(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 112020500 A
(43)申请公布日 2020.12.01

(21)申请号 201880089919.9

(22)申请日 2018.12.21

(30)优先权数据
62/609,568 2017.12.22 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2020.08.20

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2018/067264 2018.12.21

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2019/126731 EN 2019.06.27

(71)申请人 拉文纳制药公司
地址 美国西雅图

(72)发明人 J·林德斯特罗姆 L·B·佩尔森
J·维克伦德 E·A·科斯克基
E·R·海基 M·K·达尔戈林
A·I·格拉斯尤托

(74)专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所有限公司 11038
代理人 袁志明

(51)Int.Cl.
C07D 401/14(2006.01)
C07D 213/74(2006.01)
C07D 405/14(2006.01)
C07D 409/14(2006.01)
C07D 417/14(2006.01)
C07D 471/04(2006.01)
C07D 413/14(2006.01)
C07D 498/04(2006.01)
C07D 498/14(2006.01)
C07D 513/14(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
C07D 491/056(2006.01)
A61P 37/00(2006.01)
A61K 31/435(2006.01)

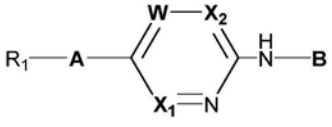
权利要求书23页 说明书304页

(54)发明名称

作为磷脂酰肌醇磷酸激酶抑制剂的氨基吡啶衍生物

(57)摘要

本发明涉及可用于治疗癌症、神经变性疾病、炎性病症和代谢疾病的PI5P4K抑制剂的抑制剂,所述抑制剂具有下式:

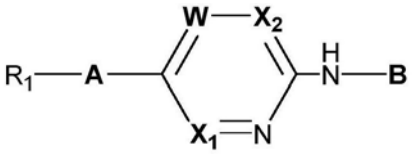


(I)

其中A、B、R_1、X_1、X_2和W在本文中描述。

CN 112020500 A

1.一种式(I)化合物：



(I)

或其药学上可接受的盐、前药、溶剂合物、水合物、异构体或互变异构体，

其中：

A是C_{3-8}环烷基、C_{4-8}环烯基、C_{2-6}炔基、芳基、螺杂环基、杂环基或6元杂芳基，其中所述环烷基、杂环基、芳基螺杂环基或杂芳基任选地被一个或多个R_5取代；

B是杂环基或杂芳基，其中所述杂环基任选地被一个或多个R_7取代，并且所述杂芳基任选地被一个或多个R_8取代，条件是当B是杂芳基时，B不通过其杂原子键合；

X_1是C(R_5)；

X_2是C(R_5)或N；

W是C(R_6)或N；条件是X_1、X_2或W中仅一者可以是N；

R_1是-N(R_2)C(O)R_3、-C(O)N(R_2)(R_3)、-S(O)$_2$N(R_2)(R_3)、-N(R_2)S(O)$_2R_3$、-R_2C(O)N(R_2)(R_3)或杂芳基，其中杂芳基任选地被一个或多个R_7取代；

R_2在每次出现时独立地是C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基，其中所述烷基、烯基或炔基任选地被一个或多个R_4取代；

R_3在每次出现时独立地是-H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基，其中所述烷基、烯基或炔基任选地被一个或多个R_4取代；或

R_2和R_3与它们各自所连接的原子一起形成任选地被一个或多个R_4取代的杂环；

R_4独立地是-H、卤素、-OH、-NH_2、-NO_2、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-8}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R_7取代；

R_5独立地是-H、卤素、-OH、-CN、C_{1-6}烷基、甲氧基、-OC_3-C_6烷基、C_{3-8}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基；

R_6是-H、卤素、-OH、-NH_2、-NO_2、-CN、-CO_2H、-C(O)NH_2、C_{1-6}烷氧基、C_{3-8}环烷基、杂环基、-O-C_{3-8}环烷基或C_{1-6}烷基，其中所述烷基、烷氧基、杂环基或环烷基任选地被-OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-8}环烷基、-NH_2、-NH(C_{1-6}烷基)或-N(C_{1-6}烷基)$_2$取代；或

R_5和R_6当在相邻的碳上时与它们各自所连接的碳原子一起形成5至6元杂芳环；

R_7是-H、卤素、-OH、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-8}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R_{14}取代；

R_8是-H、-CN、氧代基、C_{1-6}烷基、杂环基、芳基、杂芳基-N(R_9)C(O)R_{10}、-N(R_9)C(O)OR$_{10}$、-N(R_9)C(O)N(R_9)(R_{10})、-N(R_9)S(O)$_2R_{10}$、-S(O)$_2R_{10}$、-C(O)R_9、-N(R_9)(R_{10})、-OR_{10}、-C(O)R_9-NR_{10}、-N(R_9)C(O)R_{13}或-C(O)N(R_9)(R_{10})，其中所述烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R_{15}取代；或

两个R_8基团与它们所连接的原子一起形成C_{3-6}环烷基、C_{5-6}螺环烷基、螺杂环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述环烷基、螺环烷基、螺杂环烷基或杂环基任选地被一个或多个R_{15}取代，或所述芳基或杂芳基任选地被一个或多个R_{24}取代；

每个R_9或R_{10}在每次出现时独立地是-H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、芳基、杂芳基或杂环基，其中所述烷基、环烷基或杂环基任选地被一个或多个R_{11}取代；或

R_9和R_{10}与它们各自所连接的原子一起形成任选地被一个或多个R_{12}取代的杂环；

R_{11}是-H、卤素、-CN、氧代基、-OH、-N(R_{23})(R_{25})、-OR_{23}、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-8}环烷基、杂环基、杂芳基、芳基、-C(O)R_{17}、-C(O)R_{17}、-C(O)OR_{17}、-OC(O)R_{17}或-C(O)N(R_{23})(R_{23})，其中所述烷基、烷氧基、芳基、杂芳基、杂环基或环烷基任选地被一个或多个R_{17}取代；

R_{12}独立地是-C(O)OR_{21}、-C(O)R_{13}、氧代基、-OH、C_{1-6}烷基、杂环、-(C_{1-6}烷基)-杂芳基、-(C_{1-6}烷基)-杂环、-(C_{1-6}烷基)-C_{3-6}环烷基、-(C_{1-6}烷基)-芳基，其中任何烷基、杂芳基、杂环、环烷基或芳基任选地被一个或多个R_{18}取代；或

两个R_{12}与它们所连接的原子一起形成任选地被一个或多个R_{18}取代的芳环；

每个R_{13}是芳基、杂环基、环烷基或杂芳基，其中所述芳基或杂芳基任选地被一个或多个R_{19}取代，并且所述杂环基或环烷基任选地被一个或多个R_{20}取代；

R_{14}独立地是-H、卤素、-CN、-NO_2、-OH、-NH_2、C_{1-6}烷基、C_{3-8}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基；

R_{15}是-H、卤素、氧代基、-OH、-NH_2、-NO_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-8}环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-C(O)N(R_{21})(R_{23})、-$(CH_2)_o$-C(O)R_{23}、-OC(O)R_{23}、-C(O)OR_{23}、-SO_2R_{23}、-N(R_{23})C(O)-Ar-N(R_{23})-G或-N(R_{23})C(O)-Ar-N(R_{23})C(O)-G，其中所述烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、杂芳基或芳基任选地被一个或多个R_{23}取代；或

两个R_{15}基团与它们所连接的原子一起形成杂环基、C_{3-6}环烷基、C_{5-6}螺环烷基、芳基或杂芳基，其中环烷基、杂环基、螺环烷基、杂芳基或芳基任选地被一个或多个R_{20}取代；

Ar是芳基；

G是-H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-C(O)OR_{23}、-C(O)CH=CHCH_2N(R_{23})(R_{23})或-C(O)N(R_{21})(R_{23})；或

两个R_{15}当在相邻原子上时可与它们各自所连接的原子一起形成任选地被一个或多个R_{16}取代的杂环；

R_{16}独立地是C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、-C(O)R_{23}、-C(O)R_{23}、-C(O)OR_{23}、-S(O)$_2R_{23}$或氧代基；

R_{17}是-H、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、杂芳基、芳基、-N(R_{23})(R_{23})、-N(R_{23})C(O)OR_{23}、-C(O)N(R_{23})(R_{23})、-N(R_{23})C(O)R_{23}、-N(R_{23})C(O)-U-Z或-N(R_{23})C(O)-U-N(R_{23})-Z；

Z是-H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或-C(O)-U-N(R_{23})(R_{23})；

U是-$(CH_2)_p$-、-$(CH_2)_p$-Ar-、-CH=CH$(CH_2)_p$-或杂环基；

R_{18}独立地是C_{1-6}烷基、杂芳基、杂环基、环烷基、芳基、-OR_{23}、-N(R_{23})(R_{23})或-N(R_{23})C(O)-V-N(R_{23})-E，其中所述杂芳基、杂环基、环烷基或芳基任选地被一个或多个R_{19}取代；

V是-$(CH_2)_n$-、-$(CH_2)_n$-Ar-或-CH=CH$(CH_2)_n$-，

E是-H、C_{1-6}烷基或-C(O)-V-N(R_{23})(R_{23})；

R_{19}是卤素、C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、-OR_{21}、-N(R_{21})(R_{22})、-C(O)R_{21}、-N(R_{23})C(O)OR_{23}、-N(R_{23})C(O)-Q-N(R_{23})-F或-N(R_{23})-Q-N(R_{23})-F；

Q是-CH=CH$(CH_2)_m$-、-$(CH_2)_m$-、-$(CH_2O)_m$-、-$(CH_2)_m$-Ar-或-$(CH_2CH_2O)_o$-$(CH_2)_m$-，

F是-H、C_{1-6}烷基、芳基、杂芳基、-C(O)-Q-R_{23}或-C(O)-Q-N(R_{23})(R_{23})，其中所述烷基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R_{23}取代；或

R_{20}独立地是-H、卤素、-OH、-NH_2、氧代基、-C(O)R_{21}、-OR_{23}、C_{3-6}环烷基或C_{1-6}烷基；或

R_{21}是-H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、杂芳基或芳基任选地被一个或多个-H、卤素、-CN、-OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-8}环烷基、杂环基、杂芳基或芳基取代；

R_{22}是-H、C_{1-6}烷基或-C(O)R_{23}；并且

每个R_{23}独立地是-H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、杂芳基或芳基任选地被一个或多个-H、卤素、-CN、-OH、-NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-8}环烷基、杂环基、杂芳基、芳基或R_{24}取代；

R_{24}是-H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基、C(O)N(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)、-C(O)-C_{1-6}烷基、-C(O)-C_{2-6}烯基、-C(O)O-C_{1-6}烷基，其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、杂芳基或芳基任选地被一个或多个-H、卤素、-CN、-OH、-NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-8}环烷基、杂环基、杂芳基或芳基取代；

R_{25}独立地是C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、杂芳基或芳基任选地被一个或多个-H、卤素、-CN、-OH、-NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-8}环烷基、杂环基、杂芳基、芳基或R_{24}取代；

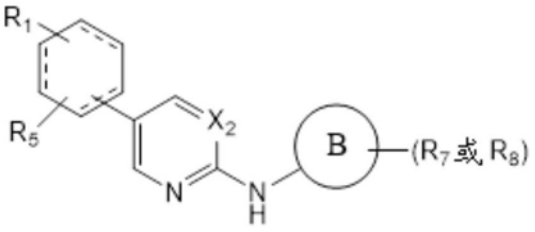
每个p独立地是1-4；

每个n独立地是1-4；

每个m独立地是1-4；并且

每个o独立地是0-4。

2.如权利要求1所述的化合物，所述化合物具有式Ia：

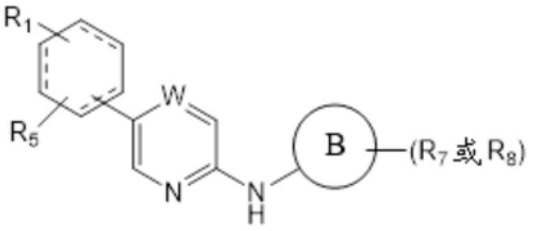


(Ia)，

其中：

-------表示任选的双键。

3.如权利要求1所述的化合物，所述化合物具有式Ib：

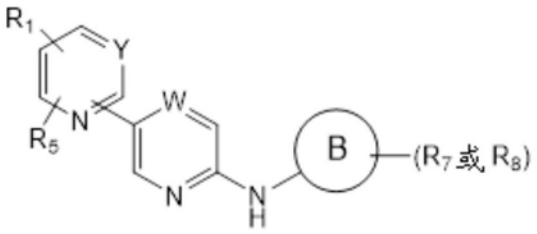


(Ib)，

其中：

-------表示赋予环部分不饱和或芳香性的任选的双键。

4.如权利要求1所述的化合物，所述化合物具有式Ic：

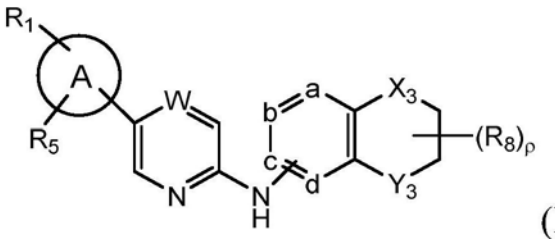


(Ic),

其中：

Y是C(R5)或N。

5.如权利要求1所述的化合物,所述化合物具有式Id：



(Id),

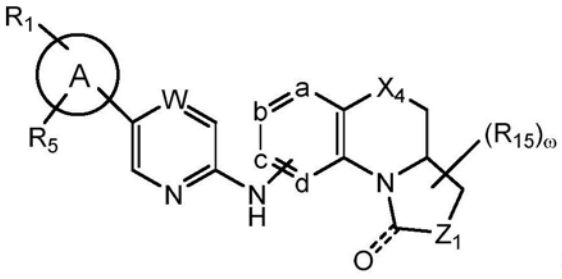
其中：

a、b、c和d各自独立地是C或N,其中a、b、c和d中的至少一者是N,并且a、b、c和d中不超过两者是N;

X3和Y3各自独立地是-O-、-CH2-或-N(R8)-;

ρ是1、2或3。

6.如权利要求1所述的化合物,所述化合物具有式Ie：



(Ie),

其中：

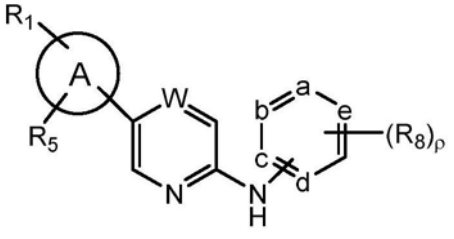
-------表示任选的双键;

a、b、c和d各自独立地是C或N,其中a、b、c和d中的至少一者是N;并且a、b、c、d和e中不超过两者是N;

X4和Z1各自独立地是-O-、-N(R15)-或-C(R15)(R15)-;并且

ω是1、2或3。

7.如权利要求1所述的化合物,所述化合物具有式If：



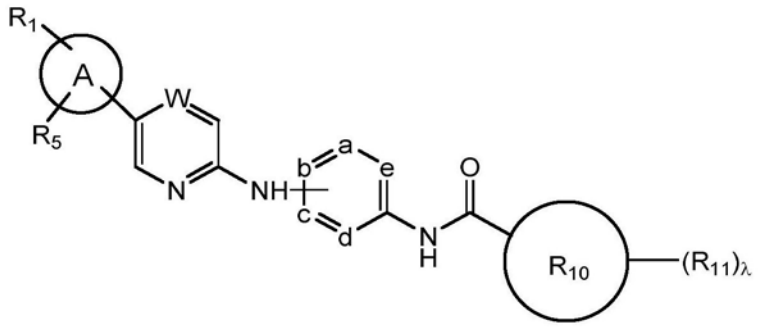
(If),

其中：

a、b、c、d和e各自独立地是C或N，其中a、b、c、d和e中的至少一者是N，并且a、b、c、d和e中不超过两者是N；并且

ρ是1、2或3。

8.如权利要求1所述的化合物，所述化合物具有式Ig：



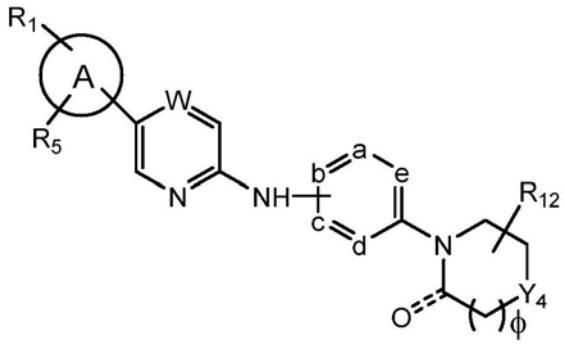
(Ig)，

其中：

a、b、c、d和e各自独立地是C或N，其中a、b、c、d和e中的至少一者是N，并且a、b、c、d和e中不超过两者是N；并且

λ是1、2或3。

9.如权利要求1所述的化合物，所述化合物具有式Ih：



(Ih)，

其中：

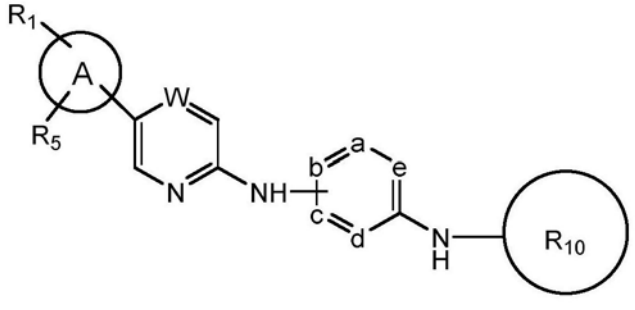
-------表示任选的双键；

a、b、c、d和e各自独立地是C或N，其中a、b、c、d和e中的至少一者是N，并且a、b、c、d和e中不超过两者是N；

Y_4是-O-、-N(R_{12})-或-C(R_{12})(R_{12})-；并且

Φ是0、1或2。

10.如权利要求1所述的化合物，所述化合物具有式Ii：

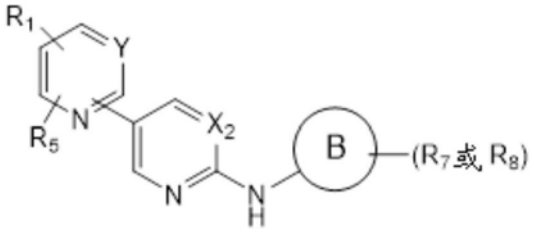


(Ii)，

其中：

a、b、c、d和e各自独立地是C或N，其中a、b、c、d和e中的至少一者是N，并且a、b、c、d和e中不超过两者是N。

11.如权利要求1所述的化合物，所述化合物具有式Ij：

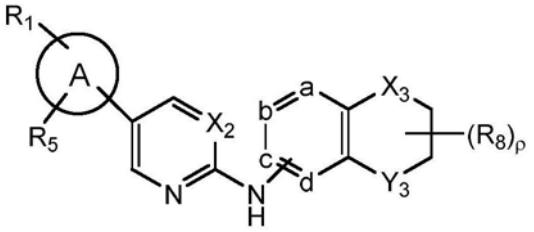


(Ij)，

其中：

Y是C(R_5)或N。

12.如权利要求1所述的化合物，所述化合物具有式Ik：



(Ik)，

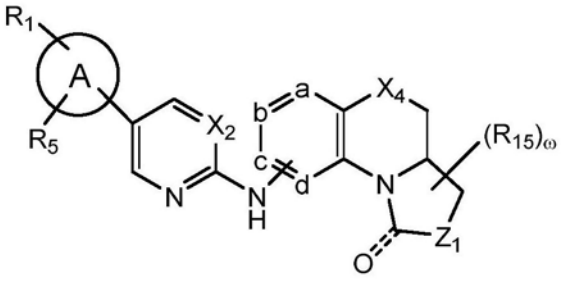
其中：

a、b、c和d各自独立地是C或N，其中a、b、c和d中的至少一者是N，并且a、b、c和d中不超过两者是N；

X_3和Y_3各自独立地是-O-、-CH_2-或-N(R_8)-；

ρ是1、2或3。

13.如权利要求1所述的化合物，所述化合物具有式Il：



(Il)，

其中：

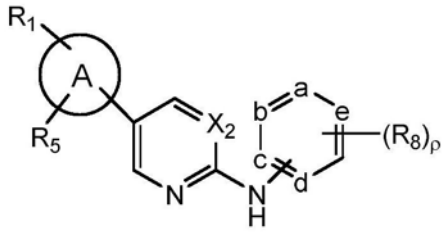
-------表示任选的双键；

a、b、c和d各自独立地是C或N，其中a、b、c和d中的至少一者是N；并且a、b、c、d和e中不超过两者是N；

X_4和Z_1各自独立地是-O-、-N(R_{15})-或-C(R_{15})(R_{15})-；并且

ω是1、2或3。

14.如权利要求1所述的化合物，所述化合物具有式Im：



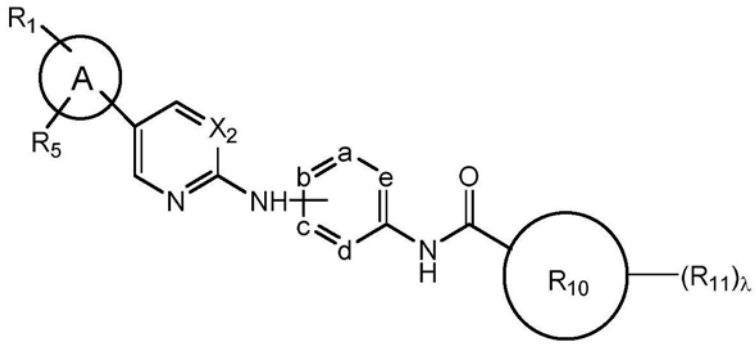
(Im),

其中：

a、b、c、d和e各自独立地是C或N，其中a、b、c、d和e中的至少一者是N，并且a、b、c、d和e中不超过两者是N；并且

ρ是1、2或3。

15.如权利要求1所述的化合物，所述化合物具有式In：



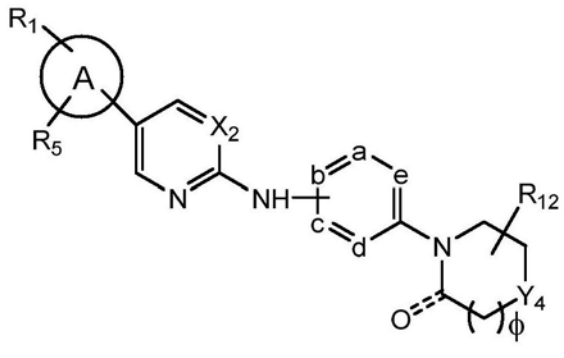
(In),

其中：

a、b、c、d和e各自独立地是C或N，其中a、b、c、d和e中的至少一者是N，并且a、b、c、d和e中不超过两者是N；并且

λ是1、2或3。

16.如权利要求1所述的化合物，所述化合物具有式Io：



(Io),

其中：

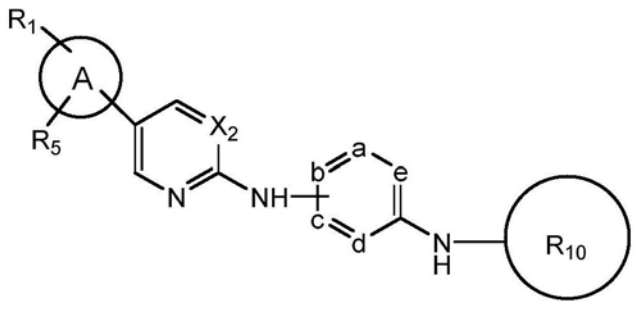
-------表示任选的双键；

a、b、c、d和e各自独立地是C或N，其中a、b、c、d和e中的至少一者是N，并且a、b、c、d和e中不超过两者是N；

Y_4是-O-、-N(R_{12})-或-C(R_{12})(R_{12})-；并且

Φ是0、1或2。

17.如权利要求1所述的化合物，所述化合物具有式Ip：



(Ip),

其中：

a、b、c、d和e各自独立地是C或N，其中a、b、c、d和e中的至少一者是N，并且a、b、c、d和e中不超过两者是N。

18.如权利要求1所述的化合物，所述化合物选自由以下组成的组：

N,N-二甲基-4-(6-(吡啶-3-基氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

4-(6-((5-(3-苄基-2-氧代咪唑烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

1-(4-(6-(吡啶-3-基氨基)吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮，

N,N-二甲基-4-(6-((5-(2-氧代吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

N,N-二甲基-4-(6-((5-(N-甲基甲基磺酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

4-(6-((5-(1-氰基环丙基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

N,N-二甲基-4-(6-((1-(甲基磺酰基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

N,N-二甲基-4-(6-((1-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

N,N-二甲基-4-(6-((5-(2-氧代基-3-(吡啶-3-基甲基)咪唑烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

4-(5-((5-(3-苄基-2-氧代咪唑烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡嗪-2-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

N,N-二甲基-4-(5-((5-(2-氧代吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡嗪-2-基)苯甲酰胺

氮杂环丁烷-1-基(4-(6-(吡啶-3-基氨基)吡啶-3-基)苯基)甲酮，

4-(6-((5-(N-环丙基甲基磺酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

N,N-二甲基-4-(6-((5-(2-氧代基-3-(噻唑-4-基甲基)咪唑烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

4-(6-((1-乙酰基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

4-(6-((5-(3-(4-甲氧基苄基)-2-氧代咪唑烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

N,N-二甲基-4-(6-((5-(2-氧代基-3-((四氢呋喃-2-基)甲基)咪唑烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

N,N-二甲基-4-(6-((5-(N-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

N,N-二甲基-4-(6-((5-(2-氧代咪唑烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

N,N-二甲基-4-(6-((5-(N-甲基丙-2-基磺酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

N,N-二甲基-4-(6-((5-(N-甲基环丙烷磺酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

4-(6-((5-乙酰胺基吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

2-氟-N,N-二甲基-4-(6-((5-(2-氧代吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

N,N-二甲基-4-(6-((5-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

3-氟-N,N-二甲基-4-(6-((5-(2-氧代吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

N,N-二甲基-4-(6-((5-(2-氧代基-2-((吡啶-3-基甲基)氨基)乙基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

(S)-4-(6-((5-(4-异丙基-2,5-二氧代咪唑烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

2,5-二氟-N,N-二甲基-4-(6-((5-(2-氧代吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

N-(呋喃-2-基甲基)-N-甲基-4-(6-(吡啶-3-基氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

N,N-二甲基-4-(6-((5-(3-氧代吗啉代)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

4-(6-((5-(2-(二甲基氨基)-2-氧代乙基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

4-(6-((2-甲氧基嘧啶-5-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

N,N-二甲基-4-(4-甲基-6-(吡啶-3-基氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

4-(6-((5-(N-异丙基甲基磺酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

4-(6-((5-(1-氨基甲酰基环丙基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

4-(6-((5-甲氧基吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

N-乙基-N-甲基-4-(6-(吡啶-3-基氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

5-(4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-N-(吡啶-3-基)吡啶-2-胺，

N,N-二甲基-4-(6-(嘧啶-5-基氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

4-(6-((5-氰基吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

N-苄基-N-甲基-4-(6-(吡啶-3-基氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

N,N-二甲基-4-(6-(吡啶-3-基氨基)吡啶-3-基)苯磺酰胺，

N,N,2-三甲基-4-(6-(吡啶-3-基氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

(4-(6-(吡啶-3-基氨基)吡啶-3-基)苯基)(吡咯烷-1-基)甲酮，

N,N-二甲基-4-(6-((2-甲基嘧啶-5-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

N,N-二甲基-6'-(吡啶-3-基氨基)-[3,3'-联吡啶]-6-甲酰胺，

4-(6-((1-苄基-6-氧代基-1,6-二氢吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

N,N-二甲基-4-(6-((2-甲基吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

N,N-二甲基-6'-(吡啶-3-基氨基)-[2,3'-联吡啶]-5-甲酰胺，

5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-N,N-二甲基烟酰胺，

N,N-二甲基-4-(6-(吡啶-3-基氨基)吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酰胺，

N,N-二甲基-4-(6-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

N-甲基-4-(6-((5-(2-氧代吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

(1r,4r)-N,N-二甲基-4-(6-(吡啶-3-基氨基)吡啶-3-基)环己烷-1-甲酰胺，

N,N,3-三甲基-4-(6-(吡啶-3-基氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

N-甲基-N-(4-(6-(吡啶-3-基氨基)吡啶-3-基)苯基)乙酰胺，

N-甲基-4-(6-(吡啶-3-基氨基)吡啶-3-基)-N-(吡啶-3-基甲基)苯甲酰胺，

N,N-二甲基-3-(6-(吡啶-3-基氨基)吡啶-3-基)丙炔酰胺，

(1s,4s)-N,N-二甲基-4-(6-(吡啶-3-基氨基)吡啶-3-基)环己烷-1-甲酰胺，

N,N-二甲基-4-(6-((2-氧代基-1,2-二氢吡啶-4-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

2-氟-N,N-二甲基-4-(5-((5-(2-氧代吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡嗪-2-基)苯甲酰胺，

3-氟-N,N-二甲基-4-(5-((5-(2-氧代吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡嗪-2-基)苯甲酰胺，

N,N-二甲基-4-(5-(吡啶-3-基氨基)吡嗪-2-基)苯甲酰胺，

2,5-二氟-N,N-二甲基-4-(5-((5-(2-氧代吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡嗪-2-基)苯甲酰胺，

N,N-二甲基-4-(6-((6-吗啉代吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

4-(6-((1-乙酰基-4-甲基-1,2,3,4-四氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-7-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

4-(6-((2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

7-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-甲酸叔丁酯，

N,N-二甲基-4-(6-((5-(1-氧代异吲哚啉-2-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

(R)-N,N-二甲基-4-(6-((5-(2-氧代基-3-(1-苯基乙基)咪唑烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

(S)-N,N-二甲基-4-(6-((5-(2-氧代基-3-(1-苯基乙基)咪唑烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

4-(4-乙基-6-(吡啶-3-基氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

4-(6-((5-(3-(环丙基甲基)-2-氧代咪唑烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-

二甲基苯甲酰胺，

4-(6-((1-苯甲酰基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

(E)-4-(6-((5-(3-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺基)苯甲酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

4-(6-((5-(3-氨基苯甲酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

(3-(3-((5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)-3-氧代丙基)苯基)氨基甲酸叔丁酯，

4-(6-((5-(3-(3-氨基苯基)丙酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

(E)-4-(6-((5-(3-(3-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺基)苯基)丙酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

(3-((5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)氨基甲酰基)苯基)氨基甲酸叔丁酯，

N,N-二甲基-4-(6-((1-吡啶甲酰基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

(3-(((5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)氨基甲酰基)苯基)氨基甲酸叔丁酯，

(E)-4-(6-((6-((3-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺基)苯甲酰胺基)甲基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

N,N-二甲基-4-(6-((1-新戊酰基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

4-(6-((1-(环丙烷羰基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

7-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-甲酸甲酯，

N-甲基-4-(6-(吡啶-3-基氨基)吡啶-3-基)-N-(噻唑-5-基甲基)苯甲酰胺，

1-(4-(6-((2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-b]吡啶-7-基)氨基)吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮，

(R)-2-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

4-(6-((3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-6-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

N,N-二甲基-4-(6-((6-(2-吗啉代乙基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

4-(6-((2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-b]吡啶-7-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

4-(6-((5-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

1-(4-(6-((1-乙酰基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)氨基)吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮，

N,N-二甲基-4-(6-((5-(2-吗啉代乙基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

4-(6-((1-(2-羟基乙酰基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

N,N-二甲基-4-(6-((2-氧代基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

4-(6-((5-氨基吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

4-(6-((1-(2-羟基丙酰基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

乙酸1-(7-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-基)-1-氧代丙-2-基酯，

4-(6-((1-(3-羟基-2,2-二甲基丙酰基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

4-(6-((5-(3-(4-氨基苄基)-2-氧代咪唑烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

4-(6-((5-(3-(3-氨基苄基)-2-氧代咪唑烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

4-(6-((5-(3-(3-(3-(3-氨基苯基)丙酰胺基)苄基)-2-氧代咪唑烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

(E)-4-(6-((5-(3-(3-(3-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺基)苯基)丙酰胺基)苄基)-2-氧代咪唑烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

4-(6-((5-(3-(3-(2-氨基乙酰胺基)苄基)-2-氧代咪唑烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

4-(6-((5-(3-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰胺基)苯甲酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

(E)-N,N-二甲基-4-(6-((5-(3-(2-甲基-6-氧代基-10,13-二氧杂-2,7-二氮杂十六-4-烯-16-酰胺基)苯甲酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

(E)-4-(6-((5-(3-(3-(2-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺基)乙酰胺基)苄基)-2-氧代咪唑烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

N,N-二甲基-4-(6-((2-甲基噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

4-(6-([1,3]间二氧杂环戊烯并[4,5-b]吡啶-6-基氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

4-(6-((5-(4-氨基苯甲酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

(E)-4-(6-((5-(4-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺基)苯甲酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

4-(6-((5-(3-(4-氨基苯基)丙酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

(E)-4-(6-((5-(3-(4-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺基)苯基)丙酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

4-(6-((5-(3-(4-(2-氨基乙酰胺基)苄基)-2-氧代咪唑烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡

啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

(E)-4-(6-((5-(3-(4-(2-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺基)乙酰胺基)苄基)-2-氧代咪唑烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

N-(3-(3-((5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)-3-氧代丙基)苯基)哌啶-4-甲酰胺，

4-(6-((5-(3-(3-(6-氨基己酰胺基)苯基)丙酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

4-(6-((5-(3-(4-(3-(3-氨基苯基)丙酰胺基)苄基)-2-氧代咪唑烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

(E)-4-(6-((5-(3-(4-(3-(3-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺基)苯基)丙酰胺基)苄基)-2-氧代咪唑烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

4-(6-((5-(4-氟苯甲酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

4-(6-((5-(3-氟苯甲酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

4-(6-((5-(3-(3-(2-氨基乙酰胺基)苯基)丙酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

4-(6-((5-苯甲酰胺基吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

4-(6-((5-(2-氰基乙酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

N,N-二甲基-4-(6-((5-(2-苯基乙酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

4-(6-((5-(2-(二甲基氨基)乙酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

N-(5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)吡啶甲酰胺，

N-(5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)异烟酰胺，

N-(5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-6-甲酰胺，

N-(5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)苯并[d]噁唑-6-甲酰胺，

N,N-二甲基-4-(6-((5-(3-苯基丙酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

N,N-二甲基-4-(6-((5-(2-苯基环丙烷-1-甲酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

4-(6-((5-(3-甲氧基苯甲酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

4-(6-((5-(4-甲氧基苯甲酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

N-(5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-4-甲酰胺，

N-(5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺，

(5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)氨基甲酸甲酯，

N-(5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)烟酰胺，

N-(5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-7-甲酰胺，

(E)-4-(6-((5-(3-(3-(6-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺基)己酰胺基)苯基)丙酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

N,N-二甲基-4-(6-((5-(3-甲基脲基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

2-氨基-N-(5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)异烟酰胺，

(E)-4-(6-((5-(3-(3-(2-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺基)乙酰胺基)苯基)丙酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

(E)-1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)-N-(3-(3-((5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)-3-氧代丙基)苯基)哌啶-4-甲酰胺，

N,N-二甲基-3-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)喹啉-5-甲酰胺，

1-(4-(6-((1-新戊酰基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)氨基)吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮，

N-甲基-N-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲磺酰胺，

N-(5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊烯-6-甲酰胺，

N-甲基-3-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)喹啉-5-甲酰胺，

1-(4-(6-((5-(吡咯烷-1-羰基)喹啉-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮

1-(4-(6-((5-(3-羟基吡咯烷-1-羰基)喹啉-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮，

N,N-二甲基-2-(6-(吡啶-3-基氨基)吡啶-3-基)嘧啶-5-甲酰胺，

1-(4-(6-((1-(1-羟基环丙烷-1-羰基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)氨基)吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮，

N,N-二甲基-4-(6-((5-(甲基磺酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

N-(5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊烯-5-甲酰胺，

4-(6-((5-(3-(3-氨基苄基)-2-氧代吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

1-(4-(6-((1-异丁酰基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)氨基)吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮，

1-(4-(6-((1-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)氨基)吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮，

N-(2-甲氧基-5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)乙酰胺，

N-(2-甲氧基-5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)-N-甲基甲磺酰胺，

1-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)-3-(噻唑-4-

基甲基)咪唑烷-2-酮，

1-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-3-基)-3-(噻唑-4-基甲基)咪唑烷-2-酮，

7-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-甲酸甲酯，

1-(4-(6-((1-(环丙基磺酰基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)氨基)吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮，

N-(2-甲氧基-5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲磺酰胺，

N-(2-甲氧基-5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)-N-甲基乙酰胺，

1-(4-(6-((1-(2-羟基丙酰基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)氨基)吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮，

1-(4-(6-((1-(2-羟基乙酰基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)氨基)吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮，

1-(4-(6-((1-(环丙烷羰基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)氨基)吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮，

1-(噁唑-4-基甲基)-3-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)咪唑烷-2-酮，

(S)-2-((5-(4-((R)-4-羟基-2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

(S)-2-((5-(4-((S)-4-羟基-2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

1-(4-(6-((1-(2-羟基-2-甲基丙酰基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)氨基)吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮，

1-(噁唑-5-基甲基)-3-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)咪唑烷-2-酮，

(S)-2-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡嗪-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

5-甲氧基-N-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)烟酰胺，

6-氧代基-N-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺，

1-(4-(6-((5-(4-(3-甲氧基丙酰基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮，

1-(4-(6-((1-(异丙基磺酰基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)氨基)吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮，

(S)-N,N-二甲基-4-(6-((9-氧代基-6a,7,8,9-四氢-6H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-2-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

2,3-二氟-N-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

(R)-1-(4-(6-((5-(4-(四氢呋喃-3-羰基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮，

(S)-1-(4-(6-((5-(4-(四氢呋喃-3-羰基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮，

(S)-2-((5-(3-氟-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

N-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺，

1-乙基-6-氧代基-N-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺，

6-乙氧基-N-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)烟酰胺，

1-(5-((5-(3-氟-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)咪唑烷-2-酮，

2-甲基-N-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)吗啉-4-甲酰胺，

N-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)吗啉-4-甲酰胺，

(1S,2S)-2-乙氧基-N-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)环丙烷-1-甲酰胺，

5-甲氧基-N-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-7-甲酰胺，

N-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)-2H-四唑-5-甲酰胺，

(S)-8,8-二甲基-2-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

3-甲基-N-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酰胺，

3-环丙基-N-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酰胺，

(S)-2-((5-(3-氟-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-8,8-二甲基-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(3-(3-氧代基-3-((5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)丙基)苯基)丁-2-烯酰胺，

4-(二甲基氨基)-N-(3-(3-氧代基-3-((5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)丙基)苯基)丁酰胺，

4-(4-(二甲基氨基)丁酰胺基)-N-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)

氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

(6aS)-8-甲基-2-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

(R)-2-((5-(3-氟-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

(S)-2'-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6a',7'-二氢-6'H,9'H-螺[环丙烷-1,8'-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪]-9'-酮，

(6aS)-2-((5-(3-氟-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-8-甲基-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

(E)-4-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺基)-N-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

2-环丙基-N-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)吗啉-4-甲酰胺，

(S)-2-((5-(3-氟-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)-4-甲氧基吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

(S)-2-((4'-(二氟甲基)-5-(2-氧代吡咯烷-1-基)-[2,3'-联吡啶]-6'-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

(S)-2-((5-(3-氟-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)-4-甲基吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(2-氧代基-2-((3-((2-氧代基-3-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)咪唑烷-1-基)甲基)苯基)氨基)乙基)丁-2-烯酰胺，

(S)-2-((5-(3,5-二氟-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

(S)-2-((5-(2,5-二氟-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

(S)-2-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

(S)-2-((6-甲基-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

(S)-2-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

N,N-二甲基-4-(2-(吡啶-3-基氨基)嘧啶-5-基)苯甲酰胺，

(S)-2'-((4-环丙基-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6a',7'-二氢-6'H,9'H-螺[环丙烷-1,8'-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪]-9'-酮，

(S)-2-((4-环丙基-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

(R)-8-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-3a,4-二氢-1H,3H-噁唑并[3,4-d]吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-酮，

(S)-2'-((4-异丙基-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6a',7'-二氢-6'H,9'H-螺[环丙烷-1,8'-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪]-9'-酮,

(S)-2-((4-(2-氨基丙-2-基)-5-(2-氟-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮,

(S)-2'-((4-环丙基-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6a',7'-二氢-6'H,9'H-螺[环丙烷-1,8'-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪]-9'-酮,

(S)-2'-((5-(2-甲基-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6a',7'-二氢-6'H,9'H-螺[环丙烷-1,8'-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪]-9'-酮,

(S)-2'-((4-甲氧基-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6a',7'-二氢-6'H,9'H-螺[环丙烷-1,8'-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪]-9'-酮,

(S)-2'-((5-(2-甲基-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6a',7'-二氢-6'H,9'H-螺[环丙烷-1,8'-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪]-9'-酮,

(S)-2'-((4-甲基-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6a',7'-二氢-6'H,9'H-螺[环丙烷-1,8'-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪]-9'-酮,

(S)-2-((5-(2-甲基-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮,

(S)-2'-((4-氨基-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6a',7'-二氢-6'H,9'H-螺[环丙烷-1,8'-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪]-9'-酮,

(S)-2'-((4-甲基-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6a',7'-二氢-6'H,9'H-螺[环丙烷-1,8'-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪]-9'-酮,

(S)-2'-((4-甲氧基-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6a',7'-二氢-6'H,9'H-螺[环丙烷-1,8'-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪]-9'-酮,

(S)-2-((4-氨基-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮,

(S)-2-((4-甲基-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮,

(S)-2-((4-甲氧基-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮,

(S)-2'-((4-(甲氧基甲基)-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6a',7'-二氢-6'H,9'H-螺[环丙烷-1,8'-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪]-9'-酮,

(S)-2'-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6a',7'-二氢-6'H,9'H-螺[环丙烷-1,8'-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪]-9'-酮,

(S)-2-((3-甲基-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮,

(S)-2-((5-(2-甲基-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮,

(S)-2-((4-环丙基-5-(3-氟-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮,

(S)-2-((4-环丙基-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四

氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

(S)-2-((5-(3-氟-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

(S)-2-((5-(3-氟-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)-4-异丙基吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

(S)-2-((4-异丙基-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

(S)-2-((5-(2-氟-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

1-(4-(6-((5-(5-甲基-1,1-二氧桥-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮，

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(2-氧代基-2-((4-((2-氧代基-3-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)咪唑烷-1-基)甲基)苯基)氨基)乙基)丁-2-烯酰胺，

(6aS)-2-((5-(3-氟-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-8-羟基-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

(6aS)-8-羟基-2-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

(S)-2-((4-甲氧基-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

(S)-2-((4-甲基-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

(6aR)-2-((5-(4-(1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

(6aS,8R)-2-((5-(3-氟-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-8-羟基-8-甲基-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

(6aS,8R)-8-羟基-8-甲基-2-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

N-甲基-4-[6-[[5-(2-氧代吡咯烷-1-基)-3-吡啶基]氨基]-3-吡啶基]苯甲酰胺，

N,N-二甲基-4-(6-((1-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

4'-((5-(2-(二甲基氨基)-2-氧代乙基)吡啶-3-基)氨基)-N,N-二甲基-[1,1'-联苯基]-4-甲酰胺，

1-(4-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮，

4-(6-((6-((3-氨基苯甲酰胺基)甲基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

N-(5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺，

3-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)喹啉-5-甲酰胺，

(S)-1-(4-(6-((2-甲基-1,1-二氧桥-2,3,3a,4-四氢吡啶并[2,3-b][1,2,5]噻二唑并[2,3-d][1,4]噁嗪-8-基)氨基)吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮，

(S)-2-((4-(甲氧基甲基)-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

(S)-2-((4-(甲氧基甲基)-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

(S)-2'-((4-(甲氧基甲基)-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6a',7'-二氢-6'H,9'H-螺[环丙烷-1,8'-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪]-9'-酮，

(3S,6R)-N,N-二甲基-6-(6-(((S)-9-氧代基-6a,7,8,9-四氢-6H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-2-基)氨基)吡啶-3-基)四氢-2H-吡喃-3-甲酰胺，

(S)-2-((4-异丙基-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

(S)-2'-((4-异丙基-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6a',7'-二氢-6'H,9'H-螺[环丙烷-1,8'-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪]-9'-酮，

(S)-2-((4-(3-甲氧基环丁基)-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

(S)-2-((1'-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

(S)-2-((5-(4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

(S)-2-((5-(4-(4-甲基哒嗪-3-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

(S)-2-((5-(4-(4-甲基异噁唑-5-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

(S)-2-((4-异丙基-5-(4-(5-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

(S)-2-((5-(3-甲基-2-氧代基-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

(S)-2-((4-吗啉代-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

(S)-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

(S)-2-((4-(甲氧基甲基)-5-(4-(4-甲基异噁唑-3-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

(S)-2-((5-(4-(4-甲基异噁唑-3-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

(S)-2-((4-环丁氧基-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

(S)-2-((4-环丙基-5-(4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,

6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

(S)-2-((4-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

(S)-2-((4-甲氧基-5-(4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

(S)-2-((4-甲氧基-5-(4-(5-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

(S)-2-((5-(4-(5-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

(S)-2-((4-甲氧基-5-(4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

(S)-2-((5-(4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

4-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氧基)乙酰胺基)丁酰胺基)-N-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

(S)-4-(4-(甲氧基甲基)-2-((9-氧代基-6a,7,8,9-四氢-6H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-2-基)氨基)嘧啶-5-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

(S)-4-(4-甲氧基-2-((9-氧代基-6a,7,8,9-四氢-6H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-2-基)氨基)嘧啶-5-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

(R)-8-((5-(3-氟-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-3a,4-二氢-1H,3H-噁唑并[3,4-d]吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-酮，

4-(2-(2-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙酰胺基)-N-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

(S)-2-((5-(4-(4-异丁基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

(S)-N,N-二甲基-4-(2-((9'-氧代基-6a',7'-二氢-6'H,9'H-螺[环丙烷-1,8'-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪]-2'-基)氨基)嘧啶-5-基)苯甲酰胺，

(S)-2-氟-N,N-二甲基-4-(2-((9-氧代基-6a,7,8,9-四氢-6H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-2-基)氨基)嘧啶-5-基)苯甲酰胺，

(S)-2-((5-(4-((R)-2-甲基-5-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

(S)-2-((5-(4-(吡咯烷-1-羰基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

(S)-2-((5-(4-(氮杂环丁烷-1-羰基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

(S)-N,N-二甲基-4-(2-((9-氧代基-6a,7,8,9-四氢-6H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-2-基)氨基)嘧啶-5-基)苯甲酰胺，

(S)-2-((9-氟-5,5-二甲基-8-(2-氧代吡咯烷-1-基)-5H-色烯并[3,4-d]嘧啶-3-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮,

以及

(S)-2-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基-4,4,5,5-d4)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮。

19.一种药物组合物,所述药物组合物包含如权利要求1-18中任一项所述的化合物和药学上可接受的载体。

20.一种治疗与磷脂酰肌醇-5-磷酸-4-激酶(PI5P4K)的调节相关的疾病或病症的方法,所述方法包括向有需要的患者施用有效量的如权利要求1至18中任一项所述的化合物。

21.如权利要求20所述的方法,其中所述与(PI5P4K)的调节相关的疾病或病症是癌症或细胞增殖性病症、代谢病症、神经变性疾病和炎性疾病。

22.一种抑制PI5P4K的方法,所述方法包括向有需要的患者施用有效量的如权利要求1至18中任一项所述的化合物。

23.一种治疗癌症或细胞增殖性病症的方法,所述方法包括向有需要的患者施用有效量的如权利要求1至18中任一项所述的化合物。

24.如权利要求23所述的方法,其中所述癌症或细胞增殖性病症是白血病(例如急性白血病、急性淋巴细胞性白血病、急性髓细胞性白血病、急性成髓细胞性白血病、急性早幼粒细胞性白血病、急性粒单核细胞性白血病、急性单核细胞性白血病、急性红白血病、慢性白血病、慢性髓细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病)、真性红细胞增多症、淋巴瘤(霍奇金氏病、非霍奇金氏病)、瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症、重链病以及实体瘤诸如肉瘤和癌(例如,纤维肉瘤、粘液肉瘤、脂肪肉瘤、软骨肉瘤、骨原性肉瘤、脊索瘤、血管肉瘤、内皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴管内皮肉瘤、滑膜瘤、间皮瘤、尤文氏瘤、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、结肠癌、胰腺癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、鳞状细胞癌、基底细胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳头状癌、乳头状腺癌、囊腺癌、髓样癌、支气管原癌、肾细胞癌、肝细胞瘤、胆管癌、绒毛膜癌、精原细胞瘤、胚胎性癌、威尔姆氏肿瘤、子宫颈癌、子宫癌、睾丸癌、肺癌、小细胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、神经胶质瘤、星形细胞瘤、成神经管细胞瘤、颅咽管瘤、室管膜瘤、松果体瘤、成血管细胞瘤、听神经瘤、少突神经胶质瘤、神经鞘瘤、脑膜瘤、黑素瘤、成神经细胞瘤以及成视网膜细胞瘤)。

25.一种治疗神经变性疾病的方法,所述方法包括向有需要的患者施用有效量的如权利要求1至18中任一项所述的化合物。

26.如权利要求26所述的方法,其中所述神经变性疾病是脑创伤、脊髓创伤、周围神经系统创伤、阿尔茨海默氏病、匹克氏病、弥漫性路易体病、进行性核上性麻痹(史提尔-里查德森综合征)、多系统变性(夏伊-德雷格综合征)、运动神经元疾病包括肌萎缩性侧索硬化、变性共济失调、皮质基底变性、关岛ALS-帕金森氏病-痴呆复合征、亚急性硬化性全脑炎、亨廷顿氏病、帕金森氏病、突触核蛋白病、原发进行性失语症、纹状体黑质变性、马查多-约瑟夫病/脊髓小脑性共济失调3型和橄榄体脑桥小脑变性、基列得拉图雷特氏病、延髓性麻痹和假延髓性麻痹、脊髓性和脊髓延髓性肌萎缩症(肯尼迪氏病)、原发性侧索硬化、家族性痉挛性截瘫、韦德尼希-霍夫曼病、库格伯格-韦兰德病、泰-萨二氏病、桑德霍夫病、家族性痉挛病、沃尔夫特-库格伯格-韦兰德病、痉挛性轻截瘫、进行性多灶性白质脑病和朊病毒病

(包括克罗伊茨费尔特-雅格布病、格斯特曼-施特劳斯-沙因克尔病、库鲁病和致死性家族性失眠症、年龄相关性痴呆、血管性痴呆、弥漫性白质病(宾斯万格病)、内分泌或代谢起源的痴呆、头创伤和弥漫性脑损伤引起的痴呆、拳击员痴呆或额叶痴呆、由以下引起的神经变性病症:脑缺血或梗塞,包括栓塞性闭塞和血栓性闭塞以及任何类型的颅内出血、颅内和椎骨内损伤、遗传性脑血管病、normeuropathic遗传性淀粉样变性、唐氏综合征、巨球蛋白血症、继发性家族性地中海热、穆-韦二氏综合征、多发性骨髓瘤、胰腺和心脏有关的淀粉样变性、慢性血液透析关节病或芬兰型和爱荷华型淀粉样变性。

27.一种治疗炎性疾病的方法,所述方法包括向有需要的患者施用有效量的如权利要求1至18中任一项所述的化合物。

28.如权利要求27所述的方法,其中所述炎性疾病与代谢病症相关。

29.如权利要求28中任一项所述的方法,其中所述代谢疾病是II型糖尿病、胰岛素抗性心血管疾病、心律不齐、动脉粥样硬化、冠状动脉疾病、高甘油三酯血症、血脂异常、视网膜病变、肾病变、神经病变或黄斑水肿。

30.如权利要求29所述的方法,其中所述炎性疾病或疾患与炎性肠病相关。

31.如权利要求30所述的方法,其中所述炎性肠病是回肠炎、溃疡性结肠炎、巴雷特综合征或克罗恩氏病。

32.如权利要求20至31中任一项所述的方法,其中口服、胃肠外、皮下、通过注射或通过输注进行施用。

33.如权利要求20至32中任一项所述的方法,其中基于PI5P4K的基因扩增和/或肿瘤表达升高来选择所述患者进行治疗。

34.如权利要求34所述的方法,其中所述扩增的和/或表达的基因是PI5P4Kα基因、PI5P4Kβ基因或PI5P4Kγ基因。

35.如权利要求20至32中任一项所述的方法,其中基于p53突变的肿瘤表达来选择所述患者进行治疗。

36.如权利要求20至32中任一项所述的方法,其中施用所述化合物诱导细胞周期或细胞存活力的变化。

37.一种诱导细胞周期停滞、肿瘤细胞的细胞凋亡和/或增强的肿瘤特异性T细胞免疫的方法,所述方法包括使所述细胞与有效量的如权利要求1至18中任一项所述的化合物接触。

38.如权利要求1至18中任一项所述的化合物,所述化合物用于制造用于治疗与抑制PI5P4K相关的疾病的药物。

39.如权利要求1至18中任一项所述的化合物在治疗与抑制PI5P4K相关的疾病中的用途。

作为磷脂酰肌醇磷酸激酶抑制剂的氨基吡啶衍生物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2017年12月22日提交的美国临时申请号62/609,568的优先权权益,所述临时申请的全部公开内容以引用的方式整体并入本文。

技术领域

[0003] 本发明涉及磷脂酰肌醇-5-磷酸-4-激酶(PI5P4K)的抑制剂,其可用于治疗与PI5P4K酶相关的疾病或病症。特别地,本发明涉及抑制PI5P4K的化合物和组合物、治疗与PI5P4K相关的疾病或病症的方法以及合成这些化合物的方法。

[0004] 发明背景

[0005] 磷酸肌醇脂质是细胞的次要但普遍存在的组分,是许多细胞内信号转导途径中的关键参与者。当磷脂酰肌醇(PtdIns)通过脂质激酶的催化作用转化为多磷酸肌醇磷脂(polyphosphoinositide)时,形成磷酸肌醇脂质。作为原型实例,膜相关磷脂,磷脂酰肌醇-4,5-双磷酸(PtdIns(4,5)P2)通过磷脂酰肌醇磷酸激酶(PIP激酶)对PtdIns的两次连续磷酸化而形成。

[0006] PtdIns(4,5)P2是磷脂酶C(PLC)的底物,并且被转化为第二信使肌醇-1,4,5-三磷酸和二酰基甘油(DAG)。磷酸肌醇磷脂参与调控从细胞骨架组装和运动性到囊泡转运和胞吐作用到细胞内信号转导的广谱活性,包括刺激细胞内钙储库的释放(Hinchliffe等人,Biochem.Soc.Trans.,1999,27,657-661)。

[0007] PIP激酶包含独特且混杂的酶家族,所述酶催化由单磷酸化的磷酸肌醇磷脂产生多磷酸化的肌醇脂质。能够催化磷脂酰肌醇4-磷酸的磷酸化并产生PtdIns(4,5)P2的若干不同的PIP激酶的分离和纯化导致这些酶(称为磷脂酰肌醇4-磷酸5-激酶(PIP5K))进一步分类为具有不同活性的两种类型。PIP激酶在一级序列水平上与其他脂质或蛋白激酶没有同源性,并且由于它们缺乏免疫交叉反应性以及由于I型PIP5K在体外被磷脂酸刺激而II型PIP5K则并非如此的事实而彼此区分开来。此外,II型PTP5K能够在体外磷酸化多种脂质底物的最近发现表明,此激酶家族潜在地能够产生用于调控多种生理上重要的过程的若干不同的、通常是亚细胞区室化的磷酸肌醇产物(Hinchliffe等人,Biochem.Soc.Trans.,1999,27,657-661)。

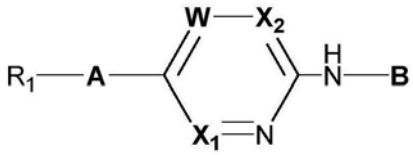
[0008] PI的一种特定种类,磷脂酰肌醇5-磷酸(PI5P)一直牵涉于肿瘤抑制因子ING2和致癌基因AKT的调控中。磷脂酰肌醇5-磷酸4-激酶(PI5P4K)家族(α、β、γ同种型)催化PI5P转化为PI4,5P2。因此,这些酶代表细胞能够调控内源性PI5P水平的一种方式。已显示缺乏PI5P4Kβ(PI5P4Kβ-/-)的小鼠表现出增强的胰岛素敏感性和骨骼肌中AKT的活化。

[0009] 因此据信PIP5KII-β活性和/或表达的药理学调节是其中细胞分化、增殖和/或运动性受损的病理性病状(如癌症或炎症)以及代谢病症的治疗性干预的适当点。

[0010] 当前,没有有效抑制PIP5KII-β的合成的已知治疗剂。因此,用小分子抑制剂抑制PI5P4K具有作为癌症和其他病症的治疗的潜力。由于这个原因,仍然非常需要能够有效抑制PIP5KII-β功能的新型且有效的小分子抑制剂和剂。

发明内容

[0011] 本发明的第一方面涉及式(I)化合物：

[0012] 

(I)

[0013] 以及其药学上可接受的盐、前药、溶剂合物、水合物、异构体和互变异构体，

[0014] 其中：

[0015] A是C_{3-8}环烷基、C_{4-8}环烯基、C_{2-6}炔基、芳基、螺杂环基、杂环基或6元杂芳基，其中所述环烷基、杂环基、芳基螺杂环基或杂芳基任选地被一个或多个R_5取代；

[0016] B是杂环基或杂芳基，其中所述杂环基任选地被一个或多个R_7取代，并且所述杂芳基任选地被一个或多个R_8取代，条件是当B是杂芳基时，B不通过其杂原子键合；

[0017] X_1是C(R_5)；

[0018] X_2是C(R_5)或N；

[0019] W是C(R_6)或N；条件是X_1、X_2或W中仅一者可以是N；

[0020] R_1是-N(R_2)C(O)R_3、-C(O)N(R_2)(R_3)、-S(O)$_2$N(R_2)(R_3)、-N(R_2)S(O)$_2R_3$、-R_2C(O)N(R_2)(R_3)或杂芳基，其中杂芳基任选地被一个或多个R_7取代；

[0021] R_2在每次出现时独立地是C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基，其中所述烷基、烯基或炔基任选地被一个或多个R_4取代；

[0022] R_3在每次出现时独立地是-H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基，其中所述烷基、烯基或炔基任选地被一个或多个R_4取代；或

[0023] R_2和R_3与它们各自所连接的原子一起形成任选地被一个或多个R_4取代的杂环；

[0024] R_4独立地是-H、卤素、-OH、-NH_2、-NO_2、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-8}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R_7取代；

[0025] R_5独立地是-H、卤素、-OH、-CN、C_{1-6}烷基、甲氧基、-OC_3-C_6烷基、C_{3-8}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基；

[0026] R_6是-H、卤素、-OH、-NH_2、-NO_2、-CN、-CO_2H、-C(O)NH_2、C_{1-6}烷氧基、C_{3-8}环烷基、杂环基、-O-C_{3-8}环烷基或C_{1-6}烷基，其中所述烷基、烷氧基、杂环基或环烷基任选地被-OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-8}环烷基、-NH_2、-NH(C_{1-6}烷基)或-N(C_{1-6}烷基)$_2$取代；或

[0027] R_5和R_6当在相邻的碳上时与它们各自所连接的碳原子一起形成5至6元杂芳环；

[0028] R_7是-H、卤素、-OH、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-8}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R_{14}取代；

[0029] R_8是-H、-CN、氧代基、C_{1-6}烷基、杂环基、芳基、杂芳基-N(R_9)C(O)R_{10}、-N(R_9)C(O)OR_{10}、-N(R_9)C(O)N(R_9)(R_{10})、-N(R_9)S(O)$_2R_{10}$、-S(O)$_2R_{10}$、-C(O)R_9、-N(R_9)(R_{10})、-OR_{10}、-C(O)R_9-NR_{10}、-N(R_9)C(O)R_{13}或-C(O)N(R_9)(R_{10})，其中所述烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R_{15}取代；或

[0030] 两个R_8基团与它们所连接的原子一起形成C_{3-6}环烷基、C_{5-6}螺环烷基、螺杂环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述环烷基、螺环烷基、螺杂环烷基或杂环基任选地被一个或

多个R_{15}取代，或所述芳基或杂芳基任选地被一个或多个R_{24}取代；

[0031] 每个R_9或R_{10}在每次出现时独立地是-H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、芳基、杂芳基或杂环基，其中所述烷基、环烷基或杂环基任选地被一个或多个R_{11}取代；或

[0032] R_9和R_{10}与它们各自所连接的原子一起形成任选地被一个或多个R_{12}取代的杂环；

[0033] R_{11}是-H、卤素、-CN、氧代基、-OH、-N(R_{23})(R_{25})、-OR_{23}、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-8}环烷基、杂环基、杂芳基、芳基、-C(O)R_{17}、-C(O)R_{17}、-C(O)OR_{17}、-OC(O)R_{17}或-C(O)N(R_{23})(R_{23})，其中所述烷基、烷氧基、芳基、杂环基、杂芳基或环烷基任选地被一个或多个R_{17}取代；

[0034] R_{12}独立地是-C(O)OR_{21}、-C(O)R_{13}、氧代基、-OH、C_{1-6}烷基、杂环、-(C_{1-6}烷基)-杂芳基、-(C_{1-6}烷基)-杂环、-(C_{1-6}烷基)-C_{3-6}环烷基、-(C_{1-6}烷基)-芳基，其中任何烷基、杂芳基、杂环、环烷基或芳基任选地被一个或多个R_{18}取代；或

[0035] 两个R_{12}与它们所连接的原子一起形成任选地被一个或多个R_{18}取代的芳环；

[0036] 每个R_{13}是芳基、杂环基、环烷基或杂芳基，其中所述芳基或杂芳基任选地被一个或多个R_{19}取代，并且所述杂环基或环烷基任选地被一个或多个R_{20}取代；

[0037] R_{14}独立地是-H、卤素、-CN、-NO_2、-OH、-NH_2、C_{1-6}烷基、C_{3-8}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基；

[0038] R_{15}是-H、卤素、氧代基、-OH、-NH_2、-NO_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-8}环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-C(O)N(R_{21})(R_{23})、-$(CH_2)_o$-C(O)R_{23}、-OC(O)R_{23}、-C(O)OR_{23}、-SO_2R_{23}、-N(R_{23})C(O)-Ar-N(R_{23})-G或-N(R_{23})C(O)-Ar-N(R_{23})C(O)-G，其中所述烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、杂芳基或芳基任选地被一个或多个R_{23}取代；或

[0039] 两个R_{15}基团与它们所连接的原子一起形成杂环基、C_{3-6}环烷基、C_{5-6}螺环烷基、芳基或杂芳基，其中环烷基、杂环基、螺环烷基、杂芳基或芳基任选地被一个或多个R_{20}取代；

[0040] Ar是芳基；

[0041] G是-H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-C(O)OR_{23}、-C(O)CH=CHCH_2N(R_{23})(R_{23})或-C(O)N(R_{21})(R_{23})；或

[0042] 两个R_{15}当在相邻原子上时可与它们各自所连接的原子一起形成任选地被一个或多个R_{16}取代的杂环；

[0043] R_{16}独立地是C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、-C(O)R_{23}、-C(O)R_{23}、-C(O)OR_{23}、-S$(O)_2R_{23}$或氧代基；

[0044] R_{17}是-H、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、杂芳基、芳基、-N(R_{23})(R_{23})、-N(R_{23})C(O)OR_{23}、-C(O)N(R_{23})(R_{23})、-N(R_{23})C(O)R_{23}、-N(R_{23})C(O)-U-Z或-N(R_{23})C(O)-U-N(R_{23})-Z；

[0045] Z是-H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或-C(O)-U-N(R_{23})(R_{23})；

[0046] U是-$(CH_2)_p$-、-$(CH_2)_p$-Ar-、-CH=CH$(CH_2)_p$-或杂环基；

[0047] R_{18}独立地是C_{1-6}烷基、杂芳基、杂环基、环烷基、芳基、-OR_{23}、-N(R_{23})(R_{23})或-N(R_{23})C(O)-V-N(R_{23})-E，其中所述杂芳基、杂环基、环烷基或芳基任选地被一个或多个R_{19}取代；

[0048] V是-$(CH_2)_n$-、-$(CH_2)_n$-Ar-或-CH=CH$(CH_2)_n$-，

[0049] E是-H、C_{1-6}烷基或-C(O)-V-N(R_{23})(R_{23})；

[0050] R_{19}是卤素、C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、-OR_{21}、-N(R_{21})(R_{22})、-C(O)R_{21}、-N(R_{23})C(O)OR_{23}、-N(R_{23})C(O)-Q-N(R_{23})-F或-N(R_{23})-Q-N(R_{23})-F；

[0051] Q是-CH=CH(CH2)m-、-(CH2)m-、-(CH2O)m-、-(CH2)m-Ar-或-(CH2CH2O)o-(CH2)m-，

[0052] F是-H、C1-6烷基、芳基、杂芳基、-C(O)-Q-R23或-C(O)-Q-N(R23)(R23)，其中所述烷基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R23取代；或

[0053] R20独立地是-H、卤素、-OH、-NH2、氧代基、-C(O)R21、-OR23、C3-6环烷基或C1-6烷基；或

[0054] R21是-H、C1-6烷基、C2-6烯基、C2-6炔基、C3-8环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、杂芳基或芳基任选地被一个或多个-H、卤素、-CN、-OH、C1-6烷基、C1-6烷氧基、C3-8环烷基、杂环基、杂芳基或芳基取代；

[0055] R22是-H、C1-6烷基或-C(O)R23；并且

[0056] 每个R23独立地是-H、C1-6烷基、C1-6烷氧基、C2-6烯基、C2-6炔基、C3-8环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、杂芳基或芳基任选地被一个或多个-H、卤素、-CN、-OH、-NH2、C1-6烷基、C1-6烷氧基、C3-8环烷基、杂环基、杂芳基、芳基或R24取代；

[0057] R24是-H、C1-6烷基、C2-6烯基、C2-6炔基、C3-8环烷基、杂环基、芳基或杂芳基、C(O)N(C1-6烷基)(C1-6烷基)、-C(O)-C1-6烷基、-C(O)-C2-6烯基、-C(O)O-C1-6烷基，其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、杂芳基或芳基任选地被一个或多个-H、卤素、-CN、-OH、-NH2、C1-6烷基、C1-6烷氧基、C3-8环烷基、杂环基、杂芳基或芳基取代；

[0058] R25独立地是C1-6烷基、C1-6烷氧基、C2-6烯基、C2-6炔基、C3-8环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、杂芳基或芳基任选地被一个或多个-H、卤素、-CN、-OH、-NH2、C1-6烷基、C1-6烷氧基、C3-8环烷基、杂环基、杂芳基、芳基或R24取代；

[0059] 每个p独立地是1-4；

[0060] 每个n独立地是1-4；

[0061] 每个m独立地是1-4；并且

[0062] 每个o独立地是0-4。

[0063] 本发明的另一方面涉及一种治疗与PI5P4K的调节相关的疾病或病症的方法。所述方法包括向需要治疗与PI5P4K的调节相关的疾病或病症的患者施用有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、立体异构体或互变异构体。

[0064] 本发明的另一方面涉及一种抑制PI5P4K的方法。所述方法包括向有需要的患者施用有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、立体异构体或互变异构体。

[0065] 本发明的另一方面涉及一种治疗癌症的方法。所述方法包括向有需要的患者施用有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、立体异构体或互变异构体。

[0066] 本发明的另一方面涉及一种治疗神经变性疾病的方法。所述方法包括向有需要的患者施用有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、立体异构体或互变异构体。

[0067] 本发明的另一方面涉及一种治疗病毒感染或疾病的方法。所述方法包括向有需要的患者施用有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、立体异构体或互变异构体。

[0068] 本发明的另一方面涉及一种治疗炎性疾病或疾患的方法。所述方法包括向有需要

的患者施用有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、立体异构体或互变异构体。

[0069] 本发明的另一方面涉及一种诱导细胞周期停滞、肿瘤细胞的细胞凋亡和/或增强的肿瘤特异性T细胞免疫的方法。所述方法包括使所述细胞与有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、立体异构体或互变异构体接触。

[0070] 本发明的另一方面涉及药物组合物，所述药物组合物包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、立体异构体或互变异构体以及药学上可接受的载体。药学上可接受的载体还可包括赋形剂、稀释剂或表面活性剂。

[0071] 本发明的另一方面涉及一种用于制造用于治疗与抑制PI5P4K相关的疾病的药物的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、立体异构体或互变异构体。

[0072] 本发明的另一方面涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、立体异构体或互变异构体在治疗与抑制PI5P4K相关的疾病中的用途。

[0073] 本发明进一步提供了治疗与PI5P4K的调节相关的疾病或病症的方法，所述疾病或病症包括癌症和转移、神经变性疾病、免疫病症、糖尿病、骨骼和关节疾病、骨质疏松症、关节炎炎性病症、心血管疾病、缺血性疾病、病毒感染和疾病、病毒感染性和/或潜伏以及细菌感染和疾病，所述方法包括向患有所述疾病或病症中的至少一种的患者施用式(I)化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、立体异构体或互变异构体。

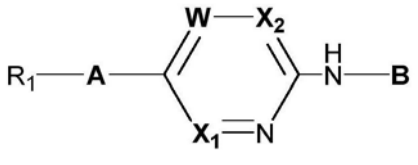
[0074] 本发明提供PI5P4K的抑制剂，所述抑制剂是治疗诸如癌症和转移、神经变性疾病、免疫病症、糖尿病、骨骼和关节疾病、骨质疏松症、关节炎炎性病症、心血管疾病、缺血性疾病、病毒感染和疾病、病毒感染性和/或潜伏以及细菌感染和疾病的疾病中的治疗剂。

[0075] 本发明进一步提供相对于已知的PI5P4K抑制剂具有改善的功效和安全性的化合物和组合物。本公开还提供了在包括癌症和转移、神经变性疾病、免疫病症、糖尿病、骨骼和关节疾病、骨质疏松症、关节炎炎性病症、心血管疾病、缺血性疾病、病毒感染和疾病、病毒感染性和/或潜伏以及细菌感染和疾病的各种类型的疾病的治疗中具有针对PI5P4K酶的新颖作用机制的剂。最终，本发明为医学界提供用于治疗与PI5P4K酶相关的疾病和病症的新颖药理学策略。

具体实施方式

[0076] 本发明涉及能够抑制PI5P4K的活性的化合物和组合物。本发明的特征在于治疗、预防或改善其中PI5P4K起作用的疾病或病症的方法，所述方法通过向有需要的患者施用治疗有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、立体异构体或互变异构体来进行。本发明的方法可通过抑制PI5P4K酶的活性而用于治疗多种PI5P4K依赖性疾病和病症。抑制PI5P4K提供了治疗、预防或改善疾病的新颖方法，所述疾病包括但不限于癌症和转移、神经变性疾病、免疫病症、骨质疏松症、关节炎炎性病症、心血管疾病、缺血性疾病、病毒感染和疾病以及细菌感染和疾病。

[0077] 在本发明的第一方面，描述了式(I)化合物：

[0078] 

(I)

[0079] 以及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、立体异构体和互变异构体，其中A、B、R_1、X_1、X_2和W如本文上文所描述。

[0080] 在以下所附描述中列举了本发明的细节。虽然在本发明的实践或测试中可以使用与本文所描述的那些方法和材料类似或等效的方法和材料，但现在描述说明性的方法和材料。本发明的其他特征、目的和优点将从说明书和权利要求书显而易见。在说明书和所附权利要求书中，单数形式还包括复数，除非上下文另外清楚地指出。除非另外定义，否则本文使用的所有技术性和科学性术语具有与本发明所属领域的技术人员通常所理解的相同的含义。本说明书中引用的所有专利和公布均以引用的方式整体并入本文。

[0081] 定义

[0082] 冠词“一个/种(a/an)”在本公开中用来指代一个/种或多于一个/种(即，至少一个/种)的冠词的语法对象。作为举例，“一个/种要素”是指一个/种要素或多于一个/种要素。

[0083] 除非另外指出，否则术语“和/或”在本公开中用于指“和”或“或”。

[0084] 术语“任选取代的”应理解为是指给定的化学部分(例如，烷基)可以(但不要求)键合其他取代基(例如，杂原子)。例如，任选取代的烷基可以是完全饱和的烷基链(即，纯烃)。或者，相同的任选取代的烷基可具有一个或多个不同于氢的取代基。例如，它可在沿着链的任何点处与卤素原子、羟基或本文所述的任何其他取代基结合。因此，术语“任选取代的”意指给定的化学部分具有含有其他官能团的潜力，但不一定具有任何其他的官能团。在所描述基团的任选取代中使用的适合取代基包括但不限于卤素、氧代基、-OH、-CN、-COOH、-CH_2CN、-O-(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)卤代烷基、(C_1-C_6)卤代烷氧基、-O-(C_2-C_6)烯基、-O-(C_2-C_6)炔基、(C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基、-OH、-OP(O)(OH)$_2$、-OC(O)(C_1-C_6)烷基、-C(O)(C_1-C_6)烷基、-OC(O)O(C_1-C_6)烷基、-NH_2、-NH((C_1-C_6)烷基)、-N((C_1-C_6)烷基)$_2$、-NHC(O)(C_1-C_6)烷基、-C(O)NH(C_1-C_6)烷基、-S(O)$_2$(C_1-C_6)烷基、-S(O)NH(C_1-C_6)烷基以及-S(O)N((C_1-C_6)烷基)$_2$。取代基本身可以是任选取代的。如本文所用，“任选取代的”还指取代的或未取代的，其含义如下文所述。

[0085] 如本文所用，术语“取代的”是指指定的基团或部分带有一个或多个适合的取代基，其中所述取代基可在一个或多个位置连接至所述指定的基团或部分。例如，被环烷基取代的芳基可表示所述环烷基通过键或通过与所述芳基稠合并共享两个或更多个共同原子而连接至所述芳基的一个原子。

[0086] 如本文所用，术语“未取代的”是指指定的基团不带有取代基。

[0087] 除非另外具体定义，否则术语“芳基”是指具有1-3个芳环的环状芳族烃基，包括单环或双环基团，如苯基、联苯基或萘基。在含有两个芳环(双环等)的情况下，芳基的芳环可在单个点处连接(例如联苯基)或稠合(例如萘基)。芳基可在任何连接点处任选地被一个或多个取代基，例如1-5个取代基取代。示例性取代基包括但不限于：

[0088] -H、卤素、-O-(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷基、-O-(C_2-C_6)烯基、-O-(C_2-C_6)炔基、(C_2-C_6)

烯基、(C_2-C_6)炔基、-OH、-OP(O)(OH)$_2$、-OC(O)(C_1-C_6)烷基、-C(O)(C_1-C_6)烷基、-OC(O)O(C_1-C_6)烷基、-NH_2、-NH((C_1-C_6)烷基)、-N((C_1-C_6)烷基)$_2$、-S(O)$_2$-(C_1-C_6)烷基、-S(O)NH(C_1-C_6)烷基以及-S(O)N((C_1-C_6)烷基)$_2$。取代基本身可以是任选取代的。此外，当含有两个稠环时，本文所定义的芳基可具有与完全饱和的环稠合的不饱和或部分饱和的环。这些芳基的示例性环体系包括但不限于苯基、联苯基、萘基、蒽基、非那烯基(phenalen yl)、菲基、茚满基、茚基、四氢萘基、四氢苯并轮烯基(tetrahydrobenzoannu lenyl)等。

[0089] 除非另外具体地定义，否则“杂芳基”是指具有5至24个环原子的单价单环或多环芳族基团，其含有一个或多个选自N、O、S、P或B的环杂原子，剩余的环原子是C。多环芳族基团包含两个或更多个稠环，并且还可包含两个或更多个螺-稠环，例如双环、三环、四环等。除非另外具体地定义，否则“稠合”是指两个环共享两个环原子。除非另外具体地定义，否则“螺-稠合”是指两个环共享一个环原子。如本文所定义的杂芳基还意指其中杂原子选自N、O、S、P或B的双环杂芳族基团。如本文所定义的杂芳基还意指含有一个或多个选自N、O、S、P或B的环杂原子的三环杂芳族基团。如本文所定义的杂芳基还意指含有一个或多个选自N、O、S、P或B的环杂原子的四环杂芳族基团。所述芳族基团任选地独立地被一个或多个本文所述的取代基取代。实例包括但不限于呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡啶基、吡唑基、嘧啶基、咪唑基、异噁唑基、噁唑基、噁二唑基、吡嗪基、吲哚基、噻吩-2-基、喹啉基、苯并吡喃基、异噻唑基、噻唑基、噻二唑、吲唑、苯并咪唑基、噻吩并[3,2-b]噻吩、三唑基、三嗪基、咪唑并[1,2-b]吡唑基、呋喃并[2,3-c]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、吲唑基、吡咯并[2,3-c]吡啶基、吡咯并[3,2-c]吡啶基、吡唑并[3,4-c]吡啶基、噻吩并[3,2-c]吡啶基、噻吩并[2,3-c]吡啶基、噻吩并[2,3-b]吡啶基、苯并噻唑基、吲哚基、吲哚啉基、吲哚啉酮基、二氢苯并噻吩基、二氢苯并呋喃基、苯并呋喃、苯并二氢吡喃基、硫代苯并二氢吡喃基、四氢喹啉基、二氢苯并噻嗪、喹啉基、异喹啉基、1,6-萘啶基、苯并[de]异喹啉基、吡啶并[4,3-b][1,6]萘啶基、噻吩并[2,3-b]吡嗪基、喹唑啉基、四唑并[1,5-a]吡啶基、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶基、异吲哚基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、吡咯并[3,4-b]吡啶基、吡咯并[3,2-b]吡啶基、咪唑并[5,4-b]吡啶基、吡咯并[1,2-a]嘧啶基、四氢吡咯并[1,2-a]嘧啶基、3,4-二氢-2H-1-吡咯并[2,1-b]嘧啶、二苯并[b,d]噻吩、吡啶-2-酮、呋喃并[3,2-c]吡啶基、呋喃并[2,3-c]吡啶基、1H-吡啶并[3,4-b][1,4]噻嗪基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、呋喃并[2,3-b]吡啶基、苯并噻吩基、1,5-萘啶基、呋喃并[3,2-b]吡啶、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶基、苯并[1,2,3]三唑基、咪唑并[1,2-a]嘧啶基、[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪基、苯并[c][1,2,5]噻二唑基、苯并[c][1,2,5]噁二唑、1,3-二氢-2H-苯并[d]咪唑-2-酮、3,4-二氢-2H-吡唑并[1,5-b][1,2]噁嗪基、4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶基、噻唑并[5,4-d]噻唑基、咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑基、噻吩并[2,3-b]吡咯基、3H-吲哚基以及它们的衍生物。此外，当含有两个或更多个稠环时，本文定义的杂芳基可具有与一个或多个完全不饱和的环稠合的一个或多个饱和或部分不饱和的环。在含有多于两个稠环的杂芳环体系中，饱和或部分不饱和的环可进一步与本文所述的饱和或部分不饱和的环稠合。此外，当含有三个或更多个稠环时，本文定义的杂芳基可具有一个或多个螺稠合的饱和或部分不饱和的环。本文所述的任何饱和或部分不饱和的环任选地被一个或多个氧代基取代。这些杂芳基的示例性环体系包括例如吲哚啉基、吲哚啉酮基、二氢苯并噻吩基、二氢苯并呋喃、苯并二氢吡喃基、硫代苯并二氢吡喃基、四氢喹啉基、二氢苯并噻嗪、3,4-二氢-1H-异喹啉基、2,3-二氢苯并呋喃基、苯并呋喃

酮基、吲哚啉基、羟吲哚基、吲哚基、1,6-二氢-7H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮基、7,8-二氢-6H-吡啶并[3,2-b]吡咯嗪基、8H-吡啶并[3,2-b]吡咯嗪基、1,5,6,7-四氢环戊[b]吡唑并[4,3-e]吡啶基、7,8-二氢-6H-吡啶并[3,2-b]吡咯嗪、吡唑并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮基、3,4-二氢吡嗪并[1,2-a]吲哚-1(2H)-酮基、苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊烯-1(3H)-醇基、6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮基或6a',7'-二氢-6'H,9'H-螺[环丙烷-1,8'-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪]-9'-酮基。

[0090] 卤素或"卤代基"是指氟、氯、溴或碘。

[0091] 烷基是指含有1-12个碳原子的直链或支链饱和烃。(C_1-C_6)烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、异丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基、异戊基、新戊基和异己基。

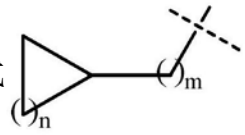
[0092] "烷氧基"是指在链中含有末端"O"的含有1-12个碳原子的直链或支链饱和烃,即-O(烷基)。烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、叔丁氧基或戊氧基。

[0093] "烯基"是指含有2-12个碳原子的直链或支链不饱和烃。"烯基"在链中含有至少一个双键。烯基的双键可不结合或结合至另一个不饱和基团。烯基的实例包括乙烯基、丙烯基、正丁烯基、异丁烯基、戊烯基或己烯基。烯基可以是未取代的或取代的。如本文所定义,烯基可以是直链或支链的。

[0094] "炔基"是指含有2-12个碳原子的直链或支链不饱和烃。"炔基"在链中含有至少一个三键。烯基的实例包括乙炔基、炔丙基、正丁炔基、异丁炔基、戊炔基或己炔基。炔基可以是未取代的或取代的。

[0095] 术语"亚烷基(alkylene)"或"亚烷基(alkylenyl)"是指二价烷基。上述单价烷基中的任一个可通过从烷基中夺取第二氢原子而为亚烷基。如本文所定义,亚烷基还可以是C_1-C_6亚烷基。亚烷基可进一步是C_1-C_4亚烷基。典型的亚烷基包括但不限于:$-CH_2-$、$-CH(CH_3)-$、$-C(CH_3)_2-$、$-CH_2CH_2-$、$-CH_2CH(CH_3)-$、$-CH_2C(CH_3)_2-$、$-CH_2CH_2CH_2-$、$-CH_2CH_2CH_2CH_2-$等。

[0096] "环烷基"是指含有3-18个碳原子的单环饱和碳环。环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、降冰片基、降冰片烯基、双环[2.2.2]辛基或双环[2.2.2]辛烯基。

[0097] "环烷基烷基"是指进一步被(C_1-C_6)烷基取代的含有3-24个碳原子的单环饱和碳环。一般来说,本文所述的环烷基烷基展示下式  其中m是1至6的整数,并且n是1至16的整数。环烷基环或碳环可在任何连接点处任选地被一个或多个取代基,例如1-5个取代基取代。取代基本身可以是任选取代的。环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、降冰片基、降冰片烯基、双环[2.2.2]辛基、双环[2.2.2]辛烯基、十氢萘基、八氢-1H-茚基、环戊烯基、环己烯基、环己-1,4-二烯基、环己-1,3-二烯基、1,2,3,4-四氢萘基、八氢并环戊二烯基、3a,4,5,6,7,7a-六氢-1H-茚基、1,2,3,3a-四氢并环戊二烯基、双环[3.1.0]己基、双环[2.1.0]戊基、螺[3.3]庚基、双环[2.2.1]庚基、双环[2.2.1]庚-2-烯基、双环[2.2.2]辛基、6-甲基双环[3.1.1]庚基、2,6,6-三甲基双环[3.1.1]庚基以及它们的衍生物。

[0098] "杂环基"或"杂环烷基"单环含有碳以及一个或多个选自N、O、S、P或B的杂原子,其

中所述环不为芳族。杂环烷基环结构可被一个或多个取代基取代。取代基本身可以是任选取代的。杂环基环的实例包括但不限于氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、吡咯烷基、噁唑啉基、噁唑烷基、噻唑啉基、噻唑烷基、吡喃基、硫代吡喃基、四氢吡喃基、二羟喹喔啉基(dioxalinyl)、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、硫代吗啉基S-氧化物、硫代吗啉基S-二氧化物、哌嗪基、氮杂䓬基、氧杂䓬基、二氮杂䓬基、托烷基(tropanyl)、噁唑烷酮基以及高托烷基(homotropanyl)。

[0099] 术语“芳族”是指在共轭体系中具有4n+2个电子的平面环。如本文所用,“共轭体系”是指具有离域电子的连接的p-轨道体系,并且所述体系可包括孤电子对。

[0100] 术语“羟烷基”是指如上文所定义的烷基,其中所述烷基被一个或多个OH基团取代。羟烷基的实例包括HO-CH_2-、HO-CH_2-CH_2-和CH_3-CH(OH)-。

[0101] 如本文所用,术语“卤代烷基”是指被一个或多个卤素取代的如本文所定义的烷基。卤代烷基的实例包括但不限于三氟甲基、二氟甲基、五氟乙基、三氯甲基等。

[0102] 如本文所用,术语“卤代烷氧基”是指被一个或多个卤素取代的如本文所定义的烷氧基。卤代烷基的实例包括但不限于三氟甲氧基、二氟甲氧基、五氟乙氧基、三氯甲氧基等。

[0103] 如本文所用,术语“氰基”是指具有通过三键(即C≡N)与氮原子连接的碳原子的取代基。

[0104] 如本文所用,术语“胺”是指伯胺(R-NH_2,R≠H)、仲胺(R_2-NH,R_2≠H)和叔胺(R_3-N,R≠H)。取代的胺是指其中至少一个氢原子已被取代基置换的胺。

[0105] 如本文所用,术语“氨基”是指含有至少一个氮原子的取代基。具体地,术语“氨基”中包括-NH_2、-NH(烷基)或烷基氨基、-N(烷基)$_2$或二烷基氨基、酰胺-、尿素-、脲和磺酰胺取代基。

[0106] 如本文所用,术语“二烷基氨基”是指其中两个氢均被如上文所定义的烷基置换的氨基或-NH_2基团,即-N(烷基)$_2$。氨基上的烷基可以是相同或不同的烷基。烷基氨基的实例包括但不限于二甲基氨基(即,-N(CH_3)$_2$)、二乙基氨基、二丙基氨基、二异丙基氨基、二正丁基氨基、二仲丁基氨基、二叔丁基氨基、甲基(乙基)氨基、甲基(丁基氨基)等。

[0107] “螺环烷基”或“螺环基”是指具有通过单个原子连接的两个环的碳原子双环体系。环的大小和性质可以不同,或者大小和性质可以相同。实例包括螺戊烷、螺己烷、螺庚烷、螺辛烷、螺壬烷或螺癸烷。螺环中的一个或两个环可与另一个环碳环、杂环、芳族环或杂芳族环稠合。螺环中的一个或多个碳原子可被杂原子(例如,O、N、S或P)取代。(C_3-C_{12})螺环烷基是含有介于3与12个之间的碳原子的螺环。一个或多个碳原子可被杂原子取代。

[0108] 术语“螺杂环烷基”或“螺杂环基”应理解为意指其中至少一个环为杂环的螺环(例如,至少一个环为呋喃基、吗啉基或哌啶基)。

[0109] 术语“溶剂合物”是指由溶质和溶剂形成的可变化学计量的复合物。用于本发明目的的此类溶剂可不干扰溶质的生物活性。适合的溶剂的实例包括但不限于水、MeOH、EtOH和AcOH。其中水是溶剂分子的溶剂合物通常被称为水合物。水合物包括含有化学计量量的水的组合物,以及含有可变量的水的组合物。

[0110] 术语“异构体”是指具有相同组成和分子量、但物理和/或化学性质不同的化合物。结构差异可在构造(几何异构体)或在旋转偏振光平面的能力(立体异构体)方面。关于立体异构体,式(I)化合物可具有一个或多个不对称碳原子,并且可作为外消旋体、外消旋混合

物以及作为单独的对映异构体或非对映异构体存在。

[0111] 本发明还涵盖同位素标记的式I化合物(例如,用^{2}H和^{14}C标记的那些)。氘化(即,^{2}H或D)和碳14(即,^{14}C)同位素由于易于制备和可检测性而特别优选。另外,用诸如氘的较重同位素取代可提供由较高代谢稳定性产生的某些治疗优点(例如体内半衰期延长或剂量需求降低),并且因此在一些情况下可以是优选的。同位素标记的式I化合物通常可通过遵循与本文以下方案和/或本文以下实施例中公开的那些相似的程序,通过用适当的同位素标记的试剂替代非同位素标记的试剂来制备。

[0112] 本公开还包括药物组合物,所述药物组合物包含有效量的所公开的化合物和药学上可接受的载体。代表性"药学上可接受的盐"包括例如水溶性和水不溶盐类,诸如乙酸盐、安索酸盐(4,4-二氨基二苯乙烯-2,2-二磺酸盐)、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、硫酸氢盐、酒石酸氢盐、硼酸盐、溴化物、丁酸盐、钙盐、依地酸钙、右旋樟脑磺酸盐、碳酸盐、氯化物、柠檬酸盐、克拉维酸盐、二盐酸盐、依地酸盐、乙二磺酸盐、丙酸酯十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、葡萄糖酸盐、谷氨酸盐、对羟乙酰氨基苯肿酸盐(glycollylarsanilate)、六氟磷酸盐、己基间苯二酚盐(hexylresorcinate)、海巴明(hydrabamine)、氢溴酸盐、盐酸盐、羟萘甲酸盐、碘化物、异硫代硫酸盐(isothionate)、乳酸盐、乳糖醛酸盐、月桂酸盐、镁盐、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基溴化物、甲基硝酸盐、甲基硫酸盐、粘酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、N-甲基葡萄糖胺铵盐、3-羟基-2-萘甲酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、泛酸盐、磷酸盐/磷酸氢盐、苦味酸盐、聚半乳糖醛酸盐、丙酸盐、对-甲苯磺酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、碱式乙酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、磺基水杨酸盐、丹宁酸盐、酒石酸盐、氯茶碱盐(teoclate)、甲苯磺酸盐、三乙基碘化物以及戊酸盐。

[0113] "患者"或"受试者"是哺乳动物,例如人、小鼠、大鼠、豚鼠、狗、猫、马、牛、猪或非人灵长类动物,如猴、黑猩猩、狒狒或恒河猴。

[0114] 当与化合物结合使用时,"有效量"是有效治疗或预防如本文所述的受试者的疾病的量。

[0115] 如本公开中所用,术语"载体"涵盖载体、赋形剂以及稀释剂并且意指涉及将药剂从受试者身体的一个器官或者部分携带或运输到身体另一个器官或部分的材料、组合物或媒介物,如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或包封材料。

[0116] 关于受试者的术语"治疗"是指改善受试者病症的至少一种症状。治疗包括治愈、改善或至少部分改善病症。

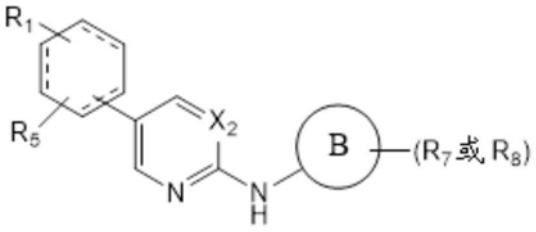
[0117] 除非另外指示,否则术语"病症"在本公开中用于意指术语疾病、疾患或患病,并且与所述术语可互换地使用。

[0118] 如本公开中所用,术语"施用(administer)"、"施用(administering)"或"施用(administration)"是指直接向受试者施用所公开的化合物或所公开的化合物的药学上可接受的盐或组合物,或向所述受试者施用所述化合物或所述化合物的药学上可接受的盐或组合物的前药衍生物或类似物,所述前药衍生物或类似物在受试者体内可以形成等效量的活性化合物。

[0119] 如本公开中所用,术语"前药"是指通过代谢方式(例如,通过水解)在体内可转化为所公开的化合物的化合物。

[0120] 本发明涉及能够抑制PI5P4K的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、立体异构体或互变异构体，所述化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、立体异构体或互变异构体可用于治疗与PI5P4K酶的调节相关的疾病和病症。本发明进一步涉及可用于抑制PI5P4K的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、立体异构体或互变异构体。

[0121] 在另一个实施方案中，式(I)化合物具有式(Ia)的结构：

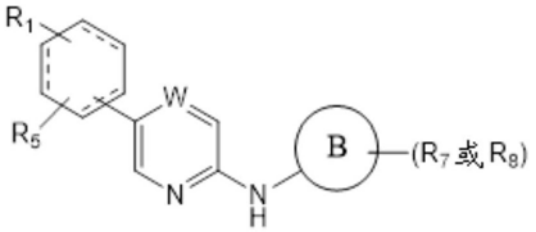
[0122] 

(Ia)，

[0123] 其中：

[0124] -------表示任选的双键。

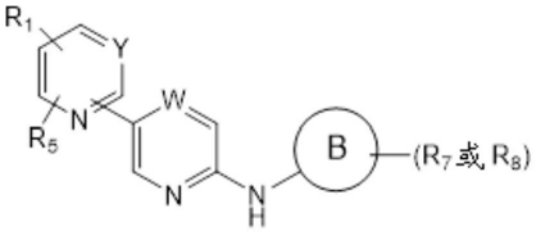
[0125] 在一个实施方案中，式(I)化合物具有式(Ib)的结构：

[0126] 

(Ib)，

[0127] 其中-------表示赋予环部分不饱和或芳香性的任选的双键。

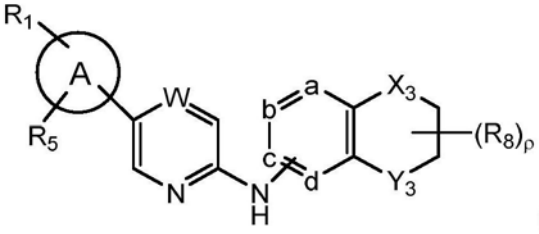
[0128] 在另一个实施方案中，式(I)化合物具有式(Ic)的结构：

[0129] 

(Ic)，

[0130] 其中Y是C(R5)或N。

[0131] 在另一个实施方案中，式(I)化合物具有式(Id)的结构：

[0132] 

(Id)，

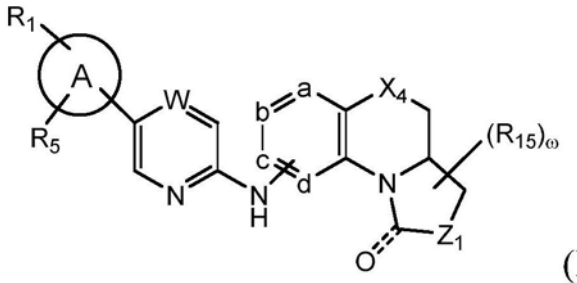
[0133] 其中

[0134] a、b、c和d各自独立地是C或N，其中a、b、c和d中的至少一者是N，并且a、b、c和d中不超过两者是N；

[0135] X_3和Y_3各自独立地是-O-、$-CH_2-$或$-N(R_8)-$；

[0136] ρ是1、2或3。

[0137] 在另一个实施方案中，式(I)化合物具有式(Ie)的结构：

[0138] 
(Ie)，

[0139] 其中：

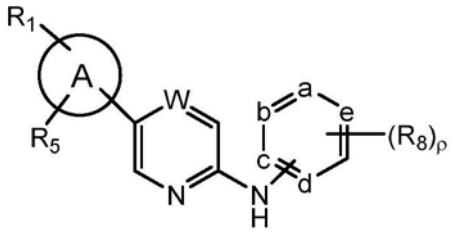
[0140] -------表示任选的双键；

[0141] a、b、c和d各自独立地是C或N，其中a、b、c和d中的至少一者是N；并且a、b、c、d和e中不超过两者是N；

[0142] X_4和Z_1各自独立地是-O-、-N(R_{15})-或-C(R_{15})(R_{15})-；并且

[0143] ω是1、2或3。

[0144] 在另一个实施方案中，式(I)化合物具有式(If)的结构：

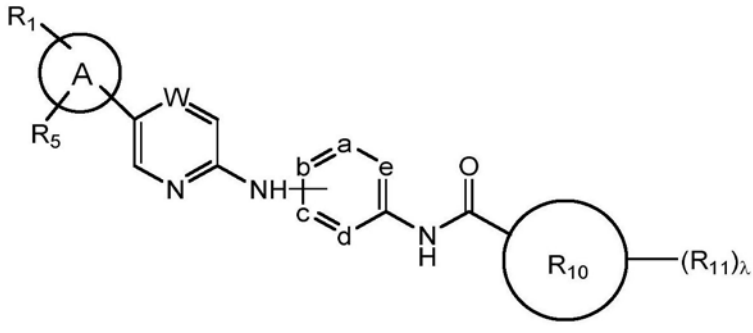
[0145] 
(If)，

[0146] 其中：

[0147] a、b、c、d和e各自独立地是C或N，其中a、b、c、d和e中的至少一者是N，并且a、b、c、d和e中不超过两者是N；并且

[0148] ρ是1、2或3。

[0149] 在另一个实施方案中，式(I)化合物具有式(Ig)的结构：

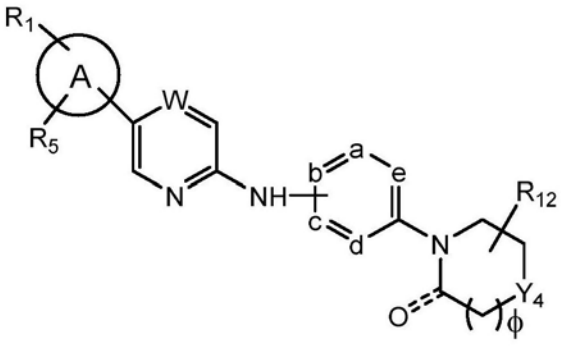
[0150] 
(Ig)，

[0151] 其中：

[0152] a、b、c、d和e各自独立地是C或N，其中a、b、c、d和e中的至少一者是N，并且a、b、c、d和e中不超过两者是N；并且

[0153] λ是1、2或3。

[0154] 在另一个实施方案中，式(I)化合物具有式(Ih)的结构：

[0155] 

(Ih),

[0156] 其中：

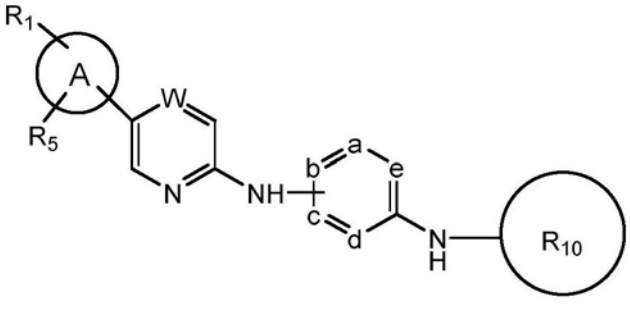
[0157] -------表示任选的双键；

[0158] a、b、c、d和e各自独立地是C或N，其中a、b、c、d和e中的至少一者是N，并且a、b、c、d和e中不超过两者是N；

[0159] Y_4是-O-、-N(R_{12})-或-C(R_{12})(R_{12})-；并且

[0160] Φ是0、1或2。

[0161] 在另一个实施方案中，式(I)化合物具有式(Ii)的结构：

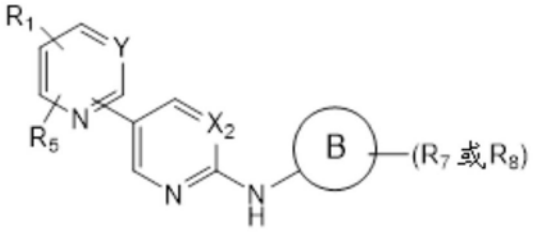
[0162] 

(Ii),

[0163] 其中：

[0164] a、b、c、d和e各自独立地是C或N，其中a、b、c、d和e中的至少一者是N，并且a、b、c、d和e中不超过两者是N。

[0165] 在另一个实施方案中，式(I)化合物具有式(IJ)的结构：

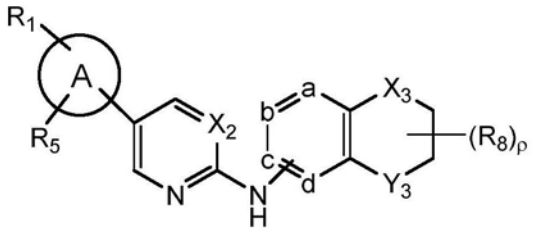
[0166] 

(Ij),

[0167] 其中：

[0168] Y是C(R_5)或N。

[0169] 在另一个实施方案中，式(I)化合物具有式(Ik)的结构：

[0170] 

(Ik),

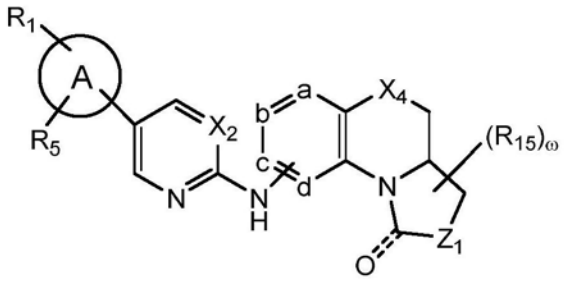
[0171] 其中：

[0172] a、b、c和d各自独立地是C或N，其中a、b、c和d中的至少一者是N，并且a、b、c和d中不超过两者是N；

[0173] X_3和Y_3各自独立地是-O-、-CH_2-或-N(R_8)-；

[0174] ρ是1、2或3。

[0175] 在另一个实施方案中，式(I)化合物具有式(Il)的结构：

[0176] 

(Il),

[0177] 其中：

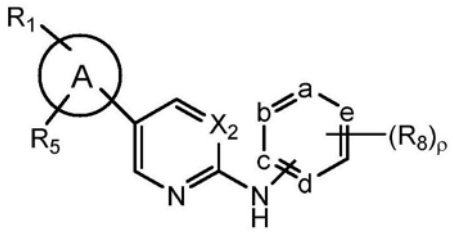
[0178] -------表示任选的双键；

[0179] a、b、c和d各自独立地是C或N，其中a、b、c和d中的至少一者是N；并且a、b、c、d和e中不超过两者是N；

[0180] X_4和Z_1各自独立地是-O-、-N(R_{15})-或-C(R_{15})(R_{15})-；并且

[0181] ω是1、2或3。

[0182] 在另一个实施方案中，式(I)化合物具有式(Im)的结构：

[0183] 

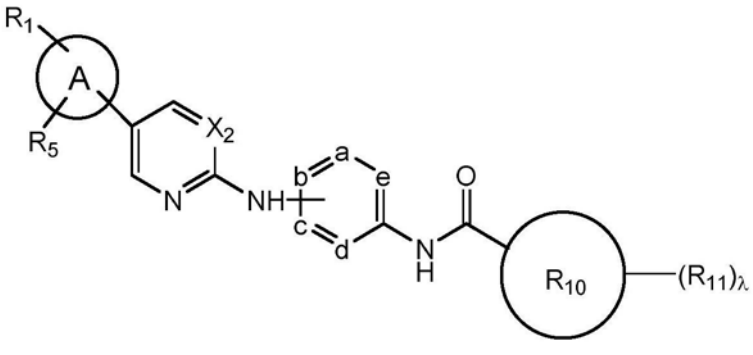
(Im),

[0184] 其中：

[0185] a、b、c、d和e各自独立地是C或N，其中a、b、c、d和e中的至少一者是N，并且a、b、c、d和e中不超过两者是N；并且

[0186] ρ是1、2或3。

[0187] 在另一个实施方案中，式(I)化合物具有式(In)的结构：

[0188] 

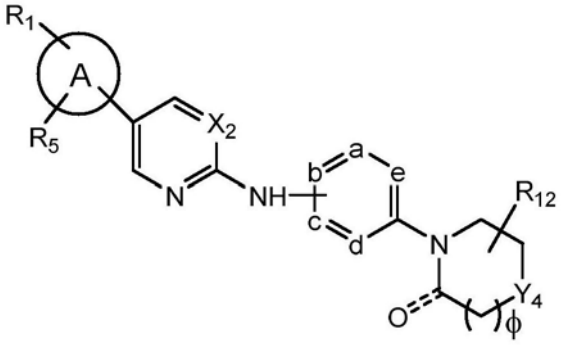
(In),

[0189] 其中：

[0190] a、b、c、d和e各自独立地是C或N，其中a、b、c、d和e中的至少一者是N，并且a、b、c、d和e中不超过两者是N；并且

[0191] λ是1、2或3。

[0192] 在另一个实施方案中，式(I)化合物具有式(Io)的结构：

[0193] 

(Io),

[0194] 其中：

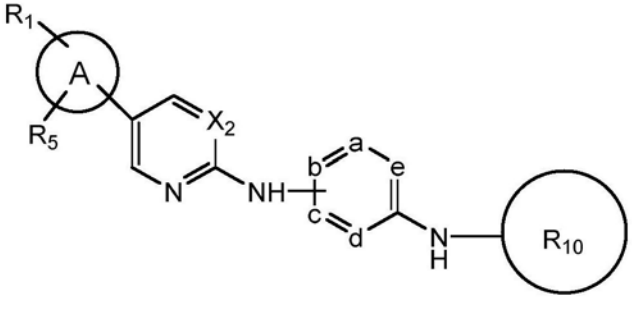
[0195] -------表示任选的双键；

[0196] a、b、c、d和e各自独立地是C或N，其中a、b、c、d和e中的至少一者是N，并且a、b、c、d和e中不超过两者是N；

[0197] Y_4是-O-、-N(R_{12})-或-C(R_{12})(R_{12})-；并且

[0198] Φ是0、1或2。

[0199] 在另一个实施方案中，式(I)化合物具有式(Ip)的结构：

[0200] 

(Ip),

[0201] 其中：

[0202] a、b、c、d和e各自独立地是C或N，其中a、b、c、d和e中的至少一者是N，并且a、b、c、d和e中不超过两者是N。

[0203] 在式I化合物的一些实施方案中，R_1是-N(R_2)C(O)R_3、-C(O)N(R_2)(R_3)、-S(O)$_2$N(R_2)

(R_3)、$-N(R_2)S(O)_2R_3$或杂芳基，其中杂芳基任选地被R_7取代。在另一个实施方案中，R_1是$-N(R_2)C(O)R_3$、$-C(O)N(R_2)(R_3)$、$-S(O)_2N(R_2)(R_3)$、$-N(R_2)S(O)_2R_3$或杂芳基。在另一个实施方案中，R_1是$-N(R_2)C(O)R_3$、$-C(O)N(R_2)(R_3)$、$-S(O)_2N(R_2)(R_3)$或$-N(R_2)S(O)_2R_3$。在另一个实施方案中，R_1是$-N(R_2)C(O)R_3$、$-C(O)N(R_2)(R_3)$或$-S(O)_2N(R_2)(R_3)$。在另一个实施方案中，R_1是$-N(R_2)C(O)R_3$或$-C(O)N(R_2)(R_3)$。在另一个实施方案中，R_1是$-N(R_2)C(O)R_3$。在另一个实施方案中，R_1是$-C(O)N(R_2)(R_3)$。在另一个实施方案中，R_1是$-S(O)_2N(R_2)(R_3)$。在另一个实施方案中，R_1是$-N(R_2)S(O)_2R_3$。在另一个实施方案中，R_1是杂芳基。在另一个实施方案中，R_1是杂芳基，其中杂芳基任选地被R_7取代。

[0204] 在式I化合物的一些实施方案中，W是$C(R_6)$或N。在另一个实施方案中，W是$C(R_6)$。在另一个实施方案中，W是N。

[0205] 在式I化合物的一些实施方案中，A是C_{3-8}环烷基、C_{4-8}环烯基、C_{2-6}炔基、芳基、螺杂环基、杂环基或6元杂芳基。在另一个实施方案中，A是C_{3-8}环烷基、C_{4-8}环烯基、C_{2-6}炔基、芳基、杂环基或6元杂芳基。在另一个实施方案中，A是C_{3-8}环烷基、C_{4-8}环烯基、C_{2-6}炔基、芳基或杂环基。在另一个实施方案中，A是C_{3-8}环烷基、C_{4-8}环烯基、C_{2-6}炔基或芳基。在另一个实施方案中，A是C_{3-8}环烷基、C_{4-8}环烯基或C_{2-6}炔基。在另一个实施方案中，A是C_{3-8}环烷基或C_{4-8}环烯基。在另一个实施方案中，A是C_{3-8}环烷基。在另一个实施方案中，A是C_{4-8}环烯基。在另一个实施方案中，A是C_{2-6}炔基。在另一个实施方案中，A是螺杂环基。在另一个实施方案中，A是芳基。在另一个实施方案中，A是杂环基。在另一个实施方案中，A是6元杂芳基。在另一个实施方案中，A是任选地被一个或多个R_5取代的C_{3-8}环烷基。在另一个实施方案中，A是任选地被一个或多个R_5取代的C_{4-8}环烯基。在另一个实施方案中，A是任选地被一个或多个R_5取代的C_{2-6}炔基。在另一个实施方案中，A是任选地被一个或多个R_5取代的螺杂环基。在另一个实施方案中，A是任选地被一个或多个R_5取代的芳基。在另一个实施方案中，A是任选地被一个或多个R_5取代的杂环基。在另一个实施方案中，A是任选地被一个或多个R_5取代的6元杂芳基。

[0206] 在式I化合物的一些实施方案中，B是杂环基或杂芳基。在一个实施方案中，B是杂环基。在一个实施方案中，B是杂芳基。在一个实施方案中，B是任选地被一个或多个R_7取代的杂环基。在一个实施方案中，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基。

[0207] 在式I化合物的一些实施方案中，X_1是$C(R_5)$。在一个实施方案中，X_1是$C(R_5)$。

[0208] 在式I化合物的一些实施方案中，X_2是$C(R_5)$或N。在一个实施方案中，X_2是$C(R_5)$。在一个实施方案中，X_2是N。

[0209] 在式I化合物的一些实施方案中，R_2是C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基。在另一个实施方案中，R_2是C_{1-6}烷基。在另一个实施方案中，R_2是C_{2-6}烯基。在另一个实施方案中，R_2是C_{2-6}炔基。在另一个实施方案中，R_2是任选地被一个或多个R_4取代的C_{1-6}烷基。在另一个实施方案中，R_2是任选地被一个或多个R_4取代的C_{2-6}烯基。在另一个实施方案中，R_2是任选地被一个或多个R_4取代的C_{2-6}炔基。

[0210] 在式I化合物的一些实施方案中，R_3是-H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基。在另一个实施方案中，R_3是-H。在另一个实施方案中，R_3是C_{1-6}烷基。在另一个实施方案中，R_3是C_{2-6}烯基。在另一个实施方案中，R_3是C_{2-6}炔基。在另一个实施方案中，R_3是任选地被一个或多个R_4取代的C_{1-6}烷基。在另一个实施方案中，R_3是任选地被一个或多个R_4取代的C_{2-6}烯基。在另一个实施方案中，R_3是任选地被一个或多个R_4取代的C_{2-6}炔基。

[0211] 在式I化合物的其他实施方案中，R_2和R_3与它们所连接的原子一起形成杂环。在另一个实施方案中，R_2和R_3与它们所连接的原子一起形成任选地被一个或多个R_4取代的杂环。

[0212] 在式I化合物的其他实施方案中，R_4是-H、卤素、-OH、$-NH_2$、$-NO_2$、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-8}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中杂环基任选地被一个或多个R_7取代。在另一个实施方案中，R_4是-H、卤素、-OH、$-NH_2$、$-NO_2$、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-8}环烷基、杂环基或芳基。在另一个实施方案中，R_4是-H、卤素、-OH、$-NH_2$、$-NO_2$、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-8}环烷基或杂环基。在另一个实施方案中，R_4是-H、卤素、-OH、$-NH_2$、$-NO_2$、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基或C_{3-8}环烷基。在另一个实施方案中，R_4是-H、卤素、-OH、$-NH_2$、$-NO_2$、-CN、C_{1-6}烷基或C_{1-6}烷氧基。在另一个实施方案中，R_4是-H、卤素、-OH、$-NH_2$、$-NO_2$、-CN或C_{1-6}烷基。在另一个实施方案中，R_4是-H、卤素、-OH、$-NH_2$、$-NO_2$或-CN。在另一个实施方案中，R_4是-H、卤素、-OH、$-NH_2$或$-NO_2$。在另一个实施方案中，R_4是-H、卤素、-OH或$-NH_2$。在另一个实施方案中，R_4是-H、卤素或-OH。在另一个实施方案中，R_4是-H或卤素。在另一个实施方案中，R_4是-H。在另一个实施方案中，R_4是卤素。在另一个实施方案中，R_4是-OH。在另一个实施方案中，R_4是$-NH_2$。在另一个实施方案中，R_4是$-NO_2$。在另一个实施方案中，R_4是-CN。在另一个实施方案中，R_4是C_{1-6}烷基。在另一个实施方案中，R_4是C_{1-6}烷氧基。在另一个实施方案中，R_4是C_{3-8}环烷基。在另一个实施方案中，R_4是杂环基。在另一个实施方案中，R_4是芳基。在另一个实施方案中，R_4是杂芳基。在另一个实施方案中，R_4是任选地被R_7取代的杂环基。在另一个实施方案中，R_4是任选地被一个或多个R_7取代的烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基。在另一个实施方案中，R_4是任选地被一个或多个R_7取代的烷基。在另一个实施方案中，R_4是被一个或多个R_7取代的烷氧基。在另一个实施方案中，R_4是任选地被一个或多个R_7取代的环烷基。在另一个实施方案中，R_4是任选地被一个或多个R_7取代的芳基。在另一个实施方案中，R_4是任选地被一个或多个R_7取代的杂芳基。

[0213] 在式I化合物的其他实施方案中，R_5是-H、卤素、-OH、-CN、C_{1-6}烷基、甲氧基、$-OC_3-C_6$烷基、C_{3-8}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基。在另一个实施方案中，R_5是-H、卤素、-OH、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-8}环烷基、杂环基或芳基。在另一个实施方案中，R_5是-H、卤素、-OH、$-NO_2$、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-8}环烷基或杂环基。在另一个实施方案中，R_5是-H、卤素、-OH、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基或C_{3-8}环烷基。在另一个实施方案中，R_5是-H、卤素、-OH、-CN、C_{1-6}烷基或C_{1-6}烷氧基。在另一个实施方案中，R_5是-H、卤素、-OH、-CN或C_{1-6}烷基。在另一个实施方案中，R_5是-H、卤素、-OH或-CN。在另一个实施方案中，R_5是-H、卤素或$-NO_2$。在另一个实施方案中，R_5是-H、卤素或-OH。在另一个实施方案中，R_5是-H、卤素或-OH。在另一个实施方案中，R_5是-H或卤素。在另一个实施方案中，R_5是-H。在另一个实施方案中，R_5是卤素。在另一个实施方案中，R_5是-OH。在另一个实施方案中，R_5是-CN。在另一个实施方案中，R_5是C_{1-6}烷基。在另一个实施方案中，R_5是C_{1-6}烷氧基。在另一个实施方案中，R_5是C_{3-8}环烷基。在另一个实施方案中，R_5是杂环基。在另一个实施方案中，R_5是芳基。在另一个实施方案中，R_5是杂芳基。

[0214] 在式I化合物的其他实施方案中，R_6是-H、卤素、-OH、$-NH_2$、$-NO_2$、-CN、$-CO_2H$、-C(O)NH_2、C_{1-6}烷氧基、C_{3-8}环烷基、杂环基、$-O-C_{3-8}$环烷基或C_{1-6}烷基。在式I化合物的其他实施方案中，R_6是C_{1-6}烷氧基、C_{3-8}环烷基、杂环基、$-O-C_{3-8}$环烷基或C_{1-6}烷基，其中所述烷基、烷氧基、杂环基或环烷基任选地被一个或多个-OH、C_{1-6}烷氧基、C_{3-8}环烷基、$-NH_2$、-NH(C_{1-6}烷基)或-N(C_{1-6}烷基)$_2$取代。在式I化合物的其他实施方案中，R_6是-H、卤素、-OH、$-NH_2$、$-NO_2$、-CN、-

CO_2H、-C(O)NH_2、C_{1-6}烷氧基、C_{3-8}环烷基或C_{1-6}烷基。在式I化合物的其他实施方案中，R_6是-H、卤素、-OH、-NH_2、-NO_2、-CN、-CO_2H、-C(O)NH_2或C_{1-6}烷基。在另一个实施方案中，R_6是-H、卤素、-OH、-NH_2、-NO_2、-CN、-CO_2H或-C(O)NH_2。在另一个实施方案中，R_6是H、卤素、-OH、NH_2、NO_2、CN或-CO_2H。在另一个实施方案中，R_6是H、卤素、-OH、NH_2、NO_2或CN。在另一个实施方案中，R_5是H、卤素、-OH、NH_2或NO_2。在另一个实施方案中，R_6是H、卤素、-OH或NH_2。在另一个实施方案中，R_6是H、卤素或-OH。在另一个实施方案中，R_6是H或卤素。在另一个实施方案中，R_6是H。在另一个实施方案中，R_6是卤素。在另一个实施方案中，R_6是-OH。在另一个实施方案中，R_6是NH_2。在另一个实施方案中，R_6是NO_2。在另一个实施方案中，R_6是CN。在另一个实施方案中，R_6是C_{1-6}烷基。在另一个实施方案中，R_6是-CO_2H。在另一个实施方案中，R_6是-C(O)NH_2。在另一个实施方案中，R_6是被-OH取代的C_{1-6}烷基。在另一个实施方案中，R_6是被C_{1-6}烷氧基取代的C_{1-6}烷基。在另一个实施方案中，R_6是被C_{1-6}环烷基取代的C_{1-6}烷基。在另一个实施方案中，R_6是被-NH_2取代的C_{1-6}烷基。在另一个实施方案中，R_6是被-NH(C_{1-6}烷基)取代的C_{1-6}烷基。在另一个实施方案中，R_6是被-N(C_{1-6}烷基)$_2$取代的C_{1-6}烷基。在另一个实施方案中，R_6是被-OH取代的C_{1-6}烷氧基。在另一个实施方案中，R_6是被C_{1-6}烷氧基取代的C_{1-6}烷氧基。在另一个实施方案中，R_6是被C_{1-6}环烷基取代的C_{1-6}烷氧基。在另一个实施方案中，R_6是被-NH_2取代的C_{1-6}烷氧基。在另一个实施方案中，R_6是被-NH(C_{1-6}烷基)取代的C_{1-6}烷氧基。在另一个实施方案中，R_6是被-N(C_{1-6}烷基)$_2$取代的C_{1-6}烷氧基。在另一个实施方案中，R_6是被-OH取代的杂环基。在另一个实施方案中，R_6是被C_{1-6}烷氧基取代的杂环基。在另一个实施方案中，R_6是被C_{1-6}环烷基取代的杂环基。在另一个实施方案中，R_6是被-NH_2取代的杂环基。在另一个实施方案中，R_6是被-NH(C_{1-6}烷基)取代的杂环基。在另一个实施方案中，R_6是被-N(C_{1-6}烷基)$_2$取代的杂环基。在另一个实施方案中，R_6是被-OH取代的环烷基。在另一个实施方案中，R_6是被C_{1-6}烷氧基取代的环烷基。在另一个实施方案中，R_6是被C_{1-6}环烷基取代的环烷基。在另一个实施方案中，R_6是被-NH_2取代的环烷基。在另一个实施方案中，R_6是被-NH(C_{1-6}烷基)取代的环烷基。在另一个实施方案中，R_6是被-N(C_{1-6}烷基)$_2$取代的环烷基。

[0215] 在式I化合物的其他实施方案中，R_5和R_6当在相邻的碳上时与它们各自所连接的碳原子一起形成5至6元杂芳环。在另一个实施方案中，R_5和R_6当在相邻的碳上时与它们各自所连接的碳原子一起形成5元杂芳环。在另一个实施方案中，R_5和R_6当在相邻的碳上时与它们各自所连接的碳原子一起形成6元杂芳环。

[0216] 在式I化合物的其他实施方案中，R_7是-H、卤素、-OH、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-8}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基。在另一个实施方案中，R_7是-H、卤素、-OH、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-8}环烷基、杂环基或芳基。在另一个实施方案中，R_7是-H、卤素、-OH、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-8}环烷基或杂环基。在另一个实施方案中，R_7是-H、卤素、-OH、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基或C_{3-8}环烷基。在另一个实施方案中，R_7是-H、卤素、-OH、氧代基、C_{1-6}烷基或C_{1-6}烷氧基。在另一个实施方案中，R_7是-H、卤素、-OH、氧代基或C_{1-6}烷基。在另一个实施方案中，R_7是-H、卤素、-OH或氧代基。在另一个实施方案中，R_7是-H、卤素、-OH或氧代基。在另一个实施方案中，R_7是-H、卤素或-OH。在另一个实施方案中，R_7是-H或卤素。在另一个实施方案中，R_7是-H。在另一个实施方案中，R_7是卤素。在另一个实施方案中，R_7是-OH。在另一个实施方案中，R_7是氧代基。在另一个实施方案中，R_7是C_{1-6}烷基。在另一个实施方案中，R_7是C_{1-6}烷氧基。在另一个实施方案中，R_7是C_{3-8}环烷基。在另一个实施方案中，R_7是杂环基。

在另一个实施方案中，R_7是芳基。在另一个实施方案中，R_7是杂芳基。在另一个实施方案中，R_7是任选地被一个或多个R_{14}取代的C_{1-6}烷基。在另一个实施方案中，R_7是任选地被一个或多个R_{14}取代的C_{1-6}烷氧基。在另一个实施方案中，R_7是任选地被一个或多个R_{14}取代的C_{3-8}环烷基。在另一个实施方案中，R_7是任选地被一个或多个R_{14}取代的杂环基。在另一个实施方案中，R_7是任选地被一个或多个R_{14}取代的芳基。在另一个实施方案中，R_7是任选地被一个或多个R_{14}取代的杂芳基。

[0217] 在式I化合物的其他实施方案中，R_8是H、-CN、氧代基、C_{1-6}烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-N(R9)C(O)R10、-N(R9)C(O)OR10、-N(R9)C(O)N(R9)(R10)、-N(R9)S(O)2R10、-S(O)2R10、C(O)R9-N(R9)(R10)、-OR10、-N(R9)C(O)R13或-C(O)N(R9)(R10)。在另一个实施方案中，R_8是H。在另一个实施方案中，R_8是-CN。在另一个实施方案中，R_8是氧代基。在另一个实施方案中，R_8是C_{1-6}烷基。在另一个实施方案中，R_8是杂环基。在另一个实施方案中，R_8是芳基。在另一个实施方案中，R_8是杂芳基。在另一个实施方案中，R_8是-N(R9)C(O)R10。在另一个实施方案中，R_8是-N(R9)C(O)OR10。在另一个实施方案中，R_8是-N(R9)C(O)N(R9)(R10)。在另一个实施方案中，R_8是-N(R9)S(O)2R10。在另一个实施方案中，R_8是-S(O)2R10。在另一个实施方案中，R_8是C(O)R9。在另一个实施方案中，R_8是-N(R9)(R10)。在另一个实施方案中，R_8是-OR10。在另一个实施方案中，R_8是-N(R9)C(O)R13。在另一个实施方案中，R_8是-C(O)N(R9)(R10)。在另一个实施方案中，R_8是任选地被一个或多个R_{15}取代的C_{1-6}烷基。在另一个实施方案中，R_8是任选地被一个或多个R_{15}取代的C_{3-8}环烷基。在另一个实施方案中，R_8是任选地被一个或多个R_{15}取代的杂环基。在另一个实施方案中，R_8是任选地被一个或多个R_{15}取代的芳基。在另一个实施方案中，R_8是任选地被一个或多个R_{15}取代的杂芳基。

[0218] 在式I化合物的其他实施方案中，R_8基团与它们所连接的原子一起形成C_{3-6}环烷基、C_{5-6}螺环烷基、螺杂环烷基、杂环基、芳基或杂芳基。在一些实施方案中，R_8基团与它们所连接的原子一起形成C_{3-6}环烷基。在一些实施方案中，R_8基团与它们所连接的原子一起形成C_{5-6}螺环烷基。在一些实施方案中，R_8基团与它们所连接的原子一起形成螺杂环烷基。在一些实施方案中，R_8基团与它们所连接的原子一起形成杂环基。在一些实施方案中，R_8基团与它们所连接的原子一起形成芳基。在一些实施方案中，R_8基团与它们所连接的原子一起形成杂芳基。在一些实施方案中，R_8基团与它们所连接的原子一起形成任选地被一个或多个R_{15}取代的C_{3-6}环烷基。在一些实施方案中，R_8基团与它们所连接的原子一起形成任选地被一个或多个R_{15}取代的C_{5-6}螺环烷基。在一些实施方案中，R_8基团与它们所连接的原子一起形成任选地被一个或多个R_{15}取代的螺杂环烷基。在一些实施方案中，R_8基团与它们所连接的原子一起形成任选地被一个或多个R_{15}取代的杂环基。在一些实施方案中，R_8基团与它们所连接的原子一起形成任选地被一个或多个R_{24}取代的芳基。在一些实施方案中，R_8基团与它们所连接的原子一起形成任选地被一个或多个R_{24}取代的杂芳基。

[0219] 在式I化合物的一些实施方案中，R_9是-H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、芳基、杂芳基或杂环基。在另一个实施方案中，R_9是-H。在另一个实施方案中，R_9是C_{1-6}烷基。在另一个实施方案中，R_9是C_{2-6}烯基。在另一个实施方案中，R_9是C_{2-6}炔基。在另一个实施方案中，R_9是C_{3-8}环烷基。在另一个实施方案中，R_9是杂环基。在另一个实施方案中，R_9是芳基。在另一个实施方案中，R_9是杂芳基。在另一个实施方案中，R_9是任选地被一个或多个R_{11}取代的C_{1-6}烷基。在另一个实施方案中，R_9是任选地被一个或多个R_{11}取代的C_{2-6}烯基。在另一个实施

方案中，R_9是任选地被一个或多个R_{11}取代的C_{2-6}炔基。在另一个实施方案中，R_9是任选地被一个或多个R_{11}取代的C_{3-8}环烷基。在另一个实施方案中，R_9是任选地被一个或多个R_{11}取代的杂环基。在另一个实施方案中，R_9是任选地被一个或多个R_{11}取代的芳基。在另一个实施方案中，R_9是任选地被一个或多个R_{11}取代的杂芳基。

[0220] 在式I化合物的一些实施方案中，R_{10}是-H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、芳基、杂芳基或杂环基。在另一个实施方案中，R_{10}是-H。在另一个实施方案中，R_{10}是C_{1-6}烷基。在另一个实施方案中，R_{10}是C_{2-6}烯基。在另一个实施方案中，R_{10}是C_{2-6}炔基。在另一个实施方案中，R_{10}是C_{3-8}环烷基。在另一个实施方案中，R_{10}是杂环基。在另一个实施方案中，R_{10}是芳基。在另一个实施方案中，R_{10}是杂芳基。在另一个实施方案中，R_{10}是任选地被一个或多个R_{11}取代的C_{1-6}烷基。在另一个实施方案中，R_{10}是任选地被一个或多个R_{11}取代的C_{2-6}烯基。在另一个实施方案中，R_{10}是任选地被一个或多个R_{11}取代的C_{2-6}炔基。在另一个实施方案中，R_{10}是任选地被一个或多个R_{11}取代的C_{3-8}环烷基。在另一个实施方案中，R_{10}是任选地被一个或多个R_{11}取代的杂环基。在另一个实施方案中，R_{10}是任选地被一个或多个R_{11}取代的芳基。在另一个实施方案中，R_{10}是任选地被一个或多个R_{11}取代的杂芳基。

[0221] 在式I化合物的其他实施方案中，R_9和R_{10}与它们各自所连接的原子一起形成杂环。在另一个实施方案中，R_9和R_{10}与它们各自所连接的原子一起形成任选地被一个或多个R_{12}取代的杂环。

[0222] 在式I化合物的其他实施方案中，R_{11}是-H、卤素、-CN、氧代基、-OH、$-N(R_{23})(R_{25})$、$-OR_{23}$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-8}环烷基、杂环基、杂芳基、芳基、$-C(O)R_{17}$、$-C(O)R_{17}$、$-C(O)OR_{17}$、$-OC(O)R_{17}$或$-C(O)N(R_{23})(R_{23})$。在另一个实施方案中，R_{11}是-H。在另一个实施方案中，R_{11}是卤素。在另一个实施方案中，R_{11}是-CN。在另一个实施方案中，R_{11}是氧代基。在另一个实施方案中，R_{11}是-OH。在另一个实施方案中，R_{11}是$-N(R_{23})(R_{25})$。在另一个实施方案中，R_{11}是$-OR_{23}$。在另一个实施方案中，R_{11}是C_{1-6}烷基。在另一个实施方案中，R_{11}是C_{1-6}烷氧基。在另一个实施方案中，R_{11}是C_{3-8}环烷基。在另一个实施方案中，R_{11}是杂环基。在另一个实施方案中，R_{11}是杂芳基。在另一个实施方案中，R_{11}是芳基。在另一个实施方案中，R_{11}是$-C(O)R_{17}$。在另一个实施方案中，R_{11}是$-C(O)OR_{17}$。在另一个实施方案中，R_{11}是$-OC(O)R_{17}$。在另一个实施方案中，R_{11}是$-C(O)N(R_{23})(R_{23})$。在另一个实施方案中，R_{11}是任选地被一个或多个R_{17}取代的C_{1-6}烷基。在另一个实施方案中，R_{11}是任选地被一个或多个R_{17}取代的C_{1-6}烷氧基。在另一个实施方案中，R_{11}是任选地被一个或多个R_{17}取代的C_{3-8}环烷基。在另一个实施方案中，R_{11}是任选地被一个或多个R_{17}取代的杂环基。在另一个实施方案中，R_{11}是杂芳基。在另一个实施方案中，R_{11}是任选地被一个或多个R_{17}取代的芳基。在另一个实施方案中，R_{11}是任选地被一个或多个R_{17}取代的杂环基。

[0223] 在式I化合物的其他实施方案中，每个R_{12}是$-C(O)OR_{21}$、$-C(O)R_{13}$、氧代基、-OH、C_{1-6}烷基、杂环、$-(C_{1-6}$烷基$)-$杂芳基、$-(C_{1-6}$烷基$)-$杂环、$-(C_{1-6}$烷基$)-C_{3-6}$环烷基或$-(C_{1-6}$烷基$)-$芳基。在另一个实施方案中，R_{12}是$-C(O)OR_{21}$。在另一个实施方案中，R_{12}是$-C(O)R_{13}$。在另一个实施方案中，R_{12}是氧代基。在另一个实施方案中，R_{12}是-OH。在另一个实施方案中，R_{12}是C_{1-6}烷基。在另一个实施方案中，R_{12}是杂环。在另一个实施方案中，R_{12}是$-(C_{1-6}$烷基$)-$杂芳基。在另一个实施方案中，R_{12}是$-(C_{1-6}$烷基$)-C_{3-6}$环烷基。在另一个实施方案中，R_{12}是$-(C_{1-6}$烷基$)-$芳基。在另一个实施方案中，R_{12}是任选地被一个或多个R_{18}取代的C_{1-6}烷基。在另一个实施方

案中，R_{12}是任选地被一个或多个R_{18}取代的杂环。在另一个实施方案中，R_{12}是任选地被一个或多个R_{18}取代的(C_{1-6}烷基)-杂芳基。在另一个实施方案中，R_{12}是任选地被一个或多个R_{18}取代的-(C_{1-6}烷基)-C_{3-6}环烷基。在另一个实施方案中，R_{12}是任选地被一个或多个R_{18}取代的(C_{1-6}烷基)-芳基。

[0224] 在式I化合物的其他实施方案中，两个R_{12}与它们所连接的原子一起形成芳环。在另一个实施方案中，两个R_{12}与它们所连接的原子一起形成任选地被一个或多个R_{18}取代的芳环。

[0225] 在式I化合物的一些实施方案中，R_{13}是芳基、杂环基、环烷基或杂芳基。在另一个实施方案中，R_{13}是芳基。在另一个实施方案中，R_{13}是杂环基。在另一个实施方案中，R_{13}是C_{3-8}环烷基。在另一个实施方案中，R_{13}是杂芳基。在另一个实施方案中，R_{13}是任选地被一个或多个R_{19}取代的芳基。在另一个实施方案中，R_{13}是任选地被一个或多个R_{20}取代的杂环基。在另一个实施方案中，R_{13}是任选地被一个或多个R_{20}取代的C_{3-8}环烷基。在另一个实施方案中，R_{13}是任选地被一个或多个R_{19}取代的杂芳基。

[0226] 在式I化合物的一些实施方案中，R_{14}是-H、卤素、-CN、-NO_2、-OH、-NH_2、C_{1-6}烷基、C_{3-8}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基。在另一个实施方案中，R_{14}是-H。在另一个实施方案中，R_{14}是卤素。在另一个实施方案中，R_{14}是-CN。在另一个实施方案中，R_{14}是NO_2。在另一个实施方案中，R_{14}是-OH。在另一个实施方案中，R_{14}是-NH_2。在另一个实施方案中，R_{14}是C_{1-6}烷基。在另一个实施方案中，R_{14}是C_{3-8}环烷基。在另一个实施方案中，R_{14}是杂环基。在另一个实施方案中，R_{14}是芳基。在另一个实施方案中，R_{14}是杂芳基。

[0227] 在式I化合物的一些实施方案中，R_{15}是H、卤素、氧代基、-OH、-NH_2、-NO_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-8}环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-C(O)N(R_{21})(R_{23})、-$(CH_2)_0$-C(O)R_{23}、-OC(O)R_{23}、-C(O)OR_{23}、-SO_2R_{23}、-N(R_{23})C(O)-Ar-N(R_{23})-G或-N(R_{23})C(O)-Ar-N(R_{23})C(O)-G。在一个实施方案中，R_{15}是H。在一个实施方案中，R_{15}是卤素。在一个实施方案中，R_{15}是氧代基。在一个实施方案中，R_{15}是-OH。在一个实施方案中，R_{15}是-NH_2。在一个实施方案中，R_{15}是-NO_2。在一个实施方案中，R_{15}是C_{1-6}烷基。在一个实施方案中，R_{15}是C_{1-6}烷氧基。在一个实施方案中，R_{15}是C_{3-8}环烷基。在一个实施方案中，R_{15}是杂环基。在一个实施方案中，R_{15}是芳基。在一个实施方案中，R_{15}是杂芳基。在一个实施方案中，R_{15}是-C(O)N(R_{21})(R_{23})。在一个实施方案中，R_{15}是-$(CH_2)_0$-C(O)R_{23}。在一个实施方案中，R_{15}是-OC(O)R_{23}。在一个实施方案中，R_{15}是-C(O)OR_{23}。在一个实施方案中，R_{15}是-SO_2R_{23}。在一个实施方案中，R_{15}是-N(R_{23})C(O)-Ar-N(R_{23})-G。在一个实施方案中，R_{15}是-N(R_{23})C(O)-Ar-N(R_{23})C(O)-G。在一个实施方案中，R_{15}是任选地被一个或多个R_{23}取代的C_{1-6}烷基。在一个实施方案中，R_{15}是任选地被一个或多个R_{23}取代的C_{1-6}烷氧基。在一个实施方案中，R_{15}是任选地被一个或多个R_{23}取代的C_{3-8}环烷基。在一个实施方案中，R_{15}是任选地被一个或多个R_{23}取代的杂环基。在一个实施方案中，R_{15}是任选地被一个或多个R_{23}取代的芳基。在一个实施方案中，R_{15}是任选地被一个或多个R_{23}取代的杂芳基。

[0228] 在式I化合物的其他实施方案中，两个R_{15}基团与它们所连接的原子一起形成C_{3-6}环烷基或C_{5-6}螺环烷基。在另一个实施方案中，两个R_{15}基团与它们所连接的原子一起形成C_{3-6}环烷基。在另一个实施方案中，两个R_{15}基团与它们所连接的原子一起形成C_{5-6}螺环烷基。在另一个实施方案中，两个R_{15}当在相邻原子上时可与它们各自所连接的原子一起形成杂环。在另一个实施方案中，两个R_{15}当在相邻原子上时可与它们各自所连接的原子一起形成被一

个或多个R_{16}取代的杂环。

[0229] 在式I化合物的一些实施方案中，Ar是芳基。

[0230] 在式I化合物的一些实施方案中，G是H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-C(O)OR_{23}、-C(O)CH=$CHCH_2N(R_{23})(R_{23})$或-C(O)$N(R_{21})(R_{23})$。在一个实施方案中，G是H。在一个实施方案中，G是C_{1-6}烷基。在一个实施方案中，G是C_{1-6}烷氧基。在一个实施方案中，G是C_{2-6}烯基。在一个实施方案中，G是C_{2-6}炔基。在一个实施方案中，G是C_{3-8}环烷基。在一个实施方案中，G是杂环基。在一个实施方案中，G是芳基。在一个实施方案中，G是杂芳基。在一个实施方案中，G是-C(O)OR_{23}。在一个实施方案中，G是-C(O)CH=$CHCH_2N(R_{23})(R_{23})$。在一个实施方案中，G是-C(O)$N(R_{21})(R_{23})$。

[0231] 在式I化合物的一些实施方案中，R_{16}是C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、-C(O)R_{23}、-C(O)OR_{23}、-$S(O)_2R_{23}$或氧代基。在另一个实施方案中，R_{16}是C_{1-6}烷基。在另一个实施方案中，R_{16}是C_{3-8}环烷基。在另一个实施方案中，R_{16}是-C(O)R_{23}。在另一个实施方案中，R_{16}是-C(O)OR_{23}。在另一个实施方案中，R_{16}是-$S(O)_2R_{23}$。在另一个实施方案中，R_{16}是氧代基。

[0232] 在式I化合物的一些实施方案中，R_{17}是-H、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、杂芳基、芳基、-$N(R_{23})(R_{23})$、-$N(R_{23})$C(O)OR_{23}、-C(O)$N(R_{23})(R_{23})$、-$N(R_{23})$C(O)R_{23}、-$N(R_{23})$C(O)-U-Z或-$N(R_{23})$C(O)-U-$N(R_{23})$-Z。在一个实施方案中，R_{17}是-H。在一个实施方案中，R_{17}是-CN。在一个实施方案中，R_{17}是C_{1-6}烷基。在一个实施方案中，R_{17}是C_{1-6}烷氧基。在一个实施方案中，R_{17}是杂芳基。在一个实施方案中，R_{17}是芳基。在一个实施方案中，R_{17}是-$N(R_{23})(R_{23})$。在一个实施方案中，R_{17}是-$N(R_{23})$C(O)OR_{23}。在一个实施方案中，R_{17}是-C(O)$N(R_{23})(R_{23})$。在一个实施方案中，R_{17}是-$N(R_{23})$C(O)R_{23}。在一个实施方案中，R_{17}是-$N(R_{23})$C(O)-U-Z。在一个实施方案中，R_{17}是-$N(R_{23})$C(O)-U-$N(R_{23})$-Z。

[0233] 在式I化合物的其他实施方案中，Z是-H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或-C(O)-U-$N(R_{23})(R_{23})$。在一个实施方案中，Z是-H。在一个实施方案中，Z是C_{1-6}烷基。在一个实施方案中，Z是C_{1-6}烷氧基。在一个实施方案中，Z是C_{2-6}烯基。在一个实施方案中，Z是C_{2-6}炔基。在一个实施方案中，Z是C_{3-8}环烷基。在一个实施方案中，Z是杂环基。在一个实施方案中，Z是芳基。在一个实施方案中，Z是杂芳基。在一个实施方案中，Z是-C(O)-U-$N(R_{23})(R_{23})$。

[0234] 在式I化合物的其他实施方案中，U是-$(CH_2)_p$-、-$(CH_2)_p$-Ar-、-CH=$CH(CH_2)_p$-或杂环基。在一个实施方案中，U是-$(CH_2)_p$-。在一个实施方案中，U是-$(CH_2)_p$-Ar-。在一个实施方案中，U是-CH=$CH(CH_2)_p$-。在一个实施方案中，U是杂环基。

[0235] 在式I化合物的一些实施方案中，R_{18}是C_{1-6}烷基、杂芳基、杂环基、环烷基、芳基、-OR_{23}、-$N(R_{23})(R_{23})$或-$N(R_{23})$C(O)-V-$N(R_{23})$-E。在另一个实施方案中，R_{18}是C_{1-6}烷基。在另一个实施方案中，R_{18}是杂芳基。在另一个实施方案中，R_{18}是杂环基。在另一个实施方案中，R_{18}是环烷基。在另一个实施方案中，R_{18}是芳基。在另一个实施方案中，R_{18}是-OR_{23}。在另一个实施方案中，R_{18}是-$N(R_{23})(R_{23})$。在另一个实施方案中，R_{18}是-$N(R_{23})$C(O)-V-$N(R_{23})$-E。在另一个实施方案中，R_{18}是任选地被一个或多个R_{19}取代的C_{1-6}烷基。在另一个实施方案中，R_{18}是任选地被一个或多个R_{19}取代的杂芳基。在另一个实施方案中，R_{18}是任选地被一个或多个R_{19}取代的杂环基。在另一个实施方案中，R_{18}是任选地被一个或多个R_{19}取代的环烷基。在另一个实施方案中，R_{18}是任选地被一个或多个R_{19}取代的芳基。

[0236] 在式I化合物的其他实施方案中，V是-$(CH_2)_n$-、-$(CH_2)_n$-Ar-或-CH=CH$(CH_2)_n$-。在一个实施方案中，V是-$(CH_2)_n$-。在一个实施方案中，V是-$(CH_2)_n$-Ar-。在一个实施方案中，V是-CH=CH$(CH_2)_n$-。

[0237] 在式I化合物的一些实施方案中，E是H、C_{1-6}烷基或-C(O)-V-N$(R_{23})$$(R_{23})$。在一个实施方案中，E是H。在一个实施方案中，E是C_{1-6}烷基。在一个实施方案中，E是-C(O)-V-N$(R_{23})$$(R_{23})$。

