



(10)授权公告号 CN 105228620 B

(45)授权公告日 2020.09.04

(21)申请号 201480026796.6

(22)申请日 2014.03.14

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 105228620 A

(43)申请公布日 2016.01.06

(30)优先权数据
61/789,971 2013.03.15 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2015.11.11

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2014/029664 2014.03.14

(87)PCT国际申请的公布数据
W02014/145028 EN 2014.09.18

(73)专利权人 德西费拉制药有限责任公司
地址 美国堪萨斯州

(72)发明人 M·D·考夫曼 T·M·考德威尔

D·L·弗林 W·C·帕特

T·萨马拉孔 L·沃杰蒂

K·M·耶茨

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
代理人 陈桢

(51)Int.Cl.
A61K 31/4375(2006.01)

(56)对比文件
CN 102256493 A,2011.11.23,
W0 2008/079291 A2,2008.07.03,
Pei-Pei Kung等,Structure activity
relationships of quinoline-containing c-
Met inhibitors.《European Journal of
Medicinal Chemistry》.2007,第43卷第1321-
1329页.

审查员 刘军政

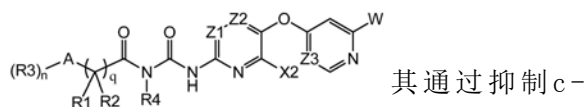
权利要求书7页 说明书159页
序列表11页

(54)发明名称

展现抗癌和抗增殖活性的N-酰基-N'-(吡
啶-2-基)脲及类似物

(57)摘要

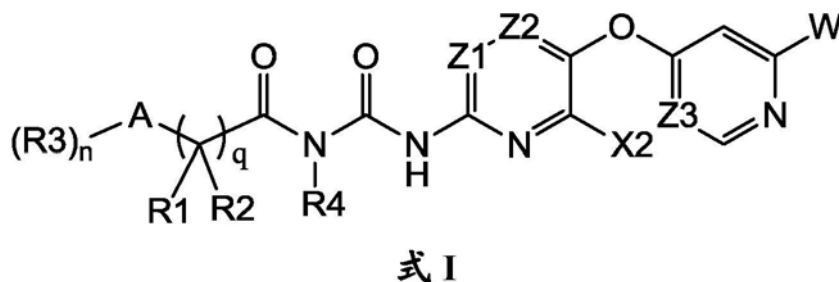
描述了式I化合物



式 I

FMS(CSF-IR)、c-KIT和/或PDGFR激酶在治疗癌
症、自身免疫疾病和代谢性骨病症中发现效用。
这些化合物也在治疗由c-FMS、c-KIT或PDGFR激
酶介导的其它哺乳动物疾病中发现效用。

1. 一种式I化合物,



或其药学上可接受的盐或立体异构体，

其中

A取自由以下组成的组：C1-C6烷基和支链C3-C8烷基，其中每个A部分可被一个、两个或三个R3部分进一步取代：

W为C5-C6杂芳基或苯基,并且其中每个W任选地被一个、两个或三个R₅取代;

每个X1和X2和X3单独地且独立地为氢、C1-C6烷基或其中烷基链被部分或完全氟化的氟-C1-C6烷基：

Z1为CX3或N:

Z2为CX1或N:

Z3为CH或N;

每个R1和R2单独地且独立地为H、C1-C6烷基、其中烷基被完全或部分氟化的氟C1-C6烷基、羟基、C1-C6烷氧基、其中烷基被完全或部分氟化的氟C1-C6烷氧基或氰基；

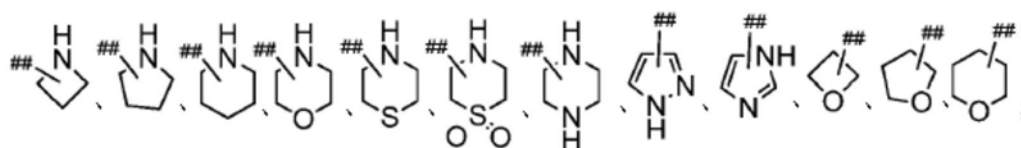
每个R3单独地且独立地为H、卤素、C1-C6烷基、其中烷基链被部分或完全氟化的氟-C1-C6烷基、支链C3-C8烷基、C3-C8环烷基、C1-C6烷氧基、其中烷基链被部分或完全氟化的氟-C1-C6烷氧基、支链C3-C6烷氧基、羟基或氰基；

每个R4单独地且独立地为氢、C1-C6烷基或支链C3-C8烷基；

每个R5单独地且独立地为氢、C1-C6烷基、其中烷基链被部分或完全氧化的氧代-C1-C6烷基、支链C3-C8烷基、卤素、氰基、其中烷基链被部分或完全氟化的氟-C1-C6烷基、 $-(CH_2)_m-C(O)NR_8(R_9)$ 、 $-(CH_2)_m-C(O)-R_6$ 、 $-(CH_2)_m-C(O)R_7$ 、 $-(CH_2)_m-CN$ 、 $-(CH_2)_m-OR_8$ 、 $-(CH_2)_m-NR_8(R_9)$ 或 $-(CH_2)_m-R_7$ ，其中每个烷基或亚烷基任选地被一个或两个C1-C6烷基取代；

每个R6单独地且独立地为氢、C1-C6烷基、支链C3-C8烷基、C3-C8环烷基、- (CH₂)_m-CN、- (CH₂)_m-OR8、- (CH₂)_m-NR8 (R9) 或- (CH₂)_m-R7, 其中每个烷基或亚烷基任选地被一个或两个C1-C6烷基取代;

每个R7独立地且单独地选自由以下组成的组：



并且其中符号(##)为与含有R7部分的各R5或R6部分的连接点;

每个R7任选地被-(R10)_p取代;

每个R8和R9单独地且独立地为H、C1-C6烷基、其中烷基链被部分或完全氟化的氟-C1-C6烷基或支链C3-C8烷基；

每个R10单独地且独立地为C1-C6烷基、 $-(CH_2)_m-CN$ 、 $-(CH_2)_m-OR_3$ 或 $-(CH_2)_m-NR_8(R_9)$ ，其中每个烷基或亚烷基任选地被一个或两个C1-C6烷基取代；

每个m单独地且独立地为0、1、2或3；

每个n单独地且独立地为0、1、2或3；

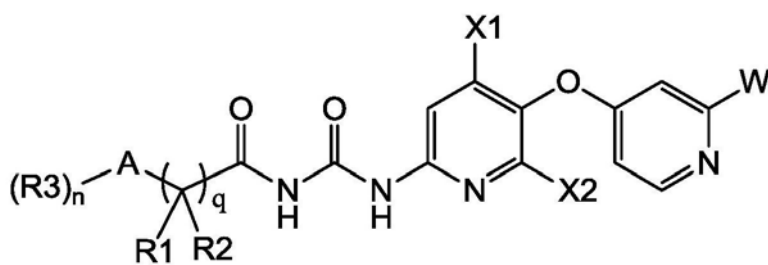
每个p为0、1、2或3；

每个q为0、1、2或3；

且附带条件是当Z1为N时，Z2为CX1且当Z2为N时，Z1为CX3。

2. 如权利要求1所述的化合物，其中W选自由以下组成的组：吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噁唑基、噻唑基、三唑基、吡啶基和苯基。

3. 如权利要求2所述的化合物，其中所述化合物为式Ia化合物，



式 Ia

或其药学上可接受的盐或立体异构体，

其中所述A部分选自C1-C6烷基和支链C3-C8烷基。

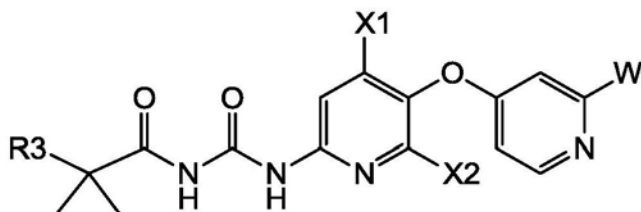
4. 如权利要求3所述的化合物，其中W为吡唑基、咪唑基、吡啶基、苯基或噁唑基，其中每个W任选被一个、两个或三个R5取代。

5. 如权利要求4所述的化合物，其中X1为H且X2为C1-C6烷基。

6. 如权利要求4所述的化合物，其中X1为C1-C6烷基且X2为H。

7. 如权利要求4所述的化合物，其中X1和X2为H。

8. 一种式Ib化合物，



式 Ib

其中

W为吡唑基、咪唑基、吡啶基、苯基或噁唑基，其中每个W任选被一个、两个或三个R5取代；

每个X1和X2单独地且独立地为氢、C1-C6烷基或其中烷基链被部分或完全氟化的氟-C1-C6烷基；

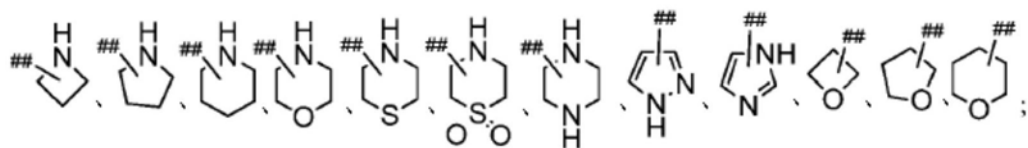
R3为C1-C6烷基、氢或C1-C6烷氧基，

每个R5单独地且独立地为氢、C1-C6烷基、其中烷基链被部分或完全氟化的氟代-C1-C6烷基、支链C3-C8烷基、卤素、氰基、其中烷基链被部分或完全氟化的氟-C1-C6烷基、 $-(CH_2)_m-$

C(O)NR₈(R₉)-、-(CH₂)_m-C(O)-R₆、-(CH₂)_m-C(O)R₇、-(CH₂)_m-CN、-(CH₂)_m-OR₈、-(CH₂)_m-NR₈(R₉)或-(CH₂)_m-R₇,其中每个烷基或亚烷基任选地被一个或两个C₁-C₆烷基取代;

每个R6单独地且独立地为氢、C1-C6烷基、支链C3-C8烷基、C3-C8环烷基、- (CH₂)_m-CN、- (CH₂)_m-OR8、- (CH₂)_m-NR8 (R9) 或 - (CH₂)_m-R7, 其中每个烷基或亚烷基任选地被一个或两个C1-C6烷基取代;

每个R7独立地且单独地选自由以下组成的组：



并且其中符号(##)为与含有R7部分的各R5或R6部分的连接点;

每个R7任选地被-(R10)_p取代;

每个R8和R9单独地且独立地为H、C1-C6烷基、其中烷基链被部分或完全氟化的氟-C1-C6烷基或支链C3-C8烷基；

每个R10单独地且独立地为C1-C6烷基、- (CH₂)_m-CN、- (CH₂)_m-OR₃或- (CH₂)_m-NR₈ (R₉) ,其中每个烷基或亚烷基任选地被一个或两个C1-C6烷基取代；

每个m单独地且独立地为0、1、2或3:

每个p为0、1、2或3:

或其药学上可接受的盐或立体异构体。

9. 如权利要求8所述的化合物, 其中X1为H且X2为C1-C6烷基。

10. 如权利要求8所述的化合物,其中X1为C1-C6烷基且X2为H。

11. 如权利要求8所述的化合物, 其中X1和X2为H。

12. 一种化合物,其选自由以下组成的组:N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)新戊酰胺、N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)丙酰胺、2-甲氧基-N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)乙酰胺、2-甲氧基-N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)乙酰胺、N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)异丁酰胺、N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)异丁酰胺、4-甲氧基-N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)丁酰胺、N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)新戊酰胺、2-氰基-2-甲基-N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)丙酰胺、2-氰基-2-甲基-N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)丙酰胺、3,3,3-三氟-2,2-二甲基-N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)丙酰胺、3,3,3-三氟-2,2-二甲基-N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)丙酰胺、N-((6-甲基-5-((6'-甲基-[2,3'-联吡啶]-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)新戊酰胺、N-((5-((2-(1-(三氘代甲基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)异丁酰胺、N-((6-甲基-5-((2-(1-(三氘代甲基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)异丁酰胺、N-((6-甲基-5-((2-(1-(三氘代甲基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)吡啶-2-基)氨甲酰基)丙酰胺、

啉-2-基) 氨甲酰基) 新戊酰胺、4,4,4-三氟-3,3-二甲基-N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 吡啶-4-基) 氧基) 吡啶-2-基) 氨甲酰基) 丁酰胺、4,4,4-三氟-3,3-二甲基-N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 吡啶-4-基) 氧基) 吡啶-2-基) 氨甲酰基) 丁酰胺、2-甲氧基-2-甲基-N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 吡啶-4-基) 氧基) 吡啶-2-基) 氨甲酰基) 丙酰胺、N-((6-甲基-5-((2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-4-基) 氧基) 吡啶-2-基) 氨甲酰基) 新戊酰胺、2-甲氧基-2-甲基-N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 吡啶-4-基) 氧基) 吡啶-2-基) 氨甲酰基) 丙酰胺、N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 吡啶-4-基) 氧基) 吡啶-2-基) 氨甲酰基) -4-(三氟甲氧基) 丁酰胺、N-((5-((2-(1-乙基-1H-吡唑-4-基) 吡啶-4-基) 氧基) -6-甲基吡啶-2-基) 氨甲酰基) 新戊酰胺、N-((5-((2-(1-乙基-1H-吡唑-4-基) 吡啶-4-基) 氧基) -6-甲基吡啶-2-基) 氨甲酰基) 异丁酰胺、2,2-二甲基-N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 吡啶-4-基) 氧基) 吡啶-2-基) 氨甲酰基) 丁酰胺、2,2-二甲基-N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 吡啶-4-基) 氧基) 吡啶-2-基) 氨甲酰基) 丁酰胺、N-((5-((2-(2-甲基噻唑-5-基) 吡啶-4-基) 氧基) 吡啶-2-基) 氨甲酰基) 新戊酰胺、N-((6-甲基-5-((6'-甲基-[2,3'-联吡啶]-4-基) 氧基) 吡啶-2-基) 氨甲酰基) 异丁酰胺、2-甲氧基-2-甲基-N-((5-((6'-甲基-[2,3'-联吡啶]-4-基) 氧基) 吡啶-2-基) 氨甲酰基) 丙酰胺、N-((5-((6'-甲基-[2,3'-联吡啶]-4-基) 氧基) 吡啶-2-基) 氨甲酰基) 新戊酰胺、N-((5-((2-(4-(1-甲基哌啶-4-基) 苯基) 吡啶-4-基) 氧基) 吡啶-2-基) 氨甲酰基) 异丁酰胺、N-((6-甲基-5-((2-(3-甲基异噻唑-5-基) 吡啶-4-基) 氧基) 吡啶-2-基) 氨甲酰基) 新戊酰胺、N-((6-甲基-5-((2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-4-基) 氧基) 吡啶-2-基) 氨甲酰基) 异丁酰胺、N-((5-((2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-4-基) 氧基) 吡啶-2-基) 氨甲酰基) 新戊酰胺、N-((6-乙基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 吡啶-4-基) 氧基) 吡啶-2-基) 氨甲酰基) 新戊酰胺、N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 吡啶-4-基) 氧基) -6-(三氟甲基) 吡啶-2-基) 氨甲酰基) 异丁酰胺、N-((4-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 吡啶-4-基) 氧基) 吡啶-2-基) 氨甲酰基) 新戊酰胺、N-((6-甲基-5-((2-(2-甲基噻唑-5-基) 吡啶-4-基) 氧基) 吡啶-2-基) 氨甲酰基) 新戊酰胺、N-((4-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 吡啶-4-基) 氧基) 吡啶-2-基) 氨甲酰基) 异丁酰胺、N-((5-((2-(嘧啶-5-基) 吡啶-4-基) 氧基) 吡啶-2-基) 氨甲酰基) 新戊酰胺、2-甲氧基-2-甲基-N-((4-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 吡啶-4-基) 氧基) 吡啶-2-基) 氨甲酰基) 丙酰胺、N-((5-((2-(噻唑-5-基) 吡啶-4-基) 氧基) 吡啶-2-基) 氨甲酰基) 新戊酰胺、N-((5-((6'-(三氟甲基)-[2,3'-联吡啶]-4-基) 氧基) 吡啶-2-基) 氨甲酰基) 新戊酰胺、N-((5-((2'-(三氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-4-基) 氧基) 吡啶-2-基) 氨甲酰基) 新戊酰胺、N-((6-甲基-5-((2'-吗啉代-[2,4'-联吡啶]-4-基) 氧基) 吡啶-2-基) 氨甲酰基) 异丁酰胺、2-甲氧基-2-甲基-N-((6-甲基-5-((6'-甲基-[2,3'-联吡啶]-4-基) 氧基) 吡啶-2-基) 氨甲酰基) 丙酰胺、N-((5-((2-(2-甲基噻唑-5-基) 吡啶-4-基) 氧基) 吡啶-2-基) 氨甲酰基) 丙酰胺、N-((5-((2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基) 吡啶-4-基) 氧基) 吡啶-2-基) 氨甲酰基) 新戊酰胺、N-((5-((2-(1-甲基-1H-咪唑-4-基) 吡啶-4-基) 氧基) 吡啶-2-基) 氨甲酰基) 新戊酰胺、N-((5-((6'-(甲基氨基)-[2,3'-联吡啶]-4-基) 氧基) 吡啶-2-基) 氨甲酰基) 新戊酰胺、N-((5-((6'-氨基-[2,3'-联吡啶]-4-基) 氧基) 吡啶-2-基) 氨甲酰基) 新戊酰胺、N-((5-((6'-氰基-[2,3'-联吡啶]-4-基) 氧基) -6-甲基吡啶-2-基) 氨甲酰基) 新戊酰胺、N-((5-((6'-甲基-[2,3'-联吡啶]-4-基) 氧基) 吡啶-2-基) 氨甲酰基) 丙酰胺、N-((6-甲基-5-((2-

(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)新戊酰胺、N-((5-((6'-氰基-[2,3'-联吡啶]-4-基)氧基)-6-甲基吡啶-2-基)氨甲酰基)-2-甲氧基-2-甲基丙酰胺、2-甲氧基-2-甲基-N-((6-甲基-5-((2-(2-甲基噻唑-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)丙酰胺、N-((4,6-二甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)新戊酰胺、N-((6-甲基-5-((2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)新戊酰胺、2-甲氧基-2-甲基-N-((5-((2-(2-甲基噻唑-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)丙酰胺、2-甲氧基-2-甲基-N-((6-甲基-5-((2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)丙酰胺、2-乙氧基-2-甲基-N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)丙酰胺、2-乙氧基-2-甲基-N-((5-((2-(2-甲基噻唑-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)丙酰胺、N-((5-((2-(噻唑-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)新戊酰胺、2-乙氧基-2-甲基-N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)丙酰胺、N-((5-((2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)丙酰胺、2-甲氧基-2-甲基-N-((5-((2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)丙酰胺、N-((6-甲基-5-((2-(噻唑-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)新戊酰胺、2-甲氧基-2-甲基-N-((5-((2-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)丙酰胺、2-甲氧基-2-甲基-N-((6-甲基-5-((2-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)丙酰胺、N-((6-甲基-5-((2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)异丁酰胺、N-((5-((2-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)丙酰胺、N-((5-((2-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)-2-甲氧基-2-甲基丙酰胺、N-((4,6-二甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)-2-甲氧基-2-甲基丙酰胺、2-甲氧基-2-甲基-N-((6-甲基-5-((2-(3-甲基异噻唑-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)丙酰胺、N-((4-甲基-5-((2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)新戊酰胺、N-((5-((2-(2-甲基噻唑-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)新戊酰胺、2-甲氧基-2-甲基-N-((5-((2-(2-甲基噻唑-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)丙酰胺、2-甲氧基-2-甲基-N-((5-((2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)丙酰胺、2-乙氧基-2-甲基-N-((5-((2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)丙酰胺、2-甲氧基-2-甲基-N-((4-甲基-5-((2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)丙酰胺、N-((5-((2-(2-异丙基-1H-咪唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)新戊酰胺、N-((5-((2-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)-2-甲氧基-2-甲基丙酰胺、N-((5-((2-(1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)-6-甲基吡啶-2-基)氨甲酰基)新戊酰胺、N-((5-((2-(1-烯丙基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)-2-甲氧基-2-甲基丙酰胺、N-((5-((2-(2-异丙基-1H-咪唑-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)-2-甲氧基-2-甲基丙酰胺、N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)噻啶-2-基)氨甲酰基)新戊酰胺、N-((5-((2-(1-乙基-2-异丙基-1H-咪唑-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)新戊酰胺和N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)新戊酰胺。

13. 一种药物组合物,其包含如权利要求12所述的化合物和药学上可接受的载体。

14. 一种化合物,选自N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)新戊酰胺、N-((5-((2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)新戊酰胺、N-((5-((2-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)新戊酰胺和N-((5-((2-(2-甲基噁唑-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)新戊酰胺。

15. 一种药物组合物,其包含如权利要求14所述的化合物和药学上可接受的载体。

16. 一种化合物,其选自2-甲氧基-2-甲基-N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)丙酰胺、2-乙氧基-2-甲基-N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)丙酰胺、2-甲氧基-2-甲基-N-((5-((2-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)丙酰胺、2-甲氧基-2-甲基-N-((5-((2-(2-甲基噁唑-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)丙酰胺、2-甲氧基-2-甲基-N-((5-((2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)丙酰胺、2-甲氧基-2-甲基-N-((6-甲基-5-((2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)丙酰胺、2-甲氧基-2-甲基-N-((5-((2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)丙酰胺或2-甲氧基-2-甲基-N-((4-甲基-5-((2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)丙酰胺。

17. 一种药物组合物,其包含如权利要求16所述的化合物和药学上可接受的载体。

18. 化合物N-((5-((2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)新戊酰胺。

19. 一种药物组合物,其包含如权利要求18所述的化合物和药学上可接受的载体。

20. 化合物2-甲氧基-2-甲基-N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)丙酰胺。

21. 一种药物组合物,其包含如权利要求20所述的化合物和药学上可接受的载体。

22. 化合物2-乙氧基-2-甲基-N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)丙酰胺。

23. 一种药物组合物,其包含如权利要求22所述的化合物和药学上可接受的载体。

24. 化合物2-甲氧基-2-甲基-N-((5-((2-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)丙酰胺。

25. 一种药物组合物,其包含如权利要求24所述的化合物和药学上可接受的载体。

26. 化合物2-甲氧基-2-甲基-N-((5-((2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)丙酰胺。

27. 一种药物组合物,其包含如权利要求26所述的化合物和药学上可接受的载体。

28. 化合物N-((5-((2-(2-甲基噁唑-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)新戊酰胺。

29. 一种药物组合物,其包含如权利要求28所述的化合物和药学上可接受的载体。

30. 化合物2-甲氧基-2-甲基-N-((6-甲基-5-((2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)丙酰胺。

31. 一种药物组合物,其包含如权利要求30所述的化合物和药学上可接受的载体。

32. 化合物2-甲氧基-2-甲基-N-((5-((2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)丙酰胺。

33. 一种药物组合物,其包含如权利要求32所述的化合物和药学上可接受的载体。

34. 一种药物组合物,其包含如权利要求1所述的化合物和药学上可接受的载体。

35. 如权利要求34所述的组合物,其还包含稳定剂。

36. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于制造用于治疗胃肠道间质肿瘤、神经变性疾病、黑色素瘤、成胶质细胞瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肺癌、乳腺癌、肾癌、肝癌、骨肉瘤、多发性骨髓瘤、宫颈癌、原发性肿瘤位点的转移、骨转移性癌症、乳头状甲状腺癌、结肠癌、类风湿性关节炎、骨关节炎、多发性硬化、自身免疫肾炎、狼疮、克罗恩氏病、哮喘、慢性阻塞性肺病、骨质疏松症、肥大细胞增多症或肥大细胞白血病的药物。

37. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于制造用于治疗成胶质细胞瘤、乳腺癌、胰腺癌、原发性肿瘤位点的转移或骨转移性癌症的药物。

38. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于制造用于治疗癌症的药物。

39. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于制造用于治疗过度增殖性疾病的药物。

40. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于制造用于治疗代谢性疾病的药物。

41. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于制造用于治疗实体肿瘤的药物。

42. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于制造用于治疗非小细胞肺癌的药物。

43. 如权利要求36所述的用途,其中口服、胃肠外、通过吸入或皮下施用所述化合物。

44. 如权利要求37所述的用途,其中口服、胃肠外、通过吸入或皮下施用所述化合物。

45. 如权利要求38所述的用途,其中口服、胃肠外、通过吸入或皮下施用所述化合物。

46. 如权利要求39所述的用途,其中口服、胃肠外、通过吸入或皮下施用所述化合物。

47. 如权利要求40所述的用途,其中口服、胃肠外、通过吸入或皮下施用所述化合物。

48. 如权利要求41所述的用途,其中口服、胃肠外、通过吸入或皮下施用所述化合物。

49. 如权利要求42所述的用途,其中口服、胃肠外、通过吸入或皮下施用所述化合物。

展现抗癌和抗增殖活性的N-酰基-N'-(吡啶-2-基)脲及类似物

[0001] 优先权

[0002] 本申请要求于2013年3月15日提交的第61/789,971号美国临时申请的权益。本申请的全部公开内容依赖于本申请并以引用方式并入本申请。

[0003] 以电子形式提交的文本文件的描述:

[0004] 以电子形式随附提交的文本文件的内容以引用方式整体并入本文:序列表的计算机可读格式拷贝(文件名:DECP_063_01US_SeqList_ST25.txt,记录的日期:2014年3月15日,文件大小18千字节)。

发明领域

[0005] 公开了通过抑制c-FMS (CSF-1R)、c-KIT和/或PDGFR激酶而在治疗癌症、自身免疫疾病和代谢性骨病症中发现效用的化合物。这些化合物也在治疗由c-FMS、c-KIT或PDGFR激酶介导的其它哺乳动物疾病中发现效用。

[0006] 发明背景

[0007] 自身免疫疾病,包括自身免疫性关节炎,表示高发病率和患病率的重要人疾病。类风湿性关节炎影响~0.6%的世界人口(Firestein,G.S.,Nature (2003) 423:356)。尽管涉及与组织抗原反应的自身抗体的产生的适应性免疫应答参与这些疾病的病因学和初始传播(Edwards,J.C.等人,New England Journal of Medicine (2004) 350:2572;Genovese,M.C.等人,New England Journal of Medicine (2005) 353:1114),但是组织和关节损伤的慢性表现在很大程度上通过由先天性免疫应答介导的细胞事件介导(Firestein,G.S.,Nature (2003) 423:356;Paniagua,R.T.等人,Arthritis Research&Therapy (2010) 12:R32)。介导慢性组织损伤的从先天性免疫应答促成的细胞类型包括成纤维细胞样滑膜细胞、巨噬细胞、肥大细胞和破骨细胞。

[0008] 激酶表示在哺乳动物细胞功能(包括细胞增殖、存活、移动、对生长因子的响应、以及细胞因子和其它促炎性、促血管生成性、免疫调节性物质的分泌)中起关键作用的蛋白质家族。因此,对在成纤维细胞样滑膜细胞、巨噬细胞、肥大细胞和破骨细胞中介导这些事件的激酶的阐明表示用于治疗自身免疫疾病的新疗法的合理方法。

[0009] 伊马替尼是一种上市的用于治疗癌症慢性骨髓性白血病(CML,Druker,B.J.等人,New England Journal of Medicine (2001) 344:1031)以及用于治疗胃肠道间质肿瘤(GIST,Demetri,G.D.,等人,New England Journal of Medicine (2002) 347:472)的激酶抑制剂。伊马替尼也已显示在与自身免疫疾病诸如类风湿性关节炎共同呈现的癌症患者中有益处(Ihara,M.K.等人,Clinical Rheumatology (2003) 22:362;Eklund,K.K.和Joensuu,H.,Ann Medicine (2003) 35:362;Ames,P.R.等人,Journal of Rheumatology (2008) 35:1682)。被伊马替尼抑制且赋予其治疗CML和GIST中的功效的激酶分别为BCR-ABL激酶和c-KIT激酶。除这两种激酶之外,被伊马替尼抑制的其它激酶包括c-FMS、PDGFR- α 和PDGFR- β (Dewer,A.L.等人,Blood (2005) 105:3127;Fabian,M.A.等人,Nature Biotechnology

(2005) 23:329。

[0010] 最近的研究公开已鉴定了与滑膜巨噬细胞的活化相关的c-FMS激酶、与成纤维细胞样滑膜细胞的活化相关的PDGFR激酶和与肥大细胞的活化相关的c-KIT激酶(Paniagua, R.T., 等人Journal of Clinical Investigation(2006) 116:2633)。c-FMS激酶也与单核细胞的增殖和其分化成巨噬细胞和破骨细胞相关,所述巨噬细胞和破骨细胞被募集以介导类风湿性关节炎的关节损伤(Paniagua,R.T.等人,Arthritis Research&Therapy (2010) 12: R32;Yao,Z.等人,Journal of Biological Chemistry (2006) 281:11846;Patel,S.和Player,M.R.Current Topics in Medicinal Chemistry (2009) 9:599;Pixley,F.J.等人, Trends in Cell Biology (2004) 14:628)。

[0011] 近年来,已更清楚地确定了肿瘤微环境在癌症迁移、侵袭和转移中的重要性。尤其是,已研究肿瘤相关的巨噬细胞(TAM)在肿瘤进展中的作用。这些宿主(基质)巨噬细胞被募集至肿瘤位点或转移前微环境以修饰肿瘤环境以及使环境更有益于肿瘤移动、侵袭和转移。已知这些TAM在其表面上表达c-FMS受体酪氨酸激酶(也称为CSF-1R)以及依赖于藉由结合于激活配体CSF-1(也称为巨噬细胞集落刺激因子或M-CSF)和白介素-34(IL-34)通过该激酶的信号传导。此c-FMS/M-CSF(CSF1-R/CSF-1)信号传导轴的活化刺激单核细胞增殖、分化成肿瘤相关的巨噬细胞、以及促进巨噬细胞细胞存活。通过刺激肿瘤微环境的TAM组分,c-FMS激酶活化与肿瘤细胞迁移、侵袭和转移相关(J.Condeelis和J.W.Pollard,Cell (2006) 124:263;S.Patel和M.R.Player,Current Topics in Medicinal Chemistry (2009) 9:599)。CSF-1(c-FMS激酶的配体)在小鼠中的消融减少肿瘤进展以及显著地减少在鼠乳腺癌模型中的转移;而CSF-1的过表达加速该模型中的转移(E.Y.Lin等人,Journal of Experimental Medicine (2001) 193:727)。此外,已描述肿瘤细胞与巨噬细胞之间的相互作用,其中肿瘤生长因子EGF的巨噬细胞分泌以及CSF-1的肿瘤细胞分泌建立促进肿瘤迁移和侵袭性的旁分泌循环。通过将抗体施用至c-FMS激酶而阻断该旁分泌循环(J.Wyckoff等人,Cancer Research (2004) 64:7022)。相关性临床数据也已显示CSF-1在肿瘤中的过表达是预后不良的预测因子(R.D.Leek和A.L.Harris,Journal of Mammary Gland Biology Neoplasia (2002) 7:177;E.Y.Lin等人,Journal of Mammary Gland Biology Neoplasia (2002) 7:147)。c-FMS激酶活化也是破骨细胞分化和活化所需的。已报道其参与介导各种癌症(包括乳腺癌和前列腺癌)的骨转移(S.Patel和M.R.Player,Current Topics in Medicinal Chemistry (2009) 9:599)。已报道CSF-1在骨转移性前列腺癌中的高血浆浓度,牵涉破骨细胞c-FMS激酶在前列腺癌骨转移中的活化(H.Ide,等人,Human Cell (2008) 21: 1)。已报道c-FMS抑制剂减少当在转移性骨疾病模型中评价时的放射照相性骨病变(C.L.Manthey,等人,Molecular Cancer Therapy (2009) 8:3151;H.Ohno等人,Mol.Cancer Therapy (2006) 5:2634)。M-CSF-介导的LYVE-1+和LYVE1-巨噬细胞的活化也介导鼠癌症模型中的病理性血管生成以及淋巴管生成,以及c-FMS信号的阻断导致对肿瘤血管生成/淋巴管生成的抑制(Y.Kubota等人,Journal of Experimental Medicine (2009) 206:1089)。CSF-1R抑制剂的施用阻断了骨髓源性TAM以及骨髓源性单核细胞髓系源性抑制细胞(MDSC)向肿瘤位点募集;这种阻断导致肿瘤血管生成的显著减少以及当与抗-VEGFR-2疗法组合时协同地抑制肿瘤生长(S.J.Priceman等人Blood (2010) 115:1461)。显示成胶质细胞瘤在小鼠中的辐射仅导致肿瘤大小的短暂减少,随后通过募集表达CD11b和F4/80表面抗原的骨髓

源性单核细胞介导的肿瘤血管生成回弹 (M.Kioi 等人, Journal of Clinical Investigation (2010) 120:694)。还已知 CD11b⁺ 和 F4/80⁺ 单核细胞表达功能性 c-FMS 受体。因此,通过使用 c-FMS 激酶抑制剂对肿瘤浸润性 c-FMS⁺ 骨髓源性单核细胞的阻断提供防止肿瘤血管生成回弹和成胶质细胞瘤肿瘤进展的可能性。CSF-1R 阻断还已显示逆转在免疫活性鼠乳腺癌模型中的免疫耐受性机制以及通过上调 CD8⁺ T 细胞-介导的肿瘤抑制促进抗癌免疫程序的出现。抗肿瘤免疫程序的恢复以机械方式连接于 TAM-介导的程序死亡配体-1 (PDL-1) 免疫耐受性的 c-FMS 抑制剂阻断 (D.G.DeNardo, 等人 Cancer Discovery (2011) 1: 0F52)。

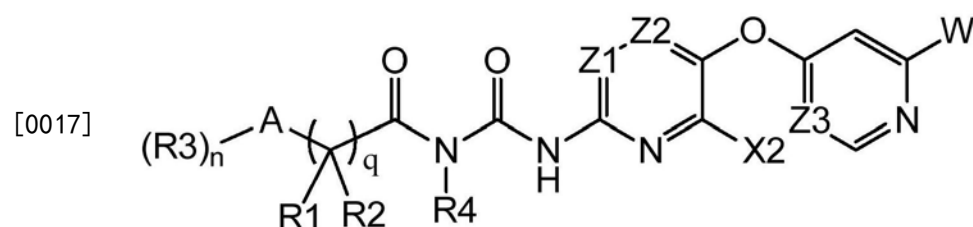
[0012] 因此, c-FMS 激酶、c-KIT 激酶或 PDGFR 激酶的小分子抑制剂提供用于治疗自身免疫疾病的新疗法的合理方法、以及特别是阻断由先天性免疫系统介导的慢性组织破坏的合理方法。c-FMS 激酶的抑制也提供用于治疗癌症, 尤其是用于治疗癌症侵袭性、癌症血管生成或血管发生、癌症转移、癌症免疫耐受性和用于治疗容易发生骨转移的癌症的新疗法的合理方法。

[0013] 需要提供选择性抑制导致自身免疫疾病中的慢性组织破坏的激酶 (c-FMS、c-KIT、PDGFR) 而不抑制由上市的癌症治疗剂靶向的其它激酶 (ABL、BCR-ABL、KDR、SRC、LCK、LYN、FGFR 和其它激酶) 的激酶抑制剂。本发明公开了用于治疗自身免疫疾病的抑制 c-FMS、c-KIT 和/或 PDGFR 激酶的新型抑制剂, 其还通过不有效地抑制其它激酶 (包括 ABL、BCR-ABL、KDR、SRC、LCK、LYN、FGFR、MET 和其它激酶) 而展现选择性。本发明的抑制剂也在治疗由 c-FMS、c-KIT 或 PDGFR 激酶介导的其它哺乳动物疾病 (包括人疾病) 中发现效用。

[0014] 此类疾病包括但不限于癌症、自身免疫疾病和骨吸收疾病。

[0015] 发明概述

[0016] 一方面, 描述了式 I 化合物:



[0018] 式 I

[0019] 或其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或互变异构体,

[0020] 其中

[0021] A 取自由以下组成的组: C1-C6 烷基、其中烷基链被部分或完全氟化的氟代-C1-C6 烷基、支链 C3-C8 烷基、其中烷基被完全或部分氟化的氟 C1-C6 烷基、C3-C8 碳环基、C6-C12 螺二环烷基、金刚烷基、双环 [2.2.1] 庚烷基、双环 [2.2.2] 辛基或 4-8 元杂环, 并且其中每个 A 部分可被一个、两个或三个 R3 部分进一步取代;

[0022] W 为 C5-C6 杂芳基或苯基, 并且其中每个 W 任选地被一个、两个或三个 R5 取代;

[0023] 每个 X1 和 X2 和 X3 单独地且独立地为氢、C1-C6 烷基或其中烷基链被部分或完全氟化的氟-C1-C6 烷基;

[0024] Z1 为 CX3 或 N;

[0025] Z2 为 CX1 或 N;

[0026] Z3为CH或N;

[0027] 每个R1和R2单独地且独立地为H、C1-C6烷基、其中烷基被完全或部分氟化的氟C1-C6烷基、羟基、C1-C6烷氧基、其中烷基链被完全或部分氟化的氟C1-C6烷氧基或氰基;

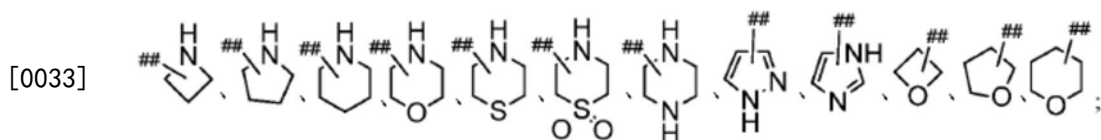
[0028] 每个R3单独地且独立地为H、卤素、C1-C6烷基、其中烷基链被部分或完全氟化的氟-C1-C6烷基、支链C3-C8烷基、C3-C8环烷基、C1-C6烷氧基、其中烷基链被部分或完全氟化的氟-C1-C6烷氧基、支链C3-C6烷氧基、羟基或氰基;

[0029] 每个R4单独地且独立地为氢、C1-C6烷基或支链C3-C8烷基;

[0030] 每个R5单独地且独立地为氢、C1-C6烷基、其中烷基链被部分或完全氟化的氟代-C1-C6烷基、支链C3-C8烷基、卤素、氰基、其中烷基链被部分或完全氟化的氟-C1-C6烷基、 $-(CH_2)_m-C(O)NR_8(R_9)$ 、 $-(CH_2)_m-C(O)-R_6$ 、 $-(CH_2)_m-C(O)R_7$ 、 $-(CH_2)_m-CN$ 、 $-(CH_2)_m-OR_8$ 、 $-(CH_2)_m-NR_8(R_9)$ 或 $-(CH_2)_m-R_7$,其中每个烷基或亚烷基任选地被一个或两个C1-C6烷基取代;

[0031] 每个R6单独地且独立地为氢、C1-C6烷基、支链C3-C8烷基、C3-C8环烷基、 $-(CH_2)_m-CN$ 、 $-(CH_2)_m-OR_8$ 、 $-(CH_2)_m-NR_8(R_9)$ 或 $-(CH_2)_m-R_7$,其中每个烷基或亚烷基任选地被一个或两个C1-C6烷基取代;

[0032] 每个R7独立地且单独地选自自由以下组成的组



[0034] 并且其中符号(##)为与含有R7部分的各R5或R6部分的连接点;

[0035] 每个R7任选地被 $-(R_{10})_p$ 取代;

[0036] 每个R8和R9单独地且独立地为H、C1-C6烷基、其中烷基链被部分或完全氟化的氟-C1-C6烷基或支链C3-C8烷基;

[0037] 每个R10单独地且独立地为C1-C6烷基、 $-(CH_2)_m-CN$ 、 $-(CH_2)_m-OR_3$ 、 $-(CH_2)_m-NR_8(R_9)$ 或 $-(CH_2)_m-C(O)-R_6$,其中每个烷基或亚烷基任选地被一个或两个C1-C6烷基取代;

[0038] 每个m单独地且独立地为0、1、2或3;

[0039] 每个n单独地且独立地为0、1、2或3;

[0040] 每个p为0、1、2或3;

[0041] 每个q为0、1、2或3;

[0042] 且附带条件是Z1和Z2中仅一个为N。

[0043] 在式I的一个实施方案中,A为C1-C6烷基。

[0044] 在式I的一个实施方案中,A为支链C3-C8烷基。

[0045] 在式I的一个实施方案中,A为其中烷基链被完全或部分氟化的氟C1-C6烷基。

[0046] 在式I的一个实施方案中,A为C3-C8碳环基。

[0047] 在式I的一个实施方案中,A为4-8元杂环。

[0048] 在式I的一个实施方案中,W选自由以下组成的组:吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噁唑基、噻唑基、三唑基、吡啶基和苯基。

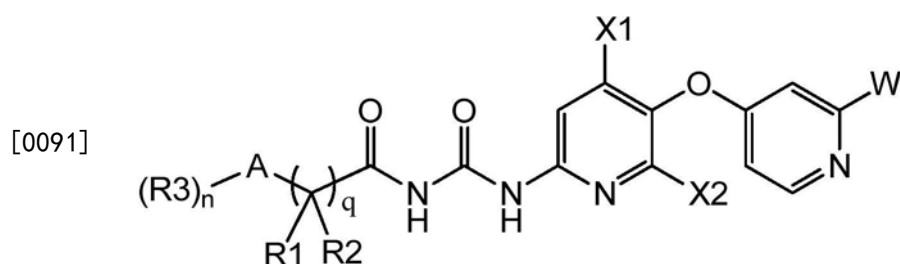
[0049] 在式I的一个实施方案中,W吡唑基。

[0050] 在式I的一个实施方案中,W为咪唑基。

[0051] 在式I的一个实施方案中,W为异噁唑基。

- [0052] 在式I的一个实施方案中,W为噁唑基。
- [0053] 在式I的一个实施方案中,W为噻唑基。
- [0054] 在式I的一个实施方案中,W为三唑基。
- [0055] 在式I的一个实施方案中,W为吡啶基。
- [0056] 在式I的一个实施方案中,W为苯基。
- [0057] 在式I的一个实施方案中,Z1为CX3,Z2为CX1,且X1、X2和X3各自单独地且独立地为氢、C1-C6烷基或其中烷基链被部分或完全氟化的氟-C1-C6烷基。
- [0058] 在式I的一个实施方案中,Z1为CX3,Z2为CX1,且X1、X2和X3各自单独地且独立地为氢或C1-C6烷基。
- [0059] 在式I的一个实施方案中,Z1为CX3,Z2为CX1,X3为H,且X1和X2各自单独地且独立地为氢或C1-C6烷基。
- [0060] 在式I的一个实施方案中,Z1为CX3,Z2为CX1,X3为H且X1和X2中的一个为氢,而另一个为C1-C6烷基。
- [0061] 在式I的一个实施方案中,Z1为CX3,Z2为CX1,且X1、X2和X3为氢。
- [0062] 在式I的一个实施方案中,Z1为N,Z2为CX1,且X1和X2各自单独地且独立地为氢、C1-C6烷基或其中烷基链被部分或完全氟化的氟-C1-C6烷基。
- [0063] 在式I的一个实施方案中,Z1为N,Z2为CX1,且X1和X2各自单独地且独立地为氢或C1-C6烷基。
- [0064] 在式I的一个实施方案中,Z1为N,Z2为CX1且X1和X2中的一个为氢,而另一个为C1-C6烷基。
- [0065] 在式I的一个实施方案中,Z1为N,Z2为CX1,且X1和X2为氢。
- [0066] 在式I的一个实施方案中,Z1为CX3,Z2为N,且X2和X3各自单独地且独立地为氢、C1-C6烷基或其中烷基链被部分或完全氟化的氟-C1-C6烷基。
- [0067] 在式I的一个实施方案中,Z1为CX3,Z2为N,且X2和X3各自单独地且独立地为氢或C1-C6烷基。
- [0068] 在式I的一个实施方案中,Z1为CX3,Z2为N,X3为H,且X2为氢或C1-C6烷基。
- [0069] 在式I的一个实施方案中,Z1为CX3,Z2为N,且X2和X3为氢。
- [0070] 在式I的一个实施方案中,Z3为CH。
- [0071] 在式I的一个实施方案中,Z3为N。
- [0072] 在式I的一个实施方案中,每个R1和R2单独地且独立地为H或C1-C6烷基。
- [0073] 在式I的一个实施方案中,每个R1和R2为H。
- [0074] 在式I的一个实施方案中,每个R3单独地且独立地为C1-C6烷基、氢、C1-C6烷氧基或其中烷基链被部分或完全氟化的氟-C1-C6烷基。
- [0075] 在式I的一个实施方案中,每个R3单独地且独立地为C1-C6烷基。
- [0076] 在式I的一个实施方案中,每个R3单独地且独立地为氢。
- [0077] 在式I的一个实施方案中,每个R3单独地且独立地为C1-C6烷氧基。
- [0078] 在式I的一个实施方案中,R4为氢。
- [0079] 在式I的一个实施方案中,R4为C1-C6烷基或支链C3-C8烷基。
- [0080] 在式I的一个实施方案中,q为0、1、2或3。

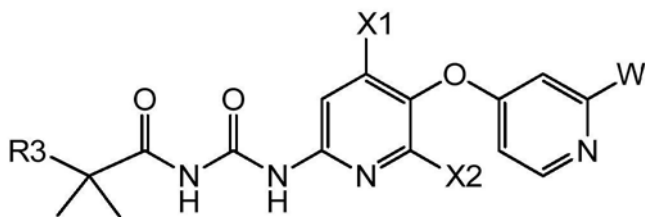
- [0081] 在式I的一个实施方案中,q为0、1或2。
 [0082] 在式I的一个实施方案中,q为0或1。
 [0083] 在式I的一个实施方案中,q为0。
 [0084] 在式I的一个实施方案中,q为1。
 [0085] 在式I的一个实施方案中,n为0、1、2或3。
 [0086] 在式I的一个实施方案中,n为0、1或2。
 [0087] 在式I的一个实施方案中,为化合物其中。
 [0088] 在式I的一个实施方案中,n为0。
 [0089] 在式I的一个实施方案中,n为1。
 [0090] 在另一个实施方案中,式I化合物为式Ia化合物



- [0092] 式Ia
 [0093] 其中A、X1、X2、R1、R2、R3、W、n和q如上文宽泛定义;或其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或互变异构体。
 [0094] 在式Ia的一个实施方案中,A为C1-C6烷基。
 [0095] 在式Ia的一个实施方案中,A为支链C3-C8烷基。
 [0096] 在式Ia的一个实施方案中,A为其中烷基被完全或部分氟化的氟C1-C6烷基。
 [0097] 在式Ia的一个实施方案中,A为C3-C8碳环基。
 [0098] 在式Ia的一个实施方案中,A为4-8元杂环。
 [0099] 在式Ia的一个实施方案中,W选自由以下组成的组:吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噁唑基、噻唑基、三唑基、吡啶基和苯基。
 [0100] 在式Ia的一个实施方案中,W吡唑基。
 [0101] 在式Ia的一个实施方案中,W为咪唑基。
 [0102] 在式Ia的一个实施方案中,W为异噁唑基。
 [0103] 在式Ia的一个实施方案中,W为噁唑基。
 [0104] 在式Ia的一个实施方案中,W为噻唑基。
 [0105] 在式Ia的一个实施方案中,W为三唑基。
 [0106] 在式Ia的一个实施方案中,W为吡啶基。
 [0107] 在式Ia的一个实施方案中,W为苯基。
 [0108] 在式Ia的一个实施方案中,X1和X2单独地且独立地为氢、C1-C6烷基或其中烷基链被部分或完全氟化的氟-C1-C6烷基。
 [0109] 在式Ia的一个实施方案中,X1和X2单独地且独立地为氢或C1-C6烷基。
 [0110] 在式Ia的一个实施方案中,X1和X2中的一个为氢,而另一个为C1-C6烷基。
 [0111] 在式Ia的一个实施方案中,X1和X2为氢。

- [0112] 在式Ia的一个实施方案中,每个R1和R2单独地且独立地为H或C1-C6烷基。
- [0113] 在式Ia的一个实施方案中,每个R1和R2为H。
- [0114] 在式Ia的一个实施方案中,每个R3单独地且独立地为C1-C6烷基、氢、C1-C6烷氧基或其中烷基链被部分或完全氟化的氟-C1-C6烷基。
- [0115] 在式Ia的一个实施方案中,每个R3单独地且独立地为C1-C6烷基。
- [0116] 在式Ia的一个实施方案中,每个R3单独地且独立地为氢。
- [0117] 在式Ia的一个实施方案中,每个R3单独地且独立地为其中烷基链被部分或完全氟化的氟-C1-C6烷基。
- [0118] 在式Ia的一个实施方案中,R3为C1-C6烷氧基。
- [0119] 在式Ia的一个实施方案中,q为0、1、2或3。
- [0120] 在式Ia的一个实施方案中,q为0、1或2。
- [0121] 在式Ia的一个实施方案中,q为0或1。
- [0122] 在式Ia的一个实施方案中,q为0。
- [0123] 在式Ia的一个实施方案中,q为1。
- [0124] 在式Ia的一个实施方案中,n为0、1、2或3。
- [0125] 在式Ia的一个实施方案中,n为0、1或2。
- [0126] 在式Ia的一个实施方案中,n为0或1。
- [0127] 在式Ia的一个实施方案中,n为0。
- [0128] 在式Ia的一个实施方案中,n为1。
- [0129] 在另一个实施方案中,式I化合物为式Ib化合物

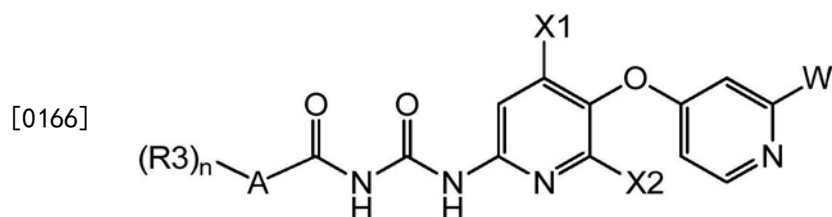
[0130]



[0131] 式Ib

- [0132] 其中R3、X1、X2和W如上文宽泛定义;或其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或互变异构体。
- [0133] 在式Ib的一个实施方案中,R3为C1-C6烷基、氢或C1-C6烷氧基。
- [0134] 在式Ib的一个实施方案中,R3为C1-C6烷基。
- [0135] 在式Ib的一个实施方案中,R3为甲基。
- [0136] 在式Ib的一个实施方案中,R3为氢。
- [0137] 在式Ib的一个实施方案中,R3为C1-C6烷氧基。
- [0138] 在式Ib的一个实施方案中,R3为甲氧基。
- [0139] 在式Ib的一个实施方案中,R3为乙氧基。
- [0140] 在式Ib的一个实施方案中,W选自由以下组成的组:吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噁唑基、噻唑基、三唑基、吡啶基和苯基。
- [0141] 在式Ib的一个实施方案中,W吡唑基。
- [0142] 在式Ib的一个实施方案中,W为咪唑基。

- [0143] 在式Ib的一个实施方案中,W为异噁唑基。
- [0144] 在式Ib的一个实施方案中,W为噁唑基。
- [0145] 在式Ib的一个实施方案中,W为噻唑基。
- [0146] 在式Ib的一个实施方案中,W为三唑基。
- [0147] 在式Ib的一个实施方案中,W为吡啶基。
- [0148] 在式Ib的一个实施方案中,W为苯基。
- [0149] 在式Ib的一个实施方案中,X1和X2单独地且独立地为氢、C1-C6烷基或其中烷基链被部分或完全氟化的氟-C1-C6烷基。
- [0150] 在式Ib的一个实施方案中,X1和X2单独地且独立地为氢或C1-C6烷基。
- [0151] 在式Ib的一个实施方案中,X1和X2为氢。
- [0152] 在式Ib的一个实施方案中,X1和X2中的一个为氢,而另一个为C1-C6烷基。
- [0153] 在式Ib的一个实施方案中,X1为氢且X2为C1-C6烷基。
- [0154] 在式Ib的一个实施方案中,X1为氢且X2为甲基。
- [0155] 在式Ib的一个实施方案中,X1为C1-C6烷基且X2为氢。
- [0156] 在式Ib的一个实施方案中,X1为甲基且X2为氢。
- [0157] 在式Ib的一个实施方案中,R3为甲基、氢或甲氧基且X1和X2单独地且独立地为氢或甲基。
- [0158] 在式Ib的一个实施方案中,R3为甲基、氢或甲氧基且X1和X2单独地且独立地为氢或甲基,且W为吡唑基。
- [0159] 在式Ib的一个实施方案中,R3为甲基、氢或甲氧基且X1和X2单独地且独立地为氢或甲基,且W为咪唑基。
- [0160] 在式Ib的一个实施方案中,R3为甲基、氢或甲氧基且X1和X2单独地且独立地为氢或甲基,且W为异噁唑基。
- [0161] 在式Ib的一个实施方案中,R3为甲基、氢或甲氧基且X1和X2单独地且独立地为氢或甲基,且W为噁唑基。
- [0162] 在式Ib的一个实施方案中,R3为甲基、氢或甲氧基且X1和X2单独地且独立地为氢或甲基,且W为噻唑基。
- [0163] 在式Ib的一个实施方案中,R3为甲基、氢或甲氧基且X1和X2单独地且独立地为氢或甲基,且W为吡啶基。
- [0164] 在式Ib的一个实施方案中,R3为甲基、氢或甲氧基且X1和X2单独地且独立地为氢或甲基,且W为苯基。
- [0165] 在一个实施方案中,式I化合物为式Ic化合物



[0167] 式Ic

[0168] 其中A为C3-C8碳环基和R3、X1、X2、W和n如上文宽泛定义;或其药学上可接受的盐、

对映异构体、立体异构体或互变异构体。

[0169] 在式Ic的一个实施方案中,A为环丙基。

[0170] 在式Ic的一个实施方案中,A为环丁基。

[0171] 在式Ic的一个实施方案中,A为环戊基。

[0172] 在式Ic的一个实施方案中,A为环己基。

[0173] 在式Ic的一个实施方案中,每个R3单独地且独立地为C1-C6烷基、氢、C1-C6烷氧基或其中烷基链被部分或完全氟化的氟-C1-C6烷基。

[0174] 在式Ic的一个实施方案中,为化合物其中:每个R3单独地且独立地为C1-C6烷基。

[0175] 在式Ic的一个实施方案中,n为0、1或2。

[0176] 在式Ic的一个实施方案中,n为0或1。

[0177] 在式Ic的一个实施方案中,n为0。

[0178] 在式Ic的一个实施方案中,n为1。

[0179] 在式Ic的一个实施方案中,n为1且R3为甲基。

[0180] 在式Ic的一个实施方案中,n为1且R3为氢。

[0181] 在式Ic的一个实施方案中,n为1且R3为C1-C6烷氧基。

[0182] 在式Ic的一个实施方案中,n为1且R3为甲氧基。

[0183] 在式Ic的一个实施方案中,n为1且R3为乙氧基。

[0184] 在式Ic的一个实施方案中,n为1且R3为其中烷基链被部分或完全氟化的氟-C1-C6烷基。

[0185] 在式Ic的一个实施方案中,n为1且R3为三氟甲基。

[0186] 在式Ic的一个实施方案中,W选自由以下组成的组:吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噁唑基、噻唑基、三唑基、吡啶基和苯基。

