



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105073730 A

(43) 申请公布日 2015. 11. 18

(21) 申请号 201480009370. X

中谷祐介 唐牛夕辉

(22) 申请日 2014. 02. 18

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所

11256

(30) 优先权数据

代理人 杨宏军 王大方

61/766, 922 2013. 02. 20 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

(51) Int. Cl.

2015. 08. 18

C07D 401/14(2006. 01)

(86) PCT国际申请的申请数据

A61K 31/4545(2006. 01)

PCT/JP2014/053819 2014. 02. 18

A61K 31/496(2006. 01)

(87) PCT国际申请的公布数据

A61P 35/00(2006. 01)

W02014/129477 JA 2014. 08. 28

C07D 409/14(2006. 01)

(71) 申请人 卫材 R&D 管理有限公司

地址 日本东京都

(72) 发明人 船坂势津雄 冈田聪美 田中圭悟

永尾聪 大桥功 山根义伸

权利要求书5页 说明书159页

(54) 发明名称

单环吡啶衍生物

(57) 摘要

本发明披露一种由以下式 (IA) 代表的化合物或其一种药学上可接受的盐：

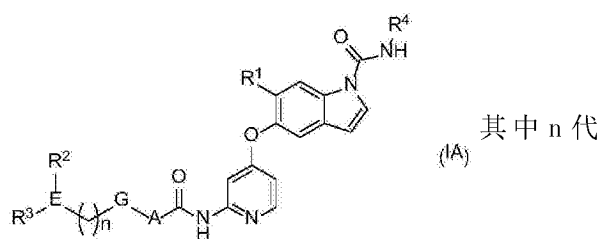
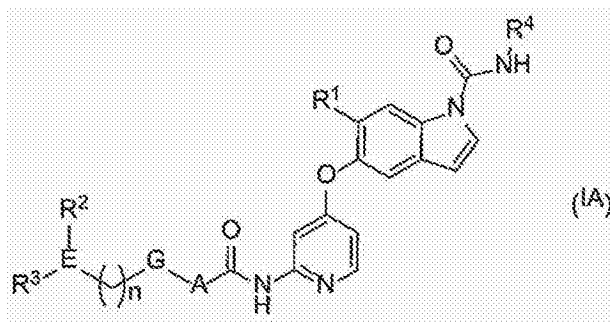


表 0 至 2 ; A 代表亚芳基或杂亚芳基 ; G 代表单键、氧原子或 $-\text{CH}_2-$; E 代表含氮非芳族杂环 ; R^1 代表烷氧基、烷氧基烷氧基或类似物 ; R^2 代表氢原子、卤素原子、羟基、烷基、羟基烷基、含氮非芳族杂环基团或类似物 ; R^3 代表氢原子、烷基、烷氧基或类似物 ; 并且 R^4 代表 C_{1-6} 烷基, 其条件是当 E 代表氮杂环丁烷环并且 R^2 或 R^3 存在于该氮杂环丁烷环上的氮原子上时, 该 R^2 或 R^3 不代表氢原子。

1. 一种由以下式 (IA) 代表的化合物或其一种药学上可接受的盐：



其中

n 代表 0 至 2；

A 代表 C_{6-10} 亚芳基或 C_{3-5} 杂亚芳基；

G 代表单键、氧原子或 $-CH_2-$ ；

E 代表 C_{3-5} 含氮非芳族杂环；

R^1 代表氰基、单 $-C_{1-6}$ 烷基氨基、二 $-C_{1-6}$ 烷基氨基、任选地被 1 至 3 个卤素原子取代的 C_{2-6} 烷基、任选地被 1 至 3 个卤素原子或一个羟基取代的 C_{1-6} 烷氧基、任选地被 1 至 3 个卤素原子取代的 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、或任选地被 1 至 3 个卤素原子取代的 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基；

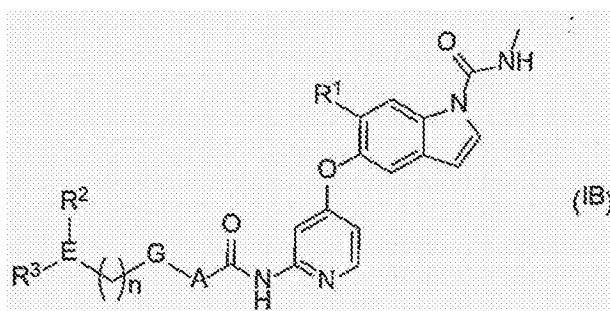
R^2 代表氢原子、卤素原子、羟基、任选地被一个选自以下所述的基团 S 的取代基取代的 C_{2-6} 酰基、任选地被 1 至 3 个卤素原子取代的 C_{1-6} 烷基、任选地被 1 至 3 个卤素原子取代的羟基 C_{1-6} 烷基、或 C_{3-5} 含氮非芳族杂环基团；

R^3 代表氢原子、氧代基、任选地被 1 至 3 个卤素原子取代的 C_{1-6} 烷基、或任选地被 1 至 3 个卤素原子取代的 C_{1-6} 烷氧基；

R^4 代表 C_{1-6} 烷基，其条件是当 E 代表氮杂环丁烷环并且 R^2 或 R^3 存在于该氮杂环丁烷环上的氮原子上时，该 R^2 或 R^3 不代表氢原子；并且

该基团 S 表示一个基团，该基团由以下各项组成：羟基、单 $-C_{1-6}$ 烷基氨基、二 $-C_{1-6}$ 烷基氨基、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{3-5} 含氮非芳族杂环基团。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐，由以下式 (IB) 所代表：



其中

n 代表 0 至 2；

A 代表 C_{6-10} 亚芳基或 C_{3-5} 杂亚芳基；

G 代表单键、氧原子或 $-CH_2-$ ；

E 代表 C_{3-5} 含氮非芳族杂环；

R^1 代表任选地被 1 至 3 个卤素原子或一个羟基取代的 C_{1-6} 烷氧基,或任选地被 1 至 3 个卤素原子取代的 C_{1-6} 烷基 C_{1-6} 烷氧基;

R^2 代表氢原子、卤素原子、羟基、任选地被 1 至 3 个卤素原子取代的 C_{1-6} 烷基、任选地被 1 至 3 个卤素原子取代的羟基 C_{1-6} 烷基、或 C_{3-5} 含氮非芳族杂环基团;并且

R^3 代表氢原子、氧代基、任选地被 1 至 3 个卤素原子取代的 C_{1-6} 烷基、或任选地被 1 至 3 个卤素原子取代的 C_{1-6} 烷氧基,其条件是当 E 代表氮杂环丁烷环并且 R^2 或 R^3 存在于该氮杂环丁烷环上的氮原子上时,该 R^2 或 R^3 不代表氢原子。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 A 代表 C_{6-10} 亚芳基。

4. 根据权利要求 1 至 3 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 G 代表单键或氧原子。

5. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中

A 代表亚苯基、亚噻吩基、亚吡啶基或亚吡啶基;并且

E 代表氮杂环丁烷环、吡咯烷环、哌啶环或哌嗪环。

6. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中

A 代表亚苯基;并且

E 代表氮杂环丁烷环或哌啶环。

7. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中

A 代表亚苯基;并且

E 代表哌啶环。

8. 根据权利要求 5 至 7 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中
n 代表 0;并且

G 代表单键。

9. 根据权利要求 1 至 8 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中

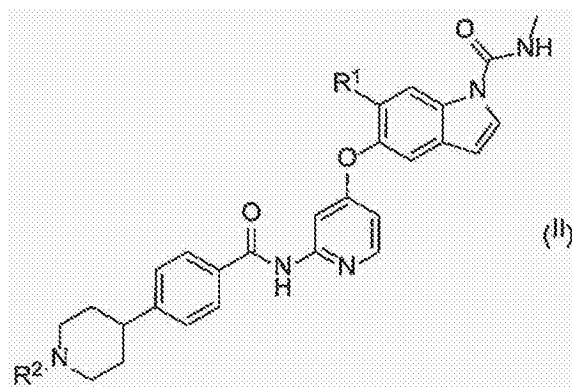
R^1 代表 C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 烷基 C_{1-6} 烷氧基;

R^2 代表氢原子、羟基、 C_{1-6} 烷基或羟基 C_{1-6} 烷基;并且

R^3 代表氢原子。

10. 根据权利要求 1 至 9 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^1 代表 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基。

11. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐,由以下式 (II) 所代表:

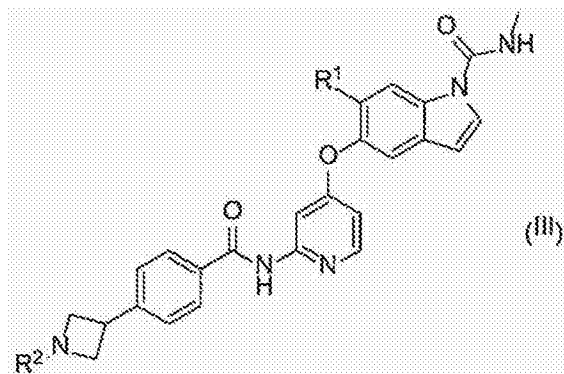


其中

R^1 代表 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基;并且

R^2 代表氢原子、 C_{1-6} 烷基或羟基 C_{2-6} 烷基。

12. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐,由以下式 (III) 所代表:

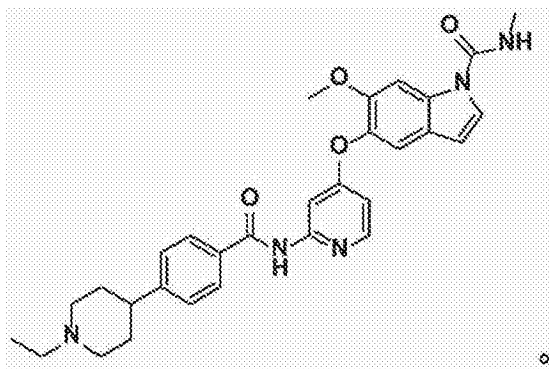


其中

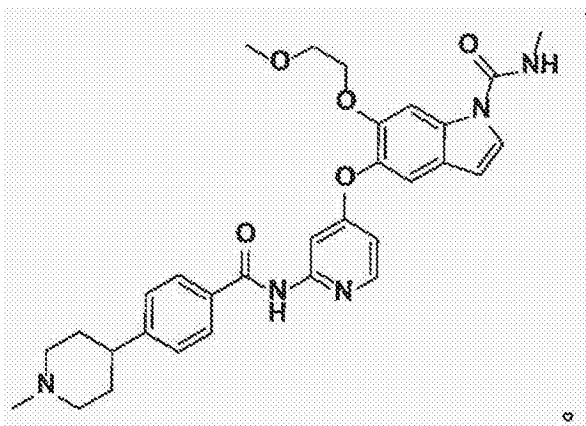
R^1 代表 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基;并且

R^2 代表 C_{1-6} 烷基或羟基 C_{2-6} 烷基。

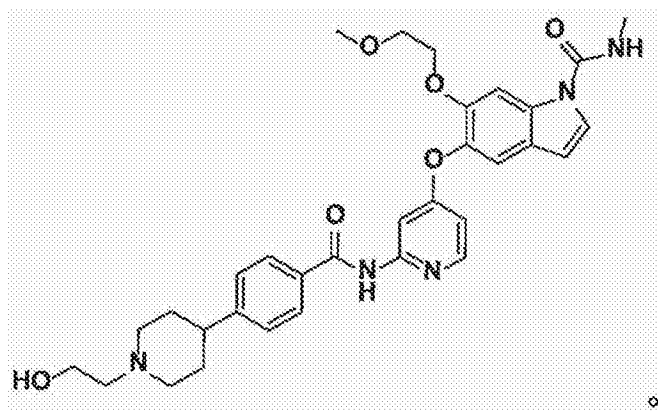
13. 由以下结构式所代表的 5-((2-(4-(1-乙基哌啶-4-基)苯甲酰胺)吡啶-4-基)氧基)-6-甲氧基-N-甲基-1H-吡啶-1-甲酰胺,或其一种药学上可接受的盐:



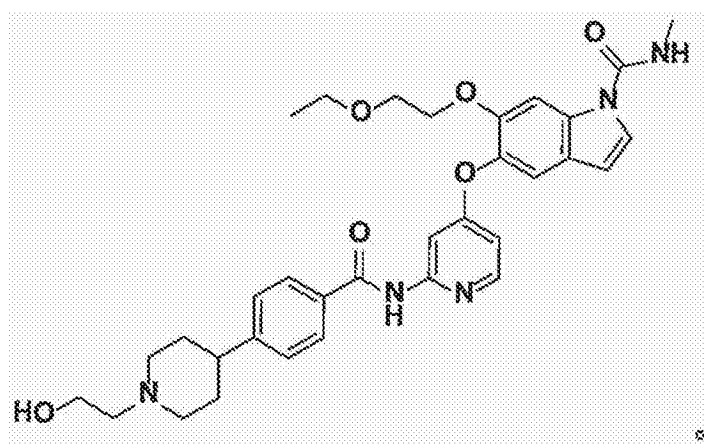
14. 由以下结构式所代表的 6-(2-甲氧基乙氧基)-N-甲基-5-((2-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯甲酰胺)吡啶-4-基)氧基)-1H-吡啶-1-甲酰胺,或其一种药学上可接受的盐:



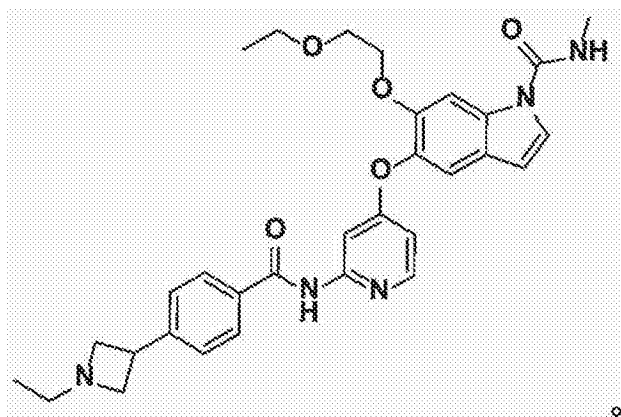
15. 由以下结构式所代表的 5-((2-(4-(1-(2-羟乙基)哌啶-4-基)苯甲酰胺)吡啶-4-基)氧基)-6-(2-甲氧基乙氧基)-N-甲基-1H-吡啶-1-甲酰胺,或其一种药学上可接受的盐:



16. 由以下结构式所代表的 6-(2-乙氧基乙氧基)-5-((2-(4-(1-(2-羟乙基)哌啶-4-基)苯甲酰胺)吡啶-4-基)氧基)-N-甲基-1H-吡啶-1-甲酰胺,或其一种药学上可接受的盐:



17. 由以下结构式所代表的 6-(2-乙氧基乙氧基)-5-((2-(4-(1-乙基氮杂环丁烷-3-基)苯甲酰胺)吡啶-4-基)氧基)-N-甲基-1H-吡啶-1-甲酰胺,或其一种药学上可接受的盐:



18. 一种药物组合物,包含根据权利要求 1 至 17 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

19. 一种用于胃癌、非小细胞肺癌、膀胱癌或子宫内膜癌的治疗剂,该治疗剂包含根据权利要求 1 至 17 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐作为一种活性成分。

20. 一种用于治疗胃癌、非小细胞肺癌、膀胱癌或子宫内膜癌的方法,该方法包括给予药理学有效剂量的根据权利要求 1 至 17 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

21. 一种用于非小细胞肺癌的治疗剂,该治疗剂包含根据权利要求 1 至 17 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐作为一种活性成分。

22. 一种用于鳞状细胞癌的治疗剂,该治疗剂包含根据权利要求 1 至 17 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐作为一种活性成分。

23. 一种用于治疗非小细胞肺癌的 FGFR 抑制剂,该 FGFR 抑制剂包含根据权利要求 1 至 17 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐作为一种活性成分。

24. 根据权利要求 1 至 17 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,用作胃癌、非小细胞肺癌、膀胱癌或子宫内膜癌的一种治疗剂。

25. 根据权利要求 1 至 17 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐用于制造胃癌、非小细胞肺癌、膀胱癌或子宫内膜癌的一种治疗剂的用途。

单环吡啶衍生物

技术领域

[0001] 本发明涉及一种具有 FGFR 抑制作用的单环吡啶衍生物或其一种药学上可接受的盐,及其医学用途。

[0002] 在此引证的全部参考文献通过引用以其全文结合在此。

背景技术

[0003] FGF(成纤维细胞生长因子)被称为生长因子,用于控制各种多种生理机能诸如细胞生长、细胞迁移、细胞浸润、细胞存活、分化诱导、伤口愈合以及血管生成。

FGF 通过 FGF 受体 (FGFRs :FGFR1、FGFR2、FGFR3 和 FGFR4) (即受体酪氨酸激酶) 控制不同的生理机能。每个 FGFR 包含一个胞外域、一个跨膜域以及一个胞内酪氨酸激酶域的三个类型的域。当一个 FGF 结合到一个 FGFR 的胞外域时,该受体的一个二聚物形成。此后,该胞内酪氨酸激酶被激活,并且然后主要通过一个 MAPK(丝裂原活化蛋白激酶)/ERK(胞外信号调节激酶) 通道或一个 PI3K(磷脂酰肌醇 3- 激酶)/Akt 通道传送胞内信号。

[0004] 同时,已经报道了不同的癌症诸如乳腺癌、膀胱癌、EMS(8p11 骨髓增生综合征)、胃癌、子宫内膜癌以及前列腺癌是由 FGF/FGFR 信号异常伴随 FGF 产生增强、FGFR 基因扩增、FGFR 过量表达、FGFR 融合蛋白产生、FGFR 突变以及类似情况的诱导引起的结果(非专利文献 1)。此外,以下各项已被报道为伴随着 FGF/FGFR 信号异常的癌症:非小细胞肺癌、小细胞肺癌、卵巢癌、肉瘤、结肠癌、黑色素瘤、成神经胶质细胞瘤、星形胶质细胞瘤、以及头颈癌(非专利文献 2 和 3)、甲状腺癌(非专利文献 4)、胰腺癌(非专利文献 5 和 6)、肝癌(非专利文献 7)、皮肤癌(非专利文献 8)、肾癌(非专利文献 9)、以及肺鳞状细胞癌(非专利文献 10、11、和 12)。

[0005] 另外,该 FGF/FGFR 信号是内皮细胞中主要的血管原性信号之一,连同 VEGF(血管内皮生长因子)/KDR(含激酶插入区受体) 信号,并且被报道参与肿瘤基质细胞(成纤维细胞)和癌细胞之间的相互作用中(非专利文献 1)。

因此,靶向 FGF/FGFR 信号的 FGFR 抑制剂预期充当一种抗肿瘤药,基于它的对抗信号异常的抑制作用和它的对抗血管原性信号的抑制作用,对抗伴随 FGF/FGFR 信号异常的癌症。最近,已报道了一种被认为是不易被另一种信号的对抗效应所影响的选择性的 FGFR 抑制剂,诸如对抗 FGFR1、FGFR2 或 FGFR3 的选择性的 FGFR 抑制剂,其在结构上明显不同于本发明的化合物。然而,在作为用于人类的抗肿瘤药物的开发中,该选择性的 FGFR 抑制剂落后于一种同时靶向 FGF/FGFR 信号和 VEGF/KDR 信号两者的抗肿瘤药物,并且还未在市场上推行(非专利文献 13 和 14;专利文献 1 和 2)。专利文献 3 披露了嘧啶衍生物但未披露对抗 FGF/FGFR 信号的信号异常的抑制作用。专利文献 4 披露了抑制由 VEGF 和 FGF 诱导的血管生成的吡啶衍生物或嘧啶衍生物。然而,这些文献都没有披露本发明的这些化合物。

引用清单

专利文献

[0006] [专利文献 1] 国际公开号 WO 2008/075068

[专利文献 2] 国际公开号 WO 2006/000420

[专利文献 3] 国际公开号 WO 2002/032872

[专利文献 4] 国际公开号 WO 2004/020434

非专利文献

[0007] [非 专 利 文 献 1]Nicholas 等人,“Fibroblast growth factor signalling: from development to cancer(成纤维细胞生长因子信号转导:从发育到癌症)”, Nature Reviews Cancer(《自然癌症综述》),2010 ;10 :116-129

[非 专 利 文 献 2]Jorgen WESCHE 等人, Fibroblast growth factors and their receptors in cancer(癌症中的成纤维细胞生长因子及其受体), Biochem J. (《生物化学杂志》),2011 :437 ;199-213

[非 专 利 文 献 3]Gennaro Daniele 等人, FGF Receptor Inhibitors :Role in Cancer Therapy(FGF 受体抑制剂 :在癌症疗法中的作用), Curr Oncol Rep. (《最新肿瘤学报告》), 2012 ;14 :111-119

[非 专 利 文 献 4]Rosanne St. Bernard 等人, Fibroblast Growth Factor Receptors as Molecular Targets in Thyroid Carcinoma(成纤维细胞生长因子受体在甲状腺肿瘤中作为分子靶点), Endocrinology(《内分泌学》),2005 ;146 :1145-1153

[非 专 利 文 献 5]Toshiyuki Ishiwata 等人, Enhanced Expression of Fibroblast Growth Factor Receptor 2IIIc Promotes Human Pancreatic Cancer Cell Proliferation(成纤维细胞生长因子受体 2IIIc 的加强表达促进人类胰腺癌细胞增殖), Am J Pathol. (《美国病理学杂志》),2012 ;180 :1928-1941

[非 专 利 文 献 6]G Chen 等人, Inhibition of endogenous SPARC enhances pancreatic cancer cell growth :modulation by FGFR1-III isoform expression(抑制内源性 SPARC 提高胰腺癌细胞生长 :由 FGFR1-III 同种型表达调节), Br J Cancer(《英国癌症杂志》), 2010 ;102 :188-195

[非 专 利 文 献 7]Dorothy M. French 等人, Targeting FGFR4 Inhibits Hepatocellular Carcinoma in Preclinical Mouse Models(在临床前小鼠模型中靶向 FGFR4 抑制肝细胞癌), PLoS One. (《公共科学图书馆·综合》),2012 ;7 :e36713

[非 专 利 文 献 8]Armelle Logie 等人, Activating mutations of the tyrosine kinase receptor FGFR3 are associated with benign skin tumors in mice and humans(在小鼠和人类中酪氨酸激酶受体 FGFR3 的激活突变与良性皮肤肿瘤有关), Hum Mol Genet(《人类分子遗传学》),2005 ;14 :1153-1160

[非 专 利 文 献 9]Tsimafeyeu I 等人, Overexpression of fibroblast growth factor receptors FGFR1 and FGFR2 in renal cell carcinoma(在肾细胞癌中成纤维细胞生长因子受体 FGFR1 和 FGFR2 的超表达), Scand J Urol Nephrol(《斯堪的纳维亚泌尿外科和肾脏学杂志》),2011 ;45 :190-195

[非 专 利 文 献 10]Jonathan Weiss 等人, Frequent and Focal FGFR1 Amplification Associates with Therapeutically Tractable FGFR1 Dependency in Squamous Cell Lung Cancer(在鳞状细胞肺癌中频繁的和病灶的 FGFR1 扩增与在治疗上驯良的 FGFR1 依赖有关), Sci Transl Med. (《科学转化医学》),2010 ;2 :62 期 62-93

[非专利文献 11] Hidefumi Sasaki 等人, Increased FGFR1 copy number in lung squamous cell carcinomas (在肺鳞状细胞癌中增加的 FGFR1 拷贝数), Mol Med Report. (《分子医学报告》), 2012; 5: 725-728

[非专利文献 12] The Cancer Genome Atlas Research Network, Comprehensive genomic characterization of squamous cell lung cancers (癌症基因组图谱的研究网, 鳞状细胞肺癌的全基因组表征), Nature (《自然》), 2012; 489: 519-525

[非专利文献 13] Paul R Gavine 等人, AZD4547: An Orally Bioavailable, Potent, and Selective Inhibitor of the Fibroblast Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Family (AZD4547: 成纤维细胞生长因子受体酪氨酸激酶家族的一个口服上生物可利用的、有效的和选择性的抑制剂), Cancer Res. (《癌症研究》), 2012; 72: 2045-2056

[非专利文献 14] Vito Guagnano 等人, Discovery of 3-(2,6-Dichloro-3,5-dimethoxy-phenyl)-1-{6-[4-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-pyrimidin-4-yl}-1-methyl-urea (NVP-BGJ398), A Potent and Selective Inhibitor of the Fibroblast Growth Factor Receptor Family of Receptor Tyrosine Kinase (受体酪氨酸激酶的成纤维细胞生长因子受体家族的一种有效的和选择性的抑制剂 3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基-苯基)-1-{6-[4-(4-乙基-哌嗪-1-基)-苯基氨基]-嘧啶-4-基}-1-甲基-脲 (NVP-BGJ398) 的发现), J Med Chem. (《药物化学杂志》), 2011; 54: 7066-7083

发明概述

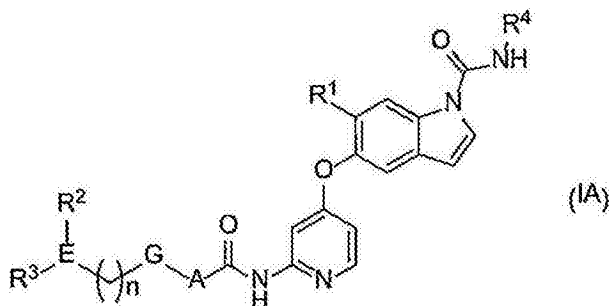
技术问题

[0008] 在这些情况下, 本发明的一个目的是提供一种具有 FGFR 抑制作用的新的化合物或其一种药学上可接受的盐, 以及一种包含其的药物组合物。

问题的解决方案

[0009] 诸位发明人鉴于上述的情况已进行了认真的研究, 并且结果已成功地合成了一种由以下式 (IA) 所代表的新的单环吡啶衍生物 (在下文中称为本发明的化合物 (IA)), 并且已发现这样的一种化合物具有 FGFR1 抑制作用和 FGFR2 抑制作用, 并因此完成了本发明。此外, 诸位发明人已发现本发明的化合物 (IA) 具有选择性地抑制对抗 VEGF/KDR 信号的 FGF/FGFR 信号的作用, 具体地, 选择性的 FGFR1、FGFR2 或 FGFR3 抑制作用。

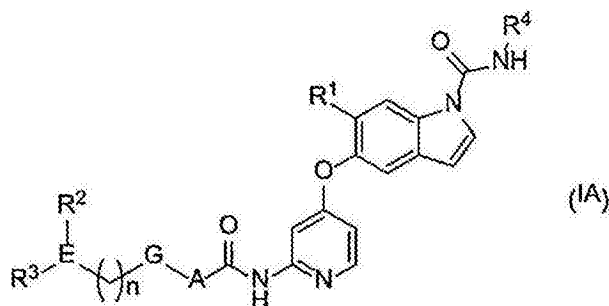
[化学式 1]



[0010] 确切地讲, 本发明提供以下 [1] 至 [26]。

[1] 一种由以下式 (IA) 代表的化合物或其一种药学上可接受的盐:

[化学式 2]



其中

n 代表 0 至 2；

A 代表 C_{6-10} 亚芳基或 C_{3-5} 杂亚芳基；

G 代表单键、氧原子或 $-CH_2-$ ；

E 代表 C_{3-5} 含氮非芳族杂环；

R^1 代表氰基、单 $-C_{1-6}$ 烷基氨基、二 $-C_{1-6}$ 烷基氨基、任选地被 1 至 3 个卤素原子取代的 C_{2-6} 烷基、任选地被 1 至 3 个卤素原子或一个羟基取代的 C_{1-6} 烷氧基、任选地被 1 至 3 个卤素原子取代的 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、或任选地被 1 至 3 个卤素原子取代的 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基；

R^2 代表氢原子、卤素原子、羟基、任选地被一个选自以下所述的基团 S 的取代基取代的 C_{2-6} 酰基、任选地被 1 至 3 个卤素原子取代的 C_{1-6} 烷基、任选地被 1 至 3 个卤素原子取代的羟基 C_{1-6} 烷基、或 C_{3-5} 含氮非芳族杂环基团；

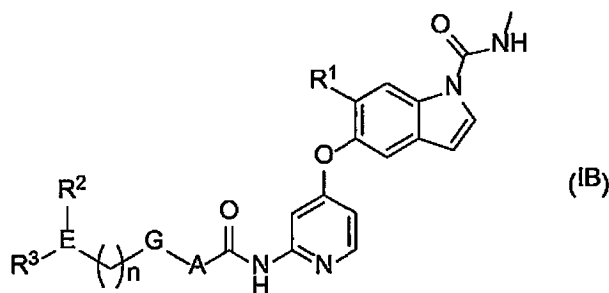
R^3 代表氢原子、氧代基、任选地被 1 至 3 个卤素原子取代的 C_{1-6} 烷基、或任选地被 1 至 3 个卤素原子取代的 C_{1-6} 烷氧基；

R^4 代表 C_{1-6} 烷基，其条件是当 E 代表氮杂环丁烷环并且 R^2 或 R^3 存在于该氮杂环丁烷环上的氮原子上时，该 R^2 或 R^3 不代表氢原子；并且

该基团 S 表示一个基团，该基团由以下各项组成：羟基、单 $-C_{1-6}$ 烷基氨基、二 $-C_{1-6}$ 烷基氨基、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{3-5} 含氮非芳族杂环基团。

[2] 根据 [1] 所述的化合物或其药学上可接受的盐，由以下式 (IB) 所代表：

[化学式 3]



其中

n 代表 0 至 2；

A 代表 C_{6-10} 亚芳基或 C_{3-5} 杂亚芳基；

G 代表单键、氧原子或 $-CH_2-$ ；

E 代表 C_{3-5} 含氮非芳族杂环；

R^1 代表任选地被 1 至 3 个卤素原子或一个羟基取代的 C_{1-6} 烷氧基，或任选地被 1 至 3

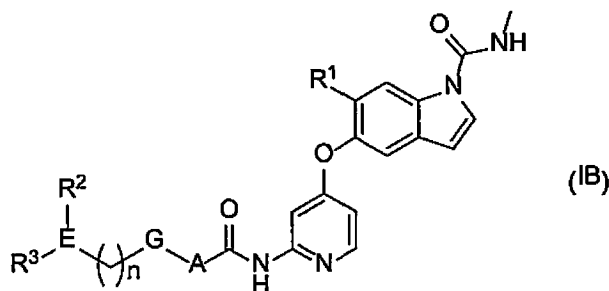
个卤素原子取代的 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基；

R^2 代表氢原子、卤素原子、羟基、任选地被 1 至 3 个卤素原子取代的 C_{1-6} 烷基、任选地被 1 至 3 个卤素原子取代的羟基 C_{1-6} 烷基、或 C_{3-5} 含氮非芳族杂环基团；并且

R^3 代表氢原子、氧代基、任选地被 1 至 3 个卤素原子取代的 C_{1-6} 烷基、或任选地被 1 至 3 个卤素原子取代的 C_{1-6} 烷氧基，其条件是当 E 代表氮杂环丁烷环并且 R^2 或 R^3 存在于该氮杂环丁烷环上的氮原子上时，该 R^2 或 R^3 不代表氢原子。

[3] 根据 [1] 所述的化合物或其药学上可接受的盐，由以下式 (IB) 所代表：

[化学式 4]



其中

n 代表 0 至 2；

A 代表 C_{6-10} 亚芳基或 C_{3-5} 杂亚芳基；

G 代表单键、氧原子或 $-CH_2-$ ；

E 代表 C_{3-5} 含氮非芳族杂环；

R^1 代表任选地被 1 至 3 个卤素原子取代的 C_{1-6} 烷氧基或任选地被 1 至 3 个卤素原子取代的 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基；

R^2 代表氢原子、卤素原子、羟基、任选地被 1 至 3 个卤素原子取代的 C_{1-6} 烷基、任选地被 1 至 3 个卤素原子取代的羟基 C_{1-6} 烷基、或 C_{3-5} 含氮非芳族杂环基团；并且

R^3 代表氢原子、任选地被 1 至 3 个卤素原子取代的 C_{1-6} 烷基、或任选地被 1 至 3 个卤素原子取代的 C_{1-6} 烷氧基，其条件是当 E 代表氮杂环丁烷环并且 R^2 或 R^3 存在于该氮杂环丁烷环上的氮原子上时，该 R^2 或 R^3 不代表氢原子。

[4] 根据 [1] 至 [3] 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中 A 代表 C_{1-6} 亚芳基。

[5] 根据 [1] 至 [4] 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中 G 代表单键或氧原子。

[6] 根据 [1] 至 [3] 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中

A 代表亚苯基、亚噻吩基、亚吡啶基或亚吡啶基；并且

E 代表氮杂环丁烷环、吡咯烷环、哌啶环或哌嗪环。

[7] 根据 [1] 至 [3] 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中

A 代表亚苯基；并且

E 代表氮杂环丁烷环或哌啶环。

[8] 根据 [1] 至 [3] 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中

A 代表亚苯基；并且

E 代表哌啶环。

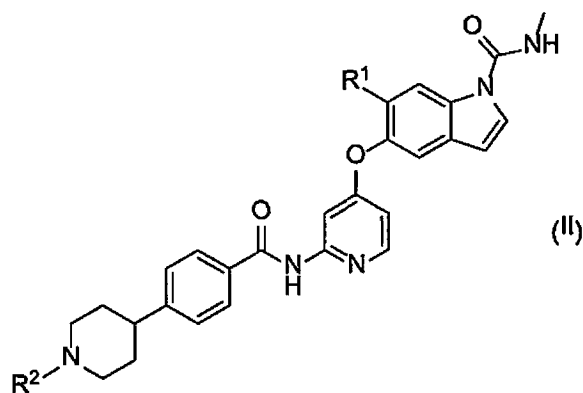
[9] 根据 [6] 至 [8] 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中
n 代表 0 ;并且
G 代表单键。

[10] 根据 [1] 至 [9] 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中
 R^1 代表 C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基 ;
 R^2 代表氢原子、羟基、 C_{1-6} 烷基或羟基 C_{1-6} 烷基 ;并且
 R^3 代表氢原子。

[11] 根据 [1] 至 [10] 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^1 代表 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基。

[12] 根据 [1] 至 [3] 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,由以下式 (II) 所代表 :

[化学式 5]

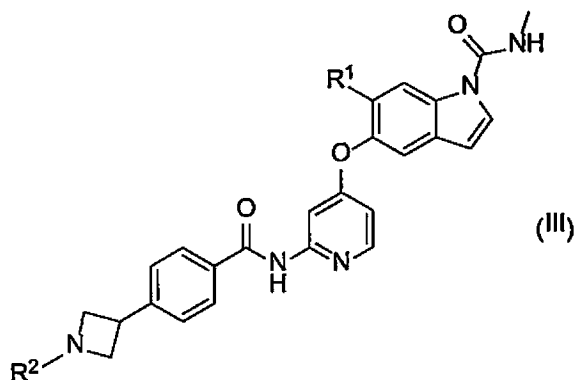


其中

R^1 代表 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基 ;并且
 R^2 代表氢原子、 C_{1-6} 烷基或羟基 C_{2-6} 烷基。

[13] 根据 [1] 至 [3] 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,由以下式 (III) 所代表 :

[化学式 6]

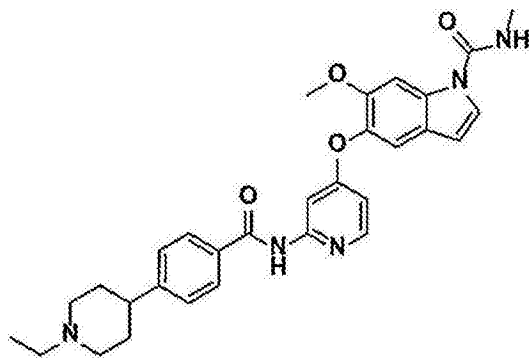


其中

R^1 代表 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基 ;并且
 R^2 代表 C_{1-6} 烷基或羟基 C_{2-6} 烷基。

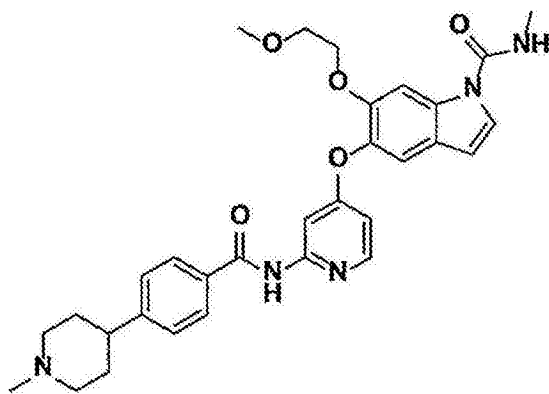
[14] 由以下结构式所代表的 5-((2-(4-(1-乙基哌啶-4-基)苯甲酰胺)吡啶-4-基)氧基)-6-甲氧基-N-甲基-1H-吡啶-1-甲酰胺,或其一种药学上可接受的盐 :

[化学式 7]



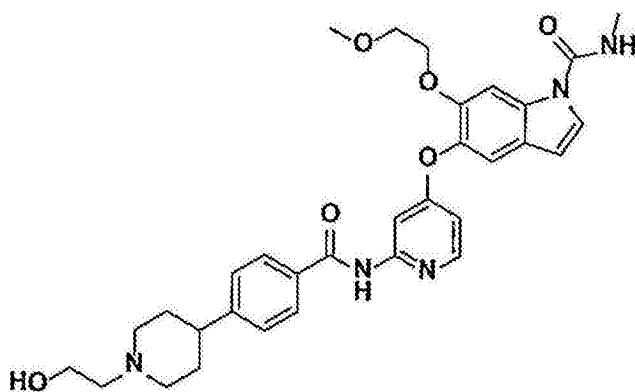
[15] 由以下结构式所代表的 6-(2-甲氧基乙氧基)-N-甲基-5-((2-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯甲酰胺)吡啶-4-基)氧基)-1H-吲哚-1-甲酰胺,或其一种药学上可接受的盐:

[化学式 8]



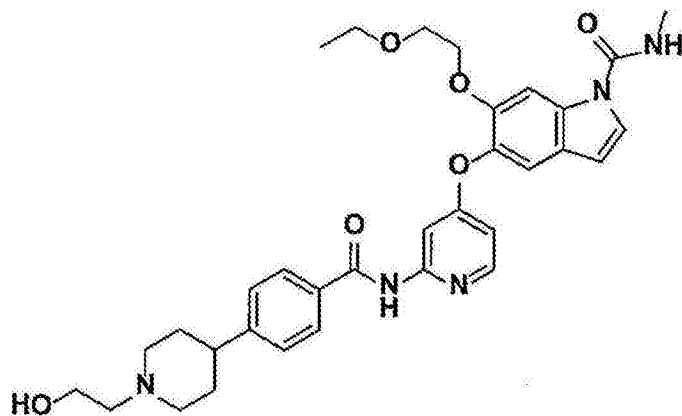
[16] 由以下结构式所代表的 5-((2-(4-(1-(2-羟乙基)哌啶-4-基)苯甲酰胺)吡啶-4-基)氧基)-6-(2-甲氧基乙氧基)-N-甲基-1H-吲哚-1-甲酰胺,或其一种药学上可接受的盐:

[化学式 9]



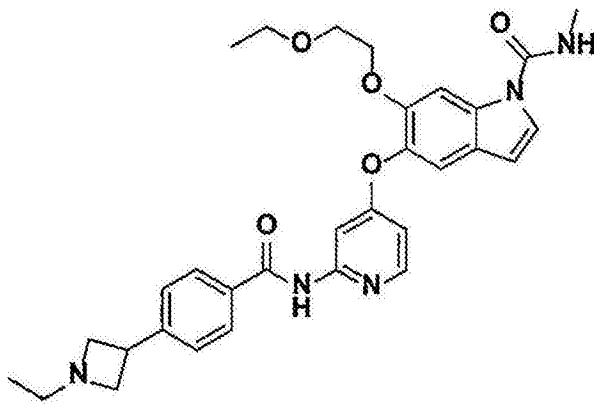
[17] 由以下结构式所代表的 6-(2-乙氧基乙氧基)-5-((2-(4-(1-(2-羟乙基)哌啶-4-基)苯甲酰胺)吡啶-4-基)氧基)-N-甲基-1H-吲哚-1-甲酰胺,或其一种药学上可接受的盐:

[化学式 10]



[18] 由以下结构式所代表的 6-(2-乙氧基乙氧基)-5-((2-(4-(1-乙基氮杂环丁烷-3-基)苯甲酰胺)吡啶-4-基)氧基)-N-甲基-1H-吡啶-1-甲酰胺,或其一种药学上可接受的盐:

[化学式 11]



[19] 一种药物组合物,包含根据 [1] 至 [18] 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[20] 一种用于胃癌、非小细胞肺癌、膀胱癌或子宫内膜癌的治疗剂,包含根据 [1] 至 [18] 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐作为一种活性成分。

[21] 一种用于治疗胃癌、非小细胞肺癌、膀胱癌或子宫内膜癌的方法,包含给予一个药理学有效剂量的根据 [1] 至 [18] 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[22] 一种用于非小细胞肺癌的治疗剂,包含根据 [1] 至 [18] 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐作为一种活性成分。

[23] 一种用于鳞状细胞癌的治疗剂,包含根据 [1] 至 [18] 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐作为一种活性成分。

[24] 一种用于治疗非小细胞肺癌的 EGFR 抑制剂,包含根据 [1] 至 [18] 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐作为一种活性成分。

[25] 根据 [1] 至 [18] 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,用作胃癌、非小细胞肺癌、膀胱癌或子宫内膜癌的一种治疗剂。

[26] 根据 [1] 至 [18] 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐用于制造胃癌、非小细胞肺癌、膀胱癌或子宫内膜癌的一种治疗剂的用途。

本发明的有益效果

[0011] 如在后面所述的药理学测试实例中获得的活性数据中所示的,本发明的化合物(IA)或其药学上可接受的盐具有FGFR1、FGFR2和FGFR3抑制作用。此外,与KDR或HUEVC抑制作用截然相反,本发明的化合物(IA)或其药学上可接受的盐具有选择性的FGFR1、FGFR2和FGFR3抑制作用。因此,本发明的化合物(IA)或其药学上可接受的盐具有用于胃癌、非小细胞肺癌(包括肺鳞状细胞癌)、膀胱癌或子宫内膜癌的一种治疗剂的潜在用途。

实施例的说明

[0012] 现在,通过定义此处使用的符号和术语以及说明本发明的实施方案等来详细说明本发明。

[0013] 在这里,为了方便起见一种化合物的结构式可代表一个已给出的同分异构体,但本发明的化合物包括同分异构体(诸如结构上形成自该化合物的所有几何异构体)、基于不对称碳的旋光异构体、立体异构体、旋转异构体和互变异构体、以及这些同分异构体的混合物,并因此不限于为了方便而给出的化学式而可以是这些同分异构体和混合物中的任一项。因此,本发明的化合物在分子中可具有一个或多个不对称碳原子,并可能存在一种旋光活性物质和一种消旋体,并且本发明不是限制性的且包括全部这些。然而,应了解,同分异构体的一些同分异构体、消旋体和混合物比其他的可显示出更强的活性。此外,可以存在结晶多态性,这也不限制本发明,并且本发明的化合物可以处于单晶形式、或双晶或多晶的一种混合物形式中的任一种,并且本发明的化合物包括一种非结晶形式,并囊括一种酸酐和一种溶剂化物诸如一种水合物。

[0014] 本发明包含本发明的化合物(IA)的一种同位素标记的化合物和其一种药学上可接受的盐。该同位素标记的化合物相当于由式(IA)代表的化合物,除了一个或多个原子被具有与通常在自然界中发现的那些不同的原子质量或质量数的一个或多个原子替代之外。可以合并到本发明的化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟、碘、溴和氯的同位素,诸如 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{123}I 和 ^{125}I 。

[0015] 该同位素标记的化合物,诸如,其中并入了例如 ^3H 和/或 ^{14}C 的一种放射性同位素的一种化合物,对于一种药物和/或一种底物的组织分布测定是有用的。同位素 ^3H 和 ^{14}C 被看作是有用的,因为这些同位素可被容易地制备和检测。同位素 ^{11}C 和 ^{18}F 被认为在PET(正电子发射断层扫描)中是有用的,同位素 ^{125}I 被认为在SPECT(单光子发射计算机化断层扫描)中是有用的,并且在脑成像中可以是有益的。由一种较重的同位素诸如 ^2H 替代,由于其更高的代谢稳定性,在治疗中产生一些优势,例如体内半衰期的延长或必须剂量的减少,并因此被认为在给定的情况下是有用的。该同位素标记的化合物可以通过使用一种易于获得的同位素标记的试剂代替一种非同位素标记的试剂并通过进行如下述的方案和/或实例中所披露的程序来同样制备。

[0016] 本发明的化合物(IA)可以作为用于捕获具有生物活性的低分子量化合物的靶蛋白的化学探针来使用。具体地说,可通过在J. Mass Spectrum. Soc. Jpn. (《日本质谱学报》),第51卷,第5期,2003,第492-498页或WO 2007/139149等中所述的一种方法,通过将标记基团、连接物等引入除了对该化合物的活性表达来说不可缺少的结构部分之外的一个部分中,而将本发明的化合物转换成亲和色谱法探针、光亲和探针等。

[0017] 在这样的一种化学探针中使用的标记基团、连接物等的实例包括下列组(1)至(5)中所属的基团。

(1) 蛋白质标记基团,如光亲和标记基团(如苯甲酰基、二苯甲酮基、叠氮化物基团、羰基叠氮化物基团、二氮丙啶基、烯酮基、重氮基以及硝基)以及化学亲和基团(如酮基(其中 α -碳原子被卤素原子取代),氨基甲酰基,酯基,烷硫基, α , β -不饱和酮、酯或类似物的一个Michael受体,以及环氧乙烷基团);

(2) 可切割的连接物,如-S-S-、-O-Si-O-、单糖(如葡萄糖基或半乳糖基)和二糖(如乳糖),以及可通过酶反应切割的寡肽连接物;

(3) 采捕标签(fishing tag)基团,如生物素和3-(4,4-二氟-5,7-二甲基-4H-3a,4a-二氮杂-4-硼-s-苯并二茚-3-基)丙酰基;

(4) 放射性标记基团如 ^{125}I 、 ^{32}P 、 ^3H 以及 ^{14}C ;荧光标记基团如荧光黄素、碱性玫瑰精、丹磺酰基、伞形酮、7-硝基呋喃基以及3-(4,4-二氟-5,7-二甲基-4H-3a,4a-二氮杂-4-硼-s-苯并二茚-3-基)丙酰基;化学发光基团如荧光素以及鲁米诺;以及可检测的标记物重金属离子如镧系金属离子以及镭离子;以及

(5) 结合到固相载体如玻璃珠、玻璃床、微孔滴定板、琼脂糖珠、琼脂糖床、聚苯乙烯珠、聚苯乙烯床、尼龙珠以及尼龙床上的基团。

[0018] 通过上述文献中任一者中所述的方法或类似方法通过将选自上述组(1)至(5)的标记基团或类似物引入到本发明的化合物中而制备的探针,可以用作识别标记蛋白的化学探针,该标记蛋白对新的潜在的药物靶点的研究是有用的。

[0019] 此处使用的“卤素原子”是指氟原子、氯原子、溴原子或碘原子。

[0020] 此处使用的“杂原子”是指氮原子、硫原子、或氧原子。

[0021] 此处使用的“ C_{1-6} 烷基”是指具有1到6个碳原子的直链或支链烷基,其是通过从一个具有1到6个碳原子的脂肪族烃去除任意的一个氢原子产生的一个单价基团。这样的基团的实例包括甲基、乙基、正-丙基、异丙基、正-丁基、异丁基、仲-丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、仲-戊基、新戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、正-己基、异己基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、1-乙基丁基、2-乙基丁基、1,1,2-三甲基丙基、1,2,2-三甲基丙基、1-乙基-1-甲基丙基、1-乙基-2-甲基丙基和类似物。更确切地说,它是一个甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基或类似物,并且优选地是甲基、乙基或异丙基。

[0022] 此处使用的“任选地被1至3个卤素原子取代的 C_{1-6} 烷基”是指上述的 C_{1-6} 烷基,其中任意的1至3个氢原子可以被卤素原子取代。被卤素原子取代的位置不是特别限制的,并且这样的基团的具体实例包括一氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、一氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、2-氯乙基、2,2-二氯乙基、2,2,2-三氯乙基、3-氟丙基以及类似物。作为用于取代的卤素原子,确切地,优选地使用例如氟原子、氯原子或类似的,并且更优选地使用氟原子。

[0023] 此处使用的“ C_{2-6} 烷基”是指具有2到6个碳原子的直链或支链烷基,其是通过从一个具有2到6个碳原子的脂肪族烃去除任意的一个氢原子产生的一个单价基团。这样的基团的实例包括乙基、正-丙基、异丙基、正-丁基、异丁基、仲-丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、仲-戊基、新戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、正-己基、异己基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲

基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、1-乙基丁基、2-乙基丁基、1,1,2-三甲基丙基、1,2,2-三甲基丙基、1-乙基-1-甲基丙基、以及1-乙基-2-甲基丙基。更确切地说,它是一个乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基,并且优选地是乙基。

[0024] 此处使用的“任选地被1至3个卤素原子取代的 $C_{2,6}$ 烷基”是指上述的 $C_{2,6}$ 烷基,其中任意的1至3个氢原子可以被卤素原子取代。被卤素原子取代的位置不是特别限制的,并且这样的一个基团的具体实例包括2-氟乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、2-氯乙基、2,2-二氯乙基、2,2,2-三氯乙基、以及3-氟丙基。作为用于取代的卤素原子,确切地,优选地使用例如氟原子、氯原子或类似的,并且更优选地使用氟原子。

[0025] 此处使用的“羟基 $C_{1,6}$ 烷基”是指上述的 $C_{1,6}$ 烷基,其中的任意一个氢原子被羟基取代。被羟基取代的位置不是特别限制的,并且这样的一个基团的具体实例包括羟甲基、2-羟乙基、1-羟乙基、3-羟丙基、2-羟丙基、1-羟丙基、2-羟基-2,2-二甲基乙基以及类似物。优选地它是2-羟乙基、2-羟丙基或2-羟基-2,2-二甲基乙基。

[0026] 此处使用的“羟基 $C_{2,6}$ 烷基”是指具有2到6个碳原子的直链或支链烷基,其是通过从一个具有2到6个碳原子的脂肪族烃去除任意的一个氢原子产生的一个单价基团,其中的任意一个氢原子被羟基取代。被羟基取代的位置不是特别限制的,并且这样的一个基团的具体实例包括2-羟乙基、1-羟乙基、3-羟丙基、2-羟丙基、1-羟丙基、2-羟基-2,2-二甲基乙基以及类似物。优选地它是2-羟乙基、2-羟丙基或2-羟基-2,2-二甲基乙基。

[0027] 此处使用的“任选的被1至3个卤素原子取代的羟基 $C_{1,6}$ 烷基”是指上述的羟基 $C_{1,6}$ 烷基,其中任意的1至3个氢原子可以被卤素原子取代。被卤素原子取代的位置不是特别限制的。作为要用于取代的卤素原子,确切地,优选地使用例如氟原子、氯原子或类似的,并且更优选地使用氟原子。

[0028] 此处使用的“ $C_{1,6}$ 烷氧基”是指具有结合至其末端的氧原子的、以上所定义的“ $C_{1,6}$ 烷基”,并且这样的一个基团的实例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、异戊氧基、仲戊氧基、新戊氧基、1-甲基丁氧基、2-甲基丁氧基、1,1-二甲基丙氧基、1,2-二甲基丙氧基、正己氧基、异己氧基、1-甲基戊氧基、2-甲基戊氧基、3-甲基戊氧基、1,1-二甲基丁氧基、1,2-二甲基丁氧基、2,2-二甲基丁氧基、1,3-二甲基丁氧基、2,3-二甲基丁氧基、3,3-二甲基丁氧基、1-乙基丁氧基、2-乙基丁氧基、1,1,2-三甲基丙氧基、1,2,2-三甲基丙氧基、1-乙基-1-甲基丙氧基、1-乙基-2-甲基丙氧基以及类似物,并且更确切地,它是甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、正戊氧基、异戊氧基、正己氧基、异己氧基或类似物,并且优选地是甲氧基、乙氧基或异丙氧基。

[0029] 此处使用的“任选的被1至3个卤素原子取代的 $C_{1,6}$ 烷氧基”是指上述的 $C_{1,6}$ 烷氧基,其中任意的1至3个氢原子被卤素原子取代。被卤素原子取代的位置不是特别限制的,并且这样的一个基团的具体实例包括一氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、2-氟乙氧基、2,2-二氟乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、一氯甲氧基、二氯甲氧基、三氯甲氧基、2-氯乙氧基、2,2-二氯乙氧基、2,2,2-三氯乙氧基、3-氟丙氧基以及类似物。

[0030] 此处使用的“任选地被1个羟基取代的 $C_{1,6}$ 烷氧基”是指上述的 $C_{1,6}$ 烷氧基,其中任意一个氢原子可以被羟基取代。被羟基取代的位置不是特别限制的,并且这样的一个基

团的具体实例包括 2- 羟乙氧基、2- 羟丙氧基和 3- 羟丙氧基。优选地，它是 2- 羟乙氧基。

[0031] 此处使用的“ C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基”是指以上所定义的“ C_{1-6} 烷氧基”，其中的任意一个氢原子被以上所定义的“ C_{1-6} 烷氧基”取代，并且这样的一个基团的具体实例包括甲氧基甲氧基、乙氧基甲氧基、正丙氧基甲氧基、2- 甲氧基乙氧基、2- 乙氧基乙氧基、3- 甲氧基丙氧基以及类似物。优选地，它是 2- 甲氧基乙氧基、2- 乙氧基乙氧基或 3- 甲氧基丙氧基。

[0032] 此处使用的“任选地被 1 至 3 个卤素原子取代的 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基”是指上述的“ C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基”，其中任意的 1 至 3 个氢原子可以被卤素原子取代。被卤素原子取代的位置不是特别限制的，并且这样的一个基团的具体实例包括一氟甲氧基甲氧基、二氟甲氧基甲氧基、一氟乙氧基甲氧基、二氟乙氧基甲氧基、一氟甲氧基乙氧基、三氟甲氧基乙氧基、二氟甲氧基乙氧基、一氟乙氧基乙氧基、二氟乙氧基乙氧基以及类似物。

[0033] 此处使用的“ C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基”是指以上所定义的“ C_{1-6} 烷基”，其中的任意一个氢原子被以上所定义的“ C_{1-6} 烷氧基”取代，并且这样的一个基团的具体实例包括甲氧基甲基、乙氧基甲基、正丙氧基甲基、2- 甲氧基乙基、2- 乙氧基乙基、以及 3- 甲氧基丙基。优选地，它是甲氧基甲基。

[0034] 此处使用的“任选地被 1 至 3 个卤素原子取代的 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基”是指上述的 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基其中任意的 1 至 3 个氢原子可以被卤素原子取代。被卤素原子取代的位置不是特别限制的，并且这样的一个基团的具体实例包括一氟甲氧基甲基、二氟甲氧基甲基、一氟乙氧基甲基、二氟乙氧基甲基、一氟甲氧基乙基、三氟甲氧基乙基、二氟甲氧基乙基、一氟乙氧基乙基以及二氟乙氧基乙基。

[0035] 此处使用的“单- C_{1-6} 烷基氨基”是指一种氨基，其中一个氢原子被以上所定义的“ C_{1-6} 烷基”取代，并且这样的一个基团的具体实例包括甲基氨基、乙基氨基、正丙基氨基、异丙基氨基、正丁基氨基、异丁基氨基、仲丁基氨基、叔丁基氨基、正戊基氨基、异戊基氨基、仲戊基氨基、新戊基氨基、1- 甲基丁基氨基、2- 甲基丁基氨基、1,1- 二甲基丙基氨基、1,2- 二甲基丙基氨基、正己基氨基、异己基氨基、1- 甲基戊基氨基、2- 甲基戊基氨基、3- 甲基戊基氨基、1,1 二甲基丁基氨基、1,2- 二甲基丁基氨基、2,2- 二甲基丁基氨基、1,3- 二甲基丁基氨基、2,3- 二甲基丁基氨基、3,3- 二甲基丁基氨基、1- 乙基丁基氨基、2- 乙基丁基氨基、1,1,2- 三甲基丙基氨基、1,2,2- 三甲基丙基氨基、1- 乙基-1- 甲基丙基氨基以及 1- 乙基-2- 甲基丙基氨基，并且优选地是甲基氨基或类似物。

[0036] 此处使用的“二- C_{1-6} 烷基氨基”是指一种氨基基团，其中两个氢原子各自被相同或不同的以上所定义的“ C_{1-6} 烷基”取代，并且这样的一个基团的具体实例包括 N, N- 二甲基氨基、N, N- 二乙基氨基、N, N- 二- 正丙基氨基、N, N- 二- 异丙基氨基、N, N- 二- 正丁基氨基、N, N- 二- 异丁基氨基、N, N- 二- 仲丁基氨基、N, N- 二- 叔丁基氨基、N- 乙基-N- 甲基氨基、N- 正丙基-N- 甲基氨基、N- 异丙基-N- 甲基氨基、N- 正丁基-N- 甲基氨基、N- 异丁基-N- 甲基氨基、N- 仲丁基-N- 甲基氨基以及 N- 叔丁基-N- 甲基氨基，并且优选地是 N, N- 二甲基氨基或类似物。

[0037] 此处使用的“ C_{2-6} 酰基”是指包含一个通过从具有 2 至 6 个碳原子的脂肪族羧酸的羧基排除一个 OH 基团获得的原子团的一个基团，并且这样的一个基团的具体实例包括乙酰基、丙酰基以及丁酰基。

[0038] 此处使用的“氧代基”是指一种取代基，其中一个氧原子被键合在一个碳原子或氮

原子上,并且其中一个氧原子被键合在一个碳原子上的结构的具体实例包括羰基,并且其中一个氧原子被键合在一个氮原子上的基团的具体实例包括 N-氧化物。

[0039] 此处使用的“C₃₋₅杂亚芳基”是指具有 3 至 5 个形成一个环的碳原子的二价基团,其是通过从具有 1 至 2 个如形成该环的原子的杂原子的一种杂芳族化合物中去除任意的 2 个氢原子产生的,并且这样的基团的具体实例包括亚呋喃基、亚噻吩基、亚吡咯基、亚咪唑基、亚噻唑基、亚吡唑基、亚噁唑基、亚异噁唑基、亚异噻唑基、亚呋喃基、亚吡啶基、亚吡嗪基、亚哒嗪基、亚嘧啶基以及类似物,并且它优选地是亚吡啶基、亚吡唑基或亚噻吩基。

[0040] 此处使用的“C₃₋₅含氮非芳族杂环基团”是指具有 3 至 5 个形成一个环的碳原子并且在形成该环的原子中具有 1 至 2 个的氮原子的单价非芳族环基团,并且这样的基团的具体实例包括氮杂环丁烷基、吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、哌啶基、哌嗪基、异噁唑烷基、异噻唑烷基、吗啉基、硫代吗啉基以及类似物。

[0041] 此处使用的“C₃₋₅含氮非芳族杂环”是指具有 3 至 5 个形成该环的碳原子并且在形成该环的原子中具有 1 至 2 个的氮原子的一个非芳族环,并且这样的基团的具体实例包括氮杂环丁烷环、吡咯烷环、吡唑烷环、咪唑烷环、哌啶环、哌嗪环、异噁唑烷环、异噻唑烷环、吗啉环、硫代吗啉环以及类似物。

[0042] 此处使用的“C₆₋₁₀亚芳基”是指通过从具有 6 至 10 个碳原子的一种芳族烃中去除任意的两个氢原子产生的一个二价基团,并且这样的基团的具体实例包括亚苯基、亚萘基、亚茚基、亚蒽基、亚庚搭烯基以及类似物,并且它优选地是亚苯基。

[0043] 在此处使用的化学式中,n 代表 0 至 2。优选地,n 是 0 或 1,并且更优选地,n 是 0。

[0044] 在此处使用的式中,A 代表 C₆₋₁₀亚芳基或 C₃₋₅杂亚芳基,优选地是亚苯基、亚噻吩基、亚吡啶基或亚吡唑基,并且更优选地是亚苯基。

[0045] 在此处使用的式中,G 代表一个单键,一个氧原子或 -CH₂-,优选地是一个单键或一个氧原子,并且更优选地是一个单键。

[0046] 在此处使用的式中,E 代表以上所述的 C₃₋₅含氮非芳族杂环,并且确切地是,例如一个氮杂环丁烷环、一个吡咯烷环、一个哌啶环或一个哌嗪环,优选地是一个氮杂环丁烷环或一个哌啶环,并且更优选地是一个哌啶环。

[0047] 在此处使用的式中,R¹代表氰基、单 -C₁₋₆烷基氨基、二 -C₁₋₆烷基氨基、任选地被 1 至 3 个卤素原子取代的 C₂₋₆烷基、任选地被 1 至 3 个卤素原子或一个羟基取代的 C₁₋₆烷氧基、任选地被 1 至 3 个卤素原子取代的 C₁₋₆烷氧基 C₁₋₆烷基、或任选地被 1 至 3 个卤素原子取代的 C₁₋₆烷氧基 C₁₋₆烷氧基。优选地,它是一个 C₁₋₆烷氧基或一个 C₁₋₆烷氧基 C₁₋₆烷氧基。这样的基团的具体实例包括氰基、甲基氨基、N,N-二甲基氨基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、正戊氧基、异戊氧基、正己氧基、异己氧基、一氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、2-氟乙氧基、2,2-二氟乙氧基、3-氟丙氧基、2-羟基乙氧基、甲氧基甲基、乙氧基甲基、正丙氧基甲基、乙氧基甲氧基、正丙氧基甲氧基、2-甲氧基乙氧基、2-乙氧基乙氧基、3-甲氧基丙氧基、一氟甲氧基甲氧基、二氟甲氧基甲氧基、一氟乙氧基甲氧基、二氟乙氧基甲氧基、一氟甲氧基乙氧基、二氟甲氧基乙氧基、三氟甲氧基乙氧基、一氟乙氧基乙氧基以及二氟乙氧基乙氧基。优选的实例包括氰基、N,N-二甲基氨基、乙基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、3-氟丙氧基、2-羟基乙氧基、甲氧基甲基、2-甲氧基乙氧基、2-乙氧基乙氧基以及 3-甲氧基丙氧基,其中甲氧基、2-甲氧基乙氧基

基、2-乙氧基乙氧基以及类似物是优选的,并且2-甲氧基乙氧基和2-乙氧基乙氧基是更优选的。

[0048] 在此处使用的式中, R^2 代表一个氢原子、一个卤素原子、一个羟基、一个任选地被一个选自基团 S 的取代基取代的 C_{2-6} 酰基、一个任选地被 1 至 3 个卤素原子取代的 C_{1-6} 烷基、一个任选地被 1 至 3 个卤素原子取代的羟基 C_{1-6} 烷基、或一个 C_{3-5} 含氮非芳族杂环基团。此处, 该基团 S 表示一个基团, 该基团由以下各项组成: 一个羟基、一个单- C_{1-6} 烷基氨基、一个二- C_{1-6} 烷基氨基、一个 C_{1-6} 烷氧基和一个 C_{3-5} 含氮非芳族杂环基团。优选地, 它是氢原子、卤素原子、羟基、 C_{1-6} 烷基或羟基 C_{1-6} 烷基, 或更优选地, 它是氢原子、羟基、 C_{1-6} 烷基或羟基 C_{1-6} 烷基。 R^2 的具体实例包括氢原子、氟原子、氯原子、溴原子、碘原子、羟基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、一氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、单氯甲基、二氧甲基、三氯乙基、2-氯乙基、2,2-二氯乙基、2,2,2-三氯乙基、3-氟丙基、羟甲基、2-羟乙基、1-羟乙基、3-羟丙基、2-羟丙基、1-羟丙基、2-羟基-2,2-二甲基乙基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、以及哌嗪基。优选地, 它是氢原子、氟原子、羟基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、羟甲基、2-羟乙基、1-羟乙基、3-羟丙基、2-羟丙基、1-羟丙基、2-羟基-2,2-二甲基乙基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、或哌啶基, 并且更优选地, 它是甲基、乙基或 2-羟乙基。

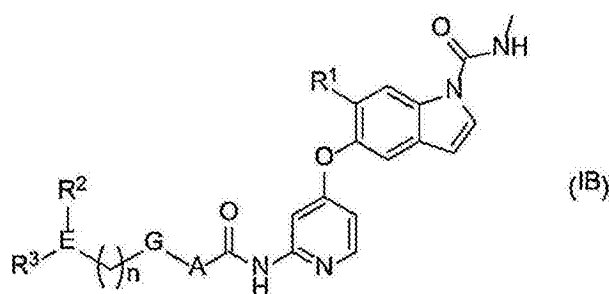
[0049] 在此处使用的式中, R^3 代表氢原子、氧代基、任选地被 1 至 3 个卤素原子取代的 C_{1-6} 烷基、或任选地被 1 至 3 个卤素原子取代的 C_{1-6} 烷氧基。优选地, 它是氢原子、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基。确切地, 它优选地是氢原子、甲基或乙基, 并且更优选地是氢原子。

[0050] 在此处使用的式中, R^4 代表 C_{1-6} 烷基。优选地, 它是甲基。

[0051] 然而, 如果 E 代表氮杂环丁烷环并且 R^2 或 R^3 存在于该氮杂环丁烷环的氮原子上, 该 R^2 或 R^3 不代表氢原子。另外, R^2 和 R^3 中每个都是在 E 上的任意的位点 (也就是在该 C_{3-5} 含氮非芳族杂环上的任意位点) 被取代的原子或基团。

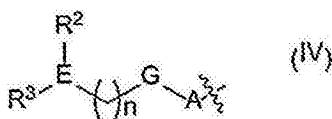
[0052] 在以下式 (IB) 中,

[化学式 12]

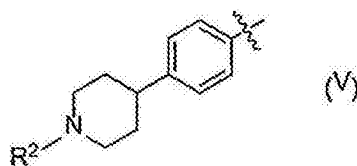


由以下化学式 (IV) 代表的部分结构优选地是由以下化学式 (V) 或 (VI) 代表的部分结构, 并且更优选地是由化学式 (V) 呈现的部分结构。

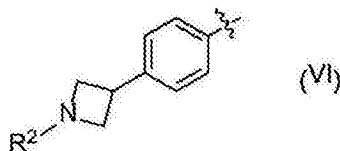
[化学式 13]



[化学式 14]



[化学式 15]



[0053] 在式 (V) 中, R^2 代表氢原子、 C_{1-6} 烷基或羟基 C_{2-6} 烷基, 并且具体实例包含氢原子、甲基、乙基、丙基、异丙基、2- 羟乙基、3- 羟丙基、2- 羟丙基、2- 羟基 -2,2- 二甲基乙基以及类似物。它优选地是甲基、乙基、2- 羟乙基、2- 羟丙基或 2- 羟基 -2,2- 二甲基乙基。

[0054] 在式 (VI) 中, R^2 代表 C_{1-6} 烷基或羟基 C_{2-6} 烷基, 并且具体实例包含甲基、乙基、丙基、异丙基、2- 羟乙基、3- 羟丙基、2- 羟丙基、2- 羟基 -2,2- 二甲基乙基以及类似物。它优选地是甲基、乙基、2- 羟乙基、2- 羟丙基或 2- 羟基 -2,2- 二甲基乙基。

[0055] 本发明的一种化合物优选地是以下化合物或类似物中的任一种或其药学上可接受的盐:

5-((2-(4-(1- 乙基哌啶 -4- 基) 苯甲酰胺) 吡啶 -4- 基) 氧基) -6- 甲氧基 -N- 甲基 -1H- 吡啶 -1- 甲酰胺;

6-(2- 甲氧基乙氧基) -N- 甲基 -5-((2-(4-(1- 甲基哌啶 -4- 基) 苯甲酰胺) 吡啶 -4- 基) 氧基) -1H- 吡啶 -1- 甲酰胺;

5-((2-(4-(1-(2- 羟乙基) 哌啶 -4- 基) 苯甲酰胺) 吡啶 -4- 基) 氧基) -6-(2- 甲氧基乙氧基) -N- 甲基 -1H- 吡啶 -1- 甲酰胺;

6-(2- 乙氧基乙氧基) -5-((2-(4-(1-(2- 羟乙基) 哌啶 -4- 基) 苯甲酰胺) 吡啶 -4- 基) 氧基) -N- 甲基 -1H- 吡啶 -1- 甲酰胺;

6-(2- 乙氧基乙氧基) -5-((2-(4-(1- 乙基氮杂环丁烷 -3- 基) 苯甲酰胺) 吡啶 -4- 基) 氧基) -N- 甲基 -1H- 吡啶 -1- 甲酰胺。

[0056] 此处使用的一种“盐”的实例包括无机酸的盐、有机酸的盐、以及酸性氨基酸的盐, 并且特别地, 药学上可接受的盐是优选的。另外, 本发明的化合物的一种盐囊括了其一种药学上可接受的盐的一种酸酐以及该药学上可接受的盐的一种溶剂化物诸如一种水合物。

[0057] 无机酸的盐的优选实例包括盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐以及类似物, 并且有机酸的盐的优选实例包括乙酸盐、琥珀酸盐、富马酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、硬脂酸盐、苯甲酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、对甲基苯磺酸盐以及类似物。

[0058] 酸性氨基酸的盐的优选实例包括天冬氨酸盐和谷氨酸盐以及类似物。

[0059] 本发明的化合物 (IA) 或其药学上可接受的盐可以通过一种常见方法配制, 并且剂型可以是例如口服配制品 (如片剂、颗粒剂、粉剂、胶囊剂、糖浆或类似的)、注射配制品 (用于静脉内给药、肌肉内给药、皮下给药、腹膜内给药或类似的)、或外用配制品 (如可经皮吸收的药物 (包括药膏、贴片和类似物)、滴眼剂、滴鼻剂、栓剂或类似物)。

[0060] 为生产口服固体配制品, 如果必要可向本发明的化合物 (IA) 或其药学上可接受的盐中添加媒介物、粘合剂、崩解剂、润滑剂、着色剂等, 并通过一种常规方法将所得混合物

制备成片剂、颗粒剂、粉剂、或胶囊剂。另外,如果必要可将片剂、颗粒剂、粉剂、胶囊剂等涂膜。

媒介物的实例包括乳糖、玉米淀粉、结晶纤维素等,粘合剂的实例包括羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素等,崩解剂的实例包括羧甲基纤维素钙、交联羧甲基纤维素钠等,滑润剂的实例包括硬脂酸镁、硬脂酸钙等,着色剂的实例包括氧化钛等,并且涂膜剂的实例包括羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素等,但是这些组分不限于上述实例。

该固体配制品如片剂、胶囊剂、颗粒剂或粉剂可以包含处于按重量计通常 0.001% 至 99.5%、并且特别地按重量计 0.001% 至 90% 的量的本发明的化合物 (IA) 或其药学上可接受的盐。

[0061] 为生产一种注射配制品(用于静脉内给药、肌肉内给药、皮下给药、腹膜内给药或类似的),如果必要向本发明的化合物 (IA) 或其药学上可接受的盐中添加 pH 调节剂、缓冲剂、悬浮剂、增溶剂、抗氧剂、防腐剂(防霉剂)、张力调节剂等,并可通过一种常规方法将所得混合物制备成一种注射配制品。进而,所得物可被冷冻干燥以用作一种使用前溶解的冻干产品。

pH 值调节剂和缓冲剂的实例包括有机酸或无机酸和 / 或其药学上可接受的盐,悬浮剂的实例包括甲基纤维素、聚山梨醇酯 80、羧甲基纤维素钠及类似物,增溶剂的实例包括聚山梨醇酯 80、聚氧化乙烯脱水山梨糖醇单月桂酸酯及类似物,抗氧化剂的实例包括 α -生育酚及类似物,防腐剂的实例包括对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯及类似物,而张力调节剂的实例包括葡萄糖、氯化钠、甘露醇及类似物;但是这些组分不限于上述实例。

这样的一种注射配制品可以包含处于按重量计通常 0.000001% 至 99.5%、并且特别地按重量计 0.000001% 至 90% 的量的本发明的化合物 (IA) 或其药学上可接受的盐。

[0062] 为生产一种外用配制品,向本发明的化合物 (IA) 或其药学上可接受的盐中添加一种基体材料,并且如果必要可向其另外添加例如上述的防腐剂、稳定剂、pH 调节剂、抗氧剂、着色剂及类似物,并通过一种常规的方法将所的混合物制备成例如经皮可吸收的药物(如药膏或贴片)、滴眼剂、滴鼻剂、栓剂或类似物。

作为要使用的基体材料,可以使用通常用于例如药剂、准药品以及化妆品的不同材料。该材料的具体实例包括动物油和植物油、矿物油、酯油、蜡类、乳化剂、高级醇、脂肪酸、硅油、表面活性剂、磷脂、醇、多元醇、水溶性聚合物、黏土矿物、净化水等。

这样的一种外用配制品可以包含处于按重量计通常 0.000001% 至 99.5%、并且特别地按重量计 0.000001% 至 90% 的量的本发明的化合物 (IA) 或其药学上可接受的盐。

[0063] 本发明的化合物 (IA) 或其药学上可接受的盐的剂量取决于症状严重级别,患者年龄、性别和体重,给药形式和盐的类型,疾病的具体类型等,并无特别限制,除非超过了在不引起不可接受的不良反应下可以给出的该药剂的最大剂量,并且在成年患者中,它是通常大约 30 μ g 至 10g、确切地 100 μ g 至 5g 并且更确切地 100 μ g 至 1g 的用于口服给药的剂量或以通常大约 30 μ g 至 1g、确切地 100 μ g 至 500mg、并且更确切地 100 μ g 至 300mg 的用于注射给药的剂量一天一次或一天分别几次给予的。

[0064] [通用合成方法]