[0238] 在式I化合物的一些实施方案中，R_{19}是卤素、C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、-OR_{21}、-N$(R_{21})$$(R_{22})$、-C(O)$R_{21}$、-N$(R_{23})$C(O)$OR_{23}$、-N$(R_{23})$C(O)-Q-N$(R_{23})$-F或-N$(R_{23})$-Q-N$(R_{23})$-F。在另一个实施方案中，$R_{19}$是卤素。在另一个实施方案中，$R_{19}$是$C_{1-6}$烷基。在另一个实施方案中，$R_{19}$是$C_{3-6}$环烷基。在另一个实施方案中，$R_{19}$是-$OR_{21}$。在另一个实施方案中，$R_{19}$是-N$(R_{21})$$(R_{22})$。在另一个实施方案中，$R_{19}$是-C(O)$R_{21}$。在另一个实施方案中，$R_{19}$是-N$(R_{23})$C(O)$OR_{23}$。在另一个实施方案中，$R_{19}$是-N$(R_{23})$C(O)-Q-N$(R_{23})$-F。在另一个实施方案中，$R_{19}$是-N$(R_{23})$-Q-N$(R_{23})$-F。

[0239] 在式I化合物的其他实施方案中，Q是-CH=CH$(CH_2)_m$-、-$(CH_2)_m$-、-$(CH_2O)_m$-、-$(CH_2)_m$-Ar-或-$(CH_2CH_2O)_o$-$(CH_2)_m$-。在另一个实施方案中，Q是-CH=CH$(CH_2)_m$-。在另一个实施方案中，Q是-$(CH_2)_m$-。在另一个实施方案中，Q是-$(CH_2O)_m$-。在另一个实施方案中，Q是-$(CH_2)_m$-Ar-。在另一个实施方案中，Q是-$(CH_2CH_2O)_o$-$(CH_2)_m$-。

[0240] 在式I化合物的其他实施方案中，F是H、C_{1-6}烷基、芳基、杂芳基、-C(O)-Q-R_{23}或-C(O)-Q-N$(R_{23})$$(R_{23})$。在另一个实施方案中，F是H。在另一个实施方案中，F是C_{1-6}烷基。在另一个实施方案中，F是芳基。在另一个实施方案中，F是杂芳基。在另一个实施方案中，F是-C(O)-Q-R_{23}。在另一个实施方案中，F是-C(O)-Q-N$(R_{23})$$(R_{23})$。在另一个实施方案中，F是任选地被一个或多个$R_{23}$取代的$C_{1-6}$烷基。在另一个实施方案中，F是任选地被一个或多个$R_{23}$取代的芳基。在另一个实施方案中，F是任选地被一个或多个R_{23}取代的杂芳基。

[0241] 在式I化合物的一些实施方案中，R_{20}是H、卤素、-OH、-NH_2、氧代基、-C(O)R_{21}、-OR_{23}、C_{3-6}环烷基或C_{1-6}烷基。在另一个实施方案中，R_{20}是-H。在另一个实施方案中，R_{20}是卤素。在另一个实施方案中，R_{20}是-OH。在另一个实施方案中，R_{20}是-NH_2。在另一个实施方案中，R_{20}是氧代基。在另一个实施方案中，R_{20}是-C(O)R_{21}。在另一个实施方案中，R_{20}是-OR_{23}。在另一个实施方案中，R_{20}是C_{3-6}环烷基。在另一个实施方案中，R_{20}是C_{1-6}烷基。

[0242] 在式I化合物的一些实施方案中，R_{21}是-H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基。在另一个实施方案中，R_{21}是-H。在另一个实施方案中，R_{21}是C_{1-6}烷基。在另一个实施方案中，R_{21}是C_{2-6}烯基。在另一个实施方案中，R_{21}是C_{2-6}炔基。在另一个实施方案中，R_{21}是C_{3-8}环烷基。在另一个实施方案中，R_{21}是杂环基。在另一个实施方案中，R_{21}是芳基。在另一个实施方案中，R_{21}是杂芳基。在另一个实施方案中，R_{21}是任选地被一个或多个-H、卤素、-CN、-OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-8}环烷基、杂环基、杂芳基或芳基取代的C_{1-6}烷基。在另一个实施方案中，R_{21}是任选地被一个或多个-H、卤素、-CN、-OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-8}环烷基、杂环基、杂芳基或芳基取代的C_{2-6}烯基。在另一个实施方案中，R_{21}是任选地被一个或多个-H、卤素、-CN、-OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-8}环烷基、杂环基、杂芳基或芳基取代的C_{2-6}炔基。在另一个实施方案中，R_{21}是任选地被一个或多个-H、卤素、-CN、-OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-8}环烷基、杂环基、杂芳基或芳基取代的C_{3-8}环烷基。在另一个实施方案中，R_{21}

是任选地被一个或多个-H、卤素、-CN、-OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-8}环烷基、杂环基、杂芳基或芳基取代的杂环基。在另一个实施方案中，R_{21}是任选地被一个或多个-H、卤素、-CN、-OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-8}环烷基、杂环基、杂芳基或芳基取代的芳基。在另一个实施方案中，R_{21}是任选地被一个或多个-H、卤素、-CN、-OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-8}环烷基、杂环基、杂芳基或芳基取代的杂芳基。

[0243] 在式I化合物的其他实施方案中，R_{22}是-H、C_{1-6}烷基或-C(O)R_{23}。在一个实施方案中，R_{22}是-H。在一个实施方案中，R_{22}是C_{1-6}烷基。在一个实施方案中，R_{22}是-C(O)R_{23}。

[0244] 在式I化合物的其他实施方案中，R_{23}是-H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基。在另一个实施方案中，R_{23}是-H。在另一个实施方案中，R_{23}是C_{1-6}烷基。在另一个实施方案中，R_{23}是C_{1-6}烷氧基。在另一个实施方案中，R_{23}是C_{2-6}烯基。在另一个实施方案中，R_{23}是C_{2-6}炔基。在另一个实施方案中，R_{23}是C_{3-8}环烷基。在另一个实施方案中，R_{23}是杂环基。在另一个实施方案中，R_{23}是芳基。在另一个实施方案中，R_{23}是杂芳基。在另一个实施方案中，R_{23}是任选地被一个或多个-H、卤素、-CN、-OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-8}环烷基、杂环基、杂芳基或芳基取代的C_{1-6}烷基。在另一个实施方案中，R_{23}是任选地被一个或多个-H、卤素、-CN、-OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-8}环烷基、杂环基、杂芳基或芳基取代的C_{1-6}烷氧基。在另一个实施方案中，R_{23}是任选地被一个或多个-H、卤素、-CN、-OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-8}环烷基、杂环基、杂芳基或芳基取代的C_{2-6}烯基。在另一个实施方案中，R_{23}是任选地被一个或多个-H、卤素、-CN、-OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-8}环烷基、杂环基、杂芳基或芳基取代的C_{2-6}炔基。在另一个实施方案中，R_{23}是任选地被一个或多个-H、卤素、-CN、-OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-8}环烷基、杂环基、杂芳基或芳基取代的C_{3-8}环烷基。在另一个实施方案中，R_{23}是任选地被一个或多个-H、卤素、-CN、-OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-8}环烷基、杂环基、杂芳基或芳基取代的杂环基。在另一个实施方案中，R_{23}是任选地被一个或多个-H、卤素、-CN、-OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-8}环烷基、杂环基、杂芳基或芳基取代的芳基。在另一个实施方案中，R_{23}是任选地被一个或多个-H、卤素、-CN、-OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-8}环烷基、杂环基、杂芳基或芳基取代的杂芳基。

[0245] 在式I化合物的一个实施方案中，R_{24}是-H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、C(O)N(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)、-C(O)-C_{1-6}烷基、-OC(O)-C_{1-6}烷基或-C(O)O-C_{1-6}烷基。在另一个实施方案中，R_{24}是-H。在另一个实施方案中，R_{24}是C_{1-6}烷基。在另一个实施方案中，R_{24}是C_{2-6}烯基。在另一个实施方案中，R_{24}是C_{2-6}炔基。在另一个实施方案中，R_{24}是C_{3-8}环烷基。在另一个实施方案中，R_{24}是杂环基。在另一个实施方案中，R_{24}是芳基。在另一个实施方案中，R_{24}是杂芳基。在另一个实施方案中，R_{24}是-C(O)N(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)。在另一个实施方案中，R_{24}是-C(O)-C_{1-6}烷基。在另一个实施方案中，R_{24}是-OC(O)-C_{1-6}烷基。在另一个实施方案中，R_{24}是-C(O)O-C_{1-6}烷基。在另一个实施方案中，R_{24}是任选地被一个或多个-H、卤素、-CN、-OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-8}环烷基、杂环基、杂芳基或芳基取代的C_{1-6}烷基。在另一个实施方案中，R_{24}是任选地被一个或多个-H、卤素、-CN、-OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-8}环烷基、杂环基、杂芳基或芳基取代的C_{2-6}烯基。在另一个实施方案中，R_{24}是任选地被一个或多个-H、卤素、-CN、-OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-8}环烷基、杂环基、杂芳基或芳基取代的C_{2-6}炔基。在另一个实施方案中，R_{24}是任选地被一个或多个-H、卤素、-CN、-OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-8}环烷基、杂环基、杂芳基或芳基取代的C_{3-8}环烷基。在另一个实施方案中，R_{24}

是任选地被一个或多个-H、卤素、-CN、-OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-8}环烷基、杂环基、杂芳基或芳基取代的杂环基。在另一个实施方案中，R_{24}是任选地被一个或多个-H、卤素、-CN、-OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-8}环烷基、杂环基、杂芳基或芳基取代的芳基。在另一个实施方案中，R_{24}是任选地被一个或多个-H、卤素、-CN、-OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-8}环烷基、杂环基、杂芳基或芳基取代的杂芳基。在另一个实施方案中，R_{24}是任选地被一个或多个-H、卤素、-CN、-OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-8}环烷基、杂环基、杂芳基或芳基取代的C(O)N(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)。在另一个实施方案中，R_{24}是任选地被一个或多个-H、卤素、-CN、-OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-8}环烷基、杂环基、杂芳基或芳基取代的-C(O)-C_{1-6}烷基。在另一个实施方案中，R_{24}是任选地被一个或多个-H、卤素、-CN、-OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-8}环烷基、杂环基、杂芳基或芳基取代的-OC(O)-C_{1-6}烷基。在另一个实施方案中，R_{24}是任选地被一个或多个-H、卤素、-CN、-OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-8}环烷基、杂环基、杂芳基或芳基取代的-C(O)O-C_{1-6}烷基。

[0246] 在式I化合物的其他实施方案中，R_{25}是C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基。在另一个实施方案中，R_{25}是C_{1-6}烷基。在另一个实施方案中，R_{25}是C_{1-6}烷氧基。在另一个实施方案中，R_{25}是C_{2-6}烯基。在另一个实施方案中，R_{25}是C_{2-6}炔基。在另一个实施方案中，R_{25}是C_{3-8}环烷基。在另一个实施方案中，R_{25}是杂环基。在另一个实施方案中，R_{25}是芳基。在另一个实施方案中，R_{25}是杂芳基。在另一个实施方案中，R_{25}是任选地被一个或多个-H、卤素、-CN、-OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-8}环烷基、杂环基、杂芳基或芳基取代的C_{1-6}烷基。在另一个实施方案中，R_{25}是任选地被一个或多个-H、卤素、-CN、-OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-8}环烷基、杂环基、杂芳基或芳基取代的C_{1-6}烷氧基。在另一个实施方案中，R_{25}是任选地被一个或多个-H、卤素、-CN、-OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-8}环烷基、杂环基、杂芳基或芳基取代的C_{2-6}烯基。在另一个实施方案中，R_{25}是任选地被一个或多个-H、卤素、-CN、-OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-8}环烷基、杂环基、杂芳基或芳基取代的C_{2-6}炔基。在另一个实施方案中，R_{25}是任选地被一个或多个-H、卤素、-CN、-OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-8}环烷基、杂环基、杂芳基或芳基取代的C_{3-8}环烷基。在另一个实施方案中，R_{25}是任选地被一个或多个-H、卤素、-CN、-OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-8}环烷基、杂环基、杂芳基或芳基取代的杂环基。在另一个实施方案中，R_{25}是任选地被一个或多个-H、卤素、-CN、-OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-8}环烷基、杂环基、杂芳基或芳基取代的芳基。在另一个实施方案中，R_{25}是任选地被一个或多个-H、卤素、-CN、-OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-8}环烷基、杂环基、杂芳基或芳基取代的杂芳基。

[0247] 在一个实施方案中，p是1、2、3或4。在另一个实施方案中，p是1、2或3。在另一个实施方案中，p是1或2。在另一个实施方案中，p是1。在另一个实施方案中，p是2。在另一个实施方案中，p是3。在另一个实施方案中，p是4。

[0248] 在一个实施方案中，n是1、2、3或4。在另一个实施方案中，n是1、2或3。在另一个实施方案中，n是1或2。在另一个实施方案中，n是1。在另一个实施方案中，n是2。在另一个实施方案中，n是3。在另一个实施方案中，n是4。

[0249] 在一个实施方案中，m是1、2、3或4。在另一个实施方案中，m是1、2或3。在另一个实施方案中，m是1或2。在另一个实施方案中，m是1。在另一个实施方案中，m是2。在另一个实施方案中，m是3。在另一个实施方案中，m是4。

[0250] 在一个实施方案中，o是1、2或3。在另一个实施方案中，o是1或2。在另一个实施方案中，o是1。在另一个实施方案中，o是2。在另一个实施方案中，o是3。

[0251] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{3-8}环烷基，B是杂芳基，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，并且R_1是-N(R_2)C(O)R_3。

[0252] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{4-8}环烯基，B是杂芳基，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，并且R_1是-N(R_2)C(O)R_3。

[0253] 在式I化合物的一个实施方案中，A是6元杂芳基，B是杂芳基，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，并且R_1是-N(R_2)C(O)R_3。

[0254] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{2-6}炔基，B是杂芳基，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，并且R_1是-N(R_2)C(O)R_3。

[0255] 在式I化合物的一个实施方案中，A是芳基，B是杂芳基，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，并且R_1是-N(R_2)C(O)R_3。

[0256] 在式I化合物的一个实施方案中，A是杂环基，B是杂芳基，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，并且R_1是-N(R_2)C(O)R_3。

[0257] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{3-8}环烷基，B是杂芳基，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，并且R_1是-C(O)N(R_2)(R_3)。

[0258] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{4-8}环烯基，B是杂芳基，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，并且R_1是-C(O)N(R_2)(R_3)。

[0259] 在式I化合物的一个实施方案中，A是6元杂芳基，B是杂芳基，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，并且R_1是-C(O)N(R_2)(R_3)。

[0260] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{2-6}炔基，B是杂芳基，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，并且R_1是-C(O)N(R_2)(R_3)。

[0261] 在式I化合物的一个实施方案中，A是芳基，B是杂芳基，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，并且R_1是-C(O)N(R_2)(R_3)。

[0262] 在式I化合物的一个实施方案中，A是杂环基，B是杂芳基，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，并且R_1是-C(O)N(R_2)(R_3)。

[0263] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{3-8}环烷基，B是杂芳基，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，并且R_1是-S(O)$_2$N(R_2)(R_3)。

[0264] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{4-8}环烯基，B是杂芳基，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，并且R_1是-S(O)$_2$N(R_2)(R_3)。

[0265] 在式I化合物的一个实施方案中，A是6元杂芳基，B是杂芳基，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，并且R_1是-S(O)$_2$N(R_2)(R_3)。

[0266] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{2-6}炔基，B是杂芳基，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，并且R_1是-S(O)$_2$N(R_2)(R_3)。

[0267] 在式I化合物的一个实施方案中，A是芳基，B是杂芳基，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，并且R_1是-S(O)$_2$N(R_2)(R_3)。

[0268] 在式I化合物的一个实施方案中，A是杂环基，B是杂芳基，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，并且R_1是-S(O)$_2$N(R_2)(R_3)。

[0269] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{3-8}环烷基，B是杂芳基，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，并且R_1是杂芳基。

[0270] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{4-8}环烯基，B是杂芳基，X_1是C(R_5)，X_2是C

(R_5)，W是$C(R_6)$，并且R_1是杂芳基。

[0271] 在式I化合物的一个实施方案中，A是6元杂芳基，B是杂芳基，X_1是$C(R_5)$，X_2是$C(R_5)$，W是$C(R_6)$，并且R_1是杂芳基。

[0272] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{2-6}炔基，B是杂芳基，X_1是$C(R_5)$，X_2是$C(R_5)$，W是$C(R_6)$，并且R_1是杂芳基。

[0273] 在式I化合物的一个实施方案中，A是芳基，B是杂芳基，X_1是$C(R_5)$，X_2是$C(R_5)$，W是$C(R_6)$，并且R_1是杂芳基。

[0274] 在式I化合物的一个实施方案中，A是杂环基，B是杂芳基，X_1是$C(R_5)$，X_2是$C(R_5)$，W是$C(R_6)$，并且R_1是杂芳基。

[0275] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{3-8}环烷基，B是杂芳基，X_1是$C(R_5)$，X_2是$C(R_5)$，W是$C(R_6)$，并且R_1是$-N(R_2)S(O)_2R_3$。

[0276] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{4-8}环烯基，B是杂芳基，X_1是$C(R_5)$，X_2是$C(R_5)$，W是$C(R_6)$，并且R_1是$-N(R_2)S(O)_2R_3$。

[0277] 在式I化合物的一个实施方案中，A是6元杂芳基，B是杂芳基，X_1是$C(R_5)$，X_2是$C(R_5)$，W是$C(R_6)$，并且R_1是$-N(R_2)S(O)_2R_3$。

[0278] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{2-6}炔基，B是杂芳基，X_1是$C(R_5)$，X_2是$C(R_5)$，W是$C(R_6)$，并且R_1是$-N(R_2)S(O)_2R_3$。

[0279] 在式I化合物的一个实施方案中，A是芳基，B是杂芳基，X_1是$C(R_5)$，X_2是$C(R_5)$，W是$C(R_6)$，并且R_1是$-N(R_2)S(O)_2R_3$。

[0280] 在式I化合物的一个实施方案中，A是杂环基，B是杂芳基，X_1是$C(R_5)$，X_2是$C(R_5)$，W是$C(R_6)$，并且R_1是$-N(R_2)S(O)_2R_3$。

[0281] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{3-8}环烷基，B是杂环基，X_1是$C(R_5)$，X_2是$C(R_5)$，W是$C(R_6)$，并且R_1是$-N(R_2)C(O)R_3$。

[0282] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{4-8}环烯基，B是杂环基，X_1是$C(R_5)$，X_2是$C(R_5)$，W是$C(R_6)$，并且R_1是$-N(R_2)C(O)R_3$。

[0283] 在式I化合物的一个实施方案中，A是6元杂芳基，B是杂环基，X_1是$C(R_5)$，X_2是$C(R_5)$，W是$C(R_6)$，并且R_1是$-N(R_2)C(O)R_3$。

[0284] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{2-6}炔基，B是杂环基，X_1是$C(R_5)$，X_2是$C(R_5)$，W是$C(R_6)$，并且R_1是$-N(R_2)C(O)R_3$。

[0285] 在式I化合物的一个实施方案中，A是芳基，B是杂环基，X_1是$C(R_5)$，X_2是$C(R_5)$，W是$C(R_6)$，并且R_1是$-N(R_2)C(O)R_3$。

[0286] 在式I化合物的一个实施方案中，A是杂环基，B是杂环基，X_1是$C(R_5)$，X_2是$C(R_5)$，W是$C(R_6)$，并且R_1是$-N(R_2)C(O)R_3$。

[0287] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{3-8}环烷基，B是杂环基，X_1是$C(R_5)$，X_2是$C(R_5)$，W是$C(R_6)$，并且R_1是$-C(O)N(R_2)(R_3)$。

[0288] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{4-8}环烯基，B是杂环基，X_1是$C(R_5)$，X_2是$C(R_5)$，W是$C(R_6)$，并且R_1是$-C(O)N(R_2)(R_3)$。

[0289] 在式I化合物的一个实施方案中，A是6元杂芳基，B是杂环基，X_1是$C(R_5)$，X_2是$C(R_5)$，W是$C(R_6)$，并且R_1是$-C(O)N(R_2)(R_3)$。

[0290] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{2-6}炔基，B是杂环基，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，并且R_1是-C(O)N(R_2)(R_3)。

[0291] 在式I化合物的一个实施方案中，A是芳基，B是杂环基，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，并且R_1是-C(O)N(R_2)(R_3)。

[0292] 在式I化合物的一个实施方案中，A是杂环基，B是杂环基，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，并且R_1是-C(O)N(R_2)(R_3)。

[0293] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{3-8}环烷基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，并且R_1是-N(R_2)C(O)R_3。

[0294] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{4-8}环烯基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，并且R_1是-N(R_2)C(O)R_3。

[0295] 在式I化合物的一个实施方案中，A是6元杂芳基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，并且R_1是-N(R_2)C(O)R_3。

[0296] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{2-6}炔基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，并且R_1是-N(R_2)C(O)R_3。

[0297] 在式I化合物的一个实施方案中，A是芳基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，并且R_1是-N(R_2)C(O)R_3。

[0298] 在式I化合物的一个实施方案中，A是杂环基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，并且R_1是-N(R_2)C(O)R_3。

[0299] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{3-8}环烷基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，并且R_1是-C(O)N(R_2)(R_3)。

[0300] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{4-8}环烯基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，并且R_1是-C(O)N(R_2)(R_3)。

[0301] 在式I化合物的一个实施方案中，A是6元杂芳基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，并且R_1是-C(O)N(R_2)(R_3)。

[0302] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{2-6}炔基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，并且R_1是-C(O)N(R_2)(R_3)。

[0303] 在式I化合物的一个实施方案中，A是芳基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，并且R_1是-C(O)N(R_2)(R_3)。

[0304] 在式I化合物的一个实施方案中，A是杂环基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，并且R_1是-C(O)N(R_2)(R_3)。

[0305] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{3-8}环烷基，B是任选地被一个或多个R_7取代的杂环基，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，并且R_1是-N(R_2)C(O)R_3。

[0306] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{4-8}环烯基，B是任选地被一个或多个R_7取代的杂环基，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，并且R_1是-N(R_2)C(O)R_3。

[0307] 在式I化合物的一个实施方案中，A是6元杂芳基，B是任选地被一个或多个R_7取代的杂环基，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，并且R_1是-N(R_2)C(O)R_3。

[0308] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{2-6}炔基，B是任选地被一个或多个R_7取代的杂环基，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，并且R_1是-N(R_2)C(O)R_3。

[0309] 在式I化合物的一个实施方案中，A是芳基，B是任选地被一个或多个R_7取代的杂环

基，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，并且R_1是-N(R_2)C(O)R_3。

[0310] 在式I化合物的一个实施方案中，A是杂环基，B是任选地被一个或多个R_7取代的杂环基，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，并且R_1是-N(R_2)C(O)R_3。

[0311] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{3-8}环烷基，B是任选地被一个或多个R_7取代的杂环基，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，并且R_1是-C(O)N(R_2)(R_3)。

[0312] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{4-8}环烯基，B是任选地被一个或多个R_7取代的杂环基，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，并且R_1是-C(O)N(R_2)(R_3)。

[0313] 在式I化合物的一个实施方案中，A是6元杂芳基，B是任选地被一个或多个R_7取代的杂环基，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，并且R_1是-C(O)N(R_2)(R_3)。

[0314] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{2-6}炔基，B是任选地被一个或多个R_7取代的杂环基，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，并且R_1是-C(O)N(R_2)(R_3)。

[0315] 在式I化合物的一个实施方案中，A是芳基，B是任选地被一个或多个R_7取代的杂环基，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，并且R_1是-C(O)N(R_2)(R_3)。

[0316] 在式I化合物的一个实施方案中，A是杂环基，B是任选地被一个或多个R_7取代的杂环基，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，并且R_1是-C(O)N(R_2)(R_3)。

[0317] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{3-8}环烷基，B是杂芳基，X_1是C(R_5)，X_2是N，W是C(R_6)，并且R_1是-N(R_2)C(O)R_3。

[0318] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{4-8}环烯基，B是杂芳基，X_1是C(R_5)，X_2是N，W是C(R_6)，并且R_1是-N(R_2)C(O)R_3。

[0319] 在式I化合物的一个实施方案中，A是6元杂芳基，B是杂芳基，X_1是C(R_5)，X_2是N，W是C(R_6)，并且R_1是-N(R_2)C(O)R_3。

[0320] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{2-6}炔基，B是杂芳基，X_1是C(R_5)，X_2是N，W是C(R_6)，并且R_1是-N(R_2)C(O)R_3。

[0321] 在式I化合物的一个实施方案中，A是芳基，B是杂芳基，X_1是C(R_5)，X_2是N，W是C(R_6)，并且R_1是-N(R_2)C(O)R_3。

[0322] 在式I化合物的一个实施方案中，A是杂环基，B是杂芳基，X_1是C(R_5)，X_2是N，W是C(R_6)，并且R_1是-N(R_2)C(O)R_3。

[0323] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{3-8}环烷基，B是杂芳基，X_1是C(R_5)，X_2是N，W是C(R_6)，并且R_1是-C(O)N(R_2)(R_3)。

[0324] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{4-8}环烯基，B是杂芳基，X_1是C(R_5)，X_2是N，W是C(R_6)，并且R_1是-C(O)N(R_2)(R_3)。

[0325] 在式I化合物的一个实施方案中，A是6元杂芳基，B是杂芳基，X_1是C(R_5)，X_2是N，W是C(R_6)，并且R_1是-C(O)N(R_2)(R_3)。

[0326] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{2-6}炔基，B是杂芳基，X_1是C(R_5)，X_2是N，W是C(R_6)，并且R_1是-C(O)N(R_2)(R_3)。

[0327] 在式I化合物的一个实施方案中，A是芳基，B是杂芳基，X_1是C(R_5)，X_2是N，W是C(R_6)，并且R_1是-C(O)N(R_2)(R_3)。

[0328] 在式I化合物的一个实施方案中，A是杂环基，B是杂芳基，X_1是C(R_5)，X_2是N，W是C(R_6)，并且R_1是-C(O)N(R_2)(R_3)。

[0329] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{3-8}环烷基，B是杂芳基，X_1是C(R_5)，X_2是N，W是C(R_6)，并且R_1是-S(O)$_2$N(R_2)(R_3)。

[0330] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{4-8}环烯基，B是杂芳基，X_1是C(R_5)，X_2是N，W是C(R_6)，并且R_1是-S(O)$_2$N(R_2)(R_3)。

[0331] 在式I化合物的一个实施方案中，A是6元杂芳基，B是杂芳基，X_1是C(R_5)，X_2是N，W是C(R_6)，并且R_1是-S(O)$_2$N(R_2)(R_3)。

[0332] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{2-6}炔基，B是杂芳基，X_1是C(R_5)，X_2是N，W是C(R_6)，并且R_1是-S(O)$_2$N(R_2)(R_3)。

[0333] 在式I化合物的一个实施方案中，A是芳基，B是杂芳基，X_1是C(R_5)，X_2是N，W是C(R_6)，并且R_1是-S(O)$_2$N(R_2)(R_3)。

[0334] 在式I化合物的一个实施方案中，A是杂环基，B是杂芳基，X_1是C(R_5)，X_2是N，W是C(R_6)，并且R_1是-S(O)$_2$N(R_2)(R_3)。

[0335] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{3-8}环烷基，B是杂芳基，X_1是C(R_5)，X_2是N，W是C(R_6)，并且R_1是杂芳基。

[0336] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{4-8}环烯基，B是杂芳基，X_1是C(R_5)，X_2是N，W是C(R_6)，并且R_1是杂芳基。

[0337] 在式I化合物的一个实施方案中，A是6元杂芳基，B是杂芳基，X_1是C(R_5)，X_2是N，W是C(R_6)，并且R_1是杂芳基。

[0338] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{2-6}炔基，B是杂芳基，X_1是C(R_5)，X_2是N，W是C(R_6)，并且R_1是杂芳基。

[0339] 在式I化合物的一个实施方案中，A是芳基，B是杂芳基，X_1是C(R_5)，X_2是N，W是C(R_6)，并且R_1是杂芳基。

[0340] 在式I化合物的一个实施方案中，A是杂环基，B是杂芳基，X_1是C(R_5)，X_2是N，W是C(R_6)，并且R_1是杂芳基。

[0341] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{3-8}环烷基，B是杂芳基，X_1是C(R_5)，X_2是N，W是C(R_6)，并且R_1是-N(R_2)S(O)$_2$$R_3$。

[0342] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{4-8}环烯基，B是杂芳基，X_1是C(R_5)，X_2是N，W是C(R_6)，并且R_1是-N(R_2)S(O)$_2$$R_3$。

[0343] 在式I化合物的一个实施方案中，A是6元杂芳基，B是杂芳基，X_1是C(R_5)，X_2是N，W是C(R_6)，并且R_1是-N(R_2)S(O)$_2$$R_3$。

[0344] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{2-6}炔基，B是杂芳基，X_1是C(R_5)，X_2是N，W是C(R_6)，并且R_1是-N(R_2)S(O)$_2$$R_3$。

[0345] 在式I化合物的一个实施方案中，A是芳基，B是杂芳基，X_1是C(R_5)，X_2是N，W是C(R_6)，并且R_1是-N(R_2)S(O)$_2$$R_3$。

[0346] 在式I化合物的一个实施方案中，A是杂环基，B是杂芳基，X_1是C(R_5)，X_2是N，W是C(R_6)，并且R_1是-N(R_2)S(O)$_2$$R_3$。

[0347] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{3-8}环烷基，B是杂环基，X_1是C(R_5)，X_2是N，W是C(R_6)，并且R_1是-N(R_2)C(O)R_3。

[0348] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{4-8}环烯基，B是杂环基，X_1是C(R_5)，X_2是N，W是

C(R6),并且R1是-N(R2)C(O)R3。

[0349] 在式I化合物的一个实施方案中,A是6元杂芳基,B是杂环基,X1是C(R5),X2是N,W是C(R6),并且R1是-N(R2)C(O)R3。

[0350] 在式I化合物的一个实施方案中,A是C2-6炔基,B是杂环基,X1是C(R5),X2是N,W是C(R6),并且R1是-N(R2)C(O)R3。

[0351] 在式I化合物的一个实施方案中,A是芳基,B是杂环基,X1是C(R5),X2是N,W是C(R6),并且R1是-N(R2)C(O)R3。

[0352] 在式I化合物的一个实施方案中,A是杂环基,B是杂环基,X1是C(R5),X2是N,W是C(R6),并且R1是-N(R2)C(O)R3。

[0353] 在式I化合物的一个实施方案中,A是C3-8环烷基,B是杂环基,X1是C(R5),X2是N,W是C(R6),并且R1是-C(O)N(R2)(R3)。

[0354] 在式I化合物的一个实施方案中,A是C4-8环烯基,B是杂环基,X1是C(R5),X2是N,W是C(R6),并且R1是-C(O)N(R2)(R3)。

[0355] 在式I化合物的一个实施方案中,A是6元杂芳基,B是杂环基,X1是C(R5),X2是N,W是C(R6),并且R1是-C(O)N(R2)(R3)。

[0356] 在式I化合物的一个实施方案中,A是C2-6炔基,B是杂环基,X1是C(R5),X2是N,W是C(R6),并且R1是-C(O)N(R2)(R3)。

[0357] 在式I化合物的一个实施方案中,A是芳基,B是杂环基,X1是C(R5),X2是N,W是C(R6),并且R1是-C(O)N(R2)(R3)。

[0358] 在式I化合物的一个实施方案中,A是杂环基,B是杂环基,X1是C(R5),X2是N,W是C(R6),并且R1是-C(O)N(R2)(R3)。

[0359] 在式I化合物的一个实施方案中,A是C3-8环烷基,B是任选地被一个或多个R8取代的杂芳基,X1是C(R5),X2是N,W是C(R6),并且R1是-N(R2)C(O)R3。

[0360] 在式I化合物的一个实施方案中,A是C4-8环烯基,B是任选地被一个或多个R8取代的杂芳基,X1是C(R5),X2是N,W是C(R6),并且R1是-N(R2)C(O)R3。

[0361] 在式I化合物的一个实施方案中,A是6元杂芳基,B是任选地被一个或多个R8取代的杂芳基,X1是C(R5),X2是N,W是C(R6),并且R1是-N(R2)C(O)R3。

[0362] 在式I化合物的一个实施方案中,A是C2-6炔基,B是任选地被一个或多个R8取代的杂芳基,X1是C(R5),X2是N,W是C(R6),并且R1是-N(R2)C(O)R3。

[0363] 在式I化合物的一个实施方案中,A是芳基,B是任选地被一个或多个R8取代的杂芳基,X1是C(R5),X2是N,W是C(R6),并且R1是-N(R2)C(O)R3。

[0364] 在式I化合物的一个实施方案中,A是杂环基,B是任选地被一个或多个R8取代的杂芳基,X1是C(R5),X2是N,W是C(R6),并且R1是-N(R2)C(O)R3。

[0365] 在式I化合物的一个实施方案中,A是C3-8环烷基,B是任选地被一个或多个R8取代的杂芳基,X1是C(R5),X2是N,W是C(R6),并且R1是-C(O)N(R2)(R3)。

[0366] 在式I化合物的一个实施方案中,A是C4-8环烯基,B是任选地被一个或多个R8取代的杂芳基,X1是C(R5),X2是N,W是C(R6),并且R1是-C(O)N(R2)(R3)。

[0367] 在式I化合物的一个实施方案中,A是6元杂芳基,B是任选地被一个或多个R8取代的杂芳基,X1是C(R5),X2是N,W是C(R6),并且R1是-C(O)N(R2)(R3)。

[0368] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{2-6}炔基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，X_1是C(R_5)，X_2是N，W是C(R_6)，并且R_1是-C(O)N(R_2)(R_3)。

[0369] 在式I化合物的一个实施方案中，A是芳基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，X_1是C(R_5)，X_2是N，W是C(R_6)，并且R_1是-C(O)N(R_2)(R_3)。

[0370] 在式I化合物的一个实施方案中，A是杂环基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，X_1是C(R_5)，X_2是N，W是C(R_6)，并且R_1是-C(O)N(R_2)(R_3)。

[0371] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{3-8}环烷基，B是任选地被一个或多个R_7取代的杂环基，X_1是C(R_5)，X_2是N，W是C(R_6)，并且R_1是-N(R_2)C(O)R_3。

[0372] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{4-8}环烯基，B是任选地被一个或多个R_7取代的杂环基，X_1是C(R_5)，X_2是N，W是C(R_6)，并且R_1是-N(R_2)C(O)R_3。

[0373] 在式I化合物的一个实施方案中，A是6元杂芳基，B是任选地被一个或多个R_7取代的杂环基，X_1是C(R_5)，X_2是N，W是C(R_6)，并且R_1是-N(R_2)C(O)R_3。

[0374] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{2-6}炔基，B是任选地被一个或多个R_7取代的杂环基，X_1是C(R_5)，X_2是N，W是C(R_6)，并且R_1是-N(R_2)C(O)R_3。

[0375] 在式I化合物的一个实施方案中，A是芳基，B是任选地被一个或多个R_7取代的杂环基，X_1是C(R_5)，X_2是N，W是C(R_6)，并且R_1是-N(R_2)C(O)R_3。

[0376] 在式I化合物的一个实施方案中，A是杂环基，B是任选地被一个或多个R_7取代的杂环基，X_1是C(R_5)，X_2是N，W是C(R_6)，并且R_1是-N(R_2)C(O)R_3。

[0377] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{3-8}环烷基，B是任选地被一个或多个R_7取代的杂环基，X_1是C(R_5)，X_2是N，W是C(R_6)，并且R_1是-C(O)N(R_2)(R_3)。

[0378] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{4-8}环烯基，B是任选地被一个或多个R_7取代的杂环基，X_1是C(R_5)，X_2是N，W是C(R_6)，并且R_1是-C(O)N(R_2)(R_3)。

[0379] 在式I化合物的一个实施方案中，A是6元杂芳基，B是任选地被一个或多个R_7取代的杂环基，X_1是C(R_5)，X_2是N，W是C(R_6)，并且R_1是-C(O)N(R_2)(R_3)。

[0380] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{2-6}炔基，B是任选地被一个或多个R_7取代的杂环基，X_1是C(R_5)，X_2是N，W是C(R_6)，并且R_1是-C(O)N(R_2)(R_3)。

[0381] 在式I化合物的一个实施方案中，A是芳基，B是任选地被一个或多个R_7取代的杂环基，X_1是C(R_5)，X_2是N，W是C(R_6)，并且R_1是-C(O)N(R_2)(R_3)。

[0382] 在式I化合物的一个实施方案中，A是杂环基，B是任选地被一个或多个R_7取代的杂环基，X_1是C(R_5)，X_2是N，W是C(R_6)，并且R_1是-C(O)N(R_2)(R_3)。

[0383] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{3-8}环烷基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，其中R_8是-H、-CN、氧代基、-N(R_9)C(O)R_{10}、-N(R_9)C(O)OR_{10}、-N(R_9)C(O)N(R_9)(R_{10})、-N(R_9)S(O)$_2R_{10}$、-S(O)$_2R_{10}$、C(O)R_9-N(R_9)(R_{10})、-OR_{10}、-N(R_9)C(O)R_{13}或-C(O)N(R_9)(R_{10})，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，并且R_1是-N(R_2)C(O)R_3。

[0384] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{4-8}环烯基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，其中R_8是-H、-CN、氧代基、-N(R_9)C(O)R_{10}、-N(R_9)C(O)OR_{10}、-N(R_9)C(O)N(R_9)(R_{10})、-N(R_9)S(O)$_2R_{10}$、-S(O)$_2R_{10}$、C(O)R_9-N(R_9)(R_{10})、-OR_{10}、-N(R_9)C(O)R_{13}或-C(O)N(R_9)(R_{10})，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，并且R_1是-N(R_2)C(O)R_3。

[0385] 在式I化合物的一个实施方案中，A是6元杂芳基，B是任选地被一个或多个R_8取代

的杂芳基，其中R_8是-H、-CN、氧代基、-N(R_9)C(O)R_{10}、-N(R_9)C(O)OR_{10}、-N(R_9)C(O)N(R_9)(R_{10})、-N(R_9)S(O)$_2R_{10}$、-S(O)$_2R_{10}$、C(O)R_9-N(R_9)(R_{10})、-OR_{10}、-N(R_9)C(O)R_{13}或-C(O)N(R_9)(R_{10})，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，并且R_1是-N(R_2)C(O)R_3。

[0386] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{2-6}炔基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，其中R_8是-H、-CN、氧代基、-N(R_9)C(O)R_{10}、-N(R_9)C(O)OR_{10}、-N(R_9)C(O)N(R_9)(R_{10})、-N(R_9)S(O)$_2R_{10}$、-S(O)$_2R_{10}$、C(O)R_9-N(R_9)(R_{10})、-OR_{10}、-N(R_9)C(O)R_{13}或-C(O)N(R_9)(R_{10})，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，并且R_1是-N(R_2)C(O)R_3。

[0387] 在式I化合物的一个实施方案中，A是芳基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，X_1是C(R_5)，其中R_8是-H、-CN、氧代基、-N(R_9)C(O)R_{10}、-N(R_9)C(O)OR_{10}、-N(R_9)C(O)N(R_9)(R_{10})、-N(R_9)S(O)$_2R_{10}$、-S(O)$_2R_{10}$、C(O)R_9-N(R_9)(R_{10})、-OR_{10}、-N(R_9)C(O)R_{13}或-C(O)N(R_9)(R_{10})，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，并且R_1是-N(R_2)C(O)R_3。

[0388] 在式I化合物的一个实施方案中，A是杂环基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，其中R_8是-H、-CN、氧代基、-N(R_9)C(O)R_{10}、-N(R_9)C(O)OR_{10}、-N(R_9)C(O)N(R_9)(R_{10})、-N(R_9)S(O)$_2R_{10}$、-S(O)$_2R_{10}$、C(O)R_9-N(R_9)(R_{10})、-OR_{10}、-N(R_9)C(O)R_{13}或-C(O)N(R_9)(R_{10})，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，并且R_1是-N(R_2)C(O)R_3。

[0389] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{3-8}环烷基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，其中R_8是-H、-CN、氧代基、-N(R_9)C(O)R_{10}、-N(R_9)C(O)OR_{10}、-N(R_9)C(O)N(R_9)(R_{10})、-N(R_9)S(O)$_2R_{10}$、-S(O)$_2R_{10}$、C(O)R_9-N(R_9)(R_{10})、-OR_{10}、-N(R_9)C(O)R_{13}或-C(O)N(R_9)(R_{10})，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，并且R_1是-C(O)N(R_2)(R_3)。

[0390] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{4-8}环烯基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，其中R_8是-H、-CN、氧代基、-N(R_9)C(O)R_{10}、-N(R_9)C(O)OR_{10}、-N(R_9)C(O)N(R_9)(R_{10})、-N(R_9)S(O)$_2R_{10}$、-S(O)$_2R_{10}$、C(O)R_9-N(R_9)(R_{10})、-OR_{10}、-N(R_9)C(O)R_{13}或-C(O)N(R_9)(R_{10})，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，并且R_1是-C(O)N(R_2)(R_3)。

[0391] 在式I化合物的一个实施方案中，A是6元杂芳基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，其中R_8是-H、-CN、氧代基、-N(R_9)C(O)R_{10}、-N(R_9)C(O)OR_{10}、-N(R_9)C(O)N(R_9)(R_{10})、-N(R_9)S(O)$_2R_{10}$、-S(O)$_2R_{10}$、C(O)R_9-N(R_9)(R_{10})、-OR_{10}、-N(R_9)C(O)R_{13}或-C(O)N(R_9)(R_{10})，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，并且R_1是-C(O)N(R_2)(R_3)。

[0392] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{2-6}炔基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，其中R_8是-H、-CN、氧代基、-N(R_9)C(O)R_{10}、-N(R_9)C(O)OR_{10}、-N(R_9)C(O)N(R_9)(R_{10})、-N(R_9)S(O)$_2R_{10}$、-S(O)$_2R_{10}$、C(O)R_9-N(R_9)(R_{10})、-OR_{10}、-N(R_9)C(O)R_{13}或-C(O)N(R_9)(R_{10})，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，并且R_1是-C(O)N(R_2)(R_3)。

[0393] 在式I化合物的一个实施方案中，A是芳基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，其中R_8是-H、-CN、氧代基、-N(R_9)C(O)R_{10}、-N(R_9)C(O)OR_{10}、-N(R_9)C(O)N(R_9)(R_{10})、-N(R_9)S(O)$_2R_{10}$、-S(O)$_2R_{10}$、C(O)R_9-N(R_9)(R_{10})、-OR_{10}、-N(R_9)C(O)R_{13}或-C(O)N(R_9)(R_{10})，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，并且R_1是-C(O)N(R_2)(R_3)。

[0394] 在式I化合物的一个实施方案中，A是杂环基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，其中R_8是-H、-CN、氧代基、-N(R_9)C(O)R_{10}、-N(R_9)C(O)OR_{10}、-N(R_9)C(O)N(R_9)(R_{10})、-N(R_9)S(O)$_2R_{10}$、-S(O)$_2R_{10}$、C(O)R_9-N(R_9)(R_{10})、-OR_{10}、-N(R_9)C(O)R_{13}或-C(O)N(R_9)(R_{10})，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，并且R_1是-C(O)N(R_2)(R_3)。

[0395] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{3-8}环烷基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，R_8是C_{1-6}烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R_{15}取代，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，并且R_1是-N(R_2)C(O)R_3。

[0396] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{4-8}环烯基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，R_8是C_{1-6}烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R_{15}取代，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，并且R_1是-N(R_2)C(O)R_3。

[0397] 在式I化合物的一个实施方案中，A是6元杂芳基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，R_8是C_{1-6}烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R_{15}取代，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，并且R_1是-N(R_2)C(O)R_3。

[0398] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{2-6}炔基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，R_8是C_{1-6}烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R_{15}取代，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，并且R_1是-N(R_2)C(O)R_3。

[0399] 在式I化合物的一个实施方案中，A是芳基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，X_1是C(R_5)，R_8是C_{1-6}烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R_{15}取代，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，并且R_1是-N(R_2)C(O)R_3。

[0400] 在式I化合物的一个实施方案中，A是杂环基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，R_8是C_{1-6}烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R_{15}取代，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，并且R_1是-N(R_2)C(O)R_3。

[0401] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{3-8}环烷基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，R_8是C_{1-6}烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R_{15}取代，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，并且R_1是-C(O)N(R_2)(R_3)。

[0402] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{4-8}环烯基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，R_8是C_{1-6}烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R_{15}取代，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，并且R_1是-C(O)N(R_2)(R_3)。

[0403] 在式I化合物的一个实施方案中，A是6元杂芳基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，R_8是C_{1-6}烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R_{15}取代，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，并且R_1是-C(O)N(R_2)(R_3)。

[0404] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{2-6}炔基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，R_8是C_{1-6}烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R_{15}取代，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，并且R_1是-C(O)N(R_2)(R_3)。

[0405] 在式I化合物的一个实施方案中，A是芳基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，R_8是C_{1-6}烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R_{15}取代，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，并且R_1是-C(O)N(R_2)(R_3)。

[0406] 在式I化合物的一个实施方案中，A是杂环基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，R_8是C_{1-6}烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R_{15}取代，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，并且R_1是-C(O)N(R_2)(R_3)。

[0407] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{3-8}环烷基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，其中R_8是-H、-CN、氧代基、-N(R_9)C(O)R_{10}、-N(R_9)C(O)OR_{10}、-N(R_9)C(O)N(R_9)(R_{10})、-N(R_9)S(O)$_2R_{10}$、-S(O)$_2R_{10}$、C(O)R_9-N(R_9)(R_{10})、-OR_{10}、-N(R_9)C(O)R_{13}或-C(O)N(R_9)

(R_{10})，X_1是$C(R_5)$，X_2是N，W是$C(R_6)$，并且R_1是$-N(R_2)C(O)R_3$。

[0408] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{4-8}环烯基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，其中R_8是-H、-CN、氧代基、$-N(R_9)C(O)R_{10}$、$-N(R_9)C(O)OR_{10}$、$-N(R_9)C(O)N(R_9)(R_{10})$、$-N(R_9)S(O)_2R_{10}$、$-S(O)_2R_{10}$、$C(O)R_9-N(R_9)(R_{10})$、$-OR_{10}$、$-N(R_9)C(O)R_{13}$或$-C(O)N(R_9)(R_{10})$，$X_1$是$C(R_5)$，$X_2$是N，W是$C(R_6)$，并且$R_1$是$-N(R_2)C(O)R_3$。

[0409] 在式I化合物的一个实施方案中，A是6元杂芳基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，其中R_8是-H、-CN、氧代基、$-N(R_9)C(O)R_{10}$、$-N(R_9)C(O)OR_{10}$、$-N(R_9)C(O)N(R_9)(R_{10})$、$-N(R_9)S(O)_2R_{10}$、$-S(O)_2R_{10}$、$C(O)R_9-N(R_9)(R_{10})$、$-OR_{10}$、$-N(R_9)C(O)R_{13}$或$-C(O)N(R_9)(R_{10})$，$X_1$是$C(R_5)$，$X_2$是N，W是$C(R_6)$，并且$R_1$是$-N(R_2)C(O)R_3$。

[0410] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{2-6}炔基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，其中R_8是-H、-CN、氧代基、$-N(R_9)C(O)R_{10}$、$-N(R_9)C(O)OR_{10}$、$-N(R_9)C(O)N(R_9)(R_{10})$、$-N(R_9)S(O)_2R_{10}$、$-S(O)_2R_{10}$、$C(O)R_9-N(R_9)(R_{10})$、$-OR_{10}$、$-N(R_9)C(O)R_{13}$或$-C(O)N(R_9)(R_{10})$，$X_1$是$C(R_5)$，$X_2$是N，W是$C(R_6)$，并且$R_1$是$-N(R_2)C(O)R_3$。

[0411] 在式I化合物的一个实施方案中，A是芳基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，X_1是$C(R_5)$，其中R_8是-H、-CN、氧代基、$-N(R_9)C(O)R_{10}$、$-N(R_9)C(O)OR_{10}$、$-N(R_9)C(O)N(R_9)(R_{10})$、$-N(R_9)S(O)_2R_{10}$、$-S(O)_2R_{10}$、$C(O)R_9-N(R_9)(R_{10})$、$-OR_{10}$、$-N(R_9)C(O)R_{13}$或$-C(O)N(R_9)(R_{10})$，$X_2$是N，W是$C(R_6)$，并且$R_1$是$-N(R_2)C(O)R_3$。

[0412] 在式I化合物的一个实施方案中，A是杂环基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，其中R_8是-H、-CN、氧代基、$-N(R_9)C(O)R_{10}$、$-N(R_9)C(O)OR_{10}$、$-N(R_9)C(O)N(R_9)(R_{10})$、$-N(R_9)S(O)_2R_{10}$、$-S(O)_2R_{10}$、$C(O)R_9-N(R_9)(R_{10})$、$-OR_{10}$、$-N(R_9)C(O)R_{13}$或$-C(O)N(R_9)(R_{10})$，$X_1$是$C(R_5)$，$X_2$是N，W是$C(R_6)$，并且$R_1$是$-N(R_2)C(O)R_3$。

[0413] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{3-8}环烷基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，其中R_8是-H、-CN、氧代基、$-N(R_9)C(O)R_{10}$、$-N(R_9)C(O)OR_{10}$、$-N(R_9)C(O)N(R_9)(R_{10})$、$-N(R_9)S(O)_2R_{10}$、$-S(O)_2R_{10}$、$C(O)R_9-N(R_9)(R_{10})$、$-OR_{10}$、$-N(R_9)C(O)R_{13}$或$-C(O)N(R_9)(R_{10})$，$X_1$是$C(R_5)$，$X_2$是N，W是$C(R_6)$，并且$R_1$是$-C(O)N(R_2)(R_3)$。

[0414] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{4-8}环烯基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，其中R_8是-H、-CN、氧代基、$-N(R_9)C(O)R_{10}$、$-N(R_9)C(O)OR_{10}$、$-N(R_9)C(O)N(R_9)(R_{10})$、$-N(R_9)S(O)_2R_{10}$、$-S(O)_2R_{10}$、$C(O)R_9-N(R_9)(R_{10})$、$-OR_{10}$、$-N(R_9)C(O)R_{13}$或$-C(O)N(R_9)(R_{10})$，$X_1$是$C(R_5)$，$X_2$是N，W是$C(R_6)$，并且$R_1$是$-C(O)N(R_2)(R_3)$。

[0415] 在式I化合物的一个实施方案中，A是6元杂芳基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，其中R_8是-H、-CN、氧代基、$-N(R_9)C(O)R_{10}$、$-N(R_9)C(O)OR_{10}$、$-N(R_9)C(O)N(R_9)(R_{10})$、$-N(R_9)S(O)_2R_{10}$、$-S(O)_2R_{10}$、$C(O)R_9-N(R_9)(R_{10})$、$-OR_{10}$、$-N(R_9)C(O)R_{13}$或$-C(O)N(R_9)(R_{10})$，$X_1$是$C(R_5)$，$X_2$是N，W是$C(R_6)$，并且$R_1$是$-C(O)N(R_2)(R_3)$。

[0416] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{2-6}炔基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，其中R_8是-H、-CN、氧代基、$-N(R_9)C(O)R_{10}$、$-N(R_9)C(O)OR_{10}$、$-N(R_9)C(O)N(R_9)(R_{10})$、$-N(R_9)S(O)_2R_{10}$、$-S(O)_2R_{10}$、$C(O)R_9-N(R_9)(R_{10})$、$-OR_{10}$、$-N(R_9)C(O)R_{13}$或$-C(O)N(R_9)(R_{10})$，$X_1$是$C(R_5)$，$X_2$是N，W是$C(R_6)$，并且$R_1$是$-C(O)N(R_2)(R_3)$。

[0417] 在式I化合物的一个实施方案中，A是芳基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，其中R_8是-H、-CN、氧代基、$-N(R_9)C(O)R_{10}$、$-N(R_9)C(O)OR_{10}$、$-N(R_9)C(O)N(R_9)(R_{10})$、$-N(R_9)$

$S(O)_2R_{10}$、$-S(O)_2R_{10}$、$C(O)R_9$-$N(R_9)(R_{10})$、$-OR_{10}$、$-N(R_9)C(O)R_{13}$或$-C(O)N(R_9)(R_{10})$，X_1是$C(R_5)$，X_2是N，W是$C(R_6)$，并且R_1是$-C(O)N(R_2)(R_3)$。

[0418] 在式I化合物的一个实施方案中，A是杂环基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，其中R_8是-H、-CN、氧代基、$-N(R_9)C(O)R_{10}$、$-N(R_9)C(O)OR_{10}$、$-N(R_9)C(O)N(R_9)(R_{10})$、$-N(R_9)S(O)_2R_{10}$、$-S(O)_2R_{10}$、$C(O)R_9$-$N(R_9)(R_{10})$、$-OR_{10}$、$-N(R_9)C(O)R_{13}$或$-C(O)N(R_9)(R_{10})$，$X_1$是$C(R_5)$，$X_2$是N，W是$C(R_6)$，并且$R_1$是$-C(O)N(R_2)(R_3)$。

[0419] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{3-8}环烷基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，R_8是C_{1-6}烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R_{15}取代，X_1是$C(R_5)$，X_2是N，W是$C(R_6)$，并且R_1是$-N(R_2)C(O)R_3$。

[0420] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{4-8}环烯基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，R_8是C_{1-6}烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R_{15}取代，X_1是$C(R_5)$，X_2是N，W是$C(R_6)$，并且R_1是$-N(R_2)C(O)R_3$。

[0421] 在式I化合物的一个实施方案中，A是6元杂芳基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，R_8是C_{1-6}烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R_{15}取代，X_1是$C(R_5)$，X_2是N，W是$C(R_6)$，并且R_1是$-N(R_2)C(O)R_3$。

[0422] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{2-6}炔基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，R_8是C_{1-6}烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R_{15}取代，X_1是$C(R_5)$，X_2是N，W是$C(R_6)$，并且R_1是$-N(R_2)C(O)R_3$。

[0423] 在式I化合物的一个实施方案中，A是芳基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，X_1是$C(R_5)$，R_8是C_{1-6}烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R_{15}取代，X_2是N，W是$C(R_6)$，并且R_1是$-N(R_2)C(O)R_3$。

[0424] 在式I化合物的一个实施方案中，A是杂环基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，R_8是C_{1-6}烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R_{15}取代，X_1是$C(R_5)$，X_2是N，W是$C(R_6)$，并且R_1是$-N(R_2)C(O)R_3$。

[0425] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{3-8}环烷基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，R_8是C_{1-6}烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R_{15}取代，X_1是$C(R_5)$，X_2是N，W是$C(R_6)$，并且R_1是$-C(O)N(R_2)(R_3)$。

[0426] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{4-8}环烯基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，R_8是C_{1-6}烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R_{15}取代，X_1是$C(R_5)$，X_2是N，W是$C(R_6)$，并且R_1是$-C(O)N(R_2)(R_3)$。

[0427] 在式I化合物的一个实施方案中，A是6元杂芳基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，R_8是C_{1-6}烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R_{15}取代，X_1是$C(R_5)$，X_2是N，W是$C(R_6)$，并且R_1是$-C(O)N(R_2)(R_3)$。

[0428] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{2-6}炔基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，R_8是C_{1-6}烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R_{15}取代，X_1是$C(R_5)$，X_2是N，W是$C(R_6)$，并且R_1是$-C(O)N(R_2)(R_3)$。

[0429] 在式I化合物的一个实施方案中，A是芳基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，R_8是C_{1-6}烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R_{15}取代，X_1是$C(R_5)$，X_2是N，W是$C(R_6)$，并且R_1是$-C(O)N(R_2)(R_3)$。

[0430] 在式I化合物的一个实施方案中，A是杂环基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，R_8是C_{1-6}烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R_{15}取代，X_1是C(R_5)，X_2是N，W是C(R_6)，并且R_1是-C(O)N(R_2)(R_3)。

[0431] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{3-8}环烷基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，R_8是C_{1-6}烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R_{15}取代，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，R_1是-N(R_2)C(O)R_3，并且R_{15}是H、卤素、氧代基、-OH、-NH_2、-NO_2、-C(O)N(R_{21})(R_{23})、-$(CH_2)_0$-C(O)R_{23}、-OC(O)R_{23}、-C(O)OR_{23}、-SO_2R_{23}或-N(R_{23})C(O)-Ar-N(R_{23})C(O)-G。

[0432] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{4-8}环烯基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，R_8是C_{1-6}烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R_{15}取代，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，R_1是-N(R_2)C(O)R_3，并且R_{15}是H、卤素、氧代基、-OH、-NH_2、-NO_2、-C(O)N(R_{21})(R_{23})、-$(CH_2)_0$-C(O)R_{23}、-OC(O)R_{23}、-C(O)OR_{23}、-SO_2R_{23}或-N(R_{23})C(O)-Ar-N(R_{23})C(O)-G。

[0433] 在式I化合物的一个实施方案中，A是6元杂芳基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，R_8是C_{1-6}烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R_{15}取代，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，R_1是-N(R_2)C(O)R_3，并且R_{15}是H、卤素、氧代基、-OH、-NH_2、-NO_2、-C(O)N(R_{21})(R_{23})、-$(CH_2)_0$-C(O)R_{23}、-OC(O)R_{23}、-C(O)OR_{23}、-SO_2R_{23}或-N(R_{23})C(O)-Ar-N(R_{23})C(O)-G。

[0434] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{2-6}炔基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，R_8是C_{1-6}烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R_{15}取代，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，R_1是-N(R_2)C(O)R_3，并且R_{15}是H、卤素、氧代基、-OH、-NH_2、-NO_2、-C(O)N(R_{21})(R_{23})、-$(CH_2)_0$-C(O)R_{23}、-OC(O)R_{23}、-C(O)OR_{23}、-SO_2R_{23}或-N(R_{23})C(O)-Ar-N(R_{23})C(O)-G。

[0435] 在式I化合物的一个实施方案中，A是芳基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，X_1是C(R_5)，R_8是C_{1-6}烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R_{15}取代，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，R_1是-N(R_2)C(O)R_3，并且R_{15}是H、卤素、氧代基、-O H、-NH_2、-NO_2、-C(O)N(R_{21})(R_{23})、-$(CH_2)_0$-C(O)R_{23}、-OC(O)R_{23}、-C(O)OR_{23}、-SO_2R_{23}或-N(R_{23})C(O)-Ar-N(R_{23})C(O)-G。

[0436] 在式I化合物的一个实施方案中，A是杂环基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，R_8是C_{1-6}烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R_{15}取代，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，R_1是-N(R_2)C(O)R_3，并且R_{15}是H、卤素、氧代基、-OH、-NH_2、-NO_2、-C(O)N(R_{21})(R_{23})、-$(CH_2)_0$-C(O)R_{23}、-OC(O)R_{23}、-C(O)OR_{23}、-SO_2R_{23}或-N(R_{23})C(O)-Ar-N(R_{23})C(O)-G。

[0437] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{3-8}环烷基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，R_8是C_{1-6}烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R_{15}取代，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，R_1是-N(R_2)C(O)R_3，并且R_{15}是H、卤素、氧代基、-OH、-NH_2、-NO_2、-C(O)N(R_{21})(R_{23})、-$(CH_2)_0$-C(O)R_{23}、-OC(O)R_{23}、-C(O)OR_{23}、-SO_2R_{23}或-N(R_{23})C(O)-Ar-N(R_{23})C(O)-G。

[0438] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{4-8}环烯基，B是任选地被一个或多个R_8取代

的杂芳基，R_8是C_{1-6}烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R_{15}取代，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，R_1是-N(R_2)C(O)R_3，并且R_{15}是H、卤素、氧代基、-OH、-NH_2、-NO_2、-C(O)N(R_{21})(R_{23})、-$(CH_2)_0$-C(O)R_{23}、-OC(O)R_{23}、-C(O)OR_{23}、-SO_2R_{23}或-N(R_{23})C(O)-Ar-N(R_{23})C(O)-G。

[0439] 在式I化合物的一个实施方案中，A是6元杂芳基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，R_8是C_{1-6}烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R_{15}取代，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，R_1是-N(R_2)C(O)R_3，并且R_{15}是H、卤素、氧代基、-OH、-NH_2、-NO_2、-C(O)N(R_{21})(R_{23})、-$(CH_2)_0$-C(O)R_{23}、-OC(O)R_{23}、-C(O)OR_{23}、-SO_2R_{23}或-N(R_{23})C(O)-Ar-N(R_{23})C(O)-G。

[0440] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{2-6}炔基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，R_8是C_{1-6}烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R_{15}取代，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，R_1是-N(R_2)C(O)R_3，并且R_{15}是H、卤素、氧代基、-OH、-NH_2、-NO_2、-C(O)N(R_{21})(R_{23})、-$(CH_2)_0$-C(O)R_{23}、-OC(O)R_{23}、-C(O)OR_{23}、-SO_2R_{23}或-N(R_{23})C(O)-Ar-N(R_{23})C(O)-G。

[0441] 在式I化合物的一个实施方案中，A是芳基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，R_8是C_{1-6}烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R_{15}取代，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，R_1是-N(R_2)C(O)R_3，并且R_{15}是H、卤素、氧代基、-O H、-NH_2、-NO_2、-C(O)N(R_{21})(R_{23})、-$(CH_2)_0$-C(O)R_{23}、-OC(O)R_{23}、-C(O)OR_{23}、-SO_2R_{23}或-N(R_{23})C(O)-Ar-N(R_{23})C(O)-G。

[0442] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{3-8}环烷基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，R_8是C_{1-6}烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R_{15}取代，X_1是C(R_5)，X_2是N，W是C(R_6)，R_1是-N(R_2)C(O)R_3，并且R_{15}是H、卤素、氧代基、-OH、-NH_2、-NO_2、-C(O)N(R_{21})(R_{23})、-$(CH_2)_0$-C(O)R_{23}、-OC(O)R_{23}、-C(O)OR_{23}、-SO_2R_{23}或-N(R_{23})C(O)-Ar-N(R_{23})C(O)-G。

[0443] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{4-8}环烯基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，R_8是C_{1-6}烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R_{15}取代，X_1是C(R_5)，X_2是N，W是C(R_6)，R_1是-N(R_2)C(O)R_3，并且R_{15}是H、卤素、氧代基、-OH、-NH_2、-NO_2、-C(O)N(R_{21})(R_{23})、-$(CH_2)_0$-C(O)R_{23}、-OC(O)R_{23}、-C(O)OR_{23}、-SO_2R_{23}或-N(R_{23})C(O)-Ar-N(R_{23})C(O)-G。

[0444] 在式I化合物的一个实施方案中，A是6元杂芳基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，R_8是C_{1-6}烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R_{15}取代，X_1是C(R_5)，X_2是N，W是C(R_6)，R_1是-N(R_2)C(O)R_3，并且R_{15}是H、卤素、氧代基、-OH、-NH_2、-NO_2、-C(O)N(R_{21})(R_{23})、-$(CH_2)_0$-C(O)R_{23}、-OC(O)R_{23}、-C(O)OR_{23}、-SO_2R_{23}或-N(R_{23})C(O)-Ar-N(R_{23})C(O)-G。

[0445] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{2-6}炔基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，R_8是C_{1-6}烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R_{15}取代，X_1是C(R_5)，X_2是N，W是C(R_6)，R_1是-N(R_2)C(O)R_3，并且R_{15}是H、卤素、氧代基、-O H、-NH_2、-NO_2、-C(O)N(R_{21})(R_{23})、-$(CH_2)_0$-C(O)R_{23}、-OC(O)R_{23}、-C(O)OR_{23}、-SO_2R_{23}或-N(R_{23})C(O)-Ar-N(R_{23})C(O)-G。

[0446] 在式I化合物的一个实施方案中，A是芳基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，X_1是C(R_5)，R_8是C_{1-6}烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R_{15}取代，X_2是N，W是C(R_6)，R_1是-N(R_2)C(O)R_3，并且R_{15}是H、卤素、氧代基、-OH、$-NH_2$、$-NO_2$、-C(O)N(R_{21})(R_{23})、$-(CH_2)_0$-C(O)R_{23}、-OC(O)R_{23}、-C(O)OR_{23}、$-SO_2R_{23}$或-N(R_{23})C(O)-Ar-N(R_{23})C(O)-G。

[0447] 在式I化合物的一个实施方案中，A是杂环基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，R_8是C_{1-6}烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R_{15}取代，X_1是C(R_5)，X_2是N，W是C(R_6)，R_1是-N(R_2)C(O)R_3，并且R_{15}是H、卤素、氧代基、-OH、$-NH_2$、$-NO_2$、-C(O)N(R_{21})(R_{23})、$-(CH_2)_0$-C(O)R_{23}、-OC(O)R_{23}、-C(O)OR_{23}、$-SO_2R_{23}$或-N(R_{23})C(O)-Ar-N(R_{23})C(O)-G。

[0448] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{3-8}环烷基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，R_8是C_{1-6}烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R_{15}取代，X_1是C(R_5)，X_2是N，W是C(R_6)，R_1是-N(R_2)C(O)R_3，并且R_{15}是H、卤素、氧代基、-OH、$-NH_2$、$-NO_2$、-C(O)N(R_{21})(R_{23})、$-(CH_2)_0$-C(O)R_{23}、-OC(O)R_{23}、-C(O)OR_{23}、$-SO_2R_{23}$或-N(R_{23})C(O)-Ar-N(R_{23})C(O)-G。

[0449] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{4-8}环烯基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，R_8是C_{1-6}烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R_{15}取代，X_1是C(R_5)，X_2是N，W是C(R_6)，R_1是-N(R_2)C(O)R_3，并且R_{15}是H、卤素、氧代基、-OH、$-NH_2$、$-NO_2$、-C(O)N(R_{21})(R_{23})、$-(CH_2)_0$-C(O)R_{23}、-OC(O)R_{23}、-C(O)OR_{23}、$-SO_2R_{23}$或-N(R_{23})C(O)-Ar-N(R_{23})C(O)-G。

[0450] 在式I化合物的一个实施方案中，A是6元杂芳基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，R_8是C_{1-6}烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R_{15}取代，X_1是C(R_5)，X_2是N，W是C(R_6)，R_1是-N(R_2)C(O)R_3，并且R_{15}是H、卤素、氧代基、-OH、$-NH_2$、$-NO_2$、-C(O)N(R_{21})(R_{23})、$-(CH_2)_0$-C(O)R_{23}、-OC(O)R_{23}、-C(O)OR_{23}、$-SO_2R_{23}$或-N(R_{23})C(O)-Ar-N(R_{23})C(O)-G。

[0451] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{2-6}炔基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，R_8是C_{1-6}烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R_{15}取代，X_1是C(R_5)，X_2是N，W是C(R_6)，R_1是-N(R_2)C(O)R_3，并且R_{15}是H、卤素、氧代基、-OH、$-NH_2$、$-NO_2$、-C(O)N(R_{21})(R_{23})、$-(CH_2)_0$-C(O)R_{23}、-OC(O)R_{23}、-C(O)OR_{23}、$-SO_2R_{23}$或-N(R_{23})C(O)-Ar-N(R_{23})C(O)-G。

[0452] 在式I化合物的一个实施方案中，A是芳基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，R_8是C_{1-6}烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R_{15}取代，X_1是C(R_5)，X_2是N，W是C(R_6)，R_1是-N(R_2)C(O)R_3，并且R_{15}是H、卤素、氧代基、-OH、$-NH_2$、$-NO_2$、-C(O)N(R_{21})(R_{23})、$-(CH_2)_0$-C(O)R_{23}、-OC(O)R_{23}、-C(O)OR_{23}、$-SO_2R_{23}$或-N(R_{23})C(O)-Ar-N(R_{23})C(O)-G。

[0453] 在式I化合物的一个实施方案中，A是杂环基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，R_8是C_{1-6}烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R_{15}取代，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，R_1是-N(R_2)C(O)R_3，并且R_{15}是C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-8}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、杂

芳基或芳基任选地被一个或多个R_{23}取代。

[0454] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{3-8}环烷基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，R_8是C_{1-6}烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R_{15}取代，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，R_1是-N(R_2)C(O)R_3，并且R_{15}是C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-8}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、杂芳基或芳基任选地被一个或多个R_{23}取代。

[0455] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{4-8}环烯基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，R_8是C_{1-6}烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R_{15}取代，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，R_1是-N(R_2)C(O)R_3，并且R_{15}是C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-8}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、杂芳基或芳基任选地被一个或多个R_{23}取代。

[0456] 在式I化合物的一个实施方案中，A是6元杂芳基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，R_8是C_{1-6}烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R_{15}取代，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，R_1是-N(R_2)C(O)R_3，并且R_{15}是C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-8}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、杂芳基或芳基任选地被一个或多个R_{23}取代。

[0457] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{2-6}炔基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，R_8是C_{1-6}烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R_{15}取代，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，R_1是-N(R_2)C(O)R_3，并且R_{15}是C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-8}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、杂芳基或芳基任选地被一个或多个R_{23}取代。

[0458] 在式I化合物的一个实施方案中，A是芳基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，X_1是C(R_5)，R_8是C_{1-6}烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R_{15}取代，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，R_1是-N(R_2)C(O)R_3，并且R_{15}是C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-8}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、杂芳基或芳基任选地被一个或多个R_{23}取代。

[0459] 在式I化合物的一个实施方案中，A是杂环基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，R_8是C_{1-6}烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R_{15}取代，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，R_1是-N(R_2)C(O)R_3，并且R_{15}是C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-8}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、杂芳基或芳基任选地被一个或多个R_{23}取代。

[0460] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{3-8}环烷基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，R_8是C_{1-6}烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R_{15}取代，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，R_1是-N(R_2)C(O)R_3，并且R_{15}是C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-8}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、杂芳基或芳基任选地被一个或多个R_{23}取代。

[0461] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{4-8}环烯基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，R_8是C_{1-6}烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R_{15}取代，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，R_1是-N(R_2)C(O)R_3，并且R_{15}是C_{1-6}

烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-8}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、杂芳基或芳基任选地被一个或多个R_{23}取代。

[0462] 在式I化合物的一个实施方案中，A是6元杂芳基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，R_8是C_{1-6}烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R_{15}取代，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，R_1是-N(R_2)C(O)R_3，并且R_{15}是C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-8}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、杂芳基或芳基任选地被一个或多个R_{23}取代。

[0463] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{2-6}炔基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，R_8是C_{1-6}烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R_{15}取代，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，R_1是-N(R_2)C(O)R_3，并且R_{15}是C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-8}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、杂芳基或芳基任选地被一个或多个R_{23}取代。

[0464] 在式I化合物的一个实施方案中，A是芳基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，R_8是C_{1-6}烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R_{15}取代，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，R_1是-N(R_2)C(O)R_3，并且R_{15}是C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-8}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、杂芳基或芳基任选地被一个或多个R_{23}取代。

[0465] 在式I化合物的一个实施方案中，A是杂环基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，R_8是C_{1-6}烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R_{15}取代，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，R_1是-N(R_2)C(O)R_3，并且R_{15}是C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-8}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、杂芳基或芳基任选地被一个或多个R_{23}取代。

[0466] 在式I化合物的一个实施方案中，A是杂环基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，R_8是C_{1-6}烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R_{15}取代，X_1是C(R_5)，X_2是N，W是C(R_6)，R_1是-N(R_2)C(O)R_3，并且R_{15}是C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-8}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、杂芳基或芳基任选地被一个或多个R_{23}取代。

[0467] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{3-8}环烷基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，R_8是C_{1-6}烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R_{15}取代，X_1是C(R_5)，X_2是N，W是C(R_6)，R_1是-N(R_2)C(O)R_3，并且R_{15}是C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-8}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、杂芳基或芳基任选地被一个或多个R_{23}取代。

[0468] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{4-8}环烯基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，R_8是C_{1-6}烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R_{15}取代，X_1是C(R_5)，X_2是N，W是C(R_6)，R_1是-N(R_2)C(O)R_3，并且R_{15}是C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-8}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、杂芳基或芳基任选地被一个或多个R_{23}取代。

[0469] 在式I化合物的一个实施方案中，A是6元杂芳基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，R_8是C_{1-6}烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选

地被一个或多个R_{15}取代，X_1是C(R_5)，X_2是N，W是C(R_6)，R_1是-N(R_2)C(O)R_3，并且R_{15}是C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-8}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、杂芳基或芳基任选地被一个或多个R_{23}取代。

[0470] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{2-6}炔基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，R_8是C_{1-6}烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R_{15}取代，X_1是C(R_5)，X_2是N，W是C(R_6)，R_1是-N(R_2)C(O)R_3，并且R_{15}是C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-8}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、杂芳基或芳基任选地被一个或多个R_{23}取代。

[0471] 在式I化合物的一个实施方案中，A是芳基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，X_1是C(R_5)，R_8是C_{1-6}烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R_{15}取代，X_2是N，W是C(R_6)，R_1是-N(R_2)C(O)R_3，并且R_{15}是C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-8}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、杂芳基或芳基任选地被一个或多个R_{23}取代。

[0472] 在式I化合物的一个实施方案中，A是杂环基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，R_8是C_{1-6}烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R_{15}取代，X_1是C(R_5)，X_2是N，W是C(R_6)，R_1是-N(R_2)C(O)R_3，并且R_{15}是C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-8}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、杂芳基或芳基任选地被一个或多个R_{23}取代。

[0473] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{3-8}环烷基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，R_8是C_{1-6}烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R_{15}取代，X_1是C(R_5)，X_2是N，W是C(R_6)，R_1是-N(R_2)C(O)R_3，并且R_{15}是C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-8}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、杂芳基或芳基任选地被一个或多个R_{23}取代。

[0474] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{4-8}环烯基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，R_8是C_{1-6}烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R_{15}取代，X_1是C(R_5)，X_2是N，W是C(R_6)，R_1是-N(R_2)C(O)R_3，并且R_{15}是C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-8}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、杂芳基或芳基任选地被一个或多个R_{23}取代。

[0475] 在式I化合物的一个实施方案中，A是6元杂芳基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，R_8是C_{1-6}烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R_{15}取代，X_1是C(R_5)，X_2是N，W是C(R_6)，R_1是-N(R_2)C(O)R_3，并且R_{15}是C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-8}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、杂芳基或芳基任选地被一个或多个R_{23}取代。

[0476] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{2-6}炔基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，R_8是C_{1-6}烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R_{15}取代，X_1是C(R_5)，X_2是N，W是C(R_6)，R_1是-N(R_2)C(O)R_3，并且R_{15}是C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-8}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、杂芳基或芳基任选地被一个或多个R_{23}取代。

[0477] 在式I化合物的一个实施方案中，A是芳基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳

基，R_8是C_{1-6}烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R_{15}取代，X_1是C(R_5)，X_2是N，W是C(R_6)，R_1是-N(R_2)C(O)R_3，并且R_{15}是C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-8}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、杂芳基或芳基任选地被一个或多个R_{23}取代。

[0478] 在式I化合物的一个实施方案中，A是杂环基，B是任选地被一个或多个R_8取代的杂芳基，R_8是C_{1-6}烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R_{15}取代，X_1是C(R_5)，X_2是N，W是C(R_6)，R_1是-N(R_2)C(O)R_3，并且R_{15}是C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-8}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、杂芳基或芳基任选地被一个或多个R_{23}取代。

[0479] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{3-8}环烷基，B是任选地被两个或更多个R_8取代的杂芳基，其中两个R_8基团与它们所连接的原子一起形成C_{3-6}环烷基、C_{5-6}螺环烷基、螺杂环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述环烷基、螺环烷基、螺杂环烷基或杂环基任选地被一个或多个R_{15}取代，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，并且R_1是-N(R_2)C(O)R_3。

[0480] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{4-8}环烯基，B是任选地被两个或更多个R_8取代的杂芳基，其中两个R_8基团与它们所连接的原子一起形成C_{3-6}环烷基、C_{5-6}螺环烷基、螺杂环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述环烷基、螺环烷基、螺杂环烷基或杂环基任选地被一个或多个R_{15}取代，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，并且R_1是-N(R_2)C(O)R_3。

[0481] 在式I化合物的一个实施方案中，A是6元杂芳基，B是任选地被两个或更多个R_8取代的杂芳基，其中两个R_8基团与它们所连接的原子一起形成C_{3-6}环烷基、C_{5-6}螺环烷基、螺杂环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述环烷基、螺环烷基、螺杂环烷基或杂环基任选地被一个或多个R_{15}取代，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，并且R_1是-N(R_2)C(O)R_3。

[0482] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{2-6}炔基，B是任选地被两个或更多个R_8取代的杂芳基，其中两个R_8基团与它们所连接的原子一起形成C_{3-6}环烷基、C_{5-6}螺环烷基、螺杂环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述环烷基、螺环烷基、螺杂环烷基或杂环基任选地被一个或多个R_{15}取代，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，并且R_1是-N(R_2)C(O)R_3。

[0483] 在式I化合物的一个实施方案中，A是芳基，B是任选地被两个或更多个R_8取代的杂芳基，其中两个R_8基团与它们所连接的原子一起形成C_{3-6}环烷基、C_{5-6}螺环烷基、螺杂环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述环烷基、螺环烷基、螺杂环烷基或杂环基任选地被一个或多个R_{15}取代，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，并且R_1是-N(R_2)C(O)R_3。

[0484] 在式I化合物的一个实施方案中，A是杂环基，B是任选地被两个或更多个R_8取代的杂芳基，其中两个R_8基团与它们所连接的原子一起形成C_{3-6}环烷基、C_{5-6}螺环烷基、螺杂环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述环烷基、螺环烷基、螺杂环烷基或杂环基任选地被一个或多个R_{15}取代，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，并且R_1是-N(R_2)C(O)R_3。

[0485] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{3-8}环烷基，B是任选地被两个或更多个R_8取代的杂芳基，其中两个R_8基团与它们所连接的原子一起形成C_{3-6}环烷基、C_{5-6}螺环烷基、螺杂环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述环烷基、螺环烷基、螺杂环烷基或杂环基任选地被一个或多个R_{15}取代，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，并且R_1是-C(O)N(R_2)(R_3)。

[0486] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{4-8}环烯基，B是任选地被两个或更多个R_8取代的杂芳基，其中两个R_8基团与它们所连接的原子一起形成C_{3-6}环烷基、C_{5-6}螺环烷基、螺杂

环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述环烷基、螺环烷基、螺杂环烷基或杂环基任选地被一个或多个R_{15}取代，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，并且R_1是-C(O)N(R_2)(R_3)。

[0487] 在式I化合物的一个实施方案中，A是6元杂芳基，B是任选地被两个或更多个R_8取代的杂芳基，其中两个R_8基团与它们所连接的原子一起形成C_{3-6}环烷基、C_{5-6}螺环烷基、螺杂环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述环烷基、螺环烷基、螺杂环烷基或杂环基任选地被一个或多个R_{15}取代，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，并且R_1是-C(O)N(R_2)(R_3)。

[0488] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{2-6}炔基，B是任选地被两个或更多个R_8取代的杂芳基，其中两个R_8基团与它们所连接的原子一起形成C_{3-6}环烷基、C_{5-6}螺环烷基、螺杂环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述环烷基、螺环烷基、螺杂环烷基或杂环基任选地被一个或多个R_{15}取代，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，并且R_1是-C(O)N(R_2)(R_3)。

[0489] 在式I化合物的一个实施方案中，A是芳基，B是任选地被两个或更多个R_8取代的杂芳基，其中两个R_8基团与它们所连接的原子一起形成C_{3-6}环烷基、C_{5-6}螺环烷基、螺杂环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述环烷基、螺环烷基、螺杂环烷基或杂环基任选地被一个或多个R_{15}取代，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，并且R_1是-C(O)N(R_2)(R_3)。

[0490] 在式I化合物的一个实施方案中，A是杂环基，B是任选地被两个或更多个R_8取代的杂芳基，其中两个R_8基团与它们所连接的原子一起形成C_{3-6}环烷基、C_{5-6}螺环烷基、螺杂环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述环烷基、螺环烷基、螺杂环烷基或杂环基任选地被一个或多个R_{15}取代，X_1是C(R_5)，X_2是C(R_5)，W是C(R_6)，并且R_1是-C(O)N(R_2)(R_3)。

[0491] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{3-8}环烷基，B是任选地被两个或更多个R_8取代的杂芳基，其中两个R_8基团与它们所连接的原子一起形成C_{3-6}环烷基、C_{5-6}螺环烷基、螺杂环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述环烷基、螺环烷基、螺杂环烷基或杂环基任选地被一个或多个R_{15}取代，X_1是C(R_5)，X_2是N，W是C(R_6)，并且R_1是-N(R_2)C(O)R_3。

[0492] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{4-8}环烯基，B是任选地被两个或更多个R_8取代的杂芳基，其中两个R_8基团与它们所连接的原子一起形成C_{3-6}环烷基、C_{5-6}螺环烷基、螺杂环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述环烷基、螺环烷基、螺杂环烷基或杂环基任选地被一个或多个R_{15}取代，X_1是C(R_5)，X_2是N，W是C(R_6)，并且R_1是-N(R_2)C(O)R_3。

[0493] 在式I化合物的一个实施方案中，A是6元杂芳基，B是任选地被两个或更多个R_8取代的杂芳基，其中两个R_8基团与它们所连接的原子一起形成C_{3-6}环烷基、C_{5-6}螺环烷基、螺杂环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述环烷基、螺环烷基、螺杂环烷基或杂环基任选地被一个或多个R_{15}取代，X_1是C(R_5)，X_2是N，W是C(R_6)，并且R_1是-N(R_2)C(O)R_3。

[0494] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{2-6}炔基，B是任选地被两个或更多个R_8取代的杂芳基，其中两个R_8基团与它们所连接的原子一起形成C_{3-6}环烷基、C_{5-6}螺环烷基、螺杂环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述环烷基、螺环烷基、螺杂环烷基或杂环基任选地被一个或多个R_{15}取代，X_1是C(R_5)，X_2是N，W是C(R_6)，并且R_1是-N(R_2)C(O)R_3。

[0495] 在式I化合物的一个实施方案中，A是芳基，B是任选地被两个或更多个R_8取代的杂芳基，其中两个R_8基团与它们所连接的原子一起形成C_{3-6}环烷基、C_{5-6}螺环烷基、螺杂环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述环烷基、螺环烷基、螺杂环烷基或杂环基任选地被一个或多个R_{15}取代，X_1是C(R_5)，X_2是N，W是C(R_6)，并且R_1是-N(R_2)C(O)R_3。

[0496] 在式I化合物的一个实施方案中，A是杂环基，B是任选地被两个或更多个R_8取代的

杂芳基，其中两个R_8基团与它们所连接的原子一起形成C_{3-6}环烷基、C_{5-6}螺环烷基、螺杂环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述环烷基、螺环烷基、螺杂环烷基或杂环基任选地被一个或多个R_{15}取代，X_1是C(R_5)，X_2是N，W是C(R_6)，并且R_1是-N(R_2)C(O)R_3。

[0497] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{3-8}环烷基，B是任选地被两个或更多个R_8取代的杂芳基，其中两个R_8基团与它们所连接的原子一起形成C_{3-6}环烷基、C_{5-6}螺环烷基、螺杂环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述环烷基、螺环烷基、螺杂环烷基或杂环基任选地被一个或多个R_{15}取代，X_1是C(R_5)，X_2是N，W是C(R_6)，并且R_1是-C(O)N(R_2)(R_3)。

[0498] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{4-8}环烯基，B是任选地被两个或更多个R_8取代的杂芳基，其中两个R_8基团与它们所连接的原子一起形成C_{3-6}环烷基、C_{5-6}螺环烷基、螺杂环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述环烷基、螺环烷基、螺杂环烷基或杂环基任选地被一个或多个R_{15}取代，X_1是C(R_5)，X_2是N，W是C(R_6)，并且R_1是-C(O)N(R_2)(R_3)。

[0499] 在式I化合物的一个实施方案中，A是6元杂芳基，B是任选地被两个或更多个R_8取代的杂芳基，其中两个R_8基团与它们所连接的原子一起形成C_{3-6}环烷基、C_{5-6}螺环烷基、螺杂环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述环烷基、螺环烷基、螺杂环烷基或杂环基任选地被一个或多个R_{15}取代，X_1是C(R_5)，X_2是N，W是C(R_6)，并且R_1是-C(O)N(R_2)(R_3)。

[0500] 在式I化合物的一个实施方案中，A是C_{2-6}炔基，B是任选地被两个或更多个R_8取代的杂芳基，其中两个R_8基团与它们所连接的原子一起形成C_{3-6}环烷基、C_{5-6}螺环烷基、螺杂环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述环烷基、螺环烷基、螺杂环烷基或杂环基任选地被一个或多个R_{15}取代，X_1是C(R_5)，X_2是N，W是C(R_6)，并且R_1是-C(O)N(R_2)(R_3)。

[0501] 在式I化合物的一个实施方案中，A是芳基，B是任选地被两个或更多个R_8取代的杂芳基，其中两个R_8基团与它们所连接的原子一起形成C_{3-6}环烷基、C_{5-6}螺环烷基、螺杂环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述环烷基、螺环烷基、螺杂环烷基或杂环基任选地被一个或多个R_{15}取代，X_1是C(R_5)，X_2是N，W是C(R_6)，并且R_1是-C(O)N(R_2)(R_3)。

[0502] 在式I化合物的一个实施方案中，A是杂环基，B是任选地被两个或更多个R_8取代的杂芳基，其中两个R_8基团与它们所连接的原子一起形成C_{3-6}环烷基、C_{5-6}螺环烷基、螺杂环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述环烷基、螺环烷基、螺杂环烷基或杂环基任选地被一个或多个R_{15}取代，X_1是C(R_5)，X_2是N，W是C(R_6)，并且R_1是-C(O)N(R_2)(R_3)。

[0503] 本公开的非限制性说明性化合物包括：

[0504] N,N-二甲基-4-(6-(吡啶-3-基氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

[0505] 4-(6-((5-(3-苄基-2-氧代咪唑烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

[0506] 1-(4-(6-(吡啶-3-基氨基)吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮，

[0507] N,N-二甲基-4-(6-((5-(2-氧代吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

[0508] N,N-二甲基-4-(6-((5-(N-甲基甲基磺酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

[0509] 4-(6-((5-(1-氰基环丙基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

[0510] N,N-二甲基-4-(6-((1-(甲基磺酰基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

[0511] N,N-二甲基-4-(6-((1-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

[0512] N,N-二甲基-4-(6-((5-(2-氧代基-3-(吡啶-3-基甲基)咪唑烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

[0513] 4-(5-((5-(3-苄基-2-氧代咪唑烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡嗪-2-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

[0514] N,N-二甲基-4-(5-((5-(2-氧代吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡嗪-2-基)苯甲酰胺

[0515] 氮杂环丁烷-1-基(4-(6-(吡啶-3-基氨基)吡啶-3-基)苯基)甲酮，

[0516] 4-(6-((5-(N-环丙基甲基磺酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

[0517] N,N-二甲基-4-(6-((5-(2-氧代基-3-(噻唑-4-基甲基)咪唑烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

[0518] 4-(6-((1-乙酰基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

[0519] 4-(6-((5-(3-(4-甲氧基苄基)-2-氧代咪唑烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

[0520] N,N-二甲基-4-(6-((5-(2-氧代基-3-((四氢呋喃-2-基)甲基)咪唑烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

[0521] N,N-二甲基-4-(6-((5-(N-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

[0522] N,N-二甲基-4-(6-((5-(2-氧代咪唑烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

[0523] N,N-二甲基-4-(6-((5-(N-甲基丙-2-基磺酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

[0524] N,N-二甲基-4-(6-((5-(N-甲基环丙烷磺酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

[0525] 4-(6-((5-乙酰胺基吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

[0526] 2-氟-N,N-二甲基-4-(6-((5-(2-氧代吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

[0527] N,N-二甲基-4-(6-((5-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

[0528] 3-氟-N,N-二甲基-4-(6-((5-(2-氧代吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

[0529] N,N-二甲基-4-(6-((5-(2-氧代基-2-((吡啶-3-基甲基)氨基)乙基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

[0530] (S)-4-(6-((5-(4-异丙基-2,5-二氧代咪唑烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

[0531] 2,5-二氟-N,N-二甲基-4-(6-((5-(2-氧代吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-

3-基)苯甲酰胺，

[0532] N-(呋喃-2-基甲基)-N-甲基-4-(6-(吡啶-3-基氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

[0533] N,N-二甲基-4-(6-((5-(3-氧代吗啉代)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

[0534] 4-(6-((5-(2-(二甲基氨基)-2-氧代乙基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

[0535] 4-(6-((2-甲氧基嘧啶-5-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

[0536] N,N-二甲基-4-(4-甲基-6-(吡啶-3-基氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

[0537] 4-(6-((5-(N-异丙基甲基磺酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

[0538] 4-(6-((5-(1-氨基甲酰基环丙基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

[0539] 4-(6-((5-甲氧基吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

[0540] N-乙基-N-甲基-4-(6-(吡啶-3-基氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

[0541] 5-(4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-N-(吡啶-3-基)吡啶-2-胺，

[0542] N,N-二甲基-4-(6-(嘧啶-5-基氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

[0543] 4-(6-((5-氰基吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

[0544] N-苄基-N-甲基-4-(6-(吡啶-3-基氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

[0545] N,N-二甲基-4-(6-(吡啶-3-基氨基)吡啶-3-基)苯磺酰胺，

[0546] N,N,2-三甲基-4-(6-(吡啶-3-基氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

[0547] (4-(6-(吡啶-3-基氨基)吡啶-3-基)苯基)(吡咯烷-1-基)甲酮，

[0548] N,N-二甲基-4-(6-((2-甲基嘧啶-5-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

[0549] N,N-二甲基-6'-(吡啶-3-基氨基)-[3,3'-联吡啶]-6-甲酰胺，

[0550] 4-(6-((1-苄基-6-氧代基-1,6-二氢吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

[0551] N,N-二甲基-4-(6-((2-甲基吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

[0552] N,N-二甲基-6'-(吡啶-3-基氨基)-[2,3'-联吡啶]-5-甲酰胺，

[0553] 5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-N,N-二甲基烟酰胺，

[0554] N,N-二甲基-4-(6-(吡啶-3-基氨基)吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酰胺，

[0555] N,N-二甲基-4-(6-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

[0556] N-甲基-4-(6-((5-(2-氧代吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

[0557] (1r,4r)-N,N-二甲基-4-(6-(吡啶-3-基氨基)吡啶-3-基)环己烷-1-甲酰胺，

[0558] N,N,3-三甲基-4-(6-(吡啶-3-基氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

[0559] N-甲基-N-(4-(6-(吡啶-3-基氨基)吡啶-3-基)苯基)乙酰胺，

[0560] N-甲基-4-(6-(吡啶-3-基氨基)吡啶-3-基)-N-(吡啶-3-基甲基)苯甲酰胺，

[0561] N,N-二甲基-5-(6-(吡啶-3-基氨基)吡啶-3-基)噻吩-2-甲酰胺，

[0562] 4-(6-乙酰胺基吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

[0563] N,N-二甲基-3-(6-(吡啶-3-基氨基)吡啶-3-基)丙炔酰胺，

[0564] (1s,4s)-N,N-二甲基-4-(6-(吡啶-3-基氨基)吡啶-3-基)环己烷-1-甲酰胺，

[0565] N,N-二甲基-4-(6-((2-氧代基-1,2-二氢吡啶-4-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

[0566] 2-氟-N,N-二甲基-4-(5-((5-(2-氧代吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡嗪-2-基)苯甲酰胺，

[0567] 3-氟-N,N-二甲基-4-(5-((5-(2-氧代吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡嗪-2-基)苯甲酰胺，

[0568] N,N-二甲基-4-(5-(吡啶-3-基氨基)吡嗪-2-基)苯甲酰胺，

[0569] 2,5-二氟-N,N-二甲基-4-(5-((5-(2-氧代吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡嗪-2-基)苯甲酰胺，

[0570] N,N-二甲基-4-(6-((6-吗啉代吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

[0571] 4-(6-((1-乙酰基-4-甲基-1,2,3,4-四氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-7-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

[0572] 4-(6-((2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

[0573] 7-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-甲酸叔丁酯，

[0574] N,N-二甲基-4-(6-((5-(1-氧代异吲哚啉-2-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

[0575] (R)-N,N-二甲基-4-(6-((5-(2-氧代基-3-(1-苯基乙基)咪唑烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

[0576] (S)-N,N-二甲基-4-(6-((5-(2-氧代基-3-(1-苯基乙基)咪唑烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

[0577] 4-(4-乙基-6-(吡啶-3-基氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

[0578] 4-(6-((5-(3-(环丙基甲基)-2-氧代咪唑烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

[0579] 4-(6-((1-苯甲酰基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

[0580] (E)-4-(6-((5-(3-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺基)苯甲酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

[0581] 4-(6-((5-(3-氨基苯甲酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

[0582] (3-(3-((5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)-3-氧代丙基)苯基)氨基甲酸叔丁酯，

[0583] 4-(6-((5-(3-(3-氨基苯基)丙酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

[0584] (E)-4-(6-((5-(3-(3-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺基)苯基)丙酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

[0585] (3-((5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)氨基甲酰基)苯基)氨基甲酸叔丁酯，

[0586] N,N-二甲基-4-(6-((1-吡啶甲酰基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

[0587] (3-(((5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)氨基甲酰基)苯基)氨基甲酸叔丁酯，

[0588] (E)-4-(6-((6-((3-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺基)苯甲酰胺基)甲基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

[0589] N,N-二甲基-4-(6-((1-新戊酰基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

[0590] 4-(6-((1-(环丙烷羰基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

[0591] 7-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-甲酸甲酯，

[0592] N-甲基-4-(6-(吡啶-3-基氨基)吡啶-3-基)-N-(噻唑-5-基甲基)苯甲酰胺，

[0593] 1-(4-(6-((2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-b]吡啶-7-基)氨基)吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮，

[0594] (R)-2-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

[0595] 4-(6-((3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-6-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

[0596] N,N-二甲基-4-(6-((6-(2-吗啉代乙基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

[0597] 4-(6-((2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-b]吡啶-7-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

[0598] 4-(6-((5-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

[0599] 1-(4-(6-((1-乙酰基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)氨基)吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮，

[0600] N,N-二甲基-4-(6-((5-(2-吗啉代乙基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

[0601] 4-(6-((1-(2-羟基乙酰基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

[0602] N,N-二甲基-4-(6-((2-氧代基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

[0603] 4-(6-((5-氨基吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

[0604] 4-(6-((1-(2-羟基丙酰基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

[0605] 乙酸1-(7-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-基)-1-氧代丙-2-基酯，

[0606] 4-(6-((1-(3-羟基-2,2-二甲基丙酰基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

[0607] 4-(6-((5-(3-(4-氨基苄基)-2-氧代咪唑烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

[0608] 4-(6-((5-(3-(3-氨基苄基)-2-氧代咪唑烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

[0609] 4-(6-((5-(3-(3-(3-(3-氨基苯基)丙酰胺基)苄基)-2-氧代咪唑烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

[0610] (E)-4-(6-((5-(3-(3-(3-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺基)苯基)丙酰胺基)苄基)-2-氧代咪唑烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

[0611] 4-(6-((5-(3-(3-(2-氨基乙酰胺基)苄基)-2-氧代咪唑烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

[0612] 4-(6-((5-(3-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰胺基)苯甲酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

[0613] (E)-N,N-二甲基-4-(6-((5-(3-(2-甲基-6-氧代基-10,13-二氧杂-2,7-二氮杂十六-4-烯-16-酰胺基)苯甲酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

[0614] (E)-4-(6-((5-(3-(3-(2-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺基)乙酰胺基)苄基)-2-氧代咪唑烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

[0615] N,N-二甲基-4-(6-((2-甲基噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

[0616] 4-(6-([1,3]间二氧杂环戊烯并[4,5-b]吡啶-6-基氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

[0617] 4-(6-((5-(4-氨基苯甲酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

[0618] (E)-4-(6-((5-(4-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺基)苯甲酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

[0619] 4-(6-((5-(3-(4-氨基苯基)丙酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

[0620] (E)-4-(6-((5-(3-(4-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺基)苯基)丙酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

[0621] 4-(6-((5-(3-(4-(2-氨基乙酰胺基)苄基)-2-氧代咪唑烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

[0622] (E)-4-(6-((5-(3-(4-(2-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺基)乙酰胺基)苄基)-2-氧代咪唑烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

[0623] N-(3-(3-((5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)-3-氧代丙基)苯基)哌啶-4-甲酰胺，

[0624] 4-(6-((5-(3-(3-(6-氨基己酰胺基)苯基)丙酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

[0625] 4-(6-((5-(3-(4-(3-(3-氨基苯基)丙酰胺基)苄基)-2-氧代咪唑烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

[0626] (E)-4-(6-((5-(3-(4-(3-(3-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺基)苯基)丙酰胺基)苄基)-2-氧代咪唑烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

[0627] 4-(6-((5-(4-氟苯甲酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

[0628] 4-(6-((5-(3-氟苯甲酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰

胺，

[0629] 4-(6-((5-(3-(3-(2-氨基乙酰胺基)苯基)丙酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

[0630] 4-(6-((5-苯甲酰胺基吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

[0631] 4-(6-((5-(2-氰基乙酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

[0632] N,N-二甲基-4-(6-((5-(2-苯基乙酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

[0633] 4-(6-((5-(2-(二甲基氨基)乙酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

[0634] N-(5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)吡啶甲酰胺，

[0635] N-(5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)异烟酰胺，

[0636] N-(5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-6-甲酰胺，

[0637] N-(5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)苯并[d]噁唑-6-甲酰胺，

[0638] N,N-二甲基-4-(6-((5-(3-苯基丙酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

[0639] N,N-二甲基-4-(6-((5-(2-苯基环丙烷-1-甲酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

[0640] 4-(6-((5-(3-甲氧基苯甲酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

[0641] 4-(6-((5-(4-甲氧基苯甲酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

[0642] N-(5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-4-甲酰胺，

[0643] N-(5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺，

[0644] (5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)氨基甲酸甲酯，

[0645] N-(5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)烟酰胺，

[0646] N-(5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-7-甲酰胺，

[0647] (E)-4-(6-((5-(3-(3-(6-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺基)己酰胺基)苯基)丙酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

[0648] N,N-二甲基-4-(6-((5-(3-甲基脲基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

[0649] 2-氨基-N-(5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)异烟酰胺，

[0650] (E)-4-(6-((5-(3-(3-(2-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺基)乙酰胺基)苯基)丙酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

[0651] (E)-1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)-N-(3-(3-((5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)-3-氧代丙基)苯基)哌啶-4-甲酰胺，

[0652] N,N-二甲基-3-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)喹啉-5-甲酰胺，

[0653] 1-(4-(6-((1-新戊酰基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)氨基)吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮，

[0654] N-甲基-N-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲磺酰胺，

[0655] N-(5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊烯-6-甲酰胺，

[0656] N-甲基-3-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)喹啉-5-甲酰胺，

[0657] 1-(4-(6-((5-(吡咯烷-1-羰基)喹啉-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮

[0658] 1-(4-(6-((5-(3-羟基吡咯烷-1-羰基)喹啉-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮，

[0659] N,N-二甲基-2-(6-(吡啶-3-基氨基)吡啶-3-基)嘧啶-5-甲酰胺，

[0660] 1-(4-(6-((1-(1-羟基环丙烷-1-羰基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)氨基)吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮，

[0661] N,N-二甲基-4-(6-((5-(甲基磺酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

[0662] N-(5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊烯-5-甲酰胺，

[0663] 4-(6-((5-(3-(3-氨基苄基)-2-氧代吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

[0664] 1-(4-(6-((1-异丁酰基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)氨基)吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮，

[0665] 1-(4-(6-((1-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)氨基)吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮，

[0666] N-(2-甲氧基-5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)乙酰胺，

[0667] N-(2-甲氧基-5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)-N-甲基甲磺酰胺，

[0668] 1-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)-3-(噻唑-4-基甲基)咪唑烷-2-酮，

[0669] 1-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-3-基)-3-(噻唑-4-基甲基)咪唑烷-2-酮，

[0670] 7-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-甲酸甲酯，

[0671] 1-(4-(6-((1-(环丙基磺酰基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)氨

基)吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮，

[0672] N-(2-甲氧基-5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲磺酰胺，

[0673] N-(2-甲氧基-5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)-N-甲基乙酰胺，

[0674] 1-(4-(6-((1-(2-羟基丙酰基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)氨基)吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮，

[0675] 1-(4-(6-((1-(2-羟基乙酰基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)氨基)吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮，

[0676] 1-(4-(6-((1-(环丙烷羰基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)氨基)吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮，

[0677] 1-(噁唑-4-基甲基)-3-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)咪唑烷-2-酮，

[0678] (S)-2-((5-(4-((R)-4-羟基-2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

[0679] (S)-2-((5-(4-((S)-4-羟基-2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

[0680] 1-(4-(6-((1-(2-羟基-2-甲基丙酰基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)氨基)吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮，

[0681] 1-(噁唑-5-基甲基)-3-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)咪唑烷-2-酮，

[0682] (S)-2-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡嗪-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

[0683] 5-甲氧基-N-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)烟酰胺，

[0684] 6-氧代基-N-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺，

[0685] 1-(4-(6-((5-(4-(3-甲氧基丙酰基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮，

[0686] 1-(4-(6-((1-(异丙基磺酰基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)氨基)吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮，

[0687] (S)-N,N-二甲基-4-(6-((9-氧代基-6a,7,8,9-四氢-6H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-2-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

[0688] 2,3-二氟-N-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

[0689] (R)-1-(4-(6-((5-(4-(四氢呋喃-3-羰基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮，

[0690] (S)-1-(4-(6-((5-(4-(四氢呋喃-3-羰基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮，

[0691] (S)-2-((5-(3-氟-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

[0692] N-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺，

[0693] 1-乙基-6-氧代基-N-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺，

[0694] 6-乙氧基-N-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)烟酰胺，

[0695] 1-(5-((5-(3-氟-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)咪唑烷-2-酮，

[0696] 2-甲基-N-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)吗啉-4-甲酰胺，

[0697] N-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)吗啉-4-甲酰胺，

[0698] (1S,2S)-2-乙氧基-N-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)环丙烷-1-甲酰胺，

[0699] 5-甲氧基-N-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-7-甲酰胺，

[0700] N-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)-2H-四唑-5-甲酰胺，

[0701] (S)-8,8-二甲基-2-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

[0702] 3-甲基-N-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酰胺，

[0703] 3-环丙基-N-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酰胺，

[0704] (S)-2-((5-(3-氟-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-8,8-二甲基-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

[0705] (E)-4-(二甲基氨基)-N-(3-(3-氧代基-3-((5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)丙基)苯基)丁-2-烯酰胺，

[0706] 4-(二甲基氨基)-N-(3-(3-氧代基-3-((5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)丙基)苯基)丁酰胺，

[0707] 4-(4-(二甲基氨基)丁酰胺基)-N-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

[0708] (6aS)-8-甲基-2-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

[0709] (R)-2-((5-(3-氟-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

[0710] (S)-2'-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6a',7'-二氢-6'

H,9'H-螺[环丙烷-1,8'-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪]-9'-酮，

[0711] (6aS)-2-((5-(3-氟-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-8-甲基-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

[0712] (E)-4-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺基)-N-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

[0713] 2-环丙基-N-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)吗啉-4-甲酰胺，

[0714] (S)-2-((5-(3-氟-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)-4-甲氧基吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

[0715] (S)-2-((4'-(二氟甲基)-5-(2-氧代吡咯烷-1-基)-[2,3'-联吡啶]-6'-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

[0716] (S)-2-((5-(3-氟-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)-4-甲基吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

[0717] (E)-4-(二甲基氨基)-N-(2-氧代基-2-((3-((2-氧代基-3-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)咪唑烷-1-基)甲基)苯基)氨基)乙基)丁-2-烯酰胺，

[0718] (S)-2-((5-(3,5-二氟-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

[0719] (S)-2-((5-(2,5-二氟-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

[0720] (S)-2-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

[0721] (S)-2-((6-氨基-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

[0722] (S)-2-((6-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)哒嗪-3-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

[0723] (S)-2-((6-甲基-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

[0724] (S)-2-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

[0725] N,N-二甲基-4-(2-(吡啶-3-基氨基)嘧啶-5-基)苯甲酰胺，

[0726] (S)-2'-((4-环丙基-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6a',7'-二氢-6'H,9'H-螺[环丙烷-1,8'-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪]-9'-酮，

[0727] (S)-2-((4-环丙基-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

[0728] (R)-8-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-3a,4-二氢-1H,3H-噁唑并[3,4-d]吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-酮，

[0729] (S)-2'-((4-异丙基-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6a',7'-二氢-6'H,9'H-螺[环丙烷-1,8'-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪]-9'-酮，

[0730] (S)-2-((4-(2-氨基丙-2-基)-5-(2-氟-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

[0731] (S)-2'-((4-环丙基-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6a',7'-二氢-6'H,9'H-螺[环丙烷-1,8'-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪]-9'-酮，

[0732] (S)-2'-((5-(2-甲基-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6a',7'-二氢-6'H,9'H-螺[环丙烷-1,8'-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪]-9'-酮，

[0733] (S)-2'-((4-甲氧基-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6a',7'-二氢-6'H,9'H-螺[环丙烷-1,8'-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪]-9'-酮，

[0734] (S)-2'-((5-(2-甲基-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6a',7'-二氢-6'H,9'H-螺[环丙烷-1,8'-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪]-9'-酮，

[0735] (S)-2'-((4-甲基-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6a',7'-二氢-6'H,9'H-螺[环丙烷-1,8'-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪]-9'-酮，

[0736] (S)-2-((5-(2-甲基-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

[0737] (S)-2'-((4-氨基-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6a',7'-二氢-6'H,9'H-螺[环丙烷-1,8'-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪]-9'-酮，

[0738] (S)-2'-((4-甲基-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6a',7'-二氢-6'H,9'H-螺[环丙烷-1,8'-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪]-9'-酮，

[0739] (S)-2'-((4-甲氧基-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6a',7'-二氢-6'H,9'H-螺[环丙烷-1,8'-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪]-9'-酮，

[0740] (S)-2-((4-氨基-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

[0741] (S)-2-((4-甲基-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

[0742] (S)-2-((4-甲氧基-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

[0743] (S)-2'-((4-(甲氧基甲基)-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6a',7'-二氢-6'H,9'H-螺[环丙烷-1,8'-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪]-9'-酮，

[0744] (S)-2'-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6a',7'-二氢-6'H,9'H-螺[环丙烷-1,8'-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪]-9'-酮，

[0745] (S)-2-((3-甲基-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

[0746] (S)-2-((5-(2-甲基-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

[0747] (S)-2-((4-环丙基-5-(3-氟-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

[0748] (S)-2-((4-环丙基-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

[0749] (S)-2-((5-(3-氟-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

[0750] (S)-2-((5-(3-氟-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)-4-异丙基吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

[0751] (S)-2-((4-异丙基-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

[0752] (S)-2-((5-(2-氟-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

[0753] 1-(4-(6-((5-(5-甲基-1,1-二氧桥-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮，

[0754] (E)-4-(二甲基氨基)-N-(2-氧代基-2-((4-((2-氧代基-3-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)咪唑烷-1-基)甲基)苯基)氨基)乙基)丁-2-烯酰胺，

[0755] (6aS)-2-((5-(3-氟-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-8-羟基-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

[0756] (6aS)-8-羟基-2-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

[0757] (S)-2-((4-甲氧基-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

[0758] (S)-2-((4-甲基-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

[0759] (6aR)-2-((5-(4-(1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

[0760] (6aS,8R)-2-((5-(3-氟-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-8-羟基-8-甲基-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

[0761] (6aS,8R)-8-羟基-8-甲基-2-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

[0762] N-甲基-4-[6-[[5-(2-氧代吡咯烷-1-基)-3-吡啶基]氨基]-3-吡啶基]苯甲酰胺，

[0763] N,N-二甲基-4-(6-((1-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

[0764] 4'-((5-(2-(二甲基氨基)-2-氧代乙基)吡啶-3-基)氨基)-N,N-二甲基-[1,1'-联苯基]-4-甲酰胺，

[0765] 1-(4-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮，

[0766] 4-(6-((6-((3-氨基苯甲酰胺基)甲基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

[0767] N-(5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺，

[0768] 3-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)喹啉-5-甲酰胺，

[0769] (S)-1-(4-(6-((2-甲基-1,1-二氧桥-2,3,3a,4-四氢吡啶并[2,3-b][1,2,5]噻二

唑并[2,3-d][1,4]噁嗪-8-基)氨基)吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮，

[0770] (S)-2-((4-(甲氧基甲基)-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

[0771] (S)-2-((4-(甲氧基甲基)-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

[0772] (S)-2'-((4-(甲氧基甲基)-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6a',7'-二氢-6'H,9'H-螺[环丙烷-1,8'-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪]-9'-酮，

[0773] (3S,6R)-N,N-二甲基-6-(6-(((S)-9-氧代基-6a,7,8,9-四氢-6H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-2-基)氨基)吡啶-3-基)四氢-2H-吡喃-3-甲酰胺，

[0774] (S)-2-((4-异丙基-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

[0775] (S)-2'-((4-异丙基-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6a',7'-二氢-6'H,9'H-螺[环丙烷-1,8'-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪]-9'-酮，

[0776] (S)-2-((4-(3-甲氧基环丁基)-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

[0777] (S)-2-((1'-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

[0778] (S)-2-((5-(4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

[0779] (S)-2-((5-(4-(4-甲基哒嗪-3-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

[0780] (S)-2-((5-(4-(4-甲基异噁唑-5-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

[0781] (S)-2-((4-异丙基-5-(4-(5-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

[0782] (S)-2-((5-(3-甲基-2-氧代基-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

[0783] (S)-2-((4-吗啉代-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

[0784] (S)-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

[0785] (S)-2-((4-(甲氧基甲基)-5-(4-(4-甲基异噁唑-3-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

[0786] (S)-2-((5-(4-(4-甲基异噁唑-3-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

[0787] (S)-2-((4-环丁氧基-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

[0788] (S)-2-((4-环丙基-5-(4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)吡啶-2-基)氨

基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

[0789] (S)-2-((4-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

[0790] (S)-2-((4-甲氧基-5-(4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

[0791] (S)-2-((4-甲氧基-5-(4-(5-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

[0792] (S)-2-((5-(4-(5-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

[0793] (S)-2-((4-甲氧基-5-(4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

[0794] (S)-2-((5-(4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

[0795] 4-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氧基)乙酰胺基)丁酰胺基)-N-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

[0796] (S)-4-(4-(甲氧基甲基)-2-((9-氧代基-6a,7,8,9-四氢-6H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-2-基)氨基)嘧啶-5-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

[0797] (S)-4-(4-甲氧基-2-((9-氧代基-6a,7,8,9-四氢-6H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-2-基)氨基)嘧啶-5-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，

[0798] (R)-8-((5-(3-氟-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-3a,4-二氢-1H,3H-噁唑并[3,4-d]吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-酮，

[0799] 4-(2-(2-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙酰胺基)-N-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺，

[0800] (S)-2-((5-(4-(4-异丁基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

[0801] (S)-N,N-二甲基-4-(2-((9'-氧代基-6a',7'-二氢-6'H,9'H-螺[环丙烷-1,8'-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪]-2'-基)氨基)嘧啶-5-基)苯甲酰胺，

[0802] (S)-2-氟-N,N-二甲基-4-(2-((9-氧代基-6a,7,8,9-四氢-6H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-2-基)氨基)嘧啶-5-基)苯甲酰胺，

[0803] (S)-2-((5-(4-((R)-2-甲基-5-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

[0804] (S)-2-((5-(4-(吡咯烷-1-羰基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

[0805] (S)-2-((5-(4-(氮杂环丁烷-1-羰基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮，

[0806] (S)-N,N-二甲基-4-(2-((9-氧代基-6a,7,8,9-四氢-6H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-2-基)氨基)嘧啶-5-基)苯甲酰胺，

[0807] (S)-2-((9-氟-5,5-二甲基-8-(2-氧代吡咯烷-1-基)-5H-色烯并[3,4-d]嘧啶-3-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮,以及

[0808] (S)-2-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基-4,4,5,5-d4)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮。

[0809] 应理解,所有异构形式都包括在本发明内,包括它们的混合物。如果化合物含有双键,则取代基可呈E或Z构型。如果化合物含有二取代的环烷基,则所述环烷基取代基可具有顺式或反式构型。还意图包括所有互变异构形式。

[0810] 本发明化合物以及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、立体异构体和前药可以它们的互变异构形式(例如,作为酰胺或亚氨基醚)存在。所有此类互变异构形式在本文中均视为本发明的一部分。

[0811] 本发明化合物可含有不对称或手性的中心,且因此以不同的立体异构体形式存在。意图本发明化合物的所有立体异构体形式以及它们的混合物(包括外消旋混合物)构成本发明的一部分。此外,本发明涵盖所有几何和位置异构体。例如,如果本发明的化合物并入双键或稠环,则顺式和反式形式以及混合物均包含在本发明的范围内。本文公开的每种化合物包括符合所述化合物的一般结构的所有对映异构体。所述化合物可呈外消旋或对映异构体纯形式,或就立体化学而言的任何其他形式。测定结果可反映针对外消旋形式、对映异构体纯形式或就立体化学而言的任何其他形式收集的数据。

[0812] 通过本领域技术人员熟知的方法,例如像通过色谱法和/或分步结晶,可基于非对映异构体的物理化学差异将非对映异构体混合物分离成其单独的非对映异构体。对映异构体可如下分离:通过与适当的光学活性化合物(例如手性助剂,诸如手性醇或Mosher氏酰氯)反应,将对映异构体混合物转化成非对映异构体混合物,分离所述非对映异构体并将单独的非对映异构体转化(例如水解)成对应的纯对映异构体。此外,本发明的化合物中的一些可以是阻转异构体(例如取代的联芳)并且被认为是本发明的一部分。也可使用手性HPLC柱来分离对映异构体。

[0813] 还有可能的是,本发明的化合物可以不同互变异构形式存在,并且所有此类形式都包含在本发明的范围内。此外,例如,本发明包括化合物的所有酮-烯醇和亚胺-烯胺形式。

[0814] 本发明化合物的所有立体异构体(例如几何异构体、旋光异构体等)(包括所述化合物的盐、溶剂合物、酯和前药的那些,以及所述前药的盐、溶剂合物和酯的那些),如由于各种取代基上的不对称碳而可能存在的那些,包括对映异构体形式(其可甚至在不存在不对称碳的情况下存在)、旋转异构体形式、阻转异构体和非对映异构体形式,都包括在本发明的范围内,位置异构体也是如此(例如像,4-吡啶基和3-吡啶基)。(例如,如果式(I)化合物并入双键或稠环,则顺式和反式形式以及混合物均包含在本发明的范围内。此外,例如,本发明包括所述化合物的所有酮-烯醇和亚胺-烯胺形式。)本发明的化合物的单独立体异构体可例如基本上不含其他异构体,或者可被掺混例如作为外消旋体,或者与所有其他的或其他选择的立体异构体掺混。本发明的手性中心可具有由IUPAC 1974Recommendations定义的S或R构型。术语“盐”、“溶剂合物”、“酯”“前药”等的使用意图同样适用于本发明化合物的对映异构体、立体异构体、旋转异构体、互变异构体、位置异构体、外消旋体或前药的盐、溶剂合物、酯和前药。

[0815] 式I化合物可形成也处于本发明范围之内的盐。除非另外指明，否则对本文具有式的化合物的提及应理解为包括对其盐的提及。

[0816] 本发明涉及作为PI5P4K的调节剂的化合物。在一个实施方案中，本发明的化合物是PI5P4K的抑制剂。

[0817] 本发明涉及本文所述的化合物以及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、立体异构体或互变异构体，以及包含一种或多种如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、立体异构体或互变异构体的药物组合物。

[0818] 合成所述化合物的方法

[0819] 本发明的化合物可通过各种方法(包括标准化学方法)来制备。适合的合成途径在下文给出的方案中描述。

[0820] 式(I)化合物可通过有机合成领域中已知的方法来制备，所述方法部分地通过以下合成方案阐述。在下文描述的方案中，应充分理解的是，根据一般原理或化学，在必要时使用敏感或反应性基团的保护基团。根据有机合成的标准方法(T.W.Greene和P.G.M.Wuts,"Protective Groups in Organic Synthesis",第三版,Wiley,New York 1999)操纵保护基团。使用本领域技术人员显而易见的方法在化合物合成的方便阶段除去这些基团。选择过程以及反应条件和顺序对于本领域技术人员将是显而易见的，并且他们将认识到式(I)化合物中是否存在立体中心。因此，本发明包括两种可能的立体异构体(除非在合成中说明)，并且不仅包括外消旋化合物，而且包括单独的对映异构体和/或非对映异构体。当需要化合物作为单一对映异构体或非对映异构体时，其可通过立体特异性合成或通过拆分最终产物或任何方便的中间体来获得。最终产物、中间体或起始材料的拆分可通过本领域已知的任何适合的方法来实现。参见，例如，"Stereochemistry of Organic Compounds",E.L.Eliel,S.H.Wilen和L.N.Mander(Wiley-lnterscience,1994)。

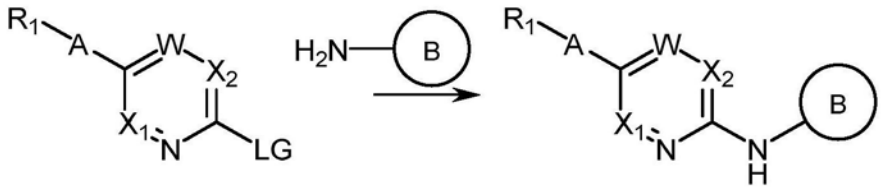
[0821] 本文描述的化合物可由可商购的起始材料制备或使用已知的有机、无机和/或酶促方法合成。

[0822] 化合物的制备

[0823] 本发明的化合物可以有机合成领域的技术人员众所周知的多种方式制备。举例来说，本发明的化合物可使用下文所述的方法，以及在合成有机化学领域已知的合成方法，或者本领域的技术人员所了解的其变化形式来合成。优选的方法包括但不限于下文描述的那些方法。本发明的化合物可通过按照通用方案1中概述的步骤来合成，所述步骤包括组装中间体或化合物(II)的不同序列。起始材料是可商购的或通过报告的文献中已知的方法或如下所示制备的。

[0824] 式(I)化合物可通过以下方式获得(方案1)：从例如式(II)化合物开始，其中LG表示离去基团，包括但不限于卤素(例如氯、溴或碘)或烷基磺酸盐、芳基磺酸盐或卤代烷基磺酸盐(例如三氟甲磺酸盐)，并使所述化合物(II)与式B-NH_2化合物反应，其中B-NH_2在下文定义并表示呈游离碱或盐(例如HCl、TFA或乙酸)的形式的环状胺，任选地在过渡金属催化剂的影响下，如在例如Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions,完整修订增补第2版,A.de Meijere和F.Diederich,Wiley VCH,2004中所描述。

[0825] 方案1：

[0826] 

[0827] 所述反应可通过将式(II)化合物与式B-NH_2的适当胺偶合来进行。所述反应也可使用适合的金属催化剂进行,所述金属催化剂包括但不限于钯催化剂,例如(二叔丁基膦基)二茂铁二氯化钯(II)、四(三苯基膦基)钯(0)、(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯(II)、乙酸钯(II)或双(二亚苄基丙酮)钯(0)。任选地,使用适合的配体,例如三苯基膦、三叔丁基膦或2-(二环己基膦基)联苯或2-二环己基膦基-2′,4′,6′-三异丙基联苯。适合的碱,包括烷基胺碱(例如三乙胺)、碱金属或碱土金属碳酸盐或氢氧化物,或磷酸盐碱(例如碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯、氢氧化钠或磷酸钾)可用于反应中。所述反应可以在+20℃至+160℃的温度范围下、在适合的溶剂中进行,所述溶剂包括但不限于甲苯、四氢呋喃、2-甲基-四氢呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、乙腈、水、乙醇、N,N-二甲基乙酰胺或N,N-二甲基甲酰胺或它们的混合物。如果在此反应中使用对映异构体纯的或富集的化合物(II),则获得对映异构体纯的或对映异构体富集的化合物(I)。

[0828] 式(II)和B-NH_2的化合物可以是可商购的化合物,或者是文献中已知的,或者通过本领域已知的标准方法来制备它们。可通过本领域已知的标准方法,例如在手性固定相上进行色谱法,将式(I)、(II)或B-NH_2的化合物分离为其对映异构体。

[0829] 使用所公开的化合物的方法

[0830] 本发明的另一方面涉及一种治疗与PI5P4K的调节相关的疾病或病症的方法。所述方法包括将有效量的式(I)组合物和化合物施用至需要治疗与PI5P4K的调节相关的疾病或病症的患者。

[0831] 在另一方面,本发明涉及一种抑制PI5P4K的方法。所述方法包括向有需要的患者施用有效量的式(I)化合物。

[0832] 本发明的另一方面涉及一种治疗、预防、抑制或消除患者与PI5P4K的抑制相关的疾病或病症的方法,所述方法包括向有需要的患者施用有效量的式(I)化合物。在一个实施方案中,所述疾病可以是但不限于癌症或细胞增殖性病症、代谢病症、神经变性疾病和炎性疾病。

[0833] 本发明还涉及PI5P4K的抑制剂用于制备用于治疗、预防、抑制或消除由PI5P4K介导的疾病或疾患的药物的用途,其中所述药物包含式(I)化合物。

[0834] 在另一方面,本发明涉及一种用于制造用于治疗、预防、抑制或消除由PI5P4K介导的疾病或疾患的药物的方法,其中所述药物包含式(I)化合物。

[0835] 本发明的另一方面涉及一种式(I)化合物,其用于制造用于治疗与抑制PI5P4K相关的疾病的药物。

[0836] 在另一方面,本发明涉及式(I)化合物在治疗与抑制PI5P4K相关的疾病中的用途。

[0837] 本发明的另一方面涉及一种治疗癌症的方法。所述方法包括向有需要的患者施用有效量的式(I)化合物。

[0838] 在本发明的另一方面,所述方法涉及治疗细胞增殖性疾病。所述方法包括向有需

要的患者施用有效量的式(I)化合物。

[0839] 在另一方面,本发明涉及一种治疗神经变性疾病的方法。所述方法包括向有需要的患者施用有效量的式(I)化合物。

[0840] 在另一方面,本发明涉及一种治疗炎性疾病或疾患的方法。所述方法包括向有需要的患者施用有效量的式(I)化合物。

[0841] 本发明的另一方面涉及一种诱导细胞周期停滞、肿瘤细胞的细胞凋亡和/或增强的肿瘤特异性T细胞免疫的方法。所述方法包括使所述细胞与有效量的式(I)化合物接触。

[0842] 在一个实施方案中,本发明涉及PI5P4K的抑制剂用于制备用于治疗、预防、抑制或消除与癌症或细胞增殖性病症、代谢病症、神经变性疾病和炎性疾病相关的疾病或病症的药物的用途。

[0843] 在另一个实施方案中,本发明涉及一种用于治疗癌症或细胞增殖性病症的式(I)化合物或包含本发明的化合物和药学上可接受的载体的药物组合物,所述癌症或细胞增殖性病症包括但不限于白血病(例如急性白血病、急性淋巴细胞性白血病、急性髓细胞性白血病、急性成髓细胞性白血病、急性早幼粒细胞性白血病、急性粒单核细胞性白血病、急性单核细胞性白血病、急性红白血病、慢性白血病、慢性髓细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病)、真性红细胞增多症、淋巴瘤(霍奇金氏病(Hodgkin's disease)、非霍奇金氏病(non-Hodgkin's disease))、瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia)、重链病以及实体瘤诸如肉瘤和癌(例如,纤维肉瘤、粘液肉瘤、脂肪肉瘤、软骨肉瘤、骨原性肉瘤、脊索瘤、血管肉瘤、内皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴管内皮肉瘤、滑膜瘤、间皮瘤、尤文氏瘤(Ewing's tumor)、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、结肠癌、胰腺癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、鳞状细胞癌、基底细胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳头状癌、乳头状腺癌、囊腺癌、髓样癌、支气管原癌、肾细胞癌、肝细胞瘤、胆管癌、绒毛膜癌、精原细胞瘤、胚胎性癌、威尔姆氏肿瘤(Wilms'tumor)、子宫颈癌、子宫癌、睾丸癌、肺癌、小细胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、神经胶质瘤、星形细胞瘤、成神经管细胞瘤、颅咽管瘤、室管膜瘤、松果体瘤、成血管细胞瘤、听神经瘤、少突神经胶质瘤、神经鞘瘤、脑膜瘤、黑素瘤、成神经细胞瘤以及成视网膜细胞瘤)。

[0844] 在另一个实施方案中,本发明涉及一种用于治疗神经变性疾病的式(I)化合物或包含本发明的化合物和药学上可接受的载体的药物组合物,所述神经变性疾病包括但不限于脑创伤、脊髓创伤、周围神经系统创伤、阿尔茨海默氏病(Alzheimer's disease)、匹克氏病(Pick's disease)、弥漫性路易体病、进行性核上性麻痹(史提尔-里查德森综合征(Steel-Richardson syndrome))、多系统变性(夏伊-德雷格综合征(Shy-Drager syndrome))、运动神经元疾病包括肌萎缩性侧索硬化、变性共济失调、皮质基底变性、关岛ALS-帕金森氏病-痴呆复合征、亚急性硬化性全脑炎、亨廷顿氏病、帕金森氏病、突触核蛋白病、原发进行性失语症、纹状体黑质变性、马查多-约瑟夫病(Machado-Joseph disease)/脊髓小脑性共济失调3型和橄榄体脑桥小脑变性、基列得拉图雷特氏病(Gilles De La Tourette's disease)、延髓性麻痹和假延髓性麻痹、脊髓性和脊髓延髓性肌萎缩症(肯尼迪氏病(Kennedy's disease))、原发性侧索硬化、家族性痉挛性截瘫、韦德尼希-霍夫曼病(Werdnig-Hoffman disease)、库格伯格-韦兰德病(Kugelberg-Welander disease)、泰-萨二氏病(Tay-Sach's disease)、桑德霍夫病(Sandhoff disease)、家族性痉挛病、沃尔夫

特-库格伯格-韦兰德病(Wohlfart-Kugelberg-Welander disease)、痉挛性轻截瘫、进行性多灶性白质脑病和朊病毒病(包括克罗伊茨费尔特-雅格布病(Creutzfeldt-Jakob disease)、格斯特曼-施特劳斯-沙因克尔病(Gerstmann-Straussler-Scheinker disease)、库鲁病(Kuru disease)和致死性家族性失眠症、年龄相关性痴呆、血管性痴呆、弥漫性白质病(宾斯万格病(Binswanger's disease))、内分泌或代谢起源的痴呆、头创伤和弥漫性脑损伤引起的痴呆、拳击员痴呆或额叶痴呆、由以下引起的神经变性病症:脑缺血或梗塞,包括栓塞性闭塞和血栓性闭塞以及任何类型的颅内出血、颅内和椎骨内损伤、遗传性脑血管病、normeuropathic遗传性淀粉样变性、唐氏综合征(Down's syndrome)、巨球蛋白血症、继发性家族性地中海热、穆-韦二氏综合征(Muckle-Wells syndrome)、多发性骨髓瘤、胰腺和心脏有关的淀粉样变性、慢性血液透析关节病以及芬兰型和爱荷华型淀粉样变性。

[0845] 在另一个实施方案中,本发明涉及一种用于治疗炎性疾病的式(I)化合物或包含本发明的化合物和药学上可接受的载体的药物组合物。在一些实施方案中,所述炎性疾病与代谢病症相关。在一些实施方案中,所治疗的炎症与但不限于II型糖尿病、胰岛素抗性心血管疾病、心律不齐、动脉粥样硬化、冠状动脉疾病、高甘油三酯血症、血脂异常、视网膜病变、肾病变、神经病变、肥胖症和黄斑水肿相关。

[0846] 在又一个实施方案中,本发明涉及一种用于治疗代谢疾病的式(I)化合物或包含本发明的化合物和药学上可接受的载体的药物组合物,所述代谢疾病包括但不限于II型糖尿病、胰岛素抗性心血管疾病、心律不齐、动脉粥样硬化、冠状动脉疾病、高甘油三酯血症、血脂异常、视网膜病变、肾病变、神经病变、肥胖症和黄斑水肿。

[0847] 在另一个实施方案中,本发明涉及一种用于治疗与炎性疾病相关的炎性疾病的式(I)化合物或包含本发明的化合物和药学上可接受的载体的药物组合物。在一些实施方案中,所治疗的炎症与但不限于回肠炎、溃疡性结肠炎、巴雷特综合征或克罗恩氏病(Crohn's disease)相关。

[0848] 在一些实施方案中,基于PI5P4K的基因扩增和/或肿瘤表达升高来选择患者进行治疗。在其他实施方案中,基于PI5P4Kα基因、PI5P4Kβ基因或PI5P4Kγ基因的基因扩增和/或肿瘤表达升高来选择患者进行治疗。在其他实施方案中,基于p53突变的肿瘤表达来选择患者进行治疗。

[0849] 在一些实施方案中,式(I)化合物或包含本发明的化合物和药学上可接受的载体的药物组合物的施用诱导细胞周期或细胞存活力的变化。

[0850] 本发明的另一方面涉及包含式(I)化合物和药学上可接受的载体的药物组合物。药学上可接受的载体还可包括赋形剂、稀释剂或表面活性剂。

[0851] 在一个实施方案中,提供了治疗与PI5P4K的调节相关的疾病或病症的方法,所述疾病或病症包括癌症或细胞增殖性病症、代谢病症、神经变性疾病和炎性疾病,所述方法包括向患有至少一种所述疾病或病症的患者施用式(I)化合物。

[0852] 抑制PI5P4K的本发明化合物或组合物的一种治疗用途是为患有癌症或细胞增殖性病症、代谢病症、神经变性疾病和炎性疾病的患者或受试者提供治疗。

[0853] 所公开的本发明化合物可以有效量施用以治疗或预防受试者的病症和/或预防其发展。

[0854] 所公开的化合物的施用可经由治疗剂的任何施用模式来完成。这些模式包括全身或局部施用，如口服、经鼻、胃肠外、经皮、皮下、阴道、经颊、直肠或局部施用模式。

[0855] 取决于预期的施用模式，所公开的组合物可呈固体、半固体或液体剂型，例如像注射剂、片剂、栓剂、丸剂、定时释放胶囊(time-release capsule)、酏剂、酊剂、乳剂、糖浆、粉末、液体、混悬液等，有时呈单位剂量并且与常规制药惯例一致。同样，它们也可以静脉内(推注和输注)、腹膜内、皮下或肌内形式施用，并且所有均使用药学领域的技术人员熟知的形式。

[0856] 说明性的药物组合物是片剂和明胶胶囊，其包含本发明的化合物和药学上可接受的载体，如a)稀释剂，例如净化的水、甘油三酯油如氢化或部分氢化的植物油或其混合物、玉米油、橄榄油、葵花籽油、红花油、鱼油(如EPA或DHA)或它们的酯或甘油三酯或它们的混合物、ω-3脂肪酸或它们的衍生物、乳糖、右旋糖、蔗糖、甘露醇、山梨醇、纤维素、钠、糖精、葡萄糖和/或甘氨酸；b)润滑剂，例如二氧化硅、滑石、硬脂酸、它的镁盐或钙盐、油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠和/或聚乙二醇；也用于片剂；c)粘合剂，例如硅酸铝镁、淀粉糊、明胶、黄芪胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、碳酸镁、天然糖(如葡萄糖或β-乳糖)、玉米甜味剂、天然和合成树胶如阿拉伯胶、黄芪胶或藻酸钠、蜡和/或聚乙烯吡咯烷酮，如果需要；d)崩解剂，例如淀粉、琼脂、甲基纤维素、膨润土、黄原胶、藻酸或其钠盐、或泡腾混合物；e)吸收剂、着色剂、调味剂和甜味剂；f)乳化剂或分散剂，如Tween 80、Labrasol、HPMC、DOSS、caproyl 909、labrafac、labrafil、peceol、transcutol、capmul MCM、capmul PG-12、captex 355、gelucire、维生素E TGPS或其他可接受的乳化剂；和/或g)增强化合物的吸收的剂，如环糊精、羟丙基-环糊精、戊烷G400、戊烷G200。

[0857] 液体，尤其是可注射的组合物可例如通过溶解、分散等来制备。例如，将所公开的化合物溶解于药学上可接受的溶剂中或与药学上可接受的溶剂混合，所述药学上可接受的溶剂例如像水、盐水、右旋糖水溶液、甘油、乙醇等，以便由此形成可注射的等渗溶液或混悬液。诸如白蛋白、乳糜微粒颗粒或血清蛋白的蛋白质可用于溶解所公开的化合物。

[0858] 所公开的化合物也可配制成栓剂，其可由脂肪乳液或混悬液；使用聚亚烷基二醇如丙二醇作为载体制备。

[0859] 所公开的化合物也可以脂质体递送系统的形式，例如小的单层囊泡、大的单层囊泡和多层囊泡施用。脂质体可由含有胆固醇、硬脂酰胺或磷脂酰胆碱的多种磷脂形成。在一些实施方案中，将脂质组分的膜用药物水溶液水合以形成囊封药物的脂质层，如美国专利号5,262,564中所描述，所述专利特此以引用的方式整体并入。

[0860] 还可通过使用单克隆抗体作为与所公开的化合物偶合的单个载体来递送所公开的化合物。所公开的化合物还可与作为可靶向的药物载体的可溶性聚合物偶合。此类聚合物可包括聚乙烯吡咯烷酮、吡喃共聚物、聚(羟丙基)甲基丙烯酰胺-苯酚、聚(羟乙基)天冬酰胺苯酚或被棕榈酰基残基取代的聚(环氧乙烷)-聚赖氨酸。此外，所公开的化合物可偶合至可用于实现药物的受控释放的一类生物可降解聚合物，例如，聚乳酸、聚ε-己内酯、聚羟基丁酸、聚原酸酯、聚缩醛、聚二氢吡喃、聚氰基丙烯酸酯以及水凝胶的交联或两亲性嵌段共聚物。在一个实施方案中，所公开的化合物不共价结合至聚合物，例如，聚羧酸聚合物或聚丙烯酸酯。

[0861] 胃肠外注射施用通常用于皮下、肌内或静脉内注射和输注。注射剂可以常规形式

来制备,以液体溶液或混悬液形式、或适合于在注射之前溶解于液体中的固体形式。

[0862] 本发明的另一方面涉及包含式(I)化合物和药学上可接受的载体的药物组合物。药学上可接受的载体还可包括赋形剂、稀释剂或表面活性剂。

[0863] 可分别根据常规混合、制粒或包衣方法制备组合物,并且本发明的药物组合物可含有按重量或体积计约0.1%至约99%、约5%至约90%或约1%至约20%的所公开的化合物。

[0864] 利用所公开化合物的给药方案根据多种因素进行选择,所述因素包括患者的类型、物种、年龄、体重、性别和医学状况;待治疗的疾患的严重性;施用途径;患者的肾功能或肝功能;以及所采用的特定所公开化合物。具有本领域普通技术的医师或兽医可容易地确定和开出预防、抵抗或停滞疾患的进展所需的药物的有效量。

[0865] 当用于所指示的效果时,所公开的化合物的有效剂量范围为约0.5mg至约5000mg的治疗疾患所需的所公开的化合物。用于体内或体外使用的组合物可含有约0.5、5、20、50、75、100、150、250、500、750、1000、1250、2500、3500或5000mg,或剂量列表中从一个量到另一个量的范围的所公开化合物。在一个实施方案中,所述组合物呈可被刻痕的片剂形式。

[0866] 实施例

[0867] 通过以下实施例和合成方案进一步说明本公开,所述实施例和合成方案不应解释为将本公开在范围或精神上限制于本文所述的具体程序。应该理解的是,提供所述实施例以说明某些实施方案,并且由此不意图限制本公开的范围。应当进一步理解,在不背离本公开的精神和/或所附权利要求的范围的情况下,可采取本领域技术人员可想到的各种其他实施方案、修改以及等效物。

[0868] 分析方法、材料和仪器

[0869] 除非另有说明,否则试剂和溶剂按来自商业供应商原样使用。所使用的所有溶剂都具有分析级并且可商购的无水溶剂常规用于反应。起始材料可从商业来源获得,或根据文献程序制备。室温是指+20℃-25℃。溶剂混合物组成以体积百分比或体积比给出。

[0870] 在Biotage Initiator微波腔中进行微波加热,从而产生2.45GHz的连续辐射。应当理解,微波可用于加热反应混合物。

[0871] 正相色谱法(straight phase chromatography)在Merck硅胶60(0.040-0.063mm)上手动进行,或使用指定的溶剂系统,利用使用SiliaSep™正相快速柱的ISCO Combiflash®Companion™系统自动进行。

[0872] NMR谱在配备有适合配置的探针的400MHz(或更高场)NMR谱仪上记录。除非另有说明,否则谱是在环境温度下记录。化学位移以相对于TMS(0.00ppm)的低场和高场ppm给出。使用了以下参考信号:DMSO-d6δ2.5、CDCl3δ7.26或甲醇-d4δ3.31的残留溶剂信号。共振多重性分别以s、d、t、q、m和br表示单峰、二重峰、三重峰、四重峰、多重峰和宽峰。

[0873] 在反相柱上进行高压液相色谱法(HPLC)。使用例如流动相A(0.1%NH3水溶液或0.1%乙酸水溶液或0.1%甲酸水溶液)和B(乙腈或甲醇)施加线性梯度。使用电喷雾电离(ES+)以阳离子模式进行质谱仪(MS)分析。

[0874] 制备型色谱法在反相柱上在带有Trilution lc作为软件的Gilson-PREP GX271或GX281上运行。使用例如流动相A(0.1%NH3水溶液或0.1%乙酸水溶液或0.1%甲酸水溶液)和B(乙腈或甲醇)施加线性梯度。

[0875] 用于分离对映异构体的制备型手性色谱法在Thar SFC上在手性固定相上使用超临界流体色谱法运行。使用流动相A(二氧化碳)和B(乙腈或甲醇或乙醇或2-丙醇或它们的任何混合物)施加线性梯度。可使用添加剂(如二乙胺或异丙胺或氨或甲酸或TFA)。

[0876] 在以下实施例和本文其他地方使用的缩写是：

[0877] Ac_2O 乙酸酐

[0878] AcOH 乙酸

[0879] ADP 二磷酸腺苷

[0880] Amphos (4-(N,N-二甲基氨基)苯基)二叔丁基膦

[0881] anh. 无水

[0882] aq. 水性

[0883] atm 气氛

[0884] ATP 三磷酸腺苷

[0885] B_2Pin_2 双(频哪醇合)二硼

[0886] $BH_3 \cdot THF$ 硼烷四氢呋喃

[0887] BINAP (±)-2,2′-双(二苯基膦基)-1,1′-联萘

[0888] Boc 叔丁氧基羰基

[0889] Boc_2O 叔丁氧基羰基酸酐

[0890] Brettphos 2-(二环己基膦基)3,6-二甲氧基-2′,4′,6′-三异丙基-1,1′-联苯

[0891] Brettphos Pd G3 [(2-二-环己基膦基-3,6-二甲氧基-2′,4′,6′-三异丙基-1,1′-联苯基)-2-(2′-氨基-1,1′-联苯基)]钯(II)甲磺酸酯

[0892] br 宽峰

[0893] 盐水 饱和氯化钠水溶液

[0894] n-BuLi 正丁基锂

[0895] n-BuOH 正丁醇

[0896] Calc'd 计算值

[0897] $CDCl_3$ 氘代氯仿

[0898] $CHCl_3$ 氯仿

[0899] $CoCl_2 \cdot 6H_2O$ 六水合氯化钴

[0900] Cs_2CO_3 碳酸铯

[0901] CuI 碘化亚铜

[0902] DCM 二氯甲烷

[0903] DIAD 偶氮二甲酸二异丙酯

[0904] DIPEA N,N-二异丙基乙胺

[0905] DMAc N,N-二甲基乙酰胺

[0906] DMAP N,N-二甲基吡啶-4-胺

[0907] DME 1,2-二甲氧基乙烷

[0908] DMEDA N,N′-二甲基乙二胺

[0909] DMF N,N-二甲基甲酰胺

[0910] DMFDMA N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛

[0911] 2,2-DMP 二甲氧基丙烷

[0912] DMSO 二甲亚砜

[0913] DMSO-d_6 氘代二甲亚砜

[0914] DOPE 1,2-二油酰基-sn-甘油基-3-磷酰乙醇胺

[0915] EDA 乙二胺

[0916] EDC 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺

[0917] EDCI 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺

[0918] EDTA 乙二胺四乙酸

[0919] EGTA 乙二醇-双(β-氨基乙基醚)-N,N,N'N'-四乙酸

[0920] ESI 电喷雾电离

[0921] Et_2O 乙醚

[0922] EtOAc 乙酸乙酯EtOH乙醇

[0923] FA 甲酸

[0924] Fe 铁

[0925] g 克

[0926] GST 谷胱甘肽S-转移酶

[0927] h 小时

[0928] H_2 氢气

[0929] H_2O_2 过氧化氢

[0930] HATU [双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐

[0931] HBTU 3-[双(二甲基氨基)亚甲基]-3H-苯并三唑-1-氧化物六氟磷酸盐

[0932] HBr 氢溴酸

[0933] HCl 盐酸

[0934] HEPES (4-(2-羟乙基)-1-哌嗪乙磺酸)