[0187] 在式Ic的一个实施方案中,W吡唑基。

[0188] 在式Ic的一个实施方案中,W为咪唑基。

[0189] 在式Ic的一个实施方案中,W为异噁唑基。

[0190] 在式Ic的一个实施方案中,W为噁唑基。

[0191] 在式Ic的一个实施方案中,W为噻唑基。

[0192] 在式Ic的一个实施方案中,W为三唑基。

[0193] 在式Ic的一个实施方案中,W为吡啶基。

[0194] 在式Ic的一个实施方案中,W为苯基。

[0195] 在式Ic的一个实施方案中,X1和X2单独地且独立地为氢、C1-C6烷基或其中烷基链被部分或完全氟化的氟-C1-C6烷基;或其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或互变异构体。

[0196] 在式Ic的一个实施方案中,X1和X2单独地且独立地为氢或C1-C6烷基。

[0197] 在式Ic的一个实施方案中,X1和X2为氢。

[0198] 在式Ic的一个实施方案中,X1和X2中的一个为氢,而另一个为C1-C6烷基。

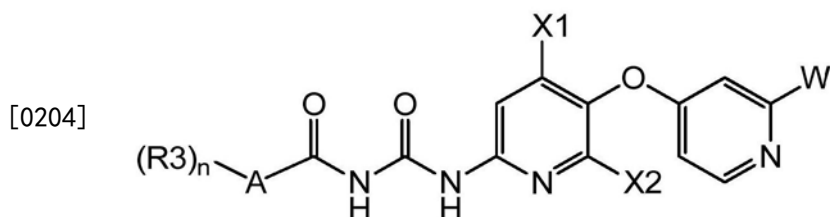
[0199] 在式Ic的一个实施方案中,X1为氢且X2为C1-C6烷基。

[0200] 在式Ic的一个实施方案中,X1为氢且X2为甲基。

[0201] 在式Ic的一个实施方案中,X1为C1-C6烷基且X2为氢。

[0202] 在式Ic的一个实施方案中,X1为甲基且X2为氢。

[0203] 在一个实施方案中,式I化合物为式Id化合物



[0205] 式Id

[0206] 其中A为4-8元杂环和R3、X1、X2、W和n如上文宽泛定义;或其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或互变异构体。

[0207] 在式Id的一个实施方案中,A为四氢呋喃基。

[0208] 在式Id的一个实施方案中,A为四氢吡喃基。

[0209] 在式Id的一个实施方案中,A为氧杂环丁基。

[0210] 在式Id的一个实施方案中,每个R3单独地且独立地为C1-C6烷基、氢、C1-C6烷氧基或其中烷基链被部分或完全氟化的氟-C1-C6烷基。

[0211] 在式Id的一个实施方案中,每个R3单独地且独立地为C1-C6烷基。

[0212] 在式Id的一个实施方案中,n为0、1或2。

[0213] 在式Id的一个实施方案中,n为0或1。

[0214] 在式Id的一个实施方案中,n为0。

[0215] 在式Id的一个实施方案中,n为1。

[0216] 在式Id的一个实施方案中,n为1且R3为甲基。

[0217] 在式Id的一个实施方案中,n为1且R3为氢。

[0218] 在式Id的一个实施方案中,n为1且R3为C1-C6烷氧基。

[0219] 在式Id的一个实施方案中,n为1且R3为甲氧基。

[0220] 在式Id的一个实施方案中,n为1且R3为乙氧基。

[0221] 在式Id的一个实施方案中,n为1且R3为其中烷基链被部分或完全氟化的氟-C1-C6烷基。

[0222] 在式Id的一个实施方案中,n为1且R3为三氟甲基。

[0223] 在式Id的一个实施方案中,W选自由以下组成的组:吡啶基、咪唑基、异噁唑基、噁唑基、噻唑基、三唑基、吡啶基和苯基。

[0224] 在式Id的一个实施方案中,W吡啶基。

[0225] 在式Id的一个实施方案中,W为咪唑基。

[0226] 在式Id的一个实施方案中,W为异噁唑基。

[0227] 在式Id的一个实施方案中,W为噁唑基。

[0228] 在式Id的一个实施方案中,W为噻唑基。

[0229] 在式Id的一个实施方案中,W为三唑基。

[0230] 在式Id的一个实施方案中,W为吡啶基。

[0231] 在式Id的一个实施方案中,W为苯基。

[0232] 在式Id的一个实施方案中,X1和X2单独地且独立地为氢、C1-C6烷基或其中烷基链

被部分或完全氟化的氟-C1-C6烷基。

[0233] 在式Id的一个实施方案中,X1和X2单独地且独立地为氢或C1-C6烷基。

[0234] 在式Id的一个实施方案中,X1和X2为氢。

[0235] 在式Id的一个实施方案中,X1和X2中的一个为氢,而另一个为C1-C6烷基。

[0236] 在式Id的一个实施方案中,X1为氢且X2为C1-C6烷基。

[0237] 在式Id的一个实施方案中,X1为氢且X2为甲基。

[0238] 在式Id的一个实施方案中,X1为C1-C6烷基且X2为氢。

[0239] 在式Id的一个实施方案中,X1为甲基且X2为氢。

[0240] 在一些实施方案中,本发明包含选自以下组成的组的化合物:反式-3-氟-3-甲基-N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)环丁烷甲酰胺、3,3-二甲基-N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)环丁烷甲酰胺、N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)-3-(1-(三氟甲基)环丙基)丙酰胺、N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰胺、3,3-二甲基-N-((5-((6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)环丁烷甲酰胺、N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)新戊酰胺、N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)丙酰胺、N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰胺、反式-4-甲基-N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)环己烷甲酰胺、N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)四氢呋喃-3-甲酰胺、N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)-3-(1-(三氟甲基)环丙基)丙酰胺、4,4-二氟-N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)环己烷甲酰胺、3,3-二甲基-N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)环丁烷甲酰胺、3,3-二甲基-N-((6-甲基-5-((2-(3-甲基异噁唑-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)环丁烷甲酰胺、N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)-3-氧代环丁烷甲酰胺、N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)环己烷甲酰胺、N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺、N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)环丁烷甲酰胺、N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)环戊烷甲酰胺、2-甲氧基-N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)乙酰胺、2-甲氧基-N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)乙酰胺、3,3-二氟-N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)环丁烷甲酰胺、N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)异丁酰胺、N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)异丁酰胺、4-甲氧基-N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)丁酰胺、N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)

氨甲酰基)新戊酰胺、1-氰基-N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)环丙烷甲酰胺、1-氰基-N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)环丙烷甲酰胺、2-氰基-2-甲基-N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)丙酰胺、2-氰基-2-甲基-N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)丙酰胺、N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)螺[3.3]庚烷-2-甲酰胺、N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)螺[3.3]庚烷-2-甲酰胺、N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)-1-(三氟甲基)环丙烷甲酰胺、N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)-1-(三氟甲基)环丙烷甲酰胺、3,3,3-三氟-2,2-二甲基-N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)丙酰胺、3,3,3-三氟-2,2-二甲基-N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)丙酰胺、N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)金刚烷-1-甲酰胺、N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)金刚烷-1-甲酰胺、N-((6-甲基-5-((6'-甲基-[2,3'-联吡啶]-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)新戊酰胺、N-((5-((2-(1-(三氟代甲基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)异丁酰胺、N-((6-甲基-5-((2-(1-(三氟代甲基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)异丁酰胺、N-((6-甲基-5-((2-(1-(三氟代甲基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)新戊酰胺、反式-N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)-4-(三氟甲基)环己烷甲酰胺、N-((6-甲基-5-((2-(1-(三氟代甲基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)四氢呋喃-3-甲酰胺、反式-N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)-4-(三氟甲基)环己烷甲酰胺、2-环己基-N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)乙酰胺、4,4,4-三氟-3,3-二甲基-N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)丁酰胺、4,4,4-三氟-3,3-二甲基-N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)丁酰胺、N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰胺、N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰胺、N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)环丙烷甲酰胺、1-甲基-N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)环丙烷甲酰胺、N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)环丙烷甲酰胺、1-甲基-N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)环丙烷甲酰胺、2-甲氧基-2-甲基-N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)丙酰胺、N-((6-甲基-5-((2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)新戊酰胺、3-甲基-N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)氧杂环丁烷-3-甲酰胺、2-甲氧基-2-甲基-N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)丙酰胺、N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)-4-

(三氟甲氧基)丁酰胺、N-((5-((2-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)-6-甲基吡啶-2-基)氨基甲酰基)新戊酰胺、N-((5-((2-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)-6-甲基吡啶-2-基)氨基甲酰基)异丁酰胺、2-(双环[2.2.1]庚烷-2-基)-N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)乙酰胺、2,2-二甲基-N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)双环[2.2.1]庚烷-2-甲酰胺、N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)环戊烷甲酰胺、N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)四氢呋喃-3-甲酰胺、N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)环己烷甲酰胺、N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺、2,2-二甲基-N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)丁酰胺、N-((5-((2-(2-甲基噻唑-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)新戊酰胺、N-((6-甲基-5-((6'-甲基-[2,3'-联吡啶]-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)异丁酰胺、2-甲氧基-2-甲基-N-((5-((6'-甲基-[2,3'-联吡啶]-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)丙酰胺、N-((5-((6'-甲基-[2,3'-联吡啶]-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)新戊酰胺、N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)双环[2.2.2]辛烷-2-甲酰胺、N-((5-((2-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)异丁酰胺、N-((6-甲基-5-((2-(3-甲基异噻唑-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)新戊酰胺、1-甲氧基-N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)环丙烷甲酰胺、1-甲氧基-N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)环丙烷甲酰胺、N-((6-甲基-5-((2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)异丁酰胺、N-((5-((2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)新戊酰胺、N-((6-乙基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)新戊酰胺、N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)异丁酰胺、N-((6-乙基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺、N-((4-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)新戊酰胺、N-((5-((2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)四氢呋喃-3-甲酰胺、N-((6-甲基-5-((2-(2-甲基噻唑-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)新戊酰胺、1-甲基-N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)环丁烷甲酰胺、N-((4-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)异丁酰胺、N-((5-((6'-甲基-[2,3'-联吡啶]-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)四氢呋喃-3-甲酰胺、N-((5-((2-(噻唑-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)新戊酰胺、2-甲氧基-2-甲基-N-((4-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)丙酰胺、1-甲基-N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)环丁烷甲酰胺、N-((5-((2-(噻唑-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)新戊酰胺、N-((5-((6'-(三氟甲基)-[2,3'-联吡啶]-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)新戊酰胺、N-((5-((2'-(三氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)新戊酰胺、N-((6-甲基-5-((2'-吗啉代-[2,

4'-联吡啶]-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)异丁酰胺、2-甲氧基-2-甲基-N-((6-甲基-5-((6'-甲基-[2,3'-联吡啶]-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)丙酰胺、N-((5-((2-(2-甲基噻唑-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)丙酰胺、N-((5-((2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)新戊酰胺、N-((6-甲基-5-((6'-甲基-[2,3'-联吡啶]-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)环戊烷甲酰胺、N-((5-((2-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)-1-(三氟甲基)环丁烷甲酰胺、N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)-1-(三氟甲基)环丁烷甲酰胺、N-((5-((6'-甲基-[2,3'-联吡啶]-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺、N-((5-((2-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)新戊酰胺、N-((5-((6'-(甲氨基)-[2,3'-联吡啶]-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)新戊酰胺、N-((5-((6'-氨基-[2,3'-联吡啶]-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)新戊酰胺、N-((5-((6'-氰基-[2,3'-联吡啶]-4-基)氧基)-6-甲基吡啶-2-基)氨甲酰基)新戊酰胺、N-((5-((6'-甲基-[2,3'-联吡啶]-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)丙酰胺、N-((6-甲基-5-((2-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)新戊酰胺、N-((5-((6'-氰基-[2,3'-联吡啶]-4-基)氧基)-6-甲基吡啶-2-基)氨甲酰基)-2-甲氧基-2-甲基丙酰胺、N-((5-((2-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)-7-氧杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酰胺、3-甲基-N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)氧杂环丁烷-3-甲酰胺、2-甲氧基-2-甲基-N-((6-甲基-5-((2-(2-甲基噻唑-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)丙酰胺、1-甲基-N-((5-((6'-甲基-[2,3'-联吡啶]-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)环丙烷甲酰胺、N-((5-((2-(2-甲基噻唑-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)四氢呋喃-3-甲酰胺、N-((4,6-二甲基-5-((2-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)新戊酰胺、N-((4,6-二甲基-5-((2-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺、N-((6-甲基-5-((2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)新戊酰胺、2-甲氧基-2-甲基-N-((5-((2-(2-甲基噻唑-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)丙酰胺、2-甲氧基-2-甲基-N-((6-甲基-5-((2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)丙酰胺、1-甲基-N-((5-((2-(2-甲基噻唑-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)环丙烷甲酰胺、1-甲氧基-N-((6-甲基-5-((2-(2-甲基噻唑-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)环丙烷甲酰胺、2-乙氧基-2-甲基-N-((5-((2-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)丙酰胺、2-乙氧基-2-甲基-N-((5-((2-(2-甲基噻唑-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)丙酰胺、N-((5-((2-(噻唑-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)新戊酰胺、1-甲氧基-N-((5-((6'-甲基-[2,3'-联吡啶]-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)环丙烷甲酰胺、2-乙氧基-2-甲基-N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)丙酰胺、N-((5-((2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)丙酰胺、N-((6-甲基-5-((2-(2-甲基噻唑-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺、2-甲氧基-2-甲基-N-((5-((2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)丙酰胺、N-((6-甲基-5-((2-(噻唑-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)新戊酰胺、2-甲氧基-2-甲基-N-((5-((2-

(1-甲基-1H-咪唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)丙酰胺、2-甲氧基-2-甲基-N-((6-甲基-5-((2-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)丙酰胺、N-((6-甲基-5-((2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)异丁酰胺、1-甲基-N-((6-甲基-5-((2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)环丙烷甲酰胺、N-((6-甲基-5-((2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)四氢呋喃-3-甲酰胺、N-((6-甲基-5-((2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)-7-氧杂双环外型-[2.2.1]庚烷-2-甲酰胺、N-((5-((2-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)丙酰胺、N-((5-((2-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)-2-甲氧基-2-甲基丙酰胺、N-((4,6-二甲基-5-((2-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)-2-甲氧基-2-甲基丙酰胺、N-((6-乙基-5-((2-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)-1-甲氧基环丙烷甲酰胺、N-((6-甲基-5-((2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺、1-甲氧基-N-((5-((2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)环丙烷甲酰胺、1-甲氧基-N-((6-甲基-5-((2-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)环丙烷甲酰胺、1-甲氧基-N-((5-((2-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)环丙烷甲酰胺、2-甲氧基-2-甲基-N-((6-甲基-5-((2-(3-甲基异噁唑-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)丙酰胺、1-甲基-N-((6-甲基-5-((2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)环丁烷甲酰胺、N-((4-甲基-5-((2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)新戊酰胺、1-甲氧基-N-((5-((2-(2-甲基噁唑-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)环戊烷甲酰胺、1-甲氧基-N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)环戊烷甲酰胺、N-((5-((2-(2-甲基噁唑-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)新戊酰胺、4-甲基-N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺、1-甲氧基-N-((5-((2-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)环戊烷甲酰胺、1-甲氧基-N-((5-((2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)环戊烷甲酰胺、1-甲氧基-N-((5-((2-(2-甲基噁唑-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)环丙烷甲酰胺、N-((5-((2-(2-甲基噁唑-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺、4-甲基-N-((5-((2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺、4-甲基-N-((5-((2-(2-甲基噁唑-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)丙酰胺、2-甲氧基-2-甲基-N-((5-((2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)丙酰胺、2-乙氧基-2-甲基-N-((5-((2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)丙酰胺、1-甲氧基-N-((4-甲基-5-((2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)环戊烷甲酰胺、4-甲基-N-((5-((2-(2-甲基噁唑-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺、2-甲氧基-2-甲基-N-((4-甲基-5-((2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)丙酰胺、N-((4,6-二甲基-5-((2-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)吡啶-

4-基) 氧基) 吡啶-2-基) 氨甲酰基)-4-甲基四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺、1-甲氧基-N-((6-甲基-5-((2-(3-甲基异噁唑-5-基) 吡啶-4-基) 氧基) 吡啶-2-基) 氨甲酰基) 环戊烷甲酰胺、N-((6-乙基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 吡啶-4-基) 氧基) 吡啶-2-基) 氨甲酰基)-4-甲基四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺、1-甲氧基-N-((5-((2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-4-基) 氧基) 吡啶-2-基) 氨甲酰基) 环戊烷甲酰胺、N-((5-((2-(2-异丙基-1H-咪唑-4-基) 吡啶-4-基) 氧基) 吡啶-2-基) 氨甲酰基) 新戊酰胺、N-((5-((2-(1-乙基-1H-吡唑-4-基) 吡啶-4-基) 氧基) 吡啶-2-基) 氨甲酰基)-2-甲氧基-2-甲基丙酰胺、N-((5-((2-(1H-1,2,3-三唑-4-基) 吡啶-4-基) 氧基)-6-甲基吡啶-2-基) 氨甲酰基) 新戊酰胺、N-((5-((2-(1-烯丙基-1H-吡唑-4-基) 吡啶-4-基) 氧基) 吡啶-2-基) 氨甲酰基)-2-甲氧基-2-甲基丙酰胺、N-((5-((2-(2-异丙基-1H-咪唑-5-基) 吡啶-4-基) 氧基) 吡啶-2-基) 氨甲酰基)-2-甲氧基-2-甲基丙酰胺、N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 吡啶-4-基) 氧基) 嘧啶-2-基) 氨甲酰基) 新戊酰胺、4-甲基-N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 吡啶-4-基) 氧基) 吡啶-2-基) 氨甲酰基) 四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺、N-((5-((2-(1-乙基-2-异丙基-1H-咪唑-5-基) 吡啶-4-基) 氧基) 吡啶-2-基) 氨甲酰基) 新戊酰胺和N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 吡啶-4-基) 氧基) 吡嗪-2-基) 氨甲酰基) 新戊酰胺或其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或互变异构体。

[0241] 在某些实施方案中, 本发明包括治疗哺乳动物疾病的方法, 其中所述疾病病因学或进展至少部分由c-FMS、PDGFR- β 或c-KIT激酶的激酶活性介导, 其中所述激酶为野生型形式、突变致癌形式、异常融合蛋白形式或其多晶型物, 所述方法包括向需要其的哺乳动物施用有效量的式I化合物。

[0242] 在其它实施方案中, 本发明包含药物组合物, 其包含式I化合物和药学上可接受的载体。

[0243] 在某些实施方案中, 所述组合物包含选自佐剂、赋形剂、稀释剂或稳定剂的添加剂。

[0244] 在一些实施方案中, 本发明包括治疗癌症、胃肠道间质肿瘤、过度增殖性疾病、代谢性疾病、神经变性疾病、实体肿瘤、黑色素瘤、成胶质细胞瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肺癌、乳腺癌、肾癌、肝癌、骨肉瘤、多发性骨髓瘤、宫颈癌、原发性肿瘤位点的转移、骨转移性癌症、乳头状甲状腺癌、非小细胞肺癌、结肠癌、类风湿性关节炎、骨关节炎、多发性硬化、自身免疫肾炎、狼疮、克罗恩氏病、哮喘、慢性阻塞性肺病、骨质疏松症、肥大细胞增多症或肥大细胞白血病的方法, 所述方法包括向需要其的患者施用有效量的式I化合物。

[0245] 在一些实施方案中, 本发明包括治疗成胶质细胞瘤、乳腺癌、胰腺癌、原发性肿瘤位点的转移或骨转移性癌症的方法, 所述方法包括向需要其的患者施用有效量的式I化合物。

[0246] 在本方法的某些实施方案中, 口服、胃肠外、通过吸入或皮下施用所述化合物。

[0247] 在一些实施方案中, 本发明提供式I化合物或其药学上可接受的盐在治疗癌症、胃肠道间质肿瘤、过度增殖性疾病、代谢性疾病、神经变性疾病、实体肿瘤、黑色素瘤、成胶质细胞瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肺癌、乳腺癌、肾癌、肝癌、骨肉瘤、多发性骨髓瘤、宫颈癌、原发性肿瘤位点的转移、骨转移性癌症、乳头状甲状腺癌、非小细胞肺癌、结肠癌、类风湿性关节炎、骨关节炎、多发性硬化、自身免疫肾炎、狼疮、克罗恩氏病、哮喘、慢性阻塞性肺病、骨质疏松症、肥大细胞增多症或肥大细胞白血病中的用途, 所述方法包括向需要其的患

者施用有效量的式I化合物。

[0248] 在一些实施方案中,本发明提供式I化合物或其药学上可接受的盐在治疗成胶质细胞瘤、乳腺癌、胰腺癌、原发性肿瘤位点的转移或骨转移性癌症中的用途,所述方法包括向需要其的患者施用有效量的式I化合物。

[0249] 在一些实施方案中,本发明提供式I化合物或其药学上可接受的盐在制造用于治疗癌症、胃肠道间质肿瘤、过度增殖性疾病、代谢性疾病、神经变性疾病、实体肿瘤、黑色素瘤、成胶质细胞瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肺癌、乳腺癌、肾癌、肝癌、骨肉瘤、多发性骨髓瘤、宫颈癌、原发性肿瘤位点的转移、骨转移性癌症、乳头状甲状腺癌、非小细胞肺癌、结肠癌、类风湿性关节炎、骨关节炎、多发性硬化、自身免疫肾炎、狼疮、克罗恩氏病、哮喘、慢性阻塞性肺病、骨质疏松症、肥大细胞增多症或肥大细胞白血病的药物中的用途。

[0250] 在某些实施方案中,本发明提供式I化合物或其药学上可接受的盐在制造用于治疗成胶质细胞瘤、乳腺癌、胰腺癌、原发性肿瘤位点的转移或骨转移性癌症的药物中的用途。

[0251] 本发明的细节在下面随附的描述中列出。尽管可在本发明的实践或测试中使用与本文所述的那些类似或等效的方法和材料,但是现在描述例证性方法和材料。本发明的其它特征、目标和优势根据描述和权利要求将是明显的。在说明书和所附权利要求中,单数形式也包括复数,除非上下文另有明确指出。除非另有定义,否则本文所使用的所有技术和科学术语均具有与本公开所属领域的普通技术人员所通常理解的含义相同的含义。

[0252] 在整个本公开中,引用各种专利、专利申请和出版物。这些专利、专利申请和出版物的公开整体以引用方式并入本公开,以便更充分地描述在此那些技术人员自本公开的日期起已知的技术状态。在专利、专利申请和出版物与本公开之间的任何不一致的情况下将以本公开为准。

[0253] 为了方便,在本说明书、实施例和权利要求中采用的某些术语收集于此。除非另有定义,否则本公开中使用的所有技术和科学术语均具有与本公开所属领域的普通技术人员所通常理解的含义相同的含义。除非另有指示,否则针对本公开中所提供的群组或术语而提供的最初定义适用于在整个本公开中的单独的或者作为另一群组的部分的该群组或术语。

[0254] 本公开的化合物包括任何和所有可能的异构体、立体异构体、对映异构体、非对映异构体、互变异构体和药学上可接受的盐。因此,本公开中使用的术语“化合物”、“化合物”、“测试化合物”或“测试化合物”是指本公开的化合物以及其任何及所有可能的异构体、立体异构体、对映异构体、非对映异构体、互变异构体和药学上可接受的盐。

[0255] 定义

[0256] 如本文所使用术语“烷基”是指直链烷基,其中烷基链长度由数量范围所指示。在示例性实施方案中,“烷基”是指含有1、2、3、4、5或6个碳的如上文定义的烷基链(即,C1-C6烷基)。烷基的实例包括但不限于,甲基、乙基、丙基、丁基、戊基和己基。

[0257] 如本文所使用的术语“支链烷基”是指烷基链,其中链中存在分支点,并且链中的碳总数由数量范围所指示。在示例性实施方案中,“支链烷基”是指含有3、4、5、6、7或8个碳的如上文定义的烷基链(即,支链C3-C8烷基)。支链烷基的实例包括但不限于,异丙基、异丁基、仲丁基和叔丁基、2-戊基、3-戊基、2-己基和3-己基。

[0258] 如本文所使用的术语“烷氧基”是指-O-(烷基),其中“烷基”如上文定义。

[0259] 如本文所使用的术语“支链烷氧基”是指-O-(支链烷基),其中“支链烷基”如上文定义。

[0260] 如本文所使用的术语“亚烷基”是指插在两个其它原子之间入的烷基部分。在示例性实施方案中,“亚烷基”是指含有1、2或3个碳的如上文定义的烷基部分。亚烷基基团的实例包括但不限于-CH₂-、-CH₂CH₂-和-CH₂CH₂CH₂-。在示例性实施方案中,亚烷基基团是支链的。

[0261] 如本文所使用的术语“炔基”是指含有一个碳-碳三键的碳链。在示例性实施方案中,“炔基”是指含有2或3个碳的如上所述的碳链(即,C₂-C₃炔基)。炔基的实例包括但不限于,乙炔和丙炔。

[0262] 如本文所使用的术语“芳基”是指环烃,其中环的特征在于环成员中共享的离域化 π 电子(芳香性),并且其中环原子的数量由数量范围所指示。在示例性实施方案中,“芳基”是指含有6、7、8、9或10个环原子的如上所述的环烃(即,C₆-C₁₀芳基)。芳基的实例包括但不限于,苯、萘、四氢化萘、茚和茚满。

[0263] 如本文所使用的术语“环烷基”或“碳环基”是指单环状饱和碳环,其中环原子的数量由数量范围所指示。在示例性实施方案中,“环烷基”或“碳环基”是指含有3、4、5、6、7或8个环原子的如上文定义的碳环(即,C₃-C₈环烷基)。环烷基的实例包括但不限于,环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。

[0264] 如本文所使用的术语“卤素”或“卤代”是指氟、氯、溴和碘。

[0265] 如本文所使用的术语“杂环”或“杂环基”是指环状烃,其中至少一个环原子是O、N或S,其中环原子的数量由数量范围所指示。如本文所定义的杂环基部分具有C或N键合臂,杂环基环通过所述键合臂连接于相邻部分。例如,在一些实施方案中,来自杂环基的环N原子是杂环部分的键合原子。在示例性实施方案中,“杂环基”是指含有4、5、6、7或8个环原子的单环或双环烃(即,C₄-C₈杂环基)。杂环基的实例包括但不限于,氮杂环丙烷、环氧乙烷、环硫乙烷、氮杂环丁烷、氧杂环丁烷、硫杂环丁烷、吡咯烷、四氢呋喃、吡喃、硫代吡喃、硫代吗啉、硫代吗啉S-氧化物、硫代吗啉S-二氧化物、噁唑啉、四氢噻吩、哌啶、四氢吡喃、噻烷、咪唑烷、噁唑烷、噻唑烷、二氧戊环、二硫戊环、哌嗪、噁嗪、二噻烷、二噁烷和7-氧杂双环[2.2.1]庚烷。

[0266] 如本文所使用的术语“杂芳基”是指环状烃,其中至少一个环原子是O、N或S,所述环的特征在于在环成员中共享的离域化 π 电子(芳香性),并且其中环原子的数量由数量范围所指示。如本文所定义的杂芳基部分具有C或N键合臂,杂芳基环通过键合臂连接于相邻部分。例如,在一些实施方案中,来自杂芳基的环N原子是杂芳基部分的成键原子。在示例性实施方案中,“杂芳基”是指含有5或6个环原子的如上所述的环状烃(即,C₅-C₆杂芳基)。杂芳基的实例包括但不限于,吡咯、呋喃、噻吩、噁唑、噻唑、异噁唑、异噻唑、咪唑、吡唑、噁二唑、噻二唑、三唑、四唑、吡啶、嘧啶、吡嗪、哒嗪和三嗪。

[0267] 术语“螺二环烷基”是指双环状饱和碳环系统,其中两个环仅通过一个原子连接。螺二环烷基环选自但不限于螺[2.2]戊烷基、螺[2.3]己烷基、螺[2.4]庚烷基、螺[3.3]庚烷基、螺[2.5]辛烷基、螺[3.4]辛烷基、螺[2.6]壬烷基、螺[3.5]壬烷基、螺[4.4]壬烷基、螺[2.7]癸烷基、螺[3.6]癸烷基、螺[4.5]癸烷基、螺[3.7]十一烷基、螺[4.6]十一烷基、螺

[5.5]十一烷基、螺[4.7]十二烷基和螺[5.6]十二烷基。

[0268] 与如本文所使用的部分相关联的术语“取代的”是指其他取代基在所述部分上任何可接受的位置处与部分连接。除非另有指示，否则部分可通过碳、氮、氧、硫或任何其它可接受的原子键合。

[0269] 如本文所使用的术语“盐”涵盖通常用于形成游离酸的碱金属盐和游离碱的加成盐的药学上可接受的盐。这种盐的性质并不重要，只要其是药学上可接受的即可。适合的药学上可接受的酸加成盐可以由无机酸或有机酸制备。示例性药用盐于Stahl, P.H., Wermuth, C.G. 编辑Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use; Verlag Helvetica Chimica Acta/Wiley-VCH: Zurich, 2002中公开，其内容据此通过引用整体并入。无机酸的具体非限制性实例是盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、碳酸、硫酸和磷酸。适当的有机酸包括但不限于，含有脂族、脂环族、芳族、芳基脂族和杂环基的羧酸和磺酸，例如甲酸、乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、葡萄糖酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、葡萄糖醛酸、马来酸、富马酸、丙酮酸、天冬氨酸、谷氨酸、苯甲酸、邻氨基苯甲酸、甲磺酸、硬脂酸、水杨酸、对羟基苯甲酸、苯乙酸、扁桃酸、扑酸(双羟萘酸)、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、泛酸、甲苯磺酸、2-羟基乙磺酸、磺胺酸、环己基氨基磺酸、藻酸、3-羟基丁酸、半乳糖二酸和半乳糖醛酸。包含游离酸的本文公开的化合物的适合的药学上可接受的盐包括但不限于，金属盐和有机盐。示例性金属盐包括但不限于，适当的碱金属(Ia族)盐、碱土金属(IIa族)盐，和其他生理上可接受的金属。此类盐可以由铝、钙、锂、镁、钾、钠和锌制得。示例性有机盐可由伯胺、仲胺、叔胺和季铵盐制得，例如氨丁三醇、二乙胺、四-N-甲基铵、N,N'-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺(N-甲基葡糖胺)和普鲁卡因。

[0270] 如本文所使用的术语“施用”是指向受试者直接施用化合物或所述化合物的药学上可接受的盐或组合物。

[0271] 如本文所使用的术语“载体”涵盖载体、赋形剂和稀释剂，意指将药物试剂由机体的一个器官或部分携带或运送至机体的另一个器官或部分中的材料、组合物或媒介物，诸如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或封装材料。

[0272] 除非另有指示，否则术语“病症”在本公开中用于是指术语疾病、疾患或病患，并且与术语疾病、疾患或病患可交换地使用。

[0273] 术语“有效量”和“治疗有效量”在本公开中可互换使用并且是指当向受试者施用时能够减轻受试者中病症的症状的化合物的量。包含“有效量”或“治疗有效量”的实际量会根据许多疾患的数量而变化，其中所述疾患包括但不限于待治疗的特定病症、病症的严重程度、患者的尺寸和健康以及施用途径。熟练的医疗从业者可以容易地采用医疗领域中已知的方法确定合适的量。

[0274] 如本文所使用的术语“分离的”和“纯化的”是指一种组分与反应混合物或天然来源的其他组分分离。在某些实施方案中，分离物含有按所述分离物的重量计至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或至少约98%的所述化合物或所述化合物的药学上可接受的盐。

[0275] 如本文所使用的短语“药学上可接受的”是指在合理的医疗判断范围内，适用于与人类和动物的组织相接触而不会产生过度的毒性、刺激、过敏性应答或其他问题或并发症，具有合理的收益/风险比的那些化合物、材料、组合物和/或剂型。

[0276] 如本公开所使用,术语“患者”或“受试者”包括但不限于,人和动物。示例性的动物包括但不限于哺乳动物,例如小鼠、大鼠、豚鼠、狗、猫科动物、马、牛、猪、猴、黑猩猩、狒狒或恒河猴。

[0277] 术语“治疗”意在包括患者所罹患的癌症的介入的全光谱,诸如施用活性化合物以缓解、减慢或逆转癌症的一种或多种症状以及延缓癌症的进展,即使实际上并未消除癌症。治疗可以为治愈、改善或至少部分改善所述病症。

[0278] 结构、化学和立体化学定义广泛地取自IUPAC推荐,并且更具体而言取自由Müller, P. Pure Appl. Chem. 1994, 66, 第1077-1184页所概括的Physical Organic Chemistry (IUPAC推荐1994)以及由Moss, G. P. Pure Appl. Chem. 1996, 68, 第2193-2222页所概括的Basic Terminology of Stereochemistry (IUPAC推荐1996)中所用的术语词汇表。

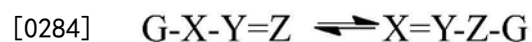
[0279] 阻转异构体被定义为构象异构体的一个亚类,其可以作为单独的化合物种分离并且由绕单键的受阻旋转而形成。

[0280] 区域异构体或结构异构体被定义为包括呈不同排列的相同原子的异构体。

[0281] 对映异构体被定义为彼此为镜像且不可重叠的一对分子实体中的一者。

[0282] 非对映体或非对映异构体被定义为除对映异构体之外的立体异构体。非对映体或非对映异构体是并非作为镜像相关的立体异构体。非对映异构体的特征在于:物理性质的差异,并且对非手性及手性试剂的化学行为的一些差异。

[0283] 如本文所使用的术语“互变异构体”是指通过其中一个分子的一个原子的质子位移至另一个原子的现象而产生的化合物。参见March, Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structures, 第4版, John Wiley & Sons, 第69-74版(1992)。互变异构现象被定义为以下通式的异构现象:



[0285] 其中异构体(称为互变异构体)是容易相互转化的;连接基团X、Y和Z的原子通常为C、H、O或S中的任意一个,并且G为在异构化期间成为离电体或离核体的基团。最常见的情况(当离电体为H⁺时)也称为“质子移变”。互变异构体被定义为由互变异构现象形成的异构体,而与异构体是否分离的无关。

[0286] 例示性本发明化合物使用药学上可接受的载体优选被配制成药物组合物并且通过多种途径进行施用。优选,此类组合物是用于口服施用。此类药物组合物及其制备方法是本领域熟知的。参见,例如,REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY (A. Gennaro等人编辑,第19版, Mack Publishing Co., 1995)。

[0287] 式I化合物或其药学上可接受的盐可通过本领域中已知的多种程序、以及下面所述的那些制备。具体合成步骤可以不同方式组合以制备式I化合物或其药学上可接受的盐。

[0288] 作为最初起始材料用于合成式Ia化合物的化合物是熟知的并且,到不可商购的程度,使用提供的具体参考文献,通过本领域普通技术人员通常采用的标准程序而容易合成或在一般参考文件文本中找到。

[0289] 已知程序和方法的实例包括在一般参考文献文本诸如Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers Inc, 1989; Compendium of Organic Synthetic Methods, 第1-10卷, 1974-2002, Wiley Interscience; Advanced Organic Chemistry, Reactions Mechanisms, and Structure, 第5版, Michael B. Smith和Jerry March, Wiley

Interscience, 2001; Advanced Organic Chemistry, 第4版, 部分B, Reactions and Synthesis, Francis A. Carey和Richard J. Sundberg, Kluwer Academic/Plenum Publishers, 2000等中描述的那些及在其中引用的参考文献。

[0290] ChemDraw第10或12版 (CambridgeSoft Corporation, Cambridge, MA) 用于命名中间体和例示性化合物的结构。

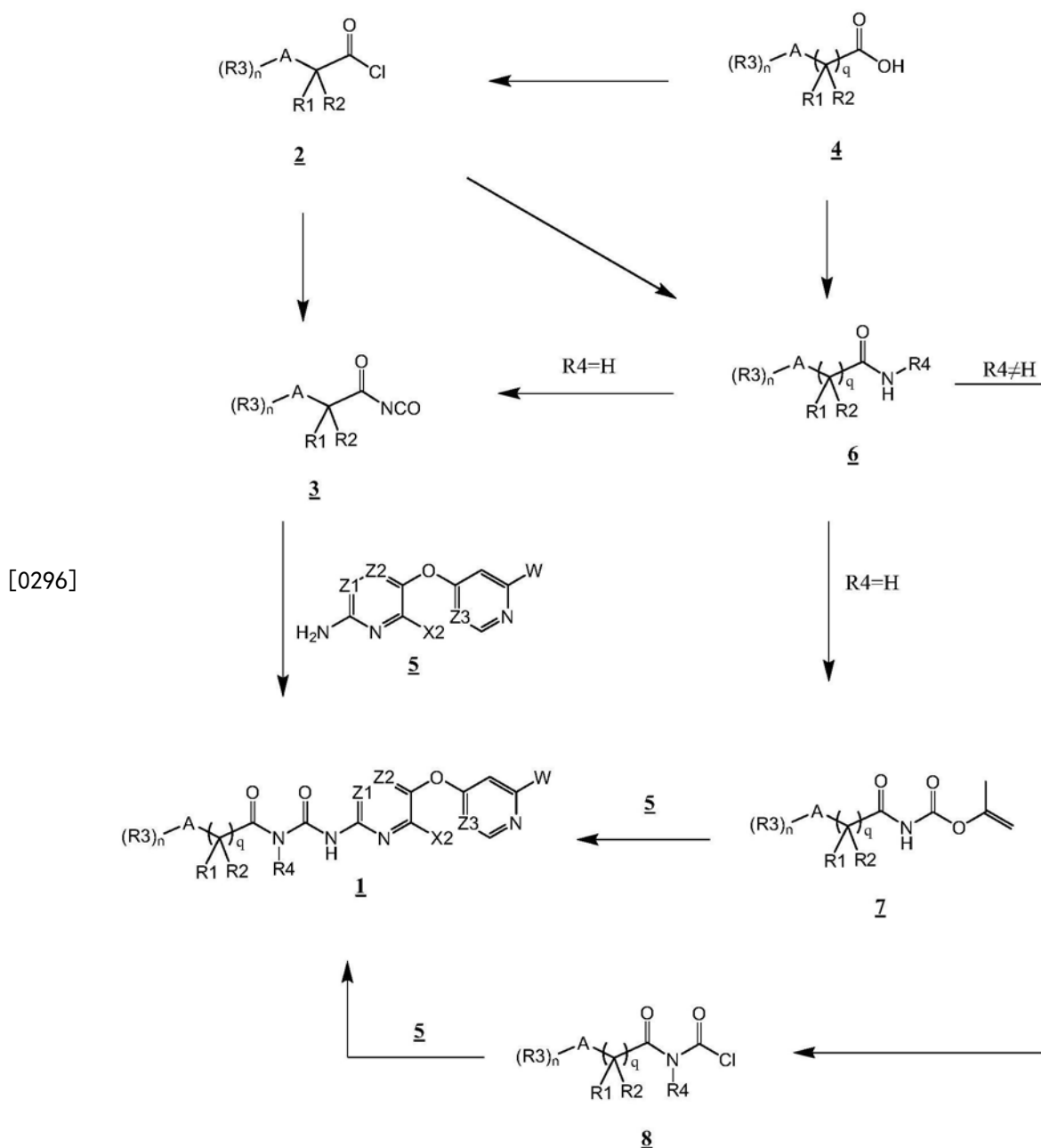
[0291] 下列缩写在本公开中使用并且具有下列定义: “ADP”是腺苷二磷酸, “ATP”是腺苷三磷酸, “conc.”为浓, “CDI”是1,1'-羰基二咪唑, “DBU”是1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一-7-烯, “DCE”是1,2-二氯乙烷, “DCM”是二氯甲烷, “DIEA”是N,N-二异丙基乙胺, “DMA”是N,N-二甲基乙酰胺, “DMAP”是4-(二甲氨基)吡啶, “DMF”是N,N-二甲基甲酰胺, “DPPF”是1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁, “DMSO”是二甲亚砜, “DPPA”是叠氮磷酸二苯酯, “EDC”是N-(3-二甲氨基丙基)-N'-乙基碳化二亚胺盐酸盐, “ESI”是电喷雾离子化, “Et₂O”是乙醚, “EtOAc”是乙酸乙酯, “EtOH”是乙醇, “GST”是谷胱甘肽S-转移酶, “h”是小时, “Hex”是己烷, “HOBT”是1-羟基苯并三唑, “IC₅₀”是半最大抑制浓度, “IPA”是指异丙醇, “LiHMDS”是双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂, “MeCN”是乙腈, “MeOH”是甲醇, “Me₄tBuXPhos”是二叔丁基(2',4',6'-三异丙基-3,4,5,6-四甲基-[1,1'-联苯基]-2-基)膦, “MHz”是兆赫, “min”是分钟, “MS”是质谱法, “MTBE”为甲基叔丁基醚, “NADH”是烟酰胺腺嘌呤二核苷酸, “NBS”是N-溴琥珀酰亚胺, “NMR”是核磁共振, “PBS”是磷酸盐缓冲盐水, “Pd/C”是钯/碳, “Pd(OAc)₂”是乙酸钯(II), “Pd₂(dba)₃”是三(二亚苺基丙酮)二钯(0), “Pd(PPh₃)₂Cl₂”是二氯双(三苯基膦)钯(II) “Pd(PPh₃)₄”是四(三苯基膦)钯(0), “pet醚”是石油醚, “prep-HPLC”是制备型高效液相色谱, “prep-TLC”是制备型薄层色谱, “RT”是室温, 也称为“环境温度”, 将被理解为由在15-25℃范围内的正常实验室温度的范围组成, “satd.”是饱和的, “叔丁基-X-Phos”是2-二叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯基, “TBAF”是四丁基氟化铵, “TBTU”是O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐, “TEA”是三乙胺, “TFA”是三氟乙酸, “THF”是四氢呋喃, “Tris”是三(羟甲基)氨基甲烷, “Xantphos”是4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨, 以及“X-Phos”是2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯。

[0292] 一般化学

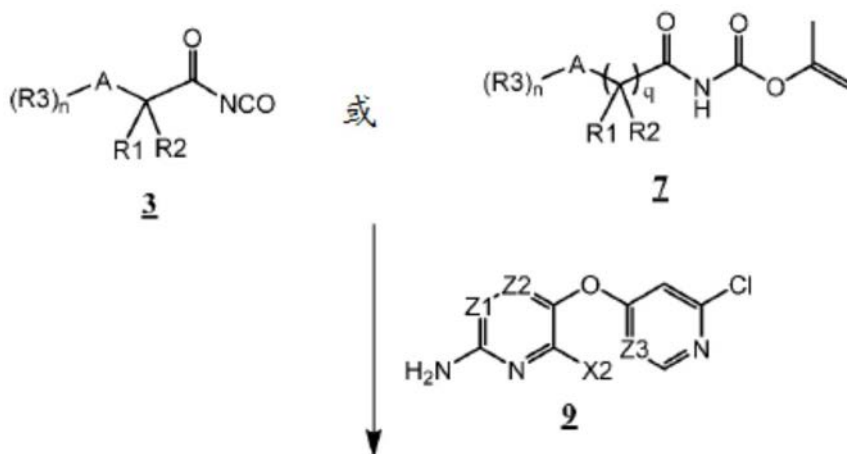
[0293] 式I化合物通过下面方案中所示的一般合成方法以及随附实施例而制备。用于这些方案的步骤的适合的反应条件是本领域熟知的并且溶剂和共试剂的适当取代在本领域的技能之内。本领域技术人员将理解, 合成中间体可通过需要或期望的熟知技术分离和/或纯化, 并且可能在极少纯化或不纯化下在随后的合成步骤中直接使用各种中间体。此外, 本领域技术人员应理解, 在某些情况下引入部分的次序不是关键的。生成式I化合物所需的步骤的特定次序取决于特定化合物合成、起始化合物和取代部分的相对不稳定性, 如普通技术化学家所充分领会的。除非另有指示, 否则所有取代基如上文宽泛定义。

[0294] 式I化合物可在R₁、R₂、R₃和W位置处含有-NH或-OH部分。本领域技术人员将理解, 在某些情况下在合成期间使用胺或羟基保护基团以短暂地掩蔽一个或多个-NH或-OH部分可能是有利的。可使用实现所述保护基团的去除的标准条件使所述保护基团从随后的中间体去除, 导致合成化合物1, 所述条件将为本领域技术人员熟知的。当未在方案中详细说明时, 本领域技术人员将理解, 下面方案中所示的R₁、R₂、R₃和W部分可任选地含有标准氨基或羟基保护基团, 所述保护基团可在合成顺序中在任何适当时间去除。

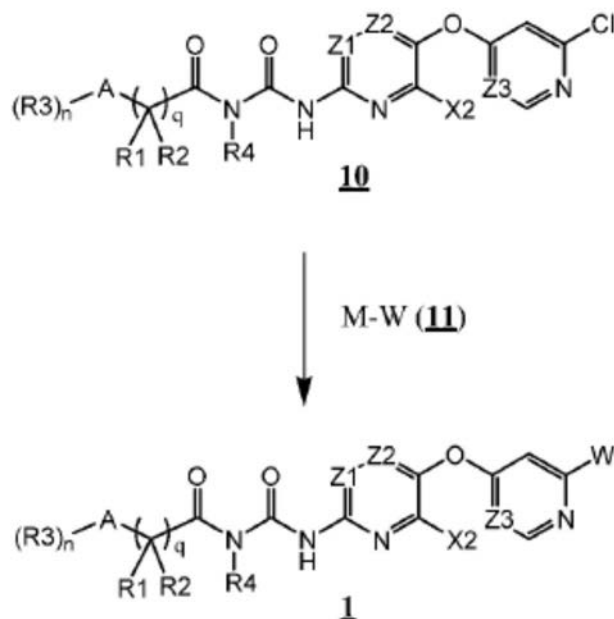
[0295] 本发明化合物1可如方案1中所示进行制备。在一个实施方案中,式3的N-酰基异氰酸酯通常在碱诸如三乙胺或吡啶存在下与胺5反应,以提供化合物1 ($R_4=H$)。异氰酸酯3通过与酰氯2制备,或交替地通过与草酰氯反应由酰胺6 ($R_4=H$) 制备。如果商购不可得的,则2和6可通过标准方法由酸4容易制备。在另一个实施方案中,化合物1 ($R_4=H$) 可通过N-酰基氨基甲酸酯7与胺5在碱例如N-甲基吡咯烷存在下通常在升高的温度例如50-80°C下反应而制备。氨基甲酸酯7由酰胺6 ($R_4=H$) 通过如下制备:用强碱例如双(三甲基硅烷基)酰胺锂处理以及用氯甲酸异丙基酯猝灭所得的阴离子以提供7。在另一个实施方案中,化合物1 ($R_4 \neq H$) 通过羰基氯8 ($R_4 \neq H$) 与一般胺5反应而制备。中间体8通过与光气等反应由酰胺6 ($R_4 \neq H$) 制备。本领域技术人员应理解,方案1的中间体可被分离或可原位产生和使用。



[0298] 方案2举例说明了通过中间体10与M-W (11) 反应而替代制备式1化合物, 其中W是芳基或杂芳基部分且M为硼酸、硼酸酯、三烷基甲锡烷基部分或能够在过渡金属催化的交叉偶联反应中转移W-部分的其它部分。用于10至1的转化的条件取决于W-部分的性质, 但是一般包括任选地在另外的配体例如Xantphos存在下钯催化剂例如Pd(PPh₃)₄或Pd₂(dba)₃的使用。实现该转化(包括Suzuki偶联和Stille偶联)的一般条件为本领域技术人员熟知的。中间体10由中间体9与异氰酸酯3或氨基甲酸酯7的反应容易可得的, 如上面在方案1中所述。



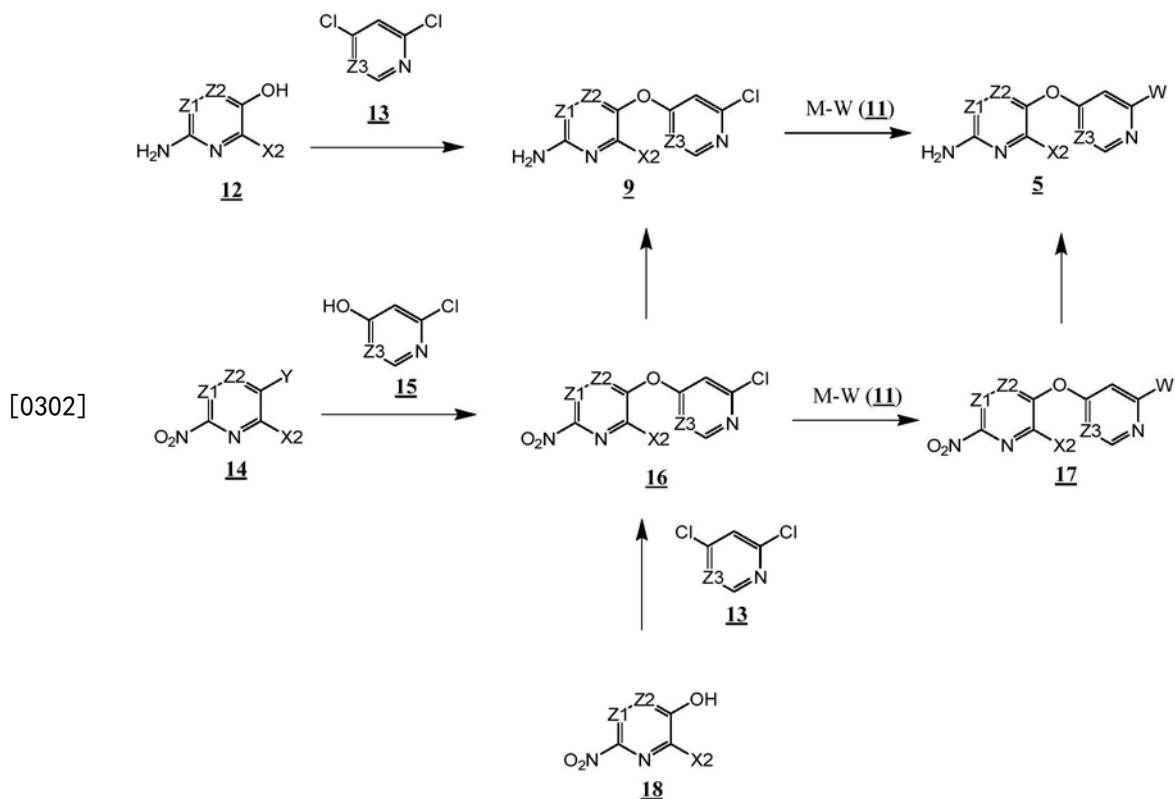
[0299]



[0300] 方案2

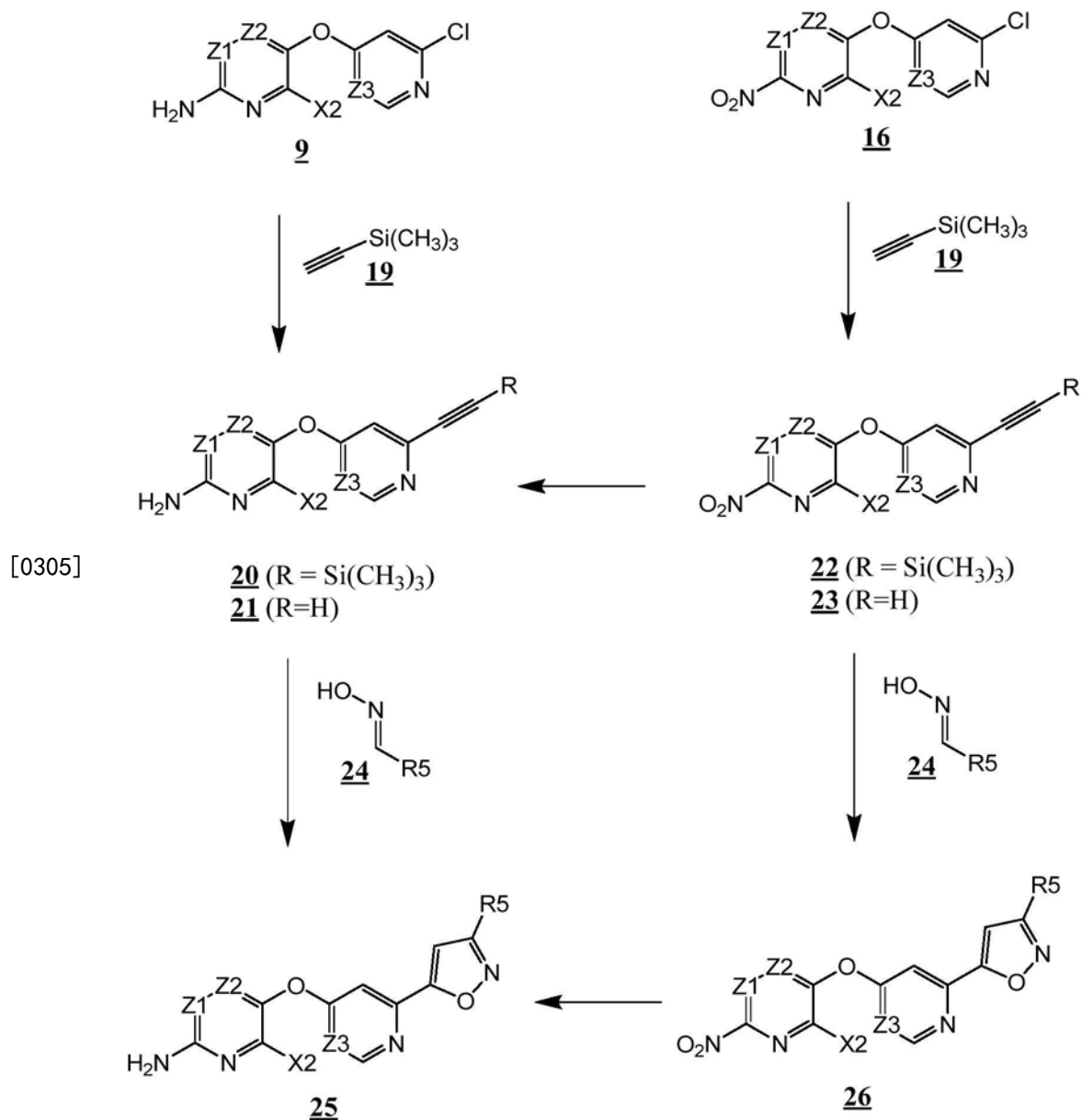
[0301] 一般胺5和9可根据如方案3中所示的本领域技术人员通常已知的方法来合成。在一个实施方案中, 胺9可由12与二氯化物13的反应直接制备。适合的条件包括将12、13和叔丁醇钾合并以及在溶剂例如二甲基乙酰胺中加热, 以及在80-120°C的温度下加热所述混合物。在另一个实施方案中, 胺9可通过在标准条件下还原由硝基化合物16制备, 例如通过在氯化铵存在下用锌粉处理或通过用兰尼镍上氢化。而硝基化合物16由15与化合物14(其中Y为卤化物)的反应制备。实现所述转化的适合条件包括将15和14与碱例如碳酸钾合并, 以及在80-120°C的温度下于溶剂诸如二甲基甲酰胺中加热所述混合物以实现醚形成。在另一个

实施方案中,硝基16通过18与二氯化物13的反应而获得。在一个实施方案中,通过与方案2类似的方案,9至5的进一步转化通过9与试剂M-W (11) 的反应来实现,其中M为三烷基甲锡烷基或硼酸或硼酸酯。用于9至5的转化的条件取决于W-部分的性质,但是一般包括钯催化剂的使用,如在随附实施例中进一步举例说明。在另一个实施方案中,中间体16首先可被转化为中间体17。硝基17的进一步还原提供一般胺5。