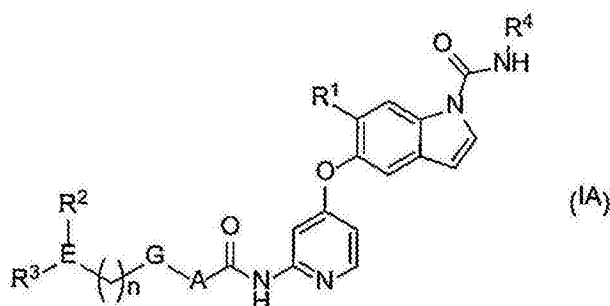
现在将描述用于本发明的化合物 (IA) 的一种生产方法。本发明的化合物 (IA) 可以通过使用通用的有机合成手段合成,并且本发明的化合物 (IA) 的一些实例例如化合物

(1-1)、(1-2)、(1-3)、(1-4)、(1-5)、(1-6)、(1-7)、(1-8)、(1-9) 和 (1-10) 可以通过描述于下述的 [生产方法 1] 等中的方法合成。如果在此处描述的生产方法中使用了一种保护基团,可适当地选择和引入已知的保护基团,例如在 Green(格林)的 PROTECTIVE GROUP IN ORGANIC CHEMISTRY(《有机化学中的保护基团》),第四版,JOHN WILEY&SONS,INC.(约翰威立国际出版公司)中所述的那些,并可通过已知方法适当地脱保护。

[0065] [生产方法 1]

用于本发明的化合物 (IA) 的代表性的生产方法

[化学式 16]

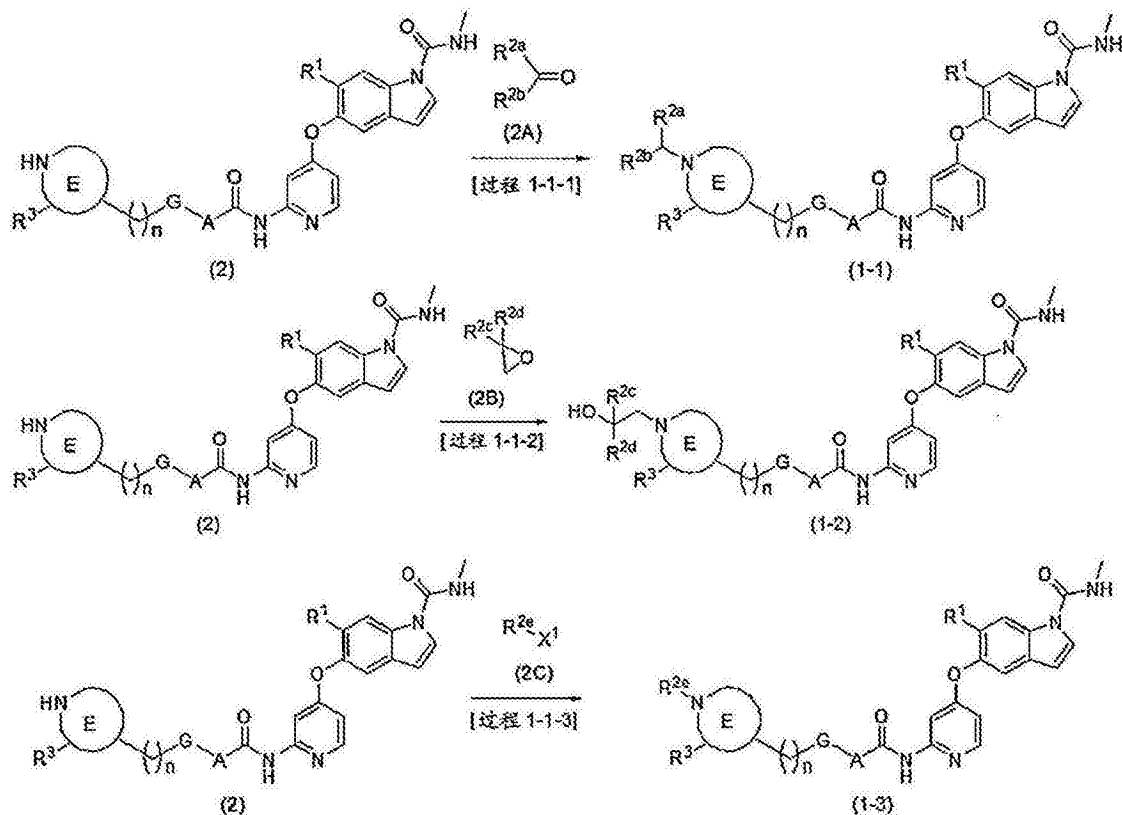


其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、A、E、G 以及 n 所代表的与以上所定义的相同。

[0066] [生产方法 1-1]

用于化合物 (1-1)、(1-2)、(1-3)、(1-6) 或 (1-7) 的生产方法

[化学式 17]



在以上式中, R^1 、 R^3 (不包括氧代基)、 R^4 、A、E、G 以及 n 所代表的与以上所定义的相同; R^{2a} 和 R^{2b} 各自代表氢原子、任选地被 1 至 3 个卤素原子取代的 C_{1-5} 烷基、或任选地被 1 至 3 个卤素原子取代的羟基 C_{1-5} 烷基; R^{2c} 和 R^{2d} 各自代表氢原子或任选地被 1 至 3 个卤素原子

取代的 C_{14} 烷基; R^{2e} 代表任选地被 1 至 3 个卤素原子取代的 C_{16} 烷基、或任选地被 1 至 3 个卤素原子取代的羟基 C_{16} 烷基, 如果 R^{2e} 具有羟基, 该羟基可以受一个已知的适合的保护基团所保护; X^1 代表卤素原子诸如氯原子、溴原子、或碘原子、或磺酸盐如甲磺酸盐或对甲苯磺酸盐的一个离去基团; R^{2f} 代表任选地被 C_{16} 烷氧基取代的 C_{15} 烷基; R^{2g} 代表羟基、单- C_{16} 烷基氨基或任选地被二- C_{16} 烷基氨基取代的 C_{15} 烷基, 如果 R^{2g} 具有羟基或单- C_{16} 烷基氨基, 该羟基或该单- C_{16} 烷基氨基可以受一个已知的适合的保护基团所保护。

[0067] 化合物 (2) 还可通过描述于下述任一实例中的生产实例, [生产方法 2] 中的方法或类似方法进行生产。

化合物 (2A)、(2B)、(2C)、(2D) 和 (2E) 可以是可商购产品, 或可通过已知方法从可商购产品进行生产。可替代地, 这些化合物可通过描述于下述任一实例中的生产实例中的方法或类似方法进行生产。化合物 (2A) 可以处于从二聚体至多聚体的范围中的任一形式。

[0068] [过程 1-1-1]

在本过程中, 化合物 (2) 与化合物 (2A) 是在一种还原剂的存在下相互反应的, 以给出一种化合物 (1-1)。在这一反应中使用的溶剂没有特别限制, 只要它在一定程度上溶解起始物质并且不抑制该反应, 并且可使用例如一种醚溶剂如四氢呋喃、一种醇溶剂如乙醇、一种腈溶剂如乙腈、羧酸溶剂如乙酸、一种芳族烃溶剂如苯或甲苯、一种酰胺溶剂如 N, N-二甲基甲酰胺或 N-甲基吡咯烷酮、一种卤代烃溶剂如二氯甲烷或氯仿、水、或这些的一种混合溶剂。作为在这一反应中使用的还原剂, 可使用一种金属氢络合物如硼氢化钠、氰基硼氢化钠或三乙酰氧基硼氢化钠, 或取代的硼烷如二硼烷或一种吡啶硼烷络合物。另外, 可在氢气氛下使用一种催化还原催化剂如钯-碳。能以化合物 (2) 的 1 到 10 当量的量使用化合物 (2A), 并且优选地以 1 到 2 当量的量使用。能以化合物 (2) 的 1 当量或更多的量使用该还原剂, 并且优选地以 1 到 5 当量的量使用。在本反应中, 能以 0 至 10 当量的量添加一种酸如乙酸。反应温度是从 -20°C 至回流温度, 并且反应时间是从 10 分钟到 24 小时。

[0069] [过程 1-1-2]

在本过程中, 化合物 (2) 与化合物 (2B) 相互反应, 以给出一种化合物 (1-2)。在这一反应中使用的溶剂没有特别限制, 只要它在一定程度上溶解起始物质并且不抑制该反应, 并且可使用例如一种醚溶剂如四氢呋喃、一种醇溶剂如乙醇、一种酰胺溶剂如 N, N-二甲基甲酰胺或 N-甲基吡咯烷酮、一种腈溶剂如乙腈、一种芳族烃溶剂如甲苯、一种卤代烃溶剂如二氯甲烷或氯仿、或这些的一种混合溶剂。在本反应中, 可以使用烷基胺如三乙胺、芳族胺如吡啶、或一种无机碱如碳酸钾作为一种碱。能以化合物 (2) 的 1 当量或更多的量使用化合物 (2B), 并且优选地以 1 到 10 当量的量使用。该碱能以化合物 (2) 的 0 至 10 当量的量使用。反应温度是从 0°C 至 200°C , 并且反应时间是从 10 分钟到 24 小时。

[0070] [过程 1-1-3]

在本过程中, 化合物 (2) 与化合物 (2C) 相互反应, 以给出一种化合物 (1-3)。在这一反应中使用的溶剂没有特别限制, 只要它在一定程度上溶解起始物质并且不抑制该反应, 并且可使用例如一种醚溶剂如四氢呋喃、一种腈溶剂如乙腈、一种芳族烃溶剂如甲苯、一种卤代烃溶剂如二氯甲烷或氯仿、一种酰胺溶剂如 N, N-二甲基甲酰胺或 N-甲基吡咯烷酮、二甲亚砜、或这些的一种混合溶剂。在本反应中, 可以使用烷基胺如三乙胺, 芳族胺如吡啶, 或一种无机碱如碳酸氢钠、碳酸钾或碳酸铯作为一种碱。能以化合物 (2) 的 1 当量或更多的量

使用化合物 (2C), 并且优选地以 1 到 3 当量的量使用。该碱能以化合物 (2) 的 1 至 10 当量的量使用。反应温度是从 0°C 至回流温度, 并且反应时间是从 10 分钟到 24 小时。如果 R^{2e} 的羟基是受保护的, 可以通过已知方法对其进行脱保护。

[0071] [过程 1-1-4]

在本过程中, 化合物 (2) 与化合物 (2D) 相互反应, 以给出化合物 (1-6)。在这一反应中使用的溶剂没有特别限制, 只要它在一定程度上溶解起始物质并且不抑制该反应, 并且可使用例如一种酯溶剂如乙酸乙酯、一种醚溶剂如四氢呋喃、一种腈溶剂如乙腈、一种芳族烃溶剂如甲苯、一种卤代烃溶剂如二氯甲烷或氯仿、一种酰胺溶剂如 N, N-二甲基甲酰胺或 N-甲基吡咯烷酮、或这些的一种混合溶剂。在本反应中, 可以使用烷基胺如三乙胺, 芳族胺如吡啶, 或一种无机碱如碳酸氢钠、碳酸钾或碳酸铯作为一种碱。能以化合物 (2) 的 1 当量或更多的量使用化合物 (2D), 并且优选地以 1 到 3 当量的量使用。该碱能以化合物 (2) 的 1 至 10 当量的量使用。反应温度是从 0°C 至回流温度, 并且反应时间是从 10 分钟到 24 小时。

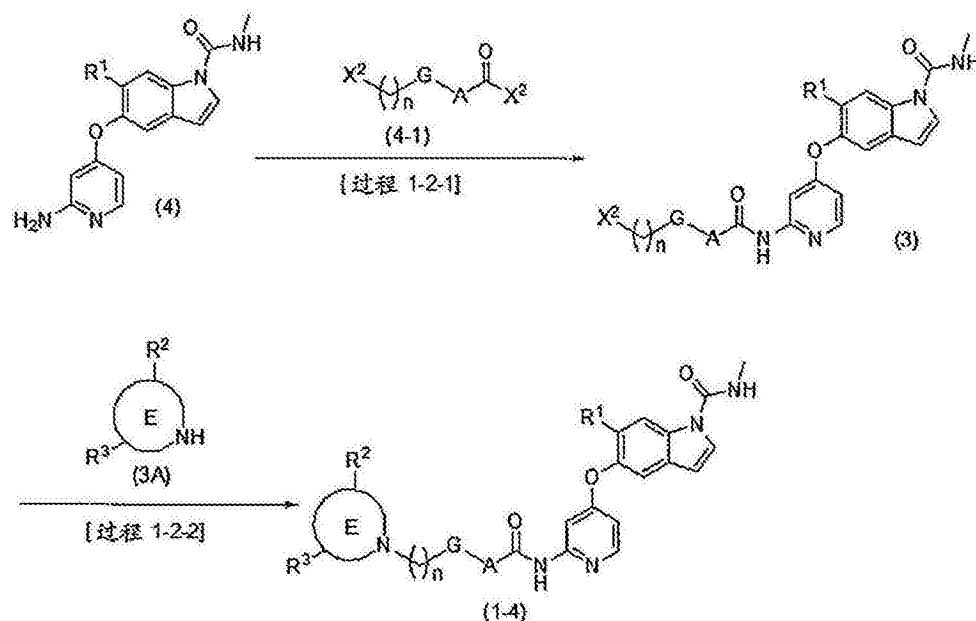
[0072] [过程 1-1-5]

在本过程中, 通过使用一种缩合剂, 化合物 (2) 与化合物 (2E) 相互反应, 以给出化合物 (1-7)。在这一反应中使用的溶剂没有特别限制, 只要它在一定程度上溶解起始物质并且不抑制该反应, 并且可使用例如一种醚溶剂如四氢呋喃、一种酯溶剂如乙酸乙酯、一种腈溶剂如乙腈、一种芳族烃溶剂如甲苯、一种卤代烃溶剂如二氯甲烷或氯仿、一种酰胺溶剂如 N, N-二甲基甲酰胺或 N-甲基吡咯烷酮、二甲亚砜、或这些的一种混合溶剂。在本反应中, 可使用一种缩合剂如 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N, N', N'-四甲基脲鎓六氟磷酸酯或 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳二亚胺盐酸化物。此外, 可以使用 1-羟基苯并三唑或类似物作为添加剂。在本反应中, 可以使用烷基胺如三乙胺或 N, N-二异丙基乙胺、芳族胺如 4-二甲基氨基吡啶、或一种无机碱如碳酸钾或碳酸铯作为一种碱, 或者可以使用这些碱的一种组合。能以化合物 (2) 的 1 当量或更多的量使用化合物 (2E), 并且优选地以 1 到 3 当量的量使用。能以与化合物 (2E) 的相同当量的量使用该缩合剂, 并且能以化合物 (2) 的 1 至 10 当量的量使用该碱。反应温度是从 0°C 至回流温度, 并且反应时间是从 10 分钟到 24 小时。如果 R^{2g} 是受一个羟基或一个单 -C₁₆ 烷基氨基保护的, 可以通过已知方法对其进行脱保护。

[0073] [生产方法 1-2]

用于化合物 (14) 的生产方法

[化学式 18]



在以上式中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、A、E、G 以及 n 所代表的与以上所定义的相同; 并且 X^2 代表一个卤素原子诸如氯原子或溴原子、或磺酸盐如甲磺酸盐或对甲苯磺酸盐的一个离去基团。

化合物 (3) 和 (4) 也可通过描述于 [生产方法 3]、下述任一实例中的生产实例中的方法或类似方法进行生产。

化合物 (3A) 和 (4-1) 可以是可商购产品, 或可通过已知方法从可商购产品生产。可替代地, 这些化合物可通过描述于 [生产方法 6], 下述任一实例中的生产实例中的方法或类似方法进行生产。

[0074] [过程 1-2-1]

在本过程中, 化合物 (4) 与化合物 (4-1) 相互反应, 以给出化合物 (3)。在这一反应中使用的溶剂没有特别限制, 只要它在一定程度上溶解起始物质并且不抑制该反应, 并且可使用例如一种醚溶剂如四氢呋喃、一种酯溶剂如乙酸乙酯、一种腈溶剂如乙腈、一种芳族烃溶剂如甲苯、一种卤代烃溶剂如二氯甲烷或氯仿、一种酰胺溶剂如 N, N-二甲基甲酰胺或 N-甲基吡咯烷酮、或这些的一种混合溶剂。在本反应中, 可以使用烷基胺如三乙胺或 N, N-二异丙基乙胺、芳族胺如 4-二甲基氨基吡啶、或一种无机碱如碳酸钾或碳酸铯作为一种碱, 或者可以使用这些碱的一种组合。能以化合物 (4) 的 1 当量或更多的量使用化合物 (4-1), 并且优选地以 2 到 3 当量的量使用。该碱能以化合物 (4) 的 1 至 10 当量的量使用。反应温度是从 0°C 至回流温度, 并且反应时间是从 10 分钟到 24 小时。在本过程中, 可以生产一种从 2 当量的化合物 (4-1) 的一个反应中生成的二酰基形式, 而这可以直接在以下反应中使用。

[0075] [过程 1-2-2]

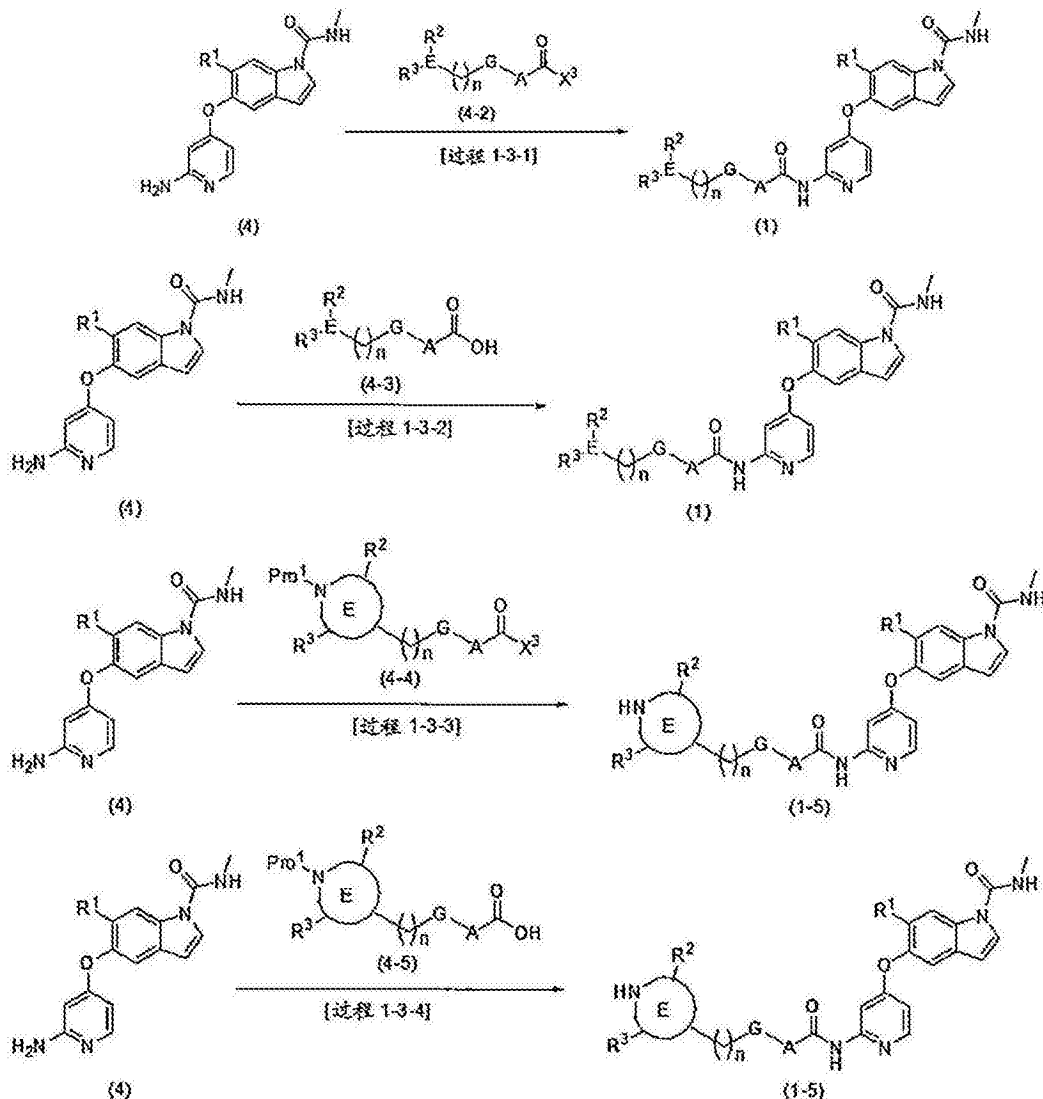
在本过程中, 化合物 (3) 与化合物 (3A) 相互反应, 以给出一种化合物 (1-4)。在这一反应中使用的溶剂没有特别限制, 只要它在一定程度上溶解起始物质并且不抑制该反应, 并且可使用例如一种醚溶剂如四氢呋喃、一种芳族烃溶剂如甲苯、一种卤代烃溶剂如二氯甲烷或氯仿、一种酰胺溶剂如 N, N-二甲基甲酰胺或 N-甲基吡咯烷酮、二甲亚砜、或这些的一种混合溶剂。在本反应中, 可以使用烷基胺如三乙胺或 N, N-二异丙基乙胺、或一种无机碱如碳酸钾或碳酸铯作为一种碱。能以化合物 (3) 的 1 当量或更多的量使用化合物 (3A), 并

且优选地以 1 到 10 当量的量使用。该碱能以化合物 (3) 的 1 至 10 当量的量使用。反应温度是从 0℃ 至回流温度, 并且反应时间是从 10 分钟到 24 小时。

[0076] [生产方法 1-3]

用于化合物 (1) 或 (1-5) 的生产方法

[化学式 19]



在以上式中, R¹、R²、R³、R⁴、A、E、G 以及 n 所代表的与以上所定义的相同; X³ 代表卤素原子诸如氯原子或溴原子; 并且 Pro¹ 代表用于氮原子的已知保护基团如叔-丁氧基羰基。

化合物 (4) 可通过描述于下述任一实例的生产实例, [生产方法 3] 中的方法或类似方法生产。

化合物 (4-2)、(4-3)、(4-4) 和 (4-5) 可以是可商购产品, 或可通过已知方法从可商购产品生产。这些化合物还可通过描述于 [生产方法 5], 下述任一实例中的生产实例中的方法或类似方法进行生产。

[0077] [过程 1-3-1 或 1-3-3]

在本过程中, 化合物 (4) 与化合物 (4-2) 或 (4-4) 相互反应, 以分别给出化合物 (1) 或 (1-5)。在这一反应中使用的溶剂没有特别限制, 只要它在一定程度上溶解起始物质并且不抑制该反应, 并且可使用例如一种醚溶剂如四氢呋喃、一种酯溶剂如乙酸乙酯、一种腈溶

剂如乙腈、一种芳族烃溶剂如甲苯、一种卤代烃溶剂如二氯甲烷或氯仿、一种酰胺溶剂如 N, N- 二甲基甲酰胺或 N- 甲基吡咯烷酮、或这些的一种混合溶剂。在本反应中,可以使用烷基胺如三乙胺或 N, N- 二异丙基乙胺、芳族胺如 4- 二甲基氨基吡啶、或一种无机碱如碳酸钾或碳酸铯作为一种碱,或者可以使用这些碱的一种组合。能以化合物 (4) 的 1 当量或更多的量使用化合物 (4-2) 或 (4-4), 并且优选地以 2 到 3 当量的量使用。该碱能以化合物 (4) 的 1 至 10 当量的量使用。反应温度是从 0℃ 至回流温度, 并且反应时间是从 10 分钟到 24 小时。在本过程中, 可以生产一种从 2 当量的化合物 (4-2) 或 (4-4) 的一个反应中生成的二酰基形式。在这种情况下, 可通过用氨或烷基伯胺或烷基仲胺如甲胺或哌啶处理将该二酰基形式变为一种理想的单酰基形式。

在过程 1-3-3 中, 随后可通过已知方法将用于氮原子的保护基团去除。如果 Pro¹ 是例如叔-丁氧基羰基, 可以通过使用一种不抑制该反应的溶剂例如一种卤代烃溶剂如二氯甲烷、一种酯溶剂如乙酸乙酯、一种醇溶剂如甲醇、或这些的一种混合溶剂并且通过使用一种酸如三氟乙酸或盐酸进行脱保护。

[0078] [过程 1-3-2 或 1-3-4]

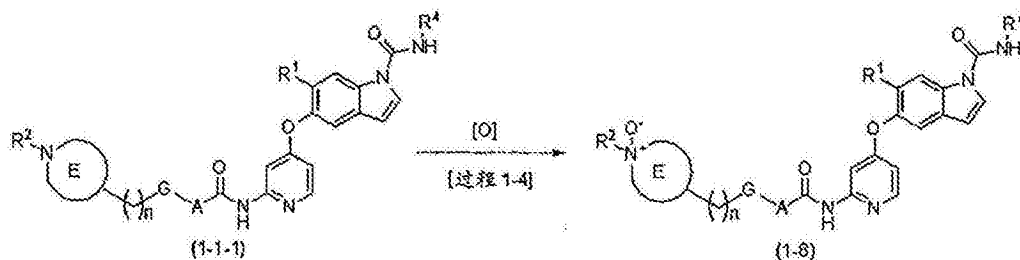
在本过程中, 通过使用一种缩合剂, 化合物 (4) 与化合物 (4-3) 或 (4-5) 相互反应, 以给出化合物 (1) 或 (1-5)。在这一反应中使用的溶剂没有特别限制, 只要它在一定程度上溶解起始物质并且不抑制该反应, 并且可使用例如一种醚溶剂如四氢呋喃、一种酯溶剂如乙酸乙酯、一种腈溶剂如乙腈、一种芳族烃溶剂如甲苯、一种卤代烃溶剂如二氯甲烷或氯仿、一种酰胺溶剂如 N, N- 二甲基甲酰胺或 N- 甲基吡咯烷酮、二甲亚砜、或这些的一种混合溶剂。在本反应中, 可使用一种缩合剂如 O-(7- 氮杂苯并三唑-1-基)-N, N, N', N'- 四甲基脲鎓六氟磷酸酯或 1- 乙基-3-(3- 二甲基氨基丙基) 碳二亚胺盐酸化物。此外, 可以使用 1- 羟基苯并三唑或类似物作为添加剂。在本反应中, 可以使用烷基胺如三乙胺或 N, N- 二异丙基乙胺、芳族胺如 4- 二甲基氨基吡啶、或一种无机碱如碳酸钾或碳酸铯作为一种碱, 或者可以使用这些碱的一种组合。能以化合物 (4) 的 1 当量或更多的量使用化合物 (4-3) 或 (4-5), 并且优选地以 2 到 3 当量的量使用。能以与化合物 (4-3) 或 (4-5) 的相同当量的量使用该缩合剂, 并且能以化合物 (4) 的 1 至 10 当量的量使用该碱。反应温度是从 0℃ 至回流温度, 并且反应时间是从 10 分钟到 24 小时。在本过程中, 可以生产一种从 2 当量的化合物 (4-3) 或 (4-5) 的一个反应中生成的二酰基形式。在这种情况下, 可通过用氨或烷基伯胺或烷基仲胺如甲胺或哌啶处理将该二酰基形式变为一种理想的单酰基形式。如果 R² 是受一个已知保护基团保护的, 通过已知方法对该保护基团进行脱保护。

在过程 1-3-4 中, 随后可通过已知方法将用于氮原子的保护基团去除。如果 Pro¹ 是例如叔-丁氧基羰基, 可以通过使用一种不抑制该反应的溶剂例如一种卤代烃溶剂如二氯甲烷、一种酯溶剂如乙酸乙酯、一种醇溶剂如甲醇、或这些的一种混合溶剂并且通过使用一种酸如三氟乙酸或盐酸进行脱保护。

[0079] [生产方法 1-4]

用于化合物 (1-8) 的生产方法

[化学式 20]



在以上式中, R^1 、 R^2 、 R^4 、A、E、G 以及 n 所代表的与以上所定义的相同。

化合物 (1-1-1) 还可通过描述于下述任一实例中的生产实例, [生产方法 1-1] 中的方法或类似方法进行生产。

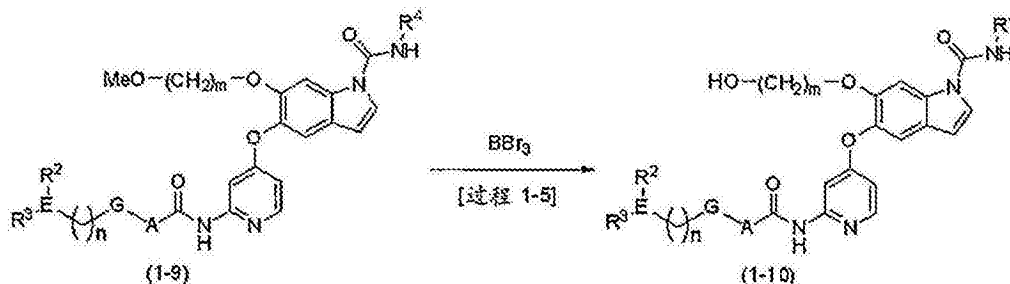
[0080] [过程 1-4]

在本过程中, 化合物 (1-1-1) 与一种氧化剂相互反应, 以给出化合物 (1-8)。在这一反应中使用的溶剂没有特别限制, 只要它在一定程度上溶解起始物质并且不抑制该反应, 并且可使用例如一种卤代烃溶剂如二氯甲烷或氯仿、一种醇溶剂如甲醇或叔丁醇、一种有机酸如乙酸、或这些的一种混合溶剂。在本反应中, 可以将双氧水、一种有机过氧化物、或一种有机过氧酸如 3-氯过氧苯甲酸用作氧化剂。该氧化剂能以相对于化合物 (1-1-1) 的 0.5 至 10 当量的量使用。反应温度是从 0°C 至回流温度, 并且反应时间是从 10 分钟到 24 小时。

[0081] [生产方法 1-5]

用于化合物 (1-10) 的生产方法

[化学式 21]



在以上式中, R^2 、 R^4 、A、E、G 以及 n 所代表的与以上所定义的相同; 并且 m 代表 2 至 6 的一个整数。

化合物 (1-9) 还可通过描述于下述任一实例中的生产实例, [生产方法 1-1]、[生产方法 1-2]、[生产方法 1-3] 中的方法或类似方法进行生产。

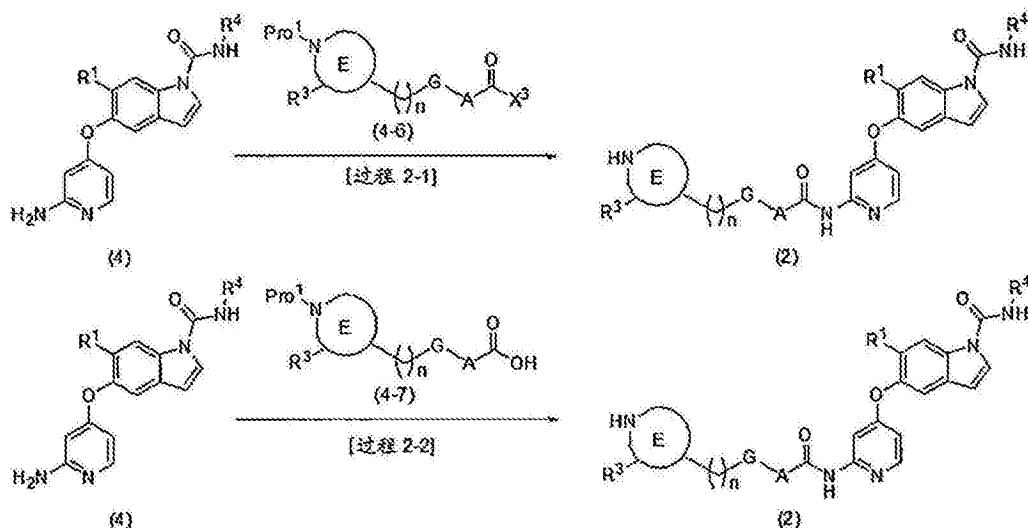
[0082] [过程 1-5]

在本过程中, 化合物 (1-9) 与三溴化硼相互反应, 以给出化合物 (1-10)。在这一反应中使用的溶剂没有特别限制, 只要它在一定程度上溶解起始物质并且不抑制该反应, 并且可使用例如一种卤代烃溶剂如二氯甲烷或氯仿。在这一反应中使用的三溴化硼能以相对于化合物 (1-9) 的 1 至 10 当量的量使用。反应温度是从 -20°C 至回流温度, 并且反应时间是从 10 分钟到 24 小时。

[0083] [生产方法 2]

用于化合物 (2) 的生产方法

[化学式 22]



在以上式中, R¹、R³、R⁴、A、E、G 以及 n 所代表的与以上所定义的相同; X³ 代表一个卤素原子诸如氯原子或溴原子; 并且 Pro¹ 代表一个用于氮原子的已知保护基团如叔-丁氧基羰基。

化合物 (4-6) 和 (4-7) 可以是可商购产品, 或可通过已知方法从可商购产品生产。这些化合物还可通过描述于下述任一实例中的生产实例中的方法或类似方法进行生产。化合物 (4-6) 也可通过描述于 [生产方法 5] 中的方法或类似方法进行生产。

[0084] [过程 2-1]

在本过程中, 化合物 (4) 与化合物 (4-6) 相互反应, 以给出化合物 (2)。在这一反应中使用的溶剂没有特别限制, 只要它在一定程度上溶解起始物质并且不抑制该反应, 并且可使用例如一种醚溶剂如四氢呋喃、一种酯溶剂如乙酸乙酯、一种腈溶剂如乙腈、一种芳族烃溶剂如甲苯、一种卤代烃溶剂如二氯甲烷或氯仿、一种酰胺溶剂如 N,N-二甲基甲酰胺或 N-甲基吡咯烷酮、或这些的一种混合溶剂。在本反应中, 可以使用烷基胺如三乙胺或 N,N-二异丙基乙胺、芳族胺如 4-二甲基氨基吡啶、或一种无机碱如碳酸钾或碳酸铯作为一种碱, 或者可以使用这些碱的一种组合。能以化合物 (4) 的 1 当量或更多的量使用化合物 (4-6), 并且优选地以 2 到 3 当量的量使用。该碱能以化合物 (4) 的 1 至 10 当量的量使用。反应温度是从 0°C 至回流温度, 并且反应时间是从 10 分钟到 24 小时。在本过程中, 可以生产一种从 2 当量的化合物 (4-6) 的一个反应中生成的二酰基形式。在这种情况下, 可通过用氨或烷基伯胺或烷基仲胺如甲胺或哌啶处理将该二酰基形式变为一种理想的单酰基形式。随后可通过已知方法将用于氮原子的保护基团去除。如果 Pro¹ 是例如叔-丁氧基羰基, 可以通过使用一种不抑制该反应的溶剂例如一种卤代烃溶剂如二氯甲烷、一种酯溶剂如乙酸乙酯、一种醇溶剂如甲醇、或这些的一种混合溶剂并且通过使用一种酸如三氟乙酸或盐酸进行脱保护。

[0085] [过程 2-2]

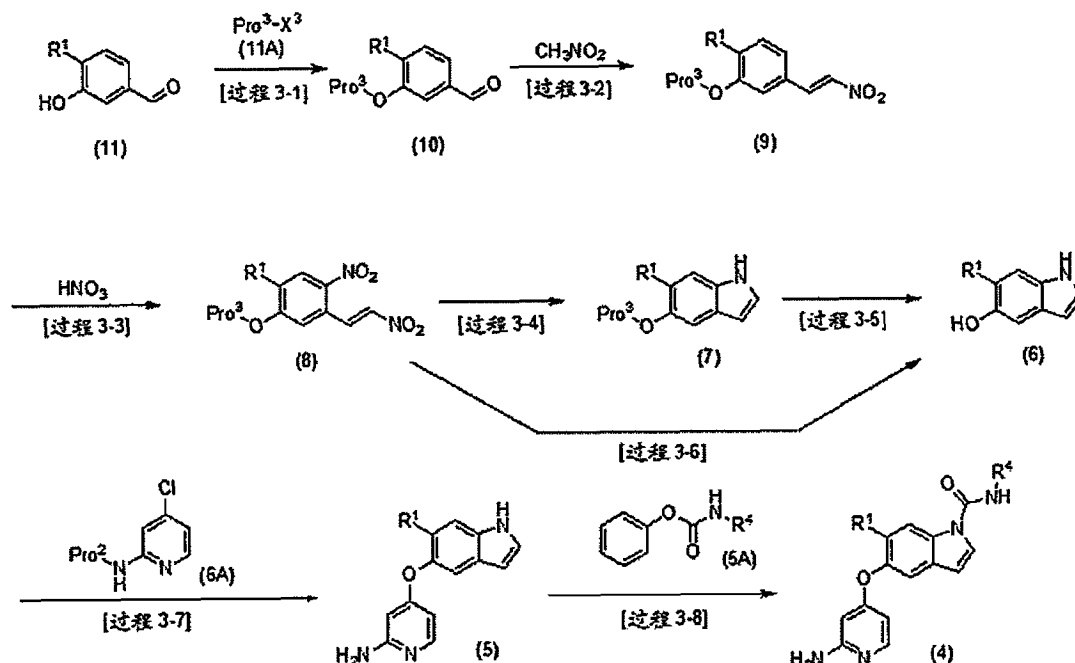
在本过程中, 化合物 (4) 与化合物 (4-7) 相互反应, 以给出化合物 (2)。在这一反应中使用的溶剂没有特别限制, 只要它在一定程度上溶解起始物质并且不抑制该反应, 并且可使用例如一种醚溶剂如四氢呋喃、一种酯溶剂如乙酸乙酯、一种腈溶剂如乙腈、一种芳族烃溶剂如甲苯、一种卤代烃溶剂如二氯甲烷或氯仿、一种酰胺溶剂如 N,N-二甲基甲酰胺或 N-甲基吡咯烷酮、二甲亚砜、或这些的一种混合溶剂。在本反应中, 可使用一种缩合剂如

O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸酯或1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺盐酸化物。此外,可以使用1-羟基苯并三唑或类似物作为添加剂。在本反应中,可以使用烷基胺如三乙胺或N,N-二异丙基乙胺、芳族胺如4-二甲氨基吡啶、或一种无机碱如碳酸钾或碳酸铯作为一种碱,或者可以使用这些碱的一种组合。能以化合物(4)的1当量或更多的量使用化合物(4-7),并且优选地以2到3当量的量使用。该碱能以化合物(4)的1至10当量的量使用。反应温度是从0℃至回流温度,并且反应时间是从10分钟到24小时。在本过程中,可以生产一种从2当量的化合物(4-7)的一个反应中生成的二酰基形式。在这种情况下,可通过用氨或烷基伯胺或烷基仲胺如甲胺或哌啶处理将该二酰基形式变为一种理想的单酰基形式。随后可通过已知方法将用于氮原子的保护基团去除。如果Pro¹是例如叔-丁氧基羰基,可以通过使用一种不抑制该反应的溶剂例如一种卤代烃溶剂如二氯甲烷、一种酯溶剂如乙酸乙酯、一种醇溶剂如甲醇、或这些的一种混合溶剂并且通过使用一种酸如三氟乙酸或盐酸进行脱保护。

[0086] [生产方法3]

用于化合物(4)的生产方法

[化学式23]



在以上式中, R¹、R⁴所代表的与以上所定义的相同; Pro²代表一个用于氮原子的保护基团如乙酰基; Pro³代表一个用于酚氧原子的保护基团如苄基; 并且 X³代表一个卤素原子如氯原子或溴原子。

化合物(7)、(8)、(9)、(10)和(11)可以是可商购产品,或可通过已知方法从可商购产品生产。这些化合物还可通过描述于下述任一实例中的生产实例中的方法进行生产。化合物(5)和(6)还可通过描述于下述任一实例中的生产实例中的方法或类似方法进行生产。

化合物(5A)、(6A)和(11A)可以是可商购产品,或可通过已知方法从可商购产品生产。可替代地,这些化合物可通过描述于下述任一实例的生产实例中的方法或类似方法进行生产。

[0087] [过程3-1]

在本过程中,化合物(11)与化合物(11A)相互反应,以给出化合物(10)。在这一反应中使用的溶剂没有特别限制,只要它在一定程度上溶解起始物质并且不抑制该反应,并且可使用例如一种醚溶剂如四氢呋喃、一种醇溶剂如乙醇、一种腈溶剂如乙腈、一种酮溶剂如丙酮、一种卤代烃溶剂如二氯甲烷、一种酰胺溶剂如N,N-二甲基甲酰胺或N-甲基吡咯烷酮、二甲亚砜、或这些的一种混合溶剂。在本反应中,以化合物(11)的1到5当量的量使用化合物(11A),并且可添加1到5当量的一种碱如碳酸氢钠、碳酸钾、甲醇钠、氢化钠或二异丙基乙胺。另外,可以添加碘化钠或碘化钾作为添加剂。反应温度是从-20℃至回流温度,并且反应时间是从10分钟到24小时。

[0088] [过程 3-2]

在本过程中,化合物(10)与硝基甲烷相互反应,以给出化合物(9)。在这一反应中使用的溶剂没有特别限制,只要它在一定程度上溶解起始物质并且不抑制该反应,并且可使用例如一种醇溶剂如甲醇、一种有机酸溶剂如乙酸、或这些的一种混合溶剂。在这一反应中,以1到10当量的量使用硝基甲烷,并且可添加0.1到10当量的乙酸铵、乙二胺-N,N'-二乙酸或类似物作为添加剂。反应温度是从0℃至回流温度,并且反应时间是从10分钟到100小时。

[0089] [过程 3-3]

在本过程中,硝化化合物(9)以给出化合物(8)。在这一反应中使用的溶剂没有特别限制,只要它在一定程度上溶解起始物质并且不抑制该反应,并且可使用例如一种卤代烃溶剂如二氯甲烷、一种有机酸溶剂如乙酸、硫酸、或这些的一种混合溶剂。在这一反应中,使用发烟硝酸、浓硝酸或硝酸,并且可添加乙酸酐等作为添加剂。在这一反应中使用的硝酸等可以是化合物(9)的1至100当量的量。反应温度是从-20℃至回流温度,并且反应时间是从10分钟到100小时。

[0090] [过程 3-4]

在本过程中,化合物(8)被环化以给出化合物(7)。在这一反应中使用的溶剂没有特别限制,只要它在一定程度上溶解起始物质并且不抑制该反应,并且可使用例如一种醚溶剂如四氢呋喃、一种醇溶剂如乙醇、一种芳族烃溶剂如苯或甲苯、一种烃溶剂如环己烷、水、或这些的一种混合溶剂。在这一反应中,使用一种重金属如铁或锌,并且可添加一种酸如乙酸、一种盐如氯化铵、一种碱如氢氧化钠、一种无机化合物如硅胶或这些的一种混合物作为添加剂。在这一反应中使用的重金属如铁可以是化合物(8)的5至20当量的量。反应温度是从0℃至回流温度,并且反应时间是从10分钟到24小时。

[0091] [过程 3-5]

在本过程中,对化合物(7)的Pro³进行脱保护以给出化合物(6)。可以通过已知方法对Pro³进行脱保护,并且如果Pro³是苄基,在这一反应中使用的溶剂没有特别限制,只要它在一定程度上溶解起始物质并且不抑制该反应,并且可使用例如一种醚溶剂如四氢呋喃、一种醇溶剂如乙醇、一种芳族烃溶剂如苯或甲苯、乙酸、水、或这些的一种混合溶剂。可在氢气气氛下用一种催化还原催化剂如钯-碳用作催化剂进行本反应。该氢的压力可以是常压至20atm,并且能以化合物(7)的0.001至1当量的量使用该催化剂。另外,可添加一种酸如盐酸。反应温度是从0℃至回流温度,并且反应时间是从10分钟到24小时。

[0092] [过程 3-6]

在本过程中,化合物(8)被环化以给出化合物(6)。在这一反应中使用的溶剂没有特别限制,只要它在一定程度上溶解起始物质并且不抑制该反应,并且可使用例如一种醚溶剂如四氢呋喃、一种醇溶剂如甲醇、一种芳族烃溶剂如苯或甲苯、乙酸、水、或这些的一种混合溶剂。可在氢气氛下用一种催化还原催化剂如钨-碳用作催化剂进行本反应。该氢的压力可以是常压至 20atm,并且能以化合物(8)的 0.001 至 1 当量的量使用该催化剂。可添加一种酸如盐酸作为添加剂。反应温度是从 0℃ 至回流温度,并且反应时间是从 10 分钟到 24 小时。

[0093] [过程 3-7]

在本过程中,化合物(6)与化合物(6A)相互反应,以给出化合物(5)。在这一反应中使用的溶剂没有特别限制,只要它在一定程度上溶解起始物质并且不抑制该反应,并且可使用例如一种酰胺溶剂如 N,N-二甲基甲酰胺或 N-甲基吡咯烷酮、二甲亚砜、或这些的一种混合溶剂。在本反应中,可将一种碱如碳酸钾、碳酸铯或叔丁醇钾用做一种碱。能以化合物(6)的 1 到 10 当量的量使用该碱,并且优选地以 1 到 2 当量的量使用。反应温度是从 0℃ 至回流温度,并且反应时间是从 10 分钟到 24 小时。可以通过已知方法对 Pro²进行脱保护,并且如果 Pro²是乙酰基,它可以通过使用一种不抑制本反应的溶剂如一种醇溶剂如甲醇并且通过使用一种碱如碳酸钾、氢氧化钠或甲醇钠进行脱保护,或它可以通过使用一种不抑制本反应的溶剂如一种醚溶剂如 1,4-二噁烷并且通过使用一种酸如盐酸进行脱保护。可替代地,本过程可通过使用一种不受 Pro²保护的化合物如化合物(6A)进行。

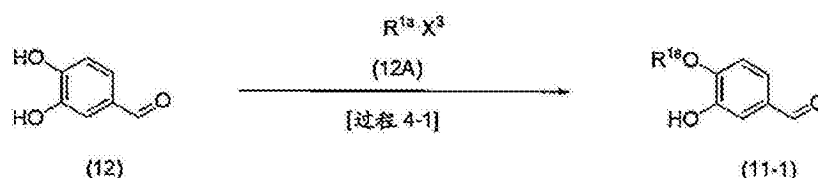
[0094] [过程 3-8]

在本过程中,化合物(5)与化合物(5A)相互反应,以给出化合物(4)。在这一反应中使用的溶剂没有特别限制,只要它在一定程度上溶解起始物质并且不抑制该反应,并且可使用例如一种醚溶剂如四氢呋喃、一种酰胺溶剂如 N,N-二甲基甲酰胺或 N-甲基吡咯烷酮、二甲亚砜、或这些的一种混合溶剂。在本反应中,可将一种碱如氢氧化钠或叔丁醇钾用做一种碱。能以化合物(5)的 1 当量或更多的量使用化合物(5A),并且优选地以 1 到 2 当量的量使用。该碱能以化合物(5)的 1 至 2 当量的量使用。反应温度是从 -20℃ 至回流温度,并且反应时间是从 10 分钟到 24 小时。

[0095] [生产方法 4]

用于化合物(11-1)的生产方法

[化学式 24]



在以上式中, R^{1a}代表任选地被 1 至 3 个卤素原子取代的 C₁₋₆烷基,或任选地被 1 至 3 个卤素原子取代的 C₁₋₆烷氧基 C₁₋₆烷基;并且 X³代表卤素原子如溴原子或碘原子的离去基团。

化合物(12)可以是可商购产品,或可通过已知方法从可商购产品生产。

化合物(12A)可以是可商购产品,或可通过已知方法从可商购产品生产。

[0096] [过程 4-1]

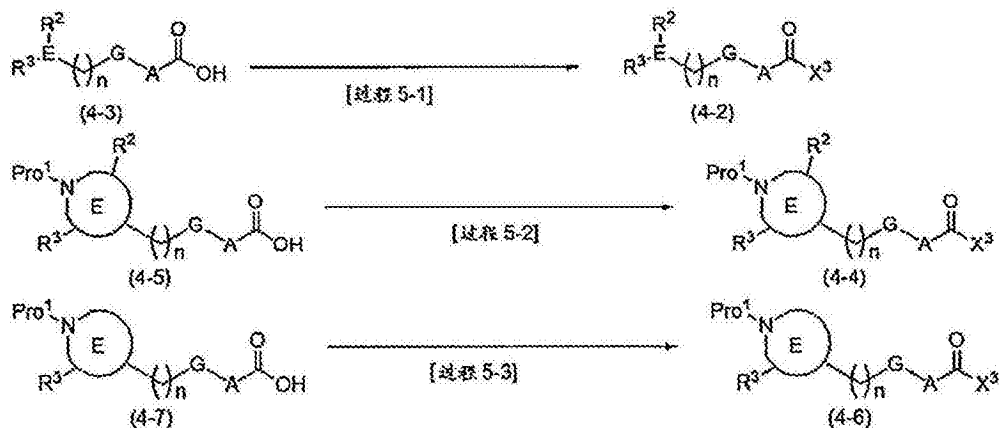
在本过程中,化合物(12)与化合物(12A)相互反应,以给出一种化合物(11-1)。在这一

反应中使用的溶剂没有特别限制,只要它在一定程度上溶解起始物质并且不抑制该反应,并且可使用例如一种醚溶剂如四氢呋喃、一种醇溶剂如乙醇、一种腈溶剂如乙腈、一种酰胺溶剂如N,N-二甲基甲酰胺或N-甲基吡咯烷酮、二甲亚砜、或这些的一种混合溶剂。在本反应中,以化合物(12)的0.5到1.5当量的量使用化合物(12A),并且可添加0.5到1.5当量的一种碱如碳酸氢钠、碳酸钾、甲醇钠或氢化钠作为添加剂。反应温度是从0℃至回流温度,并且反应时间是从10分钟到100小时。

[0097] [生产方法 5]

用于化合物(4-2)、(4-4)或(4-6)的生产方法

[化学式 25]



在以上式中, R^2 、 R^3 、A、E、G以及n所代表的与以上所定义的相同; X^3 代表一个卤素原子诸如氯原子或溴原子;并且 Pro^1 代表一个用于氮原子的已知保护基团如叔-丁氧基羰基。

化合物(4-3)、(4-5)和(4-7)可以是可商购产品,或可通过已知方法从可商购产品生产。可替代地,这些化合物还可通过描述于下述任一实例中的生产实例中的方法或描述于[生产方法7]、[生产方法9]中的方法或类似方法进行生产。

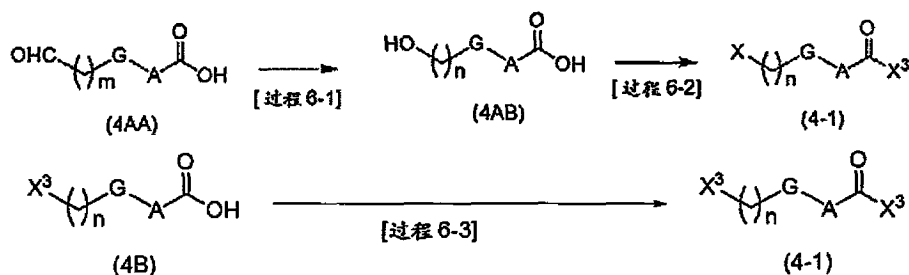
[0098] [过程 5-1、5-2 或 5-3]

在本过程中,对化合物(4-3)、(4-5)或(4-7)进行反应以分别给出化合物(4-2)、(4-4)或(4-6)。在这一反应中使用的溶剂没有特别限制,只要它在一定程度上溶解起始物质并且不抑制该反应,并且可使用例如一种卤代烃溶剂如二氯甲烷、一种醚溶剂如四氢呋喃、一种腈溶剂如乙腈、或这些的一种混合溶剂。在本反应中,以化合物(4-3)、(4-5)或(4-7)的1到10当量的量使用一种酰基卤如草酰氯或一种无机卤素化合物如亚硫酸氯,并且可添加1到10当量的一种碱如苯并三唑作为添加剂。此外,可添加一个催化量的N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮或类似物。反应温度是从-20℃至回流温度,并且反应时间是从10分钟到24小时。

[0099] [生产方法 6]

用于化合物(4-1)的生产方法

[化学式 26]



在以上式中, A、G 以及 n 所代表的与以上所定义的相同; m 代表 0 或 1; 并且 X^3 代表一个卤素原子如氯原子或溴原子。

化合物 (4AA)、(4AB) 和 (4B) 可以是可商购产品, 或可通过已知方法从可商购产品生产。可替代地, 这些化合物可通过描述于下述任一实例中的生产实例中的方法或类似方法进行生产。

[0100] [过程 6-1]

在本过程中, 化合物 (4AA) 被反应以给出化合物 (4AB)。在这一反应中使用的溶剂没有特别限制, 只要它在一定程度上溶解起始物质并且不抑制该反应, 并且可使用例如一种醚溶剂如四氢呋喃、一种醇溶剂如乙醇、或这些的一种混合溶剂。在这一反应中, 能以化合物 (4AA) 的 1 至 10 当量的量使用一种还原剂如硼氢化钠。反应温度是从 -20°C 至回流温度, 并且反应时间是从 10 分钟到 24 小时。

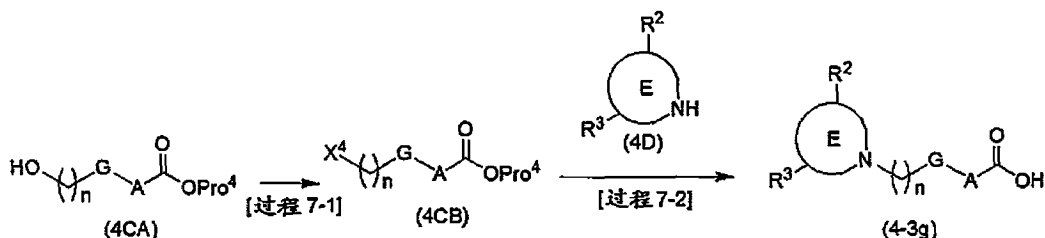
[0101] [过程 6-2 或 6-3]

在本过程中, 化合物 (4AB) 或化合物 (4B) 被反应以给出化合物 (4-1)。在这一反应中使用的溶剂没有特别限制, 只要它在一定程度上溶解起始物质并且不抑制该反应, 并且可使用例如一种卤代烃溶剂如二氯甲烷、一种醚溶剂如四氢呋喃、一种腈溶剂如乙腈、或这些的一种混合溶剂。在本反应中, 能以化合物 (4AB) 或 (4B) 的 1 到 10 当量的量使用一种酰基卤如草酰氯或一种无机卤素化合物如亚硫酸氯, 并且可添加一个催化量的 N, N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮等作为添加剂。反应温度是从 0°C 至回流温度, 并且反应时间是从 10 分钟到 24 小时。

[0102] [生产方法 7]

用于化合物 (4-3g) 的生产方法

[化学式 27]



在以上式中, R^2 、 R^3 、A、E、G 以及 n 所代表的与以上所定义的相同; X^4 代表一个卤素原子如氯原子、溴原子或碘原子, 或磺酸盐如甲磺酸盐、对甲苯磺酸盐或三氟甲磺酸盐的一个离去基团; 并且 Pro^4 代表一个用于羧酸的已知保护基团如乙基。

化合物 (4CB) 可以是可商购产品, 或可通过已知方法从可商购产品生产。可替代地, 它可通过描述于下述任一实例中的生产实例中的方法或类似方法进行生产。

化合物 (4CA) 或 (4D) 可以是可商购产品, 或可通过已知方法从可商购产品生产。

[0103] [过程 7-1]

在本过程中,将化合物(4CA)与一种卤化剂反应以给出化合物(4CB)或与一种磺化剂反应以给出化合物(4CB)。在这一反应中使用的溶剂没有特别限制,只要它在一定程度上溶解起始物质并且不抑制该反应,并且可使用例如一种醚溶剂如四氢呋喃、一种腈溶剂如乙腈、一种卤代烃溶剂如二氯甲烷、一种酰胺溶剂如N,N-二甲基甲酰胺或N-甲基吡咯烷酮、水、或这些的一种混合溶剂。在卤化反应中,可使用一个过量的氢卤酸如盐酸或氢溴酸。在这种情况下,可使用一种无机氯化物如氯化锌或溴化锂、一种相转移催化剂或类似物。另外,本反应可通过使用作为卤化剂的一种卤化磷化合物如三氯化磷进行。在这种情况下,可行使N,N-二甲基甲酰胺以用作一种亚氨鎓盐。可替代地,可将一种有机磷化合物如三苯基磷以及一种四卤化碳的一个组合用作卤化剂。可替代地,可使用一种卤化剂如亚硫酰氯。在这种情况下,可将一种碱如吡啶用作添加剂。该卤化剂能以1至10当量的量使用。在磺化反应中,能以1到10当量的量使用一种磺化剂如对甲苯磺酰氯,并能以1到10当量的量使用一种碱如三乙胺或吡啶作为添加剂。反应温度是从0℃至回流温度,并且反应时间是从10分钟到24小时。

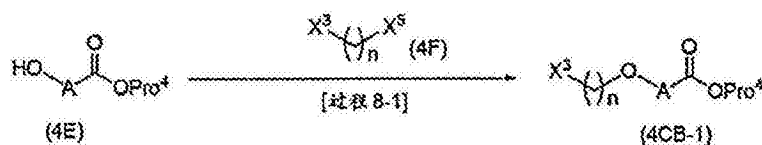
[0104] [过程 7-2]

在本过程中,将化合物(4CB)与化合物(4D)反应以给出化合物(4-3g)。在这一反应中使用的溶剂没有特别限制,只要它在一定程度上溶解起始物质并且不抑制该反应,并且可使用例如一种醚溶剂如四氢呋喃、一种酰胺溶剂如N,N-二甲基甲酰胺或N-甲基吡咯烷酮、二甲亚砜、或这些的一种混合溶剂。在本反应中,可将一种有机碱如三乙胺或一种无机碱如碳酸铯用于冷凝。以化合物(4-CB)的1到10当量的量使用化合物(4D),并且能以0到10当量的量添加该碱。反应温度是从0℃至回流温度,并且反应时间是从10分钟到24小时。可通过已知的用于羧酸的脱保护方法将Pro⁴进行脱保护。

[0105] [生产方法 8]

用于化合物(4CB-1)的生产方法

[化学式 28]



在以上式中,A和n所代表的与以上所定义的相同;X³代表一个卤素原子如氯原子或溴原子;X⁵代表一个卤素原子如溴原子或碘原子;并且Pro⁴代表一个用于羧酸的已知保护基团如乙基。

化合物(4E)和(4F)可以是可商购产品,或可通过已知方法从可商购产品生产。

[0106] [过程 8-1]

在本过程中,将化合物(4E)与化合物(4F)反应以给出化合物(4CB-1)。在这一反应中使用的溶剂没有特别限制,只要它在一定程度上溶解起始物质并且不抑制该反应,并且可使用例如一种醚溶剂如四氢呋喃、一种酰胺溶剂如N,N-二甲基甲酰胺或N-甲基吡咯烷酮、二甲亚砜、或这些的一种混合溶剂。在本反应中,可将一种有机碱如三乙胺或一种无机碱如碳酸钾用于冷凝。能以化合物(4E)的1到10当量的量使用化合物(4F),并且能以1到10当量的量添加该碱。反应温度是从0℃至回流温度,并且反应时间是从10分钟到24小时。

还可通过已知的用于羧酸的脱保护方法将 Pro^4 进行脱保护。

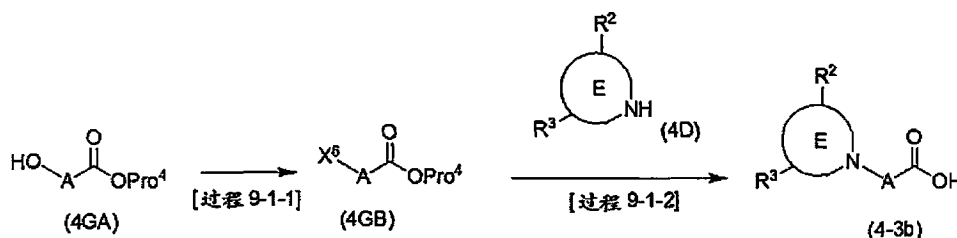
[0107] [生产方法 9]

用于化合物 (4-3b)、(4-5a)、(4-5b)、(4-5c)、(4-5d)、(4-5e) 或 (4-5f) 的生产方法

[0108] [生产方法 9-1]

用于化合物 (4-3b) 的生产方法

[化学式 29]



在以上式中, R^2 、 R^3 、A 以及 E 所代表的与以上所定义的相同; X^6 代表一个卤素原子如氯原子、溴原子或碘原子, 或磺酸盐如三氟甲磺酸盐的一个离去基团; 并且 Pro^4 代表一个用于羧酸的已知保护基团如乙基。

化合物 (4GA) 和 (4GB) 可以是可商购产品, 或可通过已知方法从可商购产品生产。可替代地, 化合物 (4GB) 可通过描述于下述任一实例中的生产实例中的方法或类似方法进行生产。

[0109] [过程 9-1-1]

在本过程中, 将化合物 (4GA) 与一种卤化剂反应以给出化合物 (4GB) 或与一种磺化剂反应以给出化合物 (4GB)。在这一反应中使用的溶剂没有特别限制, 只要它在一定程度上溶解起始物质并且不抑制该反应, 并且可使用例如一种醚溶剂如四氢呋喃、一种卤代烃溶剂如二氯甲烷、一种酰胺溶剂如 N, N-二甲基甲酰胺或 N-甲基吡咯烷酮、一种腈溶剂如乙腈、或这些的一种混合溶剂。在卤化反应中, 能以 1 至 5 当量的量使用一种卤化磷如五溴化磷或一种卤化剂如三苯基磷二溴化物。在磺化反应中, 能以 1 到 5 当量的量使用一种磺化剂如三氟甲磺酸酐, 并能以 1 到 10 当量的量使用一种碱如三乙胺或吡啶作为添加剂。反应温度是从 -20°C 至回流温度, 并且反应时间是从 10 分钟到 24 小时。

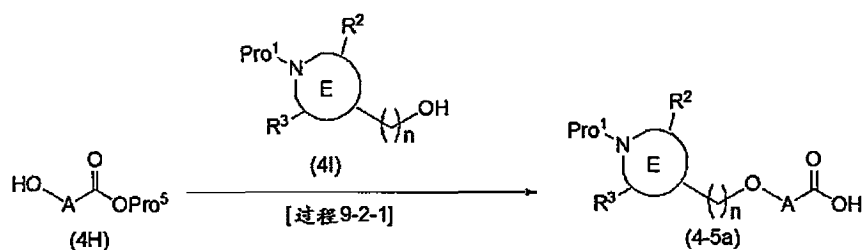
[0110] [过程 9-1-2]

在本过程中, 将化合物 (4GB) 与化合物 (4D) 反应以给出化合物 (4-3b)。在这一反应中使用的溶剂没有特别限制, 只要它在一定程度上溶解起始物质并且不抑制该反应, 并且可使用例如一种醚溶剂如四氢呋喃、一种酰胺溶剂如 N, N-二甲基甲酰胺或 N-甲基吡咯烷酮、二甲亚砜、或这些的一种混合溶剂。在本反应中, 可将一种有机碱如三乙胺或一种无机碱如碳酸铯用于冷凝。能以化合物 (4GB) 的 1 到 10 当量的量使用化合物 (4D), 并且能以 0 到 10 当量的量添加该碱。反应温度是从 0°C 至回流温度, 并且反应时间是从 10 分钟到 24 小时。此外, 在本反应中, 可添加一种重金属如铜, 并且还可添加一种含钯的有机金属催化剂和一种有机磷配体。可通过已知的用于羧酸的脱保护方法将 Pro^4 进行脱保护。

[0111] [生产方法 9-2]

用于化合物 (4-5a) 的生产方法

[化学式 30]



在以上式中, R^2 、 R^3 、A、E 以及 n 所代表的与以上所定义的相同; Pro^1 代表一个用于氮原子的已知保护基团如叔-丁氧基羰基; 并且 Pro^5 代表一个用于羧酸的已知保护基团如乙基或苄基。

化合物 (4H) 和 (4I) 可以是可商购产品, 或可通过已知方法从可商购产品生产。

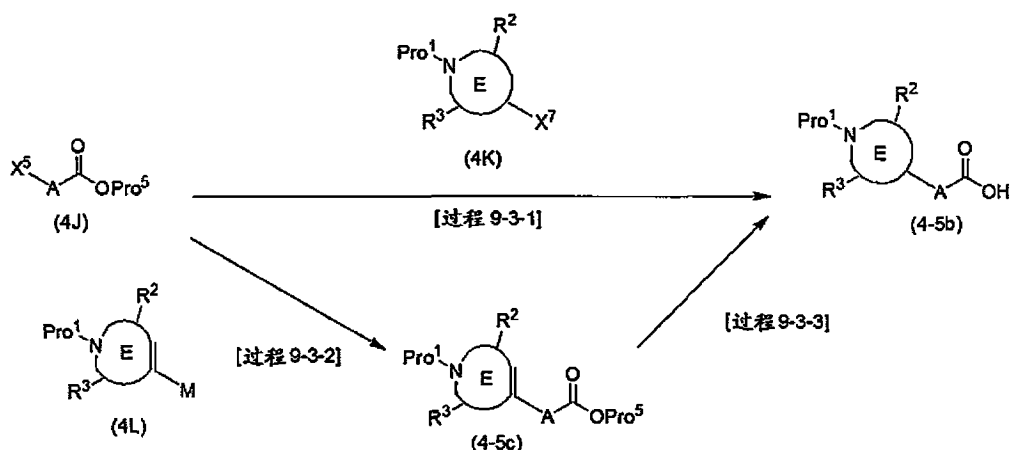
[0112] [过程 9-2-1]

在本过程中, 化合物 (4H) 与化合物 (4I) 相互反应, 以给出一种化合物 (4-5a)。在这一反应中使用的溶剂没有特别限制, 只要它在一定程度上溶解起始物质并且不抑制该反应, 并且可使用例如一种醚溶剂如四氢呋喃、一种芳族烃溶剂如甲苯、一种卤代烃溶剂如二氯甲烷、一种酯溶剂如乙酸乙酯、或这些的一种混合溶剂。在本反应中, 能以化合物 (4I) 的 0.5 至 2 当量的量使用化合物 (4H)。在本反应中, 可以分别以化合物 (4H) 和 (4I) 的 1 至 5 当量的量使用偶氮二羧酸酯如偶氮二羧酸二异丙酯以及三苯基膦。反应温度是从 -20°C 至回流温度, 并且反应时间是从 10 分钟到 24 小时。可通过已知的用于羧酸的脱保护方法将 Pro^5 进行脱保护。

[0113] [生产方法 9-3]

用于化合物 (4-5b) 或 (4-5c) 的生产方法

[化学式 31]



在以上式中, R^2 、 R^3 、A 以及 E 所代表的与以上所定义的相同; X^5 代表一个卤素原子如溴原子或碘原子; X^7 代表一个卤素原子如溴原子或碘原子, 或磺酸盐如甲磺酸盐或三氟甲磺酸盐的一个离去基团; M 代表硼酸酯或类似物的一个离去基团; Pro^1 代表一个用于氮原子的已知保护基团如叔-丁氧基羰基; 并且 Pro^5 代表一个用于羧酸的已知保护基团如乙基或苄基, 并且在本反应中羧酸可以受或可以不受保护。

化合物 (4J)、(4K) 和 (4L) 可以是可商购产品, 或可通过已知方法从可商购产品生产。

[0114] [过程 9-3-1]

在本过程中, 化合物 (4J) 与化合物 (4K) 相互反应, 以给出一种化合物 (4-5b)。在这一

反应中使用的溶剂没有特别限制,只要它在一定程度上溶解起始物质并且不抑制该反应,并且可使用例如一种醚溶剂如四氢呋喃、一种芳族烃溶剂如甲苯、一种酰胺溶剂如 N, N-二甲基甲酰胺或 N-甲基吡咯烷酮、或这些的一种混合溶剂。在本反应中,能以化合物 (4J) 的 0.5 至 2 当量的量使用化合物 (4K)。在本反应中,一种含一种有机磷化合物作为配体的钨络合物可被用作催化剂。可在该反应体系内制备该催化剂。在这一反应中,能以化合物 (4J) 的 0.5 至 2 当量的量使用一种锌粉。另外,可以添加一种卤化铜、双卤化烷基化合物、卤化有机硅化合物或类似物作为添加剂。反应温度是从 0℃ 至回流温度,并且反应时间是从 10 分钟到 24 小时。可通过已知的用于羧酸的脱保护方法将 Pro⁵ 进行脱保护。

[0115] [过程 9-3-2]

在本过程中,化合物 (4J) 与化合物 (4L) 相互反应,以给出一种化合物 (4-5c)。在这一反应中使用的溶剂没有特别限制,只要它在一定程度上溶解起始物质并且不抑制该反应,并且可使用例如一种醚溶剂如 1,4-二噁烷、一种芳族烃溶剂如甲苯、一种醇溶剂如乙醇、一种酰胺溶剂如 N, N-二甲基甲酰胺或 N-甲基吡咯烷酮、或这些的一种混合溶剂。在本反应中,能以化合物 (4J) 的 0.5 至 2 当量的量使用化合物 (4L)。在本反应中,一种含一种有机磷化合物作为配体的钨络合物可被用作催化剂。可在该反应体系内制备该催化剂。在这一反应中,能以化合物 (4J) 的 1 至 10 当量的量使用一种碱如碳酸钠。反应温度是从 0℃ 至回流温度,并且反应时间是从 10 分钟到 24 小时。

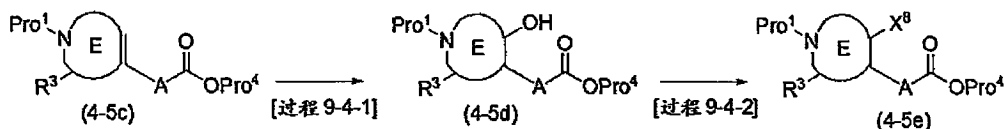
[0116] [过程 9-3-3]

在本过程中,化合物 (4-5c) 被还原并脱保护以给出化合物 (4-5b)。在这一反应中使用的溶剂没有特别限制,只要它在一定程度上溶解起始物质并且不抑制该反应,并且可使用例如一种醚溶剂如四氢呋喃、一种酯溶剂如乙酸乙酯、一种醇溶剂如乙醇、一种酰胺溶剂如 N, N-二甲基甲酰胺或 N-甲基吡咯烷酮、或这些的一种混合溶剂。在这一反应中,能以化合物 (4-5c) 的 0.001 至 1 当量的量使用一种催化还原催化剂如钨-碳。另外,本反应可以在氢气氛下在一个从常压到 20atm 的范围的压力下进行。反应温度是从 0℃ 至回流温度,并且反应时间是从 10 分钟到 24 小时。可通过已知的用于羧酸的脱保护方法将 Pro⁵ 进行脱保护。

[0117] [生产方法 9-4]

用于化合物 (4-5d) 或 (4-5e) 的生产方法

[化学式 32]



在以上式中, R³、A 以及 E 所代表的与以上所定义的相同; X⁸ 代表一个卤素原子如氟原子; Pro¹ 代表一个用于氮原子的已知保护基团如叔-丁氧基羰基; 并且 Pro⁴ 代表一个用于羧酸的已知保护基团如乙基, 并且在本反应中羧酸可以受或可以不受保护。

化合物 (4-5c) 可以是可商购产品, 或可通过已知方法从可商购产品生产。可替代地, 它可通过描述于下述任一实例中的生产实例中的方法或类似方法进行生产。

[0118] [过程 9-4-1]

在本过程中, 化合物 (4-5c) 被反应以给出化合物 (4-5d)。在这一反应中使用的溶剂没

有特别限制,只要它在一定程度上溶解起始物质并且不抑制该反应,并且可使用例如一种醚溶剂如四氢呋喃。在这一反应中,能以化合物(4-5c)的1至2当量的量使用一种硼烷络合物如硼烷-甲基硫化物络合物。反应温度是从-20℃至回流温度,并且反应时间是从10分钟到24小时。随后,通过以1至10当量的量使用一种氢氧化钠水溶液和以1至10当量的量使用一种过氧化氢溶液得到羟基。反应温度是从0℃至回流温度,并且反应时间是从10分钟到24小时。

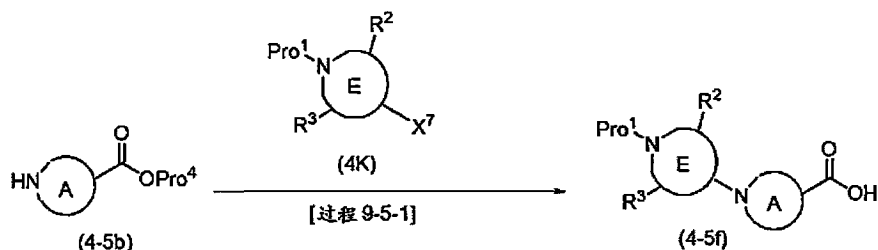
[0119] [过程 9-4-2]

在本过程中,化合物(4-5d)的羟基被卤素取代以给出化合物(4-5e)。在这一反应中使用的溶剂没有特别限制,只要它在一定程度上溶解起始物质并且不抑制该反应,并且可使用例如一种卤代烃溶剂如二氯甲烷、一种醚溶剂如四氢呋喃、一种酯溶剂如乙酸乙酯、一种酰胺溶剂如N,N-二甲基甲酰胺或N-甲基吡咯烷酮、或这些的一种混合溶剂。在这一反应中,能以化合物(4-5d)的1至10当量的量使用一种卤化剂如[双-(2-甲氧基乙基)-氨基]三氟化硫。反应温度是从0℃至回流温度,并且反应时间是从10分钟到24小时。可通过已知的用于羧酸的脱保护方法将Pro⁴进行脱保护。

[0120] [生产方法 9-5]

用于化合物(4-5f)的生产方法

[化学式 33]