[0935] HNE 20mM HEPES(pH 7.4)、100mM NaCl、0.5mM EGTA

[0936] HPLC 高压(或高效)液相色谱法

[0937] Hz 赫兹

[0938] IPA 异丙醇

[0939] J 偶合常数

[0940] K_2CO_3 碳酸钾

[0941] $KMnO_4$ 高锰酸钾

[0942] KOAc 乙酸钾

[0943] KOtBu 叔丁醇钾

[0944] LCMS 液相色谱-质谱法

[0945] LHMDS 双(三甲基甲硅烷基)氨基锂

[0946] LiOH 氢氧化锂

[0947] m 多重峰

[0948] m/z 质荷比

[0949]	MBTE	甲基叔丁基醚
[0950]	MeCN	乙腈
[0951]	MeI	碘甲烷$MeNH_2$甲胺
[0952]	Me_2NH	二甲胺
[0953]	MeOH	甲醇
[0954]	甲醇-D_4	氘代甲醇
[0955]	2-MeTHF	2-甲基四氢呋喃
[0956]	mg	毫克
[0957]	$MgCl_2$	氯化镁
[0958]	$MgSO_4$	硫酸镁
[0959]	MHz	兆赫
[0960]	min	分钟
[0961]	mM	毫摩尔浓度
[0962]	mmol	毫摩尔
[0963]	mL	毫升
[0964]	MOPS	3-(N-吗啉代)丙磺酸
[0965]	MS	质谱
[0966]	MS ES	质谱电喷雾
[0967]	MsCl	甲磺酰氯
[0968]	Ms_2O	甲磺酸酐
[0969]	MTBE	甲基叔丁基醚
[0970]	m/z	质荷比
[0971]	μg	微克
[0972]	μM	微摩尔浓度
[0973]	μL	微升
[0974]	N_2	氮
[0975]	$NaBH_4$	硼氢化钠
[0976]	NaCl	氯化钠
[0977]	Na_2CO_3	碳酸钠
[0978]	NaH	氢化钠
[0979]	$NaHCO_3$	碳酸氢钠
[0980]	NaOtBu	叔丁醇钠
[0981]	Na_2SO_4	硫酸钠
[0982]	NaOH	氢氧化钠
[0983]	NH_3	氨
[0984]	NH_4Cl	氯化铵
[0985]	NH_4HCO_3	碳酸氢铵
[0986]	NMR	核磁共振
[0987]	Pd/C	钯碳

[0988] $PdCl_2$(Amphos) 双(二-叔丁基(4-二甲基氨基苯基)膦)二氯钯(II)

[0989] $PdCl_2(PPh_3)_2$ 双(三苯基膦二氯化钯(II)

[0990] $Pd_2(dba)_3$ 三(二亚苄基丙酮)二钯(0)

[0991] Pd(OAc)$_2$ 乙酸钯(II)

[0992] $PdCl_2$(dppf) [1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)

[0993] Pd(t-$Bu_3P)_2$ 双(三-叔丁基膦)钯(0)

[0994] $Pd(PPh_3)_4$ 四(三苯基膦)钯(0)

[0995] PEPPSI-iPr [1,3-双(2,6-二异丙基苯基)咪唑-2-亚基](3-氯吡啶基)二氯化钯(II)

[0996] pH 酸碱度

[0997] PI5P 磷脂酰肌醇5-磷酸

[0998] PI5P4K 磷脂酰肌醇-5-磷酸-4-激酶

[0999] PIP4K2A 磷脂酰肌醇5-磷酸4-激酶2型α

[1000] ppm 百万分率

[1001] psi 每平方英寸磅数

[1002] py 吡啶

[1003] quant. 定量

[1004] R_f 保留因子

[1005] rt 室温

[1006] Rt 保留时间

[1007] sat. 饱和的

[1008] SEMCl 2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基氯

[1009] $SOCl_2$ 亚硫酰氯

[1010] t-BuOH 叔丁醇

[1011] TBAB 溴化四丁基铵

[1012] TEA 三乙胺

[1013] TFA 三氟乙酸

[1014] THF 四氢呋喃

[1015] TLC 薄层色谱法

[1016] TMEDA 四甲基乙二胺

[1017] Triton X-100 4-(1,1,3,3-四甲基丁基)苯基-聚乙二醇

[1018] Ts_2O 对甲苯磺酸酐

[1019] TsOH 对甲苯磺酸

[1020] Tween 20 PEG(20)脱水山梨醇单月桂酸酯

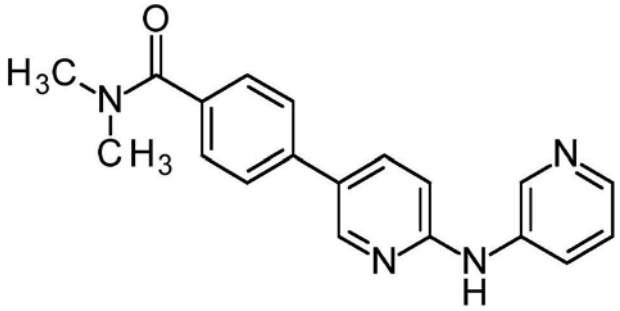
[1021] XantPhos 4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧杂蒽

[1022] XPhos 2-二环己基膦基-2′,4′,6′-三异丙基联苯

[1023] XPhos Pd G1 (2-二环己基膦基-2′,4′,6′-三异丙基-1,1′-联苯基)[2-(2-氨基乙基)苯基)]氯化钯(II),(XPhos)苯乙胺氯化钯(II)

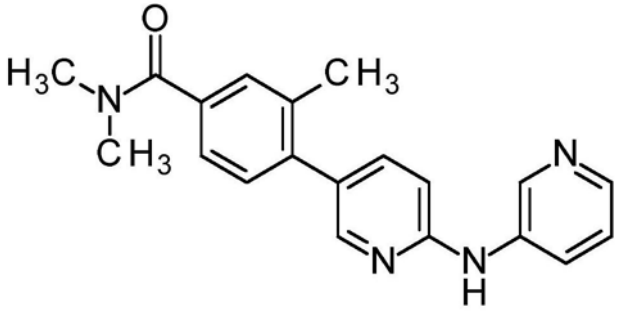
[1024] Zn 锌

[1025] 实施例1:N,N-二甲基-4-(6-(吡啶-3-基氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺

[1026] 

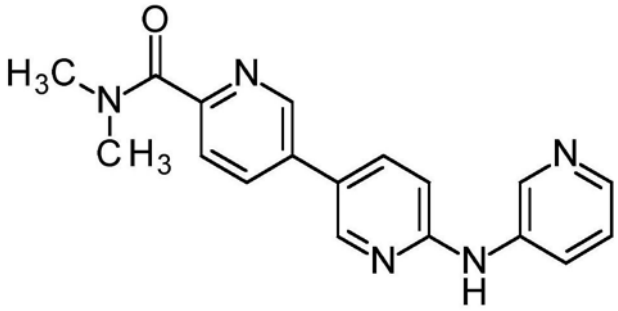
[1027] 将4-碘-N,N-二甲基-苯甲酰胺(195mg,0.71mmol)、(6-氯-3-吡啶基)硼酸(140mg,0.89mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(40mg,0.03mmol)和K_2CO_3(300mg,2.17mmol)溶解于1,4-二噁烷:H_2O:EtOH(6:3:1,5mL)中。将所得混合物在70℃下搅拌3小时,然后使其冷却至室温过夜。添加水(5mL)并且用EtOAc(3x 10mL)萃取混合物。将合并的有机物用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥、过滤且浓缩以得到粗产物(248mg)。将4-(6-氯-3-吡啶基)-N,N-二甲基-苯甲酰胺(180mg,0.69mmol,来自前一步骤)、$Pd(OAc)_2$(7.75mg,0.03mmol)、BINAP(43mg,0.07mmol)、KOtBu(232mg,2.07mmol)和吡啶-3-胺(130mg,1.38mmol)溶解于1,4-二噁烷中,并将所得混合物在90℃下搅拌过夜。当冷却至室温时,添加水(5mL)、盐水(5mL)和EtOAc(10mL),过滤混合物并分离有机层。用EtOAc(2x 10mL)萃取水层。将合并的有机物用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥、过滤、浓缩并通过制备型HPLC纯化以得到呈固体状的产物(27mg,12%)。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.44(s,1H),8.84(d,J=2.2Hz,1H),8.57(d,J=1.9Hz,1H),8.26(br d,J=8.2Hz,1H),8.12(d,J=3.8Hz,1H),7.99(dd,J=2.4,8.7Hz,1H),7.72(d,J=8.2Hz,2H),7.48(d,J=8.2Hz,2H),7.31(dd,J=4.6,8.4Hz,1H),6.97(d,J=8.8Hz,1H),3.16-2.80(m,6H)。MS ES+m/z 319$[M+H]^+$。

[1028] 实施例2:N,N,3-三甲基-4-(6-(吡啶-3-基氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺

[1029] 

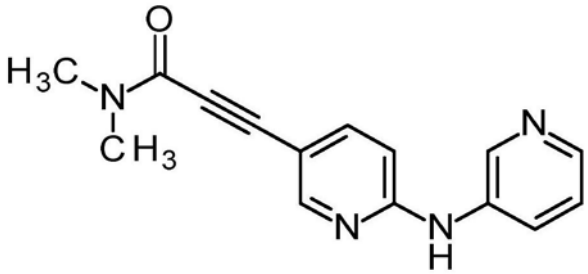
[1030] 从4-溴-N,N,3-三甲基-苯甲酰胺开始,以与实施例1中所描述类似的方式合成标题化合物,以得到呈固体状的产物(5mg,4%)。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 2.32(s,3H)2.94-3.05(m,6H)6.96(d,1H)7.28-7.36(m,4H)7.69(dd,1H)8.12(d,1H)8.21(d,1H)8.28(br d,1H)8.85(d,1H)9.44(s,1H)。MS ES+m/z 333$[M+H]^+$。

[1031] 实施例3:N,N-二甲基-6'-(吡啶-3-基氨基)-[3,3'-联吡啶]-6-甲酰胺

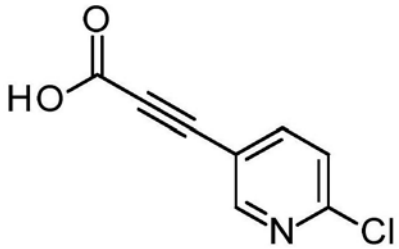
[1032] 

[1033] 从5-溴-N,N-二甲基-吡啶-2-甲酰胺开始,以与实施例1中所描述类似的方式合成标题化合物,以得到呈固体状的产物(35mg,24%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 3.03(d,6H)7.00(d,1H)7.33(dd,1H)7.64(d,1H)8.08(dd,1H)8.14(d,1H)8.21(dd,1H)8.27(br d,1H)8.66(d,1H)8.86(d,1H)8.89-8.95(m,1H)9.52(s,1H)。MS ES+m/z 320[M+H]$^+$。

[1034] 实施例4:N,N-二甲基-3-(6-(吡啶-3-基氨基)吡啶-3-基)丙炔酰胺

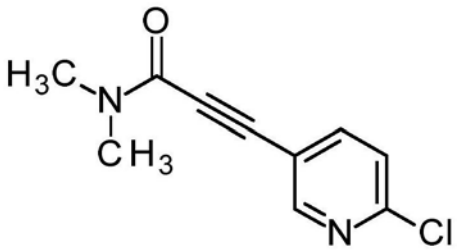
[1035] 

[1036] 步骤1:中间体1--3-(6-氯-3-吡啶基)丙-2-炔酸

[1037] 

[1038] 将2-氯-5-碘-吡啶(500mg,2.09mmol)、丙-2-炔酸(154mg,2.19mmol)、$PdCl_2(PPh_3)_2$(22mg,0.03mmol)和CuI(16mg,0.08mmol)溶解于2-MeTHF(5mL)中。添加TEA(1mL,7.19mmol)并将所得混合物在室温下搅拌2小时。添加EtOAc(3mL)、2M NaOH水溶液(3mL)和水(10mL)并分离水层。用0.2M NaOH水溶液(5mL)萃取有机层。将合并的水层用EtOAc(5mL)洗涤且过滤。使用浓HCl将pH调节至约2,并且将所述混合物在室温下搅拌10分钟。将所得沉淀物滤出,用水洗涤且干燥以得到呈固体状的产物(210mg,55%)。MS ES+m/z 182[M+H]$^+$。

[1039] 步骤2:中间体--3-(6-氯-3-吡啶基)-N,N-二甲基-丙-2-炔酰胺

[1040] 

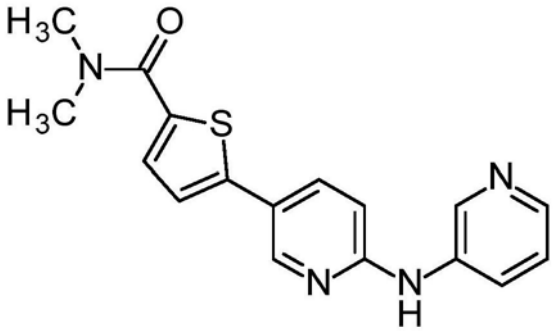
[1041] 将3-(6-氯-3-吡啶基)丙-2-炔酸(210mg,1.16mmol)溶解于$SOCl_2$(3mL,41mmol)中,并将所得混合物在80℃下搅拌1小时。将所述混合物浓缩,并将所得残余物溶解于THF

(10mL)中且冷却至0℃。添加二甲胺HCl盐(472mg,5.78mmol)和TEA(1mL,7.19mmol),并将混合物在0℃下搅拌30分钟,然后在室温下搅拌1小时。将混合物浓缩并将所得残余物溶解于DCM(10mL)中,过滤且在用庚烷中的0%-75%EtOAc洗脱的硅胶柱上纯化以得到呈固体状的产物(30mg,12%)。MS ES+m/z 209[M+H]$^+$。

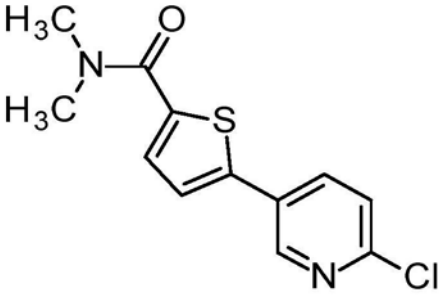
[1042] 步骤3:N,N-二甲基-3-(6-(吡啶-3-基氨基)吡啶-3-基)丙炔酰胺

[1043] 将3-(6-氯-3-吡啶基)-N,N-二甲基-丙-2-炔酰胺(30mg,0.14mmol)、吡啶-3-胺(18mg,0.19mmol)、(2-二环己基膦基-2′,4′,6′-三异丙基-1,1′-联苯基)[2-(2-氨基乙基)苯基)]氯化钯(II)(11mg,0.01mmol)和Cs_2CO_3(94mg,0.29mmol)溶解于2-MeTHF(1.5mL)中,且将所得混合物在微波反应器中在120℃下加热1小时。在130℃下再次加热1小时。当冷却至室温时,将混合物过滤、浓缩并通过制备型HPLC纯化以得到呈固体状的产物。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d_4)δppm 3.24-3.29(m,6H),6.88(d,J=8.51Hz,1H),7.36(dd,J=8.35,4.57Hz,1H),7.76(dd,J=8.83,2.21Hz,1H),8.12-8.19(m,1H),8.27-8.33(m,1H),8.42-8.46(m,1H),8.83(d,J=2.21Hz,1H)。MS ES+m/z 267[M+H]$^+$。

[1044] 实施例5:N,N-二甲基-5-(6-(吡啶-3-基氨基)吡啶-3-基)噻吩-2-甲酰胺

[1045] 

[1046] 步骤1:中间体3 5-(6-氯-3-吡啶基)-N,N-二甲基-噻吩-2-甲酰胺

[1047] 

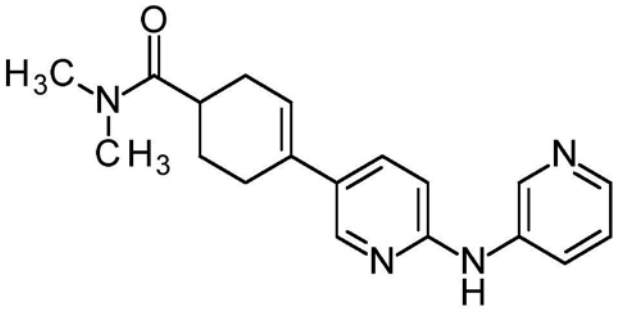
[1048] 将(6-氯-3-吡啶基)硼酸(185mg,1.17mmol)、5-溴-N,N-二甲基-噻吩-2-甲酰胺(183mg,0.78mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(45mg,0.04mmol)和K_2CO_3(324mg,12.35mmol)溶解于1,4-二噁烷:H_2O:EtOH(6:3:1,3mL)中,并将所得混合物在80℃下搅拌过夜。添加额外的$Pd(PPh_3)_4$(45mg),并将混合物在微波反应器中在130℃下加热15分钟。当冷却至室温时,将所述混合物浓缩并将所得残余物溶解于DCM(20mL)和水(10mL)中。分离有机层并用DCM(2x 20mL)萃取水层。将合并的有机物用水和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥、过滤、浓缩并在用庚烷中的0%-100%EtOAc洗脱的硅胶柱上纯化以得到呈固体状的产物(61mg,29%)。MS ES+m/z 267[M+H]$^+$。

[1049] 步骤2:N,N-二甲基-5-(6-(吡啶-3-基氨基)吡啶-3-基)噻吩-2-甲酰胺

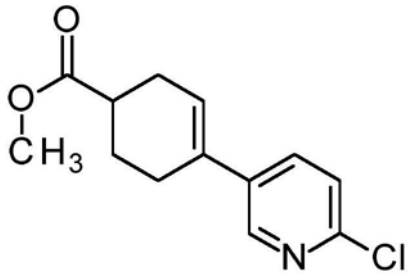
[1050] 将PEPPSI-iPr(12mg,0.02mmol)、Cs_2CO_3(126mg,0.39mmol)吡啶-3-胺(32mg,

0.34mmol)和5-(6-氯-3-吡啶基)-N,N-二甲基-噻吩-2-甲酰胺(61mg,0.23mmol)溶解于干燥脱气的1,4-二噁烷:DMF(2mL,3:1)中,并将混合物在80℃下搅拌过夜。将反应混合物转移至微波小瓶并在微波反应器中在130℃下加热80分钟。当冷却至室温时,将所述混合物浓缩并将所得残余物溶解于EtOAc(20mL)和水(10mL)中。分离有机层并用EtOAc(2x 20mL)萃取水层。将合并的有机物用水和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥、过滤、浓缩并通过制备型HPLC纯化以得到呈固体状的产物(11mg,14%)。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 3.33(s,6H)6.94(d,J=8.83Hz,1H)7.32(dd,J=8.35,4.57Hz,1H)7.44(d,J=3.78Hz,1H)7.47-7.54(m,1H)7.95(dd,J=8.67,2.36Hz,1H)8.14(d,J=4.41Hz,1H)8.17-8.29(m,1H)8.57(d,J=2.21Hz,1H)8.83(d,J=2.52Hz,1H)9.53(br s,1H)。MS ES+m/z 325$[M+H]^+$。

[1051] 实施例6:N,N-二甲基-4-(6-(吡啶-3-基氨基)吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酰胺

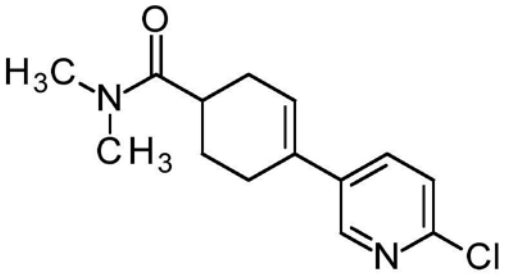
[1052] 

[1053] 步骤1:中间体4--4-(6-氯-3-吡啶基)环己-3-烯-1-甲酸甲酯

[1054] 

[1055] 将4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)环己-3-烯-1-甲酸甲酯(1.1g,4.13mmol)、2-氯-5-碘-吡啶(1g,4.18mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(250mg,0.22mmol)和K_2CO_3(1.71g,12.4mmol)溶解于1,4-二噁烷(15mL)和水(5mL)中。将混合物用氮脱气5分钟,然后在70℃下搅拌5小时。当冷却至室温时,将混合物过滤并丢弃沉淀物。将滤液用水(5mL)和EtOAc(20mL)稀释。分离有机层并用EtOAc(2x 10mL)萃取水层。将合并的有机物用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥、过滤、浓缩并在用庚烷中的0%-50%EtOAc洗脱的硅胶柱上纯化以得到呈固体状的产物(300mg,29%)。MS ES+m/z 252$[M+H]^+$。

[1056] 步骤2:中间体5--4-(6-氯-3-吡啶基)-N,N-二甲基-环己-3-烯-1-甲酰胺

[1057] 

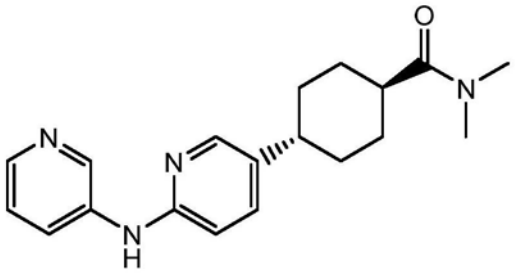
[1058] 将4-(6-氯-3-吡啶基)环己-3-烯-1-甲酸甲酯(300mg,1.19mmol)溶解于MeOH

(3mL)、THF(5mL)和水(1mL)中。添加LiOH水合物(60mg,1.43mmol),并将所得混合物在50℃下搅拌过夜。将混合物浓缩并将残余物溶解于$SOCl_2$(4mL,55mmol)中,在80℃下搅拌2小时,然后浓缩。在单独烧瓶中,在0℃下将二甲胺HCl(486mg,5.96mmol)和DIPEA(2mL,11.48mmol)溶解于THF中。缓慢添加粗酰氯于THF(5mL)中的溶液,并将所得混合物在室温下搅拌1小时。添加水(10mL)和EtOAc(10mL)并分离有机层。用EtOAc(2x 5mL)萃取水层,并将合并的有机物用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥、过滤并浓缩以得到呈固体状的产物(310mg,98%)。MS ES+m/z 265$[M+H]^+$。

[1059] 步骤3:N,N-二甲基-4-(6-(吡啶-3-基氨基)吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲酰胺

[1060] 将4-(6-氯-3-吡啶基)-N,N-二甲基-环己-3-烯-1-甲酰胺(310mg,1.17mmol)、吡啶-3-胺(143mg,1.52mmol)、TEA(0.08mL,0.59mmol)、2-(2′-二叔丁基膦)联苯乙酸钯(II)(27mg,0.06mmol)和NaOtBu(169mg,1.76mmol)溶解于甲苯(5mL)中,并将所得混合物在80℃下搅拌过夜。添加PEPPSI-iPr(60mg,0.09mmol)和DMF(2mL)并将混合物在130℃下搅拌1.5小时。当冷却至室温时,添加水(10mL)、EtOAc(10mL)和盐水(2mL)并分离有机层。用EtOAc(2x 10mL)萃取水层并将合并的有机物用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥、过滤、浓缩并通过制备型HPLC纯化以得到呈固体状的产物(40mg,11%)。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ=8.59(d,J=2.5Hz,1H),8.31-8.25(m,2H),7.99(d,J=8.2Hz,1H),7.59(d,J=8.3Hz,1H),7.30-7.25(m,1H,被$CDCl_3$遮蔽),6.79(d,J=8.8Hz,1H),6.63(s,1H),6.11-6.08(m,1H),3.15-3.11(m,3H),3.00(s,3H),2.87-2.81(m,1H),2.60-2.42(m,3H),2.36-2.29(m,1H),2.07-2.00(m,1H),1.95-1.80(m,1H)。MS ES+m/z 323$[M+H]^+$。

[1061] 实施例7:(1r,4r)-N,N-二甲基-4-(6-(吡啶-3-基氨基)吡啶-3-基)环己烷-1-甲酰胺

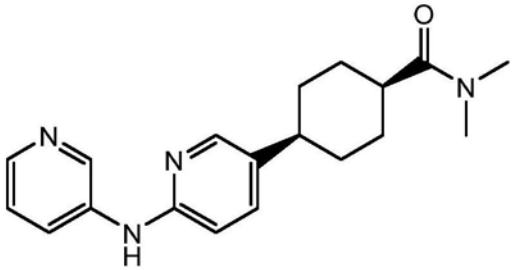
[1062] 

[1063] 将Pd/C(10%,100mg,0.09mmol)称重到miniclave烧瓶中并用EtOAc(2mL)覆盖。小心添加N,N-二甲基-4-[6-(3-吡啶基氨基)-3-吡啶基]环己-3-烯-1-甲酰胺(30mg,0.09mmol)于MeOH(5mL)中的溶液,并将所得混合物在室温下在氢气氛(1.5巴)下搅拌3小时。将混合物过滤、浓缩并通过制备型HPLC纯化以得到呈固体状的产物。

[1064] 第一洗脱异构体(3mg,10%):

[1065] ^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ=8.57(d,J=2.5Hz,1H),8.24(dd,J=1.4,4.6Hz,1H),8.11(d,J=2.2Hz,1H),7.98-7.93(m,1H),7.41(dd,J=2.2,8.5Hz,1H),7.25(br dd,J=4.6,8.4Hz,1H),6.79(d,J=8.2Hz,1H),6.52(s,1H),3.09(s,3H),3.00-2.96(m,3H),2.64-2.51(m,2H),2.11-1.95(m,2H),1.94-1.84(m,2H),1.74(dq,J=3.2,12.8Hz,2H),1.48(dq,J=3.3,12.9Hz,2H)。MS ES+m/z 325$[M+H]^+$。

[1066] 实施例8:(1s,4s)-N,N-二甲基-4-(6-(吡啶-3-基氨基)吡啶-3-基)环己烷-1-甲酰胺

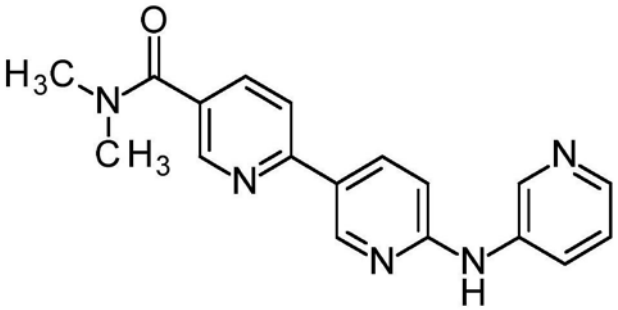
[1067] 

[1068] 将Pd/C(10%,100mg,0.09mmol)称重到miniclave烧瓶中并用EtOAc(2mL)覆盖。小心添加N,N-二甲基-4-[6-(3-吡啶基氨基)-3-吡啶基]环己-3-烯-1-甲酰胺(30mg,0.09mmol)于MeOH(5mL)中的溶液,并将所得混合物在室温下在氢气氛(1.5巴)下搅拌3小时。将混合物过滤、浓缩并通过制备型HPLC纯化以得到呈固体状的产物。

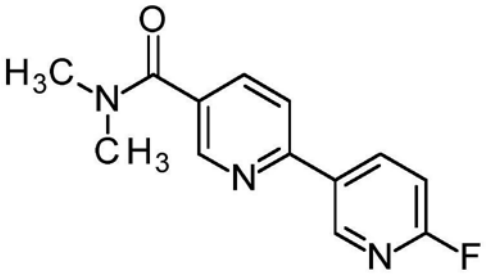
[1069] 第二洗脱异构体(9mg,30%):

[1070] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ=8.55(d,J=2.5Hz,1H),8.22(dd,J=1.3,4.7Hz,1H),8.13(d,J=2.2Hz,1H),7.97(ddd,J=1.4,2.6,8.3Hz,1H),7.51(dd,J=2.2,8.5Hz,1H),7.26-7.20(m,J=6.5,6.5Hz,1H),6.78(d,J=8.5Hz,1H),6.56(s,1H),3.06(s,3H),2.96(s,3H),2.91-2.86(m,1H),2.64-2.56(m,1H),2.14-2.04(m,2H),2.02-1.94(m,2H),1.75-1.68(m,4H)。MS ES+m/z 325$[M+H]^+$。

[1071] 实施例9:N,N-二甲基-6'-(吡啶-3-基氨基)-[2,3'-联吡啶]-5-甲酰胺

[1072] 

[1073] 步骤1:中间体6--6-(6-氟-3-吡啶基)-N,N-二甲基-吡啶-3-甲酰胺

[1074] 

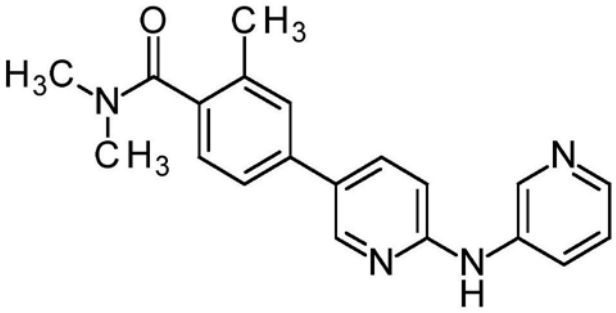
[1075] 将6-氯-N,N-二甲基-吡啶-3-甲酰胺(383mg,2.07mmol)、(6-氟-3-吡啶基)硼酸(351mg,2.49mmol)、$PdCl_2$(Amphos)(73mg,0.1mmol)和K_2CO_3(860mg,6.22mmol)于DME(3.5mL)和水(1.25mL)中的混合物在微波反应器中在130℃下加热40分钟。添加EtOAc(20mL)和盐水(20mL),分离有机层。用EtOAc(2x 40mL)萃取水层并将合并的有机物用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥、浓缩并在用庚烷中的0%-100%EtOAc洗脱的硅胶柱上纯化以得到呈固体状的产物(425mg,84%)。MS ES+m/z 246$[M+H]^+$。

[1076] 步骤2:N,N-二甲基-6'-(吡啶-3-基氨基)-[2,3'-联吡啶]-5-甲酰胺

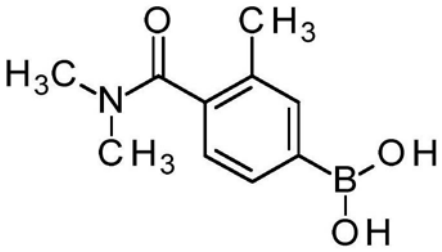
[1077] 在0℃下在氩气氛下向3-氨基吡啶(138mg,1.47mmol)于5mL 2-MeTHF中的溶液添

加1M THF中的LHMDS(1.96mL,1.96mmol)。在15分钟后,添加5mL 2-MeTHF中的6-(6-氟-3-吡啶基)-N,N-二甲基-吡啶-3-甲酰胺(120mg,0.49mmol)并将混合物在室温下搅拌1小时。添加在2-MeTHF(3mL)中预先混合的额外的3-氨基吡啶(138mg,1.47mmol)和1M LHMDS(1.96mL,1.96mmol)并将混合物在室温下搅拌过夜(重复两次)。添加水(40mL)和EtOAc(20mL),分离有机层并用EtOAc(10mL)萃取水层。将合并的有机物用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥、浓缩并通过制备型HPLC纯化以得到呈固体状的产物(30mg,19%)。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 9.56(1H,s)8.96(1H,d)8.86(1H,d)8.67(1H,m)8.35(1H,dd)8.27(1H,m)8.14(1H,dd)7.99(1H,m)7.90(1H,dd)7.33(1H,dd)6.98(1H,d)3.02(3H,s)2.99(3H,br s)。MS ES+m/z 320$[M+H]^+$。

[1078] 实施例10:N,N,2-三甲基-4-(6-(吡啶-3-基氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺

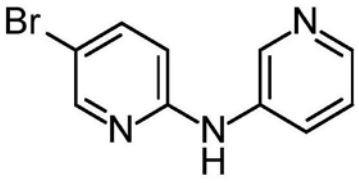
[1079] 

[1080] 步骤1:中间体7--[4-(二甲基氨基甲酰基)-3-甲基-苯基]硼酸

[1081] 

[1082] 将4-羧基-3-甲基苯基硼酸(500mg,2.78mmol)溶解于DMF(4mL)中。添加DIPEA(2.9mL,16.67mmol)和HATU(1.27g,3.33mmol)并将所得混合物在室温下搅拌10分钟。添加二甲胺HCl(453mg,5.56mmol)并将混合物在室温下搅拌3小时。添加半饱和的NH_4Cl水溶液(50mL)和EtOAc(50mL),分离有机层并用EtOAc(3x 50mL)萃取水层。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥、过滤并浓缩以得到产物(954mg,83%,50%纯度),所述产物不经进一步纯化即用于下一步骤。MS ES+m/z 208$[M+H]^+$。

[1083] 步骤1:中间体8--5-溴-N-(3-吡啶基)吡啶-2-胺

[1084] 

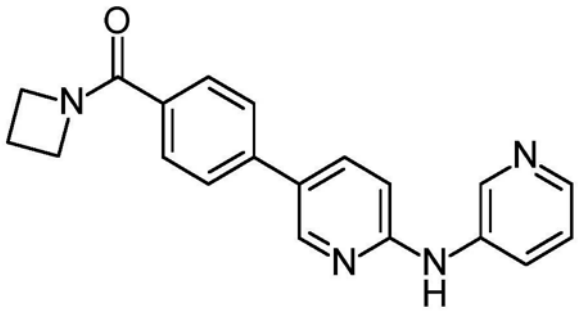
[1085] 在0℃下在氮气氛下将1M THF中的LHMDS(19.43mL,19.43mmol)添加至吡啶-3-胺(1.83g,19.43mmol)于2-MeTHF(80mL)中的溶液。在10分钟后,添加5-溴-2-氟-吡啶(1mL,9.72mmol)并将混合物在室温下搅拌2.5小时。添加水(100mL)和EtOAc(100mL)。将有机层分离,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物用MeOH研磨并干燥以得到呈固体状的

产物(968mg,40%)。MS ES+m/z 250[M+H]$^+$。

[1086] 步骤3:N,N,2-三甲基-4-(6-(吡啶-3-基氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺

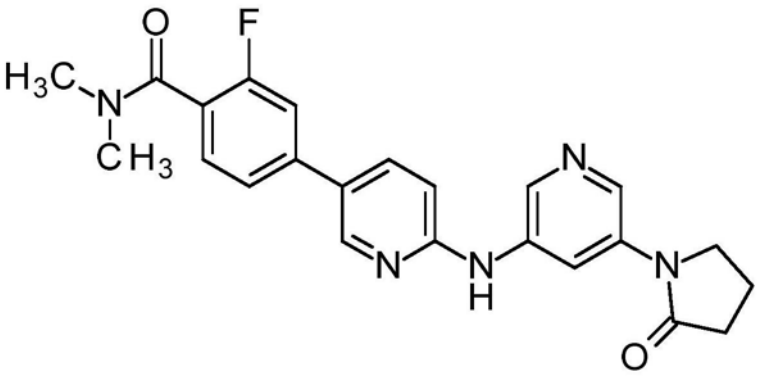
[1087] 将5-溴-N-(3-吡啶基)吡啶-2-胺(150mg,0.6mmol)、[4-(二甲基氨基甲酰基)-3-甲基-苯基]硼酸(298mg,0.72mmol,50%纯)、$PdCl_2$(AmPhos)(32mg,0.05mmol)和K_2CO_3(249mg,1.8mmol)于DME(3mL)和水(1mL)中的混合物在微波反应器中在130℃下加热40分钟。添加EtOAc(20mL)和盐水(20mL),分离有机层。用EtOAc(20mL)萃取水层并将合并的有机物用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥、浓缩并通过制备型HPLC纯化以得到呈固体状的产物(39mg,19%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d_4)δppm 2.37(s,3H),2.93(s,3H),3.17(s,3H),6.99(d,J=8.51Hz,1H),7.29(d,J=7.88Hz,1H),7.50-7.59(m,3H),7.96(dd,J=8.67,2.36Hz,1H),8.17(br d,J=4.10Hz,1H),8.35(m,J=8.30Hz,1H),8.54(d,J=2.21Hz,1H),9.11(br s,1H)。MS ES+m/z 333[M+H]$^+$。

[1088] 实施例11:氮杂环丁烷-1-基(4-(6-(吡啶-3-基氨基)吡啶-3-基)苯基)甲酮

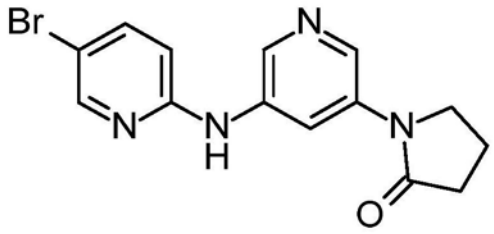
[1089] 

[1090] 从5-溴-N-(3-吡啶基)吡啶-2-胺和[4-(氮杂环丁烷-1-羰基)苯基]硼酸开始,如实施例10中所描述制备标题化合物以得到呈固体状的产物(90mg,22%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.44(s,1H),8.84(d,J=2.0Hz,1H),8.58(d,J=2.4Hz,1H),8.25(d,J=8.4Hz,1H),8.12(d,J=4.4Hz,1H),8.00(dd,J=2.4,8.8Hz,1H),7.75-7.68(m,4H),7.32-7.29(m,1H),6.97(d,J=8.8Hz,1H),4.35-4.33(m,2H),4.07-4.05(m,2H),2.31-2.23(m,2H)。MS ES+m/z 331[M+H]$^+$。

[1091] 实施例12:2-氟-N,N-二甲基-4-(6-((5-(2-氧代吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺

[1092] 

[1093] 步骤1:中间体9--1-[5-[(5-溴-2-吡啶基)氨基]-3-吡啶基]吡咯烷-2-酮

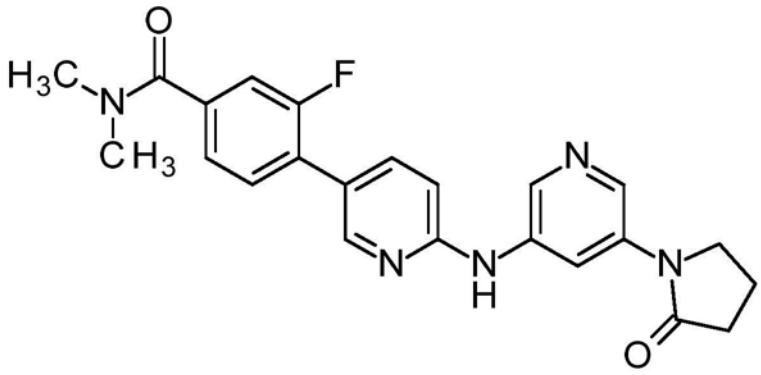
[1094] 

[1095] 将1-(5-溴-3-吡啶基)吡咯烷-2-酮(2g,8.29mmol)、5-溴吡啶-2-胺(1.5g,9.12mmol)、NaOtBu(1.6g,16.5mmol)和Xantphos(0.48g,0.82mmol)于1,4-二噁烷(40mL)中的混合物用氩脱气15分钟。添加$Pd_2(dba)_3$(0.75g,0.82mmol),并将混合物在90℃下搅拌1小时。当冷却至室温时,添加EtOAc并通过硅藻土过滤混合物。将滤液浓缩并在硅胶柱上纯化以得到呈固体状的产物(0.9g,32%)。MS ES+m/z 333$[M+H]^+$。

[1096] 步骤2:2-氟-N,N-二甲基-4-(6-((5-(2-氧代吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺

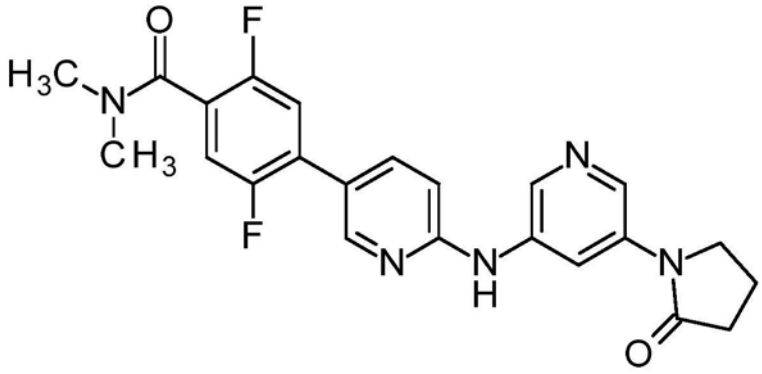
[1097] 从1-[5-[(5-溴-2-吡啶基)氨基]-3-吡啶基]吡咯烷-2-酮和[4-(二甲基氨基甲酰基)-3-氟-苯基]硼酸开始,如实施例10中所描述制备标题化合物以得到呈固体状的产物(19mg,10%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.54(s,1H),8.79(s,1H),8.62(s,1H),8.57(s,1H),8.38(s,1H),8.02(dd,J=4.0,8.8Hz,2.4Hz,1H),7.65-7.59(m,2H),7.44(t,7.6Hz,1H),6.97(d,J=8Hz,1H),3.88(t,7Hz,2H),3.02(s,3H),2.89(s,3H),2.54-2.52(m,2H),2.14-2.07(m,2H)。MS ES+m/z 420$[M+H]^+$。

[1098] 实施例13:3-氟-N,N-二甲基-4-(6-((5-(2-氧代吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺

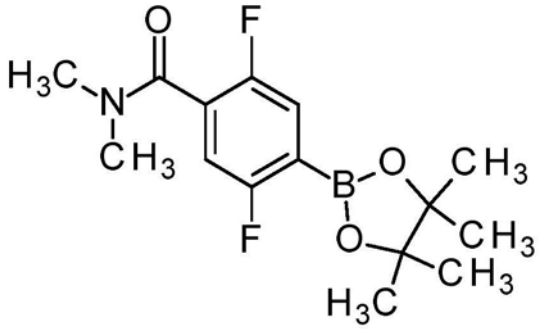
[1099] 

[1100] 从1-[5-[(5-溴-2-吡啶基)氨基]-3-吡啶基]吡咯烷-2-酮和[4-(二甲基氨基甲酰基)-2-氟-苯基]硼酸开始,如实施例10中所描述制备标题化合物以得到呈固体状的产物(26mg,14%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.53(s,1H),8.78(s,1H),8.58(s,1H),8.42(s,1H),8.36(s,1H),7.86(d,J=8.8Hz,1H),7.63(t,J=8.0Hz,2H),7.37(d,11.2Hz,1H),7.33(d,9.6Hz,1H),7.0(d,J=8.4Hz,1H),3.88(t,6.8Hz,2H),2.97(br s,6H),2.54-2.52(m,2H),2.14-2.07(m,2H)。MS ES+m/z 420$[M+H]^+$。

[1101] 实施例14:2,5-二氟-N,N-二甲基-4-(6-((5-(2-氧代吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺

[1102] 

[1103] 步骤1:中间体10--2,5-二氟-N,N-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰胺

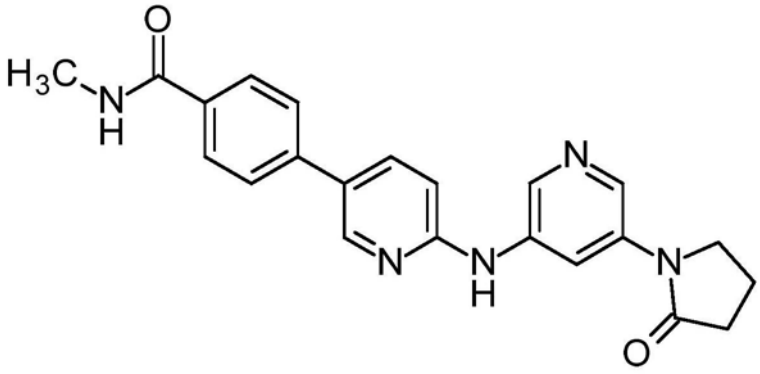
[1104] 

[1105] 将4-溴-2,5-二氟-N,N-二甲基-苯甲酰胺(0.6g,2.27mmol)、B_2Pin_2(1.44g,5.68mmol)和KOAc(0.67g,6.82mmol)溶解于1,4-二噁烷(15mL)中,并将混合物用氩脱气10分钟。添加$PdCl_2$(dppf)DCM加合物(186mg,0.28mmol)并将混合物在100℃下搅拌过夜。添加水并且用EtOAc萃取混合物。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥、过滤、浓缩并在硅胶柱上纯化以得到产物(550mg,78%)。MS ES+m/z 230$[M+H]^+$(硼酸)。

[1106] 步骤2:2,5-二氟-N,N-二甲基-4-(6-((5-(2-氧代吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺

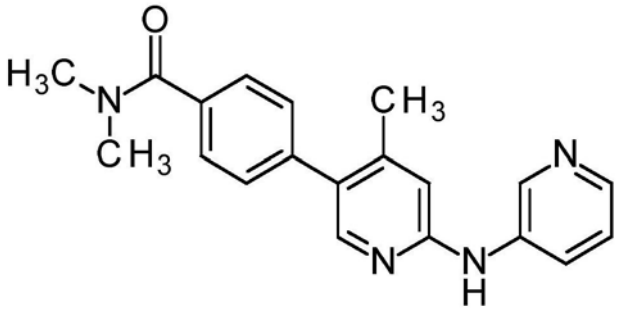
[1107] 从1-[5-[(5-溴-2-吡啶基)氨基]-3-吡啶基]吡咯烷-2-酮和2,5-二氟-N,N-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰胺开始,如实施例10中所描述制备标题化合物以得到呈固体状的产物(49mg,18%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=8.77(s,1H),8.59(s,1H),8.45(s,1H),8.39(s,1H),7.89(d,J=4.0,7.2Hz,1H),7.60-7.57(m,1H),7.42-7.39(m,1H),7.0(d,J=6.8Hz,1H),3.88(t,5.6Hz,2H),3.02(s,3H),2.91(s,3H),2.54-2.52(m,2H),2.12-2.09(m,2H)。MS ES+m/z 438$[M+H]^+$。

[1108] 实施例15:N-甲基-4-[6-[[5-(2-氧代吡咯烷-1-基)-3-吡啶基]氨基]-3-吡啶基]苯甲酰胺

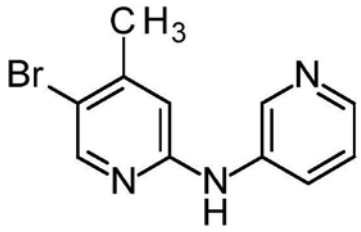
[1109] 

[1110] 从1-[5-[(5-溴-2-吡啶基)氨基]-3-吡啶基]吡咯烷-2-酮和[4-(甲基氨基甲酰基)苯基]硼酸开始,如实施例10中所描述制备标题化合物以得到呈固体状的产物(100mg,34%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.51(s,1H),8.78(d,J=2.0Hz,1H),8.60-8.59(m,2H),8.46(d,J=3.0Hz,1H),8.38(d,J=2.4Hz,1H),8.01(dd,J=2.4,8.8Hz,1H),7.92-7.90(m,2H),7.78-7.76(m,2H),6.98(d,J=8.8Hz,1H),3.88(t,J=7.0Hz,1H),2.80(d,J=4.4Hz,3H),2.54-2.50(m,2H),2.14-2.07(m,2H)。MS ES+m/z 388[M+H]$^+$。

[1111] 实施例16:N,N-二甲基-4-(4-甲基-6-(吡啶-3-基氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺

[1112] 

[1113] 步骤1:中间体11--5-溴-4-甲基-N-(3-吡啶基)吡啶-2-胺

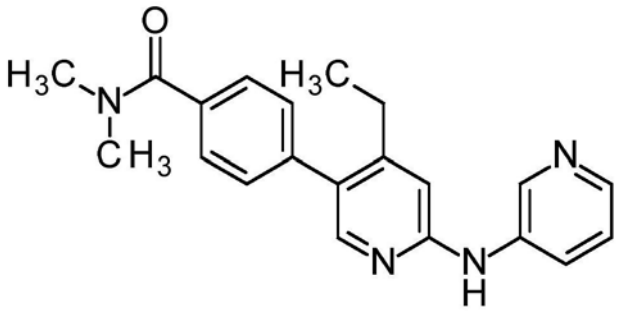
[1114] 

[1115] 从2,5-二溴-4-甲基-吡啶和吡啶-3-胺开始并使用DMF作为溶剂,如中间体9中所描述制备标题化合物以得到呈固体状的产物(150mg,20%)。MS ES+m/z 264[M+H]$^+$。

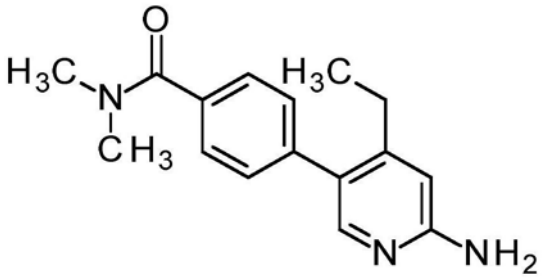
[1116] 步骤2:N,N-二甲基-4-(4-甲基-6-(吡啶-3-基氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺

[1117] 从5-溴-4-甲基-N-(3-吡啶基)吡啶-2-胺和[4-(二甲基氨基甲酰基)苯基]硼酸开始,如实施例10中所描述制备标题化合物以得到呈固体状的产物(90mg,21%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.26(s,1H),8.81(d,J=2.4Hz,1H),8.23(d,J=8.4Hz,1H),8.09(d,J=3.6Hz,1H),8.03(s,1H),7.48-7.42(m,4H),7.30-7.26(m,1H),6.8(s,1H),2.9(br s,6H),2.24(s,3H)。MS ES+m/z 333[M+H]$^+$。

[1118] 实施例17:4-(4-乙基-6-(吡啶-3-基氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

[1119] 

[1120] 步骤1:中间体12--4-(6-氨基-4-乙基-3-吡啶基)-N,N-二甲基-苯甲酰胺

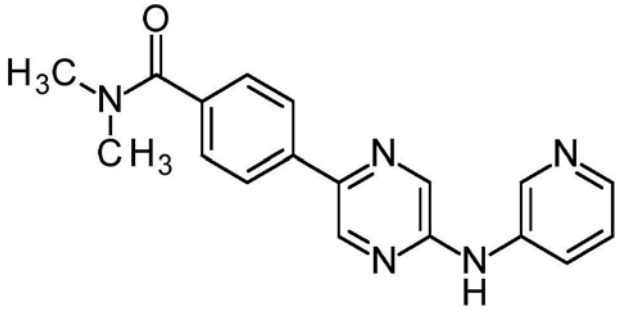
[1121] 

[1122] 从5-溴-4-乙基-吡啶-2-胺和[4-(甲基氨基甲酰基)苯基]硼酸开始,如实施例10中所描述制备标题化合物以得到呈固体状的产物(400mg,36%)。MS ES+m/z 270[M+H]$^+$。

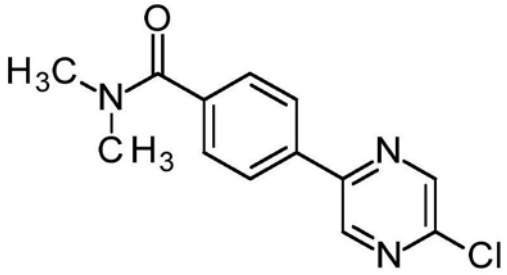
[1123] 步骤2:4-(4-乙基-6-(吡啶-3-基氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

[1124] 将Xantphos(22mg,0.04mmol)和$Pd_2(dba)_3$(17mg,0.02mmol)在甲苯(0.5mL)中混合,在50℃下搅拌15分钟,然后转移至4-(6-氨基-4-乙基-3-吡啶基)-N,N-二甲基-苯甲酰胺(100mg,0.37mmol)、3-溴吡啶(59mg,0.37mmol)和NaOtBu(72mg,0.75mmol)于甲苯(3mL)中的混合物。将所得混合物在90℃下搅拌过夜。当冷却至室温时,将反应混合物通过硅藻土过滤,浓缩并通过制备型HPLC纯化以得到呈固体状的产物(25mg,19%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 1.07(t,J=7.41Hz,3H),2.57(q,J=7.36Hz,2H),2.98(br s,6H),6.84(s,1H),7.28(dd,J=8.35,4.57Hz,1H),7.40(m,J=7.88Hz,2H),7.47(m,J=7.88Hz,2H),7.99(s,1H),8.09(d,J=4.89Hz,1H),8.24(br d,J=9.46Hz,1H),8.81(d,J=2.52Hz,1H),9.29(s,1H)。MS ES+m/z 347[M+H]$^+$。

[1125] 实施例18:N,N-二甲基-4-(5-(吡啶-3-基氨基)吡嗪-2-基)苯甲酰胺

[1126] 

[1127] 步骤1:中间体13步骤1:4-(5-氯吡嗪-2-基)-N,N-二甲基-苯甲酰胺

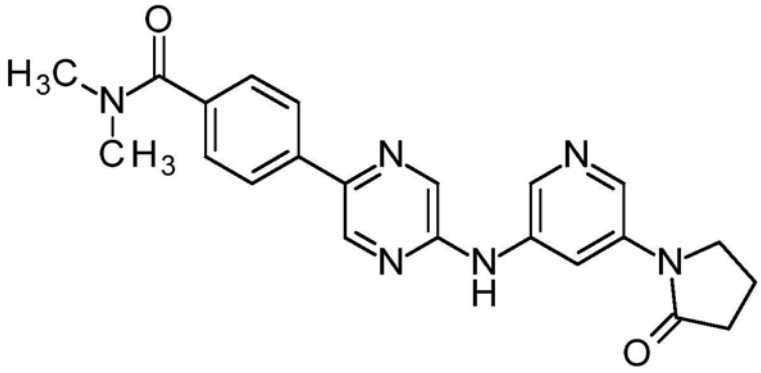
[1128] 

[1129] 从2-溴-5-氯-吡嗪和[4-(二甲基氨基甲酰基)苯基]硼酸开始并在70℃下搅拌混合物30分钟,如中间体3中所描述制备标题化合物以得到呈固体状的产物(250mg,92%)。MS ES+m/z 262[M+H]$^+$。

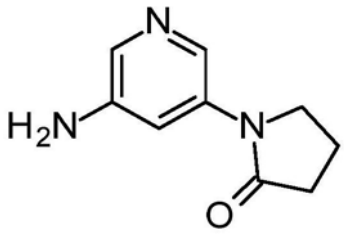
[1130] 步骤2:N,N-二甲基-4-(5-(吡啶-3-基氨基)吡嗪-2-基)苯甲酰胺

[1131] 将4-(5-氯吡嗪-2-基)-N,N-二甲基-苯甲酰胺(150mg,0.57mmol)、吡啶-3-胺(80mg,0.85mmol)、KOtBu(110mg,0.98mmol)和PEPPSI-IPr(7mg,0.01mmol)溶解于1,4-二噁烷(1.5mL)中,并将所得混合物在微波反应器中在130℃下加热1小时。当冷却至室温时,将混合物用EtOAc(10mL)、水(2mL)和盐水(5mL)稀释。分离有机层并用EtOAc(2x 10mL)萃取水层。将合并的有机物用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥、过滤、浓缩并通过制备型HPLC纯化以得到呈固体状的产物(7mg,4%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO)δ9.91(s,1H),8.88(d,J=2.2Hz,1H),8.83(s,1H),8.37(s,1H),8.30-8.21(m,1H),8.19(d,J=4.4Hz,1H),8.07(d,J=7.9Hz,2H),7.50(d,J=8.2Hz,2H),7.36(dd,J=4.7,8.2Hz,1H),3.10-2.91(m,6H)。MS ES+m/z 320[M+H]$^+$。

[1132] 实施例19:N,N-二甲基-4-(5-((5-(2-氧代吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡嗪-2-基)苯甲酰胺

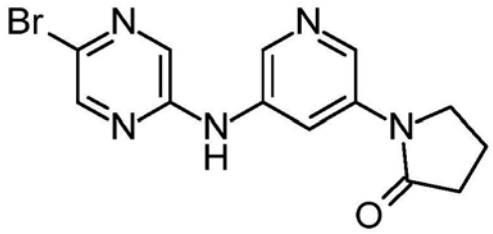
[1133] 

[1134] 步骤1:中间体14--1-(5-氨基-3-吡啶基)吡咯烷-2-酮

[1135] 

[1136] 将5-溴吡啶-3-胺(10g,57.8mmol)、吡咯烷-2-酮(9mL,63.2mmol)、K_2CO_3(15g,115.6mmol)、CuI(1.1g,5.78mmol)和DMEDA(1.3mL,8.42mmol)溶解于1,4-二噁烷(100mL)中并将所得混合物回流过夜。当冷却至室温时,添加EtOAc并通过硅藻土过滤混合物。将滤液浓缩并在硅胶柱上纯化以得到呈固体状的产物(6g,59%)。MS ES+m/z 178[M+H]$^+$。

[1137] 步骤2:中间体15--1-[5-[(5-溴吡嗪-2-基)氨基]-3-吡啶基]吡咯烷-2-酮

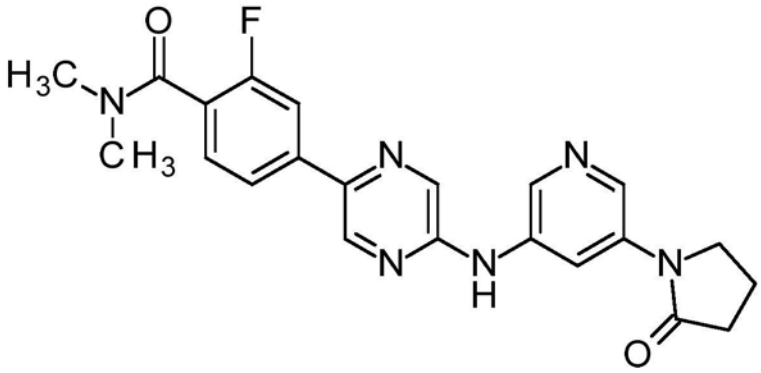
[1138] 

[1139] 从1-(5-氨基-3-吡啶基)吡咯烷-2-酮和2,5-二溴吡嗪开始,使用Cs_2CO_3代替NaOtBu,如中间体9中所描述制备标题化合物以得到呈固体状的产物(110mg,23%)。MS ES+ m/z 334$[M+H]^+$。

[1140] 步骤3:N,N-二甲基-4-(5-((5-(2-氧代吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡嗪-2-基)苯甲酰胺

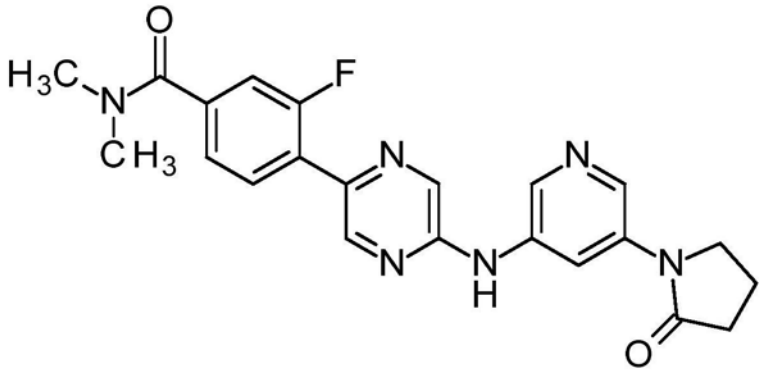
[1141] 从1-[5-[(5-溴吡嗪-2-基)氨基]-3-吡啶基]吡咯烷-2-酮和[4-(二甲基氨基甲酰基)苯基]硼酸开始,如实施例10中所描述制备标题化合物以得到呈固体状的产物(70mg,23%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.96(s,1H),8.83(dd,J=10.8,1.6Hz,1H),8.61(t,J=2.2Hz,1H),8.41(d,J=2.8Hz,1H),8.38(d,J=1.2Hz,1H),8.07(d,J=4.4Hz,2H),7.50(d,J=8.4Hz,2H),3.89(t,J=6.8Hz,2H),2.97(bs,6H),2.55-2.52(m,2H),2.15-2.07(m,2H)。MS ES+m/z 403$[M+H]^+$。

[1142] 实施例20:2-氟-N,N-二甲基-4-(5-((5-(2-氧代吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡嗪-2-基)苯甲酰胺

[1143] 

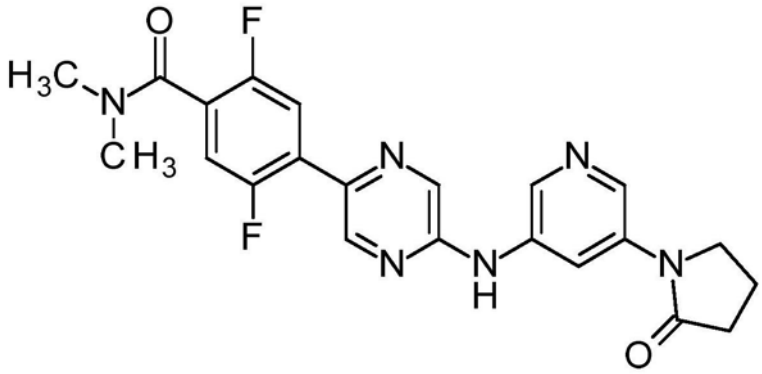
[1144] 从1-[5-[(5-溴吡嗪-2-基)氨基]-3-吡啶基]吡咯烷-2-酮和[4-(二甲基氨基甲酰基)-3-氟-苯基]硼酸开始,如实施例10中所描述制备标题化合物以得到呈固体状的产物(96mg,30%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.02(s,1H),8.89(d,J=0.8Hz,1H),8.81(d,J=2.0Hz,1H),8.61(t,J=2.2Hz,1H),8.42(d,J=2.4Hz,1H),8.37(d,J=0.8Hz,1H),7.96-7.89(m,2H),7.47(t,J=7.6Hz,1H),3.89(t,J=7.2Hz,2H),3.02(s,3H),2.89(s,3H),2.55-2.52(m,2H),2.15-2.07(m,2H)。MS ES+m/z 421$[M+H]^+$。

[1145] 实施例21:3-氟-N,N-二甲基-4-(5-((5-(2-氧代吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡嗪-2-基)苯甲酰胺

[1146] 

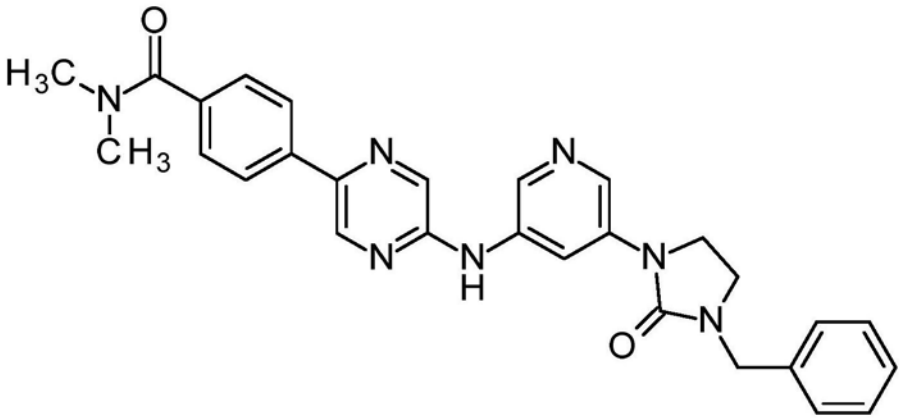
[1147] 从1-[5-[(5-溴吡嗪-2-基)氨基]-3-吡啶基]吡咯烷-2-酮和[4-(二甲基氨基甲酰基)-2-氟-苯基]硼酸开始,如实施例10中所描述制备标题化合物以得到呈固体状的产物(33mg,11%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.03(s,1H),8.80(d,J=2.0Hz,1H),8.64(d,J=2.0Hz,2H),8.43(d,J=2.4Hz,2H),7.99(t,J=2.2Hz,1H),7.42-7.35(m,2H),3.89(t,J=7.0Hz,2H),3.00(s,3H),2.96(s,3H),2.53-2.50(m,2H),2.13-2.09(m,2H)。MS ES+m/z 421 $[M+H]^+$。

[1148] 实施例22:2,5-二氟-N,N-二甲基-4-(5-((5-(2-氧代吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡嗪-2-基)苯甲酰胺

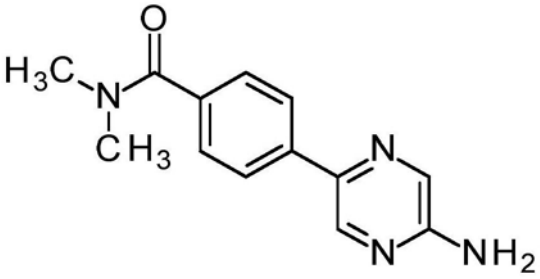
[1149] 

[1150] 从1-[5-[(5-溴吡嗪-2-基)氨基]-3-吡啶基]吡咯烷-2-酮和2,5-二氟-N,N-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰胺开始,如实施例10中所描述制备标题化合物以得到呈固体状的产物(91mg,30%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.10(s,1H),8.80(d,J=2.4Hz,1H),8.67-8.64(m,2H),8.44-8.42(m,2H),7.83-7.78(m,1H),7.49-7.45(m,1H),3.89(t,J=7.2Hz,2H),3.02(s,3H),2.91(s,3H),2.55-2.53(m,2H),2.15-2.07(m,2H)。MS ES+m/z439$[M+H]^+$。

[1151] 实施例23:4-(5-((5-(3-苄基-2-氧代咪唑烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡嗪-2-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

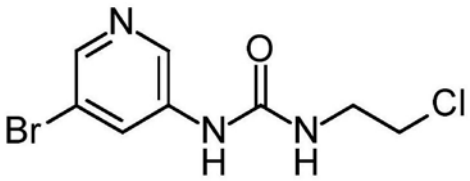
[1152] 

[1153] 步骤1:中间体16--4-(5-氨基吡嗪-2-基)-N,N-二甲基-苯甲酰胺

[1154] 

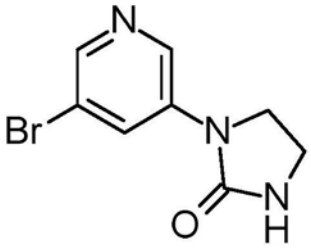
[1155] 从5-溴吡嗪-2-胺和[4-(二甲基氨基甲酰基)苯基]硼酸开始并在90℃下搅拌混合物2小时,如中间体3中所描述制备标题化合物以得到呈固体状的产物(230mg,83%)。MS ES+m/z 243[M+H]$^+$。

[1156] 步骤2:中间体17--1-(5-溴-3-吡啶基)-3-(2-氯乙基)脲

[1157] 

[1158] 在0℃下将异氰酸2-氯乙酯(640μL,7.5mmol)经5分钟逐滴添加至5-溴吡啶-3-胺(865mg,5mmol)于甲苯(10mL)中的溶液。将所得混合物在室温下搅拌过夜。将所形成的沉淀物滤出,用甲苯(3mL)、戊烷(3mL)顺序洗涤并干燥以得到呈固体状的产物(1.3g,93%)。MS ES+m/z 278[M+H]$^+$。

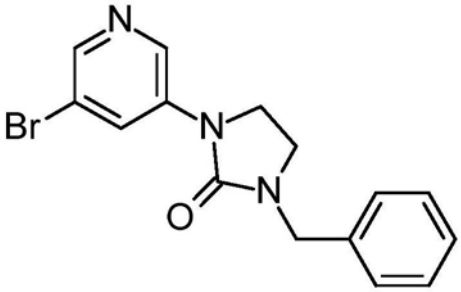
[1159] 步骤3:中间体18--1-(5-溴-3-吡啶基)咪唑烷-2-酮

[1160] 

[1161] 在0℃下将1-(5-溴-3-吡啶基)-3-(2-氯乙基)脲(1.3g,4.67mmol)于DMF(10mL)中的溶液缓慢添加至NaH(60%,268mg,7mmol)于THF(10mL)中的混悬液。将所得混合物在室温下搅拌1小时。在0℃下添加MeOH(5mL)并浓缩混合物。将所得残余物分配在水(50mL)与$CHCl_3$(20mL)之间。分离有机层并用$CHCl_3$(2x 20mL)萃取水层。将合并的有机物用水(20mL)、

饱和$NaHCO_3$水溶液(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩。将所得固体用EtOAc:戊烷(1:3,2x 4mL)研磨,随后用戊烷(3mL)研磨并干燥以得到呈固体状的产物(850mg,75%)。MS ES+m/z 242$[M+H]^+$。

[1162] 步骤4:中间体19--1-苄基-3-(5-溴-3-吡啶基)咪唑烷-2-酮

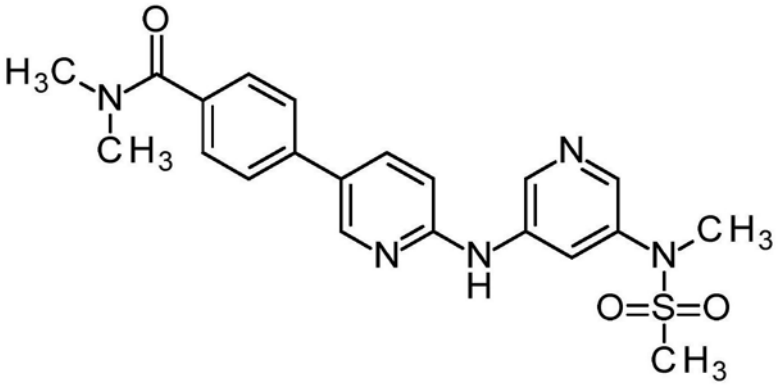
[1163] 

[1164] 将1-(5-溴-3-吡啶基)咪唑烷-2-酮(240mg,0.99mmol)和TBAB(31.96mg,0.1mmol)溶解于甲苯(5mL)中。添加2M NaOH水溶液(1.5mL),随后添加氯甲苯(126μL,1.09mmol)并将所得混合物在50℃下搅拌5小时。添加额外的氯甲苯(126μL,1.09mmol)并在50℃下继续搅拌过夜。当冷却至室温时,添加EtOAc(5mL)和水(5mL)。将有机层分离并用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥、过滤并浓缩以得到呈油状的产物(320mg,97%)。MS ES+m/z 332$[M+H]^+$。

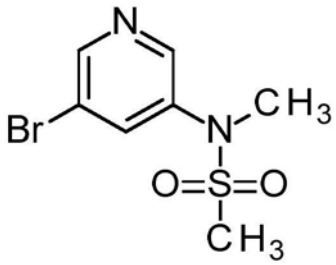
[1165] 步骤5:4-(5-((5-(3-苄基-2-氧代咪唑烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡嗪-2-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

[1166] 从4-(5-氨基吡嗪-2-基)-N,N-二甲基-苯甲酰胺和1-苄基-3-(5-溴-3-吡啶基)咪唑烷-2-酮开始,如中间体9中所描述制备标题化合物以得到呈固体状的产物(21mg,10%)。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 2.99(br d,J=11.98Hz,6H),3.40-3.46(m,2H),3.87-3.92(m,2H),4.44(s,2H),7.30-7.41(m,5H),7.51(m,J=8.20Hz,2H),8.09(m,J=8.20Hz,2H),8.38(s,1H),8.39(s,1H),8.52-8.55(m,1H),8.73(d,J=2.21Hz,1H),8.84(s,1H),9.91(s,1H)。MS ES+m/z 494$[M+H]^+$。

[1167] 实施例24:N,N-二甲基-4-(6-((5-(N-甲基甲基磺酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺

[1168] 

[1169] 步骤1:中间体20--N-(5-溴-3-吡啶基)-N-甲基-甲磺酰胺

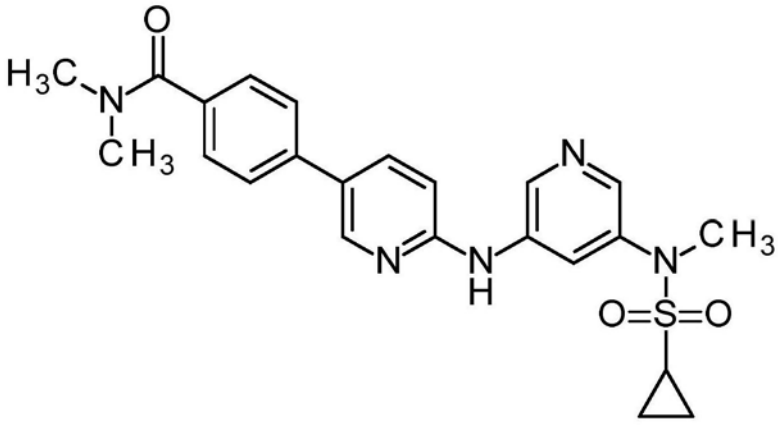
[1170] 

[1171] 向5-溴-N-甲基-吡啶-3-胺(518mg,2.77mmol)和TEA(0.58mL,4.15mmol)于THF(5mL)中的搅拌溶液逐滴添加甲磺酰氯(0.26mL,3.32mmol)。将所得混合物在60℃下搅拌1小时。添加额外的TEA(0.58mL,4.15mmol)和甲磺酰氯(0.26mL,3.32mmol)并继续搅拌30分钟。添加水(5mL)并在真空中除去THF。用EtOAc(2x 10mL)萃取所得残余物并将合并的有机物经Na_2SO_4干燥、过滤并浓缩以得到呈油状的产物(734mg,定量),所述产物不经进一步纯化即用于下一步骤。MS ES+m/z 267$[M+H]^+$。

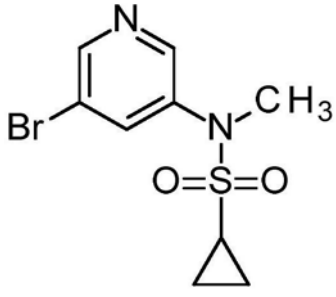
[1172] 步骤2:N,N-二甲基-4-(6-((5-(N-甲基甲基磺酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺

[1173] 从4-(6-氨基-3-吡啶基)-N,N-二甲基-苯甲酰胺和N-(5-溴-3-吡啶基)-N-甲基-甲磺酰胺开始,如实施例17中所描述制备标题化合物以得到呈固体状的产物(24mg,13%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 2.99(br s,6H),3.06(s,3H),3.31(s,3H),7.00(d,J=8.83Hz,1H),7.50(d,J=8.20Hz,2H),7.75(d,J=8.20Hz,2H),8.03(dd,J=8.67,2.68Hz,1H),8.21(d,J=2.52Hz,1H),8.31(t,J=2.21Hz,1H),8.62(d,J=2.52Hz,1H),8.82(d,J=2.21Hz,1H),9.59(s,1H)。MS ES+m/z 426$[M+H]^+$。

[1174] 实施例25:N,N-二甲基-4-(6-((5-(N-甲基环丙烷磺酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺

[1175] 

[1176] 步骤1:中间体21--N-(5-溴-3-吡啶基)-N-甲基-环丙烷磺酰胺

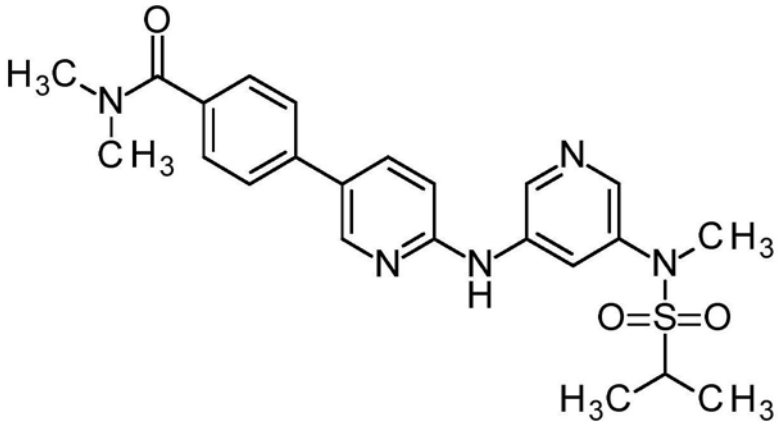
[1177] 

[1178] 使用环丙烷磺酰氯并通过制备型HPLC纯化，如中间体20中所描述制备标题化合物以得到产物(250mg，15％)。MS ES+m/z 291[M+H]$^+$。

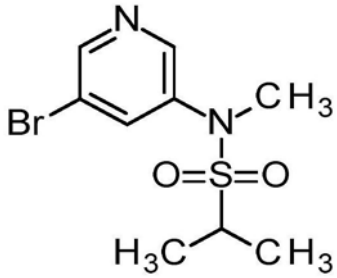
[1179] 步骤2:N,N-二甲基-4-(6-((5-(N-甲基环丙烷磺酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺

[1180] 将XantPhos(40mg，0.07mmol)、$Pd_2(dba)_3$(31mg，0.03mmol)、4-(6-氨基-3-吡啶基)-N,N-二甲基-苯甲酰胺(166mg，0.69mmol)、N-(5-溴-3-吡啶基)-N-甲基-环丙烷磺酰胺(200mg，0.69mmol)和NaOtBu(132mg，1.38mmol)于1,4-二噁烷(10mL)中的混合物在微波反应器中在130℃下加热1小时。当冷却至室温时，将混合物用EtOAc稀释并通过硅藻土过滤。将滤液用盐水洗涤，经Na_2SO_4干燥、过滤、浓缩并通过制备型HPLC纯化以得到呈固体状的产物(125mg，40％)。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δ9.59(s，1H)，8.78(d，J＝2.0Hz，1H)，8.60(d，J＝2.4Hz，1H)，8.38(t，J＝2.2Hz，1H)，8.20(d，J＝2.0Hz，1H)，8.01(dd，J＝7.8，2.6Hz，1H)，7.73(d，J＝8.4Hz，2H)，7.48(d，J＝8.0Hz，2H)，6.98(d，J＝8.4Hz，1H)，3.36-3.26(m，3H)，2.98(bs，6H)，2.83-2.77(m，1H)，1.05-1.00(m，2H)，0.90-0.86(m，2H)。MS ES+m/z 452[M+H]$^+$。

[1181] 实施例26:N,N-二甲基-4-(6-((5-(N-甲基丙-2-基磺酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺

[1182] 

[1183] 步骤1:中间体22--N-(5-溴-3-吡啶基)-N-甲基-丙烷-2-磺酰胺

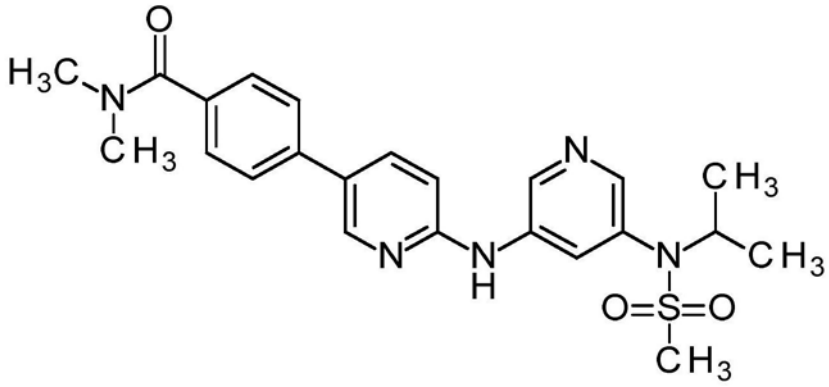
[1184] 

[1185] 在0℃下向N-(5-溴-3-吡啶基)丙烷-2-磺酰胺(175mg，0.63mmol)于THF(2mL)中的溶液添加MeOH(0.12mL，3.14mmol)和PPh_3(197mg，0.75mmol)。在搅拌10分钟后，添加DIAD(0.15mL，0.75mmol)并将所得混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物倾入水(10mL)中并用EtOAc(2x 25mL)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤，经Na_2SO_4干燥、过滤、浓缩并在用庚烷中的40％-50％EtOAc洗脱的硅胶柱上纯化以得到呈固体状的产物(200mg，38％)。MS ES+m/z 293[M+H]$^+$。

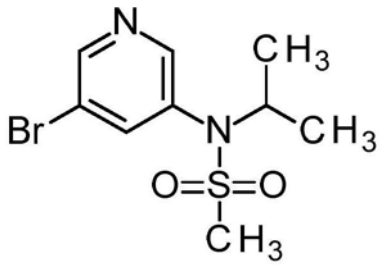
[1186] 步骤2:N,N-二甲基-4-(6-((5-(N-甲基丙-2-基磺酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺

[1187] 如实施例25中所描述制备标题化合物以得到呈固体状的产物(50mg,36%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.57(s,1H),8.80(d,J=2.4Hz,1H),8.59(d,J=2.4Hz,1H),8.34(t,J=2.2Hz,1H),8.21(d,J=2.4Hz,1H),8.01(dd,J=2.6,8.6Hz,1H),7.73(d,J=8.0Hz,2H),7.48(d,J=8.4Hz,2H),6.98(d,J=8.8Hz,1H),3.59-3.52(m,1H),3.48(s,3H),2.97(bs,6H),1.28(d,J=6.8Hz,6H)。MS ES+m/z 454[M+H]$^+$。

[1188] 实施例27:4-(6-((5-(N-异丙基甲基磺酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

[1189] 

[1190] 步骤1:中间体23--N-(5-溴-3-吡啶基)-N-异丙基-甲磺酰胺

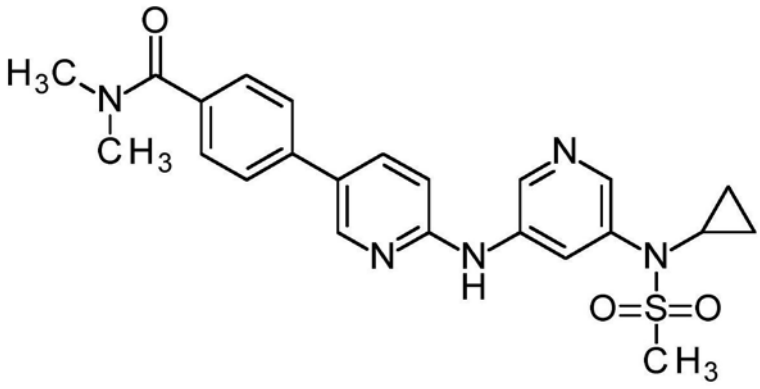
[1191] 

[1192] 在室温下向5-溴-N-异丙基-吡啶-3-胺(1g,4.65mmol)于吡啶(10mL)中的溶液添加DMAP(113mg,0.93mmol)和甲磺酰氯(1.14mL,13.95mmol)并将所得混合物在60℃下搅拌过夜。当冷却至室温时,将混合物倾入水(10mL)中并用EtOAc(2x 25mL)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥、过滤、浓缩并通过制备型HPLC纯化以得到产物(300mg,19%)。MS ES+m/z 293[M+H]$^+$。

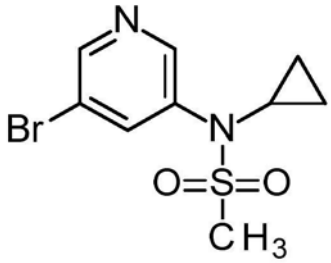
[1193] 步骤2:4-(6-((5-(N-异丙基甲基磺酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

[1194] 如实施例25中所描述制备标题化合物以得到呈固体状的产物(160mg,34%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.59(s,1H),8.91(d,J=2.0Hz,1H),8.59(d,J=2.4Hz,1H),8.22(d,J=2.0Hz,1H),8.05-8.01(m,2H),7.73(d,J=8.4Hz,2H),7.48(d,J=8.4Hz,2H),6.98(d,J=8.4Hz,1H),4.39-4.36(m,1H),3.15(s,3H),2.98(s,6H),1.14(d,J=6.8Hz,6H)。MS ES+m/z 454[M+H]$^+$。

[1195] 实施例28:4-(6-((5-(N-环丙基甲基磺酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

[1196] 

[1197] 步骤1:中间体24--N-(5-溴-3-吡啶基)-N-环丙基-甲磺酰胺

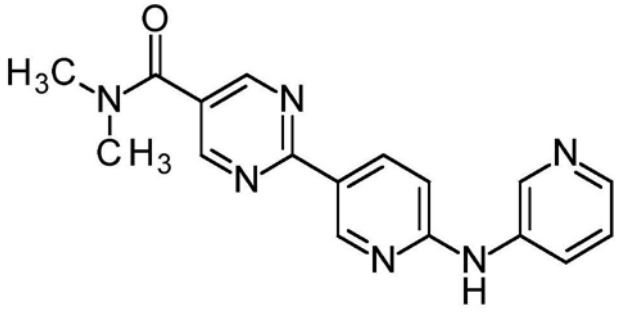
[1198] 

[1199] 从5-溴-N-环丙基-吡啶-3-胺开始,如中间体23中所描述制备标题化合物以得到产物(400mg,58%)。MS ES+m/z 291[M+H]$^+$。

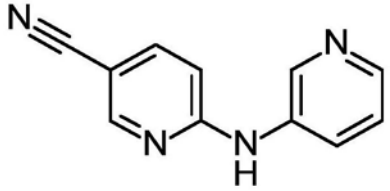
[1200] 步骤2:4-(6-((5-(N-环丙基甲基磺酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

[1201] 如实施例25中所描述制备标题化合物以得到呈固体状的产物(180mg,38%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.56(s,1H),8.81(d,J=2.0Hz,1H),8.60(d,J=2.4Hz,1H),8.24(s,1H),8.16(d,J=2.0Hz,1H),8.01(dd,J=8.8,2.4Hz,1H),7.73(d,J=7.6Hz,2H),7.48(d,J=7.6Hz,2H),6.98(d,J=8.4Hz,1H),3.23-3.20(m,1H),3.12(s,3H),2.98(bs,6H),0.89-0.84(m,2H),0.68-0.66(m,2H)。MS ES+m/z 452[M+H]$^+$。

[1202] 实施例29:N,N-二甲基-2-(6-(吡啶-3-基氨基)吡啶-3-基)嘧啶-5-甲酰胺

[1203] 

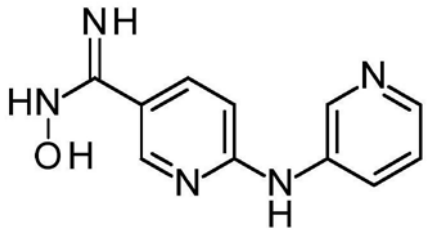
[1204] 步骤1:中间体25--6-(3-吡啶基氨基)吡啶-3-甲腈

[1205] 

[1206] 从6-氯吡啶-3-甲腈和吡啶-3-胺开始,如中间体9中所描述制备标题化合物以得

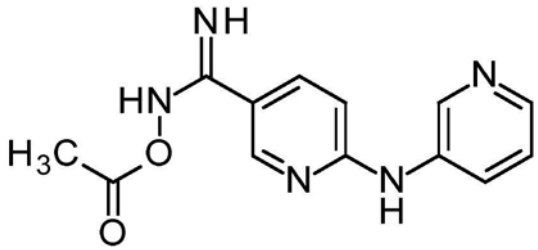
到呈固体状的产物(1.05g,74%)。MS ES+m/z 197[M+H]$^+$。

[1207] 步骤2:中间体26--N-羟基-6-(3-吡啶基氨基)吡啶-3-甲脒

[1208] 

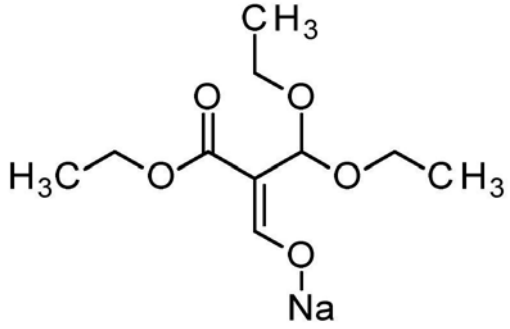
[1209] 在室温下将6-(3-吡啶基氨基)吡啶-3-甲腈(500mg,2.55mmol)溶解于MeOH(10mL)中并逐份添加NaH(60%,146mg,3.82mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。然后将混合物在50℃下搅拌1小时,添加氯化铵(300mg,5.6mmol)并在65℃下继续搅拌4小时。当冷却至室温时,添加7M MeOH中的NH_3(3mL),随后添加羟胺HCl(1.77g,25.5mmol)和EtOH(5mL)。将所得混合物在80℃下搅拌1小时。当冷却至室温时,将混合物浓缩并将所得残余物悬浮于半饱和的$NaHCO_3$中且将沉淀物滤出,用水(1.5mL)、2-丙醇(2mL)、戊烷(3mL)顺序洗涤并干燥以得到呈固体状的产物(360mg,62%)。MS ES+m/z 230[M+H]$^+$。

[1210] 步骤3:中间体27--[[6-(3-吡啶基氨基)吡啶-3-碳亚氨基(carboximidoyl)]氨基]乙酸酯

[1211] 

[1212] 在室温下将乙酸酐(371μL)3.93mmol)添加至N-羟基-6-(3-吡啶基氨基)吡啶-3-甲脒(360mg,1.57mmol)于AcOH(5mL)中的溶液并将所得混合物在室温下搅拌30分钟。将混合物浓缩并将所得残余物溶解于饱和$NaHCO_3$水溶液(15mL)和EtOAc(15mL)中且在室温下搅拌10分钟。检查pH高于7并将所形成的沉淀物滤出,用水和EtOAc洗涤并干燥以得到呈固体状的产物(280mg,66%)。MS ES+m/z 272[M+H]$^+$。

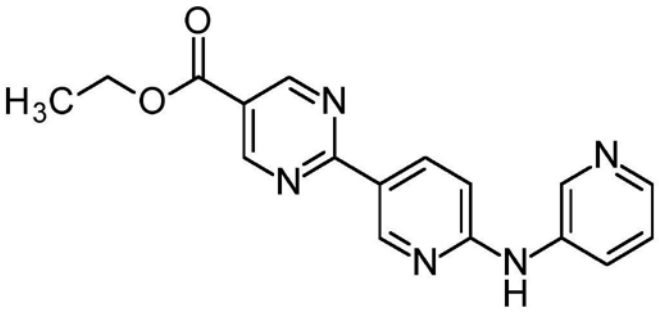
[1213] 步骤4:中间体28--乙基-2-(二乙氧基甲基)-3-羟基-丙-2-烯酸酯钠盐

[1214] 

[1215] 在室温下在氮气氛下将NaH(60%,500mg,13.0mmol)添加至3,3-二乙氧基丙酸乙酯(2mL,10.3mmol)和甲酸乙酯(2mL,24.8mmol)于DME(10mL)中的溶液。将所得混合物在50℃下搅拌10-15分钟直到开始放出氢气为止。将混合物用冰/水浴冷却,并在解冻的冷却浴上搅拌过夜。将混合物浓缩并将所得胶状物用Et_2O(3mL)研磨以得到呈胶状的产物(2.1g,

85%),所述产物用于下一步骤。

[1216] 步骤5:中间体29--2-[6-(3-吡啶基氨基)-3-吡啶基]嘧啶-5-甲酸乙酯

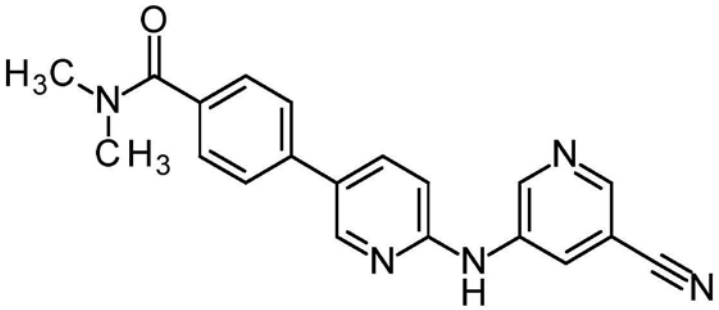
[1217] 

[1218] 在室温下将Zn(203mg,3.10mmol)添加至[[6-(3-吡啶基氨基)吡啶-3-碳亚氨基]氨基]乙酸酯(280mg,1.03mmol)于AcOH(2mL)中的溶液并将所得混合物在室温下搅拌5小时以得到稠混悬液。添加更多的AcOH(3mL)和Zn(203mg,3.10mmol)并继续搅拌过夜。将混合物通过硅藻土过滤并将滤饼用AcOH(1.5mL)冲洗。将滤液浓缩并将所得残余物(100mg)溶解于DMF(2mL)中。添加乙基-2-(二乙氧基甲基)-3-羟基-丙-2-烯酸酯钠盐(135mg,0.563mmol)并将所得混合物在100℃下搅拌过夜。当冷却至室温时,添加水(6mL)并将混合物搅拌30分钟。将所形成的沉淀物滤出,用水、2-丙醇、戊烷顺序洗涤并干燥以得到呈固体状的产物(25mg,17%)。MS ES+m/z 322[M+H]$^+$。

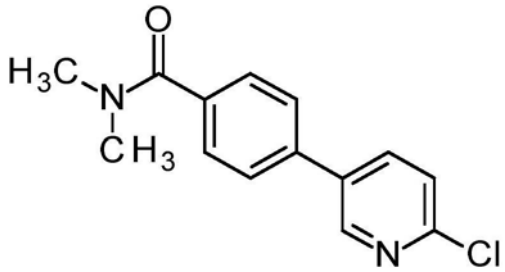
[1219] 步骤6:N,N-二甲基-2-(6-(吡啶-3-基氨基)吡啶-3-基)嘧啶-5-甲酰胺

[1220] 将2-[6-(3-吡啶基氨基)-3-吡啶基]嘧啶-5-甲酸乙酯(25mg,0.08mmol)溶解于THF(1mL)、MeOH(2mL)和水(0.5mL)中。添加LiOH水合物(5mg,0.12mmol)并将所得混合物在50℃下搅拌2小时。当冷却至室温时,将混合物浓缩并将所得残余物溶解于$SOCl_2$(1mL,13.7mmol)和THF(2mL)中并回流1小时。将混合物浓缩并将残余物溶解于THF(3mL)中。添加二甲胺HCl(20mg,0.25mmol)和TEA(250μL,1.8mmol)并将所得混合物在室温下搅拌2小时。将混合物浓缩并通过制备型HPLC纯化以得到呈固体状的产物(2.5mg,10%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d_4)δppm 3.14(br d,J=4.41Hz,6H),6.94(dd,J=8.83,0.63Hz,1H),7.35-7.41(m,1H),8.14(dd,J=4.89,1.42Hz,1H),8.33(ddd,J=8.35,2.68,1.58Hz,1H),8.58(dd,J=8.83,2.21Hz,1H),8.85(dd,J=2.52,0.63Hz,1H),8.88(s,2H),9.27(dd,J=2.21,0.63Hz,1H)。MS ES+m/z 321[M+H]$^+$。

[1221] 实施例30:4-(6-((5-氰基吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

[1222] 

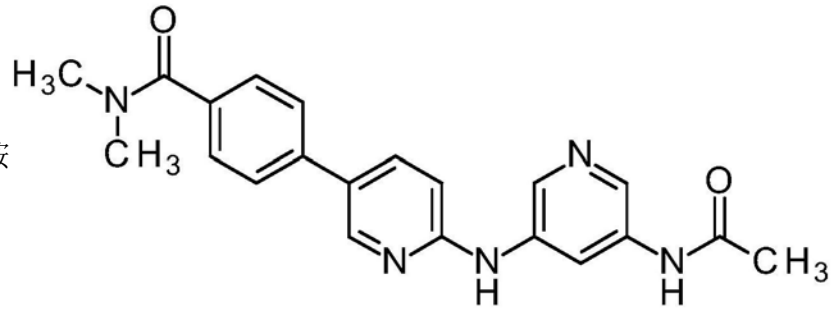
[1223] 步骤1:中间体30--4-(6-氯-3-吡啶基)-N,N-二甲基-苯甲酰胺

[1224] 

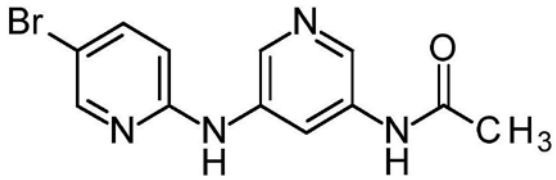
[1225] 从4-碘-N,N-二甲基-苯甲酰胺和(6-氯-3-吡啶基)硼酸开始并在70℃下搅拌混合物3小时,如中间体3中所描述制备标题化合物以得到呈固体状的产物(475mg,67%)。MS ES+m/z 261[M+H]+。

[1226] 步骤2:4-(6-((5-氰基吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

[1227] 将4-(6-氯-3-吡啶基)-N,N-二甲基-苯甲酰胺(120mg,0.46mmol)、5-氨基吡啶-3-甲腈(55mg,0.46mmol)、Cs_2CO_3(375mg,1.15mmol)、$Pd(OAc)_2$(10mg,0.05mmol)和Xphos(44mg,0.09mmol)溶解于DMF(3mL)中并将混合物在120℃下搅拌1小时。当冷却至室温时,将混合物过滤并通过制备型HPLC纯化滤液以得到呈固体状的产物(25mg,16%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 2.98(br s,3H)3.01(s,3H)7.04(d,1H)7.51(d,2H)7.76(d,2H)8.07(dd,1H)8.52(s,1H)8.64-8.74(m,1H)8.87(s,1H)8.97(d,1H)9.91(s,1H)。MS ES+m/z 344[M+H]+。

[1228] 实施例31:4-(6-((5-乙酰胺基吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺 

[1229] 步骤1:中间体31--N-[5-[(5-溴-2-吡啶基)氨基]-3-吡啶基]乙酰胺

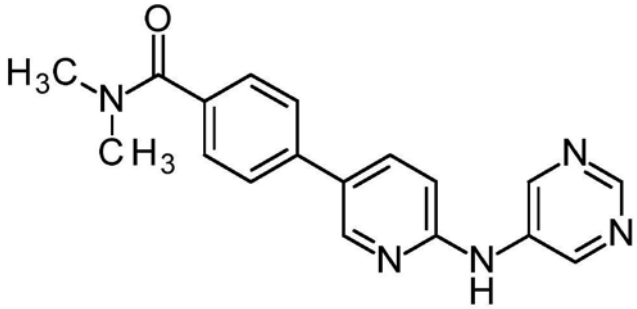
[1230] 

[1231] 从5-溴-2-氟-吡啶和N-(5-氨基-3-吡啶基)乙酰胺开始,如实施例9中所描述制备标题化合物以得到呈固体状的产物(467mg,59%)。MS ES+m/z 307[M+H]+。

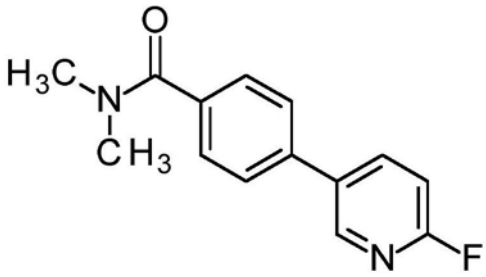
[1232] 步骤2:4-(6-((5-乙酰胺基吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

[1233] 从N-[5-[(5-溴-2-吡啶基)氨基]-3-吡啶基]乙酰胺和[4-(二甲基氨基甲酰基)苯基]硼酸开始,如实施例10中所描述制备标题化合物以得到呈固体状的产物(5mg,3%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6+甲醇-d_4)δppm 2.08(s,3H),2.98(m,J=12.00Hz,6H),6.98(d,J=8.83Hz,1H),7.48(d,J=8.51Hz,2H),7.72(m,J=8.20Hz,2H),7.98(dd,J=8.83,2.52Hz,1H),8.31(d,J=2.21Hz,1H),8.49(t,J=2.21Hz,1H),8.56(d,J=2.21Hz,1H),8.68(d,J=2.21Hz,1H)。MS ES+m/z 376[M+H]+。

[1234] 实施例32:N,N-二甲基-4-(6-(嘧啶-5-基氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺

[1235] 

[1236] 步骤1:中间体32--4-(6-氟-3-吡啶基)-N,N-二甲基-苯甲酰胺

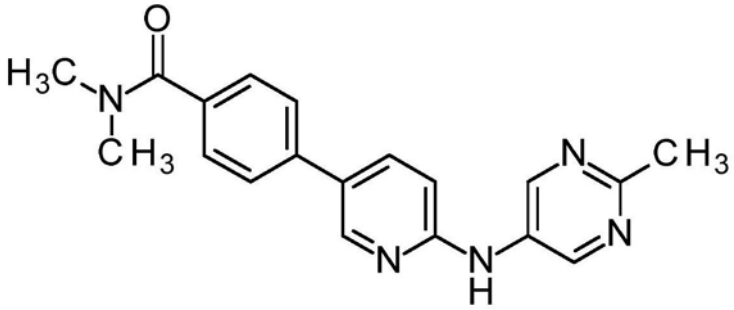
[1237] 

[1238] 从5-溴-2-氟-吡啶和[4-(二甲基氨基甲酰基)苯基]硼酸开始,如实施例10中所描述制备标题化合物以得到呈固体状的产物(1.17g,68%)。MS ES+m/z245[M+H]$^+$。

[1239] 步骤2:N,N-二甲基-4-(6-(嘧啶-5-基氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺

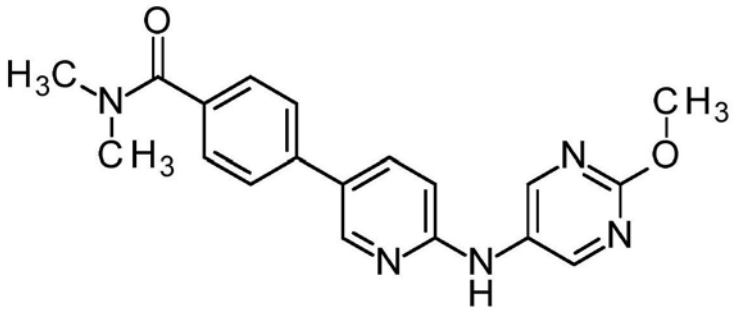
[1240] 从4-(6-氟-3-吡啶基)-N,N-二甲基-苯甲酰胺和嘧啶-5-胺开始,如实施例9中所描述制备标题化合物以得到呈固体状的产物(15mg,9%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 2.92-3.04(m,6H),7.01(d,J=8.51Hz,1H),7.49(m,J=8.20Hz,2H),7.74(m,J=8.20Hz,2H),8.04(dd,J=8.51,2.52Hz,1H),8.62(d,J=2.52Hz,1H),8.73(s,1H),9.19(s,2H),9.64(s,1H)。MS ES+m/z 320[M+H]$^+$。

[1241] 实施例33:N,N-二甲基-4-(6-((2-甲基嘧啶-5-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺

[1242] 

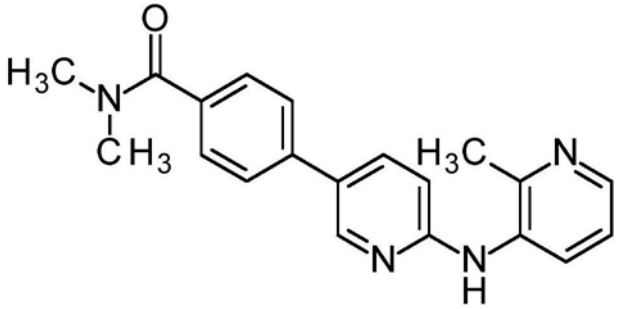
[1243] 从4-(6-氟-3-吡啶基)-N,N-二甲基-苯甲酰胺和2-甲基嘧啶-5-胺开始,如实施例9中所描述制备标题化合物以得到呈固体状的产物(20mg,11%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 2.55(s,3H),2.96(br s,3H),2.99(br s,3H),6.96(d,J=8.51Hz,1H),7.48(m,J=8.20Hz,2H),7.72(m,J=8.20Hz,2H),8.00(dd,J=8.83,2.52Hz,1H),8.58(d,J=2.21Hz,1H),9.05(s,2H),9.50(s,1H)。MS ES+m/z 320[M+H]$^+$。

[1244] 实施例34:4-(6-((2-甲氧基嘧啶-5-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

[1245] 

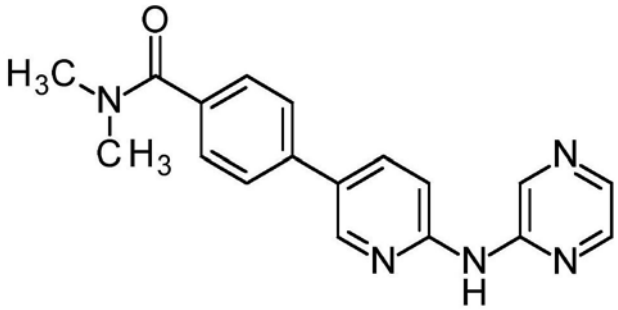
[1246] 从4-(6-氟-3-吡啶基)-N,N-二甲基-苯甲酰胺和2-甲氧基嘧啶-5-胺开始,如实施例9中所描述制备标题化合物以得到呈固体状的产物(45mg,23%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 2.96(br s,3H),2.99(br s,3H),3.89(s,3H),6.90(d,J=8.83Hz,1H),7.47(d,J=8.51Hz,2H),7.71(d,J=8.20Hz,2H),7.97(dd,J=8.83,2.52Hz,1H),8.52(d,J=2.52Hz,1H),8.92(s,2H),9.32(s,1H)。MS ES+m/z 350[M+H]$^+$。

[1247] 实施例35:N,N-二甲基-4-(6-((2-甲基吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺

[1248] 

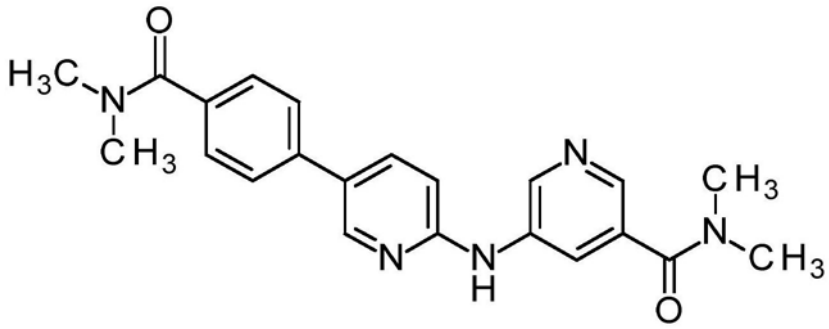
[1249] 从4-(6-氟-3-吡啶基)-N,N-二甲基-苯甲酰胺和2-甲基吡啶-3-胺开始,如实施例9中所描述制备标题化合物以得到呈固体状的产物(33mg,18%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 2.47(s,3H),2.96(br s,3H),2.99(br s,3H),6.97(d,J=8.83Hz,1H),7.20(dd,J=8.20,4.73Hz,1H),7.47(m,J=8.20Hz,2H),7.69(m,J=8.20Hz,2H),7.95(dd,J=8.67,2.36Hz,1H),8.09-8.12(m,1H),8.14-8.16(m,1H),8.46(d,J=2.21Hz,1H),8.51(s,1H)。MS ES+m/z 333[M+H]$^+$。

[1250] 实施例36:N,N-二甲基-4-(6-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺

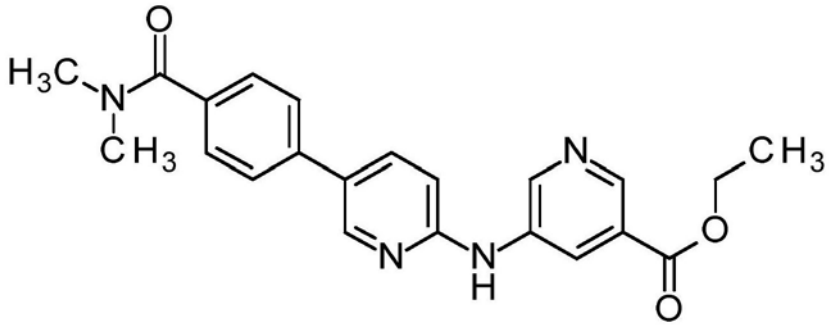
[1251] 

[1252] 从4-(6-氨基-3-吡啶基)-N,N-二甲基-苯甲酰胺和2-氯吡嗪开始,将NaOtBu用Cs_2CO_3代替并在160℃下加热,如实施例25中所描述制备标题化合物以得到呈固体状的产物(89mg,22%)。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 8.97(s,1H),8.47(d,J=1.89Hz,1H),8.24(s,2H),8.11(br d,J=8.51Hz,1H),7.99-8.05(m,1H),7.57-7.62(m,2H),7.53-7.57(m,2H),3.15(br s,3H),3.05(br s,3H)。MS ES+m/z 320[M+H]$^+$。

[1253] 实施例37:5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-N,N-二甲基烟酰胺

[1254] 

[1255] 步骤1:中间体33--5-[[5-[4-(二甲基氨基甲酰基)苯基]-2-吡啶基]氨基]吡啶-3-甲酸乙酯

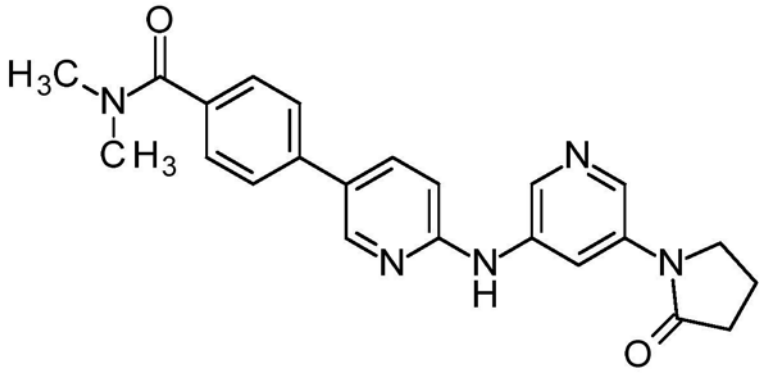
[1256] 

[1257] 从4-(6-氨基-3-吡啶基)-N,N-二甲基-苯甲酰胺和5-溴吡啶-3-甲酸乙酯开始,将NaOtBu用Cs_2CO_3代替并在160℃下加热,如实施例25中所描述制备标题化合物以得到呈固体状的产物(472mg,41%)。MS ES+m/z 391$[M+H]^+$。

[1258] 步骤2:5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-N,N-二甲基烟酰胺

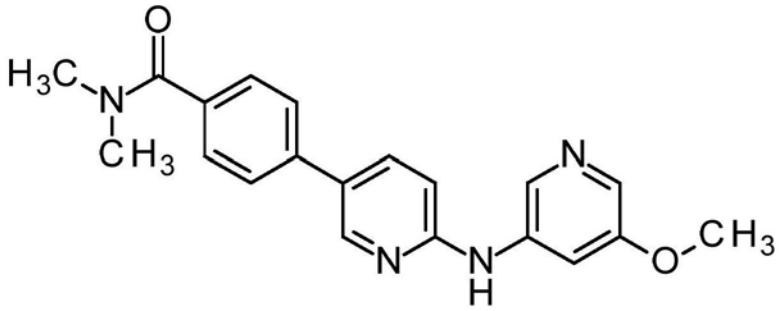
[1259] 将5-[[5-[4-(二甲基氨基甲酰基)苯基]-2-吡啶基]氨基]吡啶-3-甲酸乙酯(400mg,1.02mmol)溶解于MeOH(5mL)中。添加浓HCl(4mL)并将混合物回流过夜。当冷却至室温时,浓缩混合物。将一定量的所得残余物5-[[5-[4-(二甲基氨基甲酰基)苯基]-2-吡啶基]氨基]吡啶-3-甲酸(100mg,0.28mmol)连同二甲胺HCl(51mg,0.63mmol)和HATU(240mg,0.63mmol)溶解于DMF(3mL)中。添加三乙胺(0.25mL,1.79mmol)并将混合物在微波反应器中在60℃下加热1小时。将混合物用EtOAc(10mL)稀释并用饱和$NaHCO_3$水溶液(2x 10mL)、盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥、过滤、浓缩并通过制备型HPLC纯化以得到呈固体状的产物(9mg,8%)。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 9.01(s,1H),8.71(br s,1H),8.45(d,J=2.21Hz,1H),8.22(s,1H),7.76(dd,J=8.67,2.36Hz,1H),7.48-7.57(m,4H),7.05(d,J=8.83Hz,1H),3.16(br s,6H),3.08(br s,3H),3.05(br s,3H)。MS ES+m/z 390$[M+H]^+$。

[1260] 实施例38:N,N-二甲基-4-(6-((5-(2-氧代吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺

[1261] 

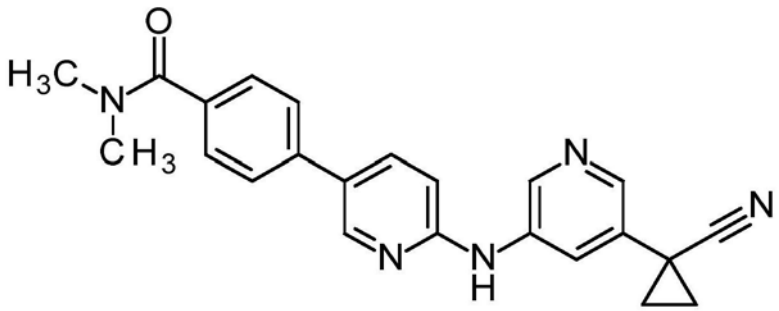
[1262] 从4-(6-氨基-3-吡啶基)-N,N-二甲基-苯甲酰胺和1-(5-溴-3-吡啶基)吡咯烷-2-酮开始,将NaOtBu用Cs_2CO_3代替并在160℃下加热,如实施例25中所描述制备标题化合物以得到呈固体状的产物(43mg,25%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 2.06-2.17(m,2H),2.52-2.56(m,2H),2.94-3.04(m,6H),3.89(t,J=7.09Hz,2H),6.99(d,J=8.51Hz,1H),7.49(d,J=7.88Hz,2H),7.74(d,J=8.20Hz,2H),7.94-8.06(m,1H),8.30-8.42(m,1H),8.55-8.62(m,2H),8.77-8.84(m,1H),9.52(s,1H)。MS ES+m/z 402[M+H]$^+$。

[1263] 实施例39:4-(6-((5-甲氧基吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

[1264] 

[1265] 从4-(6-氨基-3-吡啶基)-N,N-二甲基-苯甲酰胺和3-溴-5-甲氧基-吡啶开始,将NaOtBu用Cs_2CO_3代替并在160℃下加热,如实施例25中所描述制备标题化合物以得到呈固体状的产物(21mg,6%)。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 3.02-3.10(m,3H),3.15(br s,3H),3.91(s,3H),7.05(br d,J=8.83Hz,1H),7.48-7.52(m,2H),7.53-7.59(m,2H),7.73-7.79(m,1H),7.87(s,1H),8.23-8.31(m,1H),8.48(d,J=1.89Hz,1H),8.51(br s,1H)。MS ES+m/z 349[M+H]$^+$。

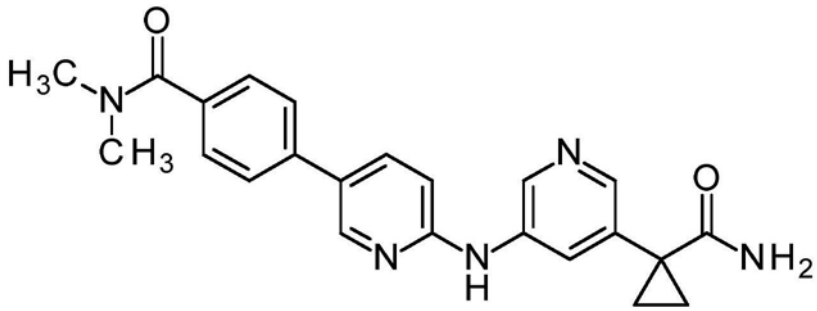
[1266] 实施例40:4-(6-((5-(1-氰基环丙基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

[1267] 

[1268] 从4-(6-氨基-3-吡啶基)-N,N-二甲基-苯甲酰胺和1-(5-溴-3-吡啶基)环丙烷-1-甲腈开始,如实施例25中所描述制备标题化合物以得到呈固体状的产物(240mg,84%)。^{1}H

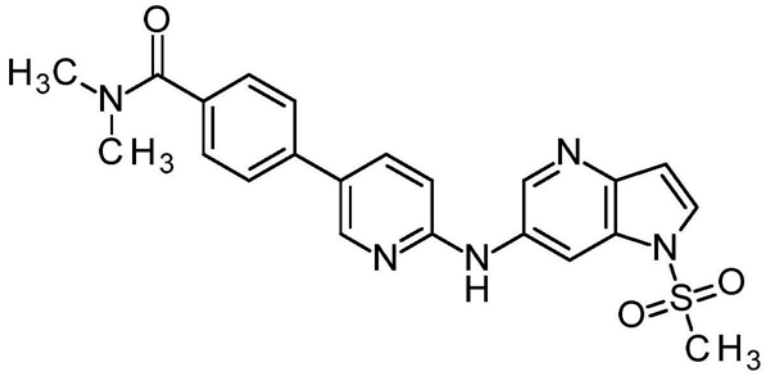
NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 1.57-1.61(m,2H),1.80-1.84(m,2H),2.98(br s,6H),6.99(d,J＝8.83Hz,1H),7.48(m,J＝8.20Hz,2H),7.74(m,J＝8.20Hz,2H),8.01(dd,J＝8.83,2.52Hz,1H),8.07(d,J＝2.21Hz,1H),8.27(t,J＝2.21Hz,1H),8.61(d,J＝2.21Hz,1H),8.87(d,J＝2.52Hz,1H),9.58(s,1H)。MS ES+m/z 384[M+H]$^+$。

[1269] 实施例41:4-(6-((5-(1-氨基甲酰基环丙基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

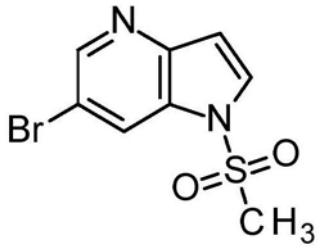
[1270] 

[1271] 将4-[6-[[5-(1-氰基环丙基)-3-吡啶基]氨基]-3-吡啶基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺(150mg,0.39mmol)和K_2CO_3(270mg,1.96mmol)溶解于DMSO(3mL)中。添加30％H_2O_2水溶液(400μL,3.92mmol)并将所得混合物在50℃下搅拌3小时。添加MeOH(5mL),并使混合物冷却至室温。将混合物过滤并通过制备型HPLC纯化滤液以得到呈固体状的产物(21mg,13％)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 1.00-1.05(m,2H),1.36-1.42(m,2H),2.98(br s,6H),6.50(br s,1H),6.98(d,J＝8.55Hz,1H),7.05(br s,1H),7.46-7.50(m,2H),7.72-7.76(m,2H),7.99(dd,J＝8.67,2.68Hz,1H),8.09(d,J＝1.89Hz,1H),8.20(t,J＝2.21Hz,1H),8.61-8.65(m,1H),8.82(d,J＝2.52Hz,1H),9.48(s,1H)。MS ES+m/z 402[M+H]$^+$。

[1272] 实施例42:N,N-二甲基-4-(6-((1-(甲基磺酰基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺

[1273] 

[1274] 步骤1:中间体34--6-溴-1-甲基磺酰基-吡咯并[3,2-b]吡啶

[1275] 

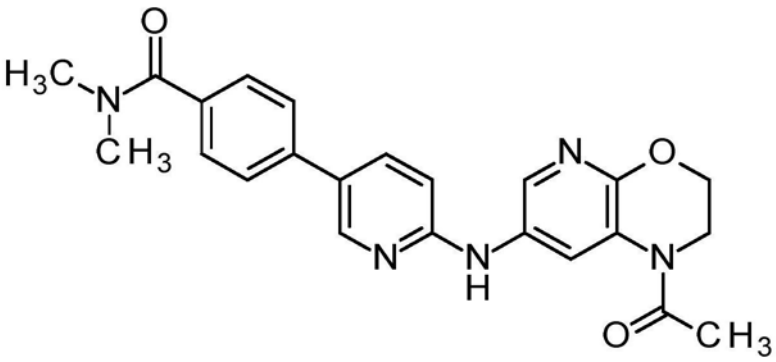
[1276] 在室温下将三乙胺(0.42mL,3.05mmol)添加至6-溴-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶

(300mg,1.52mmol)和甲磺酰氯(0.18mL,2.28mmol)于DCM中的溶液并将所得混合物搅拌2小时。将混合物浓缩并将所得残余物溶解于EtOAc中,用饱和$NaHCO_3$水溶液、水、盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥、过滤并浓缩以得到呈固体状的产物(210mg,50%)。MS ES+m/z 275$[M+H]^+$。

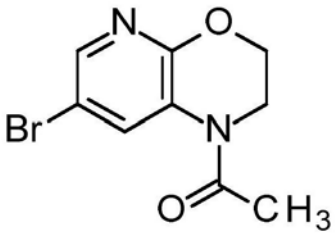
[1277] 步骤2:N,N-二甲基-4-(6-((1-(甲基磺酰基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺

[1278] 从4-(6-氨基-3-吡啶基)-N,N-二甲基-苯甲酰胺和6-溴-1-甲基磺酰基-吡咯并[3,2-b]吡啶开始,将NaOtBu用Cs_2CO_3代替并在120℃下加热2小时,如实施例25中所描述制备标题化合物以得到呈固体状的产物(20mg,11%)。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 2.99(brs,6H),3.47(s,3H),6.89(d,J=3.78Hz,1H),7.01(d,J=8.51Hz,1H),7.49(d,J=8.20Hz,2H),7.72-7.78(m,3H),8.02(dd,J=8.83,2.52Hz,1H),8.60(d,J=2.21Hz,1H),8.81(s,1H),8.88(d,J=2.21Hz,1H),9.63(s,1H)。MS ES+m/z 436$[M+H]^+$。

[1279] 实施例43:4-(6-((1-乙酰基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

[1280] 

[1281] 步骤1:中间体35--1-(7-溴-2,3-二氢吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-基)乙酮

[1282] 

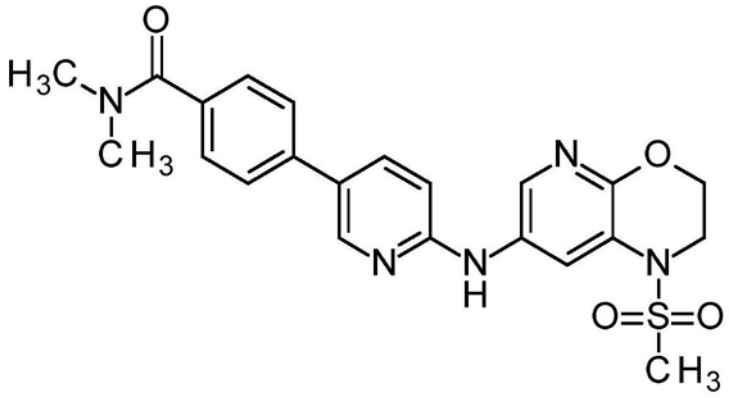
[1283] 将7-溴-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪(1g,4.65mmol)和TEA(971μL,6.98mmol)溶解于2-MeTHF(5mL)中并冷却至0℃。添加乙酰氯(398μL,5.58mmol)并将所得混合物在室温下搅拌1小时。添加DCM(10mL),随后添加乙酰氯(398μL,5.58mmol),并将混合物在室温下搅拌1小时。添加EtOAc(20mL)和水(10mL)并分离有机层。向水层添加2M NaOH水溶液(5mL)和EtOAc(10mL)并分离有机层。将合并的有机物用饱和$NaHCO_3$水溶液、盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。从2-丙醇重结晶得到呈白色固体状的产物(875mg,73%)。MS ES+m/z 257$[M+H]^+$。

[1284] 步骤2:4-(6-((1-乙酰基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

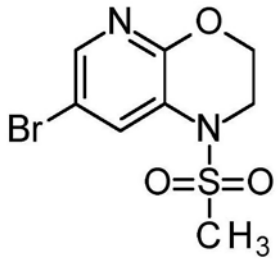
[1285] 从4-(6-氨基-3-吡啶基)-N,N-二甲基-苯甲酰胺和1-(7-溴-2,3-二氢吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-基)乙酮开始,将NaOtBu用Cs_2CO_3代替并在100℃下加热过夜,如实施例25中所描述制备标题化合物以得到呈固体状的产物(3mg,2%)。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm

2.31(s,3H),2.94-3.04(s,6H),3.86-3.93(m,2H),4.29-4.42(m,2H),6.89(d,J＝8.83Hz,1H),7.48(d,J＝8.20Hz,2H),7.71(d,J＝8.51Hz,2H),7.94(dd,J＝8.83,2.52Hz,1H),8.33(br s,1H),8.51(d,J＝2.21Hz,1H),9.22(br s,1H)。MS ES+m/z 418[M+H]$^+$。

[1286] 实施例44:N,N-二甲基-4-(6-((1-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺

[1287] 

[1288] 步骤1:中间体36--7-溴-1-甲基磺酰基-2,3-二氢吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪

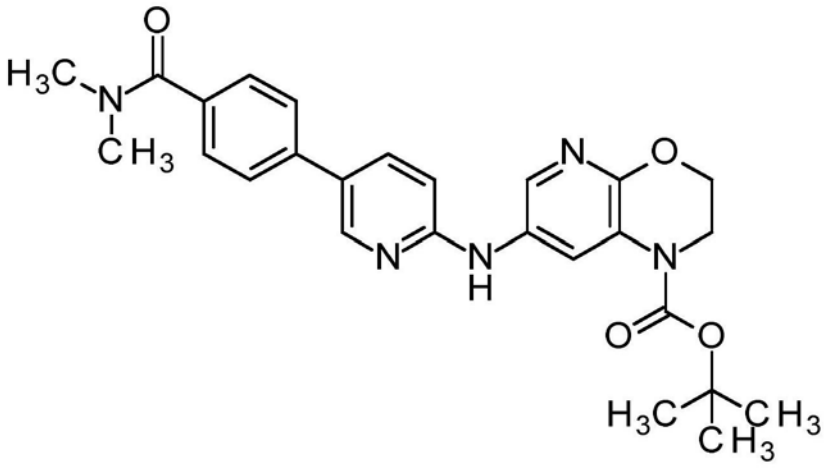
[1289] 

[1290] 在室温下将甲磺酰氯(94μL,1.21mmol)添加至7-溴-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪(130mg,0.6mmol)和TEA(126μL,0.91mmol)于1,4-二噁烷(2mL)中的溶液,并将混合物搅拌5小时。添加额外的甲磺酰氯(94μL,1.21mmol)并将混合物在60℃下搅拌过夜。将混合物浓缩并将残余物溶解于EtOAc(60mL)中,用饱和$NaHCO_3$水溶液(20mL)、饱和NH_4Cl水溶液(20mL)、盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩。在用庚烷中的20%-60%EtOAc洗脱的硅胶柱上纯化得到呈固体状的产物(92mg,52%)。MS ES+m/z 293[M+H]$^+$。

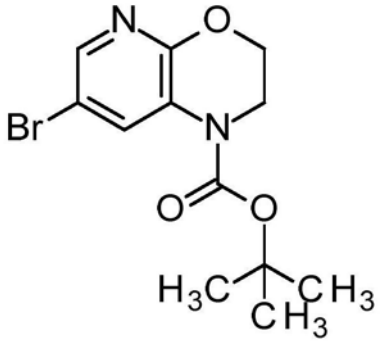
[1291] 步骤2:N,N-二甲基-4-(6-((1-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺

[1292] 从4-(6-氨基-3-吡啶基)-N,N-二甲基-苯甲酰胺和7-溴-1-甲基磺酰基-2,3-二氢吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪开始,将NaOtBu用Cs_2CO_3代替并在100℃下加热过夜,如实施例25中所描述制备标题化合物以得到呈固体状的产物(16mg,12%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ ppm 2.99(br s,6H),3.22(s,3H),3.82-3.86(m,2H),4.36-4.40(m,2H),6.90(d,J＝8.83Hz,1H),7.48(d,J＝8.51Hz,2H),7.72(d,J＝8.20Hz,2H),7.96(dd,J＝8.67,2.36Hz,1H),8.38(d,J＝2.52Hz,1H),8.40(d,J＝2.52Hz,1H),8.51(d,J＝2.52Hz,1H),9.29(s,1H)。MS ES+m/z 454[M+H]$^+$。

[1293] 实施例45:7-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-甲酸叔丁酯

[1294] 

[1295] 步骤1:中间体37--7-溴-2,3-二氢吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-甲酸叔丁酯

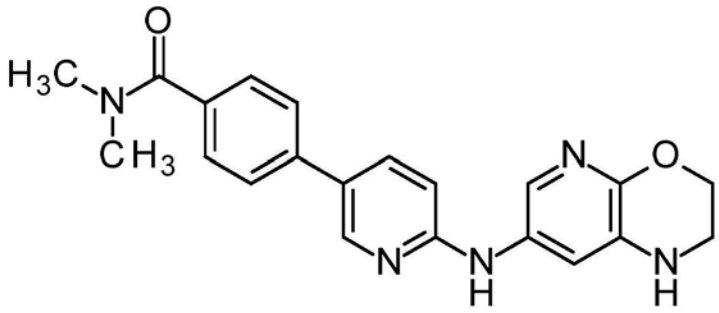
[1296] 

[1297] 将7-溴-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪(0.6g,2.79mmol)和TEA(583μL,4.19mmol)溶解于2-MeTHF(5mL)中并冷却至0℃。添加叔丁氧基羰基碳酸叔丁酯(1.22g,5.58mmol)并将所得混合物在室温下搅拌过夜。添加EtOAc(20mL)和水(10mL)并分离有机层。将合并的有机物用饱和$NaHCO_3$水溶液、盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩以得到呈固体状的产物(875mg,99%)。MS ES+m/z 315$[M+H]^+$。

[1298] 步骤2:7-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-甲酸叔丁酯

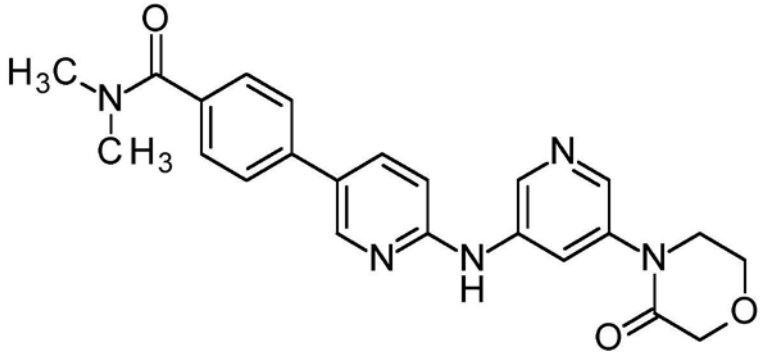
[1299] 从4-(6-氨基-3-吡啶基)-N,N-二甲基-苯甲酰胺和7-溴-2,3-二氢吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-甲酸叔丁酯开始并在100℃下加热3.5小时,如实施例25中所描述制备标题化合物以得到呈固体状的产物(200mg,45%)。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 1.53(s,9H),2.96-3.04(m,6H),3.77-3.86(m,2H),4.24-4.35(m,2H),6.85-6.93(m,1H),7.46-7.51(m,2H),7.68-7.73(m,2H),7.89-8.01(m,1H),8.23-8.34(m,1H),8.44-8.54(m,1H),8.58-8.72(m,1H),9.12-9.27(m,1H)。MS ES+m/z 476$[M+H]^+$。

[1300] 实施例46:4-(6-((2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

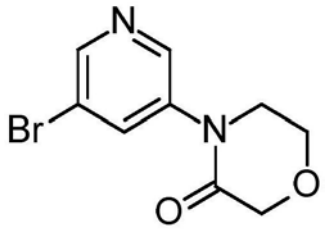
[1301] 

[1302] 将7-[[5-[4-(二甲基氨基甲酰基)苯基]-2-吡啶基]氨基]-2,3-二氢吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-甲酸叔丁酯(200mg,0.42mmol)溶解于DCM(5mL)中。添加TFA(240mg,2.1mmol)并将混合物在室温下搅拌过夜。将混合物浓缩并通过制备型HPLC纯化以得到呈固体状的产物(14mg,8%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 2.98(br s,6H),3.22-3.29(m,2H),4.19-4.25(m,2H),6.09(s,1H),6.84(d,J=8.50Hz,1H),7.39(d,J=2.21Hz,1H),7.42-7.51(m,2H),7.60(d,J=2.21Hz,1H),7.67-7.71(m,2H),7.89(dd,J=8.83,2.52Hz,1H),8.45-8.52(m,1H),8.92(s,1H)。MS ES+m/z 376[M+H]$^+$。

[1303] 实施例47:N,N-二甲基-4-(6-((5-(3-氧代吗啉代)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺

[1304] 

[1305] 步骤1:中间体38--4-(5-溴-3-吡啶基)吗啉-3-酮

[1306] 

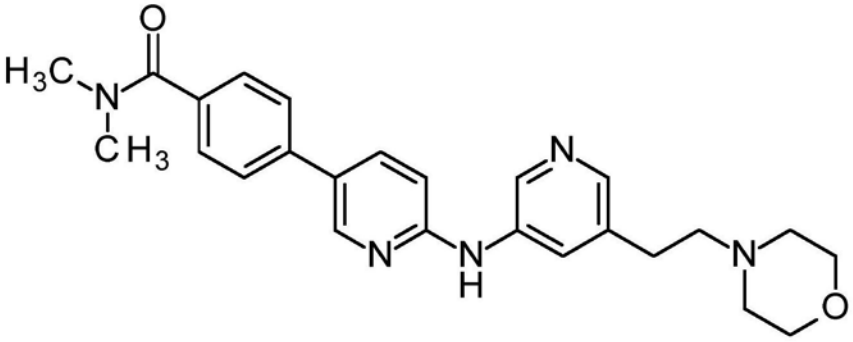
[1307] 从3,5-二溴吡啶和吗啉-3-酮开始,如中间体14中所描述制备标题化合物以得到呈固体状的产物(204mg,38%)。MS ES+m/z 257[M+H]$^+$。

[1308] 步骤2:N,N-二甲基-4-(6-((5-(3-氧代吗啉代)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺

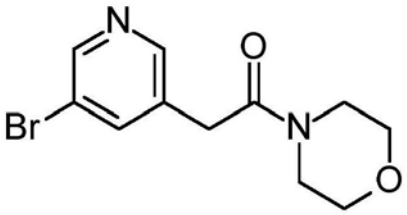
[1309] 从4-(6-氨基-3-吡啶基)-N,N-二甲基-苯甲酰胺和4-(5-溴-3-吡啶基)吗啉-3-酮开始,将NaOtBu用Cs_2CO_3代替并在100℃下加热过夜,如实施例25中所描述制备标题化合物以得到呈固体状的产物(17mg,21%)。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 3.05(br s,3H),3.15(br s,3H),3.94(br t,J=4.73Hz,2H),4.11(br t,J=4.73Hz,2H),4.38(s,2H),7.30-7.36(m,1H),7.48-7.60(m,4H),7.82(br dd,J=8.67,2.05Hz,1H),8.42(br s,1H),8.62(s,1H),

9.17(br s,1H),9.34(br s,1H),10.56(br s,1H)。MS ES+m/z 418[M+H]$^+$。

[1310] 实施例48:N,N-二甲基-4-(6-((5-(2-吗啉代乙基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺

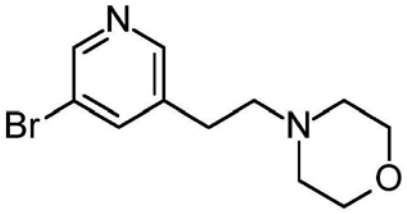
[1311] 

[1312] 步骤1:中间体39--2-(5-溴-3-吡啶基)-1-吗啉代-乙酮

[1313] 

[1314] 在0℃下将三甲基乙酰氯(900μL,7.31mmol)添加至2-(5-溴-3-吡啶基)乙酸(1.5g,6.94mmol)和二异丙基胺(1mL,7.14mmol)于DCM(20mL)中的混合物。将所得混合物在0℃下搅拌30分钟。添加吗啉(750μL)8.57mmol)并将反应混合物在室温下搅拌2小时。将混合物用饱和NH_4Cl水溶液(15mL)、饱和$NaHCO_3$水溶液(15mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩以得到呈褐色油状的产物,所述产物在静置时固化(1.9g,96%)。MS ES+m/z 285[M+H]$^+$。

[1315] 步骤2:中间体40--4-[2-(5-溴-3-吡啶基)乙基]吗啉

[1316] 

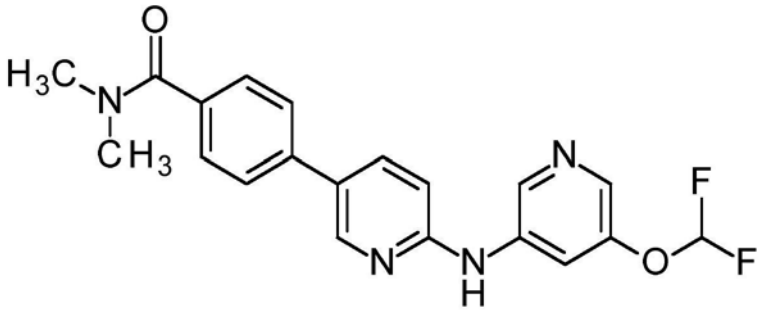
[1317] 在室温下将三乙氧基硅烷(3.69mL,20mmol)添加至乙酸锌(245mg,1.33mmol)于THF(10mL)中的混悬液,并将所得混合物在室温下搅拌30分钟。添加2-(5-溴-3-吡啶基)-1-吗啉代-乙酮(1.9g,6.66mmol)于THF(15mL)中的溶液并将混合物在室温下搅拌3小时。将混合物加热并在40℃下搅拌过夜。添加1M NaOH水溶液(20mL),将混合物剧烈搅拌3小时并用EtOAc(3x 10mL)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将所得残余物溶解于MeOH(20mL)中,并添加氰基硼氢化钠(837mg,13.3mmol),随后添加乙酸(0.5mL)并将所得混合物在室温下搅拌过夜。将混合物浓缩并将残余物溶解于1M HCl水溶液(10mL)和EtOAc(5mL)中。分离水层并用1M HCl水溶液(5mL)萃取有机层。向合并的水层添加2M NaOH水溶液(10mL)(检查pH高于7)和EtOAc(5mL)。分离有机层并用EtOAc(2x 5mL)萃取水层。将合并的有机物用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩以得到呈油状的产物(930mg,52%)。MS ES+m/z 271[M+H]$^+$。

[1318] 步骤3:N,N-二甲基-4-(6-((5-(2-吗啉代乙基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲

酰胺

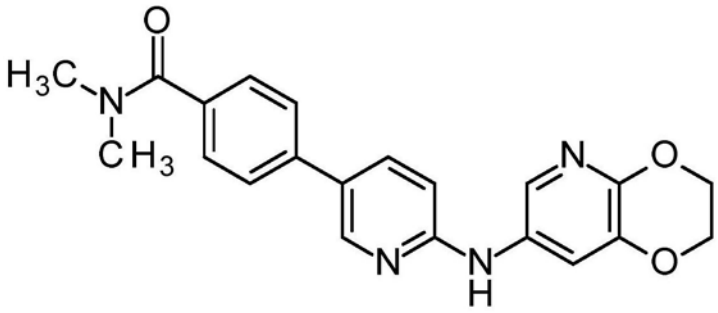
[1319] 从4-(6-氨基-3-吡啶基)-N,N-二甲基-苯甲酰胺和4-[2-(5-溴-3-吡啶基)乙基]吗啉开始,如实施例25中所描述制备标题化合物以得到呈固体状的产物(60mg,34%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 2.37-2.48(m,4H),2.54(t,J=7.72Hz,2H),2.74(t,J=7.57Hz,2H),2.94-3.04(m,6H),3.58(t,J=4.57Hz,4H),6.97(d,J=8.51Hz,1H),7.48(d,J=7.60Hz,2H),7.72(d,J=7.58Hz,2H),7.96-7.99(m,1H),8.00-8.02(m,1H),8.10(t,J=2.05Hz,1H),8.58(d,J=2.21Hz,1H),8.71(d,J=2.52Hz,1H),9.38(s,1H)。MS ES+m/z 432 $[M+H]^+$。

[1320] 实施例49:4-(6-((5-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

[1321] 

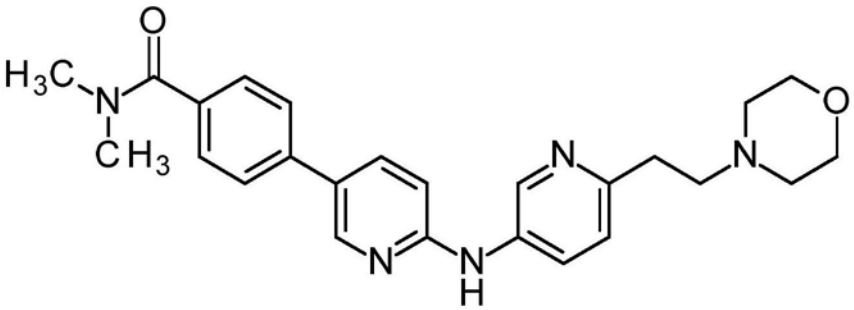
[1322] 从4-(6-氨基-3-吡啶基)-N,N-二甲基-苯甲酰胺和3-溴-5-(二氟甲氧基)吡啶开始并在90℃下加热4小时,如实施例25中所描述制备标题化合物以得到呈固体状的产物(39mg,31%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 2.98(br d,J=10.09Hz,6H),7.01(d,J=8.74Hz,1H),7.16-7.46(m,1H),7.47-7.51(m,2H),7.72-7.76(m,2H),8.01-8.05(m,2H),8.34(t,J=2.36Hz,1H),8.62-8.68(m,2H),9.72(s,1H)。MS ES+m/z 385$[M+H]^+$。

[1323] 实施例50:4-(6-((2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-b]吡啶-7-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

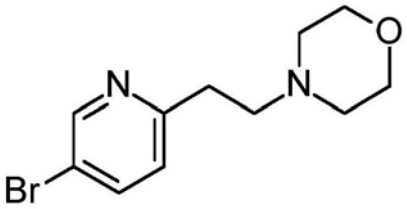
[1324] 

[1325] 从4-(6-氨基-3-吡啶基)-N,N-二甲基-苯甲酰胺和7-溴-2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-b]吡啶开始并在80℃下加热2天,如实施例25中所描述制备标题化合物以得到呈固体状的产物(29mg,23%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 2.93-3.02(m,6H),4.24(dt,J=3.78,2.21Hz,2H),4.35(dt,J=3.78,2.21Hz,2H),6.87(d,J=8.57Hz,1H),7.46-7.48(m,2H),7.68-7.71(m,2H),7.87(d,J=2.52Hz,1H),7.92-7.96(m,2H),8.52(d,J=2.21Hz,1H),9.21(s,1H)。MS ES+m/z 377$[M+H]^+$。