[0303] 方案3

[0304] 方案4举例说明了胺25 (一般胺5的变体) 的合成,其中W为异噁唑-5-基。胺9与三甲基甲硅烷基乙炔 (19) 在钯催化剂存在下的反应提供20。三甲基甲硅烷基的去提供21。21至异噁唑25的转化通过与源自肟24、N-氯琥珀酰亚胺和三乙胺的试剂进行[3+2]环加成而实现。或者,胺25可通过26的硝基部分的还原而制备,26通过以硝基-氯化物16开始的反应的类似顺序可得的。



[0306] 方案4

[0307] 使用本文所述的合成程序和方法以及本领域技术人员已知的方法,制备下列化合物:反式-3-氟-3-甲基-N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)环丁烷甲酰胺、3,3-二甲基-N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)环丁烷甲酰胺、N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)-3-(1-(三氟甲基)环丙基)丙酰胺、N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰胺、3,3-二甲基-N-((5-((6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)环丁烷甲酰胺、N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)新戊酰胺、N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)丙酰胺、N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰胺、反式-4-甲基-N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)环己烷甲酰胺、N-((6-甲基-5-((2-

(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)四氢呋喃-3-甲酰胺、N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)-3-(1-(三氟甲基)环丙基)丙酰胺、4,4-二氟-N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)环己烷甲酰胺、3,3-二甲基-N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)环丁烷甲酰胺、3,3-二甲基-N-((6-甲基-5-((2-(3-甲基异噁唑-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)环丁烷甲酰胺、N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)-3-氧代环丁烷甲酰胺、N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)环己烷甲酰胺、N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺、N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)环丁烷甲酰胺、N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)环戊烷甲酰胺、2-甲氧基-N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)乙酰胺、2-甲氧基-N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)乙酰胺、3,3-二氟-N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)环丁烷甲酰胺、N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)异丁酰胺、N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)异丁酰胺、4-甲氧基-N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)丁酰胺、N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)新戊酰胺、1-氰基-N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)环丙烷甲酰胺、1-氰基-N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)环丙烷甲酰胺、2-氰基-2-甲基-N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)丙酰胺、2-氰基-2-甲基-N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)丙酰胺、N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)螺[3.3]庚烷-2-甲酰胺、N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)螺[3.3]庚烷-2-甲酰胺、N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)-1-(三氟甲基)环丙烷甲酰胺、N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)-1-(三氟甲基)环丙烷甲酰胺、3,3,3-三氟-2,2-二甲基-N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)丙酰胺、3,3,3-三氟-2,2-二甲基-N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)丙酰胺、N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)金刚烷-1-甲酰胺、N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)金刚烷-1-甲酰胺、N-((6-甲基-5-((6'-甲基-[2,3'-联吡啶]-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)新戊酰胺、N-((5-((2-(1-(三氟代甲基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)异丁酰胺、N-((6-甲基-5-((2-(1-(三氟代甲基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)异丁酰胺、N-((6-甲基-5-((2-(1-(三氟代甲基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)新戊酰胺、反式-N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲

酰基)-4-(三氟甲基)环己烷甲酰胺、N-((6-甲基-5-((2-(1-(三氟代甲基)-1H-吡啶-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)四氢呋喃-3-甲酰胺、反式-N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)-4-(三氟甲基)环己烷甲酰胺、2-环己基-N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)乙酰胺、4,4,4-三氟-3,3-二甲基-N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)丁酰胺、4,4,4-三氟-3,3-二甲基-N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)丁酰胺、N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰胺、N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰胺、N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)环丙烷甲酰胺、1-甲基-N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)环丙烷甲酰胺、N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)环丙烷甲酰胺、1-甲基-N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)环丙烷甲酰胺、2-甲氧基-2-甲基-N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)丙酰胺、N-((6-甲基-5-((2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)新戊酰胺、3-甲基-N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)氧杂环丁烷-3-甲酰胺、2-甲氧基-2-甲基-N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)丙酰胺、N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)-4-(三氟甲氧基)丁酰胺、N-((5-((2-(1-乙基-1H-吡啶-4-基)吡啶-4-基)氧基)-6-甲基吡啶-2-基)氨基甲酰基)新戊酰胺、N-((5-((2-(1-乙基-1H-吡啶-4-基)吡啶-4-基)氧基)-6-甲基吡啶-2-基)氨基甲酰基)异丁酰胺、2-(双环[2.2.1]庚烷-2-基)-N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)乙酰胺、2,2-二甲基-N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)丁酰胺、N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)双环[2.2.1]庚烷-2-甲酰胺、N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)环戊烷甲酰胺、N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)四氢呋喃-3-甲酰胺、N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)环己烷甲酰胺、N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺、2,2-二甲基-N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)丁酰胺、N-((5-((2-(2-甲基噻唑-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)新戊酰胺、N-((6-甲基-5-((6'-甲基-[2,3'-联吡啶]-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)异丁酰胺、2-甲氧基-2-甲基-N-((5-((6'-甲基-[2,3'-联吡啶]-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)丙酰胺、N-((5-((6'-甲基-[2,3'-联吡啶]-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)新戊酰胺、N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)双环[2.2.2]辛烷-2-甲酰胺、N-((5-((2-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)异丁酰胺、N-((6-甲基-5-((2-(3-甲基异噻唑-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)新戊酰胺、1-甲氧基-N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)环丙烷甲酰胺、1-甲氧基-N-((6-甲基-

5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)环丙烷甲酰胺、N-((6-甲基-5-((2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)异丁酰胺、N-((5-((2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)新戊酰胺、N-((6-乙基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)新戊酰胺、N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨甲酰基)异丁酰胺、N-((6-乙基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺、N-((4-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)新戊酰胺、N-((5-((2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)四氢呋喃-3-甲酰胺、N-((6-甲基-5-((2-(2-甲基噻唑-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)新戊酰胺、1-甲基-N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)环丁烷甲酰胺、N-((4-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)异丁酰胺、N-((5-((6'-甲基-[2,3'-联吡啶]-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)四氢呋喃-3-甲酰胺、N-((5-((2-(噻啶-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)新戊酰胺、2-甲氧基-2-甲基-N-((4-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)丙酰胺、1-甲基-N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)环丁烷甲酰胺、N-((5-((2-(噁唑-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)新戊酰胺、N-((5-((6'-(三氟甲基)-[2,3'-联吡啶]-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)新戊酰胺、N-((5-((2'-(三氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)新戊酰胺、N-((6-甲基-5-((2'-吗啉代-[2,4'-联吡啶]-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)异丁酰胺、2-甲氧基-2-甲基-N-((6-甲基-5-((6'-甲基-[2,3'-联吡啶]-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)丙酰胺、N-((5-((2-(2-甲基噻唑-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)丙酰胺、N-((5-((2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)新戊酰胺、N-((6-甲基-5-((6'-甲基-[2,3'-联吡啶]-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)环戊烷甲酰胺、N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)-1-(三氟甲基)环丁烷甲酰胺、N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)-1-(三氟甲基)环丁烷甲酰胺、N-((5-((6'-甲基-[2,3'-联吡啶]-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺、N-((5-((2-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)新戊酰胺、N-((5-((6'-(甲氨基)-[2,3'-联吡啶]-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)新戊酰胺、N-((5-((6'-氨基-[2,3'-联吡啶]-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)新戊酰胺、N-((5-((6'-氰基-[2,3'-联吡啶]-4-基)氧基)-6-甲基吡啶-2-基)氨甲酰基)新戊酰胺、N-((5-((6'-甲基-[2,3'-联吡啶]-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)丙酰胺、N-((6-甲基-5-((2-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)新戊酰胺、N-((5-((6'-氰基-[2,3'-联吡啶]-4-基)氧基)-6-甲基吡啶-2-基)氨甲酰基)-2-甲氧基-2-甲基丙酰胺、N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)-7-氧杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酰胺、3-甲基-N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)氧杂环丁烷-3-甲酰胺、2-甲氧基-2-甲基-N-((6-甲基-5-((2-(2-甲基噻唑-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)丙酰胺、1-甲基-N-((5-((6'-甲基-[2,3'-联吡啶]-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)环丙烷甲酰胺、N-

(5-((2-(2-甲基噻唑-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)四氢呋喃-3-甲酰胺、N-((4,6-二甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)新戊酰胺、N-((4,6-二甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺、N-((6-甲基-5-((2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)新戊酰胺、2-甲氧基-2-甲基-N-((5-((2-(2-甲基噻唑-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)丙酰胺、2-甲氧基-2-甲基-N-((6-甲基-5-((2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)丙酰胺、1-甲基-N-((5-((2-(2-甲基噻唑-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)环丙烷甲酰胺、1-甲氧基-N-((6-甲基-5-((2-(2-甲基噻唑-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)环丙烷甲酰胺、2-乙氧基-2-甲基-N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)丙酰胺、2-乙氧基-2-甲基-N-((5-((2-(2-甲基噻唑-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)丙酰胺、N-((5-((2-(噻唑-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)新戊酰胺、1-甲氧基-N-((5-((6'-甲基-[2,3'-联吡啶]-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)环丙烷甲酰胺、2-乙氧基-2-甲基-N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)丙酰胺、N-((5-((2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)丙酰胺、N-((6-甲基-5-((2-(2-甲基噻唑-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺、2-甲氧基-2-甲基-N-((5-((2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)丙酰胺、N-((6-甲基-5-((2-(噻唑-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)新戊酰胺、2-甲氧基-2-甲基-N-((5-((2-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)丙酰胺、2-甲氧基-2-甲基-N-((6-甲基-5-((2-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)丙酰胺、N-((6-甲基-5-((2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)异丁酰胺、1-甲基-N-((6-甲基-5-((2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)环丙烷甲酰胺、N-((6-甲基-5-((2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)四氢呋喃-3-甲酰胺、N-((6-甲基-5-((2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)-7-氧杂双环外型-[2.2.1]庚烷-2-甲酰胺、N-((5-((2-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)丙酰胺、N-((5-((2-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)-2-甲氧基-2-甲基丙酰胺、N-((4,6-二甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)-2-甲氧基-2-甲基丙酰胺、N-((6-乙基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)-1-甲氧基环丙烷甲酰胺、N-((6-甲基-5-((2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺、1-甲氧基-N-((5-((2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)环丙烷甲酰胺、1-甲氧基-N-((6-甲基-5-((2-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)环丙烷甲酰胺、1-甲氧基-N-((5-((2-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)环丙烷甲酰胺、2-甲氧基-2-甲基-N-((6-甲基-5-((2-(3-甲基异噻唑-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)丙酰胺、1-甲基-N-((6-甲基-5-((2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)环丁烷甲酰胺、N-((4-甲基-5-((2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)新戊酰

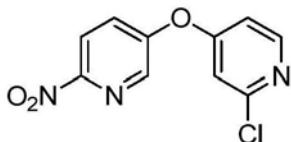
胺、1-甲氧基-N-((5-((2-(2-甲基噻唑-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)环戊烷甲酰胺、1-甲氧基-N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)环戊烷甲酰胺、N-((5-((2-(2-甲基噻唑-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)新戊酰胺、4-甲基-N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺、1-甲氧基-N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)环戊烷甲酰胺、1-甲氧基-N-((5-((2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)环戊烷甲酰胺、1-甲氧基-N-((5-((2-(2-甲基噻唑-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)环丙烷甲酰胺、N-((5-((2-(2-甲基噻唑-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺、4-甲基-N-((5-((2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺、4-甲基-N-((5-((2-(2-甲基噻唑-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺、2-甲氧基-2-甲基-N-((5-((2-(2-甲基噻唑-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)丙酰胺、2-甲氧基-2-甲基-N-((5-((2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)丙酰胺、2-乙氧基-2-甲基-N-((5-((2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)丙酰胺、1-甲氧基-N-((4-甲基-5-((2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)环戊烷甲酰胺、4-甲基-N-((5-((2-(2-甲基噻唑-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺、2-甲氧基-2-甲基-N-((4-甲基-5-((2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)丙酰胺、N-((4,6-二甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-4-甲基四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺、1-甲氧基-N-((6-甲基-5-((2-(3-甲基异噻唑-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)环戊烷甲酰胺、N-((6-乙基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-4-甲基四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺、1-甲氧基-N-((5-((2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)环戊烷甲酰胺、N-((5-((2-(2-异丙基-1H-咪唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)新戊酰胺、N-((5-((2-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-2-甲氧基-2-甲基丙酰胺、N-((5-((2-(1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)-6-甲基吡啶-2-基)氨基)新戊酰胺、N-((5-((2-(1-烯丙基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-2-甲氧基-2-甲基丙酰胺、N-((5-((2-(2-异丙基-1H-咪唑-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-2-甲氧基-2-甲基丙酰胺、N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺、N-((5-((2-(1-乙基-2-异丙基-1H-咪唑-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)新戊酰胺和N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)新戊酰胺。

实施例

[0308] 本公开通过下列实施例进一步举例说明,其不应解释为将本公开的范围或精神限定为本文所述的具体程序。应理解,提供这些实施例以说明某些实施方案,并因此不期望限制本公开的范围。应进一步理解,可以借助于多种其他实施方案、修饰和其等价方式,其可

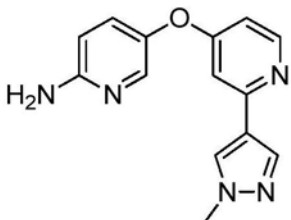
在不偏离本公开的精神和/或所附权利要求的范围下由本领域技术人员想到。

[0309]



[0310] 实施例A1:向5-溴-2-硝基吡啶 (15g, 73.9mmol) 于DMF (300mL) 中的溶液喷射Ar, 用 Cs_2CO_3 (48.2g, 148mmol) 和2-氯-4-羟基吡啶 (10.53g, 81mmol) 处理, 再次喷射Ar并在85℃加热过夜。将混合物冷却至RT, 通过硅胶床过滤, 用EtOAc充分洗涤, 且将滤液用5%LiCl处理, 并搅拌过夜。将各层分离, 水层用另外的EtOAc萃取 (4x) 并将合并的有机物经 Na_2SO_4 干燥, 并浓缩至干。将残余物溶解于EtOAc中, 用5%LiCl处理, 搅拌1h, 将各层分离且水层用EtOAc萃取 (3x)。将合并的有机物经 Na_2SO_4 干燥, 浓缩至干且经由硅胶色谱 (EtOAc/Hex) 纯化。将材料悬浮于MTBE中, 进行声处理且将所得固体经由过滤收集以提供2-氯-4-((6-硝基吡啶-3-基) 氧基) 吡啶 (6.06g, 33%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.62 (d, $J=2.4$, 1H), 8.43–8.39 (m, 2H), 8.06 (dd, $J=8.8, 2.8\text{Hz}$, 1H), 7.36 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.23 (dd, $J=5.6, 2.0\text{Hz}$, 1H); MS (ESI) m/z : 252.0 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

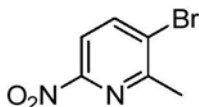
[0311]



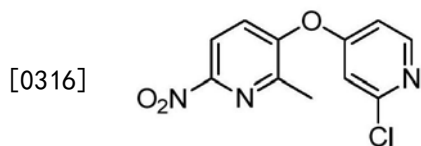
[0312] 实施例A2:向实施例A1 (14.38g, 57.1mmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡啶 (13.08g, 62.9mmol) 和 Cs_2CO_3 (55.9g, 171mmol) 于DMF (150mL) 中的悬浮液喷射Ar, 用四(三苯基膦) 钯 (0) [$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$] (6.60g, 5.71mmol) 处理, 再次喷射Ar且在90℃过加热夜。将混合物冷却至RT, 固体经由滤过硅藻土而去除, 用EtOAc洗涤并将滤液浓缩至近乎干燥。将残余物用EtOAc处理, 用5%LiCl洗涤 (1x) 且将水层用EtOAc反萃取 (4x)。将合并的有机物经 Na_2SO_4 干燥, 浓缩至干且经由硅胶色谱 (MeOH/DCM) 纯化以提供2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-4-((6-硝基吡啶-3-基) 氧基) 吡啶 (12.28g, 72%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.59 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 8.49 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 8.41 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.00 (d, $J=0.7\text{Hz}$, 1H), 7.97 (dd, $J=8.9, 2.8\text{Hz}$, 1H), 7.44 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 6.97 (dd, $J=5.6, 2.4\text{Hz}$, 1H), 3.85 (s, 3H); MS (ESI) m/z : 298.1 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[0313] 将2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-4-((6-硝基吡啶-3-基) 氧基) 吡啶 (11.88g, 40.0mmol) 和 NH_4Cl (22.4g, 419mmol) 于EtOH (200mL) 和水 (200mL) 中的混合物用铁粉 (22.4g, 401mmol) 分批处理, 搅拌0.5h, 用另外的 NH_4Cl (22.4g, 419mmol) 和铁粉 (22.4g, 401mmol) 处理并在室温搅拌3h。将固体经由滤过硅藻土而去除并用EtOAc和DCM洗涤。将滤液用水洗涤, 水层用DCM反萃取 (4x) 并将合并的有机物经 Na_2SO_4 干燥, 浓缩至干且经由硅胶色谱 (MeOH/DCM) 纯化以提供5-((2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基) 吡啶-4-基) 氧基) 吡啶-2-胺 (6.4g, 60%)。MS (ESI) m/z : 268.1 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

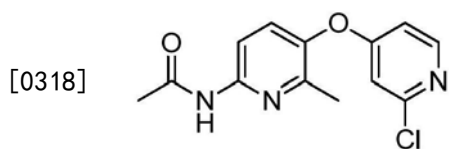
[0314]



[0315] 实施例A3:将0℃的硫酸溶液(125mL)用H₂O₂(30%,63.1mL,2058mmol)逐滴处理,搅拌15min,用6-氨基-3-溴-2-甲基吡啶(35g,187mmol)于硫酸(125mL)中的冷溶液逐滴处理,使其升温至RT且搅拌4h。将混合物倾入冰(1.2kg)上并所得固体经由过滤收集,溶解于DCM中,用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并浓缩至干。将水性滤液和洗涤液合并,用DCM萃取(2x)并将合并的有机物经Na₂SO₄干燥,浓缩至干,经由硅胶色谱(EtOAc/Hex)纯化并与上述分离的固体合并以提供3-溴-2-甲基-6-硝基吡啶(25.59g,63%)。MS (ESI) m/z:218.9 (M+H⁺)。



[0317] 实施例A4:向实施例A3(25.59g,118mmol)、K₂CO₃(48.9g,354mmol)和2-氯-4-羟基吡啶(30.6g,236mmol)于DMF(160mL)中的溶液喷射Ar,在100℃加热过夜,然后冷却至RT。将混合物用水和EtOAc处理,将固体经由滤过硅藻土而去除且用水、EtOAc、然后DCM洗涤。水性滤液用EtOAc萃取(2x)且将有机萃取液与有机滤液合并,用水、然后用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并浓缩至干。将残余物用MTBE处理,进行声处理且所得固体经由过滤收集以提供3-((2-氯吡啶-4-基)氧基)-2-甲基-6-硝基吡啶(17.16g,55%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ8.38(d,J=5.7Hz,1H),8.25(d,J=8.7Hz,1H),7.95(d,J=8.7Hz,1H),7.29(d,J=2.3Hz,1H),7.16(dd,J=5.7,2.3Hz,1H),2.46(s,3H);MS (ESI) m/z:266.0 (M+H⁺)。

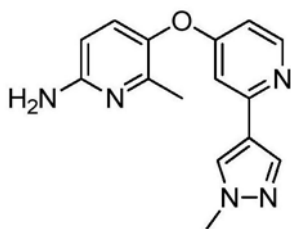


[0319] 实施例A5:将3-羟基-2-甲基吡啶(20.0g,183mmol)和Na₂CO₃(38.8g,367mmol)于H₂O(320mL)和MeOH(200mL)中的溶液用I₂(46.5g,183mmol)处理且在室温搅拌1h。将混合物用HCl(2M)酸化,用EtOAc萃取(2x)且将合并的有机物用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并浓缩至干。将材料悬浮于1:1EtOAc/Hex中,进行声处理且固体经由过滤收集,干燥。将滤液浓缩至干,用DCM处理,固体经由过滤收集且与第一固体合并以提供6-碘-2-甲基吡啶-3-醇(20.5g,48%)。MS (ESI) m/z:236.0 (M+H⁺)。

[0320] 将6-碘-2-甲基吡啶-3-醇(6.8g,28.9mmol)、2,4-二氯吡啶(8.56g,57.9mmol)和K₂CO₃(4.00g,28.9mmol)于DMA(50mL)中的混合物在氩下在110℃加热16h。将混合物冷却至RT,用H₂O处理,用EtOAc萃取(2x)且将合并的有机物用H₂O、然后用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩至干且经由硅胶色谱(EtOAc/Hex)纯化以提供呈白色固体的3-((2-氯吡啶-4-基)氧基)-6-碘-2-甲基吡啶(7.35g,73%)。MS (ESI) m/z:346.9 (M+H⁺)。

[0321] 向3-((2-氯吡啶-4-基)氧基)-6-碘-2-甲基吡啶(8.5g,24.53mmol)于二噁烷(100mL)中的溶液喷射氩,用乙酰胺(5.07g,86mmol)、Cs₂CO₃(11.99g,36.8mmol)、X-Phos(0.585g,1.226mmol)和Pd₂(dba)₃(1.123g,1.226mmol)处理且在83℃加热16h。将混合物冷却至RT,用EtOAc处理,固体经由滤过硅藻土而去除,用EtOAc充分冲洗,且将滤液用H₂O、然后用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩至干且经由硅胶色谱(EtOAc/Hex)纯化以提供呈灰白色固体的N-(5-((2-氯吡啶-4-基)氧基)-6-甲基吡啶-2-基)乙酰胺(3.8g,56%)。MS (ESI) m/z:278.0 (M+H⁺)。

[0322]

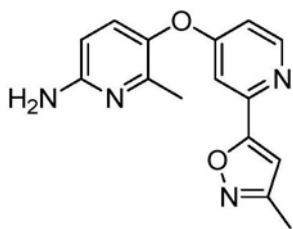


[0323] 实施例A6:方法1:向实施例A5 (3.83g, 13.79mmol) 于二噁烷 (50mL) 中的溶液喷射氩, 用 K_2CO_3 (3.81g, 27.6mmol) 于 H_2O (10mL) 中的溶液、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑 (3.44g, 16.55mmol) 和 $Pd(PPh_3)_4$ (0.637g, 0.552mmol) 处理且在 $80^\circ C$ 加热16h。将混合物冷却至RT, 用 H_2O 处理, 用EtOAc萃取 (2x) 且将合并的有机物用 H_2O 、然后用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 并浓缩至干。将材料悬浮于3:2EtOAc/Hex中, 进行声处理且所得固体经由过滤收集并干燥。将滤液浓缩至干, 经由硅胶色谱 (MeOH/DCM) 纯化且与所分离的固体合并以提供呈白色固体的N-(6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)乙酰胺 (3.88g, 87%)。 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$): δ 10.60 (s, 1H), 8.34 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.01 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.57 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.58 (dd, $J=5.7, 2.4$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.08 (s, 3H); MS (ESI) m/z : 324.1 ($M+H^+$)。

[0324] 将N-(6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)乙酰胺 (3.88g, 12.00mmol) 于THF (30mL) 中的溶液用2M HCl (30mL, 60mmol) 处理, 在 $65^\circ C$ 加热6h, 冷却至RT, 并浓缩至干。将混合物用 H_2O 处理, 用固体 $NaHCO_3$ 中和, 用EtOAc萃取 (2x) 且将合并的有机物用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 并浓缩至干。将材料悬浮于3:2EtOAc/Hex中, 进行声处理且所得固体经由过滤收集并干燥以提供呈白色固体的6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-胺 (3.1g, 92%)。MS (ESI) m/z : 282.1 ($M+H^+$)。

[0325] 方法2:向实施例A8 (4.42g, 18.76mmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑 (5.07g, 24.38mmol) 和 K_2CO_3 于二噁烷 (60mL) 和水 (15mL) 中的混合物喷射Ar, 用 $Pd(PPh_3)_4$ (1.084g, 0.938mmol) 处理, 再次喷射Ar并在 $90^\circ C$ 加热6h。将反应冷却至RT, 用饱和盐水处理, 并用EtOAc萃取 (3x)。将有机物经 Na_2SO_4 干燥, 并浓缩至干。将残余物用EtOAc (30mL) 处理且短暂进行声处理。将固体通过过滤收集, 用EtOAc洗涤 (10mL) 且在真空下干燥以获得适合的NMR纯度的产物 (4.15g, 79%产率)。将该材料 (4.15g, 14.75mmol) 溶解于THF (300mL) 和MeOH (15mL) 中并用硫醇改性的硅胶 (1.2mmol硫醇/g, 4.92g, 5.90mmol) 处理。将混合物在室温搅拌4h, 通过硅藻土垫过滤并用EtOAc (300mL) 和THF (400mL) 洗涤。将滤液浓缩至干。将残余物用EtOAc (30mL) 处理并将固体通过过滤收集, 用EtOAc洗涤且在 $80^\circ C$ 在真空下干燥以获得5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-胺 (3.6g, 87%产率)。 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$): δ 8.30 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.93 (d, $J=0.7$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.49 (dd, $J=5.7, 2.4$ Hz, 1H), 6.34 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 5.93 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.06 (s, 3H); MS (ESI) m/z : 282.1 ($M+H^+$)。

[0326]

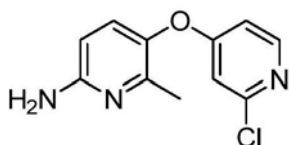


[0327] 实施例A7: 向实施例A5 (0.35g, 1.260mmol) 于DMF (5mL) 中的溶液喷射氩, 用TEA (1mL) 三甲基甲硅烷基乙炔 (0.531mL, 3.78mmol)、碘化亚铜(I) (0.024g, 0.126mmol) 和二氯双(三苯基膦) 钯(II) [Pd(PPh₃)₂Cl₂] (0.088g, 0.126mmol) 处理并于75°C在氩下加热16h。将混合物冷却至RT, 用EtOAc处理, 固体经由滤过硅藻土而去除, 用EtOAc和H₂O充分冲洗并将滤液各层分离。将水层用EtOAc萃取(1x) 且将合并的有机物用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并浓缩至干。将所得材料溶解于MeOH (20mL) 中, 用K₂CO₃ (300mg) 处理并在室温搅拌1h。将混合物浓缩至干, 用EtOAc处理, 进行声处理, 固体经由滤过硅藻土而去除, 用EtOAc充分冲洗并将滤液浓缩至干且经由硅胶色谱(EtOAc/Hex) 纯化以提供呈浅红色固体的N-(5-((2-乙炔基吡啶-4-基) 氧基)-6-甲基吡啶-2-基) 乙酰胺(102mg, 30%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 10.62 (s, 1H); 8.40 (d, J=5.8Hz, 1H); 8.01 (d, J=8.8Hz, 1H); 7.60 (d, J=6.0Hz, 1H); 7.04 (d, J=2.5Hz, 1H); 6.89 (dd, J=5.8, 2.6Hz, 1H); 4.34 (s, 1H); 2.22 (s, 3H); 2.07 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 268.1 (M+H⁺)。

[0328] 将N-氯琥珀酰亚胺 (0.153g, 1.145mmol) 于DMF (1mL) 中的溶液用乙醛肟 (0.068g, 1.145mmol) 处理, 在室温搅拌30min, 然后加入至N-(5-((2-乙炔基吡啶-4-基) 氧基)-6-甲基吡啶-2-基) 乙酰胺 (0.102g, 0.382mmol) 和TEA (0.5mL) 于DMF (1mL) 中的溶液并在60°C加热1h。将混合物冷却至RT, 用H₂O处理, 用EtOAc萃取(2x) 且将合并的有机物用H₂O、然后用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 浓缩至干且经由硅胶色谱(MeOH/DCM) 纯化以提供呈白色固体的N-(6-甲基-5-((2-(3-甲基异噁唑-5-基) 吡啶-4-基) 氧基) 吡啶-2-基) 乙酰胺(110mg, 89%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 10.64 (s, 1H), 8.55 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.03 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.64 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.35 (d, J=2.5Hz, 1H), 6.96 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.08 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 325.1 (M+H⁺)。

[0329] 将N-(6-甲基-5-((2-(3-甲基异噁唑-5-基) 吡啶-4-基) 氧基) 吡啶-2-基) 乙酰胺 (0.11g, 0.339mmol) 和2M HCl (1.696mL, 3.39mmol) 于THF (3mL) 中的混合物在60°C加热4h。将混合物冷却至RT, 用EtOAc和H₂O处理, 用NaHCO₃中和, 将各层分离且水层用EtOAc萃取(1x)。将合并的有机物用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩至干以提供呈白色固体的6-甲基-5-((2-(3-甲基异噁唑-5-基) 吡啶-4-基) 氧基) 吡啶-2-胺(90mg, 94%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 8.51 (d, J=5.7Hz, 1H); 7.26 (d, J=2.5Hz, 1H); 7.22 (d, J=8.7Hz, 1H); 6.95 (s, 1H); 6.89 (dd, J=5.7, 2.5Hz, 1H); 6.36 (d, J=8.7Hz, 1H); 6.00 (s, 2H); 2.28 (s, 3H); 2.06 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 283.1 (M+H⁺)。

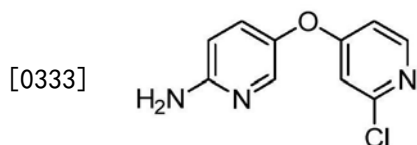
[0330]



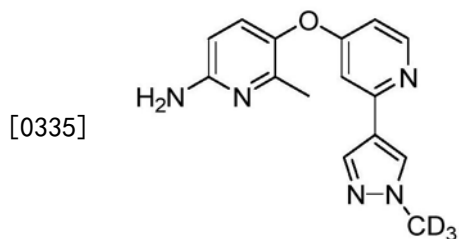
[0331] 实施例A8: 方法1: 将实施例A4 (1g, 3.76mmol) 于EtOH (37.6mL) 中的溶液用氯化锡

(II) 二水合物 (4.25g, 18.82mmol) 处理并在 80℃ 搅拌 30h。将混合物冷却至 RT, 用饱和 NaHCO_3 (5mL) 缓慢处理, 搅拌数分钟并通过硅藻土过滤。将滤液经 Na_2SO_4 干燥并浓缩至干以提供呈橙色固体的粗制 5-((2-氯吡啶-4-基)氧基)-6-甲基吡啶-2-胺 (645mg, 73%), 其不经进一步纯化即可使用。MS (ESI) m/z : 236.1 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[0332] 方法2: 将实施例A4 (5.0g, 18.82mmol) 和氯化铵 (30.2g, 565mmol) 悬浮于 MeOH:THF (1:1, 100mL) 的混合物中。将锌粉 (12.31g, 188mmol) 在 10min 内分批加入, 然后将混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物用 EtOAc (500mL) 稀释并过滤。将滤液真空浓缩且将残余物通过硅胶色谱纯化以获得 5-((2-氯吡啶-4-基)氧基)-6-甲基吡啶-2-胺 (3.72g, 84%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.24 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 7.20 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 6.89 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 6.85 (dd, $J=5.8, 2.3\text{Hz}$, 1H), 6.35 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 6.02 (s, 2H), 2.05 (s, 3H); MS (ESI) m/z : 236.1 ($\text{M}+\text{H}^+$)。



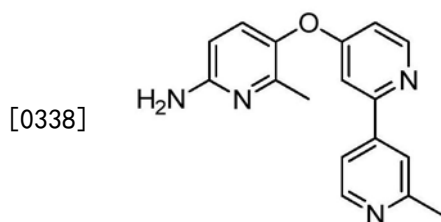
[0334] 实施例A9: 将实施例A1 (20.00g, 79mmol) 于 MeOH (40mL) 中的溶液在兰尼镍 (2.00g, 34.1mmol) 存在下在 40psi 氢化 3h。经由过滤去除催化剂, 用 MeOH 冲洗并将滤液浓缩至干以提供呈褐色固体的 5-((2-氯吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-胺 (18.52g, 105%)。MS (ESI) m/z : 222.0 ($\text{M}+\text{H}^+$)。



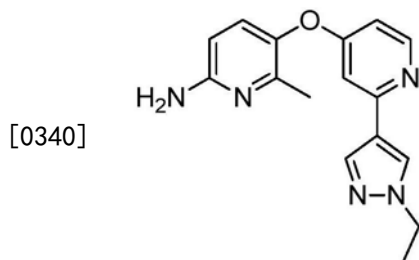
[0336] 实施例A10: 将实施例A4 (0.744g, 2.80mmol)、实施例C3 (0.65g, 3.08mmol) 和 Cs_2CO_3 (2.74g, 8.40mmol) 于 DMF (7.45mL) 中的悬浮液在进行声处理下喷射 Ar 达 0.5h, 用 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.323g, 0.280mmol) 处理, 再次喷射 Ar 并在 90℃ 加热过夜。将混合物冷却至 RT, 用 EtOAc 稀释, 通过硅藻土过滤并将滤液浓缩至干且经由硅胶色谱 (MeOH/DCM) 纯化以提供呈褐色固体的 2-甲基-6-硝基-3-((2-(1-(三氘代甲基)-1H-吡啶-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶 (880mg, 100%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.47 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 8.28 (d, $J=0.7\text{Hz}$, 1H), 8.24 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 8.00 (d, $J=0.7\text{Hz}$, 1H), 7.84 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.37 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 6.90 (dd, $J=5.6, 2.4\text{Hz}$, 1H), 2.50 (s, 3H); MS (ESI) m/z : 315.1 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[0337] 将 2-甲基-6-硝基-3-((2-(1-(三氘代甲基)-1H-吡啶-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶和 NH_4Cl (4.27g, 80mmol) 于 MeOH (21mL) 和 THF (21mL) 中的混合物用锌粉 (2.134g, 32.6mmol) 分批处理且在室温搅拌 0.5h。将混合物用 EtOAc 处理, 固体经由滤过硅藻土而去除, 用 EtOAc 充分冲洗并将滤液浓缩至干。将残余物溶解于热 EtOAc 中, 使其冷却至 RT 且所得固体经由过滤收集以提供呈粉红色固体的 6-甲基-5-((2-(1-(三氘代甲基)-1H-吡啶-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-胺 (1.25g, 86%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.77 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 8.54 (d, $J=0.7\text{Hz}$, 1H), 8.36 (d, $J=0.7\text{Hz}$, 1H), 7.62 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.51 (m,

1H), 6.98 (dd, $J=5.7, 2.4\text{Hz}$, 1H), 6.92 (dd, $J=8.6, 0.7\text{Hz}$, 1H), 3.26 (s, 1H), 3.22 (s, 1H), 2.57 (s, 3H); MS (ESI) m/z : 285.1 ($M+H^+$)。

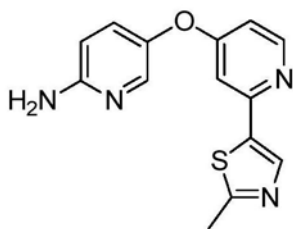


[0339] 实施例A11:将实施例A8 (905mg, 3.84mmol)、2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶 (1.010g, 4.61mmol)、碳酸钾 (1.592g, 11.52mmol) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (222mg, 0.192mmol) 于二噁烷 (16mL) 和水 (4mL) 中的混合物用Ar脱气,密封并升温至85℃过夜。将混合物冷却至RT,用EtOAc (40mL) 和水 (50mL) 稀释,并通过硅藻土过滤。将有机相分离并用盐水洗涤 (50mL)。将有机相用甲醇 (5mL) 稀释,经疏醇改性的硅胶 (4g, 1.4mmol疏醇/g, 5.6mmol) 处理,并轻轻地搅拌3h。将混合物过滤器,用3%MeOH/EtOAc (2x 10mL) 洗涤硅胶塞。将滤液在减压下蒸发且将残余物通过硅胶色谱纯化 (0-10%MeOH/EtOAc) 以得到呈棕褐色固体的6-甲基-5-((2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-4-基)氧基)吡啶-2-胺 (806mg, 71%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.07 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 8.48 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 8.25 (dd, $J=8.1, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.50 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.33 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.21 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 6.67 (dd, $J=5.7, 2.4\text{Hz}$, 1H), 6.35 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 5.96 (s, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.08 (s, 3H)。MS (ESI) m/z : 293.2 ($M+H^+$)。



[0341] 实施例A12:将实施例A8 (0.28g, 1.188mmol) 于二噁烷 (6mL) 中的溶液用1-乙基吡唑-4-硼酸 (0.333g, 2.376mmol)、 K_2CO_3 (0.328g, 2.376mmol) 于水 (1.5mL) 中的溶液和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.137g, 0.119mmol) 处理,并在90℃加热过夜。添加另外的1-乙基吡唑-4-硼酸 (0.333g, 2.376mmol)、 K_2CO_3 (0.328g, 2.376mmol) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.137g, 0.119mmol) 并且将混合物在100℃搅拌4h。将混合物冷却至RT,用饱和 NaHCO_3 溶液处理,用EtOAc萃取 (3x) 且将合并的有机物用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,浓缩至干且经由硅胶色谱 (MeOH/DCM) 纯化以提供5-((2-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)-6-甲基吡啶-2-胺 (272mg, 77%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.30 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.94 (d, $J=0.7\text{Hz}$, 1H), 7.17 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.11 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 6.49 (dd, $J=5.7, 2.4\text{Hz}$, 1H), 6.34 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 5.93 (s, 2H), 4.13 (q, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.37 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H); MS (ESI) m/z : 295.9 ($M+H^+$)。

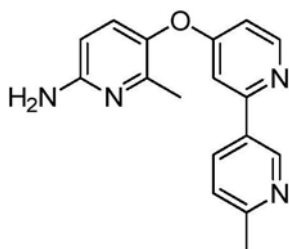
[0342]



[0343] 实施例A13:向Pd(PPh₃)₄ (0.092g, 0.079mmol)、K₂CO₃ (0.659g, 4.77mmol)、2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)噻唑 (0.429g, 1.908mmol) 和实施例A1 (0.4g, 1.590mmol) 于二噁烷 (6mL) 和水 (1.5mL) 中的悬浮液喷射Ar并在90℃加热过夜。将混合物冷却至RT,用盐水处理,用EtOAc萃取 (3x) 并将合并的有机物经Na₂SO₄干燥,浓缩至干且经由硅胶色谱 (EtOAc/Hex) 纯化以提供2-甲基-5-(4-((6-硝基吡啶-3-基)氧基)吡啶-2-基)噻唑 (191mg, 38%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ8.61 (d, J=2.8Hz, 1H), 8.52 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.42 (d, J=8.9Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.02 (dd, J=8.9, 2.8Hz, 1H), 7.79 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.10 (dd, J=5.7, 2.4Hz, 1H), 2.65 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 315.1 (M+H⁺)。

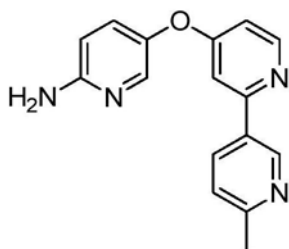
[0344] 将2-甲基-5-(4-((6-硝基吡啶-3-基)氧基)吡啶-2-基)噻唑 (0.191g, 0.608mmol) 于THF (3mL) 和MeOH (3mL) 中的0℃溶液用NH₄Cl (1.3g, 24.31mmol) 处理,之后缓慢添加锌粉 (0.397g, 6.08mmol), 将混合物升温至RT且搅拌2h。将混合物用THF处理,固体经由滤过硅藻土而去除,用THF充分洗涤,将滤液用EtOAc处理,用1:1盐水/饱和NaHCO₃洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩至干以提供5-((2-(2-甲基噻唑-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-胺 (164mg, 95%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ8.34 (d, J=5.8Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.82 (d, J=2.9Hz, 1H), 7.50 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.29 (dd, J=8.9, 3.0Hz, 1H), 6.67 (dd, J=5.8, 2.4Hz, 1H), 6.51 (d, J=8.9Hz, 1H), 6.03 (s, 2H), 2.64 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 285.1 (M+H⁺)。

[0345]



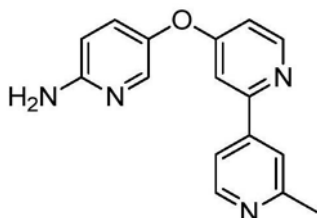
[0346] 实施例A14:将实施例A8 (0.237g, 1.004mmol) 于二噁烷 (4mL) 中的脱气溶液用K₂CO₃ (0.278g, 2.008mmol) 于水 (1mL) 中的溶液、实施例C2 (0.286g, 1.305mmol) 和Pd(PPh₃)₄ (0.116g, 0.100mmol) 处理,并在80℃加热过夜。将混合物冷却至RT,用EtOAc处理,将固体经由滤过硅藻土而去除并将滤液浓缩至干且经由硅胶色谱 (MeOH/DCM) 纯化以提供6-甲基-5-((6'-甲基-[2,3'-联吡啶]-4-基)氧基)吡啶-2-胺 (300mg, 102%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ9.07 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.48 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.24 (dd, J=8.1, 2.4Hz, 1H), 7.50 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.33 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.20 (d, J=8.7Hz, 1H), 6.66 (dd, J=5.7, 2.4Hz, 1H), 6.35 (d, J=8.7Hz, 1H), 5.96 (s, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.08 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 412.2 (M+H⁺)。

[0347]



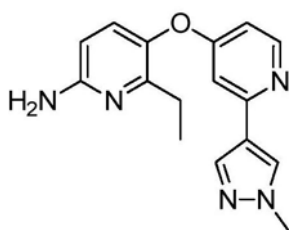
[0348] 实施例A15:将实施例A9 (0.335g, 1.510mmol) 于二噁烷 (6mL) 中的脱气溶液用 K_2CO_3 (0.417g, 3.02mmol) 于水 (1.5mL) 中的溶液、实施例C2 (0.430g, 1.963mmol) 和 $Pd(PPh_3)_4$ (0.174g, 0.151mmol) 处理并在80℃加热过夜。将混合物冷却至RT, 用EtOAc处理, 将固体经由滤过硅藻土而去除并将滤液浓缩至干且经由硅胶色谱 (MeOH/DCM) 纯化以提供5-((6'-甲基-[2,3'-联吡啶]-4-基) 氧基) 吡啶-2-胺 (420mg, 100%)。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 9.07 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.49 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 8.24 (dd, $J=8.1, 2.4$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.34-7.29 (m, 2H), 6.75 (dd, $J=5.7, 2.4$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 6.03 (s, 2H), 2.50 (s, 3H); MS (ESI) m/z : 279.1 ($M+H^+$)。

[0349]



[0350] 实施例A16:向实施例A9 (0.440g, 1.985mmol) 于二噁烷 (8mL) 中的溶液喷射Ar, 用 K_2CO_3 (0.549g, 3.97mmol) 于水 (2mL) 中的溶液和2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 吡啶 (0.565g, 2.58mmol) 处理, 再次喷射Ar, 用 $Pd(PPh_3)_4$ (0.229g, 0.199mmol) 处理并在80℃加热过夜。将混合物冷却至RT, 用EtOAc稀释, 将固体经由滤过硅藻土而去除并将滤液浓缩至干且经由硅胶色谱 (MeOH/DCM) 纯化以提供呈浅褐色固体的5-((2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-4-基) 氧基) 吡啶-2-胺 (490mg, 89%)。MS (ESI) m/z : 279.2 ($M+H^+$)。

[0351]



[0352] 实施例A17:将2-氨基-6-乙基吡啶 (3.00g, 24.56mmol) 于 $CHCl_3$ (25mL) 中的0℃溶液用NBS (4.37g, 24.56mmol) 分批处理30分钟, 搅拌45分钟, 然后浓缩至干。将残余物用EtOAc处理, 固体经由过滤去除并将滤液浓缩至干且经由硅胶色谱 (EtOAc/Hex) 纯化以提供呈白色固体的5-溴-6-乙基吡啶-2-胺 (3.83g, 78%)。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 7.42 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 6.20 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.03 (s, 2H), 2.60 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.10 (t, $J=7.5$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z : 203.0 ($M+H^+$)。

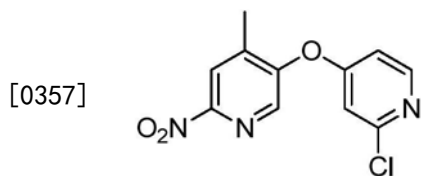
[0353] 将 H_2SO_4 (11mL, 10.83mmol) 的0℃溶液在开口的烧瓶中缓慢地用30%过氧化氢 (5.5mL, 9.42mmol) 处理, 搅拌5分钟, 用5-溴-6-乙基吡啶-2-胺 (3.83g, 19.05mmol) 于 H_2SO_4

(11mL) 中的溶液逐滴处理并当冷却浴失效时搅拌过夜。将溶液倾入冰水中, 用DCM处理, 于冰浴中冷却并用50%NaOH缓慢处理直至pH~9。将各层分离, 水层用DCM (1x) 萃取且将合并的有机物用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 浓缩至干且经由硅胶色谱 (EtOAc/Hex) 纯化以提供呈黄色油状的3-溴-2-乙基-6-硝基吡啶 (2.31g, 52%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ8.43 (d, J=8.5Hz, 1H), 8.04-8.03 (m, 1H), 2.96 (q, J=7.5Hz, 2H), 1.24 (t, J=7.5Hz, 3H); MS (ESI) m/z: 233.0 (M+H⁺)。

[0354] 向3-溴-2-乙基-6-硝基吡啶 (2.31g, 10.0mmol)、2-氯吡啶-4-醇 (2.59g, 20.0mmol) 和K₂CO₃ (4.15g, 30.0mmol) 于DMA (20mL) 中的混合物喷射Ar并在105℃加热过夜。将混合物冷却至RT, 用EtOAc处理, 用10%K₂CO₃ (1x)、5%LiCl (1x) 和盐水 (1x) 连续洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 浓缩至干且经由硅胶色谱 (EtOAc/Hex) 纯化以提供3-((2-氯吡啶-4-基) 氧基)-2-乙基-6-硝基吡啶 (892mg, 25%)。MS (ESI) m/z: 280.1 (M+H⁺)。

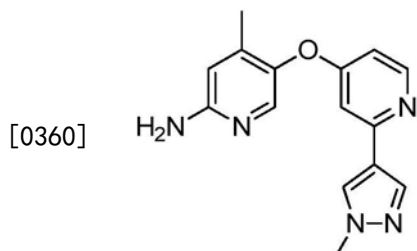
[0355] 向1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡啶 (863mg, 4.15mmol)、3-((2-氯吡啶-4-基) 氧基)-2-乙基-6-硝基吡啶 (892mg, 3.19mmol)、K₂CO₃ (1.322mg, 9.57mmol) 和Pd(PPh₃)₄ (184mg, 0.159mmol) 于二噁烷 (6mL) 和水 (1.5mL) 中的混合物喷射Ar, 在80℃加热24h, 然后冷却至RT且搅拌24h。将混合物用EtOAc处理, 用饱和NaHCO₃ (1x)、然后盐水 (1x) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩至干以提供呈粘稠油状的2-乙基-3-((2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基) 吡啶-4-基) 氧基)-6-硝基吡啶 (假定为100%产率)。材料不需纯化即可进行下一步骤。MS (ESI) m/z: 326.1 (M+H⁺)。

[0356] 将粗2-乙基-3-((2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基) 吡啶-4-基) 氧基)-6-硝基吡啶 (1.038g, 3.19mmol) 于MeOH (12mL) 和THF (12mL) 中的混合物用NH₄Cl (6.83g, 128mmol) 处理, 冷却至0℃, 用锌粉 (2.08g, 31.9mmol) 分批处理并当冷却浴失效时搅拌过夜。将混合物用EtOAc处理, 固体经由滤过硅藻土而去除, 用温EtOAc充分洗涤并将滤液浓缩至干。将残余物用EtOAc处理, 加热至近乎回流, 过滤以去除固体并将滤液浓缩至干。将收集固体再次用EtOAc处理, 加热至回流并热过滤以提供白色固体。将浓缩滤液经由硅胶色谱 (MeOH/EtOAc) 纯化并与以上分离的固体合并以提供呈灰白色固体的6-乙基-5-((2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基) 吡啶-4-基) 氧基) 吡啶-2-胺 (483mg, 51%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ8.30 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.18-7.16 (m, 1H), 7.12 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.50-6.49 (m, 1H), 6.36-6.34 (m, 1H), 5.95-5.93 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.40-2.38 (m, 2H), 1.04 (t, J=7.5Hz, 3H); MS (ESI) m/z: 296.2 (M+H⁺)。



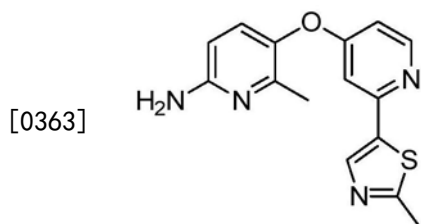
[0358] 实施例A18: 将硫酸 (20mL) 冷却至0-5℃, 用H₂O₂ (13.4mL, 131mmol) 处理, 搅拌10分钟, 在0℃用2-氨基-5-氟-4-甲基吡啶 (2.75g, 21.8mmol) 于硫酸 (10mL) 中的溶液处理, 搅拌15分钟, 然后升温至RT且搅拌1h。将混合物倾入冰上, 用10%硫代硫酸钠 (50mL)、然后固体Na₂CO₃处理直至固体沉淀并且用EtOAc萃取 (2x 100mL)。将合并的有机物用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩至干以提供呈橙色固体的5-氟-4-甲基-2-硝基吡啶 (2.75g, 81%)。MS (ESI) m/z: 157.1 (M+H⁺)。

[0359] 将5-氟-4-甲基-2-硝基吡啶(2.75g, 17.6mmol)、4-羟基-2-氯吡啶(3.42g, 26.4mmol)和 K_2CO_3 (2.44g, 17.6mmol)于DMF(40mL)中的混合物在80℃加热16h。将混合物冷却至RT,用水(400mL)稀释且用EtOAc萃取(3x 100mL)。将合并的有机物用水(100mL)和10% LiCl水溶液(80mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,浓缩至干且经由硅胶色谱(EtOAc/Hex)纯化以提供呈灰白色固体的5-((2-氯吡啶-4-基)氧基)-4-甲基-2-硝基吡啶(3.0g, 64%)。MS (ESI) m/z : 266.0 ($M+H^+$)。



[0361] 实施例A19:向实施例A18(0.85g, 3.20mmol)和1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡啶(0.865g, 4.16mmol)于二噁烷(20mL)中的溶液喷射Ar,用 K_2CO_3 (0.663g, 4.80mmol)于水(5mL)中的溶液、 $Pd(PPh_3)_4$ (0.185g, 0.160mmol)处理并在80℃加热4h。将混合物冷却至RT,用水处理,用EtOAc萃取(2x)且将合并的有机物用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,浓缩至干且经由硅胶色谱(MeOH/DCM)纯化以提供呈浅褐色无定形固体的4-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-4-基)氧基)-2-硝基吡啶(830mg, 83%)。MS (ESI) m/z : 312.1 ($M+H^+$)。

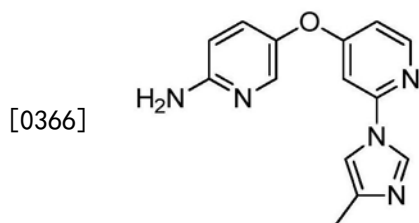
[0362] 将4-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-4-基)氧基)-2-硝基吡啶(0.83g, 2.67mmol)于EtOAc(20mL)中的溶液用钨/碳(50%湿, 0.284g, 0.267mmol)处理且氢化(1atm)过夜。将固体经由滤过硅藻土而去除,用EtOAc充分冲洗且将滤液浓缩至干以提供呈白色无定形固体的粗制4-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-胺(750mg, 100%),其不经进一步纯化即可进行下一步骤。 1H NMR(400MHz, $DMSO-d_6$): δ 8.30(d, $J=5.7$ Hz, 1H), 8.23(s, 1H), 7.93(d, $J=0.7$ Hz, 1H), 7.69(s, 1H), 7.12(d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.51(dd, $J=5.7, 2.4$ Hz, 1H), 6.39(s, 1H), 5.91(s, 2H), 3.84(s, 3H), 1.95(s, 3H); MS (ESI) m/z : 282.1 ($M+H^+$)。



[0364] 实施例A20:向 $Pd(PPh_3)_4$ (0.033g, 0.028mmol)、 K_2CO_3 (0.468g, 3.39mmol)、2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)噻唑(0.508g, 2.259mmol)和实施例A4(0.15g, 0.565mmol)于二噁烷(6mL)和水(1.5mL)中的悬浮液喷射Ar并在90℃加热过夜。将混合物冷却至RT,用盐水处理,用EtOAc萃取(3x)并将合并的有机物经 Na_2SO_4 干燥,浓缩至干且经由硅胶色谱(EtOAc/Hex)纯化以提供2-甲基-5-(4-((2-甲基-6-硝基吡啶-3-基)氧基)吡啶-2-基)噻唑(74mg, 51%)。 1H NMR(400MHz, $DMSO-d_6$): δ 8.51(d, $J=5.7$ Hz, 1H), 8.35(s, 1H), 8.25(d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.89(d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.73(d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.03(dd, $J=$

5.7, 2.4Hz, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.51 (s, 3H); MS (ESI) m/z : 329.1 ($M+H^+$)。

[0365] 向2-甲基-5-(4-((2-甲基-6-硝基吡啶-3-基)氧基)吡啶-2-基)噻唑(0.094g, 0.286mmol)于MeOH(30mL)中的溶液喷射Ar,用10%Pd/C(50%湿,0.305g,0.286mmol)处理且氢化(1atm)过夜。将固体经由滤过硅藻土而去除,用MeOH充分洗涤且将滤液浓缩至干以提供6-甲基-5-((2-(2-甲基噻唑-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-胺(60mg,70%)。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 8.34 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.49 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.58 (dd, $J=5.8, 2.4$ Hz, 1H), 6.34 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 5.96 (s, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.07 (s, 3H); MS (ESI) m/z : 299.1 ($M+H^+$)。

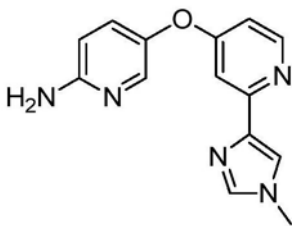


[0367] 实施例A21:向甲苯(60mL)和二噁烷(12mL)的混合物喷射Ar,用 $Pd_2(dba)_3$ (0.255g, 0.278mmol)和 $Me_4tBuXPhos$ [二叔丁基(2',4',6'-三异丙基-3,4,5,6-四甲基-[1,1'-联苯基]-2-基)膦](0.267g,0.556mmol)处理且在120℃加热15min,部分冷却,用实施例A1(3.5g,13.91mmol)、 K_3PO_4 (5.91g,27.8mmol)和4-甲基咪唑(3.43g,41.7mmol)处理且在120℃加热过夜。将混合物冷却至RT,用盐水处理且用EtOAc萃取(2x)。将合并的有机物用盐水洗涤(2x),经 $MgSO_4$ 干燥,浓缩至干且经由硅胶色谱(EtOAc/Hex)纯化以提供2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-4-((6-硝基吡啶-3-基)氧基)吡啶(1.3g,31%)。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 8.64-8.63 (m, 1H), 8.44-8.43 (m, 2H), 8.41 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 8.06 (dd, $J=8.9, 2.8$ Hz, 1H), 7.65 (t, $J=1.3$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.12 (dd, $J=5.7, 2.2$ Hz, 1H), 2.13 (d, $J=1.0$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z : 298.1 ($M+H^+$)。

