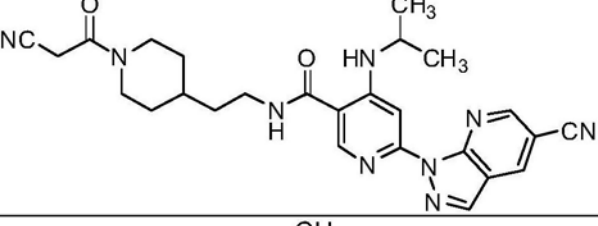
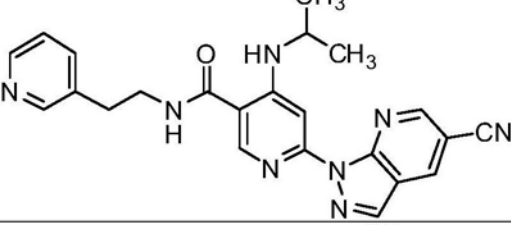
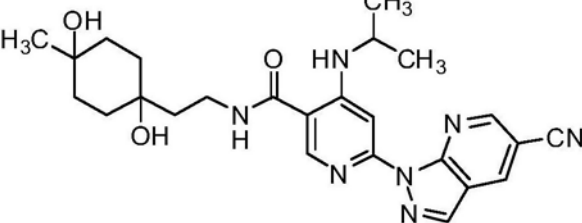
[1082]

实施例 编号	结构	HPLC Rt(min)	HPLC 条件	LCMS
257		7.17	B	558.4
258		1.55	E	449.2
	对映异构体 2			
259		0.87	H	427.0
260		1.5	H	444.0
261		1.46	H	456.0
262		1.34	E	441.2
263		6.77	A	434.4
	对映异构体 2			

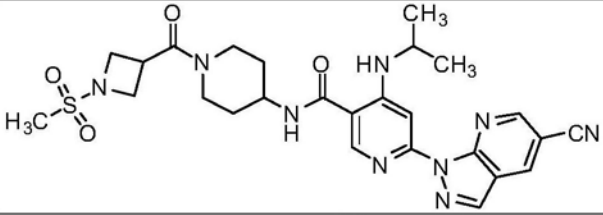
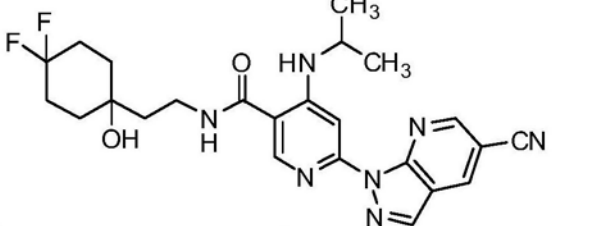
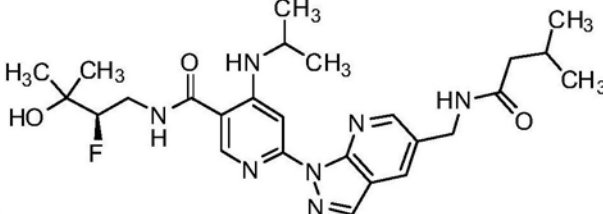
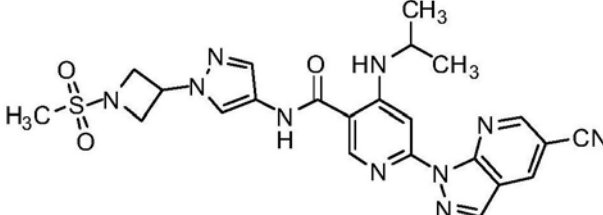
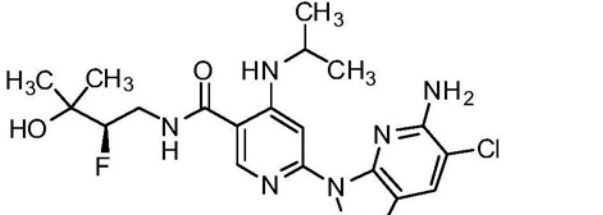
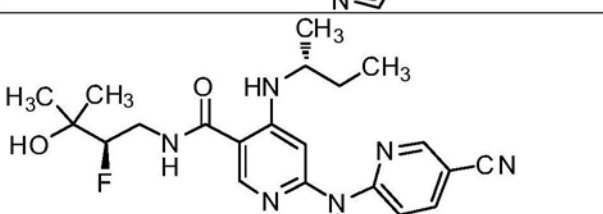
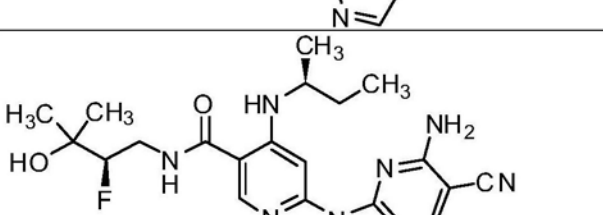
[1083]

实施例 编号	结构	HPLC Rt(min)	HPLC 条件	LCMS
264	 对映异构体 1	6.48	A	471.4
265	 对映异构体 2	6.47	A	471.4
266		0.84	H	447.3
267		1.46	H	494.3
268		1.36	C	444.3
269		1.65	C	597.2
270		1.15	H	483.3

[1084]

实施例 编号	结构	HPLC Rt(min)	HPLC 条件	LCMS
271		1.47	C	472.3
272		2.4	G	511.2
273		2.27	G	475.2
274		6.11	A	491.2
275		2.12	G	500.2
276		2.07	G	427.2
277		1.69	E	478.2

[1085]

实施例 编号	结构	HPLC Rt(min)	HPLC 条件	LCMS
278		2.01	G	599.2
279		1.52	E	484.3
280		1.50	E	514.2
281		2.11	C	521.2
282		1.44	E	450.2
283		1.58	E	440.21
284		1.43	E	455.22

[1086]

实施例 编号	结构	HPLC Rt(min)	HPLC 条件	LCMS
285		2.46	G	452.2
286		1.62	E	440.2
287		2.2	C	491.2
288		1.67	E	410.2
289		1.25	E	440.21
290		2.43	G	497.2
291		1.48	E	478.25

[1087]

实施例 编号	结构	HPLC Rt(min)	HPLC 条件	LCMS
292		1.45	E	438.2
293		1.39	E	455.2
294		6.60	A	450.2
295		1.60	E	443.2
296		1.23	D	464.3
297		1.5	E	480.17
298		1.93	E	392.3

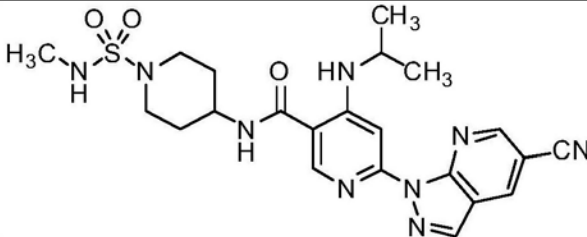
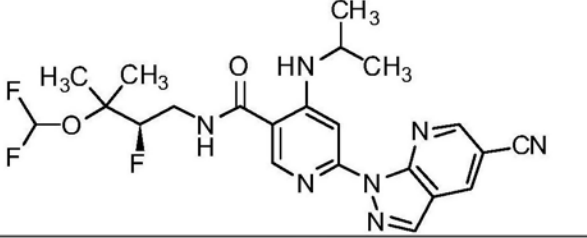
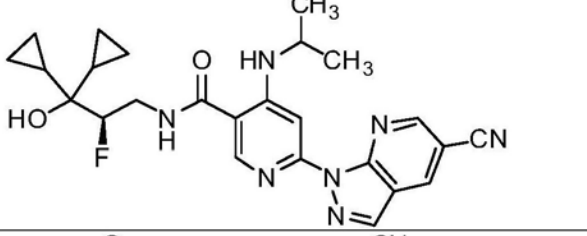
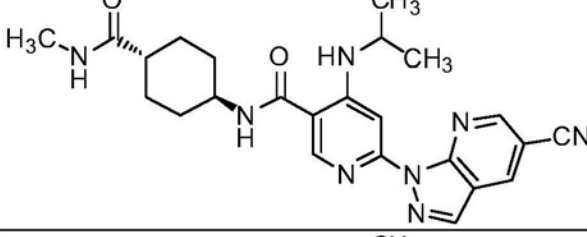
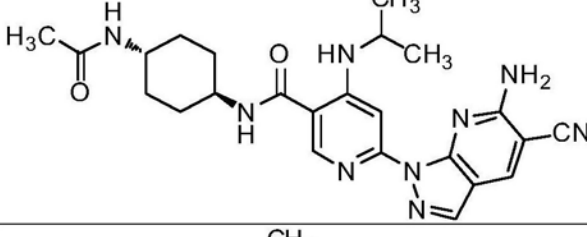
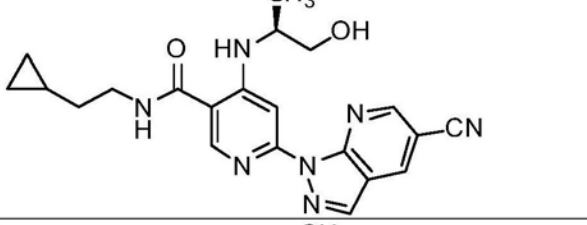
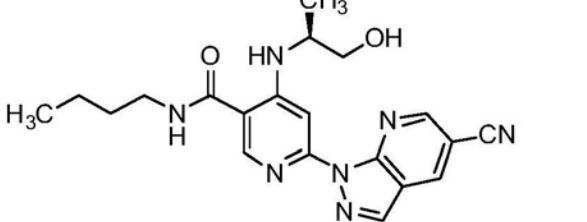
[1088]

实施例 编号	结构	HPLC Rt(min)	HPLC 条件	LCMS
299		1.66	E	405.3
300		1.21	E	455.22
301		1.44	E	495.18
302		1.77	E	390.2
303		1.77	E	407.3
304		6.99	B	460.2
305		1.21	E	351.2


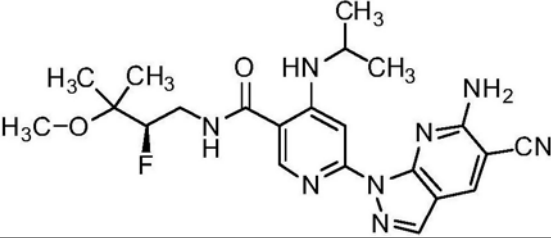
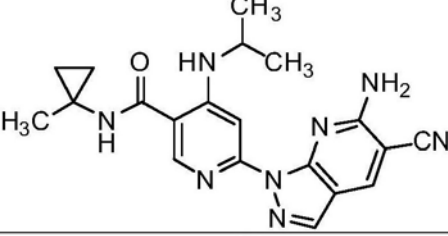
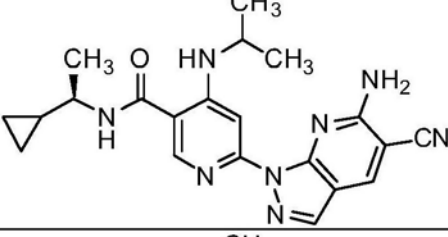
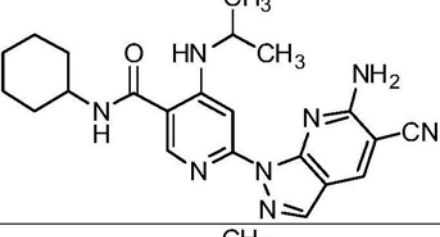
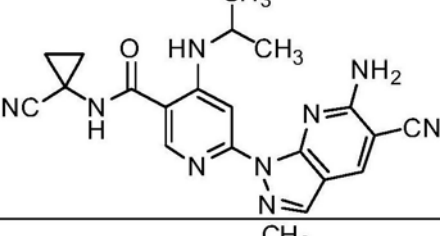
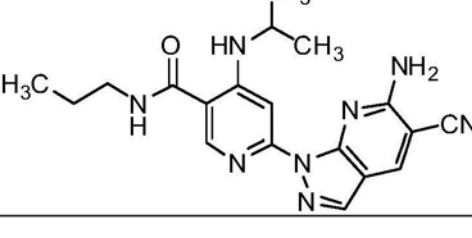
[1089]

实施例 编号	结构	HPLC Rt(min)	HPLC 条件	LCMS
306		1.46	C	485.3
307		1.62	E	425.21
308		1.83	E	428.3
309		1.66	C	526.3
310		1.26	D	434.3
311		0.87	D	416.3
312		0.83	J	410.1

[1090]

实施例 编号	结构	HPLC Rt(min)	HPLC 条件	LCMS
313		1.45	C	498.3
314		1.84	C	476.3
315		1.78	C	478.3
316		1.30	E	476.3
317		1.30	E	476.3
318		1.32	E	406.3
319		1.3	E	394.3

[1091]

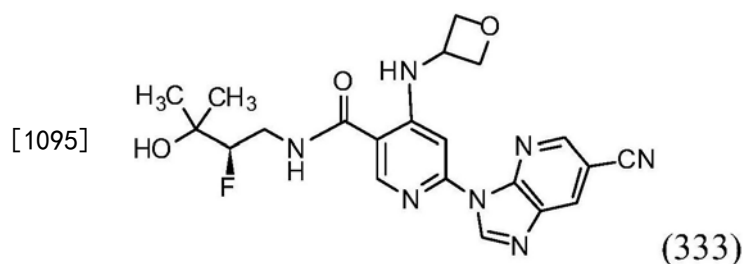
实施例 编号	结构	HPLC Rt(min)	HPLC 条件	LCMS
320		1.44	E	408.3
321		1.59	E	455.4
322		1.51	E	391.3
323		1.66	E	405.3
324		1.8	E	419.3
325		1.42	E	402.3
326		1.51	E	379.3

[1092]

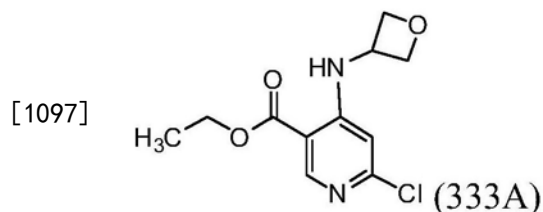
实施例编号	结构	HPLC Rt(min)	HPLC 条件	LCMS
327		1.95	E	403.3
328		1.48	E	397.3
329		7.06	A	452.2
	对映异构体 2			
330		1.96	C	437.2
331		1.41	E	406.19
332		1.73	E	414.18

[1093] 实施例333

[1094] (R)-6-(6-氰基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)烟酰胺

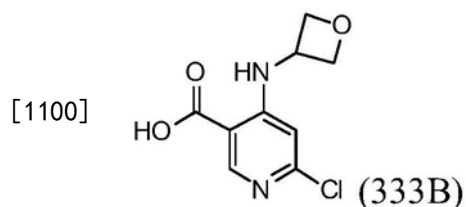


[1096] 中间体333A:6-氯-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)烟酸乙酯



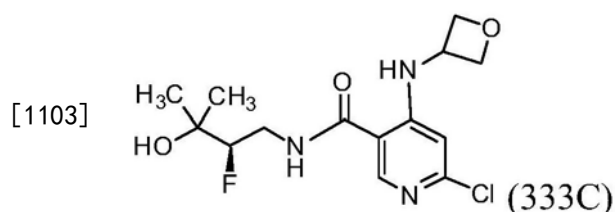
[1098] 在密封管中将4,6-二氯烟酸乙酯(3.91g, 17.79mmol)吸收于DMA(10mL)中并添加氧杂环丁烷-3-胺(1.3g, 17.79mmol)及DIPEA(12.43mL, 71.1mmol)。将反应混合物于25℃搅拌16hr,随后用乙酸乙酯稀释,用水(100ml)洗涤。将有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物溶解于最小体积的DCM(20ml)中,装入硅胶60-120,经由以15%EtOAc/石油醚洗脱的ISCO纯化。分离出无色液体6-氯-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)烟酸乙酯(2.4g, 7.74mmol, 43.5%产率)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.56-8.60(m, 1H) 8.45(d, J=5.52Hz, 1H) 6.63(s, 1H) 4.87-4.93(m, 2H) 4.77-4.87(m, 1H) 4.46-4.52(m, 2H) 4.34(q, J=7.03Hz, 2H) 1.30-1.37(m, 3H)。

[1099] 中间体333B:6-氯-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)烟酸



[1101] 向6-氯-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)烟酸乙酯(2.35g, 9.16mmol)于THF(10mL)、乙醇(4mL)及水(4mL)的混合物中的搅拌溶液中添加LiOH(0.658g, 27.5mmol)。将反应混合物搅拌2hr并完全浓缩。将所得残余物溶解于水(5ml)中并使用饱和柠檬酸水溶液酸化至pH 4。过滤固体,用水(2×30ml)洗涤并干燥,得到灰白色固体6-氯-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)烟酸(1.9g, 79%产率)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.92(br.s., 1H) 8.53(s, 1H) 6.56(s, 1H) 4.87-4.93(m, 2H) 4.75-4.84(m, 1H) 4.43-4.49(m, 2H)。

[1102] 中间体333C:(R)-6-氯-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)烟酰胺



[1104] 于0℃向6-氯-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)烟酸(0.6g, 2.62mmol)于DMF(10mL)中的

搅拌溶液中添加DIPEA (2.292mL, 13.12mmol) 及HATU (1.996g, 5.25mmol), 然后添加 (R)-4-氨基-3-氟-2-甲基丁-2-醇 (0.318g, 2.62mmol)。将反应混合物于25℃搅拌16hr。将混合物用乙酸乙酯稀释并用水及盐水洗涤。将有机溶液经无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩, 随后在硅胶上使用3.5%MeOH/氯仿纯化, 得到灰白色固体 (R)-6-氯-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基) 烟酰胺 (0.6g, 65.3%产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.91 (d, J=6.53Hz, 1H) 8.83 (t, J=5.52Hz, 1H) 8.43 (s, 1H) 6.52 (s, 1H) 4.86-4.92 (m, 2H) 4.83 (s, 1H) 4.71-4.77 (m, 1H) 4.27-4.46 (m, 3H) 3.63-3.79 (m, 1H) 3.34-3.45 (m, 1H) 1.17 (dd, J=5.52, 1.51Hz, 6H)。LCMS m/z 332 (M+H)。

[1105] 实施例333:

[1106] 在适于加热的小瓶中利用鼓吹氮气使 (R)-6-氯-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基) 烟酰胺 (34.5mg, 0.104mmol)、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈 (15mg, 0.104mmol) 及粉末化磷酸钾 (66.3mg, 0.312mmol) 于二噁烷 (2mL) 中的混合物脱气5分钟。在另一个密封小瓶中将Pd₂(dba)₃ (4.76mg, 5.20μmol) 及四甲基t-Bu XPhos (6.00mg, 0.012mmol) 于5:1甲苯/二噁烷 (0.2mL) 中的经脱气的搅拌混合物于120℃加热5分钟。冷却至室温后, 将此溶液转移至含有反应混合物的小瓶。密封小瓶并将反应混合物于80℃加热4小时, 此时通过LCMS判断反应完全。将反应混合物用乙酸乙酯 (2mL) 稀释, 过滤并真空浓缩。通过HPLC纯化产物, 得到 (R)-6-(6-氰基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基) 烟酰胺 (13mg, 26%产率)。LCMS 440.3 (M+H)⁺。HPLC Rt 1.24min, 条件E。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ9.38 (s, 1H), 9.07 (d, J=4.7Hz, 1H), 9.00 (d, J=1.7Hz, 1H), 8.91 (t, J=5.2Hz, 1H), 8.87 (d, J=1.3Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 5.00 (t, J=6.7Hz, 2H), 4.81-4.73 (m, 1H), 4.57 (t, J=6.2Hz, 2H), 4.44 (d, J=8.1Hz, 1H), 4.35 (d, J=7.7Hz, 1H), 3.84-3.66 (m, 1H), 1.19 (d, J=6.4Hz, 7H)。

[1107] 表12中的实施例使用实施例333的通用方法使用适当的原料及胺制得。

[1108] 表12

[1109]

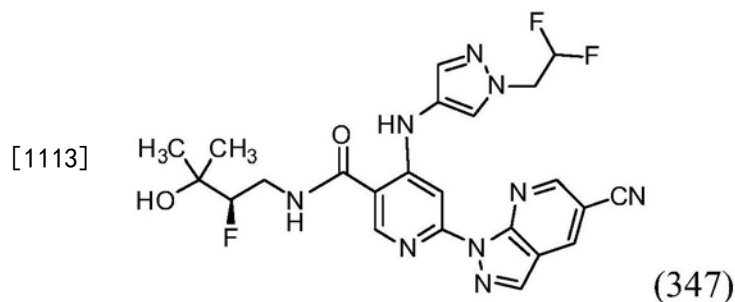
实施例 编号	结构	HPLC Rt(min)	HPLC 条件	LCMS
334		1.42	E	521.3
335		1.52	E	426.4
336		1.54	E	424.3
337		1.48	E	426.2
338		1.55	E	438.3
339		1.9	E	435.2
340		1.45	E	449.2

[1110]

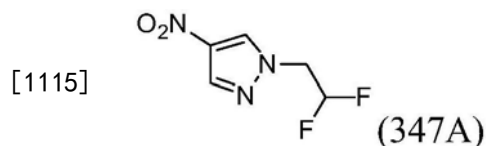
实施例 编号	结构	HPLC Rt(min)	HPLC 条件	LCMS
341		1.28	E	441.2
342		1.79	E	428.2
343		1.6	E	438.1
344		1.49	E	442.1
345		1.29	E	468.2
346		1.52	E	419.1

[1111] 实施例347

[1112] (R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺

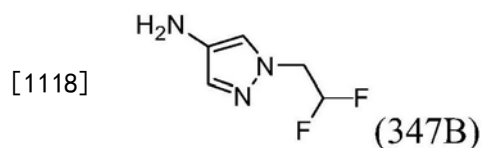


[1114] 中间体347A:1-(2,2-二氟乙基)-4-硝基-1H-吡唑



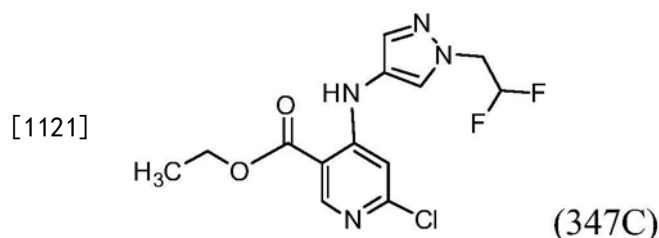
[1116] 经5分钟的时段向4-硝基-1H-吡唑 (5g, 44.2mmol) 于DMF (60mL) 中的搅拌溶液中添加K₂CO₃ (12.22g, 88mmol)。将反应混合物在环境温度搅拌10分钟。然后添加1,1-二氟-2-碘乙烷 (11.03g, 57.5mmol) 且将反应混合物于90℃搅拌12h。随后将反应混合物分配在水 (150mL) 与EtOAc (150mL) 之间并将水层用EtOAc (2×100mL) 萃取。将合并的EtOAc层用水 (2×100mL) 及盐水 (100mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 产生粗产物。经由柱色谱纯化产物, 得到棕褐色固体1-(2,2-二氟乙基)-4-硝基-1H-吡唑 (5.2g, 60% 产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.95 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 6.45 (m, 1H), 4.75 (td, J=15, 3.5Hz, 2H)。

[1117] 中间体347B:1-(2,2-二氟乙基)-4-氨基-1H-吡唑



[1119] 在氮气气氛下向Parr瓶中小心地装入10% 碳载Pd (1.56g, 1.47mmol) 并用MeOH (50mL) 小心地润湿催化剂。向容器中装入1-(2,2-二氟乙基)-4-硝基-1H-吡唑 (5.2g, 29.4mmol) 的溶液并通过在真空下抽空容器并用氢气再加压使混合物脱气。将混合物于15psi氢化6小时。使混合物脱气并在氮气下经由纤维玻璃滤器过滤反应混合物。将滤饼用甲醇 (200mL总冲洗体积) 彻底冲洗且真空浓缩合并的滤液及冲洗物, 获得1-(2,2-二氟乙基)-4-氨基-1H-吡唑 (5.2g, 62% 产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.07 (s, 1H), 6.99 (d, J=0.9Hz, 1H), 6.38-6.10 (m, 1H), 4.40 (td, J=15.1, 4.0Hz, 2H), 3.18 (m, 2H)。

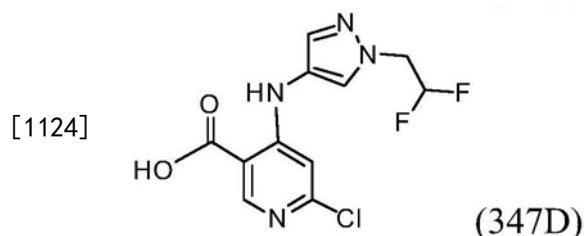
[1120] 中间体347C:6-氯-4-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)烟酸乙酯



[1122] 将4,6-二氯烟酸乙酯 (0.6g, 2.73mmol)、1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-胺 (0.401g, 2.73mmol) 及DIPEA (2.381mL, 13.63mmol) 于DMA (12mL) 中的溶液于100℃加热过夜。浓缩反应混合物以除去DMA并添加水。将产物用乙酸乙酯萃取 (3次) 并将合并的萃取物