[1326] 实施例51:N,N-二甲基-4-(6-((6-(2-吗啉代乙基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺

[1327] 

[1328] 步骤1:中间体41--4-[2-(5-溴-2-吡啶基)乙基]吗啉

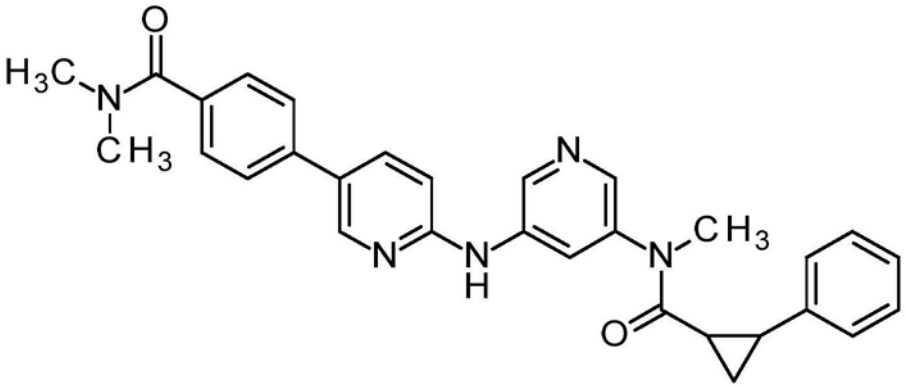
[1329] 

[1330] 将5-溴-2-乙烯基-吡啶(500mg,2.72mmol)、NaOtBu(522mg,5.434mmol)和吗啉(476μL,5.43mmol)溶解于THF(2.5mL)中并将混合物在80℃下搅拌过夜。添加额外的吗啉(1.2mL,13.68mmol)并在80℃下继续搅拌过夜。添加水和DCM,分离有机层并用DCM萃取水层。将合并的有机物经$MgSO_4$干燥,过滤、浓缩并在用庚烷中的0%-100%EtOAc洗脱的硅胶柱上纯化以得到呈油状的产物(423mg,57%)。MS ES+m/z 271$[M+H]^+$。

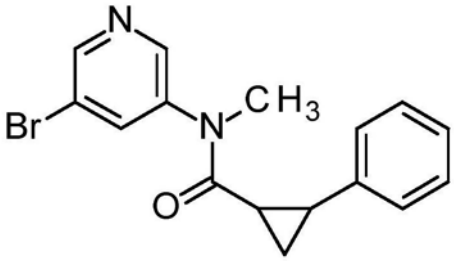
[1331] 步骤2:N,N-二甲基-4-(6-((6-(2-吗啉代乙基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺

[1332] 从4-(6-氨基-3-吡啶基)-N,N-二甲基-苯甲酰胺和4-[2-(5-溴-2-吡啶基)乙基]吗啉开始并在90℃下加热过夜,如实施例25中所描述制备标题化合物以得到呈固体状的产物(35mg,25%)。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 2.42(br s,4H),2.59-2.67(m,2H),2.77-2.88(m,2H),2.97(br s,6H),3.57(t,J=4.57Hz,4H),6.93(d,J=8.56Hz,1H),7.21(d,J=8.51Hz,1H),7.46-7.49(m,2H),7.69-7.73(m,2H),7.96(dd,J=8.67,2.68Hz,1H),8.15(dd,J=8.51,2.84Hz,1H),8.54(d,J=2.21Hz,1H),8.70(d,J=2.21Hz,1H),9.32(s,1H)。MS ES+m/z 432$[M+H]^+$。

[1333] 实施例52:N,N-二甲基-4-(6-((5-(N-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺

[1334] 

[1335] 步骤1:中间体42--反式-N-(5-溴-3-吡啶基)-N-甲基-2-苯基-环丙烷甲酰胺

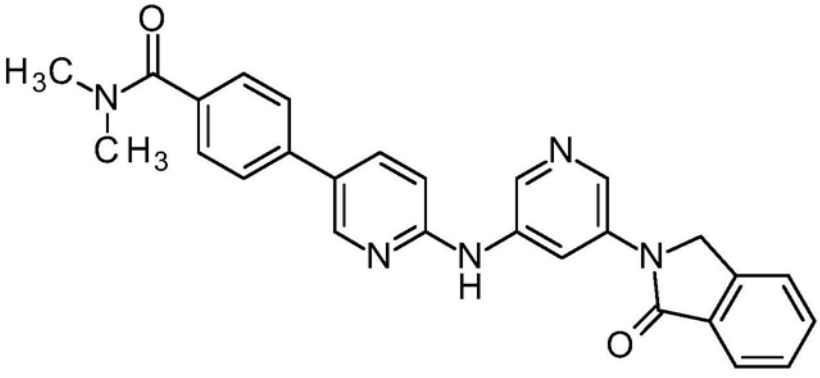
[1336] 

[1337] 将反式-2-苯基环丙烷甲酸(260mg,1.6mmol)溶解于$SOCl_2$(1mL,13.7mmol)中并将所得混合物在70℃下搅拌3小时。当冷却至室温时,将混合物浓缩并将所得残余物溶解于2-MeTHF(3mL)中且冷却至0℃。添加5-溴-N-甲基-吡啶-3-胺(200mg,1.07mmol),随后添加DIPEA(0.5mL,2.87mmol)并将所得混合物在室温下搅拌1.5小时。添加水(5mL)和EtOAc(5mL)并分离有机层。用EtOAc(5mL)萃取水层并将合并的有机物用0.4M HCl水溶液(5mL)、饱和$NaHCO_3$水溶液、盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩以得到呈油状的产物(385mg,定量)。MS ES+m/z 331$[M+H]^+$。

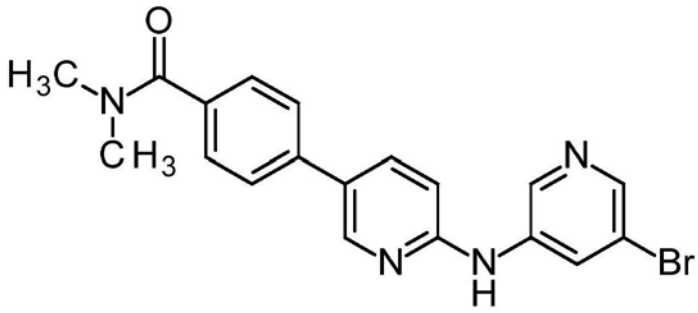
[1338] 步骤2:N,N-二甲基-4-(6-((5-(N-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺

[1339] 从4-(6-氨基-3-吡啶基)-N,N-二甲基-苯甲酰胺和反式-N-(5-溴-3-吡啶基)-N-甲基-2-苯基-环丙烷甲酰胺开始并在95℃下加热过夜,如实施例25中所描述制备标题化合物以得到呈固体状的产物(110mg,36%)。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 1.23(br s,1H),1.47-1.53(m,1H),1.58-1.79(m,1H),2.38-2.43(m,1H),2.98(br s,6H),3.27(br s,3H),6.95(d,J=8.51Hz,1H),6.99-7.17(m,5H),7.49(d,J=8.20Hz,2H),7.72(d,J=8.51Hz,2H),7.99(dd,J=8.83,2.52Hz,1H),8.08(d,J=1.89Hz,1H),8.43(br s,1H),8.54(d,J=2.21Hz,1H),8.64(d,J=2.21Hz,1H),9.58(s,1H)。MS ES+m/z 492$[M+H]^+$。

[1340] 实施例53:N,N-二甲基-4-(6-((5-(1-氧代异吲哚啉-2-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺

[1341] 

[1342] 步骤1:中间体43--4-[6-[(5-溴-3-吡啶基)氨基]-3-吡啶基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺

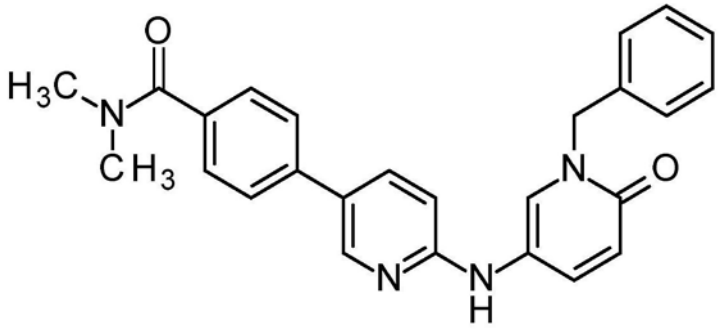
[1343] 

[1344] 从4-(6-氨基-3-吡啶基)-N,N-二甲基-苯甲酰胺和3,5-二溴吡啶开始并在90℃下加热2小时,如实施例25中所描述制备标题化合物以得到呈固体状的产物(180mg,27%)。MS ES+m/z 397[M+H]$^+$。

[1345] 步骤2:N,N-二甲基-4-(6-((5-(1-氧代异吲哚啉-2-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺

[1346] 将4-[6-[(5-溴-3-吡啶基)氨基]-3-吡啶基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺(105mg,0.26mmol)、异吲哚啉-1-酮(60mg,0.45mmol)、CuI(10mg,0.05mmol)、DMEDA(0.02mL,0.16mmol)和K_2CO_3(73mg,0.53mmol)悬浮于1,4-二噁烷(3mL)中并在100℃下搅拌过夜。将反应混合物过滤,用EtOAc和MeOH洗涤固体,并浓缩滤液。将所得残余物用氨水(25%)洗涤并用丙酮研磨以得到呈固体状的产物(4mg,3%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 3.00(br s,6H),5.11(s,2H),7.04(d,J=8.51Hz,1H),7.48-7.52(m,2H),7.56-7.62(m,1H),7.71-7.74(m,2H),7.76(d,J=8.51Hz,2H),7.84(d,J=7.57Hz,1H),8.03(dd,J=8.67,2.68Hz,1H),8.63(d,J=2.52Hz,2H),8.82(d,J=2.21Hz,1H),8.90(t,J=2.36Hz,1H),9.58(s,1H)。MS ES+m/z 450[M+H]$^+$。

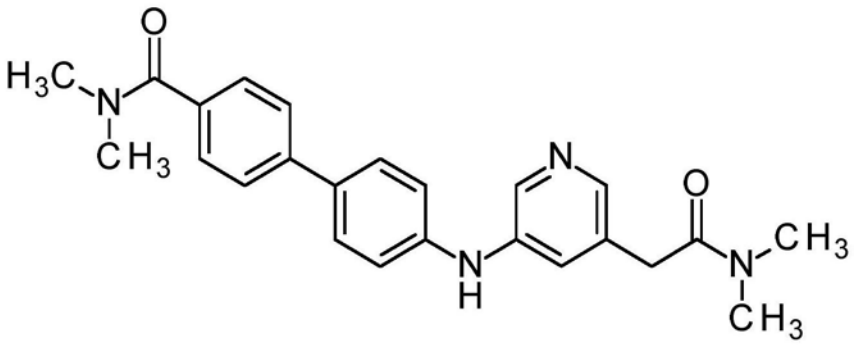
[1347] 实施例54:4-(6-((1-苄基-6-氧代基-1,6-二氢吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

[1348] 

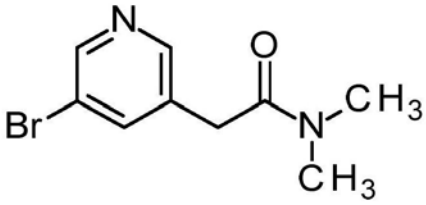
[1349] 将Brettphos(33mg,0.06mmol)和$Pd_2(dba)_3$(19mg,0.02mmol)于甲苯(1mL)中的溶液用氮脱气并在50℃下搅拌30分钟。然后将其转移至4-(6-氨基-3-吡啶基)-N,N-二甲基-苯甲酰胺(100mg,0.41mmol)、1-苄基-5-溴-吡啶-2-酮(109mg,0.41mmol)和NaOtBu(80mg,0.83mmol)于甲苯(4mL)和DMF(1mL)中的混合物,并将所得混合物在90℃下搅拌过夜。当冷却至室温时,将混合物用EtOAc稀释,用饱和NH_4Cl水溶液洗涤,浓缩并通过制备型HPLC纯化以得到呈固体状的产物(35mg,20%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 2.98(br s,6H),5.13(s,2H),6.49(d,J=9.77Hz,1H),6.77(d,J=8.83Hz,1H),7.29-7.39(m,5H),7.46(m,J=8.20Hz,2H),7.55(dd,J=9.77,2.84Hz,1H),7.68(m,J=8.20Hz,2H),7.89(dd,J=8.83,2.52Hz,1H),8.23(d,J=2.84Hz,1H),8.44(d,J=2.52Hz,1H),8.80(s,1H)。MS ES+m/z 450

$[M+H]^+$。

[1350] 实施例55:4'-((5-(2-(二甲基氨基)-2-氧代乙基)吡啶-3-基)氨基)-N,N-二甲基-[1,1'-联苯基]-4-甲酰胺

[1351] 

[1352] 步骤1:中间体44--2-(5-溴-3-吡啶基)-N,N-二甲基-乙酰胺

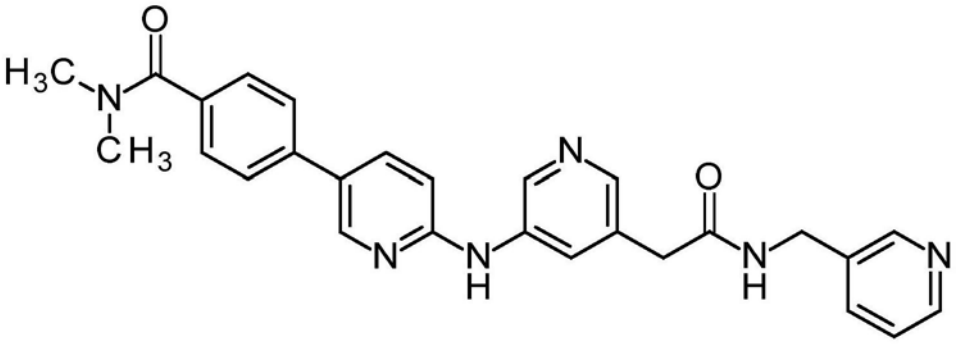
[1353] 

[1354] 使用二甲胺代替吗啉,如中间体39中所描述制备标题化合物以得到呈油状的产物(335mg,85%)。MS ES+m/z 243$[M+H]^+$。

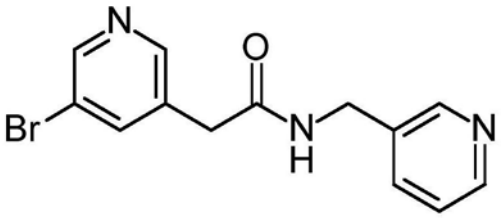
[1355] 步骤2:4'-((5-(2-(二甲基氨基)-2-氧代乙基)吡啶-3-基)氨基)-N,N-二甲基-[1,1'-联苯基]-4-甲酰胺

[1356] 将Brettphos(22mg,0.04mmol)、$Pd_2(dba)_3$(19mg,0.02mmol)和K_2CO_3(86mg,0.62mmol)溶解于tBuOH(2mL)中并在50℃下搅拌15分钟。添加4-(6-氨基-3-吡啶基)-N,N-二甲基-苯甲酰胺(100mg,0.41mmol)以及2-(5-溴-3-吡啶基)-N,N-二甲基-乙酰胺(131mg,0.54mmol)于tBuOH(1mL)中的溶液并将所得混合物回流过夜。当冷却至室温时,将混合物过滤、浓缩并通过制备型HPLC纯化以得到呈固体状的产物(86mg,51%)。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 2.86(s,3H),2.98(br s,6H),3.06(s,3H),3.72(s,2H),6.96(d,J=8.83Hz,1H),7.48(m,J=8.20Hz,2H),7.72(m,J=8.20Hz,2H),7.96-8.01(m,2H),8.01-8.05(m,1H),8.57(d,J=2.52Hz,1H),8.79(d,J=2.52Hz,1H),9.39(s,1H)。MS ES+m/z 404$[M+H]^+$。

[1357] 实施例56:N,N-二甲基-4-(6-((5-(2-氧代基-2-((吡啶-3-基甲基)氨基)乙基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺

[1358] 

[1359] 步骤1:中间体45--2-(5-溴-3-吡啶基)-N-(3-吡啶基甲基)乙酰胺

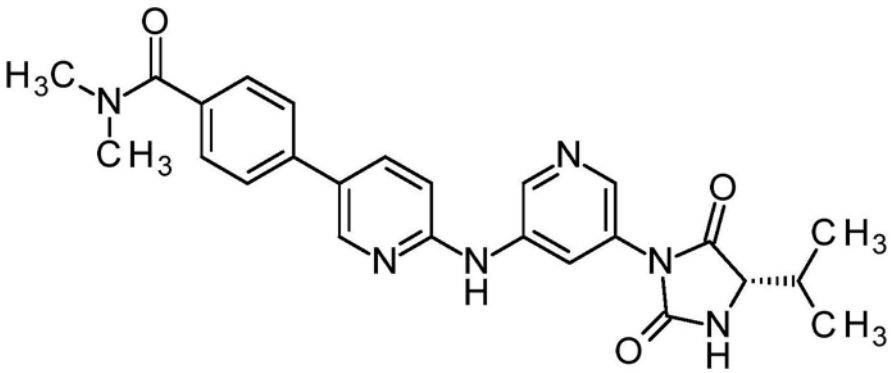
[1360] 

[1361] 使用3-吡啶基甲胺代替吗啉，如中间体39中所描述制备标题化合物以得到呈油状的产物(213mg，73％)。MS ES+m/z 306[M+H]$^+$。

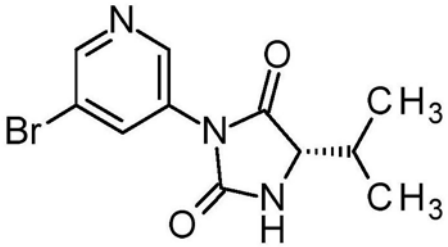
[1362] 步骤2:N,N-二甲基-4-(6-((5-(2-氧代基-2-((吡啶-3-基甲基)氨基)乙基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺

[1363] 从4-(6-氨基-3-吡啶基)-N,N-二甲基-苯甲酰胺和2-(5-溴-3-吡啶基)-N-(3-吡啶基甲基)乙酰胺开始，如实施例55中所描述制备标题化合物以得到呈固体状的产物(58mg，30％)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 2.98(br s,6H),3.52(s,2H),4.32(d,J＝5.67Hz,2H),6.97(d,J＝8.83Hz,1H),7.32(dd,J＝7.88,4.73Hz,1H),7.49(m,J＝8.20Hz,2H),7.66(br d,J＝7.88Hz,1H),7.73(m,J＝8.20Hz,2H),7.97-8.01(m,1H),8.01-8.04(m,1H),8.15(s,1H),8.44(d,J＝5.23Hz,1H),8.50(s,1H),8.57(d,J＝2.52Hz,1H),8.69(br t,J＝5.83Hz,1H),8.77(d,J＝2.21Hz,1H),9.41(s,1H)。MS ES+m/z 467[M+H]$^+$。

[1364] 实施例57:(S)-4-(6-((5-(4-异丙基-2,5-二氧代咪唑烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

[1365] 

[1366] 步骤1:中间体46--(5S)-3-(5-溴-3-吡啶基)-5-异丙基-咪唑烷-2,4-二酮

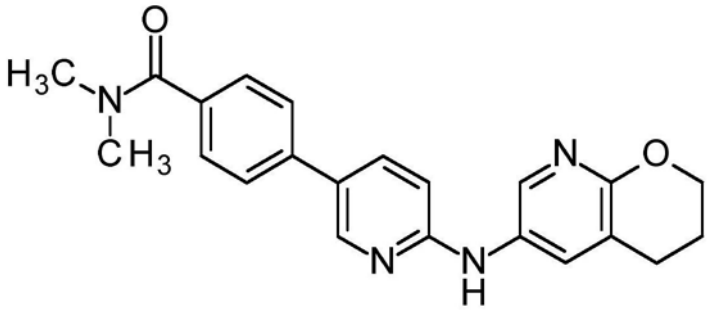
[1367] 

[1368] 在0℃下将(2S)-2-异氰酸基-3-甲基-丁酸甲酯(350μL，2.36mmol)添加至5-溴吡啶-3-胺(350mg，2.02mmol)于甲苯(3mL)中的混悬液。将所得混合物在室温下搅拌2天。将混合物置于冰箱中2小时，添加戊烷(3mL)并滤出沉淀物，用戊烷(3mL)洗涤沉淀物并干燥以得到呈固体状的产物。MS ES+m/z298[M+H]$^+$。

[1369] 步骤2:(S)-4-(6-((5-(4-异丙基-2,5-二氧代咪唑烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

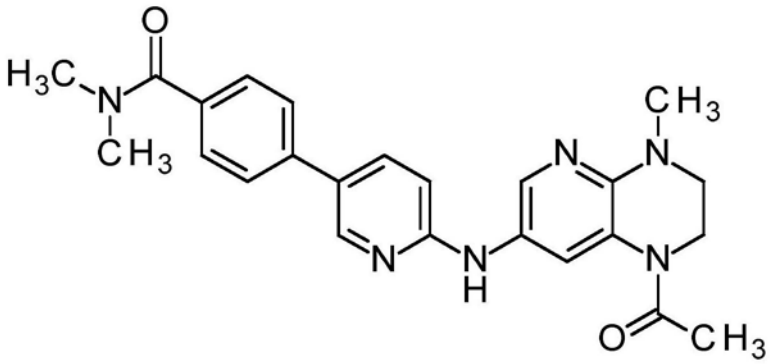
[1370] 从4-(6-氨基-3-吡啶基)-N,N-二甲基-苯甲酰胺和(5S)-3-(5-溴-3-吡啶基)-5-异丙基-咪唑烷-2,4-二酮开始,如实施例55中所描述制备标题化合物以得到呈固体状的产物(11mg,6%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 0.92(d,J=6.94Hz,3H),1.04(d,J=6.94Hz,3H),2.16(m,1H),2.98(br s,6H),4.20(d,J=3.15Hz,1H),7.00(d,J=8.51Hz,1H),7.48(d,J=8.20Hz,2H),7.74(d,J=8.20Hz,2H),8.02(dd,J=8.51,2.52Hz,1H),8.10(d,J=1.89Hz,1H),8.26(t,J=2.21Hz,1H),8.58(d,J=2.21Hz,1H),8.63(s,1H),8.91(d,J=2.52Hz,1H),9.64(s,1H)。MS ES+m/z 459[M+H]$^+$。

[1371] 实施例58:4-(6-((3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-6-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

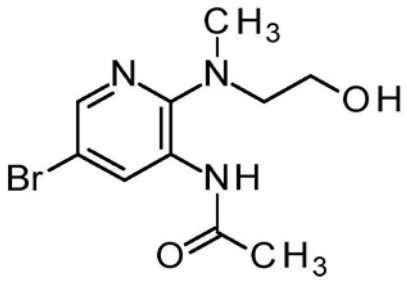
[1372] 

[1373] 从4-(6-氨基-3-吡啶基)-N,N-二甲基-苯甲酰胺和6-溴-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶开始并将tBuOH用1,4-二噁烷代替且将K_2CO_3用Cs_2CO_3代替,如实施例55中所描述制备标题化合物以得到呈固体状的产物(99mg,64%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δppm 1.87-1.97(m,2H),2.80(t,J=6.46Hz,2H),2.99(br s,6H),4.18-4.28(m,2H),6.83-6.89(m,1H),7.45-7.49(m,2H),7.68-7.73(m,2H),7.93(td,J=4.33,2.68Hz,2H),8.20(d,J=2.84Hz,1H),8.50-8.52(m,1H),9.10(s,1H)。MS ES+m/z 375[M+H]$^+$。

[1374] 实施例59:4-(6-((1-乙酰基-4-甲基-1,2,3,4-四氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-7-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

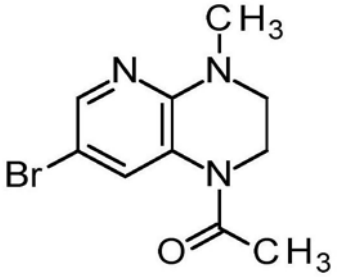
[1375] 

[1376] 步骤1:中间体47--N-[5-溴-2-[2-羟乙基(甲基)氨基]-3-吡啶基]乙酰胺

[1377] 

[1378] 在室温下将2-(甲基氨基)乙醇(840μL,10.5mmol)添加至5-溴-2-氯-3-硝基-吡啶(2.37g,10mmol)和K_2CO_3(2.07g,15mmol)于EtOH(20mL)中的混悬液。将所得混合物在70℃下搅拌30分钟。将温度降低至40℃且缓慢添加连二亚硫酸钠(7g,40.2mmol)于水(20mL)中的溶液。将混合物在40℃下搅拌30分钟,然后在50℃下搅拌15分钟。添加溶解于水(10mL)中的更多连二亚硫酸钠(2.5g,14.36mmol)并将混合物在50℃下搅拌1小时。添加连二亚硫酸钠(5g,28.72mmol)并将混合物在50℃下搅拌30分钟。将混合物浓缩至约一半体积,并添加最少量的水以得到澄清溶液。用EtOAc(3x 10mL)萃取混合物并将合并的有机物用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将所得残余物(1g)溶解于DCM(15mL)和吡啶(1mL,12.4mmol)中。添加乙酸酐(400μL,4.23mmol)并将所得混合物在40℃下搅拌2天。将混合物用甲苯(5mL)稀释,浓缩并在用庚烷中的0%-100%EtOAc洗脱的硅胶柱上纯化以得到呈胶状的产物(580mg,20%)。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 1.56(br s,1H),2.21(s,3H),2.85(s,3H),3.07-3.17(m,2H),3.89-3.97(m,2H),8.06(d,J=2.52Hz,1H),8.89(d,J=2.21Hz,1H),8.95(br s,1H)。MS ES+m/z288$[M+H]^+$。

[1379] 步骤2:中间体48--1-(7-溴-4-甲基-2,3-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-1-基)乙酮

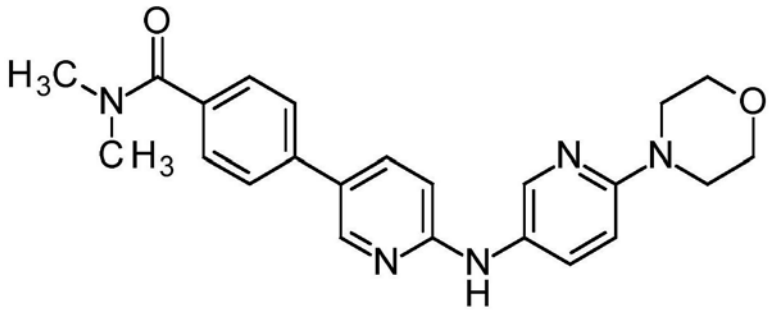
[1380] 

[1381] 在室温下将DIAD(436μL,2.21mmol)逐滴添加至N-[5-溴-2-[2-羟乙基(甲基)氨基]-3-吡啶基]乙酰胺(580mg,2.01mmol)和三苯基膦(581mg,2.21mmol)于THF(20mL)中的溶液。将所得混合物在室温下搅拌30分钟。将混合物浓缩并在用庚烷中的0%-60%EtOAc洗脱的硅胶柱上纯化以得到呈胶状的产物(485mg,89%)。MS ES+m/z 270$[M+H]^+$。

[1382] 步骤3:4-(6-((1-乙酰基-4-甲基-1,2,3,4-四氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-7-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

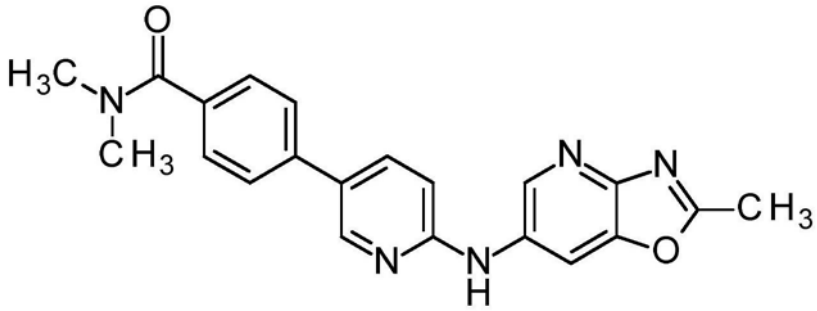
[1383] 将4-(6-氨基-3-吡啶基)-N,N-二甲基-苯甲酰胺(120mg,0.5mmol)、1-(7-溴-4-甲基-2,3-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-1-基)乙酮(134mg,0.5mmol)、Brettphos Pd G3(22mg,0.03mmol)和Cs_2CO_3(450mg,1.38mmol)溶解于tBuOH(5mL)中并在90℃下搅拌5小时。将混合物浓缩并将所得残余物溶解于EtOAc(5mL)和水(3mL)中。分离有机层并用EtOAc(2x 5mL)萃取水层。将合并的有机物用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤、浓缩并通过制备型HPLC纯化以得到呈固体状的产物(65mg,30%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm2.23(s,3H),2.98(br s,6H),3.05(s,3H),3.40(br t,J=4.89Hz,2H),3.80-3.85(m,2H),6.78(d,J=8.43Hz,1H),7.44-7.49(m,2H),7.66-7.70(m,2H),7.87(dd,J=8.67,2.68Hz,1H),8.12(br s,1H),8.42-8.46(m,1H),8.87(s,1H)。MS ES+m/z 431$[M+H]^+$。

[1384] 实施例60:N,N-二甲基-4-(6-((6-吗啉代吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺

[1385] 

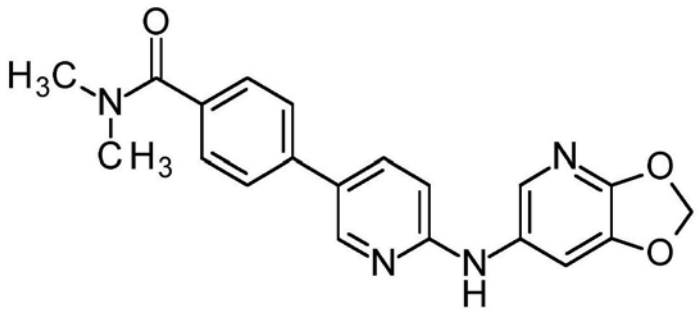
[1386] 从4-(6-氨基-3-吡啶基)-N,N-二甲基-苯甲酰胺和4-(5-碘-2-吡啶基)吗啉开始，如实施例59中所描述制备标题化合物以得到呈固体状的产物(38mg，23％)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 2.98(br s,6H),3.33-3.38(m,4H),3.70-3.74(m,4H),6.80-6.87(m,2H),7.44-7.48(m,2H),7.66-7.71(m,2H),7.89(dd,J＝8.67,2.68Hz,1H),7.94(dd,J＝8.98,2.68Hz,1H),8.40(d,J＝2.21Hz,1H),8.46(dd,J＝2.52,0.63Hz,1H),8.96(s,1H)。MS ES+m/z 403[M+H]$^+$。

[1387] 实施例61:N,N-二甲基-4-(6-((2-甲基噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺

[1388] 

[1389] 从4-(6-氨基-3-吡啶基)-N,N-二甲基-苯甲酰胺和6-溴-2-甲基-噁唑并[4,5-b]吡啶开始，将tBuOH用1,4-二噁烷代替并在100℃下搅拌2天，如实施例59中所描述制备标题化合物以得到呈固体状的产物(16mg，4％)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 2.65(s,3H),2.97-3.02(m,6H),6.97-7.03(m,1H),7.49(s,1H),7.51(s,1H),7.73(s,1H),7.75(s,1H),8.00-8.05(m,1H),8.54(s,1H),8.60-8.62(m,1H),8.82(d,J＝2.52Hz,1H),9.71(s,1H)。MS ES+m/z 374[M+H]$^+$。

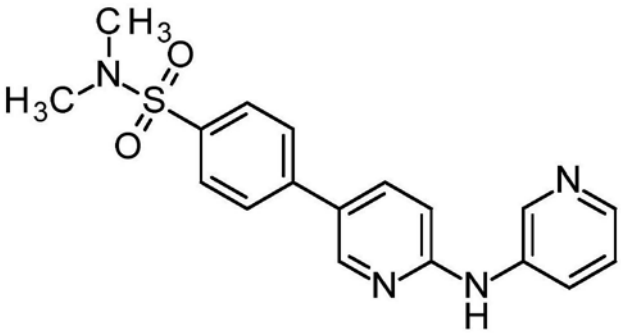
[1390] 实施例62:4-(6-([1,3]间二氧杂环戊烯并[4,5-b]吡啶-6-基氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

[1391] 

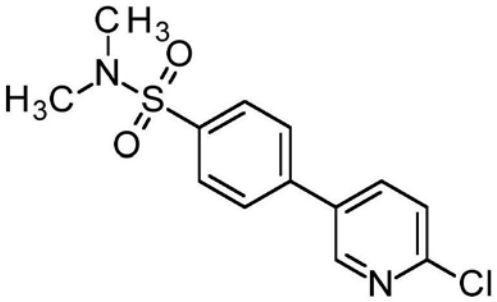
[1392] 从4-(6-氨基-3-吡啶基)-N,N-二甲基-苯甲酰胺和6-溴-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4,5-b]吡啶开始，将tBuOH用1,4-二噁烷代替并在100℃下搅拌过夜，如实施例59中所描述

制备标题化合物以得到呈固体状的产物(19mg,23%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 2.98(br s,6H)6.13(s,2H)6.88(d,J=8.83Hz,1H)7.48(d,J=7.61Hz,2H)7.70(s,1H)7.71(s,1H)7.77(d,J=2.21Hz,1H)7.83(d,J=1.89Hz,1H)7.95(dd,J=8.67,2.68Hz,1H)8.52(d,J=2.52Hz,1H)9.21(s,1H)。MS ES+m/z 363[M+H]$^+$。

[1393] 实施例63:N,N-二甲基-4-(6-(吡啶-3-基氨基)吡啶-3-基)苯磺酰胺

[1394] 

[1395] 步骤1:中间体49--4-(6-氯-3-吡啶基)-N,N-二甲基-苯磺酰胺

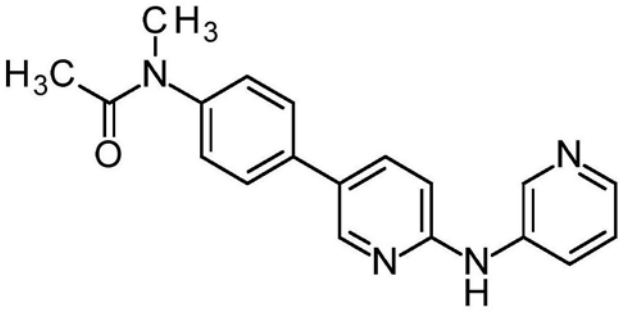
[1396] 

[1397] 将2-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶(1.39g,5.82mmol)、4-碘-N,N-二甲基-苯磺酰胺(1.51g,4.85mmol)、K_2CO_3(1.68g,12.13mmol)和$PdCl_2$(Amphos)(0.14g,0.2mmol)溶解于1,4-二噁烷(5mL)和水(2mL)中,并将混合物在95℃下搅拌2小时。添加水和EtOAc并萃取混合物。浓缩有机层并从EtOH重结晶残余物以得到呈固体状的产物(0.25g,17%)。MS ES+m/z 297[M+H]$^+$。

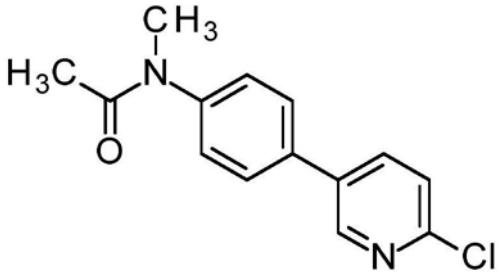
[1398] 步骤2:N,N-二甲基-4-(6-(吡啶-3-基氨基)吡啶-3-基)苯磺酰胺

[1399] 从4-(6-氯-3-吡啶基)-N,N-二甲基-苯磺酰胺和吡啶-3-胺开始,如实施例30中所描述制备标题化合物以得到呈固体状的产物(26mg,11%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 2.66(s,6H)7.00(d,1H)7.33(dd,1H)7.81(m,2H)7.96(m,2H)8.06(dd,1H)8.15(dd,1H)8.27(br d,1H)8.65(d,1H)8.86(d,1H)9.53(s,1H)。MS ES+m/z 355[M+H]$^+$。

[1400] 实施例64:N-甲基-N-(4-(6-(吡啶-3-基氨基)吡啶-3-基)苯基)乙酰胺

[1401] 

[1402] 步骤1:中间体50--N-[4-(6-氯-3-吡啶基)苯基]-N-甲基-乙酰胺

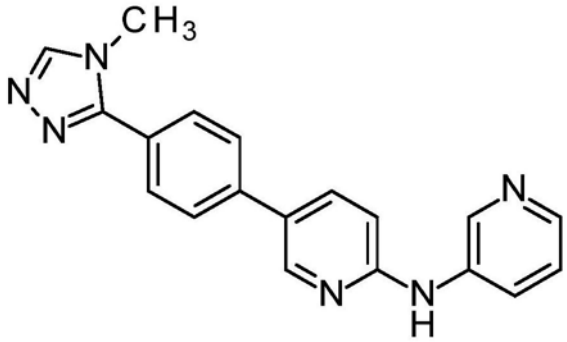
[1403] 

[1404] 从N-(4-溴苯基)-N-甲基-乙酰胺和(6-氯-3-吡啶基)硼酸开始,如中间体3中所描述制备标题化合物以得到呈固体状的产物(1.33g,58%)。MS ES+m/z261[M+H]$^+$。

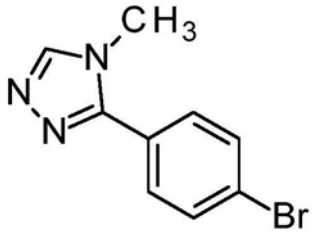
[1405] 步骤2:N-甲基-N-(4-(6-(吡啶-3-基氨基)吡啶-3-基)苯基)乙酰胺

[1406] 将N-[4-(6-氯-3-吡啶基)苯基]-N-甲基-乙酰胺(730mg,2.8mmol)、Cs_2CO_3(1.4g,4.2mmol)、2-(2′-二叔丁基膦)联苯乙酸钯(II)(65mg,0.14mmol)、吡啶-3-胺(350mg,3.72mmol)和TEA(0.19mL,1.4mmol)溶解于1,4-二噁烷(15mL)中,将所得混合物用氮脱气5分钟并在90℃下搅拌过夜。添加NaOtBu(538mg,5.6mmol)和2-(2′-二叔丁基膦)联苯乙酸钯(II)(65mg,0.14mmol)并在90℃下继续搅拌4小时。当冷却至室温时,将混合物用EtOAc(10mL)、盐水(10mL)和水(5mL)稀释。分离有机层并用EtOAc(2x 10mL)萃取水层。将合并的有机物用盐水洗涤、过滤、浓缩并通过制备型HPLC纯化以得到呈固体状的产物(36mg,4%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ=9.42(br s,1H),8.84(d,J=2.5Hz,1H),8.61-8.51(m,1H),8.31-8.22(m,1H),8.11(dd,J=1.3,4.4Hz,1H),7.97(dd,J=2.2,8.5Hz,1H),7.72(br d,J=7.3Hz,2H),7.40(br d,J=7.9Hz,2H),7.36-7.27(m,1H),6.96(d,J=8.8Hz,1H),3.17(s,3H),1.82(br s,3H)。MS ES+m/z 319[M+H]$^+$。

[1407] 实施例65:5-(4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-N-(吡啶-3-基)吡啶-2-胺

[1408] 

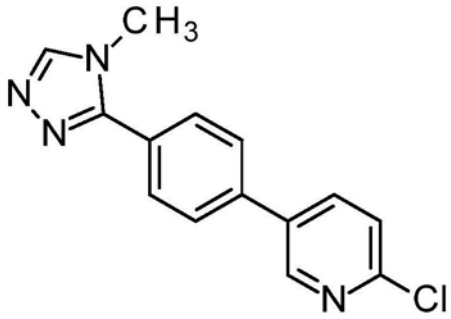
[1409] 步骤1:中间体51--3-(4-溴苯基)-4-甲基-1,2,4-三唑

[1410] 

[1411] 将4-溴苯甲酰肼(650mg,3.02mmol)和DMFDMA(0.5mL,3.76mmol)溶解于DMF(1.5mL)中,并将所得混合物在微波反应器中在130℃下加热1小时。当冷却至室温时,添加EtOH中的33%$MeNH_2$(1.5mL,12.05mmol),随后小心添加AcOH(1mL,17.48mmol)。将所得混合物在微波反应器中在130℃下加热30分钟。当冷却至室温时,将混合物倾入水(15mL)中且置

于冰箱中过夜。滤出所形成的沉淀物并丢弃。使用2M NaOH水溶液将滤液的pH调节为>7，然后用EtOAc(3x 10mL)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤，经Na_2SO_4干燥，过滤并浓缩以得到呈固体状的产物(440mg，61％)。MS ES+m/z238$[M+H]^+$。

[1412] 步骤2：中间体52--2-氯-5-[4-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)苯基]吡啶

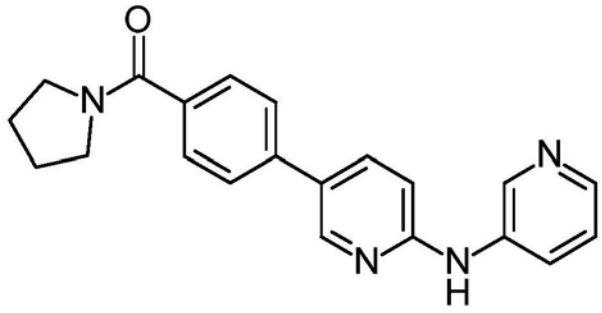
[1413] 

[1414] 从3-(4-溴苯基)-4-甲基-1,2,4-三唑和(6-氯-3-吡啶基)硼酸开始，将1,4-二噁烷用n-BuOH代替并在90℃下搅拌混合物2.5小时，如中间体4中所描述制备标题化合物以得到呈固体状的产物(250mg，55％)。MS ES+m/z 271$[M+H]^+$。

[1415] 步骤3：5-(4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-N-(吡啶-3-基)吡啶-2-胺

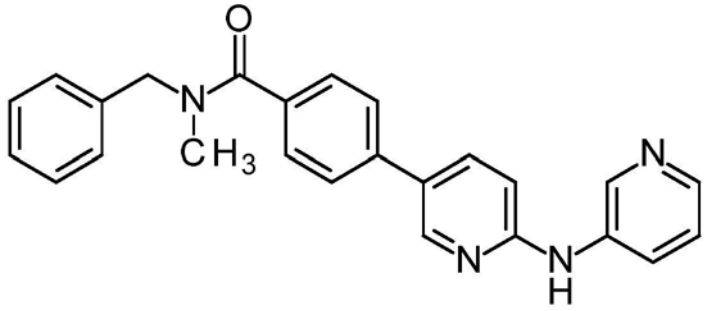
[1416] 从2-氯-5-[4-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)苯基]吡啶和吡啶-3-胺开始并将1,4-二噁烷用DMF代替，如实施例18中所描述制备标题化合物以得到呈固体状的产物(15mg，10％)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ＝9.47(s,1H),8.86(d,J＝2.5Hz,1H),8.64-8.63(m,1H),8.60(s,1H),8.28(br d,J＝8.5Hz,1H),8.14(dd,J＝1.1,4.6Hz,1H),8.05(dd,J＝2.5,8.8Hz,1H),7.89-7.83(m,4H),7.33(dd,J＝4.7,8.2Hz,1H),7.00(d,J＝8.5Hz,1H),3.80(s,3H)。MS ES+m/z 329$[M+H]^+$。

[1417] 实施例66：(4-(6-(吡啶-3-基氨基)吡啶-3-基)苯基)(吡咯烷-1-基)甲酮

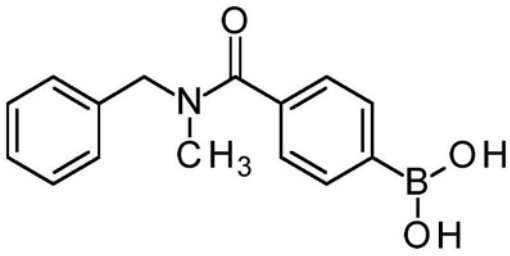
[1418] 

[1419] 从5-溴-N-(3-吡啶基)吡啶-2-胺和[4-(吡咯烷-1-羰基)苯基]硼酸开始，如实施例10中所描述制备标题化合物以得到呈固体状的产物(42mg，30％)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 1.82-1.94(m,4H),3.44-3.54(m,4H),6.95-7.02(m,1H),7.29-7.34(m,1H),7.59-7.63(m,2H),7.71-7.75(m,2H),7.97-8.03(m,1H),8.10-8.15(m,1H),8.24-8.31(m,1H),8.48-8.63(m,1H),8.75-8.93(m,1H),9.40-9.52(m,1H)。MS ES+m/z 345$[M+H]^+$。

[1420] 实施例67：N-苄基-N-甲基-4-(6-(吡啶-3-基氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺

[1421] 

[1422] 步骤1:中间体53--:[4-[苄基(甲基)氨基甲酰基]苯基]硼酸

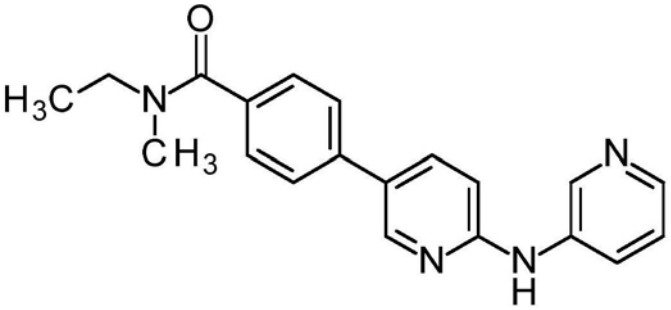
[1423] 

[1424] 将4-二羟硼基苯甲酸(1g,6.03mmol)溶解于DMF(5mL)中。添加HATU(2.8g,7.41mmol)和DIPEA(5.38mL,30.88mmol)并将所得混合物在室温下搅拌10分钟。添加N-甲基-1-苯基-甲胺(1.59mL,12.4mmol)并将混合物在室温下搅拌2.5小时。添加水(50mL)和EtOAc(50mL),分离有机层并用半饱和的NH_4Cl水溶液(2x 50mL)、水(2x 50mL)、盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩以得到呈固体状的产物(1.49g,90%)。MS ES+m/z 270$[M+H]^+$。

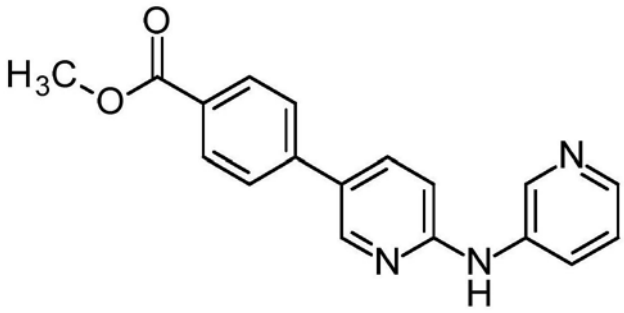
[1425] 步骤2:N-苄基-N-甲基-4-(6-(吡啶-3-基氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺

[1426] 从5-溴-N-(3-吡啶基)吡啶-2-胺和[4-[苄基(甲基)氨基甲酰基]苯基]硼酸开始,如实施例10中所描述制备标题化合物以得到呈固体状的产物(55mg,34%)。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 9.44(1H,br s)8.83(1H,br s)8.57(1H,br s)8.26(1H,br d)8.11(1H,m)7.98(1H,br s)7.74(2H,br s)7.53(2H,br s)7.35-7.42(3H,m)7.30(2H,dd)7.22(1H,br s)6.92-7.01(1H,m)4.69(1H,br s)4.55(1H,br s)2.89(3H,br s)。MS ES+m/z 395$[M+H]^+$。

[1427] 实施例68:N-乙基-N-甲基-4-(6-(吡啶-3-基氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺

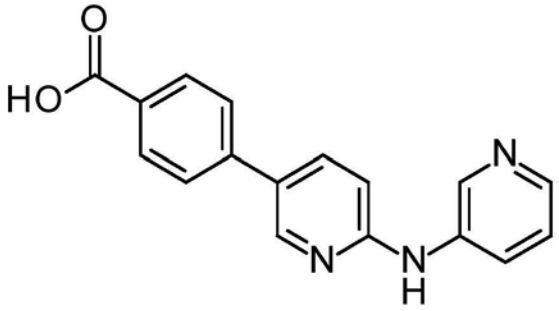
[1428] 

[1429] 步骤1:中间体54--4-[6-(3-吡啶基氨基)-3-吡啶基]苯甲酸甲酯

[1430] 

[1431] 从5-溴-N-(3-吡啶基)吡啶-2-胺和(4-甲氧基羰基苯基)硼酸开始,如实施例10中所描述制备标题化合物以得到呈固体状的产物(412mg,70%)。MS ES+m/z 306[M+H]$^+$。

[1432] 步骤2:中间体55--4-[6-(3-吡啶基氨基)-3-吡啶基]苯甲酸

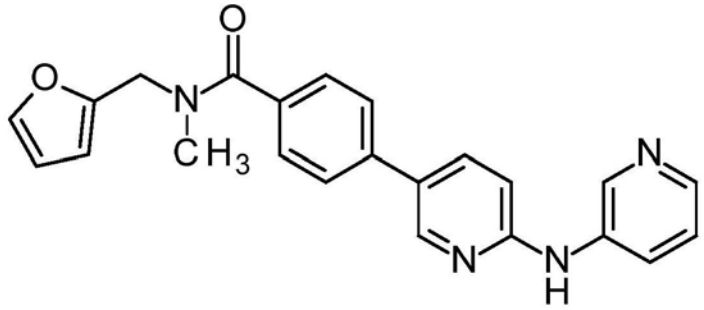
[1433] 

[1434] 将4-[6-(3-吡啶基氨基)-3-吡啶基]苯甲酸甲酯(412mg,1.35mmol)溶解于MeOH(20mL)和水(2mL)中。添加LiOH水合物(283mg,6.75mmol)并将反应混合物回流过夜。当冷却至室温时,将混合物浓缩并添加1M HCl水溶液(50mL)。将所形成的沉淀物滤出并干燥以得到呈固体状的产物(342mg,87%)。MS ES+m/z 292[M+H]$^+$。

[1435] 步骤3:N-乙基-N-甲基-4-(6-(吡啶-3-基氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺

[1436] 从4-[6-(3-吡啶基氨基)-3-吡啶基]苯甲酸和N-甲基乙胺开始,如中间体53中所描述制备标题化合物。通过制备型HPLC纯化得到呈固体状的产物(63mg,55%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 1.11(br s,3H),2.95(br s,3H),3.22-3.32(m,1H),3.35-3.54(m,1H),6.98(dd,J=8.83,0.63Hz,1H),7.32(dd,J=8.35,4.57Hz,1H),7.46(br s,2H),7.73(m,J=7.60Hz,2H),8.00(dd,J=8.51,2.52Hz,1H),8.13(dd,J=4.57,1.42Hz,1H),8.27(m,J=8.40,2.70,1.60Hz,1H),8.58(d,J=2.21Hz,1H),8.85(d,J=2.21Hz,1H),9.45(s,1H)。MS ES+m/z 333[M+H]$^+$。

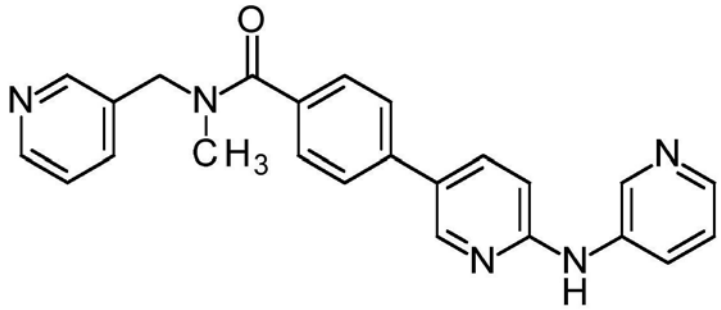
[1437] 实施例69:N-(呋喃-2-基甲基)-N-甲基-4-(6-(吡啶-3-基氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺

[1438] 

[1439] 从4-[6-(3-吡啶基氨基)-3-吡啶基]苯甲酸和1-(2-呋喃基)-N-甲基-甲胺开始,

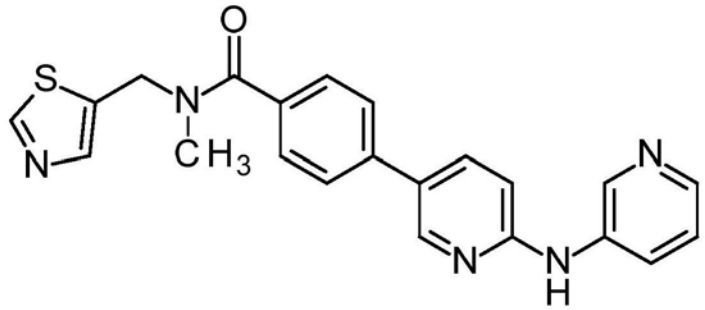
如中间体53中所描述制备标题化合物。通过制备型HPLC纯化得到呈固体状的产物(70mg，40％)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δppm 2.92(s,3H),4.48(br s,1H),4.68(br s,1H),6.40(br s,1H),6.43-6.47(m,1H),6.97(d,J＝8.51Hz,1H),7.31(dd,J＝8.35,4.57Hz,1H),7.53(br s,2H),7.64-7.68(m,1H),7.74(br s,1H),7.75(br s,1H),8.00(dd,J＝8.67,2.36Hz,1H),8.12(dd,J＝4.57,1.42Hz,1H),8.26(m,J＝8.30Hz,1H),8.58(d,J＝2.21Hz,1H),8.84(d,J＝2.21Hz,1H),9.44(s,1H)。MS ES+m/z 385[M+H]$^+$。

[1440] 实施例70:N-甲基-4-(6-(吡啶-3-基氨基)吡啶-3-基)-N-(吡啶-3-基甲基)苯甲酰胺

[1441] 

[1442] 从4-[6-(3-吡啶基氨基)-3-吡啶基]苯甲酸和N-甲基-1-(3-吡啶基)甲胺开始，如中间体53中所描述制备标题化合物。通过制备型HPLC纯化得到呈固体状的产物(45mg，33％)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δppm 2.93(s,3H),4.51-4.77(m,2H),6.97(br d,J＝8.83Hz,1H),7.31(dd,J＝8.20,4.73Hz,1H),7.42(m,J＝7.40,4.90Hz,1H),7.55(br s,2H),7.74(m,J＝7.90Hz,3H),7.99(br d,J＝7.57Hz,1H),8.12(dd,J＝4.41,1.26Hz,1H),8.26(m,J＝8.50Hz,1H),8.37-8.66(m,3H),8.84(d,J＝2.21Hz,1H),9.44(s,1H)。MS ES+m/z 396[M+H]$^+$。

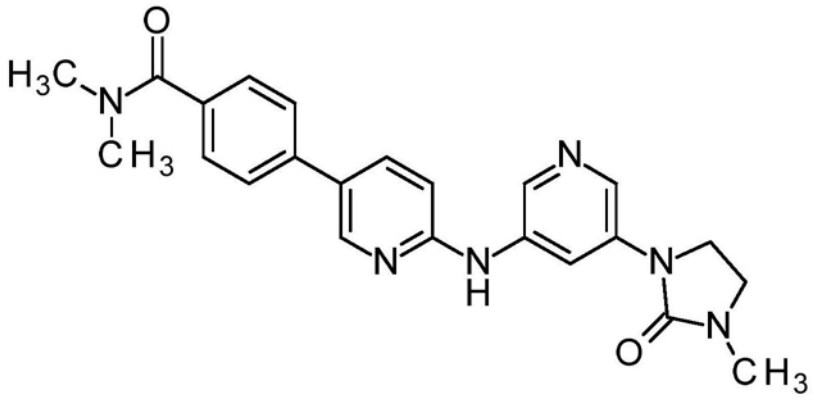
[1443] 实施例71:N-甲基-4-(6-(吡啶-3-基氨基)吡啶-3-基)-N-(噻唑-5-基甲基)苯甲酰胺

[1444] 

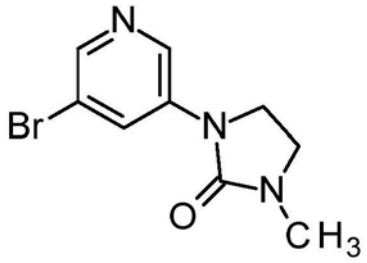
[1445] 从4-[6-(3-吡啶基氨基)-3-吡啶基]苯甲酸和N-甲基-1-噻唑-5-基-甲胺开始，如中间体53中所描述制备标题化合物。通过制备型HPLC纯化得到呈固体状的产物(48mg，27％)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 2.94(s,3H),4.85(br s,2H),6.97(dd,J＝8.83,0.63Hz,1H),7.29-7.32(m,1H),7.51(d,J＝7.62Hz,2H),7.75(br d,J＝8.20Hz,2H),7.90(br s,1H),7.99(dd,J＝8.67,2.68Hz,1H),8.12(dd,J＝4.57,1.42Hz,1H),8.26(ddd,J＝8.35,2.68,1.26Hz,1H),8.58(d,J＝2.21Hz,1H),8.84(d,J＝2.21Hz,1H),9.07(d,J＝0.63Hz,1H),9.46(br s,1H)。MS ES+m/z 402[M+H]$^+$。

[1446] 实施例72:N,N-二甲基-4-(6-((5-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基)吡啶-3-基)氨

基)吡啶-3-基)苯甲酰胺

[1447] 

[1448] 步骤1:中间体56--1-(5-溴-3-吡啶基)-3-甲基-咪唑烷-2-酮

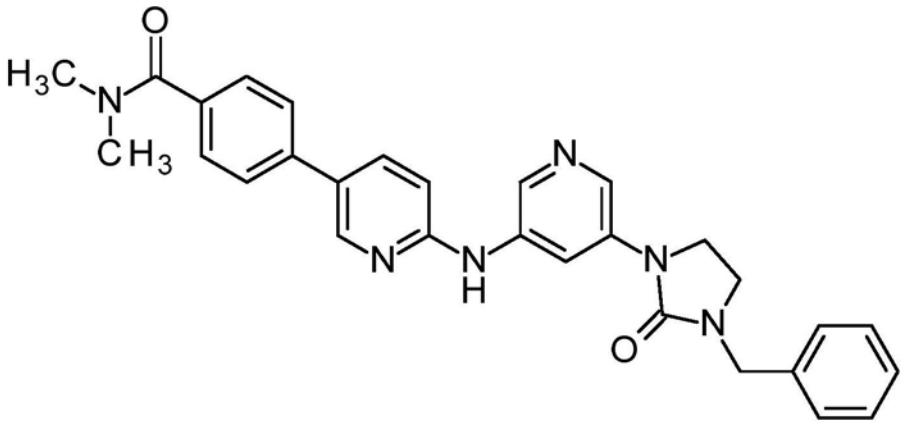
[1449] 

[1450] 在0℃下将60％NaH(62mg,1.61mmol)添加至1-(5-溴-3-吡啶基)咪唑烷-2-酮(300mg,1.24mmol)于THF(5mL)中的混悬液。将所得混合物在室温下搅拌1小时。添加MeI(85μL,1.37mmol)并将反应混合物在室温下搅拌过夜。添加更多的MeI(85μL,1.37mmol),随后添加DMF(1mL),并将混合物搅拌2小时。添加饱和NH_4Cl水溶液(4mL)并用EtOAc(3x 5mL)萃取混合物。将合并的有机物用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩以得到呈固体状的产物(280mg,89％)。MS ES+m/z 256$[M+H]^+$。

[1451] 步骤2:N,N-二甲基-4-(6-((5-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺

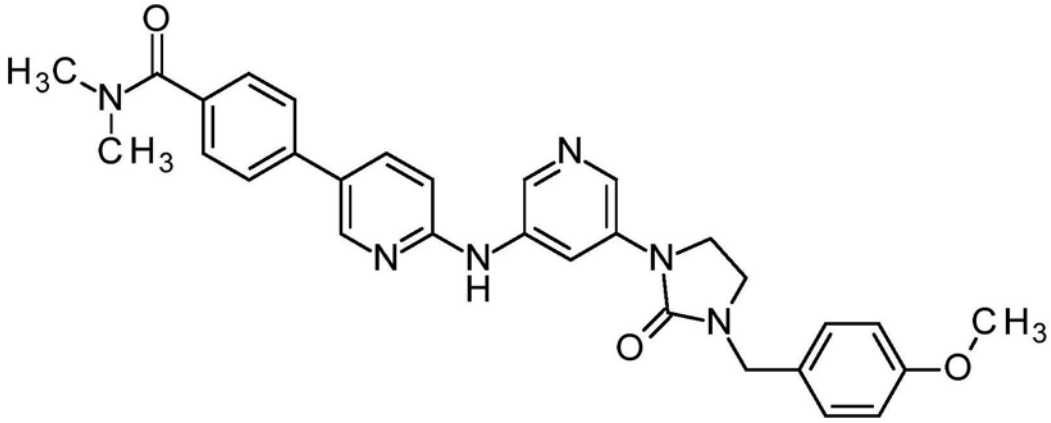
[1452] 从4-(6-氨基-3-吡啶基)-N,N-二甲基-苯甲酰胺和1-(5-溴-3-吡啶基)-3-甲基-咪唑烷-2-酮开始并在100℃下加热1小时,如实施例25中所描述制备标题化合物以得到呈固体状的产物(20mg,12％)。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 2.79(s,3H),2.94-3.12(m,6H),3.41-3.58(m,2H),3.79-3.94(m,2H),6.98(d,1H),7.48(d,2H),7.73(d,2H),7.98(dd,1H),8.31(br s,1H),8.42-8.49(m,1H),8.54-8.60(m,1H),8.67(br s,1H),9.42(s,1H)。MS ES+m/z 417$[M+H]^+$。

[1453] 实施例73:4-(6-((5-(3-苄基-2-氧代咪唑烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

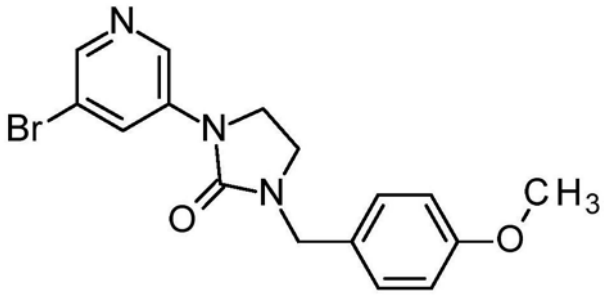
[1454] 

[1455] 从4-(6-氨基-3-吡啶基)-N,N-二甲基-苯甲酰胺和1-苄基-3-(5-溴-3-吡啶基)咪唑烷-2-酮开始并在90℃下在甲苯中加热6小时,如实施例25中所描述制备标题化合物以得到呈固体状的产物(166mg,81%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d_4)δppm 3.08(s,3H),3.15(s,3H),3.58(dd,J=9.30,7.09Hz,3H),3.96-4.02(m,2H),4.53-4.56(m,2H),7.07-7.12(m,1H),7.37-7.41(m,5H),7.56(d,J=8.51Hz,2H),7.73-7.78(m,3H),8.06-8.10(m,1H),8.57-8.60(m,1H),8.65-8.69(m,1H),8.92-8.95(m,1H),9.36-9.40(m,1H)。MS ES+m/z493[M+H]$^+$。

[1456] 实施例74:4-(6-((5-(3-(4-甲氧基苄基)-2-氧代咪唑烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

[1457] 

[1458] 步骤1:中间体57--1-(5-溴-3-吡啶基)-3-[(4-甲氧基苯基)甲基]咪唑烷-2-酮

[1459] 

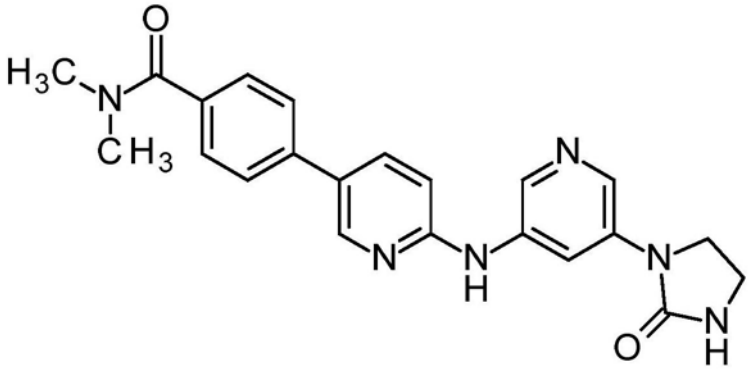
[1460] 从1-(5-溴-3-吡啶基)咪唑烷-2-酮和1-(氯甲基)-4-甲氧基-苯开始,将THF用DMF代替,如中间体56中所描述制备标题化合物以得到呈固体状的产物(289mg,定量)。MS ES+m/z 362[M+H]$^+$。

[1461] 步骤2:4-(6-((5-(3-(4-甲氧基苄基)-2-氧代咪唑烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡

啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

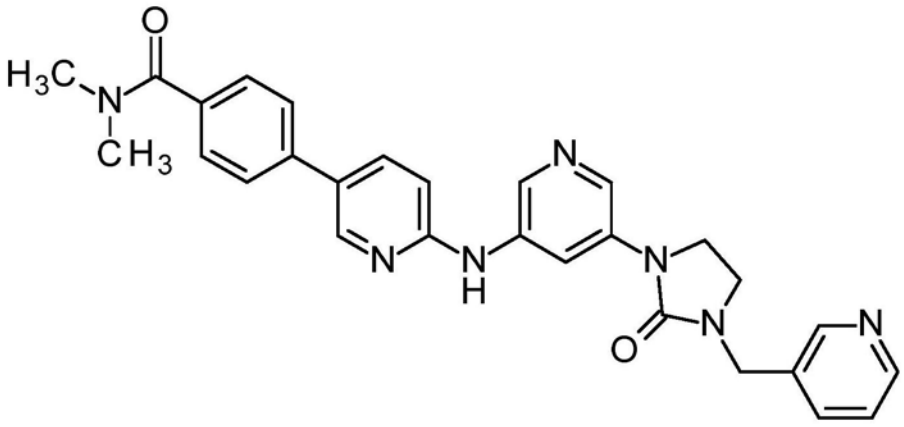
[1462] 从4-(6-氨基-3-吡啶基)-N,N-二甲基-苯甲酰胺和1-(5-溴-3-吡啶基)-3-[(4-甲氧基苯基)甲基]咪唑烷-2-酮开始并在90℃下加热过夜,如实施例25中所描述制备标题化合物以得到呈固体状的产物(250mg,77%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 2.99(br s,6H),3.34-3.42(m,2H),3.76(s,3H),3.86(br t,J=7.88Hz,2H),4.36(s,2H),6.93-7.01(m,3H),7.26(d,J=8.51Hz,2H),7.49(d,J=8.20Hz,2H),7.74(d,J=8.20Hz,2H),8.00(dd,J=8.83,2.52Hz,1H),8.34(d,J=2.21Hz,1H),8.47-8.49(m,1H),8.58(d,J=2.21Hz,1H),8.71(d,J=1.89Hz,1H),9.44(s,1H)。MS ES+m/z 523[M+H]$^+$。

[1463] 实施例75:N,N-二甲基-4-(6-((5-(2-氧代咪唑烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺

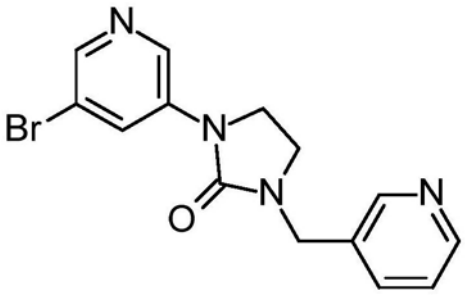
[1464] 

[1465] 从4-(6-氨基-3-吡啶基)-N,N-二甲基-苯甲酰胺和1-(5-溴-3-吡啶基)咪唑烷-2-酮开始,如实施例55中所描述制备标题化合物以得到呈固体状的产物(15mg,9%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 2.99(br s,6H),3.46(t,J=7.88Hz,2H),3.88-3.94(m,2H),6.99(d,J=8.83Hz,1H),7.10(s,1H),7.49(m,J=8.20Hz,2H),7.73(m,J=8.20Hz,2H),7.99(dd,J=8.83,2.52Hz,1H),8.29(d,J=2.21Hz,1H),8.41(t,J=2.21Hz,1H),8.57(d,J=2.52Hz,1H),8.73(d,J=2.21Hz,1H),9.41(s,1H)。MS ES+m/z 403[M+H]$^+$。

[1466] 实施例76:N,N-二甲基-4-(6-((5-(2-氧代基-3-(吡啶-3-基甲基)咪唑烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺

[1467] 

[1468] 步骤1:中间体58--1-(5-溴-3-吡啶基)-3-(3-吡啶基甲基)咪唑烷-2-酮

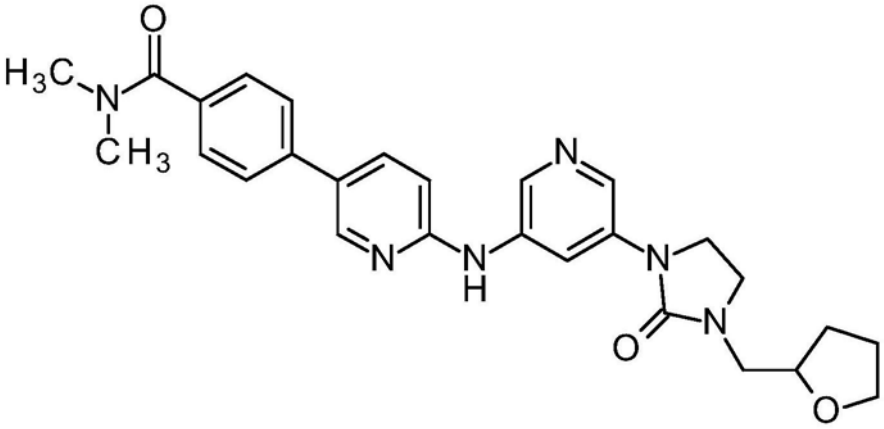
[1469] 

[1470] 从1-(5-溴-3-吡啶基)咪唑烷-2-酮和3-(溴甲基)吡啶HBr开始,将THF用DMF代替,如中间体56中所描述制备标题化合物以得到呈固体状的产物(206mg,定量)。MS ES+m/z 333[M+H]$^+$。

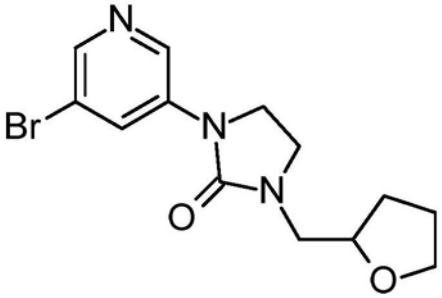
[1471] 步骤2:N,N-二甲基-4-(6-((5-(2-氧代基-3-(吡啶-3-基甲基)咪唑烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺

[1472] 从4-(6-氨基-3-吡啶基)-N,N-二甲基-苯甲酰胺和1-(5-溴-3-吡啶基)-3-(3-吡啶基甲基)咪唑烷-2-酮开始并在90℃下加热过夜,如实施例25中所描述制备标题化合物以得到呈固体状的产物(46mg,15%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 2.99(br s,6H),3.43-3.50(m,2H),3.85-3.93(m,2H),4.47(s,2H),6.99(d,J=8.51Hz,1H),7.42(dd,J=7.72,4.89Hz,1H),7.49(d,J=8.20Hz,2H),7.72-7.78(m,3H),8.00(dd,J=8.51,2.52Hz,1H),8.34(d,J=2.21Hz,1H),8.49(s,1H),8.53(d,J=5.13Hz,1H),8.58(s,2H),8.71(d,J=2.21Hz,1H),9.45(s,1H)。MS ES+m/z 494[M+H]$^+$。

[1473] 实施例77:N,N-二甲基-4-(6-((5-(2-氧代基-3-((四氢呋喃-2-基)甲基)咪唑烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺

[1474] 

[1475] 步骤1:中间体59--1-(5-溴-3-吡啶基)-3-(四氢呋喃-2-基甲基)咪唑烷-2-酮

[1476] 

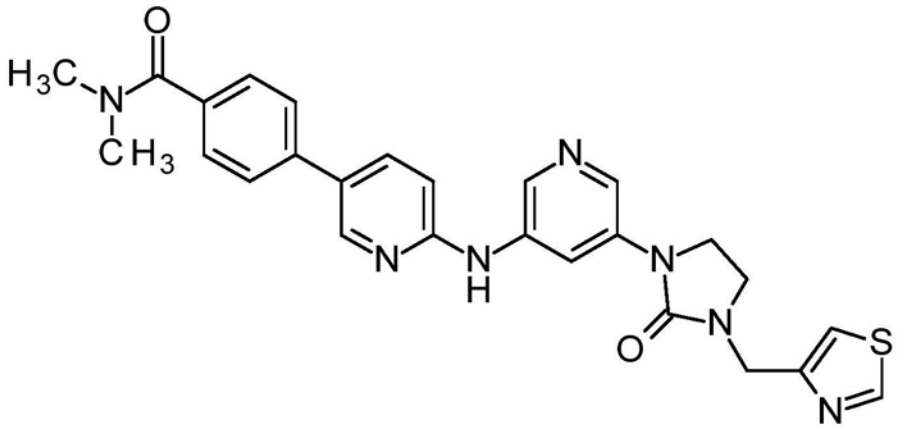
[1477] 从1-(5-溴-3-吡啶基)咪唑烷-2-酮和2-(溴甲基)四氢呋喃开始,将THF用DMF代

替,如中间体56中所描述制备标题化合物以得到呈固体状的产物(359mg,89%)。MS ES+m/z 326[M+H]$^+$。

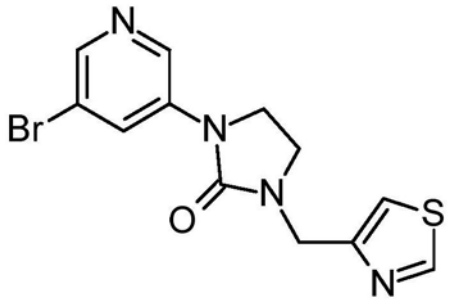
[1478] 步骤2:N,N-二甲基-4-(6-((5-(2-氧代基-3-((四氢呋喃-2-基)甲基)咪唑烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺

[1479] 从4-(6-氨基-3-吡啶基)-N,N-二甲基-苯甲酰胺和1-(5-溴-3-吡啶基)-3-(四氢呋喃-2-基甲基)咪唑烷-2-酮开始并在90℃下加热1.5小时,如实施例25中所描述制备标题化合物以得到呈固体状的产物(31mg,19%)。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 1.59-1.67(m,1H),1.89-1.96(m,2H),1.99-2.08(m,1H),3.01-3.18(m,6H),3.25(dd,J=14.50,7.25Hz,1H),3.56(dd,J=14.50,3.15Hz,1H),3.63-3.70(m,1H),3.75-3.83(m,2H),3.87-3.93(m,3H),4.10(br dd,J=6.94,2.84Hz,1H),7.05(br d,J=8.51Hz,1H),7.51(d,J=8.20Hz,2H),7.58(br d,J=8.20Hz,2H),7.80(dd,J=8.51,2.21Hz,1H),8.34(br s,1H),8.48-8.58(m,2H),8.68(br s,1H)。MS ES+m/z 487[M+H]$^+$。

[1480] 实施例78:N,N-二甲基-4-(6-((5-(2-氧代基-3-(噻唑-4-基甲基)咪唑烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺

[1481] 

[1482] 步骤1:中间体60--1-(5-溴-3-吡啶基)-3-(噻唑-4-基甲基)咪唑烷-2-酮

[1483] 

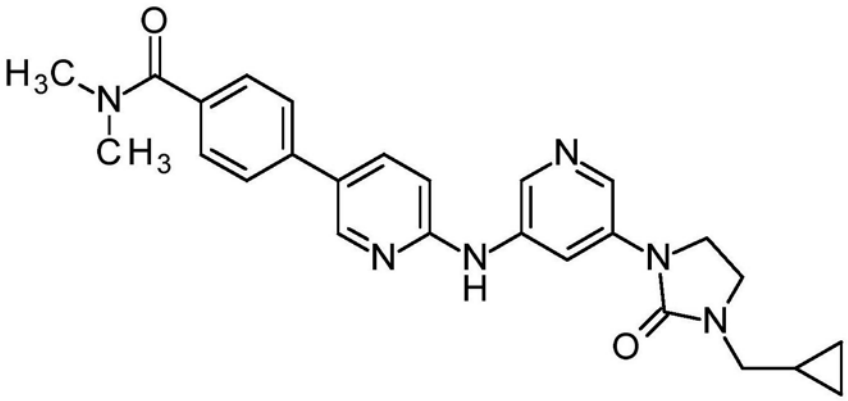
[1484] 从1-(5-溴-3-吡啶基)咪唑烷-2-酮和4-(氯甲基)噻唑HCl开始,将THF用DMF代替,如中间体56中所描述制备标题化合物以得到呈固体状的产物(360mg,86%)。MS ES+m/z 339[M+H]$^+$。

[1485] 步骤2:N,N-二甲基-4-(6-((5-(2-氧代基-3-(噻唑-4-基甲基)咪唑烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺

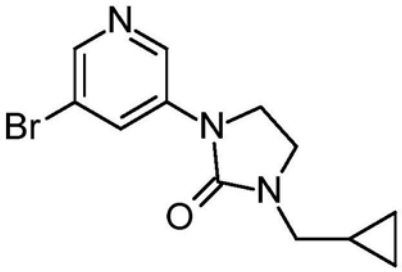
[1486] 从4-(6-氨基-3-吡啶基)-N,N-二甲基-苯甲酰胺和1-(5-溴-3-吡啶基)-3-(四氢呋喃-2-基甲基)咪唑烷-2-酮开始并在90℃下加热1.5小时,如实施例25中所描述制备标题化合物以得到呈固体状的产物(16mg,10%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 2.98(br s,

6H),3.52(br t,J＝8.04Hz,2H),3.88(br t,J＝7.88Hz,2H),4.57(s,2H),6.98(d,J＝8.83Hz,1H),7.48(m,J＝8.20Hz,2H),7.63(s,1H),7.73(m,J＝8.20Hz,2H),7.99(dd,J＝8.67,2.36Hz,1H),8.33(d,J＝2.21Hz,1H),8.48(s,1H),8.57(d,J＝2.21Hz,1H),8.68(d,J＝1.89Hz,1H),9.11(d,J＝1.89Hz,1H),9.43(s,1H)。MS ES+m/z 500[M+H]$^+$。

[1487] 实施例79:4-(6-((5-(3-(环丙基甲基)-2-氧代咪唑烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

[1488] 

[1489] 步骤1:中间体61--1-(5-溴-3-吡啶基)-3-(环丙基甲基)咪唑烷-2-酮

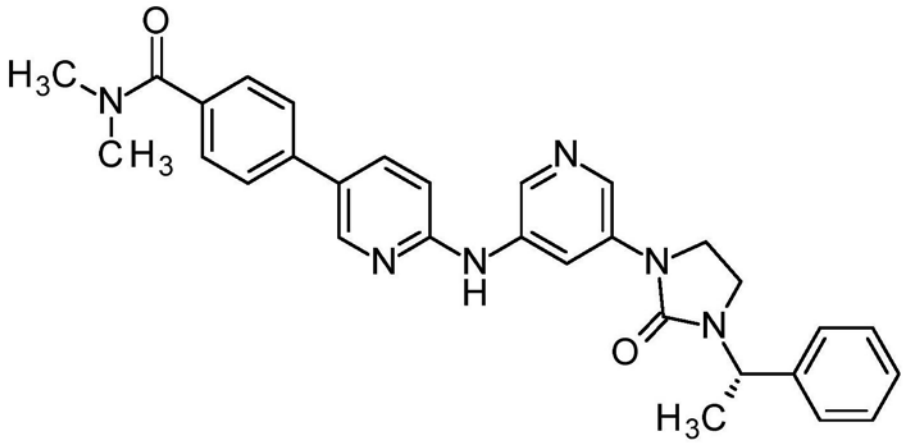
[1490] 

[1491] 从1-(5-溴-3-吡啶基)咪唑烷-2-酮和溴甲基环丙烷开始,将THF用DMF代替,如中间体56中所描述制备标题化合物以得到呈固体状的产物(308mg,84%)。MS ES+m/z 296[M+H]$^+$。

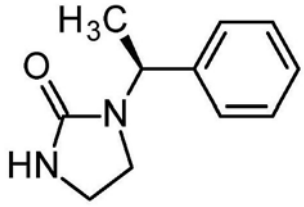
[1492] 步骤2:4-(6-((5-(3-(环丙基甲基)-2-氧代咪唑烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

[1493] 从4-(6-氨基-3-吡啶基)-N,N-二甲基-苯甲酰胺和1-(5-溴-3-吡啶基)-3-(四氢呋喃-2-基甲基)咪唑烷-2-酮开始并在90℃下加热过夜,如实施例25中所描述制备标题化合物以得到呈固体状的产物(4mg,2%)。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 0.24-0.28(m,2H),0.58(dd,J＝7.88,1.26Hz,2H),0.91-1.03(m,1H),3.01-3.17(m,6H),3.20(d,J＝6.94Hz,2H),3.65-3.70(m,2H),3.91(dd,J＝9.14,6.94Hz,2H),6.71(s,1H),6.99(d,J＝8.51Hz,1H),7.49-7.53(m,2H),7.56-7.60(m,2H),7.80(dd,J＝8.67,2.36Hz,1H),8.21(d,J＝2.52Hz,1H),8.41(d,J＝2.21Hz,1H),8.51(d,J＝1.89Hz,1H),8.57(t,J＝2.36Hz,1H)。MS ES+m/z 457[M+H]$^+$。

[1494] 实施例80:(S)-N,N-二甲基-4-(6-((5-(2-氧代基-3-(1-苯基乙基)咪唑烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺

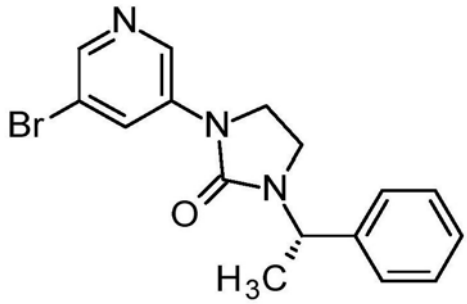
[1495] 

[1496] 步骤1:中间体62--1-[(1S)-1-苯基乙基]咪唑烷-2-酮

[1497] 

[1498] 在0℃下将异氰酸2-氯乙酯(700μL,8.21mmol)缓慢添加至(1S)-1-苯基乙胺(1mL,7.82mmol)于THF(5mL)中的溶液并将所得混合物在室温下搅拌1小时。添加更多的异氰酸2-氯乙酯(250μL,2.93mmol)并将混合物在室温下搅拌1小时。将混合物冷却至0℃并缓慢添加KOtBu(1.32g,11.7mmol)。将所得混合物在室温下搅拌1小时,然后用EtOAc(3x 10mL)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩并在用庚烷中的0%-100%EtOAc洗脱的硅胶柱上纯化以得到呈油状的产物(780mg,52%)。MS ES+m/z191$[M+H]^+$。

[1499] 步骤2:中间体63--1-(5-溴-3-吡啶基)-3-[(1S)-1-苯基乙基]咪唑烷-2-酮

[1500] 

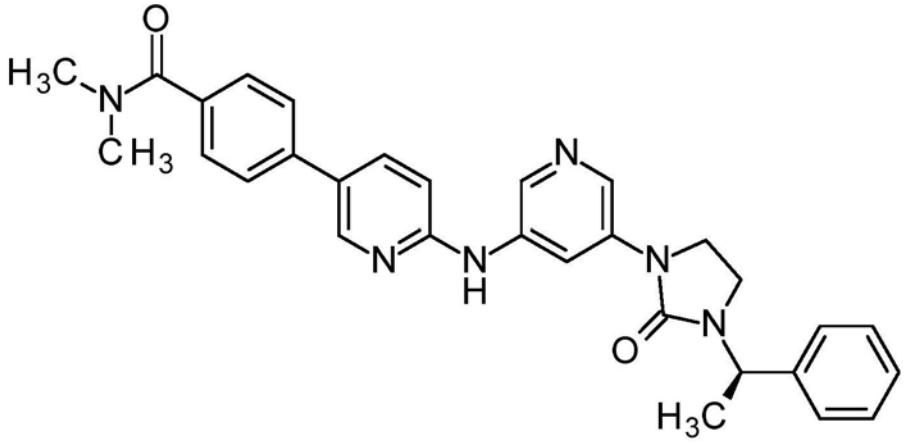
[1501] 从3,5-二溴吡啶和1-[(1S)-1-苯基乙基]咪唑烷-2-酮开始,如中间体14中所描述制备标题化合物以得到呈油状的产物(145mg,11%)。MS ES+m/z 346$[M+H]^+$。

[1502] 步骤3:(S)-N,N-二甲基-4-(6-((5-(2-氧代基-3-(1-苯基乙基)咪唑烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺

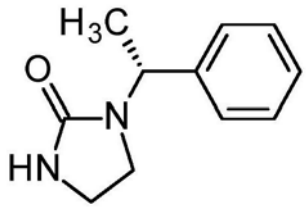
[1503] 从4-(6-氨基-3-吡啶基)-N,N-二甲基-苯甲酰胺和1-(5-溴-3-吡啶基)-3-[(1S)-1-苯基乙基]咪唑烷-2-酮开始并在100℃下加热1小时,如实施例25中所描述制备标题化合物以得到呈固体状的产物(15mg,8%)。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 1.54(d,J=7.25Hz,3H),2.98(br s,6H),3.11-3.20(m,1H),3.56(td,J=8.91,6.78Hz,1H),3.80-3.88(m,2H),5.18(q,J=7.15Hz,1H),6.98(d,J=8.55Hz,1H),7.26-7.32(m,1H),7.36-7.40(m,4H),7.46-7.51(m,2H),7.71-7.75(m,2H),7.98(dd,J=8.67,2.68Hz,1H),8.31(d,J=2.21Hz,

1H),8.45(t,J＝2.36Hz,1H),8.57(s,1H),8.70(d,J＝2.21Hz,1H),9.43(s,1H)。MS ES+m/z 507[M+H]$^+$。

[1504] 实施例81:(R)-N,N-二甲基-4-(6-((5-(2-氧代基-3-(1-苯基乙基)咪唑烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺

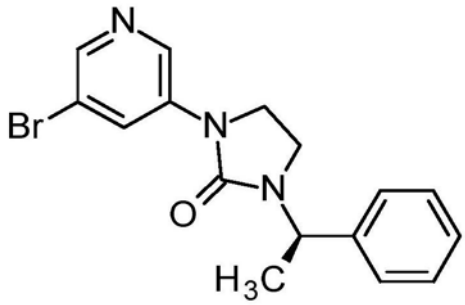
[1505] 

[1506] 步骤1:中间体64--1-[(1R)-1-苯基乙基]咪唑烷-2-酮

[1507] 

[1508] 从(1R)-1-苯基乙胺开始,如中间体62中所描述制备标题化合物以得到呈油状的产物(365mg,25%)。MS ES+m/z 191[M+H]$^+$。

[1509] 步骤2:中间体65--1-(5-溴-3-吡啶基)-3-[(1R)-1-苯基乙基]咪唑烷-2-酮

[1510] 

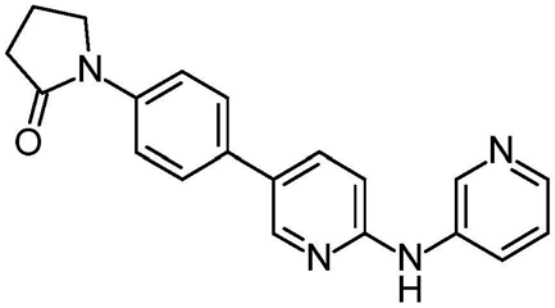
[1511] 从3,5-二溴吡啶和1-[(1R)-1-苯基乙基]咪唑烷-2-酮开始,如中间体14中所描述制备标题化合物以得到呈油状的产物(120mg,18%)。MS ES+m/z 346[M+H]$^+$。

[1512] 步骤3:(R)-N,N-二甲基-4-(6-((5-(2-氧代基-3-(1-苯基乙基)咪唑烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺

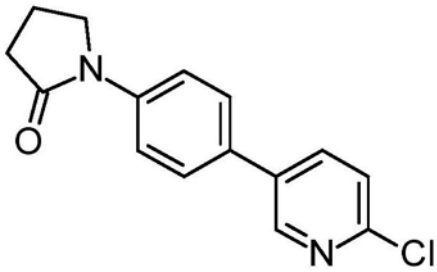
[1513] 从4-(6-氨基-3-吡啶基)-N,N-二甲基-苯甲酰胺和1-(5-溴-3-吡啶基)-3-[(1R)-1-苯基乙基]咪唑烷-2-酮开始并在100℃下加热1小时,如实施例25中所描述制备标题化合物以得到呈固体状的产物(35mg,21%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 1.54(d,J＝7.25Hz,3H),2.98(br s,6H),3.11-3.21(m,1H),3.56(td,J＝8.91,6.78Hz,1H),3.80-3.89(m,2H),5.18(q,J＝7.15Hz,1H),6.98(d,J＝8.58Hz,1H),7.27-7.32(m,1H),7.36-7.40(m,4H),7.45-7.51(m,2H),7.71-7.75(m,2H),7.98(dd,J＝8.67,2.68Hz,1H),8.31(d,J＝2.52Hz,

1H),8.45(t,J=2.36Hz,1H),8.57(s,1H),8.70(d,J=2.21Hz,1H),9.44(s,1H)。MS ES+m/z 507[M+H]$^+$。

[1514] 实施例82:1-(4-(6-(吡啶-3-基氨基)吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮

[1515] 

[1516] 步骤1:中间体66--1-[4-(6-氯-3-吡啶基)苯基]吡咯烷-2-酮

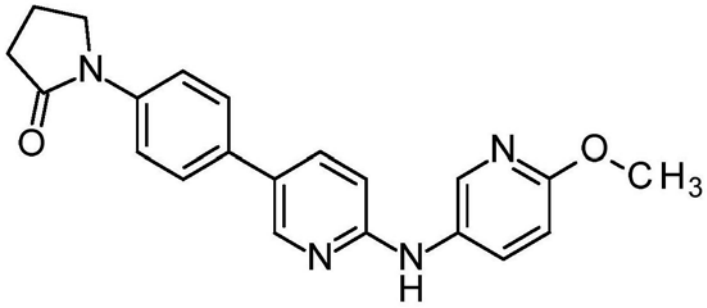
[1517] 

[1518] 从1-(4-溴苯基)吡咯烷-2-酮和(6-氯-3-吡啶基)硼酸开始并在75℃下搅拌混合物3小时,如中间体4中所描述制备标题化合物以得到呈固体状的产物(150mg,22%)。MS ES+m/z 273[M+H]$^+$。

[1519] 步骤2:1-(4-(6-(吡啶-3-基氨基)吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮

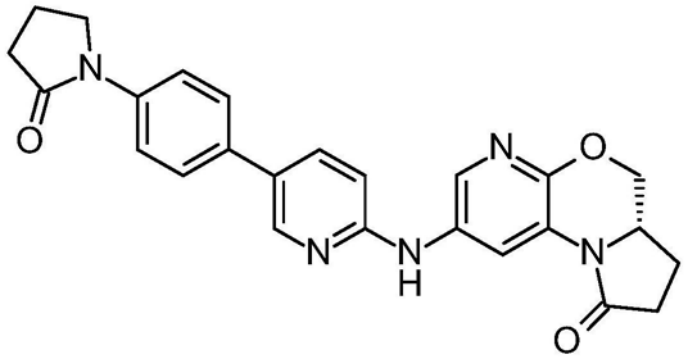
[1520] 将1-[4-(6-氯-3-吡啶基)苯基]吡咯烷-2-酮(75mg,0.27mmol)、吡啶-3-胺(40mg,0.43mmol)和NaOtBu(60mg,0.62mmol)溶解于1,4-二噁烷(5mL)中并将混合物用氮脱气5分钟。添加$Pd(OAc)_2$(5mg,0.02mmol)和XPhos(25mg,0.05mmol)并将所得混合物在90℃下搅拌过夜。添加更多的吡啶-3-胺(40mg,0.43mmol)、NaOtBu(60mg,0.62mmol)和XPhos Pd G1(10mg,0.01mmol)并将混合物在100℃下搅拌过夜。添加戊烷PPSI-Ipr(10mg,0.01mmol)并在90℃下继续搅拌过夜。当冷却至室温时,添加EtOAc(10mL)和盐水(10mL)并过滤混合物。分离有机层并用EtOAc(2x 5mL)萃取水层。将合并的有机物用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤、浓缩并通过制备型HPLC纯化以得到呈固体状的产物(15mg,17%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO)δ=9.39(s,1H),8.83(d,J=2.2Hz,1H),8.56-8.51(m,1H),8.30-8.23(m,1H),8.10(d,J=4.4Hz,1H),7.94(dd,J=2.4,8.7Hz,1H),7.74(d,J=8.8Hz,2H),7.67(d,J=8.8Hz,2H),7.30(dd,J=4.6,8.4Hz,1H),6.95(d,J=8.5Hz,1H),3.87(t,J=7.1Hz,2H),2.57-2.51(m,2H),2.13-2.04(m,2H)。MS ES+m/z 331[M+H]$^+$。

[1521] 实施例83:1-(4-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮

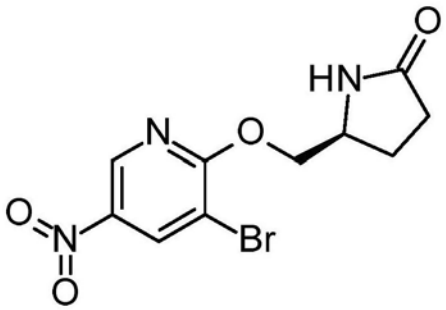
[1522] 

[1523] 从1-[4-(6-氯-3-吡啶基)苯基]吡咯烷-2-酮和5-溴-2-甲氧基-吡啶开始并将tBuOH用1,4-二噁烷代替且将K_2CO_3用Cs_2CO_3代替,如实施例55中所描述制备标题化合物以得到呈固体状的产物(73mg,22%)。1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 2.09(s,2H)2.52-2.55(m,2H)3.80-3.85(s,3H)3.87(t,J=7.09Hz,2H)6.80(d,J=8.74Hz,1H)6.85(d,J=8.51Hz,1H)7.65(d,J=8.83Hz,2H)7.73(d,J=7.89Hz,2H)7.86-7.91(m,1H)8.04-8.08(m,1H)8.45(dd,J=5.83,2.36Hz,2H)9.07(s,1H)。MS ES+m/z 361[M+H]$^+$。

[1524] 实施例84:(S)-2-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮

[1525] 

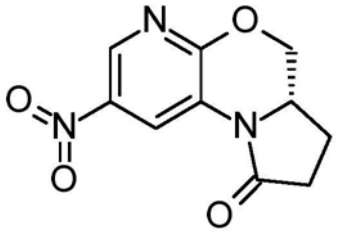
[1526] 步骤1:中间体67--(5S)-5-[(3-溴-5-硝基-2-吡啶基)氧基甲基]吡咯烷-2-酮

[1527] 

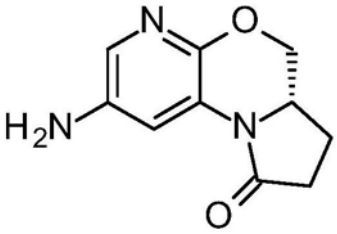
[1528] 将3-溴-2-氯-5-硝基-吡啶(1g,4.21mmol)、(5S)-5-(羟基甲基)吡咯烷-2-酮(500mg,4.34mmol)和K_2CO_3(700mg,5.06mmol)溶解于MeCN(10mL)中并将所得混合物在70℃下搅拌过夜。添加更多的(5S)-5-(羟基甲基)吡咯烷-2-酮(130mg,1.13mmol)和K_2CO_3(300mg,2.17mmol)并在70℃下继续搅拌5小时。当冷却至室温时,将混合物用水(10mL)和EtOAc(10mL)稀释,并分离有机层。用EtOAc(2x 10mL)萃取水层,并将合并的有机物用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥、过滤并浓缩以得到呈固体状的产物(1.13g,85%)。MS ES+m/z 316[M+H]$^+$。

[1529] 步骤2:中间体68--(6S)-12-硝基-8-氧杂-2,10-二氮杂三环[7.4.0.0^{2,6}]十

三碳-1(9),10,12-三烯-3-酮

[1530] 

[1531] 将(5S)-5-[(3-溴-5-硝基-2-吡啶基)氧基甲基]吡咯烷-2-酮(1.13g,3.57mmol)、CuI(75mg,0.39mmol)、N,N'-二亚甲基二胺(85μL,0.8mmol)和K_2CO_3(0.99g,7.15mmol)溶解于EtOAc(20mL)中并将所得混合物在70℃下搅拌2小时。添加更多的CuI(75mg,0.39mmol)和N,N'-二亚甲基二胺(85μL,0.8mmol),并将混合物回流2小时。添加Cs_2CO_3(2g,6.14mmol)和1,4-二噁烷(20mL)并在100℃下继续搅拌过夜。当冷却至室温时,将混合物通过硅藻土过滤并用EtOAc(2x 5mL)冲洗。将滤液用半饱和的盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩以得到呈固体状的产物(720mg,86%)。MS ES+m/z 236$[M+H]^+$。

[1532] 

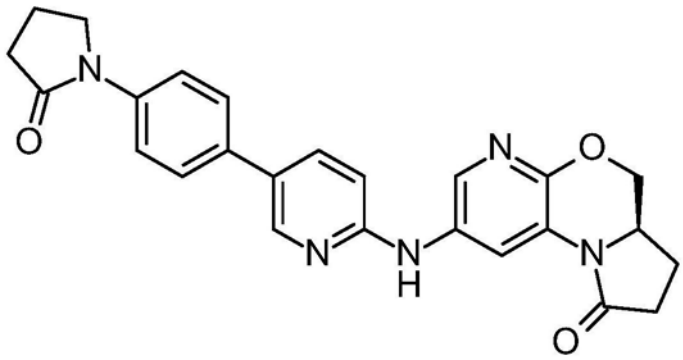
[1533] 步骤3:中间体69--(6S)-12-氨基-8-氧杂-2,10-二氮杂三环[7.4.0.0^{2,6}]十三碳-1(9),10,12-三烯-3-酮

[1534] 将(6S)-12-硝基-8-氧杂-2,10-二氮杂三环[7.4.0.0^{2,6}]十三碳-1(9),10,12-三烯-3-酮(357mg,1.52mmol)、Fe(509mg,9.11mmol)和氯化铵(244mg,4.55mmol)溶解于EtOH/H_2O(4:1,12.5mL)中并将所得混合物回流1.5小时。当冷却至室温时,将混合物通过硅藻土过滤,用MeOH冲洗并浓缩滤液。将所得残余物悬浮于水中,并通过小心添加饱和$NaHCO_3$水溶液将pH调节至约7。用EtOAc萃取混合物并将合并的有机物经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩以得到呈固体状的产物(212mg,68%)。MS ES+m/z 206$[M+H]^+$。

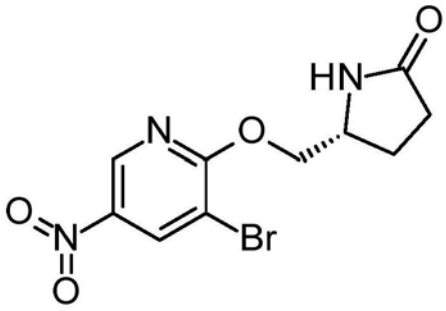
[1535] 步骤4:(S)-2-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮

[1536] 从1-[4-(6-氯-3-吡啶基)苯基]吡咯烷-2-酮和(6S)-12-氨基-8-氧杂-2,10-二氮杂三环[7.4.0.0^{2,6}]十三碳-1(9),10,12-三烯-3-酮开始并在90℃下搅拌过夜,如实施例59中所描述制备标题化合物以得到呈固体状的产物(6mg,4%)。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 1.63-1.77(m,1H),2.05-2.12(m,2H),2.17-2.27(m,1H),2.34-2.44(m,1H),2.51-2.58(m,2H),2.67(ddd,J=16.87,11.19,9.46Hz,1H),3.84-3.94(m,3H),4.07(tdd,J=9.65,9.65,6.86,3.15Hz,1H),4.58(dd,J=10.88,2.99Hz,1H),6.88(d,J=8.51Hz,1H),7.65(d,J=7.82Hz,2H),7.72(d,J=8.55Hz,2H),7.89(dd,J=8.83,2.52Hz,1H),8.45(dd,J=5.83,2.36Hz,2H),8.97(d,J=2.52Hz,1H),9.21(s,1H)。MS ES+m/z 442$[M+H]^+$。

[1537] 实施例85:(R)-2-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮

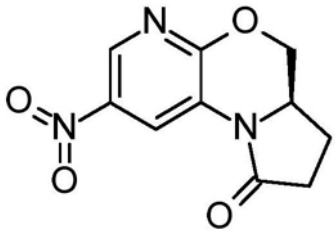
[1538] 

[1539] 步骤1:中间体70--(5R)-5-[(3-溴-5-硝基-2-吡啶基)氧基甲基]吡咯烷-2-酮

[1540] 

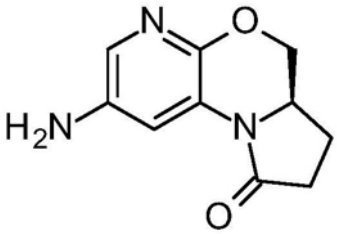
[1541] 从3-溴-2-氯-5-硝基-吡啶和(5R)-5-(羟基甲基)吡咯烷-2-酮开始,如中间体67中所描述制备标题化合物以得到呈固体状的产物(1.46g,73%)。MS ES+m/z 316[M+H]$^+$。

[1542] 步骤2:中间体71--:(6R)-12-硝基-8-氧杂-2,10-二氮杂三环[7.4.0.0^{2,6}]十三碳-1(9),10,12-三烯-3-酮

[1543] 

[1544] 从(5R)-5-[(3-溴-5-硝基-2-吡啶基)氧基甲基]吡咯烷-2-酮开始,如中间体68中所描述制备标题化合物以得到呈固体状的产物(609mg,56%)。MS ES+m/z 236[M+H]$^+$。

[1545] 步骤3:中间体72--(R)-2-氨基-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮

[1546] 

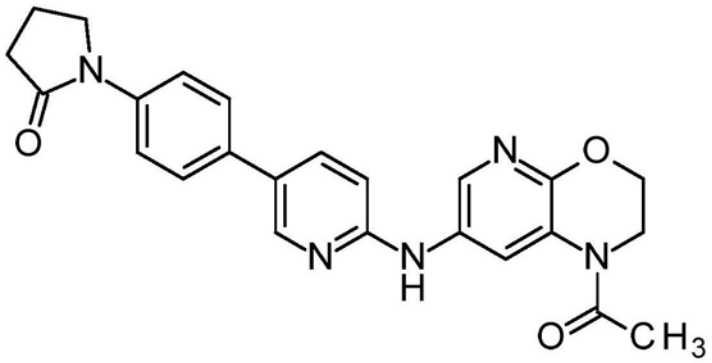
[1547] 将(6R)-12-硝基-8-氧杂-2,10-二氮杂三环[7.4.0.0^{2,6}]十三碳-1(9),10,12-三烯-3-酮(254mg,1.08mmol)悬浮于MeOH(40mL)中。添加水(2mL)中的连二亚硫酸钠(752mg,4.32mmol)并将反应混合物在50℃下搅拌1小时。当冷却至室温时,添加浓HCl(2mL),并将混合物在50℃下搅拌2小时。将混合物浓缩并向所得残余物中添加饱和$NaHCO_3$。用DCM萃取混合物并将合并的有机物经$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩以得到呈固体状的产物

(63mg,28%)。MS ES+m/z 206[M+H]$^+$。

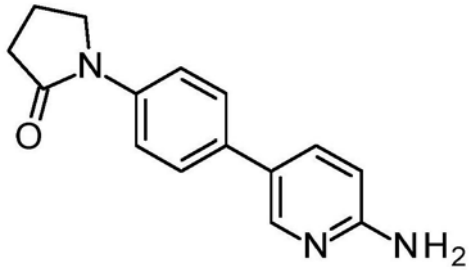
[1548] 步骤4:(R)-2-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮

[1549] 从1-[4-(6-氨基-3-吡啶基)苯基]吡咯烷-2-酮和(R)-2-氨基-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮开始,将K_2CO_3用Cs_2CO_3代替并将tBuOH用1,4-二噁烷代替,如实施例55中所描述制备标题化合物以得到呈固体状的产物(56mg,58%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 1.68-1.75(m,1H),2.06-2.12(m,2H),2.24(s,1H),2.40(s,1H),2.61-2.78(m,2H),3.84-3.98(m,3H),4.00-4.17(m,1H),4.59(dd,J=11.03,3.15Hz,1H),6.87-6.90(m,1H),7.65-7.69(m,2H),7.72-7.82(m,2H),7.90(dd,J=8.67,2.68Hz,1H),8.45-8.48(m,2H),8.97(d,J=2.52Hz,1H),9.22(s,1H)。MS ES+m/z 442[M+H]$^+$。

[1550] 实施例86:1-(4-(6-((1-乙酰基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)氨基)吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮

[1551] 

[1552] 步骤1:中间体73--1-[4-(6-氨基-3-吡啶基)苯基]吡咯烷-2-酮

[1553] 

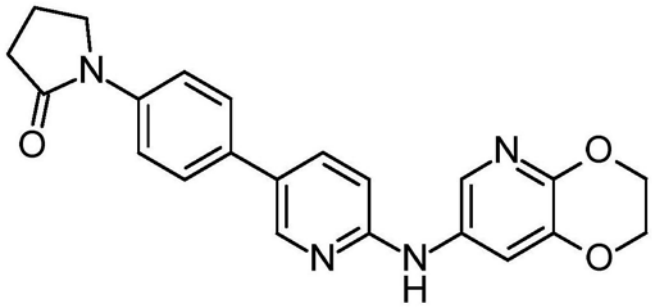
[1554] 从1-(4-溴苯基)吡咯烷-2-酮和5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-胺开始并在75℃下搅拌混合物3小时,如中间体3中所描述制备标题化合物以得到呈固体状的产物(150mg,14%)。MS ES+m/z 254[M+H]$^+$。

[1555] 步骤2:1-(4-(6-((1-乙酰基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)氨基)吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮

[1556] 从1-[4-(6-氨基-3-吡啶基)苯基]吡咯烷-2-酮和1-(7-溴-2,3-二氢吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-基)乙酮开始,将K_2CO_3用Cs_2CO_3代替并将tBuOH用1,4-二噁烷代替,如实施例55中所描述制备标题化合物以得到呈固体状的产物(29mg,18%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δppm 2.09(quin,J=7.57Hz,2H),2.31(s,3H),2.53-2.59(m,1H),3.83-3.92(m,4H),4.32-4.38(m,2H),6.87(d,J=8.51Hz,1H),7.66(d,J=8.83Hz,2H),7.71-7.75(m,2H),7.90(dd,J=8.83,2.52Hz,1H),8.32(br s,1H),8.46(d,J=2.52Hz,1H),9.15(s,1H)。MS

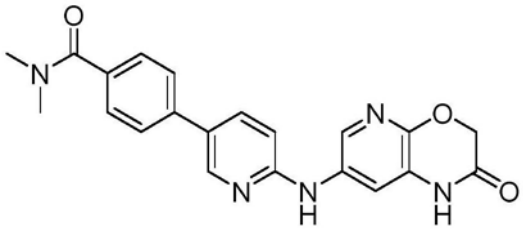
ES+m/z 430[M+H]$^+$。

[1557] 实施例87:1-(4-(6-((2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-b]吡啶-7-基)氨基)吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮

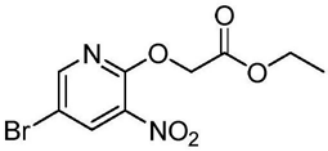
[1558] 

[1559] 从1-[4-(6-氨基-3-吡啶基)苯基]吡咯烷-2-酮和7-溴-2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-b]吡啶开始并在80℃下搅拌混合物2天,如实施例25中所描述制备标题化合物以得到呈固体状的产物(20mg,16%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d_4)δppm 2.21(t,J=7.57Hz,2H),2.62(t,J=8.20Hz,2H),3.97(t,J=7.09Hz,2H),4.27-4.30(m,2H),4.41(dt,J=4.02,2.25Hz,2H),6.84(dd,J=8.83,0.63Hz,1H),7.60-7.64(m,2H),7.69(d,J=7.86Hz,2H),7.80(d,J=2.21Hz,1H),7.85(dd,J=8.51,2.52Hz,1H),7.90(d,J=2.21Hz,1H),8.39(dd,J=2.52,0.63Hz,1H)。MS ES+m/z 389[M+H]$^+$。

[1560] 实施例88:N,N-二甲基-4-(6-((2-氧代基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺

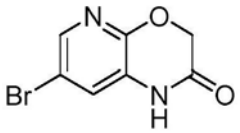
[1561] 

[1562] 步骤1:2-((5-溴-3-硝基吡啶-2-基)氧基)乙酸乙酯的制备

[1563] 

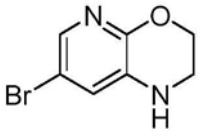
[1564] 在0℃下向2-羟基乙酸乙酯(14.0g,134mmol)于无水THF(150mL)中的混合物添加NaH(4.48g,112mmol,60%于矿物油中)。在搅拌30分钟后,在0℃下添加5-溴-2-氯-3-硝基吡啶(26.6g,112mmol),并将反应混合物在25℃下搅拌15.5小时。TLC显示反应几乎完成。混合物的颜色是黑色。在0℃下将残余物倾入水(150mL)中并用EtOAc(100mL x3)萃取。将合并的有机相经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过Combi Flash(6%于戊烷中的EtOAc)纯化以得到呈黄色固体状的2-((5-溴-3-硝基吡啶-2-基)氧基)乙酸乙酯(16.5g,产率:48%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.26(3H,t,J=7.2Hz),4.23(2H,q,J=7.2Hz),5.04(2H,s),8.39(1H,d,J=2.4Hz),8.46(1H,d,J=2.4Hz)。

[1565] 步骤2:7-溴-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-2(3H)-酮的制备

[1566] 

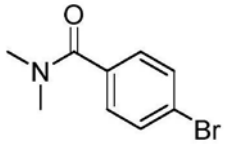
[1567] 在25℃下向2-((5-溴-3-硝基吡啶-2-基)氧基)乙酸乙酯(17.5g,57.3mmol)于无水乙酸(150mL)中的混合物添加Fe(48.9g,832mmol)。在60℃下搅拌3小时后,混合物的颜色从黄色变为黑色。TLC显示反应几乎完成。在减压下除去乙酸;将残余物用DMF(500mL)稀释,过滤并在减压下浓缩。将残余物用EtOAc(20mL)洗涤以得到呈砖红色固体状的7-溴-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-2(3H)-酮(26.7g,粗)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ4.82(2H,s),7.34(1H,s),7.89(1H,s),10.96(1H,s)。

[1568] 步骤3:7-溴-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪的制备

[1569] 

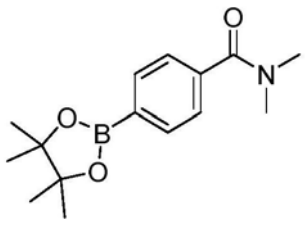
[1570] 在0℃下向7-溴-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-2(3H)-酮(26.7g,粗)于THF(100mL)中的溶液添加BH_3•THF(1M于THF中,349mL)。除去冰浴且将溶液在70℃下加热3小时。混合物的颜色从红色变为黑色。TLC显示反应几乎完成。在0℃下添加MeOH(120mL),过滤并浓缩。将反应混合物通过Combi Flash(50%于戊烷中的EtOAc)纯化以得到呈白色固体状的7-溴-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪(4.40g,产率:经由两个步骤18%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ3.40-3.43(2H,m),3.97(1H,br s),4.38-4.40(2H,m),6.69(1H,d,J=2.4Hz),7.62(1H,d,J=2.4Hz)。

[1571] 步骤4:4-溴-N,N-二甲基苯甲酰胺的制备

[1572] 

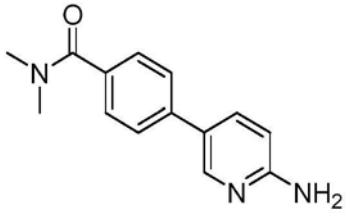
[1573] 将4-溴苯甲酸(21.0g,105mmol)于$SOCl_2$(35mL)中的混合物在80℃下在N_2气氛下加热2小时。在冷却后,在减压下浓缩反应混合物。然后向混合物中添加DCM(100mL)、Me_2NH(11.1g,136mmol)和TEA(87mL),并在25℃下在N_2下搅拌16小时。TLC显示反应完成。将残余物倾入水(50mL)中并用DCM(50mL x3)萃取。将合并的有机层用水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过Combi Flash(10%于戊烷中的EtOAc)纯化以得到呈白色固体状的4-溴-N,N-二甲基苯甲酰胺(23.7g,产率:99%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.89(3H,s),2.97(3H,s),7.36(2H,d,J=8.8Hz),7.63(2H,d,J=8.4Hz)。

[1574] 步骤5:N,N-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰胺的制备

[1575] 

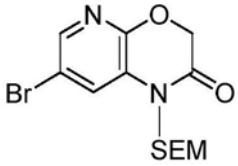
[1576] 将4-溴-N,N-二甲基苯甲酰胺(23.0g,100mmol)、B_2Pin_2(38.4g,151mmol)、KOAc(29.7g,303mmol)和Pd(dppf)Cl_2(2.95g,4.03mmol)于二噁烷(100mL)中的混合物在110℃下在N_2气氛下搅拌5小时。红色混悬液变成黑色。粗LCMS(Rt=0.679分钟;MS计算值:275.1;MS实测值:275.8$[M+H]^+$)。将反应混合物用EtOAc(200mL)稀释,过滤并浓缩以得到呈黑色油状的粗N,N-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰胺(35.0g,粗)并且直接用于下一步骤。

[1577] 步骤6:4-(6-氨基吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺的制备

[1578] 

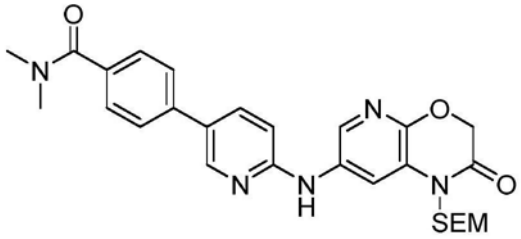
[1579] 将N,N-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰胺(12.0g,43.6mmol)、5-溴吡啶-2-胺(6.86g,39.7mmol)、水(30mL)中的Na_2CO_3(16.5g,198mmol)和DME(100mL)中的Pd(dppf)Cl_2(2.90g,3.96mmol)的混合物在110℃下在N_2气氛下搅拌16小时。粗LCMS(Rt=0.507分钟;MS计算值:241.1;MS实测值:242.1$[M+H]^+$)。将反应混合物用乙酸乙酯(50mL)稀释,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过Combi Flash(EtOAc)纯化以得到呈白色固体状的4-(6-氨基吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(5.2g,产率:对于两个步骤54%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.97(6H,s),6.14(2H,br s),6.53(1H,d,J=8.8Hz),7.43(2H,dd,J=6.8,2.0Hz),7.62(2H,dd,J=6.4,1.6Hz),7.74(1H,dd,J=8.4,2.4Hz),8.29(1H,d,J=2.4Hz)。

[1580] 步骤7:7-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-2(3H)-酮的制备

[1581] 

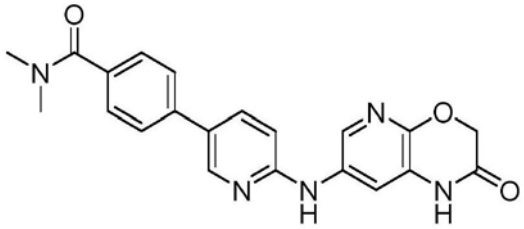
[1582] 向7-溴-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-2(3H)-酮(500mg,2.18mmol)的溶液添加DMF(10mL)中的NaH(130mg,3.27mmol,60%于矿物油中)。将反应混合物冷却至0℃,保持0.5小时,并且逐滴添加SEMCl(726mg,4.36mmol)。将反应混合物升温至20℃,在20℃下在N_2气氛下搅拌20小时。无色溶液逐渐变成深红色。LCMS(Rt=0.899分钟;MS计算值:358.0;MS实测值:358.9$[M+H]^+$)。将反应混合物用MeOH(1mL)淬灭,然后在减压下除去DMF。将残余物通过Combi Flash(70%于戊烷中的DCM)纯化以得到呈白色固体状的7-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-2(3H)-酮(383mg,产率:49%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ0.003(9H,s),0.95(2H,t,J=8.0Hz),3.64(2H,t,J=8.0Hz),4.83(2H,s),5.29(2H,s),7.73(1H,d,J=2.0Hz),8.01(1H,d,J=2.0Hz)。

[1583] 步骤8:N,N-二甲基-4-(6-((2-氧代基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺的制备

[1584] 

[1585] 将$Pd_2(dba)_3$(35mg,0.039mmol)和Brettphos(42mg,0.078mmol)于二噁烷(1mL)中的混合物在50℃下搅拌10分钟。添加4-(6-氨基吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(188mg,0.779mmol)、二噁烷(16mL)中的7-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-2(3H)-酮(280mg,0.779mmol)和Cs_2CO_3(508mg,1.56mmol)。将所得混合物在100℃下搅拌14小时。形成深褐色混合物。LCMS显示所需产物的纯度(Rt＝0.658分钟;MS计算值:519.2;MS实测值:519.8$[M+H]^+$)。将反应混合物用DCM(20mL)稀释,过滤并浓缩。将残余物通过Combi Flash(EtOAc)纯化以得到呈浅黄色固体状的N,N-二甲基-4-(6-((2-氧代基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺(450mg,产率:82%)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ0.007(9H,s),0.96(2H,t,J＝8.4Hz),3.04(3H,s),3.14(3H,s),3.66(2H,t,J＝8.4Hz),4.82(2H,s),5.35(2H,s),6.56(1H,br s),7.78(1H,d,J＝8.8Hz),7.47-7.57(4H,m),7.74(1H,dd,J＝8.8,2.4Hz),7.97(1H,d,J＝2.0Hz),8.01(1H,d,J＝2.4Hz),8.45(1H,d,J＝2.4Hz)。

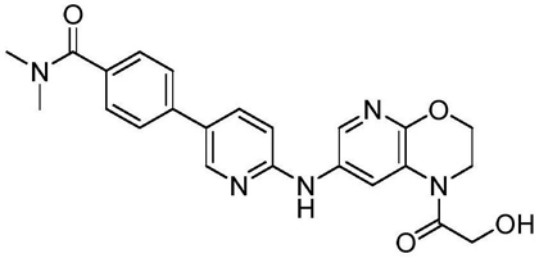
[1586] 步骤9:N,N-二甲基-4-(6-((2-氧代基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺的制备

[1587] 

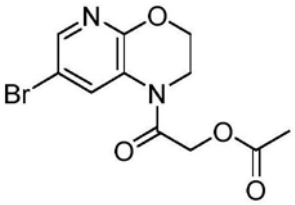
[1588] 在10℃下向N,N-二甲基-4-(6-((2-氧代基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺(100mg,0.192mmol)于DCM(3mL)中的溶液添加TFA(3mL,40.5mmol),并将其在10℃下搅拌1小时。然后在减压下浓缩混合物并将残余物用MeOH(3mL)稀释,然后在10℃下添加EDA(439mg,3.85mmol)。将残余物在10℃下搅拌16小时。黄色溶液逐渐变成混悬液。粗LCMS显示产物的纯度(Rt＝0.501分钟,MS计算值:389.2;MS实测值:389.7$[M+H]^+$)。在减压下浓缩混合物。将残余物通过制备型HPLC(0.1%$NH_3 \cdot H_2O$作为添加剂)纯化并冻干以得到呈白色固体状的N,N-二甲基-4-(6-((2-氧代基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺(32.9mg,产率:44%)。LCMS(Shimadzu LCMS 2010,流动相:在5.8分钟内100%[水+0.05%$NH_3 \cdot H_2O$]和0%[MeCN]至5%[水+0.05%$NH_3 \cdot H_2O$]和95%[MeCN],然后在此条件下持续1.1分钟,最后改变为100%[水+0.05%$NH_3 \cdot H_2O$]和0%[MeCN]且在此条件下持续0.09分钟。)纯度是100%,Rt＝2.190分钟;MS计算值:389.2,MS实测值:390.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.97(6H,s),4.70(2H,s),6.08(1H,br s),6.90(1H,d,J＝9.2Hz),7.47(2H,d,J＝7.2Hz),7.70(2H,d,J＝7.2Hz),7.80(1H,s),7.95(1H,d,J＝8.8Hz),8.08(1H,

s),8.50(1H,s),9.32(1H,br s)。

[1589] 实施例89:4-(6-((1-(2-羟基乙酰基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

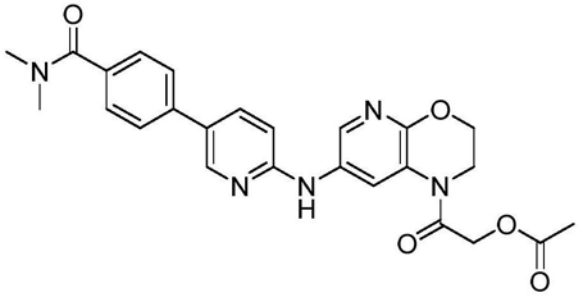
[1590] 

[1591] 步骤1:乙酸2-(7-溴-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-基)-2-氧代乙酯的制备

[1592] 

[1593] 在0℃下向7-溴-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪(200mg,0.930mmol)于THF(2mL)中的溶液添加EtOAc(282mg,2.79mmol)和乙酸2-氯-2-氧代乙酯(508mg,3.72mmol)。除去冰浴并将混合物在25℃下搅拌2小时。绿色溶液变为混悬液。TLC显示反应完成。在减压下浓缩混合物。将残余物通过Combi Flash(1%于DCM中的MeOH)纯化以得到呈黄色固体状的乙酸2-(7-溴-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-基)-2-氧代乙酯(320mg,粗)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.05(3H,s),3.86(2H,t,J=4.8Hz),4.40(2H,t,J=4.8Hz),5.01(2H,s),8.05(1H,d,J=2.4Hz),8.67(1H,s)。

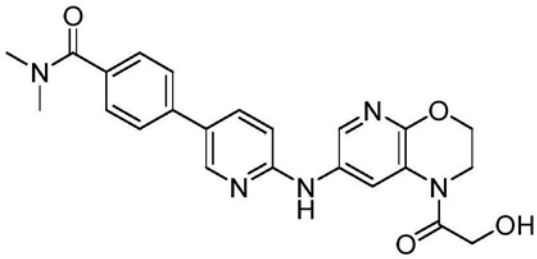
[1594] 步骤2:乙酸2-(7-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-基)-2-氧代乙酯的制备

[1595] 

[1596] 将$Pd_2(dba)_3$(85mg,0.093mmol)和Brettphos(100mg,0.186mmol)于二噁烷(6mL)中的溶液在50℃下搅拌10分钟。添加乙酸2-(7-溴-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-基)-2-氧代乙酯(293mg,0.930mmol)、4-(6-氨基吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(224mg,0.930mmol)、二噁烷(6mL)和Cs_2CO_3(606mg,1.86mmol),并将所得混合物在100℃下搅拌12小时。红色溶液变为深红色。粗LCMS(Rt=0.623分钟;MS计算值:475.2;MS实测值:476.2$[M+H]^+$)。在真空中浓缩。将残余物通过Combi Flash(34%DCM中的EtOAc)纯化以得到呈浅黄色固体状的乙酸2-(7-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-基)-2-氧代乙酯(234mg,产率:53%)。^{1}H NMR(400MHz,

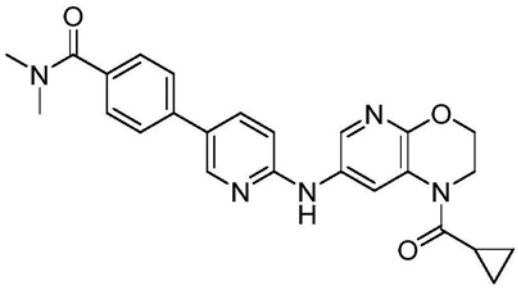
DMSO-d_6)δ2.12(3H,s),2.97(6H,s),3.85(2H,t,J＝4.0Hz),4.35(2H,t,J＝4.0Hz),5.03(2H,s),6.87(1H,d,J＝9.2Hz),7.47(2H,dd,J＝6.4,1.6Hz),7.71(2H,dd,J＝6.4,1.6Hz),7.94(1H,dd,J＝8.8,2.4Hz),8.43(1H,s),8.50(1H,d,J＝2.0Hz),8.72(1H,br s),9.24(1H,s)。

[1597] 步骤3:4-(6-((1-(2-羟基乙酰基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺的制备

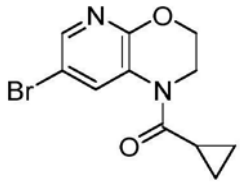
[1598] 

[1599] 向乙酸2-(7-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-基)-2-氧代乙酯(80mg,0.017mmol)于二噁烷(4mL)中的溶液添加MeOH(1.6mL,39.4mmol)。然后向无色溶液添加K_2CO_3(70mg,0.050mmol),在20℃下搅拌2小时。LCMS(Rt＝0.582分钟;MS计算值:433.2;MS实测值:434.2[M+H]$^+$)。浓缩反应混合物。将残余物通过制备型HPLC(0.05%NH_3·H_2O作为添加剂)纯化并冻干以得到呈白色固体状的4-(6-((1-(2-羟基乙酰基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(30mg,产率:41%)。LCMS(Shimadzu LCMS2010,流动相:在5.8分钟内100%[水+0.05%NH_3·H_2O]和0%[MeCN]至5%[水+0.05%NH_3·H_2O]和95%[MeCN],然后在此条件下持续1.1分钟,最后改变为100%[水+0.05%NH_3·H_2O]和0%[MeCN]且在此条件下持续0.09分钟。)纯度是96.39%,Rt＝2.208分钟;MS计算值:433.2,MS实测值:434.2[M+H]$^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.99(6H,s),3.83(2H,t,J＝3.6Hz),4.30-4.41(4H,m),5.08(1H,t,J＝6.0Hz),6.90(1H,d,J＝8.8Hz),7.48(2H,d,J＝8.0Hz),7.71(2H,d,J＝8.0Hz),7.95(1H,dd,J＝8.0,2.0Hz),8.34(1H,d,J＝2.4Hz),8.51(1H,d,J＝2.0Hz),8.81(1H,br s),9.25(1H,s)。

[1600] 实施例90:4-(6-((1-(环丙烷羰基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

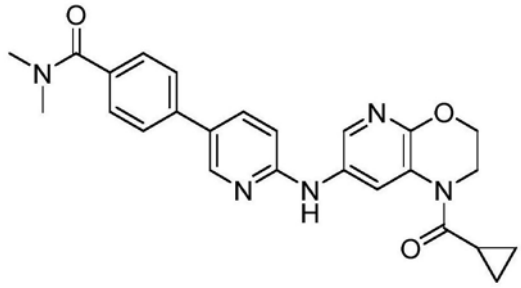
[1601] 

[1602] 步骤1:(7-溴-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-基)(环丙基)甲酮的制备

[1603] 

[1604] 在单独小瓶中，向环丙烷甲酸(240mg，2.79mmol)于DCM(2mL)、DMF(25mg，0.349mmol)中的溶液添加草酰氯(0.3mL，3.49mmol)。将反应混合物在20℃下搅拌0.5小时。形成浅黄色溶液。将混合物浓缩以得到呈黄色油状的粗环丙烷碳酰氯。向7-溴-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪于DCM(6mL)中的溶液添加TEA(0.5mL，3.49mmol)。将反应混合物冷却至0℃，然后逐滴添加DCM(2mL)中的环丙烷碳酰氯。然后将反应混合物升温至20℃，在20℃下在N_2气氛下搅拌2小时。无色溶液逐渐变成黄色。LCMS显示所需产物的纯度(Rt＝0.601分钟；MS计算值：282.0；MS实测值：282.6$[M+H]^+$)。将反应混合物与最后的反应物(es6012-100)一起浓缩。将残余物通过Combi Flash(1％DCM中的TEA)纯化以得到呈黄色胶状的(7-溴-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-基)(环丙基)甲酮(240mg，产率：92％)。^1H NMR(400MHz，$CDCl_3$)δ0.95-1.01(2H,m)，1.17-1.23(2H,m)，1.89-1.20(1H,m)，4.02(2H,t,J＝4.8Hz)，4.46(2H,t,J＝4.8Hz)，8.06(1H,d,J＝2.4Hz)，8.20(1H,br s)。

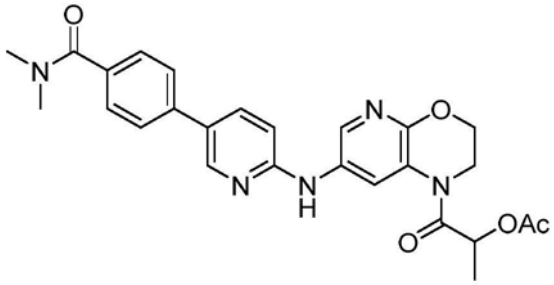
[1605] 步骤2：4-(6-((1-(环丙烷羰基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺的制备

[1606] 

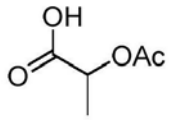
[1607] 将$Pd_2(dba)_3$(19mg，0.021mmol)和Brettphos(23mg，0.042mmol)于1,4-二噁烷(1mL)中的混合物在50℃下搅拌10分钟。添加4-(6-氨基吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(102mg，0.424mmol)、二噁烷(8mL)中的(7-溴-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-基)(环丙基)甲酮(120mg，0.424mmol)和Cs_2CO_3(276mg，0.848mmol)，并将所得混合物在100℃下搅拌6小时。形成深褐色混合物。LCMS(Rt＝0.542分钟；MS计算值：443.2；MS实测值：443.8$[M+H]^+$)。过滤反应混合物。将混合物通过制备型HPLC(正相，已烷-EtOH(5％-70％B))纯化并冻干以得到呈灰白色固体状的不纯产物(85mg)，然后通过制备型HPLC(0.05％$NH_3\cdot H_2O$作为添加剂)纯化并冻干以得到呈白色固体状的4-(6-((1-(环丙烷羰基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(65.2mg，产率：35％)。LCMS(Shimadzu LCMS 2010，流动相：在1.35分钟内90％[水+0.04％TFA]和10％[MeCN+0.02％TFA]至20％[水+0.04％TFA]和80％[MeCN+0.02％TFA]，然后在此条件下持续0.9分钟，最后改变为90％[水+0.04％TFA]和10％[MeCN+0.02％TFA]且在此条件下持续0.75分钟。)纯度是95.84％，Rt＝1.193分钟；MS计算值：443.2；MS实测值：444.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δ0.85-1.06(4H,m)，2.12-2.29(1H,m)，2.98(6H,s)，3.94-4.02(2H,m)，4.37(2H,t,J＝4.4Hz)，6.88(1H,d,J＝8.8Hz)，7.47(2H,d,J＝8.0Hz)，7.70(2H,d,J＝

8.4Hz),7.93(1H,dd,J＝8.8,2.4Hz),8.21(1H,br s),8.47(1H,d,J＝2.4Hz),8.67(1H,d,J＝2.4Hz),9.27(1H,br s)。

[1608] 实施例91:乙酸1-(7-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-基)-1-氧代丙-2-基酯

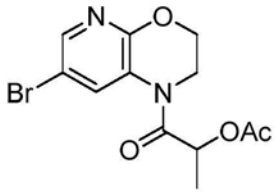
[1609] 

[1610] 步骤1:2-乙酰氧基丙酸的制备

[1611] 

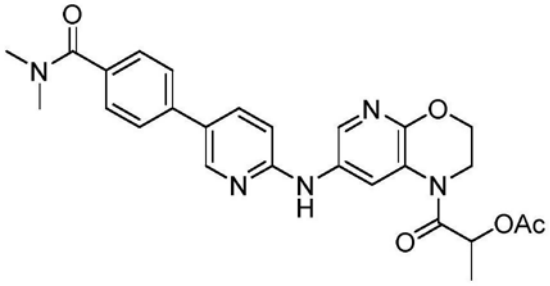
[1612] 在0℃下将2-羟基丙酸(900mg,9.99mmol)缓慢添加至乙酰氯(1.4mL,20.0mmol)。然后将反应混合物升温至20℃,在20℃下在N_2气氛下搅拌16小时。逐渐形成黄色溶液。TLC显示反应几乎完成。在减压下除去乙酰氯以得到呈黄色油状的2-乙酰氧基丙酸(1.20g,产率:90%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.53(3H,d,J＝7.2Hz),2.14(3H,s),5.11(1H,q,J＝7.2Hz)。

[1613] 步骤2:乙酸1-(7-溴-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-基)-1-氧代丙-2-基酯的制备

[1614] 

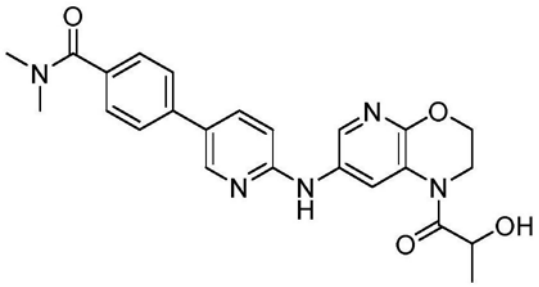
[1615] 在单独小瓶中,向2-乙酰氧基丙酸(245mg,1.86mmol)于DCM(2mL)、DMF(17mg,0.23mmol)中的溶液添加草酰氯(0.2mL,2.33mmol)。将反应混合物在20℃下搅拌0.5小时。形成浅黄色溶液。将混合物浓缩以得到黄色油状物。向7-溴-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪(100mg,0.465mmol)于DCM(5mL)中的溶液添加TEA(0.3mL,2.33mmol)。将反应混合物冷却至0℃,然后逐滴添加DCM(2mL)中的乙酸1-氯-1-氧代丙-2-基酯。然后将反应混合物升温至20℃,在20℃下在N_2气氛下搅拌2小时。无色溶液逐渐变成深红色。LCMS显示所需产物的纯度(Rt＝0.583分钟;MS计算值:328.0;MS实测值:329.3$[M+H]^+$)。浓缩反应混合物。将残余物通过Combi Flash(1%DCM中的TEA)纯化以得到乙酸1-(7-溴-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-基)-1-氧代丙-2-基酯(180mg,产率:94%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.51(3H,d,J＝6.4Hz),2.13(3H,s),3.73-3.84(1H,m),4.00-4.10(1H,m),4.40-4.52(2H,m),5.43(1H,q,J＝6.8Hz),8.08(1H,d,J＝2.0Hz),8.45(1H,br s)。

[1616] 步骤3:乙酸1-(7-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-基)-1-氧代丙-2-基酯的制备

[1617] 

[1618] 将$Pd_2(dba)_3$(20mg,0.022mmol)和Brettphos(23mg,0.044mmol)于1,4-二噁烷(1mL)中的混合物在50℃下搅拌10分钟。添加4-(6-氨基吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(105mg,0.437mmol)、二噁烷(8mL)中的乙酸1-(7-溴-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-基)-1-氧代丙-2-基酯(180mg,0.437mmol)和Cs_2CO_3(285mg,0.875mmol),并将所得混合物在100℃下搅拌6小时。形成深褐色混合物。LCMS显示所需产物的纯度(Rt=0.642分钟;MS计算值:489.2;MS实测值:490.3$[M+H]^+$)。将反应混合物用二噁烷(10mL)稀释,过滤并浓缩。将残余物通过Combi Flash(40%DCM中的EtOAc(1%TEA作为添加剂))纯化以得到呈灰白色固体状的乙酸1-(7-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-基)-1-氧代丙-2-基酯(75mg)。将不纯产物(15mg)通过制备型HPLC(0.05%$NH_3 \cdot H_2O$作为添加剂)纯化并冻干以得到呈白色固体状的乙酸1-(7-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-基)-1-氧代丙-2-基酯(2.61mg)。LCMS(Shimadzu LCMS 2010,流动相:在5.8分钟内100%[水+0.05%$NH_3 \cdot H_2O$]和0%[MeCN]至5%[水+0.05%$NH_3 \cdot H_2O$]和95%[MeCN],然后在此条件下持续1.1分钟,最后改变为100%[水+0.05%$NH_3 \cdot H_2O$]和0%[MeCN]且在此条件下持续0.09分钟。)纯度是99.32%,Rt=2.603分钟;MS计算值:489.2,MS实测值:490.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.57(3H,d,J=6.8Hz),2.12(3H,s),3.04(3H,s),3.13(3H,s),3.85-4.09(2H,m),4.39-4.58(2H,m),5.50-5.68(1H,m),6.42(1H,s),6.79(1H,d,J=8.0Hz),7.50(2H,d,J=8.4Hz),7.56(2H,d,J=8.4Hz),7.75(1H,dd,J=8.4,2.4Hz),8.06(1H,s),8.42(1H,d,J=2.0Hz),8.52(1H,br s)。

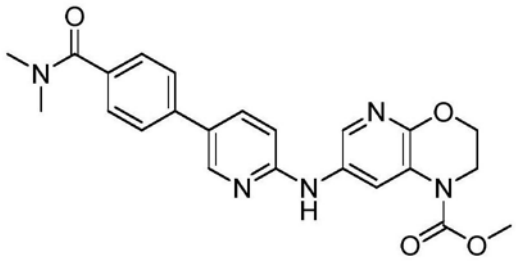
[1619] 实施例92:4-(6-((1-(2-羟基丙酰基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

[1620] 

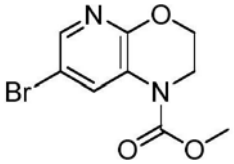
[1621] 向乙酸1-(7-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-基)-1-氧代丙-2-基酯(60mg,0.12mmol)于二噁烷(4mL)中的溶液添加MeOH(0.5mL)。然后向红色溶液添加K_2CO_3(51mg,0.37mmol),在20℃下搅拌2小时。向混合物添加MeOH(0.5mL),在20℃下搅拌另外2小时。LCMS(Rt=0.614分钟;MS计算值:447.2;MS实测值:448.3$[M+H]^+$)。浓缩反应混合物。将残余物通过制备型HPLC(0.05%$NH_3 \cdot$

H_2O作为添加剂)纯化并冻干以得到呈白色固体状的4-(6-((1-(2-羟基丙酰基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(9.4mg,产率:17%)。LCMS(Shimadzu LCMS 2010,流动相:在5.8分钟内100%[水+0.05%$NH_3 \cdot H_2O$]和0%[MeCN]至5%[水+0.05%$NH_3 \cdot H_2O$]和95%[MeCN],然后在此条件下持续1.1分钟,最后改变为100%[水+0.05%$NH_3 \cdot H_2O$]和0%[MeCN]且在此条件下持续0.09分钟。)纯度是96.79%,Rt=2.309分钟;MS计算值:447.2,MS实测值:448.2$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.44(3H,d,J=6.4Hz),3.04(3H,s),3.14(3H,s),3.58(1H,br s),3.73-4.18(2H,m),4.34-4.57(2H,m),4.61-4.88(1H,m),6.52(1H,s),6.81(1H,d,J=8.0Hz),7.50(2H,d,J=8.0Hz),7.56(2H,d,J=7.6Hz),7.77(1H,dd,J=8.4,2.4Hz),8.08(1H,s),8.45(1H,d,J=2.4Hz),8.68(1H,br s)。

[1622] 实施例93:7-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-甲酸甲酯

[1623] 

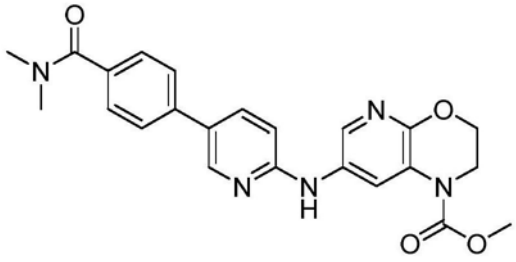
[1624] 步骤1:7-溴-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-甲酸甲酯的制备

[1625] 

[1626] 向7-溴-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪(100mg,0.465mmol)于DCM(5mL)中的溶液添加TEA(212mg,2.09mmol)。将反应混合物冷却至0℃,然后逐滴添加氯甲酸甲酯(1.31g,13.86mmol)。然后将反应混合物升温至20℃,在20℃下在N_2气氛下搅拌18小时。无色溶液逐渐变成黄色。LCMS显示所需产物的纯度是33%(Rt=0.692分钟;MS计算值:272.0;MS实测值:272.9$[M+H]^+$)。浓缩反应混合物。将残余物通过Combi Flash(50%戊烷中的DCM(1%TEA作为添加剂))纯化以得到呈黄色胶状的7-溴-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-甲酸甲酯(65mg,产率:51%)。