在以上式中,R²、R³、A以及E所代表的与以上所定义的相同;X⁷代表一个卤素原子如溴原子或碘原子,或磺酸盐如甲磺酸盐或三氟甲磺酸盐的一个离去基团;Pro¹代表一个用于氮原子的已知保护基团如叔-丁氧基羰基;并且Pro⁴代表一个用于羧酸的已知保护基团如乙基,并且在本反应中羧酸可以受或可以不受保护。

化合物(4-5b)和(4K)可以是可商购产品,或可通过已知方法从可商购产品生产。可替代地,这些化合物可通过描述于下述任一实例中的生产实例中的方法或类似方法进行生产。

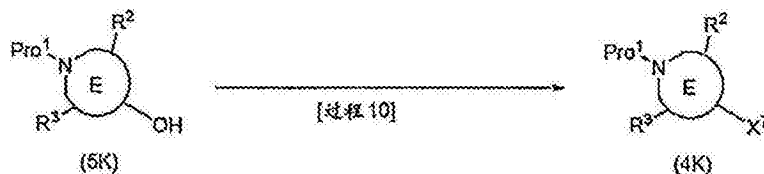
[0121] [过程 9-5-1]

在本过程中,化合物(4-5b)与化合物(4K)相互反应,以给出一种化合物(4-5f)。在这一反应中使用的溶剂没有特别限制,只要它在一定程度上溶解起始物质并且不抑制该反应,并且可使用例如一种醚溶剂如四氢呋喃、一种酰胺溶剂如N,N-二甲基甲酰胺或N-甲基吡咯烷酮、或这些的一种混合溶剂。在本反应中,能以化合物(4-5b)的0.5至2当量的量使用化合物(4K)。另外,能以化合物(4-5b)的1至5当量的量使用一种碱如氢化钠或叔丁醇钾。反应温度是从-20℃至回流温度,并且反应时间是从10分钟到24小时。可通过已知的用于羧酸的脱保护方法将Pro⁴进行脱保护。

[0122] [生产方法 10]

用于化合物(4K)的生产方法

[化学式 34]



在以上式中, R^2 、 R^3 以及 E 所代表的与以上所定义的相同; X^7 代表一个卤素原子如溴原子或碘原子,或磺酸盐如甲磺酸盐或三氟甲磺酸盐的一个离去基团;并且 Pro^1 代表一个用于氮原子的已知保护基团如叔-丁氧基羰基。

化合物 (5K) 可以是可商购产品,或可通过已知方法从可商购产品生产。

[0123] [过程 10]

在本过程中,将化合物 (5K) 与一种卤化剂反应以给出化合物 (4K) 或与一种磺化剂反应以给出化合物 (4K)。在这一反应中使用的溶剂没有特别限制,只要它在一定程度上溶解起始物质并且不抑制该反应,并且可使用例如一种醚溶剂如四氢呋喃、一种卤代烃溶剂如二氯甲烷、一种酰胺溶剂如 N, N-二甲基甲酰胺或 N-甲基吡咯烷酮、一种腈溶剂如乙腈、或这些的一种混合溶剂。在卤化反应中,能以 1 至 5 当量的量使用一种卤化磷如五溴化磷或一种卤化剂如三苯基磷二溴化物。在磺化反应中,能以 1 到 5 当量的量使用一种磺化剂如甲磺酰氯或三氟甲磺酸酐,并能以 1 到 10 当量的量使用一种碱如三乙胺或吡啶作为添加剂。反应温度是从 -20°C 至回流温度,并且反应时间是从 10 分钟到 24 小时。

实例

[0124] 根据本发明的化合物可通过描述于例如生产实例和下述实例中的方法生产。然而,这些方法仅仅是实例,并且因此根据本发明的化合物在任何情况下都不限于通过下述的具体实例生产的那些。

[0125] 在生产实例和实例中,除非另行说明,使用硅胶 60(Kanto Chemicals 公司)或 Presep 硅胶(WAKO(日本和光公司))作为用于硅胶柱色谱法的纯化硅胶。另外,使用 NH 硅胶(Fuji Silysia Chemical LTD.(富士硅化学有限公司))或 Hi-Flash Column Amino(YAMAZENE 公司)作为用于 NH 硅胶柱色谱法的纯化硅胶,并且使用 TLC 板 NH(20cm $\times$ 20cm,Fuji Silysia Chemical LTD.(富士硅化学有限公司))用作用于 NH 硅胶 TLC(薄层色谱法)的薄层板。

[0126] 将 Varian Mercury 400、Varian Mercury Plus 400、Varian INOVA 500 或 Avance 600MHz 光谱仪(布鲁克公司(Bruker))用于质子核磁共振谱的测量,并且除非另行说明,该质子核磁共振谱是在 400MHz 测量的。质子核磁共振谱的化学位移是以相对于四甲基硅烷的 δ (ppm) 为单位进行记录的并且偶联常数是以赫兹(Hz)为单位进行记录的。关于裂分形式的缩写如下:s:单重峰,d:双重峰,t:三重峰,q:四重峰,quin:五重峰;spt:七重峰;m:多重峰;以及 brs:宽峰。

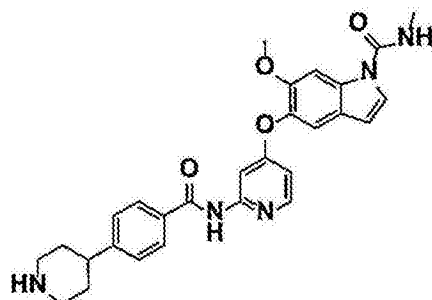
[0127] 使用 Waters Micromass ZQ 2000、Waters SQ Detector 2、或 Thermo Fisher Scientific LCQ 用于质谱测量。针对该电离方法,使用一种电喷射离子化(ESI)方法用于测量。

[0128] 在生产实例和实例中,将可商购的产品时适当地用作可商购化合物。在以下说明中,术语“BOC”指叔-丁氧基羰基并且术语“T”指叔。

[0129] [实例 1]

6-甲氧基-N-甲基-5-((2-(4-(哌啶-4-基)苯甲酰胺)吡啶-4-基)氧基)-1H-吡啶-1-甲酰胺

[化学式 35]



将生产实例 1-8 中所述的 4-(4-((4-((6-甲氧基-1-(甲基氨基甲酰基)-1H-吡啶-5-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (3.42g, 5.70mmol) 溶解于二氯甲烷 (45mL) 中, 并在 0℃ 下添加三氟乙酸 (15mL)。将该混合物在室温下搅拌 60 分钟并且然后在真空下进行浓缩, 并且然后将该残余物溶解于二氯甲烷-三乙胺中, 并将所得物用 NH 硅胶柱色谱法 (乙酸乙酯: 甲醇 = 97 : 3-4 : 1) 进行纯化。在真空下将目标馏分进行浓缩, 并且然后通过过滤收集沉淀物, 并用二乙醚和乙酸乙酯进行洗涤以获得该标题化合物 (2.61g, 92%)。

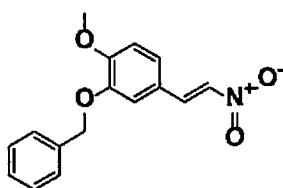
¹H-NMR 谱 (CDCl₃) δ (ppm) : 1.55-1.70 (2H, m), 1.78-1.88 (2H, m), 2.62-2.80 (3H, m), 3.06 (3H, d, J = 4.8Hz), 3.15-3.24 (2H, m), 3.86 (3H, s), 5.52-5.61 (1H, m), 6.54 (1H, d, J = 3.3Hz), 6.60 (1H, dd, J = 5.7, 2.4Hz), 7.23 (1H, d, J = 3.7Hz), 7.28-7.35 (3H, m), 7.80 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.91 (1H, d, J = 2.2Hz), 8.03 (1H, s), 8.10 (1H, d, J = 5.9Hz), 8.53 (1H, brs)。

[0130] 通过以下方法合成起始物质 4-(4-((4-((6-甲氧基-1-(甲基氨基甲酰基)-1H-吡啶-5-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯。

[0131] [生产实例 1-1]

(E)-2-(苄氧基)-1-甲氧基-4-(2-硝基乙烯基)苯

[化学式 36]

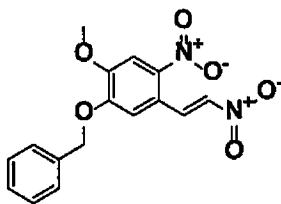


将可商购的 3-苄氧基-4-甲氧基苯甲醛 (30g, 124mmol) 溶解于乙酸 (100mL) 中, 然后在室温下在氮气氛围下添加乙酸铵 (10.8g, 140mmol) 和硝基甲烷 (16.8g, 310mmol), 并且将该混合物加热并在 130℃ 下搅拌 2 小时 20 分钟。将该混合物冷却至室温, 然后通过过滤收集沉淀物, 并用乙醇进行洗涤以获得该标题化合物 (28.5g, 81%)。

¹H-NMR 谱 (CDCl₃) δ (ppm) : 3.95 (3H, s), 5.18 (2H, s), 6.93 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.03 (1H, d, J = 2.2Hz), 7.17 (1H, dd, J = 8.4, 2.2Hz), 7.30-7.47 (6H, m), 7.91 (1H, d, J = 13.5Hz)。

[0132] [生产实例 1-2]

(E)-1-(苄氧基)-2-甲氧基-4-硝基-5-(2-硝基乙烯基)苯
[化学式 37]



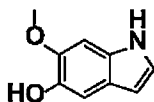
在 25℃ 下在氮气氛围下,将 69% 硝酸 (10mL, 155mmol) 添加至生产实例 1-1 中所述 (E)-2-(苄氧基)-1-甲氧基-4-(2-硝基乙烯基)苯 (10g, 35.1mmol) 和乙酸 (70mL) 的一种混合物中,并且将该混合物在 40℃ 下搅拌 3 小时。将该反应混合物倾倒入冰上,并通过过滤收集沉淀物,并且然后用乙醇进行洗涤以获得该标题化合物 (10.5g, 91%)。

¹H-NMR 谱 (CDCl₃) δ (ppm): 4.02 (3H, s), 5.28 (2H, s), 6.93 (1H, s), 7.22 (1H, d, J = 13.5Hz), 7.35-7.48 (5H, m), 7.75 (1H, s), 8.58 (1H, d, J = 13.2Hz)。

[0133] [生产实例 1-3]

6-甲氧基-1H-吡啶-5-醇

[化学式 38]



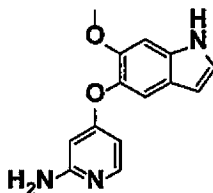
将生产实例 1-2 中所述的 (E)-1-(苄氧基)-2-甲氧基-4-硝基-5-(2-硝基乙烯基)苯 (9.4g, 28.5mmol) 悬浮于甲醇 (300mL) 中,然后添加 10% 钨-碳 (含水量, 50%) (3.09g), 并且将该混合物在氢气氛围下搅拌 3 小时。用硅藻土过滤掉该催化剂并用甲醇进行洗涤。将该滤液在真空下进行浓缩,并且将所得物用硅胶柱色谱法 (正庚烷: 乙酸乙酯 = 3 : 1-3 : 7) 进行纯化。在真空下浓缩目标馏分以获得该标题化合物 (2.12g, 46%)。

¹H-NMR 谱 (CDCl₃) δ (ppm): 3.92 (3H, s), 5.45 (1H, s), 6.39-6.44 (1H, m), 6.88 (1H, s), 7.08 (1H, t, J = 2.9Hz), 7.14 (1H, s), 7.95 (1H, brs)。

[0134] [生产实例 1-4]

4-((6-甲氧基-1H-吡啶-5-基)氧基)吡啶-2-胺

[化学式 39]



在氮气氛围下,将生产实例 1-3 中所述的 6-甲氧基-1H-吡啶-5-醇 (2.86g, 17.6mmol)、生产实例 1-5 中所述的 N-(4-氯吡啶-2-基)乙酰胺 (8.98g, 52.7mmol)、以及叔丁醇钾 (3.94g, 35.1mmol) 溶解于二甲亚砜 (45mL) 中并将该混合物加热并在 160℃ 下搅拌 12.5 小时。将反应液体冷却至室温,并添加水和乙酸乙酯用于分段。将水层用乙酸乙酯萃取两次,并且将合并的有机层用水洗涤两次,并且然后用一种饱和盐溶液洗涤。有机层经无水硫酸镁干燥。将干燥剂过滤掉,然后将该滤液在真空下进行浓缩,并且将所得物用 NH 硅胶柱色谱法 (正庚烷: 乙酸乙酯 = 1 : 1-0 : 1-乙酸乙酯: 甲醇 = 99 : 1-9 : 1) 进行纯

化。将混合馏分在真空下进行浓缩,将所得物用 NH 硅胶柱色谱法(正庚烷:乙酸乙酯=1:1-0:1-乙酸乙酯:甲醇=99:1-9:1)进行纯化,并且然后将目标馏分在真空下进行浓缩以获得一种粗产物(3.88g)。

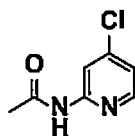
将该粗产物(3.88g)溶解于甲醇(75mL)中,在室温下在氮气氛下添加 28% 甲醇钠(14mL,68.6mmol),并且然后将该混合物加热并在 70℃ 下搅拌 5.5 小时。将反应混合物冷却至室温,并且然后添加水和乙酸乙酯用于分段。将水层用乙酸乙酯萃取一次,并且将合并的有机层用一种饱和盐溶液洗涤。有机层经无水硫酸镁干燥。将干燥剂过滤掉,将该滤液在真空下进行浓缩,并且然后将所得物用 NH 硅胶柱色谱法(正庚烷:乙酸乙酯=1:3-0:1-乙酸乙酯:甲醇=99:1-19:1)进行纯化。在真空下浓缩目标馏分以获得该标题化合物(1.97g,44%)。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CDCl_3) δ (ppm): 3.82(3H, s), 4.29(2H, brs), 5.89-5.92(1H, m), 6.30(1H, dd, $J = 5.9, 2.2\text{Hz}$), 6.49(1H, ddd, $J = 3.2, 2.2, 0.9\text{Hz}$), 7.01(1H, s), 7.17(1H, dd, $J = 3.1, 2.4\text{Hz}$), 7.33(1H, s), 7.89(1H, d, $J = 6.0\text{Hz}$), 8.19(1H, brs)。

[0135] [生产实例 1-5]

N-(4-氯吡啶-2-基)乙酰胺

[化学式 40]



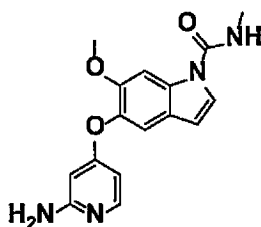
将可商购的 2-氨基-4-氯吡啶(50g,389mmol)溶解于乙酸酐(500mL)中,在 20℃ 下添加三乙胺(271mL,1.94mol),并且将该混合物在 60℃ 下搅拌 12 小时。将该混合物冷却至室温,并且然后将该溶剂蒸发。将该残余物用硅胶柱色谱法(正庚烷:乙酸乙酯=4:1-1:1)进行纯化,并且然后在真空下浓缩目标馏分以获得该标题化合物(66g,99%)。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CDCl_3) δ (ppm): 2.21(3H, s), 7.05(1H, dd, $J = 5.4, 1.9\text{Hz}$), 8.15(1H, d, $J = 5.4\text{Hz}$), 8.30(2H, brs)。

[0136] [生产实例 1-6]

5-((2-氨基吡啶-4-基)氧基)-6-甲氧基-N-甲基-1H-吡啶-1-甲酰胺

[化学式 41]



将生产实例 1-4 中所述的 4-((6-甲氧基-1H-吡啶-5-基)氧基)吡啶-2-胺(1.7g,6.66mmol)溶解于 N,N-二甲基甲酰胺(25mL)中并在 0℃ 下在氮气氛下添加 50%-72% 油状氢化钠(424mg),并且然后将该混合物在室温下搅拌 45 分钟。将该混合物再次冷却至 0℃,添加在生产实例 1-7 中所述的苯基氨基甲酸甲酯(1.64g,10.8mmol),并且将所得物在室温下搅拌 3 小时。向该反应混合物中添加饱和氯化铵水溶液、水和乙酸乙酯用于分段。将水

层用乙酸乙酯萃取一次,并且将合并的有机层用水和一种饱和盐溶液洗涤。有机层经无水硫酸镁干燥。将干燥剂过滤掉,然后将该滤液在真空下进行浓缩,并且然后将所得物用 NH 硅胶柱色谱法(正庚烷:乙酸乙酯=1:3-0:1-乙酸乙酯:甲醇=99:1-19:1)进行纯化。在真空下将目标馏分进行浓缩,并且然后通过过滤收集沉淀物,并用乙酸乙酯进行洗涤以获得该标题化合物(1.37g,66%)。将混合馏分在真空下进行浓缩,并且用 NH 硅胶柱色谱法(正庚烷:乙酸乙酯=3:7-0:1-乙酸乙酯:甲醇=99:1-19:1)进行纯化。在真空下将目标馏分进行浓缩,并且然后通过过滤收集沉淀物,并用乙酸乙酯进行洗涤两次以获得该标题化合物(387mg,19%)。

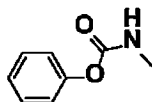
$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CDCl_3) δ (ppm): 3.07(3H, d, $J = 4.6\text{Hz}$), 3.86(3H, s), 4.31(2H, brs), 5.44-5.56(1H, m), 5.89(1H, d, $J = 2.2\text{Hz}$), 6.27(1H, dd, $J = 5.9, 2.2\text{Hz}$), 6.55(1H, d, $J = 3.7\text{Hz}$), 7.23(1H, d, $J = 3.7\text{Hz}$), 7.25-7.28(1H, m), 7.89(1H, d, $J = 5.9\text{Hz}$), 8.01(1H, brs)。

[0137] 通过以下方法合成试剂苯基氨基甲酸甲酯。

[0138] [生产实例 1-7]

苯基氨基甲酸甲酯

[化学式 42]



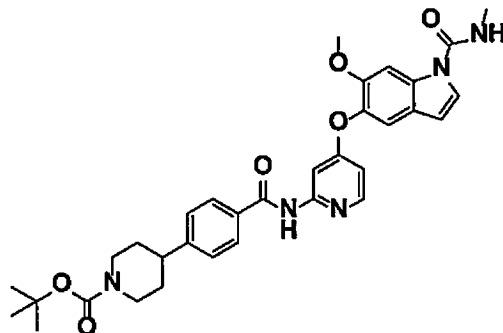
将可商购的盐酸甲胺(50g,0.74mol)、吡啶(124mL,1.53mol)、以及 N,N-二甲基甲酰胺(500mL)的一种混合物在 5℃ 下进行搅拌,并经 2 小时逐滴添加可商购的氯甲酸苯酯(94mL,0.75mol)。在滴加完成之后,将该混合物在室温下于氮气氛围下搅拌 16 小时。将该反应混合物添加至冰水(2L)中,并用乙酸乙酯(1.5L)萃取两次。将有机层用水(1L)和一种饱和盐溶液(300mL)进行洗涤。将有机层经无水硫酸镁干燥并且然后将溶剂蒸发。向浓缩的残余物中添加正庚烷和乙酸乙酯,并通过过滤收集沉淀物,并用正庚烷和甲基叔丁基醚进行洗涤以获得该标题化合物(74.2g,66%)。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CDCl_3) δ (ppm): 2.90(3H, d, $J = 4.9\text{Hz}$), 4.95(1H, brs), 7.08-7.16(2H, m), 7.16-7.24(1H, m), 7.31-7.41(2H, m)

[0139] [生产实例 1-8]

4-(4-((4-((6-甲氧基-1-(甲基氨基甲酰基)-1H-吡啶-5-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[化学式 43]



将苯并三唑(2.32g,19.5mmol)溶解于二氯甲烷(100mL)中,在室温下在氮气氛围下添

加亚硫酰氯 (1.4mL, 19.2mmol), 并且将该混合物搅拌 5 分钟。在室温下向该反应混合物中添加在生产实例 1-12 中所述的 4-(1-(叔-丁氧基羰基)哌啶-4-基)苯甲酸 (5.4g, 17.7mmol), 并且将该混合物搅拌 25 分钟。将该反应混合物通过一个整个地被无水硫酸钠覆盖的玻璃滤器过滤, 并且然后将该无水硫酸钠用二氯甲烷洗涤, 然后在 0℃ 下将该滤液添加至在生产实例 1-6 中所述的 5-((2-氨基吡啶-4-基)氧基)-6-甲氧基-N-甲基-1H-吡啶-1-甲酰胺 (2.5g, 8.01mmol)、三乙胺 (11mL, 9.38mmol)、以及 4-二甲基氨基吡啶 (101mg, 0.827mmol) 在四氢呋喃 (80mL) 中的一种混合物中。将所得物在室温下搅拌 5 小时, 并且然后将该反应混合物在真空下进行浓缩。向残余物中添加水和乙酸乙酯用于分段, 并将有机层用饱和盐溶液洗涤, 并且然后经无水硫酸镁干燥并且过滤。将该滤液在真空下浓缩, 将该残余物溶解于四氢呋喃中, 在室温下添加过量的 9.8M 甲胺甲醇溶液, 并将该混合物搅拌 50 分钟。将反应混合物在真空下进行浓缩, 将该残余物溶解于二氯甲烷中, 并且将所得物用 NH 硅胶柱色谱法 (正庚烷: 乙酸乙酯 = 1 : 1-1 : 3-0 : 1) 进行纯化。在真空下将目标馏分进行浓缩, 并且通过过滤收集沉淀物, 并用二乙醚和乙酸乙酯进行洗涤以获得该标题化合物 (3.15g, 66%)。将该滤液与混合馏分合并, 并将所得物在真空下进行浓缩并溶解于二氯甲烷中, 并且将所得物用 NH 硅胶柱色谱法 (正庚烷: 乙酸乙酯 = 1 : 1-1 : 3-0 : 1) 进行纯化。在真空下将目标馏分进行浓缩, 并且通过过滤收集沉淀物, 并用二乙醚和乙酸乙酯进行洗涤以获得该标题化合物 (264mg, 5.5%)。

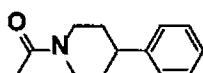
¹H-NMR 谱 (CDCl₃) δ (ppm) : 1.48 (9H, s), 1.55-1.69 (2H, m), 1.77-1.87 (2H, m), 2.64-2.89 (3H, m), 3.02-3.07 (3H, m), 3.86 (3H, s), 4.26 (2H, brs), 5.62 (1H, brs), 6.50-6.55 (1H, m), 6.61 (1H, dd, J = 5.9, 2.2Hz), 7.22 (1H, d, J = 3.7Hz), 7.27-7.33 (3H, m), 7.80 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.90 (1H, d, J = 2.2Hz), 8.04 (1H, s), 8.09 (1H, d, J = 5.9Hz), 8.54 (1H, brs)。

[0140] 通过以下方法合成 4-(1-(叔-丁氧基羰基)哌啶-4-基)苯甲酸。

[0141] [生产实例 1-9]

1-(4-苯基哌啶-1-基)乙酮

[化学式 44]



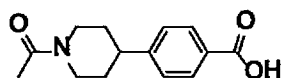
将可商购的 4-苯基哌啶 (10g, 62mmol)、吡啶 (5.7mL, 70.5mmol)、以及四氢呋喃 (80mL) 的一种混合物在 0℃ 下进行搅拌, 并经 10 分钟滴加乙酰氯 (5mL, 70.3mmol) 和四氢呋喃 (20mL) 的混合物。将该混合物在 25℃ 在氮气氛围下搅拌 14 小时。将乙酸乙酯 (100mL) 和水 (100mL) 添加到反应液体中用于分离。将水层用乙酸乙酯 (100mL) 萃取, 然后合并有机层, 并且将所得物一种饱和的碳酸氢钠水溶液 (100mL)、水 (100mL) 洗涤, 并且然后用一种饱和盐溶液 (50mL) 洗涤。将有机层经无水硫酸镁干燥, 并且然后蒸发溶剂以获得该标题化合物 (12.3g, 98%)。

¹H-NMR 谱 (CDCl₃) δ (ppm) : 1.52-1.78 (2H, m), 1.81-1.99 (2H, m), 2.14 (3H, s), 2.63 (1H, td, J = 12.9, 2.7Hz), 2.74 (1H, tt, J = 12.1, 3.7Hz), 3.17 (1H, td, J = 13.2, 2.6Hz), 3.84-4.02 (1H, m), 4.69-4.89 (1H, m), 7.08-7.43 (5H, m)。

[0142] [生产实例 1-10]

4-(1-乙酰哌啶-4-基)苯甲酸

[化学式 45]



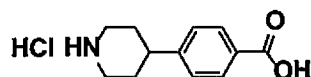
将氯化铝 (III) (26g, 195mmol) 和二氯甲烷 (200mL) 的一种混合物在 0℃ 下进行搅拌, 并经 10 分钟滴加草酰氯 (20mL, 228mmol)。然后经 30 分钟滴加在生产实例 1-9 中所述的 1-(4-苯基哌啶-1-基)乙酮 (12.3g, 60.5mmol) 和二氯甲烷 (50mL) 的一种混合物。将该混合物在 25℃ 在氮气氛下搅拌 14 小时。将该反应液体倾倒入冰上, 并添加乙酸乙酯 (1L) 和水 (1L) 用于分离。将水层用乙酸乙酯 (1L) 萃取两次, 然后将有机层用水 (1L) 洗涤两次, 并且然后用一种饱和盐溶液 (500mL) 洗涤。将有机层经无水硫酸镁干燥并且然后将溶剂蒸发。向浓缩的残余物中添加乙酸乙酯, 并且通过过滤收集产物, 并用乙酸乙酯进行洗涤以获得该标题化合物 (9.09g, 61%)。

¹H-NMR 谱 (CDCl₃) δ (ppm) : 1.49-1.82 (2H, m), 1.92 (2H, t, J = 13.2Hz), 2.15 (3H, s), 2.65 (1H, t, J = 11.7Hz), 2.75-2.94 (1H, m), 3.08-3.30 (1H, m), 3.97 (1H, d, J = 13.2Hz), 4.82 (1H, d, J = 12.8Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.4Hz), 8.05 (2H, d, J = 8.1Hz)。

[0143] [生产实例 1-11]

4-(哌啶-4-基)苯甲酸盐盐酸盐

[化学式 46]



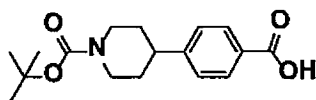
在 140℃ 在氮气氛下将在生产实例 1-10 中所述的 4-(1-乙酰哌啶-4-基)苯甲酸 (4.50g, 18.2mmol) 和 5M 盐酸 (50mL, 250mmol) 的一种混合物搅拌 18 小时。将该混合物冷却至室温, 并且然后通过过滤收集产物, 并用水进行洗涤以获得该标题化合物 (3.77g, 86%)。

¹H-NMR 谱 (DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.60-2.15 (4H, m), 2.76-3.16 (3H, m), 3.27-3.45 (2H, m), 7.36 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.92 (2H, d)。

[0144] [生产实例 1-12]

4-(1-(叔-丁氧基羰基)哌啶-4-基)苯甲酸

[化学式 47]



在 25℃ 将在生产实例 1-11 中所述的 4-(哌啶-4-基)苯甲酸盐盐酸盐 (2.00g, 8.27mmol) 和 1M 氢氧化钠溶液 (25mL, 25mmol)、和丙酮 (50mL) 的一种混合物进行搅拌, 并经 10 分钟逐滴添加二碳酸二叔丁酯 (1.9g, 8.71mmol) 在丙酮 (25mL) 中的溶液。将该混合物在 25℃ 在氮气氛下搅拌 18 小时。在冷却在 0℃ 时添加 1M 盐酸 (17mL)。将该混合物用乙酸乙酯 (100mL) 萃取两次。将有机层用饱和盐溶液 (50mL) 进行洗涤。将有机层经无水硫酸镁进行干燥、并且然后在真空下进行浓缩。向浓缩的残余物中添加正庚烷和甲基叔丁基醚, 并通过过滤收集产物, 并用正庚烷进行洗涤以获得该标题化合物 (2.30g, 91%)。

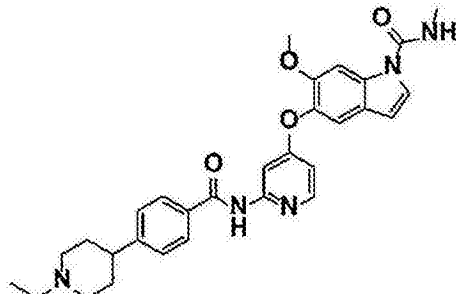
¹H-NMR 谱 (CDCl₃) δ (ppm) : 1.49 (9H, s), 1.57-1.76 (2H, m), 1.84 (2H, d, J = 13.5Hz),

2.62-2.97 (3H, m), 4.27 (2H, brs), 7.28-7.36 (2H, m), 7.98-8.10 (2H, m)。

[0145] [实例 2]

5-((2-(4-(1-乙基哌啶-4-基)苯甲酰胺)吡啶-4-基)氧基)-6-甲氧基-N-甲基-1H-吡啶-1-甲酰胺；

[化学式 48]



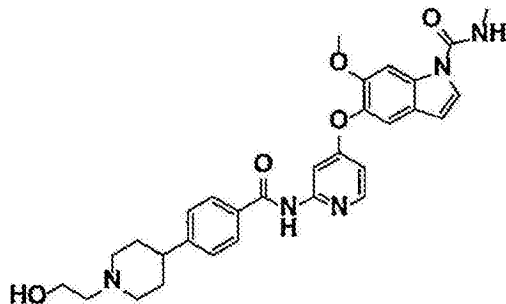
将乙醛 (0.677mL, 12.1mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (2.57g, 12.1mmol) 添加至实例 1 中所述的 6-甲氧基-N-甲基-5-((2-(4-(哌啶-4-基)苯甲酰胺)吡啶-4-基)氧基)-1H-吡啶-1-甲酰胺 (3.03g, 6.06mmol) 和四氢呋喃 (80mL) 的一种混合物中, 并将该混合物在室温下搅拌 3 小时。向该反应混合物中添加乙酸乙酯、饱和的碳酸氢钠水溶液和水用于分段。将有机层用饱和盐溶液进行洗涤, 并且然后经无水硫酸钠进行干燥并过滤。将溶剂蒸发, 将所得残余物溶解于二氯甲烷中, 并且将所得物用 NH 硅胶柱色谱法 (正庚烷: 乙酸乙酯 = 1 : 4-0 : 1-乙酸乙酯: 甲醇 = 99 : 1-9 : 1) 进行纯化。在真空下将目标馏分进行浓缩, 并且通过过滤收集残余物, 并用正庚烷和二乙醚进行洗涤以获得该标题化合物 (2.61g, 82%)。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CDCl_3) δ (ppm): 1.12 (3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 1.77-1.90 (4H, m), 1.98-2.07 (2H, m), 2.45 (2H, q, $J = 7.1\text{Hz}$), 2.52-2.62 (1H, m), 3.05-3.12 (5H, m), 3.83 (3H, s), 5.50-5.58 (1H, m), 6.55 (1H, d, $J = 3.7\text{Hz}$), 6.60 (1H, dd, $J = 5.9, 2.4\text{Hz}$), 7.23 (1H, d, $J = 3.7\text{Hz}$), 7.30-7.35 (3H, m), 7.79 (2H, d, $J = 8.2\text{Hz}$), 7.91 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 8.03 (1H, s), 8.10 (1H, d, $J = 5.7\text{Hz}$), 8.50 (1H, brs)。

[0146] [实例 3]

5-((2-(4-(1-(2-羟乙基)哌啶-4-基)苯甲酰胺)吡啶-4-基)氧基)-6-甲氧基-N-甲基-1H-吡啶-1-甲酰胺

[化学式 49]



在氮气氛下, 将可商购的 2-羟乙醛 (110mg, 1.83mmol)、三乙酰氧基硼氢化钠 (382mg, 1.80mmol) 和乙酸 (103 μL , 1.80mmol) 添加至实例 1 中所述的 6-甲氧基-N-甲基-5-((2-(4-(哌啶-4-基)苯甲酰胺)吡啶-4-基)氧基)-1H-吡啶-1-甲酰胺 (300mg,

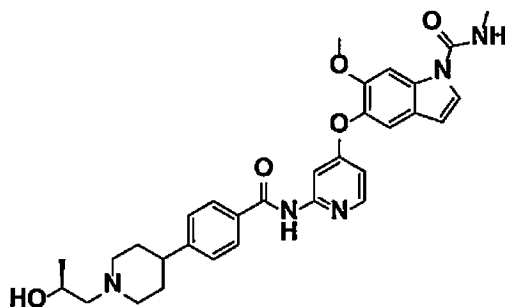
0.601mmol) 和四氢呋喃 (15mL) 的一种混合物中, 并将该混合物在室温下搅拌 15 小时。向该反应混合物中添加饱和的碳酸氢钠水溶液和乙酸乙酯用于分段。将有机层用饱和盐溶液进行洗涤, 并且然后经无水硫酸钠进行干燥并过滤。将溶剂蒸发, 将所得残余物溶解于二氯甲烷中, 并且将所得物用 NH 硅胶柱色谱法 (乙酸乙酯: 甲醇 = 99 : 1-4 : 1) 进行纯化。将目标馏分和混合馏分在真空下进行浓缩, 然后将该混合馏分的残余物用 NH 硅胶柱色谱法 (乙酸乙酯: 甲醇 = 97 : 3-19 : 1-23 : 2) 进行纯化。在真空下将合并的目标馏分进行浓缩, 并且通过过滤收集沉淀物, 并用二乙醚和乙酸乙酯进行洗涤以获得该标题化合物 (209mg, 64%)。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CDCl_3) δ (ppm) : 1.70-1.90 (4H, m), 2.14-2.25 (2H, m), 2.53-2.65 (3H, m), 2.97-3.09 (2H, m), 3.06 (3H, d, $J = 4.4\text{Hz}$), 3.63 (2H, t, $J = 5.3\text{Hz}$), 3.86 (3H, s), 5.51-5.60 (1H, m), 6.54 (1H, d, $J = 3.7\text{Hz}$), 6.61 (1H, dd, $J = 5.7, 2.4\text{Hz}$), 7.23 (1H, d, $J = 3.7\text{Hz}$), 7.29-7.35 (3H, m), 7.80 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.91 (1H, d, $J = 2.6\text{Hz}$), 8.04 (1H, s), 8.10 (1H, d, $J = 5.9\text{Hz}$), 8.51 (1H, brs)。

[0147] [实例 4]

(S)-5-((2-(4-(1-(2-羟丙基)哌啶-4-基)苯甲酰胺)吡啶-4-基)氧基)-6-甲氧基-N-甲基-1H-吡啶-1-甲酰胺

[化学式 50]



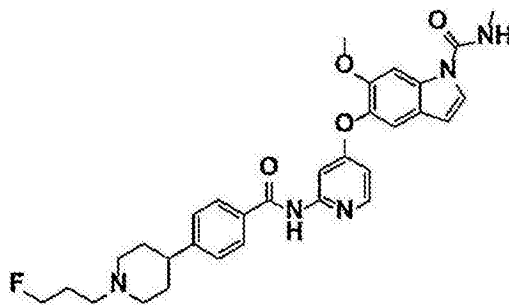
将可商购的 (S)-(-)-氧化丙烯 (233mg, 4.00mmol) 添加至实例 1 中所述的 6-甲氧基-N-甲基-5-((2-(4-(哌啶-4-基)苯甲酰胺)吡啶-4-基)氧基)-1H-吡啶-1-甲酰胺 (400mg, 0.801mmol) 和乙醇 (10mL) 的一种混合物中, 并将该混合物加热并用密封管在 60°C 下搅拌 1 小时。将该混合物冷却至室温, 并且然后添加四氢呋喃 (5.0mL), 并将该混合物加热并在 70°C 下搅拌 2 小时。将该反应混合物在真空下进行浓缩, 将所得残余物溶解于二氯甲烷中, 并且将所得物用 NH 硅胶柱色谱法 (正庚烷: 乙酸乙酯 = 1 : 4-0 : 1-乙酸乙酯: 甲醇 = 99 : 1-19 : 1) 进行纯化。在真空下将目标馏分进行浓缩, 并且通过过滤收集沉淀物, 并用二乙醚和乙酸乙酯进行洗涤以获得该标题化合物 (347mg, 78%)。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CDCl_3) δ (ppm) : 1.14 (3H, d, $J = 6.2\text{Hz}$), 1.66-1.89 (4H, m), 1.98-2.09 (1H, m), 2.21-2.45 (3H, m), 2.52-2.64 (1H, m), 2.88-2.96 (1H, m), 3.06 (3H, d, $J = 4.8\text{Hz}$), 3.10-3.17 (1H, m), 3.57 (1H, brs), 3.80-3.92 (1H, m), 3.86 (3H, s), 5.52-5.59 (1H, m), 6.54 (1H, d, $J = 3.7\text{Hz}$), 6.60 (1H, dd, $J = 5.9, 2.6\text{Hz}$), 7.23 (1H, d, $J = 3.7\text{Hz}$), 7.29-7.35 (3H, m), 7.78-7.83 (2H, m), 7.91 (1H, d, $J = 2.6\text{Hz}$), 8.03 (1H, s), 8.10 (1H, d, $J = 5.9\text{Hz}$), 8.53 (1H, brs)。

[0148] [实例 5]

5-((2-(4-(1-(3-氟丙基)哌啶-4-基)苯甲酰胺)吡啶-4-基)氧基)-6-甲氧基-N-甲基-1H-吡啶-1-甲酰胺

[化学式 51]



将三乙胺 (11.8 μ L, 0.085mmol) 和生产实例 5-1 中所述的 4-甲基苯磺酸 3-氟丙基酯 (16.1mg, 0.069mmol) 添加至实例 1 中所述的 6-甲氧基-N-甲基-5-((2-(4-(哌啶-4-基)苯甲酰胺)吡啶-4-基)氧基)-1H-吡啶-1-甲酰胺 (14.1mg, 0.028mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (0.5mL) 的一种混合物中, 并将该混合物加热并在 50℃ 下搅拌 1 小时并且然后在室温下搅拌 13 小时。将三乙胺 (11.8 μ L, 0.085mmol) 和 4-甲基苯磺酸 3-氟丙基酯 (16.1mg, 0.069mmol) 添加至该反应混合物中, 并将该混合物加热并在 50℃ 下搅拌 3 小时。将所得物冷却至室温, 并且然后添加水和乙酸乙酯用于分段。将有机层用饱和盐溶液进行洗涤, 并且然后经无水硫酸钠进行干燥并过滤。将溶剂蒸发, 将所得残余物溶解于二氯甲烷中, 并且将所得物用 NH 硅胶柱色谱法 (正庚烷: 乙酸乙酯 = 2 : 3-0 : 1-乙酸乙酯: 甲醇 = 99 : 1-19 : 1-9 : 1) 进行纯化。在真空下将目标馏分进行浓缩, 并且通过过滤收集沉淀物, 并用二乙醚进行洗涤以获得该标题化合物 (10.2mg, 65%)。

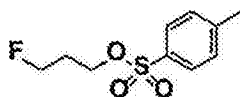
$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CDCl_3) δ (ppm): 1.72-2.00 (6H, m), 2.02-2.13 (2H, m), 2.47-2.62 (3H, m), 3.01-3.09 (2H, m), 3.06 (3H, d, $J = 4.8\text{Hz}$), 3.86 (3H, s), 4.47 (1H, t, $J = 6.0\text{Hz}$), 4.59 (1H, t, $J = 6.0\text{Hz}$), 5.48-5.58 (1H, m), 6.55 (1H, d, $J = 3.7\text{Hz}$), 6.60 (1H, dd, $J = 5.7, 2.4\text{Hz}$), 7.23 (1H, d, $J = 3.7\text{Hz}$), 7.30-7.34 (3H, m), 7.77-7.82 (2H, m), 7.91 (1H, d, $J = 2.6\text{Hz}$), 8.03 (1H, s), 8.10 (1H, d, $J = 6.2\text{Hz}$), 8.50 (1H, brs)。

[0149] 通过以下方法合成试剂 4-甲基苯磺酸 3-氟丙基酯。

[0150] [生产实例 5-1]

4-甲基苯磺酸 3-氟丙基酯

[化学式 52]



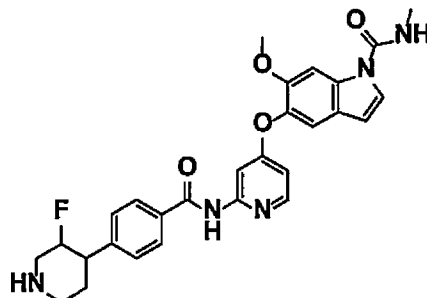
在 0℃ 下在氮气氛围下, 将三乙胺 (11mL, 79.4mmol)、4-二甲基氨基吡啶 (390mg, 3.19mmol)、和对甲苯磺酰氯 (13.4g, 70.4mmol) 添加至可商购的 3-氟丙烷-1-醇 (5.0g, 64mmol) 和四氢呋喃 (120mL) 的一种混合物中, 并将该混合物在室温下搅拌 90 小时。向该反应混合物中添加水和乙酸乙酯用于分段。将有机层用水和饱和盐溶液进行洗涤, 经无水硫酸镁进行干燥并过滤。将溶剂蒸发, 将所得残余物溶解于二氯甲烷和正庚烷中, 并且将所得物用硅胶柱色谱法 (正庚烷: 乙酸乙酯 = 10 : 1-2 : 1) 进行纯化以获得该标题化合物 (12.7g, 85%)。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CDCl_3) δ (ppm) : 1.97-2.15 (2H, m), 2.46 (3H, s), 4.16 (2H, t, $J = 6.2\text{Hz}$), 4.49 (2H, dt, $J = 46.8, 5.6\text{Hz}$), 7.36 (2H, dd, $J = 8.4, 0.6\text{Hz}$), 7.75-7.85 (2H, m)。

[0151] [实例 6]

5-((2-(4-(3-氟哌啶-4-基)苯甲酰胺)吡啶-4-基)氧基)-6-甲氧基-N-甲基-1H-吡啶-1-甲酰胺

[化学式 53]



将生产实例 6-5 中所述的 3-氟-4-(4-((4-((6-甲氧基-1-(甲基氨基甲酰基)-1H-吡啶-5-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (29.1mg, 0.047mmol) 溶解于二氯甲烷 (4mL) 中, 并在室温下添加三氟乙酸 (0.8mL, 10.4mmol), 并且然后将该混合物搅拌 30 分钟。将溶剂蒸发, 将所得残余物溶解于二氯甲烷 (4mL) 中, 并且添加三乙胺以中和过多的三氟乙酸。将溶剂蒸发, 并将所得残余物溶解于二氯甲烷中, 并且将所得物用 NH 硅胶柱色谱法 (正庚烷: 乙酸乙酯 = 1 : 4-0 : 1-乙酸乙酯: 甲醇 = 97 : 3-19 : 1) 进行纯化以获得该标题化合物 (16.8mg, 69%)。

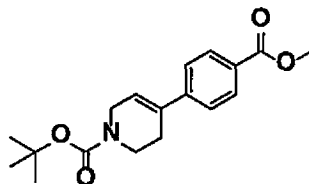
$^1\text{H-NMR}$ 谱 (500MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.71-1.80 (2H, m), 1.89-1.97 (1H, m), 2.63-2.70 (1H, m), 2.70-2.76 (1H, m), 2.79-2.89 (1H, m), 3.05 (3H, d, $J = 4.9\text{Hz}$), 3.09 (1H, d, $J = 11.2\text{Hz}$), 3.48 (1H, dt, $J = 11.3, 4.1\text{Hz}$), 3.87 (3H, s), 4.58 (1H, dtd, $J = 50.0, 9.9, 4.6\text{Hz}$), 5.58 (1H, q, $J = 4.7\text{Hz}$), 6.54 (1H, d, $J = 3.4\text{Hz}$), 6.61 (1H, dd, $J = 5.6, 2.2\text{Hz}$), 7.22 (1H, d, $J = 3.9\text{Hz}$), 7.32 (1H, s), 7.38 (2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.84 (2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.91 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 8.04 (1H, s), 8.10 (1H, d, $J = 5.9\text{Hz}$), 8.57 (1H, s)。

[0152] 通过以下方法合成起始物质 3-氟-4-(4-((4-((6-甲氧基-1-(甲基氨基甲酰基)-1H-吡啶-5-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯。

[0153] [生产实例 6-1]

4-(4-(甲氧羰基)苯基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯

[化学式 54]



在氮气氛围下, 将甲苯 (20mL)、乙醇 (6mL)、和水 (2mL) 添加至可商购的 1-N-BOC-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二噁环戊硼烷-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶 (1.00g, 3.23mmol)、4-溴苯甲酸甲酯 (695mg, 3.23mmol)、2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯基 (266mg, 0.65mmol)、乙酸钡 (II) (73mg, 0.32mmol)、以及磷酸三钾 (2.06g, 9.70mmol) 中, 并将该混

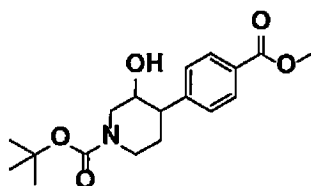
合物在 90℃ 下搅拌 5 小时。将反应混合物冷却至室温,并且添加饱和的碳酸氢钠水溶液和乙酸乙酯用于分段。将水层用乙酸乙酯萃取三次,并且然后将有机层经无水硫酸钠干燥并过滤。将溶剂蒸发,并将所得残余物用硅胶柱色谱法(正庚烷:乙酸乙酯=19:1-13:7)进行纯化以获得该标题化合物(0.99g,96%)。

$^1\text{H-NMR}$ 谱(500MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.49(9H, s), 2.55(2H, brs), 3.65(2H, t, $J = 5.9\text{Hz}$), 3.92(3H, s), 4.10(2H, brs), 6.16(1H, brs), 7.43(2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 8.00(2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$)。

[0154] [生产实例 6-2]

3-羟基-4-(4-(甲氧羰基)苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[化学式 55]



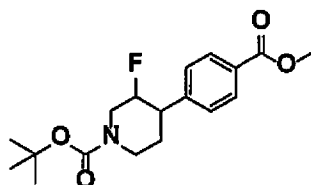
将生产实例 6-1 中所述的 4-(4-(甲氧羰基)苯基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(776mg, 2.45mmol)溶解于四氢呋喃(10mL)中,在室温下经 3 分钟添加硼烷-甲基硫化物络合物(0.269mL, 2.69mmol)在四氢呋喃(10mL)中的溶液,并且将该混合物搅拌 13 小时。将该反应液体冷却至 0℃,并且经一分钟添加 1M 氢氧化钠溶液(6.12mL, 6.12mmol)。添加 30% 水性过氧化氢(0.625mL, 6.12mmol),并且在室温下将该混合物搅拌 45 分钟。向该反应混合物中连续地添加饱和的硫代硫酸钠水溶液(20mL)、水和乙酸乙酯。将水层用乙酸乙酯萃取三次,并且然后将有机层合并,经无水硫酸镁干燥并过滤。将溶剂蒸发,并将所得残余物用硅胶柱色谱法(正庚烷:乙酸乙酯=4:1-1:4)进行纯化以获得该标题化合物(518mg, 63%)。

$^1\text{H-NMR}$ 谱(500MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.49(9H, s), 1.59(1H, d, $J = 2.9\text{Hz}$), 1.69-1.88(2H, m), 2.57-2.71(2H, m), 2.77(1H, brs), 3.67-3.82(1H, m), 3.91(3H, s), 4.22(1H, brs), 4.42(1H, brs), 7.34(2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 8.02(2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$)。

[0155] [生产实例 6-3]

3-氟-4-(4-(甲氧羰基)苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[化学式 56]



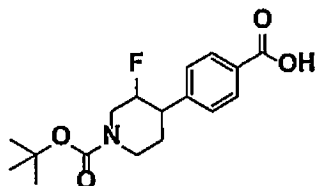
将生产实例 6-2 中所述的 3-羟基-4-(4-(甲氧羰基)苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(518mg, 1.54mmol)溶解于二氯甲烷(15mL)中,在 -78℃ 下经 3 分钟添加[双-(2-甲氧基乙基)氨基]三氟化硫(0.313mL, 1.70mmol),并且在加温至室温的同时将该混合物搅拌 1 小时。向该反应混合物中连续地添加饱和的碳酸氢钠水溶液和乙酸乙酯。将水层用乙酸乙酯萃取三次,并且然后将有机层合并,经无水硫酸钠干燥并过滤。将溶剂蒸发,并将所得残余物用硅胶柱色谱法(正庚烷:乙酸乙酯=19:1-3:2)进行纯化以获得该标题

化合物 (402mg, 77 %)。¹H-NMR 谱 (500MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1.49 (9H, s), 1.64-1.81 (1H, m), 1.86-2.01 (1H, m), 2.72-2.94 (3H, m), 3.91 (3H, s), 4.19 (1H, brs), 4.44-4.66 (2H, m), 7.33 (2H, d, J = 8.3Hz), 8.02 (2H, d, J = 8.3Hz)。

[0156] [生产实例 6-4]

4-(1-(叔-丁氧基羰基)-3-氟哌啶-4-基)苯甲酸

[化学式 57]



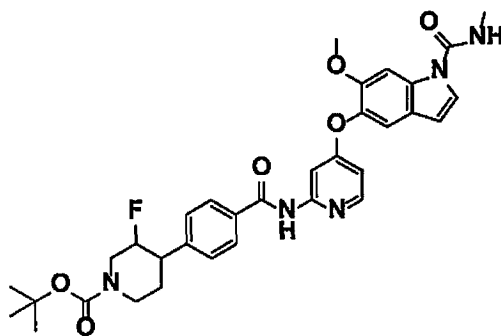
将生产实例 6-3 中所述的 3-氟-4-(4-(甲氧羰基)苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (402mg, 1.19mmol) 溶解于四氢呋喃 (18mL)、甲醇 (6mL)、和水 (4mL) 中, 然后在室温下添加 2M 氢氧化锂水溶液 (4.17mL, 8.34mmol), 并且然后将该混合物搅拌 3 小时。在真空下蒸发四氢呋喃和甲醇, 并向残余溶液中添加 1M 盐酸用于中和。将水层用乙酸乙酯萃取四次, 并且将有机层合并, 经无水硫酸钠干燥并过滤。将溶剂蒸发, 并将所得残余物用硅胶柱色谱法 (正庚烷: 乙酸乙酯 = 4 : 1-1 : 4) 进行纯化以获得该标题化合物 (347mg, 90%)。

¹H-NMR 谱 (500MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1.50 (9H, s), 1.77 (1H, qd, J = 13.0, 3.9Hz), 1.92 (1H, d, J = 14.1Hz), 2.72-2.95 (3H, m), 4.21 (1H, brs), 4.46-4.67 (2H, m), 7.37 (2H, d, J = 8.3Hz), 8.09 (2H, d, J = 8.3Hz)。

[0157] [生产实例 6-5]

3-氟-4-(4-((4-((6-甲氧基-1-(甲基氨基甲酰基)-1H-吡啶-5-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[化学式 58]



在氮气氛下, 将亚硫酸氯 (30 μL, 0.319mmol) 添加至苯并三唑 (49.3mg, 0.414mmol) 和二氯甲烷 (4mL) 的一种混合物中, 并将该混合物在室温下搅拌 5 分钟。添加在生产实例 6-4 中所述的 4-(1-(叔-丁氧基羰基)-3-氟哌啶-4-基)苯甲酸 (103mg, 0.319mmol), 并且将该混合物在室温下搅拌 30 分钟。通过无水硫酸钠过滤该反应液体, 并且将该无水硫酸钠用二氯甲烷 (4mL) 洗涤以获得该粗产物的二氯甲烷溶液。

在 0℃ 下, 将上述粗产物的二氯甲烷溶液 (4mL, 0.16mmol) 添加至在生产实例 1-6 中所述的 5-((2-氨基吡啶-4-基)氧基)-6-甲氧基-N-甲基-1H-吡啶-1-甲酰胺 (25.0mg, 0.080mmol)、三乙胺 (56 μL, 0.40mmol)、4-二甲基氨基吡啶 (1.0mg, 0.008mmol) 以及二氯甲烷 (1mL) 的一种混合物中, 然后将该混合物在 0℃ 下搅拌 10 分钟并且然后在室温下搅拌

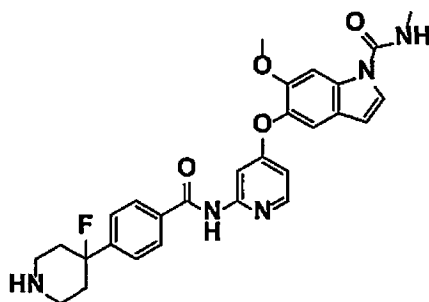
3 小时。添加 40% 甲胺水溶液 (138 μ L, 1.60 mmol), 并且将该混合物在室温下进一步搅拌 2 小时。向该反应混合物中添加饱和的碳酸氢钠水溶液和乙酸乙酯用于分段。将水层用乙酸乙酯萃取三次, 并且然后将有机层合并, 经无水硫酸钠干燥并过滤。将溶剂蒸发, 并将所得残余物用 NH 硅胶柱色谱法 (正庚烷: 乙酸乙酯 = 1 : 1-0 : 1) 进行纯化以获得该标题化合物 (29.1 mg, 59%)。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.49 (9H, s), 1.65-1.82 (1H, m), 1.91 (1H, brs), 2.69-2.93 (3H, m), 3.04 (3H, d, $J = 4.9$ Hz), 3.86 (3H, s), 4.18 (1H, brs), 4.42-4.66 (2H, m), 5.65 (1H, q, $J = 4.4$ Hz), 6.53 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.62 (1H, dd, $J = 5.9, 2.4$ Hz), 7.23 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 7.31 (1H, s), 7.36 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.84 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.91 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.05 (1H, s), 8.09 (1H, d, $J = 5.9$ Hz), 8.63 (1H, s)。

[0158] [实例 7]

5-((2-(4-(4-氟哌啶-4-基)苯甲酰胺)吡啶-4-基)氧基)-6-甲氧基-N-甲基-1H-吡啶-1-甲酰胺

[化学式 59]



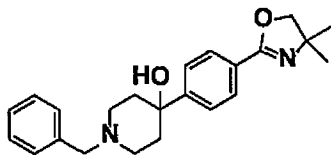
在氮气氛围下将苯并三唑 (33.2 mg, 0.278 mmol) 溶解于二氯甲烷 (10 mL) 中, 然后添加亚硫酰氯 (20 μ L, 0.278 mmol), 并且将该混合物在 20°C 下搅拌 5 分钟。向该反应混合物中添加在生产实例 7-4 中所述的 4-(1-(叔-丁氧基羰基)-4-氟哌啶-4-基)苯甲酸 (60 mg, 0.186 mmol), 并且将该混合物在 20°C 下搅拌 2 小时。过滤该反应混合物并在真空下蒸发二氯甲烷直至其量变为大约 5 mL 那么小。将在生产实例 1-6 中所述的 5-((2-氨基吡啶-4-基)氧基)-6-甲氧基-N-甲基-1H-吡啶-1-甲酰胺 (25 mg, 0.08 mmol)、三乙胺 (55 μ L, 0.40 mmol)、以及 4-二甲基氨基吡啶 (1.96 mg, 0.016 mmol) 连续地添加至所得反应混合物中, 并将该混合物在室温下搅拌 2 小时。向该反应混合物中添加 2M 甲胺四氢呋喃溶液 (120 μ L, 0.24 mmol), 然后将该混合物在室温下搅拌 1 小时, 并且然后添加乙酸乙酯和饱和的碳酸氢钠水溶液用于分段。将有机层经无水硫酸钠干燥并过滤。在真空下蒸发溶剂并将所得残余物溶解于二氯甲烷 (5 mL) 中, 然后在 0°C 添加三氟乙酸 (1 mL), 并且然后将该混合物在室温下搅拌 1 小时。在真空下蒸发溶剂, 形成具有甲苯的所得残余物的一种共沸混合物, 并且然后将该混合物在真空下进行干燥。将所得残余物溶解于二氯甲烷和三乙胺的一种混合溶剂中, 并且将所得物用 NH 硅胶柱色谱法 (乙酸乙酯: 甲醇 = 1 : 0-17 : 3) 进行纯化。在真空下浓缩目标馏分以获得该标题化合物 (11.8 mg, 29%)。 $^1\text{H-NMR}$ 谱 (CDCl_3) δ (ppm): 1.73-2.01 (4H, m), 2.91-3.23 (7H, m), 3.86 (3H, s), 5.76-5.91 (1H, m), 6.44-6.52 (1H, m), 6.64 (1H, dd, $J = 5.9, 2.2$ Hz), 7.22 (1H, d, $J = 3.7$ Hz), 7.31 (1H, s), 7.48 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.81-7.97 (3H, m), 8.02-8.14 (2H, m), 8.74 (1H, brs)。

[0159] 通过以下方法合成起始物质 4-(1-(叔-丁氧基羰基)-4-氟哌啶-4-基)苯甲酸。

[0160] [生产实例 7-1]

1-苄基-4-(4-(4,4-二甲基-4,5-二氢噁唑-2-基)苯基)哌啶-4-醇

[化学式 60]



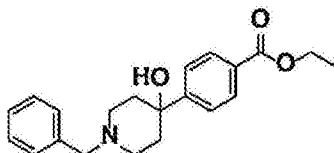
将镁 (3.10g, 127mmol)、碘 (135mg, 0.531mmol)、以及 2-(4-溴苯基)-4,5-二氢-4,4-二甲基噁唑 (27g, 106mmol) 添加到四氢呋喃 (120mL) 中, 并且将该混合物在回流下加热 1 小时。将该反应混合物冷却至室温, 然后添加 1-苄基-4-哌啶酮 (21.7mL, 117mmol), 并将该混合物在回流下加热 3 小时。将反应混合物冷却至室温, 并且然后添加饱和的氯化铵水溶液和乙酸乙酯用于分段。将水层用乙酸乙酯萃取, 并且然后将有机层合并, 并用水和一种饱和盐溶液连续洗涤。将有机层经无水硫酸镁干燥并过滤。将溶剂在真空下蒸发, 并且将所得残余物用硅胶柱色谱法 (正庚烷: 乙酸乙酯 = 3 : 1-1 : 1) 进行纯化。在真空下浓缩目标馏分以获得该标题化合物 (13.4g, 35%)。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CDCl_3) δ (ppm): 1.37 (6H, s), 1.67-1.76 (2H, m), 2.16 (2H, td, $J = 13.1, 4.5\text{Hz}$), 2.47 (2H, td, $J = 12.0, 2.5\text{Hz}$), 2.79 (2H, d, $J = 11.4\text{Hz}$), 3.58 (2H, s), 4.09 (2H, s), 7.23-7.40 (5H, m), 7.55 (2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.91 (2H, d, $J = 8.6\text{Hz}$)。

[0161] [生产实例 7-2]

4-(1-苄基-4-羟基哌啶-4-基)苯甲酸乙酯

[化学式 61]



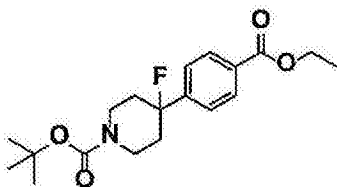
将在生产实例 7-1 中所述的 1-苄基-4-(4-(4,4-二甲基-4,5-二氢噁唑-2-基)苯基)哌啶-4-醇 (13.4g, 36.8mmol) 溶解于乙醇 (300mL) 中, 然后添加硫酸, 并且将该混合物在 90℃ 下搅拌 12 小时。将该反应混合物冷却至室温, 并且然后在真空下将该溶剂蒸发。将所得残余物溶解于二氯甲烷中, 将所得物用饱和的碳酸氢钠水溶液进行洗涤, 并且然后将有机层经无水硫酸钠进行干燥并过滤。将溶剂在真空下蒸发, 并且将所得残余物用 NH 硅胶柱色谱法 (正庚烷: 乙酸乙酯 = 4 : 1-1 : 1) 进行纯化。在真空下浓缩目标馏分以获得该标题化合物 (7.23g, 58%)。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CDCl_3) δ (ppm): 1.39 (3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 1.59-1.85 (2H, m), 2.17 (2H, td, $J = 13.1, 4.5\text{Hz}$), 2.47 (2H, td, $J = 12.0, 2.5\text{Hz}$), 2.72-2.93 (2H, m), 3.59 (2H, s), 4.37 (2H, q, $J = 7.0\text{Hz}$), 7.14-7.44 (5H, m), 7.59 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 8.02 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$)。

[0162] [生产实例 7-3]

4-(4-(乙氧羰基)苯基)-4-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯

[化学式 62]



在氮气氛围下将生产实例 7-2 中所述的 4-(1-苄基-4-羟基哌啶-4-基)苯甲酸乙酯 (6.23g, 18.4mmol) 溶解于二氯甲烷 (200mL) 中, 然后在 -78°C 下添加三氟化二乙氨基硫酸 (2.89mL, 22.0mmol), 并且将该混合物在室温下搅拌 3 小时。向反应混合物中添加二氯甲烷, 并将该混合物用水洗涤, 并且然后经无水硫酸镁干燥并过滤。将溶剂在真空下蒸发以获得一种粗产物 A (6.13g)。

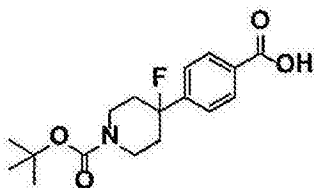
在氮气氛围下将粗产物 A (6.13g) 溶解于二氯甲烷 (100mL) 中, 然后添加 1-氯甲酸氯乙酯 (2.13mL, 19.8mmol), 并且将该混合物在 20°C 下搅拌 2 小时。将该反应混合物在真空下浓缩, 然后将所得残余物溶解于甲醇 (100mL) 中, 并将所得物在回流下加热 30 分钟。将该反应混合物在真空下浓缩, 然后向所得残余物中添加二乙醚, 通过过滤收集沉淀物, 并且然后用二乙醚洗涤所得物以获得一种粗产物 B (4.72g)。

将粗产物 B (4.72g) 溶解于二氯甲烷 (50mL) 中, 然后添加三乙胺 (5.24mL, 37.6mmol) 和二碳酸二叔丁酯 (4.92g, 22.5mmol), 并且将该混合物在室温下搅拌 1 小时。向该反应混合物中添加水和乙酸乙酯用于分段。将水层再次用乙酸乙酯萃取, 并且然后将有机层合并, 并用水洗涤, 并且然后用一种饱和盐溶液洗涤。将有机层经无水硫酸镁干燥并过滤。将溶剂在真空下蒸发, 并且将所得残余物用硅胶柱色谱法 (正庚烷: 乙酸乙酯 = 9 : 1-1 : 1) 进行纯化。在真空下浓缩目标馏分以获得该标题化合物 (3.74g, 58%)。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CDCl_3) δ (ppm): 1.24-1.34 (1H, m), 1.40 (3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 1.50 (9H, s), 1.86-2.14 (2H, m), 2.54 (1H, brs), 3.18 (1H, brs), 3.65 (1H, t, $J = 5.7\text{Hz}$), 4.00-4.26 (2H, m), 4.38 (2H, qd, $J = 7.1, 3.1\text{Hz}$), 7.43 (2H, dd, $J = 8.6, 1.3\text{Hz}$), 8.03 (2H, dd, $J = 18.1, 8.6\text{Hz}$)。

[0163] [生产实例 7-4]

4-(1-叔-丁氧基羰基)-4-氟哌啶-4-基)苯甲酸
[化学式 63]



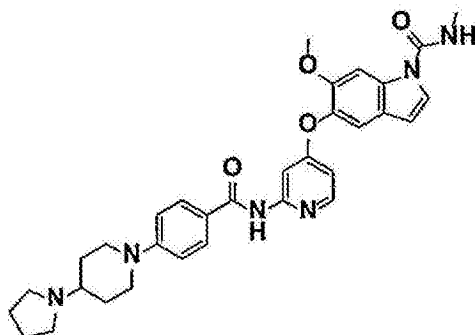
将生产实例 7-3 中所述的 4-(4-(乙氧羰基)苯基)-4-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯 (3.74g, 10.6mmol) 溶解于四氢呋喃 (10mL) 和甲醇 (5mL) 的混合溶剂中, 然后添加 1M 氢氧化钠溶液 (42.6mL), 并且将该混合物在 50°C 下搅拌 4 小时。向反应混合物中添加 1M 盐酸, 通过过滤收集沉淀物, 并用水进行洗涤, 并且然后通过贯流式干燥对所得物进行干燥以获得该标题化合物 (1.33g, 39%)。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1.43 (9H, s), 1.83-2.15 (4H, m), 3.06 (2H, brs), 3.99 (2H, d, $J = 10.3\text{Hz}$), 7.50 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.92 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$)。

[0164] [实例 8]

6-甲氧基-N-甲基-5-((2-(4-(4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)苯甲酰胺)吡啶-4-基)氧基)-1H-吡啶-1-甲酰胺

[化学式 64]



在室温下,将草酰氯 (27 μ L, 0.321mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (1.24 μ L, 0.016mmol) 添加至生产实例 8-2 中所述的 4-(4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)苯甲酸 (44mg, 0.16mmol) 在二氯甲烷 (2mL) 中的溶液中。将该反应液体混合物在室温下搅拌 1 小时。将该反应液体混合物进行浓缩,并在室温下向残余物在二氯甲烷 (2mL) 中的溶液中连续添加三乙胺 (112 μ L, 0.80mmol)、在生产实例 1-6 中所述的 5-((2-氨基吡啶-4-基)氧基)-6-甲氧基-N-甲基-1H-吡啶-1-甲酰胺 (50mg, 0.16mmol)、以及 4-二甲基氨基吡啶 (3.91mg, 0.032mmol)。将该反应液体混合物在室温下进行搅拌。向该反应液体中添加饱和碳酸氢钠水溶液,并且然后添加乙酸乙酯用于稀释。将水层用乙酸乙酯萃取,然后将合并的有机层经无水硫酸钠干燥。通过过滤分离干燥剂并且然后将该滤液在真空下进行浓缩。将该残余物用 NH 硅胶柱色谱法 (正庚烷:乙酸乙酯 = 1 : 1-0 : 1) 进行纯化以获得该标题化合物 (3.6mg, 4.0%)。

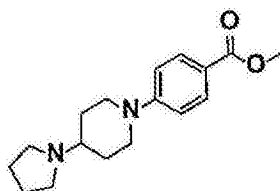
$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CDCl_3) δ (ppm): 1.18-1.38 (2H, m), 1.84 (4H, brs), 1.95-2.11 (2H, m), 2.24-2.38 (1H, m), 2.70 (4H, brs), 2.82-2.96 (2H, m), 3.06 (3H, d, $J = 4.8\text{Hz}$), 3.80-3.91 (5H, m), 5.52-5.68 (1H, m), 6.54 (1H, d, $J = 3.3\text{Hz}$), 6.61 (1H, dd, $J = 5.9, 2.2\text{Hz}$), 6.89 (2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.23 (1H, d, $J = 3.7\text{Hz}$), 7.32 (1H, s), 7.75 (2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.90 (1H, d, $J = 2.2\text{Hz}$), 8.02 (1H, s), 8.09 (1H, d, $J = 5.9\text{Hz}$), 8.56 (1H, brs)。

[0165] 通过以下方法合成起始物质 4-(4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)苯甲酸。

[0166] [生产实例 8-1]

4-(4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)苯甲酸甲酯

[化学式 65]



在室温下将可商购的 4-氟代苯甲酸甲酯 (1.5g, 9.73mmol) 添加至可商购的 4-(1-吡咯烷基)哌啶 (3.0g, 19.5mmol) 在二甲亚砜 (15mL) 中的溶液中,并且然后将该混合物在氮气下和在微波照射下在 150 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 4 小时。允许该反应液体静置冷却至室温,并且然后

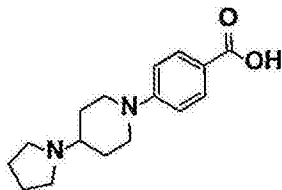
用水和乙酸乙酯稀释。用水洗涤有机层,并且然后通过常规方法进行干燥。通过过滤分离干燥剂并且然后将该滤液在真空下进行浓缩。将该残余物用 NH 硅胶柱色谱法(正庚烷:乙酸乙酯=1:1)进行纯化以获得该标题化合物(2.06g,73%)。

$^1\text{H-NMR}$ 谱(CDCl_3) δ (ppm): 1.54-1.70(2H, m), 1.74-1.88(4H, m), 1.93-2.06(2H, m), 2.12-2.26(1H, m), 2.53-2.65(4H, m), 2.90(2H, td, $J = 12.4, 2.6\text{Hz}$), 3.74-3.97(5H, m), 6.86(2H, d, $J = 9.2\text{Hz}$), 7.89(2H, d, $J = 9.2\text{Hz}$)。

[0167] [生产实例 8-2]

4-(4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)苯甲酸

[化学式 66]



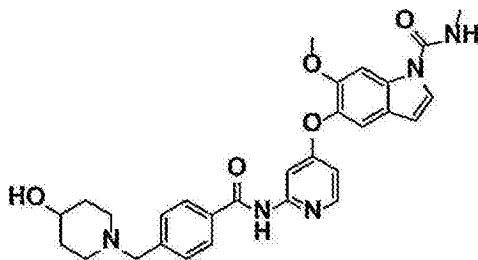
将 5M 氢氧化钠溶液(15mL,75.0mmol)添加至生产实例 8-1 中所述的 4-(4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)苯甲酸甲酯(2.06g,7.14mmol)在四氢呋喃(10mL)和甲醇(10mL)中的溶液中。将反应液体在 50℃ 搅拌 4 小时。将该反应液体冷却至 0℃,并且然后滴加 5M 盐酸直至 pH 达到 1。将该液体混合物用乙酸乙酯进行稀释。将有机层用饱和盐溶液进行洗涤,并且然后经无水硫酸钠进行干燥。通过过滤分离干燥剂并且然后将该滤液在真空下进行浓缩以获得该标题化合物(1.61g,82%)。

ESI-MS(m/z): 297 [$M+H$] $^+$ 。

[0168] [实例 9]

5-((2-(4-((4-羟基哌啶-1-基)甲基)苯甲酰胺)吡啶-4-基)氧基)-6-甲氧基-N-甲基-1H-吡啶-1-甲酰胺

[化学式 67]



在 0℃ 下在氮气氛下,将三乙胺(1.6mL,11.5mmol)和可商购的 4-(氯甲基)苯甲酰氯(1.37g,7.25mmol)添加至生产实例 1-6 中所述的 5-((2-氨基吡啶-4-基)氧基)-6-甲氧基-N-甲基-1H-吡啶-1-甲酰胺(905mg,2.90mmol)和四氢呋喃(28mL)的一种混合物中。将该混合物在室温下搅拌 100 分钟,然后在 0℃ 下,向该反应混合物中添加三乙胺(1.6mL,11.5mmol)和 4-(氯甲基)苯甲酰氯(0.90g,4.76mmol),并且然后将所得物在室温下搅拌 1.5 小时。向该反应混合物中添加水、四氢呋喃、和乙酸乙酯用于分段。将有机层用饱和盐溶液进行洗涤,并且然后经无水硫酸镁进行干燥。将所得物用 NH-硅胶(乙酸乙酯)进行过滤并且然后在真空下进行浓缩以获得一种粗产物。

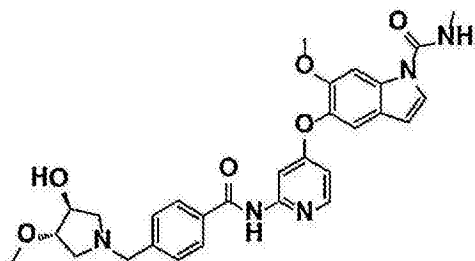
将该粗产物溶解于 N,N-二甲基甲酰胺(15mL)中,在室温下在氮气氛下添加可商购的

4-羟基哌啶 (1.48g, 14.6mmol), 并且将该混合物搅拌 16 小时。向该反应混合物中添加水和乙酸乙酯用于分段, 并且用乙酸乙酯对水层进行萃取。将合并的有机层用水和饱和盐溶液进行洗涤, 经无水硫酸镁进行干燥并过滤。将溶剂蒸发, 将所得残余物溶解于二氯甲烷中, 并且将所得物用 NH 硅胶柱色谱法 (乙酸乙酯: 甲醇 = 1 : 0-9 : 1-17 : 3-4 : 1) 进行纯化。通过过滤收集目标产物, 并用乙酸乙酯进行洗涤以获得该标题化合物 (1.30g, 84%)。¹H-NMR 谱 (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.32-1.44 (2H, m), 1.64-1.74 (2H, m), 1.97-2.09 (2H, m), 2.59-2.69 (2H, m), 2.86 (3H, d, J = 4.2Hz), 3.39-3.50 (3H, m), 3.76 (3H, s), 4.54 (1H, d, J = 4.2Hz), 6.63 (1H, d, J = 3.7Hz), 6.65 (1H, dd, J = 5.7, 2.2Hz), 7.37 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.44 (1H, s), 7.66 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.78 (1H, d, J = 3.7Hz), 7.92 (2H, d, J = 8.2Hz), 8.10 (1H, s), 8.15-8.22 (2H, m), 10.68 (1H, s)。

[0169] [实例 10]

5-((2-(4-(((3S,4S)-3-羟基-4-甲氧基吡咯烷-1-基)甲基)苯甲酰胺)吡啶-4-基)氧基)-6-甲氧基-N-甲基-1H-吡啶-1-甲酰胺

[化学式 68]