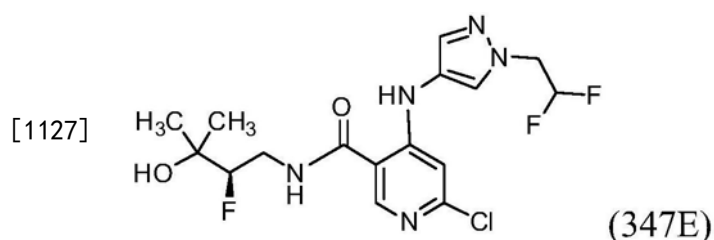
用水及盐水洗涤。将萃取物经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩,获得褐色液体。经由柱色谱纯化此粗产物,得到6-氯-4-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)烟酸乙酯(0.78g,86%产率)。 ^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6) δ 9.29(s,1H),8.63(s,1H),8.02(s,1H),7.66(s,1H),6.67(s,1H),6.61-6.19(m,1H),4.64(td,J=15.2,3.6Hz,2H),4.36(q,J=7.2Hz,2H),1.41-1.29(m,3H);LCMS m/z 331.0(M+H)。

[1123] 中间体347D:6-氯-4-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)烟酸



[1125] 向6-氯-4-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)烟酸乙酯(0.4g,1.21mmol)于乙醇(10mL)及水(4mL)中的溶液中添加LiOH(0.09g,3.6mmol)。将反应混合物于室温搅拌过夜。浓缩反应混合物以除去乙醇并将残余物用1.5N HCl酸化。收集所形成的白色固体且未经进一步纯化即使用(0.35g,96%产率)。LCMS m/z 303.0(M+H)。

[1126] 中间体347E:(R)-6-氯-4-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺



[1128] 向6-氯-4-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)烟酸(0.4g,1.322mmol)于DMF(8mL)中的溶液中添加HATU(0.75g,2mmol)、DIPEA(1.15mL,6.6mmol)及(R)-4-氨基-3-氟-2-甲基丁-2-醇(0.19g,1.6mmol)。将反应混合物于室温搅拌过夜。添加碳酸氢钠且将反应混合物用乙酸乙酯萃取(3次)。将合并的有机萃取物用水及盐水洗涤,随后经无水 Na_2SO_4 干燥。将滤液浓缩至褐色液体,其经由柱色谱纯化,得到(R)-6-氯-4-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(0.51g,95%产率)。 ^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6) δ 9.83(s,1H),8.95(t,J=5.5Hz,1H),8.49(s,1H),8.00(s,1H),7.63(d,J=0.8Hz,1H),6.66(s,1H),6.60-6.18(m,1H),4.85(s,1H),4.62(td,J=15.1,3.8Hz,2H),4.48-4.25(m,1H),3.85-3.61(m,1H),3.50-3.36(m,1H),1.20-1.12(m,6H);LCMS m/z 406.0(M+H)。

[1129] 实施例347:

[1130] 向(R)-6-氯-4-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(0.1g,0.25mmol)及1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(0.043g,0.3mmol)于1,4-二噁烷中的溶液中添加Xantphos(0.057g,0.1mmol)、 K_2CO_3 (0.102g,0.74mmol)、LiCl(10.45mg,0.246 mmol)及 ZnCl_2 (6.72mg,0.05mmol)。将反应混合物用氮气吹扫并添加三(二亚苄基)二钯(0.090g,0.1mmol)。将反应混合物再次用氮气吹扫10分钟。将反应容器密

封且在110℃加热。经由CELITE®使用1:1甲醇及二氯甲烷过滤反应混合物并用1.5N HCl及乙酸乙酯萃取。将水层用碳酸钠中和且用乙酸乙酯萃取(3次)。将合并的有机萃取物用水及盐水洗涤,随后经无水Na₂SO₄干燥,过滤且浓缩,获得褐色固体。经由柱色谱纯化产物,得到(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(10mg,8%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ=10.04(s,1H),9.09-8.95(m,3H),8.75(s,1H),8.64(s,1H),8.02(s,1H),7.69(s,1H),7.65(s,1H),6.55-6.13(m,1H),4.87(s,1H),4.67(td,J=15.2,3.8Hz,2H),4.52-4.30(m,1H),3.89-3.66(m,1H),3.51-3.39(m,1H),1.19(dd,J=5.3,1.3Hz,6H)。LCMS m/z514.2(M+H)。

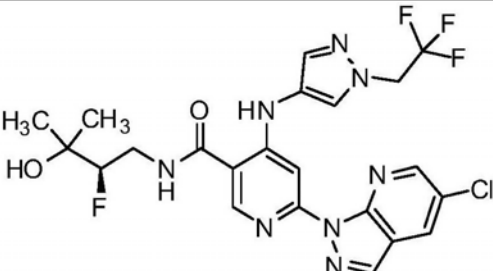
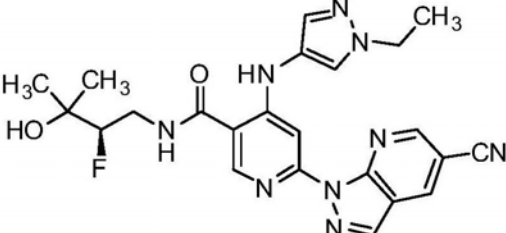
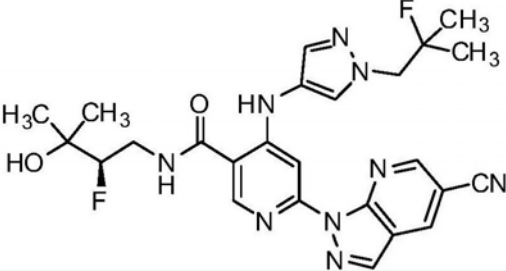
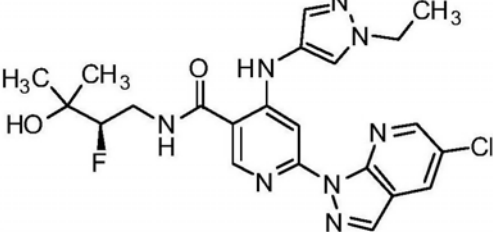
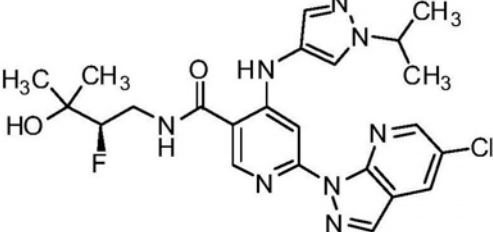
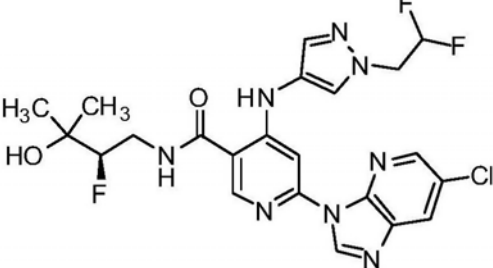
[1131] 表13中的实施例使用实施例347的通用方法使用适当的原料及胺制得。

[1132] 表13

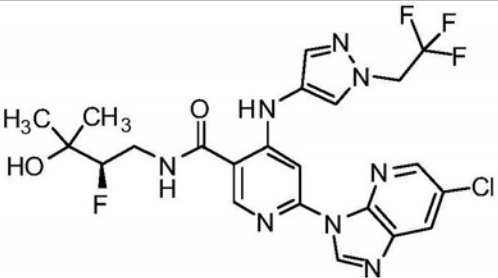
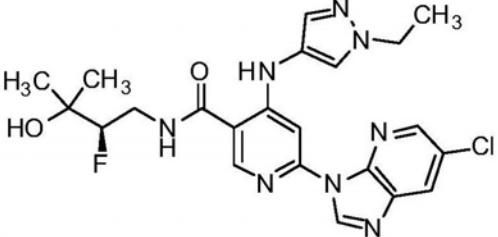
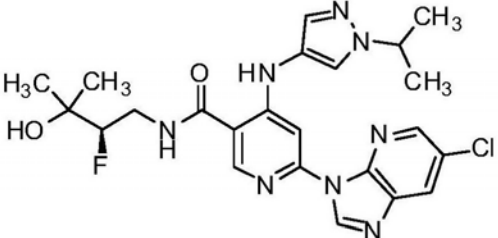
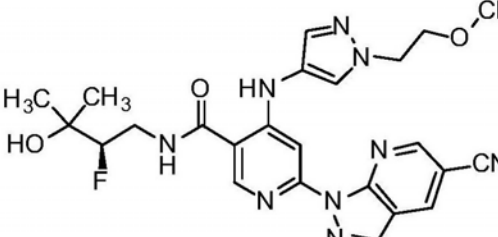
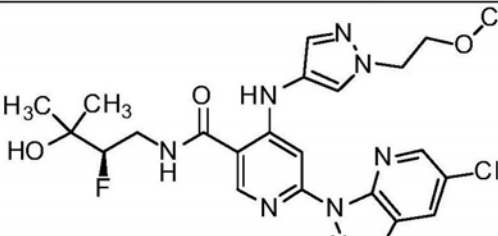
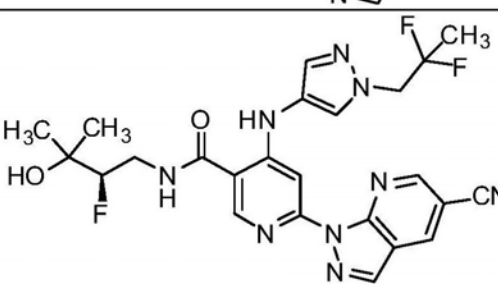
[1133]

实施例 编号	结构	HPLC Rt(min)	HPLC 条件	LCMS
348		5.92	A	506.2
349		1.85	C	534.2
350		11.24	B	522.2
351		1.38	C	523.3
352		1.30	C	543.3
353		1.35	C	532.3

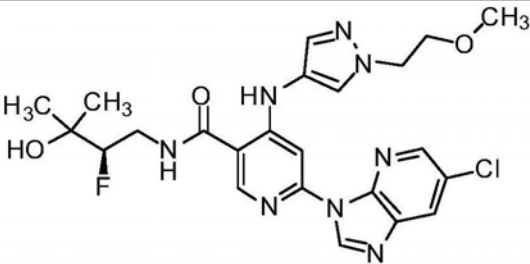
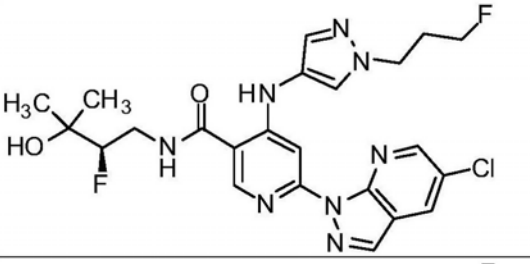
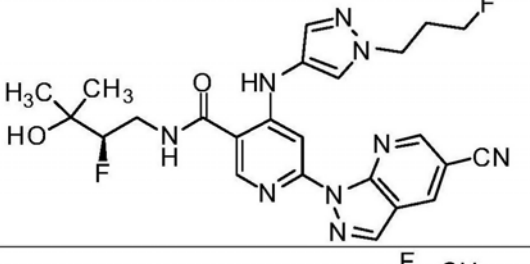
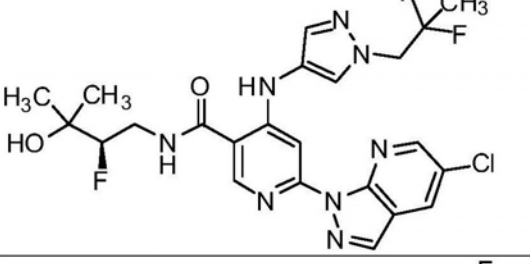
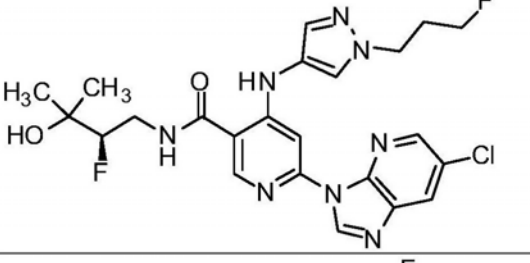
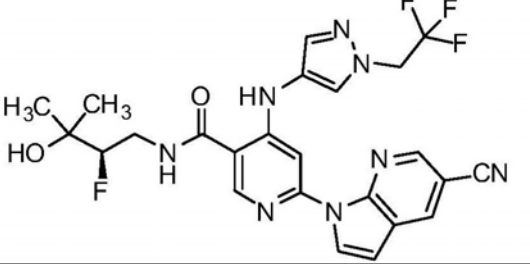
[1134]

实施例 编号	结构	HPLC Rt(min)	HPLC 条件	LCMS
354		1.53	C	541.3
355		1.18	C	478.3
356		1.32	C	524.3
357		1.37	C	487.3
358		1.50	C	501.3
359		1.43	C	523.3

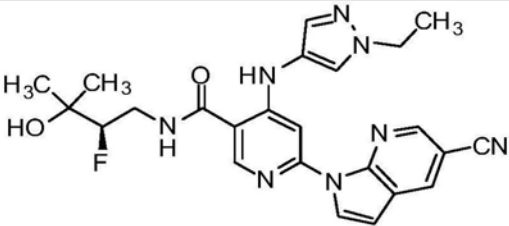
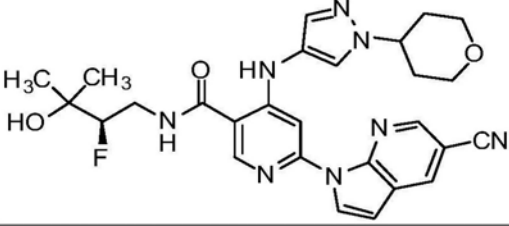
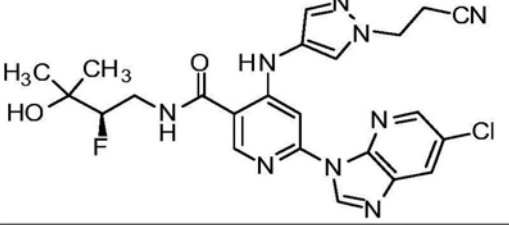
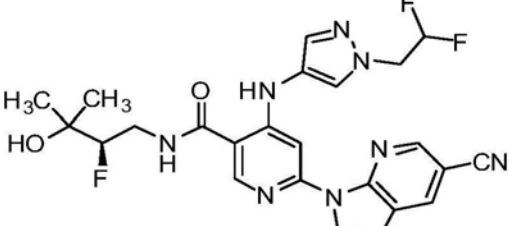
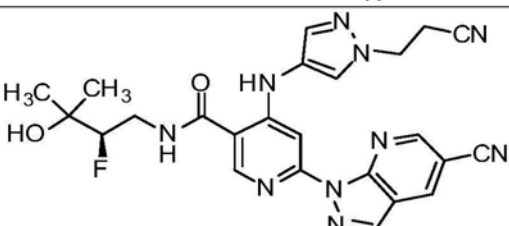
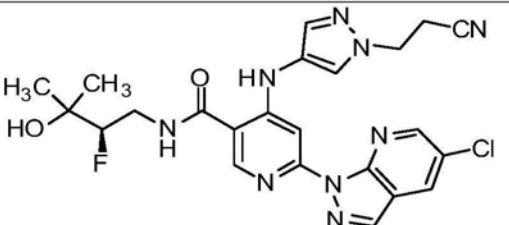
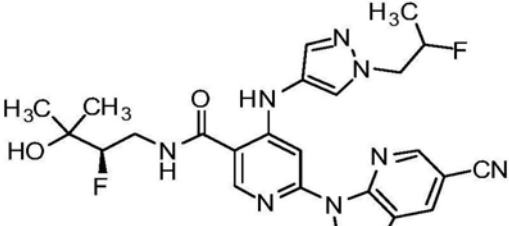
[1135]

实施例 编号	结构	HPLC Rt(min)	HPLC 条件	LCMS
360		1.57	C	541.3
361		1.43	C	487.3
362		1.58	C	501.3
363		1.08	C	508.3
364		1.26	C	517.3
365		1.28	C	528.3

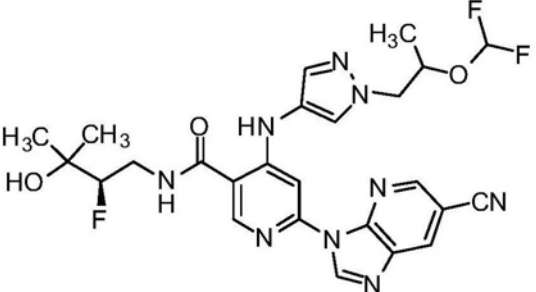
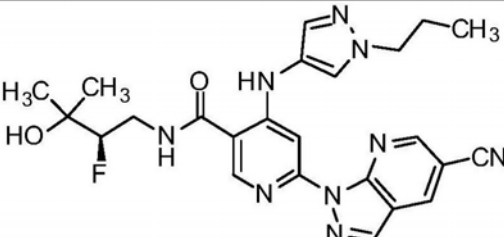
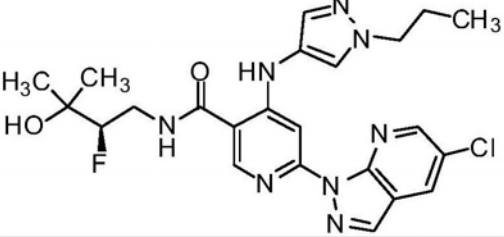
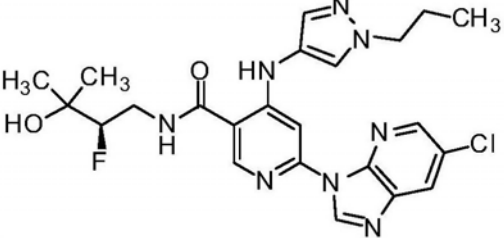
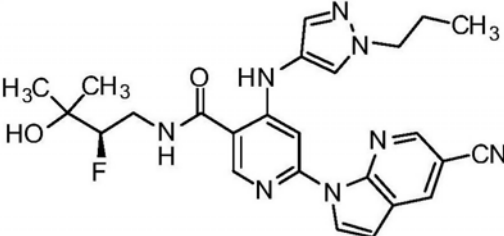
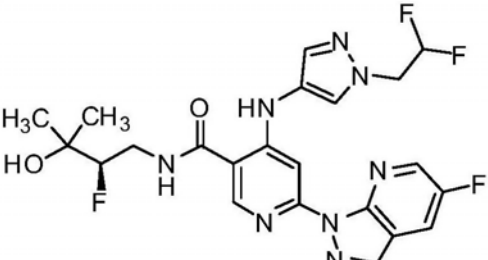
[1136]

实施例 编号	结构	HPLC Rt(min)	HPLC 条件	LCMS
366		1.35	C	517.3
367		1.37	C	519.3
368		1.18	C	510.3
369		2.15	G	537.3
370		1.55	C	519.3
371		1.62	C	531.3

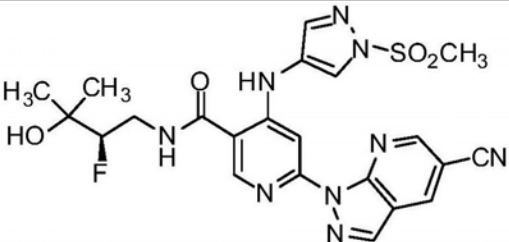
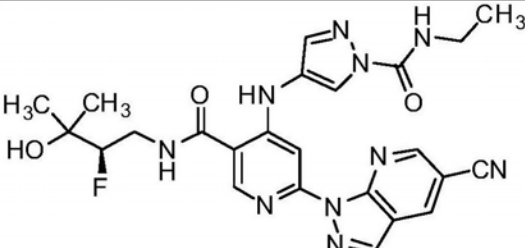
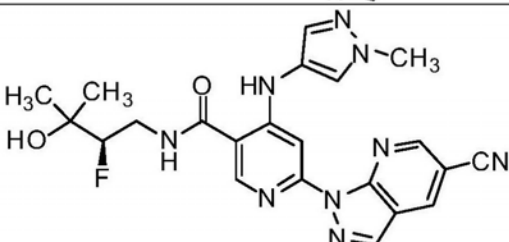
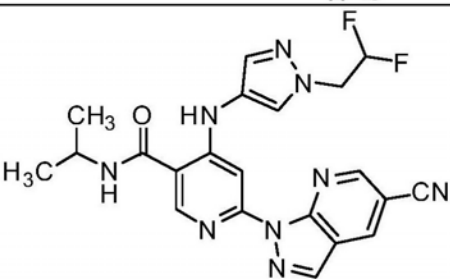
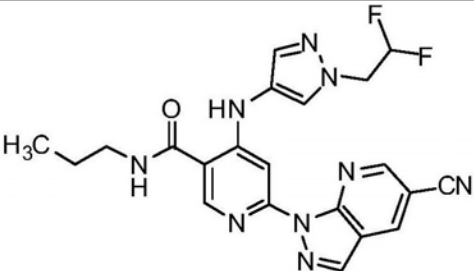
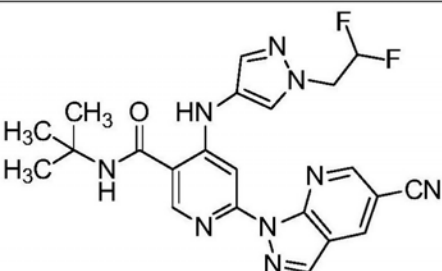
[1137]

实施例 编号	结构	HPLC Rt(min)	HPLC 条件	LCMS
372		1.63	C	477.3
373		1.44	C	533.3
374		1.33	C	512.3
375		1.34	C	514.3
376		1.00	C	503.3
377		1.26	C	512.3
378		1.35	C	510.3

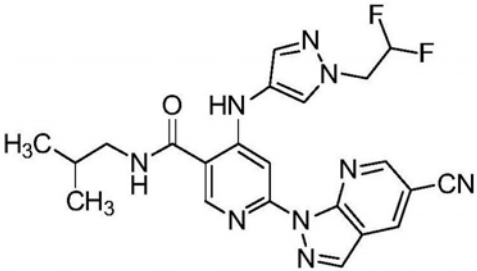
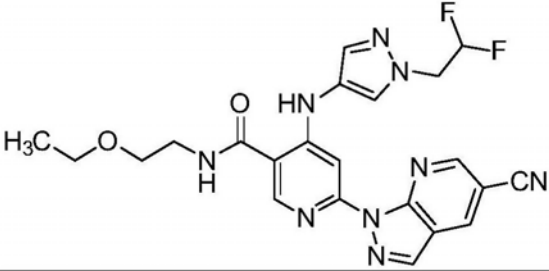
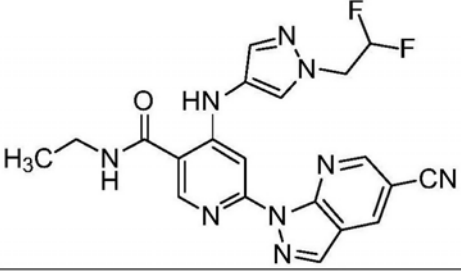
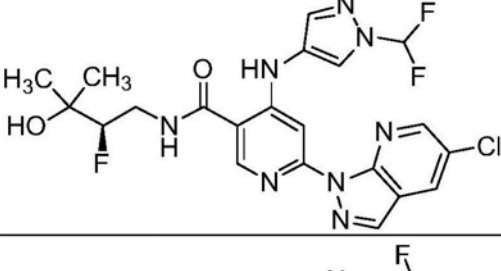
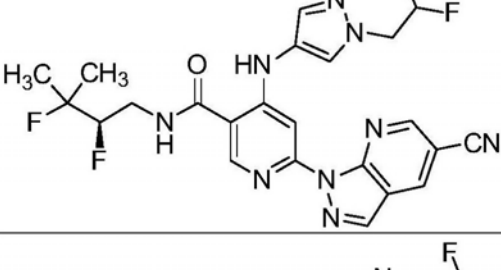
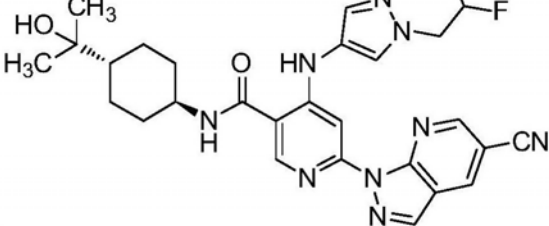
[1138]

实施例 编号	结构	HPLC Rt(min)	HPLC 条件	LCMS
	非对映异构体混合物			
379		1.48	C	558.3
	非对映异构体混合物			
380		1.36	C	492.3
381		1.55	C	501.3
382		1.64	C	501.3
383		1.67	C	491.3
384		1.31	C	507.3

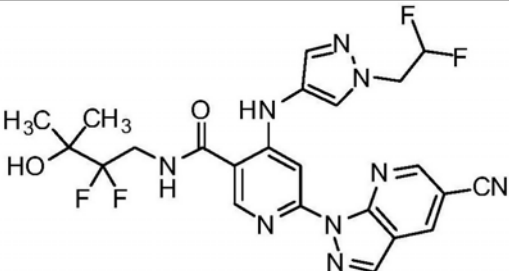
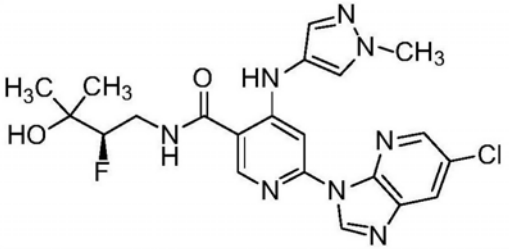
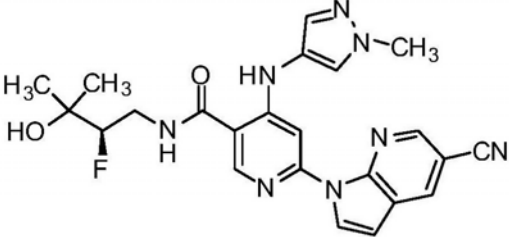
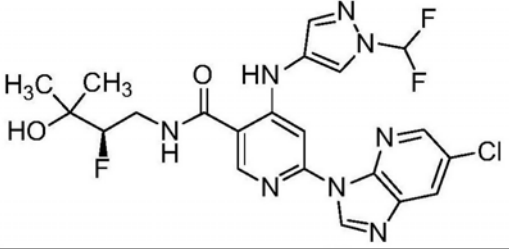
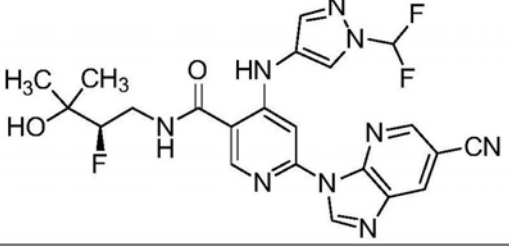
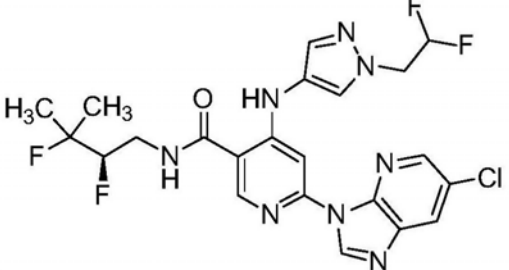
[1139]