[0368] 方法A:将2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-4-((6-硝基吡啶-3-基)氧基)吡啶(1.3g, 4.37mmol)于MeOH(20mL)/THF(20mL)中的溶液用 NH_4Cl (7.02g,131mmol)和锌粉(2.86g, 43.7mmol)相继处理且在室温搅拌2h。将混合物用THF稀释,固体经由滤过硅藻土而去除,用THF洗涤并将滤液浓缩至干。将材料用THF处理,固体经由过滤去除并将滤液浓缩至干,用DCM处理且进行声处理。所得固体经由过滤收集,并干燥以提供5-((2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-胺(800mg,68%)。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 8.39 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.31-7.30 (m, 2H), 6.70 (dd, $J=5.8, 2.2$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 6.05 (s, 2H), 2.14 (d, $J=1.0$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z : 268.2 ($M+H^+$)。

[0369] 方法B:将2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-4-((6-硝基吡啶-3-基)氧基)吡啶(0.73g, 2.46mmol)于MeOH(10mL)/THF(10mL)中的溶液用10%Pd/C(50%湿,0.261g,0.122mmol)处理且将混合物在室温氢化(50psi)16h。将混合物通过硅藻土过滤且用10%甲醇-DCM洗涤(3x10mL)。将合并的滤液浓缩以提供呈灰白色固体的5-((2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-胺(0.6g,91%)。MS (ESI) m/z : 268.2 ($M+H^+$)。

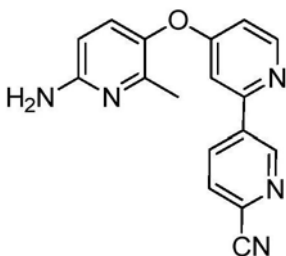
[0370]



[0371] 实施例A22:向实施例A1 (1.5g, 5.96mmol)、N-甲基-4-(三丁基甲锡烷基)咪唑 (3.32g, 8.94mmol) 和Pd(PPh₃)₄ (0.344g, 0.298mmol) 于甲苯 (30mL) 中的溶液喷射Ar且在110℃加热过夜。将混合物冷却至RT,用10%KF和EtOAc处理,在室温搅拌2h,将固体经由滤过硅藻土而去除且用5%MeOH/DCM洗涤。将滤液各层分离且将有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩至干且经由硅胶色谱(MeOH/DCM)纯化。将材料用少量Et₂O洗涤,并干燥以提供2-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-4-((6-硝基吡啶-3-基)氧基)吡啶 (1.61g, 91%)。¹H NMR (400MHz, 丙酮-d₆): δ8.54 (d, J=2.8Hz, 1H), 8.50 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.44-8.43 (m, 1H), 7.98 (dd, J=8.9, 2.8Hz, 1H), 7.69 (d, J=1.4Hz, 1H), 7.62 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.97 (dd, J=5.6, 2.6Hz, 1H), 3.81 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 298.1 (M+H⁺)。

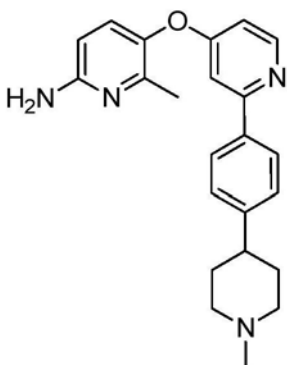
[0372] 将2-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-4-((6-硝基吡啶-3-基)氧基)吡啶 (1.61g, 5.42mmol) 于MeOH (30mL) 中的溶液用10%Pd/C (50%w/w水, 0.576g, 0.542mmol) 处理且氢化 (50psi) 过夜。将固体经由滤过硅藻土而去除,用温MeOH洗涤且将滤液浓缩至干以提供5-((2-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-胺 (1.311g, 91%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ8.31 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.81 (d, J=2.9Hz, 1H), 7.65 (d, J=1.3Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.29 (dd, J=8.9, 3.0Hz, 1H), 7.19 (d, J=2.6Hz, 1H), 6.73 (dd, J=5.7, 2.6Hz, 1H), 6.52 (d, J=8.9Hz, 1H), 6.03 (s, 2H), 3.67 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 268.1 (M+H⁺)。

[0373]



[0374] 实施例A23:向实施例A8 (0.47g, 1.994mmol) 于二噁烷 (12mL) 中的溶液喷射Ar,用5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)甲基吡啶腈 (0.551g, 2.393mmol)、K₂CO₃ (0.413g, 2.99mmol) 于水 (3mL) 中的溶液和Pd(PPh₃)₄ (0.115g, 0.100mmol) 处理,并在90℃加热16h。将混合物冷却至RT,用水处理且用EtOAc萃取 (2x)。将合并的有机物用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并浓缩至干。将材料用60%EtOAc/Hex处理,进行声处理且所得固体经由过滤收集以提供呈橙色固体的4-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)氧基)-[2,3'-联吡啶]-6'-甲腈 (500mg, 83%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ9.39 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.63 (dd, J=8.2, 2.2Hz, 1H), 8.56 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.13 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.74 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.21 (d, J=8.7Hz, 1H), 6.77 (dd, J=5.7, 2.4Hz, 1H), 6.36 (d, J=8.7Hz, 1H), 5.97-5.95 (m, 2H), 2.08 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 304.1 (M+H⁺)。

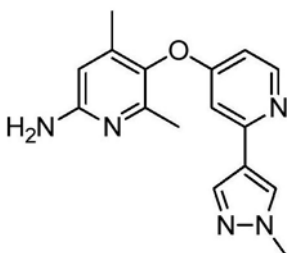
[0375]



[0376] 实施例A24:向Pd(PPh₃)₄ (0.325g, 0.281mmol)、K₂CO₃ (1.165g, 8.43mmol)、实施例A4 (0.746g, 2.81mmol) 和实施例C4 (1.185g, 3.93mmol) 于二噁烷 (11mL) 和水 (2.8mL) 中的混合物喷射Ar并在90℃加热过夜。将混合物冷却至RT,用盐水和EtOAc处理,且固体经由滤过硅藻土而去除。将滤液的各层分离,水层用EtOAc萃取 (3x) 并将合并的有机物经Na₂SO₄干燥,浓缩至干且经由硅胶色谱 (MeOH/DCM) 纯化以提供2-甲基-3-((2-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)吡啶-4-基)氧基)-6-硝基吡啶 (553mg, 49%)。MS (ESI) m/z: 405.2 (M+H⁺)。

[0377] 将2-甲基-3-((2-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)吡啶-4-基)氧基)-6-硝基吡啶 (0.553g, 1.367mmol) 于MeOH (20mL) 中的溶液用10%Pd/C (50%湿, 0.146g, 0.137mmol) 处理且氢化 (1atm) 过夜。将固体经由过滤去除,用MeOH洗涤且将滤液浓缩至干以提供6-甲基-5-((2-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-胺 (446mg, 87%)。MS (ESI) m/z: 375.2 (M+H⁺)。

[0378]



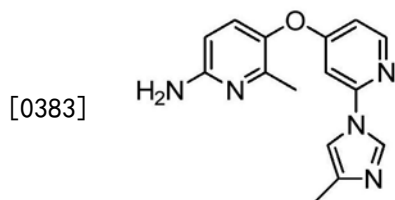
[0379] 实施例A25:在开口的烧瓶中将过氧化氢 (30%, 5mL) 缓慢加入至0℃H₂SO₄ (9mL), 搅拌5min,用5-溴-4,6-二甲基吡啶-2-胺 (3.00g, 14.92mmol) 于H₂SO₄ (9mL) 中的溶液逐滴处理且当冷却浴失效时在室温搅拌过夜。将混合物用冰 (~150mL) 处理,搅拌直至融化,所得固体经由过滤收集,溶解于DCM中并用盐水洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩至干以提供呈浅黄色固体的3-溴-2,4-二甲基-6-硝基吡啶 (2.26g, 66%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 8.20 (s, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.52 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 231.0 (M+H⁺)。

[0380] 向3-溴-2,4-二甲基-6-硝基吡啶 (1.00g, 4.33mmol)、2-氯吡啶-4-醇 (1.12g, 8.66mmol) 和K₂CO₃ (1.79g, 12.98mmol) 于DMA (5mL) 中的混合物喷射Ar,在105℃加热过夜,然后冷却至RT。将混合物用EtOAc稀释,用10%K₂CO₃、5%LiCl、然后盐水相继洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩至干且经由硅胶色谱 (EtOAc/Hex) 纯化以提供呈白色固体的3-((2-氯吡啶-4-基)氧基)-2,4-二甲基-6-硝基吡啶 (245mg, 20%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 8.31 (d, J = 5.2Hz, 2H), 7.15 (d, J = 2.3Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 5.8, 2.3Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.23 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 280.0 (M+H⁺)。

[0381] 向1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡啶 (237mg,

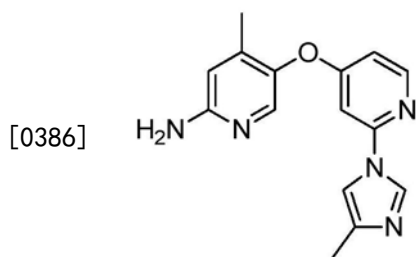
1.139mmol)、3-((2-氯吡啶-4-基)氧基)-2,4-二甲基-6-硝基吡啶(245mg,0.876mmol)、 K_2CO_3 (363mg,2.63mmol)和 $Pd(PPh_3)_4$ (51mg,0.044mmol)于二噁烷(4mL)和水(1mL)中的混合物喷射Ar,在80℃加热24h,然后冷却至RT。将混合物用EtOAc稀释。用饱和 $NaHCO_3$ 、然后用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并浓缩至干以提供2,4-二甲基-3-((2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-4-基)氧基)-6-硝基吡啶(假定为100%产率),其不经进一步纯化即可使用。MS (ESI) m/z : 326.1 ($M+H^+$)。

[0382] 将2,4-二甲基-3-((2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-4-基)氧基)-6-硝基吡啶(285mg,0.876mmol)和 NH_4Cl (1.87g,35mmol)于MeOH(5mL)和THF(5mL)中的0℃混合物用锌粉(573mg,8.76mmol)分批处理,使其升温至RT并搅拌过夜。将混合物用EtOAc稀释,轻微升温,将固体经由滤过硅藻土而去除且用EtOAc洗涤。将滤液浓缩至干且经由硅胶色谱(MeOH/EtOAc)纯化以提供呈白色无定形固体的4,6-二甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-胺(156mg,60%)。 1H NMR(400MHz,DMSO- d_6): δ 8.30(d, $J=5.7$ Hz,1H),8.23(s,1H),7.93(s,1H),7.10(d, $J=2.4$ Hz,1H),6.44(dd, $J=5.7,2.4$ Hz,1H),6.22(s,1H),5.81(s,2H),3.84(s,3H),2.02(s,3H),1.92(s,3H);MS (ESI) m/z :296.1 ($M+H^+$)。



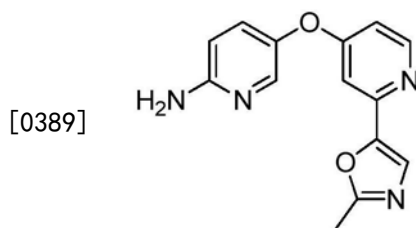
[0384] 实施例A26:将 $Pd_2(dba)_3$ (0.172g,0.188mmol)和 $Me_4t-BuXPhos$ (0.181g,0.376mmol)于甲苯(2mL)和二噁烷(4mL)中的溶液在120℃加热3min,冷却至RT,加入至实施例A4(2.500g,9.41mmol)、4-甲基咪唑(1.00g,12.18mmol)和 K_3PO_4 (4.00g,18.82mmol)于甲苯(4mL)和二噁烷(8mL)中的脱气悬浮液且在110℃加热过夜。将混合物冷却至RT,将固体经由过滤去除且用THF洗涤,并将滤液浓缩至干且经由硅胶色谱(EtOAc/DCM)纯化以提供2-甲基-3-((2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-4-基)氧基)-6-硝基吡啶(1.52g,52%)。 1H NMR(400MHz,DMSO- d_6): δ 8.41(m,2H),8.25(d, $J=8.7$ Hz,1H),7.93(d, $J=8.7$ Hz,1H),7.64(t, $J=1.3$ Hz,1H),7.47(d, $J=2.2$ Hz,1H),7.04(dd, $J=5.7,2.2$ Hz,1H),2.49(s,3H),2.13(s,3H);MS (ESI) m/z :312.1 ($M+H^+$)。

[0385] 将2-甲基-3-((2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-4-基)氧基)-6-硝基吡啶(1.50g,4.82mmol)和 NH_4Cl (6.00g,112mmol)于MeOH(30mL)中的悬浮液用锌粉(3.00g,45.9mmol)处理且在40℃加热3h。将混合物用DCM稀释,固体经由过滤去除,用MeOH/DCM洗涤并将滤液浓缩至干。将残余物用DCM处理,将固体再次经由过滤而去除并将滤液浓缩至干以提供6-甲基-5-((2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-胺(1.02g,75%)。 1H NMR(400MHz,DMSO- d_6): δ 8.37(d, $J=1.4$ Hz,1H),8.26(d, $J=5.8$ Hz,1H),7.61(t, $J=1.3$ Hz,1H),7.28(d, $J=2.2$ Hz,1H),7.20(d, $J=8.7$ Hz,1H),6.60(dd, $J=5.8,2.2$ Hz,1H),6.34(d, $J=8.7$ Hz,1H),5.97(s,2H),2.13(s,3H),2.07(s,3H);MS (ESI) m/z :282.1 ($M+H^+$)。



[0387] 实施例A27: 将 $\text{Me}_4\text{t-BuXPhos}$ (0.594g, 1.235mmol) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.565g, 0.617mmol) 在二噁烷 (18mL) 和甲苯 (36mL) 的脱气混合物中合并, 并将混合物在氩下加热至 105°C , 持续数分钟。向该溶液加入4-甲基咪唑 (3.80g, 46.3mmol)、实施例A18 (4.1g, 15.43mmol) 和 K_3PO_4 (2.62g, 12.35mmol) 且在 105°C 继续搅拌20h。将混合物冷却至RT且用EtOAc (40mL) 稀释。将固体通过滤过硅藻土而去除且用EtOAc洗涤。(3x 15mL) 将滤液用水洗涤 (2x 50mL) 且将合并的水溶液用EtOAc萃取 (2x 40mL)。将合并的有机物用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 浓缩至干且经由硅胶色谱 (EtOAc/DCM) 纯化以提供4-甲基-5-((2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-4-基)氧基)-2-硝基吡啶 (2.5g, 52%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 8.50 (s, 2H), 8.40-8.39 (m, 2H), 7.65 (t, $J=1.3\text{Hz}$, 1H), 7.41 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.00 (dd, $J=5.7, 2.2\text{Hz}$, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.13 (s, 3H); MS (ESI) m/z : 312.1 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

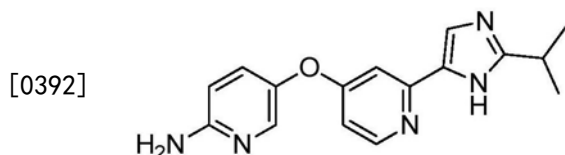
[0388] 将4-甲基-5-((2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-4-基)氧基)-2-硝基吡啶 (2.5g, 8.03mmol) 于MeOH (40mL) 和THF (20mL) 中的溶液用10%Pd/C (50%w/w水, 0.855g, 0.8mmol) 处理且氢化 (50psi) 24h。将固体经由滤过硅藻土而去除, 用MeOH洗涤并将滤液浓缩至干。将残余物用60%EtOAc/Hex搅拌15min。将悬浮液通过过滤收集, 用60%EtOAc/Hex洗涤, 且真空干燥以提供4-甲基-5-((2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-胺 (1.75g, 77%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 8.38 (d, $J=1.3\text{Hz}$, 1H), 8.27 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.30 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 6.62 (dd, $J=5.8, 2.2\text{Hz}$, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.94 (s, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.96 (s, 3H); MS (ESI) m/z : 282.2 ($\text{M}+\text{H}^+$)。



[0390] 实施例A28: 向实施例A1 (600mg, 2.38mmol)、2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)噁唑 (648mg, 3.10mmol)、 K_2CO_3 (989mg, 7.15mmol) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (138mg, 0.119mmol) 于二噁烷 (8mL) 和水 (2mL) 中的混合物喷射Ar且在 80°C 加热过夜。加入另外的2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)噁唑 (100mg) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (50mg), 将混合物在 80°C 加热5h, 然后冷却至RT且用水和EtOAc处理。将固体经由滤过硅藻土而去除, 将滤液的各层分离且将有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 浓缩至干且经由硅胶色谱 (MeOH/EtOAc) 纯化以提供2-甲基-5-(4-((6-硝基吡啶-3-基)氧基)吡啶-2-基)噁唑 (323mg, 45%)。MS (ESI) m/z : 299.1 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[0391] 将2-甲基-5-(4-((6-硝基吡啶-3-基)氧基)吡啶-2-基)噁唑 (323mg, 1.083mmol) 和 NH_4Cl (2.317g, 43.3mmol) 于MeOH (8mL) 和THF (8mL) 中的 0°C 混合物用锌粉 (708mg,

10.83mmol) 分批处理,使其升温至RT并搅拌过夜。将混合物用EtOAc稀释,轻微升温,将固体经由滤过硅藻土而去除且用EtOAc洗涤。将滤液浓缩至干,用EtOAc处理,加热至回流,将固体经由热过滤而去除并将滤液浓缩至干以提供5-((2-(2-甲基咪唑-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-胺(324mg,112%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 8.43(d,J=5.7Hz,1H),7.83(d,J=2.9Hz,1H),7.60(s,1H),7.31(dd,J=8.9,3.0Hz,1H),7.06(d,J=2.5Hz,1H),6.83(dd,J=5.7,2.5Hz,1H),6.53(d,J=8.9Hz,1H),6.07(s,2H),2.46(s,3H);MS(ESI)m/z:269.1(M+H⁺)。



[0393] 实施例A29:将2-异丙基咪唑(3.0g,27.2mmol)和DIEA(5.28g,40.9mmol)于DCM(75mL)中的混合物用甲氧基乙氧基甲基氯[MEM-Cl](4.24g,34.0mmol)逐滴处理且在室温搅拌16h。将混合物用水、然后用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩至干以提供2-异丙基-1-((2-甲氧基乙氧基)甲基)-1H-咪唑(3.91g,72%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 7.11(d,J=1.3Hz,1H),6.74(d,J=1.3Hz,1H),5.30(s,2H),3.47-3.46(m,2H),3.38-3.37(m,2H),3.19(s,3H),3.08-3.07(m,1H),1.18(d,J=6.8Hz,6H)。

[0394] 将2-异丙基-1-((2-甲氧基乙氧基)甲基)-1H-咪唑(1.50g,7.57mmol)于THF(30mL)中的-78℃溶液用n-BuLi(2.5N,4.24mL,10.59mmol)逐滴处理,搅拌10min,然后升温至0℃,持续45min。将溶液再冷却至-78℃,用三甲基氯化锡(1.0N,7.19mL,7.19mmol)逐滴处理5min,升温至RT并搅拌过夜。将混合物用EtOAc稀释,用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩至干以提供2-异丙基-1-((2-甲氧基乙氧基)甲基)-5-(三甲基甲锡烷基)-1H-咪唑(2.45g,90%)。MS(ESI)m/z:363.1(M+H⁺)。

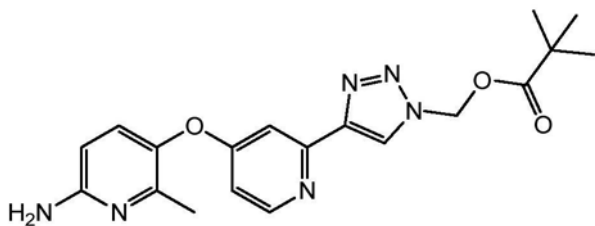
[0395] 向2-异丙基-1-((2-甲氧基乙氧基)甲基)-5-(三甲基甲锡烷基)-1H-咪唑(2.45g,6.79mmol)于甲苯(15mL)中的混合物喷射Ar,用实施例A1(759mg,3.02mmol)和Pd(PPh₃)₄(174mg,0.151mmol)处理且在100℃加热20h。将混合物冷却至RT,用EtOAc和饱和NaHCO₃稀释且将固体经由滤过硅藻土而去除且用EtOAc和水洗涤。将滤液的分层分离,并将有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩至干且经由反相色谱(具有0.1%TFA的MeCN/H₂O)纯化。将有机物在减压下去除,水性残余物用饱和NaHCO₃中和且用EtOAc萃取(2x)。将合并的有机物用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩至干以提供2-(2-异丙基-1-((2-甲氧基乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)-4-((6-硝基吡啶-3-基)氧基)吡啶(660mg,52%)。MS(ESI)m/z:414.2(M+H⁺)。

[0396] 将2-(2-异丙基-1-((2-甲氧基乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)-4-((6-硝基吡啶-3-基)氧基)吡啶(783mg,1.894mmol)于二噁烷(15mL)中的溶液用6N HCl(9.0mL)处理,在50℃加热16h,然后冷却至RT且蒸发以去除大部分有机物。将水性残余物用EtOAc处理,用1N NaOH成碱性,将各层分离且将水层用另外的EtOAc萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩至干以提供2-(2-异丙基-1H-咪唑-5-基)-4-((6-硝基吡啶-3-基)氧基)吡啶(612mg,99%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 12.01(s,1H),8.58(d,J=2.8Hz,1H),8.47(d,J=5.6Hz,1H),8.41(d,J=8.9Hz,1H),7.95(dd,J=8.9,2.8Hz,1H),7.61(d,J=2.1Hz,1H),7.45(d,J=2.5Hz,1H),6.97(dd,J=5.4,2.7Hz,1H),2.95-2.94(m,1H),1.23(t,J=

6.9Hz, 6H); MS (ESI) m/z : 326.1 ($M+H^+$)。

[0397] 将2-(2-异丙基-1H-咪唑-5-基)-4-((6-硝基吡啶-3-基)氧基)吡啶(612mg, 1.881mmol)和10%Pd/C(50%湿, 200mg, 0.188mmol)于MeOH(10mL)中的混合物氢化(1atm) 24h。将固体经由滤过硅藻土而去除, 用MeOH洗涤并将滤液浓缩至干以提供5-((2-(2-异丙基-1H-咪唑-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-胺(529mg, 95%)。¹H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ 11.96(s, 1H), 8.30(d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.81(d, $J=2.9$ Hz, 1H), 7.51(s, 1H), 7.29(dd, $J=8.9, 3.0$ Hz, 1H), 7.20(d, $J=2.5$ Hz, 1H), 6.67(dd, $J=5.7, 2.5$ Hz, 1H), 6.52(d, $J=8.9$ Hz, 1H), 6.03(s, 2H), 2.97(m, 1H), 1.21(d, $J=7.0$ Hz, 6H); MS (ESI) m/z : 296.1 ($M+H^+$)。

[0398]

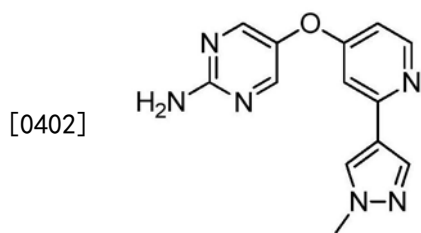


[0399] 实施例A30: 向实施例A4(5.0g, 18.8mmol)于DMF(30mL)中的脱气溶液加入TEA(7.87mL, 56.5mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(0.661g, 0.941mmol)、碘化亚铜(I)(0.179g, 0.941mmol)和三甲基甲硅烷基乙炔(7.9mL, 56mmol)且将混合物在50℃搅拌16h。将混合物用EtOAc稀释(60mL)且通过硅藻土过滤, 用EtOAc(5x 10mL)洗涤垫。将合并的滤液浓缩至~20mL的体积, 用TBAF溶液(1M于THF中, 38mL, 38mmol)处理, 并在室温搅拌3h。将混合物在EtOAc(200mL)和水(200mL)之间分配且搅拌数分钟。将所得的乳液通过硅藻土过滤, 用水(2x 20mL)和EtOAc(3x 20mL)洗涤。将滤液层分离且将水层用EtOAc萃取(50mL)。将合并的有机物用盐水洗涤, 干燥(Na₂SO₄)且浓缩。将残余物通过硅胶色谱(EtOAc/Hex)纯化以提供呈浅褐色固体的3-((2-乙炔基吡啶-4-基)氧基)-2-甲基-6-硝基吡啶(0.51g, 10.6%)。MS (ESI) m/z : 256.1 ($M+H^+$)。

[0400] 将3-((2-乙炔基吡啶-4-基)氧基)-2-甲基-6-硝基吡啶(0.2g, 0.78mmol)和新戊酸叠氮基甲酯(0.209g, 1.33mmol; 参见: Syn Lett. 2005, (18), 2847-2850)的溶液于叔丁醇(3mL)中合并, 并用碘化亚铜(I)(0.030g, 0.157mmol)处理、之后用2,6-二甲基吡啶(0.091mL, 0.78mmol)于MeCN(3mL)中的溶液处理并将所得的混合物在RT搅拌3h。将混合物在水(30mL)与EtOAc(30mL)之间分配。将水层用EtOAc萃取且将合并的有机物用盐水洗涤, 干燥(Na₂SO₄)且浓缩。粗产物通过硅胶色谱(EtOAc/Hex)纯化以提供呈橙色泡沫的新戊酸(4-(4-((2-甲基-6-硝基吡啶-3-基)氧基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲酯(0.27g, 84%)。¹H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ 8.74(s, 1H), 8.60(d, $J=5.7$ Hz, 1H), 8.26(d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.94(d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.64(d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.12(dd, $J=5.6, 2.5$ Hz, 1H), 6.37(s, 2H), 2.50(s, 3H), 1.11(s, 9H); MS (ESI) m/z : 413.2 ($M+H^+$)。

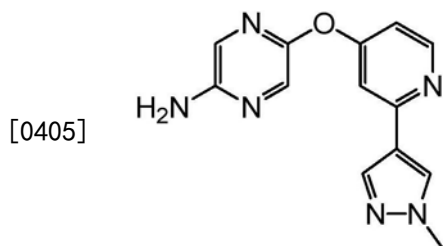
[0401] 将新戊酸(4-(4-((2-甲基-6-硝基吡啶-3-基)氧基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲酯(0.27g, 0.655mmol)于EtOAc(5mL)中的溶液用10%Pd/C(50%湿, 0.070g, 0.066mmol)处理且将混合物在氢气(1atm)下在室温搅拌24h。将混合物通过硅藻土过滤且滤饼用EtOAc洗涤。将合并的滤液蒸发至干以得到呈无色泡沫的新戊酸(4-(4-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)氧基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲酯(0.24g, 96%)。¹H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ 8.67(s, 1H), 8.45(d, $J=5.7$ Hz, 1H), 7.35(d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.23(d, $J=$

=8.7Hz, 1H), 6.86 (dd, J=5.7, 2.6Hz, 1H), 6.38-6.35 (m, 3H); 5.99 (s, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.11 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 383.2 (M+H⁺)。



[0403] 实施例A31: 将2-氨基-5-羟基嘧啶 (1.00g, 9.00mmol) 于DMA (25mL) 中的溶液用叔丁醇钾 (1.24g, 11.05mmol) 处理。将粘稠混合物在室温搅拌1h。向其加入2,4-二氯吡啶 (1.21g, 8.18mmol) 于DMA (10mL) 中的溶液且将反应物在Ar下在室温搅拌过夜。将混合物分配到EtOAc (100mL) 和水 (100mL) 中。将有机相分离且将水溶液用EtOAc萃取 (100mL)。将合并的EtOAc层用5% LiCl (100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤, 然后经硫酸钠干燥。在减压下蒸发溶剂以得到呈浅黄色固体的5-((2-氯吡啶-4-基) 氧基) 嘧啶-2-胺 (592mg, 32%)。MS (ESI) m/z: 223.0 (M+H⁺)。

[0404] 将5-((2-氯吡啶-4-基) 氧基) 嘧啶-2-胺 (676mg, 3.04mmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡啶 (758mg, 3.64mmol)、碳酸钾 (1.259g, 9.11mmol) 和Pd(PPh₃)₄ (175mg, 0.152mmol) 于二噁烷 (12mL) 和水 (3mL) 中合并。将混合物用氩脱气, 且升温至85℃过夜。将混合物用EtOAc (75mL) 和水 (40mL) 稀释且过滤以收集灰白色固体。将有机相分离, 用盐水 (40mL) 洗涤且在减压下蒸发以得到另外的灰白色固体。将两批固体合并, 并在进行声处理下用EtOAc (15mL) 研磨。固体通过过滤收集, 用EtOAc洗涤 (2x 5mL) 且在真空下干燥以提供5-((2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基) 吡啶-4-基) 氧基) 嘧啶-2-胺 (455mg, 55%)。¹H NMR (DMSO-d₆): δ8.34 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.22 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.19 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.77 (s, 2H), 6.67 (dd, J=5.7, 2.5Hz, 1H), 3.84 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 269.1 (M+H⁺)。



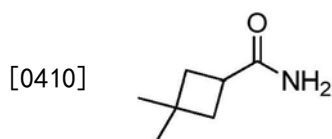
[0406] 实施例A32: 将2,5-二溴吡嗪 (2.42g, 10.2mmol)、2-氯-4-羟基吡啶 (1.2g, 9.3mmol) 和Cs₂CO₃ (3.02g, 9.26mmol) 于DMF (15mL) 中的混合物在搅拌下于70℃加热16h。将混合物倾入水 (150mL) 中且搅拌15min。将所得的沉淀通过过滤收集, 用水洗涤 (4x 4mL) 且真空干燥以提供呈灰白色固体的2-溴-5-((2-氯吡啶-4-基) 氧基) 吡嗪 (2.24g, 84%)。MS (ESI) m/z: 285.9/287.9 (M+H⁺)。

[0407] 将2-溴-5-((2-氯吡啶-4-基) 氧基) 吡嗪 (1.2g, 4.19mmol) 于二噁烷 (20mL) 中的溶液脱气, 用乙酰胺 (0.495g, 8.38mmol)、Cs₂CO₃ (2.05g, 6.28mmol)、X-Phos (0.200g, 0.419mmol) 和Pd₂(dba)₃ (0.192g, 0.209mmol) 处理并在80℃加热3h。将混合物冷却至RT且用EtOAc稀释。将固体经由滤过硅藻土而去除, 用EtOAc充分冲洗, 且将滤液用H₂O、然后是盐水

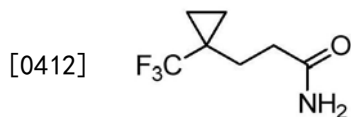
洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩至干且经由硅胶色谱(EtOAc/Hex)纯化以提供N-(5-((2-氯吡啶-4-基)氧基)吡嗪-2-基)乙酰胺(0.35g,31%)。MS (ESI) m/z:265.0 (M+H⁺)。

[0408] 向N-(5-((2-氯吡啶-4-基)氧基)吡嗪-2-基)乙酰胺(0.25g,0.945mmol)于二噁烷(6mL)中的脱气溶液加入K₂CO₃(0.261g,1.889mmol)于水(1.5mL)中的溶液、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡啶(0.255g,1.228mmol)和Pd(PPh₃)₄(0.109g,0.094mmol)。将混合物在80℃搅拌3h。将混合物用水(30mL)稀释且用EtOAc萃取(2x 80mL)。将合并的有机物用盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄)且真空浓缩。将粗产物通过硅胶色谱(MeOH/DCM)纯化以提供呈白色固体的N-(5-((2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡嗪-2-基)乙酰胺(240mg,82%)产物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ10.86 (s, 1H), 8.97 (d, J=1.4Hz, 1H), 8.43 (dd, J=5.6, 0.5Hz, 1H), 8.40 (d, J=1.4Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.98 (d, J=0.7Hz, 1H), 7.40 (m, 1H), 6.92 (dd, J=5.6, 2.4Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.12 (s, 3H); MS (ESI) m/z:311.1 (M+H⁺)。

[0409] 将N-(5-((2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡嗪-2-基)乙酰胺(0.38g,1.22mmol)于THF(10mL)中的溶液用HCl水溶液(2M,6.12mL,12.24mmol)处理且将溶液在60℃搅拌4h。蒸发溶剂且将粗残余物用水(40mL)释释,用固体NaHCO₃碱化,且用EtOAc萃取(2x30mL)。将合并的有机物用盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄)且浓缩以提供呈白色泡沫的5-((2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡嗪-2-胺(0.32g,97%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ8.34 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.95 (d, J=0.7Hz, 1H), 7.91 (d, J=1.4Hz, 1H), 7.61 (d, J=1.4Hz, 1H), 7.21 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.69 (dd, J=5.7, 2.4Hz, 1H), 6.44 (s, 2H), 3.84 (s, 3H); MS (ESI) m/z:269.1 (M+H⁺)。



[0411] 实施例B1:将3,3-二甲基环丁烷羧酸(0.5g,3.90mmol)和草酰氯(0.512mL,5.85mmol)于DCM(10mL)中的溶液用DMF(1滴)处理并在室温搅拌2h。将混合物浓缩至干,用DCM处理(5mL)并第二次浓缩至干。将粗酰氯溶解于THF(5mL)中,逐滴加入至NH₄OH(~15M,3.80mL,~57mmol)于THF(5mL)中的溶液,搅拌30min,用盐水稀释且用EtOAc萃取(3x)。将合并的有机物经MgSO₄干燥且蒸发以提供3,3-二甲基环丁烷甲酰胺(448mg,90%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ7.07 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 2.86 (m, 1H), 1.86 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.10 (s, 3H), 1.00 (s, 3H)。



[0413] 实施例B2:将1-(三氟甲基)环丙烷-1-羧酸(3g,19.47mmol)于THF(32.4mL)中的溶液用硼烷-THF络合物(1.0M,31.2mL,31.2mmol)处理且在40℃加热过夜。将混合物于冰浴中冷却,用饱和NH₄Cl小心猝灭,通过硅藻土过滤且用EtOAc充分冲洗。将滤液用EtOAc萃取(2x)且将合并的有机物用饱和NaHCO₃、然后用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并浓缩以提供(1-(三氟甲基)环丙基)甲醇(2.46g,90%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ4.93 (t, J=6.0Hz, 1H), 3.52 (d, J=6.0Hz, 2H), 0.86-0.75 (m, 4H)。

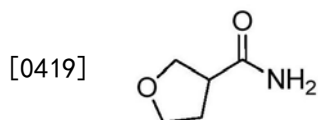
[0414] 将(1-(三氟甲基)环丙基)甲醇(2.46g, 17.56mmol)、TEA(2.94mL, 21.1mmol)和DMAP(0.215g, 1.76mmol)于DCM(35mL)中的0℃溶液用对甲苯磺酰氯(3.38g, 17.7mmol)处理,使其升温至RT并搅拌过夜。将混合物用另外的DCM处理,用2N HCl(3x)、之后用饱和NaHCO₃洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩至干且经由硅胶色谱(EtOAc/Hex)纯化以提供4-甲基苯磺酸(1-(三氟甲基)环丙基)甲酯(3.42g, 66%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ7.77(m, 2H), 7.48(m, 2H), 4.16(s, 2H), 2.41(s, 3H), 1.04(m, 2H), 0.92(m, 2H); MS(ESI) m/z: 295.1 (M+H⁺)。

[0415] 将丙二酸二异丙酯(4.10mL, 21.58mmol)于DMF(30mL)中的0℃溶液用NaH(60%于矿物油中, 1.036g, 25.9mmol)处理,升温至RT,用NaI(0.647g, 4.32mmol)处理,之后逐滴添加4-甲基苯磺酸(1-(三氟甲基)环丙基)甲酯(2.54g, 8.63mmol)于DMF(30mL)中的溶液且在80℃加热过夜。将混合物冷却至RT,用饱和NH₄Cl猝灭,用己烷(3x)萃取并将合并的有机物经Na₂SO₄干燥,浓缩至干且经由硅胶色谱(MTBE/Hex)纯化以提供2-((1-(三氟甲基)环丙基)甲基)丙二酸二异丙酯(1.53g, 57.1%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ4.91(m, 2H), 3.47(t, J=7.2Hz, 1H), 2.10(d, J=7.2Hz, 2H), 1.17(dd, J=7.3, 6.3Hz, 12H), 0.89(m, 2H), 0.76(m, 2H)。

[0416] 将2-((1-(三氟甲基)环丙基)甲基)丙二酸二异丙酯(1.53g, 4.93mmol)于MeOH(10mL)、二噁烷(10mL)和H₂O(10mL)中的溶液用NaOH(1.183g, 29.6mmol)处理且在40℃加热过夜。将混合物冷却至RT,将有机物在减压下去除,水性残余物用3M HCl酸化,用DCM萃取并将合并的有机物经Na₂SO₄干燥,且浓缩至干以提供2-((1-(三氟甲基)环丙基)甲基)丙二酸(1.13g, 101%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ12.91(s, 2H), 3.36-3.34(t, J=7.09Hz, 1H), 2.08(d, J=7.0Hz, 2H), 0.88(m, 2H), 0.77(m, 2H)。

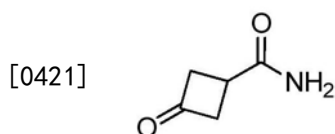
[0417] 将2-((1-(三氟甲基)环丙基)甲基)丙二酸(1.13g, 5.00mmol)于吡啶(25mL)中的溶液在100℃加热过夜,冷却至RT,并浓缩至干。将残余物溶解于3N HCl中,用DCM萃取(3x)并将合并的有机物经Na₂SO₄干燥,且浓缩至干以提供3-(1-(三氟甲基)环丙基)丙酸(664mg, 73%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ12.18(s, 1H), 2.32(t, J=8.0Hz, 2H), 1.79(t, J=8.0Hz, 2H), 0.86(m, 2H), 0.75(m, 2H)。

[0418] 将3-(1-(三氟甲基)环丙基)丙酸(0.2g, 1.098mmol)和草酰氯(0.144mL, 1.647mmol)于DCM(5mL)和DMF(1滴)中的溶液在室温搅拌2h,然后浓缩至干。将残余物与DCM(1x)共蒸发,然后溶解于THF(5mL)中,逐滴加入至NH₄OH(~15M, 1.07mL, ~16mmol)于THF(5mL)中的溶液并在室温搅拌0.5h。将混合物用盐水处理,用EtOAc萃取(3x)并将合并的有机物经Na₂SO₄干燥,且浓缩至干以提供3-(1-(三氟甲基)环丙基)丙酰胺(179mg, 90%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ7.30(s, 1H), 6.77(s, 1H), 2.16(m, 2H), 1.75(m, 2H), 0.85(m, 2H), 0.71(m, 2H)。

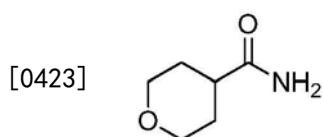


[0420] 实施例B3:将四氢呋喃-3-羧酸(1.50g, 12.92mmol)于DCM(20mL)中的溶液用草酰氯(2.00g, 15.76mmol)、之后用1滴DMF处理,在室温搅拌2h,浓缩至干,用氨(0.5M于THF中, 40mL, 20mmol)处理且在室温搅拌1h。将混合物浓缩至干,用DCM处理,固体经由过滤去除并将滤液浓缩至干以提供呈灰白色固体的四氢呋喃-3-甲酰胺(980mg, 66%)。¹H NMR

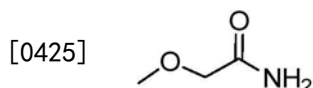
(400MHz, DMSO- d_6): δ 7.35 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 3.79 (t, $J=8.2$ Hz, 1H), 3.61 (m, 3H), 2.84 (m, 1H), 1.91 (m, 2H); MS (ESI) m/z : 138.1 ($M+Na^+$)。



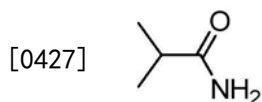
[0422] 实施例B4: 将3-氧代环丁烷羧酸 (0.500g, 4.38mmol) 于EtOAc (10mL) 中的溶液用 CDI (0.924g, 5.70mmol) 处理, 在室温搅拌30min, 然后用 NH_4OH (14M, 1.565mL, 21.91mmol) 处理且在室温搅拌1h。将混合物浓缩至干, 用 H_2O 、然后用饱和 $NaHCO_3$ 处理, 且用EtOAc洗涤 (2x)。将水层用固体NaCl处理直至饱和并用1:1EtOAc/THF萃取 (6x)。将合并的有机物经 $MgSO_4$ 干燥, 浓缩至干且经由硅胶色谱 (MeOH/DCM) 纯化以提供呈白色固体的3-氧代环丁烷甲酰胺 (327mg, 66%)。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 7.56 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 3.20-3.00 (m, 5H)。



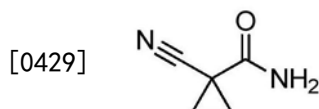
[0424] 实施例B5: 在氩气氛下将四氢-2H-吡喃-4-羧酸 (0.5g, 3.84mmol) 于MeCN (15mL) 中的0°C溶液用EDC (0.884g, 4.61mmol) 和HOBT (0.706g, 4.61mmol) 处理且在0°C搅拌1h。将氢氧化铵 (~15M, 0.512mL, 7.68mmol) 缓慢加入并将混合物升温至RT, 且搅拌过夜。将混合物用水处理, 用固体NaCl饱和且水层用THF萃取 (2x)。将合并的有机物用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 并浓缩以提供呈白色固体的四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺 (0.23g, 46%)。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 7.20 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.82-3.81 (m, 2H), 3.30-3.21 (m, 2H), 2.30-2.27 (m, 1H), 1.60-1.46 (m, 4H)。



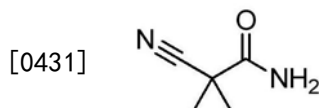
[0426] 实施例B6: 将甲氧基乙酰氯 (0.421mL, 4.61mmol) 于THF (5mL) 中的溶液逐滴加入至 NH_4OH (~15M, 12.3mL, ~184mmol) 于THF (12.29mL) 中的混合物并在RT搅拌0.5h。将混合物用固体NaCl饱和, 用DCM萃取 (5x) 且将合并的有机物用饱和 $NaHCO_3$ 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并浓缩至干以提供呈白色固体的2-甲氧基乙酰胺 (226mg, 55%)。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 7.20 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.27 (s, 3H)。



[0428] 实施例B7: 将异丙酰氯 (0.983mL, 9.39mmol) 于THF (5mL) 中的溶液逐滴加入至THF (25mL) 和 NH_4OH (~15M, 25mL, ~375mmol) 的混合物, 在室温搅拌30min, 用固体NaCl处理直至饱和并用DCM萃取 (5x)。将合并的有机物用饱和 $NaHCO_3$ 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并浓缩至干以提供呈白色固体的异丁酰胺 (811mg, 99%)。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 7.15 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 2.34-2.24 (m, 1H), 0.96 (d, $J=6.9$ Hz, 6H); MS (ESI) m/z : 88.2 ($M+H^+$)。

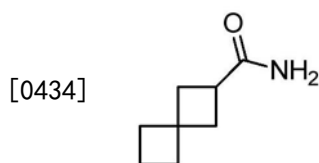


[0430] 实施例B8:在氩下将羰基二咪唑(0.730g,4.50mmol)缓慢加入至1-氰基-1-环丙烷羧酸(0.5g,4.50mmol)于EtOAc(45mL)中的溶液,加热至50℃,持续1h,然后冷却至RT并逐滴加入至NH₄OH(~15M,2.4mL,~36mmol)。将混合物在RT搅拌0.5h,用饱和NaHCO₃处理且用EtOAc萃取(5x)。将合并的有机物经Na₂SO₄干燥并浓缩至干以提供呈灰白色固体的1-氰基环丙烷甲酰胺(412mg,83%)。MS (ESI) m/z:111.1 (M+H⁺)。



[0432] 实施例B9:将KOH(2.63g,46.8mmol)于MeOH(26.2mL)中的溶液用2-氰基-2,2-二甲基丙酸甲酯(0.5g,3.93mmol)处理且在室温搅拌1h。将混合物浓缩至干,溶解于H₂O中,用3M HCl酸化至pH=2,用EtOAc萃取(3x)并将合并的有机物经Na₂SO₄干燥,且浓缩至干以提供呈白色无定形固体的2-氰基-2-甲基丙酸(320mg,72%)。

[0433] 在氩下将CDI(0.717g,4.42mmol)缓慢地加至2-氰基-2-甲基丙酸(0.5g,4.42mmol)于EtOAc(44mL)中的溶液,加热至50℃,持续1h,然后冷却至RT并逐滴加入至NH₄OH(2.357mL,35.4mmol)。将混合物在RT搅拌0.5h,用饱和NaHCO₃处理且用EtOAc萃取(5x)。将合并的有机物经Na₂SO₄干燥并浓缩至干以提供呈灰白色固体的2-氰基-2-甲基丙酰胺(347mg,70%)。



[0435] 实施例B10:将1,1-环丁烷二羧酸二乙酯(3g,14.98mmol)于Et₂O(74.9mL)中的0℃溶液用LiAlH₄(2M于THF中,15mL,30.0mmol)缓慢处理,在35℃加热3h,冷却至0℃且用H₂O(1.14mL)、20%KOH(1.14mL)和H₂O(3.42mL)小心猝灭。将混合物搅拌30min,经MgSO₄干燥且将不溶物经由过滤去除并用EtOAc充分洗涤。将滤液浓缩至干以提供环丁烷-1,1-二基二甲醇(1.77g,102%)。

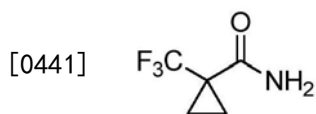
[0436] 将环丁烷-1,1-二基二甲醇(1.77g,15.24mmol)于吡啶(30mL)中的0℃溶液用对甲苯磺酰氯(8.72g,45.7mmol)分批处理10min,使其升温至RT并搅拌过夜。固体经由过滤而去除,用DCM洗涤且将滤液H₂O并用DCM萃取(2x)。将合并的有机物用2M HCl(2x)、然后用饱和NaHCO₃(1x)洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩至干以提供环丁烷-1,1-二基双(亚甲基)双(4-甲基苯磺酸酯)(5.92g,92%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 7.72(m,4H),7.46(d,J=8.1Hz,4H),3.93(s,4H),2.41(s,6H),1.76-1.64(m,6H);MS (ESI) m/z:447.1 (M+Na⁺)。

[0437] 将NaH(60%于矿物油中,1.394g,34.9mmol)于DMF(35mL)中的悬浮液用丙二酸二异丙酯(5.30mL,27.9mmol)、然后用环丁烷-1,1-二基双(亚甲基)双(4-甲基苯磺酸酯)(5.92g,13.94mmol)和KI(0.231g,1.394mmol)洗涤并且在140℃加热过夜。将混合物冷却至RT,倒入饱和的NH₄Cl,用己烷萃取(2x)且将合并的有机物用H₂O洗涤,经MgSO₄干燥并浓缩至干以提供粗制螺[3.3]庚烷-2,2-二羧酸二异丙酯(5.17g,138%),其不经纯化即可进行。

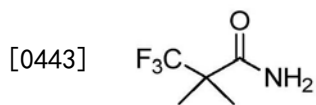
[0438] 将螺[3.3]庚烷-2,2-二羧酸二异丙酯(2.85g,10.62mmol)于MeOH(20mL)中的溶液用2N NaOH(31.9mL,63.7mmol)处理并在50℃加热过夜。将有机物在减压下去除,水性残余物用3M HCl酸化,冷却至5℃并且固体经由过滤收集。将滤液用DCM(2x)、然后用EtOAc(2x)萃取并将合并的有机物经Na₂SO₄干燥,浓缩至干且与第一固体合并以提供螺[3.3]庚烷-2,2-二羧酸(1.737g,89%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 12.58(s,2H),2.39(s,4H),1.91(t,J=7.5Hz,4H),1.71(m,2H)。

[0439] 将螺[3.3]庚烷-2,2-二羧酸(1.737g,9.43mmol)于吡啶(20mL)中的溶液在115℃加热过夜,冷却至RT,并浓缩至干。将残余物用6M HCL处理,用DCM萃取(3x)并将合并的有机物经Na₂SO₄干燥,且浓缩至干以提供螺[3.3]庚烷-2-羧酸(1.21g,92%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 11.98(s,1H),2.85(m,1H),2.15-2.03(m,4H),1.96(t,J=7.3Hz,2H),1.84(t,J=7.3Hz,2H),1.76-1.70(m,2H)。

[0440] 将螺[3.3]庚烷-2-羧酸(0.5g,3.57mmol)于DCM(5mL)中的溶液用草酰氯(0.406mL,4.64mmol)和1滴DMF处理并在RT搅拌2h。将混合物逐滴加入至NH₄OH(5mL,128mmol)和THF(5mL)的混合物中且在室温搅拌过夜。将混合物用H₂O处理,固体经由过滤去除,将滤液用固体NaCl饱和,用3:1DCM/THF萃取(3x)且将合并的有机物用饱和NaHCO₃、然后用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩至干以提供螺[3.3]庚烷-2-甲酰胺(440mg,89%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 7.07(s,1H),6.62(s,1H),2.76(m,1H),2.01(m,4H),1.96(t,J=7.2Hz,2H),1.80(m,2H),1.76-1.69(m,2H)。



[0442] 实施例B11:将1-(三氟甲基)环丙烷-1-羧酸(0.5g,3.24mmol)于DCM(5mL)中的溶液用草酰氯(0.355mL,4.06mmol)和1滴DMF处理,在室温搅拌1h,逐滴加入至NH₄OH(~15M,5mL,~75mmol)于THF(5mL)中的溶液且在室温搅拌过夜。将固体经由滤过硅藻土而去除并用4:1DCM/THF充分冲洗。将滤液用固体NaCl饱和,用4:1DCM/THF萃取(3x)并将合并的有机物经Na₂SO₄干燥,且浓缩至干以提供1-(三氟甲基)环丙烷甲酰胺(440mg,89%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 7.31(s,1H),7.15(s,1H),1.29-1.24(m,2H),1.19-1.15(m,2H)。

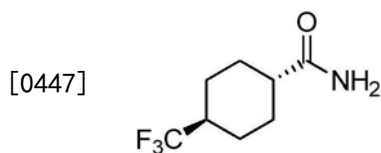


[0444] 实施例B12:将3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙酸(0.5g,3.20mmol)于DCM(5mL)中的溶液用草酰氯(0.350mL,4.00mmol)和1滴DMF处理,在室温搅拌1h,逐滴加入至NH₄OH(~15M,5mL,~75mmol)于THF(5mL)中的溶液且在室温搅拌过夜。固体经由滤过硅藻土而去除,用4:1DCM/THF充分冲洗,将滤液用固体NaCl饱和,用4:1DCM/THF萃取(3x)并将合并的有机物经Na₂SO₄干燥,且浓缩至干以提供3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙酰胺(370mg,74%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 7.42(s,1H),7.35(s,1H),1.29(s,6H)。

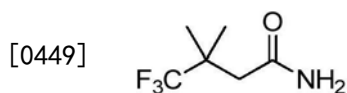


[0446] 实施例B13:将金刚烷-1-羧酸(2.00g,11.10mmol)于EtOAc(20mL)中的溶液用CDI

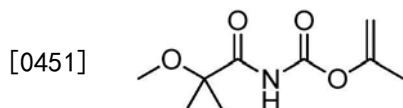
(2.00g, 12.33mmol) 处理, 在室温搅拌20分钟, 用 NH_4OH ($\sim 14\text{M}$, 5mL, $\sim 70\text{mmol}$) 处理且在室温搅拌20分钟。将混合物浓缩至干, 用饱和 NaHCO_3 处理且固体经由过滤收集, 并干燥以提供呈白色固体的金刚烷-1-甲酰胺 (1.74g, 87%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 6.91 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 1.92 (m, 3H), 1.74-1.71 (m, 6H), 1.68-1.57 (m, 6H); MS (ESI) m/z : 180.1 ($\text{M}+\text{H}^+$)。



[0448] 实施例B14: 将反式-4-三氟甲基环己烷羧酸 (0.5g, 2.55mmol) 于亚硫酸氯 (3.70mL, 51.0mmol) 中的溶液加热至 60°C , 持续1h, 冷却至RT, 浓缩至干。将材料与甲苯 (2x) 共蒸发, 溶解于EtOAc (5mL) 中, 用饱和 NaHCO_3 (5mL), 之后用 NH_4OH ($\sim 13\text{M}$, 0.588mL, $\sim 7.65\text{mmol}$) 处理且在室温搅拌0.5h。将各层分离, 水层用EtOAc萃取 (2x) 并将合并的有机物经 Na_2SO_4 干燥, 且浓缩至干以提供呈白色固体的反式-4-(三氟甲基)环己烷甲酰胺 (380mg, 76%)。



[0450] 实施例B15: 将4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁酸 [参见: US2010/0240663] (0.6g, 3.53mmol) 于亚硫酸氯 (6mL, 82mmol) 中的溶液在 60°C 加热2h, 冷却至RT, 并浓缩至干。将残余物溶解于DCM (2mL) 中, 逐滴加入至THF (8mL) 和 NH_4OH ($\sim 15\text{M}$, 8mL, $\sim 120\text{mmol}$) 的混合物且在室温搅拌过夜。加入固体NaCl直至饱和, 将混合物用4:1DCM/THF萃取 (3x) 且将合并的有机物用饱和 NaHCO_3 、然后用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并浓缩至干以提供4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁酰胺 (240mg, 40%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.46 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 2.20 (s, 2H), 1.18 (s, 6H)。



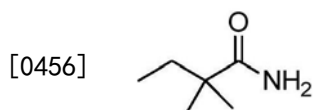
[0452] 实施例B16: 将2-羟基异丁酸甲酯 (2g, 16.93mmol) 于DMF (20mL) 中的 0°C 溶液用NaH (60%于矿物油中, 0.813g, 20.33mmol) 处理, 在 0°C 搅拌0.5h, 用碘甲烷 (1.269mL, 20.29mmol) 处理, 使其升温至RT并搅拌过夜。将混合物用EtOAc稀释, 用冷的饱和 NH_4Cl 猝灭, 用EtOAc萃取 (3x) 且将合并的有机物用饱和 NaHCO_3 、10%LiCl、然后盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并浓缩至干以提供2-甲氧基-2-甲基丙酸甲酯 (2.08g, 93%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 3.64 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 1.30 (s, 6H)。

[0453] 将2-甲氧基-2-甲基丙酸甲酯 (2.08g, 15.74mmol) 于MeOH (20mL) 中的溶液用KOH (1.766g, 31.5mmol) 于水 (10mL) 中的溶液处理并在室温搅拌4h。将有机物在减压下去除, 水性残余物用1:1hex/Et₂O洗涤, 用3N HCl酸化, 用DCM萃取 (3x) 并将合并的有机物经 Na_2SO_4 干燥, 且浓缩至干以提供2-甲氧基-2-甲基丙酸 (1.24g, 67%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.48 (s, 1H), 3.12 (s, 3H), 1.27 (s, 6H)。

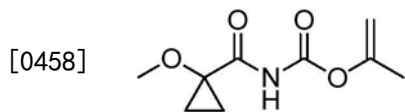
[0454] 将2-甲氧基-2-甲基丙酸 (1.24g, 10.50mmol) 和HOBt (2.090g, 13.65mmol) 于MeCN (26.2mL) 中的溶液用EDC (2.62g, 13.65mmol) 分批处理且在室温搅拌2h。加入 NH_4OH ($\sim 15\text{M}$,