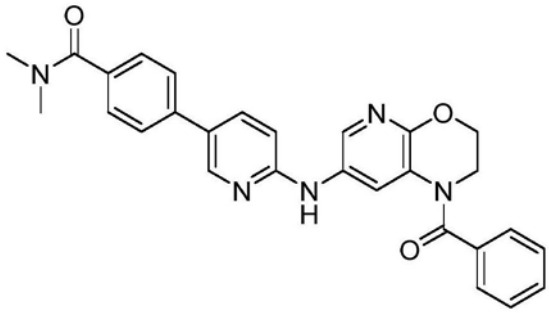
[1627] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ3.87(3H,s),3.93(2H,t,J=4.4Hz),4.39(2H,t,J=4.8Hz),7.99(1H,d,J=2.4Hz),8.52(1H,br s)。

[1628] 步骤2:7-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-甲酸甲酯的制备

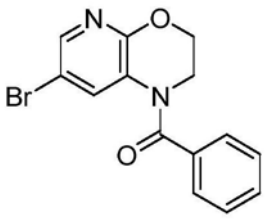
[1629] 

[1630] 将$Pd_2(dba)_3$(11mg,0.012mmol)和Brettphos(13mg,0.024mmol)于1,4-二噁烷(1mL)中的混合物在50℃下搅拌10分钟。添加4-(6-氨基吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(57mg,0.24mmol)、二噁烷(3mL)中的7-溴-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-甲酸甲酯(65mg,0.238mmol)和Cs_2CO_3(155mg,0.476mmol),并将所得混合物在100℃下搅拌6小时。形成深褐色混合物。LCMS(Rt=0.648分钟;MS计算值:433.2;MS实测值:434.2$[M+H]^+$)。过滤反应混合物。将混合物通过制备型HPLC(正相,己烷-IPA(15%-100%B))纯化并冻干以得到呈白色固体状的7-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-甲酸甲酯(8.1mg,产率:8%)。LCMS(Shimadzu LCMS 2010,流动相:在1.35分钟内90%[水+0.04%TFA]和10%[MeCN+0.02%TFA]至20%[水+0.04%TFA]和80%[MeCN+0.02%TFA],然后在此条件下持续0.9分钟,最后改变为90%[水+0.04%TFA]和10%[MeCN+0.02%TFA]且在此条件下持续0.75分钟。)纯度是98.90%,Rt=1.156分钟;MS计算值:433.2;MS实测值:434.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ3.04(3H,s),3.13(3H,s),3.86(3H,s),3.96(2H,t,J=4.8Hz),4.41(2H,t,J=4.8Hz),6.52(1H,br s),6.81(1H,d,J=8.8Hz),7.49(2H,d,J=8.0Hz),7.56(2H,d,J=8.0Hz),7.75(1H,dd,J=8.4,2.4Hz),8.01(1H,d,J=2.4Hz),8.44(1H,d,J=2.0Hz),8.54(1H,br s)。

[1631] 实施例94:4-(6-((1-苯甲酰基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

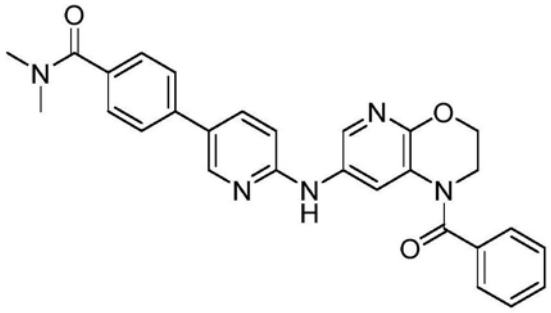
[1632] 

[1633] 步骤1:(7-溴-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-基)(苯基)甲酮的制备

[1634] 

[1635] 在0℃下向7-溴-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪(500mg,2.33mmol)于DCM(5mL)中的溶液添加TEA(1mL,7mmol)和苯甲酰氯(983mg,6.99mmol),将混合物在25℃下搅拌2小时。TLC显示起始材料完全消耗。溶液是黄色。将反应混合物浓缩且通过Combi Flash(50%于戊烷中的EtOAc)纯化以得到呈白色固体状的(7-溴-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-基)(苯基)甲酮(500mg,产率:67%)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ3.94(2H,t,J=4.8Hz),4.30(2H,t,J=4.8Hz),7.40-7.60(5H,m),7.90-8.15(2H,m)。

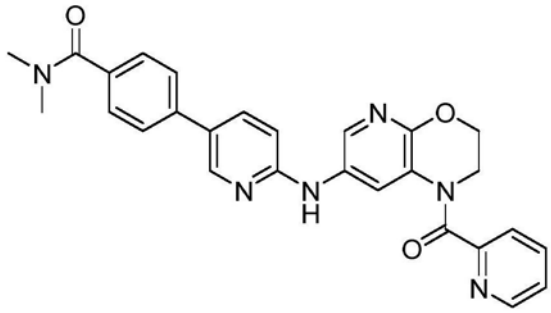
[1636] 步骤2:4-(6-((1-苯甲酰基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺的制备

[1637] 

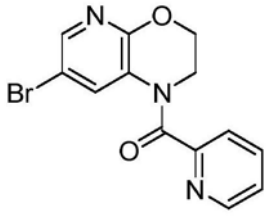
[1638] 将(7-溴-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-基)(苯基)甲酮(100mg,0.313mmol)、4-(6-氨基吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(76mg,0.31mmol)、$Pd_2(dba)_3$(14mg,0.016mmol)、Brettphos(17mg,0.031mmol)和Cs_2CO_3(306mg,0.940mmol)于二噁烷(3mL)中的混合物在100℃下搅拌16小时。LCMS(Rt=0.694分钟;MS计算值:479.2;MS实测值:480.1$[M+H]^+$)。形成黑色混悬液。将混合物过滤并浓缩以得到橙色胶状物。将残余物通过制备型HPLC(Welch diol;DCM-MeCN)纯化以得到呈白色固体状的4-(6-((1-苯甲酰基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(28.0mg,产率:19%)。

[1639] LCMS(Shimadzu LCMS 2010,流动相:在1.35分钟内90%[水+0.04%TFA]和10%[MeCN+0.02%TFA]至20%[水+0.04%TFA]和80%[MeCN+0.02%TFA],然后在此条件下持续0.9分钟,最后改变为90%[水+0.04%TFA]和10%[MeCN+0.02%TFA]且在此条件下持续0.75分钟。)纯度是98.94%,Rt=1.337分钟;MS计算值:479.2;MS实测值:480.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ2.98(6H,s),3.87(2H,t,J=4.8Hz),4.38(2H,t,J=4.4Hz),6.76(1H,d,J=8.8Hz),7.40-7.55(5H,m),7.60(2H,d,J=2.4Hz),7.90(2H,d,J=8.4Hz),7.89(1H,d,J=8.8Hz),8.25(1H,s),8.41(2H,d,J=2.4Hz),9.17(1H,br s)。

[1640] 实施例95:N,N-二甲基-4-(6-((1-吡啶甲酰基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺

[1641] 

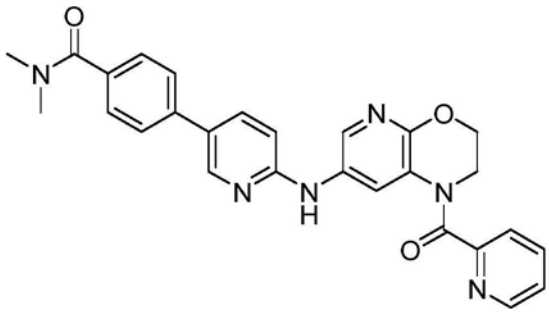
[1642] 步骤1:(7-溴-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-基)(吡啶-2-基)甲酮的制备

[1643] 

[1644] 将吡啶甲酸(172mg,1.40mmol)于$SOCl_2$(3mL)中的混合物在80℃下搅拌2小时。橙

色溶液逐渐变成蓝色。在减压下除去$SOCl_2$以得到呈绿色固体状的粗吡啶甲酰氯。向7-溴-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪(100mg,0.465mmol)于THF(3mL)中的溶液添加TEA(235mg,2.33mmol)。将反应混合物冷却至0℃,然后逐滴添加THF(1mL)中的吡啶甲酰氯。然后将反应混合物升温至20℃,在20℃下在N_2气氛下搅拌2小时。蓝色混合物逐渐变成褐色。LCMS是94%(Rt=0.681分钟;MS计算值:319.0;MS实测值:319.9$[M+H]^+$)。浓缩混合物。将残余物通过Combi Flash(1%DCM中的TEA)纯化以得到呈红色胶状的(7-溴-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-基)(吡啶-2-基)甲酮(160mg,产率:98%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.09(2H,t,J=4.8Hz),4.47(2H,t,J=4.8Hz),7.42-7.47(1H,m),7.84(1H,d,J=8.0Hz),7.86-7.93(1H,m),8.06(1H,d,J=2.0Hz),8.37(1H,br s),8.62(1H,d,J=4.4Hz)。

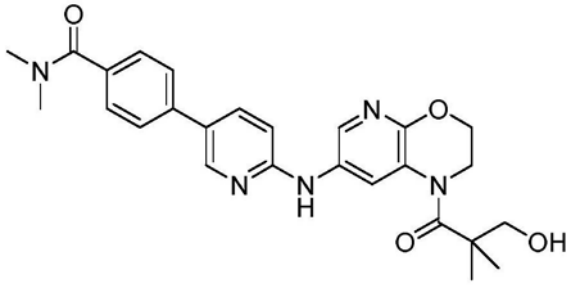
[1645] 步骤2:N,N-二甲基-4-(6-((1-吡啶甲酰基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺的制备

[1646] 

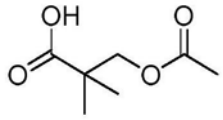
[1647] 将$Pd_2(dba)_3$(11mg,0.012mmol)和Brettphos(13mg,0.025mmol)于1,4-二噁烷(1mL)中的混合物在50℃下搅拌10分钟。添加4-(6-氨基吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(60mg,0.25mmol)、二噁烷(5mL)中的(7-溴-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-基)(吡啶-2-基)甲酮(80mg,0.25mmol)和Cs_2CO_3(163mg,0.500mmol),并将所得混合物在100℃下搅拌6小时。形成深褐色混合物。LCMS(Rt=0.634分钟;MS计算值:480.2;MS实测值:481.3$[M+H]^+$)。过滤反应混合物。将混合物通过制备型HPLC(正相,己烷-IPA(40-100%B))纯化并冻干以得到呈灰白色固体状的N,N-二甲基-4-(6-((1-吡啶甲酰基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺(10.3mg,产率:9%)。LCMS(Shimadzu LCMS 2010,流动相:在5.8分钟内100%[水+0.05%$NH_3\cdot H_2O$]和0%[MeCN]至5%[水+0.05%$NH_3\cdot H_2O$]和95%[MeCN],然后在次条件下持续1.1分钟,最后改变为100%[水+0.05%$NH_3\cdot H_2O$]和0%[MeCN]并且在此条件下持续0.09分钟。)纯度是95.63%,Rt=2.629分钟;MS计算值:480.2,MS实测值:481.2$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.98(6H,s),3.81-3.99(2H,m),4.29-4.45(2H,m),6.69-6.89(1H,m),7.47(2H,d,J=6.8Hz),7.48-7.59(1H,m),7.70(2H,d,J=6.8Hz),7.79(1H,d,J=6.8Hz),7.90(1H,d,J=6.8Hz),8.02(1H,t,J=6.4Hz),8.26(1H,br s),8.42(1H,s),8.62(1H,s),9.21(1H,br s).^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6+D_2O)δ2.92(3H,s),2.96(3H,s),3.79-3.91(2H,m),4.29-4.43(2H,m),6.66-6.87(1H,m),7.44(2H,d,J=7.6Hz),7.47-7.55(1H,m),7.65(2H,d,J=7.6Hz),7.74(1H,d,J=7.2Hz),7.85(1H,d,J=8.0Hz),7.97(1H,t,J=6.8Hz),8.07(1H,br s),8.33(1H,s),8.54(1H,s).^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6+D_2O,t=80℃)δ2.95(6H,s),4.38(2H,t,J=4.0Hz),3.76-3.85(2H,m,与H_2O重叠),6.75(1H,d,J=8.4Hz),7.40-7.49(3H,m),7.59-7.64(2H,m),7.69(1H,dd,J=8.0,1.2Hz),7.79-7.83(1H,m),7.90-7.97(1H,m),8.01(1H,s),8.24,8.60(0.8H+0.2H,s),

8.30(1H,s),8.50-8.53(1H,m)。

[1648] 实施例96:4-(6-((1-(3-羟基-2,2-二甲基丙酰基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

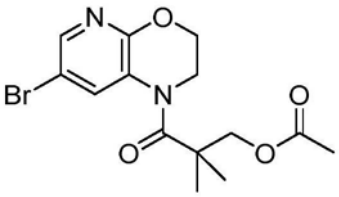
[1649] 

[1650] 步骤1:3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙酸的制备

[1651] 

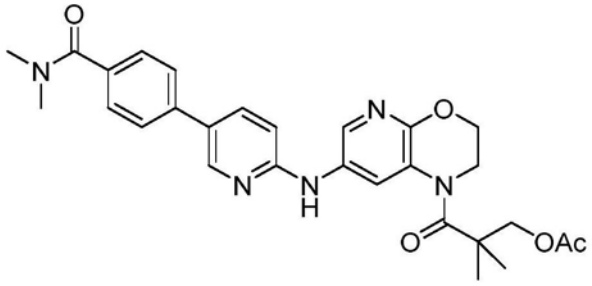
[1652] 在0℃下将3-羟基-2,2-二甲基丙酸(1.00g,8.47mmol)缓慢添加至乙酰氯(1.33g,16.9mmol)。然后将反应混合物升温至20℃,在20℃下在N_2气氛下搅拌16小时。逐渐形成无色溶液。在减压下除去乙酰氯以得到呈白色胶状的3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙酸(1.30g,产率:96%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.26(6H,s),2.06(3H,s),4.12(2H,s)。

[1653] 步骤2:乙酸3-(7-溴-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-基)-2,2-二甲基-3-氧代丙酯的制备

[1654] 

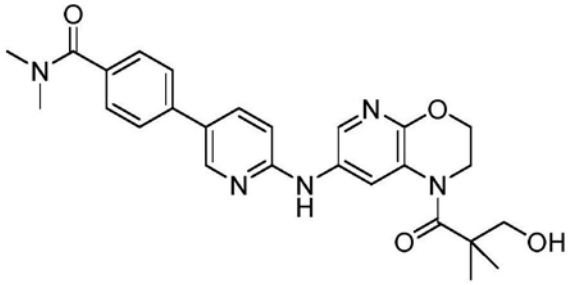
[1655] 在单独小瓶中,向3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙酸(447mg,2.79mmol)、DMF(25mg,0.35mmol)于DCM(6mL)中的溶液添加草酰氯(443mg,3.49mmol)。将反应混合物在20℃下搅拌0.5小时。形成浅黄色溶液。将混合物浓缩以得到呈黄色油状的粗乙酸3-氯-2,2-二甲基-3-氧代丙酯。向7-溴-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪(150mg,0.698mmol)于DCM(6mL)中的溶液添加TEA(353mg,3.49mmol)。将反应混合物冷却至0℃,然后逐滴添加DCM(6mL)中的乙酸3-氯-2,2-二甲基-3-氧代丙酯。然后将反应混合物升温至20℃,在20℃下在N_2气氛下搅拌2小时。无色溶液逐渐变成橙色。LCMS(Rt=0.636分钟;MS计算值:356.0;MS实测值:356.8$[M+H]^+$)。浓缩反应混合物。将残余物通过Combi Flash(80%戊烷中的DCM(1%TEA作为添加剂))纯化以得到呈红色胶状的产物乙酸3-(7-溴-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-基)-2,2-二甲基-3-氧代丙酯(330mg,产率:74%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.41(6H,s),2.09(3H,s),3.99(2H,t,J=4.4Hz),4.24(2H,s),4.46(2H,t,J=4.4Hz),8.04(1H,d,J=2.0Hz),8.28(1H,d,J=2.0Hz)。

[1656] 步骤3:乙酸3-(7-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-基)-2,2-二甲基-3-氧代丙酯的制备

[1657] 

[1658] 将$Pd_2(dba)_3$(24mg,0.026mmol)和Brettphos(28mg,0.052mmol)于1,4-二噁烷(1mL)中的混合物在50℃下搅拌10分钟。添加4-(6-氨基吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(170mg,0.704mmol)、二噁烷(8mL)中的乙酸3-(7-溴-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-基)-2,2-二甲基-3-氧代丙酯(330mg,0.517mmol)和Cs_2CO_3(337mg,1.03mmol),并将所得混合物在100℃下搅拌10小时。形成深褐色混合物。LCMS显示所需产物的纯度(Rt=0.557分钟;MS计算值:517.2;MS实测值:518.2$[M+H]^+$)。将反应混合物用DCM(10mL)稀释,过滤并浓缩。将残余物通过Combi Flash(1%EtOAc中的TEA)纯化以得到呈红色胶状的乙酸3-(7-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-基)-2,2-二甲基-3-氧代丙酯(100mg,产率:37%)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.43(6H,s),2.06(3H,s),3.04(3H,s),3.13(3H,s),4.02(2H,t,J=4.0Hz),4.24(2H,s),4.47(2H,t,J=4.4Hz),6.58(1H,br s),6.79(1H,d,J=8.8Hz),7.47-7.54(4H,m),7.74(1H,dd,J=8.8,2.0Hz),8.07(1H,d,J=2.8Hz),8.28(1H,d,J=2.8Hz),8.41(1H,d,J=2.0Hz)。

[1659] 步骤4:4-(6-((1-(3-羟基-2,2-二甲基丙酰基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺的制备

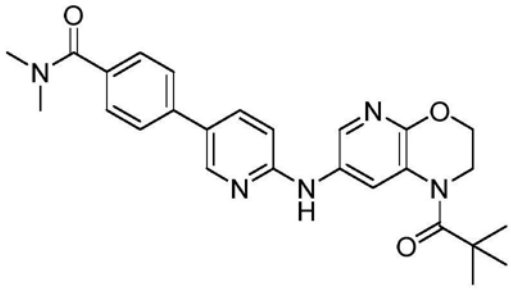
[1660] 

[1661] 向乙酸3-(7-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-基)-2,2-二甲基-3-氧代丙酯(70mg,0.14mmol)于二噁烷(4mL)中的溶液添加MeOH(635mg,19.8mmol)。然后向黄色溶液添加K_2CO_3(56mg,0.41mmol),在20℃下搅拌4小时。LCMS(Rt=0.505分钟;MS计算值:475.2;MS实测值:476.2$[M+H]^+$)。浓缩反应混合物。将残余物通过制备型HPLC(0.05%$NH_3 \cdot H_2O$作为添加剂)纯化并冻干以得到呈白色固体状的4-(6-((1-(3-羟基-2,2-二甲基丙酰基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(22.7mg,产率:35%)。

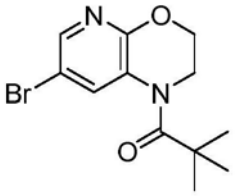
[1662] LCMS(Shimadzu LCMS 2010,流动相:在1.35分钟内100%[水+0.04%TFA]至40%[水+0.04%TFA]和60%[MeCN+0.02%TFA],然后在此条件下持续0.9分钟,最后改变为100%[水+0.04%TFA]且在此条件下持续0.75分钟。)纯度是98.68%,Rt=1.403分钟;MS计算值:475.2;MS实测值:476.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.28(6H,s),2.98(6H,s),3.54(2H,d,J=5.6Hz),4.04(2H,t,J=4.0Hz),4.35(2H,t,J=3.6Hz),4.97(1H,t,J=

5.6Hz),6.86(1H,d,J＝8.4Hz),7.47(2H,d,J＝8.4Hz),7.71(2H,d,J＝8.4Hz),7.93(1H,dd,J＝8.8,2.4Hz),8.24(1H,d,J＝2.4Hz),8.43(1H,d,J＝2.8Hz),8.49(1H,d,J＝2.0Hz),9.16(1H,br s)。

[1663] 实施例97:N,N-二甲基-4-(6-((1-新戊酰基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺

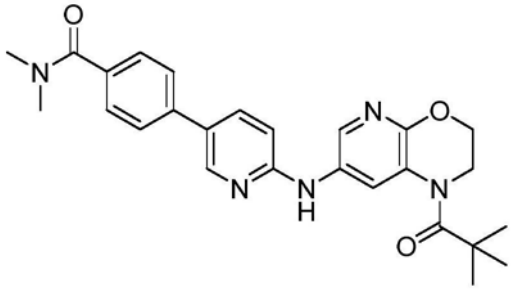
[1664] 

[1665] 步骤1:1-(7-溴-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-基)-2,2-二甲基丙-1-酮的制备

[1666] 

[1667] 向7-溴-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪(100mg,0.465mmol)于DCM(5mL)中的溶液添加TEA(235mg,2.33mmol)。将反应混合物冷却至0℃,然后逐滴添加新戊酰氯(2.3mL,18mmol)。然后将反应混合物升温至20℃,在20℃下在N_2气氛下搅拌18小时。无色溶液变成混悬液。LCMS显示所需产物的纯度(Rt＝0.656分钟;MS计算值:298.0;MS实测值:299.6$[M+H]^+$)。浓缩反应混合物。将残余物通过Combi Flash(40％戊烷中的DCM(1％TEA作为添加剂))纯化,然后通过制备型TLC(1％DCM中的TEA)纯化不纯产物以得到呈黄色胶状的1-(7-溴-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-基)-2,2-二甲基丙-1-酮(30mg,产率:22％)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.39(9H,s),4.02(2H,t,J＝4.8Hz),4.45(2H,t,J＝4.8Hz),8.02(1H,d,J＝2.4Hz),8.37(1H,d,J＝2.0Hz)。

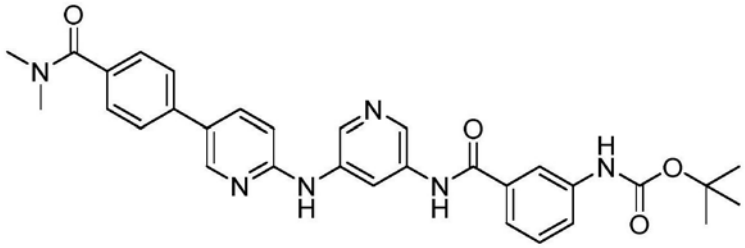
[1668] 步骤2:N,N-二甲基-4-(6-((1-新戊酰基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺的制备

[1669] 

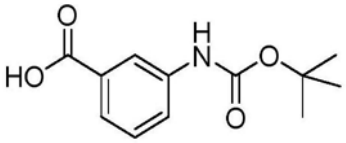
[1670] 将$Pd_2(dba)_3$(5mg,0.005mmol)和Brettphos(5mg,0.01mmol)于1,4-二噁烷(1mL)中的混合物在50℃下搅拌10分钟。添加4-(6-氨基吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(24mg,0.10mmol)、二噁烷(2mL)中的1-(7-溴-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-基)-2,2-二甲基丙-1-酮(30mg,0.10mmol)和Cs_2CO_3(65mg,0.20mmol),并将所得混合物在100℃下

搅拌6小时。形成深褐色混合物。LCMS(Rt＝0.677分钟;MS计算值:459.2;MS实测值:460.3[M+H]$^+$)。过滤反应混合物。将混合物通过制备型HPLC(正相,已烷-IPA(10-100%B))纯化并冻干,得到不纯产物(25mg),然后通过制备型HPLC(0.05%NH_3•H_2O作为添加剂)纯化并冻干以得到呈白色固体状的N,N-二甲基-4-(6-((1-新戊酰基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺(11.2mg,产率:24%)。LCMS(Shimadzu LCMS 2010,流动相:在5.8分钟内100%[水+0.05%NH_3•H_2O]和0%[MeCN]至5%[水+0.05%NH_3•H_2O]和95%[MeCN],然后在此条件下持续1.1分钟,最后改变为100%[水+0.05%NH_3•H_2O]和0%[MeCN]且在此条件下持续0.09分钟。)纯度是97.48%,Rt＝2.902分钟;MS计算值:459.2,MS实测值:460.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.39(9H,s),3.04(3H,s),3.13(3H,s),4.05(2H,t,J＝4.0Hz),4.47(2H,t,J＝4.4Hz),6.41(1H,br s),6.80(1H,d,J＝8.8Hz),7.49(2H,d,J＝8.4Hz),7.55(2H,d,J＝8.4Hz),7.75(1H,dd,J＝8.4,2.4Hz),8.07(1H,d,J＝2.4Hz),8.30(1H,d,J＝2.8Hz),8.42(1H,d,J＝1.6Hz)。

[1671] 实施例98:(3-((5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)氨基甲酰基)苯基)氨基甲酸叔丁酯

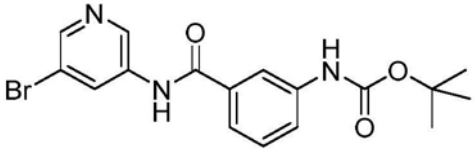
[1672] 

[1673] 步骤1:3-((叔丁氧基羰基)氨基)苯甲酸的制备

[1674] 

[1675] 在20℃下向3-氨基苯甲酸(5.00g,36.5mmol)、TEA(10mL,72.9mmol)、H_2O(42mL)于二噁烷(84mL)中的溶液添加Boc_2O(12.6mL,54.7mmol)。将反应混合物在20℃下搅拌18小时。溶液变为无色至浅黄色。TLC显示不存在起始材料。在减压下除去1,4-二噁烷并逐滴添加HCl(60mL,3M)。滤出白色沉淀物,用已烷(50mL x 3)洗涤并干燥以得到呈白色固体状的3-((叔丁氧基羰基)氨基)苯甲酸(8.64g,产率:100%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.53(9H,s),6.64(1H,br s),7.40(1H,t,J＝8.0Hz),7.66-7.81(2H,m),7.97-8.02(1H,s),11.99(1H,br s)。

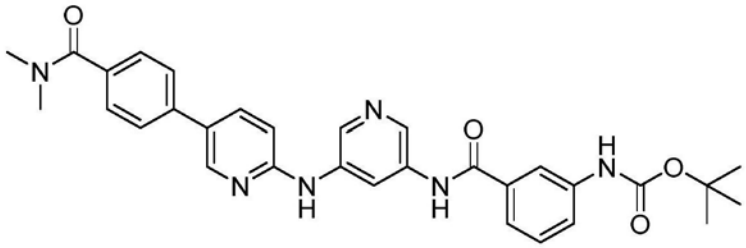
[1676] 步骤2:(3-((5-溴吡啶-3-基)氨基甲酰基)苯基)氨基甲酸叔丁酯的制备

[1677] 

[1678] 向吡啶(8mL)中的3-((叔丁氧基羰基)氨基)苯甲酸(500mg,2.11mmol)和5-溴吡啶-3-胺(365mg,2.11mmol)添加EDCI(607mg,3.17mmol)。将混合物在20℃下搅拌18小时。溶液的颜色逐渐变成橘红色。粗LCMS显示所需产物的纯度(Rt＝0.813分钟;MS计算值:391.0;

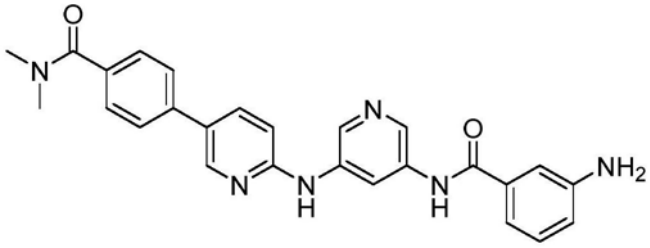
MS实测值:394.1[M+H]$^+$)。在减压下除去吡啶。在向残余物添加饱和$NaHCO_3$(30mL)之后,用DCM(20mL x3)萃取混合物。将有机层经无水Na_2SO_4干燥,并在真空中浓缩。将残余物通过Combi Flash(1%DCM中的TEA)纯化以得到呈灰白色固体状的(3-((5-溴吡啶-3-基)氨基甲酰基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(750mg,产率:91%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.54(9H,s),6.67(1H,br s),7.38-7.51(2H,m),7.57(1H,d,J=7.8Hz),8.02(1H,s),8.14(1H,br s),8.45(1H,d,J=2.0Hz),8.57(1H,t,J=2.0Hz),8.62(1H,d,J=2.0Hz)。

[1679] 步骤3:(3-((5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)氨基甲酰基)苯基)氨基甲酸叔丁酯的制备

[1680] 

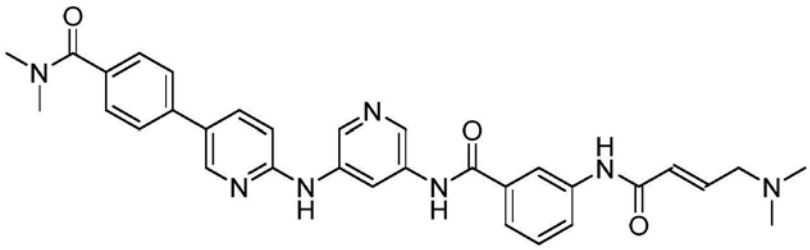
[1681] 将$Pd_2(dba)_3$(13mg,0.015mmol,3mol%)和Brettphos(16mg,0.029mmol,6mol%)于1,4-二噁烷(1mL)中的混合物在50℃下搅拌10分钟。添加(3-((5-溴吡啶-3-基)氨基甲酰基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(190mg,0.484mmol)、二噁烷(3mL)中的4-(6-氨基吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(117mg,0.484mmol)和Cs_2CO_3(316mg,0.969mmol),并将所得混合物在100℃下搅拌16小时。混合物的颜色是深褐色。LCMS是66%(Rt=0.670分钟;MS计算值:552.2;MS实测值:553.0[M+H]$^+$)。将反应混合物用EtOAc(20mL)稀释,过滤并浓缩以得到呈橙色胶状的粗产物(3-((5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)氨基甲酰基)苯基)氨基甲酸叔丁酯并且直接用于下一步骤。通过制备型HPLC(0.05%NH_3·H_2O作为添加剂)纯化粗产物(50mg)并冻干以得到呈白色固体状的(3-((5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)氨基甲酰基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(2.40mg)。LCMS(Shimadzu LCMS 2010,流动相:在5.8分钟内100%[水+0.05%NH_3·H_2O]和0%[MeCN]至5%[水+0.05%NH_3·H_2O]和95%[MeCN],然后在此条件下持续1.1分钟,最后改变为100%[水+0.05%NH_3·H_2O]和0%[MeCN]且在此条件下持续0.09分钟。)纯度是98.48%,Rt=3.319分钟;MS计算值:552.2,MS实测值:553.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.50(9H,s),7.01(1H,d,J=8.8Hz),7.43(1H,t,J=8.0Hz),7.48(2H,d,J=8.0Hz),7.57(1H,d,J=7.8Hz),7.62(1H,d,J=8.8Hz),7.73(2H,d,J=8.0Hz),8.01(1H,dd,J=8.8,3.2Hz),8.04-8.07(1H,m),8.47(1H,d,J=2.0Hz),8.59(1H,d,J=2.4Hz),8.67(1H,t,J=2.0Hz),8.70(1H,d,J=2.0Hz),9.50(1H,br s),9.58(1H,br s),10.41(1H,br s).^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6+D_2O)δ1.43(9H,s),2.92(3H,s),2.95(3H,s),6.96(1H,d,J=9.2Hz),7.39(1H,t,J=7.6Hz),7.44(2H,d,J=8.0Hz),7.49-7.58(2H,m),7.69(2H,d,J=8.4Hz),7.93-7.99(2H,m),8.39(1H,d,J=2.4Hz),8.52(1H,d,J=2.4Hz),8.58(1H,d,J=2.4Hz),8.67(1H,t,J=2.0Hz)。

[1682] 实施例99:4-(6-((5-(3-氨基苯甲酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

[1683] 

[1684] 在20℃下向(3-((5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)氨基甲酰基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(267mg,0.483mmol)于DCM(6mL)中的搅拌溶液添加TFA(4M,10mL)。红色溶液沉淀。然后将反应混合物搅拌2小时。LCMS(Rt＝0.563分钟;MS计算值:452.2;MS实测值:452.9[M+H]$^+$)。浓缩混合物。将残余物通过Combi Flash(8％DCM中的MeOH(1％TEA作为添加剂))纯化以得到呈灰白色固体状的4-(6-((5-(3-氨基苯甲酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(210mg,产率:96％)。通过制备型HPLC(0.05％$NH_3 \cdot H_2O$作为添加剂)纯化粗产物(50mg)并冻干以得到呈白色固体状的4-(6-((5-(3-氨基苯甲酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(2.88mg)。LCMS(Shimadzu LCMS 2010,流动相:在5.8分钟内100％[水+0.05％$NH_3 \cdot H_2O$]和0％[MeCN]至5％[水+0.05％$NH_3 \cdot H_2O$]和95％[MeCN],然后在此条件下持续1.1分钟,最后改变为100％[水+0.05％$NH_3 \cdot H_2O$]和0％[MeCN]且在此条件下持续0.09分钟。)纯度是99.55％,Rt＝2.547分钟;MS计算值:452.2,MS实测值:453.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.96(3H,s),2.99(3H,s),5.35(2H,br s),6.77(1H,d,J＝8.8Hz),6.99(1H,d,J＝8.8Hz),7.07-7.13(2H,m),7.14(1H,t,J＝8.4Hz),7.48(2H,d,J＝8.0Hz),7.73(2H,d,J＝8.0Hz),8.00(1H,dd,J＝8.4,1.6Hz),8.44-8.47(1H,m),8.57-8.60(1H,m),9.62-8.67(1H,m),8.71-8.73(1H,m),9.48(1H,br s),10.26(1H,br s)。

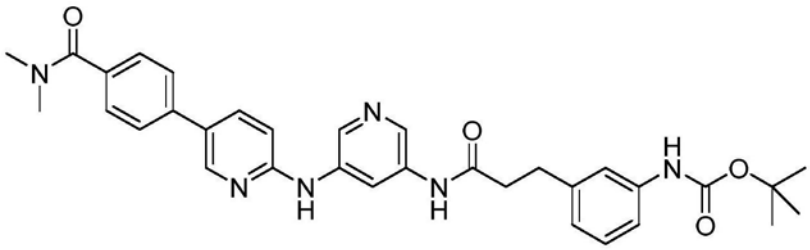
[1685] 实施例100:(E)-4-(6-((5-(3-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺基)苯甲酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

[1686] 

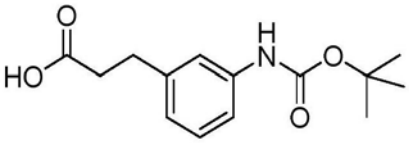
[1687] 向吡啶(2mL)中的4-(6-((5-(3-氨基苯甲酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(80mg,0.177mmol)和(E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酸(25mg,0.194mmol)添加EDCI(51mg,0.265mmol)。将混合物在25℃下搅拌16小时。逐渐形成深红色溶液。LCMS显示所需产物的纯度(Rt＝0.568分钟;MS计算值:563.3;MS实测值:564.0[M+H]$^+$)。在减压下除去吡啶。将粗产物通过制备型HPLC(0.05％$NH_3 \cdot H_2O$作为添加剂)纯化并冻干,得到不纯产物(15mg),然后通过制备型HPLC(0.225％FA作为添加剂)再次纯化并冻干以得到呈浅黄色固体状的(E)-4-(6-((5-(3-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺基)苯甲酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(12.4mg,产率:12％)。LCMS(Shimadzu LCMS 2010,流动相:在1.35分钟内90％[水+0.04％TFA]和10％[MeCN+0.02％TFA]至20％[水+0.04％TFA]和80％[MeCN+0.02％TFA],然后在此条件下持续0.9分钟,最后改变为90％

[水+0.04%TFA]和10%[MeCN+0.02%TFA]且在此条件下持续0.75分钟。)纯度是97.29%，Rt＝1.303分钟;MS计算值:563.3;MS实测值:564.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.19(6H,s),2.97(6H,s),3.07(2H,dd,J＝8.4,1.6Hz),6.25-6.33(1H,m),6.73-6.82(1H,m),7.00(1H,d,J＝8.0Hz),7.45-7.52(3H,m),7.67(1H,d,J＝7.6Hz),7.73(2H,d,J＝8.8Hz),7.87-7.93(1H,m),8.00(1H,dd,J＝8.4,2.4Hz),8.16(1H,s),8.20(1H,t,J＝2.0Hz),8.48(1H,d,J＝2.4Hz),8.58(1H,d,J＝2.8Hz),8.67(1H,t,J＝2.0Hz),8.72(1H,d,J＝2.0Hz),9.50(1H,br s),10.28(1H,br s),10.45(1H,br s).^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6+D_2O)δ2.36(6H,s),2.94(3H,s),2.97(3H,s),3.34(2H,dd,J＝6.0),6.33(1H,d,J＝15.6Hz),6.70-6.81(1H,m),6.98(1H,d,J＝9.2Hz),7.43-7.54(3H,m),7.66(1H,d,J＝8.0Hz),7.71(2H,d,J＝8.4Hz),7.82(1H,dd,J＝7.8,1.6Hz),7.98(1H,dd,J＝8.8,2.4Hz),8.15-8.23(2H,m),8.43(1H,d,J＝2.0Hz),8.55(1H,d,J＝2.4Hz),8.62(1H,d,J＝2.4Hz),8.70(1H,t,J＝2.4Hz)。

[1688] 实施例101:(3-(3-((5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)-3-氧代丙基)苯基)氨基甲酸叔丁酯

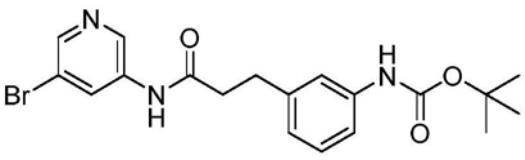
[1689] 

[1690] 步骤1:3-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)苯基)丙酸的制备

[1691] 

[1692] 在20℃下向3-(3-氨基苯基)丙酸(850mg,5.15mmol)、TEA(1.4mL,10.3mmol)、H_2O(7mL)于二噁烷(14mL)中的溶液添加Boc_2O(1.8mL,7.72mmol)。将反应混合物搅拌18小时。无色溶液逐渐变成黄色。LCMS是95%(RT＝0.759分钟;MS计算值:265.1;MS实测值:288.1[M+Na]$^+$)。在减压下除去1,4-二噁烷并逐滴添加HCl溶液(5mL,2M)。在添加H_2O(40mL)后,用DCM(20mL x3)萃取混合物。将有机层经无水Na_2SO_4干燥并浓缩以得到呈灰白色固体状的3-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)苯基)丙酸(1.36g,产率:99%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.52(9H,s),2.68(2H,t,J＝8.0Hz),2.93(2H,t,J＝8.0Hz),6.57(1H,s),6.89(1H,d,J＝7.6Hz),7.12-7.24(2H,m),7.28(1H,br s)。

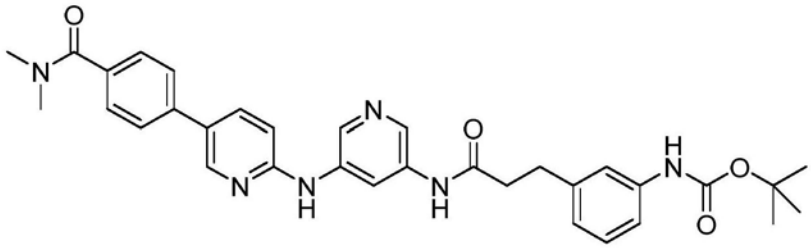
[1693] 步骤2:(3-(3-((5-溴吡啶-3-基)氨基)-3-氧代丙基)苯基)氨基甲酸叔丁酯的制备

[1694] 

[1695] 向吡啶(4mL)中的3-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)苯基)丙酸(182mg,0.688mmol)和

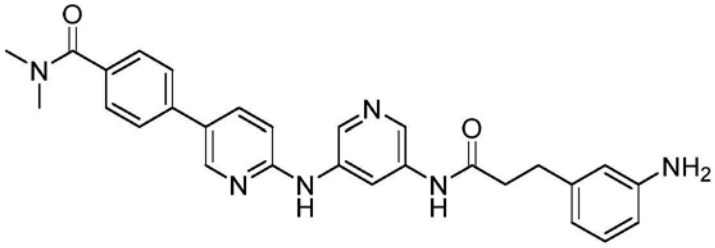
5-溴吡啶-3-胺(100mg,0.578mmol)添加EDCI(166mg,0.867mmol)。将混合物在20℃下搅拌20小时。溶液的颜色逐渐变成深红色。粗LCMS显示所需产物的纯度(Rt＝0.825分钟;MS计算值:419.1;MS实测值:442.2[M+Na]$^+$)。在减压下除去吡啶。将残余物通过Combi Flash(1%DCM中的TEA)纯化以得到呈灰白色固体状的(3-(3-((5-溴吡啶-3-基)氨基)-3-氧代丙基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(175mg,产率:72%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.51(9H,s),2.66(2H,t,J＝7.6Hz),2.98(2H,t,J＝8.0Hz),6.67(1H,s),6.87(1H,d,J＝7.6Hz),7.03(1H,d,J＝8.4Hz),7.17(1H,t,J＝7.6Hz),7.42(1H,br s),7.87(1H,br s),8.35(2H,t,J＝2.4Hz),8.39(1H,t,J＝2.0Hz)。

[1696] 步骤3:(3-(3-((5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)-3-氧代丙基)苯基)氨基甲酸叔丁酯的制备

[1697] 

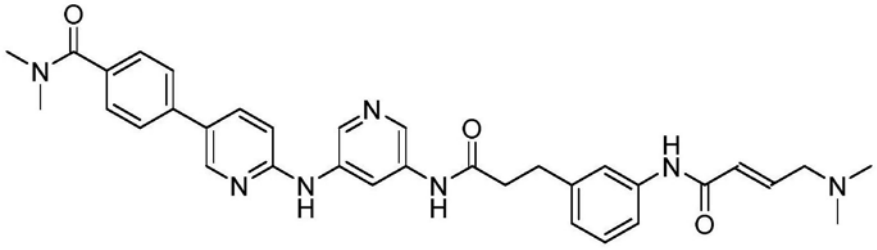
[1698] 将$Pd_2(dba)_3$(15mg,0.017mmol,4mol%)和Brettphos(18mg,0.033mmol,8mol%)于1,4-二噁烷(1mL)中的混合物在50℃下搅拌10分钟。添加(3-(3-((5-溴吡啶-3-基)氨基)-3-氧代丙基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(175mg,0.416mmol)、二噁烷(6mL)中的4-(6-氨基吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(100mg,0.416mmol)和Cs_2CO_3(271mg,0.833mmol),并将所得混合物在100℃下搅拌18小时。形成深褐色混合物。LCMS(Rt＝0.661分钟;MS计算值:580.3;MS实测值:581.0[M+H]$^+$)。将反应混合物用乙酸乙酯(20mL)稀释、过滤并浓缩以得到橙色胶状物。通过制备型HPLC(0.05%NH_3•H_2O作为添加剂)纯化粗产物(50mg)并冻干以得到呈白色固体状的(3-(3-((5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)-3-氧代丙基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(2.40mg)。另一粗产物未纯化,并且直接用于下一步骤。LCMS(Shimadzu LCMS 2010,流动相:在5.8分钟内100%[水+0.05%NH_3•H_2O]和0%[MeCN]至5%[水+0.05%NH_3•H_2O]和95%[MeCN],然后在此条件下持续1.1分钟,最后改变为100%[水+0.05%NH_3•H_2O]和0%[MeCN]且在此条件下持续0.09分钟。)纯度是97.29%,Rt＝3.363分钟;MS计算值:580.3,MS实测值:581.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.44(9H,s),2.60-2.65(2H,m,与DMSO-d_6重叠),2.84(2H,t,J＝8.0Hz),2.95(6H,s),6.83(1H,d,J＝7.2Hz),6.95(1H,d,J＝8.4Hz),7.13(1H,t,J＝7.6Hz),7.20(1H,d,J＝8.8Hz),7.41(1H,s),7.46(2H,d,J＝8.0Hz),7.70(2H,d,J＝8.4Hz),7.96(1H,dd,J＝8.8,2.4Hz),8.30(1H,d,J＝2.4Hz),8.48(1H,t,J＝2.0Hz),8.54(1H,d,J＝2.8Hz),8.62(1H,d,J＝2.4Hz),9.26(1H,br s),9.43(1H,br s),10.09(1H,br s)。

[1699] 实施例102:4-(6-((5-(3-(3-氨基苯基)丙酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

[1700] 

[1701] 在20℃下向(3-(3-((5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)-3-氧代丙基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(248mg,0.427mmol)于DCM(4mL)中的搅拌溶液添加HCl/EtOAc(4M,8.5mL)。红色溶液沉淀。然后将反应混合物搅拌16小时。LCMS所需产物的纯度(Rt＝0.627分钟;MS计算值:480.2;MS实测值:481.1[M+H]$^+$)。浓缩混合物。通过制备型TLC(MeOH:DCM(1％TEtOAc作为添加剂)＝1:9)纯化残余物(100mg)以得到呈灰白色固体状的不纯产物(60mg),然后通过制备型HPLC(0.05％$NH_3 \cdot H_2O$作为添加剂)再次纯化并冻干以得到呈白色固体状的4-(6-((5-(3-(3-氨基苯基)丙酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(2.23mg)。LCMS(Shimadzu LCMS 2010,流动相:在1.35分钟内90％[水+0.04％TFA]和10％[MeCN+0.02％TFA]至20％[水+0.04％TFA]和80％[MeCN+0.02％TFA],然后在此条件下持续0.9分钟,最后改变为90％[水+0.04％TFA]和10％[MeCN+0.02％TFA]且在此条件下持续0.75分钟。)纯度是96.20％,Rt＝1.343分钟;MS计算值:480.3;MS实测值:481.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.58(2H,t,J＝8.8Hz,与DMSO-d_6重叠),2.74(2H,t,J＝8.0Hz),2.96(6H,s),4.93(2H,br s),6.33-6.44(3H,m),6.89(1H,t,J＝7.6Hz),6.96(1H,d,J＝8.8Hz),7.46(2H,d,J＝8.4Hz),7.70(2H,d,J＝8.4Hz),7.96(1H,dd,J＝8.8,2.4Hz),8.31(1H,d,J＝2.0Hz),8.48(1H,t,J＝2.0Hz),8.54(1H,d,J＝2.8Hz),8.62(1H,d,J＝2.4Hz),9.41(1H,br s),10.05(1H,br s)。

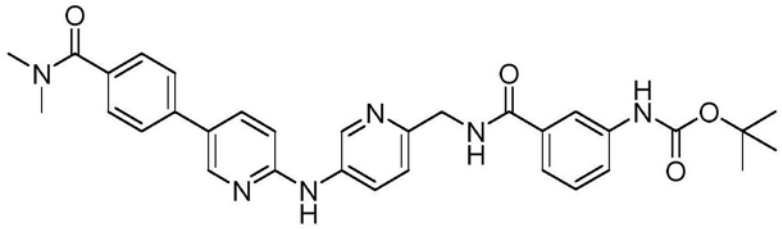
[1702] 实施例103:(E)-4-(6-((5-(3-(3-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺基)苯基)丙酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

[1703] 

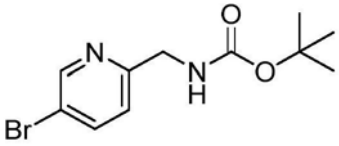
[1704] 向吡啶(2mL)中的4-(6-((5-(3-(3-氨基苯基)丙酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(50mg,0.104mmol)和(E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酸(16mg,0.12mmol)添加EDCI(30mg,0.156mmol)。将混合物在20℃下搅拌16小时。逐渐形成深红色溶液。LCMS显示所需产物的纯度(Rt＝0.666分钟;MS计算值:591.3;MS实测值:614.4[M+Na]$^+$)。在减压下除去吡啶。通过制备型TLC(MeOH:DCM(1％TEA作为添加剂)＝1:10)纯化粗产物,得到不纯产物(50mg),然后通过制备型HPLC(0.225％甲酸作为添加剂)再次纯化并冻干以得到呈灰白色固体状的(E)-4-(6-((5-(3-(3-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺基)苯基)丙酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(5.0mg,产率:8％)。LCMS(Shimadzu LCMS 2010,流动相:在5.8分钟内100％[水+0.05％$NH_3 \cdot H_2O$]和0％[MeCN]至5％[水+0.05％$NH_3 \cdot H_2O$]和95％[MeCN],然后在此条件下持续1.1分钟,最后改变为100％[水+

0.05%$NH_3 \cdot H_2O$]和0%[MeCN]且在此条件下持续0.09分钟。)纯度是100%,Rt=2.838分钟;MS计算值:591.3,MS实测值:592.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.19(6H,s),2.66(2H,t,J=8.0Hz),2.90(2H,t,J=7.2Hz),2.97(6H,s),3.08(2H,d,J=5.6Hz),6.27(1H,d,J=15.2Hz),6.63-6.78(1H,m),6.97(1H,t,J=8.4Hz),7.23(1H,t,J=8.0Hz),7.41-7.52(3H,m),7.59(1H,s),7.72(2H,d,J=8.0Hz),7.99(1H,dd,J=8.4,2.4Hz),8.16(1H,s),8.25-8.38(1H,m),8.43-8.69(3H,m),9.45(1H,br s),10.02(1H,br s),10.11(1H,br s)。

[1705] 实施例104:(3-(((5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)氨基甲酰基)苯基)氨基甲酸叔丁酯

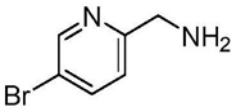
[1706] 

[1707] 步骤1:((5-溴吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯的制备

[1708] 

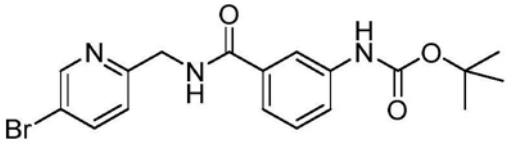
[1709] 在0℃下向5-溴皮考啉腈(5.00g,27.3mmol)、$CoCl_2.6H_2O$(9.75g,40.9mmol)于MeOH(65mL)中的溶液添加$NaBH_4$(3.10g,81.9mmol),并将混合物在0℃下在N_2气氛下搅拌1小时。TLC显示反应完成。向混合物添加H_2O(8mL)和Boc_2O(11.9g,54.6mmol)。将混合物在70℃下搅拌15小时。深红色混合物变成黑色,并产生紫色固体。TLC指示反应完成。浓缩所得混合物。将残余物用H_2O(130mL)和DCM(130mL)稀释,然后过滤。用DCM(120mL x2)萃取水层。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩。将残余物通过Combi Flash(25%于戊烷中的EtOAc)纯化以得到呈黄色固体状的((5-溴吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(4.11g,产率:52%)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.45(9H,s),4.39(2H,d,J=5.6Hz),5.47(1H,br s),7.19(1H,d,J=8.0Hz),7.77(1H,dd,J=8.4,2.4Hz),8.59(1H,d,J=2.0Hz)。

[1710] 步骤2:(5-溴吡啶-2-基)甲胺的制备

[1711] 

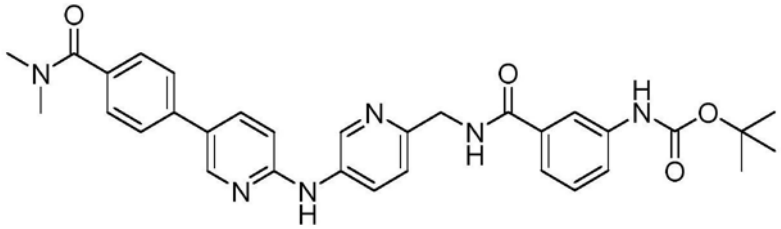
[1712] 向((5-溴吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(4.10g,14.3mmol)于EtOAc(10mL)中的混合物添加HCl/EtOAc(1M于EtOAc中,70mL),并将反应在25℃下搅拌15小时。黄色溶液产生浅黄色混悬液。TLC显示反应完成。在真空中浓缩以得到呈浅黄色固体状的(5-溴吡啶-2-基)甲胺(3.63g,粗)。^1H NMR(400MHz,d_6-DMSO)δ4.67(2H,q,J=5.6Hz),8.04(1H,d,J=8.8Hz),8.66(1H,dd,J=8.4,2.4Hz),9.06(2H,br s),9.27(1H,d,J=2.0Hz)。

[1713] 步骤3:(3-(((5-溴吡啶-2-基)甲基)氨基甲酰基)苯基)氨基甲酸叔丁酯的制备

[1714] 

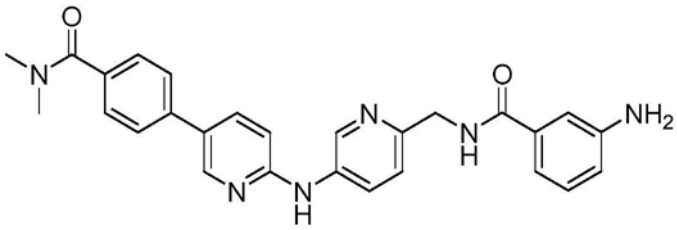
[1715] 向3-((叔丁氧基羰基)氨基)苯甲酸(696mg,2.94mmol)于吡啶(8mL)中的溶液添加(5-溴吡啶-2-基)甲胺(500mg,2.67mmol)和EDCI(1.02g,5.34mmol),并将反应在50℃下搅拌15小时。黄色溶液变成黑色。粗LCMS(Rt=0.696分钟;MS计算值:405.1;MS实测值:405.7[M+H]$^+$)。在真空中浓缩混合物。将残余物通过Combi Flash(86%戊烷中的DCM)纯化以得到呈黄色固体状的(3-(((5-溴吡啶-2-基)甲基)氨基甲酰基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(218mg,产率:20%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.56(9H,s),4.71(2H,d,J=5.2Hz),6.57(1H,s),7.30(1H,s),7.38(1H,t,J=8.0Hz),7.51(1H,d,J=8.0Hz),7.59(1H,d,J=7.6Hz),7.79-7.82(2H,m),8.63(1H,d,J=2.4Hz)。

[1716] 步骤4:(3-(((5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)氨基甲酰基)苯基)氨基甲酸叔丁酯的制备

[1717] 

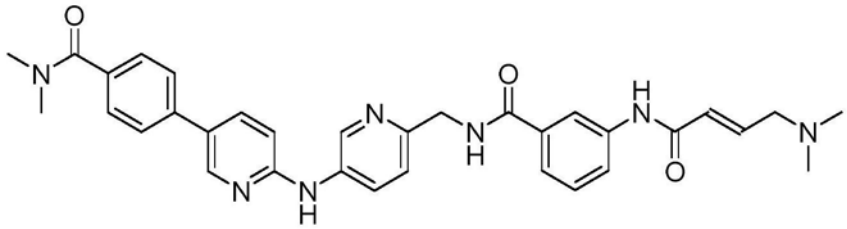
[1718] 将$Pd_2(dba)_3$(15mg,0.016mmol,3mol%)和Brettphos(17mg,0.032mmol,6mol%)于二噁烷(8mL)中的混合物在50℃下搅拌10分钟。添加(3-(((5-溴吡啶-2-基)甲基)氨基甲酰基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(218mg,0.536mmol)、二噁烷(8mL)中的4-(6-氨基吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(129mg,0.537mmol)和Cs_2CO_3(350mg,1.07mmol),并将所得混合物在100℃下搅拌15小时。深红色溶液变为褐色混合物。粗LCMS(Rt=0.736分钟;MS计算值:566.3;MS实测值:567.3[M+H]$^+$)。将反应混合物用EtOAc(30mL)稀释,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过Combi Flash(5%于DCM中的MeOH)纯化并冻干以得到呈浅黄色固体状的(3-(((5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)氨基甲酰基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(145mg,产率:48%)。LCMS(Shimadzu LCMS 2010,流动相:在1.35分钟内90%[水+0.04%TFA]和10%[MeCN+0.02%TFA]至20%[水+0.04%TFA]和80%[MeCN+0.02%TFA],然后在此条件下持续0.9分钟,最后改变为90%[水+0.04%TFA]和10%[MeCN+0.02%TFA]且在此条件下持续0.75分钟。)纯度是98.09%,Rt=1.845分钟;MS计算值:566.3;MS实测值:567.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.48(9H,s),2.97(6H,s),4.50(2H,d,J=5.2Hz),6.95(1H,d,J=8.4Hz),7.26(1H,d,J=8.8Hz),7.34(1H,t,J=8.0Hz),7.46-7.57(4H,m),7.71(2H,d,J=8.0Hz),7.97(1H,dd,J=9.2,2.8Hz),8.02(1H,s),8.18(1H,dd,J=8.8,2.8Hz),8.55(1H,s),8.81(1H,s),8.95-8.98(1H,m),9.44(1H,s),9.50(1H,s)。

[1719] 实施例105:4-(6-((6-((3-氨基苯甲酰胺基)甲基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

[1720] 

[1721] 向(3-(((5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)氨基甲酰基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(140mg,0.247mmol)于EtOAc(3mL)中的混合物添加HCl/EtOAc(1M于EtOAc中,5mL),并将反应在25℃下搅拌2小时。黄色溶液产生浅黄色固体。TLC显示反应完成。在真空中浓缩混合物。将残余物冻干以得到呈黄色固体状的4-(6-((6-((3-氨基苯甲酰胺基)甲基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(151mg,产率:99%)。LCMS(Shimadzu LCMS 2010,流动相:在1.35分钟内90%[水+0.04%TFA]和10%[MeCN+0.02%TFA]至20%[水+0.04%TFA]和80%[MeCN+0.02%TFA],然后在此条件下持续0.9分钟,最后改变为90%[水+0.04%TFA]和10%[MeCN+0.02%TFA]且在此条件下持续0.75分钟。)纯度是97.02%,Rt=1.592分钟;MS计算值:466.2;MS实测值:467.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.95(3H,s),2.98(3H,s),4.78(2H,d,J=6.0Hz),7.16(1H,d,J=8.8Hz),7.48-7.51(3H,m),7.59(1H,t,J=8.0Hz),7.76(2H,d,J=8.4Hz),7.81(1H,s),7.88(1H,d,J=9.2Hz),7.94(1H,d,J=8.0Hz),8.11(1H,dd,J=8.8,2.8Hz),8.54(1H,dd,J=9.2,2.8Hz),8.67(1H,d,J=2.4Hz),9.48(1H,d,J=3.2Hz),9.58(1H,t,J=4.8Hz)。

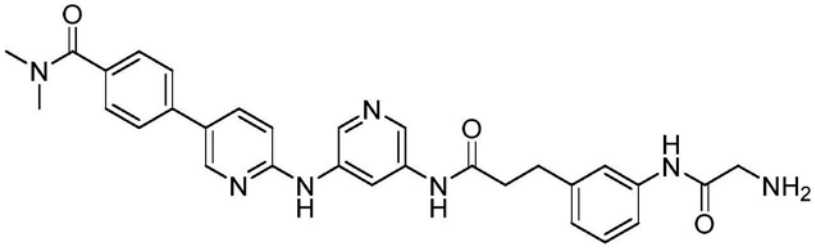
[1722] 实施例106:(E)-4-(6-((6-((3-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺基)苯甲酰胺基)甲基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

[1723] 

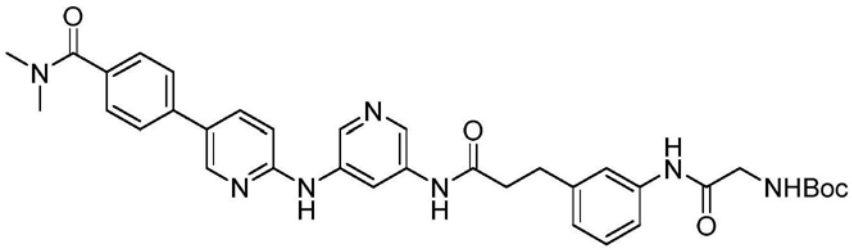
[1724] 向4-(6-((6-((3-氨基苯甲酰胺基)甲基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(151mg,0.246mmol)于吡啶(4mL)中的溶液添加(E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酸(49mg,0.30mmol)和EDCI(95mg,0.49mmol)。并将反应在20℃下搅拌16小时。浅黄色溶液变为深红色。粗LCMS(Rt=0.626分钟;MS计算值:577.3;MS实测值:578.3[M+H]$^+$)。过滤并在真空中浓缩。将残余物通过制备型HPLC(0.05%NH_3·H_2O作为添加剂)纯化并冻干以得到呈浅黄色固体状的(E)-4-(6-((6-((3-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺基)苯甲酰胺基)甲基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(53.1mg,产率:37%)。LCMS(Shimadzu LCMS 2010,流动相:在1.35分钟内90%[水+0.04%TFA]和10%[MeCN+0.02%TFA]至20%[水+0.04%TFA]和80%[MeCN+0.02%TFA],然后在此条件下持续0.9分钟,最后改变为90%[水+0.04%TFA]和10%[MeCN+0.02%TFA]且在此条件下持续0.75分钟。)纯度是97.02%,Rt=1.418分钟;MS计算值:577.3;MS实测值:578.4[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,d_6-DMSO)δ2.18(6H,s),2.98(6H,s),3.06(2H,d,J=6.4Hz),4.52(2H,d,J=5.2Hz),6.28(1H,d,J=15.6Hz),6.76(1H,d,J=15.2Hz),6.96(1H,d,J=8.4Hz),7.27(1H,d,J=8.8Hz),7.42(1H,t,J=8.0Hz),7.47(1H,s),7.49(1H,s),7.60(1H,d,J=8.0Hz),7.70(1H,s),7.73(1H,s),

7.86(1H,d,J＝9.2Hz),7.97(1H,dd,J＝8.8,2.8Hz),8.14(1H,s),8.18(1H,dd,J＝8.4,2.4Hz),8.55(1H,d,J＝2.8Hz),8.80(1H,d,J＝3.2Hz),9.01(1H,s),9.40(1H,s)。

[1725] 实施例107:4-(6-((5-(3-(3-(2-氨基乙酰胺基)苯基)丙酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

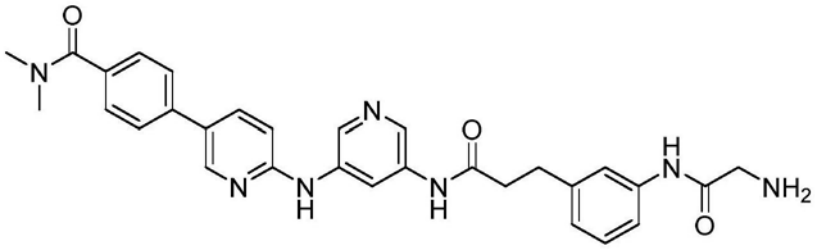
[1726] 

[1727] 步骤1:(2-((3-(3-((5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)-3-氧代丙基)苯基)氨基)-2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯的制备

[1728] 

[1729] 向4-(6-((5-(3-(3-氨基苯基)丙酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(328mg,0.523mmol)于吡啶(5mL)中的混悬液添加EDCI(100mg,0.523mmol)。并将所得混合物在20℃下搅拌18小时。形成红色溶液。LCMS(Rt＝0.611分钟;MS计算值:637.6;MS实测值:638.2[M+H]$^+$)。浓缩反应溶液以得到红色固体。将DCM(30mL)和水(10mL)添加至所述固体。用DCM(30mL x2)洗涤水层。收集有机层并浓缩以得到呈红色固体状的(2-((3-(3-((5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)-3-氧代丙基)苯基)氨基)-2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯(260mg,产率:69%)。不经纯化即用于下一步骤。

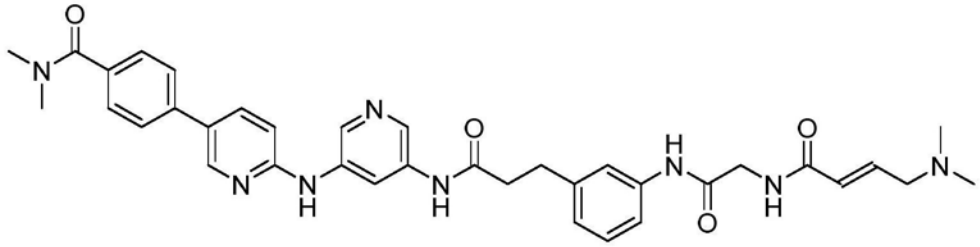
[1730] 步骤2:4-(6-((5-(3-(3-(2-氨基乙酰胺基)苯基)丙酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺的制备

[1731] 

[1732] 将(2-((3-(3-((5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)-3-氧代丙基)苯基)氨基)-2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯(260mg,0.483mmol)和HCl水溶液(4M,20mL)的混合物在10℃下搅拌4小时。形成红色溶液。LCMS是90%(Rt＝0.533分钟;MS计算值:537.6;MS实测值:538.1[M+H]$^+$)。浓缩反应溶液以得到呈红色固体状的4-(6-((5-(3-(3-(2-氨基乙酰胺基)苯基)丙酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(201mg,产率:51%)。不经纯化即用于下一步骤。通过制备型HPLC(0.05%NH_3•

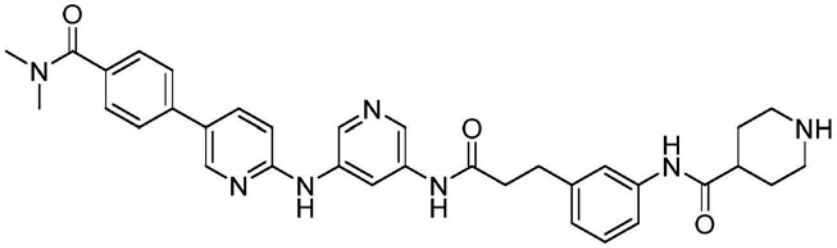
H_2O作为添加剂)纯化粗产物(105mg)并冻干以得到呈白色固体状的4-(6-((5-(3-(3-(2-氨基乙酰胺基)苯基)丙酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(3.21mg)。LCMS(Shimadzu LCMS 2010,流动相:在5.8分钟内100%[水+0.05%$NH_3 \cdot H_2O$]和0%[MeCN]至5%[水+0.05%$NH_3 \cdot H_2O$]和95%[MeCN],然后在此条件下持续1.1分钟,最后改变为100%[水+0.05%$NH_3 \cdot H_2O$]和0%[MeCN]且在此条件下持续0.09分钟。)纯度是100%,Rt=2.717分钟;MS计算值:537.2,MS实测值:538.3$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.43-2.45(2H,与DMSO重叠),2.66-2.68(2H,m),2.87(2H,t,J=7.6Hz),2.97(3H,s),2.98(3H,s),6.91(1H,d,J=8.0Hz),6.95(1H,d,J=7.6Hz),7.22(1H,t,J=8.8Hz),7.46-7.48(4H,m),7.71(2H,d,J=8.4Hz),7.96(1H,dd,J=8.8,2.4Hz),8.03(1H,d,J=8.4Hz),8.09(1H,dd,J=9.2,2.8Hz),8.25(1H,br s),8.54(1H,d,J=2.8Hz),8.65(1H,dd,J=9.2,2.8Hz),9.32(1H,br s),10.35(1H,br s)。

[1733] 实施例108:(E)-4-(6-((5-(3-(3-(2-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺基)乙酰胺基)苯基)丙酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

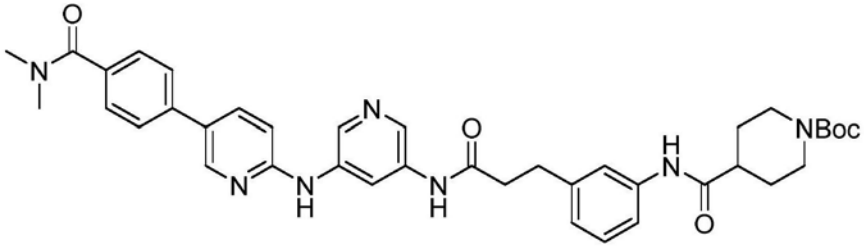
[1734] 

[1735] 向4-(6-((5-(3-(3-(2-氨基乙酰胺基)苯基)丙酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(80mg,0.12mmol)、(E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酸(23mg,0.17mmol)和EDCI(45mg,0.23mmol)的混合物添加吡啶(5mL)。并将所得混合物在20℃下搅拌20小时。形成红色溶液。LCMS是8%(Rt=2.971分钟;MS计算值:648.7;MS实测值:649.3$[M+H]^+$)。在减压下除去溶剂以得到红色固体。通过制备型HPLC(0.05%$NH_3 \cdot H_2O$作为添加剂)纯化粗产物并冻干以得到呈褐色固体状的不纯产物。然后通过制备型HPLC(0.05%HCl作为添加剂)纯化固体并冻干以得到呈黄色固体状的(E)-4-(6-((5-(3-(3-(2-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺基)乙酰胺基)苯基)丙酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(5.53mg,产率:7%)。LCMS(Shimadzu LCMS2010,流动相:C)10mM NH_4HCO_3于水中;D)MeCN。梯度:在0.6分钟内1%D增加至5%D;在3.4分钟内5%D增加至100%D;然后在0.3分钟内返回至1%D。流量0.8mL/min)纯度是100%,Rt=2.439分钟;MS计算值:648.3,MS实测值:649.3$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.73(3H,s),2.74(3H,s),2.89(2H,t,J=7.6Hz),2.75-2.79(2H,m),2.95(3H,s),2.98(3H,s),3.96(2H,d,J=6.0Hz),4.30(2H,t,J=5.8Hz),6.19-6.25(1H,m),6.30(1H,d,J=11.6Hz),6.96(1H,d,J=7.6Hz),7.08(1H,d,J=9.6Hz),7.22(1H,t,J=7.6Hz),7.43(1H,d,J=8.0Hz),7.48-7.50(3H,m),7.73(2H,d,J=8.0Hz),7.92(1H,d,J=8.8Hz),8.10(1H,dd,J=8.8,2.0Hz),8.23(1H,d,J=8.4Hz),8.51(1H,d,J=1.6Hz),8.75(1H,t,J=4.8Hz),8.86(1H,br s),10.13(2H,br s),10.50(1H,br s),11.28(1H,br s)。

[1736] 实施例109:N-(3-(3-((5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)-3-氧代丙基)苯基)哌啶-4-甲酰胺

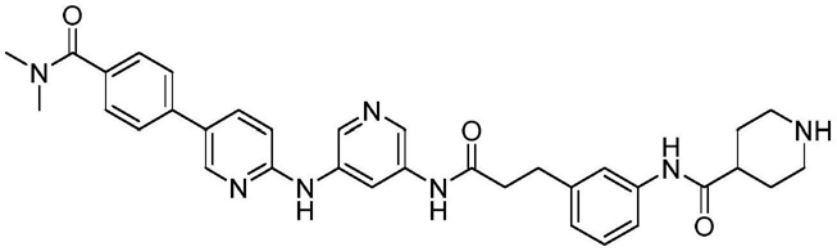
[1737] 

[1738] 步骤1:4-((3-(3-((5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)-3-氧代丙基)苯基)氨基甲酰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备

[1739] 

[1740] 向4-(6-((5-(3-(3-氨基苯基)丙酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(209mg,0.333mmol)、1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-甲酸(76mg,0.33mmol)和EDCI(96mg,0.50mmol)的混合物添加吡啶(10mL),然后在20℃下搅拌20小时。形成红色混合物。LCMS(Rt=0.657分钟;MS计算值:691.3;MS实测值:692.5[M+H]$^+$)。在减压下除去溶剂以得到红色固体。将DCM(15mL)和水(15mL)添加至所述固体。用DCM(30mL x4)洗涤水层。收集有机层并浓缩以得到呈红色固体状的4-((3-(3-((5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)-3-氧代丙基)苯基)氨基甲酰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(235g,产率:73%)。

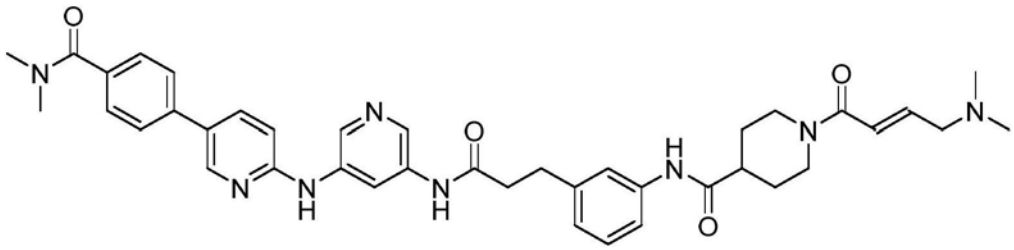
[1741] 步骤2:N-(3-(3-((5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)-3-氧代丙基)苯基)哌啶-4-甲酰胺的制备

[1742] 

[1743] 将4-((3-(3-((5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)-3-氧代丙基)苯基)氨基甲酰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(235mg,0.339mmol)和HCl水溶液(4M,20mL)的混合物在20℃下搅拌2小时。形成红色溶液。LCMS(Rt=0.540分钟;MS计算值:591.3;MS实测值:592.2[M+H]$^+$)。浓缩反应溶液以得到呈红色固体状的N-(3-(3-((5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)-3-氧代丙基)苯基)哌啶-4-甲酰胺(250mg,产率:99%)。不经纯化即用于下一步骤。通过制备型HPLC(0.05%HCl作为添加剂)纯化粗产物(50mg)并冻干以得到呈黄色固体状的N-(3-(3-((5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)-3-氧代丙基)苯基)哌啶-4-甲酰胺(2.15mg)。LCMS(Shimadzu LCMS 2010,流动相:C)10mM NH_4HCO_3于水中;D)MeCN。梯度:在0.6分钟内1%D增加至5%D;在3.4分钟内5%DB增加至100%D;然后在0.3分钟内返回

至1％D。流量0.8mL/min)纯度是96.71％,Rt＝2.324分钟;MS计算值:591.3,MS实测值:592.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.75-1.85(2H,m),1.90-1.95(2H,m),2.61-2.66(1H,m),2.73(2H,t,J＝7.2Hz),2.88(4H t,J＝7.2Hz),2.95(3H,s),2.99(3H,s),3.28-3.33(2H,m),6.95(1H,d,J＝8.0Hz),7.05(1H,d,J＝8.8Hz),7.20(1H,t,J＝8.0Hz),7.40(1H,d,J＝7.6Hz),7.49(2H,d,J＝8.8Hz),7.55(1H,s),7.73(2H,d,J＝8.0Hz),7.93(1H,d,J＝8.4Hz),8.07(1H,dd,J＝9.2,2.0Hz),8.20(1H,dd,J＝8.8,1.6Hz),8.51(1H,d,J＝1.6Hz),8.61(1H,br s),8.83(1H,s),8.91(1H,br s),9.97(1H,br s),10.08(1H,br s),11.08(1H,br s)。

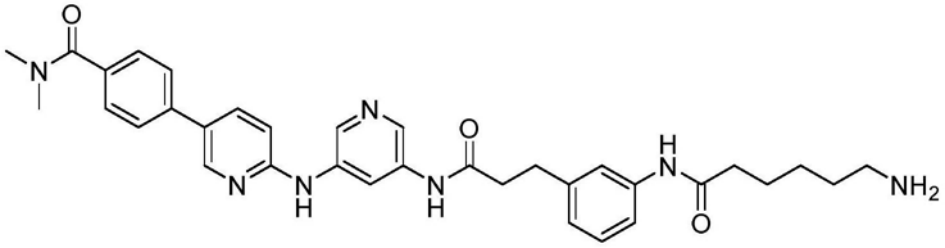
[1744] 实施例110:(E)-1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)-N-(3-(3-((5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)-3-氧代丙基)苯基)哌啶-4-甲酰胺

[1745] 

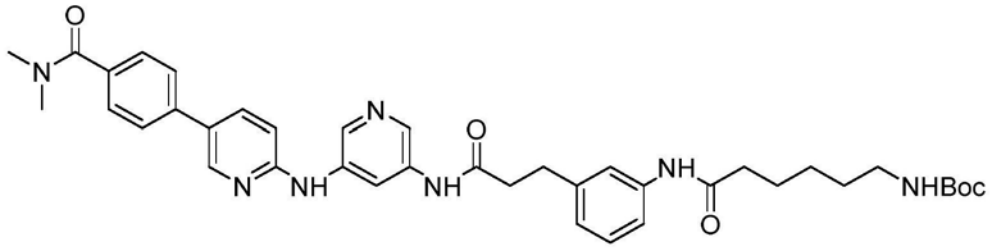
[1746] 向N-(3-(3-((5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)-3-氧代丙基)苯基)哌啶-4-甲酰胺(200mg,0.271mmol)、(E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酸(53mg,0.41mmol)和EDCI(103mg,0.542mmol)的混合物添加吡啶(15mL)。并将所得混合物在20℃下搅拌20小时。形成红色溶液。LCMS(Rt＝3.011分钟;MS计算值:702.84;MS实测值:703.3[M+H]$^+$)。在减压下浓缩反应混合物以得到红色固体。通过制备型HPLC(0.05％$NH_3 \cdot H_2O$作为添加剂)纯化粗产物并冻干以得到黄色固体。然后通过制备型HPLC(0.05％HCl作为添加剂)纯化固体并冻干以得到呈黄色固体状的(E)-1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)-N-(3-(3-((5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)-3-氧代丙基)苯基)哌啶-4-甲酰胺(5.71mg,产率:3％)。

[1747] LCMS(Shimadzu LCMS 2010,流动相:C)10mM NH_4HCO_3于水中;D)MeCN。梯度:在0.6分钟内1％D增加至5％D;在3.4分钟内5％DB增加至100％D;然后在0.3分钟内返回至1％D。流量0.8mL/min)纯度是100％,Rt＝2.499分钟;MS计算值:702.3,MS实测值:703.5[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.46-1.56(2H,m),1.81-1.84(2H,m),2.63-2.67(1H,m),2.73(3H,s)2.74(3H,s),2.77(2H,t,J＝7.6Hz),2.90(2H,t,J＝7.2Hz),2.95(3H,s),2.99(3H,s),3.10(2H,t,J＝11.6Hz),3.93(1H,d,J＝12.4Hz),4.00(2H,t,J＝5.6Hz),4.40(1H,d,J＝12.4Hz),6.12-6.18(1H,m),6.70(1H,d,J＝12Hz),6.94(1H,d,J＝6.8Hz),7.14(1H,d,J＝2.2Hz),7.20(1H,t,J＝8Hz),7.42(1H,d,J＝8.8Hz),7.49(2H,d,J＝8Hz),7.57(1H,s),7.74(2H,d,J＝7.6Hz),7.89(1H,d,J＝8.8Hz),8.13(1H,dd,J＝8.8,2Hz),8.28(1H,dd,J＝8.8,2.4Hz),8.51(1H,d,J＝2.4Hz),8.93(1H,d,J＝1.6Hz),10.07(1H,s),10.39(1H,br s),10.74(1H,br s),11.57(1H,br s)。

[1748] 实施例111:4-(6-((5-(3-(3-(6-氨基己酰胺基)苯基)丙酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

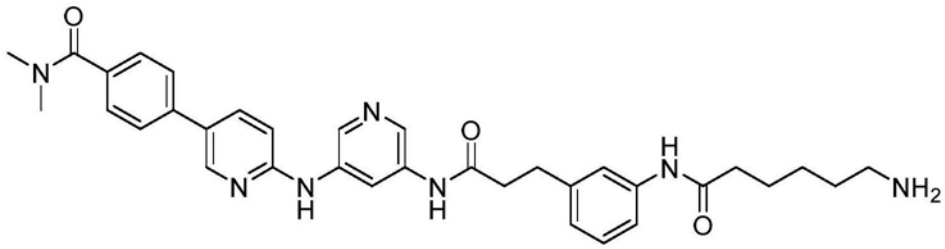
[1749] 

[1750] 步骤1:(6-((3-(3-((5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)-3-氧代丙基)苯基)氨基)-6-氧代己基)氨基甲酸叔丁酯的制备

[1751] 

[1752] 向4-(6-((5-(3-(3-氨基苯基)丙酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(209mg,0.333mmol)、6-((叔丁氧基羰基)氨基)己酸(77mg,0.33mmol)和EDCI(96mg,0.50mmol)的混合物添加吡啶(10mL),然后在20℃下搅拌20小时。形成红色混合物。LCMS(Rt=0.659分钟;MS计算值:693.8;MS实测值:694.6[M+H]$^+$)。在减压下除去溶剂以得到红色固体。将DCM(15mL)和水(15mL)添加至所述固体。用DCM(30mL x4)洗涤水层。收集有机层并浓缩以得到呈红色固体状的(6-((3-(3-((5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)-3-氧代丙基)苯基)氨基)-6-氧代己基)氨基甲酸叔丁酯(245mg,产率:79%)。不经纯化即用于下一步骤。

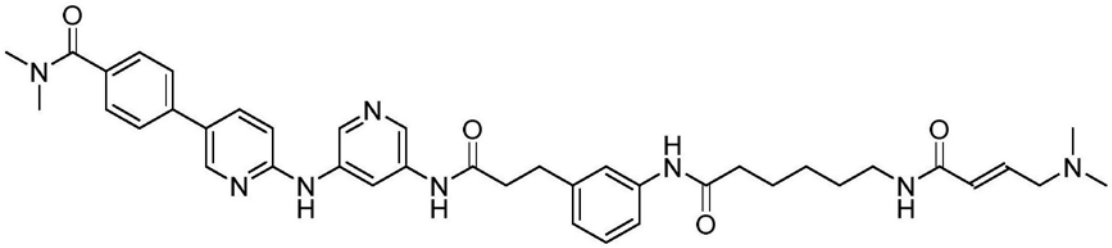
[1753] 步骤2:4-(6-((5-(3-(3-(6-氨基己酰胺基)苯基)丙酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺的制备

[1754] 

[1755] 将(6-((3-(3-((5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)-3-氧代丙基)苯基)氨基)-6-氧代己基)氨基甲酸叔丁酯(245mg,0.353mmol)和HCl水溶液(4M,20mL)的混合物在20℃下搅拌2小时。并且形成红色溶液。LCMS(Rt=0.548分钟;MS计算值:593.3;MS实测值:594.3[M+H]$^+$)。浓缩反应溶液以得到呈红色固体状的4-(6-((5-(3-(3-(6-氨基己酰胺基)苯基)丙酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(243mg,产率:93%)。不经纯化即用于下一步骤。通过制备型HPLC(0.05%HCl作为添加剂)纯化粗产物(43mg)并冻干以得到呈黄色固体状的4-(6-((5-(3-(3-(6-氨基己酰胺基)苯基)丙酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(2.22mg)。LCMS(Shimadzu LCMS 2010,流动相:在1.35分钟内90%[水+0.04%TFA]和10%[MeCN+0.02%TFA]至20%[水+0.04%TFA]和80%[MeCN+0.02%TFA],然后在此条件下持续0.9分钟,最后

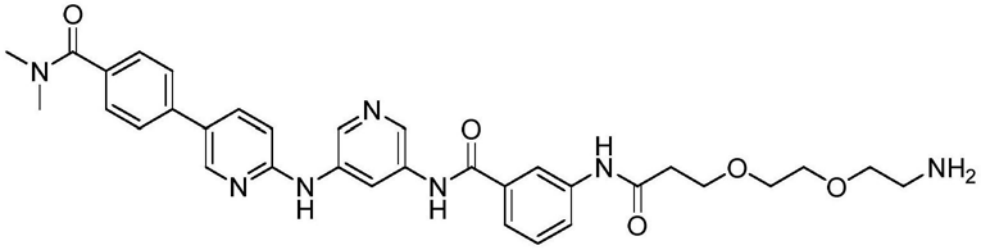
改变为90%[水+0.04%TFA]和10%[MeCN+0.02%TFA]且在此条件下持续0.75分钟。)纯度是96.80%,Rt＝1.214分钟;MS计算值:593.3;MS实测值:594.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.29-1.36(2H,m),1.52-1.62(4H,m),2.66-2.79(8H,m),2.96(3H,s),2.96(3H,s),6.93(1H,d,J＝7.2Hz),7.04(1H,d,J＝8.0Hz),7.19(1H,t,J＝7.6Hz),7.42(1H,d,J＝2.2Hz),7.49(2H,d,J＝8.4Hz),7.52(1H,br s),7.74(2H,d,J＝8.4Hz),7.83(3H,br s),7.94(1H,d,J＝9.2Hz),8.07(1H,d,J＝11.6Hz),8.20(1H,d,J＝8.8Hz),8.22(1H,d,J＝1.6Hz),8.81(1H,br s),9.92(2H,br s),11.03(1H,br s)。

[1756] 实施例112:(E)-4-(6-((5-(3-(3-(6-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺基)己酰胺基)苯基)丙酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

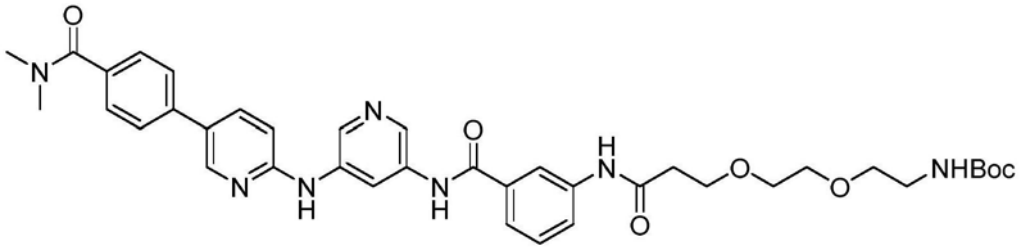
[1757] 

[1758] 向4-(6-((5-(3-(3-(6-氨基己酰胺基)苯基)丙酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(200mg,0.270mmol)、(E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酸(52mg,0.41mmol)和EDCI(104mg,0.540mmol)的混合物添加吡啶(4mL)。并将所得混合物在20℃下搅拌20小时。形成红色溶液。LCMS(Rt＝3.162分钟;MS计算值:704.3;MS实测值:705.2[M+H]$^+$)。浓缩溶剂以得到红色固体。通过制备型HPLC(0.05%NH_3·H_2O作为添加剂)纯化粗产物并冻干以得到呈褐色固体状的(E)-4-(6-((5-(3-(3-(6-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺基)己酰胺基)苯基)丙酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(22.96mg,产率:12%)。LCMS(Shimadzu LCMS 2010,流动相:C)10mM NH_4HCO_3于水中;D)MeCN。梯度:在0.6分钟内1%D增加至5%D;在3.4分钟内5%DB增加至100%D;然后在0.3分钟内返回至1%D。流量0.8mL/min)纯度是100%,Rt＝2.531分钟;MS计算值:704.4,MS实测值:705.5[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.26-1.33(2H,m),1.40-1.47(2H,m),1.55-1.62(2H,m),2.12(6H,s),2.29(2H,t,J＝7.6Hz),2.66(2H,d,J＝7.6Hz),2.86(2H,t,J＝7.6Hz),2.98(6H,s),3.04-3.44(2H,m),3.37-3.40(2H,m),5.84(1H,dt,J＝12.0,1.6Hz),5.93-5.99(1H,m),6.92-6.92(2H,m),7.19(1H,t,J＝8.0Hz),7.42(1H,d,J＝8.0Hz),7.47-7.49(3H,m),7.71(2H,d,J＝2.1Hz).7.96(1H,dd,J＝8.4,2.4Hz),8.02-8.08(2H,m),8.10(1H,dd,J＝6.4,2.8Hz),8.55(1H,,J＝2.8Hz),8.6(1H,J＝2.8Hz),9.32(1H,br s),9.82(1H,br s),10.35(1H,br s)。

[1759] 实施例113:4-(6-((5-(3-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰胺基)苯甲酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

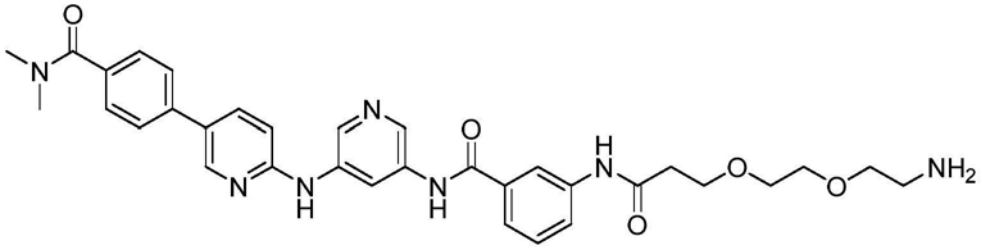
[1760] 

[1761] 步骤1:(2-(2-(3-((3-((5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯的制备

[1762] 

[1763] 向吡啶(6mL)中的2,2-二甲基-4-氧代基-3,8,11-三氧杂-5-氮杂十四-14-酸(100mg,0.361mmol)和4-(6-((5-(3-氨基苯甲酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(163mg,361μmol)添加EDCI(104mg,0.541mmol)。将混合物在20℃下搅拌18小时。溶液的颜色逐渐变成橘红色。粗LCMS显示所需产物的纯度(Rt=0.628分钟;MS计算值:711.3;MS实测值:712.6[M+H]$^+$)。在减压下除去吡啶。在向残余物添加DCM(30mL)后,将混合物用H_2O(10mL x3)洗涤。将有机层经Na_2SO_4干燥、过滤并浓缩以得到呈黄色固体状的(2-(2-(3-((3-((5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(250mg,产率:97%)。不经进一步纯化即用于下一步骤。

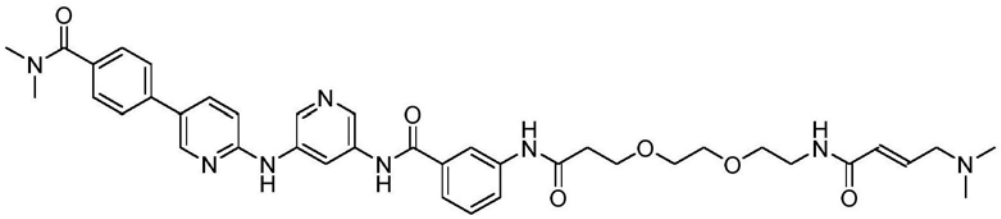
[1764] 步骤2:4-(6-((5-(3-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰胺基)苯甲酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺的制备

[1765] 

[1766] 在20℃下向(2-(2-(3-((3-((5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(250mg,0.351mmol)于DCM(4mL)中的搅拌溶液添加HCl/EtOAc(4M,4mL)。红色溶液变为混悬液,将反应混合物搅拌1小时。LCMS是49%(Rt=0.661分钟;MS计算值:611.3;MS实测值:612.6[M+H]$^+$)。浓缩混合物以得到呈灰白色固体状的4-(6-((5-(3-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰胺基)苯甲酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(227mg,产率:100%)。不经进一步纯化即用于下一步骤。通过制备型HPLC(0.05%$NH_3 \cdot H_2O$作为添加剂)纯化此产物(10mg)并冻干以得到呈白色固体状的4-(6-((5-(3-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰胺基)苯甲酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(2.75mg)。LCMS(Shimadzu LCMS 2010,流动相:在5.8分钟内100%[水+0.05%$NH_3 \cdot H_2O$]和0%[MeCN]至5%[水+0.05%$NH_3 \cdot H_2O$]和95%[MeCN],然后在此条件下持续1.1分钟,最后改变为100%[水+0.05%$NH_3 \cdot H_2O$]和0%[MeCN]且在此条件下持续0.09分钟。)纯度是98.23%,Rt=3.091分钟;MS计算值:611.3,MS实测值:612.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.59(4H,t,J=6.0Hz),2.64-2.69(2H,m),2.97(3H,s),3.01(3H,s),3.45-3.57(4H,m),3.72(2H,t,J=6.0Hz),7.01(1H,d,J=8.4Hz),7.44-7.51(3H,m),7.66(1H,d,J=

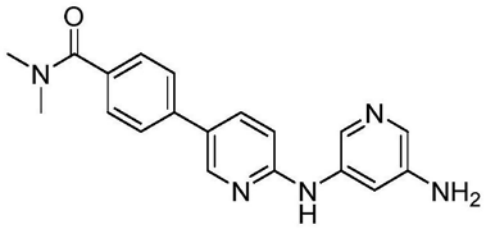
7.2Hz),7.73(2H,d,J＝8.0Hz),7.84(1H,d,J＝7.6Hz),8.01(1H,dd,J＝8.4,2.4Hz),8.16(1H,s),8.48(1H,t,J＝2.0Hz),8.58(1H,d,J＝2.0Hz),8.68(1H,t,J＝2.0Hz),8.72(1H,d,J＝2.0Hz),9.52(1H,br s),10.21(1H,br s),10.48(1H,br s)。

[1767] 实施例114:(E)-N,N-二甲基-4-(6-((5-(3-(2-甲基-6-氧代基-10,13-二氧杂-2,7-二氮杂十六-4-烯-16-酰胺基)苯甲酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺

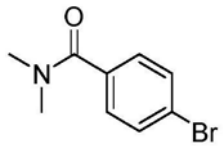
[1768] 

[1769] 向吡啶(4mL)中的4-(6-((5-(3-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰胺基)苯甲酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(100mg,0.154mmol)和(E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酸(20mg,0.15mmol)添加EDCI(44mg,0.23mmol)。将混合物在20℃下搅拌18小时。逐渐形成橘红色溶液。粗LCMS显示所需产物的纯度(Rt＝0.661分钟;MS计算值:722.4;MS实测值:723.5[M+H]$^+$)。在减压下除去吡啶。将残余物通过制备型HPLC(0.05%$NH_3 \cdot H_2O$作为添加剂)纯化并冻干以得到呈灰白色固体状的(E)-N,N-二甲基-4-(6-((5-(3-(2-甲基-6-氧代基-10,13-二氧杂-2,7-二氮杂十六-4-烯-16-酰胺基)苯甲酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺(24.8mg,产率:22%)。LCMS(Shimadzu LCMS 2010,流动相:在5.8分钟内100%[水+0.05%$NH_3 \cdot H_2O$]和0%[MeCN]至5%[水+0.05%$NH_3 \cdot H_2O$]和95%[MeCN],然后在此条件下持续1.1分钟,最后改变为100%[水+0.05%$NH_3 \cdot H_2O$]和0%[MeCN]且在此条件下持续0.09分钟。)纯度是96.31%,Rt＝1.205分钟;MS计算值:722.3,MS实测值:723.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.10(6H,s),2.59(2H,t,J＝6.0Hz),2.97(3H,s),2.99(3H,s),3.17-3.25(2H,m),3.38-3.45(4H,m),3.49-3.55(4H,m),3.72(2H,t,J＝6.0Hz),5.85(1H,d,J＝12.0Hz),5.92-5.99(1H,m),7.01(1H,d,J＝8.0Hz),7.45-7.51(3H,m),7.66(1H,d,J＝8.0Hz),7.73(2H,d,J＝8.4Hz),7.85(1H,d,J＝7.2Hz),8.01(1H,dd,J＝8.8,2.8Hz),8.14-8.21(2H,m),8.48(1H,d,J＝2.0Hz),8.59(1H,d,J＝2.4Hz),8.68(1H,t,J＝2.0Hz),8.72(1H,d,J＝2.4Hz),8.51(1H,br s),10.19(1H,br s),10.46(1H,br s)。

[1770] 实施例115:4-(6-((5-氨基吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

[1771] 

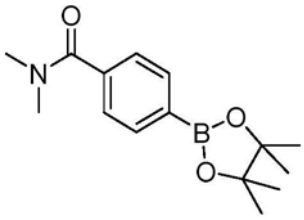
[1772] 步骤1:4-溴-N,N-二甲基苯甲酰胺的制备

[1773] 

[1774] 将4-溴苯甲酸(50.0g,249mmol)于$SOCl_2$(220mL)中的混合物在80℃下在N_2气氛下

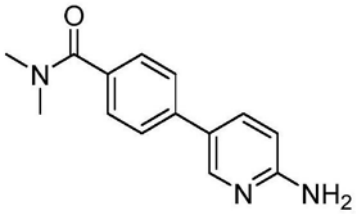
加热12小时。形成黄色溶液。在冷却后，在减压下浓缩反应混合物。然后向混合物中添加DCM(500mL)、二甲胺盐酸盐(36.0g，444mmol)和TEA(207mL)，并在25℃下在N_2下搅拌24小时。形成黄色混悬液。TLC显示反应完成。将残余物倾入水(20mL)中并用DCM(20mL x3)萃取。将合并的有机层用水(100mL)洗涤，经无水Na_2SO_4干燥，过滤并在真空中浓缩。用MTBE重结晶残余物以得到呈浅红色固体状的4-溴-N,N-二甲基苯甲酰胺(50g，产率：88％)。^1H NMR(400MHz，$CDCl_3$)δ2.96(3H,s)，3.09(3H,s)，7.29(2H,d,J＝8.4Hz)，7.53(2H,d,J＝8.4Hz)。

[1775] 步骤2：N,N-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰胺的制备

[1776] 

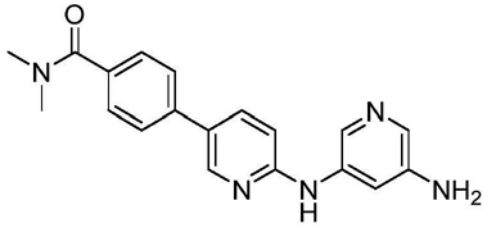
[1777] 将4-溴-N,N-二甲基苯甲酰胺(25.0g，110mmol)、B_2Pin_2(36.2g，142mmol)、KOAc(32.3g，329mmol)和Pd(dppf)Cl_2(2.00g，2.73mmol)于二噁烷(200mL)中的混合物在110℃下在N_2气氛下搅拌14小时。红色混悬液变成黑色。粗LCMS(Rt＝0.657分钟；MS计算值：275.1；MS实测值：275.9$[M+H]^+$)。将反应混合物用EtOAc(200mL)稀释，过滤并浓缩以得到呈黑色油状的粗N,N-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰胺(50.0g，粗)并且直接用于下一步骤。

[1778] 步骤3：4-(6-氨基吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺的制备

[1779] 

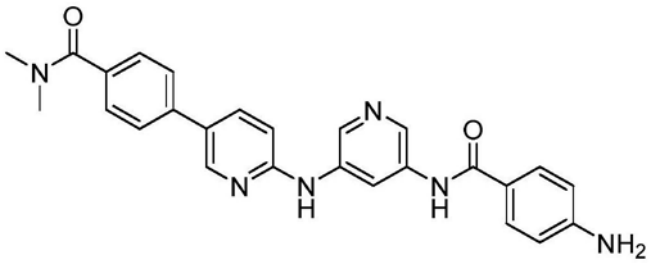
[1780] 将N,N-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰胺(15.0g，54.5mmol)、5-溴吡啶-2-胺(7.86g，45.4mmol)、Na_2CO_3水溶液(2M，68mL)和DME(200mL)中的Pd(dppf)Cl_2(1.33g，1.82mmol)的混合物在100℃下在N_2气氛下搅拌16小时。形成黑色混悬液。粗LCMS(Rt＝0.427分钟；MS计算值：241.1；MS实测值：242.0$[M+H]^+$)。将反应混合物用乙酸乙酯(100mL)稀释，经Na_2SO_4干燥，过滤并浓缩。将残余物通过Combi Flash(EtOAc)纯化以得到呈灰白色固体状的4-(6-氨基吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(5.0g，产率：经两个步骤46％)。^1H NMR(400MHz，$CDCl_3$)δ3.03(3H,s)，δ3.12(3H,s)，4.58(2H,br s)，6.58(1H,dd,J＝8.4,0.8Hz)，7.47(2H,d,J＝8.8Hz)，7.53(2H,d,J＝8.0Hz)，7.66(1H,dd,J＝8.4,2.4Hz)，8.29(1H,dd,J＝2.4,0.8Hz)。

[1781] 步骤4：4-(6-((5-氨基吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺的制备

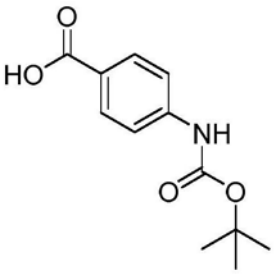
[1782] 

[1783] 将$Pd_2(dba)_3$(19mg,0.021mmol)和Brettphos(22mg,0.041mmol)于1,4-二噁烷(1mL)中的混合物在50℃下搅拌10分钟。添加4-(6-氨基吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(100mg,0.414mmol)、二噁烷(8mL)中的5-溴吡啶-3-胺(72mg,0.414mmol)和Cs_2CO_3(270mg,0.829mmol),并将所得混合物在100℃下搅拌16小时。形成深褐色混合物。LCMS显示所需产物的纯度(Rt=0.529分钟;MS计算值:333.2;MS实测值:333.7$[M+H]^+$)。将反应混合物用DCM(10mL)稀释,过滤并浓缩。将残余物通过制备型HPLC(0.05%$NH_3\cdot H_2O$作为添加剂)纯化并冻干以得到呈灰白色固体状的4-(6-((5-氨基吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(26.4mg,产率:19%)。LCMS(Shimadzu LCMS 2010,流动相:在5.8分钟内100%[水+0.05%$NH_3\cdot H_2O$]和0%[MeCN]至5%[水+0.05%$NH_3\cdot H_2O$]和95%[MeCN],然后在此条件下持续1.1分钟,最后改变为100%[水+0.05%$NH_3\cdot H_2O$]和0%[MeCN]且在此条件下持续0.09分钟。)纯度是99.71%,Rt=2.089分钟;MS计算值:333.2,MS实测值:334.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.96(3H,s),2.97(3H,s),5.22(2H,br s),6.92(1H,d,J=8.8Hz),7.46(2H,d,J=8.4Hz),7.48-7.60(2H,m),7.69(2H,d,J=8.0Hz),7.92(1H,dd,J=8.8,2.4Hz),7.96(1H,d,J=2.8Hz),8.50(1H,d,J=2.4Hz),9.10(1H,br s)。

[1784] 实施例116:4-(6-((5-(4-氨基苯甲酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

[1785] 

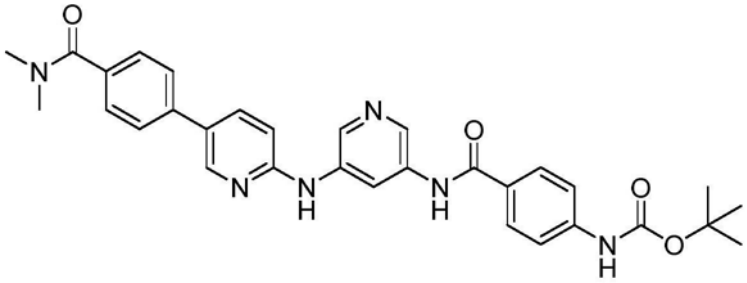
[1786] 步骤1:4-((叔丁氧基羰基)氨基)苯甲酸的制备

[1787] 

[1788] 在10℃下向4-氨基苯甲酸(8.00g,58.3mmol)、TEA(16mL,117mmol)、H_2O(60mL)于二噁烷(120mL)中的溶液添加Boc_2O(20.1mL,87.5mmol)。将反应混合物在10℃下搅拌18小时。溶液变为无色至浅黄色。TLC显示不存在起始材料。在减压下除去1-4-二噁烷并且逐滴添加HCl(60mL,3M)。滤出白色沉淀物,用己烷(50mL x3)洗涤并干燥以得到呈白色固体状的4-((叔丁氧基羰基)氨基)苯甲酸(13.0g,粗)。^1H NMR(400MHz,CDCl3)δ1.53(9H,s),6.84

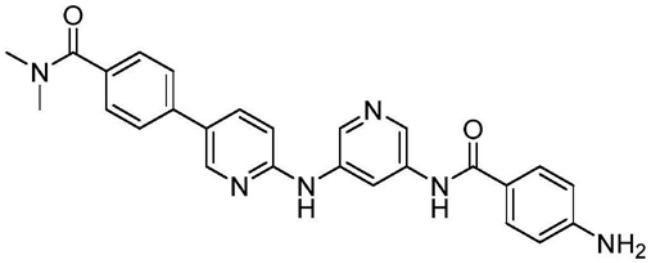
(1H,br s),7.46(2H,d,J＝8.4Hz),8.03(2H,d,J＝8.4Hz)。

[1789] 步骤2:(4-((5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)氨基甲酰基)苯基)氨基甲酸叔丁酯的制备

[1790] 

[1791] 向吡啶(4mL)中的4-((叔丁氧基羰基)氨基)苯甲酸(178mg,0.750mmol)和4-(6-((5-氨基吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(250mg,0.750mmol)添加EDCI(216mg,1.12mmol)。将混合物在20℃下搅拌18小时。溶液的颜色逐渐变成橙色。粗LCMS显示所需产物的纯度(Rt＝0.630分钟;MS计算值:552.3;MS实测值:553.4[M+H]$^+$)。在减压下除去吡啶。在真空中浓缩混合物。将残余物通过Combi Flash(1%DCM中的TEtOAc)纯化以得到呈灰白色固体状的(4-((5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)氨基甲酰基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(260mg,产率:63%)。

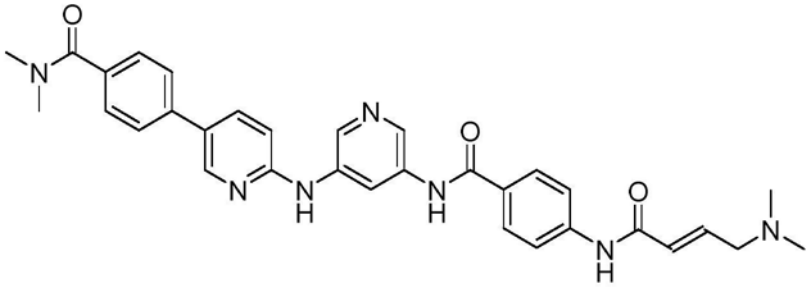
[1792] 步骤3:4-(6-((5-(4-氨基苯甲酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺的制备

[1793] 

[1794] 在10℃下向(4-((5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)氨基甲酰基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(260mg,0.470mmol)于二噁烷(4mL)中的搅拌溶液添加HCl/二噁烷(4M,9.4mL)。然后将反应混合物在10℃下搅拌16小时。形成黄色溶液。LCMS所需产物的纯度(Rt＝0.558分钟;MS计算值:452.2;MS实测值:453.1[M+H]$^+$)。将混合物浓缩以得到呈灰白色固体状的4-(6-((5-(4-氨基苯甲酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(400mg,粗)。通过制备型HPLC(0.05%NH_3•H_2O作为添加剂)纯化残余物(200mg,粗)并冻干以得到呈白色固体状的4-(6-((5-(4-氨基苯甲酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(2.16mg,产率:2%)。LCMS(Shimadzu LCMS 2010,流动相:在5.8分钟内100%[水+0.05%NH_3•H_2O]和0%[MeCN]至5%[水+0.05%NH_3•H_2O]和95%[MeCN],然后在此条件下持续1.1分钟,最后改变为100%[水+0.05%NH_3•H_2O]和0%[MeCN]且在此条件下持续0.09分钟。)纯度是100%,Rt＝2.526分钟;MS计算值:452.2,MS实测值:453.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.97(3H,s),2.99(3H,s),5.81(2H,br s),6.61(2H,d,J＝8.8Hz),6.99(1H,d,J＝9.2Hz),7.48(2H,d,J＝8.4Hz),7.73(2H,d,J＝8.4Hz),7.75(2H,d,J＝8.4Hz),7.99(1H,dd,J＝8.8,2.8Hz),8.46(1H,d,J＝2.4Hz),8.58(1H,d,J＝2.4Hz),8.62(1H,t,J＝2.4Hz),8.67(1H,d,J＝2.4Hz),9.44(1H,br s),9.93

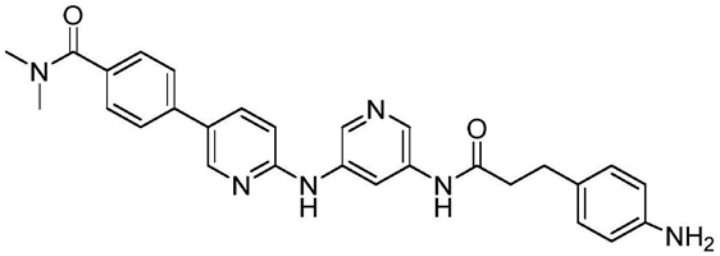
(1H,br s)。

[1795] 实施例117:(E)-4-(6-((5-(4-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺基)苯甲酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

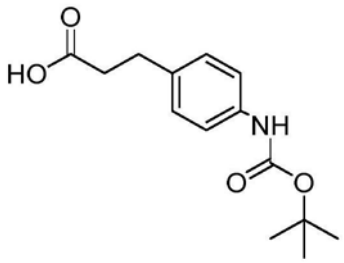
[1796] 

[1797] 向吡啶(4mL)中的4-(6-((5-(4-氨基苯甲酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(200mg,0.442mmol)和(E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酸(86mg,0.66mmol)添加EDCI(127mg,0.663mmol)。将混合物在10℃下搅拌18小时。逐渐形成深红色溶液。LCMS显示所需产物的纯度(Rt=0.545分钟;MS计算值:563.3;MS实测值:564.4[M+H]$^+$)。在减压下除去吡啶。通过制备型HPLC(0.05%$NH_3 \cdot H_2O$作为添加剂)纯化粗产物并冻干以得到呈灰白色固体状的(E)-4-(6-((5-(4-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺基)苯甲酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(12.2mg,产率:5%)。LCMS(Shimadzu LCMS 2010,流动相:在1.35分钟内90%[水+0.04%TFA]和10%[MeCN+0.02%TFA]至20%[水+0.04%TFA]和80%[MeCN+0.02%TFA],然后在此条件下持续0.9分钟,最后改变为90%[水+0.04%TFA]和10%[MeCN+0.02%TFA]且在此条件下持续0.75分钟。)纯度是98.29%,Rt=1.464分钟;MS计算值:563.3;MS实测值:564.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.20(6H,s),2.98(3H,s),3.00(3H,s),3.09(2H,d,J=5.2Hz),6.33(1H,d,J=15.6Hz),6.80(1H,d,J=15.6Hz),7.01(1H,d,J=8.8Hz),7.49(2H,d,J=8.0Hz),7.74(2H,d,J=8.0Hz),7.82(2H,d,J=8.0Hz),7.99(2H,d,J=8.0Hz),8.03(1H,d,J=2.8Hz),8.50(1H,d,J=2.0Hz),8.60(1H,d,J=2.0Hz),8.69(1H,t,J=2.0Hz),8.71(1H,d,J=2.4Hz),9.51(1H,br s),10.33(1H,br s),10.39(1H,br s)。

[1798] 实施例118:4-(6-((5-(3-(4-氨基苯基)丙酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

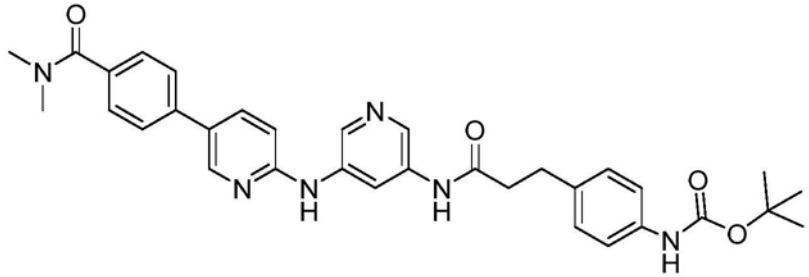
[1799] 

[1800] 步骤1:3-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)苯基)丙酸的制备

[1801] 

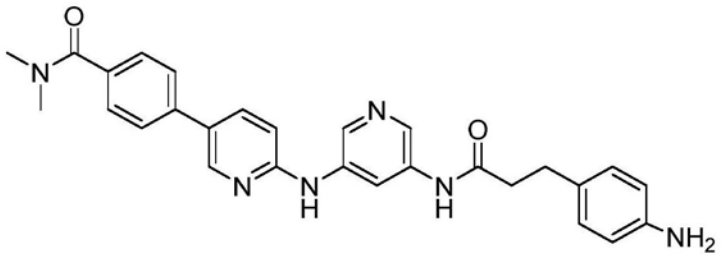
[1802] 在10℃下向3-(4-氨基苯基)丙酸(1.00g,6.05mmol)、TEA(1.68mL,12.1mmol)、H_2O(7mL)于二噁烷(14mL)中的溶液添加Boc_2O(2.08mL,9.07mmol)。将反应混合物在10℃下搅拌18小时。溶液变为无色至浅黄色。LCMS显示所需产物的纯度(Rt＝0.641分钟;MS计算值:265.1;MS实测值:287.9$[M+Na]^+$)。在减压下除去1-4-二噁烷。添加HCl(3M)以将PH调节至5。将残余物用戊烷(50mL x3)洗涤并干燥以得到呈灰白色固体状的3-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)苯基)丙酸(1.5g,产率:93%)。^1H NMR(400MHz,CDCl3)δ1.51(9H,s),2.64(2H,t,J＝8.0Hz),2.91(2H,t,J＝7.6Hz),6.50(1H,br s),7.12(2H,d,J＝8.0Hz),7.27(2H,d,J＝8.0Hz)。

[1803] 步骤2:(4-(3-((5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)-3-氧代丙基)苯基)氨基甲酸叔丁酯的制备

[1804] 

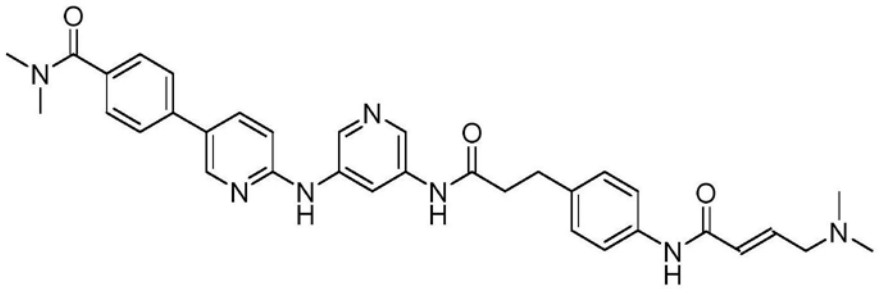
[1805] 向吡啶(4mL)中的3-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)苯基)丙酸(199mg,0.750mmol)和4-(6-((5-氨基吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(250mg,0.750mmol)添加EDCI(216mg,1.12mmol)。将混合物在20℃下搅拌18小时。溶液的颜色逐渐变成橙色。粗LCMS显示所需产物的纯度(Rt＝0.630分钟;MS计算值:580.3;MS实测值:581.4$[M+H]^+$)。在减压下除去吡啶。在真空中浓缩混合物。将残余物通过Combi Flash(1%EtOAc中的TEtOAc)纯化以得到呈灰白色固体状的(4-(3-((5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)-3-氧代丙基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(250mg,产率:57%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.45(9H,s),2.62(2H,t,J＝8.0Hz),2.85(2H,t,J＝8.0Hz),3.05(3H,s),3.07(3H,s),6.99(1H,d,J＝8.8Hz),7.13(2H,d,J＝8.4Hz),7.35(2H,d,J＝8.4Hz),7.48(2H,d,J＝8.4Hz),7.72(2H,d,J＝8.4Hz),7.98(1H,dd,J＝8.8,2.8Hz),8.32(1H,d,J＝2.0Hz),8.48(1H,t,J＝2.0Hz),8.56(1H,d,J＝2.0Hz),8.66(1H,d,J＝2.0Hz),9.23(1H,br s),9.49(1H,br s),10.12(1H,br s)。

[1806] 步骤3:4-(6-((5-(3-(4-氨基苯基)丙酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺的制备

[1807] 

[1808] 在15℃下向(4-(3-((5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)-3-氧代丙基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(250mg,0.431mmol)于二噁烷(4mL)中的搅拌溶液添加HCl/二噁烷(4M,8.6mL)。然后将反应混合物在15℃下搅拌16小时。形成黄色溶液。LCMS(Rt=0.539分钟;MS计算值:480.2;MS实测值:481.3[M+H]$^+$)。将混合物浓缩以得到呈灰白色固体状的4-(6-((5-(3-(4-氨基苯基)丙酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(350mg,粗)。通过制备型HPLC(0.225%FA作为添加剂)纯化残余物(200mg,粗)并冻干以得到呈白色固体状的4-(6-((5-(3-(4-氨基苯基)丙酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(2.05mg,产率:2%)。LCMS(Shimadzu LCMS 2010,流动相:在5.8分钟内100%[水+0.05%$NH_3 \cdot H_2O$]和0%[MeCN]至5%[水+0.05%$NH_3 \cdot H_2O$]和95%[MeCN],然后在此条件下持续1.1分钟,最后改变为100%[水+0.05%$NH_3 \cdot H_2O$]和0%[MeCN]且在此条件下持续0.09分钟。)纯度是99.11%,Rt=2.610分钟;MS计算值:480.2,MS实测值:481.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.69(2H,t,J=7.6Hz),2.91(2H,t,J=7.6Hz),2.97(3H,s),2.99(3H,s),7.02(2H,d,J=8.8Hz),7.06(1H,s),7.25(2H,d,J=7.6Hz),7.49(2H,d,J=8.4Hz),7.73(2H,d,J=8.4Hz),8.05(1H,dd,J=8.4,2.0Hz),8.46(1H,s),8.58-8.61(2H,m),8.85(1H,s),9.81(1H,br s),10.40(1H,br s)。

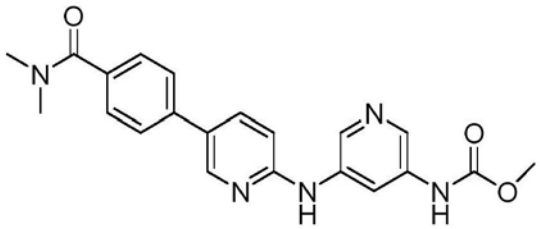
[1809] 实施例119:(E)-4-(6-((5-(3-(4-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺基)苯基)丙酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

[1810] 

[1811] 向吡啶(4mL)中的4-(6-((5-(3-(4-氨基苯基)丙酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(150mg,0.312mmol)和(E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酸(60mg,0.66mmol)添加EDCI(90mg,0.468mmol)。将混合物在10℃下搅拌18小时。逐渐形成深红色溶液。LCMS显示所需产物的纯度(Rt=0.546分钟;MS计算值:591.3;MS实测值:592.5[M+H]$^+$)。在减压下除去吡啶。通过制备型HPLC(0.05%$NH_3 \cdot H_2O$作为添加剂)纯化粗产物并冻干以得到呈红色固体状的(E)-4-(6-((5-(3-(4-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺基)苯基)丙酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(10.0mg,产率:5%)。LCMS(Shimadzu LCMS 2010,流动相:在1.35分钟内90%[水+0.04%TFA]和10%[MeCN+0.02%TFA]至20%[水+0.04%TFA]和80%[MeCN+0.02%TFA],然后在此条件下持续0.9分钟,最后改变为90%[水+0.04%TFA]和10%[MeCN+0.02%TFA]且在此条件下持续0.75分钟。)纯度

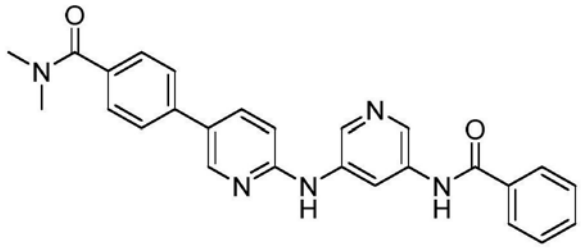
是98.49%,Rt＝1.472分钟;MS计算值:591.3;MS实测值:592.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.17(6H,s),2.61-2.68(2H,m),2.89(2H,t,J＝7.6Hz),2.98(3H,s),3.00(3H,s),3.04(2H,d,J＝4.8Hz),6.25(1H,d,J＝15.2Hz),6.66-6.74(1H,m),6.98(1H,d,J＝8.4Hz),7.21(2H,d,J＝8.8Hz),7.49(2H,d,J＝8.8Hz),7.57(2H,d,J＝8.4Hz),7.74(2H,d,J＝8.4Hz),8.00(1H,dd,J＝8.8,2.4Hz),8.32(1H,d,J＝2.0Hz),8.50(1H,t,J＝2.4Hz),8.57(1H,d,J＝2.8Hz),8.66(1H,d,J＝2.0Hz),9.47(1H,br s),10.00(1H,br s),10.10(1H,br s)。

[1812] 实施例120:(5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)氨基甲酸甲酯

[1813] 

[1814] 从10℃-15℃向4-(6-((5-氨基吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(50mg,0.15mmol)于无水DCM(2mL)中的混悬液添加氯甲酸甲酯(16mg,0.16mmol)于DCM(1mL)中的溶液。然后将反应混合物在10℃-15℃下搅拌1小时。反应混合物从混悬液变成褐色溶液。LCMS(Rt＝0.661分钟;MS计算值:391.2;MS实测值:392.0[M+H]$^+$)。向反应混合物添加饱和$NaHCO_3$水溶液(20mL),然后用DCM(20mL x2)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并浓缩。通过制备型HPLC(0.225%FA作为添加剂)纯化粗产物。在减压下除去大部分溶剂并将剩余的部分冻干以得到呈黄色固体状的(5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)氨基甲酸甲酯(20.6mg,产率:35%)。LCMS(Agilent LCMS 1200-6140A,流动相:在0.6分钟内99%[水+0.1%FA]和1%[MeCN+0.1%FA]至95%[水+0.1%FA]和5%[MeCN+0.1%FA],然后改变为100%[MeCN+0.1%FA],在此条件下持续3.4分钟,最后返回至99%[水+0.1%FA]和1%[MeCN+0.1%FA]且在此条件下持续0.5分钟。)纯度是98.27%,Rt＝2.072分钟;MS计算值:391.2,MS实测值:392.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.95-3.05(6H,m),3.73(3H,s),7.03(1H,d,J＝8.8Hz),7.50(2H,d,J＝7.6Hz),7.75(2H,d,J＝8.4Hz),8.05(1H,d,J＝7.6Hz),8.33(1H,s),8.46(1H,s),8.61(1H,s),8.90(1H,s),9.84(1H,br s),10.19(1H,br s)。

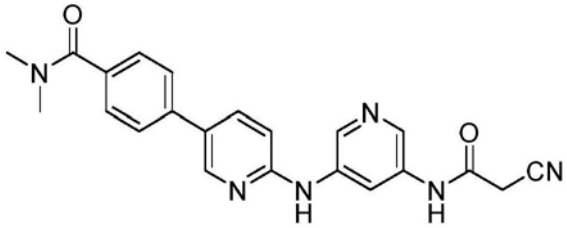
[1815] 实施例121:4-(6-((5-苯甲酰胺基吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

[1816] 

[1817] 将4-(6-((5-氨基吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(50mg,0.15mmol)、苯甲酸(27mg,0.22mmol)和EDC·HCl(58mg,0.30mmol)于吡啶(2mL)中的混合物

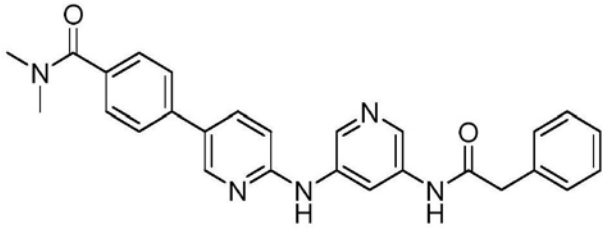
在50℃下搅拌2小时。获得褐色混悬液。LCMS(Rt＝0.813分钟;MS计算值:437.2;MS实测值:438.0[M+H]$^+$)。将反应混合物浓缩,并用MeOH(5mL)研磨粗产物且过滤。将固体冻干以得到呈淡黄色固体状的4-(6-((5-苯甲酰胺基吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(34.2mg,产率:52%)。LCMS(Agilent LCMS 1200-6140A,流动相:在5.8分钟内100%[水+0.05%$NH_3 \cdot H_2O$]和0%[MeCN]至5%[水+0.05%$NH_3 \cdot H_2O$]和95%[MeCN],然后在此条件下持续1.1分钟,最后改变为100%[水+0.05%$NH_3 \cdot H_2O$]和0%[MeCN]且在此条件下持续0.09分钟。)纯度是97.22%,Rt＝2.849分钟;MS计算值:437.2,MS实测值:438.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.95-3.05(6H,m),7.01(1H,d,J＝8.8Hz),7.49(2H,d,J＝8.4Hz),7.55-7.65(3H,m),7.74(2H,d,J＝8.4Hz),7.90-8.05(3H,m),8.51(1H,d,J＝2.0Hz),8.59(1H,s),8.70(1H,s),8.73(1H,d,J＝2.4Hz),9.51(1H,br s),10.45(1H,br s)。

[1818] 实施例122:4-(6-((5-(2-氰基乙酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

[1819] 

[1820] 将4-(6-((5-氨基吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(50mg,0.15mmol)、2-氰基乙酸(19mg,0.22mmol)和EDC·HCl(58mg,0.30mmol)于吡啶(2mL)中的溶液在50℃下搅拌2小时。形成褐色混悬液。LCMS(Rt＝0.668分钟;MS计算值:400.2;MS实测值:401.0[M+H]$^+$)。将反应混合物过滤并用MeOH(2mL x2)洗涤固体,然后冻干以得到呈黄色固体状的4-(6-((5-(2-氰基乙酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(10.3mg,产率:17%)。LCMS(Agilent LCMS 1200-6140A,流动相:在0.6分钟内99%[水+0.1%FA]和1%[MeCN+0.1%FA]至95%[水+0.1%FA]和5%[MeCN+0.1%FA],然后改变为100%[MeCN+0.1%FA],在此条件下持续3.4分钟,最后返回至99%[水+0.1%FA]和1%[MeCN+0.1%FA]且在此条件下持续0.5分钟。)纯度是100%,Rt＝2.051分钟;MS计算值:400.2,MS实测值:401.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.95-3.05(6H,m),3.97(2H,s),7.00(1H,d,J＝8.8Hz),7.49(2H,d,J＝8.4Hz),7.74(2H,d,J＝8.4Hz),8.01(1H,dd,J＝8.8,2.8Hz),8.32(1H,s),8.54(1H,d,J＝2.0Hz),8.58(1H,d,J＝2.4Hz),8.66(1H,d,J＝2.4Hz),9.54(1H,br s),10.50(1H,br s)。

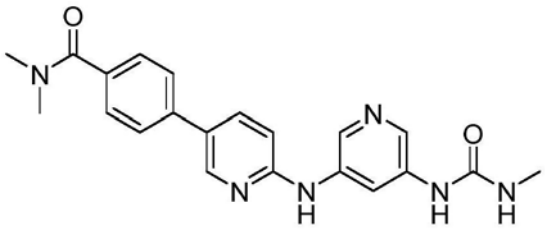
[1821] 实施例123:N,N-二甲基-4-(6-((5-(2-苯基乙酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺

[1822] 

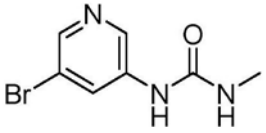
[1823] 将4-(6-((5-氨基吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(50mg,0.15mmol)、2-苯基乙酸(31mg,0.22mmol)和EDC·HCl(58mg,0.30mmol)于吡啶(2mL)中的混

合物在50℃下搅拌2小时。LCMS(Rt＝0.832分钟;MS计算值:451.2;MS实测值:452.1[M+H]+)。将反应混合物浓缩以得到粗产物,用MeOH(3mL)研磨所述粗产物且过滤。LCMS指示它仍含有一些杂质。然后将它与滤液合并且通过制备型HPLC(0.225%FA作为添加剂)进一步纯化。在减压下除去大部分MeCN并将剩余部分冻干以得到呈淡黄色固体状的N,N-二甲基-4-(6-((5-(2-苯基乙酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺(22.3mg,产率:33%)。LCMS(Agilent LCMS 1200-6140A,流动相:在0.6分钟内99%[水+0.1%FA]和1%[MeCN+0.1%FA]至95%[水+0.1%FA]和5%[MeCN+0.1%FA],然后改变为100%[MeCN+0.1%FA],在此条件下持续3.4分钟,最后返回至99%[水+0.1%FA]和1%[MeCN+0.1%FA]且在此条件下持续0.5分钟。)纯度是99.00%,Rt＝2.376分钟;MS计算值:451.2,MS实测值:452.3[M+H]+。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.95-3.05(6H,m),3.72(2H,s),7.01(1H,d,J＝8.8Hz),7.25-7.40(5H,m),7.49(2H,d,J＝8.0Hz),7.74(2H,d,J＝8.4Hz),8.02(1H,dd,J＝8.4,2.0Hz),8.44(1H,s),8.55-8.60(2H,m),8.74(1H,s),9.65(1H,br s),10.53(1H,br s)。

[1824] 实施例124:N,N-二甲基-4-(6-((5-(3-甲基脲基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺

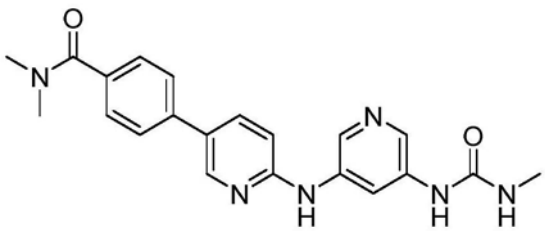
[1825] 

[1826] 步骤1:1-(5-溴吡啶-3-基)-3-甲基脲的制备

[1827] 

[1828] 在10℃-15℃之间向5-溴吡啶-3-胺(1.00g,5.78mmol)于吡啶(10mL)中的溶液添加甲基氨基甲酰氯(649mg,6.94mmol)。然后将反应混合物在10℃-15℃下搅拌3小时。反应混合物从黄色溶液变成红色。LCMS(Rt＝0.555分钟;MS计算值:229.0;MS实测值:230.0[M+H]+)。将反应混合物用EtOAc(100mL)稀释,然后用1N HCl水溶液(25mL x2)、饱和$NaHCO_3$水溶液(50mL)、盐水(25mL)洗涤并浓缩。将粗产物用MTBE(5mL)研磨且用MTBE(2mL x2)洗涤以得到呈淡黄色固体状的1-(5-溴吡啶-3-基)-3-甲基脲(520mg,产率:39%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.60-2.70(3H,m),6.29(1H,br s),8.20(1H,t,J＝2.4Hz),8.26(1H,t,J＝2.4Hz),8.43(1H,d,J＝2.4Hz),8.96(1H,br s)。

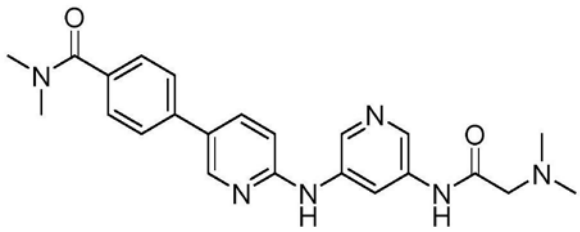
[1829] 步骤2:N,N-二甲基-4-(6-((5-(3-甲基脲基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺的制备

[1830] 

[1831] 将4-(6-氨基吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(100mg,0.41mmol)、1-(5-溴吡啶-

3-基)-3-甲基脲(114mg,0.50mmol)、$Pd_2(dba)_3$(19mg,0.021mmol)、Brettphos(22mg,0.041mmol)和Cs_2CO_3(270mg,0.83mmol)于无水二噁烷(3mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫3次。然后将所得反应混合物在100℃下在N_2气氛下加热16小时。反应混合物从红色变为黄色混悬液。粗LCMS显示所需产物的纯度是63%(Rt=0.630分钟;MS计算值:390.2;MS实测值:391.1$[M+H]^+$)。向混合物添加水(25mL),然后用EtOAc/THF(25mL x3,1/1)萃取。将合并的有机层用盐水(25mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并浓缩。通过制备型HPLC(0.225%FA作为添加剂)纯化残余物。在减压下除去大部分MeCN并将剩余部分冻干以得到呈黄色固体状的N,N-二甲基-4-(6-((5-(3-甲基脲基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺(51.0mg,产率:32%)。LCMS(Agilent LCMS 1200-6140A,流动相:在0.6分钟内99%[水+0.1%FA]和1%[MeCN+0.1%FA]至95%[水+0.1%FA]和5%[MeCN+0.1%FA],然后改变为100%[MeCN+0.1%FA],在此条件下持续3.4分钟,最后返回至99%[水+0.1%FA]和1%[MeCN+0.1%FA]且在此条件下持续0.5分钟。)纯度是100%,Rt=1.974分钟;MS计算值:390.2,MS实测值:391.4$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.68(3H,d,J=4.8Hz),2.95-3.05(6H,m),6.34(1H,q,J=4.8Hz),7.01(1H,d,J=8.8Hz),7.49(2H,d,J=8.0Hz),7.74(2H,d,J=8.4Hz),8.02(1H,dd,J=8.8,2.0Hz),8.32(1H,s),8.37(1H,s),8.58(1H,d,J=2.0Hz),8.70(1H,s),9.04(1H,br s),9.65(1H,br s)。

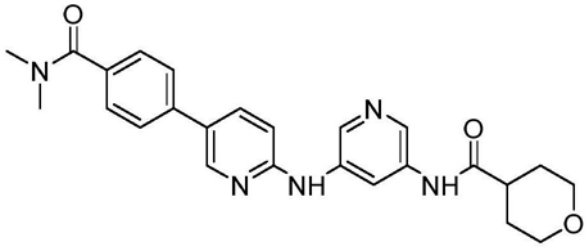
[1832] 实施例125:4-(6-((5-(2-(二甲基氨基)乙酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

[1833] 

[1834] 将4-(6-((5-氨基吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(50mg,0.15mmol)、N,N-二甲基甘氨酸(23mg,0.22mmol)和EDC·HCl(58mg,0.30mmol)于吡啶(2mL)中的混合物在50℃下加热2小时。粗LCMS显示所需产物的纯度(Rt=0.816分钟;MS计算值:418.2;MS实测值:419.0$[M+H]^+$)。浓缩反应混合物并通过制备型HPLC(0.225%FA作为添加剂)纯化残余物。在减压下除去大部分MeCN并将剩余的部分冻干以得到产物(42.6mg,仍含有一些杂质)。然后将产物通过制备型HPLC(己烷/IPA作为洗脱液)进一步纯化并冻干以得到呈白色固体状的4-(6-((5-(2-(二甲基氨基)乙酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(9.9mg,产率:16%)。LCMS(Agilent LCMS 1200-6140A,流动相:在0.6分钟内99%[水+0.1%FA]和1%[MeCN+0.1%FA]至95%[水+0.1%FA]和5%[MeCN+0.1%FA],然后改变为100%[MeCN+0.1%FA],在此条件下持续3.4分钟,最后返回至99%[水+0.1%FA]和1%[MeCN+0.1%FA]且在此条件下持续0.5分钟。)纯度是100%,Rt=1.776分钟;MS计算值:418.2,MS实测值:419.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.30(6H,s),2.95-3.05(6H,m),3.12(2H,s),6.99(1H,d,J=8.8Hz),7.49(2H,d,J=8.4Hz),7.74(2H,d,J=8.0Hz),7.99(1H,dd,J=8.8,2.0Hz),8.37(1H,d,J=1.6Hz),8.55(1H,s),8.58(1H,d,J=1.6Hz),8.70(1H,s),9.48(1H,br s),9.93(1H,br s)。

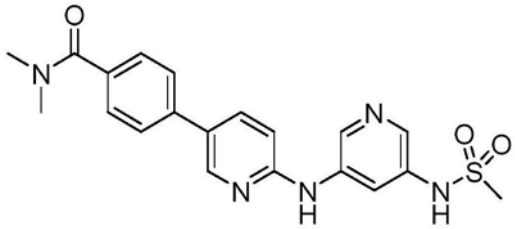
[1835] 实施例126:N-(5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-

基)四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺

[1836] 

[1837] 将4-(6-((5-氨基吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(50mg,0.15mmol)、四氢-2H-吡喃-4-甲酸(29mg,0.22mmol)和EDC·HCl(58mg,0.30mmol)于吡啶(2mL)中的混合物在50℃下搅拌2小时。粗LCMS显示所需产物的纯度(Rt=0.800分钟;MS计算值:445.2;MS实测值:446.0[M+H]$^+$)。浓缩反应混合物并通过制备型HPLC(0.225%FA作为添加剂)纯化残余物。在减压下除去大部分MeCN并将剩余的部分冻干以得到呈黄色固体状的N-(5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺(20.9mg,产率:28%)。LCMS(Agilent LCMS 1200-6140A,流动相:在0.6分钟内99%[水+0.1%FA]和1%[MeCN+0.1%FA]至95%[水+0.1%FA]和5%[MeCN+0.1%FA],然后改变为100%[MeCN+0.1%FA],在此条件下持续3.4分钟,最后返回至99%[水+0.1%FA]和1%[MeCN+0.1%FA]且在此条件下持续0.5分钟。)纯度是97.71%,Rt=2.082分钟;MS计算值:445.2,MS实测值:446.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.65-1.80(4H,m),2.60-2.70(1H,m),2.95-3.05(6H,m),3.30-3.40(2H,m),3.90-3.95(2H,m),6.99(1H,d,J=8.8Hz),7.49(2H,d,J=8.4Hz),7.74(2H,d,J=8.4Hz),8.01(1H,dd,J=8.8,2.0Hz),8.40(1H,s),8.55-8.60(2H,m),8.69(1H,s),9.53(1H,br s),10.15(1H,br s)。

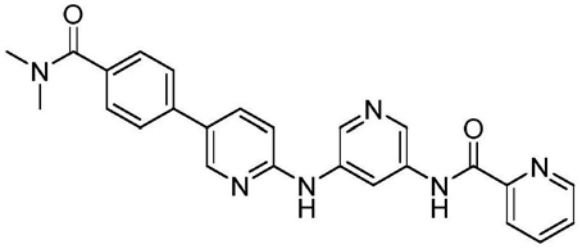
[1838] 实施例127:N,N-二甲基-4-(6-((5-(甲基磺酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺

[1839] 

[1840] 向4-(6-((5-氨基吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(160mg,0.48mmol)于DCM(8mL)中的混合物逐滴添加TEA(121mg,1.20mmol)和MsCl(110mg,0.96mmol,0.7mL)并在25℃下搅拌20小时以得到褐色溶液。LCMS显示反应不完全。将MsCl(110mg,0.7mL)添加到以上混合物中并搅拌另外16小时以得到褐色混悬液。LCMS(Rt=0.692分钟;MS计算值:411.1;MS实测值:412.1[M+H]$^+$)。在减压下浓缩混合物以得到残余物。将残余物通过制备型HPLC(0.05%NH_3·H_2O作为添加剂)纯化以得到呈灰白色固体状的N,N-二甲基-4-(6-((5-(甲基磺酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺(15.8mg,产率:8%)。LCMS(Shimadzu LCMS 2010,流动相:在1.35分钟内100%[水+0.04%TFA]至40%[水+0.04%TFA]和60%[MeCN+0.02%TFA],然后在此条件下持续0.9分钟,最后改变为100%[水+0.04%TFA]且在此条件下持续0.75min)纯度是98.73%,Rt=1.486分钟;MS计算值:411.1;MS实测值:412.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.90-3.04(9H,m),7.48(2H,

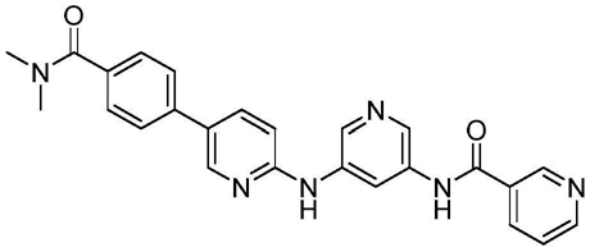
d,J＝8.4Hz),7.73(2H,d,J＝8.4Hz),7.94(1H,d,J＝2.0Hz),7.99(1H,dd,J＝8.8,2.4Hz),8.04(1H,t,J＝2.4Hz),8.56(1H,d,J＝2.4Hz),8.67(1H,d,J＝2.4Hz),9.47(1H,br s)。

[1841] 实施例128:N-(5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)吡啶甲酰胺

[1842] 

[1843] 向吡啶甲酸(28mg,0.23mmol)于吡啶(2mL)中的混合物添加EDC·HCl(43mg,0.225mmol)和4-(6-((5-氨基吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(50mg,0.15mmol),将反应混合物在50℃下搅拌2小时以得到褐色溶液。LCMS(Rt＝1.163分钟;MS计算值:438.2;MS实测值:439.2[M+H]$^+$)。在减压下浓缩混合物以得到残余物。将残余物通过用MeOH(5mL)洗涤进行纯化以得到粗产物。通过制备型HPLC(0.05%NH_3·H_2O作为添加剂)进一步纯化粗产物,得到不纯产物(25mg,LCMS纯度是94.6%)。通过用MeOH(5mL)洗涤进一步纯化不纯产物以得到呈淡黄色固体状的N-(5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)吡啶甲酰胺(9.7mg,产率:15%)。LCMS(Shimadzu LCMS 2010,流动相:在1.35分钟内100%[水+0.04%TFA]至40%[水+0.04%TFA]和60%[MeCN+0.02%TFA],然后在此条件下持续0.9分钟,最后改变为100%[水+0.04%TFA]且在此条件下持续0.75min)纯度是100%,Rt＝1.575分钟;MS计算值:438.2;MS实测值:439.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.98(6H,s),7.01(1H,d,J＝8.4Hz),7.49(2H,d,J＝8.0Hz),7.69-7.80(3H,m),8.01(1H,dd,J＝8.4,2.4Hz),8.10(1H,t,J＝1.2Hz),8.19(1H,d,J＝7.6Hz),8.60(2H,d,J＝2.8Hz),8.71-8.85(3H,m),9.51(1H,br s),10.82(1H,br s)。

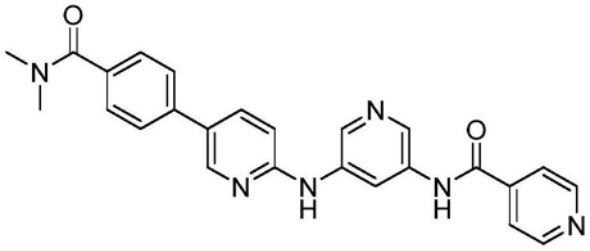
[1844] 实施例129:N-(5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)烟酰胺

[1845] 