实施例 编号	结构	HPLC Rt(min)	HPLC 条件	LCMS
385		6.39	A	526.2 (M-H)
386		7.22	A	519.2 (M-H)
387		1.06	C	464.3
388		1.33	C	452.3
389		1.13	C	452.3
390		1.26	C	466.3

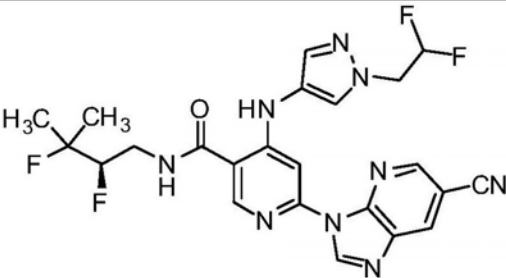
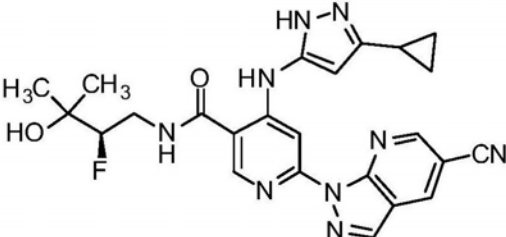
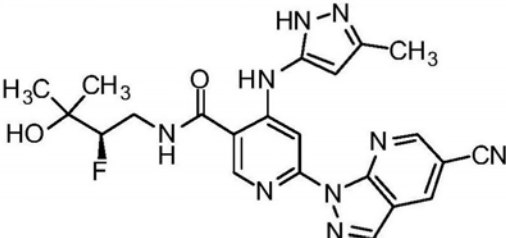
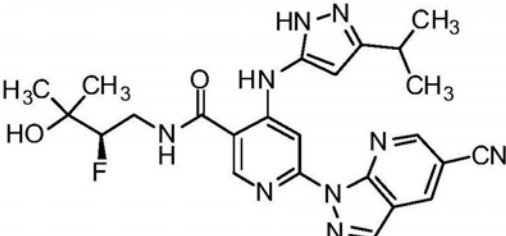
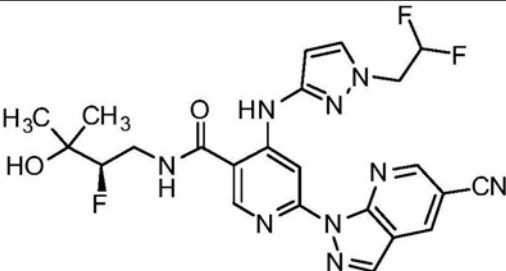
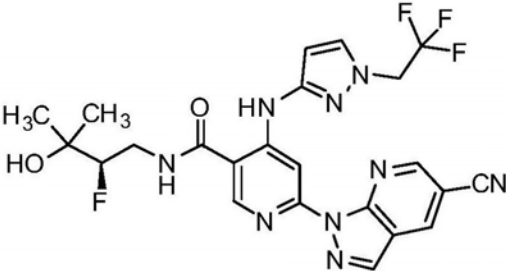
[1140]

实施例 编号	结构	HPLC Rt(min)	HPLC 条件	LCMS
391		1.48	C	466.3
392		1.27	C	482.3
393		1.00	H	438.2
394		7.75	B	507.0(M-H)
395		1.26	C	516.3
396		1.36	C	550.3

[1141]

实施例 编号	结构	HPLC Rt(min)	HPLC 条件	LCMS
397		1.23	C	532.3
398		1.29	C	473.3
399		1.32	C	463.3
400		1.66	C	509.3
401		1.43	C	500.3
402		1.80	C	525.3

[1142]

实施例 编号	结构	HPLC Rt(min)	HPLC 条件	LCMS
403		1.63	C	516.3
404		7.10	B	490.2
405		6.37	B	464.2
406		7.43	B	490.2(M-H)
407		1.32	C	514.3
408		1.38	H	532.3

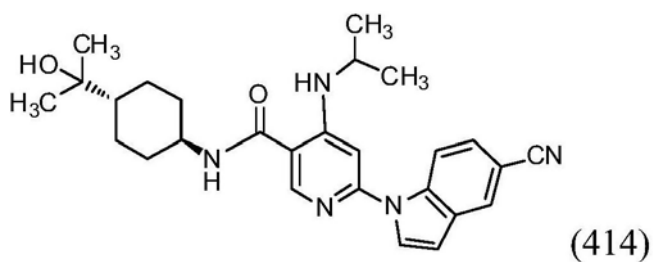
[1143]

实施例 编号	结构	HPLC Rt(min)	HPLC 条件	LCMS
409		6.52	B	464.2
410		6.65	A	528.2
411		7.11	A	546.2
412		8.23	A	526.4
413		6.65	B	478.2

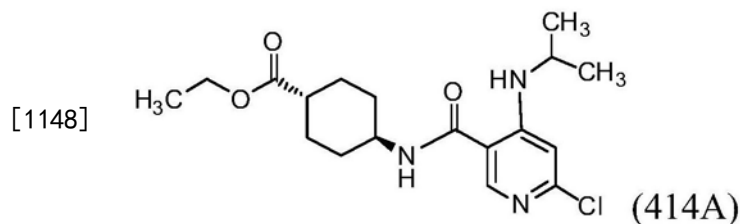
[1144] 实施例414

[1145] 6-(5-氰基-1H-吡啶-1-基)-N-((1R,4R)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺

[1146]

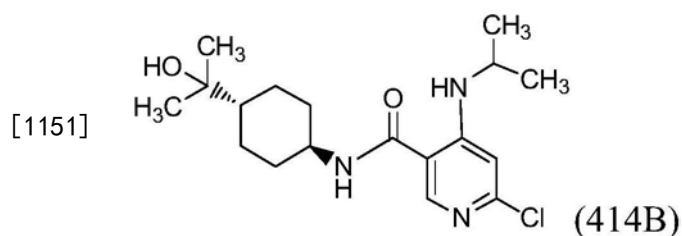


[1147] 中间体414A: (1R,4R)-4-(6-氯-4-(异丙基氨基)烟酰氨基)环己烷甲酸乙酯



[1149] 向6-氯-4-(异丙基氨基)烟酸 (0.4g, 1.86mmol) 于DMF (10mL) 中的溶液中添加HATU (1.06g, 2.8mmol)、DIPEA (1.63mL, 9.3mmol) 及 (1R,4R)-4-氨基环己烷甲酸乙酯 (0.38g, 2.24mmol)。将反应混合物于室温搅拌过夜。添加碳酸氢钠并将反应混合物用乙酸乙酯萃取 (3次)。将合并的有机萃取物用水及盐水洗涤, 随后经无水Na₂SO₄干燥。过滤并浓缩萃取物, 得到粗产物, 其经由柱色谱纯化, 得到 (1R,4R)-4-(6-氯-4-(异丙基氨基)烟酰氨基)环己烷甲酸乙酯 (0.6g, 88%产率)。此产物直接用于下一步骤。

[1150] 中间体414B: 6-氯-N-((1R,4R)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺



[1152] 于-78℃向 (1R,4R)-4-(6-氯-4-(异丙基氨基)烟酰氨基)环己烷甲酸乙酯 (0.3g, 0.816mmol) 于THF (8mL) 中的溶液中添加MeMgBr (0.816mL, 2.45mmol)。将反应混合物于室温搅拌过夜。在冰浴中冷却混合物并添加碳酸氢钠。用乙酸乙酯萃取混合物 (3次)。将合并的有机萃取物用水及盐水洗涤, 随后经无水Na₂SO₄干燥。过滤并浓缩萃取物, 得到粗产物, 其经由柱色谱纯化, 得到6-氯-N-((1R,4R)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺 (0.26g, 90%产率)。LCMS m/z/354.4 (M+H)。


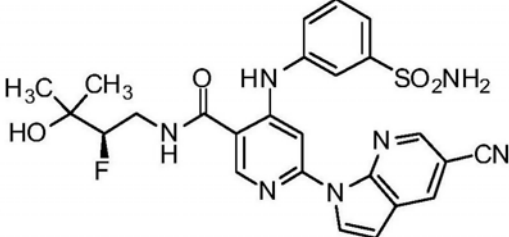
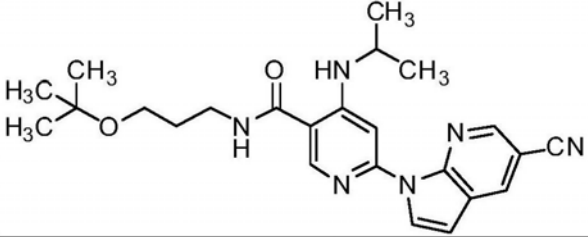
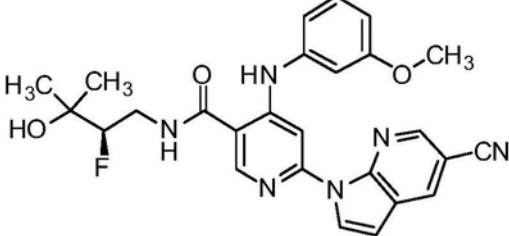
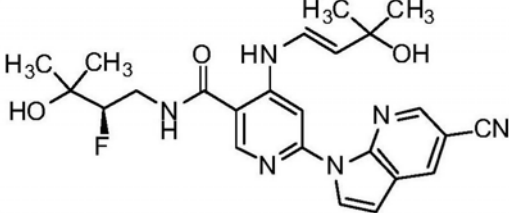
[1153] 实施例414:

[1154] 将6-氯-N-((1R,4R)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-4-(异丙基氨基)烟酰胺 (100mg, 0.283mmol)、1H-吡啶-5-甲腈 (60.3mg, 0.424mmol) 于二噁烷 (10mL) 及水 (1mL) 中的溶液用氮气吹扫2min。添加Xantphos (65.4mg, 0.113mmol)、Cs₂CO₃ (368mg, 1.130mmol) 及Pd₂(dba)₃ (104mg, 0.113mmol) 并将容器用氮气吹扫5min。密封反应混合物并于110℃加热16h。冷却混合物, 浓缩并溶解于10%MeOH/CHCl₃中。经由**CELITE**[®]过滤物质并浓缩。通过制备型TLC (50%EtOAc:PE) 纯化产物, 获得所需产物 (20mg, 14%产率)。HPLC Rt9.33min, 条件B; LCMS m/z 458.2 (M+H); ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.64-8.47 (m, 3H), 8.29 (d, J=7.5Hz, 1H), 8.25 (d, J=3.5Hz, 1H), 8.19 (d, J=1.0Hz, 1H), 7.61 (dd, J=8.8, 1.8Hz, 1H), 6.91-6.81 (m, 2H), 4.03 (s, 1H), 3.96 (d, J=7.5Hz, 1H), 3.76-3.62 (m, 1H), 1.96-1.79 (m, 4H), 1.40-1.01 (m, 17H)。

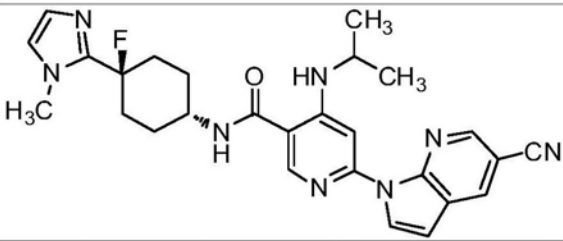
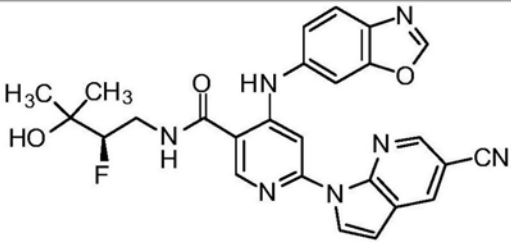
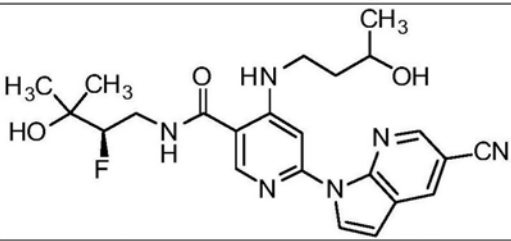
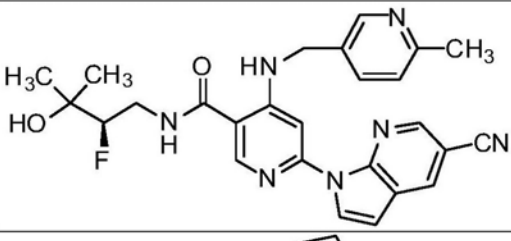
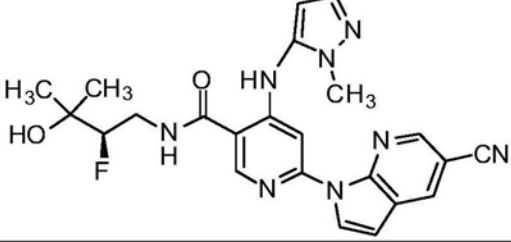
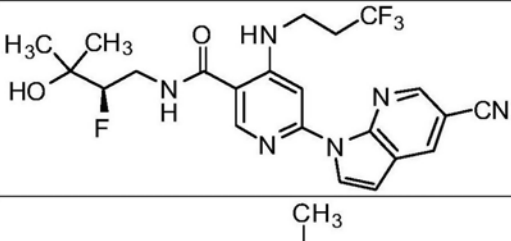
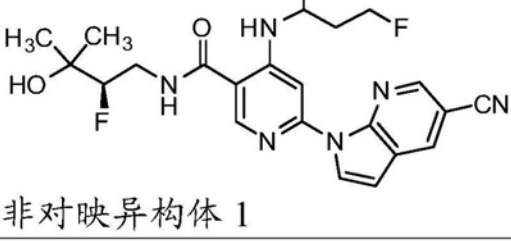
[1155] 表14中的实施例使用实施例414的通用方法使用适当的原料及胺制得。

[1156] 表14

[1157]

实施例 编号	结构	HPLC Rt(min)	HPLC 条件	LCMS
415		1.78	E	431.2
416		1.51	E	538.1
417		2.29	E	435.4
418		1.85	E	489.3
419		1.59	C	467.0

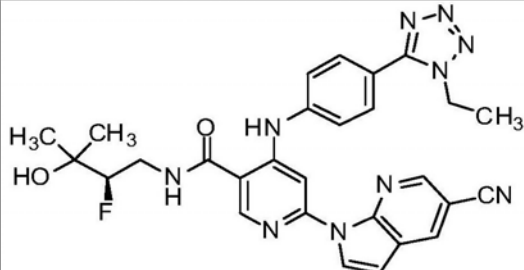
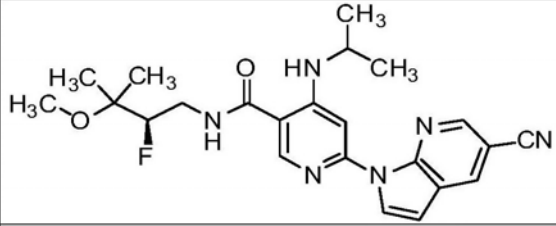
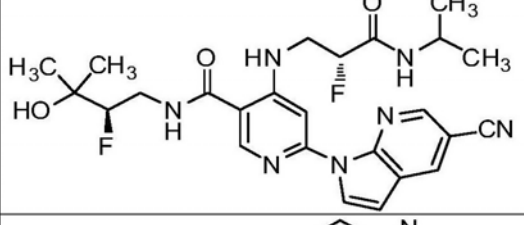
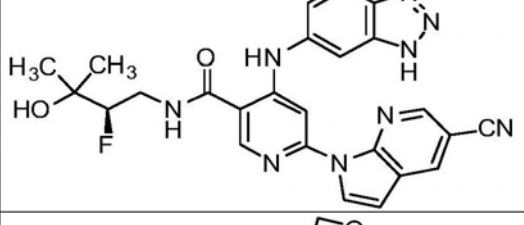
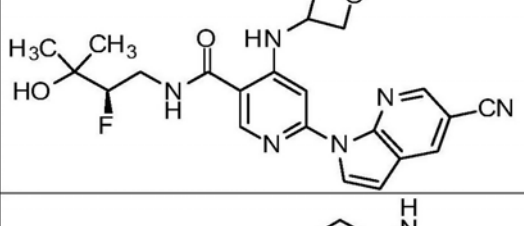
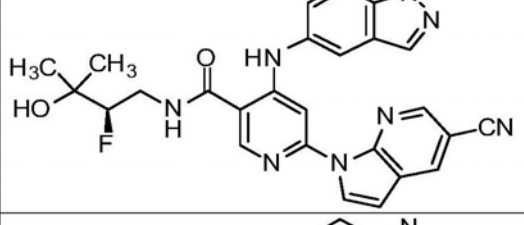
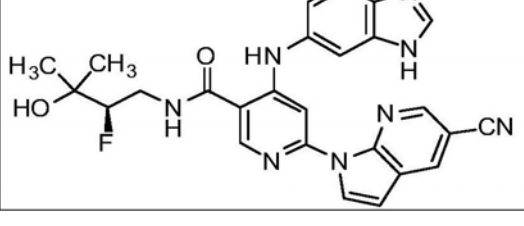
[1158]

实施例 编号	结构	HPLC Rt(min)	HPLC 条件	LCMS
420		1.29	F	501.3
421		1.69	E	500.2
422		1.30	C	455.0
423		1.35	C	489.0
424		1.39	C	463.0
425		1.45	D	479.0
426	 非对映异构体 1	8.29	A	457.2

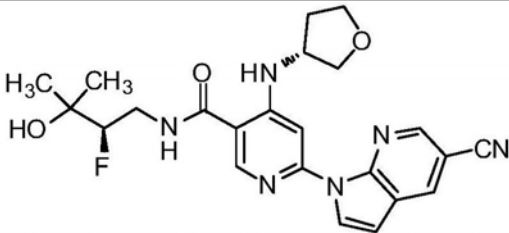
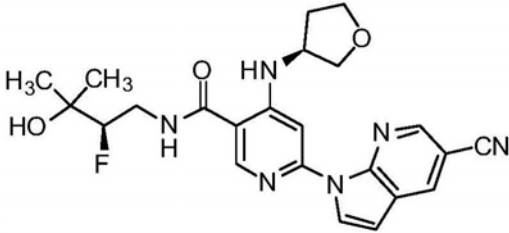
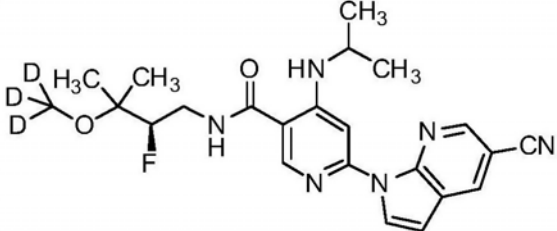
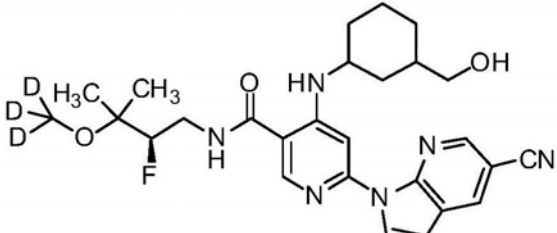
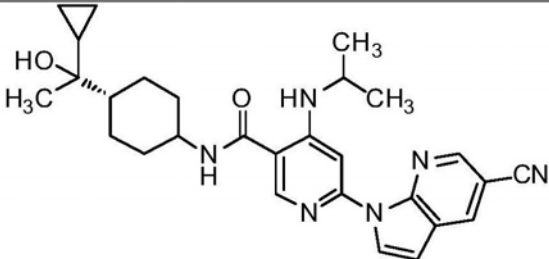
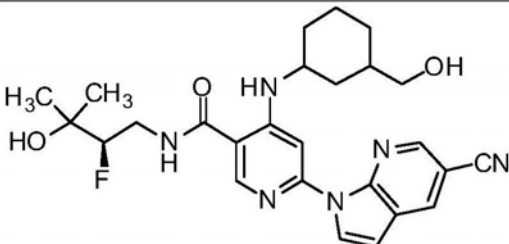
[1159]

实施例 编号	结构	HPLC Rt(min)	HPLC 条件	LCMS
427	<p>非对映异构体 2</p>	8.30	A	457.2
428		2.06	C	452.2
429		1.87	C	459.2
430		10.11	B	502.2
431		1.16	F	525.3
432		1.11	D	470.2

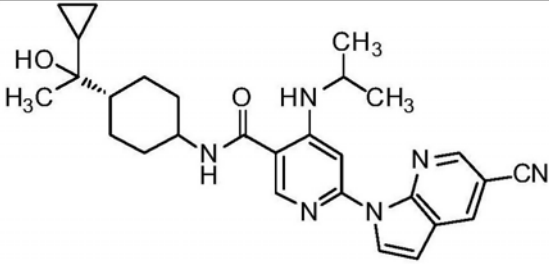
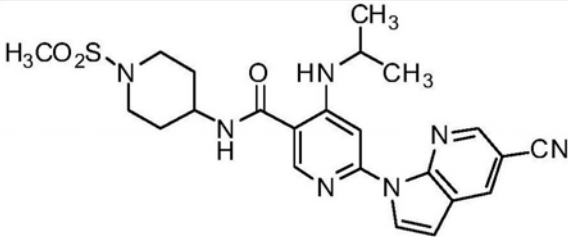
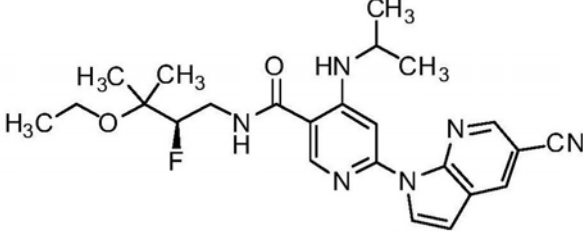
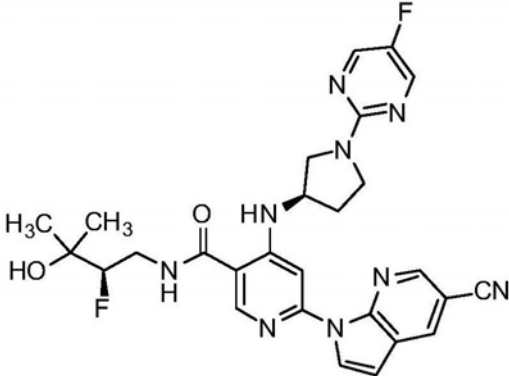
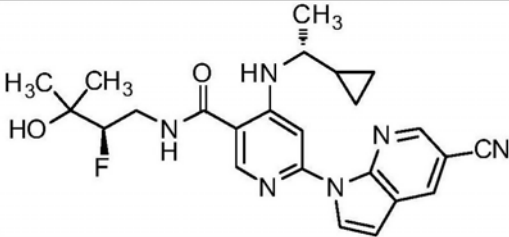
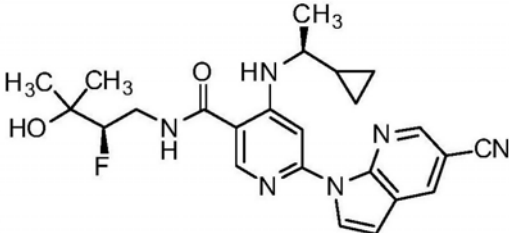
[1160]

实施例 编号	结构	HPLC Rt(min)	HPLC 条件	LCMS
433		1.95	E	555.4
434		2.01	E	439.3
435		7.51	A	514.2
436		1.27	F	500.2
437		1.4	E	439.3
438		1.37	F	499.3
439		1.22	F	499.3

[1161]

实施例 编号	结构	HPLC Rt(min)	HPLC 条件	LCMS
440		1.42	E	453.3
441		1.42	E	453.3
442		1.99	E	442.3
443	 非对映异构体 2	1.51	C	495.2
444	 对映异构体 1	2.07	C	487.2
445	 非对映异构体 1	1.51	C	495.2