2.04mL, ~30.6mmol) 且将混合物在室温搅拌过夜。将混合物用50%饱和盐水处理, 用固体 NaHCO_3 饱和, 用 EtOAc 萃取 (3x) 并将合并的有机物经 Na_2SO_4 干燥, 且浓缩至干以提供2-甲氧基-2-甲基丙酰胺 (860mg, 70%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 7.14 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 3.12 (s, 3H), 1.21 (s, 6H)。

[0455] 将2-甲氧基-2-甲基丙酰胺 (0.25g, 2.134mmol) 于THF (6mL) 中的-78℃溶液用双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂 (1M于THF中, 2.77mL, 2.77mmol) 逐滴处理, 搅拌0.5h。逐滴加入氯甲酸异丙烯基酯 (0.257mL, 2.347mmol) 于THF (1mL) 中的溶液且将混合物在-78℃搅拌1h。将混合物升温至RT, 搅拌1h, 用饱和 NaHCO_3 猝灭, 用 EtOAc 萃取 (3x) 并将合并的有机物经 Na_2SO_4 干燥, 且浓缩至干以提供 (2-甲氧基-2-甲基丙酰基) 氨基甲酸丙-1-烯-2-基酯 (440mg, 102%)。MS (ESI) m/z : 202.1 ($\text{M}+\text{H}^+$)。



[0457] 实施例B17: 将2,2-二甲基丁酸 (1.0g, 8.61mmol) 于DCM (30mL) 中的溶液用草酰氯 (1.130mL, 12.91mmol)、之后用催化量的DMF (1滴) 处理并在室温搅拌2h。将 NH_4OH (~15M, 4mL, 60mmol) 于THF (10mL) 中的溶液逐滴加入且将混合物在室温搅拌过夜。将混合物浓缩至干且将残余物溶解于 EtOAc 中, 用盐水洗涤, 经 MgSO_4 干燥并浓缩至干以提供2,2-二甲基丁酰胺 (500mg, 50%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 6.95 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 1.42 (q, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 1.00 (s, 6H), 0.73 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H); MS (ESI) m/z : 116.2 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

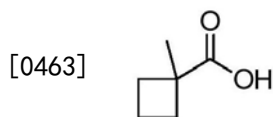


[0459] 实施例B18: 将1-羟基环丙烷-1-羧酸甲酯 (1g, 8.61mmol) 于DMF (10mL) 中的0℃溶液用NaH (60%于矿物油中, 0.689g, 17.22mmol) 处理, 在0℃搅拌0.5h, 用碘甲烷 (0.646mL, 10.33mmol) 处理, 使其缓慢升温至RT且搅拌2h。将混合物用饱和 NH_4Cl 猝灭, 用水稀释且用 Et_2O 萃取 (3x)。将合并的有机物用水、然后用盐水洗涤, 干燥, 并浓缩以提供1-甲氧基环丙烷-1-羧酸甲酯 (1.10g, 98%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 3.62 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 1.12-1.11 (m, 4H)。

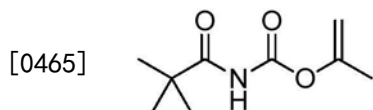
[0460] 将1-甲氧基环丙烷-1-羧酸甲酯 (1.10g, 8.45mmol) 于MeOH (10mL) 中的溶液用KOH (0.948g, 16.90mmol) 于水 (5mL) 中的溶液逐滴处理且在室温搅拌过夜。将混合物浓缩至小体积, 用1:1Hex/ Et_2O 洗涤且将水层倒至冰上, 并用3M HCl酸化。将混合物用DCM萃取 (3x) 并将合并的有机物经 Na_2SO_4 干燥, 且浓缩至干以提供1-甲氧基环丙烷-1-羧酸 (392mg, 40%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 12.53 (s, 1H), 3.26 (s, 3H), 1.06-1.05 (m, 4H)。

[0461] 将1-甲氧基环丙烷-1-羧酸 (0.392g, 3.38mmol) 和HOBt (0.672g, 4.39mmol) 于MeCN (8.44mL) 中的溶液用EDC (0.841g, 4.39mmol) 分批处理, 在室温搅拌2h, 用 NH_4OH (~15M, 0.657mL, ~9.9mmol) 处理且在室温搅拌过夜。将混合物用盐水处理, 用4:1 EtOAc /THF 萃取 (4x) 且将合并的有机物用饱和 NaHCO_3 、然后用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并浓缩至干以提供1-甲氧基环丙烷-1-甲酰胺 (230mg, 59%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 7.47 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 3.21 (s, 3H), 0.95-0.94 (m, 4H)。

[0462] 将1-甲氧基环丙烷-1-甲酰胺(0.23g, 1.998mmol)于THF(6mL)中的-78℃溶液用双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂(1M THF, 2.80mL, 2.80mmol)逐滴处理, 搅拌0.5h, 用氯甲酸异丙烯基酯(0.262mL, 2.397mmol)于干燥THF(1mL)中的溶液逐滴处理, 在-78℃搅拌1h, 使其缓慢升温至RT且搅拌1h。将混合物用饱和NaHCO₃猝灭, 用EtOAc萃取(3x)并将合并的有机物经Na₂SO₄干燥, 且浓缩至干以提供(1-甲氧基环丙烷-1-羰基)氨基甲酸丙-1-烯-2-基酯(0.423g, 106%)。MS (ESI) m/z: 222.1 (M+Na⁺)。

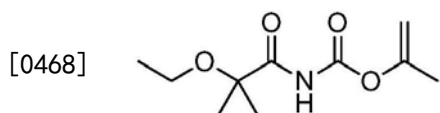


[0464] 实施例B19: 将二异丙胺(17mL, 121mmol)于THF(50mL)中的0℃溶液用正丁基锂(2.5M于己烷中, 48mL, 120mmol)处理, 搅拌10分钟, 用环丁烷羧酸(5.00g, 49.9mmol)处理并搅拌0.5h。加入甲基碘(9.00g, 63.4mmol)并将混合物在室温搅拌3h, 然后浓缩至干。将混合物用饱和NH₄Cl处理, 用DCM萃取(2x)且将合并的有机物用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩至干以提供呈褐色油状的1-甲基环丁烷羧酸(3.54g, 62%)。



[0466] 实施例B20: 将1-甲基环丙烷-1-羧酸(1.24g, 12.39mmol)和HOBt(2.47g, 16.1mmol)于MeCN(31mL)中的溶液用EDC(3.09g, 16.1mmol)分批处理, 在室温搅拌2h, 用NH₄OH(~15M, 2.4mL, ~36mmol)处理且在室温搅拌过夜。将混合物用50%饱和盐水处理, 然后用固体NaHCO₃处理直至饱和, 且用EtOAc萃取(3x)。将合并的有机物经Na₂SO₄干燥并浓缩至干以提供1-甲基环丙烷甲酰胺(1.35g, 110%), 其不经进一步纯化即可使用。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ7.01(br s, 1H), 6.81(br s, 1H), 1.20(s, 3H), 0.92-0.88(m, 2H), 0.47-0.43(m, 2H)。

[0467] 将1-甲基环丙烷甲酰胺(1.35g, 13.62mmol)于THF(30mL)中的-78℃溶液用双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂(1M THF, 17.7mL, 17.7mmol)逐滴处理, 搅拌0.5h, 用氯甲酸异丙烯基酯(1.94mL, 17.7mmol)于THF(5mL)中的溶液逐滴处理, 在-78℃搅拌1h, 然后使其升温至RT且搅拌1h。将混合物用饱和NaHCO₃猝灭, 用EtOAc萃取(3x)并将合并的有机物经Na₂SO₄干燥, 且浓缩至干以提供粗制(1-甲基环丙烷羰基)氨基甲酸丙-1-烯-2-基酯(2.9g, 116%), 其不经进一步纯化即可使用。



[0469] 实施例B21: 将NaH(60重量%于矿物油中, 1.4g, 35.0mmol)于DMF(11mL)中的0℃悬浮液在Ar下用2-羟基异丁酸甲酯(2.0g, 16.93mmol)于THF(5mL)中的溶液逐滴处理, 在0℃搅拌0.5h, 使其升温至RT, 且搅拌0.5h。将混合物再冷却至0℃, 用碘乙烷(6.0g, 35.3mmol)逐滴处理且当冷却浴失效时搅拌过夜。将混合物用水稀释, 用Et₂O萃取(5x)且将合并的有机物经MgSO₄干燥, 且浓缩至干以提供呈浅黄色油状的2-乙氧基-2-甲基丙酸甲酯(1.6g, 65%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ3.63(s, 3H), 3.31(q, J=7.0Hz, 2H), 1.30(s, 6H), 1.06

(t, J=7.0Hz, 3H)。

[0470] 将2-乙氧基-2-甲基丙酸甲酯(1.6g, 10.95mmol)于MeOH(14mL)中的溶液用KOH(1.228g, 21.89mmol)于水(7mL)中的溶液逐滴处理且在室温搅拌过夜。将混合物用水处理, 用Et₂O洗涤(2x)且将水层用2M HCl酸化至pH 2。将混合物用EtOAc萃取(4x)且将合并的有机物经MgSO₄干燥, 且浓缩至干以提供呈无色油状的2-乙氧基-2-甲基丙酸(1.1g, 76%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ12.42(s, 1H), 3.34(q, J=7.0Hz, 2H), 1.28(s, 6H), 1.06(t, J=7.0Hz, 3H)。

[0471] 将2-乙氧基-2-甲基丙酸(1.1g, 8.32mmol)于MeCN(15mL)中的溶液用EDC(1.596g, 8.32mmol)和HOBT(1.275g, 8.32mmol)处理, 在室温搅拌2h, 用NH₄OH(~15M, 1.7mL, ~25.5mmol)处理且在室温搅拌过夜。将混合物用饱和NaHCO₃和水处理, 用EtOAc萃取(5x)且将合并的有机物经MgSO₄干燥, 且浓缩至干以提供呈固体的2-乙氧基-2-甲基丙酰胺(1.1g, 101%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ7.03(s, 2H), 3.31(q, J=7.0Hz, 2H), 1.21(s, 6H), 1.10(t, J=7.0Hz, 3H)。

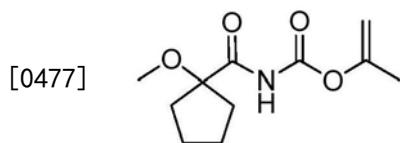
[0472] 将2-乙氧基-2-甲基丙酰胺(1.1g, 8.39mmol)于THF(37mL)中的-78℃溶液在Ar下用LiHMDS(1M于THF中, 11mL, 11mmol)处理搅拌0.5h, 用氯甲酸异丙烯基酯(1.46g, 12.10mmol)于THF(2mL)中的溶液处理, 在-78℃搅拌15分钟, 然后当冷却浴失效时缓慢升温至RT。将混合物用饱和NH₄Cl处理, 用DCM萃取(4x)且将合并的有机物经MgSO₄干燥, 且浓缩至干以提供呈橙色油状的(2-乙氧基-2-甲基丙酰基)氨基甲酸丙-1-烯-2-基酯(2.0g, 84%)。



[0474] 实施例B22: 将丙烯腈(2.50g, 47.1mmol)用氯化锌(1.926g, 14.13mmol)分批处理, 在室温搅拌10分钟, 用呋喃(10.38mL, 143mmol)处理且在室温搅拌14h。将混合物用水处理, 用EtOAc萃取(3x)且将合并的有机物用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并浓缩以提供呈浅黄色油状的7-氧杂双环[2.2.1]庚-5-烯-2-甲腈的外型/内型混合物(4.75g, 83%)。

[0475] 将于EtOAc(30mL)中的7-氧杂双环[2.2.1]庚-5-烯-2-甲腈的外型/内型混合物(4.70g, 38.8mmol)溶解于EtOAc(30mL)中, 用10%Pd/C(0.300g, 0.282mmol)处理且氢化(20psi)2h。将固体经由过滤去除, 用EtOAc洗涤且真空浓缩滤液以提供呈无色油状的7-氧杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲腈的外型/内型混合物(4.80g, 100%)。

[0476] 将7-氧杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲腈的外型/内型混合物(4.80g, 39.0mmol)于EtOH(30mL)中的溶液用KOH(10M, 10mL, 100mmol)处理, 在100℃加热90分钟, 然后冷却至RT并搅拌过夜。将混合物浓缩至干, 用水处理, 用浓HCl酸化至pH 1, 用固体NaCl饱和且用MTBE萃取(3x)。将合并的有机物经Na₂SO₄干燥并浓缩至干以提供呈浅褐色固体的外型-7-氧杂双环[2.2.1]庚烷-2-羧酸(2.40g, 43%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ12.13(s, 1H), 4.64(d, J=4.6Hz, 1H), 4.51(t, J=4.8Hz, 1H), 2.57(dd, J=9.1, 4.8Hz, 1H), 1.88-1.83(m, 1H), 1.63-1.38(m, 5H)。



[0478] 实施例B23:将环戊酮(2.0g, 23.78mmol)于DCM(30mL)中的溶液用氯化锌(0.5M于THF中, 4.76mL, 2.378mmol)、之后用三甲基甲硅烷基氰化物(3.83mL, 28.5mmol)处理且在室温搅拌过夜。将混合物用饱和NaHCO₃处理, 用DCM萃取(1x)且将有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并浓缩至干。将残余物用THF(5mL)和HCl(2M, 4mL)处理, 在室温搅拌3h, 然后将有机物在减压下去除。加入另外的HCl(12M, 5mL), 将混合物在100℃加热3h, 然后冷却至RT, 用水处理且用EtOAc萃取(2x)。将合并的有机物用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩至干以提供1-羟基环戊烷羧酸(2.3g, 74%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ12.28(s, 1H), 4.92(s, 1H), 1.93-1.83(m, 2H), 1.74-1.57(m, 6H)。

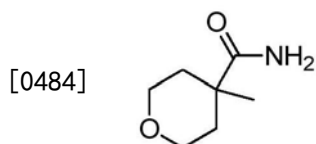
[0479] 将1-羟基环戊烷羧酸(1.4g, 10.76mmol)于MeOH(10mL)中的溶液用浓H₂SO₄(1滴)处理, 在65℃加热2h, 冷却至RT, 并浓缩至干。将残余物用饱和NaHCO₃处理, 用DCM萃取(3x)且将合并的有机物用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩至干以提供1-羟基环戊烷羧酸甲酯(1.45g, 92%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ3.79(s, 3H), 2.92(br s, 1H), 2.11-2.00(m, 2H), 1.91-1.83(m, 2H), 1.82-1.72(m, 4H)。

[0480] 将NaH(60%于矿物油中, 0.644g, 16.09mmol)(用己烷预洗涤, 2x)于THF(10mL)中的0℃悬浮液用1-羟基环戊烷羧酸甲酯(1.45g, 10.06mmol)于THF(10mL)中的溶液缓慢处理, 在0℃搅拌15min, 用碘甲烷(1.258mL, 20.12mmol)处理, 升温至RT并搅拌过夜。将混合物倾入饱和NH₄Cl, 用EtOAc萃取(3x)且将合并的有机物用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩至干以提供1-甲氧基环戊烷羧酸甲酯(1.0g, 63%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ3.76(s, 3H), 3.24(s, 3H), 1.98-1.96(m, 4H), 1.76-1.74(m, 4H)。

[0481] 将1-甲氧基环戊烷羧酸甲酯(1.00g, 6.32mmol)于THF(10mL)中的溶液用LiOH(0.531g, 12.64mmol)于水(5mL)中的溶液处理, 在室温搅拌过夜, 并浓缩至干。将残余物用水稀释, 用HCl酸化(2M, 6mL), 用EtOAc萃取(3x)且将合并的有机物用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩至干以提供1-甲氧基环戊烷羧酸(900mg, 99%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ3.31(s, 3H), 2.05-2.03(m, 4H), 1.78-1.77(m, 4H)[未观察到CO₂H]。

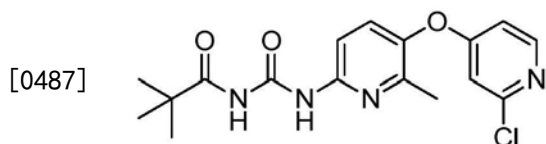
[0482] 将1-甲氧基环戊烷羧酸(0.9g, 6.24mmol)于EtOAc(30mL)中的溶液用CDI(1.316g, 8.12mmol)处理, 在室温搅拌0.5h, 用NH₄OH(~15M, 0.729mL, ~10.9mmol)处理且在室温搅拌过夜。将混合物用水处理, 用EtOAc萃取(3x)且将合并的有机物用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩至干以提供1-甲氧基环戊烷甲酰胺(900mg, 101%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ6.45(br s, 1H), 5.42(br s, 1H), 3.24(s, 3H), 2.07-2.04(m, 2H), 1.90-1.87(m, 2H), 1.75-1.73(m, 4H)。

[0483] 将1-甲氧基环戊烷甲酰胺(0.9g, 6.29mmol)于THF(40mL)中的-78℃溶液在Ar下用LiHMDS(1M于THF中, 8.17mL, 8.17mmol)处理, 搅拌0.5h, 用氯甲酸异丙烯基酯(0.824mL, 7.54mmol)于THF(5mL)中的溶液处理, 在-78℃搅拌15min, 升温至RT且搅拌1h。将混合物用饱和NH₄Cl处理, 将各层分离且水层用EtOAc萃取(1x)。将合并的有机物用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩至干以提供粗制(1-甲氧基环戊烷羧基)氨基甲酸丙-1-烯-2-基酯(1.5g, 105%), 其不经进一步纯化即使用。MS(ESI)m/z: 228.1(M+H⁺)。

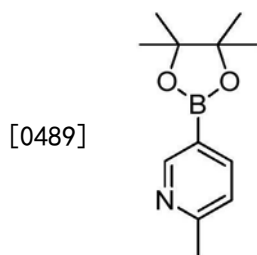


[0485] 实施例B24:将4-甲基四氢-2H-吡喃-4-羧酸甲酯(5.00g, 31.6mmol)于1:1:1二噁烷/水/MeOH(60mL)中的溶液用氢氧化锂水合物(5.31g, 126mmol)处理且在室温搅拌过夜。将混合物部分浓缩,用水和EtOAc稀释并用6M HCl酸化至pH=1。将各层分离,水层用另外的EtOAc萃取(50mL)且将合并的有机物用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩至干以提供4-甲基四氢-2H-吡喃-4-羧酸(4.61g, 100%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 12.29(s, 1H), 3.65(dt, J=11.8, 4.3Hz, 2H), 3.33-3.32(m, 2H), 1.87-1.86(m, 2H), 1.35(ddd, J=13.5, 9.9, 4.1Hz, 2H), 1.13(s, 3H)。

[0486] 将4-甲基四氢-2H-吡喃-4-羧酸(2.60g, 18.0mmol)、HOBt(2.76g, 18.0mmol)和EDC(4.49g, 23.4mmol)于MeCN(75mL)中的混合物在室温搅拌3h,用NH₄OH(~15M, 7mL, ~105mmol)处理且在室温搅拌过夜。将混合物浓缩至干,并将残余物在饱和盐水(40mL)与DCM(100mL)之间分配。将水溶液用THF(50mL)和DCM(5x 30mL)萃取。将合并的有机物用10% K₂CO₃水溶液(50mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥且真空浓缩以提供4-甲基四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺(1.83g, 70%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 7.14(s, 1H), 6.86(s, 1H), 3.60(dt, J=11.7, 4.5Hz, 2H), 3.36(m, 2H), 1.91-1.89(m, 2H), 1.30(m, 2H), 1.08(s, 3H)。

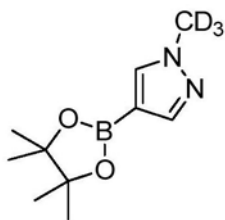


[0488] 实施例C1:将2,2,2-三甲基乙酰胺(0.330g, 3.26mmol)于DCE(9.05mL)中的溶液用草酰氯(0.285mL, 3.26mmol)逐滴处理,在80℃加热2h,冷却至RT,逐滴加入至实施例A8(0.640g, 2.72mmol)和吡啶(1.289g, 16.29mmol)于THF(9.05mL)中的溶液且在室温搅拌过夜。将混合物用饱和Na₂CO₃处理,用EtOAc萃取(4x)并将合并的有机物经Na₂SO₄干燥,并浓缩至干。将材料用MeCN处理,固体经由过滤收集且干燥以提供呈灰白色固体的N-((5-((2-氯吡啶-4-基)氧基)-6-甲基吡啶-2-基)氨甲酰基)新戊酰胺(813mg, 83%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 11.15(s, 1H), 10.40(s, 1H), 8.27(d, J=5.8Hz, 1H), 7.90(d, J=8.9Hz, 1H), 7.65(d, J=8.8Hz, 1H), 7.02(d, J=2.3Hz, 1H), 6.92(dd, J=5.8, 2.3Hz, 1H), 2.22(s, 3H), 1.19(s, 9H); MS (ESI) m/z: 363.1 (M+H⁺)。



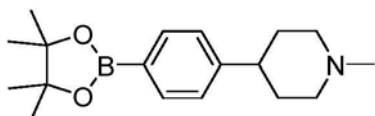
[0490] 实施例C2:将5-溴-2-甲基吡啶(0.4g, 2.325mmol)、双(频哪醇合)二硼(0.768g, 3.02mmol)、KOAc(0.685g, 6.98mmol)和PdCl₂(dppf)-DCM加合物(0.114g, 0.140mmol)于二噁烷(7.05mL)中的悬浮液在85℃加热16h。将混合物冷却至RT,用EtOAc处理,将固体经由滤过硅藻土而去除且用EtOAc充分冲洗。将滤液浓缩至干以提供呈褐色油状的2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶(509mg, 100%)。

[0491]



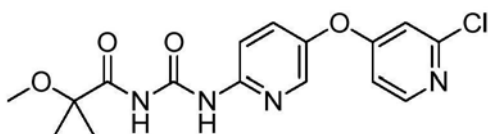
[0492] 实施例C3:将氢化钠(60%于矿物油中,0.928g,23.2mmol)于DMF(12mL)中的0℃悬浮液用4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡啶(3.00g,15.46mmol)在氩下处理且搅拌0.5h。加入三碘化碘甲烷(2.98g,20.56mmol),将混合物升温至RT并搅拌过夜。将混合物冷却至0℃,用饱和NH₄Cl处理,用EtOAc萃取(2x)并将合并的有机物经Na₂SO₄干燥,且浓缩至干以提供呈油状的4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-(三氘代甲基)-1H-吡啶(1.05g,32%)。MS (ESI) m/z:212.2 (M+H⁺)。

[0493]



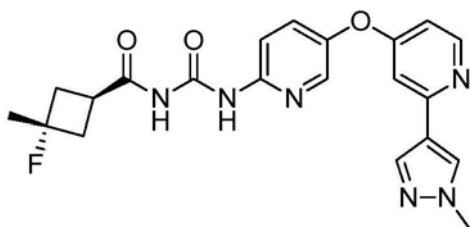
[0494] 实施例C4:向4-(4-溴-苯基)-1-甲基-哌啶(0.3g,1.18mmol)、双(频哪醇合)二硼(0.390g,1.534mmol)、乙酸钾[KOAc](0.232g,2.361mmol)和PdCl₂(dppf)-DCM加合物(0.096g,0.118mmol)于二噁烷(6mL)中的悬浮液喷射Ar并在85℃加热过夜。将混合物冷却至RT,用EtOAc处理且固体经由滤过硅藻土而去除。将滤液浓缩至干以提供1-甲基-4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)哌啶(假定为100%产率)。MS (ESI) m/z:302.3 (M+H⁺)。

[0495]



[0496] 实施例C5:将实施例B16(0.545g,2.71mmol)、实施例A9(0.30g,1.354mmol)和N-甲基吡咯烷(0.141mL,1.354mmol)于二噁烷(10mL)中的溶液在80℃加热过夜,然后冷却至RT。将混合物用饱和NaHCO₃处理,用EtOAc萃取(3x)且将合并的有机物用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并浓缩至干。将粗品通过硅胶色谱(EtOAc/Hex)纯化以提供N-((5-((2-氯吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)-2-甲氧基-2-甲基丙酰胺(0.25g,50%)。MS (ESI) m/z:365.1 (M+H⁺)。

[0497]



[0498] 实施例1:将羰基二咪唑(42.6g,263mmol)缓慢加入至3-氧代-环丙烷羧酸(25.0g,219mmol)于DCM(500mL)中的溶液,在室温搅拌2h,用苯甲醇(24.17g,223mmol)处理且在室温搅拌16h。将混合物用水稀释,用DCM萃取(2x)且将合并的有机物用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩至干且通过硅胶色谱(EtOAc/Hex)纯化以提供呈无色糖浆的3-氧代环丁烷羧酸苄

酯 (29.5g, 66%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ7.38-7.35 (m, 5H) ; 5.14 (s, 2H) ; 3.62 (m, 5H) ; MS (ESI) m/z: 227.1 (M+Na⁺)。

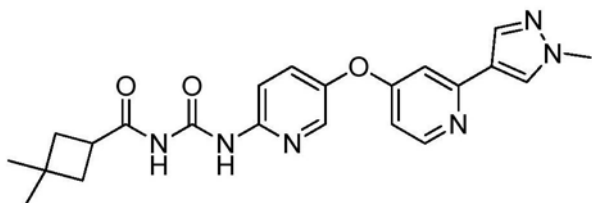
[0499] 将3-氧代环丁烷羧酸苄酯 (11.05g, 54.1mmol) 于THF (155mL) 中的-78℃溶液用甲基溴化镁 (3M于Et₂O中, 27.1mL, 81mmol) 逐滴处理且将混合物在-78℃搅拌30min。加入饱和NH₄Cl, 混合物用EtOAc萃取 (2x) 且将合并的有机萃取物干燥, 蒸发且经由硅胶色谱 (丙酮/Hex) 纯化以提供呈无色油状的3-羟基-3-甲基环丁烷羧酸苄酯 (5.589g, 47%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ7.36-7.29 (m, 5H) ; 5.08 (m, 3H) ; 2.75-2.66 (m, 1H) ; 2.13-2.12 (m, 4H) ; 1.21 (s, 3H) ; MS (ESI) m/z: 243.1 (M+Na⁺)。

[0500] 将3-羟基-3-甲基环丁烷羧酸苄酯 (5.589g, 25.4mmol) 于DCM (125mL) 中的-78℃溶液在Ar下用DAST (5.03mL, 38.1mmol) 处理, 将混合物在-78℃搅拌0.5h, 然后使其升温至RT过夜。将混合物用饱和NaHCO₃猝灭, 用EtOAc萃取 (2x) 且将合并的有机物经MgSO₄干燥, 浓缩至干且经由硅胶色谱 (Et₂O/Hex) 纯化以提供呈无色油状的3-甲基-反式 (3-氟环丁烷羧酸苄酯) (3.82g, 68%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ7.35 (m, 5H) ; 5.10 (s, 2H) ; 3.23 (m, 1H) ; 2.54 (m, 2H) ; 2.32 (m, 2H) ; 1.38 (d, J=22.3Hz, 3H) ; MS (ESI) m/z: 245.1 (M+Na⁺)。

[0501] 将3-甲基-反式 (3-氟环丁烷羧酸) 苄酯 (3.823g, 17.20mmol) 于MeOH (100mL) 中的溶液用10%钯/碳 (干) (1.831g, 1.720mmol) 处理且在大气压 (气囊) 下氢化过夜。将混合物通过硅藻土过滤并将滤液浓缩至干以提供呈无色油状的3-甲基-反式 (3-氟环丁烷羧酸) (1.83g, 81%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ12.29 (s, 1H) ; 3.10-3.01 (m, 1H) ; 2.48-2.47 (m, 2H) ; 2.32-2.21 (m, 2H) ; 1.39 (d, J=22.3Hz, 3H)。

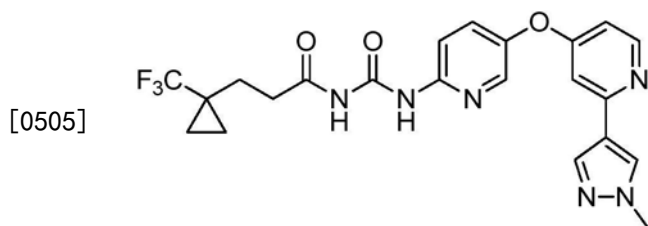
[0502] 将3-甲基-反式 (3-氟环丁烷羧酸) (0.124g, 0.935mmol) 于DCM (5mL) 中的溶液用草酰氯 (0.246mL, 2.81mmol) 和催化DMF (1滴) 处理并在室温搅拌2h。将混合物浓缩至干, 溶解于甲苯 (5mL) 中, 用粉状氰酸银 (0.561g, 3.74mmol) 处理, 并在90℃加热2h。将混合物冷却至RT, 用实施例A2 (0.1g, 0.374mmol) 于吡啶 (5mL) 中的溶液处理且在室温搅拌过夜。将混合物用EtOAc和1N NaOH处理, 通过硅藻土过滤并将滤液的分层分离。将水层用EtOAc萃取 (2x) ; 将水层用2N HCl中和且用EtOAc萃取 (2x)。将滤饼用2N HCl洗涤, 滤液用NaHCO₃中和且用EtOAc萃取 (2x)。将所有有机萃取物合并, 经MgSO₄干燥, 浓缩至干且经由制备型TLC (MeOH/DCM) 纯化。将材料用MeOH/DCM洗掉二氧化硅, 浓缩至干, 溶解于MeCN/H₂O中, 冷冻且冻干以提供呈白色固体的反式-3-氟-3-甲基-N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 吡啶-4-基) 氧基) 吡啶-2-基) 氨基甲酰基) 环丁烷甲酰胺 (15mg, 9.5%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ10.95 (s, 1H) , 10.81 (s, 1H) , 8.32 (d, J=5.7Hz, 1H) , 8.22-8.20 (m, 2H) , 8.03 (d, J=9.0Hz, 1H) , 7.91 (d, J=0.7Hz, 1H) , 7.68 (dd, J=9.0, 3.0Hz, 1H) , 7.18 (d, J=2.4Hz, 1H) , 6.65 (dd, J=5.7, 2.4Hz, 1H) , 3.82 (m, 1H) , 3.79 (s, 3H) , 2.39-2.25 (m, 4H) , 1.35 (m, 3H) ; MS (ESI) m/z: 425.2 (M+H⁺)。

[0503]

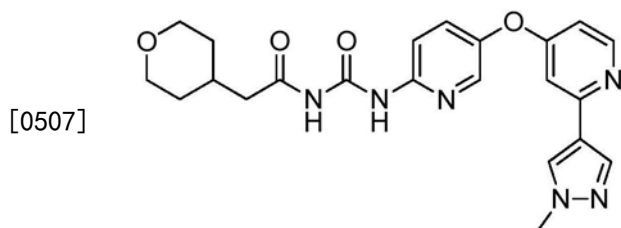


[0504] 实施例2: 将实施例B1 (0.074g, 0.584mmol) 于DCE (6mL) 中的悬浮液用草酰氯

(0.051mL, 0.584mmol) 处理, 在室温搅拌30min, 然后升温至83℃, 持续3h。将混合物冷却至RT并逐滴加入至实施例A2 (0.13g, 0.486mmol) 于THF (6.0mL) 和吡啶 (0.197mL, 2.43mmol) 中的溶液。将混合物在室温搅拌1h, 用饱和NaHCO₃处理, 用EtOAc萃取 (3x) 且将合并的有机物经MgSO₄干燥, 并浓缩至干。将残余物用MeCN研磨, 进行声处理5min, 并将固体经由过滤收集且干燥以提供呈白色固体的3,3-二甲基-N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 吡啶-4-基) 氧基) 吡啶-2-基) 氨基甲酰基) 环丁烷甲酰胺 (125mg, 61%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 11.11 (s, 1H), 10.70 (s, 1H), 8.37 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.27-8.25 (m, 2H), 8.07 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.96 (d, J=0.7Hz, 1H), 7.72 (dd, J=9.0, 2.9Hz, 1H), 7.23 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.70 (dd, J=5.7, 2.4Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.24 (m, 1H), 2.03-1.87 (m, 4H), 1.13 (s, 3H), 1.05 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 421.2 (M+H⁺)。



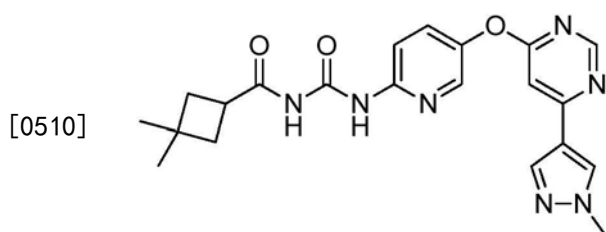
[0506] 实施例3: 将实施例B2 (0.081g, 0.449mmol) 于DCE (6mL) 中的悬浮液用草酰氯 (0.039mL, 0.449mmol) 处理, 在室温搅拌0.5h, 然后加热至83℃, 持续3h。将混合物冷却至RT, 逐滴加入至实施例A2 (0.10g, 0.374mmol) 和吡啶 (0.151mL, 1.871mmol) 于THF (6mL) 中的溶液并在室温搅拌1h。将混合物用饱和NaHCO₃处理, 用EtOAc萃取 (3x) 并将合并的有机物经Na₂SO₄干燥, 并浓缩至干。将材料用MeCN处理, 进行声处理5min且所得固体经由过滤收集, 并干燥以提供呈白色固体的N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 吡啶-4-基) 氧基) 吡啶-2-基) 氨基甲酰基)-3-(1-(三氟甲基) 环丙基) 丙酰胺 (98mg, 55%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 10.98 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 8.37 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.27-8.25 (m, 2H), 8.08 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.73 (dd, J=9.0, 2.9Hz, 1H), 7.23 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.70 (dd, J=5.7, 2.4Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.57 (t, J=8.0Hz, 2H), 1.87 (t, J=8.0Hz, 2H), 0.91 (m, 2H), 0.78 (m, 2H); MS (ESI) m/z: 475.1 (M+H⁺)。



[0508] 实施例4: 将四氢吡喃-4-基乙酰氯 (0.500g, 3.07mmol) 于THF (25mL) 中的0℃溶液用NH₄OH (~15M, 2.05mL, ~30.7mmol) 逐滴处理, 使其升温至RT并搅拌过夜。将混合物浓缩至干, 与IPA (2x) 共蒸发, 然后悬浮于IPA中且固体经由过滤去除。将滤液浓缩至干以提供呈白色固体的2-(四氢-2H-吡喃-4-基) 乙酰胺 (510mg, 116%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 7.25 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.78 (dd, J=11.4, 4.1Hz, 2H), 3.29-3.19 (m, 2H), 2.15-1.92 (m, 2H), 1.91-1.78 (m, 1H), 1.58-1.48 (m, 2H), 1.23-1.06 (m, 2H); MS (ESI) m/z: 144.1 (M+H⁺)。

[0509] 将2-(四氢-2H-吡喃-4-基) 乙酰胺 (0.44g, 3.07mmol) 于DCE (15mL) 中的悬浮液用草酰氯 (0.336mL, 3.84mmol) 逐滴处理, 然后在80℃加热过夜。将混合物冷却至RT并浓缩至

干以提供粗制2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰基异氰酸酯(470mg, 90%)。将粗制2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰基异氰酸酯(0.100g, 0.591mmol)和实施例A2(0.105g, 0.394mmol)于THF(6mL)中的溶液在室温搅拌过夜。固体经由过滤去除并将滤液浓缩至干, 经由硅胶色谱(MeOH/EtOAc)纯化。将经分离的材料经由反相色谱(含有0.1%TFA的MeCN/H₂O)再纯化且在减压下去除有机物。将水性残余物冷冻且冻干。固体用饱和NaHCO₃处理, 用DCM萃取(3x)且将合并的有机物用H₂O洗涤, 浓缩至干, 溶解于4:1MeCN/H₂O中, 冷冻且冻干以提供呈白色固体的N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰胺(22mg, 13%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ11.44(s, 1H), 10.89(s, 1H), 8.36(d, J=5.7Hz, 1H), 8.25(s, 1H), 8.19(d, J=2.9Hz, 1H), 8.13(d, J=9.1Hz, 1H), 7.95(s, 1H), 7.64(m, 1H), 7.20(d, J=2.4Hz, 1H), 6.68(dd, J=5.7, 2.5Hz, 1H), 3.84(s, 3H), 3.80(m, 2H), 3.26(d, J=11.7Hz, 2H), 2.22(d, J=7.0Hz, 2H), 1.94(m, 1H), 1.56(d, J=13.1Hz, 2H), 1.18(m, 2H); MS(ESI) m/z: 437.2 (M+H⁺)。

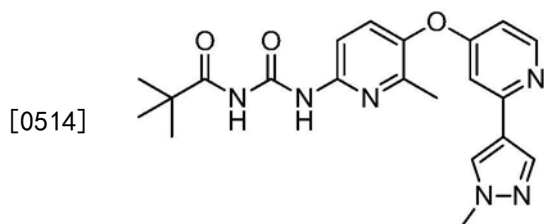


[0511] 实施例5: 将NaH(60%于矿物油中, 0.726g, 18.16mmol)于无水DMA(15mL)中的-10℃悬浮液用6-氨基吡啶-3-醇(1.0g, 9.08mmol)处理, 冷却搅拌30min, 用4,6-二氯嘧啶(2.029g, 13.62mmol)于DMA(10mL)中的溶液逐滴处理, 升温至RT且搅拌2h。将混合物用H₂O处理, 用DCM萃取(3x)且将合并的有机物用5%LiCl、然后盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 浓缩至干且经由硅胶色谱(EtOAc)纯化以提供5-((6-氯嘧啶-4-基)氧基)吡啶-2-胺(1.0g, 49%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ8.62(d, J=0.9Hz, 1H), 7.79(d, J=2.9Hz, 1H), 7.33-7.26(m, 2H), 6.48(d, J=8.9Hz, 1H), 6.00(s, 2H); MS(ESI) m/z: 223.0 (M+H⁺)。

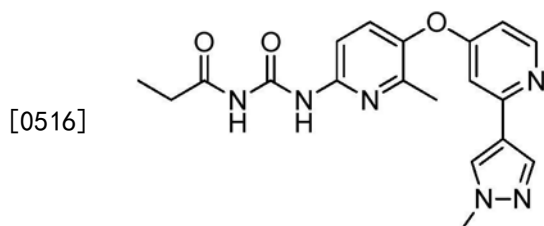
[0512] 向5-((6-氯嘧啶-4-基)氧基)吡啶-2-胺(0.50g, 2.246mmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑(0.467g, 2.246mmol)和Cs₂CO₃(1.463g, 4.49mmol)于二噁烷/H₂O(5:1, 6mL)中的混合物喷射氩, 用Pd(PPh₃)₄(0.260g, 0.225mmol)处理, 再次喷射氩并在90℃加热过夜。将混合物冷却至RT, 固体经由过滤去除, 用二噁烷冲洗并将滤液浓缩至干。将材料用EtOAc处理, 固体经由过滤收集, 用EtOAc和H₂O冲洗且干燥以获得产物。将滤液各层分离, 将有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 浓缩至干, 用EtOAc研磨, 并将固体经由过滤收集且与上述分离的产物合并以提供5-((6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氧基)吡啶-2-胺(410mg, 68%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ8.60(d, J=1.1Hz, 1H), 8.44(s, 1H), 8.12(s, 1H), 7.78(d, J=2.9Hz, 1H), 7.30-7.25(m, 2H), 6.48(d, J=8.9Hz, 1H), 5.94(s, 2H), 3.88(s, 3H); MS(ESI) m/z: 269.1 (M+H⁺)。

[0513] 将实施例B1(0.120g, 0.944mmol)于二噁烷(10mL)中的溶液用草酰氯(0.120g, 0.945mmol)处理, 在100℃加热3h, 浓缩至干, 溶解于DCM(10mL)中, 加入至5-((6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氧基)吡啶-2-胺(0.120g, 0.447mmol)于DCM(10mL)和吡啶(0.070g, 0.885mmol)的溶液且在室温搅拌过夜。将混合物浓缩至干, 用MeCN处理且固体经由过滤收集, 并干燥以提供呈灰白色固体的3,3-二甲基-N-((5-((6-(1-甲基-1H-吡唑-4-

基) 嘧啶-4-基) 氧基) 吡啶-2-基) 氨基甲酰基) 环丁烷甲酰胺 (95mg, 49%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 11.07 (s, 1H), 10.71 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.26 (d, J=2.8Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.05 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.75 (dd, J=9.0, 2.8Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.30 (m, 1H), 2.00 (m, 4H), 1.13 (s, 3H), 1.05 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 422.2 (M+H⁺)。

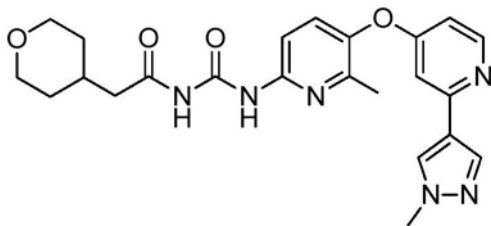


[0515] 实施例6: 将2,2,2-三甲基乙酰胺 (0.065g, 0.640mmol) 于DCE (4mL) 中的悬浮液用草酰氯 (0.056mL, 0.640mmol) 处理, 在室温搅拌1h, 加热至80℃, 持续2.5h, 然后冷却至RT并逐滴加入至实施例A6 (0.15g, 0.533mmol) 于THF (4mL) 和吡啶 (0.215mL, 2.67mmol) 中的溶液。将混合物在室温搅拌1h, 用饱和NaHCO₃处理, 用EtOAc萃取 (2x) 且将合并的有机物用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并浓缩至干。将材料用EtOAc处理, 使其在室温静置且所得固体经由过滤收集, 并干燥以提供呈白色固体的N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 吡啶-4-基) 氧基) 吡啶-2-基) 氨基甲酰基) 新戊酰胺 (150mg, 69%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 11.16 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 8.35 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.96 (d, J=0.7Hz, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.63 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.16 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.61 (dd, J=5.7, 2.5Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.21 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 409.2 (M+H⁺)。



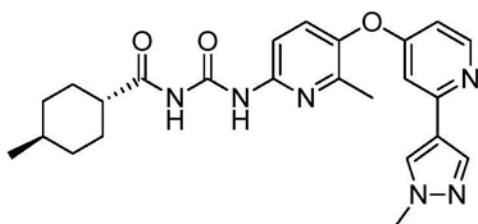
[0517] 实施例7: 将丙酰胺 (0.047g, 0.640mmol) 于DCE (4mL) 中的溶液用草酰氯 (0.056mL, 0.640mmol) 处理, 在室温搅拌1h, 升温至80℃, 持续2.5h, 冷却至RT, 逐滴加入至实施例A6 (0.15g, 0.533mmol) 于THF (4mL) 和吡啶 (0.215mL, 2.67mmol) 中的溶液且在室温搅拌1h。将混合物用NaHCO₃处理, 用EtOAc萃取 (2x) 且将合并的有机物用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并浓缩至干。将所得材料用EtOAc处理, 使其在室温静置且固体经由过滤收集并干燥以提供呈白色固体的N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 吡啶-4-基) 氧基) 吡啶-2-基) 氨基甲酰基) 丙酰胺 (110mg, 54%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 11.00 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 8.35 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.96 (d, J=0.7Hz, 1H), 7.91 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.17 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.61 (dd, J=5.7, 2.4Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.41 (q, J=7.5Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.05 (t, J=7.5Hz, 3H); MS (ESI) m/z: 381.2 (M+H⁺)。

[0518]



[0519] 实施例8:将粗制2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰基异氰酸酯(0.110g, 0.650mmol, 参见实施例4)于DCE (7mL) 中的溶液用实施例A6 (0.183g, 0.650mmol) 处理且在室温搅拌过夜。加入吡啶 (0.11mL, 1.3mmol), 将混合物在室温搅拌4h, 用THF处理, 然后用饱和NaHCO₃和盐水洗涤, 经MgSO₄干燥, 并浓缩至干。将所得材料用MeCN处理, 且固体经由过滤收集并干燥以提供呈浅棕褐色固体的N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰胺 (56mg, 19%)。MS (ESI) m/z: 451.2 (M+H⁺)。

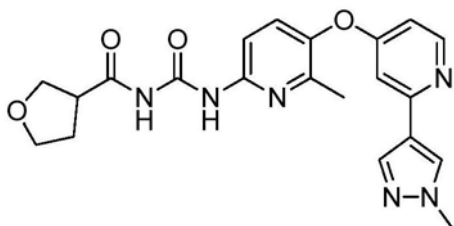
[0520]



[0521] 实施例9:将反式-4-甲基环己烷羧酸 (1.00g, 7.03mmol) 于EtOAc (15mL) 中的溶液用CDI (1.425g, 8.79mmol) 处理且在室温搅拌20分钟。加入氢氧化铵 (~14M, 5.00mL, ~70.0mmol), 将混合物搅拌20分钟, 然后浓缩至干。将材料用饱和NaHCO₃处理且固体经由过滤收集, 并干燥以提供呈白色固体的反式-4-甲基环己烷甲酰胺 (842mg, 85%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ7.13 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.70 (m, 4H), 1.25 (m, 3H), 0.84 (m, 5H); MS (ESI) m/z: 142.1 (M+H⁺)。

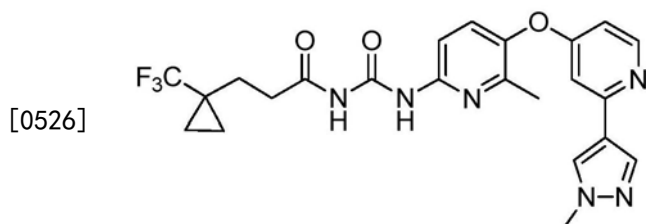
[0522] 将反式-4-甲基环己烷甲酰胺 (0.275g, 1.94mmol) 于二噁烷 (7.5mL) 中的溶液用草酰氯 (0.300g, 2.36mmol) 处理且在100℃加热2h。将混合物冷却至RT, 并浓缩至干。将残余物溶解于DCM (8mL) 中并加入至实施例A6 (0.250g, 0.889mmol) 于DCM (8mL) 和吡啶 (0.100g, 1.264mmol) 中的悬浮液且将混合物在室温搅拌过夜。将混合物浓缩至干, 用MeCN处理且固体经由过滤收集, 并干燥以提供呈白色固体的反式-4-甲基-N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)环己烷甲酰胺 (262mg, 65%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ11.05 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 8.35 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.95 (d, J=0.7Hz, 1H), 7.90 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.61 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.16 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.60 (dd, J=5.7, 2.4Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.36 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.75 (m, 4H), 1.38 (m, 3H), 0.88 (m, 5H); MS (ESI) m/z: 449.2 (M+H⁺)。

[0523]

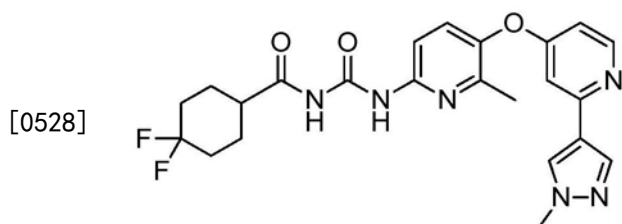


[0524] 实施例10:方法A:将实施例B3 (0.200g, 1.737mmol) 于二噁烷 (10mL) 中的溶液用草酰氯 (0.200g, 1.576mmol) 处理, 在100℃加热3h, 然后冷却至RT, 并浓缩至干。将残余物溶解于DCM (8mL) 中并加入至实施例A6 (0.202g, 0.716mmol) 于DCM (8mL) 和吡啶 (0.170g, 2.149mmol) 中的溶液且在室温搅拌过夜。将混合物浓缩至干且经由硅胶色谱 (MeOH/DCM) 纯化以提供呈白色固体的N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)四氢呋喃-3-甲酰胺 (50mg, 16%)。MS (ESI) m/z: 423.2 (M+H⁺)。

[0525] 方法B:将四氢呋喃-3-羧酸 (4.00g, 34.4mmol) 于DCM (40mL) 中的溶液用草酰氯 (5.00g, 39.4mmol) 和1滴DMF处理并将混合物在室温搅拌1h。将反应物浓缩至干。将残余物溶解于DCM (40mL) 中, 用氰酸银 (8.00g, 53.4mmol) 处理, 并在室温搅拌1h。加入实施例A6 (3.20g, 11.4mmol) 和吡啶 (0.090g, 1.138mmol) 且将混合物在室温搅拌过夜。过滤混合物且将固体用DCM和THF洗涤。将合并的滤液浓缩至干且经由硅胶色谱 (THF/EtOAc) 纯化。将经纯化的残余物在水 (60mL) 中搅拌4h并将固体通过过滤收集, 洗涤, 且真空干燥以提供呈白色固体的N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)四氢呋喃-3-甲酰胺 (2.3g, 48%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ10.98 (s, 1H), 10.95 (s, 1H), 8.35 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.90 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.17 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.60 (dd, J=5.7, 2.4Hz, 1H), 3.88 (t, J=8.4Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.79-3.73 (m, 2H), 3.68 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.07 (m, 2H); MS (ESI) m/z: 423.2 (M+H⁺)。



[0527] 实施例11:将实施例B2 (0.087g, 0.480mmol) 于DCE (3mL) 中的溶液用草酰氯 (0.048mL, 0.544mmol) 处理并在80℃加热4h。将混合物冷却至RT, 加入至实施例A6 (0.09g, 0.320mmol) 和TEA (0.133mL, 0.960mmol) 于DCM (2mL) 中的溶液且在室温搅拌过夜。将混合物浓缩至干, 经由硅胶色谱 (MeOH/DCM) 纯化, 溶解于MeCN/H₂O中, 冷冻且冻干以提供呈白色固体的N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)-3-(1-(三氟甲基)环丙基)丙酰胺 (107mg, 68%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ10.92 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 8.35 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.90 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.57 (t, J=8.0Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.87 (t, J=8.0Hz, 2H), 0.91 (t, J=5.9Hz, 2H), 0.78 (m, 2H); MS (ESI) m/z: 489.2 (M+H⁺)。



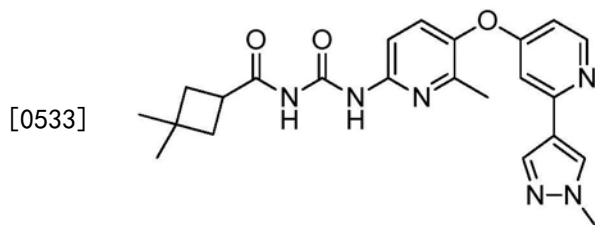
[0529] 实施例12:将三乙胺三氟化氢 (0.479mL, 2.94mmol) 于DCE (6mL) 中的溶液在室温用

XtalFluor-M (1.071g, 4.41mmol)、之后用4-氧代环己烷羧酸乙酯 (0.500g, 2.94mmol) 处理且将混合物加热至回流2.5h。将混合物冷却至RT, 用饱和NaHCO₃处理并搅拌过夜。将混合物用DCM稀释, 将各层分离, 水层用另外的DCM萃取 (1x) 且将合并的有机物经MgSO₄干燥且通过小硅胶垫过滤, 用DCM充分冲洗。将滤液浓缩至干且经由硅胶色谱 (DCM/Hex) 纯化以提供呈无色油状的4,4-二氟环己烷羧酸乙酯 (390mg, 69%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ4.05 (q, J=7.1Hz, 2H), 2.49 (m, 1H), 2.02-1.77 (m, 6H), 1.65-1.50 (m, 2H), 1.16 (t, J=7.1Hz, 3H)。

[0530] 将4,4-二氟环己烷羧酸乙酯 (0.385g, 2.003mmol) 于THF (12mL) 中的溶液用H₂O (6mL)、之后用一水合氢氧化锂 (0.420g, 10.02mmol) 处理且将混合物在室温剧烈搅拌过夜。将混合物用EtOAc处理, 用1M HCl酸化直至pH 4, 将各层分离且水层用另外的EtOAc萃取 (1x)。将合并的有机物用盐水洗涤, 经MgSO₄干燥并浓缩至干以提供呈白色固体的4,4-二氟环己烷羧酸 (318mg, 97%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ12.28 (s, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.02-1.75 (m, 6H), 1.59 (m, 2H)。

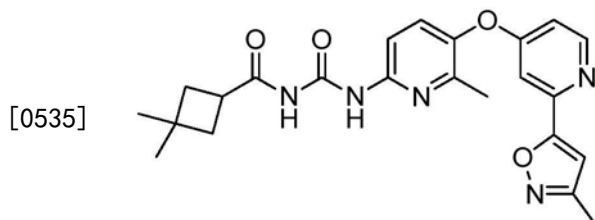
[0531] 将4,4-二氟环己烷羧酸 (0.217g, 1.322mmol) 于DCM (4mL) 中的溶液用草酰氯 (0.174mL, 1.983mmol)、之后用催化DMF (1滴) 处理且将混合物在室温搅拌1.5h。将混合物浓缩至干, 与DCM共蒸发 (1x) 且将所得残余物溶解于THF (2mL) 中, 加入至NH₄OH (~14M, 2mL, 28.0mmol) 于THF (2mL) 中的搅拌溶液并搅拌30分钟。将混合物用盐水稀释, 用EtOAc萃取 (3x) 且将合并的有机物经MgSO₄干燥, 且浓缩至干以提供呈白色固体的4,4-二氟环己烷甲酰胺 (167mg, 77%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ7.28 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 1.86-1.67 (m, 4H), 1.57 (m, 2H)。

[0532] 将4,4-二氟环己烷甲酰胺 (0.083g, 0.510mmol) 于DCE (5mL) 中的稀悬浮液用草酰氯 (0.045mL, 0.510mmol) 处理, 在室温搅拌30分钟, 然后加热至回流, 持续3h。将混合物冷却至RT, 逐滴加入至实施例A6 (0.120g, 0.425mmol) 和吡啶 (0.172mL, 2.126mmol) 于THF (5mL) 中的溶液且在室温搅拌过夜。将混合物用饱和NaHCO₃处理, 用EtOAc萃取 (2x) 且将合并的有机物经MgSO₄干燥, 并浓缩至干。将所得材料用DCM研磨, 固体经由过滤收集且干燥以提供呈白色固体的4,4-二氟-N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)环己烷甲酰胺 (88mg, 44%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ10.94 (s, 1H), 10.91 (s, 1H), 8.35 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.90 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.16 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.60 (dd, J=5.7, 2.4Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.58 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.08 (m, 2H), 1.98-1.57 (m, 6H); MS (ESI) m/z: 471.1 (M+H⁺)。

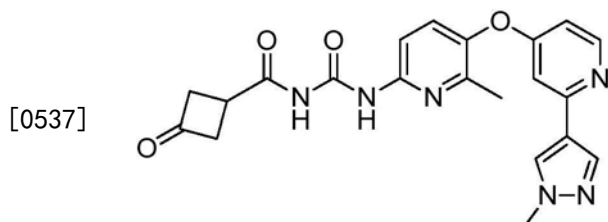


[0534] 实施例13: 将实施例B1 (0.054g, 0.427mmol) 于DCE (4mL) 中的悬浮液用草酰氯 (0.037mL, 0.427mmol) 处理, 在83℃加热2h, 冷却至RT并逐滴加入至实施例A6 (0.1g, 0.355mmol) 于THF (4mL) 和吡啶 (0.144mL, 1.777mmol) 中的溶液。将混合物在室温搅拌2h, 用饱和NaHCO₃处理, 用EtOAc萃取 (3x) 且将合并的有机物经MgSO₄干燥, 浓缩至干, 用MeCN研磨, 且固体经由过滤收集, 并干燥以提供呈白色固体的3,3-二甲基-N-((6-甲基-5-((2-(1-甲