[1846] 向烟酸(33mg,0.27mmol)于吡啶(2mL)中的混合物添加EDC·HCl(52mg,0.27mmol)和4-(6-((5-氨基吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(60mg,0.18mmol),将所得混合物在50℃下搅拌2小时以得到褐色溶液。LCMS(Rt＝0.690分钟;MS计算值:438.2;MS实测值:439.1[M+H]$^+$)。在减压下浓缩混合物以得到残余物。通过用MeOH(5mL)洗涤纯化残余物。通过制备型HPLC(0.225%FA作为添加剂)进一步纯化滤饼并冻干以得到呈白色固体状的N-(5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)烟酰胺(20.6mg,产率:26%)。LCMS(Shimadzu LCMS 2010,流动相:在1.35分钟内100%[水+0.04%TFA]至40%[水+0.04%TFA]和60%[MeCN+0.02%TFA],然后在此条件下持续0.9分钟,最后

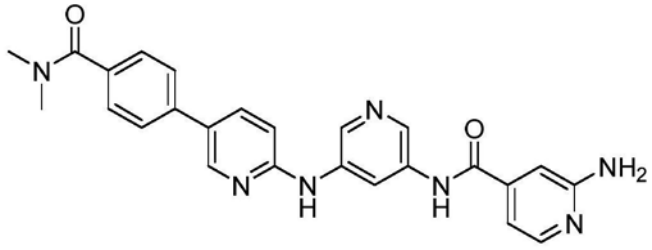
改变为100%[水+0.04%TFA]且在此条件下持续0.75min)纯度是100%,Rt=1.452分钟;MS计算值:438.2;MS实测值:439.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.91-3.05(6H,m),7.03(1H,d,J=8.4Hz),7.49(2H,d,J=8.8Hz),7.60-7.64(1H,m),7.74(2H,d,J=8.8Hz),8.04(1H,dd,J=8.4,2.4Hz),8.33-8.37(1H,m),8.60(2H,dd,J=8.0,2.4Hz),8.76-8.78(1H,m),8.80(1H,dd,J=4.8,1.6Hz),8.85-8.88(1H,m),9.13-9.17(1H,m),9.74(1H,br s),10.79(1H,br s)。

[1847] 实施例130:N-(5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)异烟酰胺

[1848] 

[1849] 向异烟酸(28mg,0.23mmol)于DMF(5mL)中的混合物添加TEA(38mg,0.37mmol)和HATU(143mg,0.375mmol),将反应混合物在25℃下搅拌0.5小时,然后添加4-(6-((5-氨基吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(50mg,0.15mmol),将所得混合物在25℃下搅拌16小时以得到橘黄色溶液。LCMS(Rt=0.706分钟;MS计算值:438.2;MS实测值:439.2[M+H]$^+$)。将混合物用水(10mL)稀释,然后用DCM(10mL x2)萃取,将合并的萃取物用盐水(15mL x2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩以得到残余物。通过用MeOH(5mL)洗涤纯化残余物。通过制备型HPLC(0.05%NH_3·H_2O作为添加剂)进一步纯化滤饼并冻干以得到呈白色固体状的N-(5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)异烟酰胺(12.5mg,产率:18%)。LCMS(Shimadzu LCMS 2010,流动相:在1.35分钟内100%[水+0.04%TFA]至40%[水+0.04%TFA]和60%[MeCN+0.02%TFA],然后在此条件下持续0.9分钟,最后改变为100%[水+0.04%TFA]且在此条件下持续0.75min)纯度是96.50%,Rt=1.466分钟;MS计算值:438.2;MS实测值:439.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.91-3.05(6H,m),7.01(1H,d,J=8.8Hz),7.49(2H,d,J=8.4Hz),7.73(2H,d,J=8.4Hz),7.85-7.96(2H,m),8.01(1H,dd,J=8.4,2.4Hz),8.51(1H,d,J=2.0Hz),8.59(1H,d,J=2.4Hz),8.67-8.75(2H,m),8.78-8.83(2H,m),9.54(1H,br s),10.69(1H,br s)。

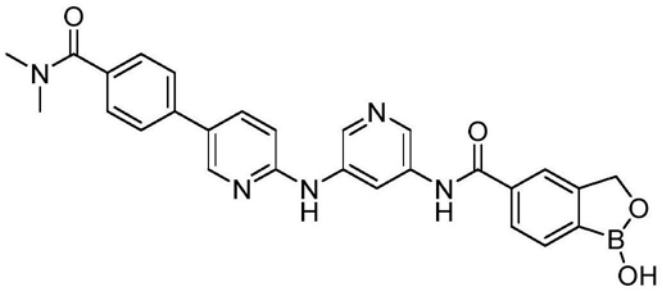
[1850] 实施例131:2-氨基-N-(5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)异烟酰胺

[1851] 

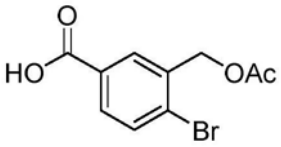
[1852] 向2-氨基异烟酸(37mg,0.27mmol)于吡啶(2mL)中的混合物添加EDC·HCl(69mg,0.36mmol)和4-(6-((5-氨基吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(60mg,0.18mmol),将所得混合物在50℃下搅拌2小时以得到橘黄色溶液。LCMS(Rt=0.685分钟;MS

计算值:453.2;MS实测值:489.2[M+Na]$^+$)。在减压下浓缩混合物以得到残余物。将残余物通过用MeOH/水(5mL/1mL)洗涤进行纯化以得到粗产物。然后通过制备型HPLC(0.225%FA作为添加剂)进一步纯化并冻干以得到呈淡黄色粉末状的2-氨基-N-(5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)异烟酰胺(16.2mg,产率:20%)。LCMS(Shimadzu LCMS 2010,流动相:在1.35分钟内100%[水+0.04%TFA]至40%[水+0.04%TFA]和60%[MeCN+0.02%TFA],然后在此条件下持续0.9分钟,最后改变为100%[水+0.04%TFA]且在此条件下持续0.75分钟。)纯度是99.45%,Rt=1.386分钟;MS计算值:453.2;MS实测值:454.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.91-3.04(6H,m),6.25(2H,br s),6.86-6.89(1H,m),6.95(1H,dd,J=5.6,1.6Hz),7.00(1H,d,J=8.8Hz),7.48(2H,d,J=8.4Hz),7.73(2H,d,J=8.4Hz),8.00(1H,dd,J=8.8,2.4Hz),8.08(1H,d,J=5.2Hz),8.46(1H,d,J=2.0Hz),8.58(1H,d,J=2.4Hz),8.66(1H,t,J=2.0Hz),8.73(1H,d,J=2.4Hz),9.52(1H,br s),10.48(1H,br s)。

[1853] 实施例132:N-(5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊烯-5-甲酰胺

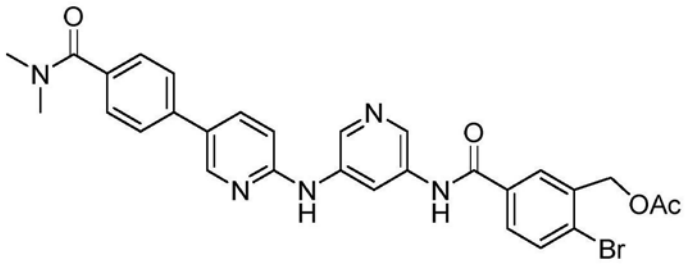
[1854] 

[1855] 步骤1:3-(乙酰氧基甲基)-4-溴苯甲酸的制备

[1856] 

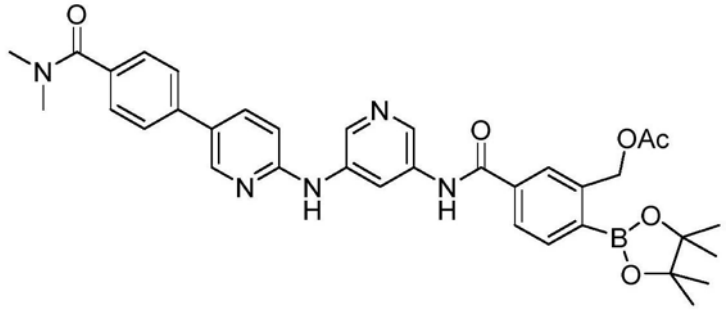
[1857] 向4-溴-3-(羟基甲基)苯甲酸(300mg,1.30mmol)于吡啶(10mL)中的混合物添加Ac_2O(132mg,1.30mmol),将反应混合物在25℃下搅拌2小时以得到黄色溶液。LCMS显示反应完成。在减压下浓缩混合物以除去吡啶。将混合物用水(10mL)稀释。用HCl(2M)将混合物调节至pH=2。用EtOAc(20mL x2)萃取混合物。将合并的萃取物用盐水(30mL x2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩以得到呈白色固体状的3-(乙酰氧基甲基)-4-溴苯甲酸(320mg,产率:90%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.11(3H,s),5.16(2H,s),7.81-7.84(2H,m),8.00-8.03(1H,m)。

[1858] 步骤2:乙酸2-溴-5-((5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)氨基甲酰基)苄酯的制备

[1859] 

[1860] 向4-(6-((5-氨基吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(100mg,0.30mmol)于吡啶(2mL)中的混合物添加3-(乙酰氧基甲基)-4-溴苯甲酸(164mg,0.60mmol)和EDC·HCl(115mg,0.60mmol),将反应混合物在50℃下搅拌2小时以得到褐色混悬液。LCMS(Rt=0.626分钟;MS计算值:589.1;MS实测值:589.9[M+H]$^+$)。在减压下浓缩混合物以得到残余物。将残余物通过用MeCN/戊烷(2mL/6mL)洗涤进行纯化以得到呈灰白色固体状的乙酸2-溴-5-((5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)氨基甲酰基)苄酯(120mg,产率:68%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.13(3H,s),2.90-3.08(6H,m),5.20(2H,s),7.00(1H,d,J=8.4Hz),7.48(2H,d,J=8.4Hz),7.73(2H,d,J=8.4Hz),7.87(1H,d,J=8.4Hz),7.90-7.94(1H,m),8.01(1H,dd,J=8.8,2.8Hz),8.06(1H,d,J=2.0Hz),8.49(1H,d,J=2.0Hz),8.58(1H,d,J=2.8Hz),8.67-8.73(2H,m),9.53(1H,br s),10.57(1H,br s)。

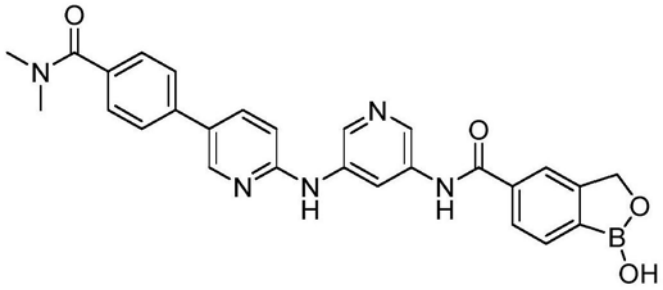
[1861] 步骤3:乙酸5-((5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)氨基甲酰基)-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苄酯的制备

[1862] 

[1863] 向乙酸2-溴-5-((5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)氨基甲酰基)苄酯(120mg,0.20mmol)于二噁烷(10mL)中的混合物添加B_2Pin_2(78mg,0.30mmol)、Pd(dppf)Cl_2(15mg,0.02mmol)和KOAc(60mg,0.61mmol),将反应混合物在100℃下在N_2气氛下搅拌16小时以得到褐色混悬液。LCMS(Rt=0.825分钟;MS计算值:635.3;MS实测值:636.3[M+H]$^+$)。将混合物用水(20mL)稀释且用EtOAc(25mL x2)萃取。将合并的萃取物用盐水(30mL x2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过Combi FlashCombi Flash(DCM:MeOH=100:1至95:5)纯化以得到呈灰白色固体状的乙酸5-((5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)氨基甲酰基)-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苄酯(100mg,产率:35%)。

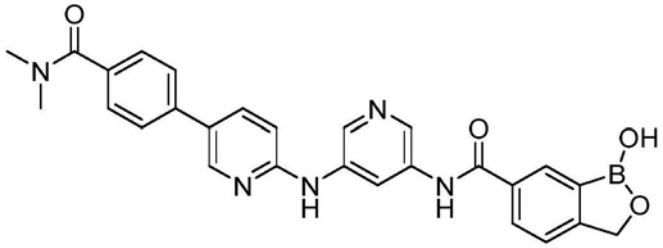
[1864] LCMS纯度是45%,Rt=0.846分钟;MS计算值:635.3;MS实测值:636.3[M+H]$^+$)。

[1865] 步骤4:N-(5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊烯-5-甲酰胺的制备

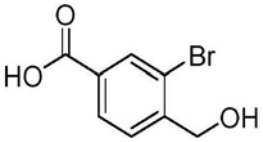
[1866] 

[1867] 向乙酸5-((5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)氨基甲酰基)-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苄酯(100mg,粗)于MeOH(5mL)中的混合物逐滴添加MeOH(1mL)中的NaOH(12mg,0.31mmol)。将反应混合物在40℃下搅拌6小时以得到褐色溶液。LCMS(Rt＝0.677分钟;MS计算值:493.2;MS实测值:494.1[M+H]$^+$)。在减压下浓缩混合物以得到残余物。将残余物通过制备型HPLC(0.05%NH_3·H_2O作为添加剂)纯化进行纯化,得到不纯产物。然后通过用MeOH/MeCN(1mL/4mL)洗涤进一步纯化以得到呈白色固体状的N-(5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊烯-5-甲酰胺(8.0mg,产率:10%)。LCMS(Shimadzu LCMS 2010,流动相:在1.35分钟内100%[水+0.04%TFA]至40%[水+0.04%TFA]和60%[MeCN+0.02%TFA],然后在此条件下持续0.9分钟,最后改变为100%[水+0.04%TFA]且在此条件下持续0.75分钟。)纯度是98.92%,Rt＝1.594分钟;MS计算值:493.2;MS实测值:494.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.92-3.06(6H,m),5.10(2H,s),7.00(1H,d,J＝8.8Hz),7.48(2H,d,J＝8.4Hz),7.73(2H,d,J＝8.4Hz),7.88(1H,d,J＝8.0Hz),7.94(1H,d,J＝7.6Hz),7.97-8.05(2H,m),8.50(1H,d,J＝2.0Hz),8.58(1H,d,J＝2.4Hz),8.70(1H,t,J＝2.4Hz),8.73(1H,d,J＝2.4Hz),9.40(1H,br s),9.51(1H,br s),10.52(1H,br s)。

[1868] 实施例133:N-(5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊烯-6-甲酰胺

[1869] 

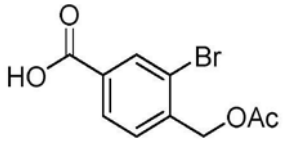
[1870] 步骤1:3-溴-4-(羟基甲基)苯甲酸的制备

[1871] 

[1872] 在0℃下向3-溴-4-甲酰基苯甲酸(300mg,1.31mmol)于THF(15mL)中的混合物逐份添加$NaBH_4$(50mg,1.3mmol),然后升温至20℃并搅拌3小时以得到黑色混悬液。LCMS显示反应完成。用水(15mL)淬灭混合物,然后用HCl(1M)调节至pH＝1。用EtOAc(15mL x2)萃取混合物。将合并的萃取物用盐水(20mL x 2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩以得到呈白色固体状的3-溴-4-(羟基甲基)苯甲酸(280mg,产率:92%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ

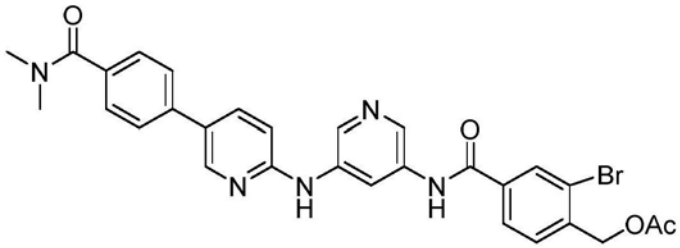
4.55(2H,d,J＝5.2Hz),5.62(1H,t,J＝5.2Hz),7.67(1H,d,J＝7.6Hz),7.96(1H,dd,J＝8.0,1.2Hz),8.03(1H,d,J＝1.2Hz)。

[1873] 步骤2:4-(乙酰氧基甲基)-3-溴苯甲酸的制备

[1874] 

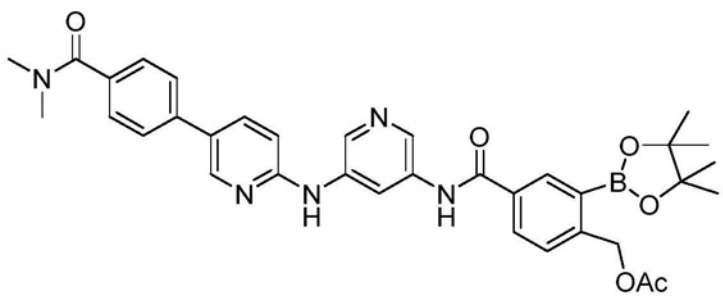
[1875] 向3-溴-4-(羟基甲基)苯甲酸(280mg,1.21mmol)于吡啶(10mL)中的混合物添加Ac_2O(124mg,1.21mmol),将反应混合物在25℃下搅拌2小时以得到黄色溶液。LCMS显示反应完成。在减压下浓缩混合物以除去吡啶,然后用水(20mL)稀释。用HCl(2M)将混合物调节至pH＝1。用DCM(20mL x2)萃取混合物。将合并的萃取物用盐水(25mL x2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩以得到呈白色固体状的4-(乙酰氧基甲基)-3-溴苯甲酸(300mg,产率:91%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.13(3H,s),5.16(2H,s),7.60(1H,d,J＝8.0Hz),7.95(1H,dd,J＝8.0,1.6Hz),8.10(1H,d,J＝1.6Hz)。

[1876] 步骤3:乙酸2-溴-4-((5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)氨基甲酰基)苄酯的制备

[1877] 

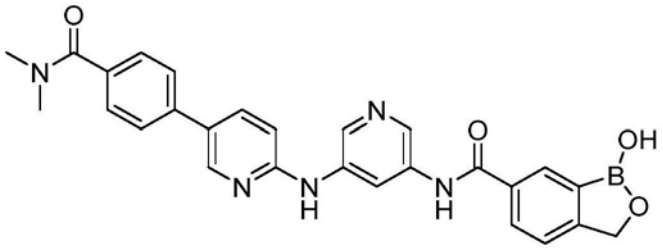
[1878] 向4-(6-((5-氨基吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(50mg,0.15mmol)于吡啶(2mL)中的混合物添加4-(乙酰氧基甲基)-3-溴苯甲酸(82mg,0.30mmol)和EDC·HCl(57mg,0.30mmol),将反应混合物在50℃下搅拌2小时以得到褐色混悬液。LCMS(Rt＝0.725分钟;MS计算值:589.1;MS实测值:590.0$[M+H]^+$)。在减压下浓缩混合物以得到残余物。将残余物通过用MeOH(3mL)洗涤两次进行纯化以得到呈灰白色固体状的乙酸2-溴-4-((5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)氨基甲酰基)苄酯(75mg,产率:82%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.14(3H,s),2.92-3.08(6H,m),5.20(2H,s),7.01(1H,d,J＝8.4Hz),7.48(2H,d,J＝8.4Hz),7.65(1H,d,J＝8.0Hz),7.73(2H,d,J＝8.4Hz),7.94-8.04(2H,m),8.27(1H,d,J＝2.0Hz),8.50(1H,d,J＝2.0Hz),8.59(1H,d,J＝2.4Hz),8.65-8.74(2H,m),9.52(1H,br s),10.54(1H,br s)。

[1879] 步骤4:乙酸4-((5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)氨基甲酰基)-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苄酯的制备

[1880] 

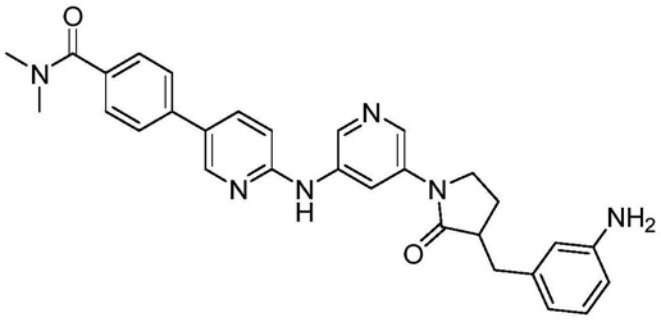
[1881] 向乙酸2-溴-4-((5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)氨基甲酰基)苄酯(130mg,0.221mmol)于二噁烷(10mL)中的混合物添加B_2Pin_2(84mg,0.33mmol)、Pd(dppf)Cl_2(16mg,0.022mmol)和KOAc(65mg,0.66mmol),将反应混合物在100℃下在N_2气氛下搅拌16小时以得到褐色混悬液。LCMS是63%(Rt=0.677分钟;MS计算值:635.3;MS实测值:636.0$[M+H]^+$)。将混合物用水(15mL)稀释并用EtOAc(20mL x2)萃取。将合并的萃取物用盐水(20mL x2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩以得到呈黑色胶状的乙酸4-((5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)氨基甲酰基)-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苄酯(120mg,产率:85%)。

[1882] 步骤5:N-(5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊烯-6-甲酰胺的制备

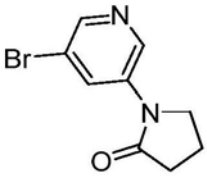
[1883] 

[1884] 向乙酸4-((5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)氨基甲酰基)-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苄酯(60mg,0.09mmol)于MeOH(5mL)中的混合物逐滴添加MeOH(1mL)中的NaOH(8mg,0.2mmol)。将反应混合物在40℃下搅拌6小时以得到褐色混悬液。将反应重复一次。LCMS(批次1)(Rt=0.786分钟;MS计算值:493.2;MS实测值:494.0$[M+H]^+$)。LCMS(批次2)(Rt=0.782分钟;MS计算值:493.2;MS实测值:494.3$[M+H]^+$)。将两个批次合并且分别在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型HPLC(0.01%NH_4HCO_3作为添加剂)纯化以得到呈白色固体状的N-(5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊烯-6-甲酰胺(30.7mg,产率:32%)。LCMS(Shimadzu LCMS 2010,流动相:在1.35分钟内100%[水+0.04%TFA]至40%[水+0.04%TFA]和60%[MeCN+0.02%TFA],然后在此条件下持续0.9分钟,最后改变为100%[水+0.04%TFA]且在此条件下持续0.75分钟。)纯度是97.81%,Rt=1.569分钟;MS计算值:493.2;MS实测值:494.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.93-3.04(6H,m),5.09(2H,s),7.01(1H,d,J=8.8Hz),7.48(2H,d,J=8.4Hz),7.58(1H,d,J=8.0Hz),7.73(2H,d,J=8.4Hz),8.01(1H,dd,J=8.4,2.4Hz),8.08(1H,dd,J=8.0,1.6Hz),8.36(1H,d,J=2.0Hz),8.51(1H,d,J=2.0Hz),8.59(1H,d,J=2.8Hz),8.68-8.75(2H,m),9.39(1H,br s),9.51(1H,br s),10.51(1H,br s)。

[1885] 实施例134:4-(6-((5-(3-(3-氨基苄基)-2-氧代吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

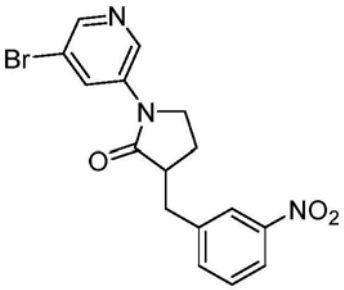
[1886] 

[1887] 步骤1:1-(5-溴吡啶-3-基)吡咯烷-2-酮的制备

[1888] 

[1889] 向吡咯烷-2-酮(4.00g,47.0mmol)、3,5-二溴吡啶(11.1g,47.0mmol)于二噁烷(120mL)中的混合物添加CuI(895mg,4.70mmol)、TMEDA(546mg,4.70mmol)和K_2CO_3(9.74g,70.50mmol)。将反应混合物在110℃下在N_2气氛下搅拌16小时以得到蓝色混悬液。LCMS(Rt=0.800分钟;MS计算值:242.0;MS实测值:242.7$[M+H]^+$)。将混合物冷却至室温。然后用水(40mL)稀释且用EtOAc(50mL x 2)萃取。将合并的萃取物用盐水(50mL x2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过Combi Flash(戊烷:EtOAc=4:1至1:1至1:3)纯化以得到呈灰白色固体状的1-(5-溴吡啶-3-基)吡咯烷-2-酮(0.8g,产率:7%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.02-2.13(2H,m),2.50-2.56(2H,m),3.88(2H,t,J=7.2Hz),8.43(1H,t,J=2.0Hz),8.46(1H,d,J=1.6Hz),8.84(1H,d,J=2.0Hz)。

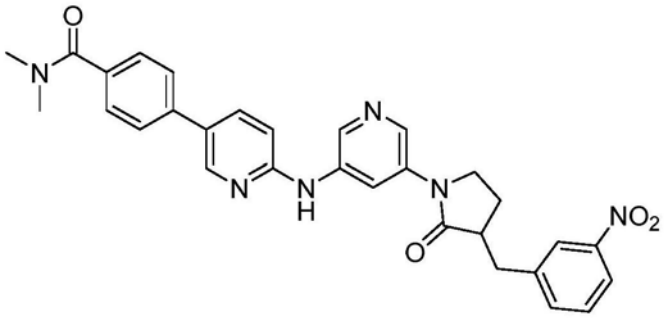
[1890] 步骤2:1-(5-溴吡啶-3-基)-3-(3-硝基苄基)吡咯烷-2-酮的制备

[1891] 

[1892] 在-78℃下向LHMDS(1M,2.05mL)于THF(8mL)中的混合物逐滴添加THF(8mL)中的1-(5-溴吡啶-3-基)吡咯烷-2-酮(0.45g,1.9mmol)并搅拌0.5小时,然后在-78℃下逐滴添加THF(8mL)中的1-(溴甲基)-3-硝基苯(484mg,2.24mmol),然后升温至室温(20℃)并搅拌另外16小时以得到黄色溶液。LCMS(Rt=0.667分钟;MS计算值:375.0;MS实测值:375.8$[M+H]^+$)。将混合物用饱和NH_4Cl溶液(30mL)淬灭,然后用EtOAc(40mL x2)萃取,将合并的萃取物用盐水(40mL x2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过Combi Flash(戊烷:EtOAc=3:1至1:1至1:3)纯化以得到呈白色固体状的1-(5-溴吡啶-3-基)-3-(3-硝基苄基)吡咯烷-2-酮(200mg,产率:26%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.72-1.85(1H,m),2.04-2.13(1H,m),2.85-2.94(1H,m),3.03-3.14(1H,m),3.20-3.29(1H,m),3.69-3.82(2H,m),7.62(1H,t,J=8.0Hz),7.77(1H,d,J=7.6Hz),8.10(1H,dd,J=8.0,

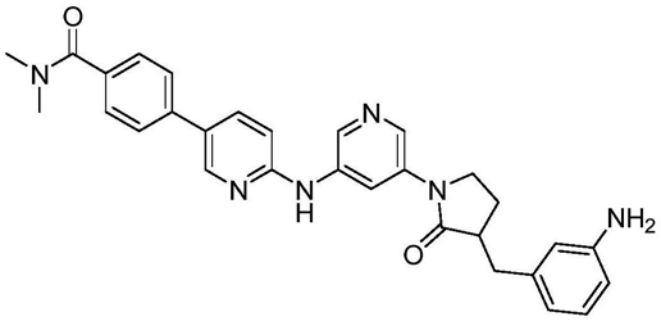
1.6Hz),8.15-8.18(1H,m),8.43(1H,t,J＝2.0Hz),8.48(1H,d,J＝2.0Hz),8.86(1H,d,J＝2.0Hz)。

[1893] 步骤3:N,N-二甲基-4-(6-((5-(3-(3-硝基苄基)-2-氧代吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺的制备

[1894] 

[1895] 将$Pd_2(dba)_3$(24mg,0.026mmol)、Brettphos(14mg,0.026mmol)于二噁烷(2mL)中的混合物在50℃下搅拌10分钟。然后添加二噁烷(3mL)中的1-(5-溴吡啶-3-基)-3-(3-硝基苄基)吡咯烷-2-酮(100mg,0.27mmol)、4-(6-氨基吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(96mg,0.40mmol)和Cs_2CO_3(173mg,0.53mmol)。将反应混合物在100℃下在N_2气氛下搅拌16小时以得到褐色混悬液。LCMS(Rt＝0.749分钟;MS计算值:536.2;MS实测值:537.1$[M+H]^+$)。将混合物冷却至室温并过滤。用DCM(8mL x2)洗涤滤饼。在减压下浓缩滤液以得到残余物。将残余物通过Combi Flash(DCM:MeOH＝100:1至95:5至10:1)纯化以得到呈黄色固体状的N,N-二甲基-4-(6-((5-(3-(3-硝基苄基)-2-氧代吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺(120mg,产率:43%)。粗LCMS是51%(Rt＝1.732分钟;MS计算值:536.2;MS实测值:537.2$[M+H]^+$)。

[1896] 步骤4:4-(6-((5-(3-(3-氨基苄基)-2-氧代吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺的制备

[1897] 

[1898] 第一批次:

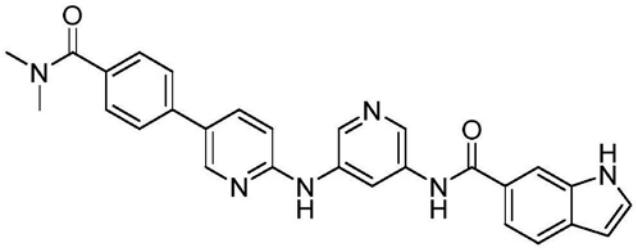
[1899] 向N,N-二甲基-4-(6-((5-(3-(3-硝基苄基)-2-氧代吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺(30mg,0.056mmol)于MeOH(10mL)中的混合物添加Pd/C(100mg,10%纯度,50%湿),将所得混合物在H_2气氛中吹扫3次,然后在20℃下在H_2气氛(15Psi)下搅拌3小时以得到黑色混悬液。LCMS(Rt＝0.553分钟;MS计算值:506.2;MS实测值:507.1$[M+H]^+$)。将混合物用DMF(3mL)稀释并过滤。用热MeOH(5mL x2)洗涤滤饼。在减压下浓缩滤液以得到残余物。将残余物在下一批次上纯化。

[1900] 第二批次:ES6958-73

[1901] 向N,N-二甲基-4-(6-((5-(3-(3-硝基苄基)-2-氧代吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)氨

基)吡啶-3-基)苯甲酰胺(90mg,0.17mmol)于MeOH(10mL)中的混合物添加Pd/C(100mg,10%纯度,50%湿),将所得混合物在H_2气氛中吹扫3次,然后在20℃下在H_2气氛(15Psi)下搅拌3小时以得到黑色混悬液。LCMS是64%(Rt=0.687分钟;MS计算值:506.2;MS实测值:507.3[M+H]$^+$)。将混合物用DMF(5mL)稀释并过滤。用热MeOH(10mL x2)洗涤滤饼。在减压下浓缩滤液以得到残余物。将残余物和第一批次合并且通过制备型HPLC(0.05%NH_3·H_2O作为添加剂)纯化以得到呈白色固体状的4-(6-((5-(3-(3-氨基苄基)-2-氧代吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(14.1mg,平均产率:12%)。LCMS(Shimadzu LCMS 2010,流动相:在1.35分钟内100%[水+0.04%TFA]至40%[水+0.04%TFA]和60%[MeCN+0.02%TFA],然后在此条件下持续0.9分钟,最后改变为100%[水+0.04%TFA]且在此条件下持续0.75分钟。)纯度是100%,Rt=1.514分钟;MS计算值:506.2;MS实测值:507.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.68-1.77(1H,m),2.06-2.18(1H,m),2.81-2.92(1H,m),2.92-3.06(7H,m),3.28-3.31(1H,m),3.65-3.78(2H,m),4.98(2H,br s),6.35-6.43(2H,m),6.43-6.49(1H,m),6.93(1H,t,J=7.6Hz),6.99(1H,d,J=8.4Hz),7.48(2H,d,J=8.0Hz),7.74(2H,d,J=8.4Hz),8.00(1H,dd,J=8.4,2.4Hz),8.40(1H,d,J=2.0Hz),8.56-8.63(2H,m),8.78(1H,d,J=2.0Hz),9.52(1H,br s)。

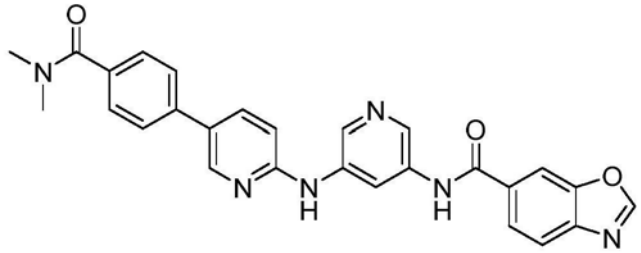
[1902] 实施例135:N-(5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-6-甲酰胺

[1903] 

[1904] 向4-(6-((5-氨基吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(50mg,0.15mmol)于吡啶(2mL)中的混合物添加1H-吲哚-6-甲酸(36mg,0.22mmol)和EDC·HCl(43mg,0.22mmol),将反应混合物在50℃下搅拌2小时以得到褐色溶液。LCMS(Rt=1.189分钟;MS计算值:476.2;MS实测值:477.2[M+H]$^+$)。在减压下浓缩混合物以得到残余物。将残余物通过用MeOH/水(5mL/1mL)洗涤进行纯化以得到粗产物。然后通过制备型HPLC(0.05%NH_3·H_2O作为添加剂)进一步纯化得到产物(MeCN通过HNMR确认),然后通过用MeOH(2mL)洗涤进一步纯化以得到呈淡黄色固体状的N-(5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-6-甲酰胺(8.3mg,产率:11%)。LCMS(Shimadzu LCMS 2010,流动相:在1.35分钟内100%[水+0.04%TFA]至40%[水+0.04%TFA]和60%[MeCN+0.02%TFA],然后在此条件下持续0.9分钟,最后改变为100%[水+0.04%TFA]且在此条件下持续0.75分钟。)纯度是98.28%,Rt=1.637分钟;MS计算值:476.2;MS实测值:477.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.95-3.04(6H,m),6.50-6.54(1H,m),7.01(1H,d,J=8.4Hz),7.48(2H,d,J=8.4Hz),7.57(1H,t,J=2.8Hz),7.65-7.68(2H,m),7.74(2H,d,J=8.0Hz),8.01(1H,dd,J=8.4,2.4Hz),8.09-8.13(1H,m),8.52(1H,d,J=2.0Hz),8.59(1H,d,J=2.8Hz),8.69-8.72(2H,m),9.49(1H,br s),10.35(1H,br s),11.50(1H,br s)。

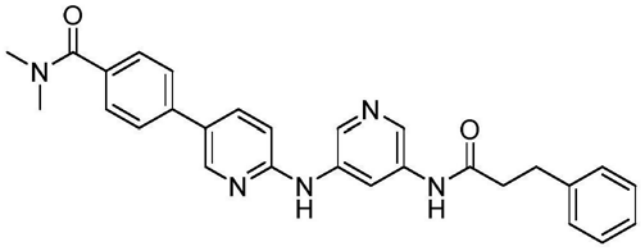
[1905] 实施例136:N-(5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-

基)苯并[d]噁唑-6-甲酰胺

[1906] 

[1907] 向4-(6-((5-氨基吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(50mg,0.15mmol)于吡啶(2mL)中的混合物添加苯并[d]噁唑-6-甲酸(37mg,0.22mmol)和EDC·HCl(43mg,0.22mmol),将反应混合物在50℃下搅拌2小时以得到褐色混悬液。LCMS(Rt=1.152分钟;MS计算值:478.2;MS实测值:479.2[M+H]$^+$)。在减压下浓缩混合物以得到残余物。将残余物通过用MeOH/水(5mL/1mL)洗涤进行纯化以得到粗产物。通过制备型HPLC(0.05%NH_3·H_2O作为添加剂)进一步纯化不纯产物,得到不纯产物。然后通过用MeOH(2mL)洗涤进一步纯化以得到呈白色固体状的N-(5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)苯并[d]噁唑-6-甲酰胺(5.2mg,产率:7%)。LCMS(Agilent LCMS 1200-6140A,流动相:在0.6分钟内99%[水+0.1%FA]和1%[MeCN+0.1%FA]至95%[水+0.1%FA]和5%[MeCN+0.1%FA],然后改变为100%[MeCN+0.1%FA],在此条件下持续3.4分钟,最后返回至99%[水+0.1%FA]和1%[MeCN+0.1%FA]且在此条件下持续0.5分钟。)纯度是98.01%,Rt=2.231分钟;MS计算值:478.2;MS实测值:479.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.94-3.06(6H,m),7.01(1H,d,J=8.4Hz),7.49(2H,d,J=8.4Hz),7.73(2H,d,J=8.4Hz),7.97(1H,d,J=8.4Hz),8.01(1H,dd,J=8.4,2.4Hz),8.07(1H,dd,J=8.0,2.0Hz),8.44(1H,d,J=1.2Hz),8.53(1H,d,J=2.0Hz),8.59(1H,d,J=2.4Hz),8.70-8.75(2H,m),8.95(1H,s),9.53(1H,br s),10.55(1H,br s)。

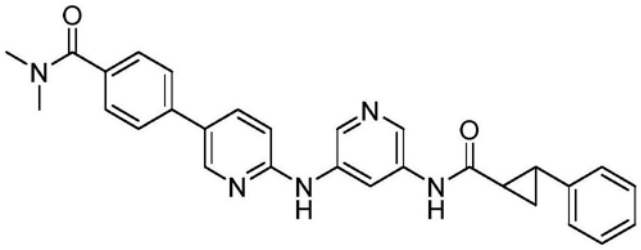
[1908] 实施例137:N,N-二甲基-4-(6-((5-(3-苯基丙酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺

[1909] 

[1910] 向4-(6-((5-氨基吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(50mg,0.15mmol)于吡啶(2mL)中的混合物添加3-苯基丙酸(34mg,0.22mmol)和EDC·HCl(43mg,0.22mmol),将反应混合物在50℃下搅拌2小时以得到褐色溶液。LCMS(Rt=0.783分钟;MS计算值:465.2;MS实测值:466.1[M+H]$^+$)。在减压下浓缩混合物以得到残余物。将残余物通过用MeOH/水(5mL/1mL)洗涤进行纯化以得到粗产物。然后通过制备型HPLC(0.05%NH_3·H_2O作为添加剂)进一步纯化以得到呈白色固体状的N,N-二甲基-4-(6-((5-(3-苯基丙酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺(33.9mg,产率:49%)。LCMS(Shimadzu LCMS 2010,流动相:在1.35分钟内100%[水+0.04%TFA]至40%[水+0.04%TFA]和60%[MeCN+0.02%TFA],然后在此条件下持续0.9分钟,最后改变为100%[水+0.04%TFA]且在此条件下持续

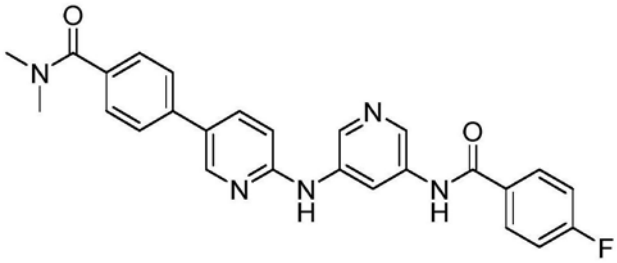
0.75分钟。)纯度是100%,Rt＝1.681分钟;MS计算值:465.2;MS实测值:466.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.67(2H,t,J＝7.2Hz),2.91-3.05(8H,m),6.98(1H,d,J＝8.8Hz),7.12-7.20(1H,m),7.21-7.35(4H,m),7.48(2H,d,J＝8.0Hz),7.73(2H,d,J＝8.4Hz),7.99(1H,dd,J＝8.4,2.4Hz),8.32(1H,d,J＝1.6Hz),8.50(1H,d,J＝2.0Hz),8.56(1H,d,J＝2.4Hz),8.65(1H,d,J＝2.4Hz),9.45(1H,br s),10.09(1H,br s)。

[1911] 实施例138:N,N-二甲基-4-(6-((5-(2-苯基环丙烷-1-甲酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺

[1912] 

[1913] 向4-(6-((5-氨基吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(50mg,0.15mmol)于吡啶(2mL)中的混合物添加2-苯基环丙烷-1-甲酸(36mg,0.22mmol)和EDC·HCl(43mg,0.22mmol),将反应混合物在50℃下搅拌2小时以得到褐色溶液。LCMS(Rt＝0.848分钟;MS计算值:477.2;MS实测值:478.1[M+H]$^+$)。在减压下浓缩混合物以得到残余物。将残余物通过用MeOH/水(5mL/1mL)洗涤进行纯化以得到粗产物。然后通过制备型HPLC(0.05% NH_3·H_2O作为添加剂)进一步纯化,得到不纯产物(30mg,纯度:89.8%)。然后通过制备型HPLC(0.225%FA作为添加剂)进一步纯化以得到呈白色固体状的N,N-二甲基-4-(6-((5-(2-苯基环丙烷-1-甲酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺(23.9mg,产率:33%)。LCMS(Agilent LCMS 1200-6140A,流动相:在0.6分钟内99%[水+0.1%FA]和1%[MeCN+0.1%FA]至95%[水+0.1%FA]和5%[MeCN+0.1%FA],然后改变为100%[MeCN+0.1%FA],在此条件下持续3.4分钟,最后返回至99%[水+0.1%FA]和1%[MeCN+0.1%FA]且在此条件下持续0.5分钟。)纯度是100%,Rt＝2.568分钟;MS计算值:477.2,MS实测值:478.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.38-1.47(1H,m),1.48-1.59(1H,m),2.11-2.22(1H,m),2.40-2.55(1H,m),2.90-3.06(6H,m),7.00(1H,d,J＝8.8Hz),7.16-7.23(3H,m),7.25-7.33(2H,m),7.49(2H,d,J＝8.4Hz),7.73(2H,d,J＝8.4Hz),7.95-8.04(1H,m),8.39-8.45(1H,m),8.52-8.60(2H,m),8.70-8.76(1H,m),9.61(1H,br s),10.55(1H,br s)。

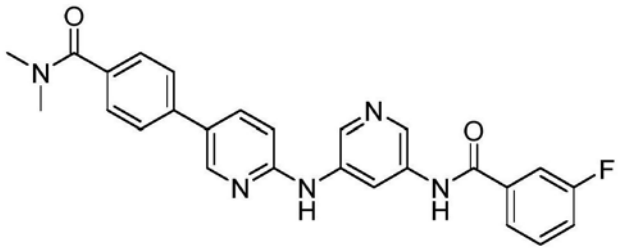
[1914] 实施例139:4-(6-((5-(4-氟苯甲酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

[1915] 

[1916] 向4-氟苯甲酸(32mg,0.22mmol)于DMF(5mL)中的混合物添加HATU(142mg,0.37mmol)和TEA(38mg,0.37mmol),将反应混合物在25℃下搅拌0.5小时,然后添加4-(6-((5-氨基吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(50mg,0.15mmol),将所得混

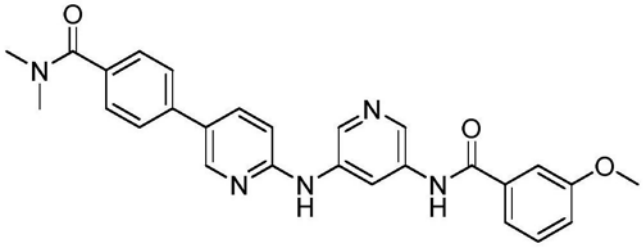
合物在25℃下搅拌16小时以得到橘黄色溶液。LCMS(Rt＝0.752分钟;MS计算值:455.2;MS实测值:470.2[M+H]$^+$)。将混合物用水(10mL)稀释,然后用DCM(10mL x2)萃取。将合并的萃取物用盐水(15mL x2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩以得到残余物。通过用MeOH(5mL)洗涤纯化残余物。通过制备型HPLC(0.05%NH_3•H_2O作为添加剂)纯化进一步纯化滤饼以得到呈白色固体状的4-(6-((5-(4-氟苯甲酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(8.7mg,产率:13%)。LCMS(Shimadzu LCMS 2010,流动相:在1.35分钟内100%[水+0.04%TFA]至40%[水+0.04%TFA]和60%[MeCN+0.02%TFA],然后在此条件下持续0.9分钟,最后改变为100%[水+0.04%TFA]且在此条件下持续0.75分钟。)纯度是100%,Rt＝1.642分钟;MS计算值:455.2;MS实测值:456.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.95-3.04(6H,m),7.00(1H,d,J＝8.8Hz),7.40(2H,t,J＝8.8Hz),7.48(2H,d,J＝8.4Hz),7.73(2H,d,J＝8.4Hz),7.98-8.03(1H,m),8.04-8.10(2H,m),8.49(1H,d,J＝2.4Hz),8.58(1H,d,J＝2.0Hz),8.68(1H,t,J＝2.4Hz),8.71(1H,t,J＝2.8Hz),9.52(1H,br s),10.45(1H,br s)。

[1917] 实施例140:4-(6-((5-(3-氟苯甲酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

[1918] 

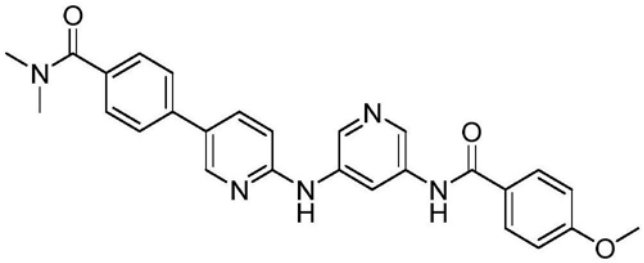
[1919] 向3-氟苯甲酸(32mg,0.22mmol)于DMF(5mL)中的混合物添加TEA(38mg,0.37mmol)和HATU(142mg,0.37mmol),将反应混合物在25℃下搅拌0.5小时,然后添加4-(6-((5-氨基吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(50mg,0.15mmol)。将所得混合物在25℃下搅拌16小时以得到橘黄色溶液。LCMS(Rt＝0.761分钟;MS计算值:455.2;MS实测值:478.2[M+Na]$^+$)。将混合物用水(10mL)稀释,然后用DCM(10mL x2)萃取,将合并的萃取物用盐水(15mL x2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩以得到残余物。通过用MeOH(5mL)洗涤纯化残余物。通过制备型HPLC(0.05%NH_3•H_2O作为添加剂)进一步纯化滤饼以得到呈白色固体状的4-(6-((5-(3-氟苯甲酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(11.4mg,产率:17%)。LCMS(Shimadzu LCMS 2010,流动相:在1.35分钟内100%[水+0.04%TFA]至40%[水+0.04%TFA]和60%[MeCN+0.02%TFA],然后在此条件下持续0.9分钟,最后改变为100%[水+0.04%TFA]且在此条件下持续0.75min)纯度是100%,Rt＝1.639;MS计算值:455.2;MS实测值:456.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.91-3.04(6H,m),7.00(1H,d,J＝8.8Hz),7.46-7.52(3H,m),7.58-7.65(1H,m),7.73(2H,d,J＝8.4Hz),7.78-7.83(1H,m),7.83-7.87(1H,m),8.01(1H,dd,J＝8.8,2.4Hz),8.50(1H,d,J＝2.0Hz),8.59(1H,d,J＝2.4Hz),8.70(1H,d,J＝2.4Hz),8.72(1H,d,J＝2.4Hz),9.53(1H,br s),10.51(1H,br s)。

[1920] 实施例141:4-(6-((5-(3-甲氧基苯甲酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

[1921] 

[1922] 向4-(6-((5-氨基吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(50mg,0.15mmol)于吡啶(2mL)中的混合物添加3-甲氧基苯甲酸(34mg,0.22mmol)和EDC·HCl(43mg,0.22mmol),将反应混合物在50℃下搅拌2小时以得到褐色溶液。LCMS(Rt=0.770分钟;MS计算值:467.2;MS实测值:468.1[M+H]$^+$)。在减压下浓缩混合物以得到残余物。将残余物通过用MeOH/水(5mL/1mL)洗涤进行纯化以得到粗产物。然后通过制备型HPLC(0.05% NH_3·H_2O作为添加剂)进一步纯化以得到呈白色固体状的4-(6-((5-(3-甲氧基苯甲酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(23.6mg,产率:34%)。LCMS(Shimadzu LCMS 2010,流动相:在1.35分钟内100%[水+0.04%TFA]至40%[水+0.04%TFA]和60%[MeCN+0.02%TFA],然后在此条件下持续0.9分钟,最后改变为100%[水+0.04%TFA]且在此条件下持续0.75min)纯度是100%,Rt=1.636分钟;MS计算值:467.2;MS实测值:468.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.98(6H,s),3.85(3H,s),7.00(1H,d,J=8.8Hz),7.19(1H,dd,J=8.4,2.4Hz),7.45-7.53(4H,m),7.58(1H,d,J=8.0Hz),7.73(2H,d,J=8.4Hz),8.00(1H,dd,J=8.8,2.4Hz),8.49(1H,d,J=2.0Hz),8.59(1H,d,J=2.4Hz),8.65-8.73(2H,m),9.50(1H,br s),10.39(1H,br s)。

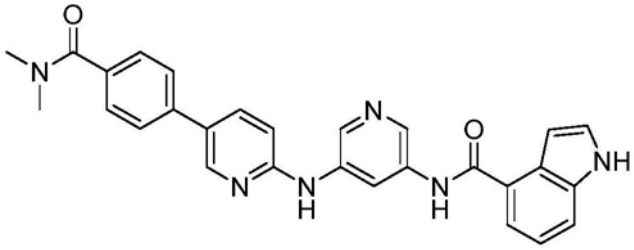
[1923] 实施例142:4-(6-((5-(4-甲氧基苯甲酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

[1924] 

[1925] 向4-(6-((5-氨基吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(50mg,0.15mmol)于吡啶(2mL)中的混合物添加3-甲氧基苯甲酸(34mg,0.22mmol)和EDC·HCl(43mg,0.22mmol),将反应混合物在50℃下搅拌2小时以得到褐色混悬液。LCMS(Rt=0.778分钟;MS计算值:467.2;MS实测值:468.1[M+H]$^+$)。在减压下浓缩混合物以得到残余物。将残余物通过用MeOH(5mL)洗涤进行纯化以得到粗产物。然后通过制备型HPLC(0.05%NH_3·H_2O作为添加剂)进一步纯化以得到呈淡黄色粉末状的4-(6-((5-(4-甲氧基苯甲酰胺基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(20.3mg,产率:29%)。LCMS(Shimadzu LCMS 2010,流动相:在1.35分钟内100%[水+0.04%TFA]至40%[水+0.04%TFA]和60%[MeCN+0.02%TFA],然后在此条件下持续0.9分钟,最后改变为100%[水+0.04%TFA]且在此条件下持续0.75min)纯度是100%,Rt=1.645分钟;MS计算值:467.2;MS实测值:468.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.96-3.05(6H,m),3.85(3H,s),7.00(1H,d,J=8.8Hz),7.09(2H,d,J=8.4Hz),7.48(2H,d,J=8.0Hz),7.73(2H,d,J=8.0Hz),7.95-8.04(3H,m),8.49(1H,d,J

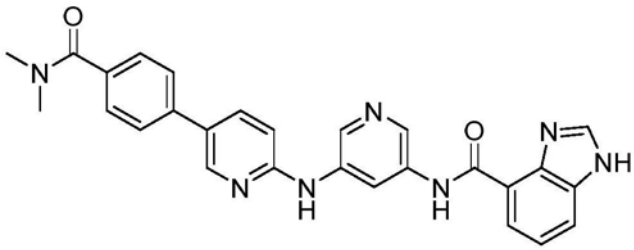
＝2.0Hz),8.58(1H,d,J＝2.8Hz),8.65-8.70(2H,m),9.48(1H,br s),10.27(1H,br s)。

[1926] 实施例143:N-(5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-4-甲酰胺

[1927] 

[1928] 向4-(6-((5-氨基吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(50mg,0.15mmol)于吡啶(2mL)中的混合物添加1H-吲哚-4-甲酸(36mg,0.22mmol)和EDC·HCl(43mg,0.22mmol),将反应混合物在50℃下搅拌2小时以得到褐色溶液。LCMS(Rt＝0.757分钟;MS计算值:476.2;MS实测值:477.0[M+H]$^+$)。在减压下浓缩混合物以得到残余物。将残余物通过用MeOH/水(5mL/1mL)洗涤进行纯化以得到粗产物。然后通过制备型HPLC(0.05% NH_3·H_2O作为添加剂)进一步纯化以得到呈白色固体状的N-(5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-4-甲酰胺(27.2mg,产率:38%)。LCMS(Shimadzu LCMS 2010,流动相:在1.35分钟内100%[水+0.04%TFA]至40%[水+0.04%TFA]和60%[MeCN+0.02%TFA],然后在此条件下持续0.9分钟,最后改变为100%[水+0.04%TFA]且在此条件下持续0.75分钟。)纯度是99.23%,Rt＝1.598分钟;MS计算值:476.2;MS实测值:477.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.91-3.09(6H,m),6.85-6.89(1H,m),7.01(1H,d,J＝8.4Hz),7.23(1H,t,J＝7.6Hz),7.45-7.56(3H,m),7.57-7.65(2H,m),7.73(2H,d,J＝8.0Hz),8.00(1H,dd,J＝8.8,2.8Hz),8.50(1H,d,J＝2.0Hz),8.59(1H,d,J＝2.8Hz),8.70(1H,d,J＝2.4Hz),8.77(1H,d,J＝2.0Hz),9.48(1H,br s),10.35(1H,br s),11.39(1H,br s)。

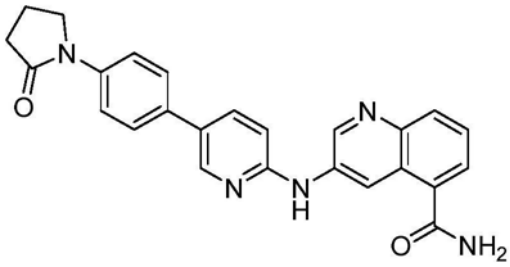
[1929] 实施例144:N-(5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺

[1930] 

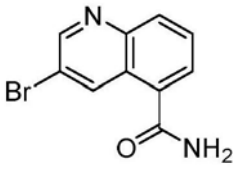
[1931] 向4-(6-((5-氨基吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(80mg,0.24mmol)于吡啶(2mL)中的混合物添加1H-苯并[d]咪唑-4-甲酸(58mg,0.36mmol)和EDC·HCl(92mg,0.48mmol),将反应混合物在50℃下搅拌2小时以得到褐色混悬液。LCMS(Rt＝0.660分钟;MS计算值:477.2;MS实测值:478.1[M+H]$^+$)。在减压下浓缩混合物以得到残余物。将残余物通过用MeOH(5mL)洗涤进行纯化以得到粗产物。然后通过制备型HPLC(0.225% FA作为添加剂)进一步纯化以得到呈白色固体状的N-(5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺(7.9mg,产率:7%)。LCMS(Agilent LCMS 1200-6140A,流动相:在0.6分钟内99%[水+0.1%FA]和1%[MeCN+0.1%

FA]至95%[水+0.1%FA]和5%[MeCN+0.1%FA]，然后改变为100%[MeCN+0.1%FA]，在此条件下持续3.4分钟，最后返回至99%[水+0.1%FA]和1%[MeCN+0.1%FA]且在此条件下持续0.5分钟。)纯度是97.48%，Rt＝2.126分钟；MS计算值：477.2，MS实测值：478.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δ2.91-3.05(6H，m)，7.04(1H，d，J＝8.8Hz)，7.45-7.53(3H，m)，7.76(2H，d，J＝8.4Hz)，7.85-7.94(1H，m)，8.00-8.07(2H，m)，8.61-8.72(3H，m)，8.74-8.80(1H，m)，8.83-8.92(1H，m)，9.75(1H，br s)。

[1932] 实施例145：3-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)喹啉-5-甲酰胺

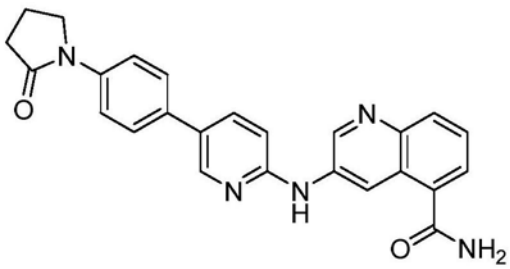
[1933] 

[1934] 步骤1：3-溴喹啉-5-甲酰胺的制备

[1935] 

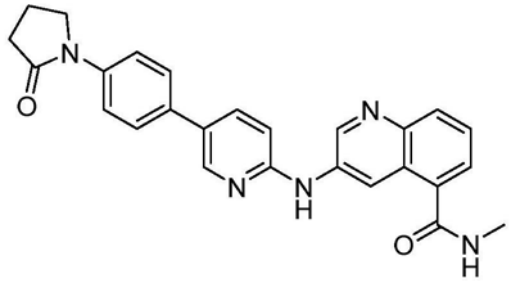
[1936] 在N_2气氛下向3-溴喹啉-5-甲酸(50mg，0.20mmol)和NH_4Cl(21mg，0.40mmol)于吡啶(1mL)中的溶液添加EDCI(114mg，0.595mmol)。将混合物在N_2气氛下在18℃-20℃下搅拌16小时。形成白色混悬液。LCMS(Rt＝0.630分钟；MS计算值：250.0；MS实测值：250.8[M+H]$^+$)。在减压下浓缩混合物。将残余物倾入水(10mL)中并用DCM(10mL x 3)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥，过滤并在真空中浓缩以得到呈白色固体状的3-溴喹啉-5-甲酰胺(60mg，粗)。LCMS是40%(Rt＝0.629分钟；MS计算值：250.0；MS实测值：250.8[M+H]$^+$)。

[1937] 步骤2：3-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)喹啉-5-甲酰胺的制备

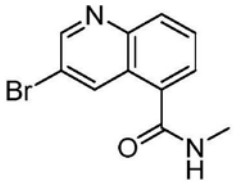
[1938] 

[1939] 将1-(4-(6-氨基吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮(50mg，0.20mmol)、3-溴喹啉-5-甲酰胺(50mg，粗)、$Pd_2(dba)_3$(9mg，0.010mmol)、Brettphos(11mg，0.020mmol)和Cs_2CO_3(193mg，0.592mmol)于二噁烷(3mL)中的混合物在100℃下搅拌16小时。

[1940] 实施例146：N-甲基-3-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)喹啉-5-甲酰胺

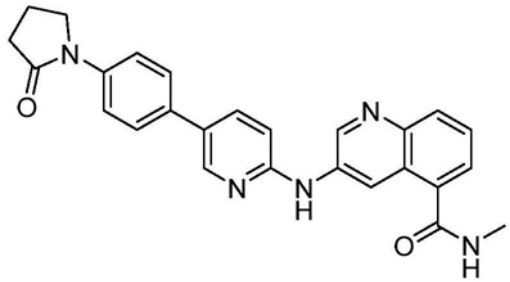
[1941] 

[1942] 步骤1:3-溴-N-甲基喹啉-5-甲酰胺的制备

[1943] 

[1944] 在N_2气氛下向3-溴喹啉-5-甲酸(50mg,0.20mmol)和MeNH2.HCl(12mg,0.40mmol)于吡啶(1mL)中的溶液添加EDCI(114mg,0.595mmol)。将混合物在N_2气氛下在18℃-20℃下搅拌16小时。形成白色混悬液。LCMS(Rt=0.683分钟;MS计算值:264.0;MS实测值:264.6[M+H]$^+$)。在减压下浓缩混合物。将残余物倾入水(10mL)中并用DCM(10mL x 3)萃取。将合并的有机层用水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩以得到呈白色固体状的3-溴-N-甲基喹啉-5-甲酰胺(55mg,粗)。LCMS是21%(Rt=0.788分钟;MS计算值:264.0;MS实测值:265.7[M+H]$^+$)。

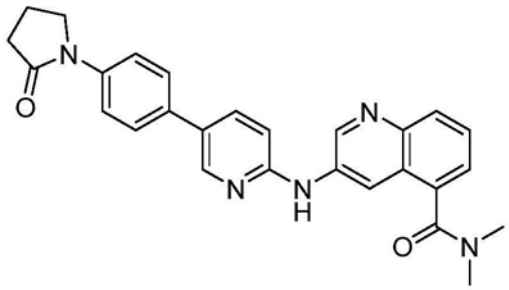
[1945] 步骤2:N-甲基-3-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)喹啉-5-甲酰胺的制备

[1946] 

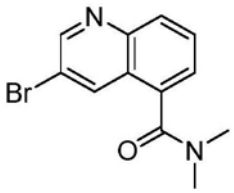
[1947] 将1-(4-(6-氨基吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮(50mg,0.20mmol)、3-溴-N-甲基喹啉-5-甲酰胺(52mg,粗)、$Pd_2(dba)_3$(9mg,0.01mmol)、Brettphos(11mg,0.02mmol)和Cs_2CO_3(193mg,0.592mmol)于二噁烷(3mL)中的混合物在100℃下搅拌16小时。形成黑色混悬液。LCMS(Rt=0.685分钟;MS计算值:437.2;MS实测值:438.0[M+H]$^+$)。将混合物过滤并浓缩以得到橙色胶状物。将残余物通过制备型HPLC(0.05%HCl作为添加剂)纯化并冻干以得到呈黄色固体状的N-甲基-3-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)喹啉-5-甲酰胺(4.6mg,2个步骤的产率:5%)。LCMS(Shimadzu LCMS2010,流动相:在1.35分钟内90%[水+0.04%TFA]和10%[MeCN+0.02%TFA]至20%[水+0.04%TFA]和80%[MeCN+0.02%TFA],然后在此条件下持续0.9分钟,最后改变为90%[水+0.04%TFA]和10%[MeCN+0.02%TFA]且在此条件下持续0.75分钟。)纯度是98.83%,Rt=1.244分钟;MS计算值:437.2;MS实测值:438.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.09(2H,t,J=7.2Hz),2.50-2.56(2H,m,与DMSO信号重叠),2.89(3H,d,J=4.4Hz),3.88(2H,t,J=6.8Hz),7.09(1H,d,J=8.4Hz),

7.65-7.85(6H,m),8.06(1H,d,J＝2.0Hz),8.15(1H,d,J＝8.4Hz),8.59(1H,s),8.67(1H,d,J＝4.8Hz),9.20(1H,s),9.60(1H,s),10.22(1H,br s)。

[1948] 实施例147:N,N-二甲基-3-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)喹啉-5-甲酰胺

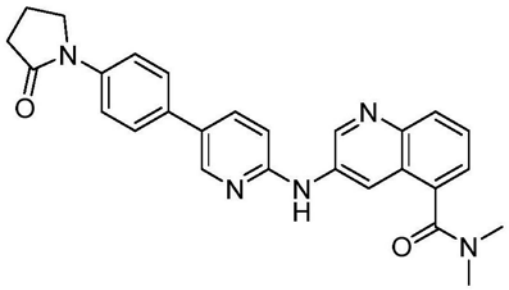
[1949] 

[1950] 步骤1:3-溴-N,N-二甲基喹啉-5-甲酰胺的制备

[1951] 

[1952] 向3-溴喹啉-5-甲酸(50mg,0.20mmol)于吡啶(2mL)中的混合物添加EDCI(76mg,0.40mmol)和N-甲基甲胺(65mg,0.79mmol,HCl盐)。将反应混合物在50℃下搅拌2小时以得到褐色混悬液。LCMS(Rt＝0.661分钟;MS计算值:278.0;MS实测值:278.8[M+H]$^+$)。在减压下浓缩混合物以得到残余物。添加20mL水。用EtOAc(15mL x2)萃取混合物。将合并的萃取物用盐水(20mL x2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩以得到呈黄色固体状的3-溴-N,N-二甲基喹啉-5-甲酰胺(48mg,产率:86%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ2.79(3H,s),3.13(3H,s),7.64(1H,dd,J＝7.6,1.6Hz),7.82-7.88(1H,m),8.11(1H,dt,J＝8.4,0.8Hz),8.36(1H,dd,J＝2.4,0.8Hz),9.03(1H,d,J＝2.4Hz)。

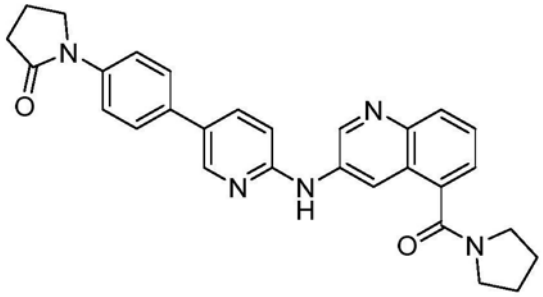
[1953] 步骤2:N,N-二甲基-3-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)喹啉-5-甲酰胺的制备

[1954] 

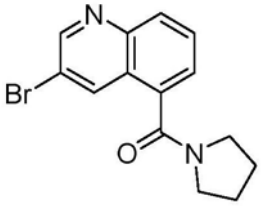
[1955] 将$Pd_2(dba)_3$(16mg,0.020mmol)和Brettphos(9mg,0.02mmol)于二噁烷(3mL)中的混合物在50℃下在N_2气氛下搅拌10分钟。然后添加至1-(4-(6-氨基吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮(50mg,0.20mmol)、3-溴-N,N-二甲基喹啉-5-甲酰胺(48mg,0.17mmol)和Cs_2CO_3(112mg,0.344mmol)于二噁烷(5mL)中的混合物中。将反应混合物在100℃下在N_2气氛下搅拌16小时以得到褐色混悬液。LCMS(Rt＝0.689分钟;MS计算值:451.2;MS实测值:452.1[M+H]$^+$)。过滤混合物。用DCM(5mL x2)洗涤滤饼。在减压下浓缩滤液以得到残余物。将残余物通过制备型HPLC(0.05%NH_3·H_2O作为添加剂)纯化进行纯化以得到40mg的产物。但它含有n-

BuOH(通过HNMR确认)。通过制备型HPLC(正相,[己烷-IPA])进一步纯化不纯产物并冻干以得到呈黄色固体状的N,N-二甲基-3-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)喹啉-5-甲酰胺(20.7mg,产率:27%)。LCMS(Shimadzu LCMS 2010,流动相:在1.35分钟内90%[水+0.04%TFA]和10%[MeCN+0.02%TFA]至20%[水+0.04%TFA]和80%[MeCN+0.02%TFA],然后在此条件下持续0.9分钟,最后改变为90%[水+0.04%TFA]和10%[MeCN+0.02%TFA]且在此条件下持续0.75分钟。)纯度是99.88%,Rt＝1.591分钟;MS计算值:451.2;MS实测值:452.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.01-2.16(2H,m),2.50-2.56(2H,m,与DMSO信号重叠),2.80(3H,s),3.19(3H,s),3.87(2H,t,J＝7.2Hz),7.03(1H,d,J＝8.8Hz),7.46(1H,d,J＝7.2Hz),7.56(1H,t,J＝7.2Hz),7.65-7.80(4H,m),7.95(1H,d,J＝8.4Hz),8.00(1H,dd,J＝8.8,2.8Hz),8.57(1H,d,J＝2.4Hz),8.75(1H,d,J＝2.0Hz),9.12(1H,d,J＝2.4Hz),9.83(1H,br s)。

[1956] 实施例148:1-(4-(6-((5-(吡咯烷-1-羰基)喹啉-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮

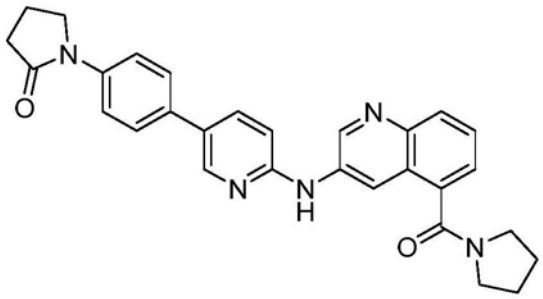
[1957] 

[1958] 步骤1:(3-溴喹啉-5-基)(吡咯烷-1-基)甲酮的制备

[1959] 

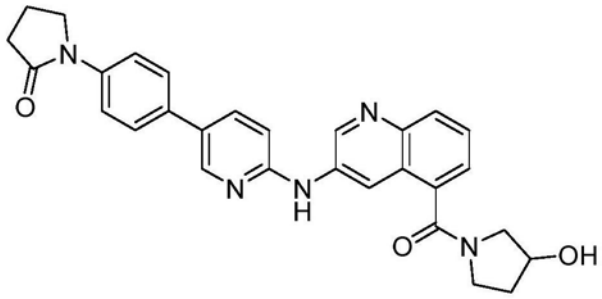
[1960] 将3-溴喹啉-5-甲酸(50mg,0.20mmol)于$SOCl_2$(1.64g,13.8mmol)中的混合物在80℃下搅拌1小时。将混合物浓缩并溶解于DCM(3mL)中。向上述溶液添加吡咯烷(28mg,0.40mmol)和TEA(60mg,0.60mmol)。将混合物在25℃下搅拌1小时。形成白色混悬液。LCMS(Rt＝0.759分钟;MS计算值:304.0;MS实测值:304.7[M+H]$^+$)。在减压下浓缩混合物。将残余物倾入水(10mL)中并用DCM(10mL x3)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩以得到呈白色固体状的(3-溴喹啉-5-基)(吡咯烷-1-基)甲酮(50mg,粗)。

[1961] 步骤2:1-(4-(6-((5-(吡咯烷-1-羰基)喹啉-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮的制备

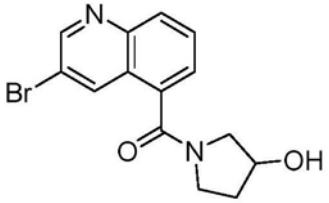
[1962] 

[1963] 将1-(4-(6-氨基吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮(50mg,0.20mmol)、(3-溴喹啉-5-基)(吡咯烷-1-基)甲酮(60mg,0.20mmol)、$Pd_2(dba)_3$(9mg,0.01mmol)、Brettphos(11mg,0.020mmol)和Cs_2CO_3(193mg,0.592mmol)于二噁烷(3mL)中的混合物在100℃下搅拌16小时。形成黑色混悬液。LCMS(Rt＝0.741分钟;MS计算值:477.2;MS实测值:478.0[M+H]$^+$)。将混合物过滤并浓缩以得到橙色胶状物。将残余物通过制备型HPLC(0.05%HCl作为添加剂)纯化并冻干以得到呈黄色固体状的1-(4-(6-((5-(吡咯烷-1-羰基)喹啉-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮(5.8mg,2个步骤的产率:6%)。LCMS(Shimadzu LCMS 2010,流动相:在1.35分钟内90%[水+0.04%TFA]和10%[MeCN+0.02%TFA]至20%[水+0.04%TFA]和80%[MeCN+0.02%TFA],然后在此条件下持续0.9分钟,最后改变为90%[水+0.04%TFA]和10%[MeCN+0.02%TFA]且在此条件下持续0.75分钟。)纯度是98.49%,Rt＝1.347分钟;MS计算值:477.2;MS实测值:478.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.74-1.89(2H,m),1.89-2.04(2H,m),2.04-2.17(2H,m),2.50-2.56(2H,m,与DMSO信号重叠),3.14(2H,t,J＝6.8Hz),3.68(2H,t,J＝6.8Hz),3.88(2H,t,J＝7.2Hz),7.07(1H,d,J＝8.4Hz),7.55-7.61(1H,m),7.61-7.69(1H,m),7.69-7.80(4H,m),7.95-8.09(2H,m),8.54(1H,d,J＝2.4Hz),8.90(1H,d,J＝2.4Hz),9.28(1H,d,J＝2.0Hz),10.07(1H,br s)。

[1964] 实施例149:1-(4-(6-((5-(3-羟基吡咯烷-1-羰基)喹啉-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮

[1965] 

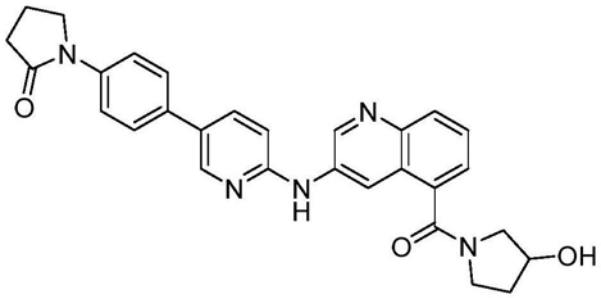
[1966] 步骤1:(3-溴喹啉-5-基)(3-羟基吡咯烷-1-基)甲酮的制备

[1967] 

[1968] 将3-溴喹啉-5-甲酸(50mg,0.20mmol)于$SOCl_2$(1.64g,13.8mmol)中的混合物在80℃下搅拌1小时。将混合物浓缩并溶解于DCM(3mL)中。向所述溶液添加吡咯烷-3-醇(35mg,0.40mmol)和TEA(60mg,0.60mmol)。将混合物在25℃下搅拌1小时。形成白色混悬液。LCMS

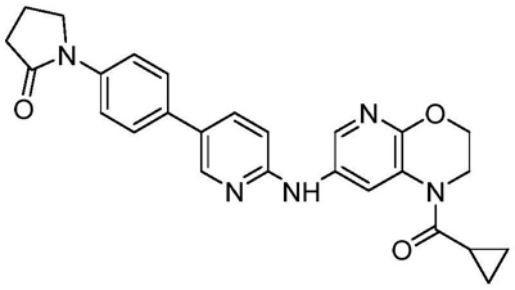
(Rt＝0.792分钟;MS计算值:320.0;MS实测值:322.9[M+H]$^+$)。在减压下浓缩混合物。将残余物倾入水(10mL)中并用DCM(10mL x3)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩以得到呈白色固体状的(3-溴喹啉-5-基)(3-羟基吡咯烷-1-基)甲酮(50mg,粗)。LCMS是99%(Rt＝0.658分钟;MS计算值:320.0;MS实测值:320.7[M+H]$^+$)。

[1969] 步骤2:1-(4-(6-((5-(3-羟基吡咯烷-1-羰基)喹啉-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮的制备

[1970] 

[1971] 将1-(4-(6-氨基吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮(50mg,0.20mmol)、(3-溴喹啉-5-基)(3-羟基吡咯烷-1-基)甲酮(63mg,0.20mmol)、$Pd_2(dba)_3$(9mg,0.01mmol)、Brettphos(11mg,0.02mmol)和Cs_2CO_3(193mg,0.592mmol)于二噁烷(3mL)中的混合物在100℃下搅拌16小时。形成黑色混悬液。LCMS(Rt＝1.203分钟;MS计算值:493.2;MS实测值:494.2[M+H]$^+$)。将混合物过滤并浓缩以得到橙色胶状物。将残余物通过制备型HPLC(0.05%HCl作为添加剂)纯化并冻干以得到呈黄色固体状的1-(4-(6-((5-(3-羟基吡咯烷-1-羰基)喹啉-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮(21.3mg,2个步骤的产率:22%)。LCMS(Shimadzu LCMS 2010,流动相:在1.35分钟内90%[水+0.04%TFA]和10%[MeCN+0.02%TFA]至20%[水+0.04%TFA]和80%[MeCN+0.02%TFA],然后在此条件下持续0.9分钟,最后改变为90%[水+0.04%TFA]和10%[MeCN+0.02%TFA]且在此条件下持续0.75分钟。)纯度是98.43%,Rt＝1.210分钟;MS计算值:493.2;MS实测值:494.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.70-2.15(4H,m),2.50-2.56(2H,m,与DMSO信号重叠),2.91-3.25(1H,m),3.30-3.45(1H,m),3.52-3.80(2H,m),3.82-3.92(2H,m),3.30-4.50(1H,m,与H_2O信号重叠),7.06-7.16(1H,m),7.65-7.84(6H,m),8.04-8.11(1H,m),8.15-8.25(1H,m),8.58(0.5H,d,J＝2.4Hz),8.63(0.5H,d,J＝2.0Hz),8.98(0.5H,d,J＝2.0Hz),9.07(0.5H,s),9.55(0.5H,d,J＝2.0Hz),9.64(0.5H,d,J＝2.0Hz),10.57(1H,br s)。

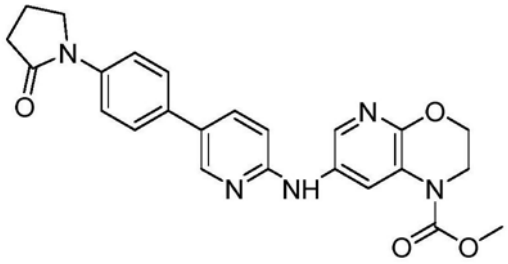
[1972] 实施例150:1-(4-(6-((1-(环丙烷羰基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)氨基)吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮

[1973] 

[1974] 将$Pd_2(dba)_3$(36mg,0.039mmol)和Brettphos(42mg,0.079mmol)于1,4-二噁烷(1mL)中的混合物在50℃下搅拌10分钟。添加1-(4-(6-氨基吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮

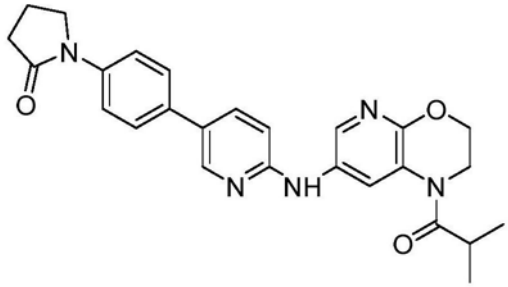
(100mg,0.395mmol)、二噁烷(5mL)中的(7-溴-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-基)(环丙基)甲酮(112mg,0.395mmol)和Cs_2CO_3(386mg,1.18mmol),并将所得混合物在100℃下搅拌18小时。形成深褐色混合物。LCMS显示所需产物的纯度(Rt=0.555分钟;MS计算值:455.2;MS实测值:456.1$[M+H]^+$)。将反应混合物用DCM(10mL)稀释,过滤并浓缩。将残余物通过制备型HPLC(0.05%$NH_3 \cdot H_2O$作为添加剂)纯化并冻干以得到呈白色固体状的1-(4-(6-((1-(环丙烷羰基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)氨基)吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮(24.0mg,产率:13%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ0.92-1.00(4H,m),2.03-2.12(2H,m),2.17-2.26(1H,m),2.55(2H,与DMSO重叠),3.86(2H,t,J=6.8Hz),3.94-4.03(2H,m),4.36(2H,t,J=4.0Hz),6.86(1H,d,J=8.4Hz),7.64(2H,d,J=8.0Hz),7.72(2H,d,J=8.4Hz),7.89(1H,d,J=8.4Hz),8.21(1H,br s),8.43(1H,s),8.65(1H,s),9.21(1H,s)。

[1975] 实施例151:7-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-甲酸甲酯

[1976] 

[1977] 将$Pd_2(dba)_3$(36mg,0.039mmol)和Brettphos(42mg,0.079mmol)于1,4-二噁烷(1mL)中的混合物在50℃下搅拌10分钟。添加1-(4-(6-氨基吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮(100mg,0.395mmol)、二噁烷(5mL)中的7-溴-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-甲酸甲酯(108mg,0.395mmol)和Cs_2CO_3(386mg,1.18mmol),并将所得混合物在100℃下搅拌18小时。形成深褐色混合物。LCMS显示所需产物的纯度(Rt=0.549分钟;MS计算值:445.2;MS实测值:446.0$[M+H]^+$)。将反应混合物用DCM(10mL)稀释,过滤并浓缩。将残余物通过制备型HPLC(正相,己烷-EtOH)纯化并用EtOAc(1mL)研磨以得到呈白色固体状的7-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-甲酸甲酯(15.7mg,产率:9%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.03-2.12(2H,m),2.55(2H,与DMSO重叠),3.78(3H,s),3.83-3.89(4H,m),4.30(2H,t,J=4.4Hz),6.87(1H,d,J=9.2Hz),7.65(2H,d,J=8.8Hz),7.73(2H,d,J=8.8Hz),7.89(1H,dd,J=8.4,2.4Hz),8.29(1H,d,J=2.0Hz),8.46(1H,d,J=2.4Hz),8.66(1H,br s),9.15(1H,s)。

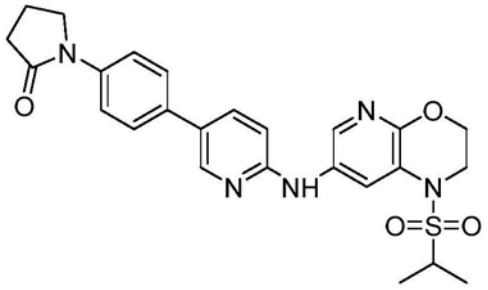
[1978] 实施例152:1-(4-(6-((1-异丁酰基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)氨基)吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮

[1979] 

[1980] 将$Pd_2(dba)_3$(36mg,0.039mmol)和Brettphos(42mg,0.079mmol)于1,4-二噁烷

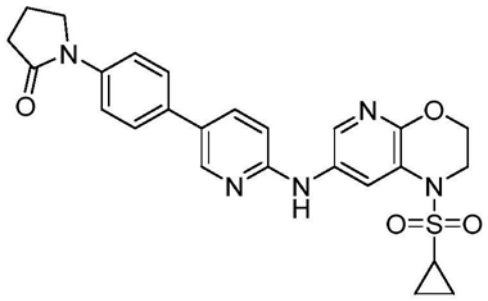
(1mL)中的混合物在50℃下搅拌10分钟。添加1-(4-(6-氨基吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮(100mg,0.395mmol)、二噁烷(4mL)中的1-(7-溴-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-基)-2-甲基丙-1-酮(112mg,0.395mmol)和Cs_2CO_3(386mg,1.18mmol),并将所得混合物在100℃下搅拌18小时。形成深褐色混合物。LCMS显示所需产物的纯度(Rt=0.569分钟;MS计算值:457.2;MS实测值:458.1$[M+H]^+$)。将反应混合物用DCM(10mL)稀释,过滤并浓缩。将残余物通过制备型HPLC(0.225%FA作为添加剂)纯化以得到呈黄色固体状的1-(4-(6-((1-异丁酰基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)氨基)吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮(25.6mg,产率:14%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.12(6H,d,J=6.4Hz),2.02-2.12(2H,m),2.52(2H,与DMSO重叠),3.16-3.26(1H,m),3.86(2H,t,J=6.8Hz),3.92(2H,t,J=4.4Hz),4.35(2H,t,J=4.0Hz),6.86(1H,d,J=8.8Hz),7.65(2H,d,J=8.8Hz),7.72(2H,d,J=8.8Hz),7.89(1H,dd,J=8.4,2.4Hz),8.30(1H,br s),8.44(1H,d,J=2.4Hz),8.58(1H,s),9.18(1H,s)。

[1981] 实施例153:1-(4-(6-((1-(异丙基磺酰基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)氨基)吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮

[1982] 

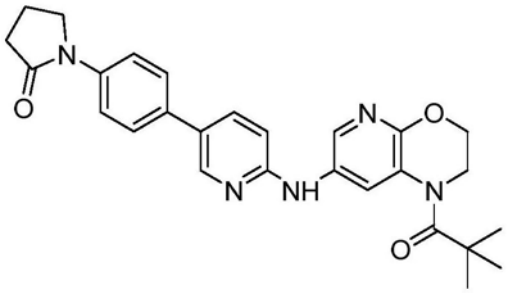
[1983] 将$Pd_2(dba)_3$(30mg,0.034mmol)和Brettphos(36mg,0.067mmol)于1,4-二噁烷(1mL)中的混合物在50℃下搅拌10分钟。添加1-(4-(6-氨基吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮(85mg,0.34mmol)、二噁烷(4mL)中的7-溴-1-(异丙基磺酰基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪(108mg,0.336mmol)和Cs_2CO_3(328mg,1.01mmol),并将所得混合物在100℃下搅拌16小时。形成深褐色混合物。LCMS显示所需产物的纯度(Rt=0.588分钟;MS计算值:493.1;MS实测值:494.0$[M+H]^+$)。将反应混合物用DCM(10mL)稀释,过滤并浓缩。将残余物通过制备型HPLC(0.05%$NH_3 \cdot H_2O$作为添加剂)纯化以得到呈白色固体状的1-(4-(6-((1-(异丙基磺酰基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)氨基)吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮(33.3mg,产率:20%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.33(6H,d,J=6.8Hz),2.03-2.11(2H,m),2.52(2H,与DMSO重叠),3.70-3.78(1H,m),3.81(2H,t,J=4.0Hz),3.85(2H,t,J=6.8Hz),4.34(2H,t,J=4.0Hz),6.86(1H,d,J=8.4Hz),7.65(2H,d,J=8.8Hz),7.72(2H,d,J=8.8Hz),7.90(1H,dd,J=8.8,2.4Hz),8.30(1H,d,J=2.0Hz),8.35(1H,d,J=2.0Hz),8.43(1H,d,J=2.4Hz),9.23(1H,s)。

[1984] 实施例154:1-(4-(6-((1-(环丙基磺酰基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)氨基)吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮

[1985] 

[1986] 将$Pd_2(dba)_3$(54mg,0.059mmol)和Brettphos(64mg,0.118mmol)于1,4-二噁烷(1mL)中的混合物在50℃下搅拌10分钟。添加1-(4-(6-氨基吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮(150mg,0.592mmol)、二噁烷(9mL)中的7-溴-1-(环丙基磺酰基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪(284mg,0.888mmol)和Cs_2CO_3(579mg,1.01mmol),并将所得混合物在100℃下搅拌18小时。形成深褐色混合物。LCMS显示所需产物的纯度(Rt=0.575分钟;MS计算值:491.2;MS实测值:492.1$[M+H]^+$)。将反应混合物用DCM(10mL)稀释,过滤并浓缩。将残余物通过制备型HPLC(0.225%FA作为添加剂)纯化以得到呈白色固体状的1-(4-(6-((1-(环丙基磺酰基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)氨基)吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮(5.0mg,产率:2%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.02-1.11(4H,m),2.03-2.13(2H,m),2.56(2H,与DMSO重叠),2.85-2.94(1H,m),3.81-3.92(4H,m),4.39(2H,t,J=4.0Hz),6.86(1H,d,J=8.8Hz),7.65(2H,d,J=8.8Hz),7.72(2H,d,J=9.2Hz),7.90(1H,dd,J=9.2,2.4Hz),8.38(1H,s),8.41(1H,d,J=2.4Hz),8.45(1H,d,J=1.6Hz),9.25(1H,s)。

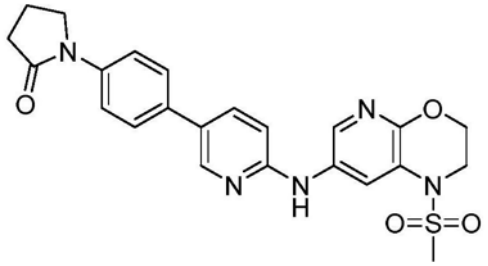
[1987] 实施例155:1-(4-(6-((1-新戊酰基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)氨基)吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮

[1988] 

[1989] 将$Pd_2(dba)_3$(18mg,0.020mmol)和Brettphos(21mg,0.039mmol)于1,4-二噁烷(1mL)中的混合物在50℃下搅拌10分钟。添加1-(4-(6-氨基吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮(100mg,0.395mmol)、二噁烷(4mL)中的1-(7-溴-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-基)-2,2-二甲基丙-1-酮(118mg,0.395mmol)和Cs_2CO_3(257mg,0.790mmol),并将所得混合物在100℃下搅拌12小时。形成深褐色混合物。LCMS显示所需产物的纯度(Rt=0.599分钟;MS计算值:471.2;MS实测值:472.0$[M+H]^+$)。将反应混合物用DCM(10mL)稀释,过滤并浓缩。将残余物通过Combi Flash(DCM)纯化并用EtOAc(2mL)研磨以得到呈白色固体状的1-(4-(6-((1-新戊酰基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)氨基)吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮(14.8mg,产率:8%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.32(9H,s),2.03-2.13(2H,m),2.56(2H,与DMSO重叠),3.86(2H,t,J=6.8Hz),4.02(2H,t,J=4.8Hz),4.36(2H,t,J=4.8Hz),6.84(1H,d,J=8.8Hz),7.65(2H,d,J=8.8Hz),7.72(2H,d,J=8.8Hz),7.88(1H,dd,J=8.4,2.4Hz),8.28(1H,d,J=2.4Hz),8.43(1H,d,J=2.8Hz),8.45(1H,d,J=2.4Hz),

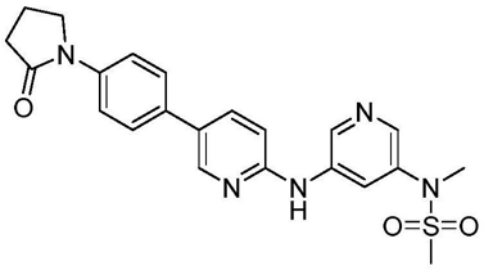
9.10(1H,s)。

[1990] 实施例156:1-(4-(6-((1-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)氨基)吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮

[1991] 

[1992] 将$Pd_2(dba)_3$(36mg,0.039mmol)和Brettphos(42mg,0.080mmol)于1,4-二噁烷(1mL)中的混合物在50℃下搅拌10分钟。添加1-(4-(6-氨基吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮(100mg,0.395mmol)、二噁烷(4mL)中的7-溴-1-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪(115mg,0.395mmol)和Cs_2CO_3(386mg,1.18mmol),并将所得混合物在100℃下搅拌12小时。形成深褐色混合物。LCMS显示所需产物的纯度(Rt=0.553分钟;MS计算值:465.1;MS实测值:465.9$[M+H]^+$)。将反应混合物用DCM(10mL)稀释,过滤并浓缩。将残余物通过制备型HPLC(0.05%$NH_3 \cdot H_2O$作为添加剂)纯化以得到白色固体(13.7mg,产率:7%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.03-2.15(2H,m),2.56(2H,与DMSO重叠),3.22(3H,s),3.83(2H,t,J=4.4Hz),3.87(2H,t,J=6.4Hz),4.37(2H,t,J=4.0Hz),6.87(1H,d,J=9.2Hz),7.66(2H,d,J=8.8Hz),7.74(2H,d,J=8.8Hz),7.91(1H,dd,J=8.8,2.8Hz),8.37(1H,d,J=2.4Hz),8.40(1H,d,J=2.4Hz),8.47(1H,d,J=2.0Hz),9.24(1H,s)。

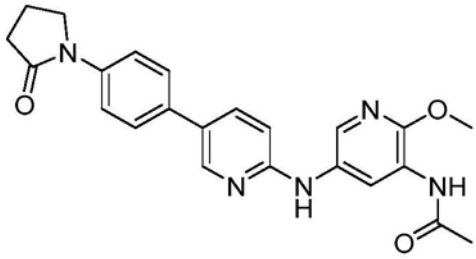
[1993] 实施例157:N-甲基-N-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲磺酰胺

[1994] 

[1995] 将$Pd_2(dba)_3$(18mg,0.020mmol)和Brettphos(21mg,0.039mmol)于1,4-二噁烷(1mL)中的混合物在50℃下搅拌10分钟。添加1-(4-(6-氨基吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮(100mg,0.395mmol)、二噁烷(5mL)中的N-(5-溴吡啶-3-基)-N-甲基甲磺酰胺(105mg,0.395mmol)和Cs_2CO_3(257mg,0.790mmol),并将所得混合物在100℃下搅拌12小时。形成深褐色混合物。LCMS显示所需产物的纯度(Rt=0.574分钟;MS计算值:437.1;MS实测值:437.9$[M+H]^+$)。将反应混合物用DCM(10mL)稀释,过滤并浓缩。将残余物通过制备型HPLC(0.05%$NH_3 \cdot H_2O$作为添加剂)纯化以得到呈白色固体状的N-甲基-N-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲磺酰胺(15.0mg,产率:9%)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ2.15-2.25(2H,m),2.65(2H,t,J=8.0Hz),2.94(3H,s),3.41(3H,s),3.92(2H,t,J=6.8Hz),6.63(1H,s),6.88(1H,d,J=8.4Hz),7.55(2H,d,J=8.8Hz),7.71(2H,d,J=8.8Hz),7.79(1H,dd,J=8.8,2.8Hz),8.24-8.27(2H,m),8.49(1H,d,J=2.0Hz),8.56(1H,

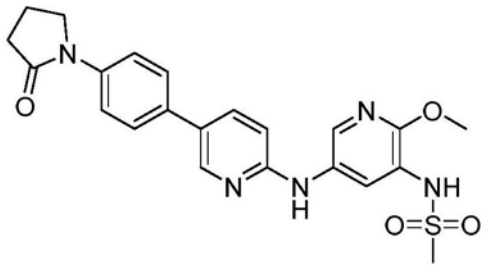
d,J＝2.4Hz)。

[1996] 实施例158:N-(2-甲氧基-5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)乙酰胺

[1997] 

[1998] 将$Pd_2(dba)_3$(29mg,0.032mmol)和Brettphos(34mg,0.063mmol)于1,4-二噁烷(1mL)中的混合物在50℃下搅拌10分钟。添加1-(4-(6-氨基吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮(80mg,0.316mmol)、二噁烷(4mL)中的N-(5-溴-2-甲氧基吡啶-3-基)乙酰胺(77mg,0.316mmol)和Cs_2CO_3(309mg,0.947mmol),并将所得混合物在100℃下搅拌12小时。形成深褐色混合物。LCMS显示所需产物的纯度(Rt＝0.543分钟;MS计算值:417.1;MS实测值:418.0[M+H]$^+$)。将反应混合物用DCM(10mL)稀释,过滤并浓缩。将残余物通过制备型HPLC(0.225%FA作为添加剂)纯化以得到呈白色固体状的N-(2-甲氧基-5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)乙酰胺(26.2mg,产率:20%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.03-2.10(2H,m),2.12(3H,s),2.56(2H,与DMSO重叠),3.86(2H,t,J＝6.8Hz),3.90(3H,s),6.85(1H,d,J＝8.8Hz),7.64(2H,d,J＝8.8Hz),7.72(2H,d,J＝8.8Hz),7.87(1H,dd,J＝8.8,2.4Hz),8.38(1H,d,J＝2.4Hz),8.44(1H,d,J＝2.4Hz),8.57(1H,d,J＝2.4Hz),9.08(1H,s),9.33(1H,s)。

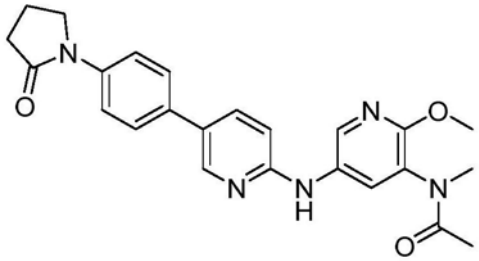
[1999] 实施例159:N-(2-甲氧基-5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲磺酰胺

[2000] 

[2001] 将$Pd_2(dba)_3$(36mg,0.039mmol)和Brettphos(42mg,0.079mmol)于1,4-二噁烷(1mL)中的混合物在50℃下搅拌10分钟。添加1-(4-(6-氨基吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮(100mg,0.395mmol)、二噁烷(4mL)中的N-(5-溴-2-甲氧基吡啶-3-基)甲磺酰胺(111mg,0.395mmol)和Cs_2CO_3(386mg,1.18mmol),并将所得混合物在100℃下搅拌12小时。形成深褐色混合物。LCMS显示所需产物的纯度(Rt＝0.537分钟;MS计算值:453.1;MS实测值:454.1[M+H]$^+$)。将反应混合物用DCM(10mL)稀释,过滤并浓缩。将残余物通过制备型HPLC(0.225%FA作为添加剂)纯化并研磨(1mL)以得到呈白色固体状的N-(2-甲氧基-5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲磺酰胺(19.1mg,产率:11%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.03-2.10(2H,m),2.56(2H,与DMSO重叠),3.04(3H,s),3.86(2H,t,J＝6.8Hz),3.88(3H,s),6.86(1H,d,J＝8.8Hz),7.65(2H,d,J＝8.8Hz),7.73(2H,d,J＝

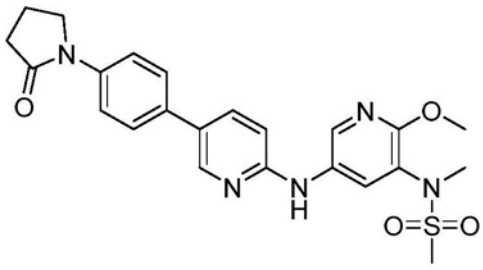
8.8Hz),7.89(1H,dd,J＝8.8,2.4Hz),8.01(1H,d,J＝2.4Hz),8.40(1H,d,J＝2.4Hz),8.46(1H,d,J＝2.0Hz),9.17(1H,s),9.19(1H,s)。

[2002] 实施例160:N-(2-甲氧基-5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)-N-甲基乙酰胺

[2003] 

[2004] 将$Pd_2(dba)_3$(36mg,0.039mmol)和Brettphos(42mg,0.079mmol)于1,4-二噁烷(1mL)中的混合物在50℃下搅拌10分钟。添加1-(4-(6-氨基吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮(100mg,0.395mmol)、二噁烷(4mL)中的N-(5-溴-2-甲氧基吡啶-3-基)-N-甲基乙酰胺(102mg,0.395mmol)和Cs_2CO_3(386mg,1.18mmol),并将所得混合物在100℃下搅拌12小时。形成深褐色混合物。LCMS显示所需产物的纯度(Rt＝0.553分钟;MS计算值:431.2;MS实测值:432.0$[M+H]^+$)。将反应混合物用DCM(10mL)稀释,过滤并浓缩。将残余物通过制备型HPLC(0.225%FA作为添加剂)纯化以得到呈白色固体状的N-(2-甲氧基-5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)-N-甲基乙酰胺(17.4mg,产率:10%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.75(3H,s),2.04-2.12(2H,m),2.44(2H,与DMSO重叠),3.06(3H,s),3.86(2H,t,J＝6.8Hz),3.89(3H,s),6.88(1H,d,J＝8.4Hz),7.66(2H,d,J＝8.4Hz),7.73(2H,d,J＝8.8Hz),7.92(1H,dd,J＝8.0,1.2Hz),8.21(1H,s),8.42(1H,s),8.49(1H,s),9.27(1H,s)。

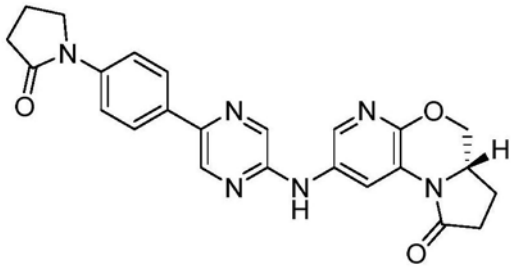
[2005] 实施例161:N-(2-甲氧基-5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)-N-甲基甲磺酰胺

[2006] 

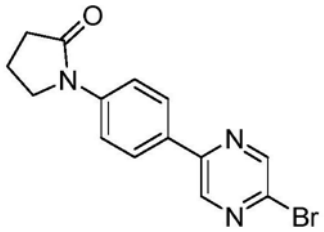
[2007] 将$Pd_2(dba)_3$(29mg,0.032mmol)和Brettphos(34mg,0.063mmol)于1,4-二噁烷(1mL)中的混合物在50℃下搅拌10分钟。添加1-(4-(6-氨基吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮(80mg,0.316mmol)、二噁烷(5mL)中的N-(5-溴-2-甲氧基吡啶-3-基)-N-甲基甲磺酰胺(93mg,0.316mmol)和Cs_2CO_3(309mg,0.947mmol),并将所得混合物在100℃下搅拌12小时。形成深褐色混合物。LCMS显示所需产物的纯度(Rt＝0.573分钟;MS计算值:467.1;MS实测值:468.0$[M+H]^+$)。将反应混合物用DCM(10mL)稀释,过滤并浓缩。将残余物通过制备型HPLC(0.225%FA作为添加剂)纯化以得到呈黄色固体状的N-(2-甲氧基-5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)-N-甲基甲磺酰胺(20.3mg,产率:14%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.03-2.10(2H,m),2.56(2H,与DMSO重叠),3.05(3H,s),3.17(3H,

s),3.86(2H,t,J＝7.2Hz),3.91(3H,s),6.86(1H,d,J＝8.4Hz),7.66(2H,d,J＝8.8Hz),7.73(2H,d,J＝9.2Hz),7.91(1H,dd,J＝8.8,2.4Hz),8.16(1H,d,J＝2.8Hz),8.47(1H,d,J＝2.4Hz),8.50(1H,d,J＝2.4Hz),9.24(1H,s)。

[2008] 实施例162:(S)-2-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡嗪-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮

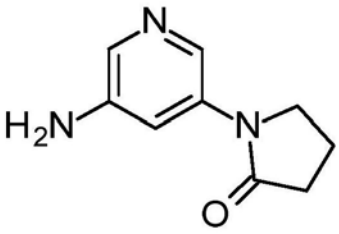
[2009] 

[2010] 步骤1:1-(4-(5-溴吡嗪-2-基)苯基)吡咯烷-2-酮的制备

[2011] 

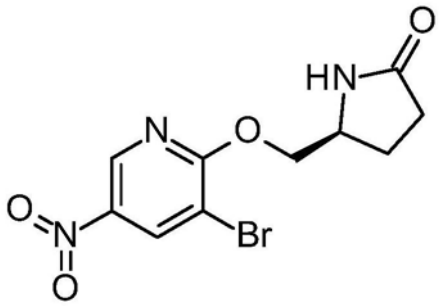
[2012] 将1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)吡咯烷-2-酮(300mg,1.04mmol)、2,5-二溴吡嗪(621mg,2.61mmol)、Pd(dppf)Cl_2(76.4mg,0.104mmol)和K_2CO_3(433mg,3.13mmol)溶解于二噁烷(20mL)和H_2O(4mL)中,并将所得混合物在80℃下搅拌16小时。形成黑色溶液。LCMS(Rt＝0.651分钟;MS计算值:317.0;MS实测值:317.7$[M+H]^+$)。在真空中浓缩混合物。将残余物通过Combi Flash(50%于戊烷中的EtOAc)纯化以得到呈黄色固体状的1-(4-(5-溴吡嗪-2-基)苯基)吡咯烷-2-酮(270mg,产率:81%)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ2.17-2.60(2H,m),2.66(2H,t,J＝8.0Hz),3.93(2H,t,J＝6.8Hz),7.80(2H,d,J＝8.8Hz),8.01(2H,d,J＝9.2Hz),8.69(1H,d,J＝1.6Hz),8.76(1H,d,J＝1.6Hz)。

[2013] 步骤2:1-(5-氨基-3-吡啶基)吡咯烷-2-酮的制备

[2014] 

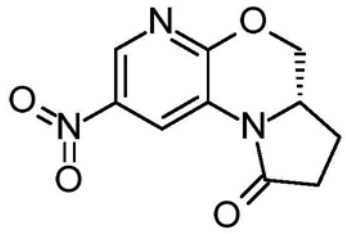
[2015] 将5-溴吡啶-3-胺(10g,57.8mmol)、吡咯烷-2-酮(9mL,63.2mmol)、K_2CO_3(15g,115.6mmol)、CuI(1.1g,5.78mmol)和DMEDA(1.3mL,8.42mmol)溶解于1,4-二噁烷(100ml)中,并将所得混合物回流过夜。在冷却至室温后,添加EtOAc并通过硅藻土过滤混合物。将滤液浓缩并在硅胶柱上纯化以得到呈固体状的产物(6g,59%)。MS ES+m/z 178$[M+H]^+$。

[2016] 步骤3:(5S)-5-[(3-溴-5-硝基-2-吡啶基)氧基甲基]吡咯烷-2-酮的制备

[2017] 

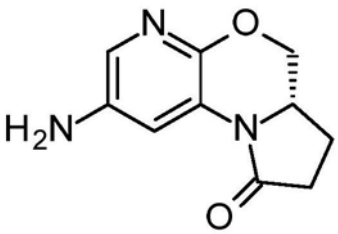
[2018] 将3-溴-2-氯-5-硝基-吡啶(1g,4.21mmol)、(5S)-5-(羟基甲基)吡咯烷-2-酮(500mg,4.34mmol)和K_2CO_3(700mg,5.06mmol)溶解于MeCN(10ml)中,并将所得混合物在70℃下搅拌过夜。添加更多的(5S)-5-(羟基甲基)吡咯烷-2-酮(130mg,1.13mmol)和K_2CO_3(300mg,2.17mmol)并在70℃下继续搅拌5小时。在冷却至室温后,将混合物用水(10ml)和EtOAc(10ml)稀释并分离有机层。用EtOAc(2x 10ml)进一步萃取剩余的水层,并将合并的有机物用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩以得到呈固体状的产物(1.13g,85%)。MS ES+ m/z 316$[M+H]^+$。

[2019] 步骤4:(6S)-12-硝基-8-氧杂-2,10-二氮杂三环[7.4.0.02,6]十三碳-1(9),10,12-三烯-3-酮的制备

[2020] 

[2021] 将(5S)-5-[(3-溴-5-硝基-2-吡啶基)氧基甲基]吡咯烷-2-酮(1.13g,3.57mmol)、CuI(75mg,0.39mmol)、N,N'-二甲基乙二胺(85μL,0.8mmol)和K_2CO_3(0.99g,7.15mmol)溶解于EtOAc(20ml)中,并将所得混合物在70℃下搅拌2小时。添加更多的CuI(75mg,0.39mmol)和N,N'-二甲基乙二胺(85μL,0.8mmol),并将混合物回流2小时。添加Cs_2CO_3(2g,6.14mmol)和1,4-二噁烷(20ml)并在100℃下继续搅拌过夜。当冷却至室温时,将混合物通过硅藻土过滤并用EtOAc(2x 5ml)冲洗。将滤液用半饱和的盐水(20ml)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩以得到呈固体状的产物(720mg,86%)。MS ES+m/z 236$[M+H]^+$。

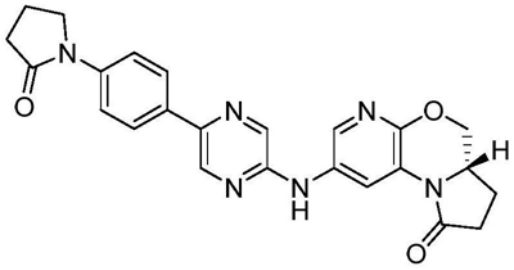
[2022] 步骤5:(S)-2-氨基-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮的制备

[2023] 

[2024] 将(6S)-12-硝基-8-氧杂-2,10-二氮杂三环[7.4.0.02,6]十三碳-1(9),10,12-三烯-3-酮(357mg,1.52mmol)、Fe(509mg,9.11mmol)和氯化铵(244mg,4.55mmol)溶解于EtOH/H_2O(4:1,12.5ml)中,并将所得混合物回流1.5小时。在冷却至室温后,将混合物通过硅藻土过滤,用MeOH冲洗并浓缩滤液。将所得残余物悬浮于水中,并通过小心添加饱和$NaHCO_3$水溶

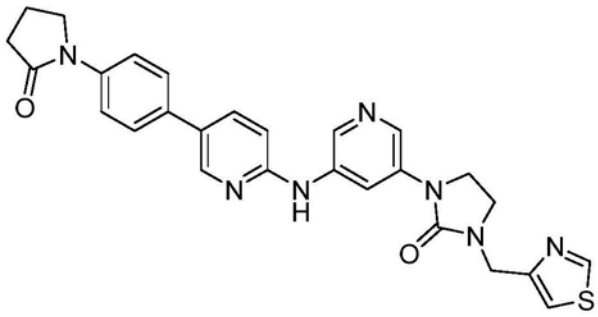
液将pH调节至约7。用EtOAc萃取混合物并将合并的有机物经Na_2SO_4干燥，过滤并浓缩以得到呈固体状的产物(212mg，68％)。MS ES+m/z 206[M+H]$^+$。

[2025] 步骤6：(S)-2-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡嗪-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮的制备

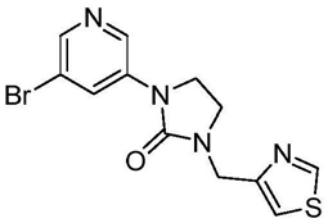
[2026] 

[2027] 将$Pd_2(dba)_3$(37mg，0.041mmol)和Brettphos(44mg，0.082mmol)于1,4-二噁烷(1mL)中的混合物在50℃下搅拌10分钟。添加1-(4-(5-溴吡嗪-2-基)苯基)吡咯烷-2-酮(130mg，0.409mmol)、二噁烷(5mL)中的(S)-2-氨基-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮(84mg，0.409mmol)和Cs_2CO_3(400mg，1.23mmol)，并将所得混合物在100℃下搅拌12小时。形成深褐色混合物。LCMS显示所需产物的纯度(Rt＝0.696分钟；MS计算值：442.2；MS实测值：443.1[M+H]$^+$)。将反应混合物用DCM(10mL)稀释，过滤并浓缩。将残余物通过制备型HPLC(0.05％$NH_3\cdot H_2O$作为添加剂)纯化并冻干以得到呈白色固体状的(S)-2-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡嗪-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮(13.8mg，产率：8％)。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δ 1.62-1.76(1H,m)，2.04-2.13(2H,m)，2.17-2.27(1H,m)，2.32-2.42(1H,m)，2.54(2H,与DMSO重叠)，2.63-2.73(1H,m)，3.84-3.95(3H,m)，4.04-4.11(1H,m)，4.60(1H,dd,J＝10.8,2.8Hz)，7.76(2H,d,J＝8.8Hz)，8.01(2H,d,J＝8.4Hz)，8.27(1H,s)，8.44(1H,d,J＝2.8Hz)，8.70(1H,s)，9.00(1H,d,J＝2.4Hz)，9.70(1H,s)。

[2028] 实施例163：1-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)-3-(噻唑-4-基甲基)咪唑烷-2-酮

[2029] 

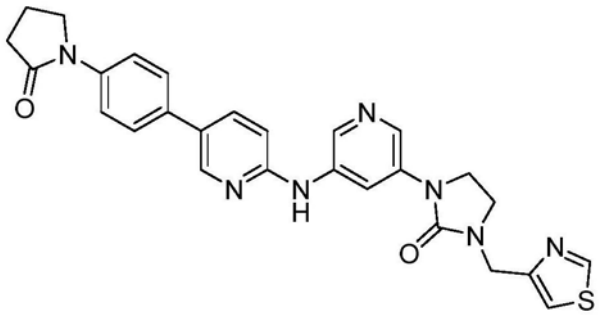
[2030] 步骤1：1-(5-溴吡啶-3-基)-3-(噻唑-4-基甲基)咪唑烷-2-酮的制备

[2031] 

[2032] 向1-(5-溴吡啶-3-基)咪唑烷-2-酮(100mg，0.413mmol)于DMF(2mL)中的溶液添加

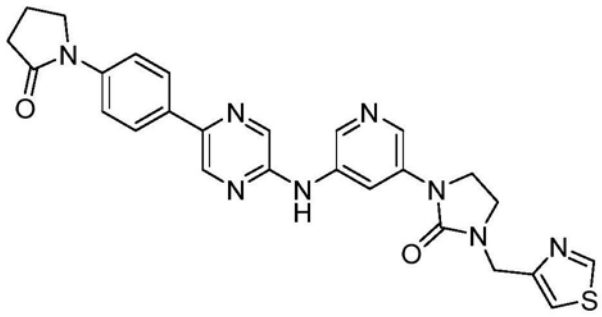
NaH(66mg,1.7mmol,60％纯度),然后将混合物在25℃下搅拌30分钟。在0℃下向所述混合物添加4-(氯甲基)噻唑(105mg,0.620mmol,HCl盐),并将混合物在25℃下搅拌3小时。形成灰色混悬液。LCMS显示1-(5-溴吡啶-3-基)咪唑烷-2-酮完全消耗并且检测到所需产物(Rt＝0.560分钟;MS计算值:338.0;MS实测值:338.7[M+H]$^+$)。使用与上文相同的合成程序增加粗1-(5-溴吡啶-3-基)咪唑烷-2-酮的量并倾入饱和NH_4Cl水溶液(50mL)中,用EtOAc(50mL x3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL x6)洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩至干。将残余物通过Combi Flash(EtOAc)纯化以得到呈黄色胶状的1-(5-溴吡啶-3-基)-3-(噻唑-4-基甲基)咪唑烷-2-酮(288mg,92％产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ3.60-3.70(2H,m),3.80-3.90(2H,m),4.66(2H,s),7.31(1H,d,J＝2.0Hz),8.34(1H,d,J＝2.0Hz),8.47(1H,t,J＝2.4Hz),8.52(1H,d,J＝2.8Hz),8.81(1H,d,J＝2.0Hz)。

[2033] 步骤2:1-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)-3-(噻唑-4-基甲基)咪唑烷-2-酮的制备

[2034] 

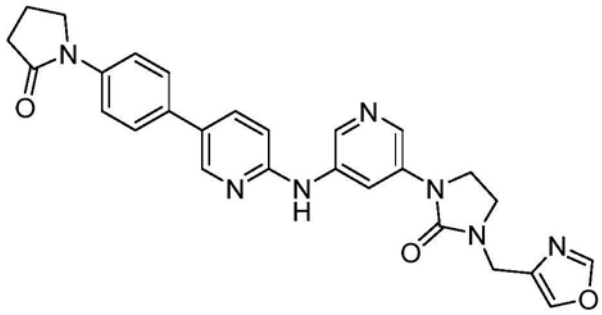
[2035] 在N_2气氛下向1-(4-(6-氨基吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮(70mg,0.028mmol)、1-(5-溴吡啶-3-基)-3-(噻唑-4-基甲基)咪唑烷-2-酮(105mg,0.310mmol)和Cs_2CO_3(270mg,0.829mmol)于二噁烷(2mL)中的混悬液添加$Pd_2(dba)_3$(25mg,0.028mmol)和Brettphos(30mg,0.055mmol)。然后将混合物在约100℃下搅拌16小时。形成褐色混悬液。LCMS显示1-(4-(6-氨基吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮完全消耗和所需产物的纯度(Rt＝0.720分钟;MS计算值:511.2;MS实测值:512.1[M+H]$^+$)。过滤混合物,并用DCM/MeOH(10:1,5mL x3)洗涤滤饼。将合并的滤液浓缩至干。通过制备型HPLC(0.225％FA作为添加剂)纯化残余物。在冻干后,将产物用EtOAc(2mL)研磨并过滤。将滤饼冻干16小时以得到呈灰白色固体状的1-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)-3-(噻唑-4-基甲基)咪唑烷-2-酮(13.06mg,8％产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.04-2.14(2H,m),2.53-2.54(2H,m),3.49-3.57(2H,m),3.85-3.92(4H,m),4.57(2H,s),6.97(1H,d,J＝8.4Hz),7.60-7.80(5H,m),7.93-7.98(1H,m),8.30-8.35(1H,m),8.50(1H,t,J＝2.4Hz),8.54(1H,d,J＝2.4Hz),8.66(1H,d,J＝1.2Hz),9.12(1H,d,J＝2.0Hz),9.41(1H,br s)。

[2036] 实施例164:1-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-3-基)-3-(噻唑-4-基甲基)咪唑烷-2-酮

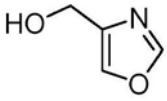
[2037] 

[2038] 在N_2气氛下向1-(4-(5-氨基吡嗪-2-基)苯基)吡咯烷-2-酮(70mg,0.28mmol)、1-(5-溴吡啶-3-基)-3-(噻唑-4-基甲基)咪唑烷-2-酮(105mg,0.310mmol)和Cs_2CO_3(269mg,0.826mmol)于二噁烷(2mL)中的混悬液添加$Pd_2(dba)_3$(25mg,0.028mmol)Brettphos(30mg,0.055mmol)。然后将混合物在约100℃下搅拌16小时。形成褐色混悬液。LCMS显示所需产物的纯度(Rt＝0.716分钟;MS计算值:512.2;MS实测值:513.1$[M+H]^+$)。过滤混合物,并用DCM/MeOH(10:1,5mL x3)洗涤滤饼。将合并的滤液浓缩至干。通过制备型HPLC(0.225%FA作为添加剂)纯化残余物。在冻干后,将产物用EtOAc(2mL)研磨并过滤。将滤饼冻干16小时以得到呈灰白色固体状的1-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-3-基)-3-(噻唑-4-基甲基)咪唑烷-2-酮(8.46mg,5%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.04-2.14(2H,m),2.53-2.54(2H,m),3.49-3.57(2H,m),3.85-3.94(4H,m),4.58(2H,s),7.85(1H,d,J＝2.0Hz),7.78(2H,d,J＝8.8Hz),8.04(2H,d,J＝8.8Hz),8.34-8.38(2H,m),8.55(1H,t,J＝2.4Hz),8.69(1H,d,J＝2.0Hz),8.79(1H,d,J＝1.2Hz),9.12(1H,d,J＝2.0Hz),9.87(1H,br s)。

[2039] 实施例165:1-(噁唑-4-基甲基)-3-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)咪唑烷-2-酮

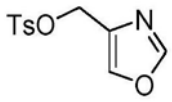
[2040] 

[2041] 步骤1:噁唑-4-基甲醇的制备

[2042] 

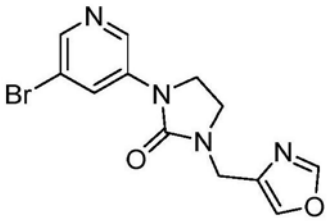
[2043] 在0℃下向噁唑-4-甲酸乙酯(2.00g,14.2mmol于THF(20mL)/H_2O(3mL)中的溶液添加$NaBH_4$(1.07g,28.3mmol),然后将混合物在25℃下搅拌72小时。形成白色浑浊物。向所述混合物添加无水Na_2SO_4(20g)并将混合物在25℃下搅拌1小时。将混合物过滤,并用MTBE(20mL)洗涤滤饼。将合并的有机层浓缩至干。将残余物通过Combi Flash(戊烷中的EtOAc,从10%至100%)纯化以得到呈无色油状的噁唑-4-基甲醇(800mg,56%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ2.52(1H,brt,J＝5.6Hz),4.64(2H,d,J＝5.6Hz),7.64(1H,d,J＝0.8Hz),7.89(1H,s)。

[2044] 步骤2:4-甲基苯磺酸噁唑-4-基甲酯的制备

[2045] 

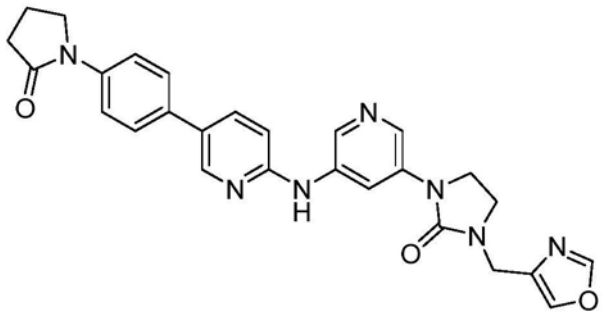
[2046] 在0℃下向噁唑-4-基甲醇(150mg,1.51mmol)和Ts_2O(544mg,1.67mmol)于DCM(5mL)中的溶液添加TEA(383mg,3.78mmol),然后将混合物在0℃下搅拌1小时。形成黄色溶液。TLC(EtOAc,通过$KMnO_4$)显示噁唑-4-基甲醇完全消耗并且形成新的斑点(Rf约0.8)。将混合物倾入水(10mL)中并用DCM(5mL x2)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩至干以得到呈黄色油状的4-甲基苯磺酸噁唑-4-基甲酯(400mg,粗),其直接用于下一步骤。

[2047] 步骤3:1-(5-溴吡啶-3-基)-3-(噁唑-4-基甲基)咪唑烷-2-酮的制备

[2048] 

[2049] 在0℃下向1-(5-溴吡啶-3-基)咪唑烷-2-酮(130mg,0.537mmol)于DMF(2mL)中的溶液添加NaH(64mg,1.6mmol,60%纯度),然后将混合物在25℃下搅拌30分钟。在0℃下向混合物添加4-甲基苯磺酸噁唑-4-基甲酯(400mg,粗),并将混合物在25℃下搅拌1小时。形成黄色混悬液。LCMS显示1-(5-溴吡啶-3-基)咪唑烷-2-酮完全消耗和所需产物的纯度(Rt=0.680分钟;MS计算值:322.0;MS实测值:324.6$[M+H]^+$)。将混合物倾入饱和NH_4Cl水溶液(50mL)中并用EtOAc(50mL x3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL x6)洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩至干。将残余物通过Combi Flash(用从10%至100%的戊烷中的EtOAc洗脱)纯化以得到呈黄色胶状的1-(5-溴吡啶-3-基)-3-(噁唑-4-基甲基)咪唑烷-2-酮(150mg,86%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ3.60-3.70(2H,m),3.80-3.90(2H,m),4.44(2H,s),7.70(1H,s),7.88(1H,s),8.32-8.36(1H,m),8.43-8.47(1H,m),8.49-8.54(1H,m)。

[2050] 步骤4:1-(噁唑-4-基甲基)-3-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)咪唑烷-2-酮的制备

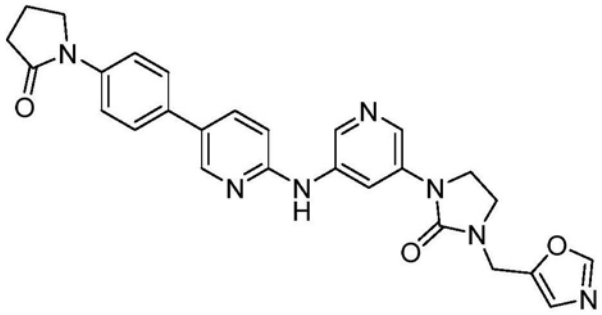
[2051] 

[2052] 在N_2气氛下向1-(4-(6-氨基吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮(70mg,0.28mmol)、1-(5-溴吡啶-3-基)-3-(噁唑-4-基甲基)咪唑烷-2-酮(100mg,0.310mmol)和Cs_2CO_3(270mg,0.829mmol)于二噁烷(2mL)中的混悬液添加$Pd_2(dba)_3$(25mg,0.028mmol)和Brettphos(30mg,0.055mmol)。然后将混合物在约100℃下搅拌16小时。形成褐色混悬液。LCMS显示所需产物的纯度(Rt=0.683分钟;MS计算值:495.2;MS实测值:496.1$[M+H]^+$)。过滤混合物,并

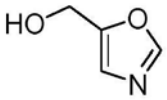
用DCM/MeOH(10:1,10mL x3)洗涤滤饼。将合并的滤液浓缩至干。将残余物通过制备型HPLC(0.05％氢氧化氨作为添加剂)纯化,然后冻干以得到呈灰白色固体状的1-(噁唑-4-基甲基)-3-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)咪唑烷-2-酮(33.6mg,24％产率)。

[2053] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.00-2.14(2H,m),2.53-2.54(2H,m),3.45-3.53(2H,m),3.80-3.90(4H,m),4.33(2H,s),6.97(1H,d,J＝8.8Hz),7.66(2H,d,J＝8.8Hz),7.72(2H,d,J＝8.8Hz),7.94(1H,dd,J＝8.8,2.8Hz),8.06(1H,d,J＝0.8Hz),8.29(1H,d,J＝2.4Hz),8.33(1H,d,J＝0.8Hz),8.49(1H,d,J＝2.4Hz),8.51(1H,d,J＝2.4Hz),8.58(1H,d,J＝2.4Hz)。

[2054] 实施例166:1-(噁唑-5-基甲基)-3-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)咪唑烷-2-酮

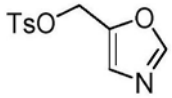
[2055] 

[2056] 步骤1:噁唑-5-基甲醇的制备

[2057] 

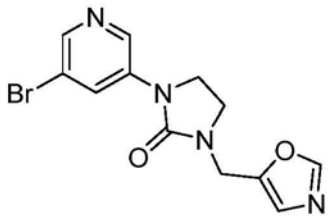
[2058] 在0℃下向噁唑-5-甲酸乙酯(2.00g,14.2mmol)于THF(20mL)中的溶液添加$NaBH_4$(1.07g,28.3mmol),然后将混合物在25℃下搅拌48小时。形成白色浑浊物。向所述混合物添加无水Na_2SO_4(20g)并将混合物在25℃下搅拌1小时。将混合物过滤,并用MTBE(20mL)洗涤滤饼。将合并的有机层浓缩至干。将残余物通过Combi Flash(戊烷中的EtOAc,从10％至100％)纯化以得到呈无色油状的噁唑-5-基甲醇(900mg,64％产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ2.02(1H,brt,J＝6.0Hz),4.74(2H,d,J＝6.0Hz),7.06(1H,s),7.89(1H,s)。

[2059] 步骤2:4-甲基苯磺酸噁唑-5-基甲酯的制备

[2060] 

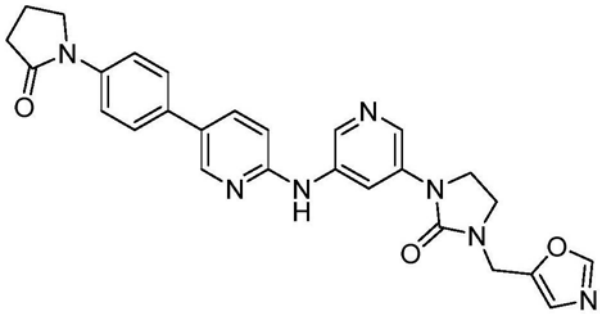
[2061] 在0℃下向噁唑-5-基甲醇(150mg,1.51mmol)和Ts_2O(519mg,1.59mmol)于DCM(5mL)中的溶液添加TEA(383mg,3.78mmol),然后将混合物在0℃下搅拌1小时。形成黄色溶液。TLC(EtOAc,通过$KMnO_4$)显示噁唑-5-基甲醇完全消耗并且形成新的斑点(Rf约0.8)。将混合物倾入水(10mL)中并用DCM(5mL x2)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩至干以得到呈黄色油状的4-甲基苯磺酸噁唑-5-基甲酯(400mg,粗),其直接用于下一步骤。

[2062] 步骤3:1-(5-溴吡啶-3-基)-3-(噁唑-5-基甲基)咪唑烷-2-酮的制备

[2063] 

[2064] 在0℃下向1-(5-溴吡啶-3-基)咪唑烷-2-酮(150mg,0.620mmol)于DMF(5mL)中的溶液添加NaH(75mg,1.9mmol,60％纯度),然后将混合物在25℃下搅拌30分钟。在0℃下向混合物添加4-甲基苯磺酸噁唑-5-基甲酯(400mg,粗),并将混合物在25℃下搅拌1小时。形成褐色混悬液。LCMS显示约14％的1-(5-溴吡啶-3-基)咪唑烷-2-酮(Rt＝0.585分钟;MS计算值:241.0;MS实测值:241.8[M+H]$^+$)剩余并且所需产物的纯度是46％(Rt＝0.683分钟;MS计算值:322.0;MS实测值:324.8[M+H]$^+$)。在0℃下向所述混合物添加4-甲基苯磺酸噁唑-5-基甲酯(200mg,粗),然后将混合物在25℃下搅拌1小时。形成褐色混悬液。LCMS显示所需产物的纯度(Rt＝0.693分钟;MS计算值:322.0;MS实测值:322.7[M+H]$^+$)。将混合物倾入饱和NH_4Cl水溶液(10mL)中并用EtOAc(10mL x3)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL x6)洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩至干。将残余物通过Combi Flash(EtOAc＝100％)纯化以得到呈灰白色固体状的1-(5-溴吡啶-3-基)-3-(噁唑-5-基甲基)咪唑烷-2-酮(150mg,74％产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ3.54-3.61(2H,m),3.84-3.93(2H,m),4.59(2H,s),7.10(1H,s),7.90(1H,s),8.38(1H,d,J＝1.6Hz),8.47(1H,t,J＝2.4Hz),8.54(1H,d,J＝2.4Hz)。

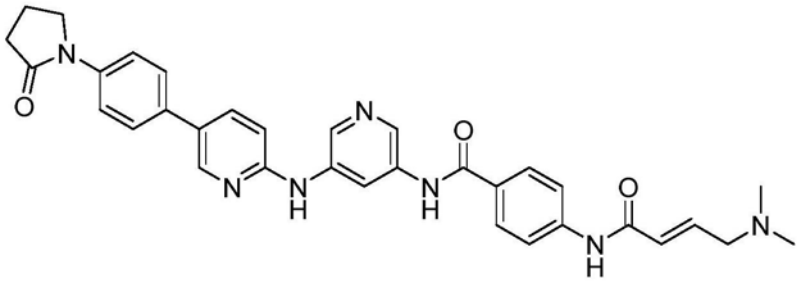
[2065] 步骤4:1-(噁唑-5-基甲基)-3-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)咪唑烷-2-酮的制备

[2066] 

[2067] 在N_2气氛下向1-(4-(6-氨基吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮(80mg,0.32mmol)、1-(5-溴吡啶-3-基)-3-(噁唑-5-基甲基)咪唑烷-2-酮(114mg,0.354mmol)和Cs_2CO_3(309mg,0.948mmol)于二噁烷(2mL)中的混悬液添加$Pd_2(dba)_3$(29mg,0.032mmol)和Brettphos(34mg,0.063mmol)。然后将混合物在约100℃下搅拌16小时。形成褐色混悬液。LCMS显示所需产物的纯度(Rt＝0.683分钟;MS计算值:495.2;MS实测值:496.1[M+H]$^+$)。过滤混合物,并用DCM/MeOH(10:1,10mL x3)洗涤滤饼。将合并的滤液浓缩至干。将残余物通过制备型HPLC(0.05％氢氧化氨作为添加剂)纯化,然后冻干以得到呈白色固体状的1-(噁唑-5-基甲基)-3-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)咪唑烷-2-酮(8.1mg,5％产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.04-2.14(2H,m),2.53-2.54(2H,m),3.44-3.51(2H,m),3.80-3.91(4H,m),4.53(2H,s),6.97(1H,d,J＝8.8Hz),7.19(1H,s),7.68(2H,d,J＝8.8Hz),7.75(2H,d,J＝8.8Hz),7.94(1H,dd,J＝8.8,2.8Hz),8.31(1H,d,J＝2.4Hz),8.37(1H,s),8.49(1H,d,J＝2.4Hz),8.53(1H,d,J＝2.8Hz),8.67(1H,d,J＝2.4Hz),9.41

(1H,br s)。

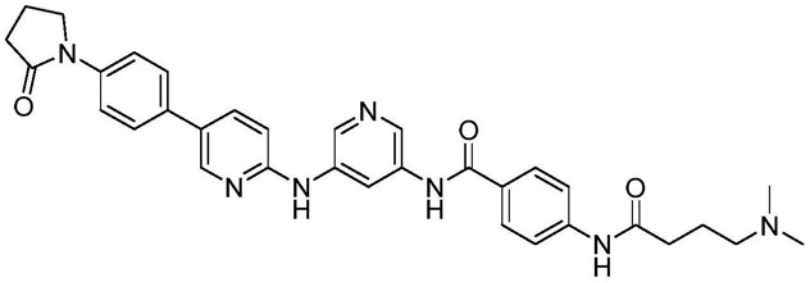
[2068] 实施例167:(E)-4-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺基)-N-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺

[2069] 

[2070] 将1-(4-(6-((5-氨基吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮(100mg,0.290mmol)、(E)-4-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺基)苯甲酸(143mg,0.579mmol)和EDCI(138mg,0.724mmol)于吡啶(5mL)中的溶液在25℃下在N_2下搅拌3小时。LCMS显示所需产物的纯度是68.9%。将反应混合物在25℃下在N_2下搅拌30分钟。形成黄色混悬液。LCMS显示起始材料完全消耗。所需产物的纯度是93%(Rt=0.591分钟;MS计算值:575.3;MS实测值:576.1$[M+H]^+$)。将反应混合物浓缩至干。将残余物用MeCN/MeOH(1/1,10mL)研磨并过滤,得到不纯产物(84mg)。将不纯产物用MeCN(10mL)研磨以得到呈黄色固体状的(E)-4-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺基)-N-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺(71.3mg,产率:42.8%)。

[2071] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.10-2.27(2H,m),2.56-2.59(2H,m),2.79(6H,brs),3.89(2H,t,J=6.6Hz),3.96(2H,brs),6.56(1H,d,J=14.4Hz),6.81-6.93(1H,m),7.12(1H,d,J=8.4Hz),7.69-7.74(2H,m),7.75-7.80(2H,m),7.90(2H,d,J=8.4Hz),8.07(2H,d,J=8.4Hz),8.63(1H,brs),8.79(1H,brs),8.96(1H,brs),9.13(1H,brs),10.25(1H,brs),10.59(1H,brs),10.86(1H,brs),10.92(1H,brs)。

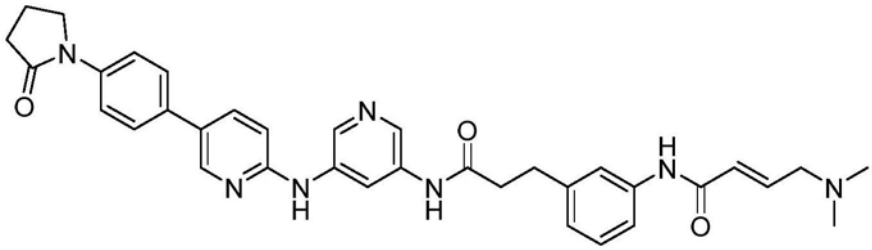
[2072] 实施例168:4-(4-(二甲基氨基)丁酰胺基)-N-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺

[2073] 

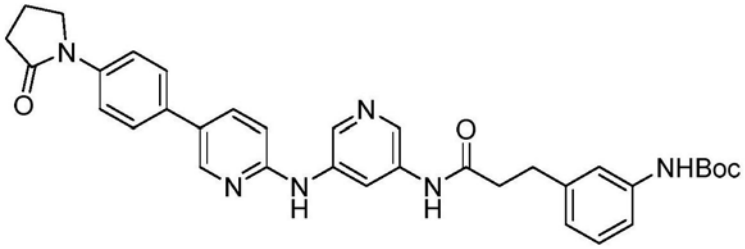
[2074] 在28℃下向1-(4-(6-((5-氨基吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮(50mg,0.15mmol,HCl盐)和4-(4-(二甲基氨基)丁酰胺基)苯甲酸(72mg,0.29mmol)于吡啶(3mL)中的混合物添加EDCI(56mg,0.29mmol),然后将反应混合物在28℃下搅拌5.5小时。形成黄色溶液。LCMS显示所需产物的纯度是94.8%(Rt=0.562;MS计算值:577.2;MS实测值:578.1$[M+H]^+$)。将反应混合物浓缩至干。然后将残余物通过制备型HPLC(0.1%TFA作为添加剂)纯化并冻干以得到呈黄色固体状的4-(4-(二甲基氨基)丁酰胺基)-N-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺(7.7mg,产率:8.9%)。

[2075] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.90-2.01(2H,m),2.05-2.15(2H,m),2.53-2.56(4H,m),2.82(6H,d,J＝5.2Hz),3.08-3.16(2H,m),3.85-3.91(2H,t,J＝7.2Hz),7.02-7.07(1H,m),7.68-7.73(2H,m),7.75-7.79(4H,m),7.99-8.05(3H,m),8.59(1H,d,J＝2.0Hz),8.65(1H,d,J＝16.8Hz),8.85(1H,s),8.93(1H,brs),9.86(1H,brs),10.38(1H,brs),10.61(1H,brs)。

[2076] 实施例169:(E)-4-(二甲基氨基)-N-(3-(3-氧代基-3-((5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)丙基)苯基)丁-2-烯酰胺

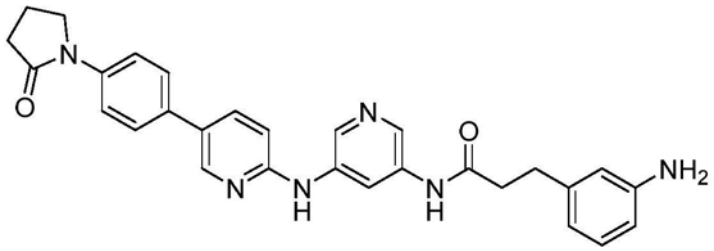
[2077] 

[2078] 步骤1:(3-(3-氧代基-3-((5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)丙基)苯基)氨基甲酸叔丁酯的制备

[2079] 

[2080] 在28℃下向1-(4-(6-((5-氨基吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮(300mg,0.717mmol,HCl盐)和3-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)苯基)丙酸(209mg,0.789mmol)于吡啶(10mL)中的混合物添加EDCI(275mg,1.43mmol),然后将反应混合物在50℃下搅拌2小时。形成黄色混悬液。LCMS显示产物的纯度是82%(Rt＝0.784分钟;MS计算值:592.2;MS实测值:593.3[M+H]$^+$)。向混合物添加水(20mL)并用EtOAc(50mL x3)萃取。然后将有机层浓缩至干。用DCM/MeOH(10/1,50mL x3)萃取水层。将合并的有机层在减压下浓缩以得到呈黄色固体状的(3-(3-氧代基-3-((5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)丙基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(500mg,粗)。

[2081] 步骤2:3-(3-氨基苯基)-N-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)丙酰胺的制备

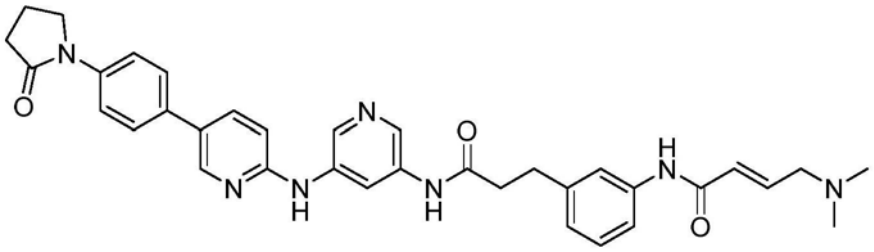
[2082] 

[2083] 将(3-(3-氧代基-3-((5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)丙基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(500mg,0.844mmol,粗)于HCl/EtOAc(35mL,4M于EtOAc中)中的混悬液在28℃下搅拌1小时。形成黄色混悬液。LCMS显示所需产物的纯度是

98.8%(Rt＝0.672分钟;MS计算值:492.2;MS实测值:493.3[M+H]$^+$)。将混合物浓缩至干。将残余物用饱和$NaHCO_3$(10mL)/MeCN(5mL)研磨并过滤。将滤饼用MeCN(5mL)研磨以得到呈浅红色固体状的3-(3-氨基苯基)-N-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)丙酰胺(230mg,两个步骤的产率:65%)。

[2084] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.06-2.13(2H,m),2.64-2.65(2H,m),2.74-2.85(2H,m),2.93-2.98(2H,m),3.89(2H,t,J＝6.8Hz),6.95-7.15(4H,m),7.24-7.41(1H,m),7.67-7.84(4H,m),8.06(1H,d,J＝7.2Hz),8.61(2H,d,J＝8.4Hz),8.69(1H,s),9.04(1H,s),10.16(1H,brs),10.80(1H,brs)。

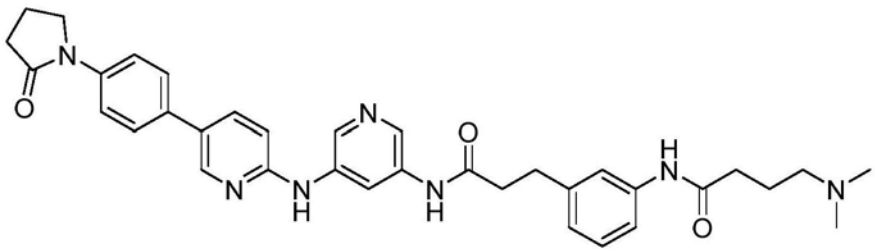
[2085] 步骤3:(E)-4-(二甲基氨基)-N-(3-(3-氧代基-3-((5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)丙基)苯基)丁-2-烯酰胺的制备

[2086] 

[2087] 在28℃下向3-(4-氨基苯基)-N-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)丙酰胺(50mg,0.10mmol)和(E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酸(26mg,0.20mmol)于吡啶(2mL)中的混合物添加EDCI(39mg,0.20mmol),然后将反应混合物在28℃下搅拌3小时。形成红色混悬液。LCMS显示所需产物的纯度是69%(Rt＝1.254分钟;MS计算值:603.3;MS实测值:604.2[M+H]$^+$)。将反应混合物浓缩至干。然后将残余物通过制备型HPLC(0.225%FA作为添加剂)纯化并冻干以得到呈褐色固体状的(E)-4-(二甲基氨基)-N-(3-(3-氧代基-3-((5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)丙基)苯基)丁-2-烯酰胺(15.5mg,产率:24%)。

[2088] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.03-2.11(2H,m),2.49(6H,s),2.48-2.51(2H,m),2.65-2.70(2H,m),2.84-2.95(2H,m),3.54-3.62(2H,m),3.87(2H,t,J＝6.8Hz),6.36(1H,d,J＝15.6Hz),6.63-6.78(1H,m),6.97(1H,t,J＝8.8Hz),7.25(1H,t,J＝7.6Hz),7.49(1H,d,J＝8.0Hz),7.59(1H,s),7.65-7.71(2H,m),7.73-7.76(2H,m),7.95(1H,dd,J＝8.4Hz,2.4Hz),8.14(1H,s),8.33(1H,d,J＝2.0Hz),8.48-8.55(2H,m),8.61(1H,d,J＝2.0Hz),9.4(1H,s),10.11(1H,s),10.15(1H,s)。

[2089] 实施例170:4-(二甲基氨基)-N-(3-(3-氧代基-3-((5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)丙基)苯基)丁酰胺