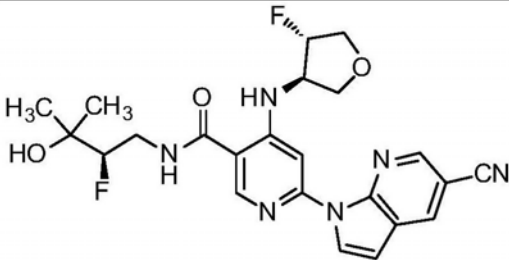
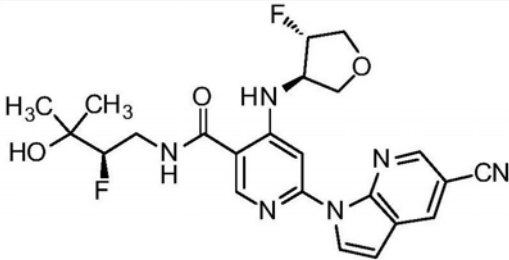
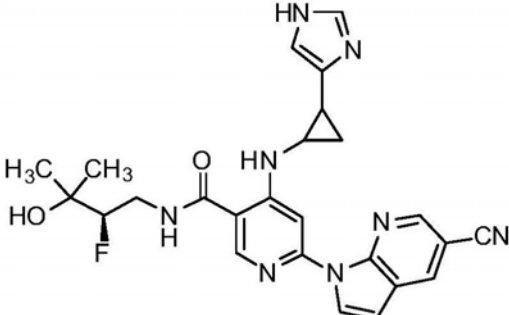
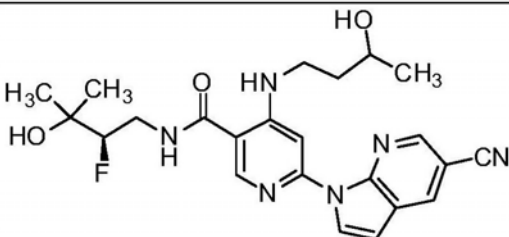
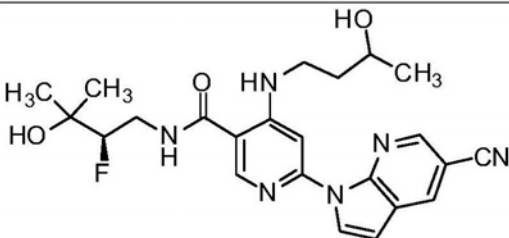
[1162]

实施例 编号	结构	HPLC Rt(min)	HPLC 条件	LCMS
446	 对映异构体 2	2.13	C	487.2
447		1.78	E	482.3
448		2.22	E	453.4
449		1.55	D	548.2
450		1.93	E	451.3
451		1.87	E	451.3

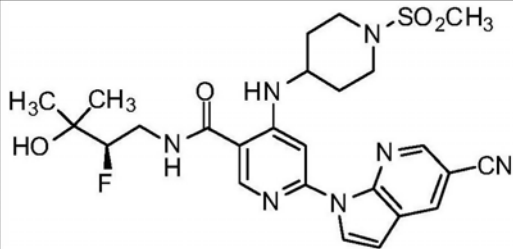
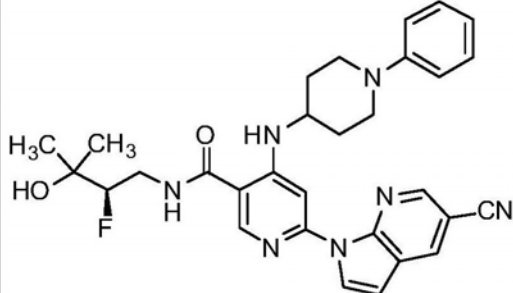
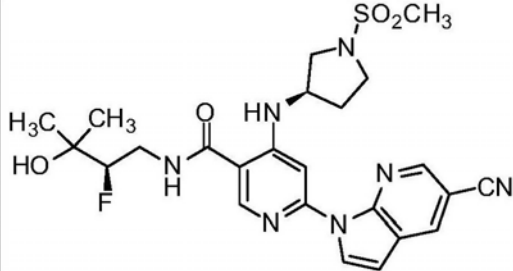
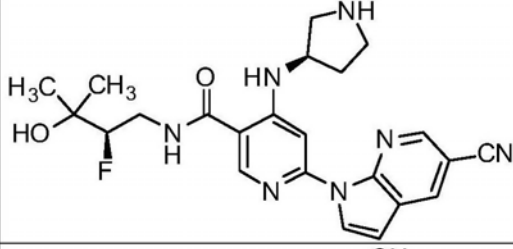
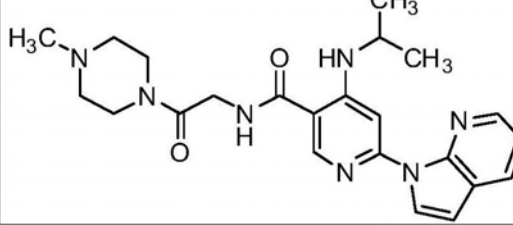
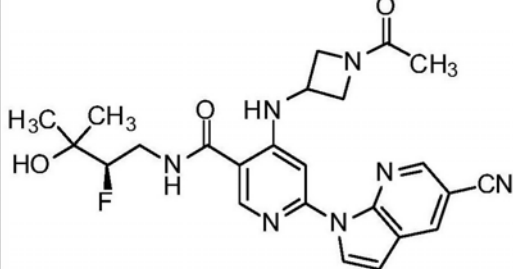
[1163]

实施例 编号	结构	HPLC Rt(min)	HPLC 条件	LCMS
452		7.91	A	513.2
453		7.57	A	440.2
454	 非对映异构体 1	10.47	A	467.2
455		11.45	B	469.2
456		11.44	B	469.2
457		1.63	D	538.2

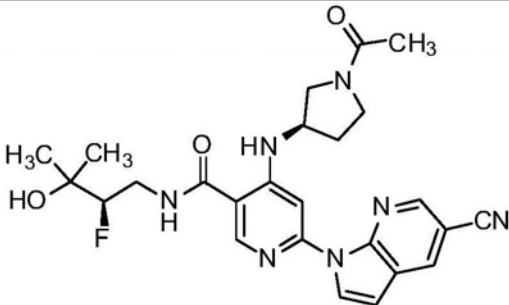
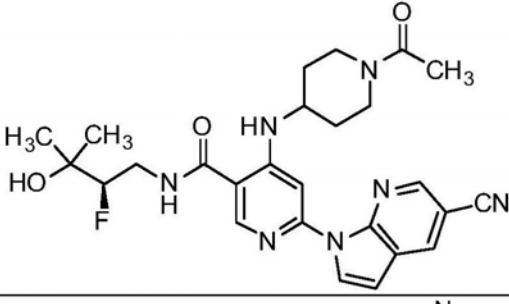
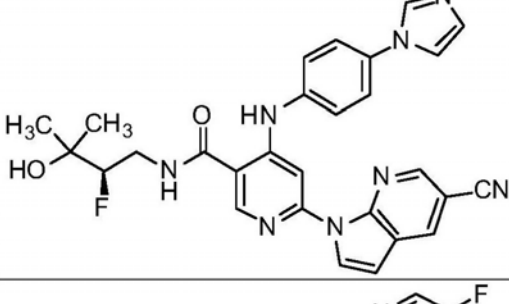
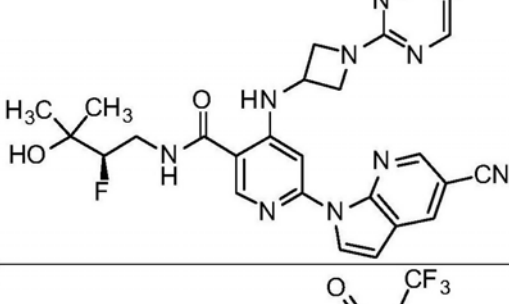
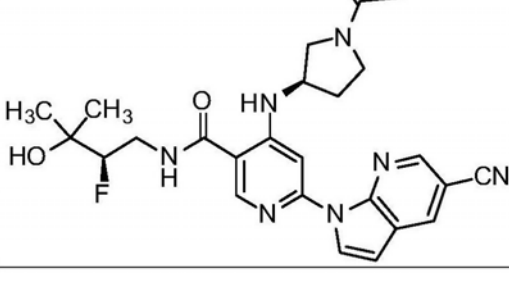
[1164]

实施例 编号	结构	HPLC Rt(min)	HPLC 条件	LCMS
458	 非对映异构体 1	8.26	B	471.2
459	 非对映异构体 2	8.25	B	471.2
460	 非对映异构体混合物	10.84	A	489.2
461	 非对映异构体 1	6.47	B	455.2
462	 非对映异构体 2	6.47	B	455.2

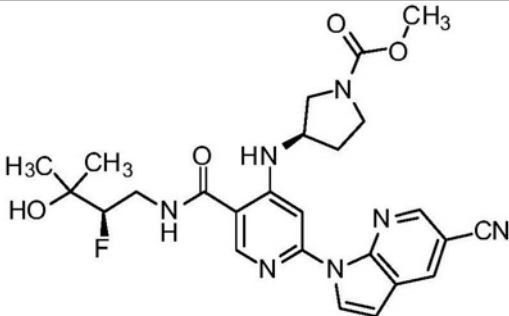
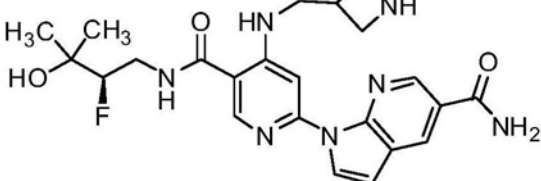
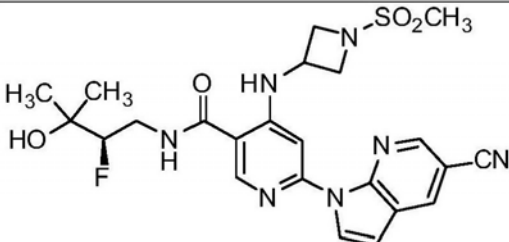
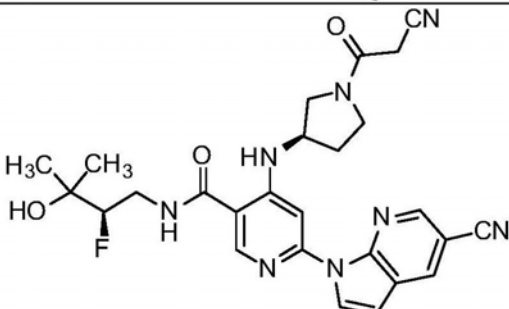
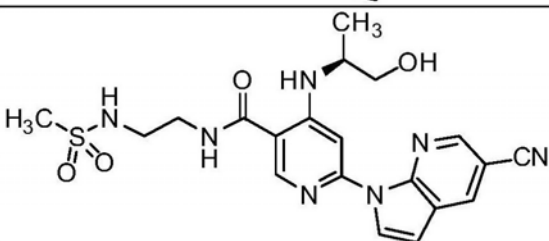
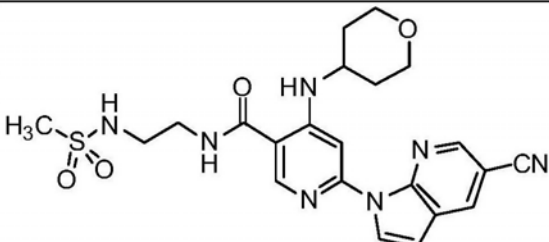
[1165]

实施例 编号	结构	HPLC Rt(min)	HPLC 条件	LCMS
463		1.43	F	544.3
464		2.14	E	542.3
465		1.15	D	530.0
466		0.83	D	452.0
467		1.49	C	461.2
468		1.03	D	480.0

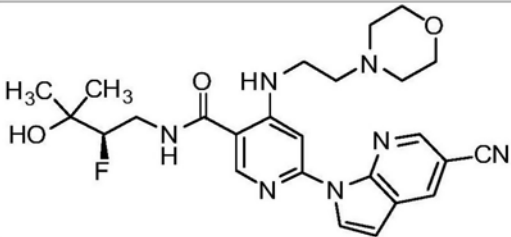
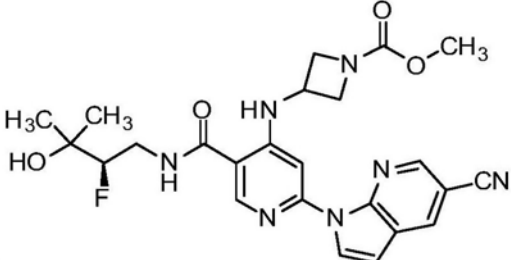
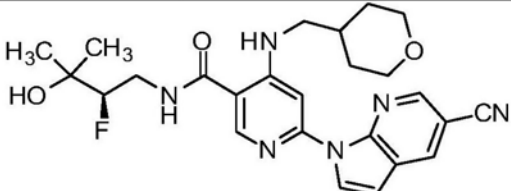
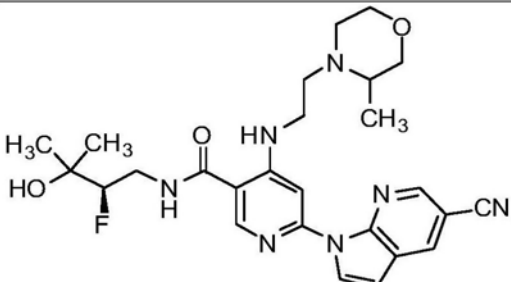
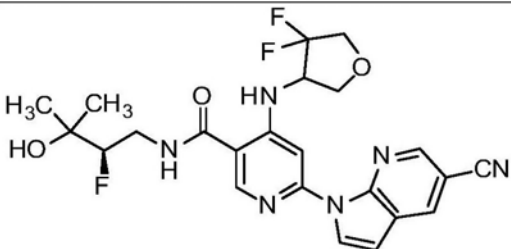
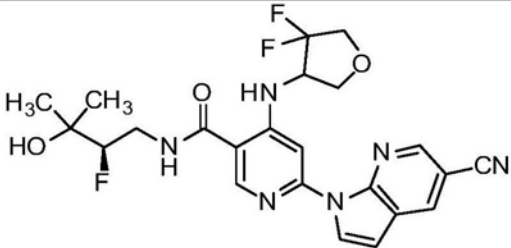
[1166]

实施例 编号	结构	HPLC Rt(min)	HPLC 条件	LCMS
469		1.00	D	494.2
470		1.31	E	508.3
471		1.49	E	525.3
472		1.38	D	534.2
473		1.23	D	562.0

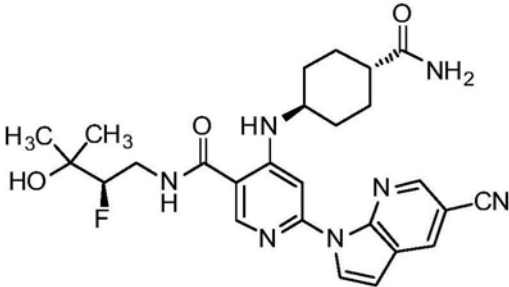
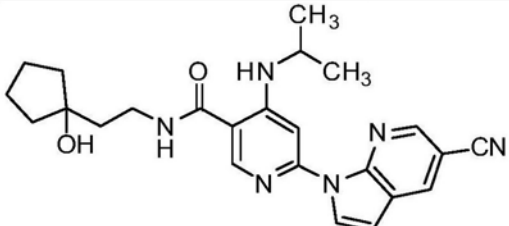
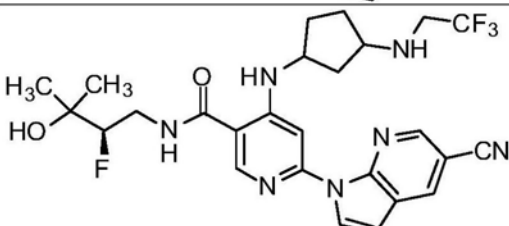
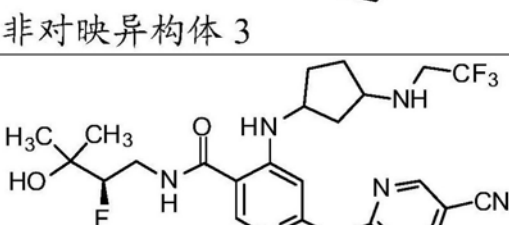
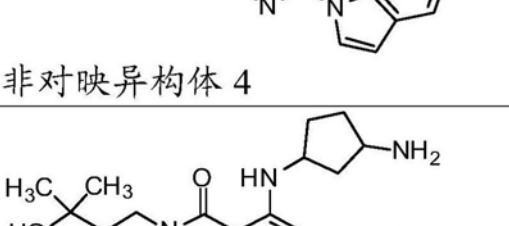
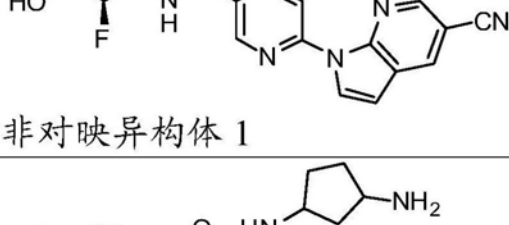
[1167]

实施例 编号	结构	HPLC Rt(min)	HPLC 条件	LCMS
474		1.18	D	510.0
475		0.92	D	488.2(M+H ₂ O)
476		1.28	C	516.0
477		1.21	C	519.0
478		10.77	A	458.2
479		6.84	A	484.2

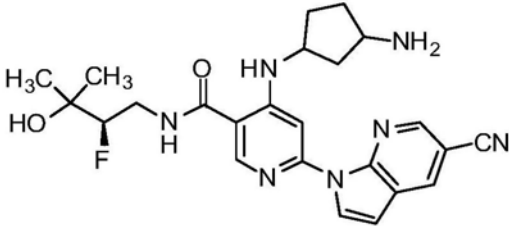
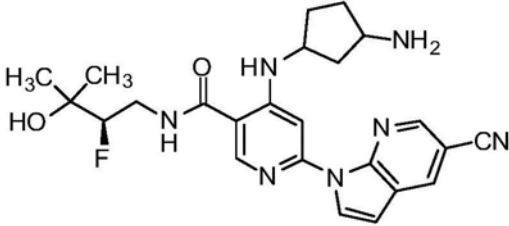
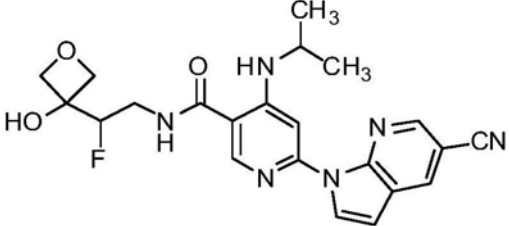
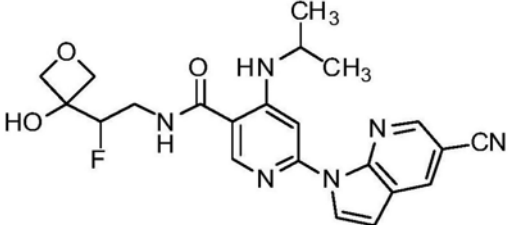
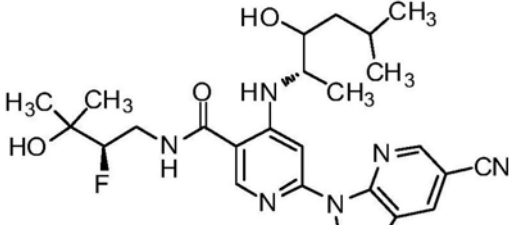
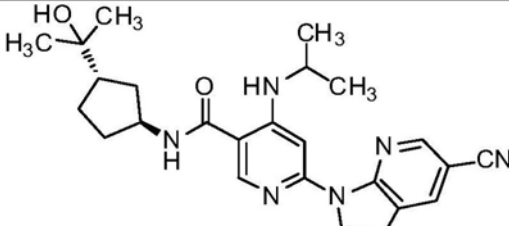
[1168]

实施例 编号	结构	HPLC Rt(min)	HPLC 条件	LCMS
480		1.35	E	496.3
481		1.21	D	496.0
482		1.61	E	481.3
483	 非对映异构体混合物	1.61	E	510.3
484	 非对映异构体 1	9.55	A	489.2
485	 非对映异构体 2	9.55	A	489.2

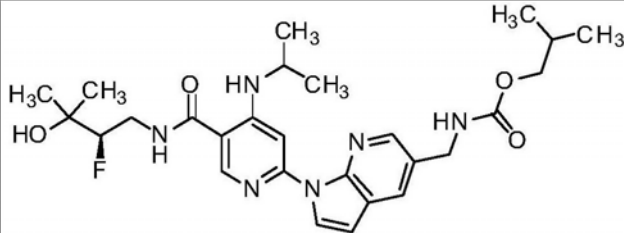
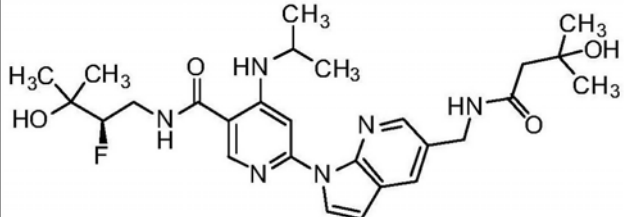
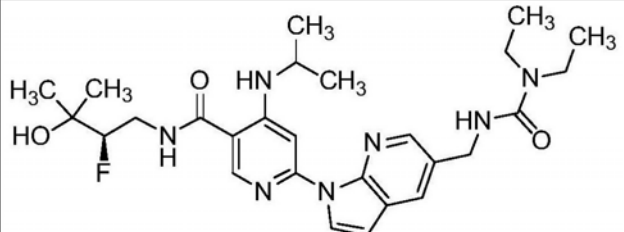
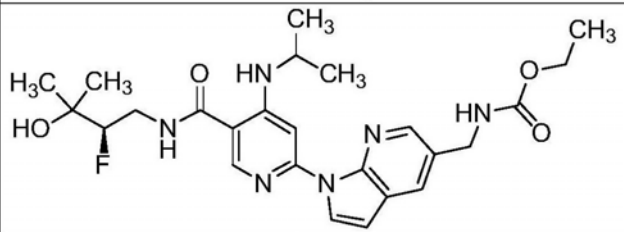
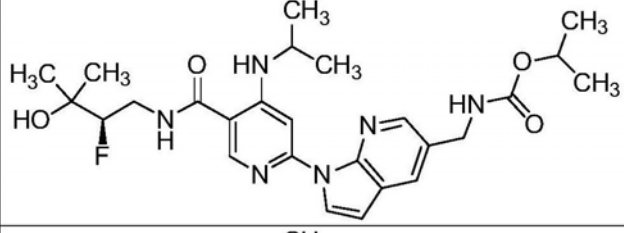
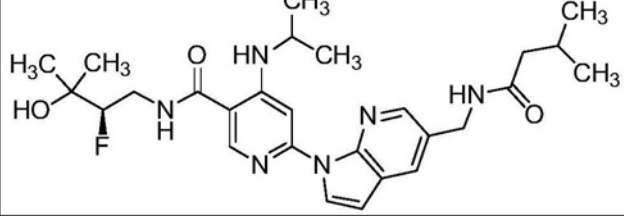

[1169]

实施例 编号	结构	HPLC Rt(min)	HPLC 条件	LCMS
486		1.17	C	508.2
487		2.00	E	433.3
488	 <p>非对映异构体 3</p>	5.84	A	548.2
489	 <p>非对映异构体 4</p>	5.84	A	548.2
490	 <p>非对映异构体 1</p>	6.28	B	467.2
491	 <p>非对映异构体 2</p>	6.28	B	467.2

[1170]

实施例 编号	结构	HPLC Rt(min)	HPLC 条件	LCMS
492	 <p>非对映异构体 3</p>	6.55	B	467.2
493	 <p>非对映异构体 4</p>	6.53	B	467.2
494	 <p>对映异构体 1</p>	1.65	E	439.2
495	 <p>对映异构体 2</p>	1.65	E	439.2
496	 <p>非对映异构体 2</p>	8.41	A	497.4
497		1.88	E	447.3

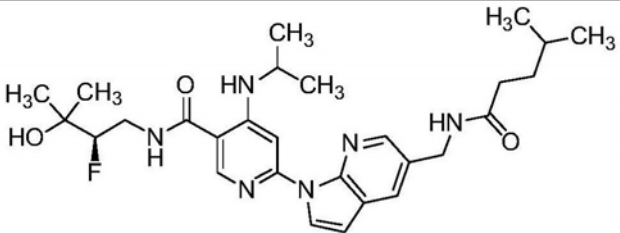
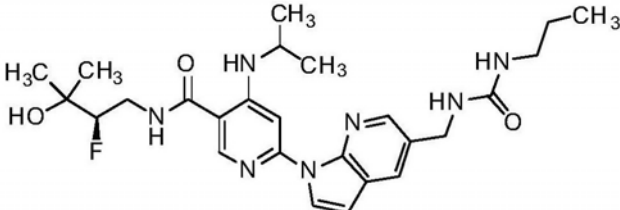
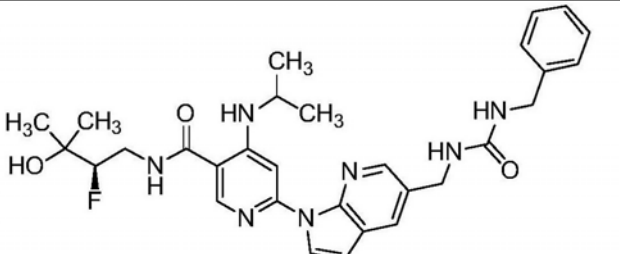
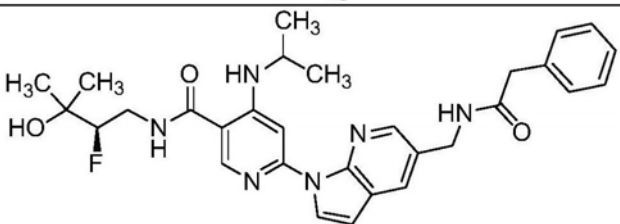
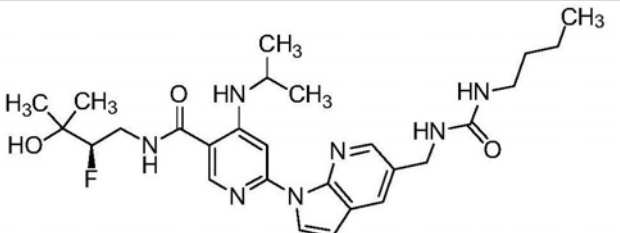
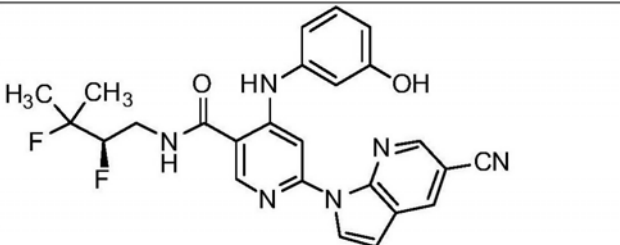
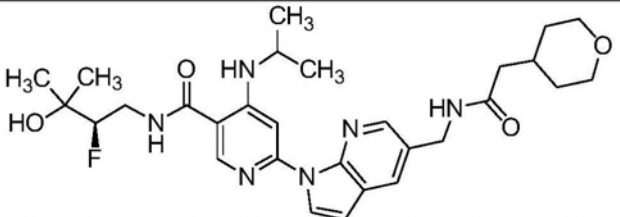
[1171]