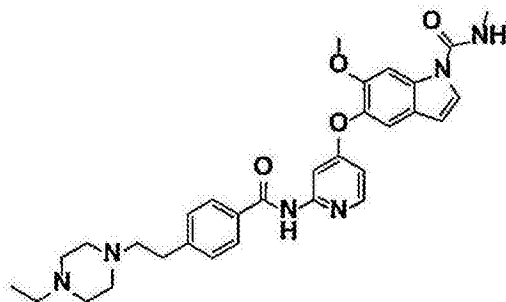
将实例 9 中所述的粗产物 (20.2mg, 0.033mmol) 溶解于 N,N-二甲基甲酰胺 (0.5mL) 中, 然后在室温下在氮气氛下添加 (3S,4S)-4-甲氧基吡咯烷-3-醇 (55.9mg, 0.477mmol) (EP 1375465 中所述), 并且然后将该混合物搅拌 200 分钟。向该反应混合物中添加水和乙酸乙酯用于分段, 并将有机层用饱和盐溶液洗涤, 并且然后经无水硫酸钠干燥。将干燥剂过滤掉, 将溶剂蒸发, 并将所得残余物溶解于二氯甲烷中, 并且将所得物用 NH 硅胶柱色谱法 (乙酸乙酯: 甲醇 = 1 : 0-19 : 1-9 : 1) 进行纯化。将该残余物用二乙醚进行洗涤以获得该标题化合物 (13.8mg, 77%)。

¹H-NMR 谱 (CDCl₃) δ (ppm): 2.32 (1H, dd, J = 10.1, 4.2Hz), 2.61-2.68 (1H, m), 2.70-2.77 (1H, m), 3.03-3.16 (4H, m), 3.36 (3H, s), 3.62-3.76 (4H, m), 3.87 (3H, s), 4.12-4.19 (1H, m), 5.42-5.51 (1H, m), 6.56 (1H, d, J = 3.7Hz), 6.59-6.62 (1H, m), 7.23 (1H, d, J = 3.7Hz), 7.32 (1H, s), 7.42 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.81 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.91 (1H, d, J = 2.2Hz), 8.03 (1H, s), 8.11 (1H, d, J = 5.9Hz), 8.48 (1H, brs)。

[0170] [实例 11]

5-((2-(4-(2-(4-乙基哌嗪-1-基)乙基)苯甲酰胺)吡啶-4-基)氧基)-6-甲氧基-N-甲基-1H-吡啶-1-甲酰胺

[化学式 69]



在室温下在氮气氛下,将亚硫酰氯 (0.116mL, 1.60mmol) 添加至可商购的 4-(2-氯乙基)苯甲酸 (88mg, 0.479mmol) 和 1,2-二氯乙烷 (1.0mL) 的一种混合物中,并将该混合物在 90℃回流下加热 1.5 小时。将该混合物冷却至室温,然后蒸发溶剂,并且将所得物溶解于四氢呋喃 (1.0mL) 中,并因此制备了酰基氯溶液。在室温下在氮气氛下,将三乙胺 (0.443mL, 3.20mmol) 添加至生产实例 1-6 中所述的 5-((2-氨基吡啶-4-基)氧基)-6-甲氧基-N-甲基-1H-吡啶-1-甲酰胺 (49.9mg, 0.160mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (0.5mL) 的一种混合物中,并将该混合物冷却至 0℃。在相同温度下添加先前制备的酰基氯的四氢呋喃溶液,并且将该混合物在室温下搅拌 2.5 小时。向该反应混合物中添加水和乙酸乙酯用于分段,然后将有机层用饱和盐溶液洗涤,并且经无水硫酸钠干燥。将溶剂蒸发,并将所得残余物溶解于二氯甲烷中,将所得物用 NH 硅胶柱色谱法 (正庚烷:乙酸乙酯=3:1-0:1) 进行纯化,并且然后将目标馏分在真空下浓缩以获得一种粗产物 (48.9mg)。

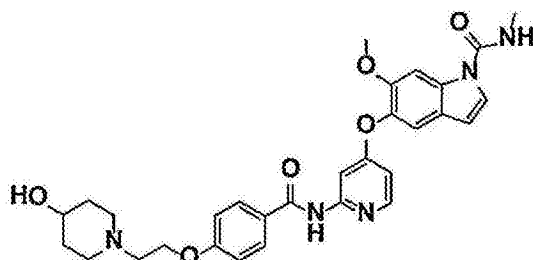
将该粗产物 (48.9mg) 溶解于 N,N-二甲基甲酰胺 (0.25mL) 中,然后在室温下在氮气氛下添加可商购的 N-乙基哌嗪 (129 μL, 1.02mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (26.6 μL, 0.153mmol), 并且将该混合物加热并在 60℃下搅拌 16 小时。将该混合物冷却至室温,然后向该反应混合物中添加水和乙酸乙酯用于分段,并且然后将有机层用饱和盐溶液洗涤,经无水硫酸钠干燥,并过滤。将溶剂蒸发,并将所得残余物溶解于二氯甲烷中,并且将所得物用 NH 硅胶柱色谱法 (正庚烷:乙酸乙酯=1:1-0:1-乙酸乙酯:甲醇=99:1-19:1) 进行纯化。将该混合馏分在真空下浓缩,并将该残余物用 NH 硅胶 TLC (乙酸乙酯) 进行纯化以获得该标题化合物 (7.03mg, 16%)。

¹H-NMR 谱 (CDCl₃) δ (ppm): 1.10 (3H, t, J = 7.3Hz), 2.44 (2H, q, J = 7.0Hz), 2.35-2.70 (10H, m), 2.81-2.90 (2H, m), 3.07 (3H, d, J = 4.8Hz), 3.86 (3H, s), 5.43-5.51 (1H, m), 6.56 (1H, d, J = 3.7Hz), 6.60 (1H, dd, J = 5.9, 2.6Hz), 7.23 (1H, d, J = 3.7Hz), 7.28-7.33 (3H, m), 7.78 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.91 (1H, d, J = 2.2Hz), 8.03 (1H, s), 8.10 (1H, d, J = 5.9Hz), 8.46 (1H, brs)。

[0171] [实例 12]

5-((2-(4-(2-(4-羟基哌啶-1-基)乙氧基)苯甲酰胺)吡啶-4-基)氧基)-6-甲氧基-N-甲基-1H-吡啶-1-甲酰胺

[化学式 70]



在室温下在氮气氛下,将草酰氯(44 μ L, 0.513mmol)和催化量的N,N-二甲基甲酰胺添加至生产实例12-1中所述的4-(2-氯乙氧基)苯甲酸(51.2mg, 0.255mmol)和二氯甲烷(2.0mL)的一种混合物中,并将该混合物搅拌45分钟。在室温下向该反应混合物中添加草酰氯(44 μ L, 0.513mmol),并将该混合物搅拌30分钟。蒸发溶剂,并且将所得物溶解于四氢呋喃(0.5mL)中,并因此制备了酰基氯溶液。在室温下在氮气氛下,将三乙胺(89 μ L, 0.64mmol)添加至生产实例1-6中所述的5-((2-氨基吡啶-4-基)氧基)-6-甲氧基-N-甲基-1H-吡啶-1-甲酰胺(40mg, 0.128mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(0.5mL)的一种混合物中。在相同温度下添加先前制备的酰基氯的四氢呋喃溶液,并且将该混合物在室温下搅拌80分钟。向该反应混合物中添加饱和的碳酸氢钠水溶液和乙酸乙酯用于分段,并且将有机层经无水硫酸钠进行干燥。将所得物用NH硅胶(乙酸乙酯)进行过滤并且然后在真空下进行浓缩以获得一种粗产物(80.6mg)。

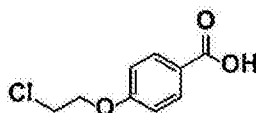
将该粗产物(80.6mg)溶解于N,N-二甲基甲酰胺(0.7mL)中,在室温下在氮气氛下添加可商购的4-羟基哌啶(93mg, 0.919mmol),并且将该混合物加热并在80℃下搅拌12小时。将该混合物冷却至室温,向该反应混合物中添加水和乙酸乙酯用于分段,并且用乙酸乙酯对水层进行一次萃取。将合并的有机层用水和饱和盐溶液进行洗涤,然后经无水硫酸钠进行干燥,并且然后过滤。将溶剂蒸发,并且将所得残余物用NH硅胶TLC(乙酸乙酯:甲醇=9:1)进行纯化。将所得残余物用NH硅胶TLC(乙酸乙酯)进行纯化以获得该标题化合物(10.8mg, 30%)。

$^1\text{H-NMR}$ 谱(CDCl_3) δ (ppm): 1.55-1.67(2H, m), 1.86-1.97(2H, m), 2.31(2H, t, $J = 9.5\text{Hz}$), 2.78-2.92(4H, m), 3.06(3H, d, $J = 4.4\text{Hz}$), 3.67-3.77(1H, m), 3.86(3H, s), 4.14(2H, t, $J = 5.7\text{Hz}$), 5.50-5.59(1H, m), 6.54(1H, d, $J = 3.3\text{Hz}$), 6.60(1H, dd, $J = 5.7, 2.4\text{Hz}$), 6.95(2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.22(1H, d, $J = 3.7\text{Hz}$), 7.32(1H, s), 7.81(2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.88(1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 8.03(1H, s), 8.09(1H, d, $J = 5.9\text{Hz}$), 8.47(1H, brs)。

[0172] 通过以下方法合成试剂4-(2-氯乙氧基)苯甲酸。

[0173] [生产实例12-1]4-(2-氯乙氧基)苯甲酸

[化学式71]



在室温下在氮气氛下,将碳酸钾(7.27g, 52.6mmol)和可商购的1-氯-2-碘乙烷(3.6mL, 39.5mmol)添加至可商购的对羟基苯甲酸甲酯(2.0g, 13.1mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(50mL)的一种液体混合物中,并将该混合物加热并在60℃下搅拌12小时。将该混合物冷却至室温,并且然后向该反应混合物中添加饱和的氯化铵水溶液、水和二乙醚用于分段。

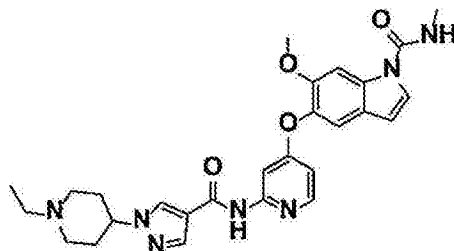
将有机层用水和饱和盐溶液进行洗涤,然后经无水硫酸镁进行干燥,并且然后过滤并在真空下浓缩。在室温下向该残余物中添加四氢呋喃(25mL)、甲醇(10mL)、和 2M 氢氧化钠溶液(10mL),并且将该混合物加热并在 80℃ 下搅拌 4 小时。将该反应混合物冷却至 0℃,用 5M 盐酸酸化,并且然后用乙酸乙酯稀释该混合物用于分段。将水层用乙酸乙酯萃取,将合并的有机层用水和一种饱和盐溶液洗涤,然后经无水硫酸镁进行干燥,并且过滤。将溶剂蒸发,通过过滤用乙酸乙酯和四氢呋喃的一种液体混合物分离沉淀物,洗涤所得物,并且在真空下将该滤液进行浓缩。将该残余物用硅胶柱色谱法(正庚烷:乙酸乙酯=3:1-2:1-1:1)进行纯化,并且在真空下浓缩目标馏分以获得该标题化合物(278mg,11%)。

$^1\text{H-NMR}$ 谱(DMSO-d_6) δ (ppm): 3.92-3.98(2H, m), 4.26-4.35(2H, m), 6.96-7.06(2H, m), 7.82-7.91(2H, m), 12.68(1H, brs)。

[0174] [实例 13]

5-((2-(1-(1-乙基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺)吡啶-4-基)氧基)-6-甲氧基-N-甲基-1H-吡啶-1-甲酰胺

[化学式 72]



在室温下将乙醛(8.9mg,0.202mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(43.9mg,0.207mmol)添加至生产实例 13-4 中所述的 6-甲氧基-N-甲基-5-((2-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺)吡啶-4-基)氧基)-1H-吡啶-1-甲酰胺(20.3mg,0.041mmol)和四氢呋喃(1.0mL)的一种混合物中,并将该混合物搅拌 2.5 小时。向该反应混合物中添加饱和的碳酸氢钠水溶液和乙酸乙酯用于分段。将有机层用饱和盐溶液进行洗涤,经无水硫酸钠进行干燥并过滤。将溶剂蒸发,并且将所得残余物用 NH 硅胶 TLC(乙酸乙酯)进行纯化。将该产物用二乙醚进行洗涤以获得该标题化合物(9.3mg,43%)。

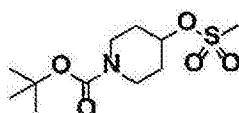
$^1\text{H-NMR}$ 谱(CDCl_3) δ (ppm): 1.11(3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 1.94-2.24(6H, m), 2.46(2H, q, $J = 7.4\text{Hz}$), 3.03-3.11(5H, m), 3.86(3H, s), 4.09-4.19(1H, m), 5.49-5.56(1H, m), 6.54(1H, d, $J = 2.9\text{Hz}$), 6.60(1H, dd, $J = 5.9, 2.4\text{Hz}$), 7.22(1H, d, $J = 3.7\text{Hz}$), 7.31(1H, s), 7.81(1H, d, $J = 2.0\text{Hz}$), 7.85(1H, d, $J = 0.7\text{Hz}$), 7.96(1H, s), 8.02(1H, s), 8.08(1H, d, $J = 5.9\text{Hz}$), 8.17(1H, brs)。

[0175] 通过以下方法合成起始物质 6-甲氧基-N-甲基-5-((2-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺)吡啶-4-基)氧基)-1H-吡啶-1-甲酰胺。

[0176] [生产实例 13-1]

4-((甲磺酰)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[化学式 73]

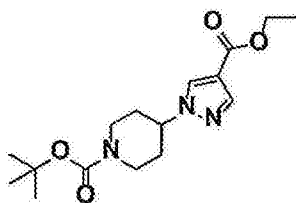


在 0℃下,将可商购的甲磺酰氯 (6.35mL,82.0mmol) 和三乙胺 (26.0mL,186mmol) 添加至可商购的 4-羟基-1-哌啶甲酸叔丁酯 (15g,74.5mmol) 和四氢呋喃 (200mL) 的一种混合物中,并将该混合物搅拌 30 分钟。向该反应混合物中添加水和乙酸乙酯用于分段。干燥有机层并且通过常规方法过滤。蒸发溶剂,并且通过过滤收集残余物,并用正庚烷进行洗涤以获得该标题化合物 (19.8g,95%)。

¹H-NMR 谱 (CDCl₃) δ (ppm) :1.46 (9H, s), 1.72-1.88 (2H, m), 1.90-2.04 (2H, m), 3.03 (3H, s), 3.24-3.36 (2H, m), 3.64-3.77 (2H, m), 4.80-4.94 (1H, m)。

[0177] [生产实例 13-2]

4-(4-(乙氧羰基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯
[化学式 74]

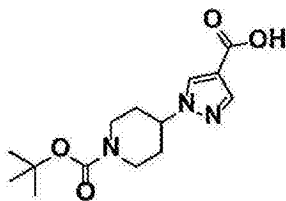


将生产实例 13-1 中所述的 4-((甲磺酰)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (2.7g,9.67mmol) 和可商购的 4-吡唑甲酸乙酯 (1.49g,10.6mmol) 溶解于 N,N-二甲基甲酰胺 (30mL) 中,在 0℃下添加 50%-72%油状氢化钠 (570mg),并且将该混合物加热并在 60℃下搅拌 11 小时。将该反应混合物冷却至室温,并添加水和乙酸乙酯用于分段。将有机层用水洗涤两次,并且然后经无水硫酸钠进行干燥并过滤。将溶剂蒸发,并将所得残余物溶解于二氯甲烷中,将所得物用硅胶柱色谱法 (正庚烷:乙酸乙酯=4:1-1:1-3-0:1) 进行纯化,并且将目标馏分在真空下浓缩以获得该标题化合物 (2.11g,68%)。

¹H-NMR 谱 (CDCl₃) δ (ppm) :1.34 (3H, t, J = 7.1Hz), 1.47 (9H, s), 1.82-1.96 (2H, m), 2.10-2.18 (2H, m), 2.82-2.96 (2H, m), 4.19-4.34 (3H, m), 4.29 (2H, q, J = 7.1Hz), 7.91 (1H, s), 7.92 (1H, s)。

[0178] [生产实例 13-3]

1-(1-(叔-丁氧基羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲酸
[化学式 75]



将生产实例 13-2 中所述的 4-(4-(乙氧羰基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (2.11g,6.53mmol) 溶解于甲醇 (60mL) 中,然后添加溶解于水 (16mL) 中的氢氧化钾 (1.46g,26.1mmol),并且然后将该混合物搅拌 27 小时。将该反应混合物在真空下浓缩,并添加二乙醚用于分段。向水层添加乙酸乙酯用于稀释,然后添加 5%硫酸氢钾水溶液用于酸化,并且用乙酸乙酯将该混合物萃取两次。将合并的有机层经无水硫酸镁干燥并过滤。蒸发溶剂以获得该标题化合物 (1.58g,82%)。

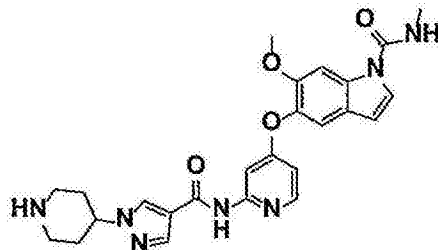
¹H-NMR 谱 (CDCl₃) δ (ppm) :1.48 (9H, s), 1.84-1.98 (2H, m), 2.11-2.20 (2H, m),

2. 81-2. 97 (2H, m), 4. 18-4. 36 (3H, m), 7. 97 (1H, s), 7. 98 (1H, s)。

[0179] [生产实例 13-4]

6-甲氧基-N-甲基-5-((2-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺)吡啶-4-基)氧基)-1H-吡啶-1-甲酰胺

[化学式 76]



将苯并三唑 (97mg, 0. 813mmol) 溶解于二氯甲烷 (4. 0mL) 中, 并在室温下添加亚硫酰氯 (59 μ L, 0. 813mmol), 并且在氮气氛围下将该混合物搅拌 5 分钟。在室温下向该反应混合物中添加在生产实例 13-3 中所述的 1-(1-(叔-丁氧基羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲酸 (200mg, 0. 677mmol), 并且将该混合物搅拌 25 分钟。将该反应混合物通过一个整个地被无水硫酸钠覆盖的玻璃滤器过滤, 并且然后将该无水硫酸钠用二氯甲烷洗涤, 在 0℃ 下将该滤液添加至在生产实例 1-6 中所述的 5-((2-氨基吡啶-4-基)氧基)-6-甲氧基-N-甲基-1H-吡啶-1-甲酰胺 (102mg, 0. 327mmol)、三乙胺 (0. 453mL, 3. 27mmol)、以及 4-二甲基氨基吡啶 (3. 99mg, 0. 033mmol) 在四氢呋喃 (5. 0mL) 中的一种混合物中。将该混合物在室温下搅拌 2 小时, 然后向该反应混合物中添加水和乙酸乙酯用于分段, 然后将有机层用饱和盐溶液洗涤, 并且然后经无水硫酸钠干燥。将干燥剂过滤掉, 并且将该滤液在真空下进行浓缩。将该残余物溶解于四氢呋喃中, 在室温下添加过量的 9. 8M 甲胺甲醇溶液, 并将该混合物搅拌 4 小时。将反应混合物在真空下进行浓缩, 并将该残余物溶解于二氯甲烷中, 并且将所得物用 NH 硅胶柱色谱法 (正庚烷: 乙酸乙酯 = 1 : 1-1 : 9-0 : 1) 进行纯化。在真空下浓缩目标馏分以获得一种粗产物 (170mg)。

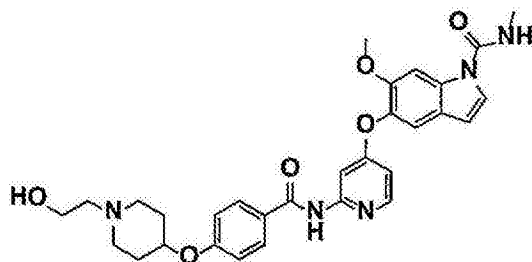
将该粗产物 (170mg) 溶解于二氯甲烷 (1. 8mL) 中, 并且在 0℃ 下添加三氟乙酸 (0. 5mL)。将该混合物在室温下搅拌 80 分钟, 然后在真空下进行浓缩, 并且将该残余物溶解于二氯甲烷-三乙胺中, 然后将所得物用 NH 硅胶柱色谱法 (乙酸乙酯: 甲醇 = 49 : 1-4 : 1) 进行纯化, 然后在真空下浓缩目标馏分以获得该标题化合物 (81. 2mg, 51%)。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CDCl_3) δ (ppm) : 1. 78-1. 91 (2H, m), 2. 11-2. 19 (2H, m), 2. 75 (2H, td, J = 12. 3, 2. 3Hz), 3. 05 (3H, d, J = 4. 6Hz), 3. 19-3. 27 (2H, m), 3. 85 (3H, s), 4. 16-4. 26 (1H, m), 5. 53-5. 63 (1H, m), 6. 53 (1H, d, J = 3. 5Hz), 6. 60 (1H, dd, J = 5. 8, 2. 5Hz), 7. 22 (1H, d, J = 3. 8Hz), 7. 30 (1H, s), 7. 81 (1H, d, J = 2. 4Hz), 7. 86 (1H, s), 7. 96 (1H, s), 8. 03 (1H, s), 8. 08 (1H, d, J = 5. 9Hz), 8. 22 (1H, brs)。

[0180] [实例 14]

5-((2-(4-((1-(2-羟乙基)哌啶-4-基)氧基)苯甲酰胺)吡啶-4-基)氧基)-6-甲氧基-N-甲基-1H-吡啶-1-甲酰胺

[化学式 77]



将苯并三唑 (34.1mg, 0.286mmol) 溶解于二氯甲烷 (1.5mL) 中, 然后在室温下在氮气氛下添加亚硫酸氯 (20 μ L, 0.274mmol), 并且然后将该混合物搅拌 5 分钟。在室温下向该反应混合物中添加在生产实例 14-1 中所述的 4-((1-(叔-丁氧基羰基)哌啶-4-基)氧基)苯甲酸 (79.3mg, 0.247mmol), 并且将该混合物搅拌 25 分钟。将该反应混合物通过一个整个地被无水硫酸钠覆盖的玻璃滤器过滤, 并且然后将该无水硫酸钠用二氯甲烷洗涤, 然后在 0℃ 下将该滤液添加至在生产实例 1-6 中所述的 5-((2-氨基吡啶-4-基)氧基)-6-甲氧基-N-甲基-1H-咪唑-1-甲酰胺 (35.6mg, 0.114mmol)、三乙胺 (0.158mL, 1.14mmol)、以及 4-二甲基氨基吡啶 (1.39mg, 0.011mmol) 在四氢呋喃 (1.1mL) 中的一种混合物中。将该反应混合物在室温下搅拌 1.5 小时, 然后向该反应混合物中添加水和乙酸乙酯用于分段, 并且然后将有机层用饱和盐溶液洗涤, 并经无水硫酸钠干燥。将干燥剂过滤掉, 将该滤液在真空下浓缩, 将该残余物溶解于四氢呋喃中, 在室温下添加过量的 9.8M 甲胺甲醇溶液, 并将该混合物搅拌 2 小时。将反应混合物在真空下进行浓缩, 将该残余物溶解于二氯甲烷中, 并且将所得物用 NH 硅胶柱色谱法 (正庚烷: 乙酸乙酯 = 1 : 1-1 : 3-0 : 1) 进行纯化。在真空下浓缩目标馏分以获得一种粗产物 A (41.1mg)。

将该粗产物 A (41.1mg) 溶解于二氯甲烷 (0.6mL) 中, 并且在 0℃ 下添加三氟乙酸 (0.2mL)。将该混合物在室温下搅拌 75 分钟, 并将所得物在真空下进行浓缩, 将该残余物溶解于二氯甲烷-三乙胺中, 并且然后将所得物用 NH 硅胶柱色谱法 (乙酸乙酯: 甲醇 = 49 : 1-4 : 1) 进行纯化, 并且然后在真空下浓缩目标馏分以获得一种粗产物 B (34mg)。

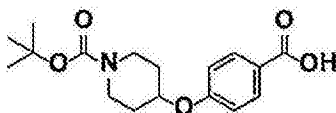
在室温下向粗产物 B (8.5mg, 0.016mmol) 和四氢呋喃 (0.5mL) 的一种混合物中添加三乙酰氧基硼氢化钠 (17.5mg, 0.082mmol) 和可商购的 2-羟乙醛 (4.95mg, 0.082mmol), 并且将该混合物搅拌 2 小时。向该反应混合物中添加饱和的碳酸氢钠水溶液和乙酸乙酯用于分段。将有机层用饱和盐溶液进行洗涤, 并且然后经无水硫酸钠进行干燥并过滤。将溶剂蒸发, 并且将所得残余物用 NH 硅胶 TLC (乙酸乙酯) 进行纯化。将该残余物用二乙醚进行洗涤以获得该标题化合物 (6.4mg, 40%)。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CDCl_3) δ (ppm) : 1.78-1.90 (2H, m), 1.95-2.06 (2H, m), 2.35-2.47 (2H, m), 2.57 (2H, t, $J = 5.6\text{Hz}$), 2.72-2.83 (2H, m), 3.07 (3H, d, $J = 4.4\text{Hz}$), 3.62 (2H, t, $J = 5.3\text{Hz}$), 3.86 (3H, s), 4.38-4.48 (1H, m), 5.45-5.54 (1H, m), 6.55 (1H, d, $J = 3.7\text{Hz}$), 6.59 (1H, dd, $J = 5.7, 2.4\text{Hz}$), 6.94 (2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.23 (1H, d, $J = 3.7\text{Hz}$), 7.32 (1H, s), 7.81 (2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.89 (1H, d, $J = 2.6\text{Hz}$), 8.03 (1H, s), 8.09 (1H, d, $J = 5.5\text{Hz}$), 8.45 (1H, brs)。

[0181] 通过以下方法合成起始物质 4-((1-(叔-丁氧基羰基)哌啶-4-基)氧基)苯甲酸。

[0182] [生产实例 14-1]

4-((1-(叔-丁氧基羰基)哌啶-4-基)氧基)苯甲酸
[化学式 78]



在 0℃ 下,向可商购的 4-羟基苯甲酸苄酯 (3g, 13.1mmol)、可商购的 4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (2.77g, 13.8mmol)、三苯基膦 (4.81g, 18.3mmol)、和四氢呋喃 (150mL) 的一种混合物中添加偶氮二羧酸二异丙酯 (9.65mL, 1.9M, 18.3mmol), 并将该混合物在室温下搅拌过夜。向该反应混合物中添加水和乙酸乙酯用于分段。将有机层用饱和的碳酸氢钠水溶液进行洗涤并且然后用饱和的盐溶液进行洗涤, 然后经无水硫酸镁进行干燥并过滤。将溶剂蒸发, 将所得残余物用 NH 硅胶柱色谱法 (正庚烷: 乙酸乙酯 = 1 : 1) 进行纯化, 然后将目标馏分在真空下浓缩以获得一种粗产物 (3.8g)。

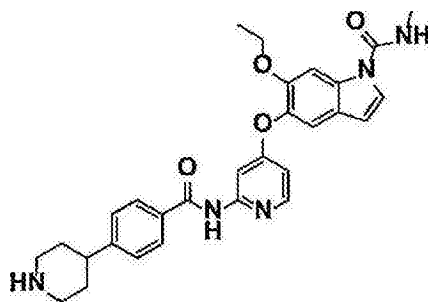
将该粗产物 (500mg, 1.22mmol) 的一部分溶解于乙醇 (5mL) 中, 添加 5M 氢氧化钠溶液 (0.729mL, 3.65mmol), 并且将该混合物加热并在 50℃ 下搅拌 7 小时。将该反应混合物冷却至室温, 并且然后添加 5M 盐酸和乙酸乙酯用于分段。干燥有机层并且通过常规方法过滤。蒸发溶剂, 并且然后通过过滤收集所得物, 并用正庚烷进行洗涤以获得该标题化合物 (343mg, 62%)。

¹H-NMR 谱 (CDCl₃) δ (ppm) : 1.47 (9H, s), 1.65-1.84 (2H, m), 1.87-2.07 (2H, m), 3.30-3.51 (2H, m), 3.60-3.80 (2H, m), 4.50-4.66 (1H, m), 6.87-7.03 (2H, m), 7.98-8.14 (2H, m)。

[0183] [实例 15]

6-乙氧基-N-甲基-5-((2-(4-(哌啶-4-基)苯甲酰胺)吡啶-4-基)氧基)-1H-吡啶-1-甲酰胺

[化学式 79]



将生产实例 15-8 中所述的 4-(4-((4-((6-乙氧基-1-(甲基氨基甲酰基)-1H-吡啶-5-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (3.35g, 5.46mmol) 溶解于二氯甲烷 (45mL) 中, 并在 0℃ 下添加三氟乙酸 (15mL)。将该混合物在室温下搅拌 110 分钟, 然后在真空下进行浓缩, 并且将该残余物溶解于二氯甲烷-三乙胺中, 然后将所得物用 NH 硅胶柱色谱法 (乙酸乙酯: 甲醇 = 97 : 3-4 : 1) 进行纯化以获得该标题化合物 (2.41g, 86%)。

¹H-NMR 谱 (CDCl₃) δ (ppm) : 1.25 (3H, t, J = 7.0Hz), 1.50-1.70 (2H, m), 1.79-1.88 (2H, m), 2.63-2.80 (3H, m), 3.06 (3H, d, J = 4.8Hz), 3.16-3.24 (2H, m), 4.11 (2H, q, J = 7.0Hz), 5.46-5.54 (1H, m), 6.55 (1H, d, J = 3.3Hz), 6.60 (1H, dd, J = 5.9, 2.6Hz), 7.23 (1H, d,

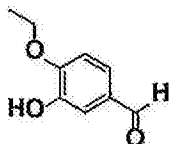
$J = 3.7\text{Hz}$), 7.29–7.34 (3H, m), 7.78–7.83 (2H, m), 7.92 (1H, d, $J = 2.2\text{Hz}$), 8.00 (1H, s), 8.08–8.11 (1H, m), 8.50 (1H, brs)。

[0184] 通过以下方法合成起始物质 4-(4-((4-((6-乙氧基-1-(甲基氨基甲酰基)-1H-吡唑-5-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯。

[0185] [生产实例 15-1]

4-乙氧基-3-羟基苯甲醛

[化学式 80]



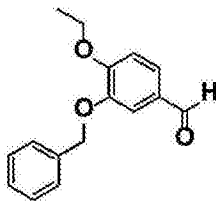
将可商购的 3,4-二羟基苯甲醛 (35.8g, 259mmol) 和碳酸钾 (37.6g, 272mmol) 溶解于 N,N-二甲基甲酰胺 (150mL) 中, 然后在 0℃ 下在氮气氛围下添加可商购的碘乙烷 (22mL, 275mmol), 并且然后将该混合物搅拌 2 天。将溶剂在真空下蒸发, 将所得物冷却至 0℃, 并且然后添加 5M 盐酸、乙酸乙酯和水用于分段。将水层用乙酸乙酯萃取, 将合并的有机层用水洗涤两次并且然后用一种饱和盐溶液洗涤, 并且将该混合物经无水硫酸镁进行干燥, 并且然后过滤。将溶剂蒸发, 然后添加二氯甲烷, 并且然后通过过滤收集沉淀物以获得该标题化合物 (25.8g, 60%)。将该滤液用硅胶柱色谱法 (正庚烷: 乙酸乙酯 = 9 : 1-4 : 1-1 : 1) 进行纯化。在真空下将目标馏分进行浓缩, 然后向该残余物中添加二乙醚和二氯甲烷, 并通过过滤收集沉淀物以获得该标题化合物 (3.45g, 8.0%)。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CDCl_3) δ (ppm): 1.50 (3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 4.22 (2H, q, $J = 7.0\text{Hz}$), 5.75 (1H, s), 6.95 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.39–7.45 (2H, m), 9.84 (1H, s)。

[0186] [生产实例 15-2]

3-(苄氧基)-4-乙氧基苯甲醛

[化学式 81]

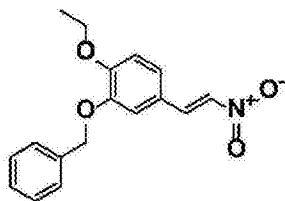


在室温下在氮气氛围下, 将碳酸钾 (19.8g, 143mmol) 和苄基氯 (16.5mL, 143mmol) 添加至生产实例 15-1 中所述的 4-乙氧基-3-羟基苯甲醛 (20g, 120mmol) 在乙醇 (200mL) 中的悬浮液中, 并将该混合物加热并在 90℃ 下搅拌 2.5 小时。将该混合物冷却至 0℃, 并且添加 2M 盐酸、乙酸乙酯和水用于分段。将有机层用饱和盐溶液进行洗涤, 经无水硫酸镁进行干燥并过滤。将溶剂蒸发, 并且将所得残余物用硅胶柱色谱法 (正庚烷: 乙酸乙酯 = 9 : 1-4 : 1-3 : 1) 进行纯化。在真空下浓缩目标馏分以获得该标题化合物 (28.5g, 92%)。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CDCl_3) δ (ppm): 1.51 (3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 4.20 (2H, q, $J = 7.0\text{Hz}$), 5.19 (2H, s), 6.98 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.29–7.34 (1H, m), 7.35–7.41 (2H, m), 7.43–7.49 (4H, m), 9.81 (1H, s)。

[0187] [生产实例 15-3]

(E)-2-(苄氧基)-1-乙氧基-4-(2-硝基乙烯基)苯
[化学式 82]

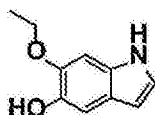


将生产实例 15-2 中所述的 3-(苄氧基)-4-乙氧基苯甲醛 (14.5g, 56.4mmol) 溶解于乙酸 (45mL) 中, 然后在室温下在氮气氛围下添加乙酸铵 (5.22g, 67.7mmol) 和硝基甲烷 (7.5mL, 138mmol), 并且将该混合物加热并在 130℃ 下搅拌 2.5 小时。将该混合物冷却至室温, 并通过过滤收集沉淀物, 并用乙醇进行洗涤以定量地获得该标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CDCl_3) δ (ppm): 1.50 (3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 4.17 (2H, q, $J = 7.2\text{Hz}$), 5.17 (2H, s), 6.92 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.04 (1H, d, $J = 2.2\text{Hz}$), 7.16 (1H, dd, $J = 8.6, 2.0\text{Hz}$), 7.29-7.51 (6H, m), 7.90 (1H, d, $J = 13.5\text{Hz}$)。

[0188] [生产实例 15-4]

6-乙氧基-1H-吡啶-5-醇
[化学式 83]



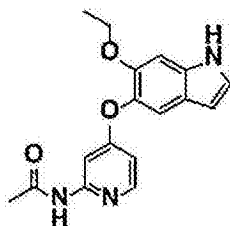
在室温下, 将发烟硝酸 (13mL, 289mmol) 缓慢添加至生产实例 15-3 中所述 (E)-2-(苄氧基)-3-乙氧基-4-(2-硝基乙烯基)苯 (16.9g, 56.6mmol) 和乙酸 (160mL) 的一种混合物中, 并且将该混合物搅拌 6 小时。将该反应混合物倾倒入冰上, 然后通过过滤收集沉淀物, 并且然后用乙酸和乙醇的一种液体混合物进行洗涤以获得一种粗产物 (19.5g)。

将该粗产物 (19.5g) 悬浮于甲醇 (500mL) 中, 然后添加 10% 钨-碳 (含水量, 50%) (6.85g), 并且将该混合物在氢气氛围下搅拌 17 小时。用硅藻土过滤掉该催化剂并将所得物用甲醇进行洗涤。将该滤液在真空下进行浓缩, 并且将所得物溶解于四氢呋喃中并通过硅胶吸附。将吸附的硅胶在真空下进行浓缩, 并且将所得物用硅胶柱色谱法 (正庚烷: 乙酸乙酯 = 9 : 1-13 : 7) 进行纯化。在真空下将目标馏分进行浓缩, 并且通过过滤收集残余物, 并用二乙醚进行洗涤以获得该标题化合物 (3.78g, 38%)。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CDCl_3) δ (ppm): 1.48 (3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 4.13 (2H, q, $J = 6.8\text{Hz}$), 5.50 (1H, s), 6.39-6.43 (1H, m), 6.87 (1H, s), 7.05-7.09 (1H, m), 7.13 (1H, s), 7.91 (1H, brs)。

[0189] [生产实例 15-5]

N-(4-((6-乙氧基-1H-吡啶-5-基)氧基)吡啶-2-基)乙酰胺
[化学式 84]



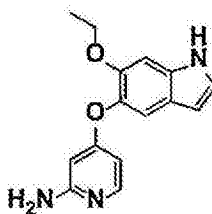
在氮气氛围下,将生产实例 15-4 中所述的 6-乙氧基-1H-吡啶-5-醇 (7.0g, 39.5mmol) 溶解于二甲亚砜 (40mL) 中,然后在室温下添加生产实例 1-5 中所述的 N-(4-氯吡啶-2-基)乙酰胺 (8.09g, 47.4mmol)、以及叔丁醇钾 (4.88g, 43.5mmol),并将该混合物加热并在 160℃ 下搅拌 4 小时。将反应液体冷却至室温,并添加水和乙酸乙酯用于分段。将水层用乙酸乙酯萃取,并且将合并的有机层用水洗涤两次,并且然后用一种饱和盐溶液洗涤。将有机层经无水硫酸镁干燥并且然后过滤,并且将该滤液在真空下进行浓缩。将该残余物溶解于二氯甲烷中,并将所得物用硅胶柱色谱法 (正庚烷:乙酸乙酯 = 3:1-2:1-3:2-1:3-1:4-0:1) 进行纯化,并且然后将目标馏分在真空下浓缩以获得该标题化合物 (7.16g, 58%)。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CDCl_3) δ (ppm): 1.23 (3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 2.14 (3H, s), 4.02 (2H, q, $J = 7.0\text{Hz}$), 6.46-6.49 (1H, m), 6.54 (1H, dd, $J = 5.9, 2.2\text{Hz}$), 7.01 (1H, s), 7.13-7.16 (1H, m), 7.35 (1H, s), 7.74 (1H, brs), 7.87 (1H, brs), 8.02 (1H, d, $J = 5.9\text{Hz}$), 8.10 (1H, brs)。

[0190] [生产实例 15-6]

4-((6-乙氧基-1H-吡啶-5-基)氧基)吡啶-2-胺

[化学式 85]



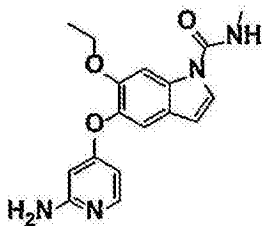
将生产实例 15-5 中所述的 N-(4-((6-乙氧基-1H-吡啶-5-基)氧基)吡啶-2-基)乙酰胺 (7.16g, 23.0mmol) 溶解于甲醇 (50mL) 中,在室温下在氮气氛围下添加 2M 氢氧化钠溶液 (50mL),并且将该混合物加热并在 75℃ 下搅拌 2.5 小时。将反应混合物冷却至室温,并且然后添加水和乙酸乙酯用于分段。将水层用乙酸乙酯萃取,并且将合并的有机层用一种饱和盐溶液洗涤。将有机层经无水硫酸镁干燥,然后将所得物进行过滤,并且在真空下进行浓缩。向残余物中添加二乙醚和乙酸乙酯的一种液体混合物,并且通过过滤收集该混合物,并进行洗涤以获得该标题化合物 (5.35g, 86%)。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CDCl_3) δ (ppm): 1.28 (3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 4.02 (2H, q, $J = 7.0\text{Hz}$), 4.28 (2H, brs), 5.91 (1H, d, $J = 2.2\text{Hz}$), 6.29 (1H, dd, $J = 5.9, 2.2\text{Hz}$), 6.46-6.50 (1H, m), 7.00 (1H, s), 7.15-7.18 (1H, m), 7.33 (1H, s), 7.88 (1H, d, $J = 5.9\text{Hz}$), 8.13 (1H, brs)。

[0191] [生产实例 15-7]

5-((2-氨基吡啶-4-基)氧基)-6-乙氧基-N-甲基-1H-吡啶-1-甲酰胺

[化学式 86]



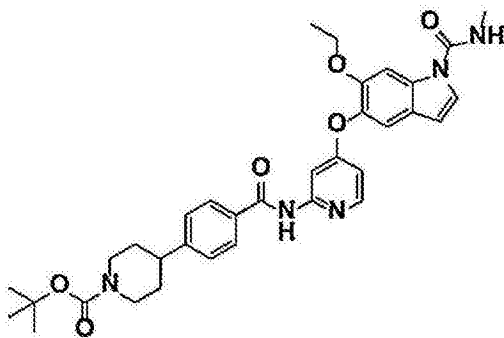
将生产实例 15-6 中所述的 4-((6-乙氧基-1H-吲哚-5-基)氧基)吡啶-2-胺 (6.44g, 23.9mmol) 溶解于 N,N-二甲基甲酰胺 (80mL) 中并在 0℃ 下在氮气氛下添加 50% -72% 油状氢化钠 (1.41g), 并且将该混合物在室温下搅拌 40 分钟。将该混合物再次冷却至 0℃, 添加在生产实例 1-7 中所述的苯基氨基甲酸甲酯 (5.78g, 38.3mmol), 并且将该混合物在室温下搅拌 3 小时。向该反应混合物中添加饱和氯化铵水溶液、水和乙酸乙酯用于分段。将水层用乙酸乙酯萃取, 并且将合并的有机层用水洗涤两次, 并且然后用一种饱和盐溶液洗涤。将有机层经无水硫酸镁干燥并且然后过滤, 然后将该滤液在真空下进行浓缩。向残余物中添加二乙醚和乙酸乙酯的一种液体混合物, 然后通过过滤收集沉淀物, 并将所得物再次用乙酸乙酯洗涤以获得该标题化合物 (4.24g, 54%)。将该滤液用 NH 硅胶柱色谱法 (乙酸乙酯: 甲醇 = 1 : 0-9 : 1) 进行纯化, 在真空下将目标馏分进行浓缩, 并且然后通过过滤收集残余物, 并用二乙醚和乙酸乙酯的一种液体混合物进行洗涤以获得该标题化合物 (1.58g, 20%)。

¹H-NMR 谱 (CDCl₃) δ (ppm) : 1.29 (3H, t, J = 7.0Hz), 3.07 (3H, d, J = 4.8Hz), 4.09 (2H, q, J = 7.0Hz), 4.29 (2H, brs), 5.42-5.51 (1H, m), 5.90 (1H, d, J = 2.2Hz), 6.27 (1H, dd, J = 6.2, 2.2Hz), 6.55 (1H, dd, J = 3.7, 0.7Hz), 7.23 (1H, d, J = 3.7Hz), 7.27 (1H, s), 7.89 (1H, d, J = 5.9Hz), 7.98 (1H, s)。

[0192] [生产实例 15-8]

4-(4-((4-((6-乙氧基-1-(甲基氨基甲酰基)-1H-吲哚-5-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[化学式 87]



将苯并三唑 (1.92g, 16.1mmol) 溶解于二氯甲烷 (80mL) 中, 在室温下在氮气氛下添加亚硫酰氯 (1.15mL, 15.8mmol), 并且将该混合物搅拌 5 分钟。在室温下向该反应混合物中添加在生产实例 1-12 中所述的 4-(1-(叔-丁氧基羰基)哌啶-4-基)苯甲酸 (4.1g, 13.4mmol), 并且将该混合物搅拌 25 分钟。将该反应混合物通过一个整个地被无水硫酸钠覆盖的玻璃滤器过滤并且然后将该无水硫酸钠用二氯甲烷洗涤, 在 0℃ 下将该滤液添加至在生产实例 15-7 中所述的 5-((2-氨基吡啶-4-基)氧基)-6-乙氧基-N-甲基-1H-吲

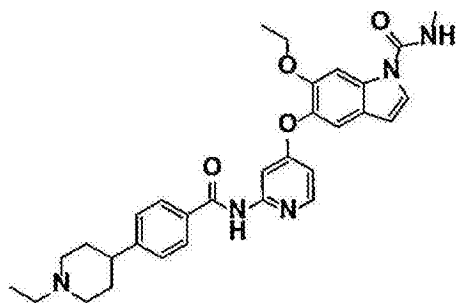
哌啶-1-甲酰胺 (2g, 6.13mmol)、三乙胺 (8.5mL, 61.3mmol)、以及 4-二甲基氨基吡啶 (75mg, 0.613mmol) 在四氢呋喃 (40mL) 中的一种混合物中。将该混合物在室温下搅拌 14 小时, 然后向该反应混合物中添加水和乙酸乙酯用于分段。将有机层用饱和盐溶液进行洗涤, 然后将所得物经无水硫酸钠进行干燥并过滤。将该滤液在真空下浓缩, 将该残余物溶解于四氢呋喃中, 在室温下添加过量的 9.8M 甲胺甲醇溶液, 并将该混合物搅拌 5 小时。在真空下将该反应混合物进行浓缩, 向残余物中添加二氯甲烷, 并进一步添加二乙醚和乙酸乙酯, 并且然后通过过滤收集产物并进行洗涤以获得该标题化合物 (3.08g, 82%)。将该滤液在真空下进行浓缩, 并且将所得物溶解于二氯甲烷中并用 NH 硅胶柱色谱法 (正庚烷: 乙酸乙酯 = 1:1-1:9) 进行纯化。在真空下浓缩目标馏分以获得该标题化合物 (273mg, 7.3%)。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CDCl_3) δ (ppm): 1.25 (3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.48 (9H, s), 1.50-1.70 (2H, m), 1.78-1.87 (2H, m), 2.64-2.87 (3H, m), 3.07 (3H, d, $J = 4.8\text{Hz}$), 4.11 (2H, q, $J = 7.0\text{Hz}$), 4.16-4.33 (2H, m), 5.45-5.52 (1H, m), 6.55 (1H, d, $J = 3.6\text{Hz}$), 6.60 (1H, dd, $J = 5.9, 2.3\text{Hz}$), 7.23 (1H, d, $J = 3.7\text{Hz}$), 7.28-7.33 (3H, m), 7.79-7.83 (2H, m), 7.92 (1H, d, $J = 2.2\text{Hz}$), 8.00 (1H, s), 8.09 (1H, d, $J = 5.9\text{Hz}$), 8.51 (1H, brs)。

[0193] [实例 16]

6-乙氧基-5-((2-(4-(1-乙基哌啶-4-基)苯甲酰胺)吡啶-4-基)氧基)-N-甲基-1H-吡啶-1-甲酰胺

[化学式 88]



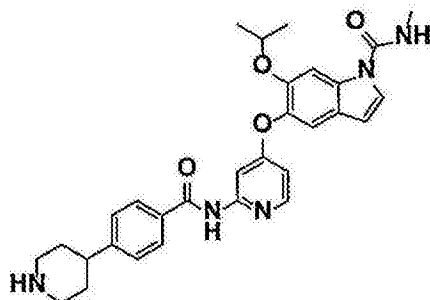
在室温下将三乙氧基硼氢化钠 (1.36g, 6.43mmol) 添加至实例 15 中所述的 6-乙氧基-N-甲基-5-((2-(4-(哌啶-4-基)苯甲酰胺)吡啶-4-基)氧基)-1H-吡啶-1-甲酰胺 (2.2g, 4.28mmol) 和四氢呋喃 (33mL) 的一种混合物中, 然后添加可商购的乙醛 (283mg, 6.43mmol) 的四氢呋喃溶液 (11mL), 并且然后将该混合物在室温下搅拌 1.5 小时。向该反应混合物中添加乙酸乙酯和饱和的碳酸氢钠水溶液用于分段。将有机层用饱和盐溶液进行洗涤, 并且然后经无水硫酸钠进行干燥并过滤。将溶剂蒸发, 并通过相似的方法将因此获得的残余物与从相似起始物质 6-乙氧基-N-甲基-5-((2-(4-(哌啶-4-基)苯甲酰胺)吡啶-4-基)氧基)-1H-吡啶-1-甲酰胺 (200mg, 0.389mmol) 获得的残余物合并。向合并的残余物中添加乙酸乙酯, 并且通过过滤收集产物以获得该标题化合物 (2.20g, 87%)。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CDCl_3) δ (ppm): 1.15 (3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.25 (3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.82-1.92 (4H, m), 2.01-2.13 (2H, m), 2.43-2.62 (3H, m), 3.04 (3H, d, $J = 4.6\text{Hz}$), 3.08-3.17 (2H, m), 4.10 (2H, q, $J = 6.8\text{Hz}$), 5.55-5.62 (1H, m), 6.53 (1H, d, $J = 3.7\text{Hz}$), 6.60 (1H, dd, $J = 5.7, 2.2\text{Hz}$), 7.23 (1H, d, $J = 3.7\text{Hz}$), 7.30-7.35 (3H, m), 7.79 (2H, d, $J = 8.2\text{Hz}$), 7.91 (1H, d, $J = 2.2\text{Hz}$), 8.00 (1H, s), 8.09 (1H, d, $J = 5.7\text{Hz}$), 8.53 (1H, brs)。

[0194] [实例 17]

6-异丙氧基-N-甲基-5-((2-(4-(哌啶-4-基)苯甲酰胺)吡啶-4-基)氧基)-1H-吡啶-1-甲酰胺

[化学式 89]



将苯并三唑 (88.7mg, 0.745mmol) 溶解于二氯甲烷 (4.0mL) 中, 在室温下在氮气氛下添加亚硫酸氯 (52 μ L, 0.707mmol), 并且将该混合物搅拌 5 分钟。在室温下向该反应混合物中添加在生产实例 1-12 中所述的 4-(1-(叔-丁氧基羰基)哌啶-4-基)苯甲酸 (180mg, 0.589mmol), 并且将该混合物搅拌 55 分钟。将该反应混合物通过一个整个地被无水硫酸钠覆盖的玻璃滤器过滤并且然后将该无水硫酸钠用二氯甲烷洗涤, 在 0℃ 下将该滤液添加至在生产实例 17-7 中所述的 5-((2-氨基吡啶-4-基)氧基)-6-异丙氧基-N-甲基-1H-吡啶-1-甲酰胺 (77mg, 0.226mmol)、三乙胺 (0.314mL, 2.26mmol)、以及 4-二甲基氨基吡啶 (2.76mg, 0.023mmol) 在四氢呋喃 (2.0mL)、二氯甲烷 (5.0mL)、以及 N, N-二甲基甲酰胺 (0.2mL) 中的一种混合物中。将该混合物在室温下搅拌 140 分钟, 并且然后向该反应混合物中添加水和乙酸乙酯用于分段。将有机层用水和饱和盐溶液进行洗涤, 经无水硫酸钠进行干燥并过滤。将该滤液在真空下浓缩, 将该残余物溶解于四氢呋喃中, 在室温下添加过量的甲胺四氢呋喃溶液, 并将该混合物搅拌 30 分钟。将反应混合物在真空下进行浓缩, 将该残余物溶解于二氯甲烷中, 并且将所得物用 NH 硅胶柱色谱法 (正庚烷: 乙酸乙酯 = 1 : 1-1 : 3-0 : 1) 进行纯化, 并将目标馏分在真空下进行浓缩以获得一种粗产物 (111mg)。

将该粗产物 (111mg) 溶解于二氯甲烷 (1.8mL) 中, 并且在 0℃ 下添加三氟乙酸 (0.65mL)。将该混合物在室温下搅拌 90 分钟, 并且然后在真空下进行浓缩, 将该残余物溶解于二氯甲烷-三乙胺中, 并且然后将所得物用 NH 硅胶柱色谱法 (乙酸乙酯: 甲醇 = 1 : 0-17 : 3-4 : 1) 进行纯化以获得该标题化合物 (85.4mg, 92%)。

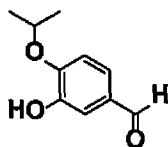
$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CDCl_3) δ (ppm) : 1.22 (6H, d, $J = 6.0\text{Hz}$), 1.55-1.71 (2H, m), 1.79-1.88 (2H, m), 2.62-2.80 (3H, m), 3.05 (3H, d, $J = 4.8\text{Hz}$), 3.15-3.25 (2H, m), 4.52-4.64 (1H, m), 5.49-5.57 (1H, m), 6.54 (1H, d, $J = 3.7\text{Hz}$), 6.58 (1H, dd, $J = 5.7, 2.4\text{Hz}$), 7.24 (1H, d, $J = 3.8\text{Hz}$), 7.29-7.35 (3H, m), 7.80 (2H, d, $J = 8.2\text{Hz}$), 7.93 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 8.01 (1H, s), 8.08 (1H, d, $J = 5.9\text{Hz}$), 8.51 (1H, brs)。

[0195] 通过以下方法合成起始物质 5-((2-氨基吡啶-4-基)氧基)-6-异丙氧基-N-甲基-1H-吡啶-1-甲酰胺。

[0196] [生产实例 17-1]

3-羟基-4-异丙氧基苯甲醛

[化学式 90]



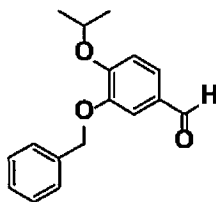
将可商购的 3,4-二羟基苯甲醛 (5g, 36.2mmol) 和碳酸钾 (5.15g, 37.3mmol) 溶解于 N,N-二甲基甲酰胺 (20mL) 中, 然后在室温下在氮气氛下添加 2-溴丙烷 (3.5mL, 37.3mmol), 并且将该混合物加热并在 40℃ 下搅拌 2.5 小时。将该反应混合物冷却至 0℃, 并且然后添加 2M 盐酸、乙酸乙酯和水用于分段。将水层用乙酸乙酯萃取, 将合并的有机层用水和一种饱和盐溶液洗涤, 并且将所得物经无水硫酸镁进行干燥, 并且然后过滤。将溶剂蒸发, 向残余物中添加二氯甲烷, 通过过滤分离沉淀物, 并且将该滤液在真空下进行浓缩。将该残余物用硅胶柱色谱法 (正庚烷: 乙酸乙酯 = 19 : 1-13 : 7) 进行纯化, 并且然后在真空下浓缩目标馏分以获得该标题化合物 (1.84g, 28%)。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CDCl_3) δ (ppm) : 1.42 (6H, d, $J = 5.9\text{Hz}$), 4.73 (1H, spt, $J = 6.1\text{Hz}$), 5.78 (1H, s), 6.95 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.41 (1H, dd, $J = 8.2, 2.0\text{Hz}$), 7.44 (1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 9.83 (1H, s)。

[0197] [生产实例 17-2]

3-(苄氧基)-4-异丙氧基苯甲醛

[化学式 91]



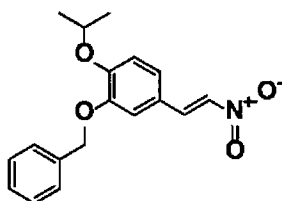
在室温下在氮气氛下, 将碳酸钾 (1.83g, 13.2mmol) 和苄基氯 (1.55mL, 13.5mmol) 添加至生产实例 17-1 中所述的 3-羟基-4-异丙氧基苯甲醛 (1.84g, 10.2mmol) 在乙醇 (20mL) 中的悬浮液中, 并将该混合物加热并在 90℃ 下搅拌 2 小时。将该混合物冷却至 0℃, 并且然后添加 2M 盐酸、乙酸乙酯和水用于分段。将有机层用饱和盐溶液进行洗涤, 并将所得物经无水硫酸钠进行干燥并且然后过滤。将溶剂蒸发, 并将所得残余物溶解于二氯甲烷中, 并且将所得物用硅胶柱色谱法 (正庚烷: 乙酸乙酯 = 19 : 1-3 : 1) 进行纯化。在真空下浓缩目标馏分以获得该标题化合物 (2.59g, 94%)。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CDCl_3) δ (ppm) : 1.42 (6H, d, $J = 6.0\text{Hz}$), 4.69 (1H, spt, $J = 6.1\text{Hz}$), 5.18 (2H, s), 7.00 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.29-7.41 (3H, m), 7.43-7.48 (4H, m), 9.81 (1H, s)。

[0198] [生产实例 17-3]

(E)-2-(苄氧基)-1-异丙氧基-4-(2-硝基乙烯基)苯

[化学式 92]



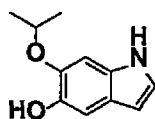
将生产实例 17-2 中所述的 3-(苄氧基)-4-异丙氧基苯甲醛 (2.59g, 9.59mmol) 溶解于乙酸 (7.5mL) 中, 然后在室温下在氮气氛下添加乙酸铵 (887mg, 11.5mmol) 和硝基甲烷 (1.25mL, 23.1mmol), 并且将该混合物加热并在 130℃ 下搅拌 2 小时。将该混合物冷却至室温, 并通过过滤收集沉淀物, 并用乙醇进行洗涤以获得该标题化合物 (2.20g, 73%)。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CDCl_3) δ (ppm): 1.41 (6H, d, $J = 6.2\text{Hz}$), 4.55-4.71 (1H, m), 5.15 (2H, s), 6.94 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.05 (1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 7.15 (1H, dd, $J = 8.4, 1.8\text{Hz}$), 7.29-7.48 (6H, m), 7.90 (1H, d, $J = 13.5\text{Hz}$)。

[0199] [生产实例 17-4]

6-异丙氧基-1H-吡啶-5-醇

[化学式 93]



在室温下, 将发烟硝酸 (1.5mL, 33.3mmol) 缓慢添加至生产实例 17-3 中所述 (E)-2-(苄氧基)-1-异丙氧基-4-(2-硝基乙烯基) 苯 (2.20g, 7.02mmol) 和乙酸 (20mL) 的一种混合物中, 并且将该混合物搅拌 7.5 小时。将该反应混合物倾倒至冰上, 通过过滤收集沉淀物, 并且然后将所得物用乙酸和乙醇的一种液体混合物进行洗涤以获得一种粗产物 (2.28g)。

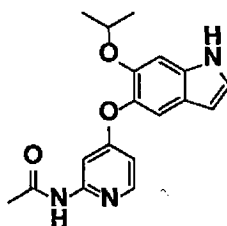
将该粗产物 (2.28g) 悬浮于甲醇 (60mL) 中, 添加 10% 钨-碳 (含水量, 50%) (677mg), 并且将该混合物在氢气氛下搅拌 14.5 小时。用硅藻土过滤掉该催化剂并将所得物用甲醇进行洗涤。将该滤液在真空下进行浓缩, 并且用硅胶柱色谱法 (正庚烷: 乙酸乙酯 = 9 : 1-3 : 2) 进行纯化。在真空下浓缩目标馏分以获得该标题化合物 (475mg, 35%)。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CDCl_3) δ (ppm): 1.40 (6H, d, $J = 6.2\text{Hz}$), 4.57 (1H, spt, $J = 6.1\text{Hz}$), 5.55 (1H, s), 6.38-6.44 (1H, m), 6.90 (1H, s), 7.08 (1H, t, $J = 2.7\text{Hz}$), 7.13 (1H, s), 7.90 (1H, brs)。

[0200] [生产实例 17-5]

N-(4-((6-异丙氧基-1H-吡啶-5-基)氧基)吡啶-2-基)乙酰胺

[化学式 94]



在氮气氛下, 将生产实例 17-4 中所述的 6-异丙氧基-1H-吡啶-5-醇 (165mg, 0.863mmol) 和生产实例 1-5 中所述的 N-(4-氯吡啶-2-基) 乙酰胺 (442mg, 2.59mmol) 溶解于二甲亚砜 (2.0mL) 中, 然后在室温下添加叔丁醇钾 (194mg, 1.73mmol), 并将该混合物加热并在 160℃ 下搅拌 3 小时。将反应液体冷却至室温, 并添加水和乙酸乙酯用于分段。将水层用乙酸乙酯萃取, 并且将合并的有机层用水和一种饱和盐溶液洗涤。将有机层经无水硫酸镁干燥并且然后过滤, 然后将该滤液在真空下进行浓缩。将该残余物溶解于二氯甲烷

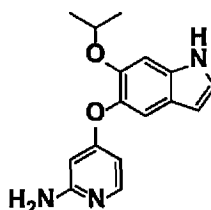
中,并将所得物用 NH 硅胶柱色谱法(正庚烷:乙酸乙酯=3:2-1:3)进行纯化,并且然后在真空下浓缩目标馏分以获得该标题化合物(116mg,41%)。

$^1\text{H-NMR}$ 谱(CDCl_3) δ (ppm): 1.21 (6H, d, $J = 6.2\text{Hz}$), 2.14 (3H, s), 4.34-4.48 (1H, m), 6.45-6.53 (2H, m), 7.03 (1H, s), 7.16 (1H, t, $J = 2.7\text{Hz}$), 7.35 (1H, s), 7.77 (1H, brs), 7.85-8.05 (2H, m), 8.10 (1H, brs)。

[0201] [生产实例 17-6]

4-((6-异丙氧基-1H-吡啶-5-基)氧基)吡啶-2-胺

[化学式 95]

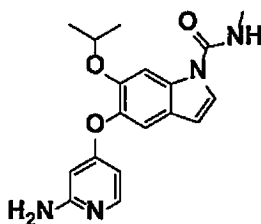


将生产实例 17-5 中所述的 N-(4-((6-异丙氧基-1H-吡啶-5-基)氧基)吡啶-2-基)乙酰胺(116mg, 0.357mmol) 溶解于甲醇(2.5mL)中,在室温下在氮气氛下添加 28% 甲醇钠(0.728mL),并且将该混合物加热并在 70℃ 下搅拌 3 小时。将反应混合物冷却至室温,并且然后添加水和乙酸乙酯用于分段。将有机层用饱和盐溶液进行洗涤,并且然后经无水硫酸钠进行干燥。将干燥剂过滤掉,并且将所得物在真空下进行浓缩。将该残余物溶解于二氯甲烷中,将所得物用硅胶柱色谱法(正庚烷:乙酸乙酯=3:7-0:1-乙酸乙酯:甲醇=99:1-9:1)进行纯化,然后在真空下浓缩目标馏分以获得该标题化合物(66.3mg, 66%)。 $^1\text{H-NMR}$ 谱(CDCl_3) δ (ppm): 1.22 (6H, d, $J = 5.9\text{Hz}$), 4.28 (2H, brs), 4.36-4.47 (1H, m), 5.89 (1H, d, $J = 2.2\text{Hz}$), 6.29 (1H, dd, $J = 5.9, 2.2\text{Hz}$), 6.46-6.51 (1H, m), 7.04 (1H, s), 7.18 (1H, t, $J = 2.9\text{Hz}$), 7.34 (1H, s), 7.88 (1H, d, $J = 5.9\text{Hz}$), 8.12 (1H, brs)。

[0202] [生产实例 17-7]

5-((2-氨基吡啶-4-基)氧基)-6-异丙氧基-N-甲基-1H-吡啶-1-甲酰胺

[化学式 96]



将生产实例 17-6 中所述的 4-((6-异丙氧基-1H-吡啶-5-基)氧基)吡啶-2-胺(65.6mg, 0.232mmol) 溶解于 N, N-二甲基甲酰胺(1.5mL)中并在 0℃ 下在氮气氛下添加 50%-72% 油状氢化钠(16.7mg),并且将该混合物在室温下搅拌 50 分钟。将该混合物再次冷却至 0℃,添加在生产实例 1-7 中所述的苯基氨基甲酸甲酯(69.2mg, 0.458mmol),并且将该混合物在室温下搅拌 3 小时。向该反应混合物中添加饱和氯化铵水溶液、水和乙酸乙酯用于分段。将水层用乙酸乙酯萃取,并且将合并的有机层用水洗涤,并且然后用一种饱和盐溶液洗涤。将有机层经无水硫酸镁干燥并且然后过滤,然后将该滤液在真空下进行浓缩。将该残余物溶解于二氯甲烷中,将所得物用 NH 硅胶柱色谱法(正庚烷:乙酸乙酯=

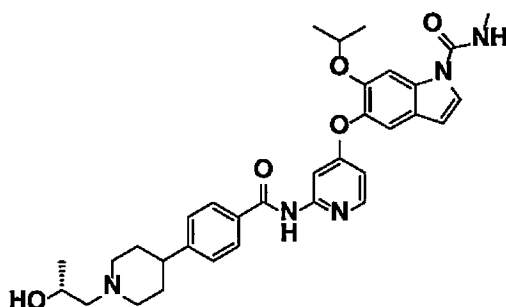
3 : 7-0 : 1- 乙酸乙酯 : 甲醇 = 99 : 1-19 : 1) 进行纯化,然后在真空下浓缩目标馏分以获得该标题化合物 (77.0mg,98%)。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CDCl_3) δ (ppm) :1.24 (6H, d, $J = 6.0\text{Hz}$), 3.06 (3H, d, $J = 4.8\text{Hz}$), 4.32 (2H, brs), 4.56 (1H, spt, $J = 6.1\text{Hz}$), 5.50-5.61 (1H, m), 5.89 (1H, d, $J = 2.2\text{Hz}$), 6.27 (1H, dd, $J = 5.9, 2.2\text{Hz}$), 6.55 (1H, dd, $J = 3.6, 0.6\text{Hz}$), 7.24-7.28 (2H, m), 7.88 (1H, d, $J = 5.9\text{Hz}$), 8.00 (1H, s)。

[0203] [实例 18]

(R)-5-((2-(4-(1-(2-羟丙基)哌啶-4-基)苯甲酰胺)吡啶-4-基)氧基)-6-异丙氧基-N-甲基-1H-吡啶-1-甲酰胺

[化学式 97]



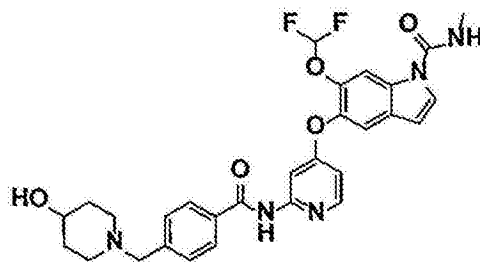
将可商购的 (R)-(+)-氧化丙烯 (20.5mg,0.353mmol) 添加至实例 17 中所述的 6-异丙氧基-N-甲基-5-((2-(4-(哌啶-4-基)苯甲酰胺)吡啶-4-基)氧基)-1H-吡啶-1-甲酰胺 (12.7mg,0.024mmol) 和乙醇 (0.5mL) 的一种混合物中,并将该混合物加热并用密封管在 80°C 下搅拌 3 小时 40 分钟。将该混合物冷却至室温,然后将该反应混合物在真空下进行浓缩,将所得残余物溶解于二氯甲烷中,并且将所得物用 NH 硅胶柱色谱法 (正庚烷 : 乙酸乙酯 = 1 : 4-0 : 1- 乙酸乙酯 : 甲醇 = 99 : 1-19 : 1) 进行纯化。在真空下将目标馏分进行浓缩,并且通过过滤收集沉淀物,并用二乙醚进行洗涤以获得该标题化合物 (8.28mg,59%)。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CDCl_3) δ (ppm) :1.15 (3H, d, $J = 6.2\text{Hz}$), 1.22 (6H, d, $J = 6.2\text{Hz}$), 1.70-1.90 (3H, m), 2.00-2.09 (1H, m), 2.21-2.46 (3H, m), 2.53-2.64 (1H, m), 2.92 (1H, d, $J = 11.0\text{Hz}$), 3.07 (3H, d, $J = 4.8\text{Hz}$), 3.14 (1H, d, $J = 11.3\text{Hz}$), 3.80-3.91 (1H, m), 4.53-4.64 (1H, m), 5.44-5.52 (1H, m), 6.55 (1H, d, $J = 3.3\text{Hz}$), 6.58 (1H, dd, $J = 5.7, 2.4\text{Hz}$), 7.25 (1H, d, $J = 3.7\text{Hz}$), 7.30-7.36 (3H, m), 7.81 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.93 (1H, d, $J = 2.2\text{Hz}$), 8.01 (1H, s), 8.09 (1H, d, $J = 5.9\text{Hz}$), 8.49 (1H, s)。

[0204] [实例 19]

6-(二氟甲氧基)-5-((2-(4-((4-羟基哌啶-1-基)甲基)苯甲酰胺)吡啶-4-基)氧基)-N-甲基-1H-吡啶-1-甲酰胺

[化学式 98]



在室温下在氮气氛下,将三乙胺 (17 μ L, 0.123mmol) 和可商购的 4-(氯甲基) 苯甲酰氯 (11.5mg, 0.061mmol) 添加至生产实例 19-7 中所述的 5-((2-氨基吡啶-4-基) 氧基)-6-(二氟甲氧基)-N-甲基-1H-吡啶-1-甲酰胺 (4.3mg, 0.012mmol) 和四氢呋喃 (0.5mL) 的一种混合物中。将该混合物在室温下搅拌 2.5 小时, 并且向该反应混合物中添加水和乙酸乙酯用于分段。将有机层用饱和盐溶液进行洗涤, 并且然后经无水硫酸钠进行干燥, 并且将所得物用 NH 硅胶 (乙酸乙酯) 进行过滤并且在真空下进行浓缩以获得一种粗产物 (6.18mg)。

将该粗产物 (6.18mg) 溶解于 N, N-二甲基甲酰胺 (0.5mL) 中, 在室温下在氮气氛下添加可商购的 4-羟基吡啶 (17.7mg, 0.175mmol), 并且将该混合物搅拌 14 小时。向该反应混合物中添加水和乙酸乙酯用于分段, 并将有机层用饱和盐溶液洗涤, 经无水硫酸钠干燥并过滤。将溶剂蒸发, 并将所得残余物用 NH 硅胶 TLC (乙酸乙酯) 进行纯化以获得该标题化合物 (6.0mg, 86%)。¹H-NMR 谱 (CDCl₃) δ (ppm): 1.50-1.66 (2H, m), 1.83-1.94 (2H, m), 2.16 (2H, t, J = 9.7Hz), 2.67-2.78 (2H, m), 3.08 (3H, d, J = 4.4Hz), 3.54 (2H, s), 3.62-3.77 (2H, m), 5.46-5.57 (1H, m), 6.53 (1H, t, J = 73.9Hz), 6.61 (1H, d, J = 3.7Hz), 6.64 (1H, dd, J = 5.7, 2.4Hz), 7.38-7.46 (4H, m), 7.80 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.91 (1H, d, J = 2.2Hz), 8.15 (1H, d, J = 5.9Hz), 8.24 (1H, s), 8.53 (1H, brs)。

[0205] 通过以下方法合成起始物质 5-((2-氨基吡啶-4-基) 氧基)-6-(二氟甲氧基)-N-甲基-1H-吡啶-1-甲酰胺。

[0206] [生产实例 19-1]

4-(二氟甲氧基)-3-羟基苯甲醛

[化学式 99]



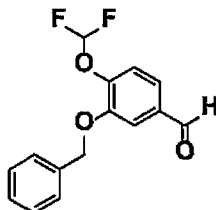
将可商购的 3,4-二羟基苯甲醛 (5g, 36.2mmol) 和可商购的氯二氟乙酸钠 (5.57g, 36.5mmol) 溶解于 N, N-二甲基甲酰胺 (45mL) 和水 (905 μ L) 中, 并且然后在室温下添加氢氧化钠 (1.48g, 37.0mmol), 并且将该混合物加热并在 120°C 下搅拌 2 小时。将溶剂在真空下蒸发, 将该残余物冷却至 0°C, 并且添加 5M 盐酸和二乙醚用于分段。将有机层用水和饱和盐溶液进行洗涤, 并且然后将溶剂蒸发。将该残余物溶解于二氯甲烷中, 将所得物用硅胶柱色谱法 (正庚烷: 乙酸乙酯 = 9 : 1-7 : 3) 进行纯化, 并且然后在真空下浓缩目标馏分以获得该标题化合物 (2.66g, 39%)。

¹H-NMR 谱 (CDCl₃) δ (ppm): 5.69-5.74 (1H, m), 6.65 (1H, t, J = 72.5Hz), 7.23-7.31 (1H, m), 7.46 (1H, dd, J = 8.4, 1.8Hz), 7.54 (1H, d, J = 1.8Hz), 9.92 (1H, s)。

[0207] [生产实例 19-2]

3-(苄氧基)-4-(二氟甲氧基)苯甲醛

[化学式 100]



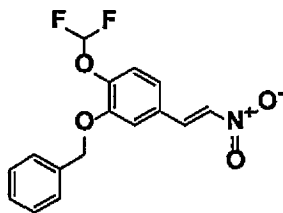
在室温下,将碳酸钾(3.91g,28.3mmol)和苄基溴(2.5mL,21.1mmol)添加至生产实例19-1中所述的4-(二氟甲氧基)-3-羟基苯甲醛(2.66g,14.2mmol)在乙腈(50mL)中的溶液中,并将该混合物在室温下搅拌3小时。将该反应混合物过滤,并且然后蒸发溶剂。将所得物用硅胶柱色谱法(正庚烷:乙酸乙酯=9:1-3:2)进行纯化。在真空下浓缩目标馏分并且然后定量地获得该标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ 谱(CDCl_3) δ (ppm): 5.21(2H, s), 6.68(1H, t, $J = 74.3\text{Hz}$), 7.31-7.51(7H, m), 7.57(1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 9.92(1H, s)。

[0208] [生产实例 19-3]

(E)-2-(苄氧基)-1-(二氟甲氧基)-4-(2-硝基乙烯基)苯

[化学式 101]

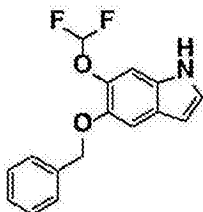


将生产实例19-2中所述的3-(苄氧基)-4-(二氟甲氧基)苯甲醛(3.94g,14.2mmol)溶解于乙酸(11mL)中,然后在室温下在氮气氛下添加乙酸铵(1.27g,16.4mmol)和硝基甲烷(1.9mL,35.1mmol),并且将该混合物加热并在130℃下搅拌2小时。将该混合物冷却至室温,并且然后加热并在130℃下再搅拌1小时。通过过滤收集沉淀物,并用乙酸和乙醇的一种液体混合物进行洗涤以获得该标题化合物(2.36g,52%)。将该滤液溶解于二氯甲烷中,将所得物用硅胶柱色谱法(正庚烷:乙酸乙酯=19:1-4:1)进行纯化,并且然后在真空下浓缩目标馏分。将沉淀物用乙醇进行洗涤以获得该标题化合物(406mg,8.9%)。 $^1\text{H-NMR}$ 谱(CDCl_3) δ (ppm): 5.18(2H, s), 6.65(1H, t, $J = 74.3\text{Hz}$), 7.12-7.19(2H, m), 7.21-7.29(1H, m), 7.32-7.45(5H, m), 7.48(1H, d, $J = 13.9\text{Hz}$), 7.92(1H, d, $J = 13.9\text{Hz}$)。