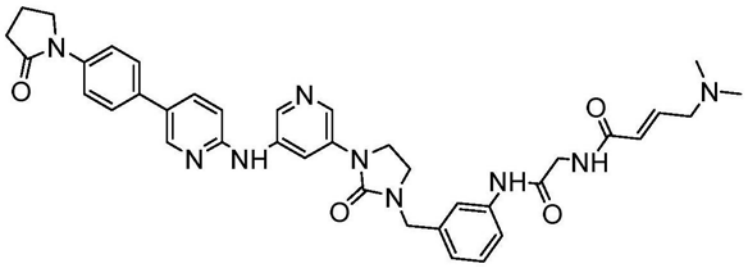
[2090] 

[2091] 在28℃下向3-(4-氨基苯基)-N-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)丙酰胺(50mg,0.10mmol)和4-(二甲基氨基)丁酸(27mg,0.20mmol)于

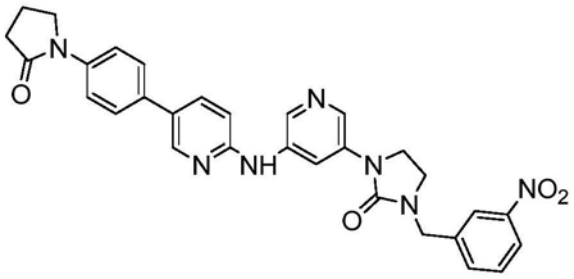
吡啶(2mL)中的混合物添加EDCI(39mg,0.20mmol),然后将反应混合物在28℃下搅拌16小时。形成红色混悬液。LCMS显示所需产物的纯度是92%(Rt=1.244分钟;MS计算值:605.3;MS实测值:606.3[M+H]$^+$)。将反应混合物浓缩至干。然后将残余物通过制备型HPLC(0.225%FA作为添加剂)纯化并冻干以得到呈黄色固体状的4-(二甲基氨基)-N-(3-(3-氧代基-3-((5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)丙基)苯基)丁酰胺(7.0mg,产率:11%)。

[2092] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.85-1.95(2H,m),2.03-2.15(2H,m),2.37-2.42(2H,m),2.46-2.50(2H,m),2.65-2.71(4H,m),2.79(6H,s),2.85-2.95(2H,m),3.87(2H,t,J=7.2Hz),6.94-7.00(2H,m),7.22(1H,t,J=9.6Hz),7.40(1H,d,J=8.0Hz),7.52(1H,s),7.65-7.71(2H,m),7.72-7.78(2H,m),7.98(1H,dd,J=8.8,2.4Hz),8.43(1H,s),8.54(1H,d,J=2.4Hz),8.57(1H,brs),8.74(1H,s),9.64(1H,brs),9.96(1H,s),10.3(1H,brs)。

[2093] 实施例171:(E)-4-(二甲基氨基)-N-(2-氧代基-2-((3-((2-氧代基-3-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)咪唑烷-1-基)甲基)苯基)氨基)乙基)丁-2-烯酰胺

[2094] 

[2095] 步骤1:1-(3-硝基苄基)-3-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)咪唑烷-2-酮的制备

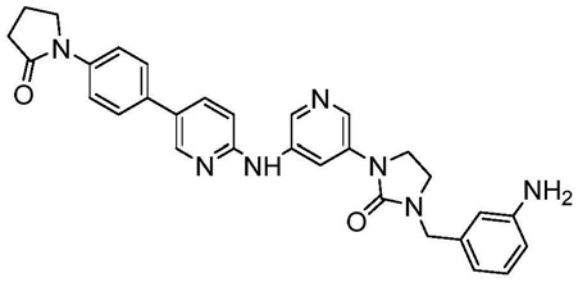
[2096] 

[2097] 将1-(5-溴吡啶-3-基)-3-(3-硝基苄基)咪唑烷-2-酮(830mg,2.20mmol)、1-(4-(6-氨基吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮(615mg,2.43mmol)、$Pd_2(dba)_3$(202mg,0.220mmol)、Brettphos(236mg,0.440mmol)和Cs_2CO_3(2.15g,6.60mmol)于二噁烷(20mL)中的混悬液在100℃下在N_2气氛下搅拌16小时。形成黑色混悬液。LCMS显示所需产物的纯度是28%(Rt=0.799分钟;MS计算值:549.1;MS实测值:550.1[M+H]$^+$)。将反应混合物用水(10mL)和EtOAc/THF(40mL,1/1)稀释,然后分离。将水层用EtOAc/THF(50mL x3,1/1)萃取,然后用DCM(50mL x3)萃取。将合并的有机相浓缩。将残余物通过Combi Flash(4%于DCM中的MeOH)纯化并用PE/EtOAc(15mL,1/1)研磨以得到呈黄色固体状的1-(3-硝基苄基)-3-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)咪唑烷-2-酮(500mg,产率:41%)。

[2098] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.03-2.15(2H,m),2.55-2.63(2H,与DMSO重叠),3.48(2H,t,J=7.6Hz),3.81-3.97(4H,m),4.58(2H,s),6.98(1H,d,J=7.8Hz),7.64-7.78(5H,

m),7.82(1H,d,J＝10.8Hz),7.95(1H,d,J＝7.2Hz),8.13-8.27(2H,m),8.35(1H,s),8.53(2H,d,J＝6.4Hz),8.70(1H,s),9.44(1H,brs)。

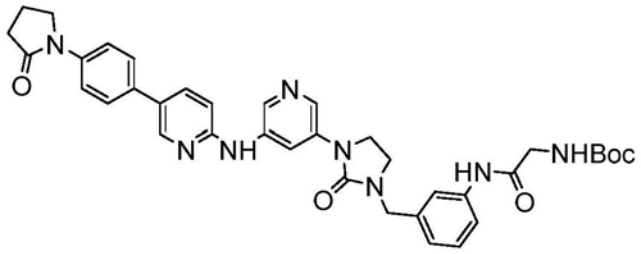
[2099] 步骤2:1-(3-氨基苄基)-3-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)咪唑烷-2-酮的制备

[2100] 

[2101] 将1-(3-硝基苄基)-3-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)咪唑烷-2-酮(450mg,0.819mol)和Pd/C(300mg,10％纯度,50％湿)于THF(500mL)中的混合物在25℃下在H_2气球(15Psi)下搅拌16小时。形成黑色混悬液。LCMS显示所需产物的纯度是59％(Rt＝0.659分钟;MS计算值:519.2;MS实测值:520.3$[M+H]^+$)。将反应混合物过滤且用THF/DCM(50mL x6,1/1)洗涤滤饼。将合并的有机相浓缩。将残余物通过Combi Flash(10％于DCM中的MeOH)纯化以得到呈灰白色固体状的1-(3-氨基苄基)-3-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)咪唑烷-2-酮(250mg,产率:59％)。

[2102] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.03-2.12(2H,m),2.52-2.55(2H,与DMSO重叠),3.39(2H,t,J＝7.4Hz),3.83-3.89(4H,m),4.26(2H,s),5.10(2H,brs),6.42-6.50(3H,m),6.94-7.02(2H,m),7.64-7.78(4H,m),7.94(1H,dd,J＝8.8Hz,2.8Hz),8.34(1H,d,J＝2.4Hz),8.48(1H,t,J＝2.4Hz),8.53(1H,d,J＝2.4Hz),8.67(1H,d,J＝2.4Hz),9.39(1H,brs)。

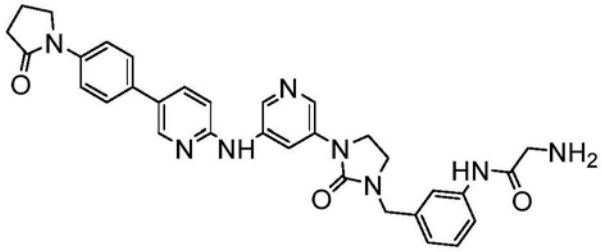
[2103] 步骤3:(2-氧代基-2-((3-((2-氧代基-3-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)咪唑烷-1-基)甲基)苯基)氨基)乙基)氨基甲酸叔丁酯的制备

[2104] 

[2105] 将1-(3-氨基苄基)-3-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)咪唑烷-2-酮(250mg,0.481mmol)、Boc-gly-OH(126mg,0.722mol)和EDCI(190mg,0.991mmol)于吡啶(4mL)中的混合物在20℃下搅拌2小时。形成褐色溶液。LCMS显示所需产物的纯度是84％(Rt＝1.084分钟;MS计算值:676.3;MS实测值:677.3$[M+H]^+$)。将反应混合物用DCM(20mL)和水(10mL)稀释,然后分离。用DCM(20mL x3)萃取水层。将合并的有机相浓缩以得到呈黄色固体状的(2-氧代基-2-((3-((2-氧代基-3-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)咪唑烷-1-基)甲基)苯基)氨基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(380mg,粗),其不经纯化即用于下一步骤。

[2106] 步骤4:2-氨基-N-(3-((2-氧代基-3-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡

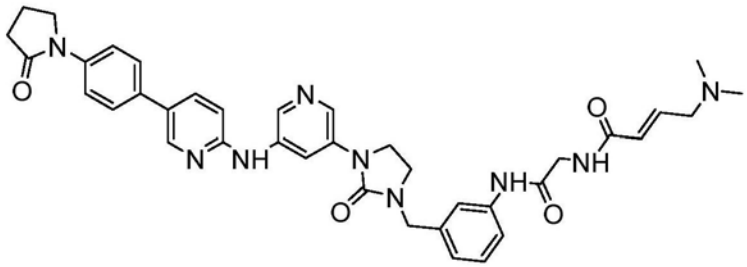
啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)咪唑烷-1-基)甲基)苯基)乙酰胺的制备

[2107] 

[2108] 将(2-氧代基-2-((3-((2-氧代基-3-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)咪唑烷-1-基)甲基)苯基)氨基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(380mg,0.562mol)于HCl/二噁烷(40mL,4M于二噁烷中)中的混合物在20℃下搅拌2小时。反应混合物从黄色溶液变成白色混悬液。LCMS显示所需产物的纯度是100％(Rt＝0.928分钟;MS计算值:576.1;MS实测值:577.1[M+H]$^+$)。浓缩反应混合物。将残余物用饱和$NaHCO_3$水溶液(15mL)洗涤并过滤以得到呈褐色固体状的2-氨基-N-(3-((2-氧代基-3-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)咪唑烷-1-基)甲基)苯基)乙酰胺(400mg,粗)。

[2109] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.03-2.12(2H,m),2.55-2.58(2H,与DMSO重叠),3.22-3.30(2H,m),3.41-3.44(2H,与H_2O重叠),3.81-3.92(4H,m),4.39(2H,s),6.92-7.04(2H,m),7.30(1H,t,J＝7.6Hz),7.53-7.63(2H,m),7.64-7.78(4H,m),7.94(1H,d,J＝8.4Hz),8.30-8.37(1H,m),8.43-8.51(1H,m),8.52-8.54(1H,m),8.66(1H,s),9.39(1H,brs)。

[2110] 步骤5:(E)-4-(二甲基氨基)-N-(2-氧代基-2-((3-((2-氧代基-3-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)咪唑烷-1-基)甲基)苯基)氨基)乙基)丁-2-烯酰胺的制备

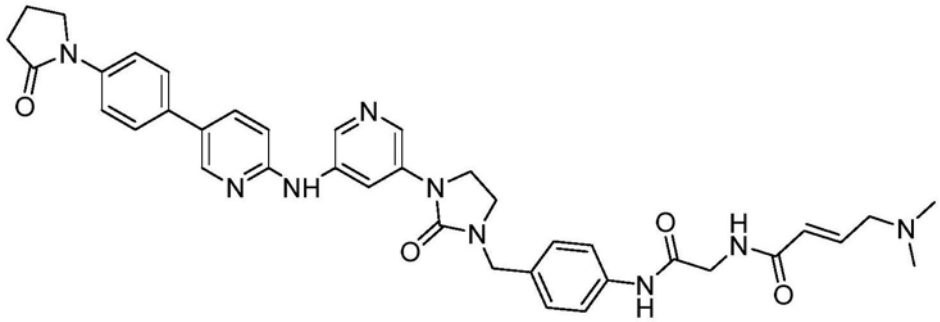
[2111] 

[2112] 将2-氨基-N-(3-((2-氧代基-3-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)咪唑烷-1-基)甲基)苯基)乙酰胺(100mg,0.173mmol)、(E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酸(27mg,0.209mmol)、EDCI(55mg,0.285mmol)、HOBt(36mg,0.269mmol)和TEA(53mg,0.520mmol)于DMF(3mL)中的混合物在25℃下在N_2气氛下搅拌16小时。形成黑色混悬液。LCMS显示所需产物的纯度是100％(Rt＝1.607分钟;MS计算值:687.3;MS实测值:688.3[M+H]$^+$)。过滤反应混合物。通过制备型HPLC(0.04％NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3作为添加剂)纯化滤液,冻干并用MeCN/PE(0.5mL,1/1)研磨以得到呈灰褐色固体状的(E)-4-(二甲基氨基)-N-(2-氧代基-2-((3-((2-氧代基-3-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)咪唑烷-1-基)甲基)苯基)氨基)乙基)丁-2-烯酰胺(5.3mg,产率:4％)。

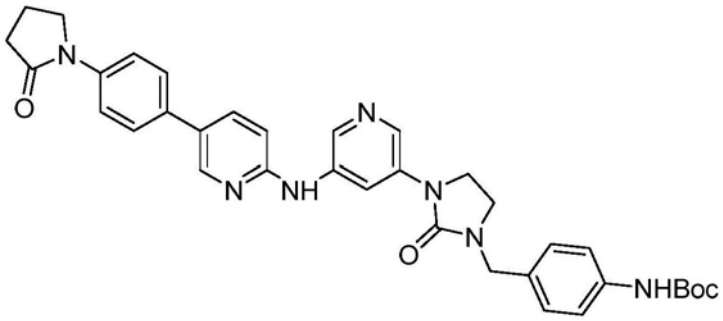
[2113] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.03-2.12(2H,m),2.26(6H,s),2.52-2.55(2H,与DMSO重叠),3.03-3.25(2H,m),3.41(2H,t,J＝7.6Hz),3.83-3.90(4H,m),3.95(2H,d,J＝5.6Hz),4.39(2H,s),6.18(1H,d,J＝15.6Hz),6.54-6.61(1H,m),6.94-7.03(2H,m),7.31

(1H,t,J＝8.0Hz),7.52-7.59(2H,m),7.65-7.77(4H,m),7.95(1H,dd,J＝8.4Hz,2.4Hz),8.34(1H,d,J＝2.4Hz),8.38-8.45(1H,m),8.47-8.52(1H,m),8.53-8.55(1H,m),8.65-8.69(1H,m),9.39(1H,brs),10.08(1H,s)。

[2114] 实施例172:(E)-4-(二甲基氨基)-N-(2-氧代基-2-((4-((2-氧代基-3-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)咪唑烷-1-基)甲基)苯基)氨基)乙基)丁-2-烯酰胺

[2115] 

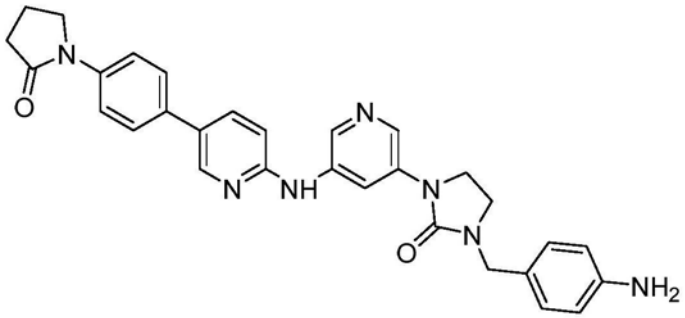
[2116] 步骤1:(4-((2-氧代基-3-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)咪唑烷-1-基)甲基)苯基)氨基甲酸叔丁酯的制备

[2117] 

[2118] 向1-(4-(6-氨基吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮(200mg,0.790mmol)于二噁烷(6mL)中的混合物添加(4-((3-(5-溴吡啶-3-基)-2-氧代咪唑烷-1-基)甲基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(424mg,0.948mmol)、$Pd(dba)_2$(45mg,0.079mmol)、Brettphos(42mg,0.079mmol)和Cs_2CO_3(514mg,1.58mmol),将反应混合物在N_2气氛中吹扫3次并在50℃下搅拌1小时,然后在N_2气氛下加热至100℃并搅拌另外5小时以得到黄色混悬液。LCMS显示所需产物的纯度是50%(Rt＝0.816分钟;MS计算值:619.3;MS实测值:620.2$[M+H]^+$)。将混合物冷却至室温并且用水(40mL)稀释。沉淀出一些黄色固体并过滤。在高真空中干燥滤饼以得到残余物。将残余物用EtOAc(30mL)洗涤两次以得到呈红色固体状的(4-((2-氧代基-3-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)咪唑烷-1-基)甲基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(400mg,产率:82%)。

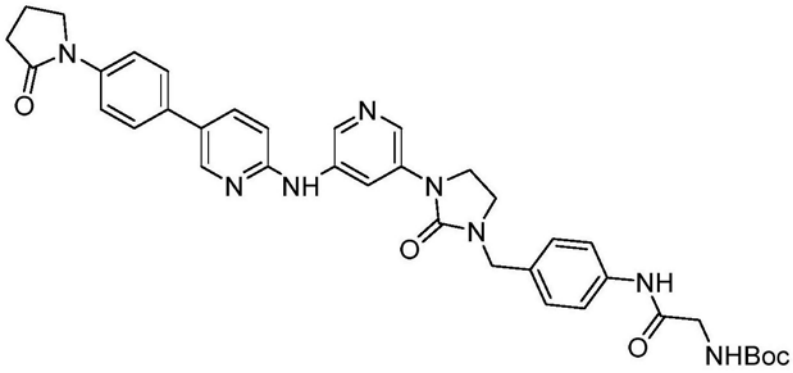
[2119] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.47(9H,s),2.02-2.13(2H,m),2.49-2.53(2H,m),3.34-3.40(2H,m),3.82-3.91(4H,m),4.34(2H,s),6.97(1H,d,J＝8.4Hz),7.20(2H,d,J＝8.4Hz),7.44(2H,d,J＝8.4Hz),7.69(2H,d,J＝8.8Hz),7.75(2H,d,J＝8.8Hz),7.95(1H,dd,J＝8.8,2.4Hz),8.33(1H,d,J＝2.0Hz),8.48(1H,t,J＝2.4Hz),8.54(1H,d,J＝2.4Hz),8.68(1H,d,J＝2.0Hz),9.36(1H,brs),9.39(1H,brs)。

[2120] 步骤2:1-(4-氨基苄基)-3-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)咪唑烷-2-酮的制备

[2121] 

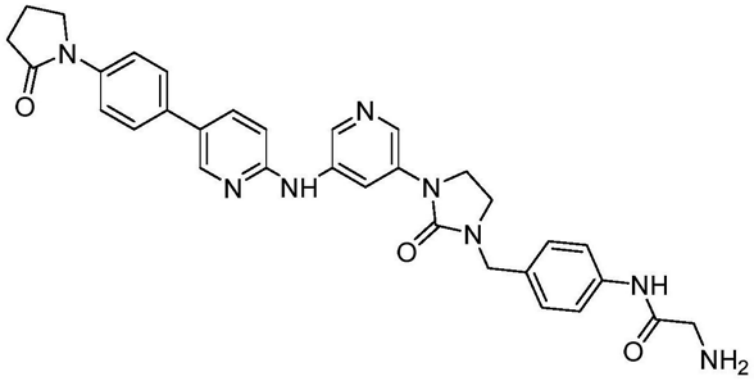
[2122] 向(4-((2-氧代基-3-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)咪唑烷-1-基)甲基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(400mg,0.645mmol)于EtOAc(5mL)中的混合物添加HCl/EtOAc(20mL,4M于EtOAc中),将所得混合物在25℃下搅拌3小时以得到灰白色混悬液。LCMS显示产物的纯度是95%(Rt＝0.688分钟;MS计算值:519.2;MS实测值:520.1[M+H]$^+$)。将混合物在减压下浓缩以得到呈灰白色固体状的1-(4-氨基苄基)-3-(5-((5-(2-甲基-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)咪唑烷-2-酮(350mg,粗,HCl盐)。

[2123] 步骤3:(2-氧代基-2-((4-((2-氧代基-3-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)咪唑烷-1-基)甲基)苯基)氨基)乙基)氨基甲酸叔丁酯的制备

[2124] 

[2125] 向1-(4-氨基苄基)-3-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)咪唑烷-2-酮(150mg,0.270mmol,HCl盐)于DMF(8mL)中的混合物添加Boc-gly-OH(236mg,1.35mmol)和HOBt(73mg,0.54mmol)、EDCI(103mg,0.540mmol)和TEA(82mg,0.81mmol),将反应混合物在100℃下搅拌且搅拌6小时以得到褐色混悬液。LCMS显示所需产物的纯度是52%(Rt＝0.797分钟;MS计算值:676.3;MS实测值:677.1[M+H]$^+$)。将混合物用水(30mL)稀释并用DCM(35mL x3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL x2)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩以得到残余物。将残余物用EtOAc(20mL)洗涤两次以得到灰白色固体(180mg,两个步骤的产率:96%)。

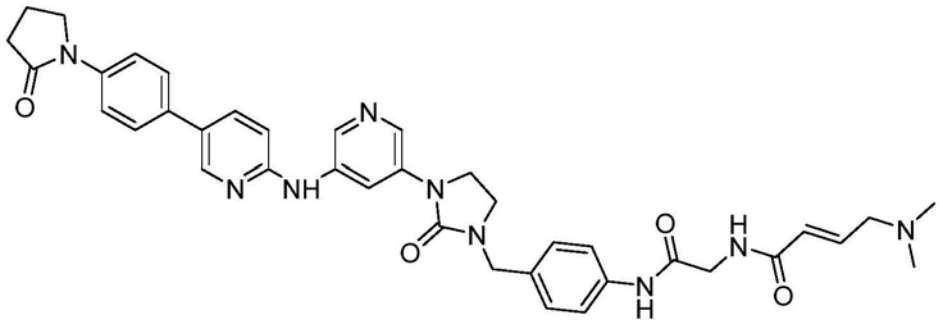
[2126] 步骤4:2-氨基-N-(4-((2-氧代基-3-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)咪唑烷-1-基)甲基)苯基)乙酰胺的制备

[2127] 

[2128] 向(2-氧代基-2-((4-((2-氧代基-3-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)咪唑烷-1-基)甲基)苯基)氨基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(180mg,0.266mmol)于EtOAc(10mL)中的混合物添加HCl/EtOAc(20mL,4M于EtOAc中),将反应混合物在25℃下搅拌2小时以得到灰白色混悬液。LCMS显示产物的纯度是48%(Rt=0.710分钟;MS计算值:576.3;MS实测值:577.1[M+H]$^+$)。将混合物在减压下浓缩以得到呈灰白色固体状的2-氨基-N-(4-((2-氧代基-3-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)咪唑烷-1-基)甲基)苯基)乙酰胺(160mg,粗,HCl盐)。

[2129] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.02-2.13(2H,m),2.49-2.53(2H,m),3.49(2H,t,J=8.0Hz),3.75-3.84(2H,m),3.85-3.96(4H,m),4.43(2H,s),7.15(1H,d,J=8.4Hz),7.32(2H,d,J=8.4Hz),7.63(2H,d,J=8.4Hz),7.72(2H,d,J=8.8Hz),7.77(2H,d,J=8.8Hz),8.08(1H,dd,J=8.4,2.4Hz),8.27(2H,brs),8.65(1H,d,J=2.4Hz),8.69(1H,d,J=2.0Hz),8.74(1H,d,J=2.0Hz),9.25(1H,d,J=1.6Hz),10.72(1H,brs),10.81(1H,brs)。

[2130] 步骤4:(E)-4-(二甲基氨基)-N-(2-氧代基-2-((4-((2-氧代基-3-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)咪唑烷-1-基)甲基)苯基)氨基)乙基)丁-2-烯酰胺的制备

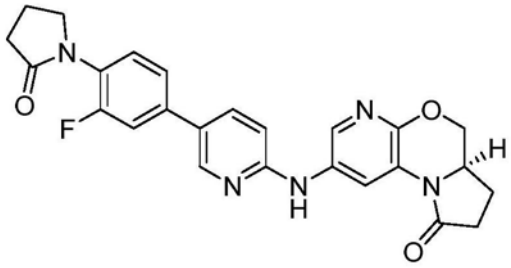
[2131] 

[2132] 向2-氨基-N-(4-((2-氧代基-3-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)咪唑烷-1-基)甲基)苯基)乙酰胺(150mg,0.245mmol,HCl盐)于DMF(5mL)中的混合物添加(E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酸(122mg,0.734mmol,HCl盐)、EDCI(141mg,0.734mmol)、HOBt(99mg,0.73mmol)和TEA(99mg,0.98mmol),将反应混合物在25℃下搅拌2小时以得到褐色混悬液。LCMS显示所需产物的纯度是63%(Rt=1.621分钟;MS计算值:687.3;MS实测值:688.1[M+H]$^+$)。将混合物用水(30mL)和DCM(30mL)稀释,然后过滤。用DCM/MeOH(10:1,11mL x2)洗涤滤饼。用DCM(40mL x2)萃取滤液,将合并的萃取物用盐水(50mL x2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将残余物用DMF洗涤,得到不纯产物(60mg)。然后通过制备型HPLC(0.225%FA作为添加剂)纯化进一步纯化以得到

呈黄色固体状的(E)-4-(二甲基氨基)-N-(2-氧代基-2-((4-((2-氧代基-3-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)咪唑烷-1-基)甲基)苯基)氨基)乙基)丁-2-烯酰胺(5.4mg,两个步骤的产率:3%)。

[2133] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.02-2.13(2H,m),2.36(6H,s),2.49-2.53(2H,m),3.31-3.42(2H,m),3.42-3.48(2H,m),3.82-3.90(4H,m),3.94-4.02(2H,m),4.36(2H,s),6.23(1H,d,J=15.6Hz),6.52-6.65(1H,m),6.96(1H,d,J=8.8Hz),7.26(2H,d,J=8.0Hz),7.58(2H,d,J=8.0Hz),7.67(2H,d,J=8.8Hz),7.73(2H,d,J=8.8Hz),7.94(1H,dd,J=8.4,2.4Hz),8.32(1H,s),8.42-8.49(2H,m),8.52(1H,d,J=2.0Hz),8.66(1H,brs),9.40(1H,brs),10.08(1H,brs)。

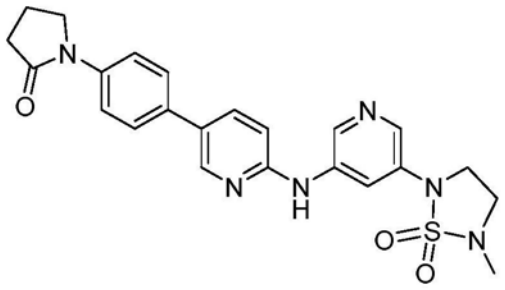
[2134] 实施例173:(R)-2-((5-(3-氟-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮

[2135] 

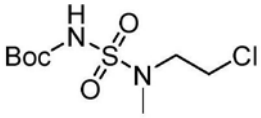
[2136] 将1-(4-(6-氯吡啶-3-基)-2-氟苯基)吡咯烷-2-酮(150mg,0.516mmol)、(R)-2-氨基-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮(138mg,0.670mmol)、$Pd_2(dba)_3$(47mg,0.051mmol)、Brettphos(55mg,0.10mmol)和Cs_2CO_3(336mg,1.03mmol)于无水二噁烷(3mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫3次。然后将所得反应混合物在90℃下在N_2气氛下加热15小时。反应混合物从红色变为黄色混悬液。粗LCMS显示所需产物的纯度是约22%(Rt=0.569分钟;MS计算值:459.4;MS实测值:460.0$[M+H]^+$)。将反应混合物用水(20mL)和EtOAc(20mL)稀释。用EtOAc/THF(20mL x3,1/1)萃取水层。将合并的有机层用盐水(25mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并浓缩。将残余物通过Combi Flash(2%至5%于DCM中的MeOH)纯化并用CH_3CN(5mL)研磨,得到不纯产物,冻干以得到呈灰白色固体状的(R)-2-((5-(3-氟-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮(39.3mg,产率:17%)。

[2137] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.71(1H,t,J=6.0Hz),2.14(2H,t,J=7.2Hz),2.21-2.25(1H,m),2.35-2.42(1H,m),2.44-2.47(2H,m),2.64-2.74(1H,m),3.79(2H,t,J=6.8Hz),3.91(1H,t,J=10.8Hz),4.03-4.12(1H,m),4.59(1H,dd,J=10.8,2.8Hz),6.88(1H,d,J=8.8Hz),7.46-7.56(2H,m),7.60(1H,d,J=10.8Hz),7.94(1H,dd,J=8.8,2.4Hz),8.44(1H,d,J=2.4Hz),8.51(1H,d,J=2.4Hz),8.97(1H,d,J=2.8Hz),9.29(1H,brs)。

[2138] 实施例174:1-(4-(6-((5-(5-甲基-1,1-二氧桥-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮

[2139] 

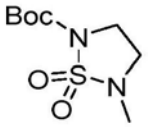
[2140] 步骤1:(N-(2-氯乙基)-N-甲基氨磺酰基)氨基甲酸叔丁酯的制备

[2141] 

[2142] 在0℃下向异氰酸氯磺酰酯(2.50g,17.7mmol)于无水DCM(25mL)中的溶液逐滴添加t-BuOH(1.69mL,17.7mmol)。在0℃下搅拌0.5小时之后,在0℃-5℃下将所得N-Boc-氨磺酰氯和TEA(5.36g,53.0mmol)溶液逐滴添加至2-氯-N-甲基乙-1-胺-HCl(2.30g,17.7mmol)于DCM(60mL)中的溶液。在完成添加后,将反应混合物在0℃-5℃下搅拌0.5小时,然后在20℃-25℃下进一步搅拌2小时。反应混合物从溶液变为黄色混悬液。将反应混合物用DCM(250mL)稀释,然后用1N HCl水溶液(100mL)、盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并浓缩。将残余物通过Combi Flash(10%至25%于PE中的EtOAc)纯化以得到呈黄色油状的(N-(2-氯乙基)-N-甲基氨磺酰基)氨基甲酸叔丁酯(4.50g,产率:93%)。

[2143] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.50(9H,s),3.05(3H,s),3.68(4H,s),7.12(1H,brs)。

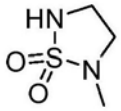
[2144] 步骤2:5-甲基-1,2,5-噻二唑烷-2-甲酸叔丁酯1,1-二氧化物的制备

[2145] 

[2146] 将(N-(2-氯乙基)-N-甲基氨磺酰基)氨基甲酸叔丁酯(4.00g,14.7mmol)和K_2CO_3(3.04g,22.0mmol)于DMSO(40mL)中的混合物在15℃-20℃下搅拌16小时。反应混合物从无色溶液变成白色混悬液。向反应混合物添加水(100mL),然后用EtOAc(100mL x3)萃取。将合并的有机层用水(100mL x2)、盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并浓缩。将残余物通过Combi Flash(10%至25%于PE中的EtOAc)纯化以得到呈白色固体状的5-甲基-1,2,5-噻二唑烷-2-甲酸叔丁酯1,1-二氧化物(2.80g,产率:81%)。

[2147] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.55(9H,s),2.78(3H,s),3.31(2H,t,J=6.4Hz),3.81(2H,t,J=6.4Hz)。

[2148] 步骤3:2-甲基-1,2,5-噻二唑烷1,1-二氧化物的制备

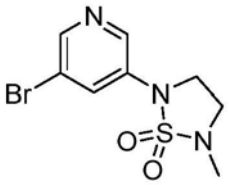
[2149] 

[2150] 在15℃-20℃下,向5-甲基-1,2,5-噻二唑烷-2-甲酸叔丁酯1,1-二氧化物(2.30g,9.73mmol)于无水DCM(25mL)中的溶液添加TFA(25mL)。然后将反应混合物在15℃-20℃下搅拌1小时。反应物从无色变为淡黄色溶液。浓缩反应混合物,并将残余物用DCM(50mL)稀释且用DIPEA碱化至pH=8并浓缩。将残余物通过Combi Flash(10%至50%于PE中的EtOAc)纯化

以得到呈无色油状的2-甲基-1,2,5-噻二唑烷1,1-二氧化物(1.15g,产率:87%)。

[2151] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ2.75(3H,s),3.36-341(2H,m),3.48-3.53(2H,m),4.47(1H,brs)。

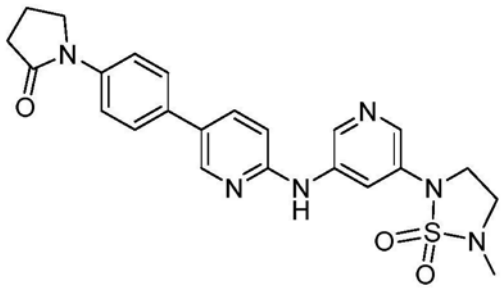
[2152] 步骤4:2-(5-溴吡啶-3-基)-5-甲基-1,2,5-噻二唑烷1,1-二氧化物的制备

[2153] 

[2154] 将2-甲基-1,2,5-噻二唑烷1,1-二氧化物(50mg,0.37mmol)、3,5-二溴吡啶(261mg,1.10mmol)、CuI(21mg,0.11mmol)、Cs_2CO_3(179mg,0.550mmol)和DMEDA(19mg,0.22mmol)于无水二噁烷(4mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫3次。然后将所得反应混合物在100℃下在N_2气氛下加热16小时。反应混合物从黄色变成蓝色混悬液。LCMS显示所需产物的纯度是31%(Rt=0.692分钟;MS计算值:291.0;MS实测值:291.6$[M+H]^+$)。将反应混合物过滤并浓缩滤液。将残余物通过Combi Flash(20%至60%于PE中的EtOAc)纯化以得到呈白色固体状的2-(5-溴吡啶-3-基)-5-甲基-1,2,5-噻二唑烷1,1-二氧化物(58mg,产率:54%)。

[2155] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ2.88(3H,s),3.53-3.58(2H,m),3.87(2H,t,J=6.4Hz),7.81(1H,t,J=2.4Hz),8.39(1H,d,J=2.4Hz),8.46(1H,d,J=2.0Hz)。

[2156] 步骤5:1-(4-(6-((5-(5-甲基-1,1-二氧桥-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮的制备

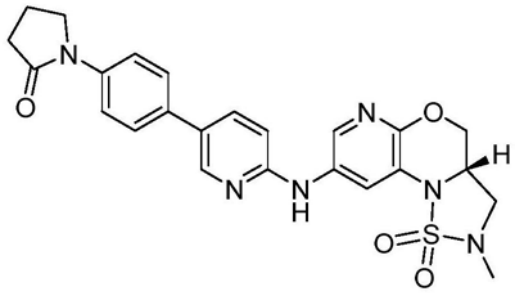
[2157] 

[2158] 将2-(5-溴吡啶-3-基)-5-甲基-1,2,5-噻二唑烷1,1-二氧化物(58mg,0.20mmol)、1-(4-(6-氨基吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮(50mg,0.20mmol)、$Pd_2(dba)_3$(9mg,0.01mmol)、Brettphos(11mg,0.020mmol)和Cs_2CO_3(129mg,0.395mmol)于无水二噁烷(3mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫3次。然后将反应混合物在100℃下在N_2气氛下加热16小时。反应混合物从红色变为褐色混悬液。LCMS显示所需产物的纯度是75%(Rt=0.744分钟;MS计算值:464.2;MS实测值:465.0$[M+H]^+$)。向反应混合物添加水(20mL),然后用EtOAc/THF(20mL x3,1/1)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并浓缩。将残余物用EtOAc(5mL)研磨,然后通过制备型HPLC(0.225%FA作为添加剂)进一步纯化。在减压下除去大部分CH_3CN并将剩余部分冻干以得到呈白色固体状的1-(4-(6-((5-(5-甲基-1,1-二氧桥-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮(12.6mg,产率:14%)。

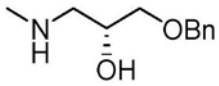
[2159] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.00-2.15(2H,m),2.52-2.55(2H,m),2.76(3H,s),3.54(2H,t,J=6.4Hz),3.88(2H,t,J=7.2Hz),3.93(2H,t,J=6.4Hz),6.98(1H,d,J=8.4Hz),7.69(2H,d,J=9.2Hz),7.75(2H,d,J=8.8Hz),7.95-8.05(1H,m),8.21(1H,t,J=2.0Hz),

8.54(1H,d,J＝2.4Hz),8.76(1H,s),9.59(1H,brs)。

[2160] 实施例175:(S)-1-(4-(6-((2-甲基-1,1-二氧桥-2,3,3a,4-四氢吡啶并[2,3-b][1,2,5]噻二唑并[2,3-d][1,4]噁嗪-8-基)氨基)吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮

[2161] 

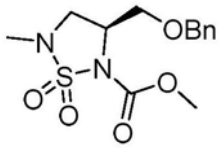
[2162] 步骤1:(R)-1-(苄氧基)-3-(甲基氨基)丙-2-醇的制备

[2163] 

[2164] 在0℃下将(S)-2-((苄氧基)甲基)环氧乙烷(6.00g,36.5mmol)于DCM(25mL)中的溶液逐滴添加至$MeNH_2$(130mL,在MeOH中40％纯度)。在添加后,将反应混合物在10℃-15℃下搅拌16小时。反应混合物从溶液变为混悬液。将反应混合物浓缩,并用DCM(100mL x3)萃取剩余的部分。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并浓缩以得到呈黄色油状的(R)-1-(苄氧基)-3-(甲基氨基)丙-2-醇(6.10g,产率:86％)。

[2165] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ2.44(3H,s),2.65-2.70(2H,m),3.45-3.55(2H,m),3.90-3.95(1H,m),4.55(2H,s),7.25-7.40(5H,m)。

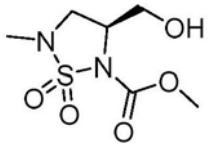
[2166] 步骤2:(S)-3-((苄氧基)甲基)-5-甲基-1,2,5-噻二唑烷-2-甲酸甲酯1,1-二氧化物的制备

[2167] 

[2168] 在10℃-15℃下向(R)-1-(苄氧基)-3-(甲基氨基)丙-2-醇(6.10g,31.2mmol)于无水THF(200mL)中的溶液添加伯吉斯试剂(Burgess reagent)(18.6g,78.1mmol)。然后将反应混合物在75℃下搅拌16小时。反应混合物从无色变为黄色溶液。向反应混合物添加饱和NH_4Cl水溶液(100mL),然后用EtOAc(200mL x2)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并浓缩。将残余物通过Combi Flash(10％至30％于PE中的EtOAc)纯化以得到呈黄色胶状的(S)-3-((苄氧基)甲基)-5-甲基-1,2,5-噻二唑烷-2-甲酸甲酯1,1-二氧化物(5.92g,产率:60％)。

[2169] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ2.77(3H,s),3.33-3.39(1H,m),3.41-3.45(1H,m),3.64-3.69(1H,m),3.74-3.79(1H,m),3.90(3H,s),4.24-4.31(1H,m),4.52-4.60(2H,m),7.29-7.40(5H,m)。

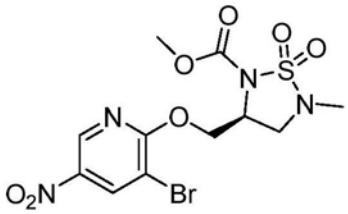
[2170] 步骤3:(S)-3-(羟基甲基)-5-甲基-1,2,5-噻二唑烷-2-甲酸甲酯1,1-二氧化物的制备

[2171] 

[2172] 在N_2气氛下向(S)-3-((苄氧基)甲基)-5-甲基-1,2,5-噻二唑烷-2-甲酸甲酯1,1-二氧化物(5.92g,18.8mmol)于无水MeOH(200mL)中的溶液添加10％Pd(OH)$_2$/C(1.00g)。将反应混合物脱气并用H_2吹扫3次,并将所得反应混合物在50℃下氢化(50psi)24小时。反应混合物从黄色溶液变成无色。将反应混合物过滤并用MeOH(10mL x3)洗涤固体。浓缩滤液,并将残余物溶解于EtOH(25mL)中且浓缩以得到呈无色胶状的(S)-3-(羟基甲基)-5-甲基-1,2,5-噻二唑烷-2-甲酸甲酯1,1-二氧化物(3.50g,产率:83％)。

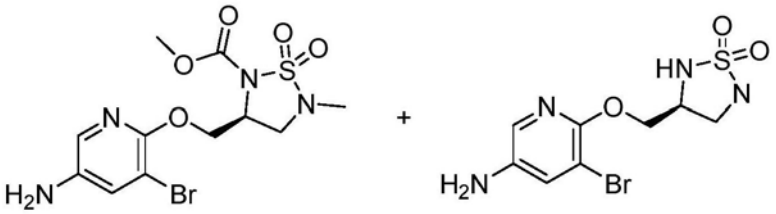
[2173] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ2.80(3H,s),3.35-3.45(2H,m),3.75-3.85(2H,m),3.93(3H,s),4.20-4.30(1H,m)。

[2174] 步骤4:(S)-3-(((3-溴-5-硝基吡啶-2-基)氧基)甲基)-5-甲基-1,2,5-噻二唑烷-2-甲酸甲酯1,1-二氧化物的制备

[2175] 

[2176] 将(S)-3-(羟基甲基)-5-甲基-1,2,5-噻二唑烷-2-甲酸甲酯1,1-二氧化物(3.30g,14.7mmol)、3-溴-2-氯-5-硝基-吡啶(4.19g,17.7mmol)和K_2CO_3(4.07g,29.4mmol)于CH_3CN(60mL)中的混合物在90℃下在N_2气氛下加热2小时。反应混合物从黄色变为褐色混悬液。将反应混合物过滤并用EtOAc(20mL x3)洗涤固体。浓缩滤液,并将残余物通过Combi Flash(20％至40％于PE中的EtOAc)纯化以得到呈黄色胶状的(S)-3-(((3-溴-5-硝基吡啶-2-基)氧基)甲基)-5-甲基-1,2,5-噻二唑烷-2-甲酸甲酯1,1-二氧化物(4.20g,产率:67％)。

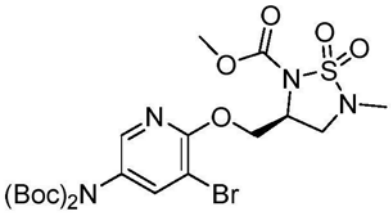
[2177] 步骤5:(S)-3-(((5-氨基-3-溴吡啶-2-基)氧基)甲基)-5-甲基-1,2,5-噻二唑烷-2-甲酸甲酯1,1-二氧化物和(S)-3-(((5-氨基-3-溴吡啶-2-基)氧基)甲基)-1,2,512-噻二唑烷1,1-二氧化物的制备

[2178] 

[2179] 将(S)-3-(((3-溴-5-硝基吡啶-2-基)氧基)甲基)-5-甲基-1,2,5-噻二唑烷-2-甲酸甲酯1,1-二氧化物(4.20g,9.88mmol)和Fe粉末(2.21g,39.5mmol)、NH_4Cl(5.28g,98.8mmol)于EtOH(45mL)和H_2O(15mL)中的混合物在90℃下加热16小时。反应混合物从灰色变为黑色混悬液。将反应混合物通过硅藻土垫过滤并用EtOH(20mL x3)洗涤固体。浓缩滤液并将残余物用水(50mL)稀释且用EtOAc(50mL x3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并浓缩。将残余物通过Combi Flash(50％至100％于PE中的EtOAc)纯

化以得到呈黄色固体状的(S)-3-(((5-氨基-3-溴吡啶-2-基)氧基)甲基)-5-甲基-1,2,5-噻二唑烷-2-甲酸甲酯1,1-二氧化物(2.40g,产率:61%)和呈灰色固体状的(S)-3-(((5-氨基-3-溴吡啶-2-基)氧基)甲基)-1,2,512-噻二唑烷1,1-二氧化物(860mg,产率:26%)。

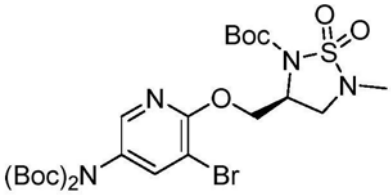
[2180] 步骤6:(S)-3-(((3-溴-5-((二-叔丁氧基羰基)氨基)吡啶-2-基)氧基)甲基)-5-甲基-1,2,5-噻二唑烷-2-甲酸甲酯-1,1-二氧化物的制备

[2181] 

[2182] 在15℃-20℃下向(S)-3-(((5-氨基-3-溴吡啶-2-基)氧基)甲基)-5-甲基-1,2,5-噻二唑烷-2-甲酸甲酯1,1-二氧化物(3.20g,8.10mmol)、DIPEA(4.19g,32.4mmol)和DMAP(198mg,1.62mmol)于DCM(80mL)中的溶液添加Boc_2O(7.07g,32.4mmol)。然后将反应混合物在15℃-20℃下在N_2气氛下搅拌16小时。反应混合物从无色变为黄色溶液。浓缩反应混合物,并将残余物通过Combi Flash(30%至80%于PE中的EtOAc)纯化以得到呈黄色胶状的(S)-3-(((3-溴-5-((二-叔丁氧基羰基)氨基)吡啶-2-基)氧基)甲基)-5-甲基-1,2,5-噻二唑烷-2-甲酸酯-1,1-二氧化物(2.20g,产率:46%)。

[2183] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.45(18H,s),2.80(3H,s),3.15-3.25(1H,m),3.70-3.80(4H,m),4.25-4.35(2H,m),5.30-5.35(1H,m),7.84(1H,d,J=2.0Hz),8.21(1H,d,J=2.4Hz)。

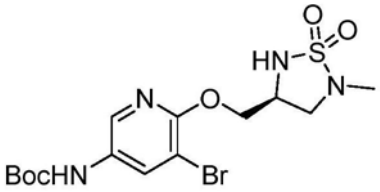
[2184] 步骤7:(S)-3-(((3-溴-5-((二-叔丁氧基羰基)氨基)吡啶-2-基)氧基)甲基)-5-甲基-1,2,5-噻二唑烷-2-甲酸叔丁酯1,1-二氧化物的制备

[2185] 

[2186] 在15℃-20℃下向(S)-4-(((5-氨基-3-溴吡啶-2-基)氧基)甲基)-2-甲基-1,2,5-噻二唑烷1,1-二氧化物(860mg,2.55mmol)、DIPEA(1.32g,10.2mmol)和DMAP(62mg,0.51mmol)于DCM(25mL)中的溶液添加Boc_2O(2.23g,10.2mmol)。然后将反应混合物在15℃-20℃下在N_2气氛下搅拌16小时。反应混合物从无色变为黄色溶液。浓缩反应混合物,并将残余物通过Combi Flash(20%至50%于PE中的EtOAc)纯化以得到呈无色胶状的(S)-3-(((3-溴-5-((二-叔丁氧基羰基)氨基)吡啶-2-基)氧基)甲基)-5-甲基-1,2,5-噻二唑烷-2-甲酸叔丁酯1,1-二氧化物(1.50g,产率:92%)。

[2187] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.45(27H,s),2.79(3H,s),3.20-3.25(1H,m),3.75-3.80(1H,m),4.20-4.25(2H,m),5.25-5.30(1H,m),7.84(1H,d,J=2.4Hz),8.22(1H,d,J=2.0Hz)。

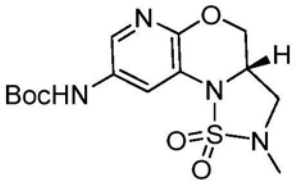
[2188] 步骤8:(S)-(5-溴-6-((5-甲基-1,1-二氧桥-1,2,5-噻二唑烷-3-基)甲氧基)吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯的制备

[2189] 

[2190] 在15℃-20℃下向(S)-3-(((3-溴-5-((二-叔丁氧基羰基)氨基)吡啶-2-基)氧基)甲基)-5-甲基-1,2,5-噻二唑烷-2-甲酸叔丁酯1,1-二氧化物(2.20g,3.69mmol)于MeOH(40mL)和H_2O(20mL)中的溶液添加10%NaOH水溶液(10mL)。然后将反应混合物在15℃-20℃下搅拌2小时。反应混合物从无色变为黄色溶液。浓缩反应混合物。将残余物用水(50mL)稀释,然后用EtOAc(50mL x3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并浓缩。将残余物通过Combi Flash(30%至80%于PE中的EtOAc)纯化以得到呈无色胶状的(S)-(5-溴-6-((5-甲基-1,1-二氧桥-1,2,5-噻二唑烷-3-基)甲氧基)吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(2.00g)。对于3个步骤,平均产率是46%。

[2191] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.55(9H,s),2.27(1H,dd,J=7.6,5.6Hz),2.84(3H,s),3.34-3.40(1H,m),3.62-3.70(3H,m),4.82-4.90(1H,m),6.68(1H,s),8.29(1H,d,J=2.8Hz),8.44(1H,s)。

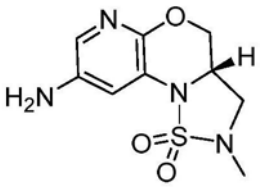
[2192] 步骤9:(S)-(2-甲基-1,1-二氧桥-2,3,3a,4-四氢吡啶并[2,3-b][1,2,5]噻二唑并[2,3-d][1,4]噁嗪-8-基)氨基甲酸叔丁酯的制备

[2193] 

[2194] 将(S)-(5-溴-6-((5-甲基-1,1-二氧桥-1,2,5-噻二唑烷-3-基)甲氧基)吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(2.30g,5.26mmol)、CuI(301mg,1.58mmol)、Cs_2CO_3(3.43g,10.5mmol)和DMEDA(278mg,3.16mmol)于无水二噁烷(80mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫3次。然后将所得反应混合物在90℃下在N_2气氛下加热16小时。反应混合物从黄色变为褐色混悬液。LCMS显示所需产物的纯度是74%(Rt=0.754分钟;MS计算值:356.1;MS实测值:379.2$[M+H]^+$)。将反应混合物通过硅藻土垫过滤并用EtOAc(25mL x4)洗涤固体。浓缩滤液,并将残余物通过Combi Flash(35%至70%于PE中的EtOAc)纯化,然后通过YMC-Pack CN(0%至80%于PE中的EtOH)进一步纯化以得到呈黄色固体状的(S)-(2-甲基-1,1-二氧桥-2,3,3a,4-四氢吡啶并[2,3-b][1,2,5]噻二唑并[2,3-d][1,4]噁嗪-8-基)氨基甲酸叔丁酯(560mg,产率:30%)。

[2195] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.51(9H,s),2.89(3H,s),3.24(1H,dd,J=10.4,5.4Hz),3.60(1H,dd,J=10.0,4.8Hz),3.85(1H,t,J=10.8Hz),4.15-4.23(1H,m),4.34(1H,dd,J=10.8,3.2Hz),8.52(1H,brs),7.82-7.86(2H,m)。

[2196] 步骤10:(S)-8-氨基-2-甲基-2,3,3a,4-四氢吡啶并[2,3-b][1,2,5]噻二唑并[2,3-d][1,4]噁嗪1,1-二氧化物的制备

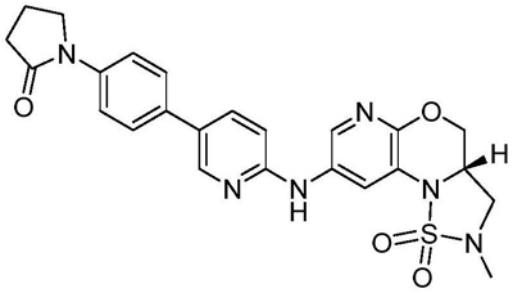
[2197] 

[2198] 在15℃-20℃下向(S)-(2-甲基-1,1-二氧桥-2,3,3a,4-四氢吡啶并[2,3-b][1,2,5]噻二唑并[2,3-d][1,4]噁嗪-8-基)氨基甲酸叔丁酯(560mg,1.57mmol)于无水DCM(5mL)中的溶液添加TFA(5mL)。然后将反应混合物在15℃-20℃下搅拌2小时。反应混合物从无色变为黄色溶液。浓缩反应混合物并将残余物用饱和$NaHCO_3$水溶液碱化至pH＝8,然后用DCM(15mL x5)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并浓缩以得到呈白色固体状的(S)-8-氨基-2-甲基-2,3,3a,4-四氢吡啶并[2,3-b][1,2,5]噻二唑并[2,3-d][1,4]噁嗪1,1-二氧化物(339mg,产率:84%)。

[2199] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ2.80(3H,s),3.15(1H,dd,J＝10.4,4.8Hz),3.52(1H,dd,J＝10.4,7.2Hz),3.83(1H,t,J＝10.8Hz),4.00-4.10(1H,m),4.18(1H,dd,J＝10.8,3.2Hz),6.56(1H,d,J＝2.4Hz),7.60(1H,d,J＝2.4Hz)。

[2200] 注意:未观察到NH_2的两个质子。

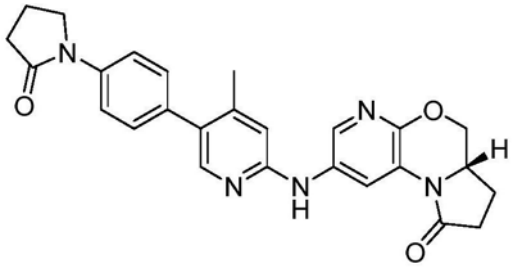
[2201] 步骤11:(S)-1-(4-(6-((2-甲基-1,1-二氧桥-2,3,3a,4-四氢吡啶并[2,3-b][1,2,5]噻二唑并[2,3-d][1,4]噁嗪-8-基)氨基)吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮的制备

[2202] 

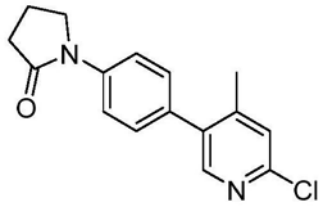
[2203] 将(S)-8-氨基-2-甲基-2,3,3a,4-四氢吡啶并[2,3-b][1,2,5]噻二唑并[2,3-d][1,4]噁嗪1,1-二氧化物(60mg,0.23mmol)、1-(4-(6-氯吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮(77mg,0.28mmol)、$Pd_2(dba)_3$(21mg,0.023mmol)、Brettphos(25mg,0.047mmol)和Cs_2CO_3(229mg,0.702mmol)于无水二噁烷(3mL)中的混合物脱气并用N2吹扫3次。然后将所得反应混合物在90℃下加热16小时。反应混合物从红色变为褐色混悬液。LCMS显示所需产物的纯度是70%(Rt＝1.079分钟;MS计算值:492.2;MS实测值:493.1$[M+H]^+$)。将混合物通过硅藻土垫过滤,并用DCM/MeOH(10mL x4,10/1)洗涤固体,并浓缩滤液。将残余物通过Combi Flash(2%至10%于DCM中的MeOH)纯化,然后用CH_3CN(5mL)研磨并冻干以得到呈黄色固体状的(S)-1-(4-(6-((2-甲基-1,1-二氧桥-2,3,3a,4-四氢吡啶并[2,3-b][1,2,5]噻二唑并[2,3-d][1,4]噁嗪-8-基)氨基)吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮(24.9mg,产率:22%)。

[2204] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.03-2.13(2H,m),2.55-2.60(2H,m),2.74(3H,s),3.25-3.30(1H,m),3.60(1H,dd,J＝10.8,6.8Hz),3.70(1H,t,J＝6.8Hz),3.87(2H,t,J＝6.8Hz),4.20-4.30(1H,m),4.49(1H,dd,J＝10.8,2.8Hz),6.92(1H,d,J＝8.8Hz),7.67(2H,d,J＝8.8Hz),7.74(2H,d,J＝8.8Hz),7.94(1H,dd,J＝8.8,2.4Hz),8.16(2H,s),8.52(1H,d,J＝2.4Hz),9.43(1H,brs)。

[2205] 实施例176:(S)-2-((4-甲基-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮

[2206] 

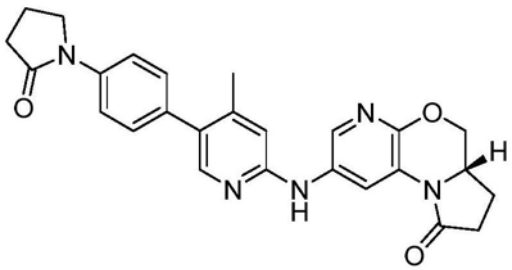
[2207] 步骤1:1-(4-(6-氯-4-甲基吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮的制备

[2208] 

[2209] 将1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)吡咯烷-2-酮(500mg,1.74mmol)、5-溴-2-氯-4-甲基吡啶(359mg,1.74mmol)、Pd(dppf)Cl_2(127mg,0.174mmol)和Na_2CO_3(554mg,5.22mmol)于二噁烷(6mL)和水(1.5mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫3次。并将所得反应混合物在100℃下在N_2气氛下搅拌2小时。形成黑色混悬液。LCMS显示所需产物的纯度是52%(Rt=0.858分钟;MS计算值:286.1;MS实测值:287.0$[M+H]^+$)。将反应混合物用水(10mL)稀释。用EtOAc(30mL x3)萃取水层。将合并的有机层用水(20mL x2)、盐水(40mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过Combi Flash(20%至60%于PE中的EtOAc)纯化以得到呈黄色固体状的1-(4-(6-氯-4-甲基吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮(450mg,产率:79%)。

[2210] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ2.16-2.25(2H,m),2.28(3H,s),2.65(2H,t,J=8.2Hz),3.92(2H,t,J=7.0Hz),7.24(1H,s),7.27-7.32(2H,m),7.69-7.75(2H,m),8.19(1H,s)。

[2211] 步骤2:(S)-2-((4-甲基-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮的制备

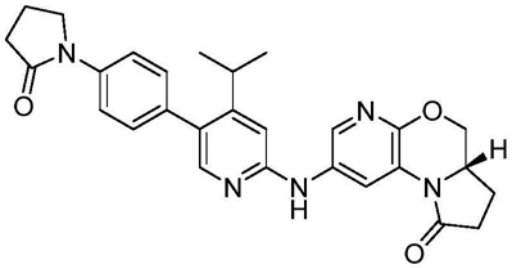
[2212] 

[2213] 将1-(4-(6-氯-4-甲基吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮(50mg,0.17mmol)、(S)-2-氨基-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮(36mg,0.17mmol)、$Pd_2(dba)_3$(16mg,0.017mmol)、Brettphos(19mg,0.034mmol)和Cs_2CO_3(114mg,0.348mmol)于无水二噁烷(3mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫3次。并将所得反应混合物在90℃下在N_2气氛下搅拌16小时。形成灰色混悬液。LCMS显示所需产物的纯度是56%(Rt=0.722分钟;MS计算值:455.2;MS实测值:456.1$[M+H]^+$)。将反应混合物用水(10mL)稀释。用EtOAc(30mL x3)萃

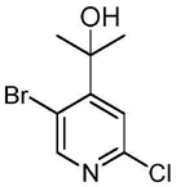
取水层。将合并的有机层用水(20mL x2)、盐水(40mL)洗涤，经无水Na_2SO_4干燥，过滤并在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC(0.225%FA作为添加剂)纯化以得到呈灰白色固体状的(S)-2-((4-甲基-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮(15.1mg，产率：19%)。

[2214] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.65-1.76(1H,m),2.05-2.10(2H,m),2.19-2.26(4H,m),2.35-2.43(1H,m),2.50-2.56(2H,m),2.63-2.74(1H,m),3.86-3.94(3H,m),4.04-4.10(1H,m),4.59(1H,dd,J＝10.8Hz,3.0Hz),6.74(1H,s),7.37(2H,d,J＝8.6Hz),7.73(2H,d,J＝8.6Hz),7.92(1H,s),8.37(1H,d,J＝2.4Hz),8.93(1H,d,J＝2.4Hz),9.19(1H,brs)。

[2215] 实施例177：(S)-2-((4-异丙基-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮

[2216] 

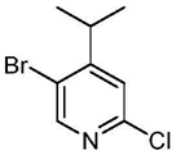
[2217] 步骤1：2-(5-溴-2-氯吡啶-4-基)丙-2-醇的制备

[2218] 

[2219] 在-10℃下向5-溴-2-氯异烟酸甲酯(2.00g,7.98mmol)于THF(20mL)中的溶液逐滴添加MeMgBr(6.6mL,3M于THF中)。将所得反应混合物逐渐升温至0℃并在N_2气氛下进一步搅拌2小时。形成黄色混悬液。TLC显示起始材料完全消耗。将反应混合物用饱和NH_4Cl水溶液(20mL)淬灭，并用EtOAc(30mL x3)萃取。将合并的有机层用水(20mL x2)、盐水(40mL)洗涤，经无水Na_2SO_4干燥，过滤并在减压下浓缩。将残余物通过Combi Flash(20%至50%于PE中的EtOAc)纯化以得到呈白色固体状的2-(5-溴-2-氯吡啶-4-基)丙-2-醇(1.60g，产率：80%)。

[2220] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.73(6H,s),2.49(1H,brs),7.75(1H,s),8.43(1H,s)。

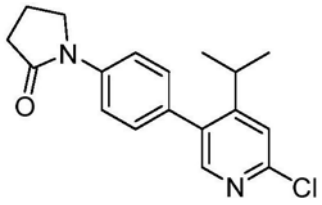
[2221] 步骤2：5-溴-2-氯-4-异丙基吡啶的制备

[2222] 

[2223] 将2-(5-溴-2-氯吡啶-4-基)丙-2-醇(500mg,2.00mmol)于HI(20mL,40%)中的溶液在100℃下搅拌48小时。形成具有黑色沉积物的黑色溶液。TLC显示起始材料完全消耗。将反应混合物用饱和Na_2SO_3水溶液(10mL)淬灭，并用EtOAc(30mL x3)萃取。将合并的有机层用饱和Na_2SO_3水溶液(20mL x2)、盐水(40mL)洗涤，经无水Na_2SO_4干燥，过滤并在减压下浓缩。将残余物通过Combi Flash(0%至10%于PE中的EtOAc)纯化以得到呈无色油状的5-溴-2-氯-4-异丙基吡啶(468mg，产率：61%)。

[2224] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.26(6H,d,J＝6.8Hz),3.25-3.30(1H,m),7.22(1H,s),8.42(1H,s)。

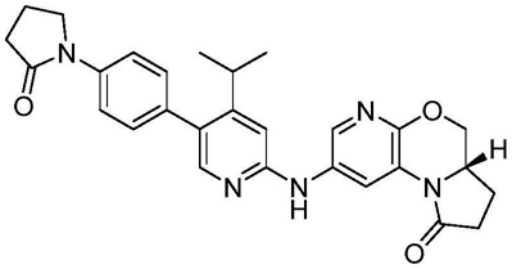
[2225] 步骤3:1-(4-(6-氯-4-异丙基吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮的制备

[2226] 

[2227] 将5-溴-2-氯-4-异丙基吡啶(163mg,0.696mmol)、1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)吡咯烷-2-酮(200mg,0.696mmol)、Pd(dppf)Cl_2(51mg,0.070mmol)和Na_2CO_3(221mg,2.09mmol)于二噁烷(4mL)和水(1mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫3次。并将所得反应混合物在100℃下在N_2气氛下搅拌2小时。形成黑色混悬液。LCMS显示所需产物的纯度是41％(Rt＝0.931分钟;MS计算值:314.1;MS实测值:315.0$[M+H]^+$)。将反应混合物用水(10mL)稀释。用EtOAc(30mL x3)萃取水层。将合并的有机层用水(20mL x2)、盐水(40mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过Combi Flash(20％至60％于PE中的EtOAc)纯化以得到呈黄色固体状的1-(4-(6-氯-4-异丙基吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮(200mg,产率:64％)。

[2228] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.15(6H,d,J＝6.8Hz),2.16-2.25(2H,m),2.61-2.69(2H,m),3.01-3.12(1H,m),3.89-3.94(2H,m),7.24(1H,s),7.27-7.30(2H,m),7.69-7.73(2H,m),8.16(1H,s)。

[2229] 步骤4:化合物(S)-2-((4-异丙基-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮的制备

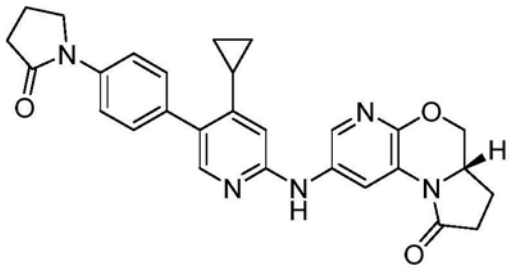
[2230] 

[2231] 将1-(4-(6-氯-4-异丙基吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮(200mg,0.635mmol)、(S)-2-氨基-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮(130mg,0.635mmol)、$Pd_2(dba)_3$(58mg,0.063mmol)、Brettphos(68mg,0.127mmol)和Cs_2CO_3(414mg,1.27mmol)于无水二噁烷(8mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫3次。并将所得反应混合物在90℃下在N_2气氛下搅拌16小时。形成灰色混悬液。LCMS显示所需产物的纯度是39％(Rt＝0.757分钟;MS计算值:483.2;MS实测值:484.2$[M+H]^+$)。将反应混合物用水(10mL)稀释。用EtOAc(30mL x3)萃取水层。将合并的有机层用水(20mL x2)、盐水(40mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过Combi Flash(0％至10％于DCM中的MeOH)纯化以得到呈黄色固体状的粗化合物(S)-2-((4-异丙基-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮(200mg,粗,含有副产物(S)-2-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)吡啶-2-基)

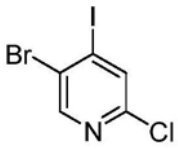
氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮),将其用H_2(45psi)/Pd/C进一步处理。将残余物通过制备型HPLC(0.225%FA作为添加剂)纯化以得到呈浅黄色固体状的(S)-2-((4-异丙基-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮(52.8mg,产率:对于2个步骤17%)。

[2232] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.11(6H,d,J=6.8Hz),1.65-1.76(1H,m),2.05-2.13(2H,m),2.18-2.26(1H,m),2.35-2.43(1H,m),2.50-2.56(2H,m),2.63-2.70(1H,m),2.95-3.02(1H,m),3.86-3.94(3H,m),4.04-4.10(1H,m),4.58(1H,dd,J=10.8Hz,3.0Hz),6.83(1H,s),7.31(2H,d,J=8.6Hz),7.73(2H,d,J=8.6Hz),7.86(1H,s),8.36(1H,d,J=2.4Hz),8.95(1H,d,J=2.4Hz),9.18(1H,brs)。

[2233] 实施例178:(S)-2-((4-环丙基-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮

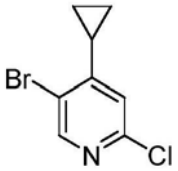
[2234] 

[2235] 步骤1:5-溴-2-氯-4-碘吡啶的制备

[2236] 

[2237] 在-60℃下向5-溴-2-氯吡啶(2.00g,10.4mmol)于无水THF(40mL)中的溶液逐滴添加LDA(6.2mL,2M于THF中)。在添加后,将所得反应混合物在-60℃下搅拌0.5小时。然后在-60℃下将NIS(2.34g,10.4mmol)逐份添加到上述溶液中。将反应混合物逐渐升温至15℃并在N_2气氛下进一步搅拌1.5小时。形成黄色溶液。TLC显示起始材料完全消耗。将反应混合物用饱和NH_4Cl水溶液(20mL)淬灭,然后用EtOAc(30mL x3)萃取。将合并的有机层用水(20mL x2)、盐水(40mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过Combi Flash(0%至10%于PE中的EtOAc)纯化以得到呈白色固体状的5-溴-2-氯-4-碘吡啶(2.00g,产率:60%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.86(1H,s),8.47(1H,s)。

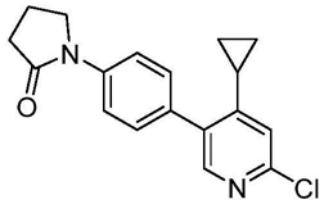
[2238] 步骤2:5-溴-2-氯-4-环丙基吡啶的制备

[2239] 

[2240] 将5-溴-2-氯-4-碘吡啶(200mg,0.628mmol)、环丙基硼酸(54mg,0.63mmol)、Pd(dppf)Cl_2(46mg,0.063mmol)和Na_2CO_3(200mg,1.88mmol)于二噁烷(4mL)和水(1mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫3次。并将所得反应混合物在100℃下在N_2气氛下搅拌16小时。形成黑色混悬液。LCMS显示所需产物的纯度是52%(Rt=0.931分钟;MS计算值:230.9;MS实测值:

231.6[M+H]$^+$)。将反应混合物用水(10mL)稀释。用EtOAc(30mL x3)萃取水层。将合并的有机层用水(20mL x2)、盐水(40mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过Combi Flash(0%至10%于PE中的EtOAc)纯化以得到呈黄色固体状的5-溴-2-氯-4-环丙基吡啶(122mg,产率:64%)。

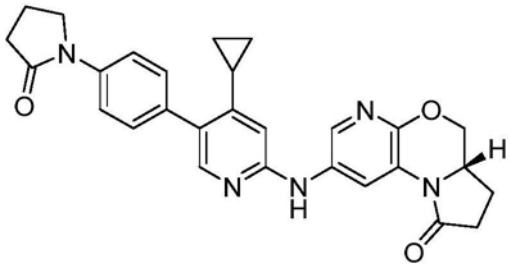
[2241] 步骤3:1-(4-(6-氯-4-环丙基吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮的制备

[2242] 

[2243] 将5-溴-2-氯-4-环丙基吡啶(81mg,0.35mmol)、1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)吡咯烷-2-酮(100mg,0.348mmol)、Pd(dppf)Cl_2(25mg,0.035mmol)和Na_2CO_3(111mg,1.04mmol)于二噁烷(4mL)和水(1mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫3次。并将所得反应混合物在100℃下在N_2气氛下搅拌2小时。形成黑色混悬液。LCMS显示所需产物的纯度是54%(Rt=0.721分钟;MS计算值:312.1;MS实测值:312.8[M+H]$^+$)。将反应混合物用水(10mL)稀释。用EtOAc(30mL x3)萃取水层。将合并的有机层用水(20mL x2)、盐水(40mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过Combi Flash(20%至50%于PE中的EtOAc)纯化以得到呈黄色固体状的1-(4-(6-氯-4-环丙基吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮(100mg,产率:92%)。

[2244] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ0.82-0.88(2H,m),1.02-1.07(2H,m),1.87-1.92(1H,m),2.17-2.25(2H,m),2.66(2H,t,J=8.2Hz),3.92(2H,t,J=7.0Hz),6.76(1H,s),7.40-7.44(2H,m),7.71-7.75(2H,m),8.16(1H,s)。

[2245] 步骤4:(S)-2-((4-环丙基-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮的制备

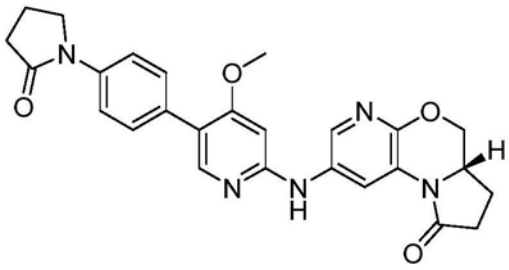
[2246] 

[2247] 将1-(4-(6-氯-4-环丙基吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮(100mg,0.320mmol)、(S)-2-氨基-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮(66mg,0.32mmol)、$Pd_2(dba)_3$(29mg,0.032mmol)、Brettphos(34mg,0.064mmol)和Cs_2CO_3(208mg,0.639mmol)于无水二噁烷(5mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫3次。并将所得反应混合物在90℃下在N_2气氛下搅拌16小时。形成黄色混悬液。LCMS显示所需产物的纯度是58%(Rt=0.747分钟;MS计算值:481.2;MS实测值:482.1[M+H]$^+$)。将反应混合物用水(10mL)稀释。用DCM/MeOH(30mL x3,10/1)萃取水层。将合并的有机层用水(20mL x2)、盐水(40mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过Combi Flash(0%至10%于DCM中的MeOH)纯化,并且通过制备型HPLC(0.225%FA作为添加剂)进一步纯化以得到呈白色固体状

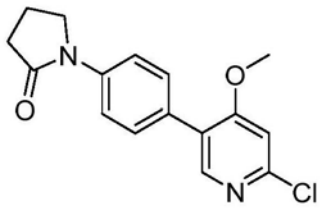
的(S)-2-((4-环丙基-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮(40.0mg,产率:26%)。

[2248] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ0.70-0.79(2H,m),0.94-1.01(2H,m),1.64-1.75(1H,m),1.77-1.84(1H,m),2.05-2.11(2H,m),2.17-2.24(1H,m),2.34-2.43(1H,m),2.50-2.56(2H,m),2.63-2.73(1H,m),3.85-3.93(3H,m),4.02-4.10(1H,m),4.57(1H,dd,J=10.8Hz,3.0Hz),6.35(1H,s),7.44(2H,d,J=8.6Hz),7.74(2H,d,J=8.6Hz),7.91(1H,s),8.37(1H,d,J=2.4Hz),8.93(1H,d,J=2.6Hz),9.04(1H,brs)。

[2249] 实施例179:(S)-2-((4-甲氧基-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮

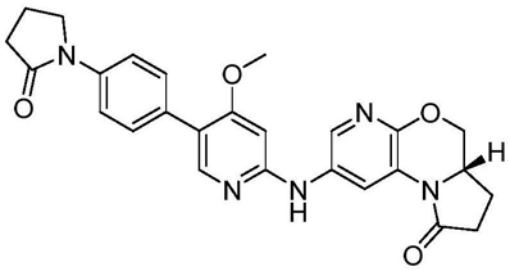
[2250] 

[2251] 步骤1:1-(4-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮的制备

[2252] 

[2253] 将1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)吡咯烷-2-酮(500mg,1.74mmol)、5-溴-2-氯-4-甲氧基吡啶(387mg,1.74mmol)、Pd(dppf)Cl_2(127mg,0.174mmol)和Na_2CO_3(554mg,5.22mmol)于二噁烷(6mL)和水(1.5mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫3次。并将所得反应混合物在100℃下在N_2气氛下搅拌2小时。形成黑色混悬液。LCMS显示所需产物的纯度是51%(Rt=0.649分钟;MS计算值:302.1;MS实测值:302.8$[M+H]^+$)。将反应混合物用水(10mL)稀释。用EtOAc(30mL x3)萃取水层。将合并的有机层用水(20mL x2)、盐水(40mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过Combi Flash(20%至60%于PE中的EtOAc)纯化以得到呈黄色固体状的1-(4-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮(450mg,产率:78%)。

[2254] 步骤2:(S)-2-((4-甲氧基-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮的制备

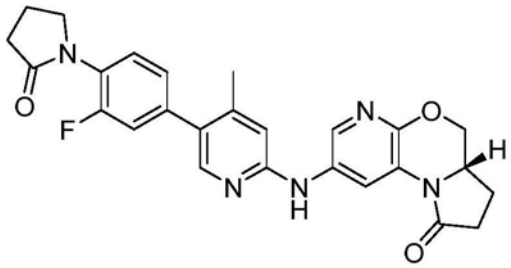
[2255] 

[2256] 将1-(4-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮(50mg,0.17mmol)、(S)-2-

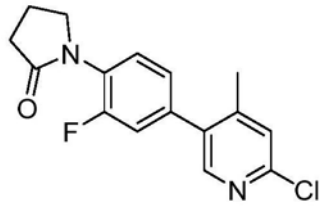
氨基-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮(34mg,0.17mmol)、$Pd_2(dba)_3$(15mg,0.017mmol)、Brettphos(18mg,0.033mmol)和Cs_2CO_3(108mg,0.330mmol)于无水二噁烷(3mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫3次。并将所得反应混合物在90℃下在N_2气氛下搅拌16小时。形成灰色混悬液。LCMS显示所需产物的纯度是60%(Rt=0.721分钟;MS计算值:471.2;MS实测值:472.1$[M+H]^+$)。将反应混合物用水(10mL)稀释。用EtOAc(30mL x3)萃取水层。将合并的有机层用水(20mL x2)、盐水(40mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过Combi Flash(0%至10%于DCM中的MeOH)纯化,并通过制备型HPLC(0.225%FA作为添加剂)进一步纯化以得到呈浅黄色固体状的(S)-2-((4-甲氧基-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮(57.1mg,产率:67%)。

[2257] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.65-1.76(1H,m),2.04-2.10(2H,m),2.19-2.26(1H,m),2.33-2.43(1H,m),2.50-2.56(2H,m),2.63-2.73(1H,m),3.80-3.94(6H,m),4.04-4.11(1H,m),4.59(1H,dd,J=10.6Hz,3.0Hz),6.48(1H,s),7.47(2H,d,J=8.8Hz),7.68(2H,d,J=8.8Hz),7.95(1H,s),8.39(1H,d,J=2.4Hz),8.94(1H,d,J=2.4Hz),9.26(1H,brs)。

[2258] 实施例180:(S)-2-((5-(3-氟-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)-4-甲基吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮

[2259] 

[2260] 步骤1:1-(4-(6-氯-4-甲基吡啶-3-基)-2-氟苯基)吡咯烷-2-酮的制备

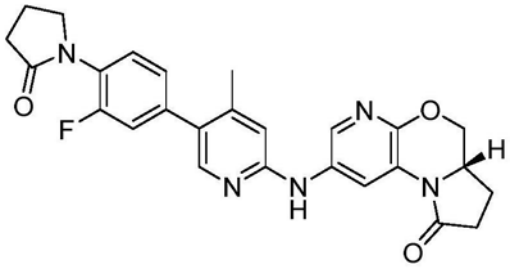
[2261] 

[2262] 将5-溴-2-氯-4-甲基吡啶(203mg,0.983mmol)、1-(2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)吡咯烷-2-酮(300mg,0.983mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$(72mg,0.098mmol)和Na_2CO_3(313mg,2.95mmol)于二噁烷(4mL)和水(1mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫3次。并将所得反应混合物在90℃下在N_2气氛下搅拌4小时。形成黑色混悬液。LCMS显示所需产物的纯度是60%(Rt=0.850分钟;MS计算值:304.1;MS实测值:304.9$[M+H]^+$)。将反应混合物用水(10mL)稀释。用EtOAc(30mL x3)萃取水层。将合并的有机层用水(20mL x2)、盐水(40mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过Combi Flash(20%至80%于PE中的EtOAc)纯化以得到呈黄色固体状的1-(4-(6-氯-4-甲基吡啶-3-基)-2-氟苯基)吡咯烷-2-酮(240mg,产率:80%)。

[2263] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ2.21-2.28(2H,m),2.30(3H,s),2.61(2H,t,J=8.0Hz),3.89(2H,t,J=7.0Hz),7.07-7.12(2H,m),7.24-7.26(1H,m),7.52-7.56(1H,m),8.19(1H,

s)。

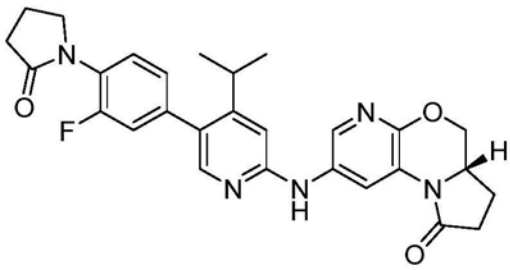
[2264] 步骤2:(S)-2-((5-(3-氟-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)-4-甲基吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮的制备

[2265] 

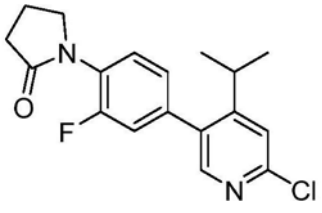
[2266] 将1-(4-(6-氯-4-甲基吡啶-3-基)-2-氟苯基)吡咯烷-2-酮(50mg,0.16mmol)、(S)-2-氨基-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮(34mg,0.16mmol)、$Pd_2(dba)_3$(15mg,0.016mmol)、Brettphos(18mg,0.033mmol)和Cs_2CO_3(107mg,0.328mmol)于无水二噁烷(3mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫3次。并将所得反应混合物在90℃下在N_2气氛下搅拌16小时。形成黄色混悬液。LCMS显示所需产物的纯度是54%(Rt=0.717分钟;MS计算值:455.2;MS实测值:456.1$[M+H]^+$)。将反应混合物用水(10mL)稀释。用EtOAc(30mL x3)萃取水层。将合并的有机层用水(20mL x2)、盐水(40mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC(0.225%FA作为添加剂)纯化以得到呈浅黄色固体状的(S)-2-((5-(3-氟-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)-4-甲基吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮(41.2mg,产率:52%)。

[2267] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.65-1.76(1H,m),2.09-2.17(2H,m),2.17-2.23(1H,m),2.24(3H,s),2.35-2.43(1H,m),2.43-2.50(2H,m),2.62-2.72(1H,m),3.80(2H,t,J=7.0Hz),3.88-3.94(1H,m),4.04-4.10(1H,m),4.59(1H,dd,J=10.8Hz,3.0Hz),6.74(1H,s),7.21-7.27(1H,m),7.32-7.38(1H,m),7.50(1H,t,J=8.2Hz),7.96(1H,s),8.37(1H,d,J=2.4Hz),8.92(1H,d,J=2.4Hz),9.24(1H,brs)。

[2268] 实施例181:(S)-2-((5-(3-氟-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)-4-异丙基吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮

[2269] 

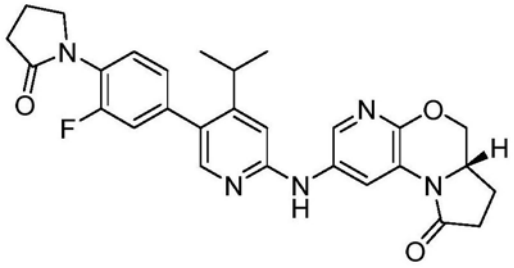
[2270] 步骤1:1-(4-(6-氯-4-异丙基吡啶-3-基)-2-氟苯基)吡咯烷-2-酮的制备

[2271] 

[2272] 将5-溴-2-氯-4-异丙基吡啶(154mg,0.655mmol)、1-(2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)吡咯烷-2-酮(200mg,0.655mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$(48mg,0.065mmol)和Na_2CO_3(208mg,1.97mmol)于二噁烷(4mL)和水(1mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫3次。并将所得反应混合物在100℃下在N_2气氛下搅拌2小时。形成黑色混悬液。LCMS显示所需产物的纯度是37%(Rt=0.895分钟;MS计算值:332.1;MS实测值:332.9$[M+H]^+$)。将反应混合物用水(10mL)稀释。用EtOAc(30mL x3)萃取水层。将合并的有机层用水(20mL x2)、盐水(40mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过Combi Flash(20%至60%于PE中的EtOAc)纯化以得到呈黄色固体状的1-(4-(6-氯-4-异丙基吡啶-3-基)-2-氟苯基)吡咯烷-2-酮(170mg,产率:55%)。

[2273] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.18(6H,d,J=6.8Hz),2.20-2.29(2H,m),2.58-2.63(2H,m),3.00-3.10(1H,m),3.87-3.94(2H,m),7.05-7.10(1H,m),7.17-7.21(1H,m),7.24-7.26(1H,m),7.31(1H,s),8.16(1H,s)。

[2274] 步骤2:(S)-2-((5-(3-氟-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)-4-异丙基吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮的制备

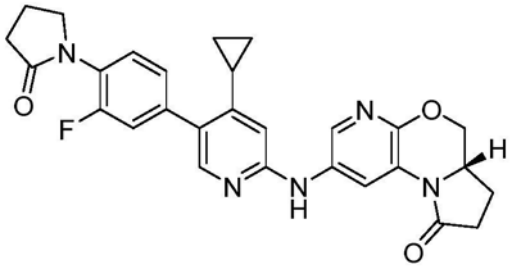
[2275] 

[2276] 将1-(4-(6-氯-4-异丙基吡啶-3-基)-2-氟苯基)吡咯烷-2-酮(170mg,0.511mmol)、(S)-2-氨基-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮(105mg,0.511mmol)、$Pd_2(dba)_3$(47mg,0.051mmol)、Brettphos(55mg,0.102mmol)和Cs_2CO_3(326mg,1.02mmol)于二噁烷(8mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫3次。并将所得反应混合物在90℃下在N_2气氛下搅拌16小时。形成灰色混悬液。LCMS所需产物的纯度是30%(Rt=0.761分钟;MS计算值:501.2;MS实测值:502.1$[M+H]^+$)。将反应混合物用水(10mL)稀释。用EtOAc(30mL x3)萃取水层。将合并的有机层用水(20mL x2)、盐水(40mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过Combi Flash(0%至10%于DCM中的MeOH)纯化以得到呈黄色固体状的粗化合物(S)-2-((5-(3-氟-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)-4-异丙基吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮(180mg,粗,含有副产物(S)-2-((5-(3-氟-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮),将其用H_2(45psi)/Pd/C进一步处理。将残余物通过制备型HPLC(0.225%FA作为添加剂)纯化以得到呈浅黄色固体状的(S)-2-((5-(3-氟-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)-4-异丙基吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮(28.9mg,产率:对于2个步骤11%)。

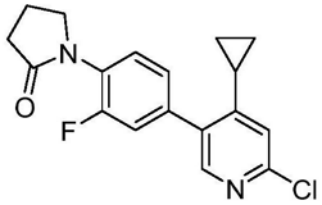
[2277] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.13(6H,d,J=6.8Hz),1.64-1.76(1H,m),2.10-2.17(2H,m),2.18-2.23(1H,m),2.35-2.43(1H,m),2.46(2H,t,J=8.0Hz),2.62-2.72(1H,m),2.93-3.01(1H,m),3.81(2H,t,J=6.8Hz),3.86-3.94(1H,m),4.04-4.11(1H,m),4.58(1H,

dd,J＝10.8Hz,3.0Hz),6.83(1H,s),7.15-7.21(1H,m),7.25-7.32(1H,m),7.51(1H,t,J＝8.2Hz),7.91(1H,s),8.37(1H,d,J＝2.4Hz),8.95(1H,d,J＝2.4Hz),9.18(1H,brs)。

[2278] 实施例182:(S)-2-((4-环丙基-5-(3-氟-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮

[2279] 

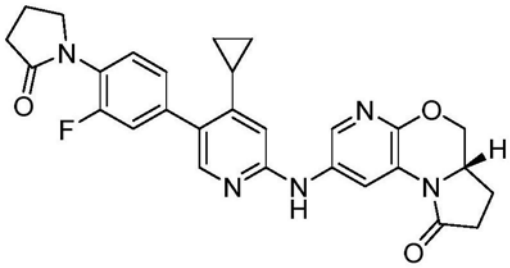
[2280] 步骤1:1-(4-(6-氯-4-环丙基吡啶-3-基)-2-氟苯基)吡咯烷-2-酮的制备

[2281] 

[2282] 将5-溴-2-氯-4-环丙基吡啶(122mg,0.524mmol)、1-(2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)吡咯烷-2-酮(160mg,0.524mmol)、Pd(dppf)Cl_2(38mg,0.052mmol)和Na_2CO_3(167mg,1.57mmol)于二噁烷(4mL)和水(1mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫3次。并将所得反应混合物在100℃下在N_2气氛下搅拌2小时。形成黑色混悬液。LCMS显示所需产物的纯度是40%(Rt＝0.694分钟;MS计算值:330.1;MS实测值:330.8$[M+H]^+$)。将反应混合物用水(10mL)稀释。用EtOAc(30mL x3)萃取水层。将合并的有机层用水(20mL x2)、盐水(40mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过Combi Flash(20%至60%于PE中的EtOAc)纯化以得到呈黄色固体状的1-(4-(6-氯-4-环丙基吡啶-3-基)-2-氟苯基)吡咯烷-2-酮(112mg,产率:39%)。

[2283] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ0.83-0.88(2H,m),1.06-1.09(2H,m),1.87-1.93(1H,m),2.20-2.30(2H,m),2.58-2.64(2H,m),3.90(2H,t,J＝7.0Hz),6.77(1H,s),7.20-7.24(1H,m),7.32-7.43(1H,m),7.52-7.60(1H,m),8.15(1H,s)。

[2284] 步骤2:(S)-2-((4-环丙基-5-(3-氟-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮的制备

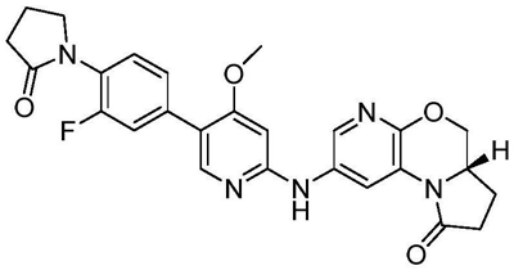
[2285] 

[2286] 将1-(4-(6-氯-4-环丙基吡啶-3-基)-2-氟苯基)吡咯烷-2-酮(100mg,0.302mmol)、(S)-2-氨基-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮(62mg,0.30mmol)、$Pd_2(dba)_3$(28mg,0.030mmol)、Brettphos(32mg,0.060mmol)和Cs_2CO_3

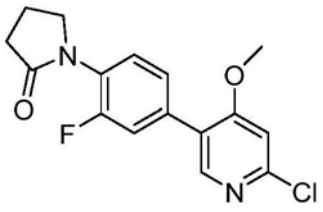
(197mg,0.604mmol)于无水二噁烷(5mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫3次。并将所得反应混合物在90℃下在N_2气氛下搅拌16小时。形成黄色混悬液。LCMS显示所需产物的纯度是42%(Rt=0.750分钟;MS计算值:499.2;MS实测值:500.2[M+H]$^+$)。将反应混合物用水(10mL)稀释。用DCM/MeOH(30mL x3,10/1)萃取水层。将合并的有机层用水(20mL x2)、盐水(40mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过Combi Flash(0%至5%于DCM中的MeOH)纯化,并且通过制备型HPLC(0.225%FA作为添加剂)和制备型HPLC(0.05%$NH_3 \cdot H_2O$作为添加剂)进一步纯化以得到呈白色固体状的(S)-2-((4-环丙基-5-(3-氟-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮(12.1mg,产率:8%)。

[2287] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ0.73-0.80(2H,m),0.97-1.03(2H,m),1.64-1.75(1H,m),1.79-1.87(1H,m),2.10-2.21(3H,m),2.35-2.43(1H,m),2.46(2H,t,J=8.0Hz),2.63-2.73(1H,m),3.81(2H,t,J=7.0Hz),3.86-3.94(1H,m),4.04-4.11(1H,m),4.57(1H,dd,J=10.8Hz,3.0Hz),6.37(1H,s),7.29-7.33(1H,m),7.36-7.41(1H,m),7.52(1H,t,J=8.2Hz),7.95(1H,s),8.37(1H,d,J=2.4Hz),8.92(1H,d,J=2.6Hz),9.09(1H,brs)。

[2288] 实施例183:(S)-2-((5-(3-氟-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)-4-甲氧基吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮

[2289] 

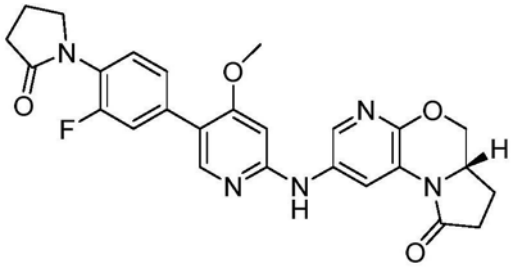
[2290] 步骤1:1-(4-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-2-氟苯基)吡咯烷-2-酮的制备

[2291] 

[2292] 将5-溴-2-氯-4-甲氧基吡啶(219mg,0.983mmol)、1-(2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)吡咯烷-2-酮(300mg,0.983mmol)、Pd(dppf)Cl_2(72mg,0.098mmol)和Na_2CO_3(313mg,2.95mmol)于二噁烷(4mL)和水(1mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫3次。并将所得反应混合物在90℃下在N_2气氛下搅拌4小时。形成黑色混悬液。LCMS显示所需产物的纯度是63%(Rt=0.823分钟;MS计算值:320.1;MS实测值:320.9[M+H]$^+$)。将反应混合物用水(10mL)稀释。用EtOAc(30mL x3)萃取水层。将合并的有机层用水(20mL x2)、盐水(40mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过Combi Flash(20%至80%于PE中的EtOAc)纯化以得到呈黄色固体状的1-(4-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-2-氟苯基)吡咯烷-2-酮(230mg,产率:78%)。

[2293] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ2.20-2.28(2H,m),2.60(2H,t,J=8.0Hz),3.84-3.89(2H,m),3.90(3H,s),6.92(1H,s),7.24-7.33(2H,m),7.49(1H,t,J=8.0Hz),8.19(1H,s)。

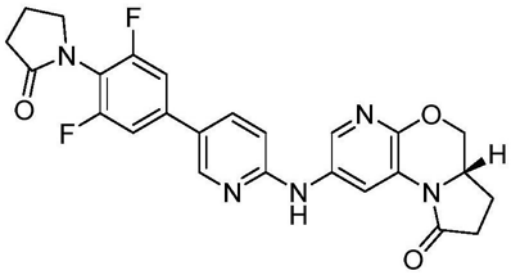
[2294] 步骤2:(S)-2-((5-(3-氟-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)-4-甲氧基吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮的制备

[2295] 

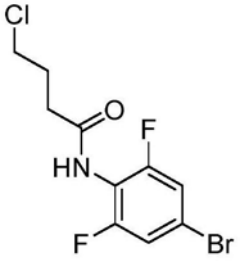
[2296] 将1-(4-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-2-氟苯基)吡咯烷-2-酮(50mg,0.16mmol)、(S)-2-氨基-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮(32mg,0.16mmol)、$Pd_2(dba)_3$(14mg,0.016mmol)、Brettphos(17mg,0.032mmol)和Cs_2CO_3(101mg,0.311mmol)于无水二噁烷(3mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫3次。并将所得反应混合物在90℃下在N_2气氛下搅拌16小时。形成黄色混悬液。LCMS显示所需产物的纯度是58%(Rt=0.716分钟;MS计算值:489.2;MS实测值:490.1$[M+H]^+$)。将反应混合物用水(10mL)稀释。用EtOAc(30mL x3)萃取水层。将合并的有机层用水(20mL x2)、盐水(40mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过Combi Flash(0%至10%于DCM中的MeOH)纯化,并且通过制备型TLC(DCM/MeOH,10/1)进一步纯化以得到呈浅黄色固体状的(S)-2-((5-(3-氟-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)-4-甲氧基吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮(42.9mg,产率:56%)。

[2297] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.62-1.77(1H,m),2.10-2.18(2H,m),2.19-2.27(1H,m),2.33-2.43(1H,m),2.50-2.56(2H,m),2.63-2.73(1H,m),3.75-3.82(2H,m),3.85(3H,s),3.88-3.95(1H,m),4.04-4.11(1H,m),4.56-4.63(1H,m),6.49(1H,s),7.32-7.48(3H,m),8.00-8.04(1H,m),8.40-8.44(1H,m),8.96(1H,s),9.25(1H,brs)。

[2298] 实施例184:(S)-2-((5-(3,5-二氟-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮

[2299] 

[2300] 步骤1:N-(4-溴-2,6-二氟苯基)-4-氯丁酰胺的制备

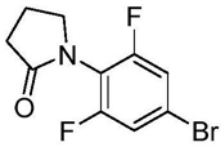
[2301] 

[2302] 在0℃下在N_2气氛下向4-溴-2,6-二氟苯胺(5.00g,24.0mmol)和Et_3N(5.0mL,

36mmol)于无水THF(50mL)中的溶液经0.5小时的时间段逐滴添加4-氯丁酰氯(3.5mL,31mmol)。在添加后,将所得反应混合物在0℃下搅拌3.5小时。形成黄色混悬液。TLC显示起始材料完全消耗。将反应混合物用水(50mL)稀释并用EtOAc(100mL x2)萃取水层。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物用PE/EtOAc(50mL,20/1)研磨以得到呈浅黄色固体状的N-(4-溴-2,6-二氟苯基)-4-氯丁酰胺(5.7g,产率:76%)。

[2303] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ2.16-2.25(2H,m),2.57-2.70(2H,m),3.67(2H,t,J=6.0Hz),6.81(1H,brs),7.16(2H,d,J=6.8Hz)。

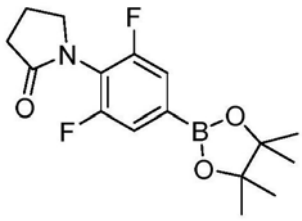
[2304] 步骤2:1-(4-溴-2,6-二氟苯基)吡咯烷-2-酮的制备

[2305] 

[2306] 在-10℃下向N-(4-溴-2,6-二氟苯基)-4-氯丁酰胺(5.70g,18.2mmol)于无水THF(400mL)中的混合物添加KOtBu(4.09g,36.5mmol),然后将混合物在0℃下搅拌3小时。形成褐色混悬液。TLC显示起始材料完全消耗。将反应混合物倾入饱和NH_4Cl水溶液(100mL)中并用EtOAc(200mL x3)萃取。将合并的有机层用水(100mL x2)、盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物用PE/EtOAc(30mL,3/1)研磨以得到呈黄色固体状的1-(4-溴-2,6-二氟苯基)吡咯烷-2-酮(5.00g,产率:>99%)。

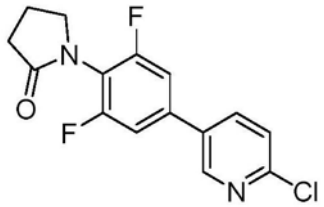
[2307] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ2.21-2.31(2H,m),2.56(2H,t,J=8.0Hz),3.73(2H,t,J=7.0Hz),7.14-7.20(2H,m)。

[2308] 步骤3:1-(2,6-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)吡咯烷-2-酮的制备

[2309] 

[2310] 将1-(4-溴-2,6-二氟苯基)吡咯烷-2-酮(500mg,1.81mmol)、Bispin(552mg,2.17mmol)、Pd(dppf)Cl_2(133mg,0.181mmol)和KOAc(533mg,5.43mmol)于无水二噁烷(5mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫3次。并将所得混合物在100℃下在N_2气氛下搅拌16小时。形成黑色混悬液。LCMS显示所需产物的硼酸的纯度是45%(Rt=0.617分钟;MS计算值:241.1;MS实测值:241.9$[M+H]^+$)。将反应混合物通过硅藻土垫过滤,用EtOAc(50mL)洗涤并在减压下浓缩以得到1-(2,6-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)吡咯烷-2-酮(粗),其不经进一步纯化即用于下一步骤。

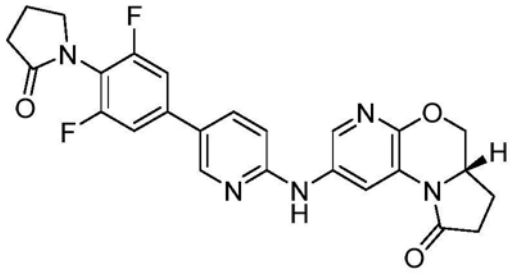
[2311] 步骤4:1-(4-(6-氯吡啶-3-基)-2,6-二氟苯基)吡咯烷-2-酮的制备

[2312] 

[2313] 将1-(2,6-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)吡咯烷-2-酮(584mg,1.81mmol)、5-溴-2-氯吡啶(290mg,1.51mmol)、Pd(dppf)Cl_2(110mg,0.151mmol)和Na_2CO_3(479mg,4.52mmol)于二噁烷(4mL)和水(1mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫3次。并将所得反应混合物在100℃下在N_2气氛下搅拌4小时。形成黑色混悬液。LCMS所需产物的纯度是34%(Rt=0.896分钟;MS计算值:308.1;MS实测值:308.9$[M+H]^+$)。将反应混合物用水(10mL)稀释。用EtOAc(30mL x3)萃取水层。将合并的有机层用水(20mL x2)、盐水(40mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过Combi Flash(20%至60%于PE中的EtOAc)纯化以得到呈浅黄色固体状的1-(4-(6-氯吡啶-3-基)-2,6-二氟苯基)吡咯烷-2-酮(300mg,产率:对于2个步骤64%)。

[2314] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ2.25-2.35(2H,m),2.60(2H,t,J=8.2Hz),3.81(2H,t,J=7.0Hz),7.17(2H,d,J=8.4Hz),7.41-7.46(1H,m),7.75-7.82(1H,m),8.53-8.60(1H,m)。

[2315] 步骤5:(S)-2-((5-(3,5-二氟-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮的制备

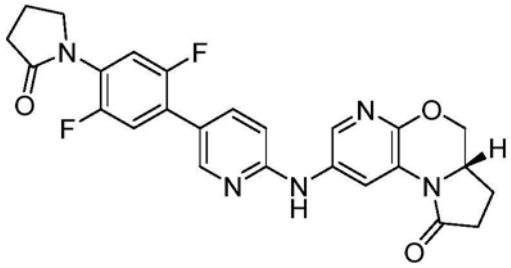
[2316] 

[2317] 将1-(4-(6-氯吡啶-3-基)-2,6-二氟苯基)吡咯烷-2-酮(50mg,0.16mmol)、(S)-2-氨基-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮(33mg,0.16mmol)、$Pd_2(dba)_3$(15mg,0.016mmol)、Brettphos(17mg,0.032mmol)和Cs_2CO_3(106mg,0.324mmol)于无水二噁烷(3mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫3次。并将所得混合物在90℃下在N_2气氛下搅拌16小时。形成黄色混悬液。LCMS所需产物的纯度是37%(Rt=0.744分钟;MS计算值:477.2;MS实测值:478.0$[M+H]^+$)。将反应混合物用水(10mL)稀释。用EtOAc(30mL x3)萃取水层。将合并的有机层用水(20mL x2)、盐水(40mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC(0.225%FA作为添加剂)纯化并且用MeCN(3mL)进一步研磨以得到呈浅黄色固体状的(S)-2-((5-(3,5-二氟-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮(15.1mg,产率:19%)。

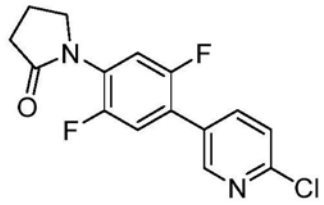
[2318] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.66-1.77(1H,m),2.16-2.27(3H,m),2.33-2.43(1H,m),2.45-2.50(2H,m),2.63-2.73(1H,m),3.71(2H,t,J=7.0Hz),3.91(1H,t,J=10.4Hz),4.04-4.11(1H,m),4.59(1H,dd,J=10.8Hz,2.4Hz),6.88(1H,d,J=8.8Hz),7.59(2H,d,J=9.4Hz),7.99(1H,dd,J=8.8Hz,2.4Hz),8.45(1H,d,J=2.2Hz),8.57(1H,d,J=2.0Hz),

8.96(1H,d,J＝2.2Hz),9.38(1H,brs)。

[2319] 实施例185:(S)-2-((5-(2,5-二氟-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮

[2320] 

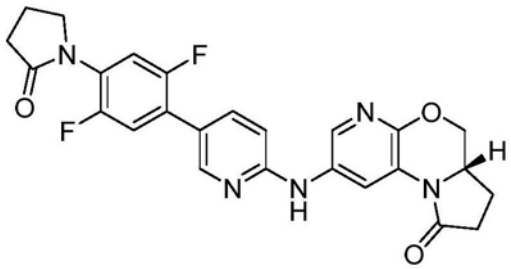
[2321] 步骤1:1-(4-(6-氯吡啶-3-基)-2,5-二氟苯基)吡咯烷-2-酮的制备

[2322] 

[2323] 将1-(2,5-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)吡咯烷-2-酮(806mg,2.49mmol)、5-溴-2-氯吡啶(400mg,2.08mmol)、Pd(dppf)Cl_2(152mg,0.208mmol)和Na_2CO_3(661mg,6.24mmol)于二噁烷(4mL)和水(1mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫3次。并将所得混合物在100℃下在N_2气氛下搅拌4小时。形成黑色混悬液。LCMS所需产物的纯度是51%(Rt＝0.840分钟;MS计算值:308.1;MS实测值:308.9$[M+H]^+$)。将反应混合物用水(10mL)稀释。用EtOAc(30mL x3)萃取水层。将合并的有机层用水(20mL x2)、盐水(40mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过Combi Flash(20%至60%于PE中的EtOAc)纯化以得到呈浅黄色固体状的1-(4-(6-氯吡啶-3-基)-2,5-二氟苯基)吡咯烷-2-酮(600mg,产率:94%)。

[2324] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ2.20-2.29(2H,m),2.60(2H,t,J＝8.0Hz),3.90(2H,t,J＝7.0Hz),7.16-7.25(1H,m),7.37-7.47(2H,m),7.81(1H,d,J＝8.2Hz),8.53(1H,s)。

[2325] 步骤2:(S)-2-((5-(2,5-二氟-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮的制备

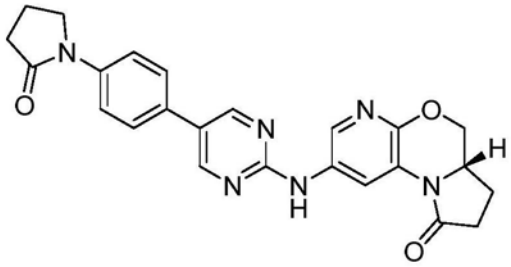
[2326] 

[2327] 将1-(4-(6-氯吡啶-3-基)-2,5-二氟苯基)吡咯烷-2-酮(50mg,0.16mmol)、(S)-2-氨基-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮(33mg,0.16mmol)、$Pd_2(dba)_3$(15mg,0.016mmol)、Brettphos(17mg,0.032mmol)和Cs_2CO_3(106mg,0.324mmol)于无水二噁烷(3mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫3次。并将所得混合物在90℃下在N_2气氛下搅拌16小时。形成黄色混悬液。LCMS所需产物的纯度是37%(Rt＝0.744分钟;MS

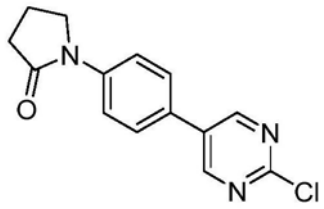
计算值:477.2;MS实测值:478.1[M+H]$^+$)。将反应混合物用水(10mL)稀释。用EtOAc(30mL x3)萃取水层。将合并的有机层用水(20mL x2)、盐水(40mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC(0.225%FA作为添加剂)纯化并且用MeCN(3mL)进一步研磨以得到呈黄色固体状的(S)-2-((5-(2,5-二氟-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮(15.1mg,产率:19%)。

[2328] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.65-1.77(1H,m),2.08-2.17(2H,m),2.18-2.27(1H,m),2.33-2.43(1H,m),2.45-2.50(2H,m),2.63-2.73(1H,m),3.81(2H,t,J=6.8Hz),3.91(1H,t,J=10.0Hz),4.04-4.11(1H,m),4.59(1H,dd,J=10.4Hz,2.4Hz),6.89(1H,d,J=8.8Hz),7.47-7.60(2H,m),7.81(1H,d,J=8.6Hz),8.35(1H,s),8.43(1H,d,J=2.0Hz),8.98(1H,d,J=2.2Hz),9.36(1H,brs)。

[2329] 实施例186:(S)-2-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮

[2330] 

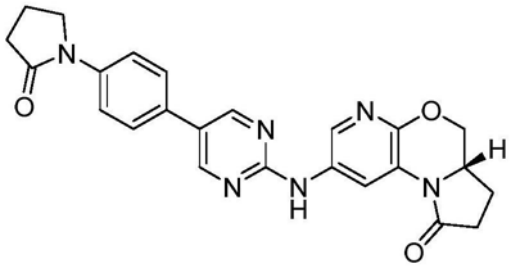
[2331] 步骤1:1-(4-(2-氯嘧啶-5-基)苯基)吡咯烷-2-酮的制备

[2332] 

[2333] 将1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)吡咯烷-2-酮(965mg,3.36mmol)、5-溴-2-氯嘧啶(500mg,2.58mmol)、K_3PO_4(1.65g,7.75mmol)和Pd(dppf)Cl_2(75mg,0.10mmol)溶解于二噁烷(15mL)和H_2O(3mL)中,并将所得混合物在80℃下搅拌4小时。形成黑色溶液。LCMS显示所需产物的纯度是52%(Rt=0.730分钟;MS计算值:273.1;MS实测值:273.9[M+H]$^+$)。TLC显示起始材料几乎被消耗。在减压下浓缩混合物。将残余物通过Combi Flash(70%于PE中的EA)纯化以得到呈白色固体状的1-(4-(2-氯嘧啶-5-基)苯基)吡咯烷-2-酮(500mg,产率:71%)。

[2334] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ2.18-2.25(2H,m),2.66(2H,t,J=8.0Hz),3.92(2H,t,J=7.2Hz),7.56(2H,d,J=8.8Hz),7.81(2H,d,J=9.2Hz),8.81(2H,s)。

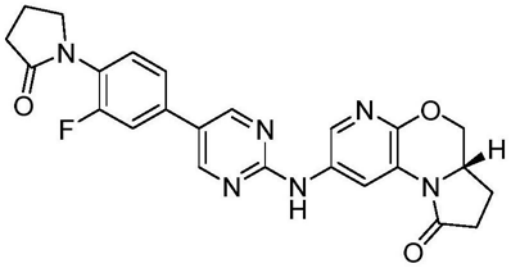
[2335] 步骤2:(S)-2-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮的制备

[2336] 

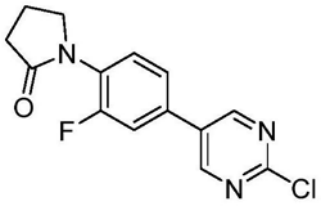
[2337] 将(S)-2-氨基-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮(33mg,0.16mmol)、1-(4-(2-氯嘧啶-5-基)苯基)吡咯烷-2-酮(40mg,0.15mmol)和浓HCl(43mg,42uL)于EtOH(3mL)中的混合物在80℃下搅拌16小时。黄色溶液变成混悬液。LCMS显示所需产物的纯度是34%(Rt＝0.776分钟;MS计算值:442.2;MS实测值:443.0[M+H]$^+$)。将反应混合物过滤并用MeCN(10mL)洗涤以得到呈黄色固体状的(S)-2-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮(17.4mg,产率:27%)。

[2338] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.67-1.76(1H,m),2.04-2.11(2H,m),2.20-2.25(1H,m),2.35-2.39(1H,m),2.54(2H,与DMSO重叠),2.62-2.72(1H,m),3.85-3.96(3H,m),4.02-4.10(1H,m),4.59(1H,dd,J＝10.4,3.2Hz),7.70-7.78(4H,m),8.29(1H,d,J＝2.4Hz),8.80(2H,s),9.12(1H,d,J＝2.8Hz),9.79(1H,brs)。

[2339] 实施例187:(S)-2-((5-(3-氟-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮

[2340] 

[2341] 步骤1:1-(4-(2-氯嘧啶-5-基)-2-氟苯基)吡咯烷-2-酮的制备

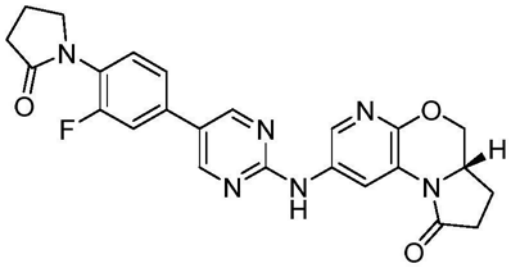
[2342] 

[2343] 将1-(2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)吡咯烷-2-酮(1.02g,3.35mmol)、5-溴-2-氯嘧啶(500mg,2.58mmol)、K_3PO_4(1.64g,7.74mmol)和Pd(dppf)Cl_2(75mg,0.10mmol)溶解于二噁烷(15mL)和H_2O(3mL)中,并将所得混合物在80℃下搅拌4小时。形成黑色溶液。LCMS显示所需产物的纯度是54%(Rt＝0.754分钟;MS计算值:291.1;MS实测值:291.9[M+H]$^+$)。TLC显示起始材料几乎被消耗。在减压下浓缩混合物。将残余物通过Combi Flash(70%于PE中的EA)纯化以得到呈浅黄色固体状的1-(4-(2-氯嘧啶-5-基)-2-氟苯基)吡咯烷-2-酮(330mg,产率:44%)。

[2344] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ2.20-2.30(2H,m),2.61(2H,t,J＝8.0Hz),3.90(2H,t,J＝

7.2Hz),7.33-7.39(2H,m),7.62-7.67(1H,m),8.80(2H,s)。

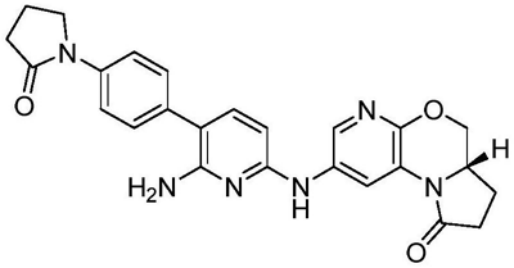
[2345] 步骤2:(S)-2-((5-(3-氟-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮的制备

[2346] 

[2347] 将(S)-2-氨基-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮(50mg,0.24mmol)、1-(4-(2-氯嘧啶-5-基)-2-氟苯基)吡咯烷-2-酮(71mg,0.24mmol)和浓HCl(72mg,73uL)于EtOH(5mL)中的混合物在80℃下搅拌16小时。黄色溶液变成黄色混悬液。LCMS显示所需产物的纯度是77%(Rt=0.602分钟;MS计算值:460.2;MS实测值:460.9[M+H]$^+$)。向反应混合物添加Et_3N(1mL)并浓缩。将残余物用DMF(4mL)稀释并静置2小时。将混合物过滤并用MeCN(10mL)洗涤以得到呈黄色固体状的(S)-2-((5-(3-氟-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮(14.8mg,产率:13%)。通过制备型HPLC(0.05%$NH_3 \cdot H_2O$作为添加剂)纯化滤液并冻干以得到呈白色固体状的(S)-2-((5-(3-氟-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮(8.4mg,产率:7%)。

[2348] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.65-1.76(1H,m),2.07-2.17(2H,m),2.20-2.24(1H,m),2.35-2.42(1H,m),2.45(2H,t,J=8.0Hz),2.64-2.72(1H,m),3.78(2H,t,J=7.2Hz),3.91(1H,t,J=10.4Hz),4.03-4.11(1H,m),4.59(1H,dd,J=10.8,3.2Hz),7.52(1H,t,J=8.4Hz),7.60(1H,dd,J=8.4,2.0Hz),7.72(1H,dd,J=12.4,2.0Hz),8.28(1H,d,J=2.4Hz),8.85(2H,s),9.11(1H,d,J=2.8Hz),9.86(1H,brs)。

[2349] 实施例188:(S)-2-((6-氨基-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮

[2350] 

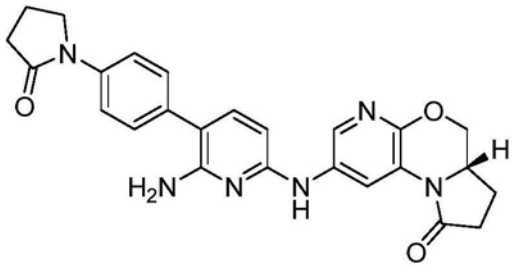
[2351] 步骤1:1-(4-(2-氨基-6-氯吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮的制备

[2352] 

[2353] 将1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)吡咯烷-2-酮(900mg,3.13mmol)、3-溴-6-氯吡啶-2-胺(500mg,2.41mmol)、K_3PO_4(1.53g,7.23mmol)和Pd(dppf)Cl_2(70mg,0.096mmol)溶解于二噁烷(15mL)和H_2O(3mL)中。将所得混合物在80℃下搅拌4小时。形成黑色溶液。LCMS显示所需产物的纯度是48%(Rt=0.715分钟;MS计算值:287.1;MS实测值:287.8$[M+H]^+$)。TLC显示起始材料剩余。在减压下浓缩混合物。将残余物通过Combi Flash(90%于PE中的EA)纯化,得到呈黄色固体状的不纯产物(240mg),然后用EA:PE=1:1(10mL)研磨1小时以得到呈浅黄色固体状的1-(4-(2-氨基-6-氯吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮(121mg,产率:17%)。

[2354] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ2.15-2.23(2H,m),2.64(2H,t,J=8.0Hz),3.91(2H,t,J=7.2Hz),4.58(2H,brs),6.48(2H,d,J=8.0Hz),7.42(2H,dd,J=8.8,2.0Hz),7.67(2H,d,J=8.8Hz)。

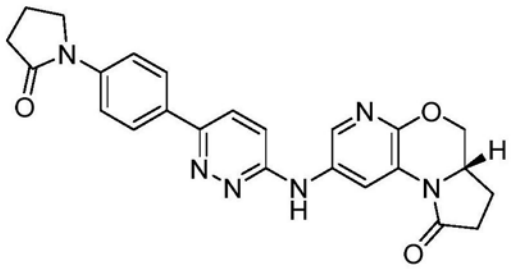
[2355] 步骤2:(S)-2-((6-氨基-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮的制备

[2356] 

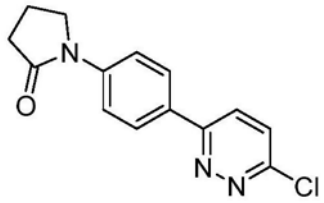
[2357] 将$Pd_2(dba)_3$(22mg,0.024mmol)和Brettphos(26mg,0.048mmol)于1,4-二噁烷(1mL)中的混合物在50℃下搅拌10分钟。添加(S)-2-氨基-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮(50mg,0.243mmol)、二噁烷(5mL)中的1-(4-(2-氨基-6-氯吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮(77mg,0.27mmol)和Cs_2CO_3(198mg,0.609mmol),并将所得混合物在100℃下搅拌12小时。形成深褐色混合物。LCMS显示1-(4-(2-氨基-6-氯吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮被完全消耗。浓缩反应混合物。将残余物通过Combi Flash(8%于DCM中的MeOH)纯化,得到呈黄色胶状的不纯产物(70mg),然后通过制备型HPLC(0.225%FA作为添加剂)纯化并冻干以得到呈黄色固体状的(S)-2-((6-氨基-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮(2.67mg,产率:2%)。

[2358] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.61-1.70(1H,m),2.01-2.13(2H,m),2.16-2.25(1H,m),2.35-2.40(1H,m),2.58-2.63(3H,m),3.81-3.88(3H,m),3.98-4.03(1H,m),4.52-4.57(1H,m),5.68(2H,brs),6.03(1H,d,J=7.6Hz),7.17(1H,d,J=8.0Hz),7.38(2H,d,J=8.4Hz),7.55(1H,s),7.68(2H,d,J=8.4Hz),8.17(1H,s),8.81(1H,brs)。

[2359] 实施例189:(S)-2-((6-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)哒嗪-3-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮

[2360] 

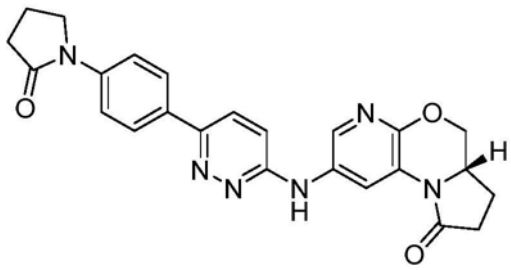
[2361] 步骤1:1-(4-(6-氯哒嗪-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮的制备

[2362] 

[2363] 将1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)吡咯烷-2-酮(1.25g,4.36mmol)、3,6-二氯哒嗪(500mg,3.36mmol)、K_3PO_4(2.14g,10.1mmol)和Pd(dppf)Cl_2(98mg,0.13mmol)溶解于二噁烷(15mL)和H_2O(3mL)中,并将所得混合物在80℃下搅拌4小时。形成黑色溶液。LCMS显示所需产物的纯度是34%(Rt=0.715分钟;MS计算值:273.1;MS实测值:273.8$[M+H]^+$)。TLC显示起始材料完全消耗。在减压下浓缩混合物。将残余物通过Combi Flash(EA)纯化,得到呈黄色固体状的不纯产物,然后用CH_3CN(4mL)研磨2小时以得到呈白色固体状的1-(4-(6-氯哒嗪-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮(122mg,产率:13%)。

[2364] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ2.18-2.26(2H,m),2.67(2H,t,J=7.6Hz),3.94(2H,t,J=7.2Hz),7.55(1H,d,J=8.8Hz),7.80-7.85(3H,m),8.08(2H,d,J=8.8Hz)。

[2365] 步骤2:(S)-2-((6-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)哒嗪-3-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮的制备

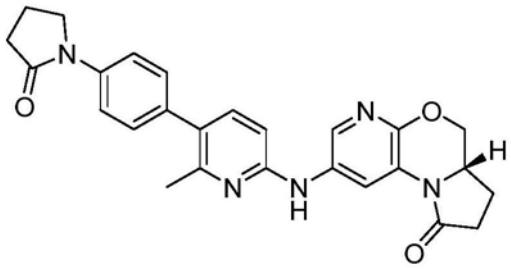
[2366] 

[2367] 将(S)-2-氨基-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮(30mg,0.15mmol)和1-(4-(6-氯哒嗪-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮(40mg,0.15mmol)于EtOH(3mL)中的混合物在80℃下搅拌16小时。形成红色溶液。LCMS显示起始材料未消耗。向红色溶液添加HCl(43mg,44uL)。并将混合物在80℃下搅拌16小时。LCMS显示所需产物的纯度是66%(Rt=0.642分钟;MS计算值:442.2;MS实测值:442.9$[M+H]^+$)。将反应混合物过滤并用MeCN(10mL)洗涤以得到呈黄色固体状的(S)-2-((6-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)哒嗪-3-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮(19.0mg,产率:29%)。

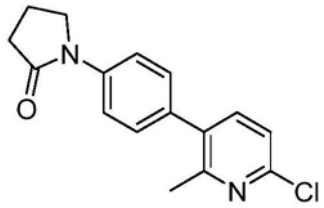
[2368] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.66-1.75(1H,m),2.04-2.13(2H,m),2.21-2.25(1H,m),2.37-2.45(1H,m),2.57(2H,与DMSO重叠),2.67-2.72(1H,m),3.87-3.97(3H,m),4.05-

4.11(1H,m),4.63(1H,dd,J＝10.8,3.2Hz),7.41(1H,d,J＝9.6Hz),7.84(2H,d,J＝8.8Hz),8.04(2H,d,J＝8.8Hz),8.19(1H,d,J＝9.2Hz),8.42(1H,d,J＝2.8Hz),8.96(1H,d,J＝2.4Hz),9.97(1H,brs)。

[2369] 实施例190:(S)-2-((6-甲基-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮

[2370] 

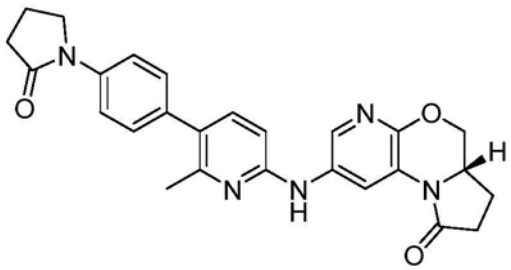
[2371] 步骤1:1-(4-(6-氯-2-甲基吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮的制备

[2372] 

[2373] 将1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)吡咯烷-2-酮(904mg,3.15mmol)、3-溴-6-氯-2-甲基吡啶(500mg,2.42mmol)、K_3PO_4(1.54g,7.27mmol)和Pd(dppf)Cl_2(71mg,0.097mmol)溶解于二噁烷(15mL)和H_2O(3mL)中,并将所得混合物在80℃下搅拌4小时。形成黑色溶液。LCMS显示所需产物的纯度是78%(Rt＝0.792分钟;MS计算值:286.1;MS实测值:286.8$[M+H]^+$)。TLC显示起始材料完全消耗。在减压下浓缩混合物。将残余物通过Combi Flash(48%于PE中的EA)纯化以得到呈浅黄色固体状的1-(4-(6-氯-2-甲基吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮(500mg,产率:72%)。

[2374] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ2.16-2.25(2H,m),2.48(3H,s),2.65(2H,t,J＝8.0Hz),3.91(2H,t,J＝7.2Hz),7.20(1H,d,J＝8.0Hz),7.30(2H,d,J＝8.8Hz),7.46(1H,d,J＝8.4Hz),7.71(2H,d,J＝8.8Hz)。

[2375] 步骤2:(S)-2-((6-甲基-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮的制备

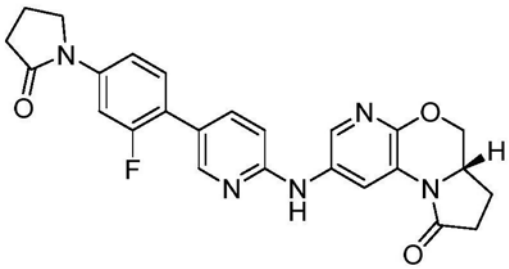
[2376] 

[2377] 将$Pd_2(dba)_3$(22mg,0.024mmol)和Brettphos(26mg,0.048mmol)于1,4-二噁烷(1mL)中的混合物在50℃下搅拌10分钟。添加(S)-2-氨基-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮(50mg,0.24mmol)、二噁烷(5mL)中的1-(4-(6-氯-2-甲基吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮(77mg,0.27mmol)和Cs_2CO_3(198mg,0.609mmol),并将所得混

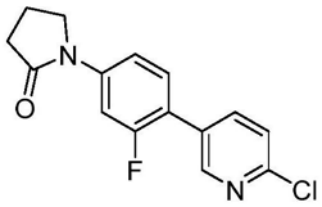
合物在100℃下搅拌14小时。形成深褐色混合物。LCMS显示所需产物的纯度是57％(Rt＝0.667分钟;MS计算值:455.2;MS实测值:456.0[M+H]$^+$)。将反应混合物用DCM(10mL)稀释,过滤并浓缩。将残余物通过制备型HPLC(0.05％NH_3·H_2O作为添加剂)纯化并冻干以得到呈白色固体状的(S)-2-((6-甲基-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮(24.8mg,产率:22％)。

[2378] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.63-1.75(1H,m),2.04-2.12(2H,m),2.17-2.25(1H,m),2.35-2.42(4H,m),2.53(2H,与DMSO重叠),2.60-2.73(1H,m),3.85-3.91(3H,m),4.02-4.10(1H,m),4.57(1H,dd,J＝10.8,2.8Hz),6.70(1H,d,J＝8.4Hz),7.35(2H,d,J＝8.4Hz),7.41(1H,d,J＝8.8Hz),7.71(2H,d,J＝8.8Hz),8.33(1H,d,J＝2.4Hz),9.13(1H,brs),9.31(1H,d,J＝2.4Hz)。

[2379] 实施例191:(S)-2-((5-(2-氟-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮

[2380] 

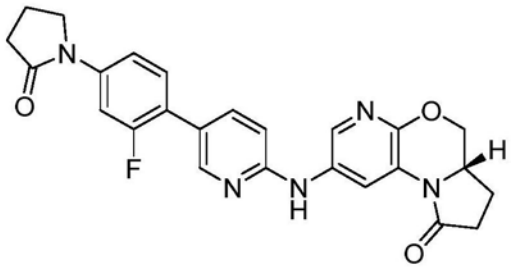
[2381] 步骤1:1-(4-(6-氯吡啶-3-基)-3-氟苯基)吡咯烷-2-酮的制备

[2382] 

[2383] 将1-(3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)吡咯烷-2-酮(1.03g,3.38mmol)、5-溴-2-氯吡啶(500mg,2.60mmol)、K_3PO_4(1.65g,7.79mmol)和Pd(dppf)Cl_2(76mg,0.10mmol)溶解于二噁烷(15mL)和H_2O(3mL)中,并将所得混合物在80℃下搅拌4小时。形成黑色溶液。LCMS显示所需产物的纯度是40％(Rt＝0.784分钟;MS计算值:290.1;MS实测值:290.8[M+H]$^+$)。TLC显示起始材料完全消耗。在减压下浓缩混合物。将残余物通过Combi Flash(59％于PE中的EA)纯化以得到呈白色固体状的1-(4-(6-氯吡啶-3-基)-3-氟苯基)吡咯烷-2-酮(240mg,产率:32％)。

[2384] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ2.15-2.25(2H,m),2.66(2H,t,J＝8.0Hz),3.89(2H,t,J＝7.6Hz),7.38-7.43(2H,m),7.46-7.50(1H,m),7.69(1H,d,J＝13.6Hz),7.83(1H,d,J＝8.8Hz),8.55(1H,s)。

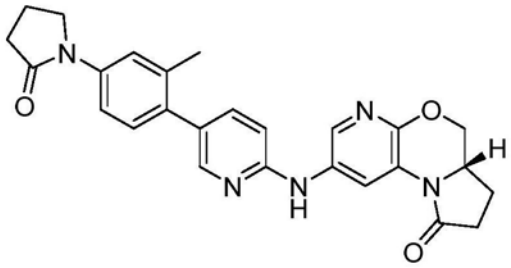
[2385] 步骤2:(S)-2-((5-(2-氟-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮的制备

[2386] 

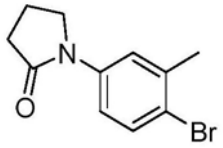
[2387] 将$Pd_2(dba)_3$(22mg,0.024mmol)和Brettphos(26mg,0.048mmol)于1,4-二噁烷(1mL)中的混合物在50℃下搅拌10分钟。添加(S)-2-氨基-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮(50mg,0.24mmol)、二噁烷(5mL)中的1-(4-(6-氯吡啶-3-基)-3-氟苯基)吡咯烷-2-酮(78mg,0.27mmol)和Cs_2CO_3(198mg,0.609mmol),并将所得混合物在100℃下搅拌14小时。形成深褐色混合物。LCMS显示所需产物的纯度是53%(Rt=0.673分钟;MS计算值:459.2;MS实测值:460.0$[M+H]^+$)。将反应混合物用DCM(10mL)稀释,过滤并浓缩。将残余物通过制备型HPLC(0.05%$NH_3 \cdot H_2O$作为添加剂)纯化并冻干以得到呈白色固体状的(S)-2-((5-(2-氟-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮(24.8mg,产率:22%)。

[2388] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.65-1.72(1H,m),2.03-2.11(2H,m),2.17-2.22(1H,m),2.34-2.42(1H,m),2.55(2H,与DMSO重叠),2.63-2.71(1H,m),3.84-3.92(3H,m),4.02-4.10(1H,m),4.58(1H,dd,J=10.8,3.2Hz),6.87(1H,d,J=8.8Hz),7.48-7.57(2H,m),7.72-7.78(2H,m),8.30(1H,s),8.40(1H,d,J=2.4Hz),8.98(1H,d,J=2.8Hz),9.27(1H,brs)。

[2389] 实施例192:(S)-2-((5-(2-甲基-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮

[2390] 

[2391] 步骤1:1-(4-溴-3-甲基苯基)吡咯烷-2-酮的制备

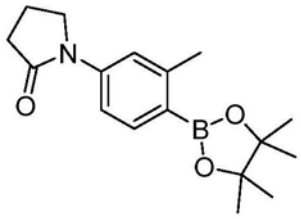
[2392] 

[2393] 在0℃下向4-溴-3-甲基苯胺(3.20g,17.2mmol)、TEA(1.83g,18.1mmol)于THF(50mL)中的混合物逐滴添加4-氯丁酰氯(2.47g,17.5mmol)并搅拌0.5小时,褐色溶液变成灰白色混悬液。TLC(板1,PE/EtOAc=5:1)显示反应完成。然后在0℃下逐份添加t-BuOK(4.82g,43.0mmol),然后升温至15℃并搅拌另外2.5小时以得到褐色混悬液。TLC(板2,PE/EtOAc=3/1)显示反应完成。将混合物用饱和NH_4Cl(40mL)淬灭,然后用EtOAc(30mL x2)萃取。将合并的萃取物用盐水(35mL x2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将残余物用PE(40mL)洗涤以得到呈灰白色固体状的1-(4-溴-3-甲基苯基)吡咯烷-2-酮

(4.3g,产率:98%)。

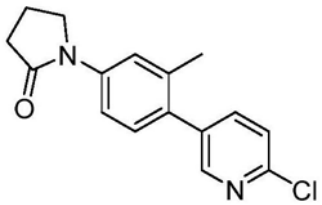
[2394] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.02-2.12(2H,m),2.34(3H,s),2.48-2.51(2H,m),3.81(2H,t,J=6.8Hz),7.50(1H,dd,J=8.8,2.4Hz),7.55(1H,d,J=8.8Hz),7.62(1H,d,J=2.4Hz)。

[2395] 步骤2:1-(3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)吡咯烷-2-酮的制备

[2396] 

[2397] 向1-(4-溴-3-甲基苯基)吡咯烷-2-酮(2.50g,9.84mmol)、Bispin(3.75g,14.8mmol)、Pd(dppf)Cl_2(720mg,0.984mmol)于二噁烷(60mL)中的混合物添加KOAc(2.90g,29.5mmol),将所得混合物在90℃下在N_2气氛下搅拌4小时以得到褐色混悬液。LCMS显示所需产物的纯度是78%(Rt=1.837分钟;MS计算值:301.2;MS实测值:301.9[M+H]$^+$)。过滤混合物。在减压下浓缩滤液以得到呈褐色固体状的1-(3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)吡咯烷-2-酮(2.96g,粗)。

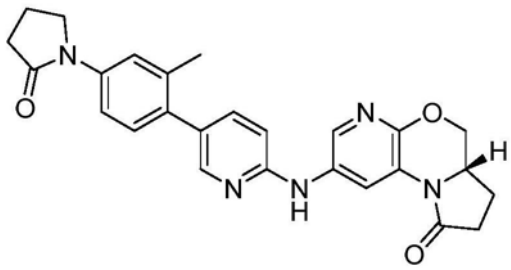
[2398] 步骤3:1-(4-(6-氯吡啶-3-基)-3-甲基苯基)吡咯烷-2-酮的制备

[2399] 

[2400] 向1-(3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)吡咯烷-2-酮(689mg,2.29mmol)、5-溴-2-氯-吡啶(400mg,2.08mmol)、Pd(dppf)Cl_2(152mg,0.208mmol)于二噁烷(12mL)中的混合物添加Na_2CO_3(441mg,4.16mmol)和H_2O(2mL),将所得混合物在90℃下在N_2气氛下搅拌4小时以得到褐色混悬液。LCMS显示所需产物的纯度是37%(Rt=0.821分钟;MS计算值:286.1;MS实测值:286.9[M+H]$^+$)。将混合物用水(30mL)稀释且用EtOAc(35mL x2)萃取。将合并的萃取物用盐水(35mL x2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过Combi Flash(PE/EtOAc=6/1至3/1至3/2)纯化以得到呈黄色固体状的1-(4-(6-氯吡啶-3-基)-3-甲基苯基)吡咯烷-2-酮(300mg,产率:41%)。

[2401] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.02-2.12(2H,m),2.26(3H,s),2.48-2.51(2H,m),3.87(2H,t,J=6.8Hz),7.28(1H,d,J=8.0Hz),7.58-7.65(3H,m),7.89(1H,dd,J=8.0,2.4Hz),8.41(1H,d,J=2.4Hz)。

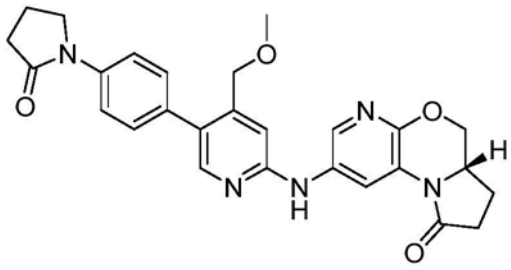
[2402] 步骤4:(S)-2-((5-(2-甲基-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮的制备

[2403] 

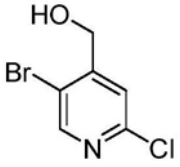
[2404] 向1-(4-(6-氯吡啶-3-基)-3-甲基苯基)吡咯烷-2-酮(60mg,0.21mmol)、(S)-2-氨基-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮(39mg,0.19mmol)于二噁烷(5mL)中的混合物添加Brettphos(10mg,0.019mmol)、Cs_2CO_3(124mg,0.38mmol)和$Pd_2(dba)_3$(17mg,0.019mmol),将所得混合物用N_2吹扫3次并在50℃下搅拌0.5小时,然后在N_2气氛下加热至95℃,保持15.5小时以得到褐色溶液。LCMS显示所需产物的纯度是20%(Rt=1.296分钟;MS计算值:492.2;MS实测值:456.1$[M+H]^+$)。过滤混合物。用DCM(10mL x2)洗涤滤饼。在减压下浓缩滤液以得到残余物。将残余物通过Combi Flash(DCM/MeOH=100/1至10/1)纯化,然后通过制备型HPLC(0.225%FA作为添加剂)纯化进一步纯化以得到呈白色固体状的(S)-2-((5-(2-甲基-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮(11.5mg,产率:13%)。

[2405] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.65-1.74(1H,m),2.02-2.12(2H,m),2.18-2.25(1H,m),2.28(3H,s),2.34-2.44(1H,m),2.48-2.51(2H,m),2.61-2.72(1H,m),3.85(2H,t,J=6.8Hz),3.86-3.92(1H,m),4.04-4.10(1H,m),4.57-4.61(1H,m),6.89(1H,d,J=8.4Hz),7.22(1H,d,J=8.8Hz),7.51-7.59(2H,m),7.64(1H,dd,J=8.4,0.8Hz),8.06(1H,s),8.42(1H,s),8.93(1H,s),9.34(1H,brs)。

[2406] 实施例193:(S)-2-((4-(甲氧基甲基)-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮

[2407] 

[2408] 步骤1:(5-溴-2-氯吡啶-4-基)甲醇的制备

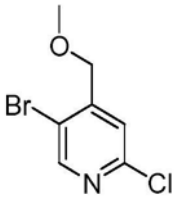
[2409] 

[2410] 在0℃下向5-溴-2-氯异烟醛(1.00g,4.54mmol)于THF(15mL)中的混合物逐份添加$NaBH_4$(172mg,4.54mmol),然后升温至20℃并搅拌2小时以得到黄色混悬液。TLC(PE/EtOAc=3/1)显示反应完成。用水(15mL)淬灭混合物,然后用HCl(1M)调节至pH=3-4。用EtOAc(30mL x2)萃取混合物。将合并的萃取物用盐水(30mL x2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过Combi Flash(PE/EtOAc=8/1至6/1至5/1)纯化以得

到呈白色固体状的(5-溴-2-氯吡啶-4-基)甲醇(820mg,产率:81%)。

[2411] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ4.52(2H,s),5.80(1H,brs),7.54(1H,s),8.52(1H,s)。

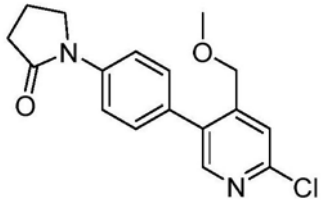
[2412] 步骤2:5-溴-2-氯-4-(甲氧基甲基)吡啶的制备

[2413] 

[2414] 在0℃下向(5-溴-2-氯吡啶-4-基)甲醇(350mg,1.57mmol)于无水THF(10mL)中的混合物逐份添加NaH(94mg,2.4mmol,分散于矿物油中的60%纯度)并搅拌0.5小时,无色溶液变为褐色溶液,然后在0℃下逐滴添加MeI(456mg,3.21mmol),然后升温至25℃并搅拌2.5小时以得到淡黄色溶液。TLC(PE/EtOAc=5/1)显示反应完全。将混合物用冰水(10mL)淬灭,然后用EtOAc(20mL x2)萃取,将合并的萃取物用盐水(25mL x2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过Combi Flash(PE/EtOAc=10/1至8/1)纯化以得到呈无色油状的5-溴-2-氯-4-(甲氧基甲基)吡啶(260mg,产率:70%)。

[2415] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.43(3H,s),4.47(2H,s),7.49(1H,s),8.57(1H,s)。

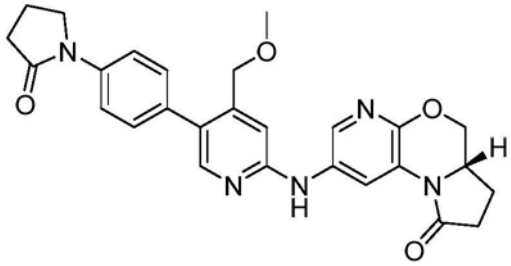
[2416] 步骤3:1-(4-(6-氯-4-(甲氧基甲基)吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮的制备

[2417] 

[2418] 向1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)吡咯烷-2-酮(300mg,1.04mmol)、5-溴-2-氯-4-(甲氧基甲基)吡啶(247mg,1.04mmol)、Pd(dppf)Cl_2(76mg,0.10mmol)于二噁烷(10mL)中的混合物添加Na_2CO_3(277mg,2.61mmol)和H_2O(2mL),将所得混合物在95℃下在N_2气氛下搅拌3小时以得到褐色混悬液。LCMS显示所需产物的纯度是81%(Rt=0.835分钟;MS计算值:316.1;MS实测值:317.1$[M+H]^+$)。过滤混合物。用EtOAc(10mL)洗涤滤饼。将滤液用水(20mL)稀释,然后用EtOAc(30mL x2)萃取。将合并的萃取物用盐水(30mL x2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过Combi Flash(PE/EtOAc=3/1至1/1至1/2)(TLC:PE/EtOAc=1/1)纯化以得到呈黄色固体状的1-(4-(6-氯-4-(甲氧基甲基)吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮(300mg,产率:91%)。

[2419] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.02-2.12(2H,m),2.48-2.51(2H,m),3.31(3H,s),3.89(2H,t,J=6.8Hz),4.41(2H,s),7.44(2H,d,J=8.8Hz),7.56(1H,s),7.79(2H,d,J=8.8Hz),8.30(1H,s)。

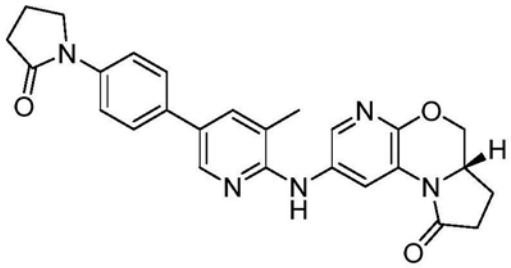
[2420] 步骤4:(S)-2-((4-(甲氧基甲基)-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮的制备

[2421] 