实施例 编号	结构	HPLC Rt(min)	HPLC 条件	LCMS
498		2.02	E	529.4
499		1.50	E	529.4
500		1.55	E	528.4
501		1.76	E	501.3
502		1.74	E	515.3
503		1.27	F	513.3
504		1.75	E	539.3

[1172]

实施例 编号	结构	HPLC Rt(min)	HPLC 条件	LCMS
505		1.15	F	497.3
506		1.56	E	443.2
507		1.57	E	443.3
508		1.89	E	515.4
509		1.53	E	495.3
510		1.65	E	499.4
511		2.00	E	553.4

[1173]

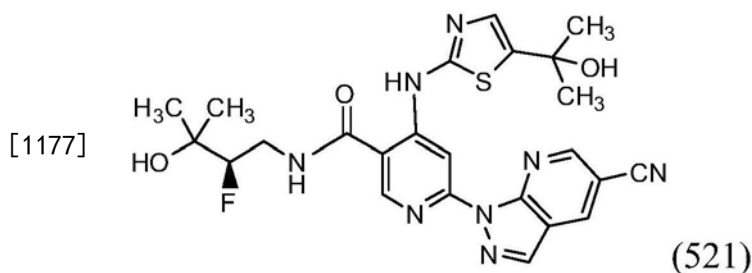
实施例 编号	结构	HPLC Rt(min)	HPLC 条件	LCMS
512		1.88	E	527.3
513		1.60	E	514.3
514		1.74	E	562.4
515		1.79	E	547.4
516		1.71	E	528.4
517		1.84	E	477.2
518		1.57	E	555.4

[1174]

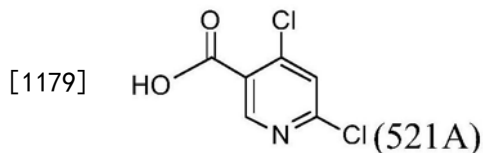
实施例 编号	结构	HPLC Rt(min)	HPLC 条件	LCMS
519		1.75	E	527.3
520		1.48	E	527.3

[1175] 实施例521

[1176] (R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((5-(2-羟基丙-2-基)噻唑-2-基)氨基)烟酰胺

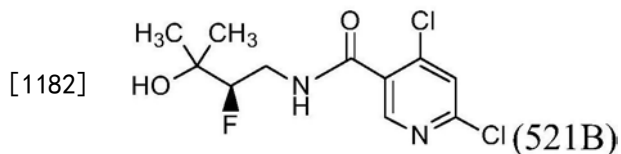


[1178] 中间体521A:4,6-二氯烟酸



[1180] 向4,6-二氯烟酸乙酯 (8g, 36.4mmol) 于THF (50mL)、乙醇 (25mL) 及水 (25mL) 中的溶液中添加LiOH (2.61g, 109mmol)。将混合物于25℃搅拌2小时。浓缩反应混合物以除去溶剂。将残余物溶解于水中并用1.5N HCl酸化至中性pH。过滤析出的固体并用水 (2×30mL) 洗涤。干燥固体, 得到4,6-二氯烟酸 (6.5g, 83%产率)。LCMS 194.1 (M+2); ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.80 (s, 1H), 7.93 (s, 1H)。

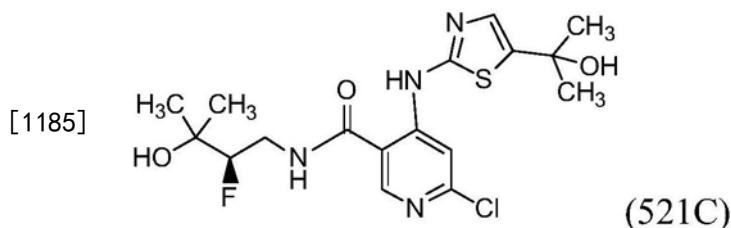
[1181] 中间体521B: (R)-4,6-二氯-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺



[1183] 于0℃向4,6-二氯烟酸(5g, 26.0mmol)于二氯甲烷(30mL)中的溶液中添加(R)-4-氨基-3-氟-2-甲基丁-2-醇(3.16g, 26.0mmol)及TEA(18.15mL, 130mmol), 然后于相同温度添加1-丙烷膦酸环状酸酐(50%于乙酸乙酯中)(24.86g, 78mmol)。将反应混合物于25℃搅

拌16h。随后用二氯甲烷稀释混合物且用水及盐水溶液洗涤有机层。经无水Na₂SO₄干燥有机层,过滤并浓缩。经由柱色谱(40%EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到(R)-4,6-二氯-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(3.6g,46%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO) δ =8.98-8.81(m,1H),8.48(s,1H),7.92(s,1H),4.85(s,1H),4.46-4.33(m,1H),4.30-4.20(m,1H),3.89-3.66(m,2H),1.17(dd,J=7.5,1.5Hz,9H);LCMS 297.2(M+2)。

[1184] 中间体521C:(R)-6-氯-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((5-(2-羟基丙-2-基)噻唑-2-基)氨基)烟酰胺



[1186] 向(R)-4,6-二氯-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(1g,3.39mmol)于DMF(15mL)中的溶液中添加2-(2-氨基噻唑-5-基)丙-2-醇(0.643g,4.07mmol)及Cs₂CO₃(2.208g,6.78mmol)。将反应混合物于60℃搅拌2h。随后浓缩反应混合物并分配在EtOAc与水之间。分离各层,经无水Na₂SO₄干燥有机层,过滤并浓缩。经由柱色谱纯化粗品,得到(R)-6-氯-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((5-(2-羟基丙-2-基)噻唑-2-基)氨基)烟酰胺(0.45g,31%产率)。LCMS417.0(M+H)。

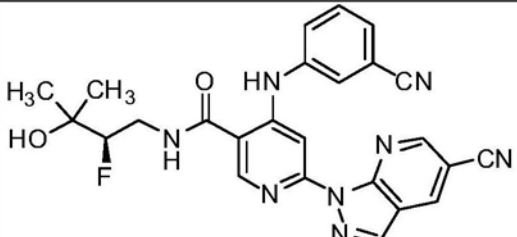
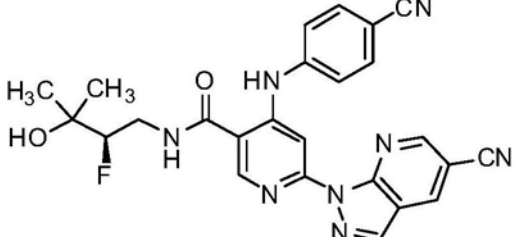
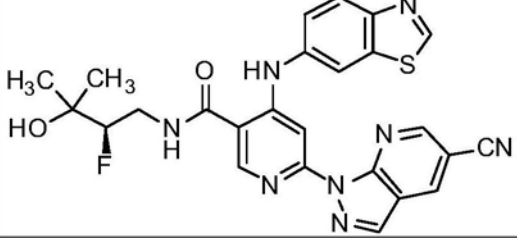
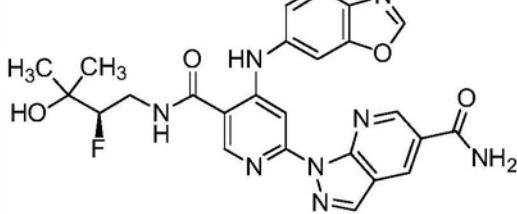
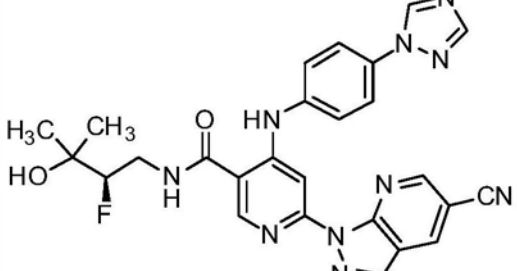
[1187] 实施例521:

[1188] 向(R)-6-氯-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((5-(2-羟基丙-2-基)噻唑-2-基)氨基)烟酰胺(0.1g,0.240mmol)于1,4-二噁烷(10mL)中的溶液中添加3a,7a-二氢-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(0.035g,0.240mmol)及Xantphos(0.056g,0.096mmol)。使混合物脱气10min。添加K₂CO₃(0.133g,0.959mmol)及Pd₂(dba)₃(0.088g,0.096mmol)。使混合物脱气15min,随后于110℃加热16小时。冷却反应混合物并经由**CELITE**[®]过滤并浓缩以除去溶剂。经由Combiflash(硅胶)纯化粗物质,随后通过制备型HPLC纯化,得到白色固体(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((5-(2-羟基丙-2-基)噻唑-2-基)氨基)烟酰胺(8mg,6%产率)。HPLC Rt7.10,条件B;LCMS 525.2(M+H);¹H NMR(400MHz,DMSO) δ =12.10-11.80(m,1H),9.29-9.14(m,1H),9.11-9.06(m,1H),9.06-9.02(m,1H),8.92-8.87(m,1H),8.73-8.68(m,1H),7.66-7.62(m,1H),7.32-7.19(m,1H),7.08-6.94(m,1H),5.64-5.52(m,1H),4.92-4.85(m,1H),4.54-4.32(m,1H),3.93-3.72(m,1H),3.57-3.42(m,1H),1.53(s,6H),1.24-1.16(m,6H)。

[1189] 表15中的实施例使用实施例521的通用方法使用适当的原料及胺制得。

[1190] 表15

[1191]

实施例 编号	结构	HPLC Rt(min)	HPLC 条件	LCMS
522		1.5	E	485.3
523		8.57	A	483.2
524		1.31	E	517.2
525		1.05	E	519.3
526		1.24	E	527.3

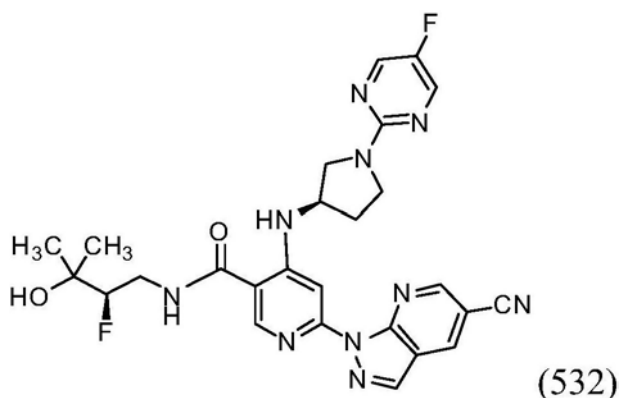
[1192]

实施例 编号	结构	HPLC Rt(min)	HPLC 条件	LCMS
527		1.26	E	542.3
528		8.71	A	503.2
529		1.51	E	544.2
530		7.28	A	482.2
531		7.17	A	540.2

[1193] 实施例532

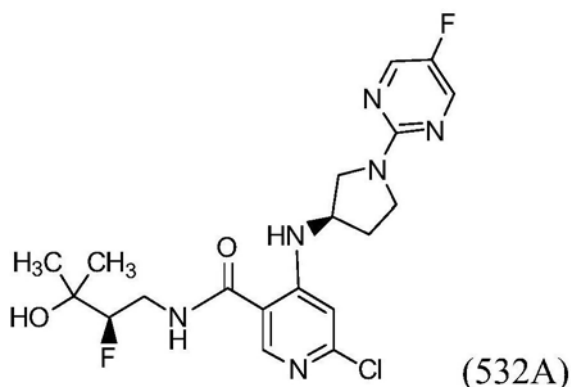
[1194] 6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)吡咯烷-3-基)氨基)烟酰胺

[1195]



[1196] 中间体532A:6-氯-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)吡咯烷-3-基)氨基)烟酰胺

[1197]



[1198] 向(R)-4,6-二氯-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)烟酰胺(300mg,1.02mmol)于DMA(5mL)中的搅拌溶液中添加(R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)吡咯烷-3-胺(222mg,1.22mmol)及DIPEA(0.178mL,1.02mmol)。将反应混合物于130℃加热2小时。随后冷却混合物且浓缩。将残余物分配在EtOAc与水之间。分离各层并将有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到粗6-氯-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)吡咯烷-3-基)氨基)烟酰胺(200mg,45%产率)。LCMS 441.4 (M+H)。

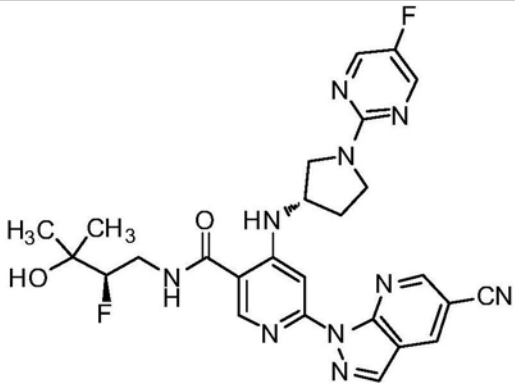
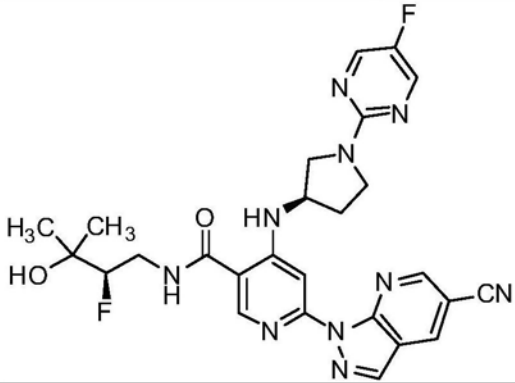
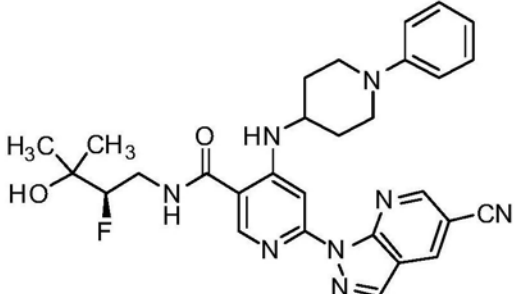
[1199] 实施例532:

[1200] 将6-氯-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)吡咯烷-3-基)氨基)烟酰胺(65mg,0.147mmol)、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(21.25mg,0.147mmol)、Xantphos(85mg,0.147mmol)及Na₂CO₃(46.9mg,0.442mmol)于1,4-二噁烷(8mL)中的搅拌溶液利用氮气脱气5min,随后添加Pd₂(dba)₃(67.5mg,0.074mmol)。将混合物进一步用氮气脱气5min,随后将反应混合物于110℃在密封管中加热12小时。将混合物冷却至室温,过滤并经由制备型HPLC直接纯化,得到6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)吡咯烷-3-基)氨基)烟酰胺(9mg,11%产率)。HPLC Rt 1.14min,条件D;LCMS 549.2 (M+H);¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 9.08-9.02(m,2H),8.90-8.82(m,2H),8.70-8.64(m,2H),8.46(s,2H),7.47(s,1H),4.83(s,1H),4.47-4.25(m,2H),3.93(dd,J=11.5,6.0Hz,1H),3.81-3.56(m,3H),3.54-3.35(m,2H),2.48-2.36(m,1H),2.10(dd,J=12.3,7.3Hz,1H),1.16(dd,J=6.3,1.3Hz,6H)。

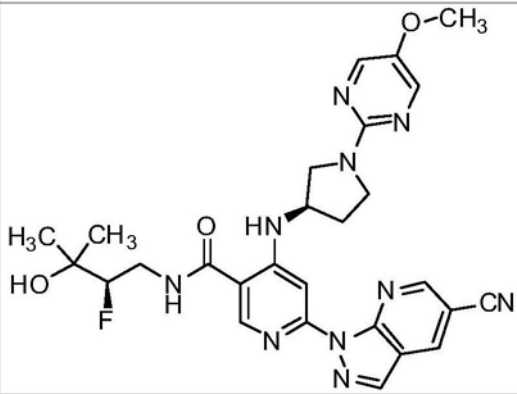
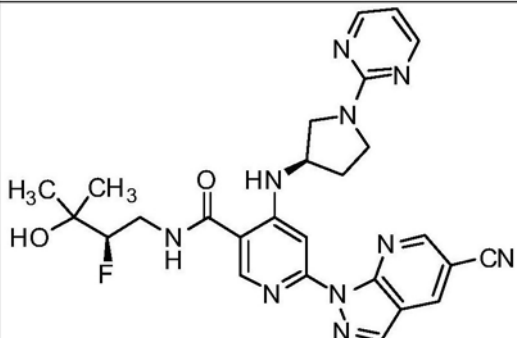
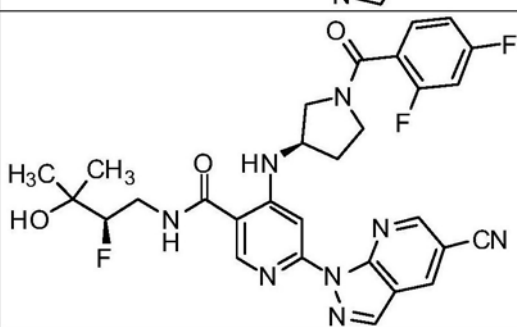
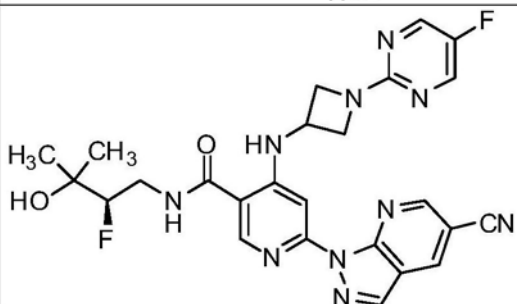
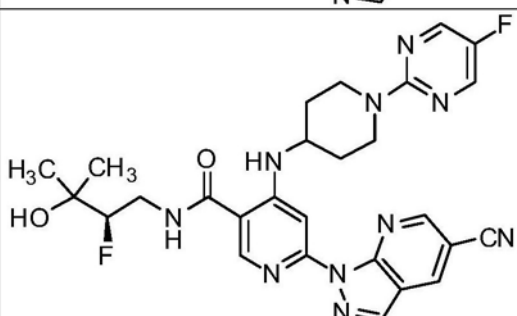
[1201] 表16中的实施例使用实施例532的通用方法使用适当的原料及胺制得。

[1202] 表16

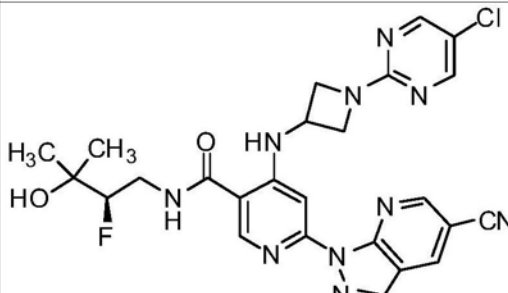
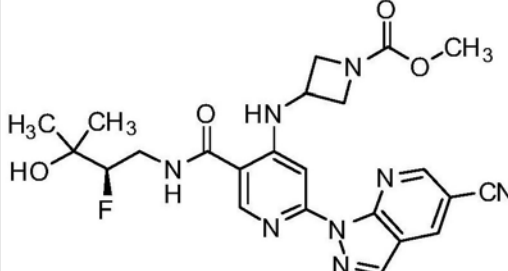
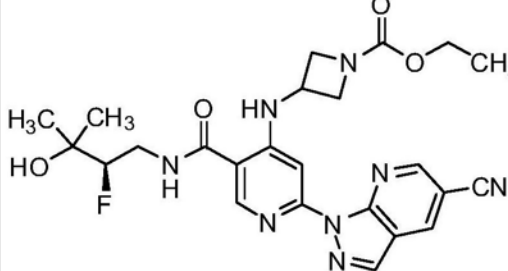
[1203]

实施例 编号	结构	HPLC Rt(min)	HPLC 条件	LCMS
533		1.17	D	549.2
534		1.55	D	548.2
535		1.80	E	543.4

[1204]

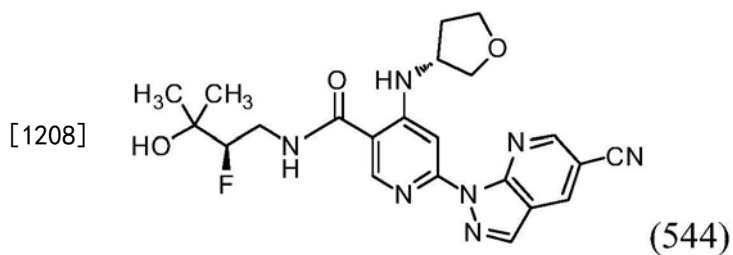
实施例 编号	结构	HPLC Rt(min)	HPLC 条件	LCMS
536		6.77	B	561.2
537		5.82	B	531.3
538		1.30	C	593.2
539		1.20	D	535.2
540		7.64	A	563.2

[1205]

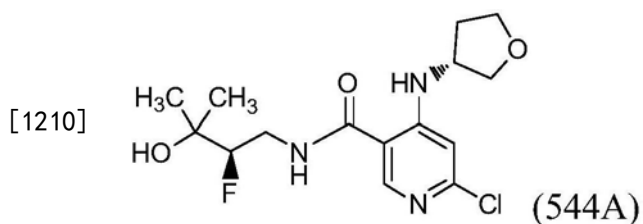
实施例 编号	结构	HPLC Rt(min)	HPLC 条件	LCMS
541		1.21	D	551.3
542		0.92	D	497.3
543		1.04	D	511.3

[1206] 实施例544

[1207] 6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((R)-四氢呋喃-3-基)氨基)烟酰胺TFA盐



[1209] 中间体544A:6-氯-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((R)-四氢呋喃-3-基)氨基)烟酰胺



[1211] 在适于加热的小瓶中于室温在搅拌下将(R)-4,6-二氯-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基

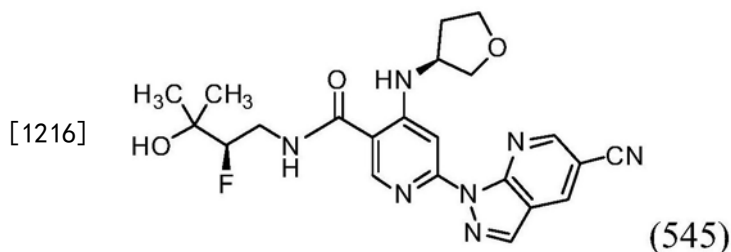
丁基)烟酰胺(150mg, 0.51mmol)、(R)-四氢呋喃-3-胺HCl(62.8mg, 0.51mmol)及许尼希碱(0.266mL, 1.53mmol)溶解于DMF(5mL)中,随后于120℃加热18h。将反应混合物浓缩并经由制备型HPLC直接纯化,得到棕褐色固体6-氯-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((R)-四氢呋喃-3-基)氨基)烟酰胺(127mg, 69%产率)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.77(t, J=5.5Hz, 1H), 8.67(d, J=7.0Hz, 1H), 8.40(s, 1H), 6.76(s, 1H), 4.81(s, 1H), 4.38(dd, J=9.5, 2.0Hz, 0.5H), 4.28-4.16(m, 1.5H), 3.87-3.77(m, 2H), 3.77-3.67(m, 1.5H), 3.66-3.58(m, 0.5H), 3.56(dd, J=9.0, 2.9Hz, 1H), 3.45-3.32(m, 1H), 2.32-2.20(m, 1H), 1.79-1.69(m, 1H), 1.14(dd, J=6.2, 1.1Hz, 6H)。

[1212] 实施例544:

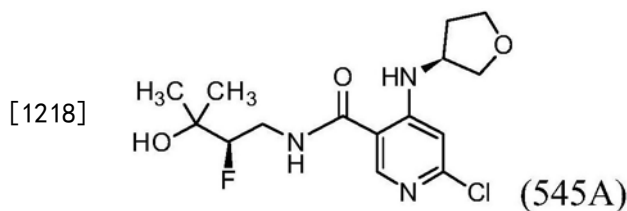
[1213] 在适于加热的小瓶中利用鼓吹氮气使6-氯-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((R)-四氢呋喃-3-基)氨基)烟酰胺(30mg, 0.087mmol)、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(15.01mg, 0.104mmol)及磷酸钾(55.3mg, 0.260mmol)于二噁烷(2mL)中的混合物脱气5分钟。在另一个密封小瓶中将Pd₂(dba)₃(3.97mg, 4.34μmol)及四甲基t-Bu XPhos(5.00mg, 10.41μmol)于5:1甲苯/二噁烷(0.2mL)中的经脱气的搅拌混合物于120℃加热5分钟。冷却至室温后,将此溶液转移至含有反应混合物的小瓶。密封小瓶并将反应混合物于80℃加热4小时,随后于室温搅拌过夜。过滤混合物并在高真空下浓缩滤液。经由制备型HPLC直接纯化残余物,得到6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((R)-四氢呋喃-3-基)氨基)烟酰胺TFA盐(37mg, 76%产率)。HPLC Rt 1.11min, 条件E; LCMS 454.3(M+H); LCMS 346.1(M+H); ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ9.09(s, 1H), 9.04(s, 1H), 8.93(m, 1H), 8.70(s, 1H), 8.67(s, 1H), 7.48(s, 1H), 4.43(d, J=8.1Hz, 1H), 4.33(d, J=8.1Hz, 1H), 4.26(br. s., 1H), 3.94(dd, J=9.1, 5.4Hz, 1H), 3.88(q, J=7.5Hz, 1H), 3.82-3.74(m, 2H), 3.69(d, J=6.4Hz, 1H), 3.48-3.35(m, 1H), 2.41-2.31(m, 1H), 1.94-1.82(m, 1H), 1.18(d, J=7.1Hz, 6H)。