基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)环丁烷甲酰胺(134mg,87%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ11.06 (s, 1H), 10.69 (s, 1H), 8.35 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.90 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.61 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.16 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.60 (dd, J=5.7, 2.4Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.24 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.02-1.87 (m, 4H), 1.13 (s, 3H), 1.05 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 435.2 (M+H⁺)。

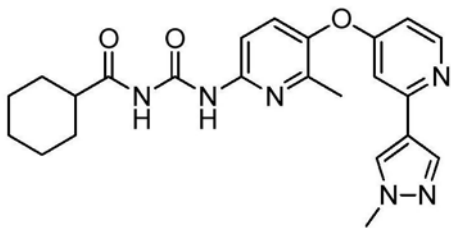


[0536] 实施例14:将实施例B1 (0.028g, 0.221mmol) 于DCE (4mL) 中的溶液用草酰氯 (0.019mL, 0.221mmol) 处理,在83℃加热2h,冷却至RT,逐滴加入至实施例A7 (0.052g, 0.184mmol) 和吡啶 (0.074mL, 0.921mmol) 于THF (4.0mL) 中的溶液并在室温搅拌2h。将混合物用饱和NaHCO₃处理,用EtOAc萃取 (3x) 且将合并的有机物经MgSO₄干燥,并浓缩至干。将所得材料用MeCN处理且固体经由过滤收集,并干燥以提供呈白色固体的3,3-二甲基-N-((6-甲基-5-((2-(3-甲基异噁唑-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)环丁烷甲酰胺 (51mg, 64%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ11.08 (s, 1H), 10.70 (s, 1H), 8.56 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.92 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.35 (d, J=2.5Hz, 1H), 6.98-6.95 (m, 2H), 3.25 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.02-1.88 (m, 4H), 1.13 (s, 3H), 1.05 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 436.2 (M+H⁺)。



[0538] 实施例15:将实施例B4 (0.055g, 0.407mmol) 于DCE (4mL) 中的稀悬浮液用草酰氯 (0.036mL, 0.407mmol) 处理,在室温搅拌30分钟,然后加热至回流3h。将混合物冷却至RT,逐滴加入至实施例A6 (0.095g, 0.339mmol) 和吡啶 (0.137mL, 1.696mmol) 于THF (4mL) 中的溶液并在室温搅拌1h。将混合物用饱和NaHCO₃处理,用EtOAc萃取 (2x) 且将合并的有机物经MgSO₄干燥,并浓缩至干。将材料用Et₂O研磨,固体经由过滤收集且干燥以提供呈棕褐色固体的N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)-3-氧代环丁烷甲酰胺 (116mg, 81%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ11.11 (s, 1H), 10.94 (s, 1H), 8.35 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.91 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.17 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.60 (dd, J=5.7, 2.4Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.42 (m, 1H), 3.30 (m, 2H), 3.29 (m, 2H), 2.26 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 421.1 (M+H⁺)。

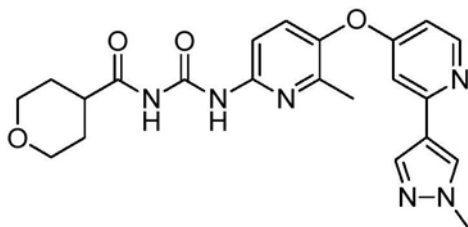
[0539]



[0540] 实施例16:将环己烷羧酸(1.00g, 7.80mmol)于EtOAc(10mL)中的溶液用CDI(1.581g, 9.75mmol)处理,在室温搅拌20分钟,用氢氧化铵(5.00mL, 70.0mmol)处理且搅拌20分钟。将混合物用饱和NaHCO₃处理,用EtOAc萃取(2x)并将合并的有机物经Na₂SO₄干燥,且浓缩至干以提供呈白色固体的环己烷甲酰胺(1.109g, 112%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 5.61(s, 2H), 2.13(m, 1H), 1.89(m, 2H), 1.78(m, 2H), 1.66(m, 1H), 1.42(m, 2H), 1.24(m, 3H)。

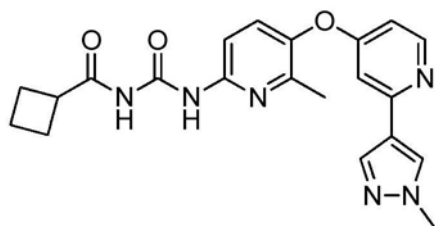
[0541] 将环己烷甲酰胺(0.260g, 2.044mmol)于二噁烷(5mL)中的溶液用草酰氯(0.15mL, 1.747mmol)处理,在100℃加热1.5h,冷却至RT,并浓缩至干。将残余物溶解于DCM(5mL)中,用实施例A6(0.100g, 0.355mmol)于DCM(1mL)和吡啶(0.2mL, 2.483mmol)中的溶液逐滴处理且在室温搅拌1h。将混合物用H₂O处理,将各层分离且水层用DCM萃取(2x)。将合并的有机物经Na₂SO₄干燥,并浓缩至干。将所得材料悬浮于MeCN中且短暂进行声处理。固体经由过滤收集,且经由硅胶色谱(MeOH/DCM)进一步纯化。将材料悬浮于MeCN/H₂O中,冷冻,冻干且在80℃在真空下干燥以提供呈白色固体的N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)环己烷甲酰胺(93mg, 60%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 11.05(s, 1H), 10.78(s, 1H), 8.35(d, J=5.7Hz, 1H), 8.25(s, 1H), 7.95(s, 1H), 7.90(d, J=8.8Hz, 1H), 7.61(d, J=8.8Hz, 1H), 7.16(d, J=2.4Hz, 1H), 6.60(dd, J=5.7, 2.5Hz, 1H), 3.84(s, 3H), 2.44-2.38(m, 1H), 2.25(s, 3H), 1.84-1.66(m, 4H), 1.65-1.57(m, 1H), 1.42-1.10(m, 5H); MS(ESI) m/z: 435.2 (M+H⁺)。

[0542]



[0543] 实施例17:将实施例B5(0.103g, 0.800mmol)于DCE(3mL)中的溶液用草酰氯(0.070mL, 0.800mmol)处理并在80℃加热4h。将混合物冷却至RT,加入至实施例A6(0.09g, 0.320mmol)和TEA(0.129g, 1.280mmol)于DCM(2mL)中的溶液且在室温搅拌过夜。将混合物浓缩至干且经由硅胶色谱(MeOH/DCM)纯化以提供呈白色固体的N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺(88mg, 63%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 11.00(s, 1H), 10.87(s, 1H), 8.35(d, J=5.7Hz, 1H), 8.25(s, 1H), 7.95(s, 1H), 7.90(d, J=8.8Hz, 1H), 7.62(d, J=8.8Hz, 1H), 7.16(d, J=2.4Hz, 1H), 6.60(dd, J=5.7, 2.4Hz, 1H), 3.89-3.87(m, 2H), 3.84(s, 3H), 3.32-3.28(m, 2H), 2.70-2.67(m, 1H), 2.25(s, 3H), 1.72(d, J=12.9Hz, 2H), 1.61-1.58(m, 2H); MS(ESI) m/z: 437.2 (M+H⁺)。

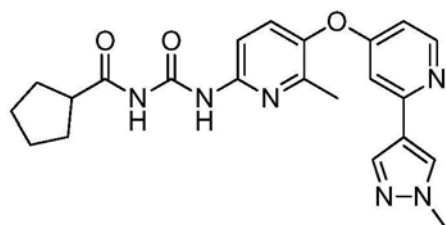
[0544]



[0545] 实施例18:将环丁烷羧酸(0.75g, 7.49mmol)于DCM中的溶液用草酰氯(0.820mL, 9.36mmol)、之后用DMF(1滴)处理并在室温搅拌2h。将混合物逐滴加入至NH₄OH(~15M, 15mL, ~225mmol)于THF(15mL)中的溶液且在室温搅拌过夜。固体经由过滤去除。将滤液用固体NaCl处理直至饱和,用4:1DCM/THF萃取(3x)且将合并的有机物用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩至干以提供环丁烷甲酰胺(507mg, 68%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ7.07(s, 1H), 6.63(s, 1H), 2.93(td, J=8.5, 1.0Hz, 1H), 2.12-2.02(m, 2H), 2.01-1.92(m, 2H), 1.89-1.77(m, 1H), 1.75-1.65(m, 1H)。

[0546] 将环丁烷甲酰胺(0.042g, 0.427mmol)于DCE(4mL)中的溶液用草酰氯(0.037mL, 0.427mmol)处理,在83℃加热2h,冷却至RT,加入至实施例A6(0.1g, 0.355mmol)于THF(4mL)和吡啶(0.173mL, 2.133mmol)中的溶液且在室温搅拌过夜。将混合物用饱和NaHCO₃稀释,用EtOAc萃取(3x)且将合并的有机物经MgSO₄干燥,并浓缩至干。将材料用MeCN研磨且所得固体经由过滤收集,并干燥以提供呈白色固体的N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)环丁烷甲酰胺(81mg, 56%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ11.04(s, 1H), 10.69(s, 1H), 8.35(d, J=5.7Hz, 1H), 8.25(s, 1H), 7.95(d, J=0.7Hz, 1H), 7.90(d, J=8.8Hz, 1H), 7.61(d, J=8.8Hz, 1H), 7.16(d, J=2.4Hz, 1H), 6.61(dd, J=5.7, 2.4Hz, 1H), 3.84(s, 3H), 3.31(m, 1H), 2.26(s, 3H), 2.26-2.06(m, 4H), 1.99-1.88(m, 1H), 1.85-1.76(m, 1H); MS(ESI) m/z: 407.2 (M+H⁺)。

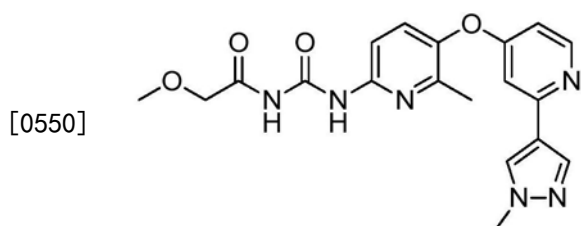
[0547]



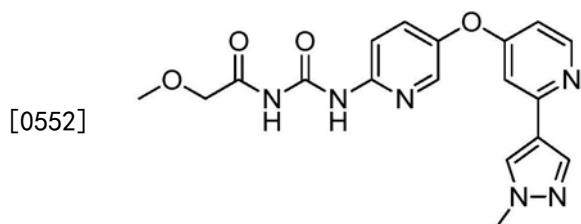
[0548] 实施例19:将环戊基羧基氯(0.6g, 4.53mmol)于THF(5mL)中的溶液并逐滴加入至NH₄OH(~15M, 15mL, ~225mmol)于THF(15mL)中的溶液且在室温搅拌过夜。将混合物用固体NaCl饱和,用EtOAc萃取(3x)并将合并的有机物经Na₂SO₄干燥,且浓缩至干以提供环戊烷甲酰胺(584mg, 114%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ7.18(s, 1H), 6.63(s, 1H), 2.53-2.44(m, 1H), 1.74-1.65(m, 2H), 1.62-1.52(m, 4H), 1.50-1.42(m, 2H)。

[0549] 将环戊烷甲酰胺(0.048g, 0.427mmol)于DCE(4mL)中的溶液用草酰氯(0.037mL, 0.427mmol)处理,在83℃加热2h,冷却至RT,加入至实施例A6(0.1g, 0.355mmol)于THF(4mL)和吡啶(0.173mL, 2.133mmol)中的溶液且在室温搅拌过夜。将混合物用饱和NaHCO₃稀释,用EtOAc萃取(3x)且将合并的有机物经MgSO₄干燥,并浓缩至干。将所得材料用MeCN研磨且固体经由过滤收集以提供第1批。将滤液浓缩至干,再次用MeCN研磨,且固体经由过滤收集,并与第1批合并以提供呈浅粉红色固体的N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)环戊烷甲酰胺(57mg, 38%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ

11.06 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 8.35 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.91 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.16 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.60 (dd, J=5.7, 2.4Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.86 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.85 (m, 2H), 1.74-1.61 (m, 4H), 1.54 (m, 2H); MS (ESI) m/z: 421.2 (M+H⁺)。

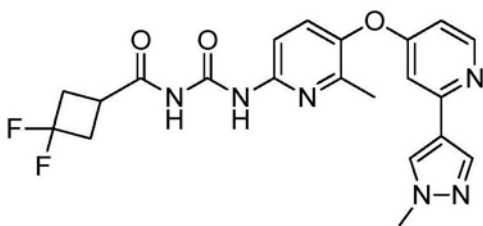


[0551] 实施例20: 将实施例B6 (0.057g, 0.640mmol) 于DCE (4mL) 中的悬浮液用草酰氯 (0.056mL, 0.640mmol) 处理, 在室温搅拌1h, 然后加热至80℃, 持续1.5h。将混合物冷却至RT, 逐滴加入至实施例A6 (0.15g, 0.533mmol) 和吡啶 (0.215mL, 2.67mmol) 于THF (4mL) 中的溶液且在室温搅拌过夜。将混合物用饱和Na₂CO₃处理, 用EtOAc萃取 (4x) 并将合并的有机物经Na₂SO₄干燥, 并浓缩至干。将材料用MeCN处理, 进行声处理且所得固体经由过滤收集以提供呈白色固体的2-甲氧基-N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)乙酰胺 (152mg, 72%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ10.69 (s, 1H), 8.35 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.96 (d, J=0.7Hz, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.63 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.17 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.61 (dd, J=5.7, 2.4Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.27 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 397.1 (M+H⁺)。



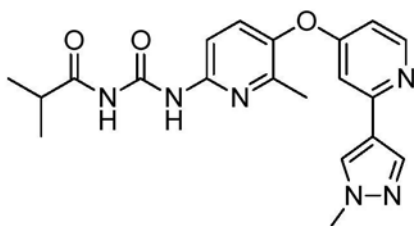
[0553] 实施例21: 将实施例B6 (0.060g, 0.673mmol) 于DCE (4mL) 中的悬浮液用草酰氯 (0.059mL, 0.673mmol) 处理, 在室温搅拌1h, 然后加热至80℃, 持续1.5h。将混合物冷却至RT, 逐滴加入至实施例A2 (0.15g, 0.561mmol) 和吡啶 (0.226mL, 2.81mmol) 于THF (4mL) 中的溶液且在室温搅拌过夜。将混合物用饱和Na₂CO₃处理, 用EtOAc萃取 (4x) 并将合并的有机物经Na₂SO₄干燥, 并浓缩至干。将材料用MeCN处理, 进行声处理且将所得固体经由过滤收集以提供呈灰白色固体的2-甲氧基-N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)乙酰胺 (186mg, 87%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ10.78 (s, 1H), 10.71 (s, 1H), 8.37 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.27 (d, J=2.9Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.96 (d, J=0.7Hz, 1H), 7.74 (dd, J=9.0, 2.9Hz, 1H), 7.23 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.71 (dd, J=5.7, 2.4Hz, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.34 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 383.1 (M+H⁺)。

[0554]



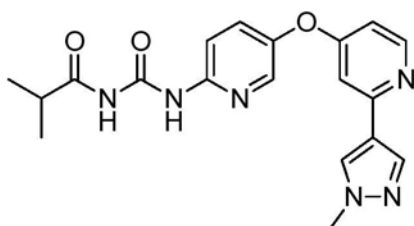
[0555] 实施例22: 将实施例16 (0.10g, 0.238mmol) 于DCM (20mL) 中的0℃溶液用DAST (0.157mL, 1.189mmol) 处理, 升温至RT, 搅拌3h, 然后在40℃加热过夜。加入另外的DAST (0.1mL) 和DCM (10mL) 且将混合物在40℃加热过夜。固体经由过滤收集, 用DCE (5mL) 处理, 在70℃加热3h且在55℃加热过夜。固体经由过滤收集且经由反相色谱 (含有0.1% TFA的MeCN/H₂O) 进一步纯化。将富集的级分合并, 且与MeOH共蒸发且将剩余的水性混合物用饱和NaHCO₃中和, 用EtOAc萃取 (3x)。将合并的有机物用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩至干以提供第1批。将来自起始反应混合物过滤的滤液浓缩至干且经由硅胶色谱 (EtOAc/Hex) 纯化以提供第2批。将两批合并, 用1:1 MeCN/H₂O处理, 冷冻且冻干以提供呈浅灰色固体的3,3-二氟-N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)环丁烷甲酰胺 (19mg, 18%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 10.98 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.35 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.25 (s, 1H); 7.95 (s, 1H), 7.90 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.17 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.60 (dd, J=5.7, 2.4Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.20 (m, 1H), 2.80 (m, 4H), 2.26 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 443.1 (M+H⁺)。

[0556]



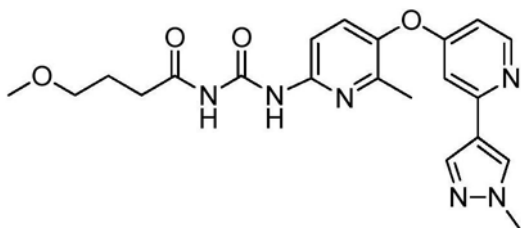
[0557] 实施例23: 将实施例B7 (0.056g, 0.640mmol) 于DCE (4mL) 中的悬浮液用草酰氯 (0.056mL, 0.640mmol) 处理, 在室温搅拌1h, 升温至80℃, 持续1.5h, 冷却至RT并逐滴加入至实施例A6 (0.15g, 0.533mmol) 于THF (4mL) 和吡啶 (0.215mL, 2.67mmol) 中的溶液。将混合物在室温搅拌过夜, 用饱和Na₂CO₃处理, 用EtOAc萃取 (4x) 并将合并的有机物经Na₂SO₄干燥, 浓缩至干且经由硅胶色谱 (MeOH/DCM) 纯化。将所得材料溶解于MeCN/H₂O中, 冷冻且冻干以提供呈白色固体的N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)异丁酰胺 (59mg, 28%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.05 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 8.35 (d, J=5.8Hz, 1H), 8.25 (d, J=0.7Hz, 1H), 7.95 (d, J=0.7Hz, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.62 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.16 (m, 1H), 6.60 (dd, J=5.7, 2.5Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.43 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.09 (d, J=6.8Hz, 6H); MS (ESI) m/z: 395.2 (M+H⁺)。

[0558]



[0559] 实施例24:将实施例B7 (0.059g, 0.673mmol) 于DCE (4mL) 中的悬浮液用草酰氯 (0.059mL, 0.673mmol) 处理, 在室温搅拌1h, 升温至80℃, 持续2.5h, 冷却至RT并逐滴加入至实施例A2 (0.15g, 0.561mmol) 于THF (4mL) 和吡啶 (0.226mL, 2.81mmol) 中的溶液。将混合物在室温搅拌过夜, 用饱和Na₂CO₃处理, 用EtOAc萃取 (4x) 并将合并的有机物经Na₂SO₄干燥, 浓缩至干且经由硅胶色谱 (MeOH/DCM) 纯化。将所得材料溶解于MeCN/H₂O中, 冷冻且冻干以提供呈白色固体的N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 吡啶-4-基) 氧基) 吡啶-2-基) 氨甲酰基) 异丁酰胺 (89mg, 42%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ11.11 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.37 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.26-8.25 (m, 2H), 8.09 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.96 (d, J=0.7Hz, 1H), 7.73 (dd, J=9.0, 3.0Hz, 1H), 7.22 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.70 (dd, J=5.7, 2.4Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.43 (m, 1H), 1.09 (d, J=6.8Hz, 6H); MS (ESI) m/z: 381.1 (M+H⁺)。

[0560]

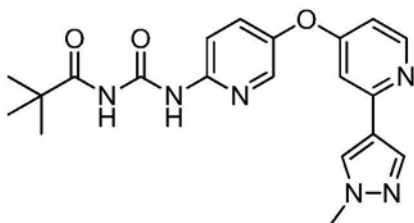


[0561] 实施例25:将4-甲氧基丁酸甲酯 (1.0g, 7.57mmol) 于THF (20mL) 中的溶液用LiOH (0.362g, 15.13mmol) 于H₂O (5mL) 中的溶液处理并在室温搅拌16h。将混合物浓缩至干, 用2M HCl酸化, 用H₂O稀释, 用EtOAc萃取 (2x) 且将合并的有机物用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩至干以提供呈粘稠油状的4-甲氧基丁酸 (860mg, 96%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ12.02 (s, 1H), 3.28 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.21 (t, J=7.4Hz, 2H), 1.69 (m, 2H)。

[0562] 将4-甲氧基丁酸 (0.86g, 7.28mmol) 于MeCN (30mL) 中的溶液用EDC (1.814g, 9.46mmol) 和HOBt (1.449g, 9.46mmol) 处理, 在室温搅拌1h, 然后用NH₄OH (~15M, 0.850mL, ~12.8mmol) 处理且在室温搅拌16h。将混合物用饱和NaHCO₃处理, 用固体NaCl饱和, 用THF萃取 (2x), 且将合并的有机物用H₂O、然后用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩至干以提供呈白色固体的4-甲氧基丁酰胺 (390mg, 46%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ7.22 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 3.26 (t, J=6.5Hz, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.05 (t, J=7.5Hz, 2H), 1.68-1.66 (m, 2H)。

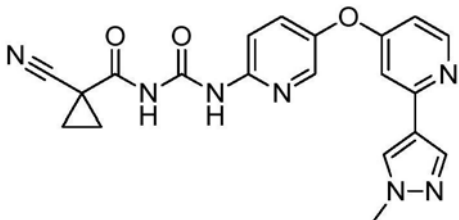
[0563] 将4-甲氧基丁酰胺 (0.083g, 0.711mmol) 于DCE (4mL) 中的溶液用草酰氯 (0.062mL, 0.711mmol) 处理并在80℃加热4h。将混合物冷却至RT, 用实施例A6 (0.1g, 0.355mmol) 和TEA (0.197mL, 1.422mmol) 于DCM (2mL) 中的溶液处理并在室温搅拌2h。将混合物浓缩至干, 经由硅胶色谱 (MeOH/DCM) 纯化, 溶解于MeCN/H₂O中, 冷冻且冻干以提供呈白色固体的4-甲氧基-N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 吡啶-4-基) 氧基) 吡啶-2-基) 氨甲酰基) 丁酰胺 (105mg, 70%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ11.00 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 8.36 (d, J=5.8Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.91 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.64 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.33 (t, J=6.3Hz, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.44 (t, J=7.3Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.82-1.74 (m, 2H); MS (ESI) m/z: 425.2 (M+H⁺)。

[0564]



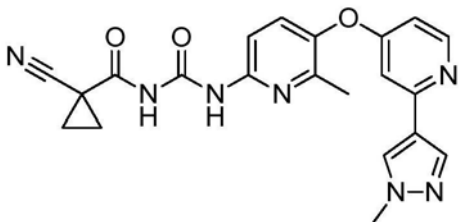
[0565] 实施例26:将2,2,2-三甲基乙酰胺(0.045g,0.449mmol)于DCE(4mL)中的悬浮液用草酰氯(0.039mL,0.449mmol)处理,在室温搅拌1h,加热至80℃,持续2.5h,然后冷却至RT并逐滴加入至实施例A2(0.10g,0.374mmol)于THF(4mL)和吡啶(0.215mL,2.67mmol)中的溶液。将混合物在室温搅拌1h,用饱和NaHCO₃处理,用EtOAc萃取(2x)且将合并的有机物用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并浓缩至干。将材料用MeCN处理,进行声处理,且所得固体经由过滤收集,并干燥以提供呈灰白色固体的N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)新戊酰胺(106mg,72%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 11.22(s,1H),10.44(s,1H),8.37(d,J=5.7Hz,1H),8.27-8.25(m,2H),8.09(d,J=9.0Hz,1H),7.96(s,1H),7.74(dd,J=9.0,2.9Hz,1H),7.23(d,J=2.4Hz,1H),6.70(dd,J=5.7,2.4Hz,1H),3.84(s,3H),1.21(s,9H);MS(ESI)m/z:395.2(M+H⁺)。

[0566]



[0567] 实施例27:将实施例B8(0.074g,0.673mmol)于DCE(4mL)中的悬浮液用草酰氯(0.059mL,0.673mmol)处理,在室温搅拌1h,然后加热至80℃,持续1.5h。将混合物冷却至RT,逐滴加入至实施例A2(0.15g,0.561mmol)和吡啶(0.226mL,2.81mmol)于THF(4mL)中的溶液且在室温搅拌过夜。将混合物用饱和NaHCO₃处理,用EtOAc萃取(4x)并将合并的有机物经Na₂SO₄干燥,浓缩至干且经由硅胶色谱(MeOH/DCM)纯化以提供呈灰白色固体的1-氰基-N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)环丙烷甲酰胺(176mg,78%)。MS(ESI)m/z:404.1(M+H⁺)。

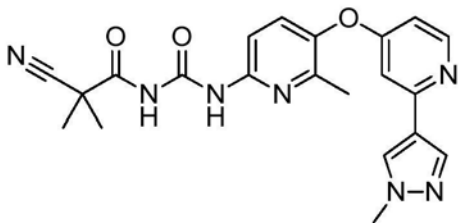
[0568]



[0569] 实施例28:将实施例B8(0.070g,0.640mmol)于DCE(4mL)中的悬浮液用草酰氯(0.056mL,0.640mmol)处理,在室温搅拌1h,然后加热至80℃,持续1.5h。将混合物冷却至RT,逐滴加入至实施例A6(0.15g,0.533mmol)和吡啶(0.215mL,2.67mmol)于THF(4mL)中的溶液且在室温搅拌过夜。将混合物用饱和NaHCO₃处理,用EtOAc萃取(4x)并将合并的有机物经Na₂SO₄干燥,浓缩至干且经由硅胶色谱(MeOH/DCM)纯化以提供呈灰白色固体的1-氰基-N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)环丙烷

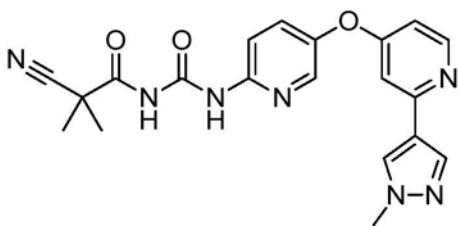
甲酰胺 (103mg, 46%)。MS (ESI) m/z : 418.1 ($M+H^+$)。

[0570]



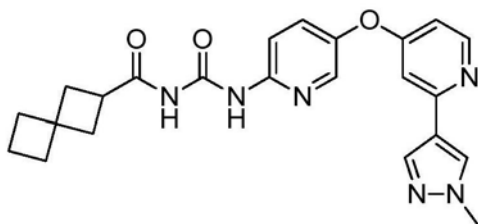
[0571] 实施例29: 将实施例B9 (0.072g, 0.640mmol) 于DCE (4mL) 中的悬浮液用草酰氯 (0.056mL, 0.640mmol) 处理, 在室温搅拌1h, 然后加热至80℃, 持续1.5h。将混合物冷却至RT, 逐滴加入至实施例A6 (0.15g, 0.533mmol) 和吡啶 (0.215mL, 2.67mmol) 于THF (4mL) 中的溶液且在室温搅拌过夜。将混合物用饱和 Na_2CO_3 处理, 用EtOAc萃取 (4x) 并将合并的有机物经 Na_2SO_4 干燥, 浓缩至干且经由硅胶色谱 (MeOH/DCM) 纯化以提供呈白色固体的2-氰基-2-甲基-N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 吡啶-4-基) 氧基) 吡啶-2-基) 氨甲酰基) 丙酰胺 (93mg, 42%)。 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$): δ 11.10 (s, 1H), 10.65 (s, 1H), 8.36 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.65 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.61 (dd, $J=5.7, 2.4$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.66 (s, 6H); MS (ESI) m/z : 420.1 ($M+H^+$)。

[0572]



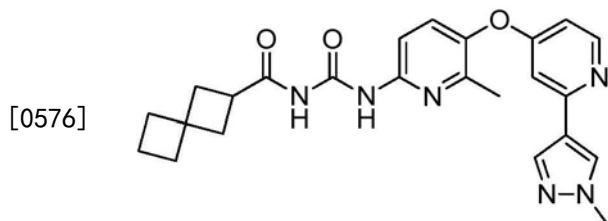
[0573] 实施例30: 将实施例B9 (0.076g, 0.673mmol) 于DCE (4mL) 中的悬浮液用草酰氯 (0.059mL, 0.673mmol) 处理, 在室温搅拌1h, 然后加热至80℃, 持续1.5h。将混合物冷却至RT, 逐滴加入至实施例A2 (0.15g, 0.561mmol) 和吡啶 (0.226mL, 2.81mmol) 于THF (4mL) 中的溶液且在室温搅拌过夜。将混合物用饱和 Na_2CO_3 处理, 用EtOAc萃取 (4x) 并将合并的有机物经 Na_2SO_4 干燥, 浓缩至干且经由硅胶色谱 (MeOH/DCM) 纯化以提供呈白色固体的2-氰基-2-甲基-N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 吡啶-4-基) 氧基) 吡啶-2-基) 氨甲酰基) 丙酰胺 (178mg, 78%)。 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$): δ 11.16 (s, 1H), 10.71 (s, 1H), 8.38 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.76 (dd, $J=9.0, 2.9$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.71 (dd, $J=5.7, 2.4$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 1.66 (s, 6H); MS (ESI) m/z : 406.1 ($M+H^+$)。

[0574]

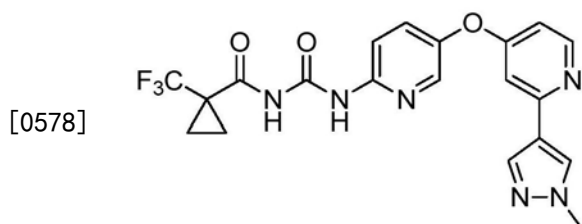


[0575] 实施例31: 将实施例B10 (0.060g, 0.431mmol) 于DCE (4mL) 中的溶液用草酰氯 (0.038mL, 0.431mmol) 处理, 在80℃加热2h, 冷却至RT, 逐滴加入至实施例A2 (0.096g,

0.359mmol) 和吡啶 (0.145mL, 1.796mmol) 于THF (4mL) 中的溶液且在室温搅拌过夜。将混合物用饱和NaHCO₃处理, 用EtOAc萃取 (4x) 并将合并的有机物经Na₂SO₄干燥, 浓缩至干且经由硅胶色谱 (EtOAc/DCM) 纯化。将材料用MeCN处理, 且固体经由过滤收集, 并干燥以提供呈白色固体的N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 吡啶-4-基) 氧基) 吡啶-2-基) 氨甲酰基) 螺[3.3]庚烷-2-甲酰胺 (75mg, 48%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ11.07 (s, 1H), 10.70 (s, 1H), 8.36 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.25-8.24 (m, 2H), 8.06 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.71 (dd, J=9.0, 2.9Hz, 1H), 7.21 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.69 (dd, J=5.7, 2.4Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.13 (m, 1H), 2.15 (d, J=8.4Hz, 4H), 2.01-1.95 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.77-1.71 (m, 2H); MS (ESI) m/z: 433.1 (M+H⁺)。

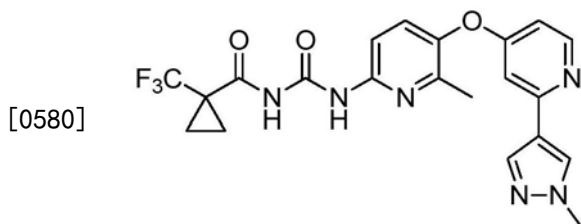


[0577] 实施例32: 将实施例B10 (0.060g, 0.431mmol) 于DCE (4mL) 中的溶液用草酰氯 (0.038mL, 0.431mmol) 处理, 在80℃加热2h, 冷却至RT, 逐滴加入至实施例A6 (0.101g, 0.359mmol) 和吡啶 (0.145mL, 1.796mmol) 于THF (4mL) 中的溶液且在室温搅拌过夜。将混合物用饱和NaHCO₃处理, 用EtOAc萃取 (4x) 并将合并的有机物经Na₂SO₄干燥, 浓缩至干且经由硅胶色谱 (EtOAc/DCM) 纯化。将材料用MeCN处理, 且固体经由过滤收集, 并干燥以提供呈白色固体的N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 吡啶-4-基) 氧基) 吡啶-2-基) 氨甲酰基) 螺[3.3]庚烷-2-甲酰胺 (78mg, 49%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ11.02 (s, 1H), 10.68 (s, 1H), 8.34 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.88 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.60 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.15 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.59 (dd, J=5.7, 2.4Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.12 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.15 (d, J=8.3Hz, 4H), 2.00-1.96 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 1.77-1.70 (m, 2H); MS (ESI) m/z: 447.2 (M+H⁺)。

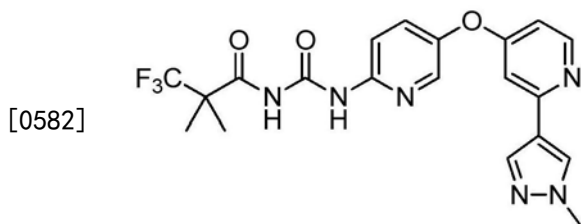


[0579] 实施例33: 将实施例B11 (0.060g, 0.392mmol) 于DCE (4mL) 中的溶液用草酰氯 (0.034mL, 0.392mmol) 处理, 在80℃加热2h, 冷却至RT, 逐滴加入至实施例A2 (0.087g, 0.327mmol) 和吡啶 (0.132mL, 1.633mmol) 于THF (4mL) 中的溶液且在室温搅拌过夜。将混合物用饱和NaHCO₃处理, 用EtOAc萃取 (4x) 并将合并的有机物经Na₂SO₄干燥, 并浓缩至干。将材料用MeCN处理, 固体经由过滤收集且干燥以提供呈白色固体的N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 吡啶-4-基) 氧基) 吡啶-2-基) 氨甲酰基)-1-(三氟甲基) 环丙烷甲酰胺 (127mg, 87%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ10.80 (s, 1H), 10.62 (s, 1H), 8.36 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.26 (d, J=2.9Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.73 (dd, J=9.0, 2.9Hz, 1H), 7.22 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.69 (dd, J=5.7, 2.4Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 1.61 (m, 2H), 1.38 (m,

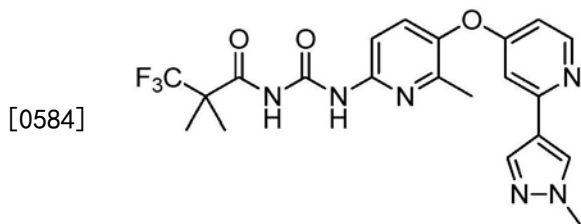
2H); MS (ESI) m/z : 447.1 ($M+H^+$)。



[0581] 实施例34: 将实施例B11 (0.06g, 0.392mmol) 于DCE (4mL) 中的溶液用草酰氯 (0.041mL, 0.470mmol) 处理, 在80℃加热2h, 冷却至RT, 逐滴加入至实施例A6 (0.110g, 0.392mmol) 和吡啶 (0.158mL, 1.959mmol) 于THF (4mL) 中的溶液且在室温搅拌过夜。将混合物用饱和NaHCO₃处理, 用EtOAc萃取 (4x) 并将合并的有机物经Na₂SO₄干燥, 并浓缩至干。将材料用MeCN处理, 固体经由过滤收集且干燥以提供呈白色固体的N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)-1-(三氟甲基)环丙烷甲酰胺 (124mg, 69%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ10.75 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 8.34 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.62 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.16 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.59 (dd, J=5.7, 2.4Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.62 (m, 2H), 1.38 (m, 2H); MS (ESI) m/z : 461.1 ($M+H^+$)。

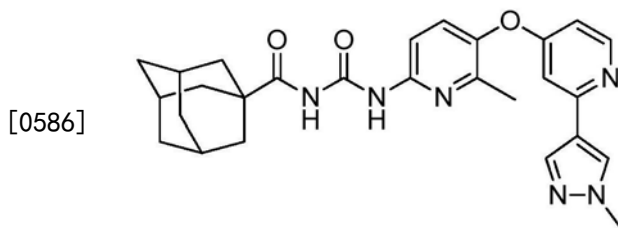


[0583] 实施例35: 将实施例B12 (0.060g, 0.387mmol) 于DCE (4mL) 中的溶液用草酰氯 (0.034mL, 0.387mmol) 处理, 在80℃加热2h, 冷却至RT, 逐滴加入至实施例A2 (0.086g, 0.322mmol) 和吡啶 (0.130mL, 1.612mmol) 于THF (4mL) 中的溶液且在室温搅拌过夜。将混合物用饱和NaHCO₃处理, 用EtOAc萃取 (4x) 并将合并的有机物经Na₂SO₄干燥, 并浓缩至干。将材料用MeCN处理, 固体经由过滤收集且干燥以提供呈白色固体的3,3,3-三氟-2,2-二甲基-N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)丙酰胺 (101mg, 70%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ10.84-10.67 (br m, 2H), 8.37 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.27 (d, J=2.9Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.95 (d, J=0.7Hz, 1H), 7.75 (dd, J=9.0, 2.9Hz, 1H), 7.22 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.69 (dd, J=5.7, 2.4Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 1.49 (s, 6H); MS (ESI) m/z : 449.1 ($M+H^+$)。

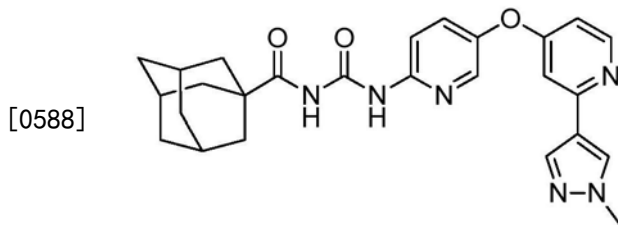


[0585] 实施例36: 将实施例B12 (0.060g, 0.387mmol) 于DCE (4mL) 中的溶液用草酰氯 (0.041mL, 0.464mmol) 处理, 在80℃加热2h, 冷却至RT, 逐滴加入至实施例A6 (0.109g,

0.387mmol) 和吡啶 (0.156mL, 1.934mmol) 于THF (4mL) 中的溶液且在室温搅拌过夜。将混合物用饱和NaHCO₃处理, 用EtOAc萃取 (4x) 并将合并的有机物经Na₂SO₄干燥, 并浓缩至干。将材料用MeCN处理, 固体经由过滤收集且干燥以提供呈白色固体的3,3,3-三氟-2,2-二甲基-N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 吡啶-4-基) 氧基) 吡啶-2-基) 氨甲酰基) 丙酰胺 (77mg, 43%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ10.77 (s, 1H), 10.69 (br m, 1H), 8.34 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.64 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.16 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.60 (dd, J=5.7, 2.4Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.49 (s, 6H); MS (ESI) m/z: 463.1 (M+H⁺)。

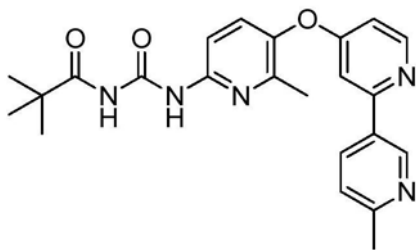


[0587] 实施例37: 将实施例B13 (0.150g, 0.837mmol) 于二噁烷 (10mL) 中的溶液用草酰氯 (0.150g, 1.182mmol) 处理, 在100℃加热2h, 冷却至RT, 并浓缩至干。将残余物用实施例A6 (0.150g, 0.533mmol) 和吡啶 (0.080g, 1.011mmol) 于DCM (10mL) 中的溶液处理并在室温搅拌2天。将混合物浓缩至干, 将残余物用MeCN处理且所得固体经由过滤收集, 并干燥以提供呈白色固体的N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 吡啶-4-基) 氧基) 吡啶-2-基) 氨甲酰基) 金刚烷-1-甲酰胺 (200mg, 77%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ11.18 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 8.35 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.95 (d, J=0.7Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.61 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.16 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.60 (dd, J=5.7, 2.4Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.98 (m, 3H), 1.89 (m, 6H), 1.66 (m, 6H); MS (ESI) m/z: 487.2 (M+H⁺)。



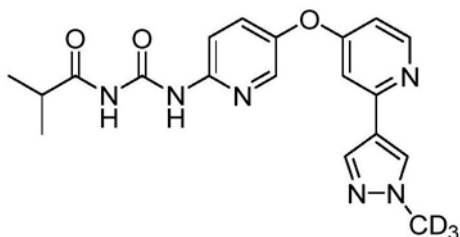
[0589] 实施例38: 将实施例B13 (0.150g, 0.837mmol) 于二噁烷 (10mL) 中的溶液用草酰氯 (0.150g, 1.182mmol) 处理, 在100℃加热2h, 冷却至RT, 并浓缩至干。将残余物用实施例A2 (0.150g, 0.561mmol) 和吡啶 (0.080g, 1.011mmol) 于DCM (10mL) 中的溶液处理并在室温搅拌2天。将混合物浓缩至干且经由硅胶色谱 (MeOH/DCM) 纯化以提供呈白色固体的N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 吡啶-4-基) 氧基) 吡啶-2-基) 氨甲酰基) 金刚烷-1-甲酰胺 (80mg, 29%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ11.24 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 8.36 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.25-8.24 (m, 2H), 8.07 (br d, J=9.0Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.72 (dd, J=9.0, 2.9Hz, 1H), 7.21 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.69 (dd, J=5.7, 2.4Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 1.98 (m, 3H), 1.89 (m, 6H), 1.66 (m, 6H); MS (ESI) m/z: 473.2 (M+H⁺)。

[0590]



[0591] 实施例39:向实施例C1 (0.20g, 0.551mmol)、实施例C2 (0.254g, 1.158mmol) 和饱和 NaHCO_3 (1.1mL) 于二噁烷 (4.4mL) 中的悬浮液在进行声处理下喷射Ar, 用 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.064g, 0.055mmol) 处理, 再次喷射Ar, 在 80°C 加热3h, 然后在 90°C 加热1.5h。将混合物冷却至RT, 用 EtOAc 稀释并通过硅藻土过滤。将滤液浓缩至干且经由硅胶色谱 (MeOH/DCM) 纯化。将材料经由反相硅胶色谱 (含有0.1% TFA的MeCN/ H_2O) 进一步纯化。将纯级分合并并且在减压下浓缩。将水性残余物用饱和 Na_2CO_3 中和且固体经由过滤收集, 溶解于MeCN/ H_2O 中, 冷冻且冻干以提供呈白色固体的N-((6-甲基-5-((6'-甲基-[2,3'-联吡啶]-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)新戊酰胺 (150mg, 65%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.15 (s, 1H), 10.39 (s, 1H), 9.08 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 8.52 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 8.26 (dd, $J=8.1, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.65 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.57 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.32 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 6.78 (dd, $J=5.7, 2.4\text{Hz}$, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.20 (s, 9H); MS (ESI) m/z : 420.2 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

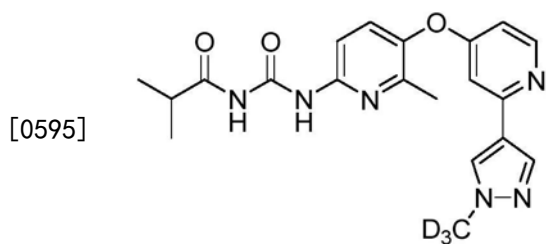
[0592]



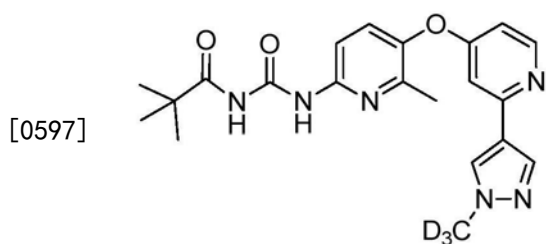
[0593] 实施例40:将实施例A9 (1.103g, 4.97mmol)、实施例C3 (1.05g, 4.97mmol)、 K_2CO_3 (1.375g, 9.95mmol) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.200g, 0.173mmol) 于二噁烷 (20mL) 和 H_2O (4mL) 中的悬浮液在氩下于 90°C 加热过夜。将混合物浓缩至干且用DCM处理。将固体经由过滤去除且用DCM和THF洗涤。将合并的滤液浓缩至干且经由硅胶色谱 (MeOH/DCM) 纯化以提供呈粉红色固体的5-((2-(1-(三氘代甲基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-胺 (290mg, 22%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.30 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.79 (d, $J=2.9\text{Hz}$, 1H), 7.27 (dd, $J=8.8, 2.9\text{Hz}$, 1H), 7.12 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 6.56 (dd, $J=5.7, 2.4\text{Hz}$, 1H), 6.50 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 5.99 (s, 2H); MS (ESI) m/z : 271.1 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[0594] 将实施例B7 (0.077g, 0.888mmol) 于DCE (5.5mL) 中的悬浮液用草酰氯 (0.078mL, 0.888mmol) 处理, 在室温搅拌1h, 升温至 80°C , 持续1.5h, 冷却至RT, 逐滴加入至5-((2-(1-(三氘代甲基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-胺 (0.200g, 0.740mmol) 和吡啶 (0.299mL, 3.70mmol) 于THF (8mL) 中的溶液且在室温搅拌过夜。将混合物用饱和 Na_2CO_3 处理, 用EtOAc萃取 (6x) 并将合并的有机物经 Na_2SO_4 干燥, 浓缩至干且经由硅胶色谱 (MeOH/DCM) 纯化。将材料溶解于MeCN/ H_2O 中, 冷冻且冻干以提供呈白色固体的N-((5-((2-(1-(三氘代甲基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)异丁酰胺 (199mg, 70%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.10 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 8.36 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 8.25-8.24 (m, 2H), 8.07 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.95 (d, $J=0.7\text{Hz}$, 1H), 7.72 (dd, $J=9.0, 2.9\text{Hz}$, 1H), 7.21 (d, J

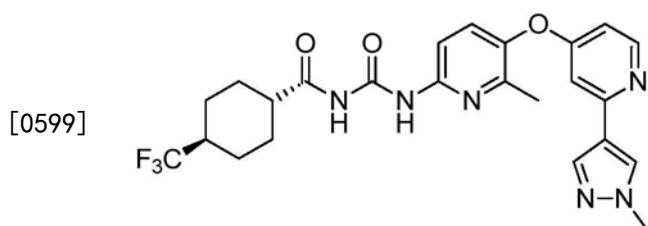
=2.4Hz, 1H), 6.69 (dd, J=5.7, 2.4Hz, 1H), 2.66 (m, 1H), 1.08 (d, J=6.8Hz, 6H); MS (ESI) m/z: 384.2 (M+H⁺)。



[0596] 实施例41:将实施例B7 (0.074g, 0.844mmol) 于DCE (5.25mL) 中的悬浮液用草酰氯 (0.074mL, 0.844mmol) 处理,在室温搅拌1h,升温至80℃,持续1.5h,冷却至RT,逐滴加入至实施例A10 (0.200g, 0.703mmol) 和吡啶 (0.284mL, 3.52mmol) 于THF (8mL) 中的溶液且在室温搅拌过夜。将混合物用饱和Na₂CO₃处理,用EtOAc萃取 (6x) 并将合并的有机物经Na₂SO₄干燥,浓缩至干且经由硅胶色谱 (MeOH/DCM) 纯化。将材料溶解于MeCN/H₂O中,冷冻且冻干以提供呈白色固体的N-((6-甲基-5-((2-(1-(三氘代甲基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)异丁酰胺 (202mg, 72%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.04 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 8.34 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.24 (d, J=0.7Hz, 1H), 7.94 (d, J=0.7Hz, 1H), 7.90 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.61 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.15 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.59 (dd, J=5.7, 2.5Hz, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.08 (d, J=6.8Hz, 6H); MS (ESI) m/z: 398.2 (M+H⁺)。

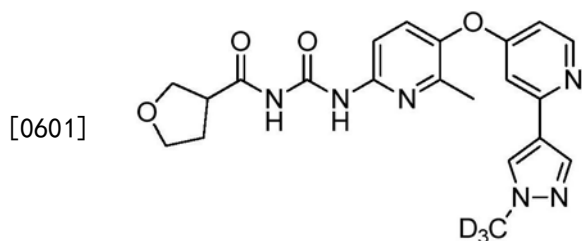


[0598] 实施例42:向实施例C1 (0.18g, 0.496mmol)、实施例C3 (0.115g, 0.546mmol) 和K₂CO₃ (0.206g, 1.488mmol) 于二噁烷 (4mL) 和H₂O (1mL) 中的混合物喷射Ar,用Pd (PPh₃)₄ (0.029g, 0.025mmol) 处理,再次喷射Ar且在80℃加热过夜。将混合物冷却至RT,用盐水处理,用EtOAc萃取 (2x) 并将合并的有机物经Na₂SO₄干燥,浓缩至干且经由硅胶色谱 (MeOH/DCM) 纯化。将材料用1:1MeCN/H₂O处理,冷冻,冻干且将所得固体用MeCN处理,固体经由过滤收集且干燥以提供呈白色固体的N-((6-甲基-5-((2-(1-(三氘代甲基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)新戊酰胺 (110mg, 54%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.16 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 8.35 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.63 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.16 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.60 (dd, J=5.7, 2.5Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.21 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 412.2 (M+H⁺)。

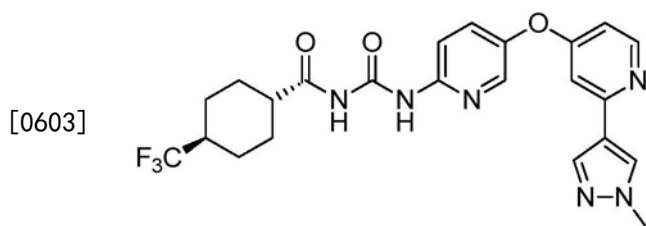


[0600] 实施例43:将实施例B14 (0.190g, 0.97mmol) 于DCE (4.8mL) 中的混合物用草酰氯

(0.125mL, 1.46mmol) 处理, 在室温搅拌5分钟, 在80℃加热1h, 冷却至RT, 加入至实施例A6 (0.200g, 0.711mmol) 和吡啶 (0.057mL, 0.711mmol) 于DCE (5mL) 中的溶液且在室温搅拌过夜。将混合物用H₂O处理, 将各层分离, 将有机层用饱和NaHCO₃洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并浓缩至干。将材料悬浮于MeCN中, 进行声处理, 固体经由过滤收集, 经由硅胶色谱 (MeOH/DCM) 纯化且彻底干燥以提供呈白色固体的反式-N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 吡啶-4-基) 氧基) 吡啶-2-基) 氨甲酰基)-4-(三氟甲基) 环己烷甲酰胺 (85mg, 24%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ10.98 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.35 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.90 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.16 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.60 (dd, J=5.7, 2.4Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.40 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.94 (m, 4H), 1.71-1.59 (m, 1H), 1.52-1.40 (m, 2H), 1.29-1.17 (m, 2H); MS (ESI) m/z: 503.2 (M+H⁺)。

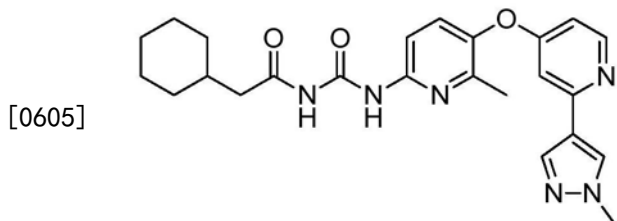


[0602] 实施例44: 将实施例B3 (0.970g, 8.43mmol) 于二噁烷 (10mL) 中的溶液用草酰氯 (0.400g, 3.15mmol) 处理, 在100℃加热1h, 冷却至RT, 浓缩至干, 溶解于DCM (15mL), 加入至实施例A10 (0.470g, 1.653mmol) 和吡啶 (0.392g, 4.96mmol) 于DCM (8mL) 中的溶液且在室温搅拌过夜。将混合物浓缩至干, 经由硅胶色谱 (THF/DCM) 纯化且经由硅胶色谱 (MeOH/DCM) 再纯化以提供呈白色无定形固体的N-((6-甲基-5-((2-(1-(三氟代甲基)-1H-吡唑-4-基) 吡啶-4-基) 氧基) 吡啶-2-基) 氨甲酰基) 四氢呋喃-3-甲酰胺 (98mg, 14%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ10.96 (s, 1H), 10.93 (s, 1H), 8.35 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.90 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.16 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.60 (dd, J=5.7, 2.4Hz, 1H), 3.87 (t, J=8.3Hz, 1H), 3.79-3.73 (m, 2H), 3.67 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.07 (m, 2H); MS (ESI) m/z: 426.2 (M+H⁺)。



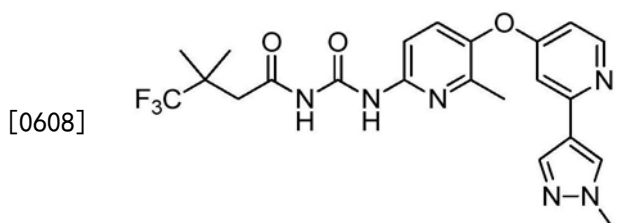
[0604] 实施例45: 将实施例B14 (0.190g, 0.97mmol) 于DCE (4.8mL) 中的混合物用草酰氯 (0.125mL, 1.46mmol) 处理, 在室温搅拌5分钟, 在80℃加热1h, 冷却至RT, 加入至实施例A2 (0.200g, 0.748mmol) 和吡啶 (0.060mL, 0.748mmol) 于DCE (5mL) 中的溶液且在室温搅拌过夜。将混合物用H₂O处理, 将各层分离, 将有机层用饱和NaHCO₃洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并浓缩至干。将材料悬浮于MeCN中且短暂进行声处理。固体经由过滤收集, 然后经由硅胶色谱 (MeOH/EtOAc) 纯化以提供呈白色固体的反式-N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 吡啶-4-基) 氧基) 吡啶-2-基) 氨甲酰基)-4-(三氟甲基) 环己烷甲酰胺 (64mg, 17%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ11.04 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.36 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.25-8.23 (m, 2H), 8.07 (d,

$J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.72 (dd, $J=9.0, 2.9\text{Hz}$, 1H), 7.21 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 6.69 (dd, $J=5.7, 2.4\text{Hz}$, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.30 (m, 1H), 1.93 (m, 4H), 1.69–1.59 (m, 1H), 1.46 (m, 2H), 1.28–1.15 (m, 2H); MS (ESI) m/z : 489.2 ($M+H^+$)。



[0606] 实施例46:将环己基乙酰氯(1mL, 6.52mmol)加入至 NH_4OH ($\sim 15\text{M}$, 5mL, $\sim 75\text{mmol}$)于EtOAc(5mL)和饱和 NaHCO_3 (5mL)中的溶液并在室温搅拌20分钟。将各层分离,水层用EtOAc萃取(2x)并将合并的有机物经 Na_2SO_4 干燥,且浓缩至干以提供呈白色固体的2-环己基乙酰胺(481mg, 52%)。

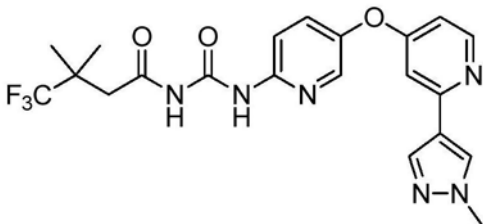
[0607] 将2-环己基乙酰胺(0.151g, 1.066mmol)于DCE(5mL)中的混合物用草酰氯(0.15mL, 1.747mmol)处理,在 80°C 加热0.5h,冷却至RT,浓缩至干,溶解于DCM(5mL)中,加入至实施例A6(0.200g, 0.711mmol)和吡啶(0.100mL, 1.244mmol)于DCM(1mL)中的溶液并在室温搅拌0.5h。将混合物用 H_2O 处理,将各层分离,将有机层用饱和 NaHCO_3 洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,浓缩至干且经由硅胶色谱(MeOH/EtOAc)纯化以提供呈白色固体的2-环己基-N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)乙酰胺(218mg, 67%)。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.05 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 8.35 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.95 (d, $J=0.7\text{Hz}$, 1H), 7.91 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.61 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.15 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 6.60 (dd, $J=5.7, 2.4\text{Hz}$, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.27 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.74 (m, 1H), 1.69–1.56 (m, 5H), 1.27–1.08 (m, 3H), 1.00–0.89 (m, 2H); MS (ESI) m/z : 449.2 ($M+H^+$)。