[0209] [生产实例 19-4]

5-(苄氧基)-6-(二氟甲氧基)-1H-吡啶

[化学式 102]



在室温下,将发烟硝酸 (6.0mL, 133mmol) 缓慢添加至生产实例 19-3 中所述 (E)-2-(苄氧基)-3-(二氟甲氧基)-4-(2-硝基乙烯基)苯 (2.77g, 8.61mmol) 和乙酸 (36mL) 在冰浴中的一种混合物中,并且将该混合物搅拌 7.5 小时。将该反应混合物的一部分加热并在 50℃ 下搅拌 30 分钟,然后在 70℃ 下搅拌 40 分钟,并且然后在 75℃ 下搅拌 165 分钟。将该反应混合物的一部分倾倒入冰上并将所得物用乙酸乙酯稀释用于分段。将有机层用水和饱和盐溶液进行洗涤并经无水硫酸镁干燥,并且然后将溶剂蒸发。将该残余物溶解于二氯甲烷中,并将所得物用硅胶柱色谱法 (正庚烷:乙酸乙酯=17:3-3:1) 进行纯化,然后在真空下浓缩目标馏分,并且然后通过过滤收集残余物并用二乙醚进行洗涤以获得一种粗产物 (23.6mg)。将剩下的反应混合物加热并在 65℃ 下搅拌 3 小时,然后将所得物倾倒入冰上,并且然后通过过滤收集沉淀物,并用乙酸和乙醇的一种液体混合物进行洗涤以获得一种粗产物 B (603mg)。向滤液中添加乙酸乙酯用于分段。将有机层用水和饱和盐溶液进行洗涤,经无水硫酸镁干燥,并且过滤,并且然后将溶剂蒸发。将该残余物溶解于二氯甲烷中,并将所得物用硅胶柱色谱法 (正庚烷:乙酸乙酯=9:1-3:1) 进行纯化,然后在真空下浓缩目标馏分,向残余物中添加二乙醚,并且通过过滤收集沉淀物以获得一种粗产物 C (73.3mg)。

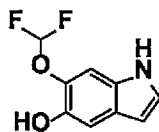
将粗产物 A、B 和 C (550mg) 悬浮于乙醇 (5.5mL)、乙酸 (5.5mL)、和水 (676 μ L) 中,然后在氮气氛下添加铁粉 (419mg, 7.51mmol), 并且将该混合物加热并在 70℃ 下搅拌 1 小时。将该反应混合物冷却至室温,并添加乙酸乙酯和一种二亚硫酸钠水溶液用于分段。将有机层用水和饱和盐溶液进行洗涤,经无水硫酸镁干燥,并且过滤,并且然后将溶剂蒸发。将该残余物溶解于二氯甲烷中,将所得物用 NH 硅胶柱色谱法 (正庚烷:乙酸乙酯=9:1-3:2) 进行纯化,并且然后在真空下浓缩目标馏分以获得该标题化合物 (245mg, 13%)。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CDCl_3) δ (ppm): 5.15 (2H, s), 6.45-6.49 (1H, m), 6.58 (1H, t, $J = 76.0\text{Hz}$), 7.19-7.22 (1H, m), 7.23 (1H, s), 7.24-7.27 (1H, m), 7.29-7.43 (3H, m), 7.44-7.50 (2H, m), 8.12 (1H, brs)。

[0210] [生产实例 19-5]

6-(二氟甲氧基)-1H-吡啶-5-醇

[化学式 103]



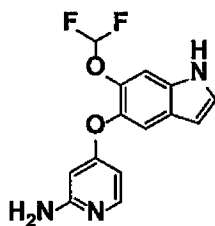
将生产实例 19-4 中所述的 5-(苄氧基)-6-(二氟甲氧基)-1H-吡啶 (245mg, 0.847mmol) 溶解于乙醇 (8.0mL) 中,然后在室温下添加 10% 钨-碳 (含水量, 50%) (90mg), 并且将该混合物在氢气氛下搅拌 75 分钟。将该反应混合物用乙酸乙酯稀释并且用硅藻土将该催化剂过滤掉。将该滤液在真空下进行浓缩,并且然后用硅胶 (乙酸乙酯) 过滤。在真空下浓缩目标馏分以定量地获得该标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CDCl_3) δ (ppm): 5.15 (1H, s), 6.41-6.49 (1H, m), 6.53 (1H, t, $J = 74.1\text{Hz}$), 7.15-7.24 (3H, m), 8.06 (1H, brs)。

[0211] [生产实例 19-6]

4-((6-(二氟甲氧基)-1H-吡啶-5-基)氧基)吡啶-2-胺

[化学式 104]



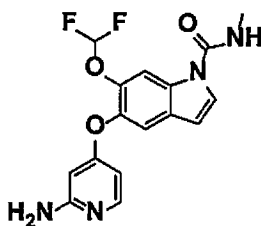
在氮气氛下,将生产实例 19-5 中所述的 6-(二氟甲氧基)-1H-吡啶-5-醇 (35.1mg, 0.176mmol)、生产实例 1-5 中所述的 N-(4-氯吡啶-2-基)乙酰胺 (89.0mg, 0.522mmol)、以及叔丁醇钾 (44.0mg, 0.392mmol) 溶解于二甲亚砜 (500 μ L) 中,并将该混合物加热并在 160℃ 下搅拌 80 分钟。将反应液体冷却至室温,并添加水和乙酸乙酯用于分段。将有机层用饱和盐溶液进行洗涤,经无水硫酸钠进行干燥并且然后过滤,并且然后将该滤液在真空下进行浓缩。将该残余物溶解于二氯甲烷中,将所得物用 NH 硅胶柱色谱法 (正庚烷:乙酸乙酯=1:1-0:1-乙酸乙酯:甲醇=99:1-9:1) 进行纯化,然后在真空下浓缩目标馏分以获得一种粗产物 (12.5mg)。

将该粗产物 (12.5mg) 溶解于甲醇 (500 μ L) 中,在室温下在氮气氛下添加 28% 甲醇钠 (39 μ L, 0.382mmol), 并且将该混合物加热并在 65℃ 下搅拌 1 小时。将该混合物冷却至室温,添加 28% 甲醇钠 (39 μ L, 0.382mmol), 并将该混合物加热并在 65℃ 下搅拌 2.5 小时。向该反应混合物中添加水和乙酸乙酯用于分段。将有机层用饱和盐溶液进行洗涤,并且然后经无水硫酸钠进行干燥。将干燥剂过滤掉,并且将所得物在真空下进行浓缩。将该残余物溶解于二氯甲烷中,将所得物用 NH 硅胶柱色谱法 (正庚烷:乙酸乙酯=1:1-0:1-乙酸乙酯:甲醇=97:3-9:1) 进行纯化,并且然后在真空下浓缩目标馏分以获得该标题化合物 (4.4mg, 8.6%)。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CDCl_3) δ (ppm) : 4.48 (2H, brs), 5.91 (1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 6.28 (1H, dd, $J = 5.9, 1.8\text{Hz}$), 6.45 (1H, t, $J = 74.5\text{Hz}$), 6.52-6.58 (1H, m), 7.30 (1H, t, $J = 2.9\text{Hz}$), 7.36 (1H, s), 7.41 (1H, s), 7.90 (1H, d, $J = 5.9\text{Hz}$), 8.35 (1H, brs)。

[0212] [生产实例 19-7]

5-((2-氨基吡啶-4-基)氧基)-6-(二氟甲氧基)-N-甲基-1H-吡啶-1-甲酰胺
[化学式 105]



将生产实例 19-6 中所述的 4-((6-(二氟甲氧基)-1H-吡啶-5-基)氧基)吡啶-2-胺 (4.4mg, 0.015mmol) 溶解于 N,N-二甲基甲酰胺 (500 μ L) 中,然后在 0℃ 下在氮气氛下添加 50%-72% 油状氢化钠 (4.1mg), 并且将该混合物在室温下搅拌 30 分钟。将该混合物再次冷却至 0℃, 并添加在生产实例 1-7 中所述的苯基氨基甲酸甲酯 (16.4mg, 0.108mmol), 并且将该混合物在室温下搅拌 50 分钟。向该反应混合物中添加水和乙酸乙酯用于分段。将有机层用饱和盐溶液进行洗涤,然后经无水硫酸钠进行干燥并且过滤,并且然后将该滤液在真空下进行浓缩。将该残余物溶解于二氯甲烷中,将所得物用 NH 硅胶柱色谱法 (正庚烷:

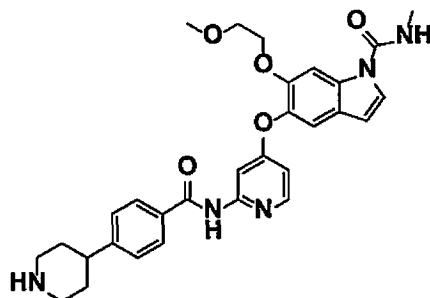
乙酸乙酯 = 1 : 1-0 : 1- 乙酸乙酯 : 甲醇 = 99 : 1-9 : 1) 进行纯化, 并且然后在真空下浓缩目标馏分以获得该标题化合物 (4.3mg, 82%)。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CDCl_3) δ (ppm) : 3.08 (3H, d, $J = 4.8\text{Hz}$), 4.44 (2H, brs), 5.49 (1H, brs), 5.91 (1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 6.26 (1H, dd, $J = 6.2, 2.2\text{Hz}$), 6.50 (1H, t, $J = 74.0\text{Hz}$), 6.61 (1H, d, $J = 3.7\text{Hz}$), 7.35 (1H, s), 7.41 (1H, d, $J = 3.7\text{Hz}$), 7.92 (1H, d, $J = 5.9\text{Hz}$), 8.23 (1H, s)。

[0213] [实例 20]

6-(2-甲氧基乙氧基)-N-甲基-5-((2-(4-(哌啶-4-基)苯甲酰胺)吡啶-4-基)氧基)-1H-吡啶-1-甲酰胺

[化学式 106]



将苯并三唑 (609mg, 5.11mmol) 溶解于二氯甲烷 (25mL) 中, 在室温下在氮气氛下添加亚硫酰氯 (373 μL , 5.11mmol), 并且将该混合物搅拌 5 分钟。在室温下向该反应混合物中添加在生产实例 1-12 中所述的 4-(1-(叔-丁氧基羰基)哌啶-4-基)苯甲酸 (1.3g, 4.26mmol), 并且将该混合物搅拌 30 分钟。将该反应混合物通过一个整个地被无水硫酸钠覆盖的玻璃滤器过滤并且将该无水硫酸钠用二氯甲烷洗涤, 在 0℃ 下经 5 分钟将该滤液添加至在生产实例 20-7 中所述的 5-((2-氨基吡啶-4-基)氧基)-6-(2-甲氧基乙氧基)-N-甲基-1H-吡啶-1-甲酰胺 (0.95g, 2.67mmol)、三乙胺 (1.86mL, 13.3mmol)、以及 4-二甲基氨基吡啶 (16mg, 0.133mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (3mL) 和二氯甲烷 (20mL) 中的一种混合物中, 并且将该混合物用二氯甲烷 (10mL) 进行漂洗, 并且然后在相同温度下搅拌 5 分钟。将该混合物在室温下搅拌 2 小时, 然后添加 40% 甲胺水溶液 (2.3mL, 26.7mmol), 并且然后将该混合物在室温下搅拌 1.5 小时。向该反应混合物中添加饱和碳酸氢钠水溶液用于分段, 并将水层用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥。将干燥剂过滤掉, 然后将该滤液在真空下进行浓缩, 并且将所得物用硅胶柱色谱法 (正庚烷 : 乙酸乙酯 = 1 : 1-0 : 1- 乙酸乙酯 : 甲醇 = 49 : 1-23 : 2) 进行纯化以获得一种粗产物 (1.11g)。

将该粗产物 (1.11g) 溶解于二氯甲烷 (50mL) 中, 并且在室温下添加三氟乙酸 (5.0mL)。将该混合物在室温下搅拌 30 分钟, 然后将所得物在真空下浓缩, 并且然后将该残余物溶解于二氯甲烷和三乙胺中, 并将所得物在真空下进行浓缩。将该残余物用 NH 硅胶柱色谱法 (乙酸乙酯 : 甲醇 = 1 : 0-22 : 3) 进行纯化以获得该标题化合物 (829mg, 57%)。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (500MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.59-1.69 (2H, m), 1.83 (2H, d, $J = 14.1\text{Hz}$), 2.68 (1H, tt, $J = 12.0, 3.6\text{Hz}$), 2.75 (2H, td, $J = 12.2, 2.4\text{Hz}$), 3.04 (3H, d, $J = 4.9\text{Hz}$), 3.17-3.23 (2H, m), 3.26 (3H, s), 3.55-3.61 (2H, m), 4.15-4.21 (2H, m), 5.57-5.65 (1H, m), 6.53 (1H, d, $J = 3.4\text{Hz}$), 6.62 (1H, dd, $J = 5.8, 2.4\text{Hz}$), 7.25 (1H, d, $J = 3.9\text{Hz}$), 7.30-7.34 (3H, m), 7.77-7.82 (2H, m), 7.91 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 8.02 (1H, s), 8.10 (1H, d, J

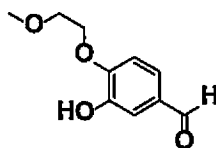
= 5.9Hz), 8.50 (1H, brs)。

[0214] 通过以下方法合成起始物质 5-((2-氨基吡啶-4-基)氧基)-6-(2-甲氧基乙氧基)-N-甲基-1H-吡唑-1-甲酰胺。

[0215] [生产实例 20-1]

3-羟基-4-(2-甲氧基乙氧基)苯甲醛

[化学式 107]



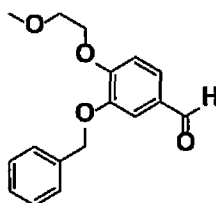
将可商购的 3,4-二羟基苯甲醛 (39.3g, 285mmol) 和碳酸钠 (45.2g, 427mmol) 溶解于 N,N-二甲基甲酰胺 (400mL) 中, 然后在室温下在氮气氛围下添加可商购的 2-溴乙基甲基醚 (26.7mL, 285mmol), 并且将该混合物搅拌 5 天。将该混合物冷却至 0℃, 并且然后添加 2M 盐酸、乙酸乙酯和水用于分段。将水层用乙酸乙酯萃取, 然后将合并的有机层用一种饱和盐溶液洗涤, 并经无水硫酸镁进行干燥, 并且然后过滤。将溶剂蒸发, 添加二氯甲烷, 通过过滤分离沉淀物, 并且然后将所得滤液用硅胶柱色谱法 (正庚烷: 乙酸乙酯 = 17 : 3-1 : 1) 进行纯化。在真空下浓缩目标馏分以获得该标题化合物 (12.9g, 23%)。

¹H-NMR 谱 (CDCl₃) δ (ppm) : 3.47 (3H, s), 3.76-3.80 (2H, m), 4.25-4.29 (2H, m), 6.40 (1H, brs), 7.01 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.41 (1H, dd, J = 8.2, 2.0Hz), 7.45 (1H, d, J = 1.8Hz), 9.85 (1H, s)。

[0216] [生产实例 20-2]

3-(苄氧基)-4-(2-甲氧基乙氧基)苯甲醛

[化学式 108]



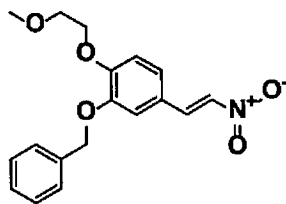
在室温下在氮气氛围下, 将碳酸钾 (11.8g, 85.7mmol) 和苄基氯 (10mL, 86.9mmol) 添加至生产实例 20-1 中所述的 3-羟基-4-(2-甲氧基乙氧基)苯甲醛 (12.9g, 65.9mmol) 在乙醇 (130mL) 中的液体混合物中, 并将该混合物加热并在 90℃ 下搅拌 2 小时。将该混合物冷却至 0℃, 并且然后添加 2M 盐酸、乙酸乙酯和水用于分段。将有机层用饱和盐溶液进行洗涤, 经无水硫酸镁进行干燥并且然后过滤。将溶剂蒸发, 并且将所得残余物用硅胶柱色谱法 (正庚烷: 乙酸乙酯 = 9 : 1-1 : 1) 进行纯化。在真空下浓缩目标馏分以获得该标题化合物 (17.6g, 93%)。

¹H-NMR 谱 (CDCl₃) δ (ppm) : 3.46 (3H, s), 3.79-3.85 (2H, m), 4.24-4.30 (2H, m), 5.18 (2H, s), 7.03 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.29-7.35 (1H, m), 7.35-7.41 (2H, m), 7.43-7.50 (4H, m), 9.82 (1H, s)。

[0217] [生产实例 20-3]

(E)-2-(苄氧基)-1-(2-甲氧基乙氧基)-4-(2-硝基乙烯基)苯

[化学式 109]



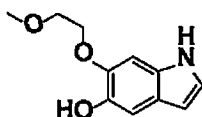
将生产实例 20-2 中所述的 3-(苄氧基)-4-(2-甲氧基乙氧基)苯甲醛 (17.6g, 61.5mmol) 溶解于乙酸 (49.3mL) 中, 然后在室温下在氮气氛围下添加乙酸铵 (5.69g, 73.8mmol) 和硝基甲烷 (8.32mL, 154mmol), 并且将该混合物加热并在 130℃ 下搅拌 2 小时。将该混合物冷却至室温, 并且然后通过过滤收集沉淀物, 并用乙醇进行洗涤以定量地获得该标题化合物。

¹H-NMR 谱 (CDCl₃) δ (ppm) : 3.46 (3H, s), 3.78-3.84 (2H, m), 4.21-4.27 (2H, m), 5.16 (2H, s), 6.97 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.06 (1H, d, J = 1.8Hz), 7.16 (1H, dd, J = 8.4, 2.2Hz), 7.30-7.48 (6H, m), 7.91 (1H, d, J = 13.5Hz)。

[0218] [生产实例 20-4]

6-(2-甲氧基乙氧基)-1H-吡啶-5-醇

[化学式 110]



在 25℃ 下, 将 69% 硝酸 (15mL, 233mmol) 添加至生产实例 20-3 中所述 (E)-2-(苄氧基)-1-(2-甲氧基乙氧基)-4-(2-硝基乙烯基) 苯 (20.2g, 61.5mmol) 和乙酸 (120mL) 的一种混合物中, 并且将该混合物在室温下搅拌 6 小时。将该反应混合物倾倒入冰上, 并通过对过滤收集沉淀物, 并且然后用水进行洗涤以获得一种粗产物 (23.0g)。

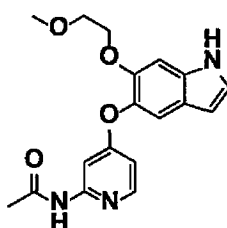
将该粗产物 (23.0g) 悬浮于甲醇 (500mL) 中, 然后在室温下添加 10% 钨-碳 (含水量, 50%) (8g), 并且将该混合物在氢气氛围下搅拌 6 小时。用硅藻土将该催化剂过滤掉, 将该滤液在真空下进行浓缩, 并且将所得物用硅胶柱色谱法 (正庚烷: 乙酸乙酯 = 2 : 1-1 : 1) 进行纯化。在真空下浓缩目标馏分以获得该标题化合物 (3.94g, 31%)。

¹H-NMR 谱 (CDCl₃) δ (ppm) : 3.48 (3H, s), 3.69-3.78 (2H, m), 4.16-4.23 (2H, m), 6.24 (1H, s), 6.41 (1H, ddd, J = 3.1, 2.1, 0.8Hz), 6.97 (1H, s), 7.10 (1H, dd, J = 3.2, 2.5Hz), 7.15 (1H, s), 7.94 (1H, brs)。

[0219] [生产实例 20-5]

N-(4-((6-(2-甲氧基乙氧基)-1H-吡啶-5-基)氧基)吡啶-2-基)乙酰胺

[化学式 111]



将生产实例 20-4 中所述的 6-(2-甲氧基乙氧基)-1H-吡啶-5-醇 (3.94g, 19.0mmol)

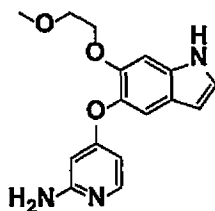
和生产实例 1-5 中所述的 N-(4-氯吡啶-2-基)乙酰胺 (3.25g, 19.0mmol) 溶解于二甲亚砜 (25mL) 中, 然后在室温下添加 97%叔丁醇钾 (2.20g, 19.0mmol), 并将该混合物加热并在 150℃下搅拌 13 小时。在室温下向该反应液体中添加水和乙酸乙酯用于分段。将水层用乙酸乙酯萃取三次, 并且将合并的有机层用水洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥。将干燥剂过滤掉, 并将该滤液在真空下进行浓缩, 并且然后将所得物用 NH 硅胶柱色谱法 (正庚烷: 乙酸乙酯 = 2 : 3-0 : 1- 乙酸乙酯: 甲醇 = 49 : 1-9 : 1) 进行纯化。在真空下浓缩目标馏分以获得该标题化合物 (3.45g, 53%)。

¹H-NMR 谱 (500MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 2.13 (3H, s), 3.27 (3H, s), 3.54-3.58 (2H, m), 4.07-4.11 (2H, m), 6.46-6.50 (1H, m), 6.54 (1H, dd, J = 5.8, 1.9Hz), 7.05 (1H, s), 7.14-7.17 (1H, m), 7.36 (1H, s), 7.75 (1H, brs), 8.02 (1H, d, J = 5.8Hz), 8.10 (1H, brs), 8.19 (1H, brs)。

[0220] [生产实例 20-6]

4-((6-(2-甲氧基乙氧基)-1H-吡啶-5-基)氧基)吡啶-2-胺

[化学式 112]



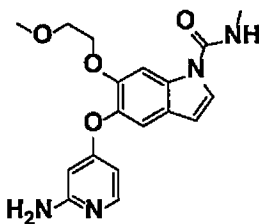
将生产实例 20-5 中所述的 N-(4-((6-(2-甲氧基乙氧基)-1H-吡啶-5-基)氧基)吡啶-2-基)乙酰胺 (3.45g, 10.1mmol) 溶解于甲醇 (50mL) 中, 在室温下添加 2M 氢氧化钠溶液 (50mL), 并且将该混合物加热并在 70℃下搅拌 3 小时。向该反应混合物中添加水和乙酸乙酯用于分段。将水层用乙酸乙酯萃取三次, 并将合并的有机层经无水硫酸钠干燥。将干燥剂过滤掉, 并将该滤液在真空下进行浓缩, 并且将所得物用 NH 硅胶柱色谱法 (正庚烷: 乙酸乙酯 = 3 : 7-0 : 1- 乙酸乙酯: 甲醇 = 49 : 1-24 : 1) 进行纯化。在真空下将目标馏分和混合馏分各自分别进行浓缩, 将混合馏分用硅胶柱色谱法 (乙酸乙酯: 甲醇 = 1 : 0-9 : 1) 再次进行纯化, 并且然后将所得物与上述目标馏分进行合并以获得该标题化合物 (2.60g, 86%)。

¹H-NMR 谱 (500MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 3.31 (3H, s), 3.58-3.63 (2H, m), 4.08-4.11 (2H, m), 4.28 (2H, brs), 5.90 (1H, d, J = 2.4Hz), 6.29 (1H, dd, J = 6.1, 2.2Hz), 6.44-6.52 (1H, m), 7.06 (1H, s), 7.15-7.20 (1H, m), 7.34 (1H, s), 7.88 (1H, d, J = 5.8Hz), 8.22 (1H, brs)。

[0221] [生产实例 20-7]

5-((2-氨基吡啶-4-基)氧基)-6-(2-甲氧基乙氧基)-N-甲基-1H-吡啶-1-甲酰胺

[化学式 113]



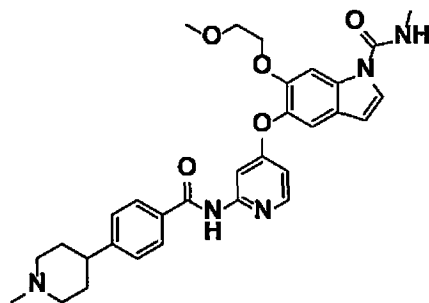
将生产实例 20-6 中所述的 4-((6-(2-甲氧基乙氧基)-1H-吡啶-5-基)氧基)吡啶-2-胺 (2.60g, 8.67mmol) 溶解于 N,N-二甲基甲酰胺 (50mL) 中, 然后在室温下在氮气氛下添加 50% -72% 油状氢化钠 (499mg)。添加在生产实例 1-7 中所述的苯基氨基甲酸甲酯 (1.97g, 13.0mmol), 并且将该混合物在室温下搅拌 1 小时。将该反应混合物冷却至 0℃, 并添加乙酸乙酯和水用于分段。将水层用乙酸乙酯萃取两次, 向水层添加氯化钠水, 并且将所得物用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥。将干燥剂过滤掉, 并将该滤液在真空下进行浓缩, 并且然后将所得物用 NH 硅胶柱色谱法 (正庚烷: 乙酸乙酯 = 1 : 4-0 : 1-乙酸乙酯: 甲醇 = 49 : 1-24 : 1) 进行纯化。在真空下将目标馏分进行浓缩并且添加乙酸乙酯, 并通过过滤收集沉淀物, 并进行洗涤以获得该标题化合物 (2.23g, 72%)。

¹H-NMR 谱 (500MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.06 (3H, d, J = 4.9Hz), 3.29 (3H, s), 3.59-3.63 (2H, m), 4.14-4.17 (2H, m), 4.30 (2H, brs), 5.52-5.59 (1H, m), 5.89 (1H, d, J = 2.4Hz), 6.27 (1H, dd, J = 5.8, 1.9Hz), 6.55 (1H, d, J = 3.9Hz), 7.27-7.29 (2H, m), 7.89 (1H, d, J = 5.9Hz), 7.99 (1H, s)。

[0222] [实例 21]

6-(2-甲氧基乙氧基)-N-甲基-5-((2-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯甲酰胺)吡啶-4-基)氧基)-1H-吡啶-1-甲酰胺

[化学式 114]



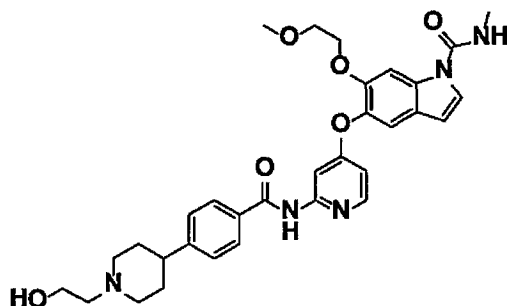
在室温下将 35% 甲醛水溶液 (186 μL, 2.36mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (200mg, 0.946mmol) 添加至实例 20 中所述的 6-(2-甲氧基乙氧基)-N-甲基-5-((2-(4-(哌啶-4-基)苯甲酰胺)吡啶-4-基)氧基)-1H-吡啶-1-甲酰胺 (257mg, 0.473mmol) 和四氢呋喃 (30mL) 的一种混合物中, 并将该混合物在室温下搅拌 3 分钟。向该反应混合物中添加乙酸 (54 μL, 0.946mmol), 并将该混合物在室温下搅拌 3 小时。向该反应混合物中添加饱和的碳酸氢钠水溶液和乙酸乙酯用于分段。将水层用乙酸乙酯萃取三次, 并且将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并过滤。将溶剂蒸发, 并且将所得残余物用 NH 硅胶柱色谱法 (乙酸乙酯: 甲醇 = 1 : 0-23 : 2) 进行纯化。在真空下浓缩目标馏分以定量地获得该标题化合物。

¹H-NMR 谱 (500MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.75-1.88 (4H, m), 2.02-2.11 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.49-2.59 (1H, m), 2.99 (2H, d, J = 11.2Hz), 3.05 (3H, d, J = 4.9Hz), 3.26 (3H, s), 3.56-3.60 (2H, m), 4.15-4.21 (2H, m), 5.52-5.58 (1H, m), 6.54 (1H, d, J = 3.9Hz), 6.61 (1H, dd, J = 5.8, 2.4Hz), 7.25-7.27 (1H, m), 7.30-7.34 (3H, m), 7.79 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.91 (1H, d, J = 2.4Hz), 8.01 (1H, s), 8.09 (1H, d, J = 5.8Hz), 8.48 (1H, brs)。

[0223] [实例 22]

5-((2-(4-(1-(2-羟乙基)哌啶-4-基)苯甲酰胺)吡啶-4-基)氧基)-6-(2-甲氧基乙氧基)-N-甲基-1H-吡唑-1-甲酰胺

[化学式 115]



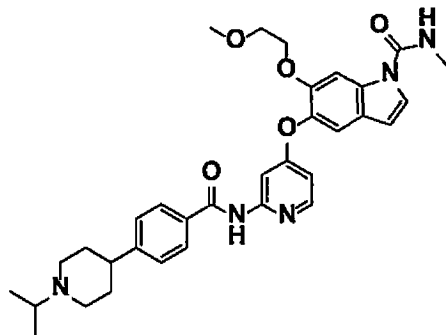
在室温下将三乙酰氧基硼氢化钠 (286mg, 1.35mmol) 和可商购的 2-羟乙醛 (86.1mg, 1.43mmol) 添加至实例 20 中所述的 6-(2-甲氧基乙氧基)-N-甲基-5-((2-(4-(哌啶-4-基)苯甲酰胺)吡啶-4-基)氧基)-1H-吡唑-1-甲酰胺 (250mg, 0.46mmol) 和四氢呋喃 (10mL) 的一种混合物中, 并将该混合物在室温下搅拌 3 小时 45 分钟。向该反应混合物中添加饱和的碳酸氢钠水溶液和乙酸乙酯用于分段。将水层用乙酸乙酯萃取, 并将合并的有机层用一种饱和盐溶液洗涤, 然后经无水硫酸钠进行干燥, 并且然后过滤。将溶剂蒸发, 并且将所得残余物用 NH 硅胶柱色谱法 (乙酸乙酯: 甲醇 = 1 : 0-97 : 3-9 : 1) 进行纯化。在真空下将目标馏分进行浓缩, 并且然后通过过滤收集沉淀物, 并用二乙醚和正己烷的一种液体混合物进行洗涤以获得该标题化合物 (236mg, 87%)。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CDCl_3) δ (ppm): 1.70-1.92 (4H, m), 2.14-2.25 (2H, m), 2.53-2.64 (3H, m), 3.01-3.08 (5H, m), 3.26 (3H, s), 3.56-3.60 (2H, m), 3.63 (2H, t, $J = 5.4\text{Hz}$), 4.15-4.20 (2H, m), 5.50-5.59 (1H, m), 6.54 (1H, d, $J = 3.7\text{Hz}$), 6.61 (1H, dd, $J = 5.7, 2.4\text{Hz}$), 7.24-7.28 (1H, m), 7.30-7.35 (3H, m), 7.80 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.91 (1H, d, $J = 2.2\text{Hz}$), 8.01 (1H, s), 8.09 (1H, d, $J = 5.9\text{Hz}$), 8.50 (1H, brs)。

[0224] [实例 23]

5-((2-(4-(1-异丙基哌啶-4-基)苯甲酰胺)吡啶-4-基)氧基)-6-(2-甲氧基乙氧基)-N-甲基-1H-吡唑-1-甲酰胺

[化学式 116]



在室温下将丙酮 (54 μL , 0.736mmol)、三乙酰氧基硼氢化钠 (62.4mg, 0.294mmol)、以及乙酸 (17 μL , 0.294mmol) 添加至实例 20 中所述的 6-(2-甲氧基乙氧基)-N-甲基-5-((2-(4-(哌啶-4-基)苯甲酰胺)吡啶-4-基)氧基)-1H-吡唑-1-甲酰胺 (20mg,

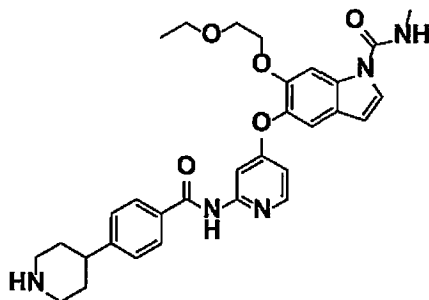
0.037mmol) 在四氢呋喃 (3mL) 中的溶液中。将该反应液体在相同温度下搅拌过夜。在室温下向该反应液体中添加饱和的碳酸氢钠水溶液和乙酸乙酯用于分段。将有机层用饱和盐溶液进行洗涤, 并且然后经无水硫酸钠进行干燥。通过过滤分离干燥剂并且然后将所得物在真空下进行浓缩。将该残余物用 NH 硅胶柱色谱法 (乙酸乙酯) 进行纯化以获得该标题化合物 (6.6mg, 31%)。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (DMSO-d_6) δ (ppm): 0.99 (6H, d, $J = 6.6\text{Hz}$), 1.54-1.68 (2H, m), 1.70-1.81 (2H, m), 2.16-2.26 (2H, m), 2.44-2.57 (1H, m), 2.66-2.76 (1H, m), 2.82-2.91 (5H, m), 3.12 (3H, s), 3.45-3.52 (2H, m), 4.05-4.13 (2H, m), 6.63 (1H, d, $J = 3.7\text{Hz}$), 6.67 (1H, dd, $J = 5.7, 2.4\text{Hz}$), 7.33 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.45 (1H, s), 7.69 (1H, d, $J = 2.6\text{Hz}$), 7.78 (1H, d, $J = 4.0\text{Hz}$), 7.89 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 8.08 (1H, s), 8.14-8.21 (2H, m), 10.64 (1H, s)。

[0225] [实例 24]

6-(2-乙氧基乙氧基)-N-甲基-5-((2-(4-(哌啶-4-基)苯甲酰胺)吡啶-4-基)氧基)-1H-吡啶-1-甲酰胺

[化学式 117]



在室温下将三氟乙酸 (1.79mL, 23.2mmol) 添加至生产实例 24-9 中所述的 4-(4-((4-((6-(2-乙氧基乙氧基)-1-(甲基氨基甲酰基)-1H-吡啶-5-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (382mg, 0.581mmol) 在二氯甲烷 (10mL) 中的溶液中。将该反应液体在相同温度下搅拌 1 小时。将该反应液体在真空下浓缩, 并去除三氟乙酸。将该残余物用二氯甲烷稀释, 并且然后添加三乙胺以中和三氟乙酸。将该溶液在真空下浓缩并且然后将该残余物用 NH 硅胶柱色谱法 (乙酸乙酯: 甲醇 = 49 : 1-17 : 3) 进行纯化以获得该标题化合物 (276mg, 85%)。

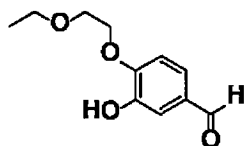
$^1\text{H-NMR}$ 谱 (DMSO-d_6) δ (ppm): 0.94 (3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.44-1.57 (2H, m), 1.63-1.72 (2H, m), 2.47-2.69 (3H, m), 2.85 (3H, d, $J = 4.4\text{Hz}$), 2.97-3.05 (2H, m), 3.29 (2H, q, $J = 7.0\text{Hz}$), 3.47-3.58 (2H, m), 4.04-4.13 (2H, m), 6.57-6.73 (2H, m), 7.31 (2H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.45 (1H, s), 7.70 (1H, d, $J = 2.2\text{Hz}$), 7.78 (1H, d, $J = 3.7\text{Hz}$), 7.90 (2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 8.08 (1H, s), 8.13-8.24 (2H, m), 10.64 (1H, s)。

[0226] 通过以下方法合成起始物质 4-(4-((4-((6-(2-乙氧基乙氧基)-1-(甲基氨基甲酰基)-1H-吡啶-5-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯。

[0227] [生产实例 24-1]

4-(2-乙氧基乙氧基)-3-羟基苯甲醛

[化学式 118]



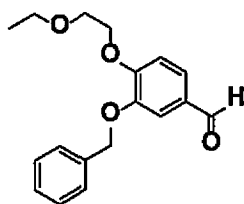
在室温下在氮气氛围下将可商购的 2-溴乙基乙醚 (33.8g, 221mmol) 添加至可商购的 3,4-二羟基苯甲醛 (30.5g, 221mmol) 和碳酸钠 (35.1g, 331mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (310mL) 中的溶液中。将该液体混合物在室温下搅拌 5 天。将该反应液体冷却至 0℃, 并且用 2M 盐酸、乙酸乙酯和水稀释。用乙酸乙酯萃取水层。将合并的有机层连续地用水和饱和盐溶液进行洗涤, 并且然后经无水硫酸镁进行干燥。通过过滤分离干燥剂并且然后将该滤液在真空下进行浓缩。通过过滤用二氯甲烷分离不溶物质, 并去除原料。将该滤液用硅胶柱色谱法 (正庚烷: 乙酸乙酯 = 17 : 3-1 : 1) 进行纯化以获得该标题化合物 (13.2g, 28%)。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CDCl_3) δ (ppm): 1.27 (3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 3.63 (2H, q, $J = 7.0\text{Hz}$), 3.80-3.85 (2H, m), 4.24-4.30 (2H, m), 6.65 (1H, s), 7.02 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.38-7.42 (1H, m), 7.45 (1H, d, $J = 2.2\text{Hz}$), 9.85 (1H, s)。

[0228] [生产实例 24-2]

3-(苄氧基)-4-(2-乙氧基乙氧基)苯甲醛

[化学式 119]



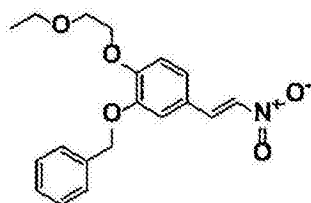
在室温下在氮气氛围下, 将碳酸钾 (11.3g, 81.5mmol) 和苄基氯 (9.5mL, 82.6mmol) 添加至生产实例 24-1 中所述的 4-(2-乙氧基乙氧基)-3-羟基苯甲醛 (13.2g, 62.7mmol) 在乙醇 (130mL) 中的溶液中。将该液体混合物在 90℃ 的热条件下搅拌 2 小时。将该反应液体冷却至 0℃, 并且然后用 2M 盐酸、乙酸乙酯和水稀释。将有机层用饱和盐溶液进行洗涤, 并且然后经无水硫酸镁进行干燥。通过过滤分离干燥剂并且将该滤液在真空下进行浓缩。将所得残余物溶解于二氯甲烷中, 并且将所得物用硅胶柱色谱法 (正庚烷: 乙酸乙酯 = 9 : 1-1 : 1) 进行纯化以获得该标题化合物 (13.5g, 72%)。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CDCl_3) δ (ppm): 1.22 (3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 3.63 (2H, q, $J = 7.0\text{Hz}$), 3.82-3.90 (2H, m), 4.23-4.30 (2H, m), 5.18 (2H, s), 7.03 (1H, d, $J = 7.7\text{Hz}$), 7.28-7.34 (1H, m), 7.35-7.42 (2H, m), 7.43-7.50 (4H, m), 9.82 (1H, s)。

[0229] [生产实例 24-3]

(E)-2-(苄氧基)-1-(2-乙氧基乙氧基)-4-(2-硝基乙烯基)苯

[化学式 120]



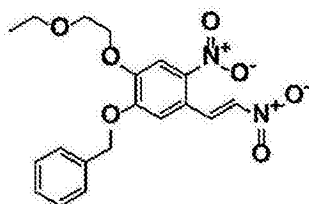
在室温下在氮气氛下,将乙酸铵 (4.16g,53.9mmol) 和硝基甲烷 (6.1mL,113mmol) 添加至生产实例 24-2 中所述的 3-(苄氧基)-4-(2-乙氧基乙氧基)苯甲醛 (13.5g,45.0mmol) 在乙酸 (36mL) 中的溶液中。将该液体混合物加热并在 130℃ 下回流搅拌 2 小时。允许该反应液体静置冷却至室温。通过过滤收集沉淀物,并用乙醇进行洗涤以定量地获得该标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CDCl_3) δ (ppm) :1.22 (3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 3.62 (2H, q, $J = 7.0\text{Hz}$), 3.82-3.88 (2H, m), 4.21-4.26 (2H, m), 5.16 (2H, s), 6.97 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.06 (1H, d, $J = 2.2\text{Hz}$), 7.16 (1H, dd, $J = 8.3, 2.1\text{Hz}$), 7.29-7.50 (6H, m), 7.91 (1H, d, $J = 13.6\text{Hz}$)。

[0230] [生产实例 24-4]

(E)-1-(苄氧基)-2-(2-乙氧基乙氧基)-4-硝基-5-(2-硝基乙烯基)苯

[化学式 121]

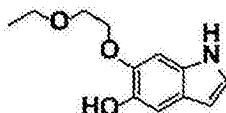


在 25℃ 下,将硝酸 (11mL,69%,171mmol) 添加至生产实例 24-3 中所述 (E)-2-(苄氧基)-1-(2-乙氧基乙氧基)-4-(2-硝基乙烯基)苯 (15.4g,44.9mmol) 和乙酸 (100mL) 的溶液中,并且将该混合物搅拌 6 小时。将该反应液体倾倒入冰上。使该悬浮液经受抽吸过滤,并将产物用水进行洗涤以定量地获得该标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CDCl_3) δ (ppm) :1.23 (3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 3.62 (2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.84-3.90 (2H, m), 4.29-4.34 (2H, m), 5.27 (2H, s), 6.93 (1H, s), 7.23 (1H, d, $J = 13.6\text{Hz}$), 7.35-7.50 (5H, m), 7.84 (1H, s), 8.57 (1H, d, $J = 13.5\text{Hz}$)。

[0231] [生产实例 24-5]6-(2-乙氧基乙氧基)-1H-吡啶-5-醇

[化学式 122]



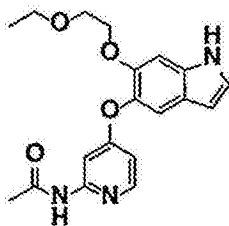
在室温下,将 10% 钯-碳 (含水量,50%) (6g) 添加至生产实例 24-4 中所述 (E)-1-(苄氧基)-2-(2-乙氧基乙氧基)-4-硝基-5-(2-硝基乙烯基)苯 (17.5g,44.9mmol) 在甲醇 (180mL) 中的溶液中。将该反应液体在室温下在氢气氛下进行搅拌。6 小时之后,用硅藻土将该催化剂过滤掉。将该滤液在真空下进行浓缩,并且然后将该残余物用硅胶柱色谱法 (正庚烷:乙酸乙酯 = 2 : 1-1 : 1) 进行纯化以获得该标题化合物 (3.28g,33%)。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CDCl_3) δ (ppm) :1.29 (3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 3.63 (2H, q, $J = 7.0\text{Hz}$), 3.73-3.80 (2H, m), 4.16-4.24 (2H, m), 6.41 (1H, td, $J = 2.1, 1.1\text{Hz}$), 6.46 (1H, s), 6.99 (1H, s), 7.10 (1H, dd, $J = 3.1, 2.4\text{Hz}$), 7.15 (1H, s), 7.93 (1H, brs)。

[0232] [生产实例 24-6]

N-(4-((6-(2-乙氧基乙氧基)-1H-吡啶-5-基)氧基)吡啶-2-基)乙酰胺

[化学式 123]



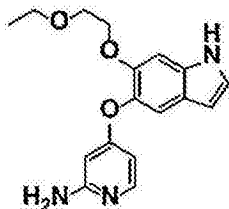
在室温下在氮气氛围下,将二甲亚砜 (20mL) 添加至生产实例 24-5 中所述的 6-(2-乙氧基乙氧基)-1H-吡啶-5-醇 (3.28g, 14.8mmol)、生产实例 1-5 中所述的 N-(4-氯吡啶-2-基)乙酰胺 (2.78g, 16.3mmol)、以及叔丁醇钾 (1.83g, 16.3mmol) 的混合物中。将该液体混合物在 150℃ 搅拌过夜。允许该反应液体静置冷却至室温,并且然后用水和乙酸乙酯稀释。将有机层用饱和盐溶液进行洗涤,并经无水硫酸钠进行干燥,并且然后通过过滤分离干燥剂。在真空下浓缩滤液。将该残余物用硅胶柱色谱法 (正庚烷:乙酸乙酯=1:1-0:1-乙酸乙酯:甲醇=99:1-19:1) 进行纯化以获得该标题化合物 (2.5g, 48%)。

¹H-NMR 谱 (CDCl₃) δ (ppm): 1.09 (3H, t, J = 7.0Hz), 2.14 (3H, s), 3.41 (2H, q, J = 7.0Hz), 3.56-3.66 (2H, m), 4.05-4.13 (2H, m), 6.44-6.50 (1H, m), 6.53 (1H, dd, J = 5.9, 2.6Hz), 7.05 (1H, d, J = 0.7Hz), 7.16 (1H, dd, J = 3.3, 2.6Hz), 7.36 (1H, s), 7.75 (1H, brs), 8.01 (1H, d, J = 5.9Hz), 8.11 (1H, brs), 8.19 (1H, brs)。

[0233] [生产实例 24-7]

4-((6-(2-乙氧基乙氧基)-1H-吡啶-5-基)氧基)吡啶-2-胺

[化学式 124]



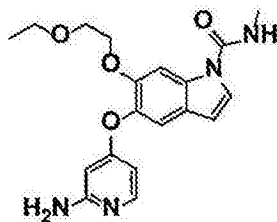
在室温下在氮气氛围下将 2M 氢氧化钠溶液 (20mL) 添加至生产实例 24-6 中所述的 N-(4-((6-(2-乙氧基乙氧基)-1H-吡啶-5-基)氧基)吡啶-2-基)乙酰胺 (2.5g, 7.04mmol) 在甲醇 (20mL) 中的溶液中,并且将该混合物加热并在 75℃ 回流下搅拌 2 小时。允许该反应液体静置冷却至室温,并且然后用乙酸乙酯和水稀释。将有机层用饱和盐溶液进行洗涤,并且然后经无水硫酸钠进行干燥。通过过滤分离干燥剂并且然后将该滤液在真空下进行浓缩。将所得残余物用硅胶柱色谱法 (正庚烷:乙酸乙酯=1:9-0:1-乙酸乙酯:甲醇=49:1-24:1) 进行纯化以获得该标题化合物 (1.92g, 87%)。

¹H-NMR 谱 (CDCl₃) δ (ppm): 1.12 (3H, t, J = 7.0Hz), 3.45 (2H, q, J = 7.2Hz), 3.60-3.72 (2H, m), 4.03-4.13 (2H, m), 4.29 (2H, s), 5.89 (1H, d, J = 1.8Hz), 6.29 (1H, dd, J = 6.2, 2.2Hz), 6.44-6.54 (1H, m), 7.05 (1H, s), 7.18 (1H, dd, J = 3.1, 2.4Hz), 7.34 (1H, s), 7.88 (1H, d, J = 5.9Hz), 8.25 (1H, brs)。

[0234] [生产实例 24-8]

5-((2-氨基吡啶-4-基)氧基)-6-(2-乙氧基乙氧基)-N-甲基-1H-吡啶-1-甲酰胺

[化学式 125]



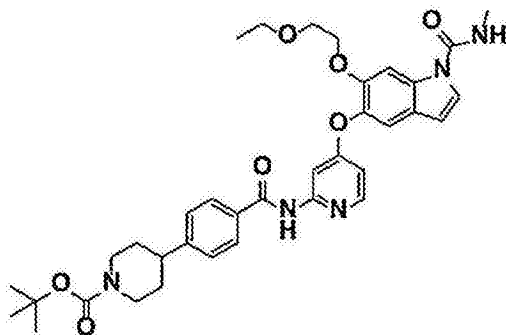
在 0℃ 下在氮气氛下,将 50% -72% 油状氢化钠 (265mg) 添加至生产实例 24-7 中所述的 4-((6-(2-乙氧基乙氧基)-1H-吡啶-5-基)氧基)吡啶-2-胺 (1.92g, 6.13mmol) 在 N, N-二甲基甲酰胺 (20mL) 中的溶液中。将该反应液体在相同温度下搅拌 10 分钟。向该反应液体中添加在生产实例 1-7 中所述的苯基氨基甲酸甲酯 (1.20g, 7.97mmol), 并且然后将该混合物升温至室温并搅拌 1 小时。向该反应液体中添加水和乙酸乙酯。将有机层连续地用水和饱和盐溶液进行洗涤, 并且然后经无水硫酸钠进行干燥。通过过滤分离干燥剂并且然后将该滤液在真空下进行浓缩。将该残余物用 NH 硅胶柱色谱法 (溶液: 正庚烷: 乙酸乙酯 = 9 : 1-0 : 1) 进行纯化以获得该标题化合物 (1.97g, 87%)。

¹H-NMR 谱 (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.01 (3H, t, J = 7.0Hz), 2.84 (3H, d, J = 4.4Hz), 3.37 (2H, q, J = 7.1Hz), 3.54-3.59 (2H, m), 4.02-4.10 (2H, m), 5.69 (1H, d, J = 2.2Hz), 5.77 (2H, s), 6.09 (1H, dd, J = 5.9, 2.2Hz), 6.60 (1H, d, J = 3.3Hz), 7.35 (1H, s), 7.71-7.77 (2H, m), 8.04 (1H, s), 8.09-8.17 (1H, m)。

[0235] [生产实例 24-9]

4-(4-((4-((6-(2-乙氧基乙氧基)-1-(甲基氨基甲酰基)-1H-吡啶-5-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[化学式 126]



在室温下在氮气氛下,将亚硫酸氯 (370 μL, 5.06mmol) 添加至苯并三唑 (603mg, 5.06mmol) 在二氯甲烷 (20mL) 中的溶液中。将该混合物在室温下搅拌 5 分钟, 然后添加在生产实例 1-12 中所述的 4-(1-(叔-丁氧基羰基)哌啶-4-基)苯甲酸 (1.03g, 3.38mmol), 并且将该混合物搅拌 1 小时。将该反应液体通过玻璃滤器上的无水硫酸钠过滤, 并将该无水硫酸钠用二氯甲烷洗涤。在 0℃ 下在氮气氛下,将三乙胺 (1.87mL, 13.5mmol)、4-二甲基氨基吡啶 (16.5mg, 0.135mmol)、和一种在生产实例 24-8 中所述的 5-((2-氨基吡啶-4-基)氧基)-6-(2-乙氧基乙氧基)-N-甲基-1H-吡啶-1-甲酰胺 (500mg, 1.35mmol) 在四氢呋喃 (5mL) 中的溶液连续地添加至所得滤液中, 并将该混合物在室温下搅拌 4 小时。向该反应液体中添加过量的甲胺, 并且然后将所得物用乙酸乙酯和水进行稀释用于分段。将有机层用饱和盐溶液进行洗涤, 并且然后经无水硫酸钠进行干燥, 并且通过过滤分离干燥剂。在真空下浓缩滤液。将所得残余物用 NH 硅胶柱色谱法 (正庚烷: 乙酸乙酯 = 2 : 3-0 : 1)

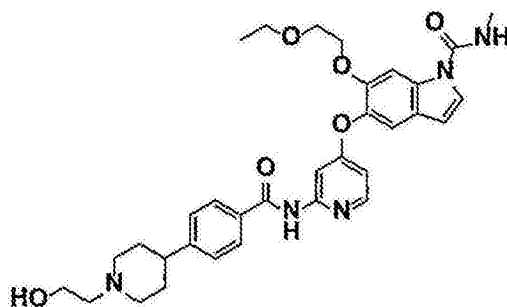
进行纯化以获得该标题化合物 (383mg, 43%)。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (DMSO-d_6) δ (ppm): 0.94 (3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 1.42 (9H, s), 1.43–1.60 (2H, m), 1.69–1.84 (2H, m), 2.75 (3H, brs), 2.85 (3H, d, $J = 4.4\text{Hz}$), 3.29 (2H, q, $J = 7.0\text{Hz}$), 3.47–3.58 (2H, m), 3.98–4.16 (4H, m), 6.56–6.71 (2H, m), 7.34 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.45 (1H, s), 7.70 (1H, d, $J = 2.6\text{Hz}$), 7.78 (1H, d, $J = 3.7\text{Hz}$), 7.90 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 8.08 (1H, s), 8.12–8.24 (2H, m), 10.66 (1H, s)。

[0236] [实例 25]

6-(2-乙氧基乙氧基)-5-((2-(4-(1-(2-羟乙基)哌啶-4-基)苯甲酰胺)吡啶-4-基)氧基)-N-甲基-1H-吡啶-1-甲酰胺

[化学式 127]



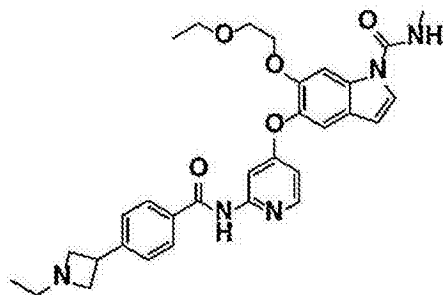
在室温下将可商购的 2-羟乙醛 (48.5mg, 0.807mmol)、三乙酰氧基硼氢化钠 (91mg, 0.43mmol)、和乙酸 (25 μL , 0.43mmol) 添加至实例 24 中所述的 6-(2-乙氧基乙氧基)-N-甲基-5-((2-(4-(哌啶-4-基)苯甲酰胺)吡啶-4-基)氧基)-1H-吡啶-1-甲酰胺 (30mg, 0.054mmol) 在四氢呋喃 (3mL) 中的悬浮液中。在室温下将该反应液体搅拌 2 小时。在室温下向该反应液体中添加饱和碳酸氢钠水溶液, 并将该混合物用乙酸乙酯进行稀释。将有机层用饱和盐溶液进行洗涤, 经无水硫酸钠进行干燥, 并将该溶剂在真空中进行浓缩。将所得残余物用 NH 硅胶柱色谱法 (乙酸乙酯) 进行纯化以获得该标题化合物 (20.1mg, 62%)。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CDCl_3) δ (ppm): 1.07 (3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.67–1.99 (4H, m), 2.20 (2H, td, $J = 11.7, 2.6\text{Hz}$), 2.53–2.66 (3H, m), 2.98–3.11 (5H, m), 3.40 (2H, q, $J = 7.0\text{Hz}$), 3.59–3.69 (4H, m), 4.16–4.20 (2H, m), 5.02 (1H, s), 5.69–5.80 (1H, m), 6.51 (1H, d, $J = 3.7\text{Hz}$), 6.62 (1H, dd, $J = 5.7, 2.4\text{Hz}$), 7.25 (1H, d, $J = 3.7\text{Hz}$), 7.28–7.36 (3H, m), 7.76–7.83 (2H, m), 7.91 (1H, d, $J = 2.6\text{Hz}$), 8.02 (1H, s), 8.09 (1H, d, $J = 5.9\text{Hz}$), 8.62 (1H, s)。

[0237] [实例 26]

6-(2-乙氧基乙氧基)-5-((2-(4-(1-乙基氮杂环丁烷-3-基)苯甲酰胺)吡啶-4-基)氧基)-N-甲基-1H-吡啶-1-甲酰胺

[化学式 128]



在室温下将三乙酰氧基硼氢化钠 (172mg, 0.812mmol) 和乙醛 (51.2mg, 1.16mmol) 添加至生产实例 26-6 中所述的 5-((2-(4-(氮杂环丁烷-3-基)苯甲酰胺)吡啶-4-基)氧基)-6-(2-乙氧基乙氧基)-N-甲基-1H-吡啶-1-甲酰胺 (215mg, 0.406mmol) 和四氢呋喃 (4.0mL) 的一种混合物中, 并将该混合物在室温下搅拌 1.5 小时。向该反应混合物中添加饱和的碳酸氢钠水溶液和乙酸乙酯用于分段。将有机层用饱和盐溶液进行洗涤, 然后经无水硫酸钠进行干燥并过滤。将溶剂蒸发, 并将所得残余物溶解于二氯甲烷中, 并且将所得物用 NH 硅胶柱色谱法 (正庚烷: 乙酸乙酯 = 2 : 3-0 : 1- 乙酸乙酯: 甲醇 = 99 : 1-19 : 1) 进行纯化。在真空下将目标馏分进行浓缩, 然后通过过滤收集残余物, 并用二乙醚进行洗涤以获得该标题化合物 (180mg, 79%)。

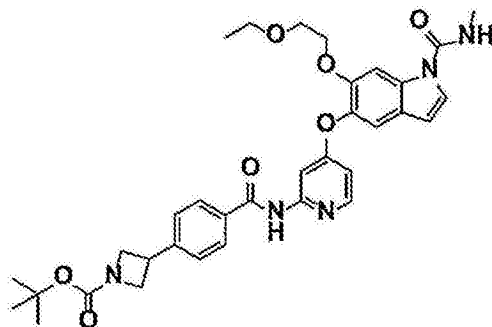
$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CDCl_3) δ (ppm) : 1.00 (3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 1.07 (3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 2.51 (2H, q, $J = 7.1\text{Hz}$), 3.06 (3H, d, $J = 4.8\text{Hz}$), 3.09-3.16 (2H, m), 3.40 (2H, q, $J = 7.1\text{Hz}$), 3.60-3.65 (2H, m), 3.71-3.80 (3H, m), 4.15-4.20 (2H, m), 5.47-5.57 (1H, m), 6.54 (1H, d, $J = 3.7\text{Hz}$), 6.61 (1H, dd, $J = 5.7, 2.4\text{Hz}$), 7.24-7.27 (1H, m), 7.34 (1H, s), 7.36-7.40 (2H, m), 7.77-7.83 (2H, m), 7.91 (1H, d, $J = 2.2\text{Hz}$), 8.01 (1H, s), 8.10 (1H, d, $J = 5.9\text{Hz}$), 8.47 (1H, brs)。

[0238] 通过以下方法合成起始物质 5-((2-(4-(氮杂环丁烷-3-基)苯甲酰胺)吡啶-4-基)氧基)-6-(2-乙氧基乙氧基)-N-甲基-1H-吡啶-1-甲酰胺。

[0239] [生产实例 26-1]

3-(4-((4-((6-(2-乙氧基乙氧基)-1-(甲基氨基甲酰基)-1H-吡啶-5-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)苯基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[化学式 129]



将苯并三唑 (335mg, 2.81mmol) 溶解于二氯甲烷 (20mL) 中, 并且在室温下在氮气氛下添加亚硫酰氯 (200 μL , 2.74mmol), 并且将该混合物搅拌 5 分钟。在室温下向该反应混合物中添加在生产实例 26-5 中所述的 4-(1-(叔-丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-基)苯甲酸 (650mg, 2.34mmol), 并且将该混合物搅拌 25 分钟。将该反应混合物通过一个整个地被无水

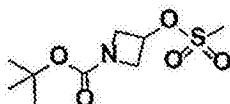
硫酸钠覆盖的玻璃滤器过滤,并且然后将该无水硫酸钠用二氯甲烷洗涤,并且然后在 0℃下将该滤液添加至在生产实例 24-8 中所述的 5-((2-氨基吡啶-4-基)氧基)-6-(2-乙氧基乙氧基)-N-甲基-1H-吡啶-1-甲酰胺 (300mg, 0.810mmol)、三乙胺 (1.3mL, 9.38mmol)、以及 4-二甲基氨基吡啶 (9.9mg, 0.081mmol) 在四氢呋喃 (16mL) 中的一种混合物中。将该混合物在室温下搅拌 3 小时,然后向该反应混合物中添加水和乙酸乙酯用于分段,并将有机层用饱和盐溶液洗涤,并且然后经无水硫酸镁干燥。将干燥剂过滤掉,然后将该滤液在真空下浓缩,将该残余物溶解于四氢呋喃中,在室温下添加过量的 9.8M 甲胺甲醇溶液,并将该混合物搅拌 75 分钟。将反应混合物在真空下进行浓缩,将该残余物溶解于二氯甲烷中,并且将所得物用 NH 硅胶柱色谱法 (正庚烷:乙酸乙酯=1:1-1:3-0:1-乙酸乙酯:甲醇=9:1) 进行纯化。将该混合馏分在真空下进行浓缩,将该残余物溶解于二氯甲烷中,并且将所得物用 NH 硅胶柱色谱法 (正庚烷:乙酸乙酯=2:3-1:3-0:1-乙酸乙酯:甲醇=9:1) 进行纯化。在真空下浓缩目标馏分以获得该标题化合物 (279mg, 76%)。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CDCl_3) δ (ppm): 1.07 (3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.47 (9H, s), 2.81 (3H, d, $J = 4.8\text{Hz}$), 3.40 (2H, q, $J = 6.8\text{Hz}$), 3.60-3.65 (2H, m), 3.73-3.83 (1H, m), 3.93-4.01 (2H, m), 4.15-4.20 (2H, m), 4.35 (2H, t, $J = 8.6\text{Hz}$), 5.44-5.54 (1H, m), 6.56 (1H, d, $J = 3.7\text{Hz}$), 6.61 (1H, dd, $J = 5.9, 1.8\text{Hz}$), 7.23-7.29 (1H, m), 7.34 (1H, s), 7.42 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.85 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.91 (1H, d, $J = 2.2\text{Hz}$), 8.01 (1H, s), 8.09 (1H, d, $J = 5.9\text{Hz}$), 8.55 (1H, brs)。

[0240] [生产实例 26-2]

3-((甲磺酰)氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[化学式 130]



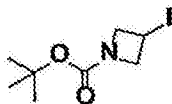
在室温下在氮气氛围下,将甲磺酰氯 (2.57mL, 33.3mmol) 和三乙胺 (11.6mL, 83.1mmol) 添加至可商购的 N-BOC-3-羟基氮杂环丁烷 (4.8g, 27.7mmol) 在四氢呋喃 (100mL) 中的溶液中。在室温下将该反应液体搅拌 2 小时。在室温下向该反应液体中添加饱和碳酸氢钠水溶液,并将该混合物用乙酸乙酯进行稀释。将有机层用饱和盐溶液进行洗涤,并且然后经无水硫酸钠进行干燥。通过过滤分离干燥剂并且然后将该滤液在真空下进行浓缩。将该残余物用硅胶柱色谱法 (正庚烷:乙酸乙酯=9:1-1:1) 进行纯化以定量地获得该标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CDCl_3) δ (ppm): 1.45 (9H, s), 3.07 (3H, s), 4.03-4.18 (2H, m), 4.22-4.36 (2H, m), 5.12-5.27 (1H, m)。

[0241] [生产实例 26-3]

3-碘代氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[化学式 131]



在室温下在氮气氛围下,将碘化钾 (51.0g, 307mmol) 添加至生产实例 26-2 中所述的

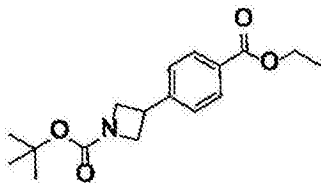
3-((甲磺酰)氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (7.72g, 30.7mmol) 在二甲亚砜 (80mL) 中的溶液中, 并将该混合物在 140℃ 下搅拌 2 小时。将该反应液体用二乙醚和水稀释。用二乙醚萃取水层。将合并的有机层连续地用焦亚硫酸钠水溶液和饱和盐溶液进行洗涤, 并且然后经无水硫酸钠干燥。通过过滤分离干燥剂并且然后将所得物在真空下进行浓缩。将该残余物用硅胶柱色谱法 (正庚烷: 乙酸乙酯 = 9 : 1-1 : 1) 进行纯化以获得该标题化合物 (5.91g, 68%)。

¹H-NMR 谱 (CDCl₃) δ (ppm) : 1.44 (9H, s), 4.25-4.33 (2H, m), 4.42-4.51 (1H, m), 4.61-4.69 (2H, m)。

[0242] [生产实例 26-4]

3-(4-(乙氧羰基)苯基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[化学式 132]



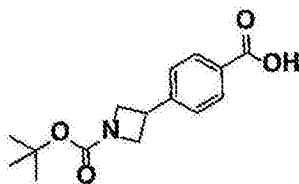
在室温下在氮气氛下, 将 1,2-二溴乙烷 (0.286mL, 3.32mmol) 添加至锌粉 (2.12g, 32.4mmol) 在四氢呋喃 (10mL) 中的悬浮液中。将该液体混合物在 65℃ 搅拌 10 分钟。允许该反应液体静置冷却至室温, 然后添加三甲基氯硅烷 (0.400mL, 3.13mmol), 并且在室温下将该混合物搅拌 30 分钟。将生产实例 26-3 中所述的 3-碘代氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (5.91g, 20.9mmol) 在四氢呋喃 (10mL) 中的溶液经 5 分钟添加至该反应液体中, 并且将该混合物在室温下搅拌 40 分钟 (溶液 A)。在室温下在氮气氛下将三(二苯亚甲基丙酮)二钯 (0) (382mg, 0.418mmol) 和三-2-呋喃磷化氢 (402mg, 1.73mmol) 在四氢呋喃 (10mL) 中的溶液搅拌 15 分钟, 并且然后在室温下添加先前制备的溶液 A。随后, 在室温下在氮气氛下添加 4-碘苯甲酸乙酯 (6.92g, 25.1mmol) 在四氢呋喃 (18.5mL) 中的溶液。将该反应液体在 65℃ 搅拌过夜。允许该反应液体静置冷却至室温, 然后用硅藻土过滤, 并且将所得物用乙酸乙酯进行洗涤。将该滤液连续地用饱和的碳酸氢钠水溶液和饱和的盐溶液进行洗涤, 并且然后经无水硫酸钠进行干燥。通过过滤分离干燥剂并且然后将该滤液在真空下进行浓缩。将该残余物溶解于二氯甲烷中, 然后将所得物用硅胶柱色谱法 (正庚烷: 乙酸乙酯 = 9 : 1-4 : 1) 进行纯化以获得该标题化合物 (4.35g, 68%)。

¹H-NMR 谱 (CDCl₃) δ (ppm) : 1.40 (3H, t, J = 8.0Hz), 1.47 (9H, s), 3.71-3.84 (1H, m), 3.95-4.02 (2H, m), 4.32-4.44 (4H, m), 7.34-7.42 (2H, m), 7.98-8.07 (2H, m)。

[0243] [生产实例 26-5]

4-(1-(叔-丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-基)苯甲酸

[化学式 133]



在 25℃ 下将 2M 氢氧化钠溶液 (28.5mL, 57.0mmol) 添加至生产实例 26-4 中所述的

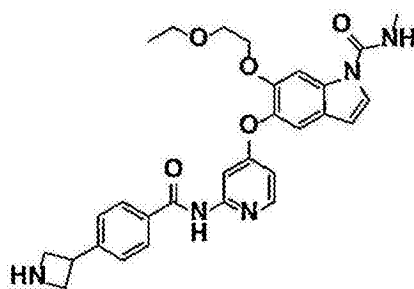
3-(4-(乙氧羰基)苯基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (4.35g, 14.2mmol) 在四氢呋喃 (32mL) 和甲醇 (7mL) 中的溶液中。将反应液体在 60℃ 搅拌 1 小时。向该反应液体中添加 2M 盐酸 (28.5mL), 并将该混合物用乙酸乙酯稀释。将有机层用饱和盐溶液进行洗涤, 并且然后经无水硫酸钠进行干燥。通过过滤分离干燥剂并且然后将该滤液在真空下进行浓缩。将该残余物用硅胶柱色谱法 (正庚烷: 乙酸乙酯 = 9 : 1-1 : 1) 进行纯化以获得该标题化合物 (3.4g, 86%)。

¹H-NMR 谱 (CDCl₃) δ (ppm) : 1.48 (9H, s), 3.71-3.88 (1H, m), 3.96-4.04 (2H, m), 4.37 (2H, t, J = 8.6Hz), 7.42 (2H, d, J = 8.4Hz), 8.09 (2H, d, J = 8.3Hz)。

[0244] [生产实例 26-6]

5-((2-(4-(氮杂环丁烷-3-基)苯甲酰胺)吡啶-4-基)氧基)-6-(2-乙氧基乙氧基)-N-甲基-1H-吡啶-1-甲酰胺

[化学式 134]



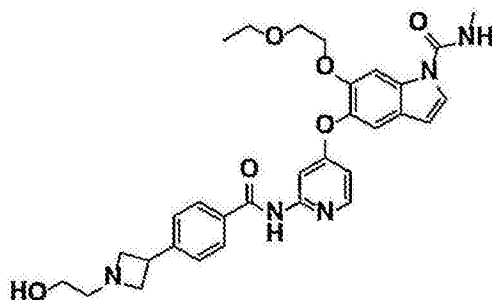
将生产实例 26-1 中所述的 3-(4-((4-((6-(2-乙氧基乙氧基)-1-(甲基氨基甲酰基)-1H-吡啶-5-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)苯基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (279mg, 0.443mmol) 溶解于二氯甲烷 (8.0mL) 中, 并在 0℃ 下添加三氟乙酸 (1.6mL)。将该混合物在室温下搅拌 40 分钟, 并且然后在真空下进行浓缩, 将该残余物溶解于二氯甲烷和三乙胺中, 并将所得物用 NH 硅胶柱色谱法 (乙酸乙酯: 甲醇 = 97 : 3-4 : 1) 进行纯化以获得该标题化合物 (215mg, 92%)。

¹H-NMR 谱 (CDCl₃) δ (ppm) : 1.07 (3H, t, J = 7.0Hz), 3.05 (3H, d, J = 4.8Hz), 3.40 (2H, q, J = 7.0Hz), 3.61-3.65 (2H, m), 3.81 (2H, t, J = 7.0Hz), 3.93-4.09 (3H, m), 4.15-4.20 (2H, m), 5.51-5.63 (1H, m), 6.53 (1H, d, J = 3.7Hz), 6.61 (1H, dd, J = 5.9, 2.2Hz), 7.24-7.28 (1H, m), 7.33 (1H, s), 7.40 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.82 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.91 (1H, d, J = 2.2Hz), 8.01 (1H, s), 8.09 (1H, d, J = 5.5Hz), 8.52 (1H, brs)。

[0245] [实例 27]

6-(2-乙氧基乙氧基)-5-((2-(4-(1-(2-羟乙基)氮杂环丁烷-3-基)苯甲酰胺)吡啶-4-基)氧基)-N-甲基-1H-吡啶-1-甲酰胺

[化学式 135]



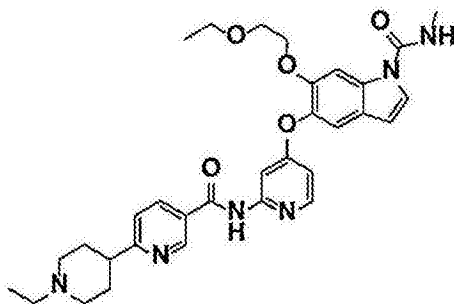
在室温下将可商购的 2-羟乙醛 (45.9mg, 0.765mmol)、三乙酰氧基硼氢化钠 (86mg, 0.408mmol)、和乙酸 (23 μ L, 0.408mmol) 添加至生产实例 26-6 中所述的 5-((2-(4-(氮杂环丁烷-3-基)苯甲酰胺)吡啶-4-基)氧基)-6-(2-乙氧基乙氧基)-N-甲基-1H-吡啶-1-甲酰胺 (27mg, 0.051mmol) 在四氢呋喃 (2mL) 中的溶液中, 并将该混合物在相同温度下搅拌 2 小时。在室温下向该反应液体中添加饱和碳酸氢钠水溶液, 并将该混合物用乙酸乙酯进行稀释。将有机层用饱和盐溶液进行洗涤, 并且然后经无水硫酸钠进行干燥。通过过滤分离干燥剂并且将该滤液在真空下进行浓缩。将该残余物用 NH 硅胶柱色谱法 (乙酸乙酯) 进行纯化以获得该标题化合物 (20.0mg, 68%)。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CDCl_3) δ (ppm): 1.08 (3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 2.68-2.76 (2H, m), 3.06 (3H, d, $J = 4.8\text{Hz}$), 3.27-3.34 (2H, m), 3.40 (2H, q, $J = 7.0\text{Hz}$), 3.55-3.67 (4H, m), 3.71-3.94 (3H, m), 4.15-4.22 (2H, m), 5.53-5.65 (1H, m), 6.55 (1H, d, $J = 3.7\text{Hz}$), 6.62 (1H, dd, $J = 5.9, 2.2\text{Hz}$), 7.23-7.29 (1H, m), 7.34 (1H, s), 7.38 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.83 (2H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.91 (1H, d, $J = 2.6\text{Hz}$), 8.01 (1H, s), 8.09 (1H, d, $J = 5.9\text{Hz}$), 8.63 (1H, brs)。

[0246] [实例 28]

6-(2-乙氧基乙氧基)-5-((2-(6-(1-乙基哌啶-4-基)烟酰胺)吡啶-4-基)氧基)-N-甲基-1H-吡啶-1-甲酰胺

[化学式 136]



在室温下将乙醛 (38 μ L, 0.671mmol)、乙酸 (20 μ L, 0.358mmol)、以及三乙酰氧基硼氢化钠 (76mg, 0.358mmol) 添加至生产实例 28-5 中所述的 6-(2-乙氧基乙氧基)-N-甲基-5-((2-(6-(哌啶-4-基)烟酰胺)吡啶-4-基)氧基)-1H-吡啶-1-甲酰胺 (25mg, 0.045mmol) 在四氢呋喃 (3mL) 中的溶液中, 并将该混合物搅拌 1 小时。在室温下向该反应液体中添加饱和碳酸氢钠水溶液, 并将该混合物用乙酸乙酯进行稀释。将有机层用饱和盐溶液进行洗涤, 并且然后经无水硫酸钠进行干燥。通过过滤分离干燥剂并且然后将该滤液在真空下进行浓缩。将该残余物用 NH 硅胶柱色谱法 (乙酸乙酯) 进行纯化以获得该标题化合物 (13.6mg, 52%)。

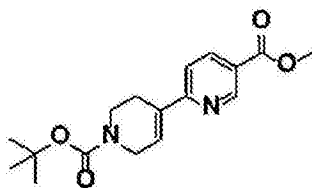
$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CDCl_3) δ (ppm): 1.07 (3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.13 (3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$),