[1214] 实施例545

[1215] 6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((S)-四氢呋喃-3-基)氨基)烟酰胺TFA盐



[1217] 中间体545A: 6-氯-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((S)-四氢呋喃-3-基)氨基)烟酰胺



[1219] 在适于加热的小瓶中于室温在搅拌下将(R)-4,6-二氯-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基

丁基) 烟酰胺 (150mg, 0.508mmol)、(S)-四氢呋喃-3-胺HCl (62.8mg, 0.508mmol) 及许尼希碱 (0.266mL, 1.525mmol) 溶解于DMF (5mL) 中, 随后于120℃加热过夜。冷却反应混合物并真空除去DMF, 得到粗固体, 其经由柱色谱纯化, 得到棕褐色固体6-氯-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((S)-四氢呋喃-3-基) 氨基) 烟酰胺 (112mg, 61% 产率)。LCMS 346.1 (M+H); ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.77 (t, J=5.6Hz, 1H), 8.67 (d, J=7.0Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.37 (dd, J=9.4, 1.9Hz, 0.5H), 4.28-4.16 (m, 1.5H), 3.88-3.77 (m, 2H), 3.76-3.67 (m, 2H), 3.62 (dd, J=14.5, 3.3Hz, 1H), 3.55 (dd, J=9.2, 2.9Hz, 1H), 3.42-3.32 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H), 1.79-1.69 (m, 1H), 1.14 (dd, J=5.9, 1.1Hz, 6H)。

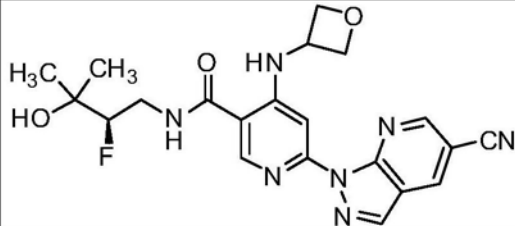
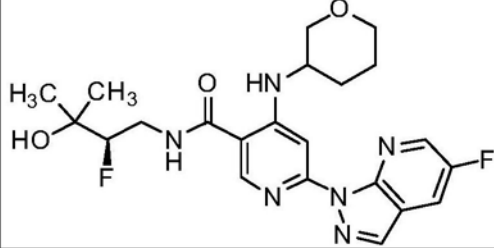
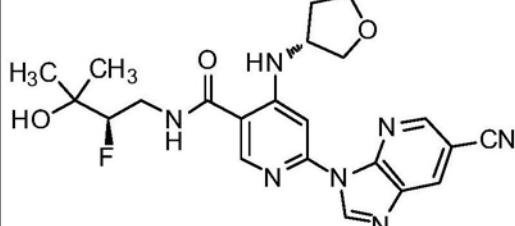
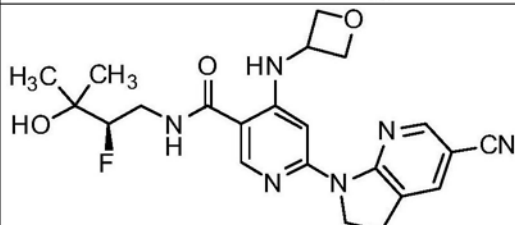
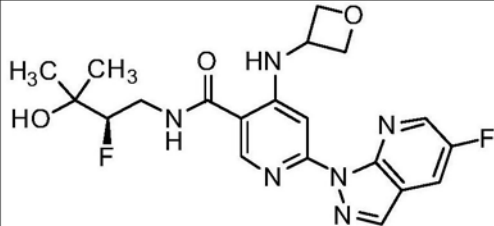
[1220] 实施例545:

[1221] 在适于加热的小瓶中使6-氯-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((S)-四氢呋喃-3-基) 氨基) 烟酰胺 (99645-090-01) (30mg, 0.087mmol)、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈 (12.50mg, 0.087mmol) 及磷酸钾 (55.3mg, 0.260mmol) 于二噁烷 (2mL) 中的混合物利用氮气鼓泡脱气5分钟。在另一个密封小瓶中将Pd₂(dba)₃ (3.97mg, 4.34μmol) 及四甲基t-Bu XPhos (5.00mg, 10.41μmol) 于5:1甲苯/二噁烷 (0.2mL) 中的经脱气的搅拌混合物于120℃加热5分钟。冷却至室温后, 将此溶液转移至含有反应混合物的小瓶。密封小瓶并于80℃加热4小时并于室温保持过夜。过滤混合物并在高真空下浓缩滤液。经由制备型HPLC直接纯化产物, 得到6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((S)-四氢呋喃-3-基) 氨基) 烟酰胺TFA盐 (49mg, 85% 产率)。HPLC Rt 1.12min, 条件E; LCMS 454.3 (M+H); ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ9.10 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 9.01-8.91 (m, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 4.42 (d, J=9.1Hz, 1H), 4.32 (d, J=9.1Hz, 1H), 4.26 (br.s., 1H), 3.94 (dd, J=9.1, 5.4Hz, 1H), 3.88 (q, J=7.4Hz, 1H), 3.82-3.74 (m, 2H), 3.73-3.65 (m, 1H), 3.48-3.35 (m, 1H), 2.41-2.32 (m, 1H), 1.89 (dd, J=7.9, 4.5Hz, 1H), 1.18 (d, J=7.1Hz, 7H)。

[1222] 表17中的实施例使用实施例544和545的通用方法使用适当的原料及胺制得。

[1223] 表17

[1224]

实施例 编号	结构	HPLC Rt(min)	HPLC 条件	LCMS
546		0.98	E	440.3
547		7.25	B	461.2
548		1.08	E	454.3
549		1.24	E	441.2
550		0.80	D	433.0

[1225]

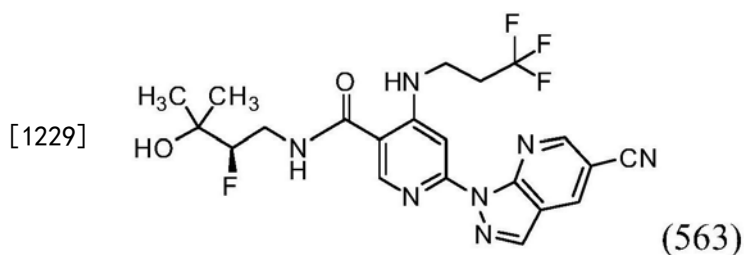
实施例 编号	结构	HPLC Rt(min)	HPLC 条件	LCMS
551		1.17	C	448.8
552		11.80	A	448.2
553		10.73	B	422.2
554		7.32	A	490.2
555		1.90	G	476.2
556		1.42	A	485.3
557		1.5	E	406.3

[1226]

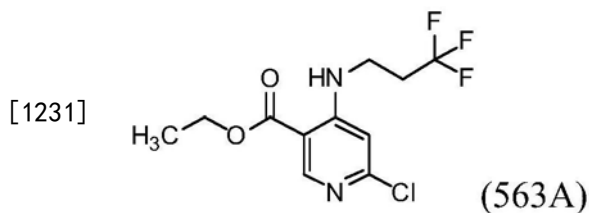
实施例 编号	结构	HPLC Rt(min)	HPLC 条件	LCMS
558		1.28	E	419.3
559		1.28	E	407.3
560		1.42	E	421.3
561		1.34	E	392.2
562		12.32	B	461.2

[1227] 实施例563

[1228] (R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((3,3,3-三氟丙基)氨基)烟酰胺

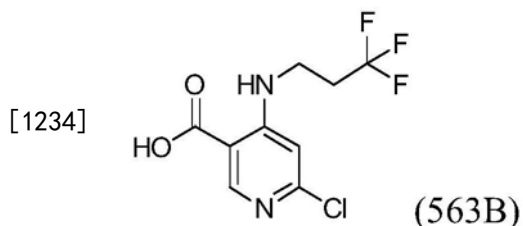


[1230] 中间体563A:6-氯-4-((3,3,3-三氟丙基)氨基)烟酸乙酯



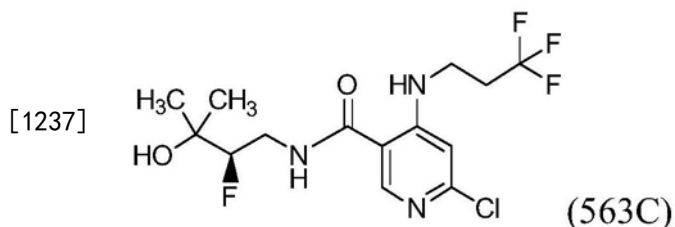
[1232] 向4,6-二氯烟酸乙酯 (2g, 9.09mmol) 于DMA (4mL) 中的溶液中添加3,3,3-三氟丙-1-胺 (1.028g, 9.09mmol) 及DIPEA (1.587mL, 9.09mmol)。将混合物于室温搅拌24h。真空除去DMA及DIPEA并用冰冷水稀释粗物质。在滤器上收集所形成的灰白色固体并干燥, 得到6-氯-4-((3,3,3-三氟丙基)氨基)烟酸乙酯 (1.8g, 67%产率), 其未经进一步纯化即使用。LCMS 297.0 (M+H)。

[1233] 中间体563B: 6-氯-4-((3,3,3-三氟丙基)氨基)烟酸



[1235] 向6-氯-4-((3,3,3-三氟丙基)氨基)烟酸乙酯 (2g, 6.74mmol) 于EtOH (4mL) 中的溶液中添加水 (1mL) 及LiOH (0.484g, 20.22mmol)。将混合物于室温搅拌过夜, 随后浓缩以除去EtOH。用1.5N HCl酸化残余物并将析出的产物过滤, 用水洗涤并干燥, 得到6-氯-4-((3,3,3-三氟丙基)氨基)烟酸 (1.5g, 83%产率), 其未经进一步纯化即使用。LCMS 269.1 (M+H); ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 8.52 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 3.55 (m, 2H), 2.63 (m, 2H)。

[1236] 中间体563C: (R)-6-氯-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((3,3,3-三氟丙基)氨基)烟酰胺



[1238] 向6-氯-4-((3,3,3-三氟丙基)氨基)烟酸 (1.1g, 4.10mmol) 于DMF (3mL) 中的溶液中添加HATU (1.557g, 4.10mmol) 及DIPEA (0.715mL, 4.10mmol)。向此搅拌溶液中添加(R)-4-氨基-3-氟-2-甲基丁-2-醇 (0.496g, 4.10mmol) 并将混合物于室温搅拌4hr。真空除去DMF并将粗混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将乙酸乙酯层用水洗涤, 干燥并浓缩。通过柱色谱使用氯仿中的2%MeOH纯化粗产物, 得到灰白色固体(R)-6-氯-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((3,3,3-三氟丙基)氨基)烟酰胺 (0.7g, 46%产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 8.82-8.72 (m, 1H), 8.63-8.54 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.44-4.22 (m, 1H), 3.79-3.59 (m, 1H), 3.50 (d, J=6.0Hz, 2H), 3.43-3.34 (m, 1H), 2.61 (d, J=11.5Hz, 2H), 1.16 (dd, J=4.5, 1.5Hz, 6H)。

[1239] 实施例563:

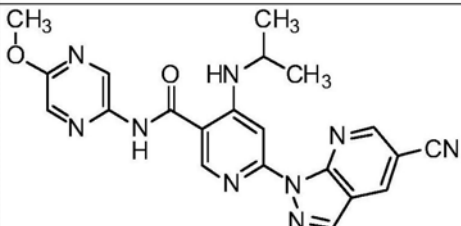
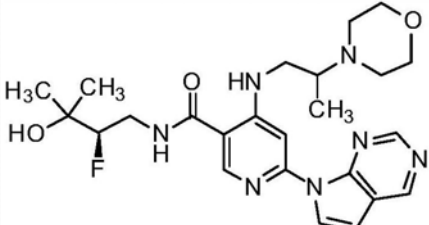
[1240] 向(R)-6-氯-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((3,3,3-三氟丙基)氨基)烟酰胺

(100mg, 0.269mmol) 于二噁烷 (5mL) 中的溶液中添加1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈 (46.5mg, 0.323mmol)、Xantphos (93mg, 0.161mmol) 及Na₂CO₃ (86mg, 0.807mmol)。使混合物脱气10min并添加Pd₂(dba)₃ (99mg, 0.108mmol)。再次使混合物脱气10min。随后将反应混合物于100℃在微波小瓶中加热2h。将反应混合物冷却并经由小的**CELITE**[®]垫过滤。浓缩滤液并通过快速柱色谱经由24g硅胶柱使用(1-6%) MeOH:CHCl₃作为洗脱剂纯化粗物质。经由制备型HPLC进一步纯化产物, 得到(R)-6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((3,3,3-三氟丙基)氨基)烟酰胺 (30mg, 21%产率)。HPLC Rt 7.05min, 条件A; LCMS 480.2 (M+H); ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ9.04-9.02 (m, 2H), 8.84 (t, J=5.60Hz, 1H), 8.71 (t, J=5.60Hz, 1H), 8.66 (d, J=3.20Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.38 (ddd, J=2.00, 9.20, 49.20Hz, 1H), 3.85-3.67 (m, 1H), 3.57 (q, J=6.80Hz, 2H), 3.50-3.39 (m, 1H), 2.74-2.66 (m, 2H), 1.19-1.15 (m, 6H)。

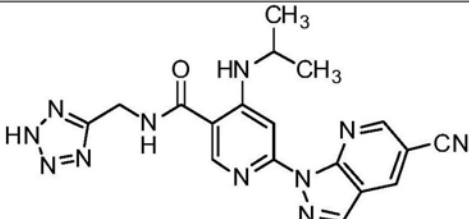
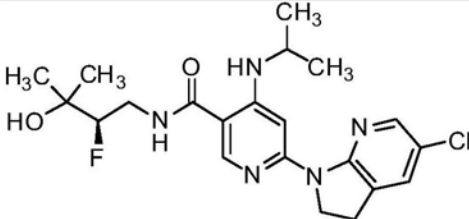
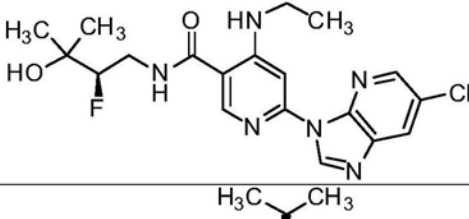
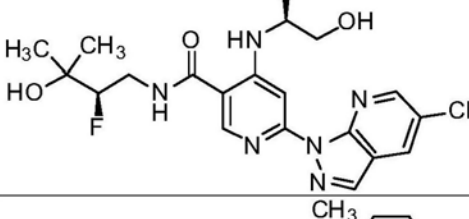
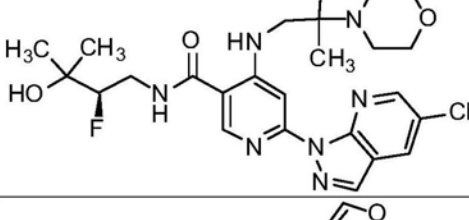
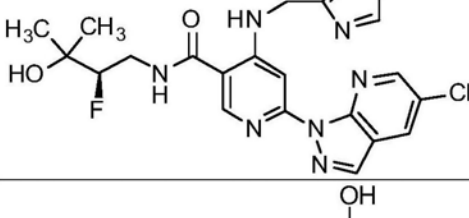
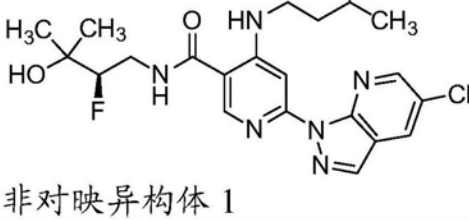
[1241] 表18中的实施例使用实施例563的通用方法使用适当的原料及胺制得。

[1242] 表18

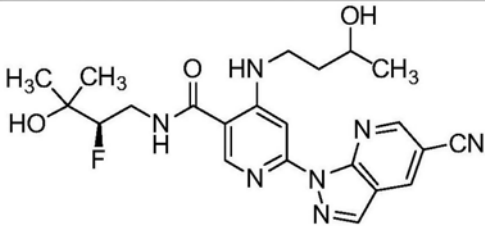
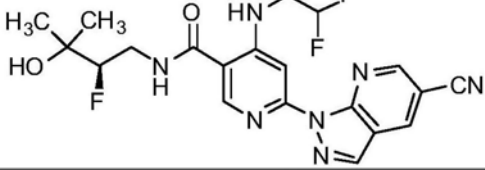
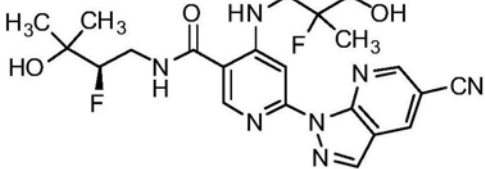
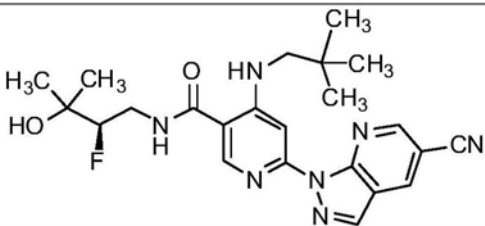
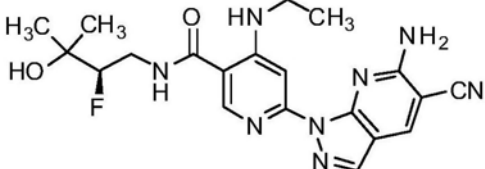
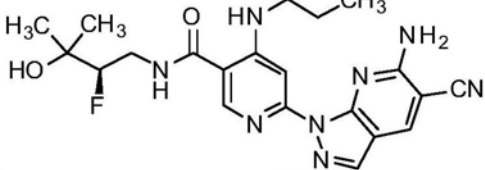
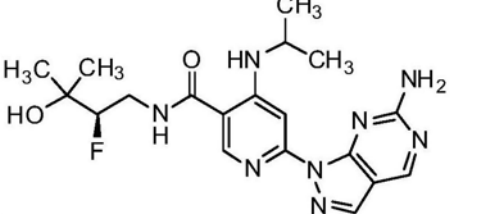
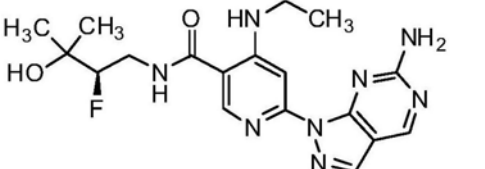
[1243]

实施例 编号	结构	HPLC Rt(min)	HPLC 条件	LCMS
564		1.71	E	430.2
565		1.24	E	486.3

[1244]

实施例 编号	结构	HPLC Rt(min)	HPLC 条件	LCMS
	外消旋			
566		0.92	E	404.2
567		1.56	E	427.3
568		1.31	E	412.2
569		1.38	E	470.3
570		1.36	E	525.2
571		11.30	B	465.3
572		5.23	A	456.3
	非对映异构体 1			

[1245]

实施例 编号	结构	HPLC Rt(min)	HPLC 条件	LCMS
573	 <p>非对映异构体 2</p>	5.22	A	456.3
574		6.47	A	448.3
575	 <p>外消旋</p>	5.38	A	474.2
576		1.61	A	454.2
577		1.21	E	427.2
578		1.39	E	441.2
579		1.16	E	417.2
580		1.04	E	403.2

[1246]

实施例 编号	结构	HPLC Rt(min)	HPLC 条件	LCMS
581		2.14	G	470.2
582		1.25	E	444.2
583		1.29	E	444.2
584		2.01	C	566.2
585		1.44	C	469.2
586		1.52	C	505.2
587		2.22	C	581.2

[1247]

实施例 编号	结构	HPLC Rt(min)	HPLC 条件	LCMS
588		1.12	E	456.2
589		1.33	E	465.2
590		1.21	E	459.2
591		1.21	E	459.2
592		1.4	E	426.2
593		1.35	C	470.3
594		1.54	E	479.3
	非对映异构体 1			

[1248]

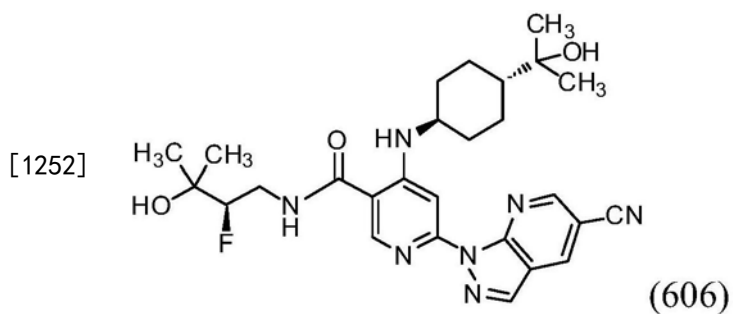
实施例 编号	结构	HPLC Rt(min)	HPLC 条件	LCMS
595		1.27	E	444.3
596		1.56	E	479.2
597		1.32	E	470.3
598		1.28	C	478.2
599		1.42	E	487.3
600		1.49	E	472.3
601		1.51	C	506.3

[1249]

实施例 编号	结构	HPLC Rt(min)	HPLC 条件	LCMS
602		1.67	C	467.3
603		1.66	C	515.3
604		1.4	E	458.2
605		1.47	E	438.2

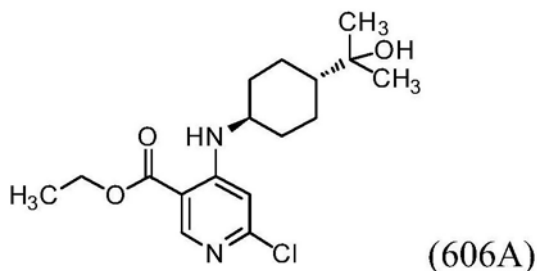
[1250] 实施例606

[1251] 6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((1r,4R)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)氨基)烟酰胺



[1253] 中间体606A:6-氯-4-(((1r,4r)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)氨基)烟酸乙酯

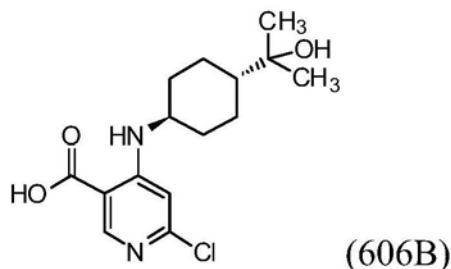
[1254]



[1255] 将4,6-二氯烟酸乙酯(3g,13.6mmol)、2-(4-氨基环己基)丙-2-醇(2.144g,13.63mmol)及DIPEA(7.14mL,41mmol)于DMA(30mL)中的溶液于100℃加热过夜。浓缩反应混合物以除去DMA并添加水。用乙酸乙酯萃取产物(3次)并将合并的萃取物用水及盐水洗涤。将萃取物经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。经由柱色谱纯化此粗产物,得到6-氯-4-(((1r,4r)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)氨基)烟酸乙酯(3.5g,75%产率)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ8.53(s,1H),7.98(d,J=8.4Hz,1H),6.92(s,1H),4.29(q,J=6.9Hz,2H),4.08(s,1H),3.40(br s,1H),2.10(br m,2H),1.83(br m,2H),1.31(t,J=6.9Hz,3H),1.21(m,5H),1.05(s,3H)。

[1256] 中间体606B:6-氯-4-(((1r,4r)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)氨基)烟酸

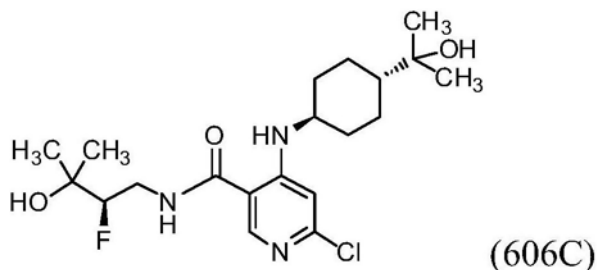
[1257]



[1258] 向6-氯-4-(((1r,4r)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)氨基)烟酸乙酯(1.31g,3.8mmol)于EtOH(13mL)中的溶液中添加水(7mL)及LiOH(0.27g,11.44mmol)。将混合物于室温搅拌2h。将反应混合物浓缩并用1.5N HCl酸化至pH 4。过滤所得固体,用水冲洗并干燥,得到白色固体6-氯-4-(((1r,4r)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)氨基)烟酸(1.0g,83%产率)。LCMS313.1(M+H);¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ13.30(br s,1H),8.49(s,1H),8.19(d,J=8.1Hz,1H),6.68(s,1H),4.08(s,1H),3.44(br s,1H),2.02(m,2H),1.82(M,2H),1.20(m,5H),1.05(s,6H)。

[1259] 中间体606C:6-氯-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((1r,4r)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)氨基)烟酰胺

[1260]