[0609] 实施例47:将实施例B15(0.07g, 0.414mmol)于DCE(4mL)中的溶液用草酰氯(0.036mL, 0.414mmol)处理且在 80°C 加热1h。将混合物冷却至RT,加入至实施例A6(0.090g, 0.318mmol)和吡啶(0.154mL, 1.910mmol)于THF(4mL)中的溶液且在室温搅拌过夜。将混合物用饱和 NaHCO_3 处理,用EtOAc萃取(4x)并将合并的有机物经 Na_2SO_4 干燥,浓缩且经由硅胶色谱(MeOH/DCM)纯化。将材料经由反相硅胶色谱(含有0.1% TFA的MeCN/ H_2O)进一步纯化。将纯级分合并并且在减压下浓缩。将水性残余物用饱和 NaHCO_3 中和,用EtOAc萃取(3x)且将合并的有机物经 Na_2SO_4 干燥,并浓缩至干。将材料溶解于MeCN中,用 H_2O 处理,冷冻且冻干以提供呈白色固体的4,4,4-三氟-3,3-二甲基-N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)丁酰胺(26mg, 17%)。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.01 (s, 1H), 10.92 (s, 1H), 8.35 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.91 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.63 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.16 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 6.61 (dd, $J=5.7, 2.4\text{Hz}$, 1H),

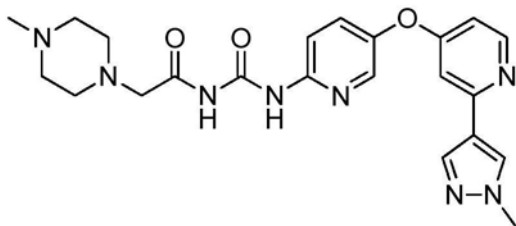
3.84 (s, 3H), 2.62 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.24 (s, 6H); MS (ESI) m/z : 477.1 ($M+H^+$)。

[0610]



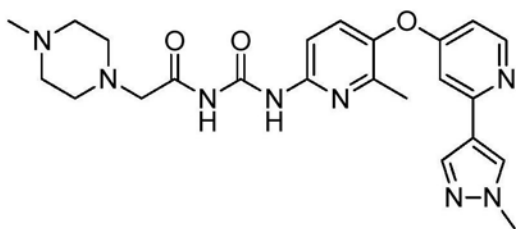
[0611] 实施例48:将施例B15 (0.07g, 0.414mmol) 于DCE (4mL) 中的溶液用草酰氯 (0.036mL, 0.414mmol) 处理且在80℃加热1h。将混合物冷却至RT, 加入至实施例A2 (0.085g, 0.318mmol) 和吡啶 (0.154mL, 1.910mmol) 于THF (4mL) 中的溶液且在室温搅拌过夜。将混合物用饱和NaHCO₃处理, 用EtOAc萃取 (4x) 并将合并的有机物经Na₂SO₄干燥, 浓缩且经由硅胶色谱 (MeOH/DCM) 纯化。将材料经由反相硅胶色谱 (含有0.1% TFA的MeCN/H₂O) 进一步纯化, 将有机物在减压下去除且将水性残余物用饱和NaHCO₃中和, 用EtOAc萃取 (3x) 且将合并的有机物经Na₂SO₄干燥, 并浓缩至干。将材料溶解于MeCN中, 用H₂O处理, 冷冻且冻干以提供呈白色固体的4,4,4-三氟-3,3-二甲基-N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)丁酰胺 (13mg, 9%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.02 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 8.37 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.27-8.25 (m, 2H), 8.08 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.74 (dd, J=9.0, 2.9Hz, 1H), 7.22 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.71 (dd, J=5.7, 2.4Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.63 (s, 2H), 1.24 (s, 6H); MS (ESI) m/z : 463.1 ($M+H^+$)。

[0612]



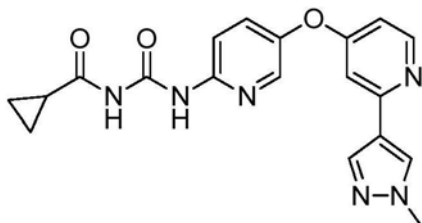
[0613] 实施例49:将实施例A2 (0.15g, 0.561mmol) 于THF (3mL) 中的溶液用TEA (0.114g, 1.122mmol) 和2-氯乙酰基异氰酸酯 (0.107g, 0.898mmol) 处理, 在室温搅拌2h, 用N-甲基哌嗪 (0.112g, 1.122mmol) 处理且在室温搅拌4h。将混合物用EtOAc稀释, 搅拌数分钟, 固体经由过滤去除并将滤液浓缩至干, 且经由硅胶色谱 (NH₄OH/MeOH/DCM) 纯化。将材料悬浮于2:1EtOAc/DCM中且固体经由过滤去除, 并弃去。将滤液浓缩至干且用3:2EtOAc/Hex处理。将混合物短暂进行声处理。固体经由过滤收集, 溶解于MeCN/H₂O中, 冷冻且冻干以提供呈白色固体的N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰胺 (76mg, 30%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 10.88 (s, 1H), 10.48 (br s, 1H), 8.37 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.27-8.24 (m, 2H), 8.07-8.00 (m, 1H), 7.96 (d, J=0.7Hz, 1H), 7.74 (dd, J=9.0, 2.9Hz, 1H), 7.23 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.70 (dd, J=5.7, 2.4Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.22 (s, 2H), 2.51 (m, 4H), 2.35 (m, 4H), 2.15 (s, 3H); MS (ESI) m/z : 451.2 ($M+H^+$)。

[0614]



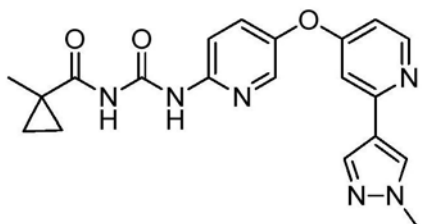
[0615] 实施例50:将实施例A6 (0.15g, 0.533mmol) 于THF (4mL) 中的溶液用TEA (0.108g, 1.066mmol) 和2-氯乙酰基异氰酸酯 (0.096g, 0.800mmol) 处理在室温搅拌2h, 用N-甲基哌嗪 (0.107g, 1.066mmol) 处理且在室温搅拌20h。将混合物浓缩至干, 经由硅胶色谱 (NH₄OH/MeOH/DCM) 纯化, 然后经由反相硅胶色谱 (含有0.1% TFA的MeCN/H₂O) 进一步纯化。将合并的级分用饱和NaHCO₃中和, 用固体NaCl处理并用THF萃取 (2x)。将合并的有机物用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 浓缩至干, 溶解于MeCN/H₂O中, 冷冻且冻干以提供呈白色固体的N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)乙酰胺 (26mg, 10.5%)。MS (ESI) m/z: 465.2 (M+H⁺)。

[0616]



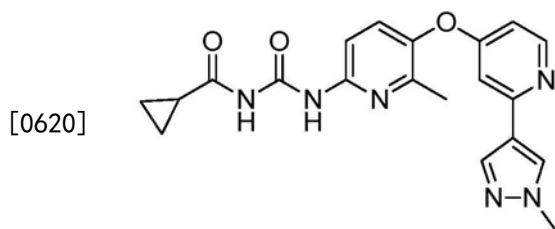
[0617] 实施例51:将环丙烷羰基氯 (0.200g, 1.913mmol) 于二噁烷 (10mL) 中的溶液用氰酸银 (0.280g, 1.871mmol) 处理并在80℃加热1h。将混合物冷却至RT, 用实施例A2 (0.250g, 0.935mmol) 处理且在室温搅拌1h。将固体经由过滤去除, 将滤液浓缩至干且将所得残余物用MeCN研磨以提供呈白色固体的N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)环丙烷甲酰胺 (323mg, 91%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.19 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 8.37 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.24 (d, J=2.9Hz, 1H), 8.09 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.72 (dd, J=9.0, 2.9Hz, 1H), 7.22 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.70 (dd, J=5.7, 2.4Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 1.88 (m, 1H), 0.93 (t, J=5.7Hz, 4H); MS (ESI) m/z: 379.1 (M+H⁺)。

[0618]

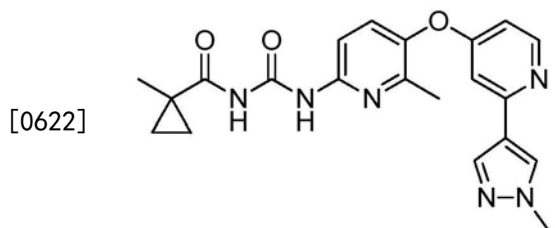


[0619] 实施例52:将1-甲基环丙烷羧酸 (0.300g, 3.00mmol) 于DCM (10mL) 中的溶液用草酰氯 (0.571g, 4.49mmol) 之后用催化量的DMF (0.022g, 0.300mmol) 处理且在室温搅拌2h。将混合物浓缩至干, 溶解于二噁烷 (10mL) 中, 用氰酸银 (0.280g, 1.871mmol) 处理并在80℃加热1h。将混合物冷却至RT, 用实施例A2 (0.250g, 0.935mmol) 处理且在室温搅拌1h。将固体经由过滤去除, 将滤液浓缩至干且将所得残余物用MeCN研磨以提供呈白色固体的1-甲基-N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)环丙烷甲酰胺

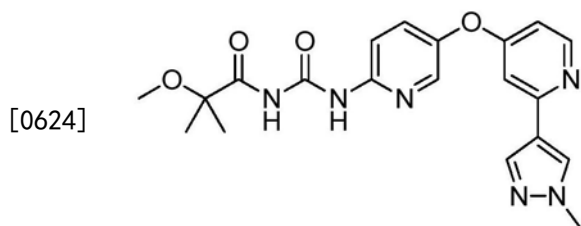
(251mg, 69%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 11.24 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 8.37 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.26-8.24 (m, 2H), 8.07 (br m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.73 (dd, J=9.0, 2.9Hz, 1H), 7.23 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.70 (dd, J=5.7, 2.4Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.20 (m, 2H), 0.75 (m, 2H); MS (ESI) m/z: 393.1 (M+H⁺)。



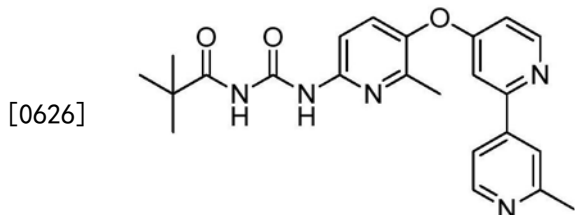
[0621] 实施例53:将环丙烷羰基氯 (0.200g, 1.913mmol) 于二噁烷 (10mL) 中的溶液用氰酸银 (0.300g, 2.002mmol) 处理并在80℃加热1h。将混合物冷却至RT,用实施例A6 (0.120g, 0.427mmol) 处理且在室温搅拌1h。将固体经由过滤去除,用THF冲洗并将滤液浓缩至干且经由硅胶色谱 (EtOAc/DCM) 纯化以提供呈白色固体的N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)环丙烷甲酰胺 (53mg, 30%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 11.17 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 8.35 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.91 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.61 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.17 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.61 (dd, J=5.7, 2.5Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.91 (d, J=6.4Hz, 1H), 0.92 (m, 4H); MS (ESI) m/z: 393.1 (M+H⁺)。



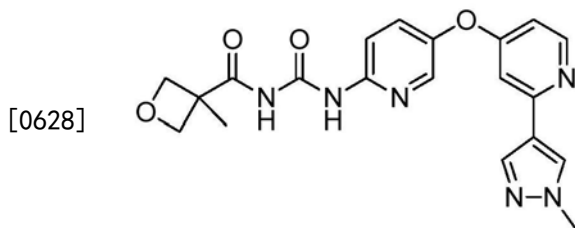
[0623] 实施例54:将1-甲基环丙烷羧酸 (0.200g, 1.998mmol) 于DCM (10mL) 中的溶液用草酰氯 (0.200g, 1.576mmol) 之后用催化量的DMF (3.90mg, 0.053mmol) 处理并在室温搅拌2h。将混合物浓缩至干,溶解于二噁烷 (10mL) 中,用氰酸银 (0.160g, 1.066mmol) 处理并在80℃加热1h。将混合物冷却至RT,用实施例A6 (0.150g, 0.533mmol) 处理且在室温搅拌1h。将固体经由过滤去除,用THF冲洗并将滤液浓缩至干且经由硅胶色谱 (EtOAc/DCM) 纯化以提供呈白色固体的1-甲基-N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)环丙烷甲酰胺 (80mg, 35%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 11.19 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.35 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.62 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.17 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.60 (dd, J=5.7, 2.4Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.19 (m, 2H), 0.75 (m, 2H); MS (ESI) m/z: 407.2 (M+H⁺)。



[0625] 实施例55:将实施例B16 (0.200g, 0.994mmol) 和实施例A2 (0.166g, 0.621mmol) 于二噁烷 (4mL) 中的溶液用1-甲基吡咯烷 (0.065mL, 0.621mmol) 处理并在80℃加热4h。将混合物冷却至RT, 用饱和NaHCO₃处理, 用EtOAc萃取 (3x) 并将合并的有机物经Na₂SO₄干燥, 浓缩至干且经由硅胶色谱 (MeOH/DCM) 纯化。将所得材料溶解于MeCN/H₂O中, 冷冻且冻干以提供呈白色固体的2-甲氧基-2-甲基-N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 吡啶-4-基) 氧基) 吡啶-2-基) 氨甲酰基) 丙酰胺 (114mg, 45%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ10.81 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 8.37 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.27-8.24 (m, 2H), 8.02 (br s, 1H), 7.96 (d, J=0.7Hz, 1H), 7.74 (dd, J=9.0, 2.9Hz, 1H), 7.22 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.70 (dd, J=5.7, 2.4Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 1.35 (s, 6H); MS (ESI) m/z: 411.2 (M+H⁺)。

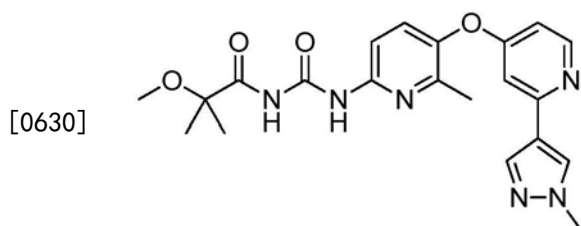


[0627] 实施例56:将2,2,2-三甲基乙酰胺 (0.034g, 0.332mmol) 于DCE (1.4mL) 中的溶液用草酰氯 (0.032mL, 0.360mmol) 逐滴处理, 在室温搅拌0.5h, 然后在80℃加热1h。将混合物冷却至RT, 用实施例A11 (0.081g, 0.277mmol) 和吡啶 (0.112mL, 1.385mmol) 于THF (1.4mL) 中的溶液处理且在室温搅拌过夜。将混合物用饱和NaHCO₃处理, 用EtOAc萃取 (4x) 并将合并的有机物经Na₂SO₄干燥, 浓缩至干且经由硅胶色谱 (MeOH/DCM) 纯化。将所得材料溶解于MeCN和H₂O中, 冷冻且冻干以提供呈白色固体的N-((6-甲基-5-((2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-4-基) 氧基) 吡啶-2-基) 氨甲酰基) 新戊酰胺 (39mg, 34%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ11.16 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 8.57 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.52 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.94-7.88 (m, 2H), 7.80 (m, 1H), 7.68-7.65 (m, 2H), 6.88 (dd, J=5.7, 2.4Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.21 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 420.2 (M+H⁺)。

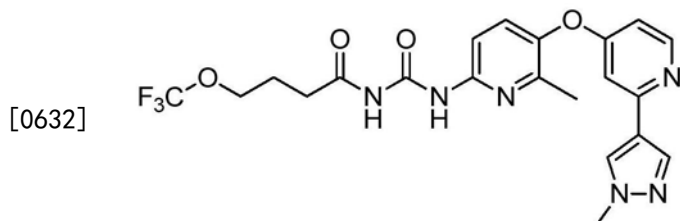


[0629] 实施例57:将3-甲基氧杂环丁烷-3-羧酸 (0.400g, 3.44mmol) 于DCM (10mL) 中的溶液用草酰氯 (0.400g, 3.15mmol) 之后用催化量的DMF (6.84mg, 0.094mmol) 处理并在室温搅拌2h。加入氰酸银 (0.500g, 3.34mmol), 将混合物进行声处理10分钟, 用实施例A2 (0.250g, 0.935mmol) 处理且再进行声处理10分钟。加入MeCN (10mL), 将混合物加热至60℃, 持续1h, 然后冷却至RT。将固体经由过滤去除, 用DCM、然后THF冲洗, 将滤液浓缩至干且经由硅胶色谱 (MeOH/DCM) 纯化以提供呈白色无定形固体的3-甲基-N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 吡啶-4-基) 氧基) 吡啶-2-基) 氨甲酰基) 氧杂环丁烷-3-甲酰胺 (82mg, 19%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ10.97 (s, 1H), 10.91 (s, 1H), 8.38 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.28 (d, J=2.9Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.08 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.74 (dd, J=9.0, 2.9Hz, 1H), 7.24 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.72 (dd, J=5.7, 2.4Hz, 1H), 4.80 (d, J=6.3Hz, 2H), 4.31 (d, J=

6.3Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 1.60 (s, 3H); MS (ESI) m/z : 409.1 ($M+H^+$)。



[0631] 实施例58:将实施例B16 (0.200g, 0.994mmol) 和实施例A6 (0.112g, 0.398mmol) 于二噁烷 (4mL) 中的溶液用1-甲基吡咯烷 (0.041mL, 0.398mmol) 处理, 在80℃加热4h, 然后冷却至RT并搅拌过夜。将混合物用饱和NaHCO₃处理, 用EtOAc萃取 (4x) 并将合并的有机物经Na₂SO₄干燥, 浓缩至干且经由硅胶色谱 (MeOH/EtOAc) 纯化。将材料溶解于1:1MeCN/H₂O中, 冷冻且冻干以提供呈灰白色固体的2-甲氧基-2-甲基-N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)丙酰胺 (84mg, 50%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ10.78 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 8.35 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.96 (d, J=0.7Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.64 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.17 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.61 (dd, J=5.7, 2.4Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.35 (s, 6H); MS (ESI) m/z : 424.9 ($M+H^+$)。

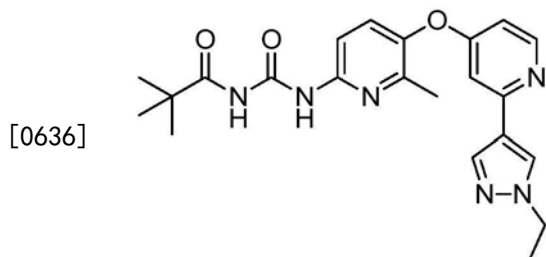


[0633] 实施例59:将4-(三氟甲氧基)丁酸 (1.0g, 5.81mmol) 和HOBt (1.157g, 7.55mmol) 于MeCN (20mL) 中的混合物用EDC处理 (1.448g, 7.55mmol) 且在室温搅拌2h。加入氢氧化铵 (~15M, 0.7mL, ~10.5mmol) 且将混合物在室温搅拌20h。将混合物用Et₂O、水和盐水处理, 将各层分离且将有机层经Na₂SO₄干燥, 并浓缩以提供呈白色固体的4-(三氟甲氧基)丁酰胺 (1.024g, 103%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ7.30 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.04 (t, J=6.4Hz, 2H), 2.13 (t, J=7.4Hz, 2H), 1.82 (m, 2H)。

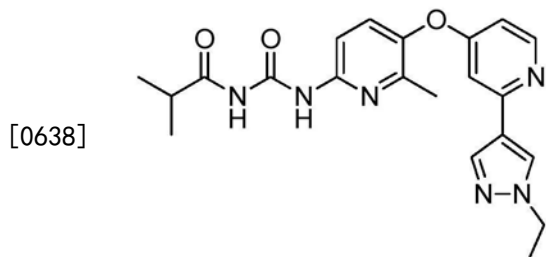
[0634] 将4-(三氟甲氧基)丁酰胺 (175mg, 1.023mmol) 于THF (5mL) 中的-78℃混合物用LiHMDS (1.0M于THF中, 1.33mL, 1.33mmol) 逐滴处理, 搅拌0.5h, 然后用氯甲酸异丙酯 (0.129mL, 1.176mmol) 于THF (1mL) 中的溶液逐滴处理。将混合物升温至RT, 用饱和NaHCO₃处理且用EtOAc萃取 (3x)。将合并的有机物经Na₂SO₄干燥, 并浓缩以提供 (4-(三氟甲氧基)丁酰基)氨基甲酸丙-1-烯-2-基酯 (假定为100%产率)。

[0635] 将 (4-(三氟甲氧基)丁酰基)氨基甲酸丙-1-烯-2-基酯 (261mg, 1.023mmol) 和实施例A6 (180mg, 0.639mmol) 于二噁烷 (5mL) 中的混合物用1-甲基吡咯烷 (54mg, 0.639mmol) 处理且在80℃加热16h。将混合物冷却至RT, 用EtOAc处理, 用水、然后用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 浓缩且经由反相硅胶色谱 (含有0.1% TFA的MeCN/H₂O) 纯化。将合并的纯级分浓缩以去除有机物且所得水性混合物用饱和NaHCO₃中和, 并用EtOAc萃取 (3x)。将合并的有机物用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并浓缩至干。将残余物溶解于MeCN中, 用水处理, 冷冻且冻干以提供呈白色固体的N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)-4-(三氟甲氧基)丁酰胺 (38mg, 12%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ10.92 (s, 1H),

10.88 (s, 1H), 8.35 (d, J=5.8Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.90 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.11 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.53 (t, J=7.3Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.95 (t, J=6.8Hz, 2H); MS (ESI) m/z: 479.2 (M+H⁺)。

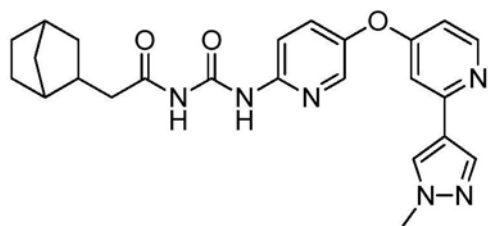


[0637] 实施例60: 将2,2,2-三甲基乙酰胺 (0.053g, 0.528mmol) 于DCE (3mL) 中的溶液用草酰氯 (0.046mL, 0.528mmol) 处理, 在80℃加热0.5h, 然后冷却至RT且用实施例A12 (0.12g, 0.406mmol) 和吡啶 (0.164mL, 2.032mmol) 于THF (3mL) 中的溶液逐滴处理。将混合物在室温搅拌过夜, 用饱和NaHCO₃处理且用EtOAc萃取 (4x)。将合并的有机物经Na₂SO₄干燥, 浓缩且经由硅胶色谱 (MeOH/EtOAc) 纯化。将残余物溶解于1:1MeCN/H₂O中, 冷冻且冻干以提供呈白色固体的N-((5-((2-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)-6-甲基吡啶-2-基)氨甲酰基)新戊酰胺 (124mg, 72%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.15 (s, 1H), 10.39 (s, 1H), 8.35 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.62 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.17 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.60 (dd, J=5.7, 2.4Hz, 1H), 4.12 (q, J=7.3Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.36 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.21 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 423.2 (M+H⁺)。



[0639] 实施例61: 将实施例B7 (0.046g, 0.528mmol) 于DCE (3mL) 中的溶液用草酰氯 (0.046mL, 0.528mmol) 处理, 在80℃加热0.5h, 然后冷却至RT且实施例A12 (0.12g, 0.406mmol) 和吡啶 (0.164mL, 2.032mmol) 于THF (3mL) 中的溶液逐滴处理。将混合物在室温搅拌过夜, 用饱和NaHCO₃处理且用EtOAc萃取 (4x)。将合并的有机物经Na₂SO₄干燥, 浓缩且经由硅胶色谱 (MeOH/EtOAc) 纯化。将残余物溶解于1:1MeCN/H₂O中, 冷冻且冻干以提供呈白色固体的N-((5-((2-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)-6-甲基吡啶-2-基)氨甲酰基)异丁酰胺 (89mg, 54%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.05 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 8.35 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.90 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.61 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.17 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.60 (dd, J=5.7, 2.4Hz, 1H), 4.12 (q, J=7.3Hz, 2H), 2.66-2.65 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.36 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.09 (d, J=6.8Hz, 6H); MS (ESI) m/z: 409.2 (M+H⁺)。

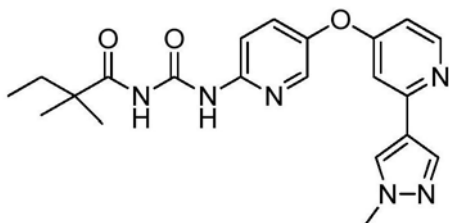
[0640]



[0641] 实施例62:将2-(双环[2.2.1]庚烷-2-基)乙酸(0.50g,3.24mmol)于DCM(30mL)中的溶液用草酰氯(0.426mL,4.86mmol)、之后催化量的DMF(1滴)处理并在室温搅拌2h。将NH₄OH(~15M,2mL,~30mmol)于THF(5mL)中的溶液逐滴加入且将混合物在室温搅拌过夜。将混合物浓缩至干且将残余物溶解于EtOAc中,用盐水洗涤,经MgSO₄干燥并浓缩至干以提供2-(双环[2.2.1]庚烷-2-基)乙酰胺(480mg,97%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 7.19(s,1H),6.65(s,1H),2.14(s,1H),1.91(m,3H),1.75(m,1H),1.35(m,4H),1.11(m,4H);MS(ESI)m/z:154.2(M+H⁺)。

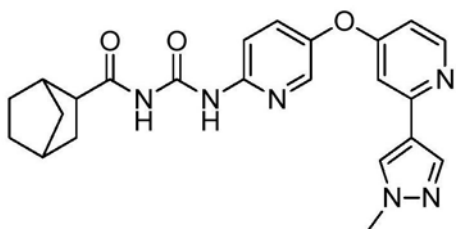
[0642] 将2-(双环[2.2.1]庚烷-2-基)乙酰胺(0.069g,0.449mmol)于DCE(3mL)中的悬浮液用草酰氯(0.039mL,0.449mmol)处理并在80℃加热3h。将混合物冷却至RT,逐滴加入至实施例A2(0.10g,0.374mmol)和吡啶(0.151mL,1.871mmol)于THF(3mL)中的溶液并在室温搅拌3天。将混合物浓缩至干且经由硅胶色谱(EtOAc,MeOH/DCM)纯化。将材料用MeCN处理,固体经由过滤收集且干燥以提供呈白色固体的2-(双环[2.2.1]庚烷-2-基)-N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)乙酰胺(138mg,81%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 11.10(s,1H),10.82(s,1H),8.37(d,J=5.7Hz,1H),8.26-8.25(m,2H),8.08(d,J=9.0Hz,1H),7.95(d,J=0.7Hz,1H),7.72(dd,J=9.0,2.9Hz,1H),7.22(d,J=2.4Hz,1H),6.70(dd,J=5.7,2.4Hz,1H),3.83(s,3H),2.36(dd,J=14.7,7.8Hz,1H),2.23(dd,J=14.7,7.8Hz,1H),2.21(m,1H),1.94(m,1H),1.85(m,1H),1.45-1.38(m,3H),1.31(m,1H),1.11-1.07(m,4H);MS(ESI)m/z:447.3(M+H⁺)。

[0643]



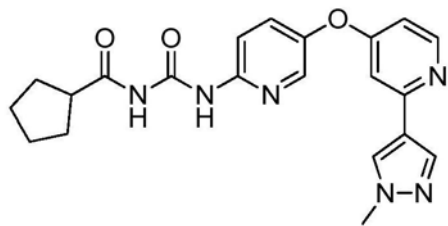
[0644] 实施例63:将实施例B17(0.052g,0.449mmol)于DCE(3mL)中的悬浮液用草酰氯(0.039mL,0.449mmol)处理并在80℃加热3h。将混合物冷却至RT且逐滴加入至实施例A2(0.10g,0.374mmol)和吡啶(0.151mL,1.871mmol)于THF(3mL)中的溶液并在室温搅拌3天。将混合物浓缩至干且经由硅胶色谱(EtOAc,MeOH/DCM)纯化。将材料用MeCN处理且白色固体经由过滤收集,并干燥以提供2,2-二甲基-N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)丁酰胺(104mg,68%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 11.25(s,1H),10.4(s,1H),8.38(d,J=5.7Hz,1H),8.27(d,J=3.1Hz,1H),8.26(s,1H),8.10(d,J=9.0Hz,1H),7.97(d,J=0.7Hz,1H),7.74(dd,J=9.0,2.9Hz,1H),7.23(d,J=2.4Hz,1H),6.71(dd,J=5.7,2.4Hz,1H),3.85(s,3H),1.64(q,J=7.5Hz,2H),1.17(s,6H),0.78(t,J=7.4Hz,3H);MS(ESI)m/z:409.2(M+H⁺)。

[0645]



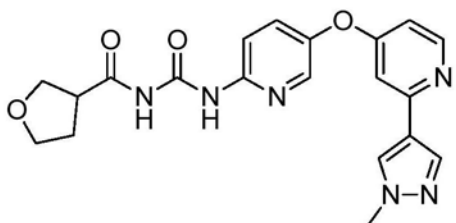
[0646] 实施例64:将内型-降冰片烷-2-羧酸(0.200g,1.427mmol)于DCM(10mL)中的溶液用草酰氯(0.200g,1.576mmol)、之后用催化DMF(5.47mg,0.075mmol)处理且在室温搅拌4h。将混合物浓缩至干,用DCM(10mL)和氰酸银(0.250g,1.668mmol)处理且在室温搅拌2h。加入实施例A2(0.200g,0.748mmol)且将混合物在室温搅拌过夜。将固体经由滤过硅藻土而去除,用DCM和THF洗涤并将滤液浓缩至干且经由硅胶色谱(EtOAc/Hex)纯化。将所得材料用MeOH处理且固体经由过滤收集,并真空干燥以提供呈白色固体的N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)双环[2.2.1]庚烷-2-甲酰胺(185mg,35%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 11.15(s,1H),10.82(s,1H),8.37(d,J=5.7Hz,1H),8.25(s,2H),8.09(d,J=9.0Hz,1H),7.96(s,1H),7.72(dd,J=9.0,2.9Hz,1H),7.22(d,J=2.4Hz,1H),6.70(dd,J=5.7,2.5Hz,1H),3.84(s,3H),2.91-2.86(m,1H),2.63(s,1H),2.21(s,1H),1.45-1.38(m,8H);MS(ESI)m/z:433.2(M+H⁺)。

[0647]



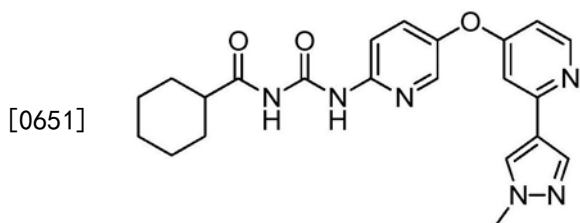
[0648] 实施例65:将环戊烷羧基氯(0.400g,3.02mmol)于DCM(10mL)中的溶液用氰酸银(0.500g,3.34mmol)处理,在室温搅拌4h,用实施例A2(0.300g,1.122mmol)处理且在室温搅拌过夜。将固体经由滤过硅藻土而去除,用DCM和THF洗涤并将滤液浓缩至干。将残余物用MeCN处理且固体经由过滤收集,并干燥以提供呈白色固体的N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)环戊烷甲酰胺(310mg,67%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 11.11(s,1H),10.85(s,1H),8.37(d,J=5.7Hz,1H),8.25(br s,2H),8.08(d,J=9.0Hz,1H),7.95(s,1H),7.72(dd,J=9.0,2.9Hz,1H),7.22(d,J=2.4Hz,1H),6.69(dd,J=5.7,2.4Hz,1H),3.84(s,3H),2.84(m,1H),1.83(m,2H),1.63-1.60(m,6H);MS(ESI)m/z:407.2(M+H⁺)。

[0649]

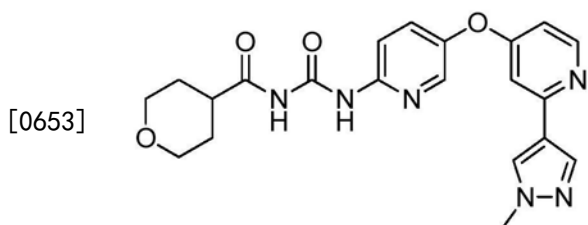


[0650] 实施例66:将四氢呋喃-3-羧酸(0.400g,3.44mmol)于DCM(10mL)中的溶液用草酰氯(0.450g,3.55mmol)、之后用催化DMF(8.20mg,0.112mmol)处理且在室温搅拌2h。将混合物浓缩至干,溶解于DCM(10mL)中,用氰酸银(0.550g,3.67mmol)处理,搅拌2h,用实施例A2

(0.300g, 1.122mmol) 处理且在室温搅拌过夜。将固体经由滤过硅藻土而去除, 用DCM和THF洗涤并将滤液浓缩至干。将材料用MeCN处理且固体经由过滤收集, 并干燥以提供呈白色固体的N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)四氢呋喃-3-甲酰胺(115mg, 25%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ10.98 (s, 2H), 8.37 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.26-8.24 (m, 2H), 8.08 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.73 (dd, J=9.0, 2.9Hz, 1H), 7.22 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.70 (dd, J=5.7, 2.4Hz, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.77-3.75 (m, 2H), 3.67 (q, J=7.5Hz, 1H), 3.21-3.19 (m, 1H), 2.08-2.06 (m, 2H); MS (ESI) m/z: 409.2 (M+H⁺)。

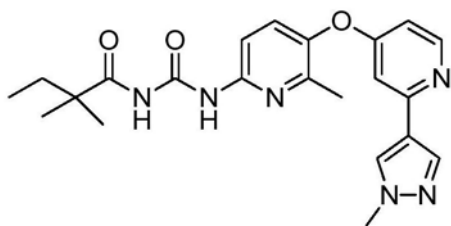


[0652] 实施例67: 将环己烷羰基氯(0.400g, 2.73mmol)于DCM(10mL)中的溶液用氰酸银(0.500g, 3.34mmol)处理, 在室温搅拌4h, 用实施例A2(0.300g, 1.122mmol)处理且在室温搅拌过夜。将固体经由滤过硅藻土而去除, 用DCM和THF洗涤并将滤液浓缩至干。将材料用MeCN处理, 固体经由过滤收集, 并干燥以提供呈白色固体的N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)环己烷甲酰胺(308mg, 65%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ11.11 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 8.37 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.25 (br s, 2H), 8.08 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.72 (dd, J=9.0, 2.9Hz, 1H), 7.21 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.69 (dd, J=5.7, 2.4Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.41 (s, 1H), 1.76-1.70 (m, 5H), 1.31-1.25 (m, 5H); MS (ESI) m/z: 421.2 (M+H⁺)。



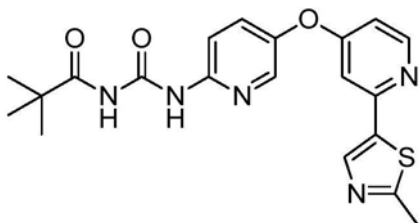
[0654] 实施例68: 将四氢-2H-吡喃-4-羧酸(0.400g, 3.07mmol)于DCM(10mL)中的溶液用草酰氯(0.450g, 3.55mmol)、之后用催化DMF(8.20mg, 0.112mmol)处理且在室温搅拌2h。将混合物浓缩至干, 将残余物溶解于DCM(10mL)中, 用氰酸银(0.550g, 3.67mmol)处理, 在室温搅拌2h, 用实施例A2(0.300g, 1.122mmol)处理且在室温搅拌过夜。将固体经由滤过硅藻土而去除, 用DCM和THF洗涤并将滤液浓缩至干。将残余物用MeCN处理且固体经由过滤收集, 并干燥以提供呈白色固体的N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺(170mg, 35%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ11.05 (s, 1H), 10.88 (s, 1H), 8.37 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.26-8.24 (m, 2H), 8.08 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.72 (dd, J=9.0, 2.9Hz, 1H), 7.22 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.70 (dd, J=5.7, 2.4Hz, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.31 (m, 2H), 2.68 (t, J=11.3Hz, 1H), 1.71 (d, J=13.0Hz, 2H), 1.64-1.60 (m, 2H); MS (ESI) m/z: 423.2 (M+H⁺)。

[0655]



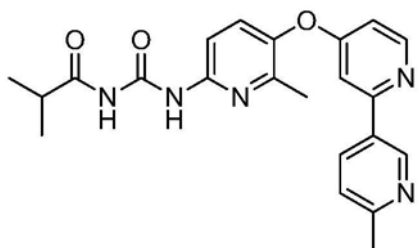
[0656] 实施例69: 将实施例B17 (0.049g, 0.427mmol) 于DCE (3mL) 中的悬浮液用草酰氯 (0.037mL, 0.427mmol) 处理并在80℃加热3h。将混合物冷却至RT, 逐滴加入至实施例A6 (0.10g, 0.355mmol) 和吡啶 (0.143mL, 1.777mmol) 于THF (3mL) 中的溶液并在室温搅拌3天。将混合物浓缩至干且经由硅胶色谱 (MeOH/DCM) 纯化。将材料用MeCN处理且固体经由过滤收集, 并在真空下干燥以提供呈桃色固体的2,2-二甲基-N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)丁酰胺 (130mg, 86%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ11.19 (s, 1H), 10.37 (br s, 1H), 8.36 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.63 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.17 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.62 (dd, J=5.7, 2.4Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.63 (t, J=7.5Hz, 2H), 1.17 (s, 6H), 0.78 (t, J=7.4Hz, 3H); MS (ESI) m/z: 423.2 (M+H⁺)。

[0657]



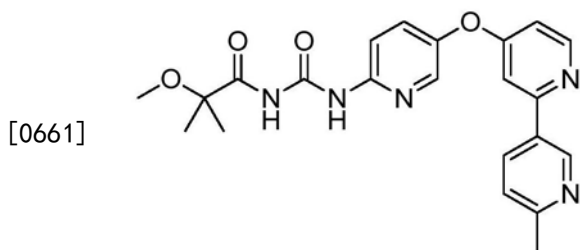
[0658] 实施例70: 将2,2,2-三甲基乙酰胺 (0.038g, 0.375mmol) 于DCE (4mL) 中的溶液用草酰氯 (0.033mL, 0.375mmol) 处理, 搅拌5min, 然后加热至80℃, 持续0.5h。将混合物冷却至RT, 加入至实施例A13 (0.082g, 0.288mmol) 和吡啶 (0.140mL, 1.730mmol) 于二噁烷 (4mL) 中的混合物且在室温搅拌过夜。将混合物用饱和NaHCO₃处理, 用EtOAc萃取 (3x) 并将合并的有机物经Na₂SO₄干燥, 并浓缩至干。将残余物用MeCN处理, 固体经由过滤收集, 并干燥以提供呈白色固体的N-((5-((2-(2-甲基噻唑-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)新戊酰胺 (75mg, 63%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ11.22 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 8.41 (d, J=5.8Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.28 (d, J=2.9Hz, 1H), 8.09 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.76 (dd, J=9.0, 2.9Hz, 1H), 7.60 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.82 (dd, J=5.8, 2.4Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 1.21 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 412.2 (M+H⁺)。

[0659]

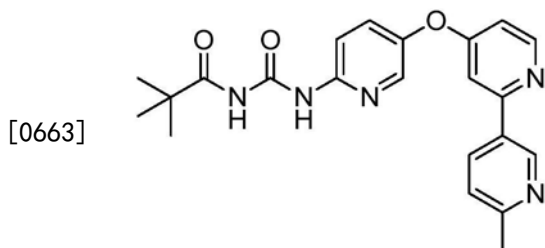


[0660] 实施例71: 将实施例B7 (0.036g, 0.410mmol) 于DCE (1.7mL) 中的溶液用草酰氯 (0.039mL, 0.445mmol) 逐滴处理, 在室温搅拌0.5h, 然后在80℃加热1h。将混合物冷却至RT, 加入至实施例A14 (0.1g, 0.342mmol) 和吡啶 (0.138mL, 1.710mmol) 于THF (1.7mL) 中的溶液

且在室温搅拌过夜。将混合物用饱和 NaHCO_3 处理,用 EtOAc 萃取(4x)并将合并的有机物经 Na_2SO_4 干燥,并浓缩至干。将所得油用 MeCN 处理并固体经由过滤收集。将固体再次用 MeCN 研磨且经由过滤收集以提供呈白色固体的N-((6-甲基-5-((6'-甲基-[2,3'-联吡啶]-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)异丁酰胺(30mg,22%)。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.05(s,1H),10.84(s,1H),9.09(d, $J=2.4\text{Hz}$,1H),8.53(d, $J=5.7\text{Hz}$,1H),8.27(dd, $J=8.1,2.4\text{Hz}$,1H),7.91(d, $J=8.8\text{Hz}$,1H),7.65(d, $J=8.8\text{Hz}$,1H),7.58(d, $J=2.4\text{Hz}$,1H),7.33(d, $J=8.2\text{Hz}$,1H),6.78(dd, $J=5.7,2.4\text{Hz}$,1H),2.65(m,1H),2.50(s,3H),2.27(s,3H),1.09(d, $J=6.8\text{Hz}$,6H);MS(ESI) m/z :406.2($\text{M}+\text{H}^+$)。

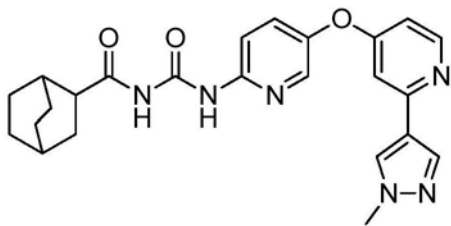


[0662] 实施例72:将实施例B16(0.200g,0.994mmol)和实施例A15(0.111g,0.398mmol)于二噁烷(4mL)中的溶液用1-甲基吡咯烷(0.041mL,0.398mmol)处理,在 80°C 加热4h,然后冷却至RT并搅拌过夜。将混合物用饱和 NaHCO_3 处理,用 EtOAc 萃取(4x)并将合并的有机物经 Na_2SO_4 干燥,浓缩至干且经由硅胶色谱(MeOH/DCM)纯化。将所得油溶解于 $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ 中,冷冻且冻干以提供呈灰白色固体的2-甲氧基-2-甲基-N-((5-((6'-甲基-[2,3'-联吡啶]-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)丙酰胺(75mg,45%)。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.80(s,1H),9.10(d, $J=2.4\text{Hz}$,1H),8.55(d, $J=5.7\text{Hz}$,1H),8.30-8.26(m,2H),8.03(m,1H),7.78(dd, $J=9.0,2.9\text{Hz}$,1H),7.64(d, $J=2.4\text{Hz}$,1H),7.33(d, $J=8.2\text{Hz}$,1H),6.89(dd, $J=5.7,2.4\text{Hz}$,1H),3.20(s,3H),2.50(s,3H),1.35(s,6H);MS(ESI) m/z :422.2($\text{M}+\text{H}^+$)。



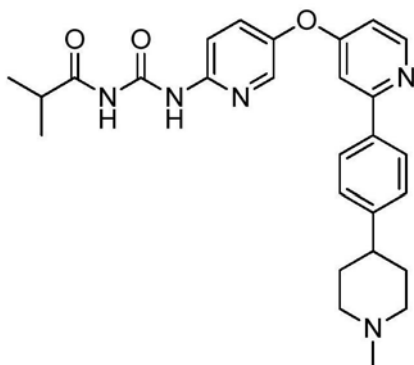
[0664] 实施例73:将2,2,2-三甲基乙酰胺(0.044g,0.431mmol)于DCE(1.8mL)中的溶液用草酰氯(0.041mL,0.467mmol)逐滴处理,在室温搅拌0.5h,然后加热至 80°C ,持续1h。将混合物冷却至RT,加入至实施例A15(0.1g,0.359mmol)和吡啶(0.145mL,1.797mmol)于THF(1.8mL)中的溶液并在室温搅拌2h。将混合物用饱和 NaHCO_3 处理,用 EtOAc 萃取(4x)并将合并的有机物经 Na_2SO_4 干燥,浓缩至干且经由硅胶色谱(MeOH/DCM)纯化。将所得固体用 MeCN 处理,固体经由过滤收集,并干燥以提供呈灰白色固体的N-((5-((6'-甲基-[2,3'-联吡啶]-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)新戊酰胺(33mg,23%)。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.22(s,1H),10.44(m,1H),9.10(d, $J=2.3\text{Hz}$,1H),8.55(d, $J=5.7\text{Hz}$,1H),8.29-8.26(m,2H),8.09(m,1H),7.77(dd, $J=9.0,3.0\text{Hz}$,1H),7.64(d, $J=2.4\text{Hz}$,1H),7.33(d, $J=8.2\text{Hz}$,1H),6.89(dd, $J=5.7,2.4\text{Hz}$,1H),2.50(s,3H),1.21(s,9H);MS(ESI) m/z :406.2($\text{M}+\text{H}^+$)。

[0665]



[0666] 实施例74:将双环(2.2.2)辛烷-2-羧酸(0.100g,0.648mmol)于DCM(6mL)中的溶液用草酰氯(0.100g,0.788mmol)、之后用催化DMF(4.74mg,0.065mmol)处理且在室温搅拌2h。将混合物浓缩至干,用于DCM(6mL)中的氰酸银(0.120g,0.801mmol)处理,在室温搅拌2h,用实施例A2(0.150g,0.561mmol)处理且在室温搅拌过夜。将固体经由滤过硅藻土而去除,用DCM和THF洗涤并将滤液浓缩至干且经由硅胶色谱(EtOAc/Hex)纯化以提供呈白色固体的N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)双环[2.2.2]辛烷-2-甲酰胺(118mg,38%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 11.15(s,1H),10.81(s,1H),8.37(d,J=5.7Hz,1H),8.25-8.24(m,2H),8.08(d,J=9.0Hz,1H),7.95(s,1H),7.72(dd,J=9.0,2.9Hz,1H),7.22(d,J=2.4Hz,1H),6.70(dd,J=5.7,2.5Hz,1H),3.83(s,3H),2.72(t,J=7.9Hz,1H),1.92(dd,J=12.9,6.2Hz,1H),1.81(s,1H),1.51-1.43(m,10H);MS(ESI)m/z:447.5(M+H⁺)。

[0667]

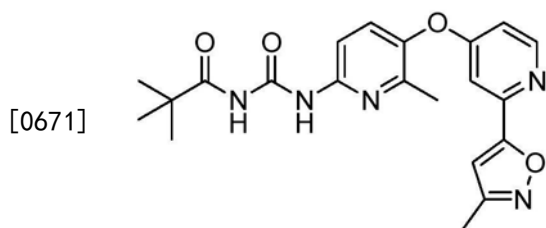


[0668] 实施例75:向Pd(PPh₃)₄(0.105g,0.091mmol)、K₂CO₃(0.377g,2.73mmol)、实施例A1(0.229g,0.909mmol)和实施例C4(0.356g,1.182mmol)于二噁烷(8mL)和水(2mL)中的溶液喷射Ar并在90℃加热过夜。将混合物冷却至RT,用EtOAc和盐水处理并通过硅藻土过滤。将滤液各层分离,水溶液用另外的EtOAc萃取(2x)并将合并的有机物经Na₂SO₄干燥,浓缩至干且经由硅胶色谱(MeOH/DCM)纯化以提供2-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)-4-((6-硝基吡啶-3-基)氧基)吡啶(199mg,54%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 8.64(d,J=5.6Hz,1H),8.61(d,J=2.8Hz,1H),8.40(d,J=8.9Hz,1H),8.01-7.97(m,3H),7.72(d,J=2.3Hz,1H),7.34(s,1H),7.32(s,1H),7.13(dd,J=5.6,2.3Hz,1H),2.87(m,2H),2.19(s,3H),1.98(m,2H),1.77-1.60(m,5H);MS(ESI)m/z:391.2(M+H⁺)。

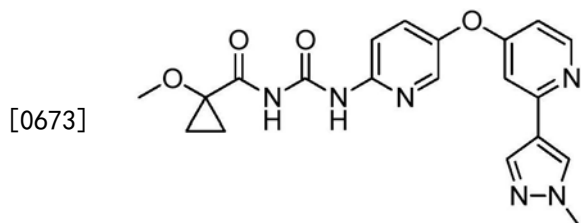
[0669] 将2-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)-4-((6-硝基吡啶-3-基)氧基)吡啶(0.199g,0.510mmol)于EtOAc(10mL)和EtOH(10mL)中的溶液用脱水氯化锡(II)(0.575g,2.55mmol)处理,在65℃加热4h,然后在75℃加热过夜。加入另外的脱水氯化锡(II)(300mg),将混合物在80℃加热6h,用另一部分的脱水氯化锡(II)(300mg)处理且在80℃加热3天。加入另外的脱水氯化锡(II)(300mg)且将混合物在80℃加热过夜。将混合物冷却至RT,浓缩至干,用EtOAc和饱和NaHCO₃处理,通过硅藻土过滤且滤饼用EtOAc/THF冲洗。将滤液用固体NaOH

(2g) 和NaCl处理直至使水层饱和,用3:1EtOAc/THF (2x) 萃取且将合并的有机物用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩至干以提供5-((2-(4-(1-甲基哌啶-4-基) 苯基) 吡啶-4-基) 氧基) 吡啶-2-胺 (250mg, >100%)。MS (ESI) m/z: 361.2 (M+H⁺)。

[0670] 将实施例B7 (0.045g, 0.520mmol) 于DCE (3mL) 中的溶液用草酰氯 (0.046mL, 0.520mmol) 处理,在室温搅拌5min,然后升温至80℃,持续0.5h。将混合物冷却至RT,逐滴加入至5-((2-(4-(1-甲基哌啶-4-基) 苯基) 吡啶-4-基) 氧基) 吡啶-2-胺 (0.125g, 0.347mmol) 和DIEA (0.363mL, 2.081mmol) 于THF (3mL) 中的溶液且在室温搅拌过夜。将混合物用1:11N NaOH/盐水处理,用EtOAc萃取 (3x) 并将合并的有机物经Na₂SO₄干燥,浓缩至干且经由反相硅胶色谱 (含有0.1% TFA的MeCN/H₂O) 纯化。将有机物在减压下去除。将剩余水层用1N NaOH中和,用EtOAc萃取 (3x) 并将合并的有机物经Na₂SO₄干燥,并浓缩至干。将材料悬浮于1:1MeCN/H₂O中,冷冻且冻干以提供呈白色固体的N-((5-((2-(4-(1-甲基哌啶-4-基) 苯基) 吡啶-4-基) 氧基) 吡啶-2-基) 氨甲酰基) 异丁酰胺 (23mg, 14%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ11.10 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.51 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.28 (d, J=2.9Hz, 1H), 8.09 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.93 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.75 (dd, J=9.0, 2.9Hz, 1H), 7.46 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.31 (d, J=8.2Hz, 2H), 6.84 (dd, J=5.6, 2.4Hz, 1H), 2.84 (m, 2H), 2.66 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.94 (m, 2H), 1.75-1.59 (m, 5H), 1.08 (d, J=6.8Hz, 6H); MS (ESI) m/z: 474.3 (M+H⁺)。

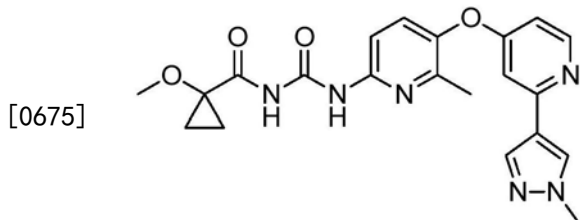


[0672] 实施例76:将2,2,2-三甲基乙酰胺 (0.086g, 0.850mmol) 于DCE (3.5mL) 中的悬浮液用草酰氯 (0.074mL, 0.850mmol) 逐滴处理,在室温搅拌0.5h,然后升温至85℃,持续1h。将溶液冷却至RT,逐滴加入至实施例A7 (0.2g, 0.708mmol) 和吡啶 (0.069mL, 0.850mmol) 于THF (3.5mL) 中的溶液并在室温搅拌2.5天。加入饱和NaHCO₃,混合物用EtOAc萃取 (4x) 并将合并的有机物经Na₂SO₄干燥,浓缩至干且经由硅胶色谱 (MeOH/DCM) 纯化。将白色固体溶解于MeOH中,用水处理直至沉淀形成且固体经由过滤收集,溶解于MeCN/H₂O中,冷冻且冻干以提供呈白色固体的N-((6-甲基-5-((2-(3-甲基异噁唑-5-基) 吡啶-4-基) 氧基) 吡啶-2-基) 氨甲酰基) 新戊酰胺 (51mg, 18%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ11.16 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 8.55 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.93-7.91 (m, 1H), 7.69 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.34 (d, J=2.5Hz, 1H), 6.97-6.95 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.20 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 410.2 (M+H⁺)。

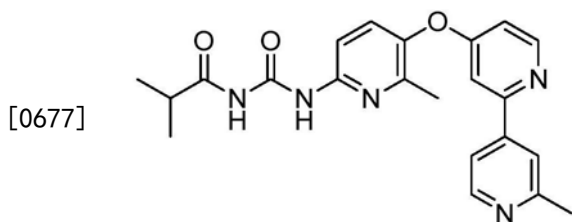


[0674] 实施例77:将实施例A2 (0.113g, 0.424mmol) 和实施例B18 (0.211g, 1.059mmol) 于二噁烷 (4mL) 中的溶液用1-甲基吡咯烷 (0.138mL, 1.27mmol) 处理,在80℃加热3h,冷却至RT并搅拌过夜。将混合物浓缩至干且经由硅胶色谱 (MeOH/DCM) 纯化。将所得材料悬浮于1:

1MeCN/H₂O中,冷冻且冻干以提供呈白色固体的1-甲氧基-N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)环丙烷甲酰胺(131mg,76%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 10.86(s,1H),10.44(br s,1H),8.37(d,J=5.7Hz,1H),8.26-8.24(m,2H),8.01(m,1H),7.95(d,J=0.7Hz,1H),7.73(dd,J=9.0,2.9Hz,1H),7.22(d,J=2.4Hz,1H),6.69(dd,J=5.7,2.4Hz,1H),3.83(s,3H),3.31(s,3H),1.23(s,4H);MS(ESI)m/z:409.2(M+H⁺)。

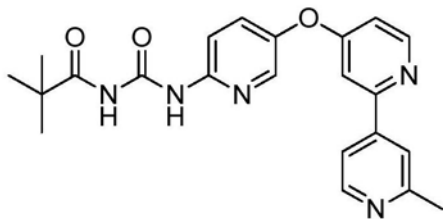


[0676] 实施例78:将实施例A6(0.119g,0.424mmol)和实施例B18(0.211g,1.059mmol)于二噁烷(4mL)中的溶液用1-甲基吡咯烷(0.138mL,1.271mmol)处理,在80℃加热3h,冷却至RT并搅拌过夜。将混合物浓缩至干且经由硅胶色谱(MeOH/DCM)纯化。将所得材料悬浮于1:1MeCN/H₂O中,冷冻且冻干以提供呈白色固体的1-甲氧基-N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)环丙烷甲酰胺(156mg,87%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 10.86(br s,1H),10.37(br s,1H),8.36(d,J=5.7Hz,1H),8.26(s,1H),7.96(s,1H),7.89(br s,1H),7.64(d,J=8.8Hz,1H),7.17(d,J=2.4Hz,1H),6.62(dd,J=5.7,2.4Hz,1H),3.85(s,3H),3.32(s,3H),2.27(s,3H),1.24(s,4H);MS(ESI)m/z:423.2(M+H⁺)。