1.78-1.93 (2H, m), 1.94-2.15 (4H, m), 2.46 (2H, q, $J = 7.3\text{Hz}$), 2.74-2.86 (1H, m), 3.00-3.17 (5H, m), 3.40 (2H, q, $J = 7.1\text{Hz}$), 3.63 (2H, t, $J = 4.8\text{Hz}$), 4.18 (2H, t, $J = 4.8\text{Hz}$), 5.45-5.57 (1H, m), 6.56 (1H, d, $J = 3.3\text{Hz}$), 6.61 (1H, dd, $J = 5.9, 1.5\text{Hz}$), 7.20-7.39 (3H, m), 7.84-7.92 (1H, m), 8.02 (1H, s), 8.05-8.15 (2H, m), 8.49 (1H, s), 8.93-9.07 (1H, m)。

[0247] 通过以下方法合成起始物质 6-(2-乙氧基乙氧基)-N-甲基-5-((2-(6-(哌啶-4-基)烟酰胺)吡啶-4-基)氧基)-1H-吡啶-1-甲酰胺。

[0248] [生产实例 28-1]

5-甲基-5',6'-二氢-[2,4'-联吡啶]-1',5(2'-H)-二甲酸 1'-叔丁酯
[化学式 137]

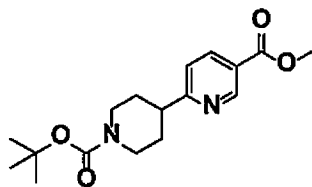


将 N,N-二甲基甲酰胺 (100mL) 添加至可商购的 1-N-BOC-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二噁环戊硼烷-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶 (4.68g, 15.1mmol)、可商购的 6-氯烟酸甲酯 (2.81g, 16.4mmol)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯 (II) (1.17g, 1.60mmol)、以及碳酸钾 (7.02g, 50.8mmol) 中。将该反应液体在 100℃ 在氮气氛围下搅拌 2 小时。允许该反应液体静置冷却至室温,并且然后用乙酸乙酯和水稀释。用乙酸乙酯萃取水层。将合并的有机层连续地用稀氨水溶液和饱和盐溶液进行洗涤,并且然后经无水硫酸钠干燥。通过过滤分离干燥剂并且然后将该滤液在真空下进行浓缩。将该残余物用硅胶柱色谱法(正庚烷:乙酸乙酯=9:1-1:1)进行纯化以获得该标题化合物 (1.07g, 22%)。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CDCl_3) δ (ppm): 1.49 (9H, s), 2.59-2.73 (2H, m), 3.66 (2H, t, $J = 5.5\text{Hz}$), 3.95 (3H, s), 4.17 (2H, d, $J = 2.9\text{Hz}$), 6.79 (1H, dt, $J = 3.4, 1.8\text{Hz}$), 7.44 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 8.25 (1H, dd, $J = 8.4, 2.2\text{Hz}$), 9.15 (1H, dd, $J = 2.2, 0.7\text{Hz}$)。

[0249] [生产实例 28-2]

6-(1-(叔-丁氧基羰基)哌啶-4-基)烟酸甲酯
[化学式 138]



将 10% 钯-碳 (含水量, 50%) (213mg) 添加至生产实例 28-1 中所述的 5-甲基-5',6'-二氢-[2,4'-联吡啶]-1',5(2'-H)-二羧酸 1'-叔丁酯 (1.06g, 3.33mmol) 在乙醇 (71mL) 和四氢呋喃 (12mL) 中的溶液中,并将该混合物在室温下在氢气氛围下搅拌 2 小时。将该混合物过滤,然后将该滤液在真空下进行浓缩,并且将该残余物用 NH 硅胶柱色谱法(正庚烷:乙酸乙酯=9:1-1:1)进行纯化以定量地获得该标题化合物。

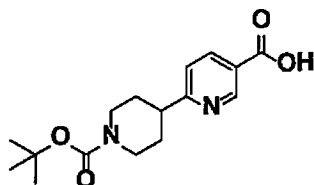
$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CDCl_3) δ (ppm): 1.48 (9H, s), 1.73 (2H, qd, $J = 12.6, 4.4\text{Hz}$), 1.88-1.97 (2H, m), 2.76-2.98 (3H, m), 3.94 (3H, s), 4.27 (2H, brs), 7.22-7.26 (1H, m), 8.23 (1H, dd, $J =$

8.4, 2.2Hz), 9.09-9.18 (1H, m)。

[0250] [生产实例 28-3]

6-(1-(叔-丁氧基羰基)哌啶-4-基)烟酸

[化学式 139]



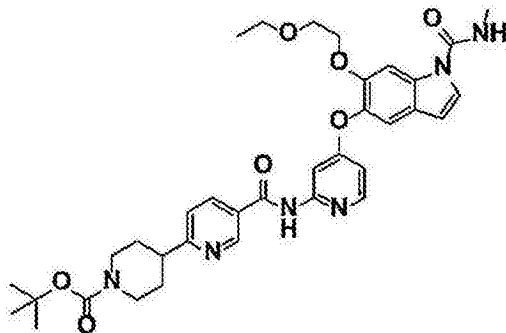
将 2M 氢氧化钠溶液 (20mL) 添加至生产实例 28-2 中所述的 6-(1-(叔-丁氧基羰基)哌啶-4-基)烟酸甲酯 (1.07g, 3.32mmol) 在乙醇 (5mL) 中的溶液中, 并将该混合物搅拌 1 小时。在 0℃ 向该反应液体中添加 2M 盐酸。用乙酸乙酯萃取水层。将合并的有机层用饱和盐溶液进行洗涤, 并且然后经无水硫酸钠进行干燥。通过过滤分离干燥剂并且然后将该滤液在真空下进行浓缩以获得该标题化合物 (534mg, 52%)。

¹H-NMR 谱 (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.42 (9H, s), 1.58 (2H, qd, J = 12.6, 4.4Hz), 1.77-1.89 (2H, m), 2.67-3.04 (3H, m), 3.95-4.17 (2H, m), 7.40 (1H, d, J = 7.7Hz), 8.16 (1H, dd, J = 8.1, 2.2Hz), 8.97 (1H, dd, J = 2.2, 0.7Hz)。

[0251] [生产实例 28-4]

4-(5-((4-((6-(2-乙氧基乙氧基)-1-(甲基氨基甲酰基)-1H-吡啶-5-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)吡啶-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[化学式 140]



在 0℃ 下, 将草酰氯 (74 μL, 0.864mmol) 和一滴 N, N-二甲基甲酰胺添加至生产实例 28-3 中所述的 6-(1-(叔-丁氧基羰基)哌啶-4-基)烟酸 (80mg, 0.216mmol) 在二氯甲烷 (2mL) 中的溶液中, 并将该混合物搅拌 30 分钟。在真空下浓缩该反应液体。将该残余物溶解于四氢呋喃 (2mL) 中, 然后添加三乙胺 (301 μL, 2.16mmol) 和在生产实例 24-8 中所述的 5-((2-氨基吡啶-4-基)氧基)-6-(2-乙氧基乙氧基)-N-甲基-1H-吡啶-1-甲酰胺 (80mg, 0.216mmol), 并且将该混合物搅拌 5 小时。向该反应液体中添加过量的甲胺, 并且然后将该混合物用水和乙酸乙酯进行稀释用于分段。将有机层用饱和盐溶液进行洗涤, 并且然后经无水硫酸钠进行干燥。通过过滤分离干燥剂并且然后将该滤液在真空下进行浓缩。将该残余物用 NH 硅胶柱色谱法 (正庚烷: 乙酸乙酯 = 1 : 1) 进行纯化以获得该标题化合物 (80mg, 56%)。

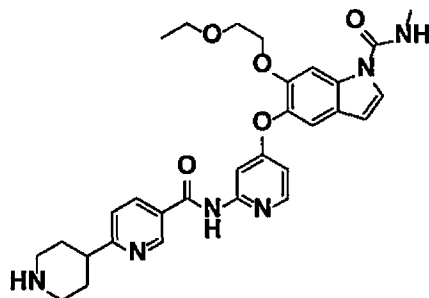
¹H-NMR 谱 (CDCl₃) δ (ppm): 1.04 (3H, t, J = 7.0Hz), 1.45 (9H, s), 1.68 (2H, qd, J =

12.6, 4.4Hz), 1.83-1.93 (2H, m), 2.69-2.92 (3H, m), 2.96 (3H, d, $J = 4.8\text{Hz}$), 3.37 (2H, q, $J = 7.0\text{Hz}$), 3.56-3.63 (2H, m), 4.11-4.15 (2H, m), 4.21 (2H, brs), 6.10-6.20 (1H, m), 6.44 (1H, d, $J = 3.7\text{Hz}$), 6.58 (1H, dd, $J = 5.7, 2.4\text{Hz}$), 7.21 (1H, d, $J = 7.7\text{Hz}$), 7.24-7.31 (2H, m), 7.86 (1H, d, $J = 2.2\text{Hz}$), 7.95 (1H, d, $J = 5.9\text{Hz}$), 8.02 (1H, s), 8.07 (1H, dd, $J = 8.2, 2.4\text{Hz}$), 8.96-9.02 (1H, m), 9.20 (1H, brs)。

[0252] [生产实例 28-5]

6-(2-乙氧基乙氧基)-N-甲基-5-((2-(6-(哌啶-4-基)烟酰胺)吡啶-4-基)氧基)-1H-吡啶-1-甲酰胺

[化学式 141]



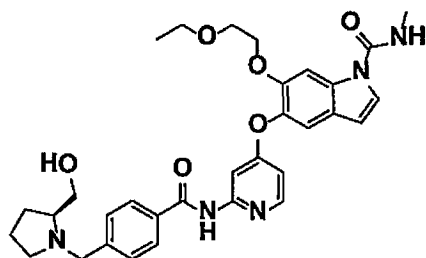
在室温下将三氟乙酸 (374 μL , 4.86mmol) 添加至生产实例 28-4 中所述的 4-(5-((4-((6-(2-乙氧基乙氧基)-1-(甲基氨基甲酰基)-1H-吡啶-5-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)吡啶-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (80mg, 0.121mmol) 在二氯甲烷 (3mL) 中的溶液中, 并且将该混合物搅拌 1.5 小时。在真空下浓缩该反应液体。将该残余物溶解于二氯甲烷中, 并且然后添加三乙胺以中和三氟乙酸。将该溶液在真空下浓缩并且然后将该残余物用 NH 硅胶柱色谱法 (乙酸乙酯: 甲醇 = 49 : 1-17 : 3) 进行纯化以获得该标题化合物 (51.3mg, 76%)。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CDCl_3) δ (ppm): 1.07 (3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 1.72 (2H, qd, $J = 12.4, 4.0\text{Hz}$), 1.87-1.97 (2H, m), 2.76 (2H, td, $J = 12.3, 2.6\text{Hz}$), 2.84-2.95 (1H, m), 2.99 (3H, d, $J = 4.4\text{Hz}$), 3.16-3.28 (2H, m), 3.40 (2H, q, $J = 7.1\text{Hz}$), 3.59-3.68 (2H, m), 4.14-4.20 (2H, m), 6.04-6.17 (1H, m), 6.48 (1H, d, $J = 3.7\text{Hz}$), 6.62 (1H, dd, $J = 5.7, 2.4\text{Hz}$), 7.23-7.29 (2H, m), 7.31 (1H, s), 7.88 (1H, d, $J = 2.2\text{Hz}$), 7.98-8.05 (2H, m), 8.10 (1H, dd, $J = 8.2, 2.4\text{Hz}$), 9.02 (1H, dd, $J = 2.6, 0.7\text{Hz}$)。

[0253] [实例 29]

(S)-6-(2-乙氧基乙氧基)-5-((2-(4-((2-羟甲基)吡咯烷-1-基)甲基)苯甲酰胺)吡啶-4-基)氧基)-N-甲基-1H-吡啶-1-甲酰胺

[化学式 142]



在室温下, 将可商购的 L-脯氨酸 (31.3mg, 0.309mmol) 添加至生产实例 29-1 中所述的

5-((2-(4-(氯甲基)-N-(4-(氯甲基)苯甲酰基)苯甲酰胺)吡啶-4-基)氧基)-6-(2-乙氧基乙氧基)-N-甲基-1H-吡啶-1-甲酰胺 (19.6mg, 0.029mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (500 μ L) 的一种混合物中, 并将该混合物在氮气氛下搅拌 17.5 小时。向该反应混合物中添加水和乙酸乙酯用于分段。将有机层用饱和盐溶液进行洗涤, 并且然后经无水硫酸钠进行干燥并过滤。将溶剂蒸发, 将所得残余物用 NH 硅胶 TLC (乙酸乙酯) 进行纯化, 并通过过滤收集产物, 并且用二乙醚进行洗涤以获得该标题化合物 (13.3mg, 78%)。

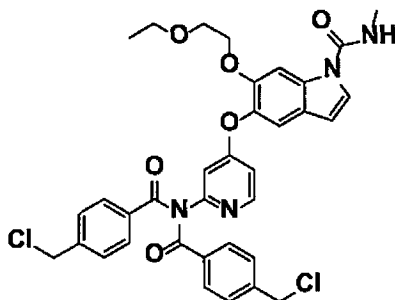
$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CDCl_3) δ (ppm): 1.08 (3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 1.65-1.99 (5H, m), 2.23-2.32 (1H, m), 2.71-2.79 (1H, m), 2.92-2.99 (1H, m), 3.06 (3H, d, $J = 4.8\text{Hz}$), 3.37-3.48 (4H, m), 3.61-3.69 (3H, m), 4.03 (1H, d, $J = 13.5\text{Hz}$), 4.16-4.20 (2H, m), 5.48-5.56 (1H, m), 6.55 (1H, d, $J = 3.7\text{Hz}$), 6.61 (1H, dd, $J = 5.9, 2.6\text{Hz}$), 7.24-7.28 (1H, m), 7.34 (1H, s), 7.41 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.79-7.84 (2H, m), 7.91 (1H, d, $J = 2.2\text{Hz}$), 8.01 (1H, s), 8.10 (1H, d, $J = 5.5\text{Hz}$), 8.50 (1H, brs)。

[0254] 通过以下方法合成起始物质 5-((2-(4-(氯甲基)-N-(4-(氯甲基)苯甲酰基)苯甲酰胺)吡啶-4-基)氧基)-6-(2-乙氧基乙氧基)-N-甲基-1H-吡啶-1-甲酰胺。

[0255] [生产实例 29-1]

5-((2-(4-(氯甲基)-N-(4-(氯甲基)苯甲酰基)苯甲酰胺)吡啶-4-基)氧基)-6-(2-乙氧基乙氧基)-N-甲基-1H-吡啶-1-甲酰胺

[化学式 143]



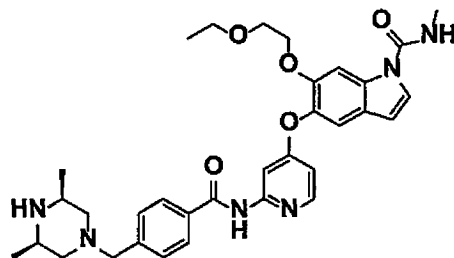
在 0°C 下在氮气氛下, 将三乙胺 (300 μ L, 2.16mmol) 和可商购的 4-(氯甲基)苯甲酰氯 (221mg, 1.17mmol) 添加至生产实例 24-8 中所述的 5-((2-氨基吡啶-4-基)氧基)-6-(2-乙氧基乙氧基)-N-甲基-1H-吡啶-1-甲酰胺 (107mg, 0.289mmol) 和四氢呋喃 (8.0mL) 的一种混合物中。将该混合物在室温下搅拌 1 小时, 并且然后向该反应混合物中添加水和乙酸乙酯用于分段。将有机层用饱和盐溶液进行洗涤然后经无水硫酸钠进行干燥并且然后用 NH 硅胶过滤。在真空下浓缩滤液以定量地获得该标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CDCl_3) δ (ppm): 1.11 (3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 3.06 (3H, d, $J = 4.8\text{Hz}$), 3.43 (2H, q, $J = 7.0\text{Hz}$), 3.56-3.60 (2H, m), 4.08-4.12 (2H, m), 4.56 (4H, s), 5.41-5.49 (1H, m), 6.55 (1H, d, $J = 3.7\text{Hz}$), 6.67 (1H, d, $J = 2.2\text{Hz}$), 6.71 (1H, dd, $J = 5.9, 2.2\text{Hz}$), 7.24 (1H, s), 7.25-7.28 (1H, m), 7.34-7.39 (4H, m), 7.69-7.75 (4H, m), 7.98 (1H, s), 8.17 (1H, d, $J = 5.9\text{Hz}$)。

[0256] [实例 30]

5-((2-(4-(((3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)甲基)苯甲酰胺)吡啶-4-基)氧基)-6-(2-乙氧基乙氧基)-N-甲基-1H-吡啶-1-甲酰胺

[化学式 144]



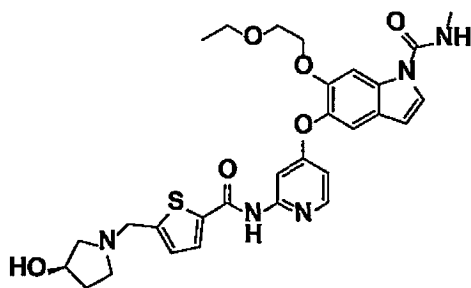
在室温下,将可商购的顺式-2,6-二甲基哌嗪(32.5mg,0.285mmol)添加至生产实例29-1中所述的5-((2-(4-(氯甲基)-N-(4-(氯甲基)苯甲酰基)苯甲酰胺)吡啶-4-基)氧基)-6-(2-乙氧基乙氧基)-N-甲基-1H-吡啶-1-甲酰胺(21.1mg,0.031mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(500 μ L)的一种混合物中,并将该混合物在氮气氛下搅拌13小时20分钟。向该反应混合物中添加水和乙酸乙酯用于分段。将有机层用饱和盐溶液进行洗涤,并且然后经无水硫酸钠进行干燥并过滤。将溶剂蒸发,并将所得残余物用NH硅胶TLC(乙酸乙酯)进行纯化,然后通过过滤收集产物,并且用二乙醚进行洗涤以获得该标题化合物(14.4mg,77%)。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CDCl_3) δ (ppm): 1.02 (6H, d, $J = 6.2\text{Hz}$), 1.07 (3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.63 (2H, t, $J = 10.6\text{Hz}$), 2.69-2.76 (2H, m), 2.89-2.99 (2H, m), 3.07 (3H, d, $J = 4.8\text{Hz}$), 3.40 (2H, q, $J = 7.0\text{Hz}$), 3.52 (2H, s), 3.61-3.65 (2H, m), 4.16-4.20 (2H, m), 5.45-5.52 (1H, m), 6.55 (1H, d, $J = 3.7\text{Hz}$), 6.60 (1H, dd, $J = 5.9, 2.2\text{Hz}$), 7.25-7.27 (1H, m), 7.34 (1H, s), 7.43 (2H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.79-7.83 (2H, m), 7.92 (1H, d, $J = 2.2\text{Hz}$), 8.01 (1H, s), 8.10 (1H, d, $J = 5.9\text{Hz}$), 8.47 (1H, brs)。

[0257] [实例 31]

(R)-6-(2-乙氧基乙氧基)-5-((2-(5-((3-羟基吡咯烷-1-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺)吡啶-4-基)氧基)-N-甲基-1H-吡啶-1-甲酰胺

[化学式 145]



将亚硫酸氯(2.8mL,38.4mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(5.87 μ L,0.076mmol)添加至生产实例31-1中所述的5-(羟甲基)噻吩-2-甲酸(120mg,0.759mmol)中,并将该混合物加热并在90℃下搅拌2小时。将该反应混合物在真空下蒸发以获得一种粗产物A(148mg)。

在0℃下在氮气氛下,将三乙胺(191 μ L,1.38mmol)和粗产物A的一部分(74.0mg,0.379mmol)的四氢呋喃溶液(1.0mL)添加至生产实例24-8中所述的5-((2-氨基吡啶-4-基)氧基)-6-(2-乙氧基乙氧基)-N-甲基-1H-吡啶-1-甲酰胺(51.1mg,0.138mmol)和四氢呋喃(1.4mL)的一种混合物中。将该混合物在室温下搅拌170分钟,并且然后向该反应混合物中添加水和乙酸乙酯用于分段。将有机层用饱和盐溶液进行洗涤,然后经无水

硫酸钠进行干燥并用 NH 硅胶进行过滤,并且然后将所得物在真空下进行浓缩以获得一种粗产物 B(86.7mg)。

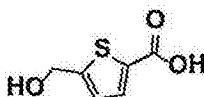
将粗产物 B 的一部分(17.3mg)溶解于 N,N-二甲基甲酰胺(1.0mL)中,在室温下在氮气氛下添加可商购的(R)-3-羟基吡咯烷(24.4mg,0.28mmol),并且将该混合物搅拌 17 小时。向该反应混合物中添加水和乙酸乙酯用于分段,并将有机层用饱和盐溶液洗涤,经无水硫酸钠干燥并过滤。将溶剂蒸发,并将所得残余物用 NH 硅胶 TLC(乙酸乙酯)进行纯化,然后通过过滤收集产物,并且用正己烷进行洗涤以获得该标题化合物(9.0mg,56%)。

$^1\text{H-NMR}$ 谱(CDCl_3) δ (ppm): 1.07(3H, t, $J = 6.8\text{Hz}$), 1.71-1.81(1H, m), 2.13-2.24(1H, m), 2.34-2.43(1H, m), 2.57-2.64(1H, m), 2.69-2.76(1H, m), 2.87-2.97(1H, m), 3.06(3H, d, $J = 4.8\text{Hz}$), 3.39(2H, q, $J = 7.3\text{Hz}$), 3.59-3.64(2H, m), 3.84(2H, s), 4.14-4.19(2H, m), 4.31-4.37(1H, m), 5.48-5.55(1H, m), 6.54(1H, d, $J = 3.7\text{Hz}$), 6.61(1H, dd, $J = 5.9, 2.4\text{Hz}$), 6.91(1H, d, $J = 3.5\text{Hz}$), 7.24-7.28(1H, m), 7.32(1H, s), 7.47(1H, d, $J = 3.9\text{Hz}$), 7.78-7.82(1H, m), 7.99(1H, s), 8.08(1H, d, $J = 5.7\text{Hz}$), 8.34(1H, brs)。

[0258] [生产实例 31-1]

5-(羟甲基)噻吩-2-甲酸

[化学式 146]



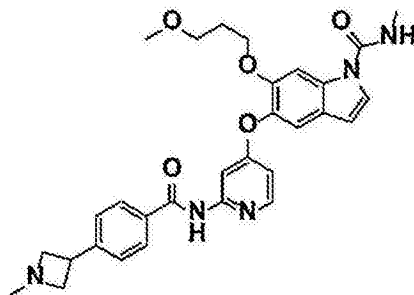
将硼氢化钠(218mg,5.76mmol)添加到可商购的 5-甲酰基-2-噻吩羧酸(599mg, 3.84mmol)在甲醇(19mL)中的溶液中,并且将该混合物在室温下在氮气氛下搅拌 4 小时 30 分钟。向该反应混合物中添加丙酮,并将该混合物在真空下进行浓缩。向该残余物中添加 2M 盐酸和乙酸乙酯用于分段,并且用乙酸乙酯对水层进行萃取。将合并的有机层用水进行洗涤,经无水硫酸钠进行干燥并过滤。在真空下将该滤液进行浓缩,并且将沉淀物用二乙醚和正己烷进行洗涤以获得该标题化合物(529mg,87%)。

$^1\text{H-NMR}$ 谱(DMSO-d_6) δ (ppm): 4.61-4.74(2H, m), 5.65-7.2(1H, m), 6.97-7.7.03(1H, m), 7.55-7.62(1H, m), 12.92(1H, brs)。

[0259] [实例 32]

6-(3-甲氧基丙氧基)-N-甲基-5-((2-(4-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)苯甲酰胺)吡啶-4-基)氧基)-1H-吡啶-1-甲酰胺

[化学式 147]



在室温下将甲醛($12\ \mu\text{L}$, 0.425mmol)、乙酸($13\ \mu\text{L}$, 0.227mmol)、以及三乙酰氧基硼氢化钠(48.0mg, 0.227mmol)添加至实例 32-10 中所述的 5-((2-(4-(氮杂环丁烷-3-基)苯

甲酰胺)吡啶-4-基)氧基)-6-(3-甲氧基丙氧基)-N-甲基-1H-吡啶-1-甲酰胺(15mg, 0.028mmol)在四氢呋喃(2mL)中的溶液中。在室温下将该反应液体搅拌1小时。在室温下向该反应液体中添加饱和的碳酸氢钠水溶液和乙酸乙酯。将有机层用饱和盐溶液进行洗涤,并且然后经无水硫酸钠进行干燥。通过过滤分离干燥剂并且将该滤液在真空下进行浓缩。将该残余物用NH硅胶柱色谱法(乙酸乙酯)进行纯化以获得该标题化合物(8.8mg, 57%)。

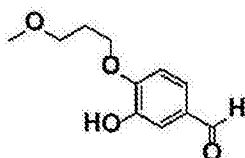
¹H-NMR 谱(DMSO-d₆) δ(ppm): 1.76(2H, t, J = 6.4Hz), 2.25(3H, s), 2.85(3H, d, J = 4.4Hz), 3.02-3.13(7H, m), 3.54-3.65(3H, m), 3.99(2H, t, J = 6.2Hz), 6.64(1H, d, J = 3.3Hz), 6.69(1H, dd, J = 5.9, 2.6Hz), 7.42(2H, d, J = 8.4Hz), 7.46(1H, s), 7.69(1H, d, J = 2.6Hz), 7.77(1H, d, J = 3.7Hz), 7.92(2H, d, J = 8.4Hz), 8.06(1H, s), 8.14-8.19(1H, m), 8.21(1H, d, J = 5.9Hz), 10.70(1H, s)。

[0260] 通过以下方法合成起始物质 5-((2-(4-(氮杂环丁烷-3-基)苯甲酰胺)吡啶-4-基)氧基)-6-(3-甲氧基丙氧基)-N-甲基-1H-吡啶-1-甲酰胺。

[0261] [生产实例 32-1]

3-羟基-4-(3-甲氧基丙氧基)苯甲醛

[化学式 148]



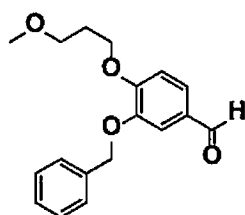
在室温下在氮气氛围下将可商购的 1-溴-3-甲氧基丙烷(24.0g, 157mmol)添加至可商购的 3,4-二羟基苯甲醛(21.7g, 157mmol)和碳酸钠(25.0g, 236mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(50mL)中的溶液中。将该反应液体在室温下搅拌3天4小时。在0℃下向该反应液体中添加2M盐酸、乙酸乙酯、和水。用乙酸乙酯萃取水层。将合并的有机层连续地用水和饱和盐溶液进行洗涤,并且然后经无水硫酸钠进行干燥。通过过滤分离干燥剂并且将该滤液在真空下进行浓缩。通过过滤用二氯甲烷分离不溶物质,并且将该滤液在真空下进行浓缩。将该残余物用硅胶柱色谱法(正庚烷:乙酸乙酯=17:3-1:1)进行纯化以获得该标题化合物(17.2g, 52%)。

¹H-NMR 谱(CDCl₃) δ(ppm): 2.07-2.18(2H, m), 3.38(3H, s), 3.59(2H, t, J = 5.9Hz), 4.26(2H, t, J = 6.2Hz), 6.21(1H, s), 7.00(1H, d, J = 8.1Hz), 7.35-7.48(2H, m), 9.85(1H, s)。

[0262] [生产实例 32-2]

3-(苄氧基)-4-(3-甲氧基丙氧基)苯甲醛

[化学式 149]



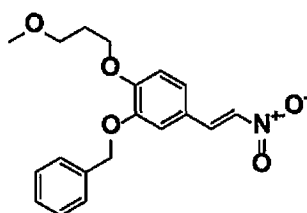
在室温下在氮气氛围下,将碳酸钾(14.7g, 106mmol)和苄基氯(12.2mL, 106mmol)添加

至生产实例 32-1 中所述的 3-羟基-4-(3-甲氧基丙氧基)苯甲醛 (17.2g, 81.7mmol) 在乙醇 (200mL) 中的溶液中, 并将该混合物在 90℃ 的热条件下搅拌 2 小时。将该反应液体冷却至 0℃, 并且将该混合物用 2M 盐酸、乙酸乙酯和水稀释。将有机层用饱和盐溶液进行洗涤, 并且然后经无水硫酸镁进行干燥。通过过滤分离干燥剂并且然后将该滤液在真空下进行浓缩。将该残余物用硅胶柱色谱法 (正庚烷: 乙酸乙酯 = 4 : 1-3 : 7) 进行纯化以获得该标题化合物 (19.8g, 81%)。

¹H-NMR 谱 (CDCl₃) δ (ppm) : 2.10-2.20 (2H, m), 3.35 (3H, d, J = 0.7Hz), 3.59 (2H, t, J = 6.0Hz), 4.21 (2H, t, J = 6.4Hz), 5.18 (2H, s), 6.95-7.09 (1H, m), 7.28-7.50 (7H, m), 9.76-9.87 (1H, m)。

[0263] [生产实例 32-3]

(E)-2-(苄氧基)-1-(3-甲氧基丙氧基)-4-(2-硝基乙烯基)苯
[化学式 150]

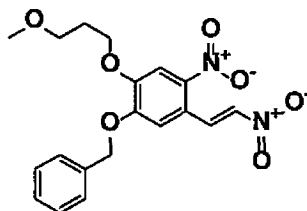


在室温下在氮气氛下, 将乙酸铵 (6.10g, 79.1mmol) 和硝基甲烷 (8.93mL, 165mmol) 添加至生产实例 32-2 中所述的 3-(苄氧基)-4-(3-甲氧基丙氧基)苯甲醛 (19.8g, 65.9mmol) 在乙酸 (52.8mL) 中的溶液中。将该液体混合物在 130℃ 的热条件下搅拌 2 小时。允许该反应液体静置冷却至室温, 然后通过过滤收集沉淀物, 并用乙醇进行洗涤以定量地获得该标题化合物。

¹H-NMR 谱 (CDCl₃) δ (ppm) : 2.07-2.17 (2H, m), 3.35 (3H, s), 3.59 (2H, t, J = 6.0Hz), 4.19 (2H, t, J = 6.4Hz), 5.16 (2H, s), 6.96 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.05 (1H, d, J = 1.8Hz), 7.16 (1H, dd, J = 8.4, 1.8Hz), 7.29-7.47 (6H, m), 7.91 (1H, d, J = 13.5Hz)。

[0264] [生产实例 32-4]

(E)-1-(苄氧基)-2-(3-甲氧基丙氧基)-4-硝基-5-(2-硝基乙烯基)苯
[化学式 151]



在室温下, 将 69% 硝酸 (16mL, 249mmol) 添加至生产实例 32-3 中所述 (E)-2-(苄氧基)-1-(3-甲氧基丙氧基)-4-(2-硝基乙烯基)苯 (22.6g, 65.9mmol) 在乙酸 (150mL) 中的一种液体混合物中。在室温下将该液体混合物搅拌 6 小时。将该反应液体转移至冰浴中, 然后通过过滤收集沉淀物, 并用水进行洗涤以定量地获得该标题化合物。

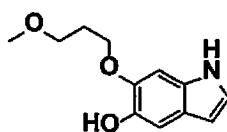
¹H-NMR 谱 (CDCl₃) δ (ppm) : 2.10-2.13 (2H, m), 3.36 (3H, s), 3.59 (2H, t, J = 5.9Hz), 4.25 (2H, t, J = 6.4Hz), 5.27 (2H, s), 6.93 (1H, s), 7.24 (1H, d, J = 13.6Hz), 7.34-7.46 (5H,

m), 7.78(1H, s), 8.52-8.62(1H, m)。

[0265] [生产实例 32-5]

6-(3-甲氧基丙氧基)-1H-吡啶-5-醇

[化学式 152]



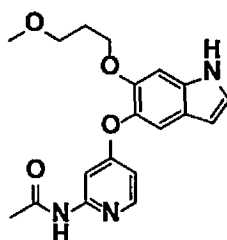
在室温下,将 10% 钯-碳 (含水量, 50%) (8g) 添加至生产实例 32-4 中所述 (E)-1-(苄氧基)-2-(2-甲氧基丙氧基)-4-硝基-5-(3-硝基乙烯基) 苯 (19.6g, 50.5mmol) 在甲醇 (300mL) 中的溶液中。在室温下在氢气氛下将该液体混合物搅拌 6 小时。将该反应液体通过硅藻土进行过滤, 并且然后将该滤液在真空下进行浓缩。将该残余物用硅胶柱色谱法 (正庚烷: 乙酸乙酯 = 2 : 1-1 : 1) 进行纯化以获得该标题化合物 (3.81g, 34%)。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CDCl_3) δ (ppm) : 2.05-2.13(2H, m), 3.40(3H, s), 3.61(2H, t, $J = 6.0\text{Hz}$), 4.16(2H, t, $J = 6.0\text{Hz}$), 5.97-6.05(1H, m), 6.36-6.46(1H, m), 6.92(1H, s), 7.08(1H, t, $J = 2.8\text{Hz}$), 7.14(1H, s), 7.26(1H, s), 7.82-8.06(1H, m)。

[0266] [生产实例 32-6]

N-(4-((6-(3-甲氧基丙氧基)-1H-吡啶-5-基)氧基)吡啶-2-基)乙酰胺

[化学式 153]



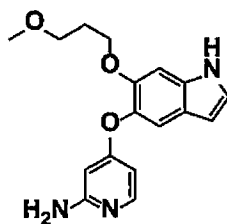
在室温下在氮气氛下,将二甲亚砜 (25mL) 添加至生产实例 32-5 中所述的 6-(3-甲氧基丙氧基)-1H-吡啶-5-醇 (3.81g, 17.2mmol)、生产实例 1-5 中所述的 N-(4-氯吡啶-2-基)乙酰胺 (3.23g, 18.9mmol)、以及叔丁醇钾 (2.12g, 18.9mmol) 的混合物中。将该液体混合物在 150℃ 搅拌 14 小时。将该反应液体冷却至室温, 并且然后添加乙酸乙酯和水。将有机层用饱和盐溶液进行洗涤, 并且然后经无水硫酸钠进行干燥。通过过滤分离干燥剂并且然后将该滤液在真空下进行浓缩。将该残余物用硅胶柱色谱法 (正庚烷: 乙酸乙酯 = 1 : 1-0 : 1-乙酸乙酯: 甲醇 = 49 : 1) 进行纯化以获得该标题化合物 (2.83g, 46%)。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CDCl_3) δ (ppm) : 1.85-1.91(2H, m), 2.13(3H, s), 3.20(3H, s), 3.24(2H, t, $J = 6.2\text{Hz}$), 4.02(2H, t, $J = 6.2\text{Hz}$), 6.44-6.49(1H, m), 6.51-6.56(1H, m), 6.95-7.02(1H, m), 7.10-7.18(1H, m), 7.31-7.38(1H, m), 7.71-7.82(1H, m), 7.97-8.06(1H, m), 8.20-8.30(1H, m), 8.36-8.52(1H, m)。

[0267] [生产实例 32-7]

4-((6-(3-甲氧基丙氧基)-1H-吡啶-5-基)氧基)吡啶-2-胺

[化学式 154]

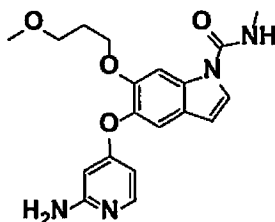


在室温下在氮气氛下将 2M 氢氧化钠溶液 (30mL) 添加至生产实例 32-6 中所述的 N-(4-((6-(3-甲氧基丙氧基)-1H-吡啶-5-基)氧基)吡啶-2-基)乙酰胺 (2.8g, 7.88mmol) 在甲醇 (30mL) 中的溶液中。将该液体混合物在 75℃ 的热条件下回流搅拌 2 小时。允许该反应液体静置冷却至室温, 并且然后添加乙酸乙酯和水。将有机层用饱和盐溶液进行洗涤, 并且然后经无水硫酸钠进行干燥。通过过滤分离干燥剂并且然后将该滤液在真空下进行浓缩。将该残余物用硅胶柱色谱法 (正庚烷: 乙酸乙酯 = 1 : 9-0 : 1- 乙酸乙酯: 甲醇 = 49 : 1) 进行纯化以获得该标题化合物 (2.24g, 91%)。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CDCl_3) δ (ppm) : 1.75-1.92 (2H, m), 3.23 (3H, s), 3.28 (2H, t, $J = 6.0\text{Hz}$), 4.03 (2H, t, $J = 6.0\text{Hz}$), 4.30 (2H, s), 5.89 (1H, d, $J = 2.2\text{Hz}$), 6.29 (1H, dd, $J = 5.9, 2.2\text{Hz}$), 6.46-6.53 (1H, m), 7.01 (1H, s), 7.16 (1H, dd, $J = 3.3, 2.6\text{Hz}$), 7.35 (1H, s), 7.88 (1H, d, $J = 5.9\text{Hz}$), 8.14-8.26 (1H, m)。

[0268] [生产实例 32-8]

5-((2-氨基吡啶-4-基)氧基)-6-(3-甲氧基丙氧基)-N-甲基-1H-吡啶-1-甲酰胺
[化学式 155]



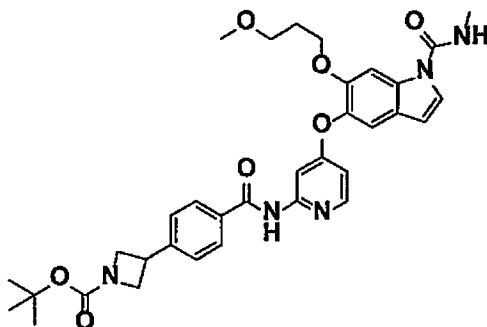
在 0℃ 下在氮气氛下, 将 50% -72% 油状氢化钠 (308mg) 添加至生产实例 32-7 中所述的 4-((6-(3-甲氧基丙氧基)-1H-吡啶-5-基)氧基)吡啶-2-胺 (2.23g, 7.12mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (30mL) 中的溶液中。将该反应液体搅拌 10 分钟, 然后添加在生产实例 1-7 中所述的苯基氨基甲酸甲酯 (1.40g, 9.25mmol), 并且将所得物在相同温度下另外搅拌 30 分钟。向该反应液体中添加水和乙酸乙酯。将有机层连续地用水和饱和盐溶液进行洗涤, 并且然后经无水硫酸钠进行干燥。通过过滤分离干燥剂并且然后将该滤液在真空下进行浓缩。将该残余物用 NH 硅胶柱色谱法 (正庚烷: 乙酸乙酯 = 9 : 1-0 : 1) 进行纯化以获得该标题化合物 (2.44g, 93%)。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (DMSO-d_6) δ (ppm) : 1.73-1.86 (2H, m), 2.81-2.87 (3H, m), 3.12 (3H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 3.16-3.24 (2H, m), 3.98 (2H, t, $J = 5.7\text{Hz}$), 5.62-5.71 (1H, m), 5.78 (2H, s), 6.06-6.15 (1H, m), 6.61 (1H, dd, $J = 3.5, 1.7\text{Hz}$), 7.36 (1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 7.71-7.78 (2H, m), 7.98-8.04 (1H, m), 8.10-8.22 (1H, m)。

[0269] [生产实例 32-9]

3-(4-((4-((6-(3-甲氧基丙氧基)-1-(甲基氨基甲酰基)-1H-吡啶-5-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)苯基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[化学式 156]



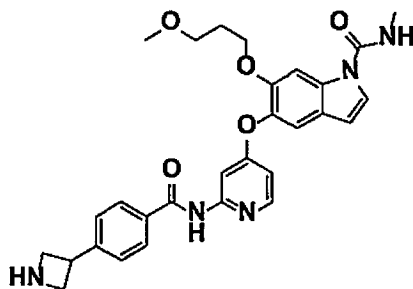
在室温下在氮气氛下, 将亚硫酸氯 (118 μ L, 1.62mmol) 添加至苯并三唑 (193mg, 1.62mmol) 在二氯甲烷 (5mL) 中的溶液中, 并将该混合物搅拌 5 分钟。向该反应液体中添加在生产实例 26-5 中所述的 4-(1-(叔-丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-基)苯甲酸 (300mg, 1.08mmol), 并且将该混合物另外搅拌 1 小时。将该反应液体通过玻璃滤器上的无水硫酸钠过滤, 并将该无水硫酸钠用二氯甲烷洗涤。在 0℃ 下在氮气氛下, 将三乙胺 (748 μ L, 5.40mmol)、4-二甲基氨基吡啶 (6.60mg, 0.054mmol)、和在生产实例 32-8 中所述的 5-((2-氨基吡啶-4-基)氧基)-6-(3-甲氧基丙氧基)-N-甲基-1H-吡啶-1-甲酰胺 (200mg, 0.54mmol) 在四氢呋喃 (10mL) 的一种溶液添加至所得二氯甲烷溶液中, 并将该混合物搅拌 4 小时 20 分钟。将该反应液体用乙酸乙酯和水稀释。将有机层用饱和盐溶液进行洗涤, 并且然后经无水硫酸钠进行干燥。通过过滤分离干燥剂并且然后将该滤液在真空下进行浓缩。向该残余物中添加四氢呋喃和过量的甲胺四氢呋喃溶液, 并在室温下搅拌该混合物。在真空下浓缩该液体混合物。将该残余物用硅胶柱色谱法 (正庚烷: 乙酸乙酯 = 2 : 3-0 : 1) 进行纯化以获得该标题化合物 (146mg, 43%)。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CDCl_3) δ (ppm) : 1.43-1.51 (9H, m), 1.80-1.95 (2H, m), 2.95 (3H, d, $J = 4.8\text{Hz}$), 3.17 (3H, s), 3.20-3.27 (2H, m), 3.69-3.82 (1H, m), 3.95 (2H, dd, $J = 8.6, 6.0\text{Hz}$), 4.05-4.17 (2H, m), 4.33 (2H, t, $J = 8.6\text{Hz}$), 6.13-6.25 (1H, m), 6.44 (1H, d, $J = 3.7\text{Hz}$), 6.63 (1H, dd, $J = 5.7, 2.4\text{Hz}$), 6.97 (1H, s), 7.24 (2H, d, $J = 3.7\text{Hz}$), 7.38 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.83 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.88 (1H, d, $J = 2.6\text{Hz}$), 8.01-8.09 (2H, m), 8.79-9.00 (1H, m)。

[0270] [生产实例 32-10]

5-((2-(4-(氮杂环丁烷-3-基)苯甲酰胺)吡啶-4-基)氧基)-6-(3-甲氧基丙氧基)-N-甲基-1H-吡啶-1-甲酰胺

[化学式 157]



在室温下将三氟乙酸 (713 μ L, 9.25mmol) 添加至生产实例 32-9 中所述的 3-(4-((4-((6-(3-甲氧基丙氧基)-1-(甲基氨基甲酰基)-1H-吡啶-5-基)氧基)吡

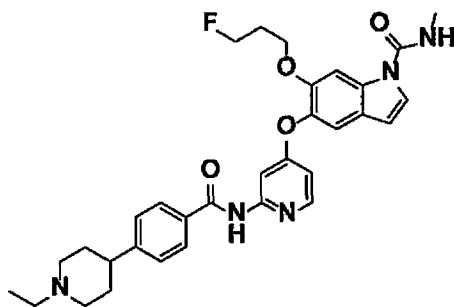
啉-2-基)氨基甲酰基)苯基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(146mg,0.231mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液中。将该反应液体搅拌1.5小时,并且然后将所得物在真空下进行浓缩。将该残余物溶解于二氯甲烷和三乙胺中以中和三氟乙酸,并且然后将所得物在真空下进行浓缩。将该残余物用NH硅胶柱色谱法(乙酸乙酯:甲醇=49:1-17:3)进行纯化以获得该标题化合物(96.2mg,79%)。

$^1\text{H-NMR}$ 谱(CDCl_3) δ (ppm): 1.82-1.95(2H, m), 3.06(3H, d, $J = 4.8\text{Hz}$), 3.19(3H, s), 3.24(2H, t, $J = 6.4\text{Hz}$), 3.79-4.00(5H, m), 4.11(2H, t, $J = 6.0\text{Hz}$), 5.56-5.64(1H, m), 6.55(1H, d, $J = 3.7\text{Hz}$), 6.61(1H, dd, $J = 5.9, 2.2\text{Hz}$), 7.21-7.29(1H, m), 7.34(1H, s), 7.41(2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.84(2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.92(1H, d, $J = 2.2\text{Hz}$), 8.00(1H, s), 8.10(1H, d, $J = 5.9\text{Hz}$), 8.56-8.68(1H, m)。

[0271] [实例 33]

5-((2-(4-(1-乙基哌啶-4-基)苯甲酰胺)吡啶-4-基)氧基)-6-(3-氟丙氧基)-N-甲基-1H-吡啶-1-甲酰胺

[化学式 158]



将苯并三唑(37.8mg,0.317mmol)溶解于二氯甲烷(2.0mL)中,在室温下在氮气氛下添加亚硫酸氯(24 μL ,0.322mmol),并且将该混合物搅拌5分钟。在室温下向该反应混合物中添加在生产实例1-12中所述的4-(1-(叔-丁氧基羰基)哌啶-4-基)苯甲酸(82mg,0.269mmol),并且将该混合物搅拌20分钟。将该反应混合物通过一个整个地被无水硫酸钠覆盖的玻璃滤器过滤并且然后将该无水硫酸钠用二氯甲烷洗涤,在0℃下将该滤液添加至在生产实例33-6中所述的5-((2-氨基吡啶-4-基)氧基)-6-(3-氟丙氧基)-N-甲基-1H-吡啶-1-甲酰胺(34.4mg,0.096mmol)、三乙胺(133L,0.960mmol)、以及4-二甲基氨基吡啶(1.17mg,0.0096mmol)在四氢呋喃(1.5mL)中的一种混合物中,并将该混合物在室温下搅拌320分钟。向该反应混合物中添加水和乙酸乙酯用于分段,然后将有机层用饱和盐溶液洗涤,并且经无水硫酸钠干燥。将所得物用NH硅胶柱色谱法进行纯化,然后将该滤液在真空下进行浓缩。将该残余物溶解于四氢呋喃中,在室温下添加过量的9.8M 甲胺甲醇溶液,并将该混合物搅拌50分钟。将反应混合物在真空下进行浓缩,将该残余物溶解于二氯甲烷中,并且将所得物用NH硅胶柱色谱法(正庚烷:乙酸乙酯=1:1-3:7-0:1)进行纯化。在真空下浓缩目标馏分以获得一种粗产物A(46.3mg)。

将该粗产物A(46.3mg)溶解于二氯甲烷(1.25mL)中,并且在0℃下添加三氟乙酸(250 μL)。将该混合物在室温下搅拌20分钟并且然后在真空下进行浓缩,然后将该残余物溶解于二氯甲烷-三乙胺中,并将所得物用NH硅胶柱色谱法(乙酸乙酯:甲醇=97:3-4:1)进行纯化。在真空下浓缩目标馏分以获得一种粗产物B(35.8mg)。

在室温下向粗产物 B 的一部分 (9.0mg, 0.016mmol) 和四氢呋喃 (500 μ L) 的一种混合物中添加三乙酰氧基硼氢化钠 (10.4mg, 0.049mmol) 和乙醛 (2.17mg, 0.049mmol), 并且将该混合物在室温下搅拌 140 分钟。向该反应混合物中添加饱和的碳酸氢钠水溶液和乙酸乙酯用于分段。将有机层用饱和盐溶液进行洗涤, 并且然后经无水硫酸钠进行干燥并过滤。将溶剂蒸发, 并且将所得残余物用 NH 硅胶 TLC (乙酸乙酯) 进行纯化。将所得固体用二乙醚进行洗涤以获得该标题化合物 (6.7mg, 49%)。

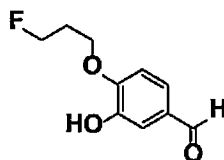
$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CDCl_3) δ (ppm): 1.14 (3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 1.76-1.91 (4H, m), 1.93-2.12 (4H, m), 2.41-2.64 (3H, m), 3.03-3.17 (5H, m), 4.16 (2H, t, $J = 6.0\text{Hz}$), 4.24 (1H, t, $J = 5.9\text{Hz}$), 4.36 (1H, t, $J = 5.7\text{Hz}$), 5.46-5.57 (1H, m), 6.55 (1H, d, $J = 3.3\text{Hz}$), 6.58 (1H, dd, $J = 5.9, 2.2\text{Hz}$), 7.24 (1H, d, $J = 3.7\text{Hz}$), 7.31-7.36 (3H, m), 7.80 (2H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.90 (1H, d, $J = 2.2\text{Hz}$), 8.02 (1H, s), 8.10 (1H, d, $J = 5.9\text{Hz}$), 8.49 (1H, brs)。

[0272] 通过以下方法合成起始物质 5-((2-氨基吡啶-4-基)氧基)-6-(3-氟丙氧基)-N-甲基-1H-吡啶-1-甲酰胺。

[0273] [生产实例 33-1]

4-(3-氟丙氧基)-3-羟基苯甲醛

[化学式 159]



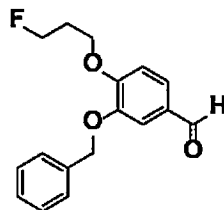
将可商购的 3,4-二羟基苯甲醛 (6.5g, 47.1mmol) 和碳酸钾 (6.83g, 49.4mmol) 悬浮于 N,N-二甲基甲酰胺 (30mL) 中, 然后在室温下在氮气氛围下添加生产实例 4-1 中所述的 4-甲基苯磺酸 3-氟丙基酯 (11.3g, 48.4mmol), 并且将该混合物搅拌 37 小时。将该混合物冷却至 0°C, 并且然后添加 2M 盐酸、乙酸乙酯和水用于分段。将有机层用水和饱和盐溶液进行洗涤, 经无水硫酸镁进行干燥并且然后过滤。将溶剂蒸发, 并且将所得残余物用硅胶柱色谱法 (正庚烷: 乙酸乙酯 = 4 : 1-2 : 1-1 : 1) 进行纯化。在真空下浓缩目标馏分以获得该标题化合物 (4.62g, 50%)。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CDCl_3) δ (ppm): 2.23 (1H, quin, $J = 5.9\text{Hz}$), 2.30 (1H, quin, $J = 5.8\text{Hz}$), 4.31 (2H, t, $J = 6.2\text{Hz}$), 4.60 (1H, t, $J = 5.6\text{Hz}$), 4.72 (1H, t, $J = 5.6\text{Hz}$), 5.70 (1H, s), 6.99 (1H, d, $J = 8.2\text{Hz}$), 7.41-7.47 (2H, m), 9.85 (1H, s)。

[0274] [生产实例 33-2]

3-(苄氧基)-4-(3-氟丙氧基)苯甲醛

[化学式 160]



在室温下在氮气氛围下, 将碳酸钾 (3.87g, 28.0mmol) 和苄基氯 (3.2mL, 27.8mmol) 添加至生产实例 33-1 中所述的 4-(3-氟丙氧基)-3-羟基苯甲醛 (4.62g, 23.3mmol) 在乙醇

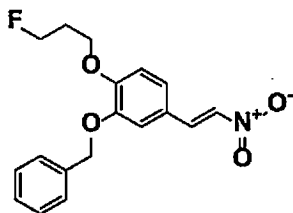
(46mL) 中的悬浮液中, 并将该混合物在 90℃ 下搅拌 1.5 小时。将该反应混合物冷却至 0℃, 然后添加 2M 盐酸、乙酸乙酯和水用于分段。将有机层用饱和盐溶液进行洗涤, 经无水硫酸镁进行干燥并且然后过滤。将溶剂蒸发, 并且将所得残余物用硅胶柱色谱法 (正庚烷: 乙酸乙酯 = 9 : 1-3 : 2-1 : 1) 进行纯化。在真空下浓缩目标馏分以获得该标题化合物 (6.14g, 91%)。

¹H-NMR 谱 (CDCl₃) δ (ppm) : 2.22 (1H, quin, J = 5.9Hz), 2.29 (1H, quin, J = 5.9Hz), 4.25 (2H, t, J = 6.2Hz), 4.62 (1H, t, J = 5.7Hz), 4.74 (1H, t, J = 5.7Hz), 5.18 (2H, s), 7.02 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.29-7.50 (7H, m), 9.83 (1H, s)。

[0275] [生产实例 33-3]

(E)-2-(苄氧基)-1-(3-氟丙氧基)-4-(2-硝基乙烯基)苯

[化学式 161]

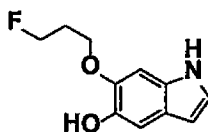


将生产实例 33-2 中所述的 3-(苄氧基)-4-(3-氟丙氧基)苯甲醛 (6.14g, 21.3mmol) 溶解于乙酸 (17.0mL) 中, 然后在室温下在氮气氛围下添加乙酸铵 (1.97g, 25.6mmol) 和硝基甲烷 (2.8mL, 51.7mmol), 并且将该混合物加热并在 130℃ 下搅拌 2 小时。将该混合物冷却至室温, 然后通过过滤收集沉淀物, 并用少量的乙醇进行洗涤以定量地获得该标题化合物。

¹H-NMR 谱 (CDCl₃) δ (ppm) : 2.21 (1H, quin, J = 6.0Hz), 2.28 (1H, quin, J = 5.9Hz), 4.22 (2H, t, J = 6.0Hz), 4.62 (1H, t, J = 5.7Hz), 4.73 (1H, t, J = 5.7Hz), 5.15 (2H, s), 6.95 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.06 (1H, d, J = 1.8Hz), 7.17 (1H, dd, J = 8.2, 2.0Hz), 7.29-7.49 (6H, m), 7.91 (1H, d, J = 13.5Hz)。

[0276] [生产实例 33-4] 6-(3-氟丙氧基)-1H-吲哚-5-醇

[化学式 162]



将发烟硝酸 (4.80mL, 107mmol) 添加至生产实例 33-3 中所述 (E)-2-(苄氧基)-1-(3-氟丙氧基)-4-(2-硝基乙烯基)苯 (7.06g, 21.3mmol) 和乙酸 (61mL) 在冰浴中的一种混合物中, 并且将该混合物在室温下搅拌 2.5 小时。将该反应混合物倾倒入冰上, 通过过滤收集沉淀物, 并且然后将所得物用少量的乙酸和乙醇的一种液体混合物进行洗涤以获得一种粗产物 (8.02g)。

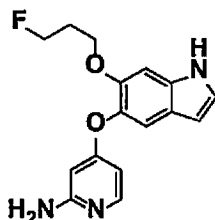
将该粗产物 (8.02g) 悬浮于甲醇 (150mL) 中, 然后添加 10% 钨-碳 (含水量, 50%) (2.27g), 并且将该混合物在氢气氛围下搅拌 6 小时。用氮取代该反应体系的内部, 然后将该混合物用甲醇稀释。用硅藻土将该催化剂过滤掉, 然后将该滤液在真空下进行浓缩, 并且将所得物用硅胶柱色谱法 (正庚烷: 乙酸乙酯 = 9 : 1-1 : 1) 进行纯化。在真空下浓缩目标馏分以获得该标题化合物 (1.47g, 33%)。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CDCl_3) δ (ppm) : 2.22 (1H, quin, $J = 5.9\text{Hz}$), 2.29 (1H, quin, $J = 5.9\text{Hz}$), 4.23 (2H, t, $J = 6.0\text{Hz}$), 4.62 (1H, t, $J = 5.7\text{Hz}$), 4.74 (1H, t, $J = 5.7\text{Hz}$), 5.42 (1H, s), 6.42 (1H, ddd, $J = 3.1, 2.2, 0.9\text{Hz}$), 6.91 (1H, s), 7.09 (1H, dd, $J = 3.1, 2.4\text{Hz}$), 7.15 (1H, s), 7.94 (1H, brs)。

[0277] [生产实例 33-5]

4-((6-(3-氟丙氧基)-1H-吡啶-5-基)氧基)吡啶-2-胺

[化学式 163]



将生产实例 33-4 中所述的 6-(3-氟丙氧基)-1H-吡啶-5-醇 (1.47g, 7.04mmol)、生产实例 1-5 中所述的 N-(4-氯吡啶-2-基)乙酰胺 (1.32g, 7.74mmol)、以及叔丁醇钾 (864mg, 7.70mmol) 溶解于二甲亚砜 (7.0mL) 中, 并将该混合物加热并在 160°C 下在氮气氛下搅拌 4.5 小时。将反应液体冷却至室温, 并且然后添加水和乙酸乙酯用于分段。将水层再次用乙酸乙酯萃取, 然后将合并的有机层用水和一种饱和盐溶液洗涤, 并且然后经无水硫酸镁进行干燥。将干燥剂过滤掉, 将该滤液在真空下进行浓缩, 并且将所得物用 NH 硅胶柱色谱法 (正庚烷: 乙酸乙酯 = 4 : 1-1 : 1-0 : 1-乙酸乙酯: 甲醇 = 99 : 1-9 : 1) 进行纯化。在真空下浓缩目标馏分以获得一种粗产物 (177mg)。

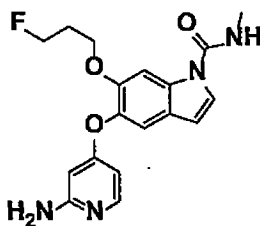
将所得粗产物 (177mg) 溶解于甲醇 (2.5mL) 中, 在室温下在氮气氛下添加 2M 氢氧化钠溶液 (2.5mL), 并且将该混合物加热并在 70°C 下搅拌 2 小时。将反应混合物冷却至室温, 并且然后添加水和乙酸乙酯用于分段。将有机层用饱和盐溶液进行洗涤, 并且经无水硫酸钠进行干燥。将干燥剂过滤掉, 然后将该滤液在真空下进行浓缩, 并且将所得物用硅胶柱色谱法 (正庚烷: 乙酸乙酯 = 2 : 3-1 : 4-0 : 1-乙酸乙酯: 甲醇 = 19 : 1) 进行纯化。在真空下浓缩目标馏分以获得该标题化合物 (49.4mg, 2.3%)。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CDCl_3) δ (ppm) : 1.95-2.11 (2H, m), 4.07 (2H, t, $J = 5.9\text{Hz}$), 4.28-4.47 (4H, m), 5.88 (1H, d, $J = 2.2\text{Hz}$), 6.28 (1H, dd, $J = 5.9, 2.2\text{Hz}$), 6.48-6.52 (1H, m), 7.02 (1H, s), 7.16-7.20 (1H, m), 7.35 (1H, s), 7.88 (1H, d, $J = 5.9\text{Hz}$), 8.25 (1H, brs)。

[0278] [生产实例 33-6]

5-((2-氨基吡啶-4-基)氧基)-6-(3-氟丙氧基)-N-甲基-1H-吡啶-1-甲酰胺

[化学式 164]



将生产实例 33-5 中所述的 4-((6-(3-氟丙氧基)-1H-吡啶-5-基)氧基)吡啶-2-胺 (49.4mg, 0.164mmol) 溶解于 N, N-二甲基甲酰胺 (1.6mL) 中并在 0°C 下在氮气氛下添加

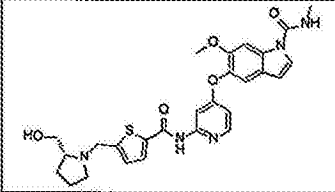
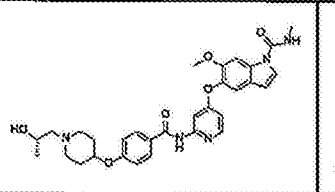
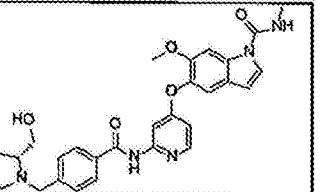
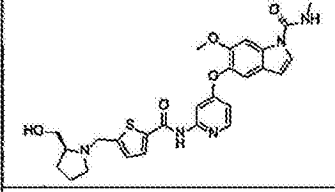
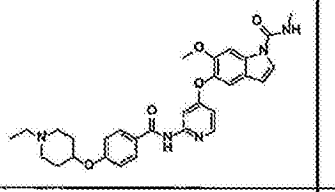
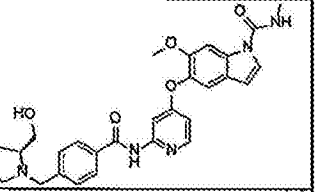
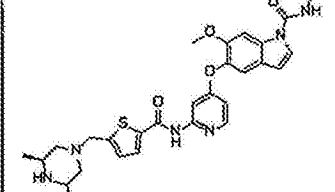
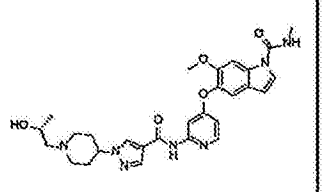
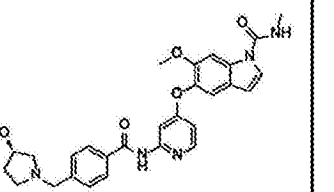
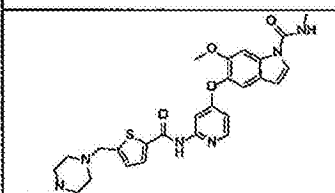
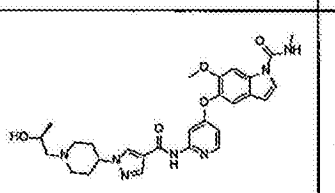
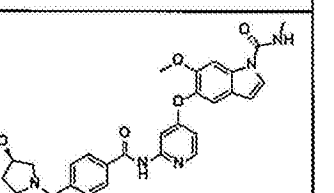
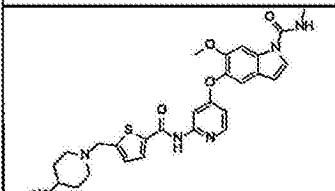
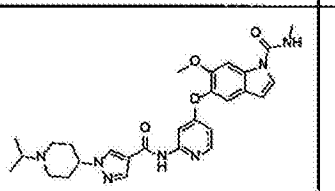
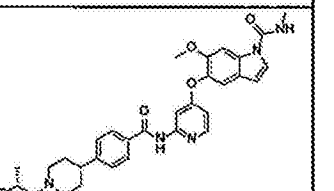
50% -72%油状氢化钠 (14.9mg), 并且将该混合物在室温下搅拌 15 分钟。将该混合物再次冷却至 0℃, 添加在生产实例 1-7 中所述的苯基氨基甲酸甲酯 (62.0mg, 0.41mmol), 并且将该混合物在室温下搅拌 3.5 小时。向该反应混合物中添加饱和氯化铵水溶液、水和乙酸乙酯用于分段。将有机层用饱和盐溶液进行洗涤, 并且然后经无水硫酸钠进行干燥。将干燥剂过滤掉, 将该滤液在真空下进行浓缩, 并且将所得物用 NH 硅胶柱色谱法 (正庚烷: 乙酸乙酯 = 1 : 4-0 : 1- 乙酸乙酯: 甲醇 = 99 : 1-9 : 1) 进行纯化。在真空下浓缩目标馏分以获得该标题化合物 (34.4mg, 59%)。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CDCl_3) δ (ppm): 1.95-2.11 (2H, m), 3.07 (3H, dd, $J = 4.7, 1.2$), 4.12-4.17 (2H, m), 4.29 (1H, t, $J = 5.8\text{Hz}$), 4.38-4.52 (3H, m), 5.50 (1H, brs), 5.87 (1H, d, $J = 2.0\text{Hz}$), 6.26 (1H, dd, $J = 6.0, 2.1\text{Hz}$), 6.56 (1H, d, $J = 3.7\text{Hz}$), 7.23-7.27 (1H, m), 7.29 (1H, s), 7.87 (1H, d, $J = 6.0\text{Hz}$), 8.00 (1H, s)。

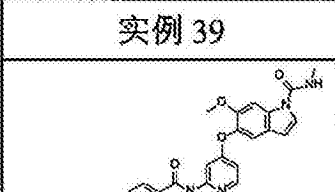
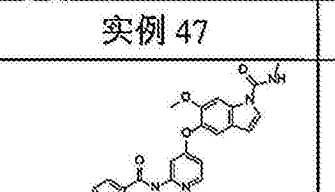
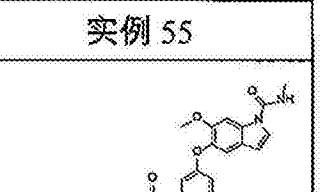
[0279] 根据实例 1 至 33, 表 1 和表 2 中说明的实例化合物是从生产实例 1-6 中所述的 5-((2-氨基吡啶-4-基)氧基)-6-甲氧基-N-甲基-1H-吡唑-1-甲酰胺合成的。

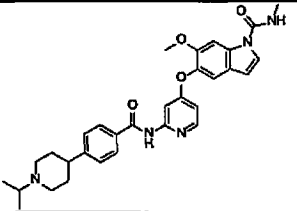
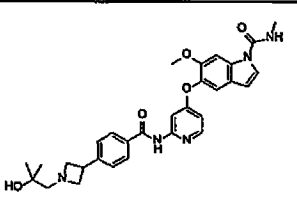
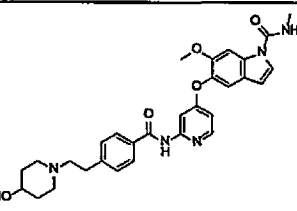
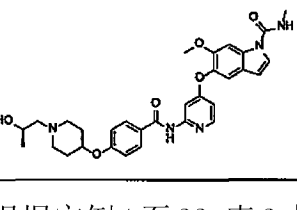
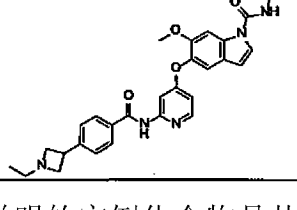
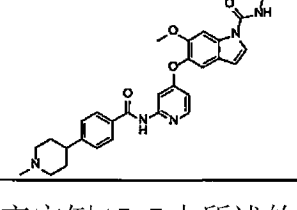
[0280] [表 1]

实例 34	实例 42	实例 50
-------	-------	-------

		
实例 35	实例 43	实例 51
		
实例 36	实例 44	实例 52
		
实例 37	实例 45	实例 53
		
实例 38	实例 46	实例 54
		

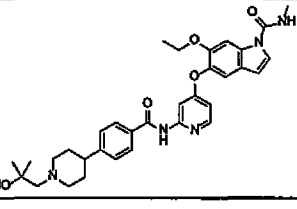
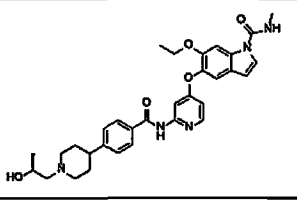
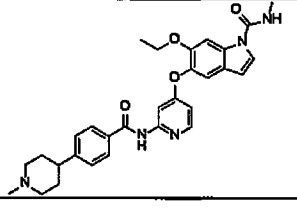
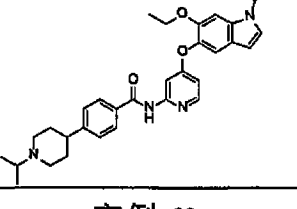
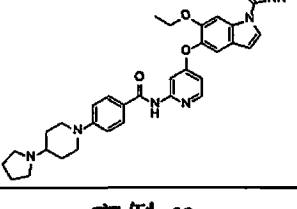
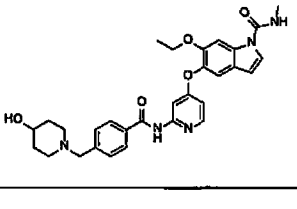
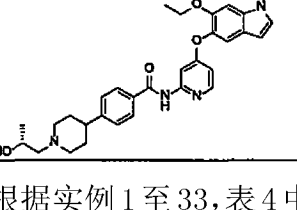
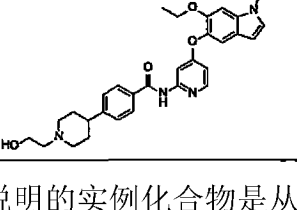
[0281] [表 2]

实例 39	实例 47	实例 55
		
实例 40	实例 48	实例 56

		
实例 41	实例 49	实例 57
		

[0282] 根据实例 1 至 33, 表 3 中说明的实例化合物是从生产实例 15-7 中所述的 5-((2-氨基吡啶-4-基)氧基)-6-乙氧基-N-甲基-1H-咪唑-1-甲酰胺合成的。

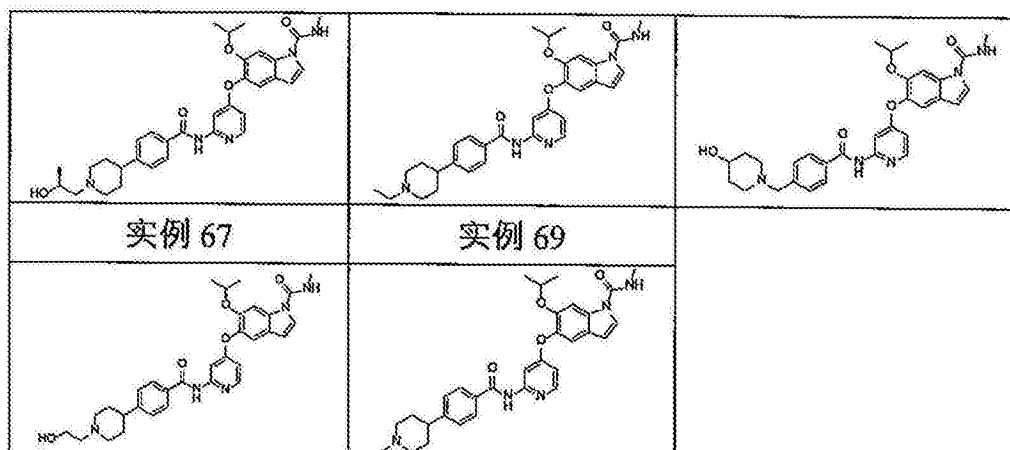
[0283] [表 3]

实例 58	实例 61	实例 64
		
实例 59	实例 62	实例 65
		
实例 60	实例 63	
		

[0284] 根据实例 1 至 33, 表 4 中说明的实例化合物是从生产实例 17-7 中所述的 5-((2-氨基吡啶-4-基)氧基)-6-异丙氧基-N-甲基-1H-咪唑-1-甲酰胺合成的。

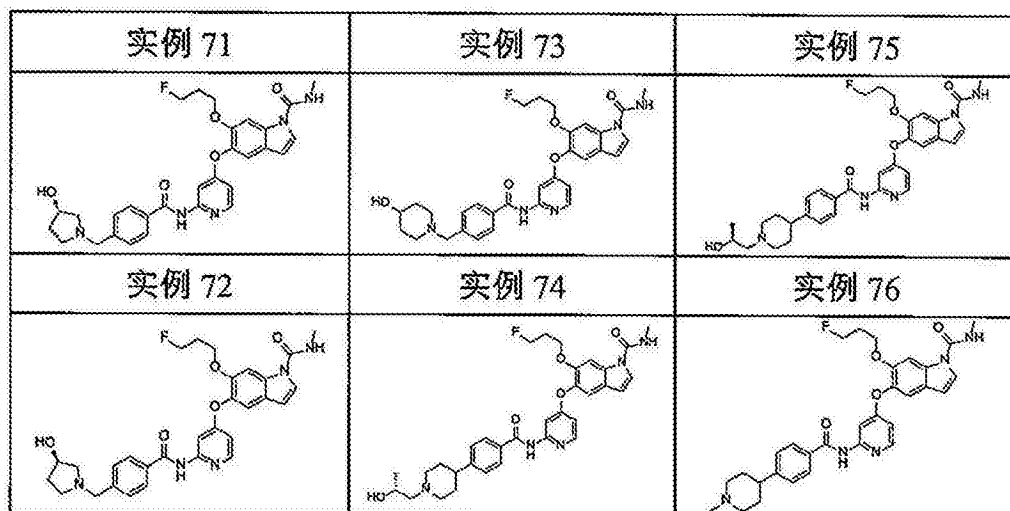
[0285] [表 4]

实例 66	实例 68	实例 70
-------	-------	-------



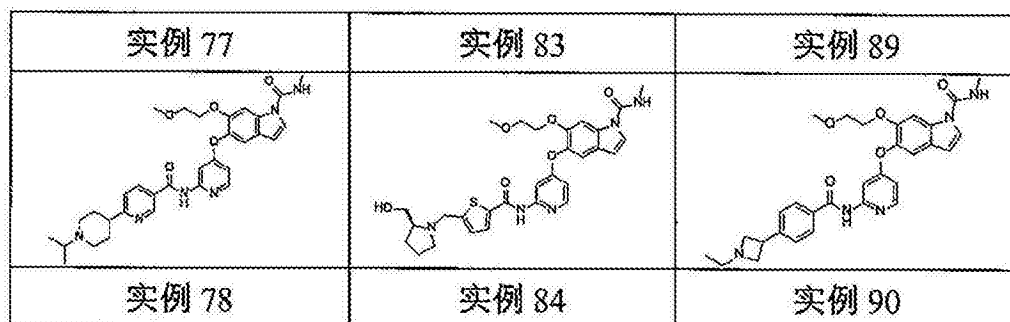
[0286] 根据实例 1 至 33, 表 5 中说明的实例化合物是从生产实例 33-6 中所述的 5-((2-氨基吡啶-4-基)氧基)-6-(3-氟丙氧基)-N-甲基-1H-吡啶-1-甲酰胺合成的。