[1261] 向6-氯-4-(((1r,4r)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)氨基)烟酸(800mg,2.56mmol)于DMF(8mL)中的搅拌溶液中添加HATU(1.95g,5.1mmol)、DIPEA(1.34mL,7.7mmol)及(R)-4-氨基-3-氟-2-甲基丁-2-醇(340mg,2.8mmol)。将反应混合物于室温搅拌1h。浓缩混合物,添

加水并用EtOAc萃取产物。将有机萃取物用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,用盐水洗涤并经Na₂SO₄彻底干燥。过滤溶液且浓缩滤液,得到粗产物,其经由柱色谱纯化,得到6-氯-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((1R,4R)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)氨基)烟酰胺(800mg,75%产率),其用于下一步骤。LCMS 416.1 (M+H)。

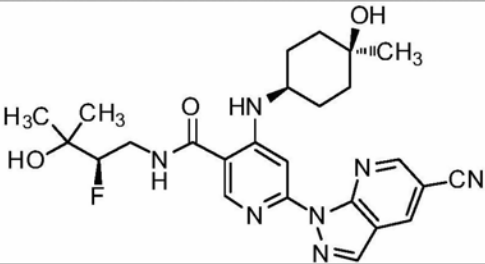
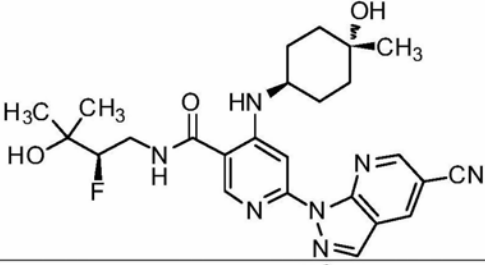
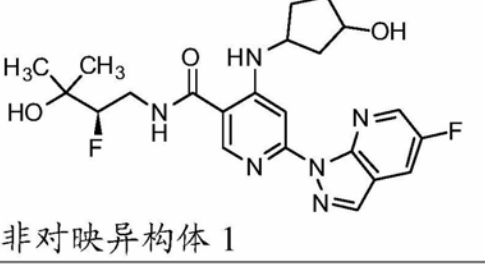
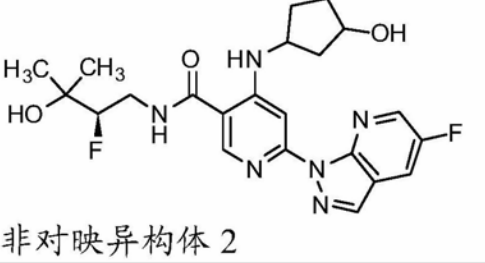
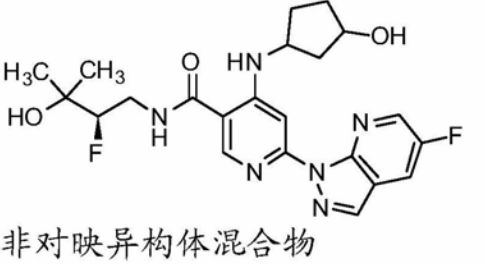
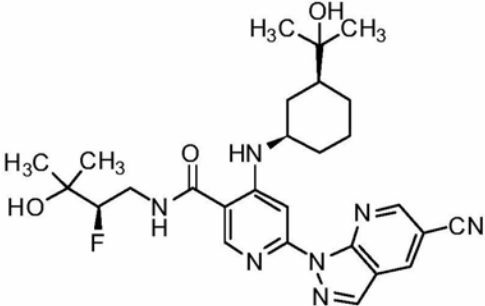
[1262] 实施例606:

[1263] 向6-氯-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((1S,4S)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)氨基)烟酰胺(50mg,0.120mmol)于二噁烷(10mL)中的搅拌溶液中添加1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(17.33mg,0.120mmol)、Xantphos(27.8mg,0.048mmol)及Na₂CO₃(51.0mg,0.481mmol)。将混合物利用氮气脱气3分钟。然后添加Pd₂(dba)₃(44.0mg,0.048mmol)并将混合物用氮气脱气5min。密封反应容器并将混合物于110℃加热24h。将反应混合物冷却至室温,经由**CELITE**[®]利用10%MeOH/CHCl₃过滤并浓缩。经由制备型HPLC纯化残余物,得到浅黄色固体6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((1S,4S)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)氨基)烟酰胺(5mg,8%产率)。HPLC Rt 1.34min, 条件C;LCMS 524.2 (M+H)。¹H NMR(400MHz,MeOD₄) δ8.99(d,J=2Hz,1H),8.84(d,J=2Hz,1H),8.53(m,1H),7.78(s,1H),4.39(dd,J=9.2,2.0Hz,1H),3.87(m,1H),3.51(m,2H),2.31(m,2H),2.02(m,2H),1.40(m,5H),1.35(s,6H),1.31(s,6H)。

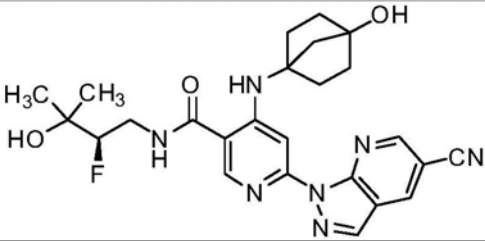
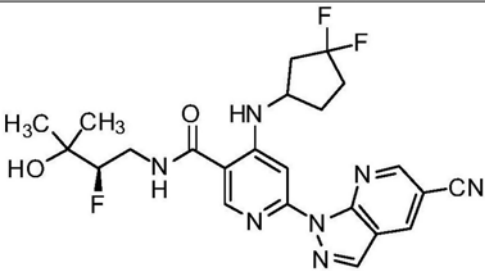
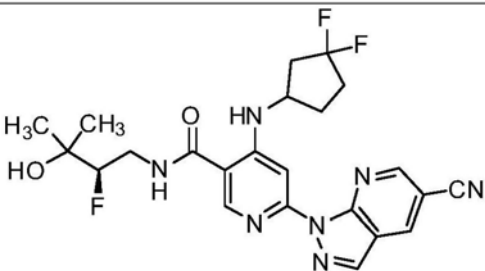
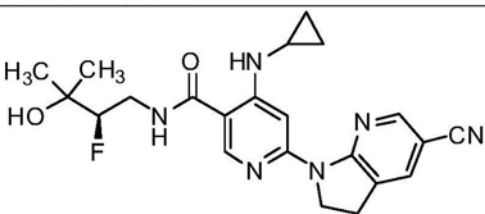
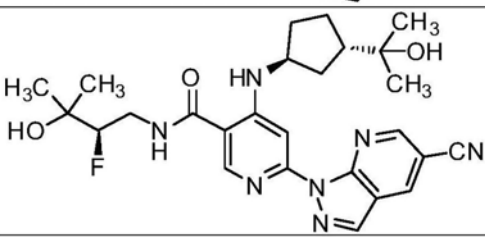
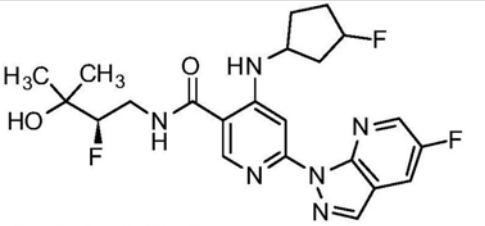
[1264] 表19中的实施例使用实施例606的通用方法使用适当的原料及胺制得。

[1265] 表19

[1266]

实施例 编号	结构	HPLC Rt(min)	HPLC 条件	LCMS
607		1.29	E	496.4
608		1.16	E	496.4
609	 非对映异构体 1	11.11	B	461.2
610	 非对映异构体 2	11.32	B	461.2
611	 非对映异构体混合物	5.53	A	461.2
612		7.00	B	524.2

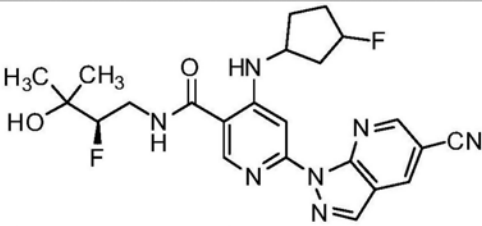
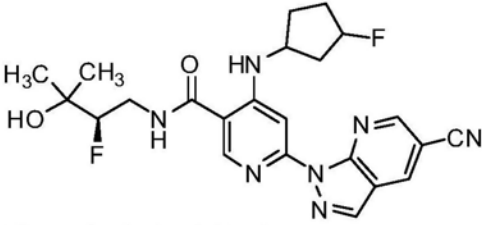
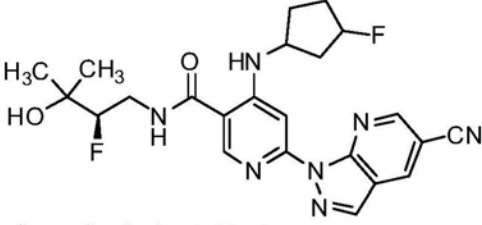
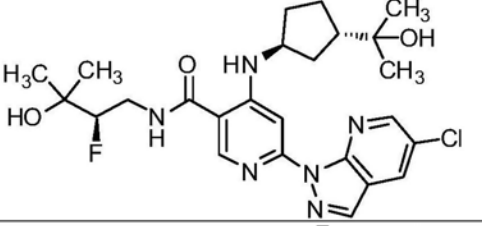
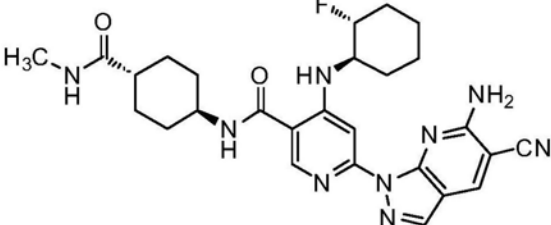
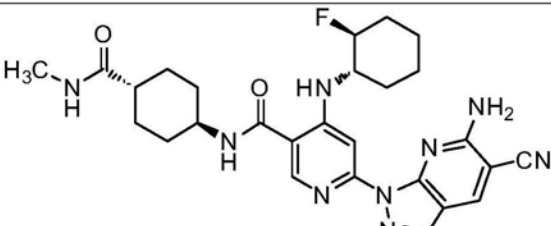
[1267]

实施例 编号	结构	HPLC Rt(min)	HPLC 条件	LCMS
613		1.08	E	494.3
614	 非对映异构体 1	7.25	A	488.2
615	 非对映异构体 2	7.25	A	488.2
616		1.53	E	425.2
617		1.38	E	510.3
618	 非对映异构体 1	7.44	B	463.2

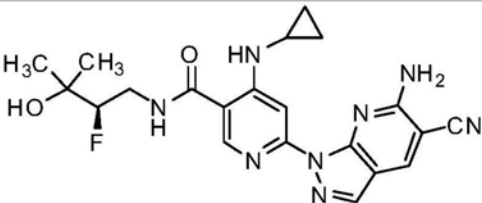
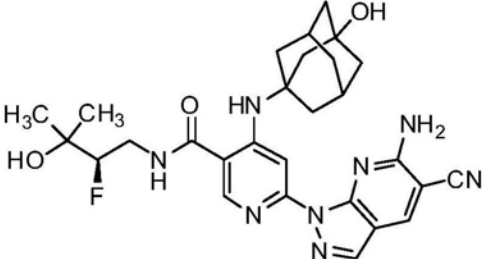
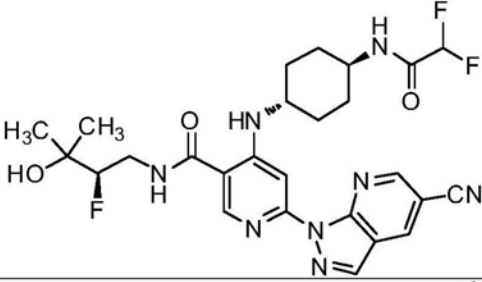
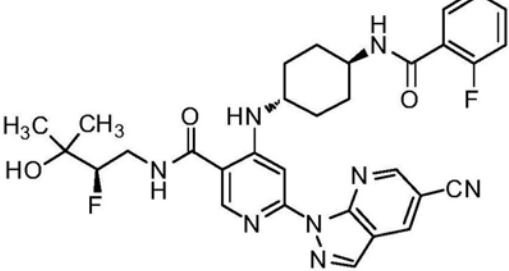
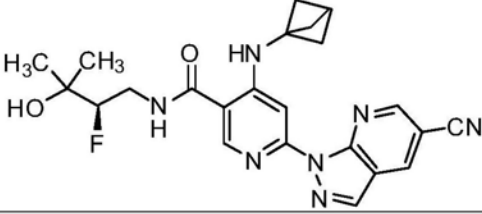
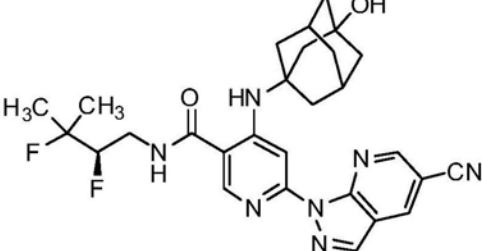
[1268]

实施例 编号	结构	HPLC Rt(min)	HPLC 条件	LCMS
619	<p>非对映异构体 2</p>	7.45	B	463.2
620	<p>非对映异构体 3</p>	7.15	B	463.2
621	<p>非对映异构体 4</p>	7.16	B	463.2
622	<p></p>	0.98	A	537.2
623	<p></p>	1.19	A	549.2
624	<p></p>	1.32	E	534.3

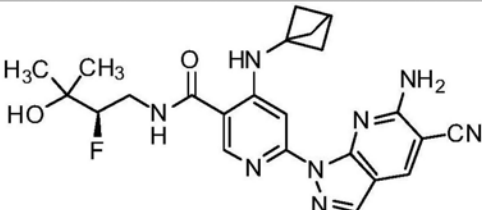
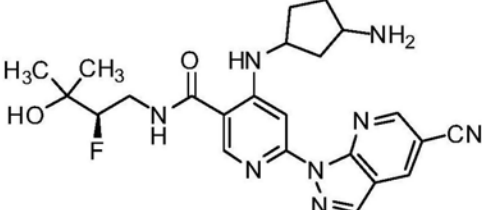
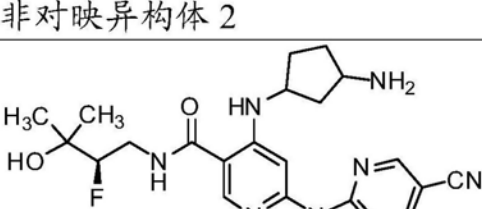
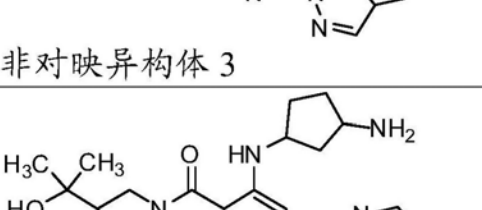
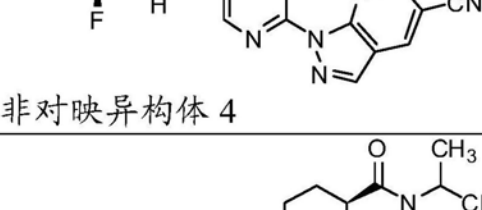
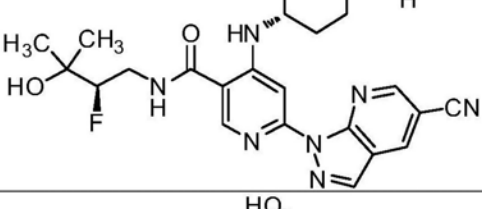
[1269]

实施例 编号	结构	HPLC Rt(min)	HPLC 条件	LCMS
625	 <p>单一非对映异构体</p>	1.08	D	470.2
626	 <p>单一非对映异构体</p>	1.03	D	470.2
627	 <p>单一非对映异构体</p>	1.04	D	470.2
628		1.55	E	519.3
629		1.41	E	534.3
630		1.41	E	534.3

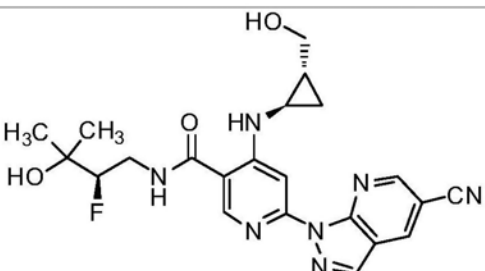
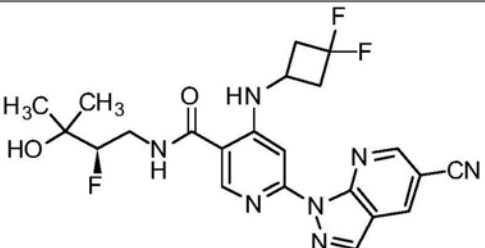
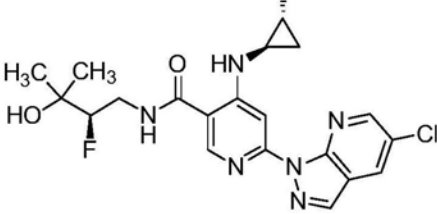
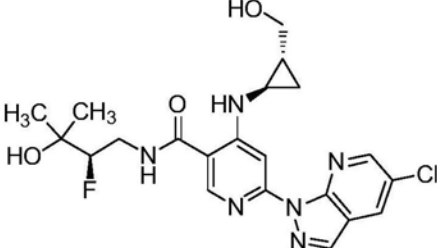
[1270]

实施例 编号	结构	HPLC Rt(min)	HPLC 条件	LCMS
631		1.23	E	439.2
632		1.36	E	549.3
633		1.92	A	559.2
634		2.15	A	603.2
635		1.56	E	450.2
636		1.74	E	536.2

[1271]

实施例 编号	结构	HPLC Rt(min)	HPLC 条件	LCMS
637		1.56	E	465.3
638	 非对映异构体 2	10.61	B	468.2
639	 非对映异构体 3	10.58	B	468.2
640	 非对映异构体 4	5.88	B	468.2
641		1.28	A	551.4
642	 反式非对映异构体 1	10.00	B	454.2

[1272]

实施例 编号	结构	HPLC Rt(min)	HPLC 条件	LCMS
643	 反式非对映异构体 2	10.03	B	454.2
644		1.45	E	474.3
645	 反式非对映异构体 1	11.35	B	463.2
646	 反式非对映异构体 2	11.29	B	463.2

[1273] 生物测定

[1274] 本申请化合物的药理学性质可通过多种生物测定证实。已经利用本申请化合物实施了下文所示例的生物测定。

[1275] IRAK4抑制测定

[1276] 在U形底384孔板中实施测定。最终测定体积为30μL,其由添加15μL在测定缓冲液(20mM HEPES pH 7.2、10mM MgCl₂、0.015%Brij 35及4mM DTT)中的酶与底物(荧光化肽及ATP)及测试化合物所制备。通过组合IRAK4与底物及测试化合物来引发反应。于室温将反应混合物温育60min并通过向每个样品中添加45μL 35mM EDTA终止反应。在Caliper LABCHIP[®]3000 (Caliper, Hopkinton, MA) 上通过电泳分离荧光底物与磷酸化产物来分析反应混合物。通过与无酶对照反应的100%抑制及仅媒介物反应的0%抑制比较来计算抑制

数据。试剂在测定中的最终浓度为ATP 500 μ M;FL-IPTSPITTTYFFFKKK肽1.5 μ M;IRAK4 0.6nM;及DMSO 1.6%。

[1277] PBMC经TLR2诱导的IL-6测定

[1278] 通过FICOLL[®]梯度离心从含有抗凝剂EDTA (2.5mM) 的人类血液中分离出外周血液单核细胞(PBMC)。将PBMC (250000个细胞/孔) 与化合物一起于测定培养基(含有10%热灭活的FCS的RPMI) 中在37℃与5%CO₂的温育箱中温育30分钟。用化合物预处理后,用10 μ g/ml 脂磷壁酸(Invivogen, San Diego, CA) (一种TLR2激动剂) 刺激细胞5小时。在培养结束时,将测定板以1800rpm离心10分钟以使细胞成团。收获上清液并通过ELISA (BD Biosciences, San Jose, CA) 来分析IL-6水平。

[1279] 下表列出了在IRAK4抑制测定及PBMC经TLR2诱导的IL-6测定中测量的本申请以下实施例的IRAK4IC₅₀值及细胞IC₅₀或EC₅₀值。如下列实施例所示例的那样,本申请化合物显示出小于0.025 μ M的IRAK IC₅₀抑制值。

[1280] 表11

[1281] IRAK4抑制数据

[1282]

实施例 编号	IRAK4 IC ₅₀ (μ M)	细胞 EC ₅₀ (μ M)	细胞 IC ₅₀ (μ M)
1	0.0033	0.901	0.873
2	0.0016	0.008	0.026
3	0.0010	0.011	0.048
4	0.0014	0.015	0.157
5	0.0023	0.078	0.095
6	0.0010	0.243	0.243
7	0.0016	0.477	0.477
8	0.0017	0.695	0.695
9	0.0015	0.057	0.043
10	0.0018	0.063	0.079
11	0.0017	0.050	-
12	0.0017	0.122	-
13	0.0120	0.346	-
14	0.0148	0.286	-
15	0.0055	0.171	-
16	0.0012	0.015	-
17	0.0012	0.042	-
18	0.0021	0.062	-
19	0.0032	0.252	-

实施例 编号	IRAK4 IC ₅₀ (μ M)	细胞 EC ₅₀ (μ M)	细胞 IC ₅₀ (μ M)
326	0.0114	-	0.030
327	0.0111	-	0.181
328	0.0100	-	0.011
329	0.0049	-	0.076
330	0.0043	-	0.512
331	0.0062	-	0.057
332	0.0130	-	0.159
333	0.0126	0.524	-
334	0.0185	0.460	-
335	0.0033	0.077	-
336	0.0038	0.168	0.556
337	0.0071	0.572	0.765
338	0.0045	-	0.147
339	0.0040	-	0.332
340	0.0100	0.536	-
341	0.0019	0.161	-
342	0.0087	-	0.423
343	0.0035	-	0.428
344	0.0135	-	0.144

[1283]

20	0.0057	0.497	-
21	0.0023	0.051	-
22	0.0018	0.047	-
23	0.0026	0.110	-
24	0.0014	0.030	-
25	0.0015	0.022	-
26	0.0025	0.168	-
27	0.0016	0.044	-
28	0.0028	0.080	-
29	0.0037	0.141	-
30	0.0022	0.101	0.184
31	0.0034	0.367	1.085
32	0.0019	0.075	0.562
33	0.0071	0.661	0.403
34	0.0053	0.180	0.407
35	0.0021	0.117	0.452
36	0.0031	0.133	-
37	0.0118	1.231	-
38	0.0016	0.084	-
39	0.0011	0.151	0.151
40	0.0020	0.175	0.175
41	0.0019	0.220	0.220
42	0.0136	0.612	0.940
43	0.0060	0.316	-
44	0.0042	0.098	-
45	0.0232	0.148	-
46	0.0022	0.023	-
47	0.0056	0.173	-
48	0.0014	0.024	-
49	0.0032	0.071	-
50	0.0019	0.058	-
51	0.0044	0.065	-
52	0.0024	0.066	-
53	0.0019	0.271	-
54	0.0018	0.254	-
55	0.0036	0.513	-
56	0.0025	0.102	-
57	0.0015	0.173	-
58	0.0027	0.049	-
59	0.0016	0.153	-
60	0.0018	0.024	-
61	0.0013	0.034	-
62	0.0036	0.143	-
63	0.0041	0.012	-
64	0.0017	0.093	-
65	0.0015	0.100	-
66	0.0017	0.201	-
67	0.0017	0.102	-
68	0.0021	0.030	-

345	0.0074	-	0.180
346	0.0036	-	0.306
347	0.0013	-	0.146
348	0.0018	-	0.489
349	0.0033	-	0.180
350	0.0022	-	0.424
351	0.0023	-	0.027
352	0.0065	-	0.170
353	0.0017	-	0.018
354	0.0019	-	0.115
355	0.0024	-	0.122
356	0.0024	-	0.154
357	0.0017	-	0.067
358	0.0035	-	0.257
359	0.0013	-	0.084
360	0.0015	-	0.376
361	0.0029	-	0.206
362	0.0043	-	0.486
363	0.0032	-	0.459
364	0.0026	-	0.083
365	0.0017	-	0.066
366	0.0079	-	0.205
367	0.0013	-	0.041
368	0.0024	-	0.061
369	0.0019	-	0.032
370	0.0026	-	0.084
371	0.0021	-	0.045
372	0.0012	-	0.002
373	0.0024	-	0.071
374	0.0033	-	0.085
375	0.0018	-	0.156
376	0.0021	-	0.349
377	0.0027	-	0.440
378	0.0026	-	0.655
379	0.0025	-	0.188
380	0.0029	-	0.228
381	0.0025	-	0.041
382	0.0025	-	0.482
383	0.0014	-	0.113
384	0.0023	-	0.024
385	0.0009	-	0.040
386	0.0015	0.079	1.078
387	0.0033	-	0.198
388	0.0112	-	0.245
389	0.0040	-	0.241
390	0.0170	-	0.199
391	0.0062	-	0.241
392	0.0071	-	0.016
393	0.0035	-	0.250

[1284]