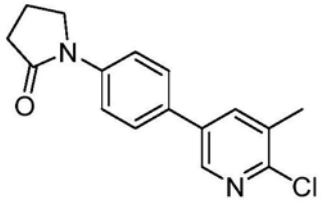
[2422] 向1-(4-(6-氯-4-(甲氧基甲基)吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮(85mg,0.27mmol)、(S)-2-氨基-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮(50mg,0.24mmol)、$Pd_2(dba)_3$(22mg,0.024mmol)、Brettphos(13mg,0.024mmol)于二噁烷(6mL)中的混合物添加Cs_2CO_3(159mg,0.487mmol),将所得混合物在50℃下在N_2气氛下搅拌1小时。然后加热至95℃并在N_2气氛下搅拌另外3小时以得到褐色混悬液。LCMS显示所需产物的纯度是33%(Rt=0.742分钟;MS计算值:485.2;MS实测值:486.2$[M+H]^+$)。过滤混合物。用DCM(10mL x2)洗涤滤饼。在减压下浓缩滤液以得到残余物。将残余物通过Combi Flash(DCM/MeOH=100/1至10/1)(TLC:DCM/MeOH=15/1)纯化,然后通过制备型HPLC(0.225%FA作为添加剂)进一步纯化以得到呈淡黄色固体状的(S)-2-((4-(甲氧基甲基)-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮(15.0mg,产率:12%)。

[2423] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.65-1.74(1H,m),2.02-2.12(2H,m),2.15-2.22(1H,m),2.31-2.42(1H,m),2.48-2.51(2H,m),2.65-2.72(1H,m),3.31(3H,s),3.82-3.90(3H,m),4.00-4.10(1H,m),4.35(2H,s),4.55-4.61(1H,m),6.99(1H,s),7.36(2H,d,J=8.8Hz),7.73(2H,d,J=8.8Hz),7.95(1H,s),8.36(1H,d,J=2.4Hz),8.95(1H,d,J=2.4Hz),9.35(1H,brs)。

[2424] 实施例194:(S)-2-((3-甲基-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮

[2425] 

[2426] 步骤1:1-(4-(6-氯-5-甲基吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮的制备

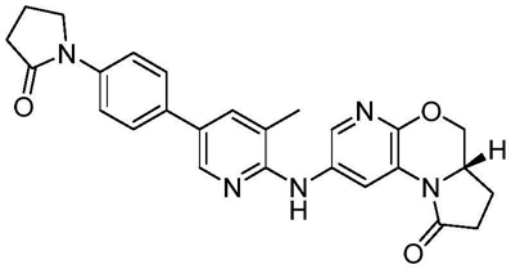
[2427] 

[2428] 向1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)吡咯烷-2-酮(890mg,3.10mmol)、5-溴-2-氯-3-甲基吡啶(400mg,1.94mmol)、Pd(dppf)Cl_2(85mg,0.12mmol)于二噁烷(12mL)中的混合物添加Na_2CO_3(616mg,5.81mmol)和H_2O(2mL),将所得混

合物在80℃下在N_2气氛下搅拌5小时以得到褐色混悬液。LCMS显示所需产物的纯度是73%(Rt＝1.642分钟;MS计算值:286.1;MS实测值:286.8$[M+H]^+$)。将混合物用水(30mL)稀释且用EtOAc(35mL x2)萃取。将合并的萃取物用盐水(35mL x 2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将残余物用EtOAc/PE(5mL/30mL)洗涤以得到呈褐色固体状的1-(4-(6-氯-5-甲基吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮(450mg,产率:81%)。

[2429] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.02-2.12(2H,m),2.41(3H,s),2.48-2.51(2H,m),3.89(2H,t,J＝6.8Hz),7.72-7.85(4H,m),8.15(1H,d,J＝2.0Hz),7.79(1H,d,J＝2.0Hz)。

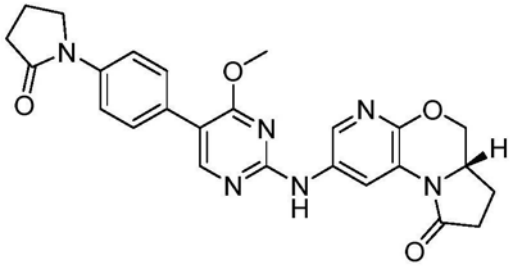
[2430] 步骤2:(S)-2-((3-甲基-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮的制备

[2431] 

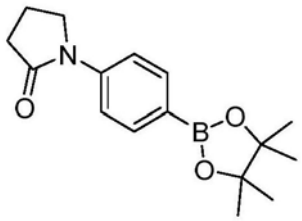
[2432] 向1-(4-(6-氯-5-甲基吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮(60mg,0.21mmol)、(S)-2-氨基-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮(39mg,0.19mmol)于二噁烷(5mL)中的混合物添加Brettphos(10mg,0.019mmol)、Cs_2CO_3(124mg,0.380mmol)和$Pd_2(dba)_3$(17mg,0.019mmol),将所得混合物用N_2吹扫3次并在在50℃下搅拌0.5小时,然后在N_2气氛下加热至95℃,保持15.5小时以得到褐色溶液。LCMS显示所需产物的纯度是13%(Rt＝1.288分钟;MS计算值:455.2;MS实测值:456.0$[M+H]^+$)。过滤混合物。用DCM(10mL x2)洗涤滤饼。在减压下浓缩滤液以得到残余物。将残余物通过Combi Flash(DCM/MeOH＝100:1至10:1)纯化,然后通过制备型HPLC(0.225%FA作为添加剂)纯化进一步纯化以得到呈黄色固体状的(S)-2-((3-甲基-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮(7.7mg,产率:9%)。

[2433] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.62-1.74(1H,m),2.04-2.11(2H,m),2.16-2.27(1H,m),2.35(3H,s),2.38-2.46(1H,m),2.49-2.52(2H,m),2.66-2.71(1H,m),3.86(2H,t,J＝7.2Hz),3.89-3.96(1H,m),4.02-4.14(1H,m),4.52-4.64(1H,m),7.66(2H,d,J＝8.8Hz),7.73(2H,d,J＝8.8Hz),7.87(1H,s),8.16-8.25(2H,m),8.31-8.47(1H,m),8.96(1H,brs)。

[2434] 实施例195:(S)-2-((4-甲氧基-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮

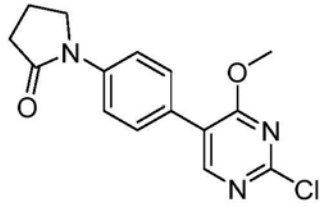
[2435] 

[2436] 步骤1:1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)吡咯烷-2-酮的制备

[2437] 

[2438] 将1-(4-溴苯基)吡咯烷-2-酮(16.0g,66.6mmol)、Bispin(20.3g,80.0mmol)和KOAc(14.0g,199mmol)以及Pd(dppf)Cl_2(1.46g,2.00mmol)于二噁烷(300mL)中的混合物在100℃下搅拌17小时。黄色溶液变成混悬液。LCMS显示产物的纯度是63%(Rt=0.713分钟;MS计算值:287.2;MS实测值:288.2$[M+H]^+$)。将反应混合物冷却至20℃并通过硅胶过滤,然后用PE/EA(1/1,2L)洗涤。在减压下蒸发溶剂以得到呈黄色胶状的1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)吡咯烷-2-酮(33.0g,粗)。

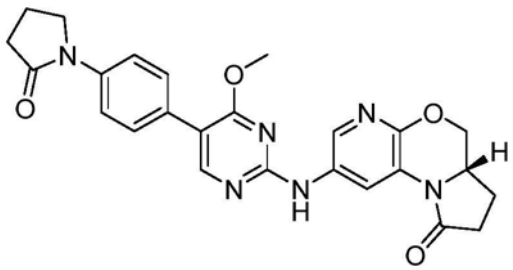
[2439] 步骤2:1-(4-(2-氯-4-甲氧基嘧啶-5-基)苯基)吡咯烷-2-酮的制备

[2440] 

[2441] 将1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)吡咯烷-2-酮(1.41g,4.92mmol)、5-溴-2-氯-4-甲氧基嘧啶(1.00g,4.48mmol)、K_3PO_4(2.85g,13.4mmol)和Pd(dppf)Cl_2(140mg,0.179mmol)溶解于二噁烷(25mL)和H_2O(5mL)中,将混合物在80℃下搅拌4小时。形成黑色溶液。LCMS显示产物的纯度是23%(Rt=0.670分钟;MS计算值:303.1;MS实测值:303.9$[M+H]^+$)。将反应混合物用EtOAc(10mL)稀释并用EtOAc(10mL x2)萃取。在减压下浓缩混合物。将残余物通过Combi Flash(50%至80%于PE中的EtOAc)纯化以得到呈白色固体状的1-(4-(2-氯-4-甲氧基嘧啶-5-基)苯基)吡咯烷-2-酮(500mg,产率:对于两个步骤37%)。

[2442] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ2.15-2.25(2H,m),2.65(2H,t,J=8.0Hz),3.91(2H,t,J=7.2Hz),4.06(3H,s),7.55-7.65(2H,m),7.69-7.77(2H,m),8.34(1H,s)。

[2443] 步骤3:(S)-2-((4-甲氧基-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮的制备

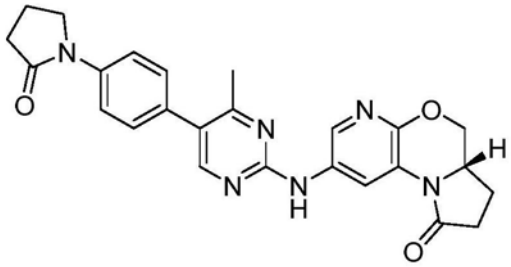
[2444] 

[2445] 将1-(4-(2-氯-4-甲氧基嘧啶-5-基)苯基)吡咯烷-2-酮(60mg,0.19mmol)、(S)-2-氨基-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮(40mg,0.19mmol)和浓HCl(15uL)于DMF(3mL)中的混合物在80℃下搅拌16小时。黄色溶液变成混悬液。LCMS显示1-(4-(2-氯-4-甲氧基嘧啶-5-基)苯基)吡咯烷-2-酮剩余。然后将(S)-2-氨基-6,6a,7,

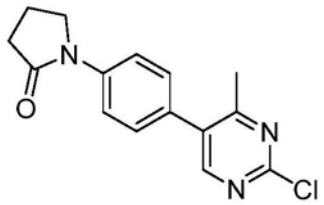
8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮(40mg,0.19mmol)添加至混悬液,并在80℃下搅拌12小时。LCMS-2显示产物的纯度是50%(Rt=1.386分钟;MS计算值:472.2;MS实测值:473.0[M+H]$^+$)。将反应混合物过滤并用CH_3CN(3mL)洗涤固体。通过HPLC(0.05%$NH_3 \cdot H_2O$作为添加剂)纯化滤液并冻干以得到固体。将固体用CH_3CN(2mL)研磨以得到呈白色固体状的(S)-2-((4-甲氧基-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮(7.0mg,产率:7%)。

[2446] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.59-1.75(1H,m),2.01-2.13(2H,m),2.16-2.26(1H,m),2.36-2.43(1H,m),2.54(2H,与DMSO重叠),2.65-2.71(1H,m),3.84-3.95(3H,m),3.98-4.03(3H,m),4.04-4.11(1H,m),4.57(1H,dd,J=10.8,3.2Hz),7.55(2H,d,J=8.8Hz),7.69(2H,d,J=7.2Hz),8.17(1H,d,J=2.4Hz),8.30(1H,s),9.34(1H,s),9.75(1H,s)。

[2447] 实施例196:(S)-2-((4-甲基-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮

[2448] 

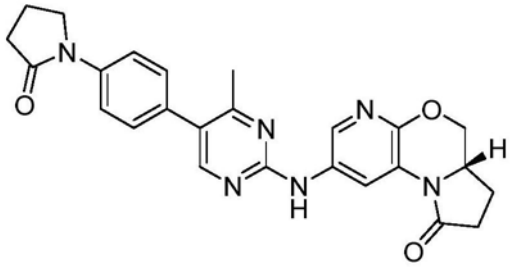
[2449] 步骤1:1-(4-(2-氯-4-甲基嘧啶-5-基)苯基)吡咯烷-2-酮的制备

[2450] 

[2451] 将1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)吡咯烷-2-酮(2.08g,7.23mmol)、5-溴-2-氯-4-甲基嘧啶(1.00g,4.82mmol)、K_3PO_4(3.07g,14.5mmol)和Pd(dppf)Cl_2(141mg,0.193mmol)溶解于二噁烷(25mL)和H_2O(5mL)中。将所得混合物在80℃下搅拌4小时。形成黑色溶液。LCMS显示产物的纯度是21%(Rt=0.688分钟;MS计算值:287.1;MS实测值:288.0[M+H]$^+$)。将反应混合物用EtOAc(10mL)稀释并用EtOAc(10mL x2)萃取。在减压下浓缩混合物。将残余物通过Combi Flash(10%至35%于PE中的EtOAc)纯化以得到呈黄色固体状的1-(4-(2-氯-4-甲基嘧啶-5-基)苯基)吡咯烷-2-酮(320mg,产率:23%)。

[2452] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ2.20-2.24(2H,m),2.52(3H,s),2.66(2H,t,J=8.0Hz),3.92(2H,t,J=6.8Hz),7.29-7.34(2H,m),7.74-7.77(2H,m),8.40(1H,s)。

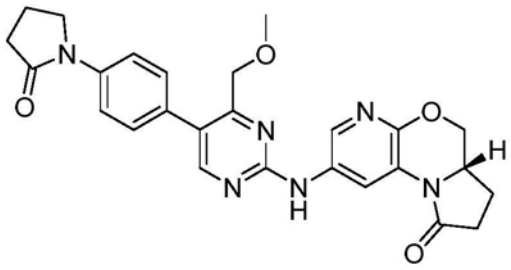
[2453] 步骤2:(S)-2-((4-甲基-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮的制备

[2454] 

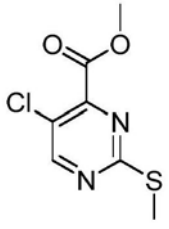
[2455] 将1-(4-(2-氯-4-甲基嘧啶-5-基)苯基)吡咯烷-2-酮(77mg,0.26mmol)、(S)-2-氨基-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮(50mg,0.24mmol)和浓HCl(56uL)于DMF(4mL)中的混合物在80℃下搅拌16小时。黄色溶液变成混悬液。LCMS显示1-(4-(2-氯-4-甲基嘧啶-5-基)苯基)吡咯烷-2-酮剩余。然后添加(S)-2-氨基-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮(15mg,0.24mmol),在80℃下搅拌12小时。黄色溶液变成混悬液。LCMS显示产物的纯度是23%(Rt=0.798分钟;MS计算值:456.2;MS实测值:457.1[M+H]$^+$)。将反应混合物过滤以得到黄色固体。通过HPLC(0.225%FA作为添加剂)纯化黄色固体并冻干以得到呈灰白色固体状的(S)-2-((4-甲基-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮(12mg,产率:11%)。

[2456] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.69-1.80(1H,m),2.19-2.25(2H,m),2.30-2.40(1H,m),2.45(3H,s),2.55-2.63(1H,m),2.64-2.69(2H,m),2.70-2.79(1H,m),3.86-3.95(3H,m),4.08-4.17(1H,m),4.63(1H,dd,J=10.8,3.2Hz),7.08(1H,s),7.31(2H,d,J=8.4Hz),7.71(2H,d,J=8.8Hz),8.23-8.28(2H,m),9.33(1H,d,J=2.4Hz)。

[2457] 实施例197:(S)-2-((4-(甲氧基甲基)-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮

[2458] 

[2459] 步骤1:5-氯-2-(甲硫基)吡啶-4-甲酸甲酯的制备

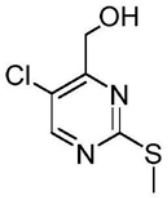
[2460] 

[2461] 在0℃下将草酰氯(15.5g,122mmol)逐滴添加至5-氯-2-(甲硫基)吡啶-4-甲酸(5.0g,24mmol)于DCM(80mL)和DMF(357mg,4.89mmol)中的混合物。将混合物在15℃下搅拌2小时。浓缩混合物。在0℃下将MeOH(50mL)逐滴添加至残余物并在15℃下搅拌2小时以得到褐色溶液。TLC显示起始材料被消耗。浓缩混合物。将残余物通过快速硅胶色谱法(ISCO®;

20g SepaFlash® Silica Flash Column,0%至9%乙酸乙酯/石油醚梯度@40mL/min的洗脱液)纯化以得到呈白色固体状的5-氯-2-(甲硫基)吡啶-4-甲酸甲酯(5.2g,产率:98%)。

[2462] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ2.58(3H,s),4.00(3H,s),8.60(1H,s)。

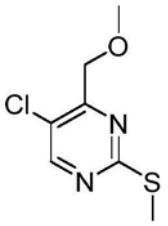
[2463] 步骤2:(5-氯-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)甲醇的制备

[2464] 

[2465] 在-60℃下将甲苯中的DIBAL-H(1M于甲苯中,48mL,48mmol)逐滴添加至5-氯-2-(甲硫基)吡啶-4-甲酸甲酯(5.2g,24mmol)于DCM(100mL)中的溶液。将混合物缓慢升温至15℃,并在15℃下搅拌15小时以得到黄色溶液。LCMS显示所需产物的纯度是64%(Rt=0.648分钟;MS计算值:190.0;MS实测值:190.8[M+H]$^+$)。TLC显示检测到极性较大的一个主要斑点。将混合物用饱和NH_4Cl水溶液(150mL)淬灭,用EtOAc(150mL)稀释并过滤。用EtOAc(150mL x 2)萃取混合物。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法(ISCO®;40g SepaFlash® Silica Flash Column,0%至8%乙酸乙酯/石油醚梯度@40mL/min的洗脱液)纯化以得到呈淡黄色固体状的(5-氯-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)甲醇(1.8g,产率:40%)。

[2466] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.54(3H,s),4.58(2H,d,J=6.4Hz),5.46(1H,t,J=6.4Hz),8.66(1H,s)。

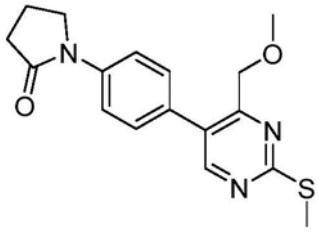
[2467] 步骤3:5-氯-4-(甲氧基甲基)-2-(甲硫基)嘧啶的制备

[2468] 

[2469] 将Me_3OBF_4(698mg,4.72mmol)添加至(5-氯-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)甲醇(900mg,4.72mmol)和N1,N1,N8,N8-四甲基萘-1,8-二胺(1.5g,7.1mmol)于DCM(20mL)中的混合物。将混合物在20℃下搅拌1小时以得到褐色混悬液。LCMS显示所需产物的纯度是44%(Rt=0.739分钟;MS计算值:204.0;MS实测值:204.8[M+H]$^+$)。TLC显示检测到极性较小的一个斑点。将混合物用MeOH(10mL)稀释并浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法(ISCO®;12g SepaFlash® Silica Flash Column,0%至5%乙酸乙酯/石油醚梯度@30mL/min的洗脱液)纯化以得到呈黄色油状的5-氯-4-(甲氧基甲基)-2-(甲硫基)嘧啶(650mg,粗)。

[2470] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.53(3H,s),3.37(3H,s),4.54(2H,s),8.71(1H,s)。

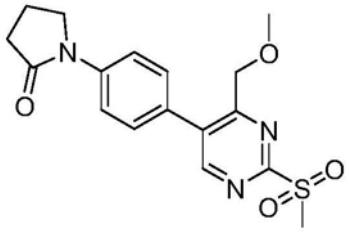
[2471] 步骤4:1-(4-(4-(甲氧基甲基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-基)苯基)吡咯烷-2-酮的制备

[2472] 

[2473] 将5-氯-4-(甲氧基甲基)-2-(甲硫基)嘧啶(100mg,0.489Mmol)、1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)吡咯烷-2-酮(309mg,1.07mmol)、Cs_2CO_3(318mg,0.977mmol)和Pd(t-$Bu_3P)_2$(12mg,0.024mmol)于二噁烷(2mL)和H_2O(0.4mL)中的混合物在100℃下在N_2下搅拌5小时以得到黑色混悬液。LCMS显示所需产物的纯度是35%(Rt=1.542分钟;MS计算值:329.1;MS实测值:330.1$[M+H]^+$)。TLC显示检测到极性较大的一个主要斑点。将混合物与ES9451-41合并且过滤并浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法(ISCO®;20gSepaFlash®Silica Flash Column,0%至50%乙酸乙酯/石油醚梯度@35mL/min的洗脱液)纯化以得到呈无色油状的1-(4-(4-(甲氧基甲基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-基)苯基)吡咯烷-2-酮(对于两个步骤49%)。

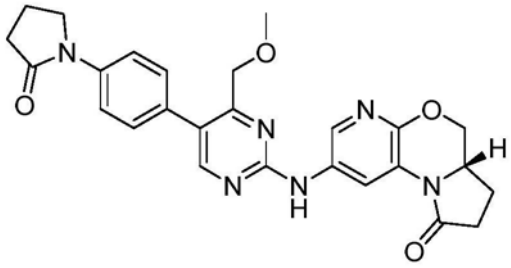
[2474] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.07(3H,s),2.02-2.14(2H,m),2.53(2H,t,J=8.0Hz),3.26(3H,s),3.88(2H,t,J=6.8Hz),4.38(2H,s),7.48(2H,d,J=8.8Hz),7.78(2H,d,J=8.8Hz),8.59(1H,s)。

[2475] 步骤5:1-(4-(4-(甲氧基甲基)-2-(甲基磺酰基)嘧啶-5-基)苯基)吡咯烷-2-酮的制备

[2476] 

[2477] 将1-(4-(4-(甲氧基甲基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-基)苯基)吡咯烷-2-酮(380mg,1.15mmol)和m-CPBA(468mg,2.31mmol,85%纯度)于DCM(20mL)中的混合物在20℃下搅拌30分钟以得到淡黄色混悬液。LCMS显示所需产物的纯度是65%(Rt=1.335分钟;MS计算值:361.1;MS实测值:362.0$[M+H]^+$)。TLC显示起始材料被消耗。将混合物用DCM(50mL)稀释并用饱和Na_2SO_3水溶液(50mL)淬灭。将混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液(50mL x 2)洗涤。将有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩以得到呈黄色固体状的1-(4-(4-(甲氧基甲基)-2-(甲基磺酰基)嘧啶-5-基)苯基)吡咯烷-2-酮(370mg,粗)。

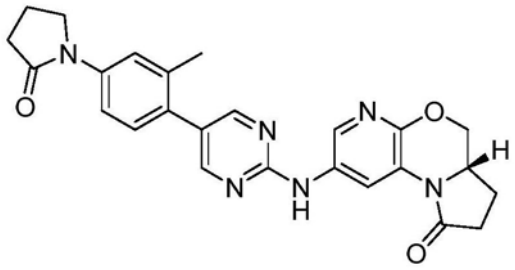
[2478] 步骤6:(S)-2-((4-(甲氧基甲基)-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮的制备

[2479] 

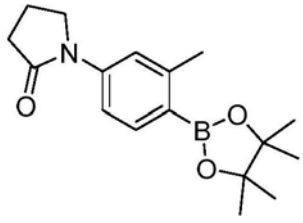
[2480] 将TFA(32mg,0.28mmol)添加至1-(4-(4-(甲氧基甲基)-2-(甲基磺酰基)嘧啶-5-基)苯基)吡咯烷-2-酮(50mg,0.14mmol)和2-氨基-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮(57mg,0.28mmol)于THF(1.5mL)中的溶液。将混合物在70℃下在N_2下搅拌15小时以得到褐色溶液。LCMS显示检测到所需的MS并且大部分1-(4-(4-(甲氧基甲基)-2-(甲基磺酰基)嘧啶-5-基)苯基)吡咯烷-2-酮剩余。将混合物在70℃下在N_2下搅拌20小时以得到褐色溶液。LCMS显示所需产物的纯度是49％(Rt＝1.403分钟;MS计算值:486.2;MS实测值:487.2[M+H]$^+$)。浓缩混合物。将残余物通过制备型HPLC(0.225％FA作为添加剂)纯化并冻干以得到呈黄色固体状的(S)-2-((4-(甲氧基甲基)-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮(13.6mg,产率:对于两个步骤18％)。

[2481] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.62-1.77(1H,m),2.03-2.14(2H,m),2.17-2.26(1H,m),2.34-2.43(1H,m),2.52(2H,t,J＝8.0Hz),2.64-2.74(1H,m),3.28(3H,s),3.82-3.97(3H,m),4.00-4.14(1H,m),4.35(2H,s),4.58(1H,dd,J＝10.8,2.8Hz),7.46(2H,d,J＝8.4Hz),7.75(2H,d,J＝8.4Hz),8.30(1H,d,J＝2.4Hz),8.40(1H,s),9.25(1H,d,J＝2.4Hz),9.85(1H,s)。

[2482] 实施例198:(S)-2-((5-(2-甲基-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮

[2483] 

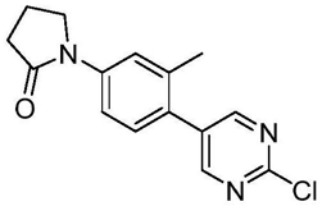
[2484] 步骤1:1-(3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)吡咯烷-2-酮的制备

[2485] 

[2486] 将1-(4-溴-3-甲基苯基)吡咯烷-2-酮(2.90g,11.4mmol)、Bispin(3.48g,13.7mmol)和K(OAc)(2.40g,34.2mmol)以及Pd(dppf)Cl_2(250mg,0.342mmol)于二噁烷(60mL)中的混合物在100℃下搅拌17小时。黄色溶液变成混悬液。LCMS显示产物的纯度是

67％(Rt＝0.950分钟;MS计算值:301.2;MS实测值:301.9[M+H]$^+$)。将反应混合物冷却至20℃并通过硅胶过滤,然后用PE/EA(1/1,300mL)洗涤。在减压下蒸发溶剂以得到呈黄色胶状的1-(3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)吡咯烷-2-酮(5.00g,粗)。

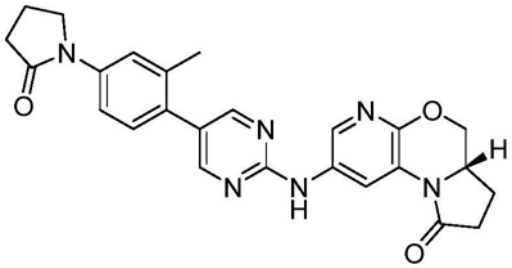
[2487] 步骤2:1-(4-(2-氯嘧啶-5-基)-3-甲基苯基)吡咯烷-2-酮的制备

[2488] 

[2489] 将1-(3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)吡咯烷-2-酮(1.71g,5.69mmol)、5-溴-2-氯嘧啶(1.00g,5.17mmol)、K_3PO_4(3.29g,15.5mmol)、Pd(dppf)Cl_2(151mg,0.207mmol)溶解于二噁烷(25mL)和H_2O(5mL)中。将所得混合物在80℃下搅拌4小时。形成黑色溶液。LCMS显示产物的纯度是46％(Rt＝0.644分钟;MS计算值:287.2;MS实测值:287.9[M+H]$^+$)。将反应混合物用EtOAc(10mL)稀释并用EtOAc(10mL x2)萃取。在减压下浓缩混合物。将残余物通过Combi Flash(20％至50％于PE中的EtOAc)纯化,以得到呈黄色固体状的1-(4-(2-氯嘧啶-5-基)-3-甲基苯基)吡咯烷-2-酮(686mg,产率:对于两个步骤46％)。

[2490] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ2.16-2.26(2H,m),2.33(3H,s),2.66(2H,t,J＝8.0Hz),3.91(2H,t,J＝7.2Hz),7.21(1H,d,J＝8.4Hz),7.55-7.59(1H,dd,J＝8.4,2.4Hz),7.65(1H,d,J＝2.4Hz),8.61(2H,s)。

[2491] 步骤3:(S)-2-((5-(2-甲基-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮的制备

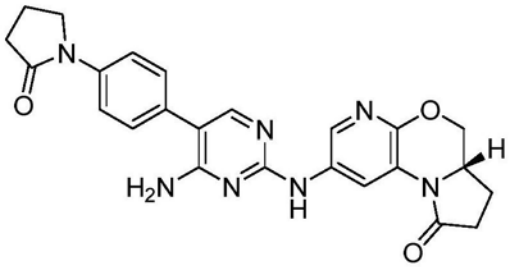
[2492] 

[2493] 将1-(4-(2-氯嘧啶-5-基)-3-甲基苯基)吡咯烷-2-酮(60mg,0.21mmol)、(S)-2-氨基-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮(42mg,0.21mmol)和浓HCl(16uL)于DMF(3mL)中的混合物在80℃下搅拌16小时。形成黄色溶液。LCMS显示1-(4-(2-氯嘧啶-5-基)-3-甲基苯基)吡咯烷-2-酮剩余。然后在黄色溶液中添加(S)-2-氨基-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮(20mg,0.10mmol)和浓HCl(16uL),在80℃下搅拌6小时。LCMS显示1-(4-(2-氯嘧啶-5-基)-3-甲基苯基)吡咯烷-2-酮剩余。向黄色溶液添加(S)-2-氨基-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮(60mg,0.30mmol)和浓HCl(16uL),在80℃下搅拌12小时。LCMS显示产物的纯度是20％(Rt＝0.611分钟;MS计算值:456.2;MS实测值:457.2[M+H]$^+$)。将黄色溶液通过HPLC(0.225％FA作为添加剂)纯化并冻干以得到呈灰白色固体状的(S)-2-((5-(2-甲基-4-(2-

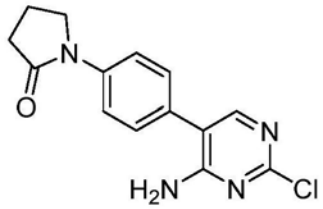
氧代吡咯烷-1-基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮(20mg,产率:20%)。

[2494] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.63-1.73(1H,m),2.02-2.11(2H,m),2.14-2.23(1H,m),2.31(3H,s),2.34-2.43(1H,m),2.53(2H,与DMSO重叠),2.64-2.69(1H,m),3.84-3.94(3H,m),4.03-4.11(1H,m),4.59(1H,dd,J=10.4,2.8Hz),7.28(1H,d,J=9.2Hz)7.57-7.62(2H,m),8.29(1H,d,J=2.4Hz),8.47(2H,s),9.10(1H,d,J=2.8Hz),9.74(1H,s)。

[2495] 实施例199:(S)-2-((4-氨基-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮

[2496] 

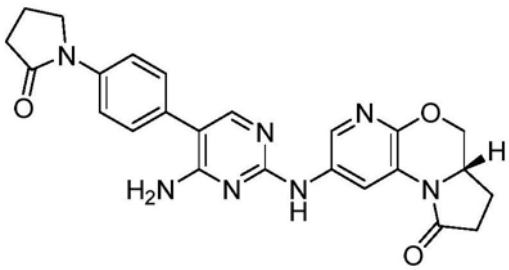
[2497] 步骤1:1-(4-(4-氨基-2-氯嘧啶-5-基)苯基)吡咯烷-2-酮的制备

[2498] 

[2499] 将1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)吡咯烷-2-酮(227mg,0.792mmol)、5-溴-2-氯-6-甲基嘧啶-4-胺(150mg,0.719mmol)、K_3PO_4(458mg,2.16mmol)和Pd(dppf)Cl_2(21mg,0.029mmol)溶解于二噁烷(8mL)和H_2O(2mL)中,将所得混合物在80℃下搅拌4小时。形成黑色溶液。LCMS显示产物的纯度是52%(Rt=0.561分钟;MS计算值:288.1;MS实测值:288.9$[M+H]^+$)。将反应混合物用EtOAc(10mL)稀释,并用EtOAc(10mL x2)萃取。在减压下浓缩混合物。将残余物通过Combi Flash(60%至100%于PE中的EtOAc)纯化以得到呈白色固体状的1-(4-(4-氨基-2-氯嘧啶-5-基)苯基)吡咯烷-2-酮(150mg,产率:72%)。

[2500] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ2.17-2.26(2H,m),2.66(2H,t,J=8.0Hz),3.91(2H,t,J=7.2Hz),5.29(2H,brs),7.38-7.42(2H,m),7.74-7.78(2H,m),8.00(1H,s)。

[2501] 步骤2:(S)-2-((4-氨基-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮的制备

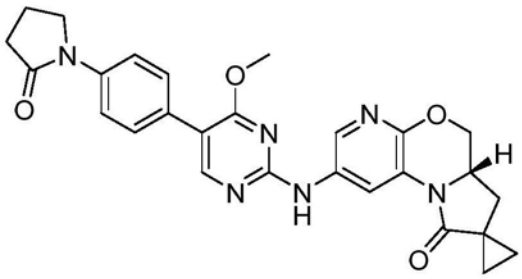
[2502] 

[2503] 将1-(4-(4-氨基-2-氯嘧啶-5-基)苯基)吡咯烷-2-酮(50.0mg,0.173mmol)、(S)-

2-氨基-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮(35.5mg,0.173mmol)和浓HCl(40uL)于DMF(3mL)中的混合物在80℃下搅拌16小时。黄色溶液变成混悬液。LCMS显示产物的纯度是75%(Rt=0.527分钟;MS计算值:457.2;MS实测值:458.2[M+H]$^+$)。将反应混合物过滤以得到黄色固体。将黄色固体通过HPLC(0.225%FA作为添加剂)纯化并冻干以得到呈白色固体状的(S)-2-((4-氨基-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮(27.8mg,产率:35%)。

[2504] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.63-1.75(1H,m),2.04-2.13(2H,m),2.17-2.25(1H,m),2.33-2.42(1H,m),2.53(2H,与DMSO重叠),2.61-2.71(1H,m),3.80-3.92(3H,m),4.01-4.09(1H,m),4.58(1H,dd,J=10.8,3.2Hz),6.69(2H,brs),7.40(2H,d,J=3.6Hz),7.69-7.84(3H,m),8.39(1H,d,J=2.4Hz),8.96(1H,d,J=2.4Hz),9.32(1H,brs)。

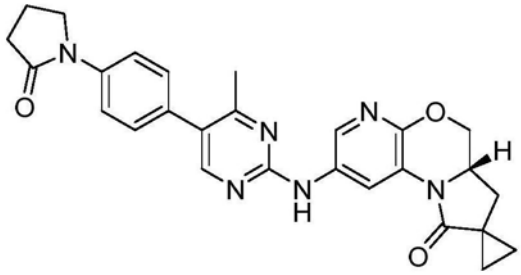
[2505] 实施例200:(S)-2'-((4-甲氧基-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6a',7'-二氢-6'H,9'H-螺[环丙烷-1,8'-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪]-9'-酮

[2506] 

[2507] 将1-(4-(2-氯-4-甲氧基嘧啶-5-基)苯基)吡咯烷-2-酮(57.8mg,0.190mmol)、(S)-2'-氨基-6a',7'-二氢-6'H,9'H-螺[环丙烷-1,8'-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪]-9'-酮(40mg,0.17mmol)和浓HCl(39uL)于DMF(3mL)中的混合物在80℃下搅拌16小时。形成黄色溶液。LCMS显示产物的纯度是35%(Rt=0.634分钟;MS计算值:498.2;MS实测值:499.1[M+H]$^+$)。将黄色溶液通过HPLC(0.05%$NH_3 \cdot H_2O$作为添加剂)纯化并冻干以得到呈白色固体状的(S)-2'-((4-甲氧基-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6a',7'-二氢-6'H,9'H-螺[环丙烷-1,8'-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪]-9'-酮(10.6mg,产率:12%)。

[2508] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ0.80-0.83(1H,m),0.89-0.93(1H,m),0.96-1.04(1H,m),1.05-1.11(1H,m),1.96-2.04(1H,m),1.99-2.11(2H,m),2.14-2.21(1H,m),2.49(2H,与DMSO重叠),3.85(2H,t,J=6.8Hz),3.97-4.03(4H,m),4.17-4.20(1H,m),4.61(1H,dd,J=10.8,3.2Hz),7.53(2H,d,J=8.8Hz),7.68(2H,d,J=8.8Hz),8.16(1H,d,J=2.8Hz),8.28(1H,s),9.23(1H,d,J=2.8Hz),9.71(1H,s)。

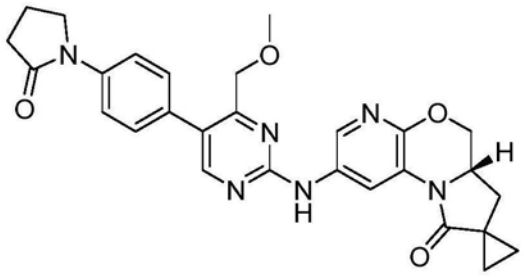
[2509] 实施例201:(S)-2'-((4-甲基-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6a',7'-二氢-6'H,9'H-螺[环丙烷-1,8'-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪]-9'-酮

[2510] 

[2511] 将1-(4-(2-氯-4-甲基嘧啶-5-基)苯基)吡咯烷-2-酮(55mg,0.19mmol)、(S)-2'-氨基-6a',7'-二氢-6'H,9'H-螺[环丙烷-1,8'-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪]-9'-酮(40mg,0.17mmol)和浓HCl(39uL)于DMF(3mL)中的混合物在80℃下搅拌16小时。形成黄色溶液。LCMS显示产物的纯度是69%(Rt=0.644分钟;MS计算值:482.2;MS实测值:483.2[M+H]$^+$)。将黄色溶液通过HPLC(0.05%$NH_3 \cdot H_2O$作为添加剂)纯化并冻干以得到呈灰白色固体状的(S)-2'-((4-甲基-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6a',7'-二氢-6'H,9'H-螺[环丙烷-1,8'-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪]-9'-酮(7.2mg,产率:8.6%)。

[2512] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ0.80-0.86(1H,m),0.91-1.03(2H,m),1.06-1.13(1H,m),1.96-2.02(1H,m),2.05-2.11(2H,m),2.15-2.20(1H,m),2.37(3H,s),2.51(2H,与DMSO重叠),3.87(2H,t,J=6.8Hz),3.96-4.02(1H,m),4.17-4.21(1H,m),4.60(1H,dd,J=10.8,3.2Hz),7.41(2H,d,J=8.8Hz),7.74(2H,d,J=8.4Hz),8.22(1H,d,J=2.8Hz),8.25(1H,s),9.25(1H,d,J=2.4Hz),9.70(1H,s)。

[2513] 实施例202:(S)-2'-((4-(甲氧基甲基)-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6a',7'-二氢-6'H,9'H-螺[环丙烷-1,8'-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪]-9'-酮

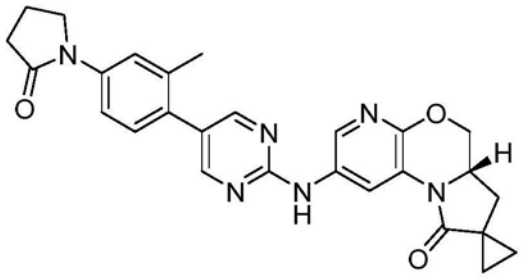
[2514] 

[2515] 将1-(4-(4-(甲氧基甲基)-2-(甲基磺酰基)嘧啶-5-基)苯基)吡咯烷-2-酮(80mg,0.22mmol)、(S)-2'-氨基-6a',7'-二氢-6'H,9'H-螺[环丙烷-1,8'-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪]-9'-酮(80mg,0.35mmol)和TFA(38mg,0.33mmol)于THF(2mL)中的混合物在70℃下在N_2下搅拌55小时以得到褐色溶液。LCMS显示所需产物的纯度是49%(Rt=1.500分钟;MS计算值:512.2;MS实测值:513.3[M+H]$^+$)。浓缩混合物。将残余物通过制备型HPLC(0.225%FA作为添加剂)纯化并冻干。将残余物通过制备型HPLC(正相:[10%于PE-EtOH中的DCM])纯化、浓缩并冻干以得到呈白色固体状的(S)-2'-((4-(甲氧基甲基)-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6a',7'-二氢-6'H,9'H-螺[环丙烷-1,8'-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪]-9'-酮(2.8mg,产率:对于两个步骤2.2%)。

[2516] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ0.82-0.89(1H,m),0.92-0.98(1H,m),0.98-1.04(1H,m),1.07-1.13(1H,m),1.96-2.04(1H,m),2.06-2.13(2H,m),2.17-2.24(1H,m),2.52-2.56

(2H,m),3.28(3H,s),3.88(2H,t,J＝6.8Hz),3.96-4.06(1H,m),4.14-4.26(1H,m),4.35(2H,s),4.61(1H,dd,J＝10.8,3.6Hz),7.45(2H,d,J＝8.8Hz),7.75(2H,d,J＝8.8Hz),8.30(1H,d,J＝2.4Hz),8.40(1H,s),9.18(1H,d,J＝2.4Hz),9.84(1H,s)。

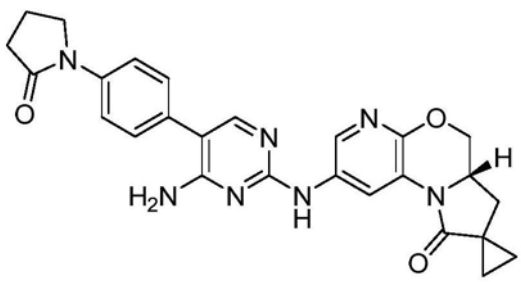
[2517] 实施例203:(S)-2'-((5-(2-甲基-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6a',7'-二氢-6'H,9'H-螺[环丙烷-1,8'-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪]-9'-酮

[2518] 

[2519] 将1-(4-(2-氯嘧啶-5-基)-3-甲基苯基)吡咯烷-2-酮(27mg,0.094mmol)、(S)-2'-氨基-6a',7'-二氢-6'H,9'H-螺[环丙烷-1,8'-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪]-9'-酮(24mg,0.10mmol)、$Pd_2(dba)_3$(9mg,0.009mmol)、Brettphos(10mg,0.019mmol)和Cs_2CO_3(92mg,0.28mmol)于二噁烷(3mL)中的混合物在100℃下在N_2下搅拌17小时。形成黑色混悬液。LCMS显示产物的纯度是14%(Rt＝0.599分钟;MS计算值:481.0;MS实测值:482.2[M+H]$^+$)。将与批次(6012-738)合并的反应混合物浓缩。将残余物通过Combi Flash(5%于MeOH中的DCM)纯化,得到不纯产物。将产物通过制备型HPLC(0.05%$NH_3 \cdot H_2O$作为添加剂)纯化并冻干以得到呈白色固体状的(S)-2'-((5-(2-甲基-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6a',7'-二氢-6'H,9'H-螺[环丙烷-1,8'-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪]-9'-酮(9.1mg,产率:7%)。

[2520] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ0.84-0.87(1H,m),0.93-0.97(1H,m),0.98-1.06(1H,m),1.07-1.11(1H,m),1.96-2.00(1H,m),2.02-2.10(2H,m),2.15-2.22(1H,m),2.30(3H,s),2.56(2H,与DMSO重叠),3.86(2H,t,J＝7.2Hz),4.00(1H,t,J＝10.4Hz),4.18-4.22(1H,m),4.62(1H,dd,J＝10.8,3.2Hz),7.27(1H,d,J＝8.8Hz),7.56-7.62(2H,m),8.25(1H,d,J＝2.8Hz),8.46(2H,s),9.08(1H,d,J＝2.8Hz),9.75(1H,s)。

[2521] 实施例204:(S)-2'-((4-氨基-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6a',7'-二氢-6'H,9'H-螺[环丙烷-1,8'-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪]-9'-酮

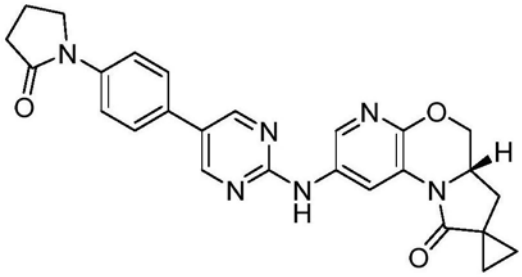
[2522] 

[2523] 将1-(4-(4-氨基-2-氯嘧啶-5-基)苯基)吡咯烷-2-酮(49mg,0.17mmol)、(S)-2'-氨基-6a',7'-二氢-6'H,9'H-螺[环丙烷-1,8'-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪]-9'-酮(40mg,0.17mmol)和浓HCl(13uL)于DMF(3mL)中的混合物在80℃下搅拌16小时。黄色

溶液变成混悬液。LCMS显示产物的纯度是85％(Rt＝0.568分钟;MS计算值:483.2;MS实测值:484.2[M+H]$^+$)。过滤反应混合物。浓缩滤液,通过HPLC(0.05％$NH_3 \cdot H_2O$作为添加剂)纯化且冻干以得到呈白色固体状的(S)-2'-((4-氨基-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6a',7'-二氢-6'H,9'H-螺[环丙烷-1,8'-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪]-9'-酮(15.8mg,产率:18％)。

[2524] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ0.82-0.87(1H,m),0.93-1.04(2H,m),1.06-1.13(1H,m),1.97-2.02(1H,m),2.07-2.11(2H,m),2.17-2.22(1H,m),2.52(2H,与DMSO重叠),3.87(2H,t,J＝2.8Hz),3.95-4.01(1H,m),4.14-4.23(1H,m),4.60(1H,dd,J＝7.6,3.2Hz),6.28(2H,brs),7.40(2H,d,J＝8.8Hz),7.73(2H,d,J＝8.4Hz),7.80(1H,s),8.39(1H,d,J＝2.4Hz),9.00(1H,d,J＝2.4Hz),9.10(1H,s)。

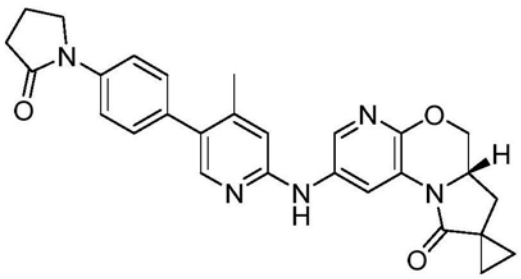
[2525] 实施例205:(S)-2'-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6a',7'-二氢-6'H,9'H-螺[环丙烷-1,8'-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪]-9'-酮

[2526] 

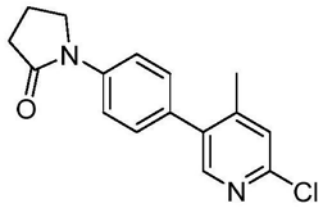
[2527] 将1-(4-(2-氯嘧啶-5-基)苯基)吡咯烷-2-酮(52mg,0.19mmol)、(S)-2'-氨基-6a',7'-二氢-6'H,9'H-螺[环丙烷-1,8'-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪]-9'-酮(40mg,0.17mmol)和浓HCl(39uL)于EtOH(3mL)中的混合物在80℃下搅拌16小时。黄色溶液变成混悬液。LCMS显示产物的纯度是56％(Rt＝0.620分钟;MS计算值:468.2;MS实测值:469.2[M+H]$^+$)。将反应混合物过滤并用CH_3CN(2mL)洗涤。将滤液通过HPLC(0.225％FA作为添加剂)纯化并冻干以得到呈白色固体状的(S)-2'-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6a',7'-二氢-6'H,9'H-螺[环丙烷-1,8'-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪]-9'-酮(2.76mg,产率:3％)。

[2528] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ0.85-1.11(4H,m),1.97-2.07(1H,m),2.05-2.13(2H,m),2.16-2.23(1H,m),2.52(2H,与DMSO重叠),3.87(2H,t,J＝7.2Hz),3.98-4.03(1H,m),4.16-4.25(1H,m),4.62(1H,dd,J＝11.2,3.2Hz),7.68-7.79(4H,m),8.24(1H,d,J＝2.8Hz),8.80(2H,s),9.12(1H,d,J＝2.4Hz),9.79(1H,s)。

[2529] 实施例206:(S)-2'-((4-甲基-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6a',7'-二氢-6'H,9'H-螺[环丙烷-1,8'-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪]-9'-酮

[2530] 

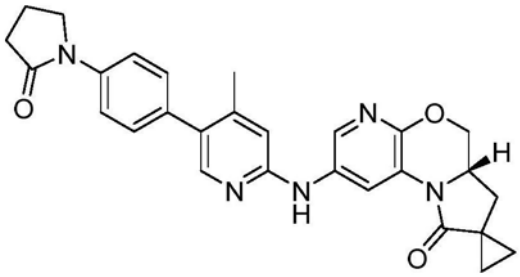
[2531] 步骤1:1-(4-(6-氯-4-甲基吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮的制备

[2532] 

[2533] 将1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)吡咯烷-2-酮(2.08g,7.23mmol)、5-溴-2-氯-4-甲基吡啶(995mg,4.82mmol)、K_3PO_4(3.07g,14.5mmol)和Pd(dppf)Cl_2(141mg,0.193mmol)溶解于二噁烷(25mL)和H_2O(5mL)中。将所得混合物在80℃下搅拌4小时。形成黑色溶液。LCMS显示产物的纯度是57%(Rt=0.688分钟;MS计算值:286.1;MS实测值:286.9$[M+H]^+$)。将反应混合物用EtOAc(10mL)稀释,并用EtOAc(10mL x2)萃取。在减压下浓缩混合物。将残余物通过Combi Flash(10%至40%于PE中的EtOAc)纯化以得到呈黄色固体状的1-(4-(6-氯-4-甲基吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮(700mg,产率:51%)。

[2534] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ2.17-2.24(2H,m),2.28(3H,s),2.65(2H,t,J=8.0Hz),3.91(2H,t,J=7.2Hz),7.24(1H,s),7.27-7.32(2H,m),7.70-7.74(2H,m),8.19(1H,s)。

[2535] 步骤2:(S)-2'-((4-甲基-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6a',7'-二氢-6'H,9'H-螺[环丙烷-1,8'-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪]-9'-酮的制备

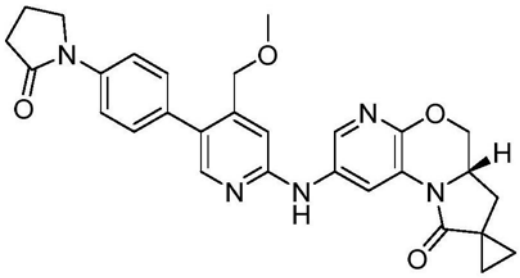
[2536] 

[2537] 将$Pd_2(dba)_3$(8mg,0.008mmol)和Xantphos(10mg,0.017mmol)于1,4-二噁烷(1mL)中的混合物在50℃下搅拌10分钟。添加(S)-2'-氨基-6a',7'-二氢-6'H,9'H-螺[环丙烷-1,8'-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪]-9'-酮(20mg,0.086mmol)、二噁烷(4mL)中的1-(4-(6-氯-4-甲基吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮(30mg,0.10mol)和Cs_2CO_3(70mg,0.22mmol)。将所得混合物在100℃下搅拌12小时。形成深褐色混合物。LCMS显示所需产物的纯度是5%(Rt=0.615分钟;MS计算值:481.2;MS实测值:482.3$[M+H]^+$)。将反应混合物与其他批次(es6012-722、es6012-723)一起后处理。向混合物逐滴添加H_2O(5mL)。将所形成的沉淀物滤出并用MeOH(10mL)顺序洗涤且干燥以得到呈灰色固体状的产物。将固体在15℃下悬浮在MeOH(10mL)中。添加HCl水溶液(1M,10mL)以得到黑色溶液。添加活性炭(100mg)并将混合物在15℃下搅拌30分钟。将混合物通过硅藻土过滤并用MeOH(10mL)冲洗硅藻土。使用NaOH水溶液(2M,3mL)将滤液的pH调节至7-8。在30分钟后,滤出沉淀物,用MeOH(10mL)顺序洗涤以得到黄色固体(100mg)。将残余物用MeCN(5mL)研磨10小时以得到呈黄色固体状的(S)-2'-((4-甲基-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6a',7'-二氢-6'H,9'H-螺[环丙烷-1,8'-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪]-9'-酮(90.3mg,产率:

73%)。

[2538] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ0.84-0.87(1H,m),0.93-0.97(1H,m),1.00-1.08(1H,m),1.09-1.13(1H,m),2.02-2.10(3H,m),2.16-2.22(1H,m),2.28(3H,s),2.56(2H,与DMSO重叠),3.85(2H,t,J=7.2Hz),4.08(1H,t,J=10.4Hz),4.20-4.26(1H,m),4.73(1H,dd,J=10.8,3.2Hz),7.07(1H,s),7.37(2H,d,J=8.8Hz),7.75(2H,d,J=8.4Hz),7.80(1H,s),8.04(1H,d,J=2.4Hz),8.65(1H,d,J=2.4Hz),10.4(1H,brs)。

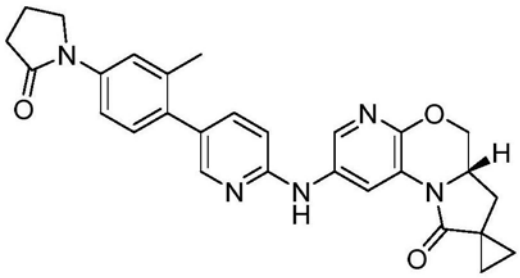
[2539] 实施例207:(S)-2'-((4-(甲氧基甲基)-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6a',7'-二氢-6'H,9'H-螺[环丙烷-1,8'-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪]-9'-酮

[2540] 

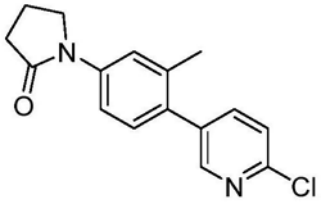
[2541] 将1-(4-(6-氯-4-(甲氧基甲基)吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮(60mg,0.19mmol)、(S)-2'-氨基-6a',7'-二氢-6'H,9'H-螺[环丙烷-1,8'-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪]-9'-酮(40mg,0.17mmol)、$Pd_2(dba)_3$(15mg,0.017mmol)、Brettphos(18mg,0.034mmol)和Cs_2CO_3(141mg,0.432mmol)于二噁烷(3mL)中的混合物在100℃下在N_2下搅拌17小时。形成黑色混悬液。LCMS显示(S)-2'-氨基-6a',7'-二氢-6'H,9'H-螺[环丙烷-1,8'-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪]-9'-酮剩余。然后向混合物添加$Pd_2(dba)_3$(10mg,0.017mmol)、Brettphos(15mg,0.034mmol)、Cs_2CO_3(100mg,0.432mmol)和二噁烷(2mL),在100℃下在N_2下搅拌12小时。形成黑色混悬液。LCMS显示产物的纯度是22%(Rt=0.608分钟;MS计算值:511.2;MS实测值:512.1[M+H]$^+$)。将反应混合物用DCM(10mL)稀释,过滤并浓缩。将残余物通过HPLC(0.225%FA作为添加剂)纯化并冻干,将固体溶解于DMF中,通过制备型HPLC(0.05%$NH_3 \cdot H_2O$作为添加剂)纯化并冻干以得到呈白色固体状的(S)-2'-((4-(甲氧基甲基)-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6a',7'-二氢-6'H,9'H-螺[环丙烷-1,8'-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪]-9'-酮(9.6mg,产率:11%)。

[2542] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ0.80-1.08(4H,m),1.96-2.02(1H,m),2.05-2.10(2H,m),2.15-2.21(1H,m),2.52(2H,与DMSO重叠),3.30(3H,s),3.87(2H,t,J=7.2Hz),3.98(1H,t,J=10.0Hz),4.16-4.21(1H,m),4.33(2H,s),4.59(1H,dd,J=11.2,2.4Hz),6.95(1H,s),7.35(2H,d,J=8.4Hz),7.71(2H,d,J=8.8Hz),7.95(1H,s),8.32(1H,d,J=2.4Hz),8.97(1H,d,J=2.4Hz),9.21(1H,s)。

[2543] 实施例208:(S)-2'-((5-(2-甲基-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6a',7'-二氢-6'H,9'H-螺[环丙烷-1,8'-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪]-9'-酮

[2544] 

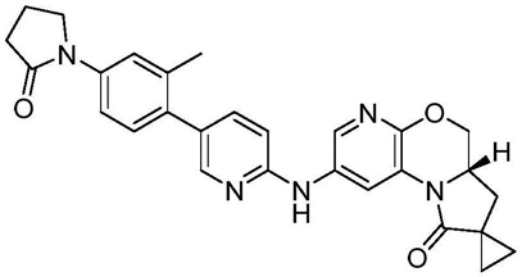
[2545] 步骤1:1-(4-(6-氯吡啶-3-基)-3-甲基苯基)吡咯烷-2-酮的制备

[2546] 

[2547] 将1-(3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)吡咯烷-2-酮(1.72g,5.72mmol)、5-溴-2-氯吡啶(1.00g,5.20mmol)、K_3PO_4(3.31g,15.6mmol)和Pd(dppf)Cl_2(152mg,0.208mmol)溶解于二噁烷(25mL)和H_2O(5mL)中。将所得混合物在80℃下搅拌4小时。形成黑色溶液。LCMS显示产物的纯度是47%(Rt=0.686分钟;MS计算值:286.2;MS实测值:286.9$[M+H]^+$)。将反应混合物用EtOAc(10mL)稀释,并用EtOAc(10mL x2)萃取。在减压下浓缩混合物。将残余物通过Combi Flash(10%至40%于PE中的EtOAc)纯化以得到呈黄色固体状的1-(4-(6-氯吡啶-3-基)-3-甲基苯基)吡咯烷-2-酮(520mg,产率:35%)。

[2548] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ2.15-2.24(2H,m),2.29(3H,s),2.64(2H,t,J=7.6Hz),3.90(2H,t,J=7.2Hz),7.20(1H,d,J=8.4Hz),7.36-7.41(1H,m),7.20(1H,dd,J=8.4Hz,2.4Hz),7.58-7.62(2H,m),8.35(1H,d,J=1.6Hz)。

[2549] 步骤2:(S)-2'-((5-(2-甲基-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6a',7'-二氢-6'H,9'H-螺[环丙烷-1,8'-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪]-9'-酮的制备

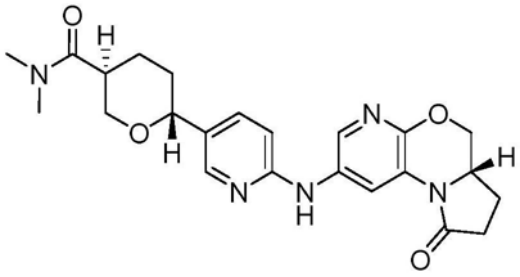
[2550] 

[2551] 将1-(4-(6-氯吡啶-3-基)-3-甲基苯基)吡咯烷-2-酮(59mg,0.21mmol)、(S)-2'-氨基-6a',7'-二氢-6'H,9'H-螺[环丙烷-1,8'-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪]-9'-酮(40mg,0.17mmol)、$Pd_2(dba)_3$(15mg,0.017mmol)、Brettphos(18mg,0.034mmol)和Cs_2CO_3(141mg,0.432mmol)于二噁烷(5mL)中的混合物在100℃下在N_2下搅拌17小时。形成黑色混悬液。LCMS显示产物的纯度是44%(Rt=0.599分钟;MS计算值:481.2;MS实测值:482.2$[M+H]^+$)。将反应混合物用DCM(10mL)稀释,过滤并浓缩。将残余物通过制备型HPLC(0.225%FA作为添加剂)纯化并冻干以得到呈白色固体状的(S)-2'-((5-(2-甲基-4-(2-氧代吡咯

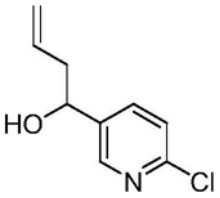
烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6a',7'-二氢-6'H,9'H-螺[环丙烷-1,8'-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪]-9'-酮(9.7mg,产率:12%)。

[2552] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ0.80-0.87(1H,m),0.93-0.97(1H,m),0.98-1.05(1H,m),1.07-1.13(1H,m),1.96-2.11(3H,m),2.15-2.23(1H,m),2.27(3H,s),2.48(2H,与DMSO重叠),3.85(2H,t,J=8.8Hz),3.99(1H,t,J=7.2Hz),4.15-4.27(1H,m),4.60(1H,dd,J=11.2,2.8Hz),6.84(1H,d,J=8.4Hz),7.21(1H,d,J=9.2Hz),7.52-7.62(3H,m),8.07(1H,d,J=2.8Hz),8.37(1H,d,J=2.4Hz),8.94(1H,d,J=2.4Hz),9.18(1H,s)。

[2553] 实施例209:(3S,6R)-N,N-二甲基-6-(6-(((S)-9-氧代基-6a,7,8,9-四氢-6H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-2-基)氨基)吡啶-3-基)四氢-2H-吡喃-3-甲酰胺

[2554] 

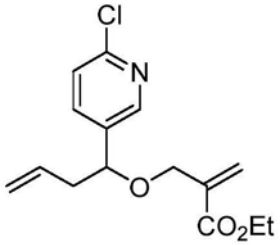
[2555] 步骤1:1-(6-氯吡啶-3-基)丁-3-烯-1-醇的制备

[2556] 

[2557] 在0℃下向6-氯烟醛(2.50g,17.7mmol)于无水THF(25mL)中的溶液逐滴添加烯丙基溴化镁(21.2mL,21.2mmoL,1M于Et_2O中)。在添加后,将反应混合物在0℃下搅拌2小时。反应混合物从黄色溶液变成红色混悬液。将反应混合物用NH_4Cl(50mL,饱和水溶液)淬灭并用EtOAc(50mL x3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并浓缩。将残余物通过Combi Flash(20%至35%于PE中的EtOAc)纯化以得到呈蓝色胶状的1-(6-氯吡啶-3-基)丁-3-烯-1-醇(2.45g,产率:76%)。

[2558] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ2.21(1H,brs),2.42-2.60(2H,m),4.80(1H,dd,J=8.0,4.8Hz),5.15-5.25(2H,m),5.73-5.85(1H,m),7.32(1H,d,J=8.4Hz),7.69(1H,dd,J=8.0,2.4Hz),8.36(1H,d,J=2.8Hz)。

[2559] 步骤2:2-(((1-(6-氯吡啶-3-基)丁-3-烯-1-基)氧基)甲基)丙烯酸乙酯的制备

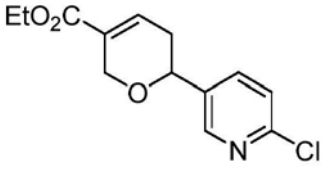
[2560] 

[2561] 在0℃下向1-(6-氯吡啶-3-基)丁-3-烯-1-醇(2.45g,13.3mmol)于无水THF(60mL)中的溶液逐份添加NaH(1.60g,40.0mmoL,60%分散于矿物油中)。然后将反应混合物在10℃-15℃下搅拌1小时。反应混合物从黄色变为红色混悬液。将混合物冷却至0℃并在0℃下

逐滴添加2-(溴甲基)丙烯酸乙酯(5.15g,26.7mmol)。将反应混合物在10℃-15℃下搅拌另外1小时。反应混合物从红色变为黄色混悬液。将反应混合物用饱和NH_4Cl水溶液(50mL)淬灭,然后用EtOAc(100mL x2)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并浓缩。将残余物通过Combi Flash(10%至20%于PE中的EtOAc)纯化以得到呈无色胶状的2-(((1-(6-氯吡啶-3-基)丁-3-烯-1-基)氧基)甲基)丙烯酸乙酯(2.70g,产率:68%)。

[2562] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.29(3H,t,J=7.2Hz),2.38-2.47(1H,m),2.56-2.65(1H,m),4.00-4.12(2H,m),4.20(2H,q,J=7.2Hz),4.42(1H,t,J=6.8Hz),4.99-5.08(2H,m),5.67-5.80(1H,m),5.88-5.91(1H,m),6.29-6.31(1H,m),7.33(1H,d,J=8.0Hz),7.63(1H,dd,J=8.4,2.4Hz),8.30(1H,d,J=2.4Hz)。

[2563] 步骤3:6-(6-氯吡啶-3-基)-5,6-二氢-2H-吡喃-3-甲酸乙酯的制备

[2564] 

[2565] 第1批次

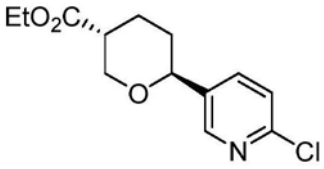
[2566] 将2-(((1-(6-氯吡啶-3-基)丁-3-烯-1-基)氧基)甲基)丙烯酸乙酯(800mg,2.70mmol)和Grubbs(II)催化剂(84mg,0.14mmol)于无水DCM(150mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫3次。然后将所得反应混合物在40℃下在N_2气氛下搅拌16小时。反应混合物从黄色变成深绿色溶液。浓缩反应混合物,并将残余物通过Combi Flash(5%至15%于PE中的EtOAc)纯化以得到呈绿色胶状的6-(6-氯吡啶-3-基)-5,6-二氢-2H-吡喃-3-甲酸乙酯(410mg,产率:57%)。

[2567] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.31(3H,t,J=7.2Hz),2.42-2.50(2H,m),4.24(2H,q,J=7.2Hz),4.42-4.50(1H,m),4.54(1H,dd,J=10.0,4.0Hz),4.61-4.68(1H,m),7.07-7.12(1H,m),7.34(1H,d,J=8.4Hz),7.70(1H,dd,J=8.4,2.4Hz),8.38(1H,d,J=2.4Hz)。

[2568] 第2批次

[2569] 将2-(((1-(6-氯吡啶-3-基)丁-3-烯-1-基)氧基)甲基)丙烯酸乙酯(1.90g,6.42mmol)和Grubbs(II)催化剂(201mg,0.321mmol)于无水DCM(350mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫3次。然后将所得反应混合物在40℃下在N_2气氛下搅拌16小时。反应混合物从黄色变成深绿色溶液。浓缩反应混合物,并将残余物通过Combi Flash(5%至15%于PE中的EtOAc)纯化以得到呈绿色胶状的6-(6-氯吡啶-3-基)-5,6-二氢-2H-吡喃-3-甲酸乙酯(1.40g,产率:81%)。

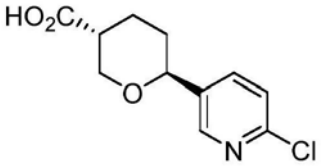
[2570] 步骤4:(3R,6S)-6-(6-氯吡啶-3-基)四氢-2H-吡喃-3-甲酸乙酯的制备

[2571] 

[2572] 将6-(6-氯吡啶-3-基)-5,6-二氢-2H-吡喃-3-甲酸乙酯(1.10g,4.11mmol)和PtO_2(93mg,0.41mmol)于EtOAc(20mL)中的溶液在H_2 15psi下在20℃下搅拌5小时。黄色溶液变成黑色。LCMS显示所需产物的纯度是74%(Rt=0.724分钟;MS计算值:269.1;MS实测值:

269.9[M+H]$^+$)。TLC指示检测到具有较大极性的一个主要新斑点。将混合物过滤并浓缩滤液。将残余物通过Combi Flash(20％于PE中的EA)纯化以得到呈无色胶状的(3S,6S)-6-(6-氯吡啶-3-基)四氢-2H-吡喃-3-甲酸乙酯(800mg,产率:72％)和呈黄色胶状的(3R,6S)-6-(6-氯吡啶-3-基)四氢-2H-吡喃-3-甲酸乙酯(245mg,产率:22％)。

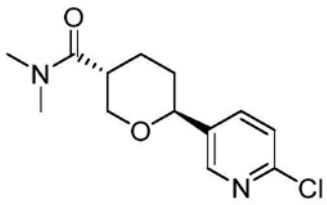
[2573] 步骤5:(3R,6S)-6-(6-氯吡啶-3-基)四氢-2H-吡喃-3-甲酸的制备

[2574] 

[2575] 将(3R,6S)-6-(6-氯吡啶-3-基)四氢-2H-吡喃-3-甲酸乙酯(150mg,0.556mmol)溶解于THF(5mL)和H_2O(5mL)中,并在15℃下用LiOH.H_2O(70mg,1.7mmol)处理12小时。黄色溶液变成黑色。粗LCMS显示产物的纯度是80％(Rt＝0.652分钟;MS计算值:241.0;MS实测值:241.9[M+H]$^+$)。在减压下除去THF。用EtOAc(10mL)洗涤水层。将合并的有机层用$NaHCO_3$(5mL x2,饱和水溶液)洗涤。将有机萃取物添加至原始水层。用HCl(3M)将pH调节至4。将沉淀物过滤,用水洗涤并在真空中干燥以得到呈灰白色固体状的(3R,6S)-6-(6-氯吡啶-3-基)四氢-2H-吡喃-3-甲酸(92mg,产率:68％)。不经进一步纯化即用于下一步骤。

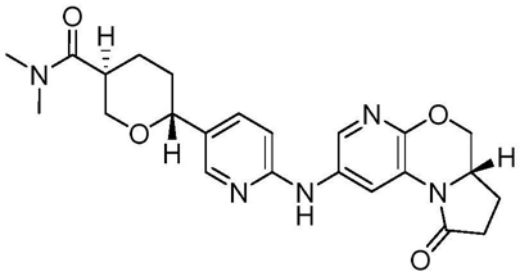
[2576] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.44-1.50(1H,m),1.68-1.75(1H,m),1.88-1.94(1H,m),2.08-2.13(1H,m),2.54(1H,与DMSO重叠),3.52(1H,t,J＝11.6Hz),4.13-4.20(1H,m),4.37-4.44(1H,m),7.49(1H,d,J＝8.4Hz),7.80(1H,dd,J＝8.4,2.4Hz),8.37(1H,d,J＝2.0Hz),12.45(1H,brs)。

[2577] 步骤6:(3R,6S)-6-(6-氯吡啶-3-基)-N,N-二甲基四氢-2H-吡喃-3-甲酰胺的制备

[2578] 

[2579] 向(3R,6S)-6-(6-氯吡啶-3-基)四氢-2H-吡喃-3-甲酸(92mg,0.38mmol)于DMF(5mL)中的混合物添加EDCI(145mg,0.761mmol)、HOBt(103mg,0.761mmol)、TEA(115mg,1.14mmol)和Me_2NH·HCl(62mg,0.76mmol),将反应混合物在50℃下搅拌2小时以得到灰色混悬液。LCMS显示所需产物的纯度是34％(Rt＝0.651分钟;MS计算值:268.1;MS实测值:268.9[M+H]$^+$)。TLC指示检测到具有较低极性的一个主要新斑点。浓缩反应混合物。将残余物通过Combi Flash(68％于PE中的EA)纯化以得到呈黄色胶状的(3R,6S)-6-(6-氯吡啶-3-基)-N,N-二甲基四氢-2H-吡喃-3-甲酰胺(100mg,产率:98％)。

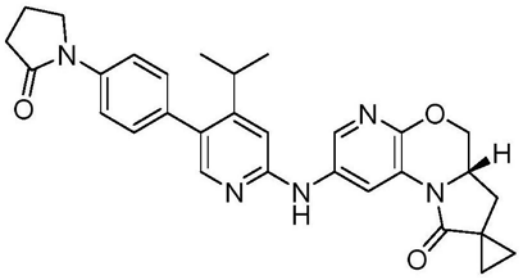
[2580] 步骤7:(3S,6R)-N,N-二甲基-6-(6-(((S)-9-氧代基-6a,7,8,9-四氢-6H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-2-基)氨基)吡啶-3-基)四氢-2H-吡喃-3-甲酰胺的制备

[2581] 

[2582] 将$Pd_2(dba)_3$(17mg,0.018mmol)和Brettphos(20mg,0.037mmol)于1,4-二噁烷(1mL)中的混合物在50℃下搅拌10分钟。添加(3R,6S)-6-(6-氯吡啶-3-基)-N,N-二甲基四氢-2H-吡喃-3-甲酰胺(100mg,0.372mmol)、二噁烷(7mL)中的(S)-2-氨基-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮(76mg,0.37mmol)和Cs_2CO_3(266mg,0.818mmol),并将所得混合物在100℃下搅拌15小时。形成深褐色混合物。LCMS显示所需产物的纯度是19%(Rt=0.596分钟;MS计算值:437.2;MS实测值:438.1$[M+H]^+$)。将反应混合物用DCM(10mL)稀释,过滤并浓缩。将残余物通过制备型HPLC(0.05%$NH_3 \cdot H_2O$作为添加剂)纯化并冻干以得到呈浅黄色固体状的(3S,6R)-N,N-二甲基-6-(6-(((S)-9-氧代基-6a,7,8,9-四氢-6H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-2-基)氨基)吡啶-3-基)四氢-2H-吡喃-3-甲酰胺(15.0mg,产率:9%)。

[2583] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.62-1.75(4H,m),1.76-1.95(1H,m),2.18-2.23(1H,m),2.33-2.40(1H,m),2.60-2.68(1H,m),2.80(3H,s),2.85-2.93(1H,m),3.05(3H,s),3.52(1H,t,J=11.2Hz),3.88(1H,t,J=10.4Hz),3.96-3.99(1H,m),4.02-4.08(1H,m),4.28(1H,d,J=11.2Hz),4.56(1H,dd,J=10.8,3.2Hz),6.75(1H,d,J=8.4Hz),7.52(1H,dd,J=8.4,2.0Hz),8.06(1H,d,J=2.0Hz),8.33-8.36(1H,m),8.93-8.95(1H,m),9.07(1H,brs)。

[2584] 实施例210:(S)-2'-((4-异丙基-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6a',7'-二氢-6'H,9'H-螺[环丙烷-1,8'-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪]-9'-酮

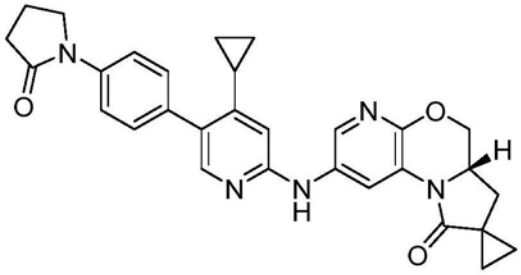
[2585] 

[2586] 将1-(4-(6-氯-4-异丙基吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮(60mg,0.19mmol)、(S)-2'-氨基-6a',7'-二氢-6'H,9'H-螺[环丙烷-1,8'-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪]-9'-酮(40mg,0.17mmol)、$Pd_2(dba)_3$(16mg,0.017mmol)、Brettphos(19mg,0.035mmol)和Cs_2CO_3(141mg,0.432mmol)于二噁烷(3mL)中的混合物在100℃下在N_2下搅拌16小时。形成黑色混悬液。LCMS显示所需产物的纯度是45%(Rt=0.588分钟;MS计算值:497.2;MS实测值:498.0$[M+H]^+$)。将反应混合物用DCM(10mL)稀释,过滤并浓缩。将残余物通过制备型HPLC(0.05%$NH_3 \cdot H_2O$作为添加剂)纯化并冻干。1H NMR-1指示产物不纯。将其通过制备型TLC(DCM/MeOH,10/1)进一步纯化并冻干。1H NMR-2指示产物不纯。将残余物通过制备型HPLC(0.05%$NH_3 \cdot H_2O$作为添加剂)纯化并冻干以得到呈白色固体状的(S)-2'-((4-异丙基-5-

(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6a',7'-二氢-6'H,9'H-螺[环丙烷-1,8'-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪]-9'-酮(3.11mg,产率:4%)。

[2587] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ0.82-0.87(1H,m),0.87-0.95(1H,m),0.95-1.02(1H,m),1.02-1.07(1H,m),1.09(6H,d,J=6.8Hz),1.95-2.01(1H,m),2.01-2.13(2H,m),2.13-2.21(1H,m),2.53(2H,与DMSO重叠),2.93-3.02(1H,m),3.88(2H,t,J=7.2Hz),3.98(1H,t,J=10.4Hz),4.17-4.26(1H,m),4.56-4.64(1H,m),6.79(1H,s),7.29(1H,s),7.31(1H,s),7.71(1H,s),7.73(1H,s),7.86(1H,s),8.31(1H,d,J=2.4Hz),8.94(1H,d,J=2.4Hz),9.11(1H,s)。

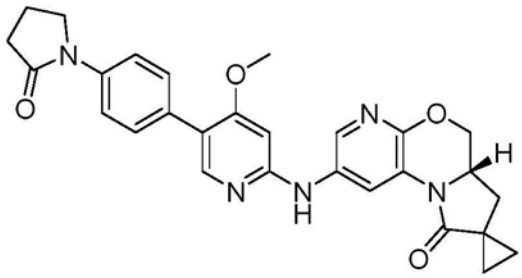
[2588] 实施例211:(S)-2'-((4-环丙基-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6a',7'-二氢-6'H,9'H-螺[环丙烷-1,8'-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪]-9'-酮

[2589] 

[2590] 将1-(4-(6-氯-4-环丙基吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮(54mg,0.17mmol)、(S)-2'-氨基-6a',7'-二氢-6'H,9'H-螺[环丙烷-1,8'-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪]-9'-酮(40mg,0.17mmol)、$Pd_2(dba)_3$(16mg,0.017mmol)、Brettphos(19mg,0.035mmol)和Cs_2CO_3(141mg,0.432mmol)于二噁烷(3mL)中的混合物在100℃下在N_2下搅拌16小时。形成黑色混悬液。LCMS显示所需产物的纯度是28%(Rt=0.628分钟;MS计算值:507.2;MS实测值:508.0$[M+H]^+$)。将反应混合物用DCM(10mL)稀释,过滤并浓缩。将残余物通过制备型HPLC(0.05%$NH_3 \cdot H_2O$作为添加剂)纯化并冻干以得到呈白色固体状的(S)-2'-((4-环丙基-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6a',7'-二氢-6'H,9'H-螺[环丙烷-1,8'-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪]-9'-酮(5.5mg,产率:6%)。

[2591] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ0.68-0.77(2H,m),0.81-0.86(1H,m),0.92-1.04(4H,m),1.06-1.14(1H,m),1.76-1.84(1H,m),1.95-2.03(1H,m),2.04-2.14(2H,m),2.14-2.21(1H,m),2.52(2H,与DMSO重叠),3.87(2H,t,J=6.8Hz),3.94-4.02(1H,m),4.14-4.21(1H,m),4.59(1H,dd,J=10.8,3.2Hz),6.33(1H,s),7.43(2H,d,J=8.8Hz),7.73(2H,d,J=8.4Hz),7.90(1H,s),8.29(1H,d,J=2.4Hz),8.92(1H,d,J=2.8Hz),9.02(1H,s)。

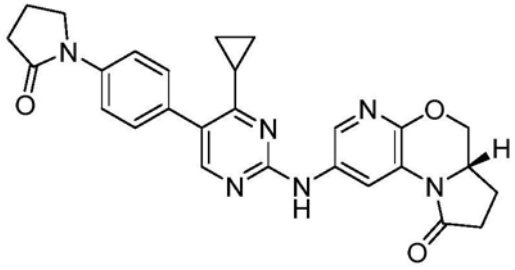
[2592] 实施例212:(S)-2'-((4-甲氧基-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6a',7'-二氢-6'H,9'H-螺[环丙烷-1,8'-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪]-9'-酮

[2593] 

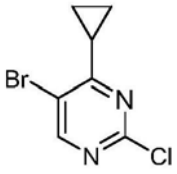
[2594] 将1-(4-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮(58mg,0.19mmol)、(S)-2'-氨基-6a',7'-二氢-6'H,9'H-螺[环丙烷-1,8'-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪]-9'-酮(40mg,0.17mmol)、$Pd_2(dba)_3$(16mg,0.017mmol)、Brettphos(19mg,0.035mmol)和Cs_2CO_3(141mg,0.432mmol)于二噁烷(3mL)中的混合物在100℃下在N_2下搅拌16小时。形成黑色混悬液。LCMS显示所需产物的纯度是25%(Rt=0.588分钟;MS计算值:497.2;MS实测值:498.0$[M+H]^+$)。将反应混合物用DCM(10mL)稀释,过滤并浓缩。将残余物通过制备型HPLC(0.05%$NH_3 \cdot H_2O$作为添加剂)纯化并冻干以得到呈灰白色固体状的(S)-2'-((4-甲氧基-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6a',7'-二氢-6'H,9'H-螺[环丙烷-1,8'-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪]-9'-酮(3.38mg,产率:4%)。

[2595] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ0.82-0.87(1H,m),0.91-0.97(1H,m),0.96-1.04(1H,m),1.07-1.13(1H,m),1.96-2.04(1H,m),2.04-2.10(2H,m),2.15-2.12(1H,m),2.52(2H,与DMSO重叠),3.80(3H,s),3.86(2H,t,J=7.6Hz),3.99(1H,t,J=10.4Hz),4.17-4.23(1H,m),4.60(1H,dd,J=10.8,2.8Hz),6.45(1H,s),7.46(2H,d,J=8.4Hz),7.66(2H,d,J=8.8Hz),7.94(1H,s),8.32(1H,d,J=2.4Hz),8.95(1H,d,J=2.4Hz),9.15(1H,s)。

[2596] 实施例213:(S)-2-((4-环丙基-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮

[2597] 

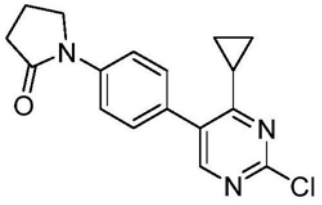
[2598] 步骤1:5-溴-2-氯-4-环丙基嘧啶的制备

[2599] 

[2600] 将5-溴-2,4-二氯嘧啶(3.00g,13.2mmol)、环丙基硼酸(1.13g,13.2mmol)、K_2CO_3(5.45g,39.4mmol)和$Pd(PPh_3)_4$(500mg,0.432mmol)于DMF(6mL)和甲苯(30mL)中的溶液在120℃下搅拌15小时。形成黑色混合物。LCMS显示所需产物的纯度是43%(Rt=0.810分钟;MS计算值:234.0;MS实测值:234.6$[M+H]^+$)。TLC显示起始材料完全消耗。将混合物过滤并浓缩滤液。将残余物通过Combi Flash(9%于PE中的EA)纯化以得到呈无色油状的5-溴-2-氯-4-环丙基嘧啶(635mg,产率:21%)。

[2601] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.20-1.25(2H,m),1.27-1.33(2H,m),2.42-2.48(1H,m),8.49(1H,s)。

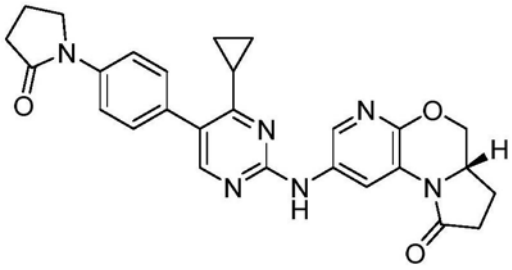
[2602] 步骤2:1-(4-(2-氯-4-环丙基嘧啶-5-基)苯基)吡咯烷-2-酮的制备

[2603] 

[2604] 将1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)吡咯烷-2-酮(750mg,2.61mmol)、5-溴-2-氯-4-环丙基嘧啶(628mg,2.69mmol)、K_3PO_4(1.66g,7.84mmol)和Pd(dppf)Cl_2(76mg,0.10mmol)溶解于二噁烷(15mL)和H_2O(3mL)中,并将所得混合物在80℃下搅拌4小时。形成黑色溶液。LCMS显示所需产物的纯度是70%(Rt=0.805分钟;MS计算值:313.1;MS实测值:313.9$[M+H]^+$)。在减压下浓缩混合物。将残余物通过Combi Flash(68%于PE中的EA)纯化以得到呈黄色固体状的1-(4-(2-氯-4-环丙基嘧啶-5-基)苯基)吡咯烷-2-酮(580mg,产率:71%)。

[2605] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.03-1.08(2H,m),1.30-1.34(2H,m),2.05-2.12(1H,m),2.19-2.25(2H,m),2.66(2H,t,J=8.0Hz),3.92(2H,t,J=7.2Hz),7.43(2H,d,J=8.8Hz),7.76(2H,d,J=8.8Hz),8.30(1H,s)。

[2606] 步骤3:(S)-2-((4-环丙基-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮的制备

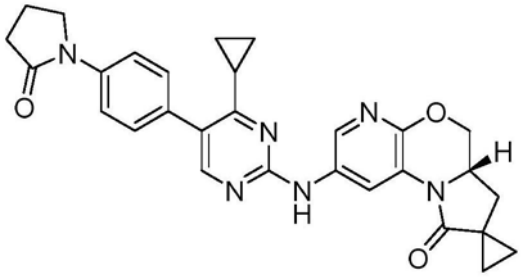
[2607] 

[2608] 向(S)-2-氨基-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮(50mg,0.24mmol)、1-(4-(2-氯-4-环丙基嘧啶-5-基)苯基)吡咯烷-2-酮(76mg,0.24mmol)于DMF(4mL)中的混合物添加浓HCl(70uL)。并将混合物在80℃下搅拌30小时。形成红色溶液。LCMS显示所需产物的纯度是20%(Rt=0.734分钟;MS计算值:482.2;MS实测值:483.0$[M+H]^+$)。将溶液通过制备型HPLC(0.05%$NH_3\cdot H_2O$作为添加剂)纯化并冻干以得到呈白色固体状的(S)-2-((4-环丙基-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮(11.5mg,产率:10%)。

[2609] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ0.94-0.98(2H,m),1.16-1.22(2H,m),1.68-1.73(1H,m),1.98-2.02(1H,m),2.05-2.12(2H,m),2.18-2.24(1H,m),2.35-2.43(1H,m),2.53(2H,t,J=6.4Hz),2.62-2.70(1H,m),3.83-3.93(3H,m),4.02-4.08(1H,m),4.58(1H,dd,J=6.8,2.4Hz),7.46(2H,d,J=8.8Hz),7.76(2H,d,J=8.8Hz),8.18-8.20(2H,m),9.08(1H,d,J=2.0Hz),9.54(1H,brs)。

[2610] 实施例214:(S)-2'-((4-环丙基-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)嘧啶-2-基)氨

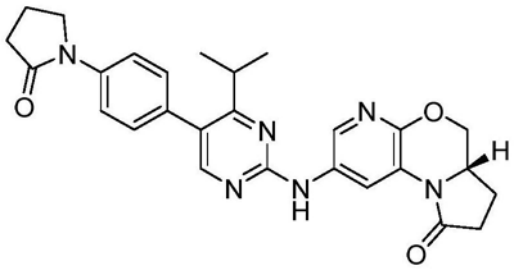
基)-6a',7'-二氢-6'H,9'H-螺[环丙烷-1,8'-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪]-9'-酮

[2611] 

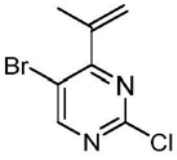
[2612] 向1-(4-(2-氯-4-环丙基嘧啶-5-基)苯基)吡咯烷-2-酮(54mg,0.17mmol)、(S)-2'-氨基-6a',7'-二氢-6'H,9'H-螺[环丙烷-1,8'-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪]-9'-酮(40mg,0.17mmol)于DMF(4mL)中的混合物添加浓HCl(50uL)。并将混合物在80℃下搅拌30小时。形成红色溶液。LCMS显示所需产物的纯度是13%(Rt=0.775分钟;MS计算值:508.2;MS实测值:509.1[M+H]$^+$)。将溶液通过制备型HPLC(0.05%$NH_3 \cdot H_2O$作为添加剂)纯化并冻干以得到呈黄色固体状的(S)-2'-((4-环丙基-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6a',7'-二氢-6'H,9'H-螺[环丙烷-1,8'-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪]-9'-酮(5.5mg,产率:6%)。

[2613] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ0.84-0.87(1H,m),0.90-0.96(3H,m),1.00-1.03(1H,m),1.06-1.10(1H,m),1.42-1.81(2H,m),1.96-2.02(2H,m),2.04-2.12(2H,m),2.15-2.22(1H,m),2.53(2H,与DMSO重叠),3.87(2H,t,J=7.2Hz),3.99(1H,t,J=10.4Hz),4.16-4.21(1H,m),4.61(1H,dd,J=7.2,2.8Hz),7.45(2H,d,J=8.8Hz),7.76(2H,d,J=8.8Hz),8.18-8.20(2H,m),9.01(1H,d,J=2.4Hz),9.53(1H,brs)。

[2614] 实施例215:(S)-2-((4-异丙基-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮

[2615] 

[2616] 步骤1:5-溴-2-氯-4-(丙-1-烯-2-基)嘧啶的制备

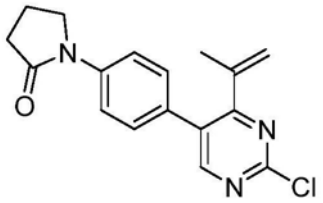
[2617] 

[2618] 将5-溴-2,4-二氯嘧啶(1.16g,5.09mmol)、三氟(丙-1-烯-2-基)硼酸钾(753mg,5.09mmol)、K_3PO_4(3.24g,15.2mmol)和Pd(dppf)Cl_2(148mg,0.203mmol)溶解于二噁烷(20mL)和H_2O(4mL)中,并将所得混合物在80℃下搅拌14小时。形成黑色溶液。LCMS显示所需产物的纯度是51%(Rt=0.819分钟;MS计算值:231.9;MS实测值:232.7[M+H]$^+$)。在减压下浓缩混合物。将残余物通过Combi Flash(3%于PE中的EA)纯化以得到呈浅黄色油状的5-

溴-2-氯-4-(丙-1-烯-2-基)嘧啶(535mg,产率:45%)。

[2619] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ2.17(3H,s),5.60(2H,d,J=15.6Hz),8.69(1H,s)。

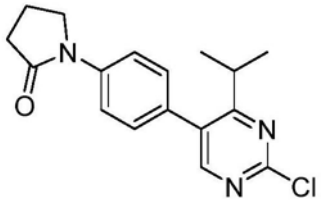
[2620] 步骤2:1-(4-(2-氯-4-(丙-1-烯-2-基)嘧啶-5-基)苯基)吡咯烷-2-酮的制备

[2621] 

[2622] 将1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)吡咯烷-2-酮(600mg,2.09mmol)、5-溴-2-氯-4-(丙-1-烯-2-基)嘧啶(526mg,2.26mmol)、K_3PO_4(1.33g,6.27mmol)和Pd(dppf)Cl_2(61mg,0.083mmol)溶解于二噁烷(15mL)和H_2O(3mL)中,并将所得混合物在80℃下搅拌14小时。形成黑色溶液。LCMS显示所需产物的纯度是85%(Rt=0.802分钟;MS计算值:313.1;MS实测值:313.8$[M+H]^+$)。在减压下浓缩混合物。将残余物通过Combi Flash(48%于PE中的EA)纯化以得到呈黄色固体状的1-(4-(2-氯-4-(丙-1-烯-2-基)嘧啶-5-基)苯基)吡咯烷-2-酮(340mg,产率:52%)。

[2623] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.94(3H,s),2.18-2.24(2H,m),2.65(2H,t,J=7.6Hz),3.90(2H,t,J=7.2Hz),5.34(2H,d,J=15.6Hz),7.34(2H,t,J=8.8Hz),7.73(2H,d,J=8.4Hz),8.48(1H,s)。

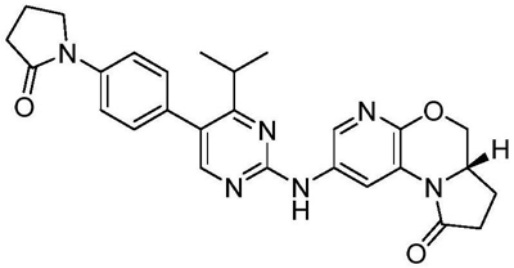
[2624] 步骤3:1-(4-(2-氯-4-异丙基嘧啶-5-基)苯基)吡咯烷-2-酮的制备

[2625] 

[2626] 将1-(4-(2-氯-4-(丙-1-烯-2-基)嘧啶-5-基)苯基)吡咯烷-2-酮(280mg,0.892mmol)和PtO_2(20mg,0.089mmol)于EtOAc(15mL)中的溶液在H_2 15psi下在20℃下搅拌14小时。黄色溶液变成黑色。LCMS显示所需产物的纯度是67%(Rt=0.825分钟;MS计算值:315.1;MS实测值:315.8$[M+H]^+$)。TLC指示起始材料的极性与产物相同。将混合物过滤并浓缩滤液。将残余物通过Combi Flash(50%于PE中的EA)纯化以得到呈浅黄色固体状的1-(4-(2-氯-4-异丙基嘧啶-5-基)苯基)吡咯烷-2-酮(221mg,产率:78%)。

[2627] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.22(6H,d,J=6.8Hz),2.18-2.25(2H,m),2.66(2H,t,J=8.0Hz),3.15-3.22(1H,m),3.92(2H,t,J=6.8Hz),7.28(2H,d,J=8.4Hz),7.75(2H,d,J=8.8Hz),8.37(1H,s)。

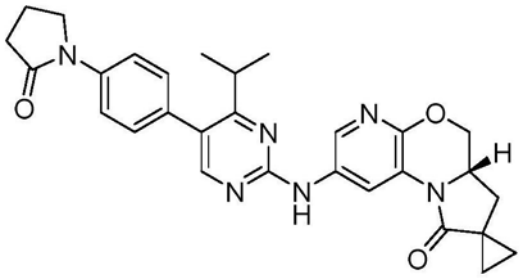
[2628] 步骤4:(S)-2-((4-异丙基-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮的制备

[2629] 

[2630] 向1-(4-(2-氯-4-异丙基嘧啶-5-基)苯基)吡咯烷-2-酮(60mg,0.19mmol)、(S)-2-氨基-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮(78mg,0.38mmol)于DMF(4mL)中的混合物添加浓HCl(50uL)。将反应混合物在80℃下搅拌48小时以得到褐色溶液。LCMS显示产物的纯度是12%(Rt＝0.641分钟;MS计算值:484.2;MS实测值:485.2[M+H]$^+$)。将混合物通过制备型HPLC(0.225%FA作为添加剂)纯化直接纯化以得到呈灰白色固体状的(S)-2-((4-异丙基-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮(18.3mg,产率:20%)。

[2631] 1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.18(3H,d,J＝6.8Hz),1.22(3H,d,J＝6.8Hz),1.64-1.75(1H,m),2.05-2.14(2H,m),2.16-2.26(1H,m),2.35-2.44(1H,m),2.46-2.55(2H,m),2.62-2.73(1H,m),3.04-3.12(1H,m),3.84-3.95(3H,m),4.03-4.14(1H,m),4.58(1H,dd,J＝10.4,3.2Hz),7.36(2H,d,J＝8.4Hz),7.75(2H,d,J＝8.4Hz),8.24(1H,s),8.28(1H,d,J＝2.4Hz),9.31(1H,d,J＝2.4Hz),9.68(1H,brs)。

[2632] 实施例216:(S)-2'-((4-异丙基-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6a',7'-二氢-6'H,9'H-螺[环丙烷-1,8'-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪]-9'-酮

[2633] 

[2634] 向1-(4-(2-氯-4-异丙基嘧啶-5-基)苯基)吡咯烷-2-酮(60mg,0.19mmol)、(S)-2'-氨基-6a',7'-二氢-6'H,9'H-螺[环丙烷-1,8'-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪]-9'-酮(88mg,0.38mmol)于DMF(4mL)中的混合物添加浓HCl(50uL)。将反应混合物在80℃下搅拌36小时以得到褐色溶液。LCMS显示产物的纯度是8%(Rt＝0.905分钟;MS计算值:510.2;MS实测值:511.4[M+H]$^+$)。将混合物通过制备型HPLC(0.225%FA作为添加剂)纯化进行纯化以得到呈白色固体状的(S)-2'-((4-异丙基-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6a',7'-二氢-6'H,9'H-螺[环丙烷-1,8'-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪]-9'-酮(4.2mg,产率:4%)。

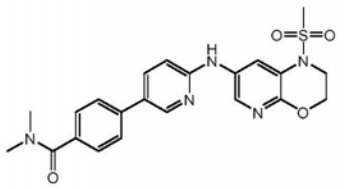
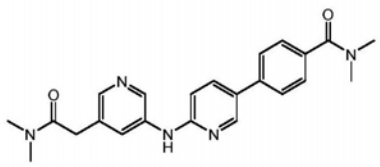
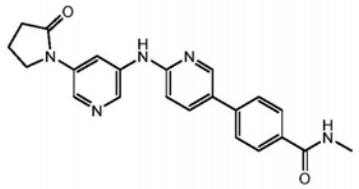
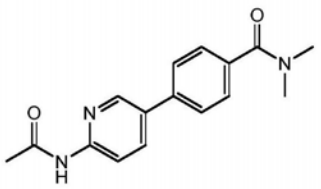
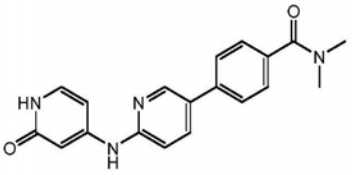
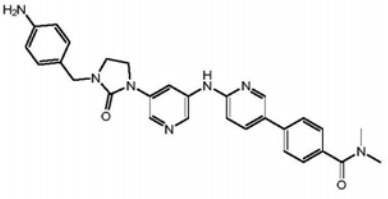
[2635] 1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ0.78-0.84(1H,m),0.84-0.95(1H,m),0.95-1.04(1H,m),1.04-1.12(1H,m),1.15(3H,d,J＝7.2Hz),1.17(3H,d,J＝7.2Hz),1.95-2.03(1H,m),2.05-2.14(2H,m),2.16-2.24(1H,m),2.46-2.55(2H,m),3.02-3.14(1H,m),3.88(2H,t,J＝6.8Hz),4.00(1H,t,J＝10.4Hz),4.14-4.22(1H,m),4.61(1H,dd,J＝10.8,2.8Hz),7.35

(2H,d,J＝8.4Hz),7.75(2H,d,J＝8.4Hz),8.22(1H,s),8.30(1H,d,J＝2.8Hz),9.17(1H,d,J＝2.4Hz),9.66(1H,brs)。

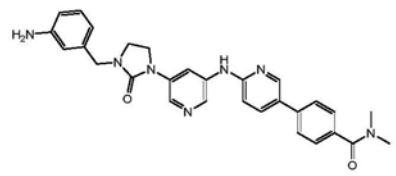
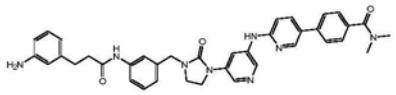
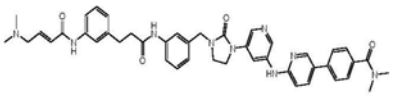
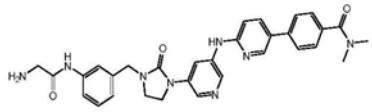
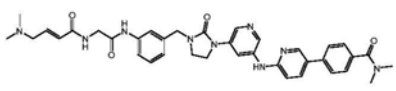
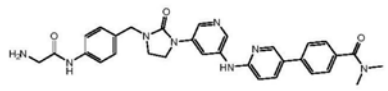
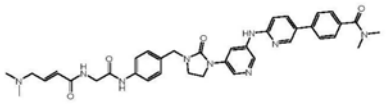
[2636] 根据本文所述的一般程序以及用于任何结构相关的化合物的单独程序,制备以下化合物。所述程序根据最终产物使用了适当的试剂、溶剂和起始材料。所有反应均在适合的条件下进行,所述条件包括但不限于温度、压力和时间。

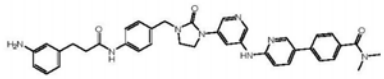
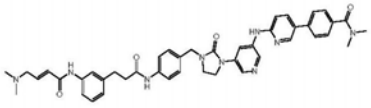
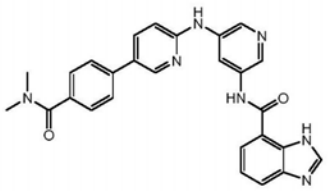
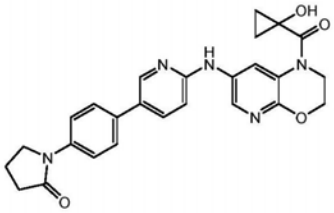
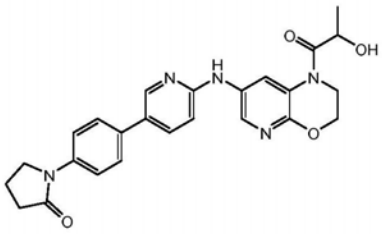
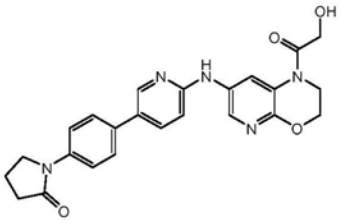
[2637] 表1说明根据上述任何合成方法,使用适合的起始材料、试剂以及对于这些化合物适当且必要的条件制备的本发明化合物。

[2638]

实施例	化合物名称	结构
217	N,N-二甲基-4-(6-((1-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺	
218	4-(6-((5-(2-(二甲基氨基)-2-氧代乙基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺	
219	N-甲基-4-(6-((5-(2-氧代吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺	
220	4-(6-乙酰胺基吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺	
221	N,N-二甲基-4-(6-((2-氧代基-1,2-二氢吡啶-4-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺	
222	4-(6-((5-(3-(4-氨基苄基)-2-氧代咪唑烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺	

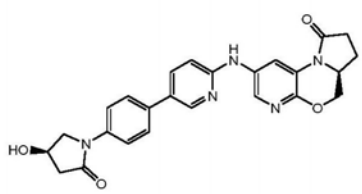
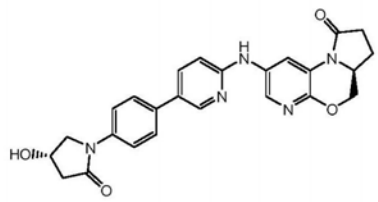
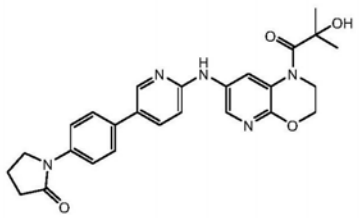
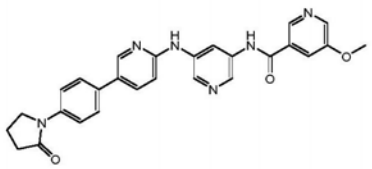
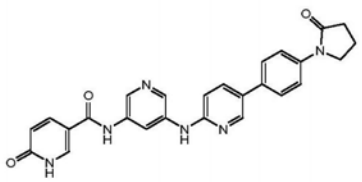
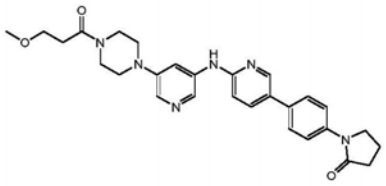
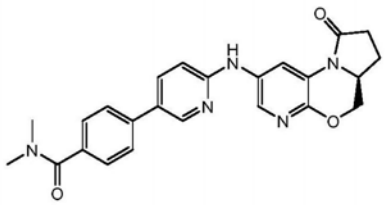
[2639]

实施例	化合物名称	结构
223	4-(6-((5-(3-(3-氨基苄基)-2-氧代咪唑烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺	
224	4-(6-((5-(3-(3-(3-(3-氨基苯基)丙酰胺基)苄基)-2-氧代咪唑烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺	
225	(E)-4-(6-((5-(3-(3-(3-(3-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺基)苯基)丙酰胺基)苄基)-2-氧代咪唑烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺	
226	4-(6-((5-(3-(3-(2-氨基乙酰胺基)苄基)-2-氧代咪唑烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺	
227	(E)-4-(6-((5-(3-(3-(2-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺基)乙酰胺基)苄基)-2-氧代咪唑烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺	
228	4-(6-((5-(3-(4-(2-氨基乙酰胺基)苄基)-2-氧代咪唑烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺	
229	(E)-4-(6-((5-(3-(4-(2-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺基)乙酰胺基)苄基)-2-氧代咪唑烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺	

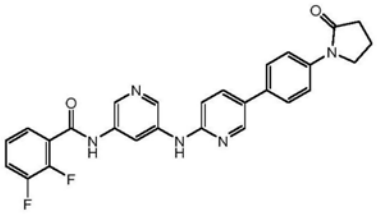
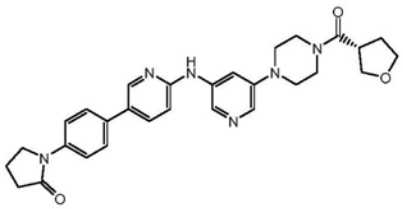
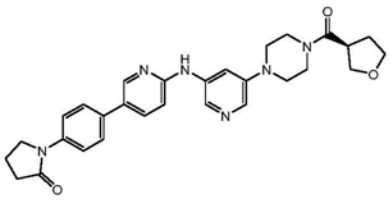
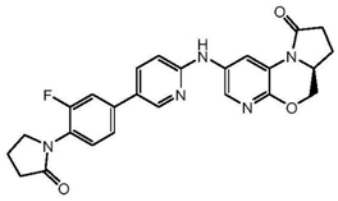
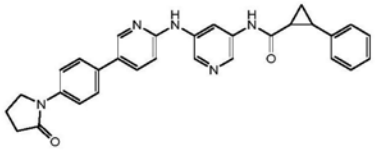
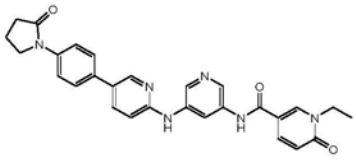
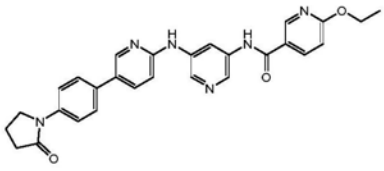
实施例	化合物名称	结构
230	4-(6-((5-(3-(4-(3-(3-氨基苯基)丙酰胺基)苄基)-2-氧代咪唑烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺	
231	(E)-4-(6-((5-(3-(4-(3-(3-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺基)苯基)丙酰胺基)苄基)-2-氧代咪唑烷-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺	
232	N-(5-((5-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-7-甲酰胺	
233	1-(4-(6-((1-(1-羟基环丙烷-1-羰基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)氨基)吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮	
234	1-(4-(6-((1-(2-羟基丙酰基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)氨基)吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮	
235	1-(4-(6-((1-(2-羟基乙酰基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)氨基)吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮	

[2640]

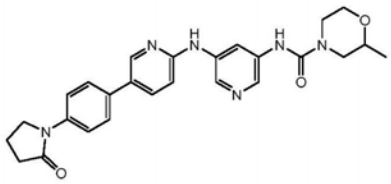
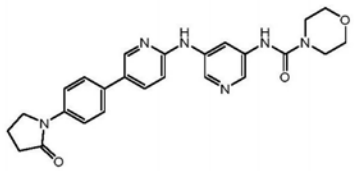
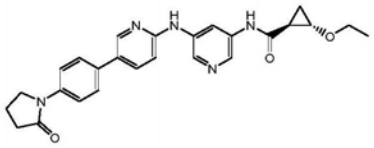
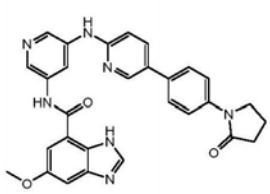
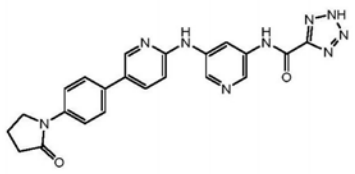
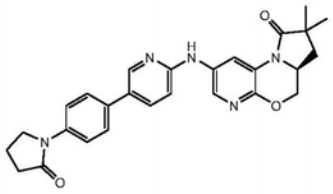
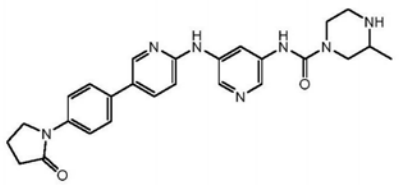
[2641]

实施例	化合物名称	结构
236	(S)-2-((5-(4-((R)-4-羟基-2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮	
237	(S)-2-((5-(4-((S)-4-羟基-2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮	
238	1-(4-(6-((1-(2-羟基-2-甲基丙酰基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)氨基)吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮	
239	5-甲氧基-N-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)烟酰胺	
240	6-氧代基-N-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺	
241	1-(4-(6-((5-(4-(3-甲氧基丙酰基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮	
242	(S)-N,N-二甲基-4-(6-((9-氧代基-6a,7,8,9-四氢-6H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-2-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺	

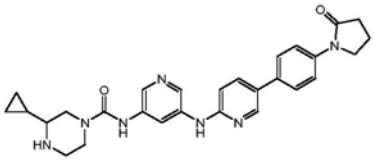
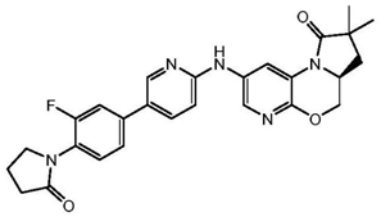
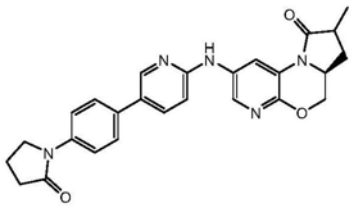
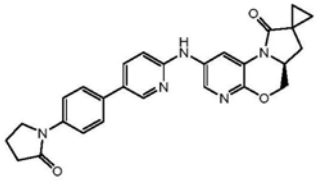
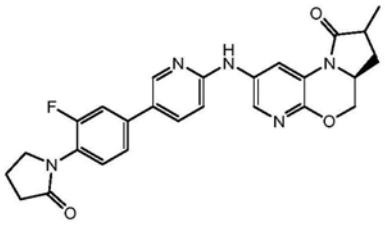
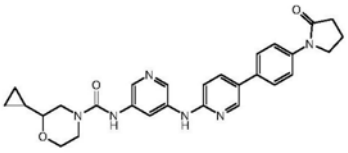
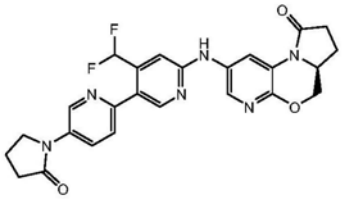
[2642]

实施例	化合物名称	结构
243	2,3-二氟-N-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺	
244	(R)-1-(4-(6-((5-(4-(四氢呋喃-3-羰基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮	
245	(S)-1-(4-(6-((5-(4-(四氢呋喃-3-羰基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-2-酮	
246	(S)-2-((5-(3-氟-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮	
247	N-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺	
248	1-乙基-6-氧代基-N-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺	
249	6-乙氧基-N-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)烟酰胺	

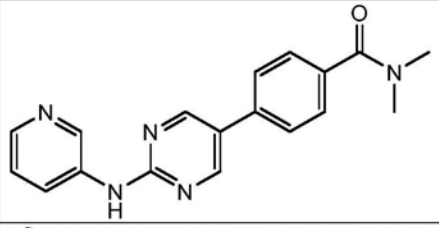
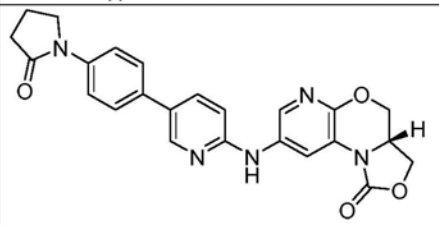
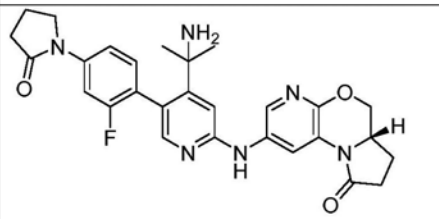
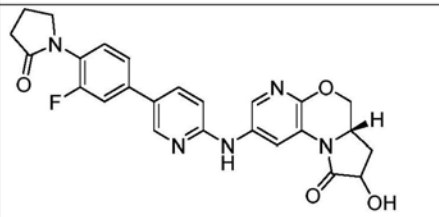
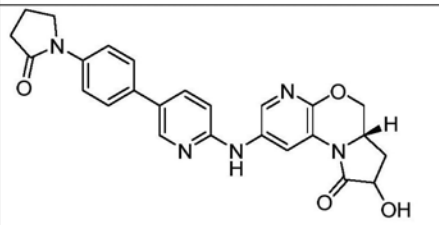
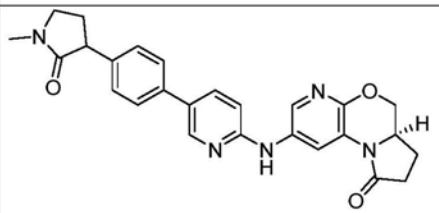
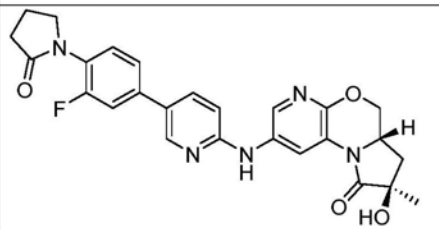
[2643]

实施例	化合物名称	结构
250	2-甲基-N-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)吗啉-4-甲酰胺	
251	N-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)吗啉-4-甲酰胺	
252	(1S,2S)-2-乙氧基-N-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)环丙烷-1-甲酰胺	
253	5-甲氧基-N-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-7-甲酰胺	
254	N-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)-2H-四唑-5-甲酰胺	
255	(S)-8,8-二甲基-2-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮	
256	3-甲基-N-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酰胺	

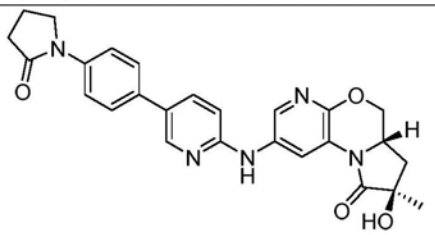
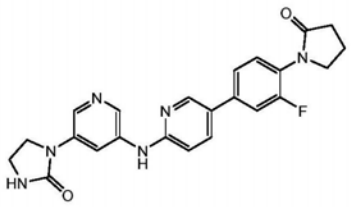
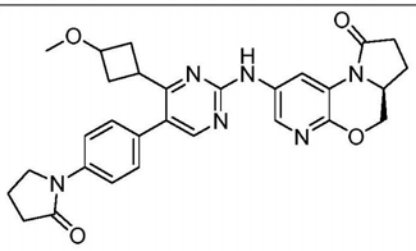
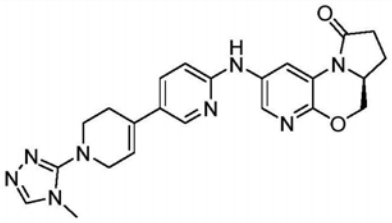
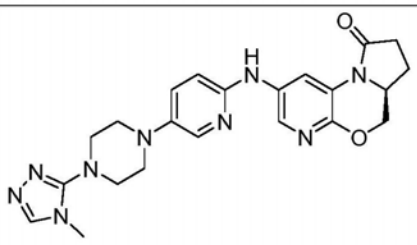
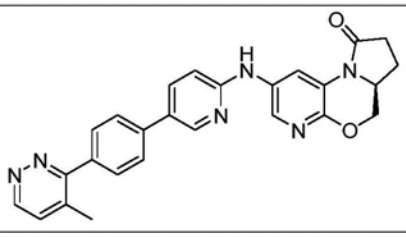
[2644]

实施例	化合物名称	结构
257	3-环丙基-N-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酰胺	
258	(S)-2-((5-(3-氟-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-8,8-二甲基-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮	
259	(6aS)-8-甲基-2-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮	
260	(S)-2'-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6a',7'-二氢-6'H,9'H-螺[环丙烷-1,8'-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪]-9'-酮	
261	(6aS)-2-((5-(3-氟-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-8-甲基-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮	
262	2-环丙基-N-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)吗啉-4-甲酰胺	
263	(S)-2-((4'-(二氟甲基)-5-(2-氧代吡咯烷-1-基)-[2,3'-联吡啶]-6'-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮	

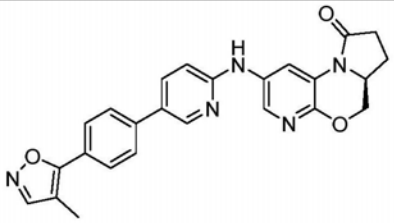
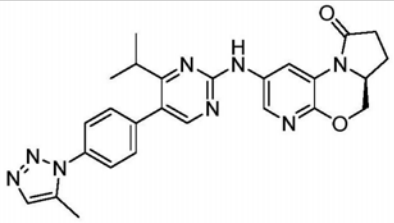
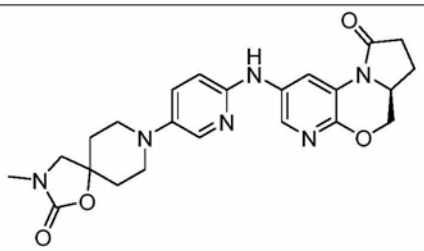
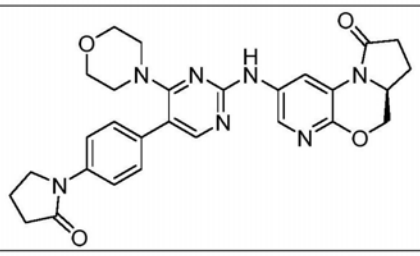
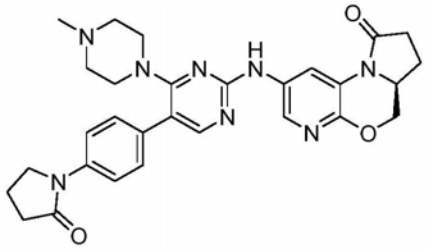
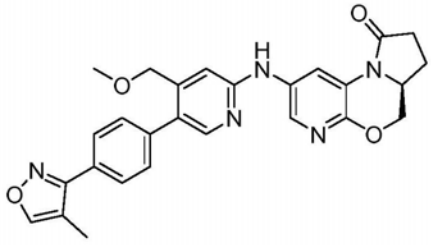
[2645]

实施例	化合物名称	结构
264	N,N-二甲基-4-(2-(吡啶-3-基氨基)嘧啶-5-基)苯甲酰胺	
265	(R)-8-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-3a,4-二氢-1H,3H-噁唑并[3,4-d]吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-酮	
266	(S)-2-((4-(2-氨基丙-2-基)-5-(2-氟-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮	
267	(6aS)-2-((5-(3-氟-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-8-羟基-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮	
268	(6aS)-8-羟基-2-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮	
269	(6aR)-2-((5-(4-(1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮	
270	(6aS,8R)-2-((5-(3-氟-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-8-羟基-8-甲基-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮	

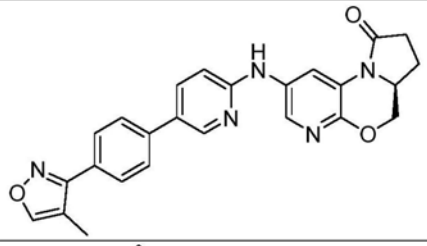
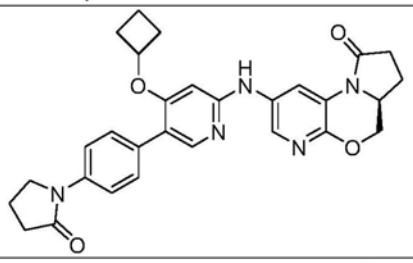
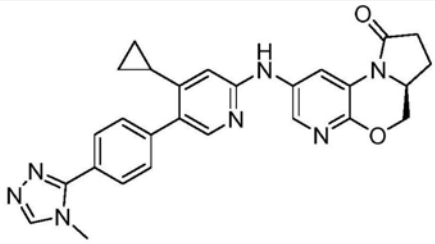
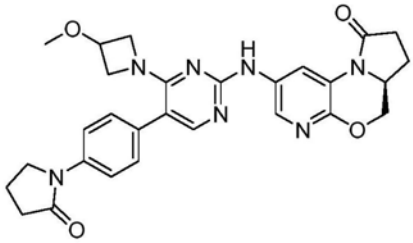
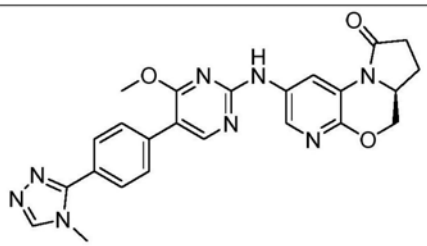
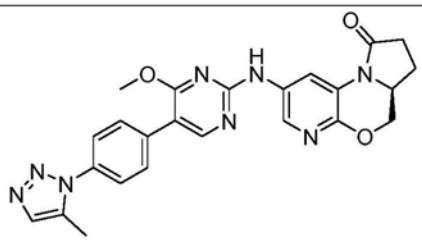
[2646]

实施例	化合物名称	结构
271	(6aS,8R)-8-羟基-8-甲基-2-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮	
272	1-(5-((5-(3-氟-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)咪唑烷-2-酮	
273	(S)-2-((4-(3-甲氧基环丁基)-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮	
274	(S)-2-((1'-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮	
275	(S)-2-((5-(4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮	
276	(S)-2-((5-(4-(4-甲基哒嗪-3-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮	

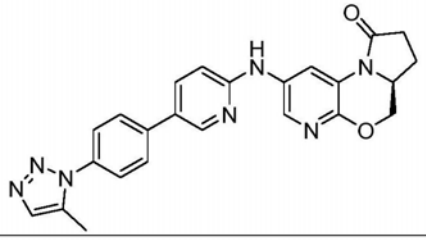
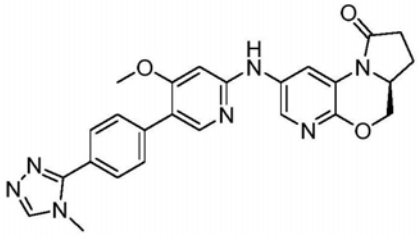
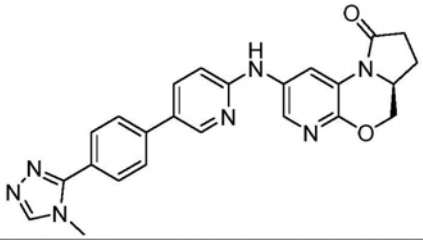
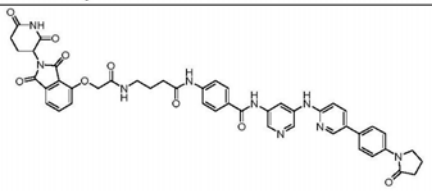
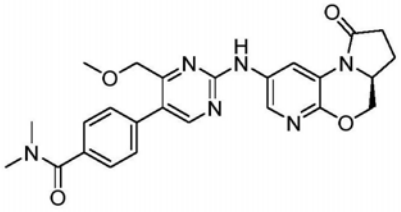
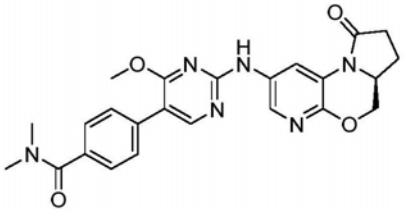
[2647]

实施例	化合物名称	结构
277	(S)-2-((5-(4-(4-甲基异噁唑-5-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮	
278	(S)-2-((4-异丙基-5-(4-(5-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮	
279	(S)-2-((5-(3-甲基-2-氧代基-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮	
280	(S)-2-((4-吗啉代-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮	
281	(S)-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮	
282	(S)-2-((4-(甲氧基甲基)-5-(4-(4-甲基异噁唑-3-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮	

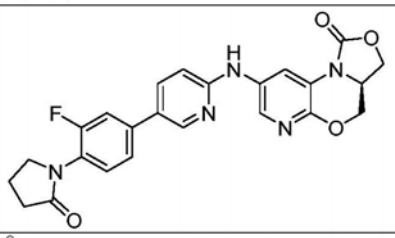
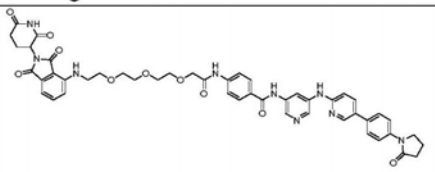
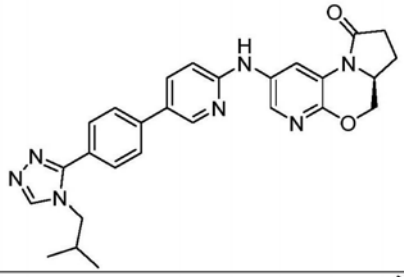
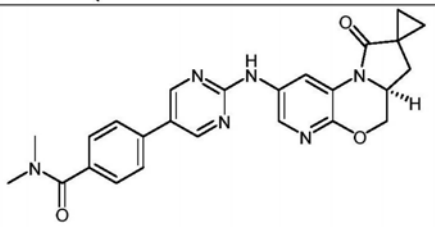
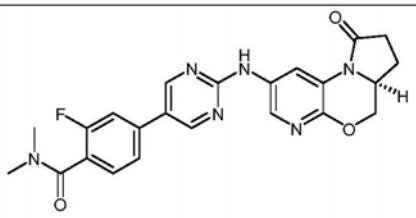
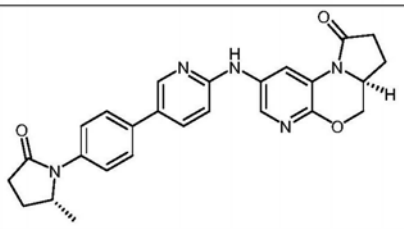
[2648]

实施例	化合物名称	结构
283	(S)-2-((5-(4-(4-甲基异噁唑-3-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮	
284	(S)-2-((4-环丁氧基-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮	
285	(S)-2-((4-环丙基-5-(4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮	
286	(S)-2-((4-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮	
287	(S)-2-((4-甲氧基-5-(4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮	
288	(S)-2-((4-甲氧基-5-(4-(5-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮	

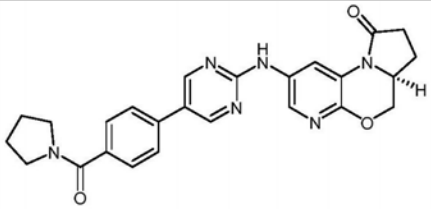
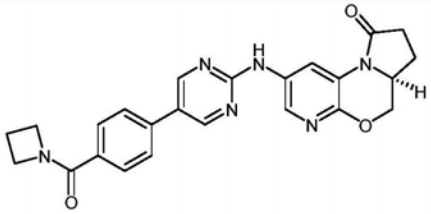
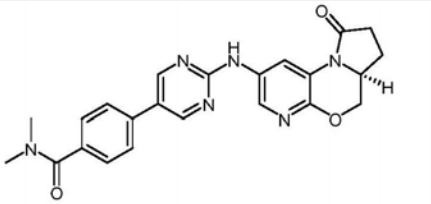
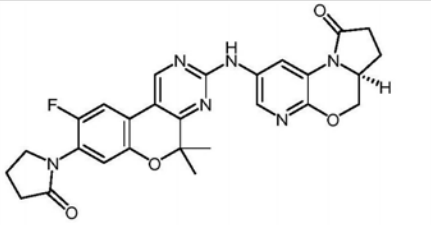
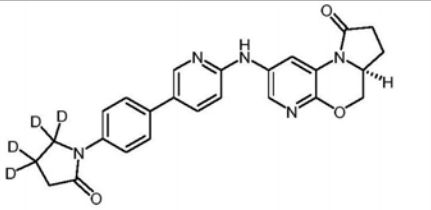
[2649]

实施例	化合物名称	结构
289	(S)-2-((5-(4-(5-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮	
290	(S)-2-((4-甲氧基-5-(4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮	
291	(S)-2-((5-(4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮	
292	4-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氧基)乙酰胺基)丁酰胺基)-N-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺	
293	(S)-4-(4-(甲氧基甲基)-2-((9-氧代基-6a,7,8,9-四氢-6H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-2-基)氨基)嘧啶-5-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺	
294	(S)-4-(4-甲氧基-2-((9-氧代基-6a,7,8,9-四氢-6H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-2-基)氨基)嘧啶-5-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺	

[2650]

实施例	化合物名称	结构
295	(R)-8-((5-(3-氟-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-3a,4-二氢-1H,3H-噁唑并[3,4-d]吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-酮	
296	4-(2-(2-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙酰胺基)-N-(5-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲酰胺	
297	(S)-2-((5-(4-(4-异丁基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮	
298	(S)-N,N-二甲基-4-(2-((9'-氧代基-6a',7'-二氢-6'H,9'H-螺[环丙烷-1,8'-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪]-2'-基)氨基)嘧啶-5-基)苯甲酰胺	
299	(S)-2-氟-N,N-二甲基-4-(2-((9-氧代基-6a,7,8,9-四氢-6H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-2-基)氨基)嘧啶-5-基)苯甲酰胺	
300	(S)-2-((5-(4-((R)-2-甲基-5-氧代吡咯烷-1-基)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮	

[2651]

实施例	化合物名称	结构
301	(S)-2-((5-(4-(吡咯烷-1-羰基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮	
302	(S)-2-((5-(4-(氮杂环丁烷-1-羰基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮	
303	(S)-N,N-二甲基-4-(2-((9-氧代基-6a,7,8,9-四氢-6H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-2-基)氨基)嘧啶-5-基)苯甲酰胺	
304	(S)-2-((9-氟-5,5-二甲基-8-(2-氧代吡咯烷-1-基)-5H-色烯并[3,4-d]嘧啶-3-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮	
305	(S)-2-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基-4,4,5,5-d4)苯基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-酮	

[2652] 生物化学测定

[2653] 实施例306:ADP-Glo生物化学测定

[2654] 化合物的稀释系列是在DMSO中以最终测定浓度的100倍制备的(在10个点$n_1=n_0/3$)。将化合物在测定缓冲液(20mM MOPS pH 7.2、25mM氯化镁,0.005%Tween 20)中进一步稀释至测定浓度的三倍。将6μL的经稀释的化合物添加至384孔测定板中,然后添加9μL的混合物,所述混合物由4nM PIP4K2A(全长蛋白,SignalChem)和100μM PI(5)P diC8(Tebu-Bio)组成。将酶和化合物在室温下预孵育15分钟。

[2655] 然后将3μL的测定缓冲液中的含60μM ATP(Promega)的溶液添加至含有化合物和酶的孔中,并通过移液若干次进行混合。将反应在室温下孵育1小时。然后添加18μL的ADP-Glo™试剂(Promega)以终止激酶反应并消减未消耗的ATP,通过移液若干次进行混合。将板在室温下孵育40分钟,然后添加36μL的激酶检测试剂(Promega),以将ADP转化为ATP并引入荧光素酶和荧光素来检测ATP。将反应在室温下孵育40分钟,然后在Victor 3V1420多标记

计数器(Perkin Elmer)中测量发光。

[2656] 计算了与二甲亚砜处理的对照样品相比,化合物的抑制百分比。将化合物浓度对抑制百分比拟合以产生IC_{50}值。通过此测定获得的结果在下表2-4中公开。

[2657] 实施例307:测定方案--PIP4K IIA型

[2658] 使GST标记的PIP4K IIA和IIB型酶在大肠杆菌中过表达,并纯化至>80%同质性。磷脂酰肌醇-5-磷酸(PI5P,目录号850152,Avanti Polar Lipids Inc.)用作脂质底物,并且磷脂酰乙醇胺(DOPE 18:1,目录号850725,Avanti Polar Lipids Inc.)用作测定的载体脂质。超纯ATP和GTP购自Bellbrooke实验室。ADP Glo试剂获自Promega。Transcreener FI试剂获自Bellbrooke实验室。

[2659] 缓冲液:

[2660] 1.HEPES缓冲液混合物:200mM HEPES pH 7.4、50mM $MgCl_2$、0.05%v/v triton X 100

[2661] 2.HNE缓冲液:20mM HEPES(pH 7.4)、100mM NaCl、0.5mM EGTA

[2662] 3.H:E缓冲液:30mM HEPES(pH 7.4)、1mM EGTA

[2663] 酶制备:使用HNE缓冲液将GST标记的PIP4K IIA型(5μL,1.43mg/mL)稀释(1:10)至50μL。从1:10的稀释储备液,使用HNE缓冲液将6.4μL等分试样进一步稀释至5mL,以产生5X酶储备液(2.5nM)。

[2664] 使用HNE缓冲液将GST标记的PIP4K IIB型(3.4μL,2.77mg/mL)稀释至5mL,以产生5X酶储备液(25nM)

[2665] 脂质制备:在10mL pyrex玻璃小瓶中,将1μg PI5P和1μg DOPE悬浮在2.5mL HEPES缓冲液混合物和2.5mL H:E缓冲液中。将内容物混合并超声处理3分钟,以产生半透明的脂质储备液。

[2666] 化合物制备:将化合物以5mM储备液在室温下在纯净DMSO中储存在玻璃小瓶中。将5mM储备液稀释至2mM,然后在96孔聚丙烯板中的纯DMSO中连续稀释(3X)。从连续稀释的储备液,将3μL递送至250μL的25%DMSO(水中)中,以产生5X化合物储备液。通常,最高化合物浓度是24μM。

[2667] 实施例308:PIP4K IIA型抑制测定

[2668] 测定体积保持在25μL。向反应板的每个孔中递送10μL脂质储备液(1:1比率的PI5P:DOPE)。然后添加5μL在25%DMSO中的化合物。然后,向每个孔中递送5μL的2.5nM(5X)IIA型酶。将内容物充分混合并在27℃下孵育1小时。在1小时后,通过添加5μL的50μM ATP起始反应,并将内容物用多通道移液器充分混合。试剂的最终浓度如下:50mM HEPES(pH 7.3)、10mM $MgCl_2$、20mM NaCl、0.01%v/v triton-X100、5%DMSO、10μM ATP、80μM(2μg)PI5P、2μg DOPE以及0.5nM PIP4KIIA。通常,化合物的最高浓度是4.8μM,且最低浓度是0。

[2669] 在1小时后,通过添加25μL的ADP Glo试剂将反应淬灭。将内容物孵育1小时。此后,递送50μL激酶检测试剂。将内容物再孵育一小时。使用Molecular Devices Paradigm板阅读器读取发光。每个板有"无抑制剂"对照(最大活性,4个孔)和空白(背景噪音,4个孔)。将空白平均化并从所有其他孔中减去。使用校准曲线,将RLU转换为μM ADP(产物)。通过绘制残余活性(表示为占无抑制剂对照的%)对比log[Inh.conc.]来计算IC50。

[2670] 实施例309:PIP4K IIB型抑制测定

[2671] 测定体积保持在25μL。向反应板的每个孔中递送10μL脂质储备液(1:1比率的PI5P:DOPE)。然后添加5μL在25％DMSO中的化合物。然后,向每个孔中递送5μL的25nM(5X)IIB型酶。将内容物充分混合并在27℃下孵育1小时。在1小时后,通过添加5μL的500μM GTP起始反应,并将内容物用多通道移液器充分混合。试剂的最终浓度如下:50mM HEPES(pH 7.3)、10mM $MgCl_2$、20mM NaCl、0.01％v/v triton-X100、5％DMSO、100μM GTP、80μM(2μg)PI5P、2μg DOPE和5nM PIP4KIIB。通常,化合物的最高浓度是4.8μM且最低浓度是0。

[2672] 在2小时后,通过添加25μL的transcreener FI试剂将反应淬灭。将内容物在室温下孵育1小时,并使用Molecular Devices Paradigm板阅读器读取荧光(Ex:584Em:623)。每个板有“无抑制剂”对照(最大活性,4个孔)和空白(背景噪音,4个孔)。将空白平均化并从所有其他孔中减去。使用校准曲线,将RFU转换为μM GDP(产物)。通过绘制残余活性(表示为占无抑制剂对照的％)对比log[Inh.conc.]来计算IC_{50}。

[2673] 表2表示根据PIP4K2 A激酶测定的抑制排列的本发明化合物(实施例编号)的PI5P4K活性。

[2674]

激酶测定 - PIP4K2 A $IC_{50} \leq 1$ nM
81
222
223
226
227
183
177
179
278
280
284
288
215

激酶测定 - PIP4K2 A $1 < IC_{50} \leq 10$ nM
73
76
23
78
43
74
94
100
102
103
97
90
93
85
86
96
224
225
117

激酶测定 - PIP4K2 A $1 < IC_{50} \leq 10$ nM
119
109
111
230
231
138
141
143
232
131
155
233
132
152
156
163
164
151
234
235
150
238
239
242
246
252
258
190
84
178
191
174
267
268
89
92

激酶测定 - PIP4K2 A $1 < IC_{50} \leq 10$ nM
276
277
281
282
283
286
287
289
290
294
202
197

激酶测定 - PIP4K2 A $10 < IC_{50} \leq 100$ nM
38
24
40
42
217
11
28
77
52
75
26
25
31
12
72
13
59
46
45
53

[2675]

激酶测定 - PIP4K2 A 10 < IC_{50} ≤ 100 nM
80
79
99
101
98
95
87
58
50
91
113
114
116
118
139
140
121
122
123
128
130
135
136
137
142
126
120
129
124
157
133
127
134
154
159
165

激酶测定 - PIP4K2 A 10 < IC_{50} ≤ 100 nM
166
162
240
241
153
192
285
291
293
297

激酶测定 - PIP4K2 A 100 < IC_{50} ≤ 1000 nM
1
82
19
56
57
14
69
47
218
34
16
27
41
39
68
65
32
30
67
63
20
21

激酶测定 - PIP4K2 A 100 < IC_{50} ≤ 1000 nM
18
17
104
106
49
48
88
115
61
62
107
125
112
108
110
147
146
148
149
158
161
236
237
264
274
275
292
175
296

激酶测定 - PIP4K2 A IC_{50} > 1000 nM
10
66
33

[2676]

激酶测定 - PIP4K2 A IC_{50} > 1000 nM
3
54
35
9
37
6
36
219
7

激酶测定 - PIP4K2 A IC_{50} > 1000 nM
2
64
70
5
220
4
8
221
22

激酶测定 - PIP4K2 A IC_{50} > 1000 nM
60
71
51
228
229
29
160
279

[2677] 表3表示根据ADP-glo激酶测定PIP4K 2A的抑制排列的本发明化合物(实施例编号)的PI5P4K活性。

ADP-glo 激酶测定 PIP4K 2A $IC_{50} \leq 1$ nM
210
211
212
200
195
216

[2678]

ADP-glo 激酶测定 PIP4K 2A $1 < IC_{50} \leq 10$ nM
73
81
222
223
224
226
227
109
111

ADP-glo 激酶测定 PIP4K 2A $1 < IC_{50} \leq 10$ nM
230
231
138
155
233
163
164
151
234
150
238
242
246
247
249
255
258
260
261

ADP-glo 激酶测定 PIP4K 2A $1 < IC_{50} \leq 10$ nM
183
84
265
266
203
206
198
204
201
199
207
205
182
178
181
177
172
179
176

[2679]

ADP-glo 激酶测定 PIP4K 2A 1 < IC_{50} ≤ 10 nM
197
295

ADP-glo 激酶测定 PIP4K 2A 10 < IC_{50} ≤ 100 nM
80
94
100
102
103
95
85
86
89
96
225
113
116
117
118
119
139
140
121
135
136
137
141
142
143
232
124
131
157
133

ADP-glo 激酶测定 PIP4K 2A 10 < IC_{50} ≤ 100 nM
146
127
132
134
152
156
154
235
165
166
162
239
252
253
254
256
169
170
168
259
173
167
190
208
196
192
187
191
174
267
268
270
271

ADP-glo 激酶测定 PIP4K 2A 100 < IC_{50} ≤ 1000 nM
59
46
45
101
98
106
87
58
50
49
114
61
62
107
122
123
125
128
130
126
120
129
112
108
110
147
158
161
159
236
237
240
241
153
244
245

[2680]

ADP-glo 激酶测定 PIP4K 2A 100 < IC_{50} ≤ 1000 nM
272
250
251
257
262

ADP-glo 激酶测定 PIP4K 2A IC_{50} > 1000 nM
60
104
71
51
228
229
148

ADP-glo 激酶测定 PIP4K 2A IC_{50} > 1000 nM
149
29
160
243
194
269

[2681] 表4:表示根据PIP4K2 B激酶测定的抑制排列的本发明化合物(实施例编号)的PI5P4K活性。

[2682]

Trans-FI P 激酶测定: PIP4K2B 1 < IC_{50} ≤ 10 nM
260
210
211
203
212
198
204
201
200
199
196
195
207
205
178
177
179
276
278
280
284

Trans-FI P 激酶测定: PIP4K2B 1 < IC_{50} ≤ 10 nM
286
287
288
289
290
294
215
202
216
197

Trans-FI P 激酶测定: PIP4K2B 10 < IC_{50} ≤ 100 nM
73
81
94
100
99
103
95

Trans-FI P 激酶测定: PIP4K2B 10 < IC_{50} ≤ 100 nM
97
90
93
85
86
89
92
91
96
222
223
224
225
226
113
227
116
117
119
230
231

[2683]

Trans-FI P 激酶测定: PIP4K2B 10 < IC_{50} ≤ 100 nM
121
130
135
136
137
138
141
142
143
232
131
155
133
233
134
152
156
163
164
151
154
234
235
150
238
162
239
153
242
246
247
249
253
255
258
169

Trans-FI P 激酶测定: PIP4K2B 10 < IC_{50} ≤ 100 nM
170
168
259
173
261
167
183
190
84
265
266
208
206
192
182
187
181
191
172
267
268
176
270
271
277
281
282
283
285
291
292
293
295
297

Trans-FI P 激酶测定: PIP4K2B 100 < IC_{50} ≤ 1000 nM
59
46
45
80
101
102
98
106
87
58
50
114
118
109
111
139
140
107
122
123
125
128
126
120
129
124
157
146
127
132
158
161
159
165
236
166

[2684]

Trans-FI P 激酶测定: PIP4K2B 100 < IC_{50} ≤ 1000 nM
240
241
244
245
272
250
251
252
254
256
257
262
174
274
275
175
296

Trans-FI P 激酶测定: PIP4K2B IC_{50} > 1000 nM
148
149
29
160
237
243
194
269
279

Trans-FI P 激酶测定: PIP4K2B IC_{50} > 1000 nM
60
104
71
51
49
88
115
61
62
228
229
112
108
110
147

[2685] 等效方案

[2686] 本领域技术人员仅使用常规实验将会认识到或将能够确定本文中确切描述的具体实施方案的许多等效方案。此类等效方案意图涵盖在以下权利要求书的范围中。