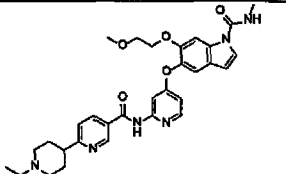
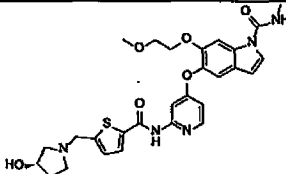
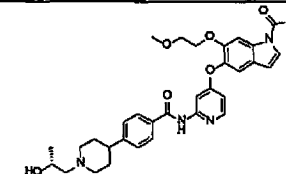
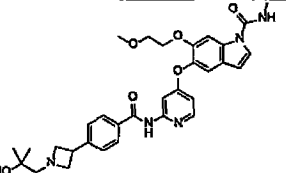
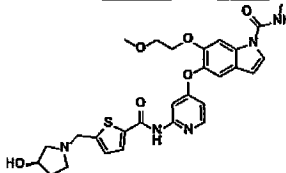
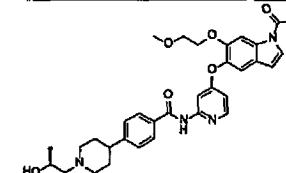
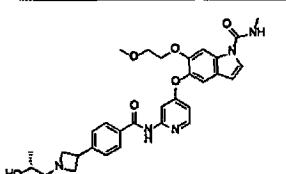
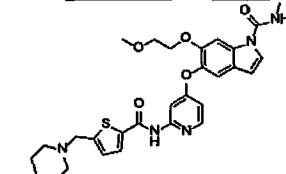
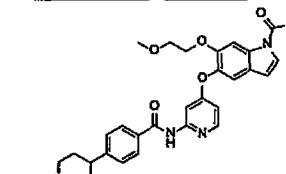
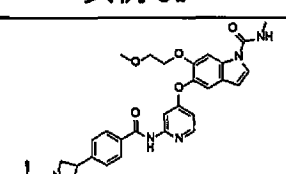
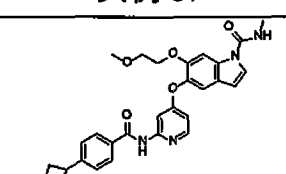
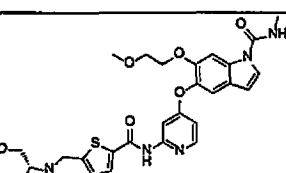
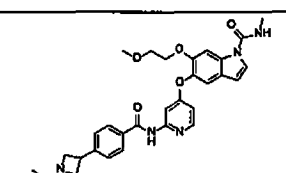
[0287] [表 5]



[0288] 根据实例 1 至 33, 表 6 中说明的实例化合物是从生产实例 20-7 中所述的 5-((2-氨基吡啶-4-基)氧基)-6-(2-甲氧基乙氧基)-N-甲基-1H-吡啶-1-甲酰胺合成的。

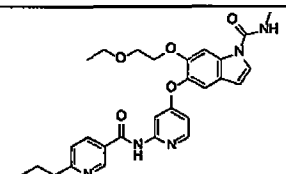
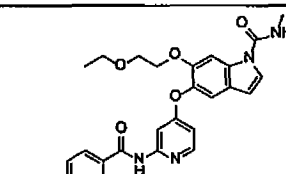
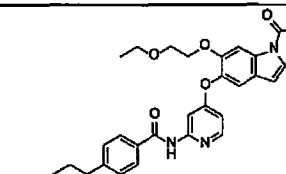
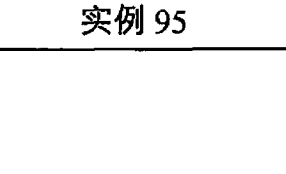
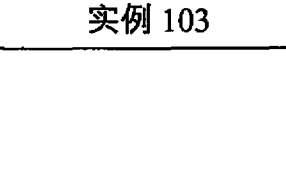
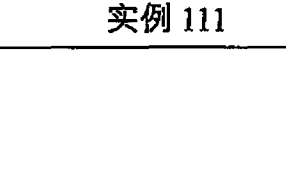
[0289] [表 6]

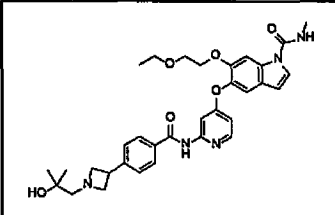
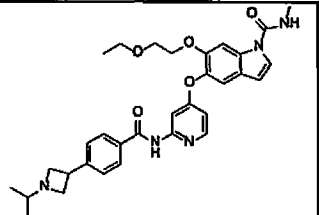
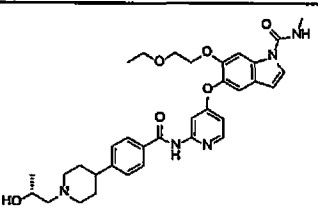
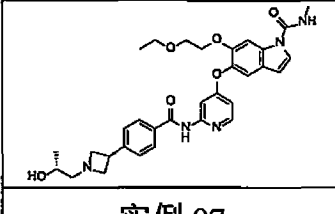
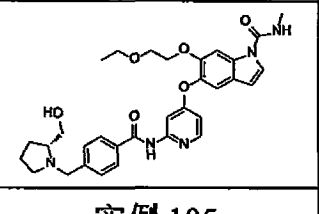
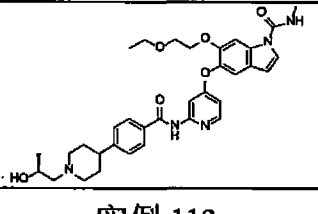
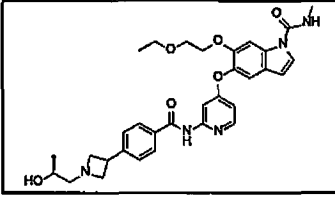
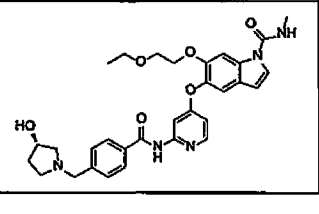
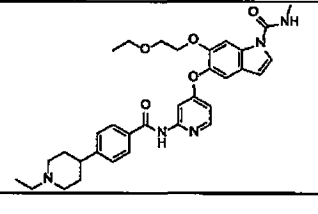


		
实例 79	实例 85	实例 91
		
实例 80	实例 86	实例 92
		
实例 81	实例 87	实例 93
		
实例 82	实例 88	
		
实例 94	实例 102	

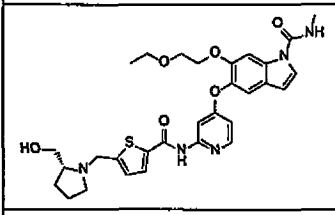
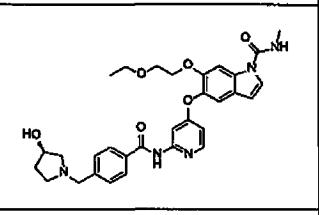
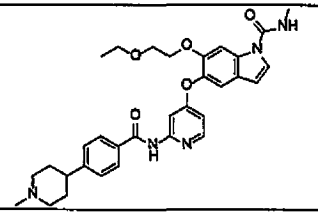
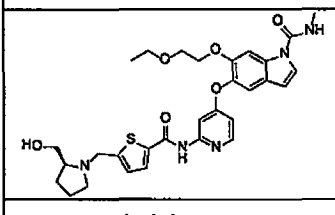
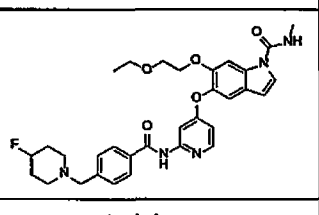
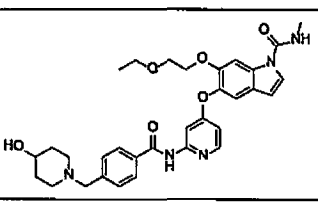
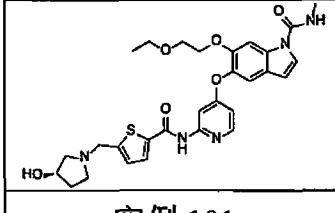
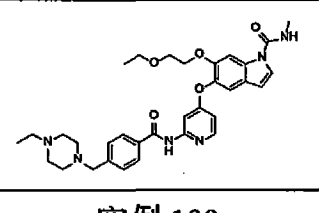
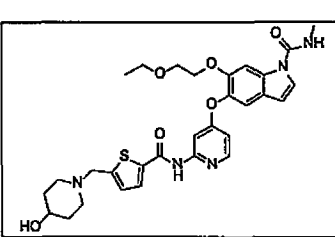
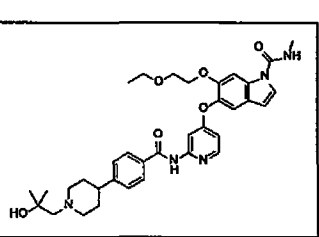
[0290] 根据实例 1 至 33, 表 7 和表 8 中说明的实例化合物是从生产实例 24-8 中所述的 5-((2-氨基吡啶-4-基)氧基)-6-(2-乙氧基乙氧基)-N-甲基-1H-吡啶-1-甲酰胺合成的。

[0291] [表 7]

实例 94	实例 102	实例 110
		
实例 95	实例 103	实例 111
		

		
实例 96	实例 104	实例 112
		
实例 97	实例 105	实例 113
		

[0292] [表 8]

实例 98	实例 106	实例 114
		
实例 99	实例 107	实例 115
		
实例 100	实例 108	
		
实例 101	实例 102	
		
实例 103	实例 104	

[0293] 根据实例 1 至 33, 表 9 中说明的实例化合物是从生产实例 32-8 中所述的 5-((2-氨基吡啶-4-基)氧基)-6-(3-甲氧基丙氧基)-N-甲基-1H-吡啶-1-甲酰胺合成的。

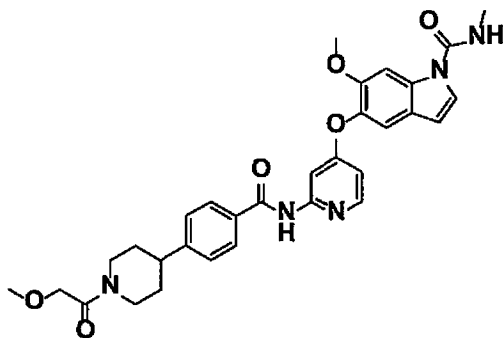
[0294] [表 9]

实例 116	实例 121	实例 126
实例 117	实例 122	实例 127
实例 118	实例 123	实例 128
实例 119	实例 124	实例 129
实例 120	实例 125	实例 130

[0295] [实例 131]

6-甲氧基-5-((2-(4-(1-(2-甲氧基乙酰基)哌啶-4-基)苯甲酰胺)吡啶-4-基)氧基)-N-甲基-1H-吡啶-1-甲酰胺

[化学式 165]



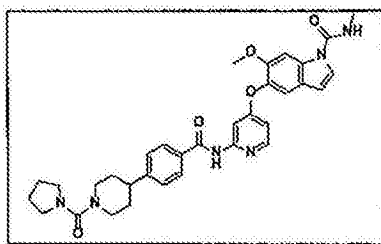
将三乙胺 (33 μ L, 12.1mmol) 和甲氧基乙酰氯 (12.5mg, 0.115mmol) 添加至实例 1 中所述的 6-甲氧基-N-甲基-5-((2-(4-(哌啶-4-基)苯甲酰胺)吡啶-4-基)氧基)-1H-吡啶-1-甲酰胺 (13.4mg, 0.027mmol) 和四氢呋喃 (1.0mL) 的一种混合物中, 并将该混合物在室温下搅拌 3.5 小时。向该反应混合物中添加水和乙酸乙酯用于分段。将有机层用饱和盐溶液进行洗涤, 并且然后经无水硫酸钠进行干燥并过滤。将溶剂蒸发, 并且将所得残余物溶解于二氯甲烷中, 并且将所得物用 NH 硅胶柱色谱法 (乙酸乙酯: 甲醇 = 1 : 0-9 : 1) 进行纯化。在真空下将目标馏分进行浓缩, 并且将该固体用二乙醚进行洗涤以获得该标题化合物 (10.2mg, 67%)。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CDCl_3) δ (ppm) : 1.50-1.73 (2H, m), 1.87-1.98 (2H, m), 2.62-2.75 (1H, m), 2.76-2.89 (1H, m), 3.02-3.19 (4H, m), 3.45 (3H, s), 3.86 (3H, s), 3.97-4.03 (1H, m), 4.06-4.21 (2H, m), 4.71-4.81 (1H, m), 5.47-5.55 (1H, m), 6.55 (1H, d, $J = 3.7\text{Hz}$), 6.60 (1H, dd, $J = 5.8, 2.3\text{Hz}$), 7.23 (1H, d, $J = 3.8\text{Hz}$), 7.27-7.34 (3H, m), 7.81 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.91 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 8.03 (1H, s), 8.10 (1H, d, $J = 5.7\text{Hz}$), 8.49 (1H, brs)。

[0296] 根据实例 131, 表 10 中说明的实例化合物是从实例 1 中所述的 6-甲氧基-N-甲基-5-((2-(4-(哌啶-4-基)苯甲酰胺)吡啶-4-基)氧基)-1H-吡啶-1-甲酰胺合成的。

[0297] [表 10]

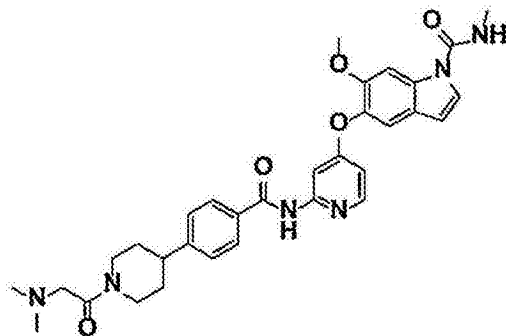
实例 132



[0298] [实例 133]

5-((2-(4-(1-(2-(二甲基氨基)乙酰基)哌啶基-4-基)苯甲酰胺)吡啶-4-基)氧基)-6-甲氧基-N-甲基-1H-吡啶-1-甲酰胺

[化学式 166]

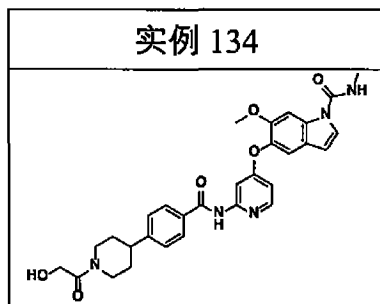


将 N, N-二甲基甲酰胺 (0.5mL) 和 N, N-二异丙基乙胺 (24 μ L, 0.137mmol) 添加至实例 1 中所述的 6-甲氧基-N-甲基-5-((2-(4-(哌啶-4-基)苯甲酰胺)吡啶-4-基)氧基)-1H-吡啶-1-甲酰胺 (13.7mg, 0.027mmol)、O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N, N, N', N'-四甲基脲鎓六氟磷酸酯 (16.3mg, 0.043mmol) 和 N, N-二甲基甘氨酸 (5.5mg, 0.053mmol) 的一种混合物中, 并将该混合物在室温下搅拌 2 小时。向该反应混合物中添加水和乙酸乙酯用于分段。将有机层用饱和盐溶液进行洗涤, 并且然后经无水硫酸钠进行干燥并过滤。将溶剂蒸发, 并且将所得残余物溶解于二氯甲烷中, 并且将所得物用 NH 硅胶柱色谱法 (乙酸乙酯: 甲醇 = 1 : 0-9 : 1) 进行纯化。在真空下将目标馏分进行浓缩, 并且将该固体用二乙醚进行洗涤以获得该标题化合物 (13.7mg, 85%)。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CDCl_3) δ (ppm) : 1.49-1.74 (2H, m), 1.85-1.97 (2H, m), 2.32 (6H, s), 2.60-2.71 (1H, m), 2.76-2.87 (1H, m), 3.04-3.26 (6H, m), 3.87 (3H, s), 4.20-4.32 (1H, m), 4.71-4.83 (1H, m), 5.45-5.54 (1H, m), 6.54-6.57 (1H, m), 6.60 (1H, dd, $J = 5.8, 2.3\text{Hz}$), 7.24 (1H, d, $J = 3.7\text{Hz}$), 7.28-7.34 (3H, m), 7.82 (2H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 7.92 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 8.04 (1H, s), 8.10 (1H, d, $J = 5.7\text{Hz}$), 8.49 (1H, brs)。

[0299] 根据实例 133, 表 11 中说明的实例化合物是从实例 1 中所述的 6-甲氧基-N-甲基-5-((2-(4-(哌啶-4-基)苯甲酰胺)吡啶-4-基)氧基)-1H-吡啶-1-甲酰胺合成的。

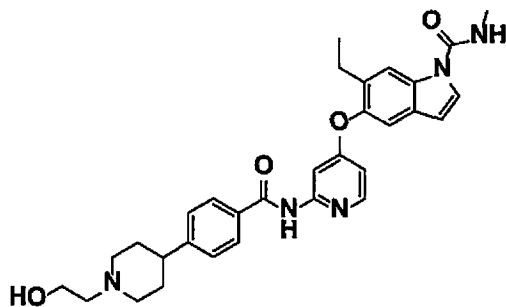
[0300] [表 11]



[0301] [实例 135]

6-乙基-5-((2-(4-(1-(2-羟乙基)哌啶-4-基)苯甲酰胺)吡啶-4-基)氧基)-N-甲基-1H-吡啶-1-甲酰胺

[化学式 167]



将 2-羟乙醛 (9.41mg, 0.157mmol)、三乙酰氧基硼氢化钠 (33.2mg, 0.157mmol) 和乙酸 (8.97 μ L, 0.157mmol) 添加至 6-乙基-N-甲基-5-((2-(4-(哌啶-4-基)苯甲酰胺)吡啶-4-基)氧基)-1H-吡啶-1-甲酰胺 (15.6mg, 0.031mmol) 和四氢呋喃 (1.0mL) 的一种混合物中, 并将该混合物在室温下搅拌 15 小时 50 分钟。向该反应混合物中添加饱和的碳酸氢钠水溶液和乙酸乙酯用于分段。将有机层用饱和盐溶液进行洗涤, 并且然后经无水硫酸钠进行干燥并过滤。将溶剂蒸发, 并且将所得残余物溶解于二氯甲烷中, 并且将所得物用 NH 硅胶柱色谱法 (乙酸乙酯: 甲醇 = 1 : 0-9 : 1-17 : 3) 进行纯化。在真空下浓缩目标馏分以获得该标题化合物 (13.2mg, 78%)。

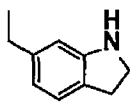
$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CDCl_3) δ (ppm): 1.24 (3H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 1.71-1.92 (5H, m), 2.16-2.26 (2H, m), 2.55-2.72 (5H, m), 3.01-3.13 (5H, m), 3.64 (2H, t, $J = 5.3\text{Hz}$), 5.46-5.53 (1H, m), 6.52 (1H, dd, $J = 5.9, 2.2\text{Hz}$), 6.56 (1H, d, $J = 3.7\text{Hz}$), 7.24-7.29 (1H, m), 7.34 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.37 (1H, d, $J = 3.7\text{Hz}$), 7.82 (2H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.98 (1H, d, $J = 2.2\text{Hz}$), 8.10 (1H, d, $J = 5.9\text{Hz}$), 8.12 (1H, s), 8.49 (1H, brs)。

[0302] 通过以下方法合成起始物质 6-乙基-N-甲基-5-((2-(4-(哌啶-4-基)苯甲酰胺)吡啶-4-基)氧基)-1H-吡啶-1-甲酰胺。

[0303] [生产实例 135-1]

6-乙基吡啶

[化学式 168]



将可商购的 3-乙基苯胺 (10.1g, 83.3mmol) 溶解于乙醇 (40mL) 中, 然后添加碳酸氢钠 (7.00g, 83.3mmol) 和溴乙醛二乙基乙缩醛 (8.44mL, 54.8mmol), 并且将该混合物加热并在 80°C 下搅拌 80 小时。向该反应混合物中添加水用于分段。将水层用乙酸乙酯萃取三次, 并且然后将合并的有机层用一种饱和盐溶液洗涤。将有机层经无水硫酸镁进行干燥, 过滤并且然后在真空下进行浓缩。将所得残余物用硅胶柱色谱法 (正庚烷: 乙酸乙酯 = 2 : 1) 进行纯化。在真空下浓缩目标馏分以获得一种粗产物 A (11g)。

将所得粗产物 A 的一部分 (10g) 溶解于三氟乙酸 (45mL) 中, 在 4°C 下添加无水三氟乙酸 (45mL), 并且将该混合物搅拌 30 分钟。向该反应混合物中添加三氟乙酸 (60L), 并将该混合物在 75°C 下搅拌 2.5 小时。在真空下进行浓缩后, 将该水层用乙酸乙酯萃取三次, 并且然后将合并的有机层用一种饱和盐溶液洗涤。将有机层经无水硫酸镁进行干燥, 过滤并且然后在真空下进行浓缩。将所得残余物用 NH 硅胶柱色谱法 (正庚烷: 乙酸乙酯 = 3 : 1) 进行纯化。在真空下浓缩目标馏分以获得一种粗产物 B (3g)。

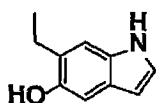
将所得粗产物 B 的一部分 (1.5g) 溶解于乙酸 (50mL) 中, 在 0℃ 下添加氰基硼氢化钠 (1.30g, 20.7mmol), 并且将该混合物在室温下搅拌 1 小时。向该反应混合物中添加饱和的碳酸氢钠水溶液用于分段。将水层用乙酸乙酯萃取三次, 并且然后将合并的有机层用一种饱和盐溶液洗涤。将有机层经无水硫酸镁进行干燥, 过滤并且然后在真空下进行浓缩。将所得残余物用硅胶柱色谱法 (正庚烷: 乙酸乙酯 = 3 : 1) 进行纯化。在真空下浓缩目标馏分以获得该标题化合物 (560mg, 15%)。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CDCl_3) δ (ppm) : 1.20 (3H, t, $J = 7.6\text{Hz}$), 2.55 (2H, q, $J = 7.7\text{Hz}$), 2.99 (2H, t, $J = 8.4\text{Hz}$), 3.54 (2H, t, $J = 8.3\text{Hz}$), 3.72 (1H, brs), 6.43–6.61 (2H, m), 6.93–7.07 (1H, m)。

[0304] [生产实例 135-2]

6-乙基-1H-吡啶-5-醇

[化学式 169]

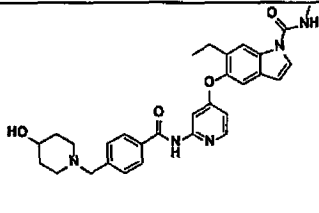
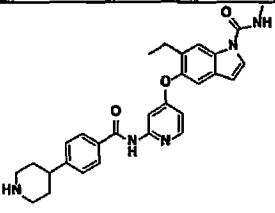
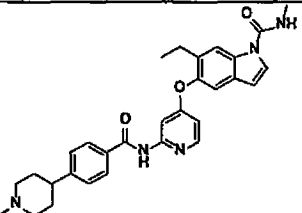
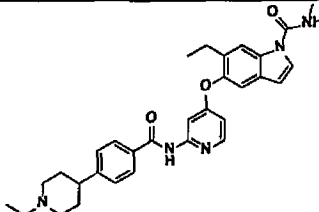


将亚硝基二磺酸钾 (6.82g, 25.4mmol) 溶解于 0.1M 磷酸钾缓冲液 (450mL) 中, 然后添加溶解于丙酮 (150mL) 中的在生产实例 135-1 中所述的 6-乙基吡啶 (1.7g, 11.5mmol), 并且将该混合物在室温下搅拌 12 小时。向该反应混合物中添加 2M 氢氧化钠用于分段。将水层用乙酸乙酯萃取三次, 并且然后将合并的有机层用一种饱和盐溶液洗涤。将有机层经无水硫酸镁进行干燥, 过滤并且然后在真空下进行浓缩。将所得残余物用硅胶柱色谱法 (正庚烷: 乙酸乙酯 = 1 : 1) 进行纯化。在真空下浓缩目标馏分以获得该标题化合物 (560mg, 30%)。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CDCl_3) δ (ppm) : 1.29 (3H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 2.74 (2H, q, $J = 7.5\text{Hz}$), 4.50 (1H, s), 6.34–6.43 (1H, m), 6.99 (1H, s), 7.07–7.18 (2H, m), 7.95 (1H, brs)。

[0305] 根据实例 1 至 33, 表 12 中说明的实例化合物 (包含实例 135 的起始物质 6-乙基-N-甲基-5-((2-(4-(哌啶-4-基)苯甲酰胺)吡啶-4-基)氧基)-1H-吡啶-1-甲酰胺)是从在生产实例 135-2 中所述的 6-乙基-1H-吡啶-5-醇和在生产实例 1-5 中所述的 N-(4-氯吡啶-2-基)乙酰胺合成的。

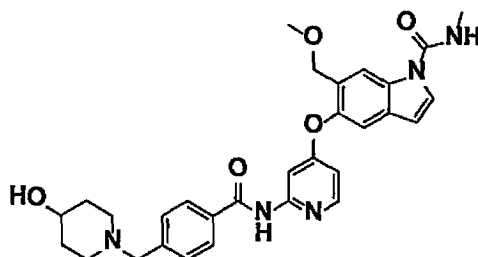
[0306] [表 12]

实例 136	实例 137	实例 138
		
实例 139		
		

[0307] [实例 140]

5-((2-(4-((4-羟基哌啶-1-基)甲基)苯甲酰胺)吡啶-4-基)氧基)-6-(甲氧基甲基)-N-甲基-1H-吡啶-1-甲酰胺

[化学式 170]



在室温下、在氮气氛下,将三乙胺 (20 μ L, 0.144mmol) 和可商购的 4-(氯甲基)苯甲酰氯 (16.6mg, 0.088mmol) 添加至 5-((2-氨基吡啶-4-基)氧基)-6-(甲氧基甲基)-N-甲基-1H-吡啶-1-甲酰胺 (5.5mg, 0.017mmol) 和四氢呋喃 (450 μ L) 的混合物中,并且将该混合物搅拌 70 分钟。向该反应混合物中添加四氢呋喃、水和乙酸乙酯用于分段。将有机层用饱和盐溶液进行洗涤,并且然后经无水硫酸钠进行干燥并用 NH 硅胶进行过滤,并且将所得物在真空下进行浓缩以获得一种粗产物。

将所得粗产物溶解于 N,N-二甲基甲酰胺 (500 μ L) 中,在室温下在氮气氛下添加 4-羟基哌啶 (16.5mg, 0.163mmol),并且将该混合物搅拌 12 小时 50 分钟。向该反应混合物中添加乙酸乙酯和水用于分段。将有机层用饱和盐溶液进行洗涤,经无水硫酸钠进行干燥,过滤,并且然后在真空下进行浓缩。将该残余物溶解于二氯甲烷中,并且将所得物用 NH 硅胶 TLC(乙酸乙酯)进行纯化以获得该标题化合物 (7.6mg, 83%)。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CDCl_3) δ (ppm): 1.38-1.67 (2H, m), 1.83-1.95 (2H, m), 2.10-2.25 (2H, m), 2.68-2.79 (2H, m), 3.10 (3H, d, $J = 4.8\text{Hz}$), 3.37 (3H, s), 3.56 (2H, brs), 3.62-3.77 (2H, m), 4.52 (2H, s), 5.60-5.69 (1H, m), 6.55 (1H, dd, $J = 5.9, 2.2\text{Hz}$), 6.58 (1H, dd, $J = 3.7, 0.7\text{Hz}$), 7.30 (1H, s), 7.44 (2H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.50 (1H, d, $J = 3.7\text{Hz}$), 7.82 (2H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.97 (1H, d, $J = 2.2\text{Hz}$), 8.09 (1H, d, $J = 5.5\text{Hz}$), 8.21 (1H, s), 8.60 (1H, brs)。

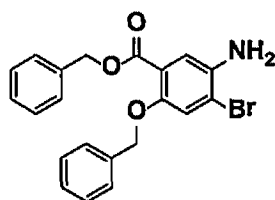
[0308] 通过以下方法合成起始物质 5-((2-氨基吡啶-4-基)氧基)-6-(甲氧基甲

基)-N-甲基-1H-吡啶-1-甲酰胺。

[0309] [生产实例 140-1]

5-氨基-2-(苄氧基)-4-溴苯甲酸苄酯

[化学式 171]



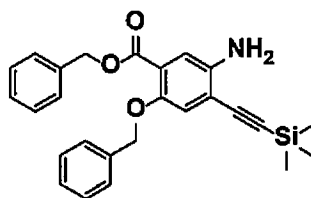
将通过由常规方法方法苄基化并还原可商购的 5-氨基水杨酸获得的 5-氨基-2-(苄氧基)苯甲酸苄酯 (5g, 15.0mmol) 溶解于二氯甲烷 (100mL) 和甲醇 (50mL) 中, 然后在室温下、在氮气氛围下添加四-N-丁基三溴化铵 (7.25g, 15.0mmol), 并且将该混合物搅拌 4 小时。向该反应混合物中添加亚硫酸氢钠水溶液和乙酸乙酯用于分段。将有机层用饱和盐溶液进行洗涤, 经无水硫酸镁进行干燥并且然后过滤。将该滤液在真空下进行浓缩, 并且将所得残余物用硅胶柱色谱法 (正庚烷: 乙酸乙酯 = 9 : 1-4 : 1-3 : 2) 进行纯化。在真空下浓缩目标馏分以获得该标题化合物 (3.58g, 58%)。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CDCl_3) δ (ppm): 3.88 (2H, s), 5.04 (2H, s), 5.31 (2H, s), 7.15 (1H, s), 7.27-7.43 (11H, m)。

[0310] [生产实例 140-2]

5-氨基-2-(苄氧基)-4-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)苯甲酸苄酯

[化学式 172]



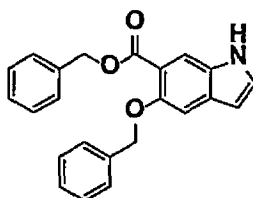
将生产实例 140-1 中所述的 5-氨基-2-(苄氧基)-4-溴苯甲酸苄酯 (3.58g, 8.68mmol) 溶解于四氢呋喃 (20mL) 和三乙胺 (40mL) 中, 然后在室温下在氮气氛围下添加三甲基甲硅烷基乙炔 (2.5mL, 17.7mmol)、双(三苯基膦)氯化钯 (II) (304mg, 0.434mmol) 和碘化铜 (I) (165mg, 0.868mmol), 并且将该混合物在 70°C 搅拌 6 小时。向该反应混合物中添加水和乙酸乙酯用于分段。将有机层用饱和盐溶液进行洗涤, 经无水硫酸钠进行干燥, 并且然后过滤。将该滤液在真空下进行浓缩, 并将所得残余物溶解于二氯甲烷中, 并且将所得物用硅胶柱色谱法 (正庚烷: 乙酸乙酯 = 19 : 1-4 : 1-7 : 3) 进行纯化。在真空下浓缩目标馏分以获得该标题化合物 (2.75g, 74%)。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CDCl_3) δ (ppm): 0.25-0.35 (9H, m), 4.03 (2H, s), 5.03 (2H, s), 5.31 (2H, s), 7.00 (1H, s), 7.20 (1H, s), 7.28-7.47 (10H, m)。

[0311] [生产实例 140-3]

5-(苄氧基)-1H-吡啶-6-甲酸苄酯

[化学式 173]



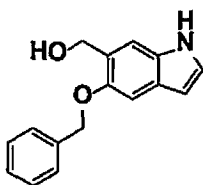
将生产实例 140-2 中所述的 5-氨基-2-(苄氧基)-4-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)苯甲酸苄酯 (2.75g, 6.40mmol) 溶解于 N,N-二甲基甲酰胺 (30mL) 中, 然后在室温下在氮气氛下添加碘化铜 (I) (610mg, 3.20mmol), 并且将该混合物加热并在 100℃ 下搅拌 3 小时。将乙酸乙酯添加到该反应混合物中, 并且将所得混合物用硅藻土过滤。将该滤液在真空下进行浓缩, 并将所得残余物溶解于二氯甲烷中, 并且将所得物用硅胶柱色谱法 (正庚烷: 乙酸乙酯 = 17 : 3-3 : 2) 进行纯化。在真空下浓缩目标馏分以获得该标题化合物 (1.83g, 80%)。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CDCl_3) δ (ppm): 5.18 (2H, s), 5.37 (2H, s), 6.44-6.50 (1H, m), 7.22 (1H, s), 7.27-7.38 (7H, m), 7.40-7.46 (2H, m), 7.47-7.53 (2H, m), 7.99 (1H, d, $J = 0.7\text{Hz}$), 8.25 (1H, brs)。

[0312] [生产实例 140-4]

(5-(苄氧基)-1H-吲哚-6-基) 甲醇

[化学式 174]



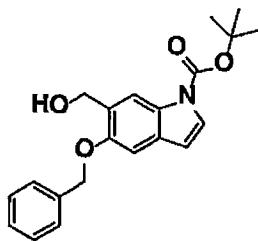
将氢化铝锂 (239mg, 6.30mmol) 悬浮于四氢呋喃 (22mL) 中, 然后在 0℃ 下在氮气氛下添加生产实例 140-3 中所述的 5-(苄氧基)-1H-吲哚-6-甲酸苄酯溶解于四氢呋喃 (11mL) 中的溶液 (1.5g, 4.20mmol), 并且将该混合物在室温下搅拌 3 小时。将水 (0.24mL)、5M 氢氧化钠水溶液 (0.24mL) 和水 (0.72mL) 添加到该反应混合物中, 并且将该混合物在室温下搅拌 30 分钟。用硅藻土过滤该悬浮液并用四氢呋喃进行洗涤。将该滤液在真空下进行浓缩, 并将所得残余物溶解于二氯甲烷中, 并且将所得物用硅胶柱色谱法 (正庚烷: 乙酸乙酯 = 4 : 1-1 : 1-1 : 3) 进行纯化。在真空下浓缩目标馏分以定量地获得该标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CDCl_3) δ (ppm): 2.95 (1H, t, $J = 6.4\text{Hz}$), 4.81 (2H, d, $J = 6.6\text{Hz}$), 5.17 (2H, s), 6.46-6.50 (1H, m), 7.16-7.21 (2H, m), 7.30-7.43 (4H, m), 7.44-7.50 (2H, m), 8.11 (1H, brs)。

[0313] [生产实例 140-5]

5-(苄氧基)-6-(羟甲基)-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯

[化学式 175]



在室温下在氮气氛下,将叔丁基二甲基氯硅烷 (280mg, 1.86mmol) 添加到生产实例 140-4 中所述的 (5-(苄氧基)-1H-吲哚-6-基) 甲醇 (392mg, 1.55mmol) 和咪唑 (158mg, 2.32mmol) 在 N, N-二甲基甲酰胺 (3.8mL) 中的溶液中,并且将该混合物搅拌 70 分钟。向该反应混合物中添加乙酸乙酯和水用于分段。将有机层用水和饱和盐溶液进行洗涤,经无水硫酸钠进行干燥并且然后过滤。将该滤液在真空下浓缩以获得一种粗产物 A。

该所得粗产物 A 溶解于二氯甲烷 (6.0mL) 中,在室温下在氮气氛下添加二碳酸二叔丁酯 (538mg, 2.47mmol) 和 4-二甲基氨基吡啶 (18.9mg, 0.155mmol), 并且将该混合物搅拌 1.5 小时。向该反应混合物中添加乙酸乙酯和水用于分段。将有机层用饱和盐溶液进行洗涤,经无水硫酸钠进行干燥,并且然后过滤。将该滤液在真空下浓缩以获得一种粗产物 B。

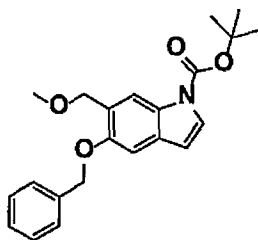
将所得粗产物 B 溶解于四氢呋喃 (6.0mL) 中,然后在室温下在氮气氛下添加 1M 四丁基氟化铵 (3.0mL, 3.00mmol), 并且将该混合物搅拌 6 小时。向该反应混合物中添加乙酸乙酯和水用于分段。将有机层用饱和盐溶液进行洗涤,经无水硫酸钠进行干燥,并且然后过滤。将该滤液在真空下进行浓缩,并将所得残余物溶解于二氯甲烷中,并且将所得物用硅胶柱色谱法 (正庚烷:乙酸乙酯 = 9 : 1-1 : 1) 进行纯化。在真空下浓缩目标馏分以定量地获得该标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CDCl_3) δ (ppm): 1.66 (9H, s), 2.42 (1H, t, $J = 6.6\text{Hz}$), 4.82 (2H, d, $J = 6.6\text{Hz}$), 5.17 (2H, s), 6.49 (1H, dd, $J = 3.7, 0.7\text{Hz}$), 7.09 (1H, s), 7.30-7.49 (5H, m), 7.56 (1H, d, $J = 3.7\text{Hz}$), 8.09 (1H, brs)。

[0314] [生产实例 140-6]

5-(苄氧基)-6-(甲氧基甲基)-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯

[化学式 176]



在室温下在氮气氛下,将甲基碘 (290 μL , 4.66mmol) 和 50%-72% 油状氢化钠 (122mg) 添加到生产实例 140-5 中所述的 5-(苄氧基)-6-(羟基甲基)-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 (547mg, 1.55mmol) 在 N, N-二甲基甲酰胺 (10mL) 中的溶液中,并且将该混合物搅拌 3 小时 15 分钟。将该反应混合物用水进行淬灭,并且然后用乙酸乙酯稀释用于分段。将有机层用水洗涤两次,经无水硫酸钠进行干燥,并且然后过滤。将该滤液在真空下进行浓缩,并将所得残余物溶解于二氯甲烷中,并且将所得物用硅胶柱色谱法 (正庚烷:乙酸乙酯 = 19 : 1-1 : 4) 进行纯化。在真空下浓缩目标馏分以获得该标题化合物 (487mg, 86%)。

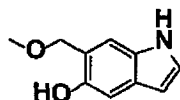
$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CDCl_3) δ (ppm): 1.67 (9H, s), 3.45 (3H, s), 4.65 (2H, s), 5.14 (2H, s),

6.47 (1H, d, $J = 3.7\text{Hz}$), 7.06 (1H, s), 7.29–7.50 (5H, m), 7.55 (1H, d, $J = 3.7\text{Hz}$), 8.17 (1H, brs)。

[0315] [生产实例 140-7]

6-(甲氧基甲基)-1H-吡啶-5-醇

[化学式 177]



在室温下在氮气氛下,将 28% 甲醇钠 (4.0mL, 19.6mmol) 添加到生产实例 140-6 中所述的 5-(苄氧基)-6-(甲氧基甲基)-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯 (427mg, 1.16mmol) 在甲醇 (4.0mL) 中的溶液中,并且将该混合物搅拌 2.5 小时。向该反应混合物中添加水和乙酸乙酯用于分段。将有机层用饱和盐溶液进行洗涤,经无水硫酸钠进行干燥,并且然后过滤。将该滤液在真空下浓缩以获得一种粗产物 (301mg)。

将所得粗产物 (301mg) 溶解于甲醇 (11mL) 中,在室温下添加 10% 钨-碳 (含水量, 50%) (12.0mg), 并且将该混合物在氢气氛下搅拌 3 小时。将该混合物用甲醇稀释并且用硅藻土将该催化剂过滤掉。将该滤液在真空下进行浓缩,并且将所得物用硅胶柱色谱法 (正庚烷: 乙酸乙酯 = 4 : 1-2 : 3) 进行纯化。在真空下浓缩目标馏分以获得该标题化合物 (156mg, 76%)。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CDCl_3) δ (ppm) : 3.43 (3H, s), 4.73 (2H, s), 6.43–6.47 (1H, m), 6.91 (1H, s), 7.10 (1H, s), 7.13 (1H, s), 7.17 (1H, t, $J = 2.7\text{Hz}$), 8.00 (1H, brs)。

[0316] 根据实例 1 至 33, 表 13 中说明的实例化合物 (包含实例 140 的起始物质 5-((2-氨基吡啶-4-基)氧基)-6-(甲氧基甲基)-N-甲基-1H-吡啶-1-甲酰胺) 是从在生产实例 140-7 中所述的 6-(甲氧基甲基)-1H-吡啶-5-醇和在生产实例 1-5 中所述的 N-(4-氯吡啶-2-基)乙酰胺合成的。

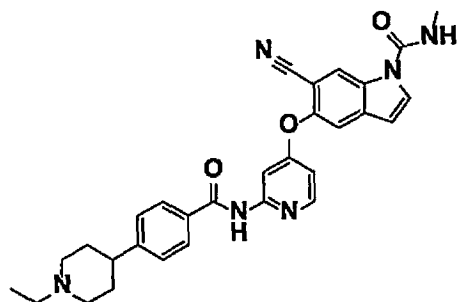
[0317] [表 13]

实例 141	实例 142

[0318] [实例 143]

6-氰基-5-((2-(4-(1-乙基哌啶-4-基)苯甲酰胺)吡啶-4-基)氧基)-N-甲基-1H-吡啶-1-甲酰胺

[化学式 178]



在室温下在氮气氛围下,将三乙酰氧基硼氢化钠 (10.7mg, 0.05mmol) 和乙醛 (5.6mg, 0.127mmol) 添加到 6-氰基-N-甲基-5-((2-(4-(哌啶-4-基)苯甲酰胺)吡啶-4-基)氧基)-1H-吡啶-1-甲酰胺 (3.9mg, 7.89mmol) 和四氢呋喃 (1.0mL) 的混合物中,并且将该混合物搅拌 1 小时。向该反应混合物中添加饱和的碳酸氢钠水溶液和乙酸乙酯用于分段。将有机层用饱和盐溶液进行洗涤,并且然后经无水硫酸钠进行干燥并过滤。将溶剂蒸发,并且将所得残余物溶解于二氯甲烷中,并且将所得物用 NH 硅胶 TLC (二氯甲烷:甲醇 = 49 : 1) 进行纯化以获得该标题化合物 (2.54mg, 62%)。

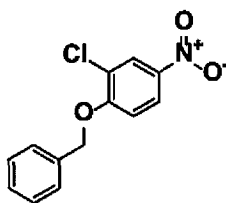
$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CDCl_3) δ (ppm): 1.16 (3H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 1.81-1.96 (4H, m), 2.06-2.20 (2H, m), 2.47-2.65 (3H, m), 3.01-3.08 (3H, m), 3.16 (2H, d, $J = 11.7\text{Hz}$), 5.82 (1H, brs), 6.59-6.65 (1H, m), 6.76 (1H, dd, $J = 5.7, 2.4\text{Hz}$), 7.33 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.41 (1H, s), 7.57 (1H, d, $J = 3.7\text{Hz}$), 7.78 (2H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.93 (1H, s), 8.20 (1H, d, $J = 5.5\text{Hz}$), 8.60-8.68 (2H, m)。

[0319] 通过以下方法合成起始物质 6-氰基-N-甲基-5-((2-(4-(哌啶-4-基)苯甲酰胺)吡啶-4-基)氧基)-1H-吡啶-1-甲酰胺。

[0320] [生产实例 143-1]

1-(苄氧基)-2-氯-2-硝基苯

[化学式 179]



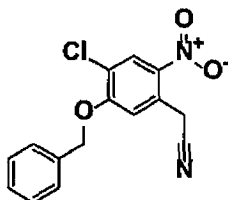
将可商购的 2-氯-4-硝基苯酚 (10g, 57.6mmol) 和苄基溴 (7.6mL, 63.9mmol) 溶解于 N,N-二甲基甲酰胺 (100mL) 中,添加碳酸钾 (9.56g, 69.1mmol),并且将该混合物在室温下搅拌 3.5 小时。向该反应混合物中添加水,并将该混合物在室温下搅拌 10 分钟。将沉积的固体过滤出,用甲基叔丁基醚洗涤,并且通过贯流式干燥进行干燥以定量地获得该标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CDCl_3) δ (ppm): 5.28 (2H, s), 7.03 (1H, d, $J = 9.2\text{Hz}$), 7.33-7.48 (5H, m), 8.12 (1H, dd, $J = 9.2, 2.9\text{Hz}$), 8.32 (1H, d, $J = 2.6\text{Hz}$)。

[0321] [生产实例 143-2]

2-(5-(苄氧基)-4-氯-2-硝基苯基)乙腈

[化学式 180]



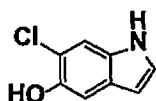
将生产实例 143-1 中所述的 1-(苄氧基)-2-氯-4-硝基苯 (5g, 19.0mmol) 和 4-氯苯氧基乙腈 (3.50g, 20.9mmol) 溶解于 N,N-二甲基甲酰胺 (35mL) 中, 并且然后在 -30℃ 至 -40℃ 在氮气氛下添加叔丁醇钾 (2g, 17.8mmol)。在该相同温度下添加叔丁醇钾 (2.32g, 20.7mmol)。将该混合物在该相同温度下搅拌 45 分钟, 并且然后添加 1M 盐酸。在用乙酸乙酯进行萃取后, 将有机层用水洗涤两次并且用一种饱和盐溶液洗涤, 并且然后经无水硫酸镁进行干燥。在进行过滤后, 将该滤液在真空下进行浓缩, 将所得残余物溶解于二氯甲烷中, 并且将所得物用硅胶柱色谱法 (正庚烷: 乙酸乙酯 = 9 : 1-3 : 1-1 : 1) 进行纯化。将混合物馏分在真空下进行浓缩, 将所得残余物溶解于二氯甲烷中, 并且将所得物用硅胶柱色谱法 (正庚烷: 乙酸乙酯 = 9 : 1-4 : 1-13 : 7) 进行纯化。将所得固体用二乙醚进行洗涤以获得该标题化合物 (1.04g, 18%)。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CDCl_3) δ (ppm) : 4.24 (2H, s), 5.33 (2H, s), 7.29 (1H, s), 7.34-7.52 (5H, m), 8.34 (1H, s)。

[0322] [生产实例 143-3]

6-氯-1H-吡啶-5-醇

[化学式 181]



将生产实例 143-2 中所述的 2-(5-(苄氧基)-4-氯-2-硝基苯基)乙腈 (1.04g, 3.45mmol) 悬浮于乙醇 (40mL) 中, 在室温下添加 5% 铈-碳 (355mg), 并且将该混合物在氢气氛下搅拌 39 小时 20 分钟。将甲醇添加到该反应混合物中, 并且将所得混合物用硅藻土过滤。将滤液在真空下进行浓缩, 并且将所得固体过滤出并且用乙酸乙酯洗涤。将滤液进行浓缩, 将该残余物用硅胶柱色谱法 (正庚烷: 乙酸乙酯 = 9 : 1-3 : 2) 进行纯化, 并且将目标馏分在真空下浓缩以获得一种粗产物。

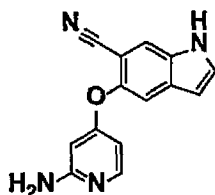
将所得粗产物溶解于乙醇 (20mL) 中, 在室温下添加 10% 铈-碳 (含水量, 50%) (367mg), 并且将该混合物在氢气氛下搅拌 50 分钟。将甲醇添加到该反应混合物中, 并且将所得混合物用硅藻土过滤。将滤液在真空下进行浓缩, 并且将所得固体过滤出并且用二氯甲烷洗涤。将滤液进行浓缩, 将该残余物用硅胶柱色谱法 (正庚烷: 乙酸乙酯 = 3 : 1-3 : 2) 进行纯化, 并且在真空下浓缩目标馏分以获得该标题化合物 (193mg, 33%)。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CDCl_3) δ (ppm) : 5.25 (1H, s), 6.41-6.47 (1H, m), 7.19 (1H, t, $J = 2.7\text{Hz}$), 7.24 (1H, s), 7.37 (1H, s), 8.02 (1H, brs)。

[0323] [生产实例 143-4]

5-((2-氨基吡啶-4-基)氧基)-1H-吡啶-6-甲腈

[化学式 182]



将生产实例 143-3 中所述的 6- 氯 -1H- 吡啶 -5- 醇 (137mg, 0.817mmol) 溶解于二甲亚砜 (1.0mL) 中, 在室温下在氮气气氛下添加生产实例 1-5 中所述的 N-(4- 氯吡啶 -2- 基) 乙酰胺 (181mg, 1.06mmol) 和叔丁醇钾 (110mg, 0.981mmol), 并将该混合物加热并在 150℃ 下搅拌 6.5 小时。向该反应混合物中添加水和乙酸乙酯用于分段。将有机层用水和饱和盐溶液进行洗涤, 经无水硫酸钠进行干燥并且然后过滤。将该滤液在真空下进行浓缩, 并将所得残余物溶解于二氯甲烷中, 并且将所得物用 NH 硅胶柱色谱法 (正庚烷 : 乙酸乙酯 = 1 : 1-1 : 3-0 : 1) 进行纯化。在真空下浓缩目标馏分以获得一种粗产物 A (96.6mg)。

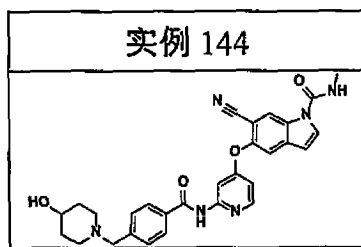
将所得粗产物 A 的一部分 (57.4mg) 溶解于甲醇 (2mL) 中, 在室温下在氮气气氛下添加 2M 氢氧化钠溶液 (2mL), 并且将该混合物加热并在 65℃ 下搅拌 2 小时。向该反应混合物中添加水和乙酸乙酯用于分段。将有机层用饱和盐溶液进行洗涤, 经无水硫酸钠进行干燥, 并且然后过滤。将该滤液在真空下进行浓缩, 并将所得残余物溶解于二氯甲烷中, 并且将所得物用硅胶柱色谱法 (正庚烷 : 乙酸乙酯 = 1 : 1-0 : 1) 进行纯化。在真空下浓缩目标馏分以获得一种粗产物 B (34.7mg)。

将所得粗产物 B 的一部分 (10.4mg)、双 (三 - 叔丁基膦) 钯 (0) (8.19mg, 0.016mmol) 和氰化锌 (9.4mg, 0.08mmol) 溶解于 N,N- 二甲基乙酰胺 (500 μL) 中, 并且将该混合物加热并在氮气气氛下和在微波照射下在 150℃ 下搅拌 1 小时。向该反应混合物中添加乙酸乙酯和水用于分段。将有机层用饱和盐溶液进行洗涤, 经无水硫酸钠进行干燥, 并且然后过滤。将该滤液在真空下进行浓缩, 并且将所得残余物溶解于二氯甲烷中, 并且将所得物用硅胶 TLC (正庚烷 : 乙酸乙酯 = 1 : 3) 进行纯化以获得该标题化合物 (5.0mg, 14%)。

¹H-NMR 谱 (CDCl₃) δ (ppm) : 4.57 (2H, brs), 5.97 (1H, d, J = 2.2Hz), 6.31 (1H, dd, J = 6.2, 2.2Hz), 6.56-6.63 (1H, m), 7.41 (1H, s), 7.48 (1H, t, J = 3.0Hz), 7.77 (1H, s), 7.92 (1H, d, J = 5.9Hz), 8.98 (1H, brs)。

[0324] 根据实例 1 至 33, 表 14 中说明的实例化合物 (包含实例 143 的起始物质 6- 氰基 -N- 甲基 -5-((2-(4-(哌啶 -4- 基) 苯甲酰胺) 吡啶 -4- 基) 氧基) -1H- 吡啶 -1- 甲酰胺) 是从在生产实例 143-5 中所述的 5-((2- 氨基吡啶 -4- 基) 氧基) -1H- 吡啶 -6- 甲腈合成的。

[0325] [表 14]

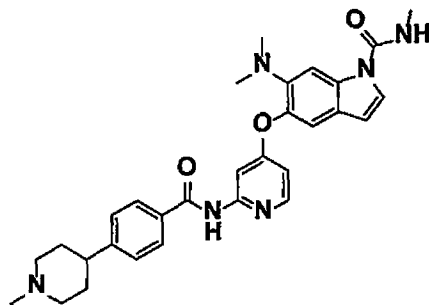


[0326] [实例 145]

6-(二甲基氨基)-N- 甲基 -5-((2-(4-(1- 甲基哌啶 -4- 基) 苯甲酰胺) 吡啶 -4- 基)

氧基)-1H-吡啶-1-甲酰胺

[化学式 183]



在室温下,将 36.5% 甲醛水溶液 (7.95 μ L, 0.105mmol)、三乙酰氧基硼氢化钠 (14mg, 0.066mmol) 和乙酸 (3.02 μ L, 0.053mmol) 添加到 6-(二甲基氨基)-N-甲基-5-((2-(4-(哌啶-4-基)苯甲酰胺)吡啶-4-基)氧基)-1H-吡啶-1-甲酰胺 (5.4mg, 10.5 μ mol) 和四氢呋喃 (300 μ L) 的混合物中,并且将该混合物搅拌 2 小时。向该反应混合物中添加饱和的碳酸氢钠水溶液和乙酸乙酯用于分段。将有机层用饱和盐溶液进行洗涤,然后经无水硫酸钠进行干燥并过滤。将溶剂蒸发,并且将所得残余物溶解于氯仿中,并且将所得物用 NH 硅胶 TLC (乙酸乙酯) 进行纯化。将所得固体用二乙醚进行洗涤以获得该标题化合物 (3.31mg, 60%)。

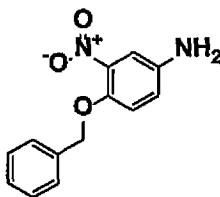
¹H-NMR 谱 (CDCl₃) δ (ppm) : 1.77-1.88 (4H, m), 2.01-2.11 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.48-2.60 (1H, m), 2.79 (6H, s), 2.95-3.03 (2H, m), 3.07 (3H, d, J = 4.8Hz), 5.48 (1H, brs), 6.47 (1H, dd, J = 5.9, 2.6Hz), 6.52 (1H, d, J = 3.7Hz), 7.22-7.25 (2H, m), 7.33 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.78-7.84 (2H, m), 7.96 (1H, s), 7.99 (1H, d, J = 2.2Hz), 8.06 (1H, d, J = 5.9Hz), 8.49 (1H, brs)。

[0327] 通过以下方法合成起始物质 6-(二甲氨基)-N-甲基-5-((2-(4-(哌啶-4-基)苯甲酰胺)吡啶-4-基)氧基)-1H-吡啶-1-甲酰胺。

[0328] [生产实例 145-1]

4-(苄氧基)-3- 硝基苯胺

[化学式 184]



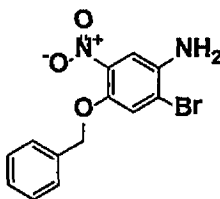
将可商购的 4-氨基-2-硝基苯酚 (5g, 32.4mmol) 和三苯基膦 (10.2g, 38.9mmol) 溶解于二氯甲烷 (200mL) 中, 在 0℃ 下添加苄基醇 (4.0mL, 38.7mmol), 然后添加偶氮二甲酸二异丙酯 (7.87g, 38.9mmol) 在二氯甲烷 (50mL) 中的溶液, 并且将该混合物在室温下搅拌 21.5 小时。将反应混合物在真空下进行浓缩, 并且将该残余物溶解于二氯甲烷中, 并且将所得物用 NH 硅胶柱色谱法 (正庚烷: 乙酸乙酯 = 4 : 1-2 : 3) 进行纯化, 并将目标馏分在真空下进行浓缩以获得该标题化合物 (7.26g, 92%)。

$$^1\text{H-NMR 谱 (DMSO-d}_6\text{)} \delta \text{ (ppm) : } 5.09 (2\text{H, s}), 5.25 (2\text{H, s}), 6.81 (1\text{H, dd, } J = 9.0, 2.7\text{Hz}), 7.01 (1\text{H, d, } J = 2.9\text{Hz}), 7.13 (1\text{H, d, } J = 9.2\text{Hz}), 7.25\text{--}7.44 (5\text{H, m}).$$

[0329] [生产实例 145-2]

4-(苄氧基)-2-溴-5-硝基苯胺

[化学式 185]



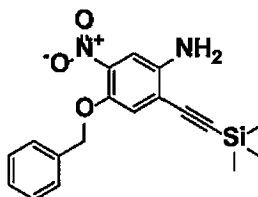
将生产实例 145-1 中所述的 4-(苄氧基)-3-硝基苯胺 (2.9g, 11.9mmol) 溶解于二氯甲烷 (80mL) 和甲醇 (40mL) 中, 然后在室温下在氮气气氛下添加四-N-丁基三溴化铵 (5.73g, 11.9mmol), 并且将该混合物搅拌 50 分钟。将该反应混合物用一种亚硫酸氢钠水溶液和二氯甲烷稀释。将有机层用饱和盐溶液进行洗涤, 并且经无水硫酸镁进行干燥。在进行过滤后, 将该滤液在真空下进行浓缩, 并且将所得残余物溶解于二氯甲烷中, 并且将所得物用硅胶柱色谱法 (正庚烷: 乙酸乙酯 = 9 : 1-3 : 2) 进行纯化。在真空下浓缩目标馏分以获得纯度为 84% 的该标题化合物 (2.59g, 67%)。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CDCl_3) δ (ppm): 4.06 (2H, brs), 5.12 (2H, s), 7.25 (1H, s), 7.31 (1H, s), 7.32-7.47 (5H, m)。

[0330] [生产实例 145-3]

4-(苄氧基)-5-硝基-2-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)苯胺

[化学式 186]

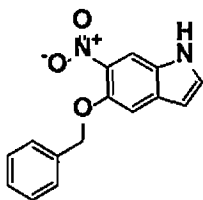


将生产实例 145-2 中所述的 4-(苄氧基)-2-溴-5-硝基苯胺 (2.59g, 8.01mmol) 溶解于四氢呋喃 (20mL) 和三乙胺 (40mL) 中, 然后在室温下添加三甲基甲硅烷基乙炔 (2.26mL, 16.0mmol)、双(三苯基膦)氯化钯 (II) (291mg, 0.415mmol) 和碘化铜 (I) (164mg, 0.861mmol), 并且将该混合物加热并在 60°C 在氮气气氛下搅拌 6 小时。向该反应混合物中添加水和乙酸乙酯用于分段。将有机层用饱和盐溶液进行洗涤, 并且然后经无水硫酸钠进行干燥并过滤。将溶剂蒸发, 并将所得残余物溶解于二氯甲烷中, 并且将所得物用硅胶柱色谱法 (正庚烷: 乙酸乙酯 = 9 : 1-3 : 1) 进行纯化。在真空下浓缩目标馏分以获得该标题化合物 (2.19g, 80%)。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CDCl_3) δ (ppm): 0.28 (9H, s), 4.19 (2H, brs), 5.11 (2H, s), 7.09 (1H, s), 7.21 (1H, s), 7.29-7.48 (5H, m)。

[0331] [生产实例 145-4] 5-(苄氧基)-6-硝基-1H-吡啶

[化学式 187]



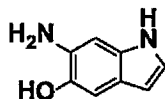
将生产实例 145-3 中所述的 4-(苄氧基)-5-硝基-2-(三甲基甲硅烷基)乙炔基)苯胺 (2.19g, 6.44mmol) 溶解于 N,N-二甲基甲酰胺 (20mL) 中, 在室温下添加碘化铜 (I) (1.23g, 6.44mmol), 并且将该混合物加热并在 100℃ 下搅拌。向该反应混合物中添加水和乙酸乙酯用于分段。将水层用乙酸乙酯萃取, 并且将合并的有机层用水和一种饱和盐溶液洗涤, 然后经无水硫酸镁进行干燥, 并且过滤。将溶剂蒸发, 并将所得残余物溶解于二氯甲烷中, 并且将所得物用硅胶柱色谱法 (正庚烷: 乙酸乙酯 = 4 : 1-7 : 3-3 : 2) 进行纯化。在真空下浓缩目标馏分以获得该标题化合物 (1.23g, 71%)。

¹H-NMR 谱 (CDCl₃) δ (ppm) : 5.24 (2H, s), 6.49-6.56 (1H, m), 7.27-7.46 (5H, m), 7.49-7.57 (2H, m), 8.06 (1H, d, J = 1.1Hz), 8.39 (1H, brs)。

[0332] [生产实例 145-5]

6-氨基-1H-吡啶-5-醇

[化学式 188]



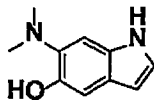
将生产实例 145-4 中所述的 5-(苄氧基)-6-硝基-1H-吡啶 (400mg, 1.49mmol) 悬浮于甲醇 (10mL) 和四氢呋喃 (5mL) 中, 在室温下添加 10% 钨-碳 (含水量, 50%) (159mg), 并且将该混合物在氢气氛下搅拌 50 分钟。将甲醇添加到该反应混合物中, 并且将所得混合物用硅藻土过滤。在真空下将该滤液进行浓缩, 并且然后将所得固体用二乙醚和乙酸乙酯进行洗涤以获得该标题化合物 (168mg, 76%)。

¹H-NMR 谱 (DMSO-d₆) δ (ppm) : 4.31 (2H, brs), 6.05 (1H, t, J = 2.0Hz), 6.59 (1H, s), 6.74 (1H, s), 6.88 (1H, t, J = 2.8Hz), 8.48 (1H, brs), 10.25 (1H, brs)。

[0333] [生产实例 145-6]

6-(二甲基氨基)-1H-吡啶-5-醇

[化学式 189]



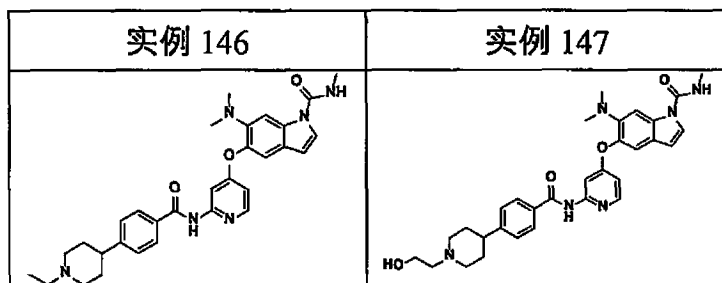
将生产实例 145-5 所述的 6-氨基-1H-吡啶-5-醇 (80mg, 0.54mmol) 溶解于四氢呋喃 (5.4mL) 中, 在室温下添加 36.5% 甲醛水溶液 (122 μL, 1.62mmol)、三乙氧基硼氢化钠 (343mg, 1.62mmol) 和乙酸 (93 μL, 1.62mmol), 并且将该混合物搅拌 2 小时。向该反应混合物中添加水和乙酸乙酯用于分段。将水层用乙酸乙酯萃取, 并将合并的有机层用一种饱和盐溶液洗涤, 然后经无水硫酸镁进行干燥, 并且过滤。将溶剂蒸发, 并将所得残余物溶解于二氯甲烷中, 并且将所得物用 NH 硅胶柱色谱法 (正庚烷: 乙酸乙酯 = 7 : 3-1 : 4) 进行纯化。在真空下浓缩目标馏分以获得该标题化合物 (62.0mg, 65%)。

¹H-NMR 谱 (CDCl₃) δ (ppm) : 2.70 (6H, s), 6.42 (1H, ddd, J = 3.0, 2.1, 1.1Hz),

7.11-7.15(2H, m), 7.21(1H, s), 7.94(1H, brs)。

[0334] 根据实例 1 至 33, 表 15 中说明的实例化合物 (包含实例 145 的起始物质 6-(二甲基氨基)-N-甲基-5-((2-(4-(哌啶-4-基)苯甲酰胺)吡啶-4-基)氧基)-1H-吡啶-1-甲酰胺) 是从在生产实例 145-6 中所述的 6-(二甲基氨基)-1H-吡啶-5-醇和在生产实例 1-5 中所述的 N-(4-氯吡啶-2-基)乙酰胺合成的。

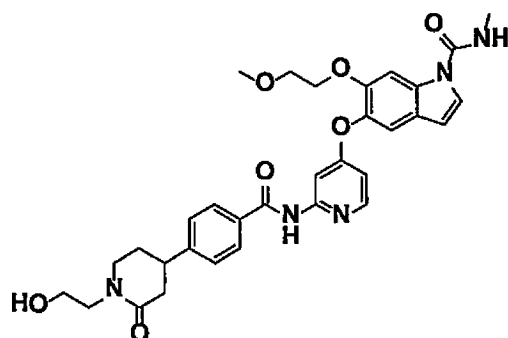
[0335] [表 15]



[0336] [实例 148]

5-((2-(4-(1-(2-羟乙基)-2-氧代吡啶-4-基)苯甲酰胺)吡啶-4-基)氧基)-6-(2-甲氧基乙氧基)-N-甲基-1H-吡啶-1-甲酰胺

[化学式 190]



将生产实例 20-7 中所述的 5-((2-氨基吡啶-4-基)氧基)-6-(2-甲氧基乙氧基)-N-甲基-1H-吡啶-1-甲酰胺 (460mg, 1.29mmol)、生产实例 148-4 中所述的 4-(1-(2-((叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-2-氧代吡啶-4-基)苯甲酸 (585mg, 1.55mmol) 和 4-二甲基氨基吡啶 (315mg, 2.58mmol) 溶解于 1,2-二甲氧基乙烷 (6mL) 中, 添加三乙胺 (360 μ L, 2.58mmol) 和 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐 (495mg, 2.58mmol), 并且该混合物在室温下搅拌 1 小时并且然后在 55°C 下搅拌 2 小时。向该反应混合物中添加 2M 盐酸 (5L, 10.0mmol), 并将该混合物搅拌 3 小时。向该反应混合物中添加乙酸乙酯, 将所得物用 2M 氢氧化钠溶液中和, 并且然后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐溶液进行洗涤, 并且然后将有机层经无水硫酸镁进行干燥, 并且过滤。将溶剂蒸发, 并且将所得残余物用 NH 硅胶柱色谱法 (正庚烷: 乙酸乙酯 = 1 : 1-0 : 1-乙酸乙酯: 甲醇 = 24 : 1-9 : 1) 进行纯化。在真空下将目标馏分进行浓缩, 然后通过使用二氯甲烷和甲基叔丁基醚沉淀一种固体, 并且将该固体过滤出以获得该标题化合物 (632mg, 81%)。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CDCl_3) δ (ppm): 1.98-2.10(1H, m), 2.11-2.22(1H, m), 2.54(1H, dd, J = 17.6, 11.0Hz), 2.71-2.81(1H, m), 3.06(3H, d, J = 4.4Hz), 3.15-3.23(2H, m), 3.26(3H, s), 3.39-3.48(1H, m), 3.49-3.61(4H, m), 3.63-3.71(1H, m), 3.84(2H, d, J = 4.8Hz), 4.08-4.26(2H, m), 5.60(1H, brs), 6.55(1H, d, J = 3.3Hz), 6.62(1H, dd, J = 5.7, 2.4Hz),

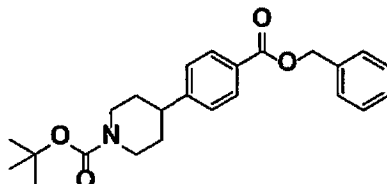
7.26-7.35(4H, m), 7.85(2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.91(1H, d, $J = 2.2\text{Hz}$), 8.02(1H, s), 8.09(1H, d, $J = 5.9\text{Hz}$), 8.56(1H, brs)。

[0337] 通过以下方法合成起始物质 4-(1-(2-((叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-2-氧代哌啶-4-基)苯甲酸。

[0338] [生产实例 148-1]

4-(4-(苄氧基)羰基)苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[化学式 191]



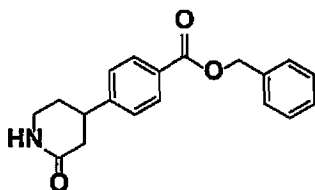
将生产实例 1-12 所述的 4-(1-(叔-丁氧基羰基)哌啶-4-基)苯甲酸 (3.0g, 9.82mmol) 溶解于 N,N-二甲基甲酰胺 (15mL) 中, 然后添加碳酸钾 (1.63g, 11.8mmol) 和苄基溴 (1.29mL, 10.8mmol), 并且将该混合物在室温下搅拌 24 小时。向该反应混合物中添加水和乙酸乙酯用于分段。将水层用乙酸乙酯萃取, 并且将合并的有机层用一种饱和盐溶液洗涤。将有机层经无水硫酸镁干燥并过滤。将溶剂蒸发, 并且将所得残余物用硅胶柱色谱法 (正庚烷: 乙酸乙酯 = 2 : 1) 进行纯化。在真空下浓缩目标馏分以获得该标题化合物 (3.83g, 99%)。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CDCl_3) δ (ppm) : 1.48(9H, s), 1.58-1.70(2H, m), 1.82(2H, d, $J = 12.4\text{Hz}$), 2.56-2.96(3H, m), 4.17-4.39(2H, m), 5.36(2H, s), 7.25-7.29(3H, m), 7.31-7.50(4H, m), 8.02(2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$)。

[0339] [生产实例 148-2]

4-(2-氧代哌啶-4-基)苯甲酸苄酯

[化学式 192]



将生产实例 148-1 所述的 4-(4-(苄氧基)羰基)苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (3.83g, 9.68mmol) 溶解于乙酸乙酯 (90mL) 中, 然后在室温下添加溶解于水 (270mL) 中的氧化钪 (IV) 水合物 (44.0mg, 0.29mmol) 和高碘酸钠 (8.29g, 38.7mmol), 并且将该混合物在室温下搅拌 18 小时。向该反应混合物中添加乙酸乙酯用于分段, 并且然后将有机层用饱和盐溶液洗涤。将有机层经无水硫酸镁干燥并过滤。蒸发溶剂, 将所得残余物溶解于二氯甲烷 (30mL) 中, 然后添加三氟乙酸 (15mL, 202mmol), 并且将该混合物在室温下搅拌 1 小时。将所得物在真空下进行浓缩, 并且向该残余物中添加一种饱和碳酸钠水溶液。添加乙酸乙酯用于分段, 并且然后将有机层用饱和盐溶液洗涤。将有机层经无水硫酸镁干燥并过滤。蒸发溶剂, 并且将该残余物用二乙醚进行洗涤以获得该标题化合物 (2.03g, 68%)。

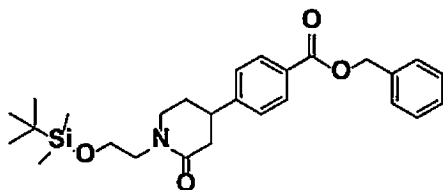
$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CDCl_3) δ (ppm) : 1.88-2.05(1H, m), 2.06-2.17(1H, m), 2.41-2.58(1H, m), 2.64-2.78(1H, m), 3.10-3.26(1H, m), 3.33-3.52(2H, m), 5.37(2H, s), 5.71-5.83(1H, m),

7. 27-7. 50 (7H, m), 8. 01-8. 10 (2H, m)。

[0340] [生产实例 148-3]

4-(1-(2-((叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-2-氧代哌啶-4-基)苯甲酸苄酯

[化学式 193]

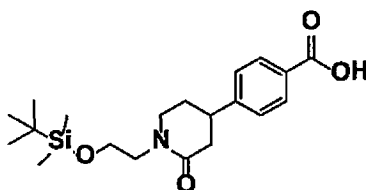


将生产实例 148-2 中所述的 4-(2-氧代哌啶-4-基)苯甲酸苄酯 (1. 3g, 4. 20mmol) 溶解于二甲亚砜 (20mL) 中, 然后在室温下在氮气氛下添加 50% -72% 油状氢化钠 (218mg), 并且将该混合物在室温下搅拌 1 小时。随后, 添加溶解于二甲亚砜 (10mL) 中的叔丁基 (2-碘代乙氧基) 二甲基硅烷 (1. 92g, 6. 27mmol) 并且将该混合物在室温下搅拌 20 小时。在 0℃ 下, 向该反应混合物中添加饱和氯化铵水溶液和乙酸乙酯用于分段。将水层用乙酸乙酯萃取, 并且将合并的有机层用一种饱和盐溶液洗涤。将有机层经无水硫酸镁干燥并过滤。将溶剂蒸发, 并且将所得残余物用硅胶柱色谱法 (正庚烷: 乙酸乙酯 = 10 : 1-1 : 2) 进行纯化。在真空下浓缩目标馏分以获得该标题化合物 (920mg, 47%)。

¹H-NMR 谱 (CDCl₃) δ (ppm) : 0. 06 (6H, d, J = 1. 8Hz), 0. 89 (9H, s), 1. 87-2. 03 (1H, m), 2. 07-2. 18 (1H, m), 2. 50 (1H, dd, J = 17. 4, 11. 2Hz), 2. 63-2. 81 (1H, m), 3. 09-3. 20 (1H, m), 3. 46-3. 59 (4H, m), 3. 82 (2H, t, J = 5. 3Hz), 5. 36 (2H, s), 7. 27-7. 50 (7H, m), 8. 01-8. 08 (2H, m)。

[0341] [生产实例 148-4]

4-(1-(2-((叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-2-氧代哌啶-4-基)苯甲酸
[化学式 194]



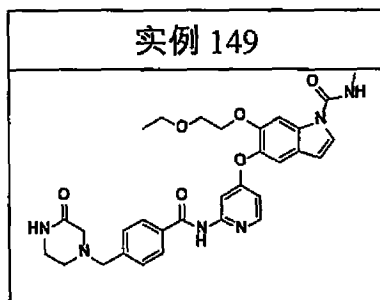
将生产实例 148-3 中所述的 4-(1-(2-((叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-2-氧代哌啶-4-基)苯甲酸苄酯 (920mg, 1. 97mmol) 溶解于甲醇 (20mL) 中, 然后添加 10% 钨-碳 (含水量, 50%) (209mg), 并且将该混合物在氢气氛下搅拌 3 小时。用氮取代该反应体系的内部, 然后用硅藻土将该催化剂过滤掉, 并且将所得物用甲醇洗涤。将该滤液在真空下进行浓缩, 并且将所得物用硅胶柱色谱法 (正庚烷: 乙酸乙酯 = 2 : 1-0 : 1) 进行纯化。在真空下浓缩目标馏分以获得该标题化合物 (592mg, 80%)。

¹H-NMR 谱 (CDCl₃) δ (ppm) : 0. 07 (6H, d, J = 1. 5Hz), 0. 90 (9H, s), 1. 96-2. 02 (1H, m), 2. 10-2. 16 (1H, m), 2. 52 (1H, dd, J = 17. 6, 11. 0Hz), 2. 72-2. 80 (1H, m), 3. 10-3. 24 (1H, m), 3. 47-3. 60 (4H, m), 3. 83 (2H, t, J = 5. 5Hz), 7. 31 (2H, d, J = 8. 1Hz), 8. 06 (2H, d, J = 8. 4Hz)。