69	0.0013	0.050	-
70	0.0028	0.210	-
71	0.0015	0.028	-
72	0.0020	0.072	-
73	0.0131	0.189	-
74	0.0043	-	0.531
75	0.0076	-	0.022
76	0.0015	-	0.395
77	0.0026	-	0.161
78	0.0029	-	0.063
79	0.0116	0.436	0.436
80	0.0011	0.167	0.079
81	0.0142	0.121	0.565
82	0.0044	0.166	0.578
83	0.0049	0.443	0.777
84	0.0093	1.996	2.006
85	0.0133	0.523	-
86	0.0071	0.110	-
87	0.0019	0.063	-
88	0.0071	0.345	-
89	0.0033	0.090	-
90	0.0019	0.041	-
91	0.0020	0.032	-
92	0.0017	0.079	-
93	0.0084	0.562	-
94	0.0017	0.062	-
95	0.0051	0.408	-
96	0.0014	0.038	-
97	0.0049	0.108	-
98	0.0033	0.176	-
99	0.0046	0.223	-
100	0.0025	0.095	-
101	0.0078	0.112	-
102	0.0036	0.047	-
103	0.0035	0.125	-
104	0.0017	0.067	-
105	0.0039	0.437	-
106	0.0019	0.896	0.896
107	0.0018	0.057	-
108	0.0035	0.172	-
109	0.0010	0.045	-
110	0.0013	0.047	-
111	0.0050	0.238	-
112	0.0044	0.159	-
113	0.0019	0.222	-
114	0.0046	-	-
115	0.0033	0.082	-
116	0.0062	0.133	-
117	0.0024	0.028	-

394	0.0028	-	0.188
395	0.0022	-	0.085
396	0.0086	-	0.157
397	0.0066	-	0.210
398	0.0049	-	0.277
399	0.0013	-	0.024
400	0.0078	-	0.156
401	0.0057	-	0.485
402	0.0025	-	0.412
403	0.0025	-	0.147
404	0.0011	-	0.164
405	0.0062	-	0.561
406	0.0048	-	0.066
407	0.0031	-	0.287
408	0.0018	-	0.073
409	0.0175	0.463	-
410	0.0015	0.092	-
411	0.0016	0.051	-
412	0.0036	-	0.053
413	0.0070	-	0.382
414	0.0100	0.188	-
415	0.0148	0.286	-
416	0.0019	0.058	-
417	0.0055	0.171	-
418	0.0044	0.065	-
419	0.0048	0.107	-
420	0.0044	0.186	-
421	0.0019	-	0.167
422	0.0023	0.004	-
423	0.0184	0.346	1.303
424	0.0060	0.338	-
425	0.0018	0.154	-
426	0.0016	0.051	-
427	0.0028	0.089	-
428	0.0046	0.361	-
429	0.0015	0.092	-
430	0.0021	0.208	-
431	0.0021	0.106	-
432	0.0021	0.080	-
433	0.0041	0.164	0.499
434	0.0016	0.057	-
435	0.0099	0.291	-
436	0.0018	0.165	-
437	0.0010	0.042	-
438	0.0025	0.033	-
439	0.0026	0.073	-
440	0.0019	0.072	-
441	0.0030	0.109	-
442	0.0015	0.042	-

[1285]

118	0.0018	0.018	-
119	0.0044	0.091	-
120	0.0051	0.105	-
121	0.0052	0.112	-
122	0.0160	0.501	-
123	0.0045	0.128	-
124	0.0048	0.119	-
125	0.0067	0.202	-
126	0.0075	0.150	-
127	0.0028	0.089	-
128	0.0089	0.248	-
129	0.0041	0.451	-
130	0.0023	0.099	-
131	0.0068	0.410	-
132	0.0047	0.092	-
133	0.0026	0.120	-
134	0.0069	0.282	-
135	0.0045	0.168	-
136	0.0031	0.133	-
137	0.0027	0.084	-
138	0.0064	0.152	-
139	0.0029	0.118	-
140	0.0083	0.226	-
141	0.0022	0.087	-
142	0.0114	0.354	-
143	0.0065	0.185	-
144	0.0062	0.148	-
145	0.0045	0.061	-
146	0.0065	0.267	-
147	0.0119	0.338	-
148	0.0014	0.064	-
149	0.0093	0.239	-
150	0.0090	0.593	-
151	0.0148	0.443	-
152	0.0056	0.294	-
153	0.0031	0.160	-
154	0.0120	0.584	-
155	0.0070	0.164	-
156	0.0095	0.231	-
157	0.0053	0.097	-
158	0.0042	0.127	-
159	0.0024	0.112	-
160	0.0058	0.176	-
161	0.0068	0.253	-
162	0.0038	0.129	-
163	0.0030	0.081	-
164	0.0035	0.299	-
165	0.0091	0.172	-
166	0.0046	0.192	-

443	0.0016	0.031	-
444	0.0046	0.186	-
445	0.0053	0.108	-
446	0.0039	0.051	-
447	0.0053	0.092	-
448	0.0024	0.175	-
449	0.0015	0.082	0.059
450	0.0028	0.268	0.438
451	0.0044	0.429	-
452	0.0052	0.700	0.252
453	0.0044	0.213	0.326
454	0.0059	0.757	0.289
455	0.0022	0.072	-
456	0.0048	0.241	-
457	0.0103	0.458	1.239
458	0.0071	0.261	0.260
459	0.0049	0.095	0.343
460	0.0033	0.088	0.113
461	0.0025	0.074	0.122
462	0.0029	0.066	0.398
463	0.0017	0.023	-
464	0.0031	0.257	-
465	0.0013	0.007	0.023
466	0.0139	0.792	0.130
467	0.0023	0.026	0.100
468	0.0058	0.128	1.010
469	0.0029	0.084	0.207
470	0.0080	0.240	-
471	0.0101	0.194	-
472	0.0020	0.070	0.123
473	0.0041	0.238	0.483
474	0.0012	0.077	0.315
475	0.0067	0.305	1.183
476	0.0030	0.198	-
477	0.0029	0.301	1.302
478	0.0047	0.462	0.805
479	0.0057	0.144	0.835
480	0.0040	0.170	0.270
481	0.0019	0.053	0.595
482	0.0174	0.433	-
483	0.0108	0.199	-
484	0.0035	-	0.282
485	0.0087	0.198	1.077
486	0.0012	-	0.177
487	0.0020	0.034	0.111
488	0.0068	0.208	0.379
489	0.0043	0.318	1.700
490	0.0043	0.121	0.225
491	0.0034	0.116	0.102

[1286]

167	0.0105	0.171	-
168	0.0131	0.305	-
169	0.0033	0.204	-
170	0.0151	0.423	-
171	0.0037	0.208	0.587
172	0.0025	-	10.000
173	0.0023	0.081	0.242
174	0.0033	0.182	-
175	0.0050	0.113	-
176	0.0064	0.476	-
177	0.0036	0.352	-
178	0.0037	0.100	-
179	0.0028	0.135	-
180	0.0053	0.208	-
181	0.0043	0.152	-
182	0.0018	0.074	-
183	0.0041	0.179	-
184	0.0055	0.436	-
185	0.0034	0.350	-
186	0.0013	0.044	-
187	0.0019	0.086	-
188	0.0017	0.057	-
189	0.0048	0.075	-
190	0.0047	0.120	-
191	0.0147	10.000	-
192	0.0026	0.120	-
193	0.0034	-	0.287
194	0.0031	0.160	-
195	0.0194	0.340	0.647
196	0.0104	0.304	0.328
197	0.0081	0.297	-
198	0.0034	0.134	-
199	0.0063	0.281	-
200	0.0028	0.079	-
201	0.0163	0.583	-
202	0.0106	0.131	-
203	0.0039	0.124	-
204	0.0049	0.174	-
205	0.0070	0.240	-
206	0.0144	0.086	-
207	0.0103	0.227	-
208	0.0160	0.238	-
209	0.0153	0.322	-
210	0.0031	0.206	-
211	0.0081	0.087	-
212	0.0124	0.192	-
213	0.0148	0.428	-
214	0.0136	0.209	-
215	0.0037	0.144	-

492	0.0070	0.250	0.547
493	0.0030	0.185	0.209
494	0.0030	-	0.289
495	0.0018	-	0.215
496	0.0109	-	0.197
497	0.0037	-	0.098
498	0.0057	-	0.248
499	0.0061	-	0.213
500	0.0132	-	0.546
501	0.0054	-	0.332
502	0.0048	-	0.366
503	0.0023	-	0.099
504	0.0043	-	0.262
505	0.0135	-	0.559
506	0.0015	-	0.065
507	0.0014	-	0.374
508	0.0028	-	0.224
509	0.0016	-	0.128
510	0.0032	-	0.250
511	0.0054	-	0.047
512	0.0035	-	0.541
513	0.0059	-	0.389
514	0.0082	-	0.047
515	0.0022	-	0.542
516	0.0086	-	0.414
517	0.0012	-	0.113
518	0.0140	-	0.094
519	0.0027	-	0.126
520	0.0105	-	0.347
521	0.0035	0.460	-
522	0.0026	0.177	-
523	0.0026	0.024	-
524	0.0026	0.132	-
525	0.0016	0.253	-
526	0.0037	0.113	-
527	0.0030	0.228	-
528	0.0033	0.091	0.326
529	0.0048	-	0.163
530	0.0114	0.329	0.163
531	0.0022	-	0.067
532	0.0055	0.127	-
533	0.0103	0.194	-
534	0.0015	0.059	0.824
535	0.0040	0.185	-
536	0.0081	0.189	-
537	0.0068	0.159	-
538	0.0096	-	0.698
539	0.0063	0.256	-
540	0.0030	-	0.158

[1287]

216	0.0045	0.253	-
217	0.0155	0.503	-
218	0.0195	0.111	-
219	0.0149	0.502	0.678
220	0.0065	0.168	-
221	0.0084	0.230	-
222	0.0051	0.305	-
223	0.0040	-	0.178
224	0.0067	0.303	0.159
225	0.0092	0.098	-
226	0.0068	0.248	-
227	0.0053	0.055	-
228	0.0069	0.163	-
229	0.0096	0.137	1.417
230	0.0134	0.410	0.459
231	0.0142	0.237	0.544
232	0.0023	0.033	0.211
233	0.0036	0.038	0.176
234	0.0047	0.128	1.363
235	0.0061	0.184	-
236	0.0116	0.323	-
237	0.0067	0.102	0.364
238	0.0081	0.357	1.808
239	0.0053	0.211	0.775
240	0.0157	0.305	-
241	0.0073	0.292	-
242	0.0062	0.089	-
243	0.0053	0.298	1.990
244	0.0063	0.259	-
245	0.0157	0.233	-
246	0.0198	0.353	-
247	0.0068	0.173	-
248	0.0036	-	0.554
249	0.0061	-	0.355
250	0.0083	0.497	-
251	0.0031	0.311	-
252	0.0036	-	0.197
253	0.0085	-	0.363
254	0.0100	-	0.496
255	0.0075	0.329	-
256	0.0147	-	0.148
257	0.0089	0.136	-
258	0.0063	-	0.042
259	0.0025	-	0.102
260	0.0033	-	0.159
261	0.0034	-	0.154
262	0.0013	-	0.048
263	0.0135	-	0.401
264	0.0065	-	0.338

541	0.0144	-	0.149
542	0.0073	-	0.973
543	0.0068	-	0.404
544	0.0041	0.239	-
545	0.0087	0.476	-
546	0.0037	0.257	-
547	0.0166	0.065	0.591
548	0.0106	0.708	0.763
549	0.0168	0.413	0.757
550	0.0103	0.416	-
551	0.0126	-	0.212
552	0.0134	-	0.213
553	0.0112	-	0.298
554	0.0055	-	0.370
555	0.0070	-	0.047
556	0.0062	-	0.305
557	0.0051	-	0.475
558	0.0061	-	0.615
559	0.0053	-	0.018
560	0.0034	-	0.254
561	0.0078	-	0.321
562	0.0125	0.255	-
563	0.0050	0.159	-
564	0.0201	0.659	-
565	0.0157	0.757	-
566	0.0172	0.637	-
567	0.0099	0.164	0.264
568	0.0089	0.661	1.367
569	0.0130	0.242	-
570	0.0107	0.425	-
571	0.0152	-	0.101
572	0.0091	-	0.303
573	0.0088	0.729	0.270
574	0.0153	-	0.258
575	0.0118	-	0.587
576	0.0058	-	0.153
577	0.0032	-	0.175
578	0.0026	-	0.218
579	0.0039	-	0.269
580	0.0107	-	0.487
581	0.0084	-	0.227
582	0.0038	-	0.109
583	0.0041	-	0.188
584	0.0100	0.209	0.508
585	0.0085	-	0.147
586	0.0097	-	0.259
587	0.0138	-	0.298
588	0.0044	-	0.506
589	0.0041	-	0.361

[1288]

265	0.0024	-	0.241
266	0.0026	-	0.073
267	0.0045	-	0.516
268	0.0106	-	0.171
269	0.0036	-	0.171
270	0.0016	-	0.348
271	0.0159	-	0.176
272	0.0051	-	0.737
273	0.0186	-	0.094
274	0.0062	-	0.204
275	0.0080	-	0.115
276	0.0047	-	0.380
277	0.0059	-	0.251
278	0.0100	-	0.203
279	0.0065	-	0.247
280	0.0169	-	0.692
281	0.0078	-	0.255
282	0.0041	-	0.541
283	0.0028	-	0.135
284	0.0019	-	0.258
285	0.0100	-	0.200
286	0.0017	-	0.158
287	0.0082	-	0.489
288	0.0034	-	0.234
289	0.0047	-	0.275
290	0.0059	-	0.364
291	0.0035	-	0.349
292	0.0027	-	0.456
293	0.0010	-	0.032
294	0.0134	-	0.292
295	0.0019	-	0.240
296	0.0071	-	0.412
297	0.0041	-	0.219
298	0.0045	-	0.142
299	0.0063	-	0.252
300	0.0016	-	0.083
301	0.0024	-	0.063
302	0.0041	-	0.148
303	0.0035	-	0.176
304	0.0107	-	0.408
305	0.0092	-	0.207
306	0.0048	-	0.800
307	0.0020	-	0.127
308	0.0030	-	0.073
309	0.0184	-	0.207
310	0.0045	-	0.023
311	0.0047	-	0.347
312	0.0092	-	0.375
313	0.0147	-	0.289

590	0.0019	-	0.129
591	0.0027	-	0.160
592	0.0028	-	0.271
593	0.0196	-	0.408
594	0.0175	-	0.319
595	0.0053	-	0.129
596	0.0182	-	0.578
597	0.0156	-	0.307
598	0.0166	-	0.054
599	0.0048	-	0.275
600	0.0053	-	0.477
601	0.0142	-	0.490
602	0.0093	-	0.233
603	0.0067	-	0.321
604	0.0061	-	0.104
605	0.0075	-	0.165
606	0.0040	0.127	-
607	0.0040	0.332	-
608	0.0126	0.318	-
609	0.0227	0.485	1.441
610	0.0089	0.166	0.217
611	0.0174	0.536	1.854
612	0.0056	0.163	0.262
613	0.0028	0.157	0.130
614	0.0077	0.481	0.491
615	0.0023	-	0.190
616	0.0109	0.305	0.425
617	0.0028	-	0.485
618	0.0058	0.127	-
619	0.0040	0.119	-
620	0.0034	0.114	-
621	0.0040	0.139	-
622	0.0052	-	0.132
623	0.0052	-	0.484
624	0.0021	-	0.068
625	0.0022	-	0.210
626	0.0011	-	0.076
627	0.0023	-	0.007
628	0.0033	-	0.148
629	0.0033	-	0.135
630	0.0022	-	0.030
631	0.0034	-	0.066
632	0.0026	-	0.149
633	0.0033	-	0.257
634	0.0039	-	0.277
635	0.0018	-	0.375
636	0.0030	-	0.293
637	0.0015	-	0.165
638	0.0117	-	0.554

[1289]

314	0.0137	-	0.420
315	0.0107	-	0.267
316	0.0017	-	0.046
317	0.0038	-	0.172
318	0.0079	-	0.188
319	0.0065	-	0.191
320	0.0056	-	0.261
321	0.0031	-	0.053
322	0.0067	-	0.159
323	0.0173	-	0.612
324	0.0066	-	0.278
325	0.0060	-	0.227

639	0.0085	-	0.055
640	0.0032	-	0.033
641	0.0064	-	0.718
642	0.0048	-	0.197
643	0.0054	-	0.320
644	0.0043	-	0.089
645	0.0069	-	0.154
646	0.0105	-	0.393

[1290] 单晶X射线衍射法

[1291] 使用具有密封管X射线源(Mo靶标)的Bruker APEX II系统(Bruker-AXS, Germany)获得单晶X射线衍射数据。将源安装于标准小型D8安全罩中的3轴D8测角仪上。在电压(50kV)及电流(35mA)操作的具有X射线源的仪器上收集数据。将使用结晶研究获得的单晶固定于尼龙线环上并于296K的温度分析。将晶体暴露于单色X射线束。使用4K CCD检测器分析散射束。利用APEX2软件包/程序套(APEX2数据收集及处理使用者界面: APEX2使用者手册1.27版; BRUKER AXS, Inc., 5465 East Cheryl Parkway, Madison, WI, 53711, USA)实施所测量的强度数据的索引及处理。结构通过直接方法解析且基于所观察的反射使用结晶学软件包SHELXTL(Bruker-AXS, 5465 East Cheryl Parkway, Madison, WI, 53711, USA)精修。

[1292] 经由全矩阵最小二乘法来精修所衍生的原子参数(坐标及温度因子)。在精修中最小化的函数为 $\sum_w (|F_o| - |F_c|)^2$ 。R定义为 $\sum ||F_o| - |F_c|| / \sum |F_o|$, 而 $R_w = [\sum_w (|F_o| - |F_c|)^2 / \sum_w |F_o|^2]^{1/2}$, 其中w为基于所观察的强度中的误差的适当加权函数。在所有精修阶段检验差异图。将氢原子引入到具有各向同性温度因子的理想化位置, 但是氢参数均不改变。

[1293] X射线粉末衍射法

[1294] 利用配备有密封管Cu源且以40kV及40mA的管负荷操作的Bruker D8Advance系统(Bruker-AXS, Germany)获得粉末衍射数据。将源安装于标准小型D8安全罩中的3轴D8测角仪上。将粉末样品置于硅低背景样品架(51.5mm, 具有20mm×0.5mm样品腔室)上的均匀薄层中; 在数据采集期间旋转样品架。样品-检测器距离为280mm。在2°2θ至32°2θ范围内以0.03°2θ的步长收集数据且样品暴露时间为至少1000秒。使用Lynx eye一维位置灵敏(PSD)检测器分析散射束。

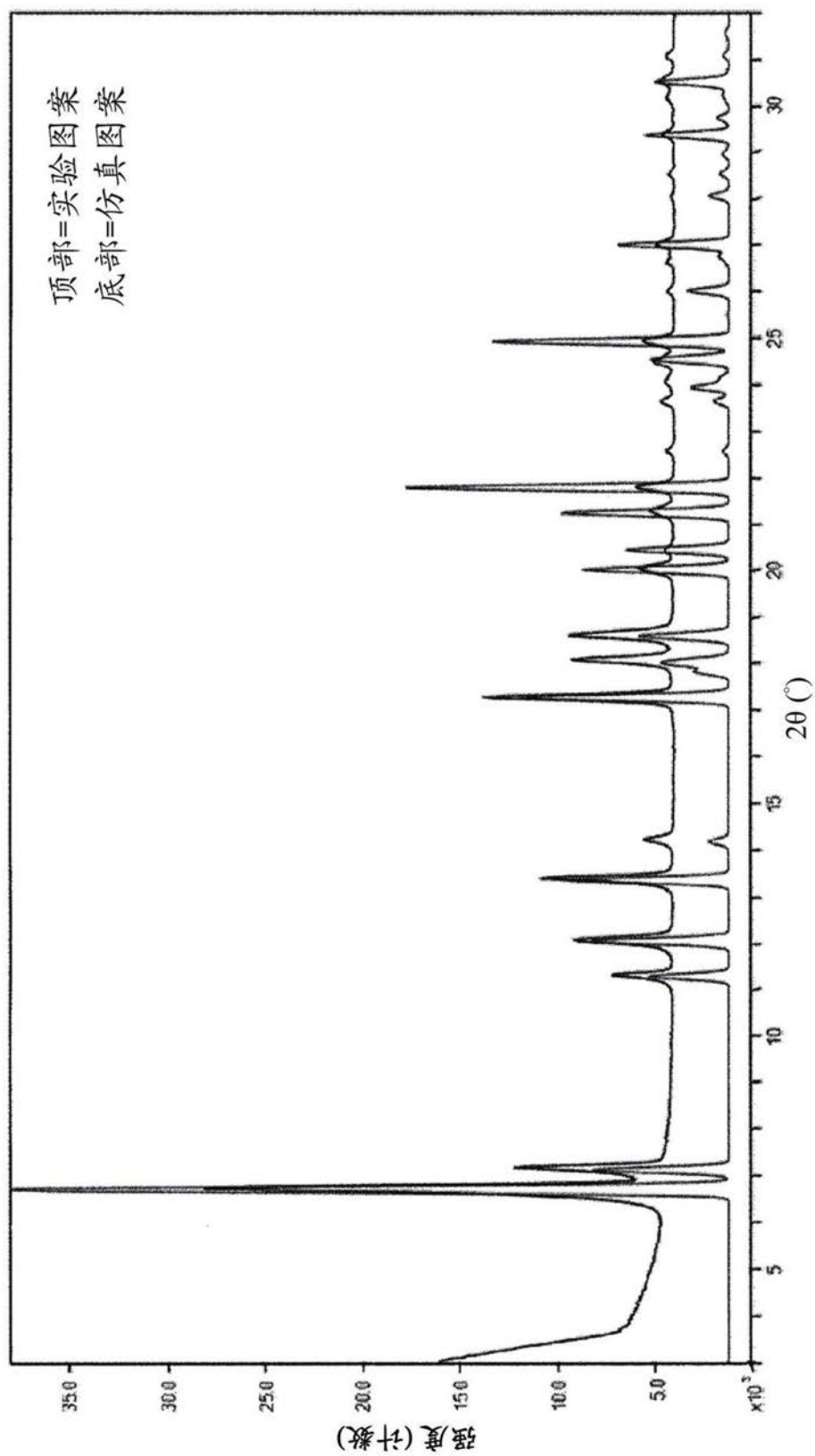


图1

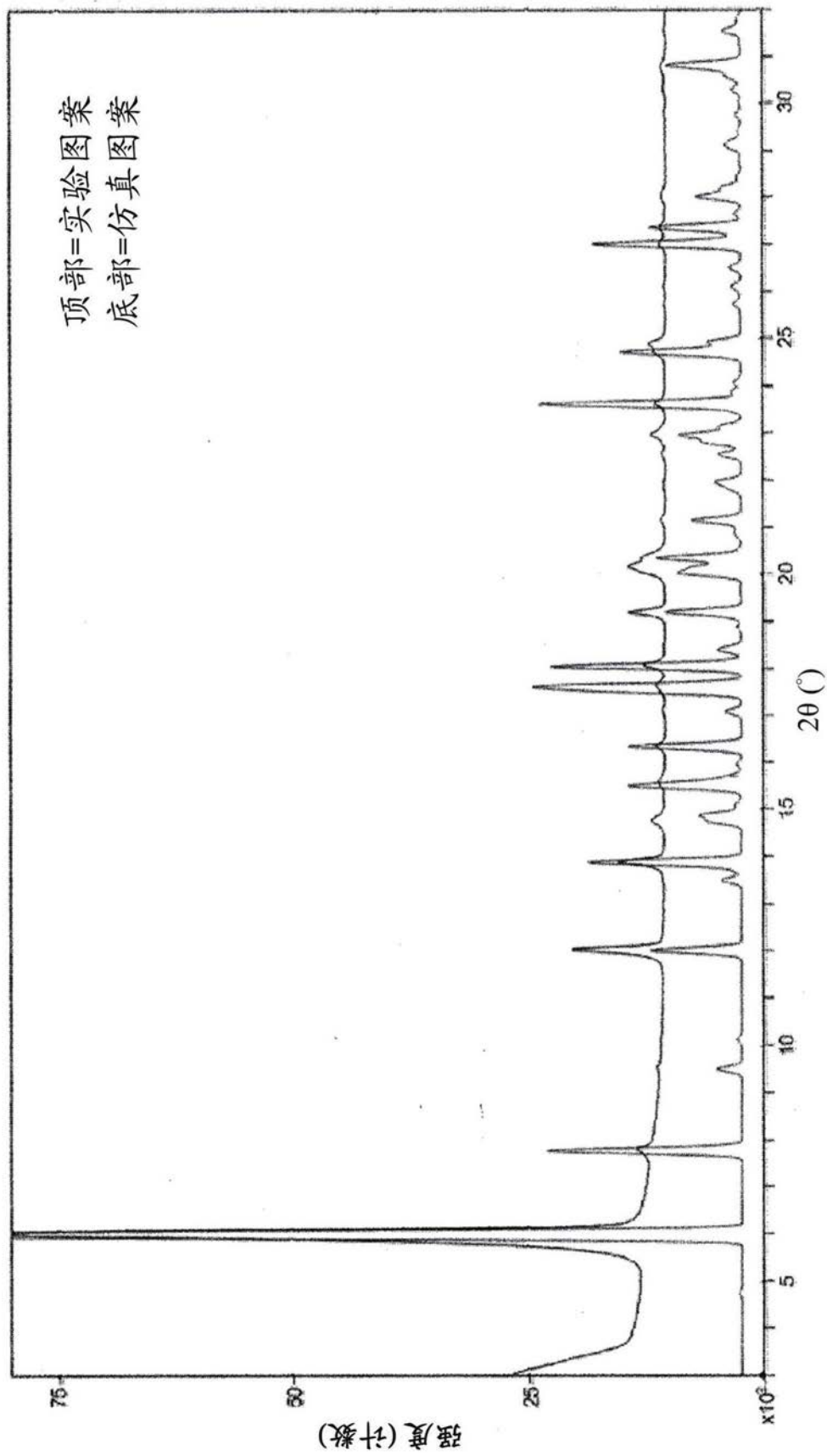


图2