[0342] 根据实例 1 至 33, 表 16 中说明的实例化合物是从生产实例 24-8 中所述的

5-((2-氨基吡啶-4-基)氧基)-6-(2-乙氧基乙氧基)-N-甲基-1H-吡啶-1-甲酰胺合成的。

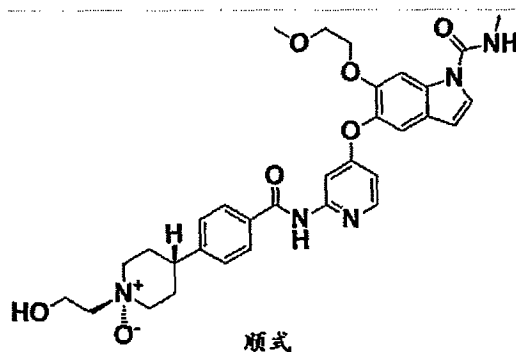
[0343] [表 16]



[0344] [实例 150]

5-((2-(((4-(顺式-1-(2-羟乙基)-1-氧化哌啶-4-基)苯基)羰基)氨基)吡啶-4-基)氧基)-6-(2-甲氧基乙氧基)-N-甲基-1H-吡啶-1-甲酰胺

[化学式 195]



在氮气氛下,将 3-氯过氧苯甲酸 (229mg, 0.864mmol) (纯度:65%) 添加到实例 22 中所述的 5-((2-(4-(1-(2-羟乙基)哌啶-4-基)苯甲酰胺)吡啶-4-基)氧基)-6-(2-甲氧基乙氧基)-N-甲基-1H-吡啶-1-甲酰胺 (508mg, 0.864mmol) 和二氯甲烷 (25mL) 的混合物中,并且将该混合物在室温下搅拌 30 分钟。向该反应混合物中添加乙酸乙酯和 10% 亚硫酸钠水溶液用于分段。将该水层用氯化钠饱和,并且通过使用乙酸乙酯、四氢呋喃和甲醇的混合溶剂进行萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并过滤。将溶剂蒸发,并且将所得残余物溶解于甲醇和二氯甲烷中,并且将所得物用 NH 硅胶柱色谱法 (氯仿:甲醇=49:1-4:1) 进行纯化。该目标馏分在真空下进行浓缩,并且然后将沉淀的固体溶解于乙酸乙酯、四氢呋喃和甲醇中。将该沉淀的固体过滤出并且用乙酸乙酯洗涤以获得一种滤液。将该滤液在真空下进行浓缩 (168mg),悬浮于四氢呋喃、乙酸乙酯和异丙醇中,并且将所得物在 60℃ 下搅拌 20 分钟。将所得物冷却至室温,并且将沉淀的固体过滤出并且用乙酸乙酯洗涤以获得一种滤液。将该滤液在真空下进行浓缩 (62.4mg),并且将该滤液的一部分 (10.4mg) 用 ODS 柱色谱法 (0.5% 三氟乙酸/水:乙腈=37:13) 纯化以将其分离为一种顺式-形式 (保留时间=73-75min) 和一种反式-形式 (保留时间=65-67min)。向其中添加缓冲液,并且在用丁醇萃取后,将这些溶剂在真空下进行浓缩,并且将这些所得物用 ODS 柱色谱法 (甲醇:水=1:9,乙腈:水=1:9,依次用乙腈和甲醇进行洗脱) 纯化以获得呈一种高度极性组分的该标题化合物 (1.1mg) 的顺式-形式和实例 151 的低极性组分。

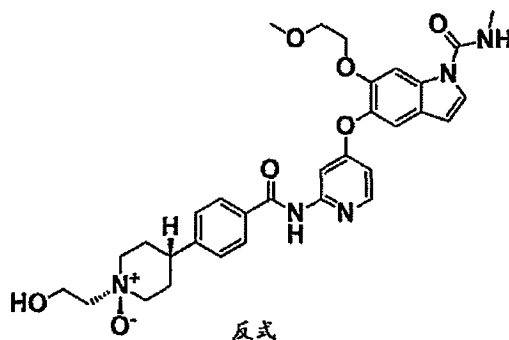
顺式 - 形式

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (600MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 1.68 (2H, d, $J = 13.0\text{Hz}$), 2.32-2.63 (2H, m), 2.72-2.81 (1H, m), 2.85 (3H, d, $J = 4.2\text{Hz}$), 3.06-3.56 (11H, m), 3.86-3.97 (2H, m), 4.03-4.14 (2H, m), 6.63 (1H, d, $J = 3.5\text{Hz}$), 6.67 (1H, dd, $J = 5.7, 2.4\text{Hz}$), 7.37 (2H, d, $J = 8.2\text{Hz}$), 7.45 (1H, s), 7.64-7.72 (1H, m), 7.75-7.82 (1H, m), 7.93 (2H, d, $J = 8.2\text{Hz}$), 8.08 (1H, s), 8.11-8.24 (2H, m), 10.65 (1H, s)。

[0345] [实例 151]

5-((2-(((4-(反式-1-(2-羟乙基)-1-氧化哌啶-4-基)苯基)羰基)氨基)吡啶-4-基)氧基)-6-(2-甲氧基乙氧基)-N-甲基-1H-吡啶-1-甲酰胺

[化学式 196]



获得呈实例 150 的低极性组分的反式 - 形式 (1.3mg)。

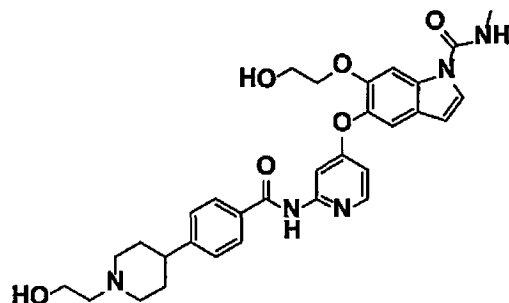
反式 - 形式

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (600MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 1.85-2.03 (4H, m), 2.85 (3H, d, $J = 4.2\text{Hz}$), 2.90-3.02 (1H, m), 3.05-3.63 (11H, m), 3.72-3.91 (2H, m), 3.99-4.18 (2H, m), 6.63 (1H, d, $J = 3.5\text{Hz}$), 6.68 (1H, dd, $J = 5.8, 2.1\text{Hz}$), 7.34-7.53 (3H, m), 7.68 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.78 (1H, d, $J = 3.5\text{Hz}$), 7.92 (2H, d, $J = 8.2\text{Hz}$), 8.08 (1H, s), 8.12-8.25 (2H, m), 10.65 (1H, s)。

[0346] [实例 152]

6-(2-羟基乙氧基)-5-((2-(4-(1-(2-羟乙基)哌啶-4-基)苯甲酰胺)吡啶-4-基)氧基)-N-甲基-1H-吡啶-1-甲酰胺

[化学式 197]



在 0°C 下在氮气氛围下, 将三溴化硼 (2.55mL, 2.55mmol) 添加到实例 22 中所述的 5-((2-(4-(1-(2-羟乙基)哌啶-4-基)苯甲酰胺)吡啶-4-基)氧基)-6-(2-甲氧基乙氧基)-N-甲基-1H-吡啶-1-甲酰胺 (500mg, 0.851mmol) 和二氯甲烷 (5mL) 的混合物中, 并且将该混合物在室温下搅拌 4 小时。将该反应混合物冷却至 0°C , 并且然后添加甲醇和一种

饱和的碳酸氢钠水溶液用于分段。将水层用二氯甲烷萃取,然后将有机层合并,并将所得物用一种饱和盐溶液洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥,并且过滤。将溶剂蒸发,并且将所得残余物用 NH 硅胶柱色谱法(乙酸乙酯:甲醇=1:0-5:1)进行纯化。在真空下将目标馏分进行浓缩,并且将所得固体用二氯甲烷进行洗涤以获得该标题化合物(97mg,20%)。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (DMSO-d_6) δ (ppm): 1.58-1.79(4H, m), 2.00-2.11(2H, m), 2.41(2H, t, $J = 6.4\text{Hz}$), 2.52-2.59(1H, m), 2.85(3H, d, $J = 4.4\text{Hz}$), 2.97(2H, d, $J = 11.7\text{Hz}$), 3.46-3.58(4H, m), 3.96-4.01(2H, m), 4.37(1H, t, $J = 5.3\text{Hz}$), 4.72(1H, t, $J = 5.5\text{Hz}$), 6.63(1H, d, $J = 3.5\text{Hz}$), 6.66(1H, m), 7.33(2H, m), 7.43(1H, s), 7.70(1H, d, $J = 2.2\text{Hz}$), 7.78(1H, d, $J = 3.7\text{Hz}$), 7.85-7.96(2H, m), 8.10(1H, s), 8.13-8.26(2H, m), 10.65(1H, brs)。

[0347] 将实例 34 至 130、实例 132、实例 134、实例 136 至 139、实例 141、实例 142、实例 144、实例 146、实例 147 和实例 149 的这些化合物的质谱 ($\text{ESI-MS}(m/z)$) 在表 17 和 18 中进行说明。

[0348] [表 17]

实例编号	ESI-MS (m/z)	实例编号	ESI-MS (m/z)	实例编号	ESI-MS (m/z)
实例 34	536 $[\text{M}+\text{H}]^+$	实例 70	558 $[\text{M}+\text{H}]^+$	实例 106	574 $[\text{M}+\text{H}]^+$
实例 35	536 $[\text{M}+\text{H}]^+$	实例 71	562 $[\text{M}+\text{H}]^+$	实例 107	590 $[\text{M}+\text{H}]^+$
实例 36	549 $[\text{M}+\text{H}]^+$	实例 72	562 $[\text{M}+\text{H}]^+$	实例 108	601 $[\text{M}+\text{H}]^+$
实例 37	549 $[\text{M}+\text{H}]^+$	实例 73	576 $[\text{M}+\text{H}]^+$	实例 109	630 $[\text{M}+\text{H}]^+$
实例 38	536 $[\text{M}+\text{H}]^+$	实例 74	604 $[\text{M}+\text{H}]^+$	实例 110	600 $[\text{M}+\text{H}]^+$
实例 39	572 $[\text{M}+\text{H}]^+$	实例 75	604 $[\text{M}+\text{H}]^+$	实例 111	616 $[\text{M}+\text{H}]^+$
实例 40	542 $[\text{M}+\text{H}]^+$	实例 76	560 $[\text{M}+\text{H}]^+$	实例 112	616 $[\text{M}+\text{H}]^+$
实例 41	574 $[\text{M}+\text{H}]^+$	实例 77	587 $[\text{M}+\text{H}]^+$	实例 113	586 $[\text{M}+\text{H}]^+$
实例 42	574 $[\text{M}+\text{H}]^+$	实例 78	573 $[\text{M}+\text{H}]^+$	实例 114	572 $[\text{M}+\text{H}]^+$
实例 43	544 $[\text{M}+\text{H}]^+$	实例 79	588 $[\text{M}+\text{H}]^+$	实例 115	588 $[\text{M}+\text{H}]^+$
实例 44	548 $[\text{M}+\text{H}]^+$	实例 80	574 $[\text{M}+\text{H}]^+$	实例 116	588 $[\text{M}+\text{H}]^+$
实例 45	548 $[\text{M}+\text{H}]^+$	实例 81	574 $[\text{M}+\text{H}]^+$	实例 117	588 $[\text{M}+\text{H}]^+$
实例 46	532 $[\text{M}+\text{H}]^+$	实例 82	580 $[\text{M}+\text{H}]^+$	实例 118	588 $[\text{M}+\text{H}]^+$
实例 47	514 $[\text{M}+\text{H}]^+$	实例 83	580 $[\text{M}+\text{H}]^+$	实例 119	588 $[\text{M}+\text{H}]^+$
实例 48	544 $[\text{M}+\text{H}]^+$	实例 84	566 $[\text{M}+\text{H}]^+$	实例 120	574 $[\text{M}+\text{H}]^+$
实例 49	500 $[\text{M}+\text{H}]^+$	实例 85	566 $[\text{M}+\text{H}]^+$	实例 121	574 $[\text{M}+\text{H}]^+$
实例 50	530 $[\text{M}+\text{H}]^+$	实例 86	580 $[\text{M}+\text{H}]^+$	实例 122	588 $[\text{M}+\text{H}]^+$
实例 51	530 $[\text{M}+\text{H}]^+$	实例 87	530 $[\text{M}+\text{H}]^+$	实例 123	572 $[\text{M}+\text{H}]^+$

实例 52	516[M+H] ⁺	实例 88	558[M+H] ⁺	实例 124	558[M+H] ⁺
实例 53	516[M+H] ⁺	实例 89	544[M+H] ⁺	实例 125	616[M+H] ⁺
实例 54	558[M+H] ⁺	实例 90	602[M+H] ⁺	实例 126	616[M+H] ⁺
实例 55	573[M+H] ⁺	实例 91	602[M+H] ⁺	实例 127	600[M+H] ⁺
实例 56	544[M+H] ⁺	实例 92	572[M+H] ⁺	实例 128	602[M+H] ⁺
实例 57	514[M+H] ⁺	实例 93	574[M+H] ⁺	实例 129	586[M+H] ⁺
实例 58	586[M+H] ⁺	实例 94	601[M+H] ⁺	实例 130	572[M+H] ⁺
实例 59	556[M+H] ⁺	实例 95	602[M+H] ⁺	实例 132	597[M+H] ⁺
实例 60	572[M+H] ⁺	实例 96	588[M+H] ⁺	实例 134	558[M+H] ⁺
实例 61	572[M+H] ⁺	实例 97	588[M+H] ⁺	实例 136	528[M+H] ⁺
实例 62	583[M+H] ⁺	实例 98	594[M+H] ⁺	实例 137	498[M+H] ⁺
实例 63	558[M+H] ⁺	实例 99	594[M+H] ⁺	实例 138	512[M+H] ⁺
实例 64	528[M+H] ⁺	实例 100	580[M+H] ⁺	实例 139	526[M+H] ⁺
实例 65	544[M+H] ⁺	实例 101	594[M+H] ⁺	实例 141	542[M+H] ⁺
实例 66	586[M+H] ⁺	实例 102	544[M+H] ⁺	实例 142	558[M+H] ⁺

[0349] [表 18]

实例编号	ESI-MS (m/z)	实例编号	ESI-MS (m/z)	实例编号	ESI-MS (m/z)
实例 67	572[M+H] ⁺	实例 103	572[M+H] ⁺	实例 144	525[M+H] ⁺
实例 68	556[M+H] ⁺	实例 104	588[M+H] ⁺	实例 146	541[M+H] ⁺
实例 69	542[M+H] ⁺	实例 105	574[M+H] ⁺	实例 147	557[M+H] ⁺
				实例 149	587[M+H] ⁺

[0350] [药理学测试实例]

1. FGFR1 激酶测定

在本测定中,测量了一种测试物质对 FGFR1 蛋白质的酪氨酸激酶活性的抑制活性。

[0351] 向平底 96 孔白色板 (Sumitomo Bakelite Co., Ltd. (住友培科有限公司), MS-8496W) 的每个孔中添加用一种测定缓冲剂 (20mM HEPES-NaOH、0.01 % Triton X-100、2mM DTT、以及 5mM MgCl₂) 稀释至 1 μg/mL 的 10 μl 的一种 FGFR1 蛋白质 (Carna Biosciences, Inc., 08-133) 的溶液、包含 1000nM 终浓度的 CSK-tide 底物 (Ana Spec Inc., 63843) 和 58.3 μM 终浓度的 ATP (Promega Corporation (美国普洛麦格公司), V9102) 的 10 μL 的一种测定缓冲溶液、以及用该测定缓冲剂稀释的 5 μl 的一种测试物质,并且在室温下将该反应进行 1 小时。为了测量激酶活性,使用 ADP-Glo (TM) 激酶测定 (Promega Corporation (美国普洛麦格公司), V9102)。在反应之后,向该板的每个孔中添加 25 μL 的 ADP-Glo 试剂,并且在室温下将该反应进行 40 分钟,停止该激酶反应,并且耗尽剩下的 ATP。

另外添加激酶检测试剂,并将该反应在室温下进行 40 分钟,以引起从 ADP 到 ATP 的转换、荧光素酶 / 荧光素偶联反应和通过 ATP 的发光反应。通过 Envision(TM) (PerkinElmer Co., Ltd. (珀金埃尔默有限公司)) 测量每个孔中的发光量用于评估该酶活性。假设通过添加该激酶蛋白而未添加该测试物质所获得的发光量是 100% 并且通过既未添加该测试物质也未添加该激酶蛋白的发光量是 0%, 获得在该测试物质存在下的发光量比率。在这个发光量比率的基础上,计算为了将该激酶活性抑制 50% 所需的该测试物质的浓度 (即 IC_{50} 值), 并在表 19、20 和 21 中展示由此计算的各个测试物质的 IC_{50} 值。

[0352] <FGFR1 无细胞激酶抑制作用的数据>

[表 19]

实例编号	FGFR1 (IC_{50} (nM))	实例编号	FGFR1 (IC_{50} (nM))
实例 1	9.8	实例 66	10.3
实例 2	10.1	实例 67	11.2
实例 3	7.9	实例 68	11.7
实例 4	7.2	实例 69	12.4
实例 5	12.0	实例 70	32.0
实例 6	11.0	实例 71	18.4
实例 7	11.6	实例 72	22.5
实例 8	13.2	实例 73	24.2
实例 9	30.0	实例 74	8.5
实例 10	37.7	实例 75	8.0
实例 11	18.0	实例 76	10.4
实例 12	19.9	实例 77	19.1

实例 13	31.2	实例 78	20.2
实例 14	10.9	实例 79	8.5
实例 15	12.5	实例 80	8.5
实例 16	11.5	实例 81	7.0
实例 17	14.6	实例 82	6.4
实例 18	12.7	实例 83	10.2
实例 19	13.5	实例 84	8.6
实例 20	5.6	实例 85	6.7
实例 21	5.7	实例 86	6.5
实例 22	5.8	实例 87	7.1
实例 23	5.3	实例 88	6.7
实例 24	4.4	实例 89	5.7
实例 25	5.2	实例 90	7.0
实例 26	6.3	实例 91	5.0
实例 27	8.0	实例 92	5.4
实例 28	11.2	实例 93	14.9
实例 29	10.0	实例 94	10.6
实例 30	14.5	实例 95	5.7
实例 31	6.5	实例 96	11.0
实例 32	10.9	实例 97	7.2
实例 33	8.5	实例 98	6.6

[0353] [表 20]

实例编号	FGFR1 (IC ₅₀ (nM))	实例编号	FGFR1 (IC ₅₀ (nM))
实例 34	12.3	实例 99	5.1
实例 35	10.8	实例 100	5.4
实例 36	11.2	实例 101	5.6
实例 37	10.9	实例 102	6.5
实例 38	10.5	实例 103	5.0
实例 39	7.9	实例 104	12.1

实例 40	8.9	实例 105	8.6
实例 41	10.6	实例 106	8.9
实例 42	13.0	实例 107	16.1
实例 43	12.5	实例 108	11.5
实例 44	22.8	实例 109	3.9
实例 45	26.5	实例 110	5.4
实例 46	24.1	实例 111	4.2
实例 47	12.8	实例 112	3.4
实例 48	12.1	实例 113	4.2
实例 49	11.7	实例 114	3.7
实例 50	32.3	实例 115	10.3
实例 51	18.3	实例 116	22.3
实例 52	23.7	实例 117	10.7
实例 53	23.4	实例 118	7.0
实例 54	5.5	实例 119	11.5
实例 55	34.1	实例 120	16.6
实例 56	24.2	实例 121	16.1
实例 57	10.0	实例 122	17.9
实例 58	9.8	实例 123	8.9
实例 59	8.7	实例 124	8.5
实例 60	9.6	实例 125	5.2
实例 61	8.9	实例 126	6.4
实例 62	18.8	实例 127	7.1
实例 63	10.0	实例 128	6.1
实例 64	11.8	实例 129	7.0
实例 65	33.8	实例 130	6.2

[0354] [表 21]

实例编号	FGFR1 (IC ₅₀ (nM))	实例编号	FGFR1 (IC ₅₀ (nM))
实例 131	18.1	实例 142	12.1

实例 132	44.5	实例 143	19.2
实例 133	9.0	实例 144	47.7
实例 134	12.0	实例 145	45.6
实例 135	12.3	实例 146	42.9
实例 136	34.2	实例 147	48.3
实例 137	17.5	实例 148	13.2
实例 138	10.9	实例 149	20.5
实例 139	15.7	实例 150	10.7
实例 141	49.1	实例 151	8.0
		实例 152	11.0

[0355] 2. FGFR2 激酶测定

在本测定中,测量了一种测试物质对 FGFR2 蛋白质的酪氨酸激酶活性的抑制活性。

[0356] 向平底 96 孔白色板 (Sumitomo Bakelite Co., Ltd. (住友培科有限公司), MS-8496W) 的每个孔中添加用一种测定缓冲剂 (20mM HEPES-NaOH、0.01 % Triton X-100、2mM DTT、以及 5mM $MgCl_2$) 稀释至 $1 \mu g/mL$ 的 $10 \mu l$ 的一种 FGFR2 蛋白质 (Carna Biosciences, Inc., 08-134) 的溶液、包含 1000nM 终浓度的 CSK-tide 底物 (Ana Spec Inc., 63843) 和 $35 \mu M$ 终浓度的 ATP (Promega Corporation (美国普洛麦格公司), V9102) 的 $10 \mu L$ 的一种测定缓冲溶液、以及用该测定缓冲剂稀释的 $5 \mu l$ 的一种测试物质,并且在室温下将该反应进行 1 小时。为了测量激酶活性,使用 ADP-Glo (TM) 激酶测定 (Promega Corporation (美国普洛麦格公司), V9102)。在反应之后,向该板的每个孔中添加 $25 \mu L$ 的 ADP-Glo 试剂,并且在室温下将该反应进行 40 分钟,停止该激酶反应,并且耗尽剩下的 ATP。另外添加激酶检测试剂,并将该反应在室温下进行 40 分钟,以引起从 ADP 到 ATP 的转换、荧光素酶 / 荧光素偶联反应和通过 ATP 的发光反应。通过 Envision (TM) (PerkinElmer Co., Ltd. (珀金埃尔默有限公司)) 测量每个孔中的发光量用于评估该酶活性。假设通过添加该激酶蛋白而未添加该测试物质所获得的发光量是 100% 并且通过既未添加该测试物质也未添加该激酶蛋白的发光量是 0%, 获得在该测试物质存在下的发光量比率。在这个发光量比率的基础上,计算为了将该激酶活性抑制 50% 所需的该测试物质的浓度 (即 IC_{50} 值), 并在表 22 中展示由此计算的各个测试物质的 IC_{50} 值。

[0357] <FGFR2 无细胞激酶抑制作用的数据 >

[表 22]

实例编号	FGFR2 (IC ₅₀ (nM))
实例 2	6.4
实例 21	5.1
实例 22	4.5

[0358] 3. FGFR3 激酶测定

在本测定中,测量了一种测试物质对 FGFR3 蛋白质的酪氨酸激酶活性的抑制活性。

[0359] 向平底 96 孔白色板 (Sumitomo Bakelite Co., Ltd. (住友培科有限公司), MS-8496W) 的每个孔中添加用一种测定缓冲剂 (20mM HEPES-NaOH、0.01 % Triton X-100、2mM DTT、以及 5mM MgCl₂) 稀释至 1 μg/mL 的 10 μl 的一种 FGFR3 蛋白质 (Carna Biosciences, Inc., 08-135) 的溶液、包含 1000nM 终浓度的 CSK-tide 底物 (Ana Spec Inc., 63843) 和 16.7 μM 终浓度的 ATP (Promega Corporation (美国普洛麦格公司), V9102) 的 10 μL 的一种测定缓冲溶液、以及用该测定缓冲剂稀释的 5 μl 的一种测试物质,并且在室温下将该反应进行 2 小时。为了测量激酶活性,使用 ADP-Glo (TM) 激酶测定 (Promega Corporation (美国普洛麦格公司), V9102)。在反应之后,向该板的每个孔中添加 25 μL 的 ADP-Glo 试剂,并且在室温下将该反应进行 40 分钟,停止该激酶反应,并且耗尽剩下的 ATP。另外添加激酶检测试剂,并将该反应在室温下进行 40 分钟,以引起从 ADP 到 ATP 的转换、荧光素酶 / 荧光素偶联反应和通过 ATP 的发光反应。通过 Envision (TM) (PerkinElmer Co., Ltd. (珀金埃尔默有限公司)) 测量每个孔中的发光量用于评估该酶活性。假设通过添加该激酶蛋白而未添加该测试物质所获得的发光量是 100% 并且通过既未添加该测试物质也未添加该激酶蛋白的发光量是 0%, 获得在该测试物质存在下的发光量比率。在这个发光量比率的基础上,计算为了将该激酶活性抑制 50% 所需的该测试物质的浓度 (即 IC₅₀ 值), 并在表 23 中展示由此计算的各个测试物质的 IC₅₀ 值。

[0360] <FGFR3 无细胞激酶抑制作用的数据 >

[表 23]

实例编号	FGFR3 (IC ₅₀ (nM))
实例 2	7.9
实例 21	6.0
实例 22	5.4

[0361] 4. FGFR4 激酶测定

在本测定中,测量了一种测试物质对 FGFR4 蛋白质的酪氨酸激酶活性的抑制活性。

[0362] 向平底 96 孔白色板 (Sumitomo Bakelite Co., Ltd. (住友培科有限公司), MS-8496W) 的每个孔中添加用一种测定缓冲剂 (20mM HEPES-NaOH、0.01 % Triton X-100、2mM DTT、5mM MgCl₂ 以及 2mM MnCl₂) 稀释至 1 μg/mL 的 10 μl 的一种 FGFR4 蛋白质 (Carna Biosciences, Inc., 08-136) 的溶液、包含 1000nM 终浓度的 CSK-tide 底物 (Ana Spec

Inc., 63843) 和 75 μM 终浓度的 ATP (Promega Corporation (美国普洛麦格公司), V9102) 的 10 μL 的一种测定缓冲溶液、以及用该测定缓冲剂稀释的 5 μL 的一种测试物质, 并且在室温下将该反应进行 2 小时。为了测量激酶活性, 使用 ADP-Glo (TM) 激酶测定 (Promega Corporation (美国普洛麦格公司), V9102)。在反应之后, 向该板的每个孔中添加 25 μL 的 ADP-Glo 试剂, 并且在室温下将该反应进行 40 分钟, 停止该激酶反应, 并且耗尽剩下的 ATP。另外添加激酶检测试剂, 并将该反应在室温下进行 40 分钟, 以引起从 ADP 到 ATP 的转换、荧光素酶 / 荧光素偶联反应和通过 ATP 的发光反应。通过 Envision (TM) (PerkinElmer Co., Ltd. (珀金埃尔默有限公司)) 测量每个孔中的发光量用于评估该酶活性。假设通过添加该激酶蛋白而未添加该测试物质所获得的发光量是 100% 并且通过既未添加该测试物质也未添加该激酶蛋白的发光量是 0%, 获得在该测试物质存在下的发光量比率。在这个发光量比率的基础上, 计算为了将该激酶活性抑制 50% 所需的该测试物质的浓度 (即 IC_{50} 值), 并在表 24 中展示由此计算的各个测试物质的 IC_{50} 值。

[0363] <FGFR4 无细胞激酶抑制作用的数据>

[表 24]

实例编号	FGFR4 (IC_{50} (nM))
实例 2	651.1
实例 21	683.3
实例 22	644.5

[0364] 5. SNU-16 生长抑制测定

在本测定中, 测量了一种测试物质在具有 FGFR2 基因扩增的人类胃癌细胞系中的生长抑制活性。

[0365] 已有报道人类的胃癌细胞系 SNU-16 (ATCC 编号 CRL-5974) 包含 FGFR2 基因扩增 (Cancer Res. (《癌症研究》) 2008. 68 : 2340-2348)。通过使用包含 10% FBS 和青霉素 / 链霉素 (Wako Pure Chemical Industries, Ltd. (日本和光纯药工业株式会社), 168-23191) 的 RPMI-1640 (Wako Pure Chemical Industries, Ltd. (日本和光纯药工业株式会社), 187-02021) 培养基, 将 SNU-16 细胞维持培养在 5% CO_2 培养箱 (37 $^{\circ}\text{C}$) 中。向 96 孔板 (Becton, Dickinson and Company (美国 BD 公司), 35-3075) 的每个孔中添加 150 μL 的通过使用包含 10% FBS 的 RPMI-1640 培养基调节至浓度为 1×10^4 个细胞 / mL 的 SNU-16 细胞悬液, 并且将所得物在 5% CO_2 培养箱 (37 $^{\circ}\text{C}$) 中培养过夜。次日, 向每个孔中添加 50 μL 的用包含 10% FBS 的 RPMI-1640 培养基稀释的一种测试物质, 并且将所得物在 5% CO_2 培养箱 (37 $^{\circ}\text{C}$) 中培养 3 天。向每个孔中添加 10 μL 的细胞计数试剂盒 (Cell Counting Kit)-8 (Dojindo Laboratories (同仁化学研究所), CK04), 并且将所得物在 5% CO_2 培养箱 (37 $^{\circ}\text{C}$) 中培养 1 至 2 小时以引起一个显色反应。使用 ENVISION (TM) (PerkinElmer Co., Ltd. (珀金埃尔默有限公司)) 用于测量在 450nm 处的吸光度。假设未添加该测试物质获得的吸光度是 100% 并且在未包含细胞的孔中获得的吸光度是 0%, 获得在该测试物质存在下的吸光度比率。计算为了将该细胞生长抑制 50% 所需的该测试物质的浓度 (即 IC_{50} 值), 并在表 25、26 和 27 中展示由此计算的各个测试物质的 IC_{50} 值。

[0366] <SNU-16 生长抑制作用的评估数据>

[表 25]

实例编号	SNU-16 (IC ₅₀ (nM))	实例编号	SNU-16 (IC ₅₀ (nM))
实例 1	7.5	实例 66	16.1

实例 2	6.2	实例 67	17.6
实例 3	7.7	实例 68	20.0
实例 4	6.9	实例 69	17.5
实例 5	13.4	实例 70	22.4
实例 6	9.1	实例 71	17.0
实例 7	9.6	实例 72	17.1
实例 8	15.4	实例 73	17.4
实例 9	24.0	实例 74	8.4
实例 10	28.7	实例 75	7.3
实例 11	14.5	实例 76	7.5
实例 12	13.0	实例 77	9.6
实例 13	10.9	实例 78	6.2
实例 14	9.5	实例 79	4.6
实例 15	9.7	实例 80	3.8
实例 16	12.2	实例 81	3.8
实例 17	17.7	实例 82	6.2
实例 18	13.9	实例 83	10.2
实例 19	14.1	实例 84	6.2
实例 20	7.5	实例 85	6.9
实例 21	4.2	实例 86	6.2
实例 22	3.0	实例 87	3.9
实例 23	6.5	实例 88	6.9
实例 24	6.2	实例 89	6.5
实例 25	3.8	实例 90	6.1
实例 26	5.6	实例 91	5.3
实例 27	6.2	实例 92	5.8
实例 28	7.3	实例 93	17.6
实例 29	8.8	实例 94	7.9
实例 30	14.5	实例 95	5.1

实例 31	4.7	实例 96	6.4
实例 32	6.8	实例 97	3.6
实例 33	8.1	实例 98	6.3

[0367] [表 26]

实例编号	SNU-16 (IC ₅₀ (nM))	实例编号	SNU-16 (IC ₅₀ (nM))
实例 34	14.0	实例 99	6.3
实例 35	9.8	实例 100	5.8
实例 36	11.0	实例 101	6.8
实例 37	9.4	实例 102	3.7
实例 38	8.0	实例 103	5.4
实例 39	7.8	实例 104	13.7
实例 40	8.3	实例 105	7.8
实例 41	9.3	实例 106	9.0
实例 42	14.1	实例 107	22.0
实例 43	11.8	实例 108	14.7
实例 44	16.3	实例 109	6.7
实例 45	15.5	实例 110	5.8
实例 46	17.4	实例 111	5.1
实例 47	13.1	实例 112	3.8
实例 48	11.7	实例 113	5.7
实例 49	9.6	实例 114	4.7
实例 50	16.6	实例 115	11.4
实例 51	12.5	实例 116	22.6
实例 52	14.4	实例 117	16.6
实例 53	14.5	实例 118	8.6
实例 54	6.4	实例 119	11.9
实例 55	20.8	实例 120	16.7
实例 56	15.0	实例 121	14.9
实例 57	7.6	实例 122	11.3

实例 58	10.0	实例 123	8.5
实例 59	14.5	实例 124	8.9
实例 60	14.7	实例 125	7.2
实例 61	10.7	实例 126	6.6
实例 62	27.4	实例 127	7.1
实例 63	9.6	实例 128	6.4
实例 64	10.3	实例 129	7.7
实例 65	23.6	实例 130	6.8

[0368] [表 27]

实例编号	SNU-16 (IC ₅₀ (nM))	实例编号	SNU-16 (IC ₅₀ (nM))
实例 131	17.9	实例 142	9.6
实例 132	48.6	实例 143	17.1
实例 133	7.1	实例 144	45.6
实例 134	16.2	实例 145	34.3
实例 135	17.9	实例 146	42.0
实例 136	44.8	实例 147	37.6
实例 137	18.7	实例 148	8.6
实例 138	17.2	实例 149	18.4
实例 139	18.2	实例 150	33.0
实例 141	24.8	实例 151	48.0
		实例 152	5.9

[0369] 6. HUVEC 生长抑制测定

在本测定中,测量了一种测试物质对由 VEGF 诱导的血管内皮细胞的生长的抑制活性。

[0370] 通过已报道的方法 (Shin Seikagaku Jikken Koza " Saibo Baiyo Gijutsu " (New Lectures on Biochemical Experiments " Cell Culture Techniques" (生物化学实验新课程“细胞培养技术”)(日语), p. 197-202), 正常的人脐静脉内皮细胞 (HUVEC) 是分离的。在 5% CO₂ 培养箱 (37℃) 中,通过使用 EGM-2 培养基 (LONZA Inc. (龙沙公司), CC-3162) 将这些细胞培养至汇合。向 96 孔板 (Becton, Dickinson and Company (美国 BD 公司), 35-3075) 的每个孔中添加 100 μL 的 HUVEC 细胞悬液 (已经通过使用包含 2% 胎牛血清 (FBS :Cell Culture Technologies (细胞培养技术公司), CC3008-504) 的 EGM-2 培养基调节至 1.5×10^4 个细胞 /mL 的浓度), 并且将所得物在 5% CO₂ 培养箱 (37℃) 中培养过夜。次日,向每个孔中添加用包含 2% FBS 的 EGM-2 培养基稀

释的一种测试物质、和 50 μL 的 VEGF (R&D 系统公司, 293-VE-010) (已经通过使用包含 2% FBS 的 EGM-2 培养基调节至 10ng/mL 的终浓度), 并且将所得物在 5% CO_2 培养箱 (37 $^{\circ}\text{C}$) 中培养 3 天。向每个孔中添加 20 μL 的细胞计数试剂盒 (Cell Counting Kit)-8 (Dojindo Laboratories (同仁化学研究所), CK04), 并且将所得物在 5% CO_2 培养箱 (37 $^{\circ}\text{C}$) 中培养 3 至 4 小时以引起一个显色反应。使用 ENVISION(TM) (PerkinElmer Co., Ltd. (珀金埃尔默有限公司)) 用于测量在 450nm 处的吸光度。假设未添加该测试物质但具有 VEGF 而获得的吸光度是 100% 并且在既未添加该测试物质也未添加 VEGF 获得的吸光度是 0%, 获得在该测试物质存在下的吸光度比率。在该吸光度比率的基础上, 计算为了在 VEGF 的存在下将 HUVEC 生长抑制 50% 所需的该测试物质的浓度 (即 IC_{50} 值), 并在表 28、29 和 30 中展示由此计算的各个测试物质的 IC_{50} 值。

[0371] <HUVEC 生长抑制作用的评估数据>

[表 28]

实例编号	HUVEC (IC_{50} (nM))	实例编号	HUVEC (IC_{50} (nM))
实例 1	98.7	实例 66	203.4
实例 2	130.5	实例 67	223.3
实例 3	95.0	实例 68	255.6
实例 4	93.0	实例 69	214.2
实例 5	386.7	实例 70	609.9
实例 6	180.1	实例 71	647.8
实例 7	205.3	实例 72	681.4
实例 8	139.9	实例 73	702.8
实例 9	645.8	实例 74	198.0
实例 10	350.2	实例 75	211.1

实例 11	131.5	实例 76	247.5
实例 12	141.2	实例 77	1029.4
实例 13	396.5	实例 78	835.4
实例 14	169.0	实例 79	88.5
实例 15	168.3	实例 80	181.5
实例 16	165.3	实例 81	126.2
实例 17	292.8	实例 82	263.7
实例 18	179.7	实例 83	309.5
实例 19	151.1	实例 84	255.3
实例 20	459.3	实例 85	235.3
实例 21	225.0	实例 86	250.3
实例 22	189.5	实例 87	259.4
实例 23	300.4	实例 88	357.8
实例 24	237.2	实例 89	416.2
实例 25	191.0	实例 90	203.1
实例 26	258.1	实例 91	191.1
实例 27	217.8	实例 92	182.2
实例 28	663.7	实例 93	886.9
实例 29	600.1	实例 94	606.8
实例 30	565.5	实例 95	116.4
实例 31	186.3	实例 96	179.2
实例 32	203.3	实例 97	158.7
实例 33	273.6	实例 98	228.3

[0372] [表 29]

实例编号	HUVEC (IC_{50} (nM))	实例编号	HUVEC (IC_{50} (nM))
实例 34	194.8	实例 99	224.4
实例 35	139.1	实例 100	207.1
实例 36	135.7	实例 101	181.6
实例 37	79.1	实例 102	226.4

实例 38	137.3	实例 103	295.5
实例 39	124.1	实例 104	599.6
实例 40	162.3	实例 105	687.3
实例 41	178.8	实例 106	726.4
实例 42	183.9	实例 107	906.7
实例 43	165.6	实例 108	362.8
实例 44	392.4	实例 109	186.5
实例 45	379.4	实例 110	233.7
实例 46	402.3	实例 111	195.0
实例 47	174.0	实例 112	201.7
实例 48	77.8	实例 113	195.9
实例 49	162.8	实例 114	201.4
实例 50	393.6	实例 115	615.6
实例 51	410.1	实例 116	520.1
实例 52	388.3	实例 117	534.0
实例 53	400.6	实例 118	183.4
实例 54	86.7	实例 119	241.7
实例 55	201.4	实例 120	457.1
实例 56	96.8	实例 121	517.9
实例 57	126.9	实例 122	494.3
实例 58	251.6	实例 123	156.1
实例 59	252.7	实例 124	196.7
实例 60	178.1	实例 125	202.8
实例 61	181.9	实例 126	197.1
实例 62	222.9	实例 127	226.2
实例 63	170.4	实例 128	216.7
实例 64	175.4	实例 129	248.5
实例 65	575.0	实例 130	253.8

[0373] [表 30]

实例编号	HUVEC (IC ₅₀ (nM))	实例编号	HUVEC (IC ₅₀ (nM))
实例 131	162.7	实例 142	96.4
实例 132	221.8	实例 143	336.3
实例 133	121.5	实例 144	855.5
实例 134	165.8	实例 145	719.8
实例 135	82.3	实例 146	657.1
实例 136	190.3	实例 147	828.7
实例 137	114.2	实例 148	203.4
实例 138	81.7	实例 149	882.9
实例 139	115.8	实例 150	1201.7
实例 141	383.2	实例 151	1438.2
		实例 152	126.2

[0374] 7. NCI-H1581 生长抑制测定

在本测定中,测量了一种测试物质在具有 FGFR1 基因扩增的人类肺癌细胞系中的生长抑制活性。

[0375] 已有报道人类的肺癌细胞系 NCI-H1581(ATCC 编号 CRL-5878) 具有 FGFR1 基因扩增 (PLoS One(《公共科学图书馆·综合》),2011 ;6 :e20351, Sci Transl Med(《科学转化医学》)2010 ;2 :62ra93)。通过使用包含 10% FBS 和青霉素 / 链霉素的 RPMI-1640 培养基将 NCI-H1581 细胞维持培养在 5% CO₂培养箱 (37℃) 中。向 96 孔板 (Becton, Dickinson and Company(美国 BD 公司),35-3075) 的每个孔中添加 150 μL 的通过使用包含 10% FBS 的 RPMI-1640 培养基调节至浓度为 1.3×10^4 个细胞 /mL 的 NCI-H1581 细胞悬液,并且将所得物在 5% CO₂培养箱 (37℃) 中培养过夜。次日,向每个孔中添加 50 μL 的用包含 10% FBS 的 RPMI-1640 培养基稀释的一种测试物质,并且将所得物在 5% CO₂培养箱 (37℃) 中培养 3 天。向每个孔中添加 10 μL 的细胞计数试剂盒 (Cell Counting Kit)-8(Dojindo Laboratories(同仁化学研究所),CK04),并且将所得物在 5% CO₂培养箱 (37℃) 中培养 2 至 3 小时以引起一个显色反应。使用 ENVISION(TM) (PerkinElmer Co., Ltd.(珀金埃尔默有限公司)) 用于测量在 450nm 处的吸光度。假设未添加该测试物质获得的吸光度是 100% 并且在未包含细胞的孔中获得的吸光度是 0%,获得在该测试物质存在下的吸光度比率。计算为了将该细胞生长抑制 50% 所需的每个测试物质的浓度 (即 IC₅₀ 值),并在表 31 中展示由此计算的各个测试物质的 IC₅₀ 值。

[0376] <NCI-H1581 生长抑制作用的评估数据>

[表 31]

实例编号	NCI-H1581 (IC ₅₀ (nM))
实例 2	8.5
实例 3	7.6
实例 4	9.4
实例 9	18.1
实例 16	18.4
实例 21	4.5
实例 22	4.4

[0377] 8. 具有皮下植入的 SNU-16 的小鼠模型中的抗肿瘤效应

通过使用 Hanks' Balanced Salt Solution(汉克斯平衡盐溶液)(GIBCO#24020) 以 1×10^8 个细胞 /mL 的浓度制备人类胃癌细胞系 SNU-16 的细胞(已经培养在包含 10% FBS 以及青霉素/链霉素的 RPMI-1640 培养基中),并将所得物与 MATRIGEL(BD Biosciences(BD 生物科学公司), Cat#354234) 以 1 : 1 的比例混合以制备一种 5×10^7 个细胞 /ml 浓度的细胞悬液。将体积 100 μ L 的该悬液植入到 6 至 7 周大的每只裸鼠(BALB/cAJcl-nu/nu, 雌性, Clea Japan Inc.) 的右侧面的皮下部分中。植入七天之后,通过使用电子数显卡尺(Digimatic TM 卡尺, Mitutoyo Corporation(日本三丰公司)) 测量每只小鼠由此导致的肿瘤的最短直径和最长直径,以根据以下计算公式计算该肿瘤的体积:

$$\text{肿瘤体积 (mm}^3\text{)} = (\text{最长直径 (mm)}) \times (\text{最短直径 (mm)}) \times (\text{最短直径 (mm)}) / 2$$

在给药第一天获得的肿瘤的体积的基础上,对这些小鼠进行分组以使得这些组中的平均肿瘤体积大致相等。将每种测试物质溶解于 DMSO 中,向其中添加吐温 80 以制备一种 10 倍浓度的溶液,并将因此制备的溶液冷冻储存。在给药前立即向其中添加 5% 葡萄糖溶液以获得最终给药溶液(其中 DMSO、吐温 80 和该 5% 葡萄糖溶液的以 % 计的比例是 3.5 : 6.5 : 90)。将每种评估样品以每天一次 20mL/kg 的剂量持续 11 天口服地给予,并且在对照组中,给予溶剂是在相同条件下口服地给予的。附带地,该实验是在各由 5 只小鼠组成的组中进行的。

相对于每个对照组和测试物质给予组,计算了最后一天测量的体重与第一天测量的体重的比例(相对体重:RBW)。如果该测试物质给予组的 RBW/ 该对照组的 RBW 的比是 0.9 或更高,将相应的测试物质给予组确定为可安全给予的组。在因此被确定为可安全给予的测试物质给予组中,计算在最后一天获得的在给予该测试物质后获得的肿瘤体积与该对照组的肿瘤体积的比(T/C)(%),并将由此计算的各个测试物质的这样的比率展示于表 32 中。

[0378] < 具有皮下植入 SNU-16 的模型中的抗肿瘤效应的评估数据 >

[表 32]

实例编号	剂量 (mg/kg)	T/C (%)
实例 2	6.25	51
	12.5	28
	25	18
实例 3	6.25	45
	12.5	27
	25	19
实例 4	6.25	40
	12.5	27
	25	15
实例 9	25	55
	50	39
	100	30
实例 16	6.25	39
	12.5	21
	25	15
实例 21	6.25	49
	12.5	26
	25	16
	50	7
实例 22	6.25	49
	12.5	26
	25	17
	50	18
实例 25	6.25	31
	12.5	23

实例 26	25	14
	50	12
	6.25	45
	12.5	36
	25	22
	50	27

[0379] 9. 具有皮下植入的 NCI-H1581 的小鼠模型中的抗肿瘤效应

通过使用 Hanks' Balanced Salt Solution(汉克斯平衡盐溶液)(GIBCO#24020)以 1×10^8 个细胞/mL 的浓度将人类肺癌细胞系 NCI-H1581(ATCC 编号 CRL-5878)的细胞(其已经培养在包含 10% 胎牛血清、青霉素和链霉素的 RPMI-1640 培养基中)制备为一种细胞悬液。此外,将所得悬液与 MATRIGEL 以 1 : 1 的比率混合以制备一种浓度为 5×10^7 个细胞/mL 的细胞悬液。将体积 100 μ L 的该细胞悬液植入到 6 至 7 周大的每只裸鼠(BALB/cAJcl-nu/nu, 雌性, Clea Japan Inc.) 的右侧面的皮下部分中。植入十至 11 天之后,通过使用电子数显卡尺(Digimatic TM 卡尺, Mitutoyo Corporation(日本三丰公司))测量每只小鼠由此导致的肿瘤的最短直径和最长直径,以根据以下计算公式计算该肿瘤的体积:

$$\text{肿瘤体积 (mm}^3\text{)} = (\text{最长直径 (mm)}) \times (\text{最短直径 (mm)}) \times (\text{最短直径 (mm)}) / 2$$

在给药第一天获得的肿瘤的体积的基础上,对这些裸鼠进行分组以使得这些组中的平

均肿瘤体积大致相等。将每种测试物质溶解于DMSO中,向其中添加吐温80以制备评估样品的10倍浓度的存储溶液,并将因此制备的溶液冷冻储存直至使用。在给药前立即将该存储溶液用5%葡萄糖溶液稀释以获得一种评估样品(其中DMSO、吐温80和该5%葡萄糖溶液的以%计的比例是3.5:6.5:90)。在一个测试物质给予组中,将该评估样品以0.4mL每20g体重的剂量每天一次持续11天口服给予,并且在对照组中,给予溶剂是在相同条件下口服地给予的。附带地,该实验是在各由5只小鼠组成的组中进行的。

相对于每个对照组和测试物质给予组,计算了最后一天测量的体重与第一天测量的体重的比例(相对体重:RBW)。如果该测试物质给予组的RBW/该对照组的RBW的比是0.9或更高,将相应的测试物质给予组确定为安全给予的组。在因此被确定为可安全给予的测试物质给予组中,计算在最后一天获得的在给予该测试物质后获得的肿瘤体积与该对照组的肿瘤体积的比(T/C)(%),并将由此计算的各个测试物质的这样的比率展示于表33中。

[0380] <具有皮下植入NCI-H1581的模型中的抗肿瘤效应的评估数据>

[表33]

实例编号	剂量 (mg/kg)	T/C (%)
实例 2	6.25	36
	12.5	19
	25	11
实例 16	6.25	50
	12.5	25
	25	15
实例 21	6.25	36
	12.5	18
	25	10
	50	6
实例 22	6.25	46
	12.5	21
	25	13
	50	8

[0381] 10. AN3CA 生长抑制测定

在本测定中,测量了一种测试物质在表达N549K变体FGFR2的人类子宫内膜癌细胞系中的生长抑制活性。

[0382] 已有报道人类的子宫内膜癌细胞系AN3CA(ATCC编号HTB-111)表达N549K变体FGFR2(Proc Natl Acad Sci USA(《美国科学院院报》),2008,105:8713-8717)。通过使用包含10%FBS、青霉素和链霉素(Wako Pure Chemical Industries,Ltd.(日本和光纯药工业株式会社),168-23191)的RPMI-1640(Wako Pure Chemical Industries,Ltd.(日本和光纯药工业株式会社),187-02021)培养基将AN3CA细胞维持培养在5%CO₂培养箱(37℃)中。向96孔板(Becton, Dickinson and Company(美国BD公司),35-3075)的每个孔中添加150μL的通过使用包含10%FBS、青霉素和链霉素的RPMI-1640培养基调节至浓度为1.3 x 10⁴个细胞/mL的AN3CA细胞悬液,并且将这些细胞在5%CO₂培养箱(37℃)中培养过夜。次日,向每个孔中添加50μL的用包含10%FBS、青霉素和链霉素的RPMI-1640培养基稀释的一种测试物质,并且将所得物在5%CO₂培养箱(37℃)中培养3天。向每个孔

中添加 10 μ L 的细胞计数试剂盒 (Cell Counting Kit)-8(Dojindo Laboratories(同仁化学研究所), CK04), 并且将所得物在 5% CO₂培养箱 (37℃) 中培养 1 至 2 小时以引起一个显色反应。使用 ENVISION(TM) (PerkinElmer Co., Ltd.(珀金埃尔默有限公司)) 用于测量在 450nm 处的吸光度。假设在包含这些细胞但未包含该测试物质的孔中获得的吸光度是 100% 并且在未包含细胞的孔中获得的吸光度是 0%, 获得在该测试物质存在下的吸光度比率。计算为了将该细胞生长抑制 50% 所需的测试物质的浓度 (即 IC₅₀ 值), 并在表 34 中展示由此计算的各个测试物质的 IC₅₀ 值。

[0383] <AN3CA 生长抑制作用的评估数据>

[表 34]

实例编号	AN3CA (IC ₅₀ (nM))
实例 2	25.1
实例 21	24.6
实例 22	11.0

[0384] 11. MFE296 生长抑制测定

在本测定中, 测量了一种测试物质在表达 N549K 变体 FGFR2 的人类子宫内膜癌细胞系中的生长抑制活性。

[0385] 已有报道人类的子宫内膜癌细胞系 MFE296 (DSMZ 编号 ACC-419) 表达 N549K 变体 FGFR2 (Proc Natl Acad Sci USA(《美国科学院院报》), 2008, 105 :8713-8717)。通过使用包含 10% FBS、青霉素和链霉素 (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.(日本和光纯药工业株式会社), 168-23191) 的 RPMI-1640 (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.(日本和光纯药工业株式会社), 187-02021) 培养基将 MFE296 细胞维持培养在 5% CO₂培养箱 (37℃) 中。向 96 孔板 (Becton, Dickinson and Company(美国 BD 公司), 35-3075) 的每个孔中添加 150 μ L 的通过使用包含 10% FBS、青霉素和链霉素的 RPMI-1640 培养基调节至浓度为 1.3×10^4 个细胞 /mL 的 MFE296 细胞悬液, 并且将这些细胞在 5% CO₂培养箱 (37℃) 中培养过夜。次日, 向每个孔中添加 50 μ L 的用包含 10% FBS、青霉素和链霉素的 RPMI-1640 培养基稀释的一种测试物质, 并且将所得物在 5% CO₂培养箱 (37℃) 中培养 3 天。向每个孔中添加 10 μ L 的细胞计数试剂盒 (Cell Counting Kit)-8(Dojindo Laboratories(同仁化学研究所), CK04), 并且将所得物在 5% CO₂培养箱 (37℃) 中培养 1 至 2 小时以引起一个显色反应。使用 ENVISION(TM) (PerkinElmer Co., Ltd.(珀金埃尔默有限公司)) 用于测量在 450nm 处的吸光度。假设在包含这些细胞但未包含该测试物质的孔中获得的吸光度是 100% 并且在未包含细胞的孔中获得的吸光度是 0%, 获得在该测试物质存在下的吸光度比率。计算为了将该细胞生长抑制 50% 所需的测试物质的浓度 (即 IC₅₀ 值), 并在表 35 中展示由此计算的各个测试物质的 IC₅₀ 值。

[0386] <MFE296 生长抑制作用的评估数据>

[表 35]

实例编号	MFE296 (IC ₅₀ (nM))
实例 2	10.4
实例 21	8.8
实例 22	12.2

[0387] 12. MFE280 生长抑制测定

在本测定中,测量了一种测试物质在表达 S252W 变体 FGFR2 的人类子宫内膜癌细胞系中的生长抑制活性。

[0388] 已有报道人类的子宫内膜癌细胞系 MFE280 (DMSZ 编号 ACC-410) 表达 S252W 变体 FGFR2 (Proc Natl Acad Sci USA (《美国科学院院报》), 2008, 105 :8713-8717)。通过使用包含 10% FBS、青霉素和链霉素 (Wako Pure Chemical Industries, Ltd. (日本和光纯药工业株式会社), 168-23191) 的 RPMI-1640 (Wako Pure Chemical Industries, Ltd. (日本和光纯药工业株式会社), 187-02021) 培养基将 SW780 细胞维持培养在 5% CO₂ 培养箱 (37℃) 中。向 96 孔板 (Becton, Dickinson and Company (美国 BD 公司), 35-3075) 的每个孔中添加 150 μL 的通过使用包含 10% FBS、青霉素和链霉素的 RPMI-1640 培养基调节至浓度为 3.3×10^4 个细胞 /mL 的 MFE280 细胞悬液, 并且将这些细胞在 5% CO₂ 培养箱 (37℃) 中培养过夜。次日, 向每个孔中添加 50 μL 的用包含 10% FBS、青霉素和链霉素的 RPMI-1640 培养基稀释的一种测试物质, 并且将所得物在 5% CO₂ 培养箱 (37℃) 中培养 3 天。向每个孔中添加 10 μL 的细胞计数试剂盒 (Cell Counting Kit)-8 (Dojindo Laboratories (同仁化学研究所), CK04), 并且将所得物在 5% CO₂ 培养箱 (37℃) 中培养 1 至 2 小时以引起一个显色反应。使用 ENVISION(TM) (PerkinElmer Co., Ltd. (珀金埃尔默有限公司)) 用于测量在 450nm 处的吸光度。假设在包含这些细胞但未包含该测试物质的孔中获得的吸光度是 100% 并且在未包含细胞的孔中获得的吸光度是 0%, 获得在该测试物质存在下的吸光度比率。计算为了将该细胞生长抑制 50% 所需的测试物质的浓度 (即 IC₅₀ 值), 并在表 36 中展示由此计算的各个测试物质的 IC₅₀ 值。

[0389] <MFE280 生长抑制作用的评估数据>

[表 36]

实例编号	MFE280 (IC ₅₀ (nM))
实例 2	44.1
实例 21	27.6
实例 22	17.1

[0390] 13. 具有皮下植入的 AN3CA 的小鼠模型中的抗肿瘤效应

通过使用 Hanks' Balanced Salt Solution (汉克斯平衡盐溶液) (GIBCO#24020) 以 1×10^8 个细胞 /mL 的浓度将人类子宫内膜癌细胞系 AN3CA (ATCC 编号 HTB-111) 的细胞 (其已经培养在包含 10% 胎牛血清、青霉素和链霉素的 RPMI-1640 培养基中) 制备为一种细胞

悬液。将所得细胞悬液与 MATRIGEL (BD Biosciences (BD 生物科学公司), Cat#354234) 以 1 : 1 的比率混合以制备一种浓度为 5×10^7 个细胞 /ml 的细胞悬液。将体积 100 μ L 的该细胞悬液植入到 7 周大的每只裸鼠 (BALB/cAJcl-nu/nu, 雌性, Clea Japan Inc.) 的右侧面的皮下部分中。植入十一天之后, 通过使用电子数显卡尺 (Digimatic TM 卡尺, Mitutoyo Corporation (日本三丰公司)) 测量每只小鼠由此导致的肿瘤的最短直径和最长直径, 以根据以下计算公式计算该肿瘤的体积:

$$\text{肿瘤体积 (mm}^3\text{)} = (\text{最长直径 (mm)}) \times (\text{最短直径 (mm)}) \times (\text{最短直径 (mm)}) / 2$$

在给药第一天获得的肿瘤的体积的基础上, 对这些裸鼠进行分组以使得这些组中的平均肿瘤体积大致相等。将每种测试物质溶解于 DMSO 中, 向其中添加吐温 80 以制备评估样品的 10 倍浓度的存储溶液, 并将因此制备的溶液冷冻储存直至使用。在给药前立即将该存储溶液用 5% 葡萄糖溶液稀释以获得一种评估样品 (其中 DMSO、吐温 80 和该 5% 葡萄糖溶液的以 % 计的比例是 3.5 : 6.5 : 90)。在一个测试物质给予组中, 将该评估样品以 0.4mL 每 20g 体重的剂量每天一次持续 14 天口服给予, 并且在对照组中, 给予溶剂是在相同条件下口服地给予的。附带地, 该实验是在各由 5 只小鼠组成的组中进行的。

相对于每个对照组和测试物质给予组, 计算了最后一天测量的体重与第一天测量的体重的比例 (相对体重 : RBW)。如果该测试物质给予组的 RBW/ 该对照组的 RBW 的比是 0.9 或更高, 将相应的测试物质给予组确定为安全给予的组。在因此被确定为可安全给予的测试物质给予组中, 计算在最后一天获得的在给予该测试物质后获得的肿瘤体积与该对照组的肿瘤体积的比 (T/C) (%), 并将由此计算的各个测试物质的这样的比率展示于表 37 中。

[0391] < 具有皮下植入 AN3CA 的小鼠模型中的抗肿瘤效应的评估数据 >

[表 37]

实例编号	剂量 (mg/kg)	T/C (%)
实例 22	6.25	29
	12.5	11
	25	4
	50	2

[0392] 14. 具有皮下植入的 MFE296 的小鼠模型中的抗肿瘤效应

通过使用 Hanks' Balanced Salt Solution (汉克斯平衡盐溶液) (GIBCO#24020) 以 1×10^8 个细胞 /mL 的浓度将人类子宫内膜癌细胞系 MFE296 (DSMZ 编号 ACC-419) 的细胞 (其已经培养在包含 10% 胎牛血清、青霉素和链霉素的 RPMI-1640 培养基中) 制备为一种细胞悬液。将所得细胞悬液与 MATRIGEL (BD Biosciences (BD 生物科学公司), Cat#354234) 以 1 : 1 的比率混合以制备一种浓度为 5×10^7 个细胞 /ml 的细胞悬液。将体积 100 μ L 的该细胞悬液植入到 7 周大的每只裸鼠 (BALB/cAJcl-nu/nu, 雌性, Clea Japan Inc.) 的右侧面的皮下部分中。植入十二天之后, 通过使用电子数显卡尺 (Digimatic TM 卡尺, Mitutoyo Corporation (日本三丰公司)) 测量每只小鼠由此导致的肿瘤的最短直径和最长直径, 以根据以下计算公式计算该肿瘤的体积:

$$\text{肿瘤体积 (mm}^3\text{)} = (\text{最长直径 (mm)}) \times (\text{最短直径 (mm)}) \times (\text{最短直径 (mm)}) / 2$$

在给药第一天获得的肿瘤的体积的基础上, 对这些裸鼠进行分组以使得这些组中的平均肿瘤体积大致相等。将每种测试物质溶解于 DMSO 中, 向其中添加吐温 80 以制备评估样品

的 10 倍浓度的存储溶液,并将因此制备的溶液冷冻储存直至使用。在给药前立即将该存储溶液用 5%葡萄糖溶液稀释以获得一种评估样品(其中 DMSO、吐温 80 和该 5%葡萄糖溶液的以%计的比例是 3.5 : 6.5 : 90)。在一个测试物质给予组中,将该评估样品以 0.4mL 每 20g 体重的剂量每天一次持续 14 天口服给予,并且在对照组中,给予溶剂是在相同条件下口服地给予的。附带地,该实验是在各由 5 只小鼠组成的组中进行的。

相对于每个对照组和测试物质给予组,计算了最后一天测量的体重与第一天测量的体重的比例(相对体重:RBW)。如果该测试物质给予组的 RBW/ 该对照组的 RBW 的比是 0.9 或更高,将相应的测试物质给予组确定为安全给予的组。在因此被确定为可安全给予的测试物质给予组中,计算在最后一天获得的在给予该测试物质后获得的肿瘤体积与该对照组的肿瘤体积的比(T/C)(%),并将由此计算的各个测试物质的这样的比率展示于表 38 中。

[0393] <具有皮下植入 MFE296 的小鼠模型中的抗肿瘤效应的评估数据>

[表 38]

实例编号	剂量 (mg/kg)	T/C (%)
实例 22	6.25	91
	12.5	85
	25	60
	50	54

[0394] 15. 具有皮下植入的 MFE280 的小鼠模型中的抗肿瘤效应

通过使用 Hanks' Balanced Salt Solution(汉克斯平衡盐溶液)(GIBCO#24020)以 4.7×10^7 个细胞/mL 的浓度将人类子宫内膜癌细胞系 MFE280(DMSZ 编号 ACC-410)的细胞(其已经培养在包含 10%胎牛血清、青霉素和链霉素的 RPMI-1640 培养基中)制备为一种细胞悬液。将所得细胞悬液与 MATRIGEL(BD Biosciences(BD 生物科学公司),Cat#354234)以 1 : 1 的比率混合以制备一种浓度为 2.4×10^7 个细胞/ml 的细胞悬液。将体积 100 μ L 的该细胞悬液植入到 7 周大的每只裸鼠(BALB/cAJcl-nu/nu,雌性,Clea Japan Inc.)的右侧面的皮下部分中。植入三十五天之后,通过使用电子数显卡尺(Digimatic TM 卡尺,Mitutoyo Corporation(日本三丰公司))测量每只小鼠由此导致的肿瘤的最短直径和最长直径,以根据以下计算公式计算该肿瘤的体积:

$$\text{肿瘤体积 (mm}^3\text{)} = (\text{最长直径 (mm)}) \times (\text{最短直径 (mm)}) \times (\text{最短直径 (mm)}) / 2$$

在给药第一天获得的肿瘤的体积的基础上,对这些裸鼠进行分组以使得这些组中的平均肿瘤体积大致相等。将每种测试物质溶解于 DMSO 中,向其中添加吐温 80 以制备评估样品的 10 倍浓度的存储溶液,并将因此制备的溶液冷冻储存直至使用。在给药前立即将该存储溶液用 5%葡萄糖溶液稀释以获得一种评估样品(其中 DMSO、吐温 80 和该 5%葡萄糖溶液的以%计的比例是 3.5 : 6.5 : 90)。在一个测试物质给予组中,将该评估样品以 0.4mL 每 20g 体重的剂量每天一次持续 14 天口服给予,并且在对照组中,给予溶剂是在相同条件下口服地给予的。附带地,该实验是在各由 5 只小鼠组成的组中进行的。

相对于每个对照组和测试物质给予组,计算了最后一天测量的体重与第一天测量的体重的比例(相对体重:RBW)。如果该测试物质给予组的 RBW/ 该对照组的 RBW 的比是 0.9 或更高,将相应的测试物质给予组确定为安全给予的组。在因此被确定为可安全给予的测试物质给予组中,计算在最后一天获得的在给予该测试物质后获得的肿瘤体积与该对照组的

肿瘤体积的比 (T/C) (%) , 并将由此计算的各个测试物质的这样的比率展示于表 39 中。

[0395] < 具有皮下植入 MFE280 的小鼠模型中的抗肿瘤效应的评估数据 >

[表 39]

实例编号	剂量 (mg/kg)	T/C (%)
实例 22	6.25	72
	12.5	57
	25	31
	50	11

[0396] 16. RT112/84 生长抑制测定

在本测定中, 测量了一种测试物质在表达 FGFR3-TACC3 融合蛋白的人类膀胱癌细胞系中的生长抑制活性。

[0397] 通过使用包含 10 % FBS、青霉素和链霉素 (Wako Pure Chemical Industries, Ltd. (日本和光纯药工业株式会社), 168-23191) 的 RPMI-1640 (Wako Pure Chemical Industries, Ltd. (日本和光纯药工业株式会社), 187-02021) 培养基将人类膀胱癌细胞系 RT112/84 (ECACC 编号 EC85061106-F0) 的细胞维持培养在 5 % CO₂ 培养箱 (37℃) 中。向 96 孔板 (Becton, Dickinson and Company (美国 BD 公司), 35-3075) 的每个孔中添加 150 μL 的通过使用包含 10 % FBS、青霉素和链霉素的 RPMI-1640 培养基调节至浓度为 1.3×10^4 个细胞 / mL 的 RT112/84 细胞悬液, 并且将这些细胞在 5 % CO₂ 培养箱 (37℃) 中培养过夜。次日, 向每个孔中添加 50 μL 的用包含 10 % FBS 以及青霉素和链霉素的 RPMI-1640 培养基稀释的一种测试物质溶液, 并且将所得物在 5 % CO₂ 培养箱 (37℃) 中培养 3 天。在此之后, 向每个孔中添加 10 μL 的细胞计数试剂盒 (Cell Counting Kit)-8 (Dojindo Laboratories (同仁化学研究所), CK04), 并且将所得物在 5 % CO₂ 培养箱 (37℃) 中培养 1 至 2 小时以引起一个显色反应。使用 ENVISION(TM) (PerkinElmer Co., Ltd. (珀金埃尔默有限公司)) 用于测量在 450nm 处的吸光度。假设在包含这些细胞但未包含该测试物质的一种细胞悬液的孔中获得的吸光度是 100 % 并且在未包含细胞的孔中获得的吸光度是 0 %, 获得在该测试物质存在下的吸光度比率。计算为了将该细胞生长抑制 50 % 所需的测试物质的浓度 (即 IC₅₀ 值), 并在表 40 中展示由此计算的各个测试物质的 IC₅₀ 值。

[0398] < RT112/84 生长抑制作用的评估数据 >

[表 40]

实例编号	RT112/84 (IC ₅₀ (nM))
实例 2	42.3
实例 21	19.4
实例 22	19.0

[0399] 17. SW780 生长抑制测定

在本测定中, 测量了一种测试物质在表达 FGFR3-BAIAP2L1 融合蛋白的人类膀胱癌细胞系中的生长抑制活性。

[0400] 已有报道人类的膀胱癌细胞系 SW780 (ATCC 编号 CRL-2169) 表达 FGFR3-BAIAP2L1

融合蛋白 (Hum Mol Genet. (《人类分子遗传学》)2013,22 :795-803)。通过使用包含 10% FBS、青霉素和链霉素 (Wako Pure Chemical Industries, Ltd. (日本和光纯药工业株式会社), 168-23191) 的 RPMI-1640 (Wako Pure Chemical Industries, Ltd. (日本和光纯药工业株式会社), 187-02021) 培养基将 SW780 细胞维持培养在 5% CO₂ 培养箱 (37℃) 中。向 96 孔板 (Becton, Dickinson and Company (美国 BD 公司), 35-3075) 的每个孔中添加 150 μL 的通过使用包含 1% FBS、青霉素和链霉素的 RPMI-1640 培养基调节至浓度为 2.6×10^4 个细胞/mL 的 SW780 细胞悬液, 并且将这些细胞在 5% CO₂ 培养箱 (37℃) 中培养过夜。次日, 向每个孔中添加 50 μL 的用包含 1% FBS、青霉素和链霉素的 RPMI-1640 培养基稀释的一种测试物质, 并且将所得物在 5% CO₂ 培养箱 (37℃) 中培养 3 天。向每个孔中添加 10 μL 的细胞计数试剂盒 (Cell Counting Kit)-8 (Dojindo Laboratories (同仁化学研究所), CK04), 并且将所得物在 5% CO₂ 培养箱 (37℃) 中培养 1 至 2 小时以引起一个显色反应。使用 ENVISION(TM) (PerkinElmer Co., Ltd. (珀金埃尔默有限公司)) 用于测量在 450nm 处的吸光度。假设在包含这些细胞但未包含该测试物质的孔中获得的吸光度是 100% 并且在未包含细胞的孔中获得的吸光度是 0%, 获得在该测试物质存在下的吸光度比率。计算为了将该细胞生长抑制 50% 所需的测试物质的浓度 (即 IC₅₀ 值), 并在表 41 中展示由此计算的各个测试物质的 IC₅₀ 值。

[0401] <SW780 生长抑制作用的评估数据>

[表 41]

实例编号	SW780 (IC ₅₀ (nM))
实例 22	20.3

[0402] 18. RT4 生长抑制测定

在本测定中, 测量了一种测试物质在表达 FGFR3-TACC3 融合蛋白的人类膀胱癌细胞系中的生长抑制活性。

[0403] 已有报道人类的膀胱癌细胞系 RT4 (ATCC 编号 HTB-2) 表达 FGFR3-TACC3 融合蛋白 (Hum Mol Genet. (《人类分子遗传学》)2013,22 :795-803)。通过使用包含 10% FBS、青霉素和链霉素 (Wako Pure Chemical Industries, Ltd. (日本和光纯药工业株式会社), 168-23191) 的 RPMI-1640 (Wako Pure Chemical Industries, Ltd. (日本和光纯药工业株式会社), 187-02021) 培养基, 将 RT4 细胞维持培养在 5% CO₂ 培养箱 (37℃) 中。向 96 孔板 (Becton, Dickinson and Company (美国 BD 公司), 35-3075) 的每个孔中添加 150 μL 的通过使用包含 10% FBS、青霉素和链霉素的 RPMI-1640 培养基调节至浓度为 2.6×10^4 个细胞/mL 的 RT4 细胞悬液, 并且将这些细胞在 5% CO₂ 培养箱 (37℃) 中培养过夜。次日, 向每个孔中添加 50 μL 的用包含 10% FBS、青霉素和链霉素的 RPMI-1640 培养基稀释的一种测试物质, 并且将所得物在 5% CO₂ 培养箱 (37℃) 中培养 3 天。向每个孔中添加 10 μL 的细胞计数试剂盒 (Cell Counting Kit)-8 (Dojindo Laboratories (同仁化学研究所), CK04), 并且将所得物在 5% CO₂ 培养箱 (37℃) 中培养 1 至 2 小时以引起一个显色反应。使用 ENVISION(TM) (PerkinElmer Co., Ltd. (珀金埃尔默有限公司)) 用于测量在 450nm 处的吸光度。假设在包含这些细胞但未包含该测试物质的孔中获得的吸光度是 100% 并且在未

包含细胞的孔中获得的吸光度是0%，获得在该测试物质存在下的吸光度比率。计算为了将该细胞生长抑制50%所需的测试物质的浓度（即 IC_{50} 值），并在表 42 中展示由此计算的各个测试物质的 IC_{50} 值。

[0404] <RT4 生长抑制作用的评估数据>

[表 42]

实例编号	RT4 (IC_{50} (nM))
实例 22	16.4

[0405] 19. 具有皮下植入的 RT112/84 的小鼠模型中的抗肿瘤效应

通过使用 Hanks' Balanced Salt Solution(汉克斯平衡盐溶液)(GIBCO#24020)以 1×10^8 个细胞/mL 的浓度将人类癌细胞系 RT112/84(ECACC 编号 EC85061106-F0) 的细胞（其已经培养在包含 10%胎牛血清、青霉素和链霉素的 RPMI-1640 培养基中）制备为一种细胞悬液。将所得悬液与 MATRIGEL(BD Biosciences(BD 生物科学公司), Cat#354234) 以 1 : 1 的比率混合以制备一种浓度为 5×10^7 个细胞/mL 的细胞悬液。将体积 100 μ L 的该细胞悬液植入到 7 周大的每只裸鼠 (BALB/cAJcl-nu/nu, 雌性, Clea Japan Inc.) 的右侧面的皮下部分中。植入十天之后,通过使用电子数显卡尺 (Digimatic TM 卡尺, Mitutoyo Corporation(日本三丰公司)) 测量每只小鼠由此导致的肿瘤的最短直径和最长直径,以根据以下计算公式计算该肿瘤的体积:

$$\text{肿瘤体积 (mm}^3\text{)} = (\text{最长直径 (mm)}) \times (\text{最短直径 (mm)}) \times (\text{最短直径 (mm)}) / 2$$

在给药第一天获得的肿瘤的体积的基础上,对这些裸鼠进行分组以使得这些组中的平均肿瘤体积大致相等。将每种测试物质溶解于 DMSO 中,向其中添加吐温 80 以制备评估样品的 10 倍浓度的存储溶液,并将因此制备的溶液冷冻储存直至使用。在给药前立即将该存储溶液用 5%葡萄糖溶液稀释以获得一种评估样品（其中 DMSO、吐温 80 和该 5%葡萄糖溶液的以%计的比例是 3.5 : 6.5 : 90）。在一个测试物质给予组中,将该评估样品以 0.4mL 每 20g 体重的剂量每天一次持续 14 天口服给予,并且在对照组中,给予溶剂是在相同条件下口服地给予的。附带地,该实验是在各由 5 只小鼠组成的组中进行的。

相对于每个对照组和测试物质给予组,计算了最后一天测量的体重与第一天测量的体重的比例（相对体重:RBW）。如果该测试物质给予组的 RBW/ 该对照组的 RBW 的比是 0.9 或更高,将相应的测试物质给予组确定为安全给予的组。在因此被确定为可安全给予的测试物质给予组中,计算在最后一天获得的在给予该测试物质后获得的肿瘤体积与该对照组的肿瘤体积的比 (T/C) (%),并将由此计算的各个测试物质的这样的比率展示于表 43 中。

[0406] <具有皮下植入 RT112/84 的小鼠模型中的抗肿瘤效应的评估数据>

[表 43]

实例编号	剂量 (mg/kg)	T/C (%)
实例 22	25	62
	50	33