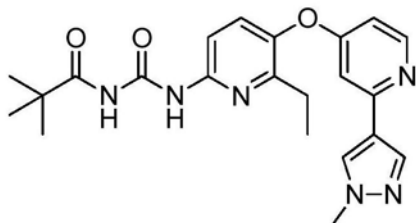
[0678] 实施例79:将实施例B7(0.036g,0.410mmol)于DCE(1.7mL)中的溶液用草酰氯(0.036mL,0.410mmol)逐滴处理,在室温搅拌20分钟,然后在80℃加热1h。将混合物冷却至RT,逐滴加入至实施例A11(0.1g,0.342mmol)和吡啶(0.138mL,1.710mmol)于THF(1.7mL)中的溶液,且将所得混合物在室温搅拌过夜。将混合物用饱和NaHCO₃处理,用EtOAc萃取(4x)并将合并的有机物经Na₂SO₄干燥,浓缩至干且经由硅胶色谱(MeOH/DCM)纯化。将所得油用Et₂O处理,使其静置过夜,将Et₂O从固体滗析且将固体溶解于MeCN/H₂O中,冷冻且冻干以提供呈灰白色固体的N-((6-甲基-5-((2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)异丁酰胺(43mg,30%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 11.05(s,1H),10.83(s,1H),8.57(d,J=5.6Hz,1H),8.51(d,J=5.2Hz,1H),7.91(d,J=8.8Hz,1H),7.89(s,1H),7.79(dd,J=5.3,1.7Hz,1H),7.65-7.64(m,2H),6.87(dd,J=5.6,2.4Hz,1H),2.65-2.64(m,1H),2.52(s,3H),2.27(s,3H),1.08(d,J=6.8Hz,6H);MS(ESI)m/z:406.2(M+H⁺)。

[0679]



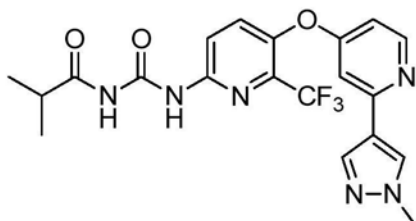
[0680] 实施例80:将2,2,2-三甲基乙酰胺(0.052g,0.517mmol)于DCE(2mL)中的溶液用草酰氯(0.045mL,0.517mmol)逐滴处理,在室温搅拌0.5h,然后在80℃加热1h。将混合物冷却至RT,逐滴加入至实施例A16(0.12g,0.431mmol)和吡啶(0.174mL,2.156mmol)于THF(2mL)中的溶液并在室温搅拌1.5h。将混合物用饱和NaHCO₃处理,用EtOAc萃取(5x)并将合并的有机物经Na₂SO₄干燥,浓缩至干且经由硅胶色谱(MeOH/DCM)纯化以提供呈白色固体的N-(5-(2-(2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)新戊酰胺(88mg,49%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 11.23(s,1H),10.44(s,1H),8.60(d,J=5.6Hz,1H),8.52(d,J=5.2Hz,1H),8.31(d,J=2.9Hz,1H),8.10(d,J=9.0Hz,1H),7.90(s,1H),7.81-7.76(m,2H),7.71(d,J=2.4Hz,1H),6.98(dd,J=5.6,2.4Hz,1H),2.53(s,3H),1.21(s,9H);MS(ESI)m/z:406.2(M+H⁺)。

[0681]



[0682] 实施例81:将2,2,2-三甲基乙酰胺(45mg,0.447mmol)于DCE(1.5mL)中的溶液用草酰氯(42 μ L,0.484mmol)逐滴处理,在室温搅拌0.5h,然后升温至80℃,持续1h。将混合物冷却至RT,用实施例A17(110mg,0.372mmol)和吡啶(147mg,1.862mmol)于THF(1.5mL)中的溶液处理且在室温搅拌过夜。将混合物用EtOAc处理,用饱和NaHCO₃(1x)、然后盐水(1x)洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩至干且经由硅胶色谱(MeOH/EtOAc)纯化以提供呈白色固体的N-(6-乙基-5-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)新戊酰胺(76mg,48%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 11.17(s,1H),10.40(s,1H),8.35(d,J=5.7Hz,1H),8.25(s,1H),7.93-7.92(m,2H),7.63(d,J=8.8Hz,1H),7.18(d,J=2.4Hz,1H),6.60(dd,J=5.7,2.4Hz,1H),3.84(s,3H),2.58(q,J=7.5Hz,2H),1.21(s,9H),1.12(t,J=7.5Hz,3H);MS(ESI)m/z:423.2(M+H⁺)。

[0683]



[0684] 实施例82:向2-氨基-5-溴-6-三氟甲基-吡啶(0.5g,2.075mmol)、PdCl₂(dppf)-DCM加合物(0.085g,0.104mmol)、双(频哪醇合)二硼(0.685g,2.70mmol)和KOAc(0.611g,6.22mmol)于二噁烷(8mL)中的悬浮液喷射Ar并在105℃加热过夜。将混合物冷却至RT,用

EtOAc处理,固体经由滤过硅藻土而去除,用EtOAc充分冲洗并将滤液浓缩至干以提供5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-胺(假定为100%产率)。MS (ESI) m/z : 289.1 ($M+H^+$)。

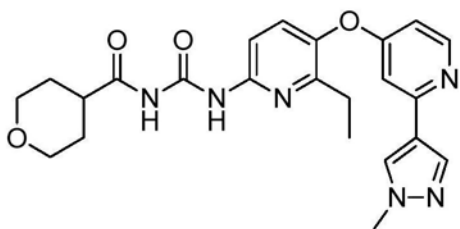
[0685] 将5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-胺(0.598g, 2.076mmol)于THF(10mL)和水(10mL)中的溶液用一水合过硼酸钠(0.332g, 3.32mmol)处理且在室温搅拌过夜。将混合物用EtOAc处理且固体经由滤过硅藻土而去除。将滤液用盐水处理,用EtOAc萃取(3x)并将合并的有机物经 Na_2SO_4 干燥,浓缩至干且经由硅胶色谱(EtOAc/Hex)纯化以提供6-氨基-2-(三氟甲基)吡啶-3-醇(92mg, 25%)。 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$): δ 9.47 (s, 1H), 7.15 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 5.70 (s, 2H); MS (ESI) m/z : 179.1 ($M+H^+$)。

[0686] 向6-氨基-2-(三氟甲基)吡啶-3-醇(0.092g, 0.517mmol)于DMA(5mL)中的溶液喷射Ar,用叔丁醇钾(0.087g, 0.775mmol)处理,搅拌1分钟,用2,4-二氯吡啶(0.092g, 0.620mmol)处理,用Ar冲洗且在95℃加热过夜。将混合物冷却至RT,用EtOAc处理,用饱和 $NaHCO_3$ 洗涤(2x),经 Na_2SO_4 干燥,浓缩至干且经由硅胶色谱(EtOAc/Hex)纯化以提供5-((2-氯吡啶-4-基)氧基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-胺(62mg, 41%)。 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$): δ 8.27-8.24 (m, 1H), 7.52-7.49 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.94-6.91 (m, 1H), 6.76 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 6.66 (s, 2H); MS (ESI) m/z : 290.1 ($M+H^+$)。

[0687] 向三苯基膦(0.033g, 0.125mmol)、 K_2CO_3 (0.118g, 0.856mmol)、 $Pd(OAc)_2$ (0.007g, 0.031mmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-吡啶(0.089g, 0.428mmol)和5-((2-氯吡啶-4-基)氧基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-胺(0.062g, 0.214mmol)于二噁烷(6mL)和水(1.5mL)中的悬浮液喷射Ar并在85℃加热过夜。将混合物冷却至RT,用盐水处理,用EtOAc萃取(3x)并将合并的有机物经 Na_2SO_4 干燥,浓缩且经由硅胶色谱(MeOH/EtOAc)纯化以提供5-((2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-4-基)氧基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-胺(55mg, 77%)。MS (ESI) m/z : 336.1 ($M+H^+$)。

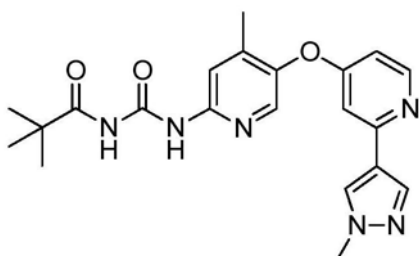
[0688] 将实施例B7(0.021g, 0.246mmol)于DCE(3mL)中的悬浮液用草酰氯(0.022mL, 0.246mmol)处理,在室温搅拌5min,然后在80℃加热1h。将混合物冷却至RT,逐滴加入至5-((2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-4-基)氧基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-胺(0.055g, 0.164mmol)和DIEA(0.172mL, 0.984mmol)于二噁烷(3mL)中的溶液且在室温搅拌过夜。将氰酸银(0.246g, 1.640mmol)于DCM(3mL)中的溶液用异丙酰氯(0.035g, 0.328mmol)处理,在室温搅拌2h,然后加入至DCE混合物并在室温搅拌2h。将实施例B7(140mg)于DCE(4mL)中的第二悬浮液用草酰氯(0.15mL)处理,在80℃加热2h,冷却至RT,加入至初始反应混合物且在室温搅拌过夜。将混合物用EtOAc处理且固体经由滤过硅藻土而去除。将滤液用饱和 $NaHCO_3$ 洗涤(2x)并将合并的有机物经 Na_2SO_4 干燥,浓缩至干且经由硅胶色谱(MeOH/EtOAc)纯化以提供呈浅褐色固体的N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-4-基)氧基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨甲酰基)异丁酰胺(33mg, 45%)。 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$): δ 11.28 (s, 1H), 10.97 (s, 1H), 8.40 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 8.34 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.98-7.97 (m, 2H), 7.29 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 6.78 (dd, $J=5.7, 2.5$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.72-2.63 (m, 1H), 1.10 (d, $J=6.8$ Hz, 6H); MS (ESI) m/z : 449.2 ($M+H^+$)。

[0689]



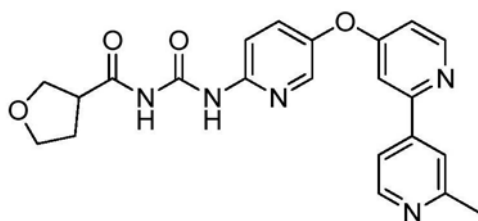
[0690] 实施例83:将实施例B5 (58mg, 0.447mmol) 于DCE (1.5mL) 中的溶液用草酰氯 (42 μ L, 0.484mmol) 逐滴处理, 在室温搅拌0.5h, 然后在80℃加热1h。将混合物冷却至RT, 用实施例A17 (110mg, 0.372mmol) 和吡啶 (147mg, 1.862mmol) 于THF (3mL) 中的混合物处理并在室温搅拌2h。将混合物用EtOAc处理, 用饱和NaHCO₃、然后盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 浓缩至干且经由硅胶色谱 (MeOH/EtOAc) 纯化。将材料经由反相硅胶色谱 (含有0.1% TFA的MeCN/H₂O) 再纯化。将纯级分在减压下浓缩且将水性材料用饱和NaHCO₃中和。将材料用EtOAc萃取 (3x) 且将合并的有机物用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩至干以提供呈白色固体的N-((6-乙基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺 (22mg, 13%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.02 (s, 1H), 10.88 (s, 1H), 8.36 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.96 (d, J=0.7Hz, 1H), 7.92 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.18 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.61 (dd, J=5.7, 2.5Hz, 1H), 3.89 (d, J=11.3Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.32 (s, 2H), 2.70-2.64 (m, 1H), 2.59 (q, J=7.5Hz, 2H), 1.73 (d, J=13.0Hz, 2H), 1.64-1.62 (m, 2H), 1.12 (t, J=7.5Hz, 3H); MS (ESI) m/z: 451.2 (M+H⁺)。

[0691]



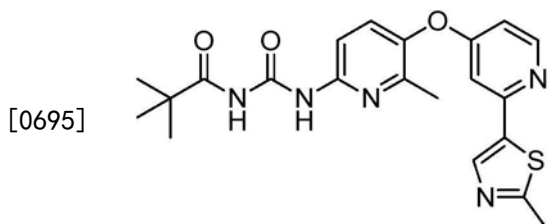
[0692] 实施例84:将三甲基乙酰胺 (0.054g, 0.533mmol) 于DCE (3mL) 中的溶液用草酰氯 (0.062mL, 0.711mmol) 处理, 在室温搅拌1h, 然后在75℃加热1h。将混合物冷却至RT, 用实施例A19 (0.1g, 0.355mmol) 和TEA (0.149mL, 1.066mmol) 于DCM (3mL) 中的溶液处理并在室温搅拌1h。将混合物用水处理, 用DCM萃取 (2x) 且将合并的有机物用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 浓缩至干且经由硅胶色谱 (EtOAc/Hex) 纯化以提供呈白色固体的N-((4-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)新戊酰胺 (93mg, 64%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.18 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 8.35 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.16 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.60 (dd, J=5.7, 2.5Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.21 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 409.2 (M+H⁺)。

[0693]

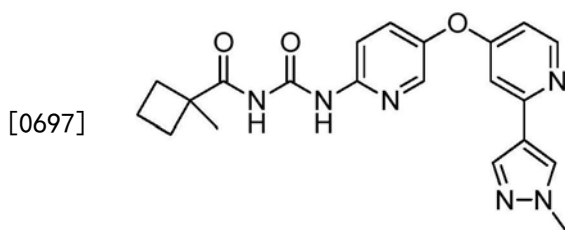


[0694] 实施例85:将四氢呋喃-3-羧酸 (0.250g, 2.156mmol) 于DCM (10mL) 中的溶液用草酰

氯 (0.185mL, 2.156mmol)、然后DMF (0.0056mL, 0.072mmol) 逐滴处理, 在室温搅拌2h, 然后浓缩至干。将残余物溶解于DCM (10mL) 中, 用氰酸银 (0.480g, 3.20mmol) 处理, 在室温搅拌2h, 用实施例A16 (0.2g, 0.719mmol) 于THF (5mL) 中的溶液处理且在室温搅拌过夜。将混合物用固体NaHCO₃、然后EtOAc处理; 固体经由滤过硅藻土而去除且将滤液浓缩至干, 并经由硅胶色谱 (MeOH/DCM) 纯化。将材料经由制备型TLC (TEA/MeOH/DCM) 再纯化; 将所得固体用热EtOAc/Hex处理且固体经由过滤收集以提供呈白色固体的N-((5-((2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-4-基) 氧基) 吡啶-2-基) 氨基甲酰基) 四氢呋喃-3-甲酰胺 (51mg, 17%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ11.0 (br s, 2H), 8.60 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.53 (d, J=5.3Hz, 1H), 8.31 (d, J=2.9Hz, 1H), 8.10 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.80 (s, 2H), 7.72 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.99 (dd, J=5.6, 2.4Hz, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.77 (m, 2H), 3.68 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.07 (d, J=7.3Hz, 2H); MS (ESI) m/z: 420.2 (M+H⁺)。

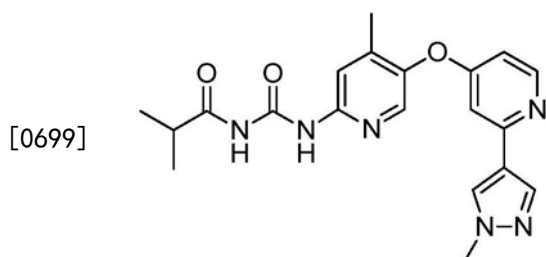


[0696] 实施例86: 将2,2,2-三甲基乙酰胺 (0.031g, 0.302mmol) 于DCE (2mL) 中的溶液用草酰氯 (0.026mL, 0.302mmol) 处理, 在室温搅拌5min, 然后在80℃加热0.5h。将溶液冷却至RT, 加入至实施例A20 (0.060g, 0.201mmol) 和吡啶 (0.130mL, 1.609mmol) 于二噁烷 (4mL) 中的混合物并在室温搅拌3h。将混合物用饱和NaHCO₃处理, 用EtOAc萃取 (3x) 并将合并的有机物经Na₂SO₄干燥, 并浓缩至干。将材料用MeCN处理, 固体经由过滤收集, 并干燥以提供呈白色固体的N-((6-甲基-5-((2-(2-甲基噻唑-5-基) 吡啶-4-基) 氧基) 吡啶-2-基) 氨基甲酰基) 新戊酰胺 (55mg, 64%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ11.16 (br s, 1H), 10.40 (br s, 1H), 8.39 (d, J=5.8Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.91-7.90 (m, 1H), 7.65 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.56 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.71 (dd, J=5.8, 2.4Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.21 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 426.2 (M+H⁺)。

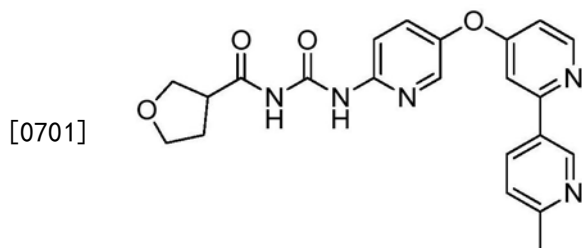


[0698] 实施例87: 将实施例B19 (0.800g, 7.01mmol) 于DCM中的溶液用草酰氯 (0.800g, 6.30mmol) 和催化DMF (8.20mg, 0.112mmol) 处理并在室温搅拌2h。将混合物浓缩至干, 再溶解于DCM中, 用氰酸银 (0.800g, 5.34mmol) 处理, 搅拌2h, 用实施例A2 (0.300g, 1.122mmol) 处理且在室温搅拌7h。将固体经由滤过硅藻土而去除并将滤液浓缩至干。将残余物经由反相硅胶色谱 (含有0.1% TFA的MeCN/H₂O) 纯化以提供呈白色固体的1-甲基-N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 吡啶-4-基) 氧基) 吡啶-2-基) 氨基甲酰基) 环丁烷甲酰胺 (132mg, 28%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ11.18 (s, 1H), 10.57 (s, 1H), 8.37 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.27-8.25 (m, 2H), 8.09 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.73 (dd, J=9.0, 2.9Hz, 1H), 7.22 (d, J=2.4Hz,

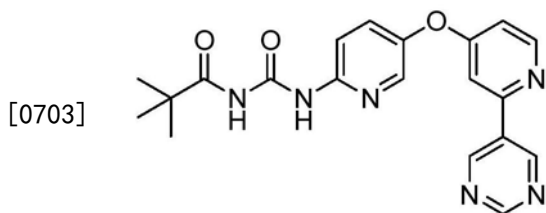
1H), 6.70 (dd, $J=5.7, 2.4$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.41 (m, 2H), 1.90 (m, 4H), 1.43 (s, 3H); MS (ESI) m/z : 407.1 ($M+H^+$)。



[0700] 实施例88:将实施例B7 (0.062g, 0.711mmol) 于DCE (3mL) 中的溶液用草酰氯 (0.090g, 0.711mmol) 处理, 在室温搅拌1h, 然后在75℃加热1h。将混合物冷却至RT, 用实施例A19 (0.1g, 0.355mmol) 和TEA (0.108g, 1.066mmol) 于DCM (3mL) 中的溶液处理并在室温搅拌1h。将混合物用水处理, 用DCM萃取 (2x) 且将合并的有机物用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 浓缩至干且经由硅胶色谱 (MeOH/DCM) 纯化。将材料溶解于MeCN/ H_2O 中, 冷冻且冻干以提供呈白色固体的N-((4-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)异丁酰胺 (58mg, 41%)。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11.06 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.34 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.16 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 6.60 (dd, $J=5.7, 2.5$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.67-2.66 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.09 (d, $J=6.8$ Hz, 6H); MS (ESI) m/z : 395.2 ($M+H^+$)。

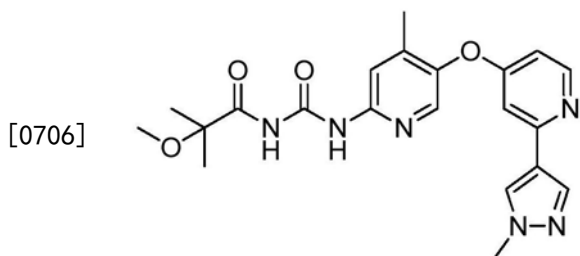


[0702] 实施例89:将四氢呋喃-3-羧酸 (0.250g, 2.156mmol) 于DCM (10mL) 中的溶液用草酰氯 (0.185mL, 2.156mmol) 之后用DMF (5.6 μ L, 0.072mmol) 逐滴处理且在室温搅拌2h。将溶液浓缩至干, 将残余物溶解于DCM (10mL) 中, 用氰酸银 (0.480g, 3.20mmol) 处理且在室温搅拌2h。加入实施例A15 (0.2g, 0.719mmol) 于THF (5mL) 中的溶液并将混合物在室温搅拌3h。加入固体 $NaHCO_3$, 将混合物用EtOAc稀释且固体经由滤过硅藻土而去除。将滤液浓缩至干且经由硅胶色谱 (MeOH/DCM) 纯化。将材料经由制备型TLC (MeOH/DCM), 然后经由反相硅胶色谱 (MeCN/ H_2O , 含有0.1% TFA) 进一步纯化。将有机物在减压下去除, 水性残余物用饱和 $NaHCO_3$ 中和且用EtOAc萃取 (4x)。将合并的有机物经 Na_2SO_4 干燥, 并浓缩至干。将固体溶解于热MeOH中, 冷却至RT且使其静置数小时。所得固体经由过滤收集, 并干燥以提供呈白色固体的N-((5-((6'-甲基-[2,3'-联吡啶]-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)四氢呋喃-3-甲酰胺 (8mg, 2.7%)。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 10.99 (br s, 2H), 9.10 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.56 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 8.30-8.27 (m, 2H), 8.09 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J=9.0, 2.9$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.90 (dd, $J=5.7, 2.4$ Hz, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.79-3.73 (m, 2H), 3.67 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.07 (m, 2H); MS (ESI) m/z : 420.2 ($M+H^+$)。



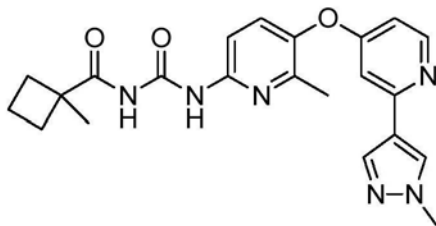
[0704] 实施例90:将实施例A9 (0.25g, 1.128mmol) 和嘧啶基-5-硼酸 (0.196g, 1.579mmol) 于二噁烷 (8mL) 中的溶液用 K_2CO_3 (0.156g, 1.128mmol) 于水 (2mL) 中的溶液、 $Pd(PPh_3)_4$ (0.130g, 0.113mmol) 处理且在 $95^\circ C$ 加热 20h。将混合物冷却至 RT, 用水处理且用 EtOAc 萃取 (2x)。将合并的有机物用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 浓缩至干且经由硅胶色谱 (MeOH/DCM) 纯化以提供呈白色固体的 5-((2-(嘧啶-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-胺 (65mg, 22%)。 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$): δ 9.39 (s, 2H), 9.24 (s, 1H), 8.55 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J=8.9, 3.0$ Hz, 1H), 6.83 (dd, $J=5.7, 2.4$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 6.04 (s, 2H); MS (ESI) m/z : 266.1 ($M+H^+$)。

[0705] 将 2,2,2-三甲基乙酰胺 (0.048g, 0.475mmol) 于 DCE (3mL) 中的溶液用草酰氯 (0.042mL, 0.475mmol) 处理, 在室温搅拌 1h, 然后在 $75^\circ C$ 加热 1h。将混合物冷却至 RT, 用 5-((2-(嘧啶-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-胺 (0.063g, 0.237mmol) 和 TEA (0.099mL, 0.712mmol) 于 THF (3mL) 中的溶液处理并在室温搅拌 1h。将混合物用水处理, 用 DCM 萃取 (2x) 且将合并的有机物用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 浓缩至干且经由硅胶色谱 (MeOH/DCM) 纯化以提供呈白色固体的 N-((5-((2-(嘧啶-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)新戊酰胺 (65mg, 70%)。 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$): δ 11.23 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 9.41 (s, 2H), 9.24 (s, 1H), 8.62 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J=9.0, 2.9$ Hz, 1H), 6.99 (dd, $J=5.7, 2.4$ Hz, 1H), 1.21 (s, 9H); MS (ESI) m/z : 393.2 ($M+H^+$)。



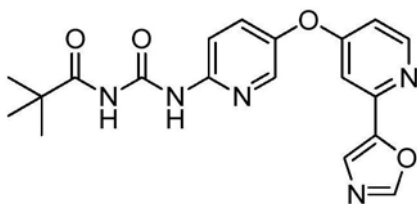
[0707] 实施例91:将实施例B16 (0.107g, 0.533mmol)、实施例A19 (0.1g, 0.355mmol) 和 1-甲基吡咯烷 (9.08mg, 0.107mmol) 于 THF (3mL) 中的混合物在 $55^\circ C$ 加热 16h。将混合物浓缩至干且经由硅胶色谱 (MeOH/DCM) 纯化以提供呈白色固体的 2-甲氧基-2-甲基-N-((4-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)丙酰胺 (106mg, 70%)。 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$): δ 10.76 (s, 1H), 10.20 (br s, 1H), 8.35 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.97 (br s, 1H), 7.96 (d, $J=0.7$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.60 (dd, $J=5.7, 2.5$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.35 (s, 6H); MS (ESI) m/z : 425.2 ($M+H^+$)。

[0708]



[0709] 实施例92:将实施例B19 (0.300g, 2.63mmol) 于DCM中的溶液用草酰氯 (0.500g, 3.94mmol)、之后用DMF (9.9mg, 0.14mmol) 处理且在室温搅拌2h。将混合物浓缩至干,再溶解于DCM中,用氰酸银 (0.600g, 4.00mmol) 处理,在室温搅拌2h,用实施例A6 (0.380g, 1.351mmol) 处理且在室温搅拌过夜。将固体经由滤过硅藻土而去除并将滤液浓缩至干且经由硅胶色谱 (EtOAc/Hex) 纯化以提供1-甲基-N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)环丁烷甲酰胺 (19mg, 3.2%)。MS (ESI) m/z : 421.2 ($M+H^+$)。

[0710]



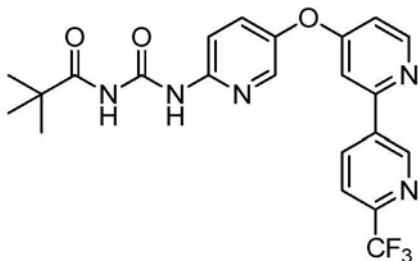
[0711] 实施例93:向Pd (PPh₃)₄ (0.034g, 0.030mmol)、K₂CO₃ (0.330g, 2.384mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)噁唑 (0.140g, 0.715mmol) 和实施例A1 (0.15g, 0.596mmol) 于二噁烷 (6mL) 和水 (1.5mL) 中的悬浮液喷射Ar并在90℃加热过夜。将混合物冷却至RT,用饱和NaHCO₃和EtOAc处理且固体经由滤过硅藻土而去除。将滤液各层分离,水层用EtOAc萃取 (3x) 并将合并的有机物经Na₂SO₄干燥,浓缩至干且经由硅胶色谱 (EtOAc/Hex) 纯化以提供5-(4-((6-硝基吡啶-3-基)氧基)吡啶-2-基)噁唑 (92mg, 54%)。MS (ESI) m/z : 285.1 ($M+H^+$)。

[0712] 将5-(4-((6-硝基吡啶-3-基)氧基)吡啶-2-基)噁唑 (0.092g, 0.324mmol) 于MeOH (10mL) 中的溶液用10%Pd/C (50%湿, 0.034g, 0.032mmol) 处理且氢化 (1atm) 5h。固体经由滤过硅藻土而去除并将滤液浓缩至干以提供5-((2-(噁唑-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-胺 (73mg, 89%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 8.47 (s, 1H), 8.46 (d, J =5.7Hz, 1H), 7.84 (d, J =2.9Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.32 (dd, J =8.9, 3.0Hz, 1H), 7.15 (d, J =2.5Hz, 1H), 6.86 (dd, J =5.7, 2.5Hz, 1H), 6.53 (d, J =8.9Hz, 1H), 6.06 (s, 2H); MS (ESI) m/z : 255.1 ($M+H^+$)。

[0713] 将2,2,2-三甲基乙酰胺 (0.044g, 0.431mmol) 于DCE (2mL) 中的溶液用草酰氯 (0.038mL, 0.431mmol) 处理,在室温搅拌5min,然后在80℃加热0.5h。将混合物冷却至RT,加入至5-((2-(噁唑-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-胺 (0.073g, 0.287mmol) 和吡啶 (0.186mL, 2.297mmol) 于二噁烷 (4mL) 中的混合物并在室温搅拌3h。将混合物用饱和NaHCO₃处理,用EtOAc萃取 (3x) 并将合并的有机物经Na₂SO₄干燥,并浓缩至干。将材料用MeCN处理且固体经由过滤收集以提供呈白色固体的N-((5-((2-(噁唑-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)新戊酰胺 (44mg, 40%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.24 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 8.52 (d, J =5.7Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.31 (d, J =2.9Hz, 1H), 8.11 (d, J =9.0Hz, 1H), 7.81-7.77 (m, 2H), 7.27 (d, J =2.5Hz, 1H), 6.95 (dd, J =5.7, 2.5Hz, 1H), 1.21 (s, 9H); MS

(ESI) m/z : 382.2 ($M+H^+$)。

[0714]

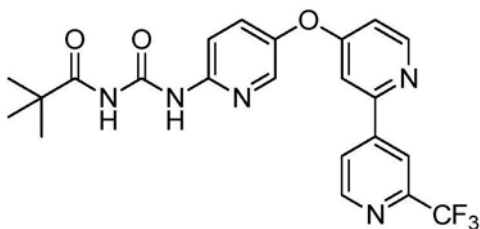


[0715] 实施例94:向Pd(PPh₃)₄ (0.034g, 0.030mmol)、K₂CO₃ (0.330g, 2.384mmol)、2-三氟甲基吡啶-5-硼酸 (0.137g, 0.715mmol) 和实施例A1 (0.15g, 0.596mmol) 于二噁烷 (6mL) 和水 (1.5mL) 中的悬浮液喷射Ar并在90℃加热过夜。将混合物冷却至RT,用饱和NaHCO₃和EtOAc处理且固体通过滤过硅藻土而去除。将滤液的各层分离,水层用EtOAc萃取 (3x) 并将合并的有机物经Na₂SO₄干燥,浓缩至干且经由硅胶色谱 (EtOAc/Hex) 纯化以提供4-((6-硝基吡啶-3-基)氧基)-6'-(三氟甲基)-2,3'-联吡啶 (177mg, 82%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ9.43 (s, 1H), 8.77-8.69 (m, 2H), 8.64 (m, 1H), 8.42 (m, 1H), 8.08-8.00 (m, 3H), 7.30 (m, 1H); MS (ESI) m/z : 363.1 ($M+H^+$)。

[0716] 将4-((6-硝基吡啶-3-基)氧基)-6'-(三氟甲基)-2,3'-联吡啶 (0.177g, 0.489mmol) 于MeOH (10mL) 中的溶液用10%Pd/C (50%湿, 0.052g, 0.049mmol) 处理且氢化 (1atm) 5h。固体经由滤过硅藻土而去除,且将滤液浓缩至干,并经由硅胶色谱 (MeOH/EtOAc) 纯化以提供5-((6'-(三氟甲基)-[2,3'-联吡啶]-4-基)氧基)吡啶-2-胺 (63mg, 39%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ9.39 (s, 1H), 8.66 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.57 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.00 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.85 (d, J=2.9Hz, 1H), 7.75 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.33 (dd, J=8.9, 3.0Hz, 1H), 6.86 (dd, J=5.7, 2.4Hz, 1H), 6.53 (d, J=8.9Hz, 1H), 6.05 (s, 2H); MS (ESI) m/z : 333.1 ($M+H^+$)。

[0717] 将2,2,2-三甲基乙酰胺 (0.029g, 0.284mmol) 于DCE (2mL) 中的溶液用草酰氯 (0.025mL, 0.284mmol) 处理,在室温搅拌5min,然后在80℃加热0.5h。将混合物冷却至RT,加入至5-((6'-(三氟甲基)-[2,3'-联吡啶]-4-基)氧基)吡啶-2-胺 (0.063g, 0.190mmol) 和吡啶 (0.123mL, 1.517mmol) 于二噁烷 (4mL) 中的混合物并在室温搅拌3h。将混合物用饱和NaHCO₃处理,用EtOAc萃取 (3x) 并将合并的有机物经Na₂SO₄干燥,并浓缩至干。将材料用MeCN处理且固体经由过滤收集以提供呈白色固体的N-((5-((6'-(三氟甲基)-[2,3'-联吡啶]-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)新戊酰胺 (57mg, 65%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ11.24 (s, 1H); 10.47 (s, 1H); 9.41 (s, 1H); 8.67-8.66 (m, 2H), 8.31-8.30 (m, 1H), 8.11 (d, J=9.0Hz, 1H); 8.00 (d, J=8.3Hz, 1H); 7.84 (d, J=2.4Hz, 1H); 7.79 (dd, J=9.0, 2.9Hz, 1H); 7.01 (dd, J=5.7, 2.4Hz, 1H); 1.21 (s, 9H); MS (ESI) m/z : 460.2 ($M+H^+$)。

[0718]

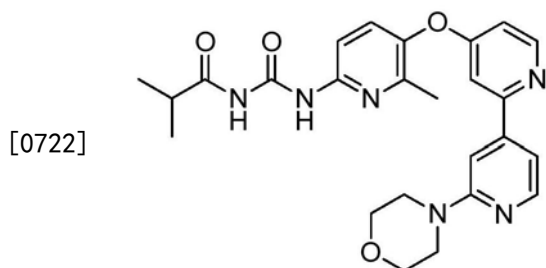


[0719] 实施例95:向实施例A1 (0.125g, 0.497mmol)、Pd(PPh₃)₄ (0.029g, 0.025mmol)、

K₂CO₃ (0.275g, 1.987mmol) 和 2-(三氟甲基)吡啶-4-硼酸 (0.104g, 0.546mmol) 于二噁烷 (6mL) 和水 (1.5mL) 中的悬浮液喷射 Ar 并在 90℃ 加热过夜。将混合物冷却至 RT, 用饱和 NaHCO₃ 和 EtOAc 处理且固体经由滤过硅藻土而去除。将滤液各层分离, 水层用 EtOAc 萃取 (3x) 并将合并的有机物经 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩至干且经由硅胶色谱 (EtOAc/Hex) 纯化以提供 4-((6-硝基吡啶-3-基)氧基)-2'-(三氟甲基)-2,4'-联吡啶 (139mg, 77%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 8.89 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.78 (m, 1H), 8.64 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.44-8.38 (m, 2H), 8.17 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.36 (dd, J=5.5, 2.3Hz, 1H); MS (ESI) m/z: 363.1 (M+H⁺)。

[0720] 将 4-((6-硝基吡啶-3-基)氧基)-2'-(三氟甲基)-2,4'-联吡啶 (0.139g, 0.384mmol) 于 MeOH (10mL) 中的溶液用 10% Pd/C (50% 湿, 0.041g, 0.038mmol) 处理且氢化 (1atm) 5h。将固体经由滤过硅藻土而去除, 将滤液浓缩至干且经由硅胶色谱 (MeOH/EtOAc) 纯化以提供 5-((2'-(三氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-4-基)氧基)吡啶-2-胺 (42mg, 33%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 8.87 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.59 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.35-8.33 (m, 1H), 7.87 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.85 (d, J=2.9Hz, 1H), 7.33 (dd, J=8.9, 3.0Hz, 1H), 6.91 (dd, J=5.7, 2.4Hz, 1H), 6.53 (d, J=8.9Hz, 1H), 6.05 (s, 2H); MS (ESI) m/z: 333.1 (M+H⁺)。

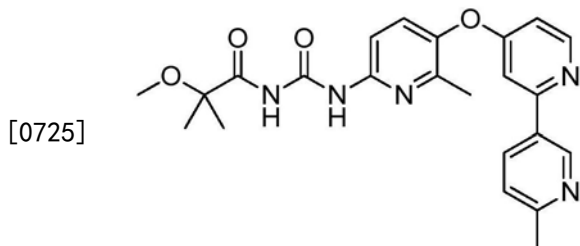
[0721] 将 2,2,2-三甲基乙酰胺 (0.019g, 0.190mmol) 于 DCE (2mL) 中的溶液用草酰氯 (0.017mL, 0.190mmol) 处理, 在室温搅拌 5min, 然后在 80℃ 加热 0.5h。将混合物冷却至 RT, 加入至 5-((2'-(三氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-4-基)氧基)吡啶-2-胺 (0.042g, 0.126mmol) 和吡啶 (0.082mL, 1.011mmol) 于二噁烷 (4mL) 中的溶液并在室温搅拌 3h。将混合物用饱和 NaHCO₃ 处理, 用 EtOAc 萃取 (3x) 并将合并的有机物经 Na₂SO₄ 干燥, 并浓缩至干。将材料用 MeCN 处理且固体经由过滤收集以提供呈白色固体的 N-((5-((2'-(三氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)新戊酰胺 (34mg, 59%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.24 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 8.87 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.65 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.37 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.32 (d, J=2.9Hz, 1H), 8.11 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.97 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.79 (dd, J=9.0, 2.9Hz, 1H), 7.05 (dd, J=5.6, 2.4Hz, 1H), 1.21 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 460.2 (M+H⁺)。



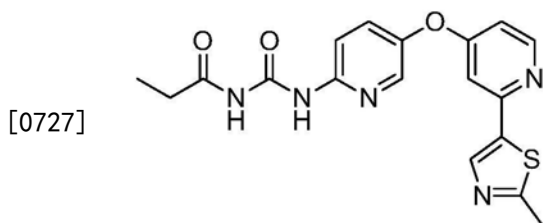
[0723] 实施例 96: 将实施例 B7 (0.281g, 3.22mmol) 于 DCE (10mL) 中的混合物用草酰氯 (0.300mL, 3.49mmol) 处理且在 100℃ 加热 1h。将混合物冷却至 RT, 并浓缩至干。将残余物溶解于 DCM (5mL) 中, 加入至实施例 A8 (0.506g, 2.147mmol) 和吡啶 (0.200mL, 2.478mmol) 于 DCM (10mL) 中的溶液并在室温搅拌 2 天。将 DCE (5mL) 中的另外的实施例 B7 (0.281g) 的用草酰氯 (0.280mL) 处理, 在室温搅拌 15min, 在 80℃ 加热 1h, 冷却至 RT, 加入至上述溶液并在室温搅拌 2 天。将混合物浓缩至干, 用饱和 NaHCO₃ 处理并用 DCM 萃取 (3x)。将合并的有机物经

Na₂SO₄干燥,并浓缩至干。将材料悬浮于MeCN中,进行声处理且所得固体经由过滤收集以提供呈浅褐色固体的N-((5-((2-氯吡啶-4-基)氧基)-6-甲基吡啶-2-基)氨甲酰基)异丁酰胺(136mg,18%)。MS (ESI) m/z:349.1 (M+H⁺)。

[0724] 向N-((5-((2-氯吡啶-4-基)氧基)-6-甲基吡啶-2-基)氨甲酰基)异丁酰胺(0.136g,0.390mmol)、K₂CO₃(0.108g,0.780mmol)和4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-基)吗啉(0.136g,0.468mmol)于二噁烷(8mL)和水(2mL)中的混合物喷射Ar,用Pd(PPh₃)₄(0.045g,0.039mmol)处理,再次喷射Ar且在95℃加热过夜。将混合物冷却至RT,用EtOAc处理且固体经由滤过硅藻土垫和Na₂SO₄而去除。将滤液浓缩至干且经由硅胶色谱(MeOH/DCM)纯化。将材料再经由硅胶色谱(MeOH/EtOAc)纯化两次。将所得材料用Et₂O处理,进行声处理且固体经由过滤收集以提供呈白色固体的N-((6-甲基-5-((2'-吗啉代-[2,4'-联吡啶]-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)异丁酰胺(52mg,28%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ11.05(s,1H),10.84(s,1H),8.54(d,J=5.6Hz,1H),8.21(d,J=5.2Hz,1H),7.92(d,J=8.8Hz,1H),7.73(d,J=2.4Hz,1H),7.65(d,J=8.8Hz,1H),7.44(s,1H),7.30(dd,J=5.2,1.3Hz,1H),6.80(dd,J=5.6,2.4Hz,1H),3.70(m,4H),3.51(m,4H),2.66(m,1H),2.27(s,3H),1.09(d,J=6.8Hz,6H);MS (ESI) m/z:477.3 (M+H⁺)。

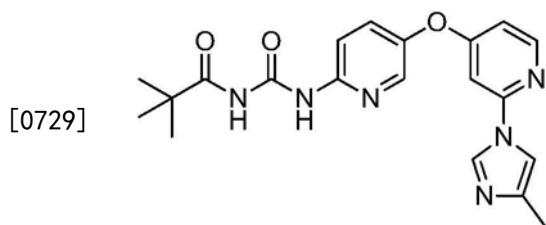


[0726] 实施例97:将实施例A14(0.15g,0.513mmol)和实施例B16(0.15g,0.745mmol)于二噁烷(5mL)中的溶液用1-甲基吡咯烷(0.054mL,0.513mmol)处理并在80℃加热4h。将混合物冷却至RT,用饱和NaHCO₃处理且用EtOAc萃取(4x)。将合并的有机物经Na₂SO₄干燥,浓缩至干且经由硅胶色谱(MeOH/DCM)纯化。将材料用MeCN处理且所得固体经由过滤收集以提供2-甲氧基-2-甲基-N-((6-甲基-5-((6'-甲基-[2,3'-联吡啶]-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)丙酰胺(32mg,14%)。¹H NMR(400MHz,丙酮-d₆):δ10.93(s,1H),9.17(s,1H),9.13(d,J=2.4Hz,1H),8.56-8.55(m,1H),8.28(dd,J=8.1,2.4Hz,1H),8.04-8.02(m,1H),7.63(d,J=8.8Hz,1H),7.50(d,J=2.4Hz,1H),7.31(d,J=8.1Hz,1H),6.84(dd,J=5.6,2.4Hz,1H),3.38(s,3H),2.53(s,3H),2.34(s,3H),1.47(s,6H);MS (ESI) m/z:436.2 (M+H⁺)。

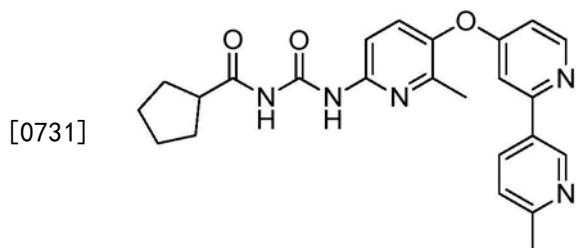


[0728] 实施例98:将丙酰胺(0.103g,1.407mmol)于DCE(5mL)中的溶液用草酰氯(0.100mL,1.161mmol)处理并在80℃加热1h。将混合物冷却至RT,加入至实施例A13(0.200g,0.703mmol)和吡啶(0.057mL,0.703mmol)于DCM(10mL)中的溶液且在室温搅拌过夜。将混合物用饱和NaHCO₃处理,用EtOAc萃取(3x)并将合并的有机物经Na₂SO₄干燥,并浓缩

至干。将材料用MeCN处理,进行声处理且所得固体经由过滤收集以提供呈白色固体的N-((5-((2-(2-甲基噻唑-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)丙酰胺(71mg,26%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 11.07(s,1H),10.82(s,1H),8.40(d,J=5.8Hz,1H),8.32(s,1H),8.27(d,J=2.9Hz,1H),8.08(d,J=9.0Hz,1H),7.74(dd,J=9.0,2.9Hz,1H),7.60(d,J=2.4Hz,1H),6.81(dd,J=5.8,2.4Hz,1H),2.64(s,3H),2.41(q,J=7.5Hz,2H),1.04(t,J=7.5Hz,3H);MS(ESI)m/z:384.2(M+H⁺)。



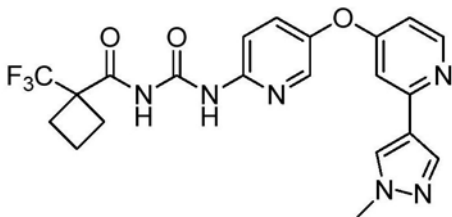
[0730] 实施例99:将2,2,2-三甲基乙酰胺(0.596g,5.89mmol)于DCE(20mL)中的溶液用草酰氯(0.516mL,5.89mmol)处理,在室温搅拌1h,然后加热至80℃,持续2h。将混合物冷却至RT,用实施例A21(1.05g,3.93mmol)和TEA(1.64mL,11.8mmol)于THF(20mL)中的悬浮液处理并在室温搅拌2h。将反应物分配到EtOAc(50mL)和水(60mL)中。将水层分离且用EtOAc萃取(30mL)。将合并的有机物用盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄)且浓缩以提供泡沫。将该材料悬浮于MeCN(15mL)中,短暂进行声处理,然后搅拌15分钟。固体通过过滤收集,用MeCN(2x1mL)洗涤且在真空下干燥以提供第1批。将滤液浓缩且通过硅胶色谱(1-5%MeOH/EtOAc)纯化以提供第二批。将两批合并,悬浮于MeCN-水(10mL)中且冻干以提供呈白色固体的N-((5-((2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)新戊酰胺(0.984g,63%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 11.23(s,1H),10.45(s,1H),8.40(d,J=1.4Hz,1H),8.34(d,J=5.8Hz,1H),8.30(dd,J=2.9,0.6Hz,1H),8.10(d,J=9.1Hz,1H),7.78(dd,J=9.0,2.9Hz,1H),7.64(t,J=1.3Hz,1H),7.39(d,J=2.2Hz,1H),6.84(dd,J=5.8,2.2Hz,1H),2.13(d,J=1.0Hz,3H),1.21(s,9H);MS(ESI)m/z:395.1(M+H⁺)。



[0732] 实施例100:将环戊烷羰基氯(0.1mL,0.869mmol)于DCE(1.5mL)中的悬浮液在Ar下用氰酸银(0.15g,1.00mmol)处理且在50℃加热2h。将混合物冷却至RT,用实施例A14(0.15g,0.513mmol)和吡啶(0.25mL,3.09mmol)于THF(4mL)中的溶液逐滴处理且在室温搅拌过夜。将混合物用饱和NaHCO₃处理,用EtOAc萃取(4x)并将合并的有机物经Na₂SO₄干燥,浓缩至干且经由硅胶色谱(MeOH/DCM)纯化以提供呈灰白色固体的N-((6-甲基-5-((6'-甲基-[2,3'-联吡啶]-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)环戊烷甲酰胺(163mg,72%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 11.07(s,1H),10.85(s,1H),9.10(br s,1H),8.54(br s,1H),8.28(d,J=2.4Hz,1H),7.93(s,1H),7.66(s,1H),7.58(s,1H),7.35(s,1H),6.79(d,J=2.8Hz,1H),2.86(m,1H),2.51(s,3H),2.27(s,3H),1.89(m,2H),1.76-1.71(m,6H);MS(ESI)m/z:432.2

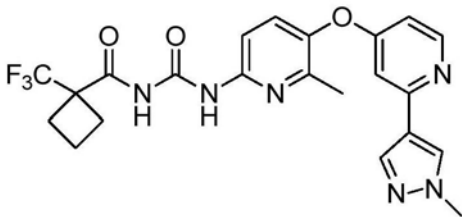
(M+H⁺)。

[0733]



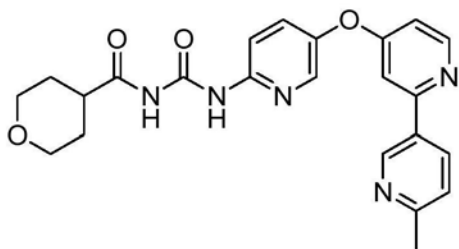
[0734] 实施例101:将1-(三氟甲基)环丁烷羧酸(0.250g,1.487mmol)于DCM(10mL)中的溶液用草酰氯(0.180g,1.418mmol)、之后用催化量的DMF处理并在室温搅拌1h。将混合物用氰酸银(0.250g,1.668mmol)处理,在室温搅拌2h,用实施例A2(0.200g,0.748mmol)处理且在室温搅拌过夜。将固体经由滤过硅藻土而去除,用DCM、然后THF充分冲洗,并将滤液浓缩至干且经由硅胶色谱(EtOAc/Hex)纯化以提供呈灰白色固体的N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)-1-(三氟甲基)环丁烷甲酰胺(175mg,51%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 11.34(br s,1H),10.84(s,1H),8.38(d,J=5.7Hz,1H),8.28(d,J=2.9Hz,1H),8.25(s,1H),8.05(br d,J=9.0Hz,1H),7.96(d,J=0.7Hz,1H),7.75(dd,J=9.0,2.9Hz,1H),7.23(d,J=2.4Hz,1H),6.71(dd,J=5.7,2.4Hz,1H),3.84(s,3H),2.68(m,2H),2.41(m,2H),1.97-1.83(m,2H);MS(ESI)m/z:461.1(M+H⁺)。

[0735]



[0736] 实施例102:将1-(三氟甲基)环丁烷羧酸(0.250g,1.487mmol)于DCM(10mL)中的溶液用草酰氯(0.180g,1.418mmol)、之后用催化量的DMF处理并在室温搅拌1h。将混合物用氰酸银(0.250g,1.668mmol)处理,在室温搅拌2h,用实施例A6(0.200g,0.711mmol)处理且在室温搅拌过夜。将固体经由滤过硅藻土而去除,用DCM、然后THF充分冲洗并将滤液浓缩至干且经由硅胶色谱(EtOAc/Hex)纯化以提供呈白色固体的N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)-1-(三氟甲基)环丁烷甲酰胺(200mg,56%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 11.14(br s,1H),10.78(s,1H),8.36(d,J=5.7Hz,1H),8.25(s,1H),7.96(s,1H),7.87(br s,1H),7.65(d,J=8.8Hz,1H),7.16(d,J=2.4Hz,1H),6.61(dd,J=5.7,2.4Hz,1H),3.84(s,3H),2.68(m,2H),2.42(m,2H),2.27(s,3H),1.98-1.82(m,2H);MS(ESI)m/z:475.1(M+H⁺)。

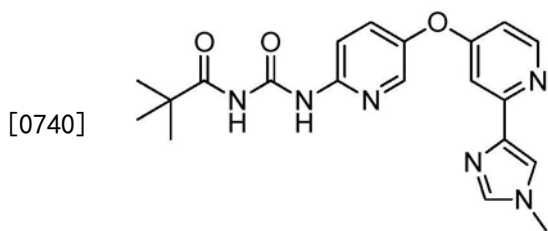
[0737]



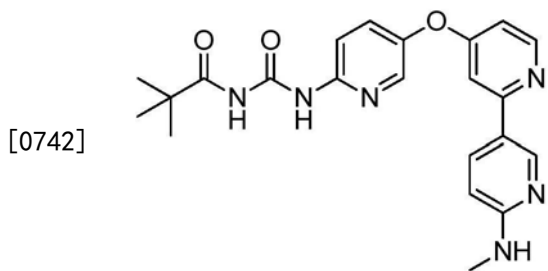
[0738] 实施例103:将实施例B5(0.568g,4.40mmol)和草酰氯(0.400mL,4.66mmol)于DCE(10mL)中的混合物在100℃加热1h,冷却至RT,加入至实施例A9(0.650g,2.93mmol)和吡啶

(0.400mL, 4.96mmol) 于DCM (10mL) 中的溶液并在室温搅拌2天。将混合物用饱和NaHCO₃处理, 用EtOAc萃取 (3x) 并将合并的有机物经Na₂SO₄干燥, 并浓缩至干。将材料用MeCN处理, 进行声处理, 固体经由过滤收集且经由硅胶色谱 (MeOH/DCM) 纯化以提供呈白色固体的N-((5-((2-氯吡啶-4-基) 氧基) 吡啶-2-基) 氨甲酰基) 四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺 (335mg, 30%)。MS (ESI) m/z: 377.1 (M+H⁺)。

[0739] 将N-((5-((2-氯吡啶-4-基) 氧基) 吡啶-2-基) 氨甲酰基) 四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺 (0.334g, 0.886mmol)、NaHCO₃ (0.149g, 1.773mmol) 和2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 吡啶 (0.233g, 1.064mmol) 于二噁烷 (4mL) 和水 (1mL) 中的混合物在进行声处理下喷射Ar达5分钟, 用Pd(PPh₃)₄ (0.102g, 0.089mmol) 处理, 再次喷射Ar且在95℃加热过夜。将混合物冷却至RT, 用THF稀释并用盐水洗涤。将水层用THF反萃取 (3x) 并将合并的有机物经Na₂SO₄干燥, 并浓缩至干。将材料用MeCN处理且进行声处理。固体经由过滤收集且经由硅胶色谱 (MeOH/EtOAc) 纯化以提供呈白色固体的N-((5-((6'-甲基-[2,3'-联吡啶]-4-基) 氧基) 吡啶-2-基) 氨甲酰基) 四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺 (50mg, 13%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ11.06 (s, 1H), 10.88 (s, 1H), 9.10 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.55 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.30-8.26 (m, 2H), 8.09 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.76 (dd, J=9.0, 2.9Hz, 1H), 7.63 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.33 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.89 (dd, J=5.7, 2.4Hz, 1H), 3.91-3.85 (m, 2H), 3.33-3.26 (m, 2H), 2.73-2.64 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.75-1.68 (m, 2H), 1.67-1.56 (m, 2H); MS (ESI) m/z: 432.1 (M-H⁺)。



[0741] 实施例104: 将2,2,2-三甲基乙酰胺 (0.065g, 0.645mmol) 于DCE (2mL) 中的溶液用草酰氯 (0.056mL, 0.645mmol) 处理, 在室温搅拌5min, 然后在80℃加热30min。将混合物冷却至RT, 加入至实施例A22 (0.115g, 0.430mmol) 和吡啶 (0.278mL, 3.44mmol) 于二噁烷 (4mL) 中的混合物且在室温搅拌过夜。将混合物用饱和NaHCO₃处理, 用EtOAc萃取 (3x) 并将合并的有机物经Na₂SO₄干燥, 并浓缩至干。将材料用MeCN处理且固体经由过滤收集以提供呈白色固体的N-((5-((2-(1-甲基-1H-咪唑-4-基) 吡啶-4-基) 氧基) 吡啶-2-基) 氨甲酰基) 新戊酰胺 (132mg, 78%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ11.23 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 8.37 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.28 (d, J=2.9Hz, 1H), 8.10 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.77 (dd, J=9.0, 2.9Hz, 1H), 7.68 (d, J=1.3Hz, 1H), 7.60 (d, J=1.3Hz, 1H), 7.24 (d, J=2.6Hz, 1H), 6.81 (dd, J=5.6, 2.6Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 1.21 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 395.2 (M+H⁺)。



[0743] 实施例105:向实施例A1 (0.380g, 1.510mmol) 和6-(甲基氨基)-3-吡啶基硼酸 (0.252g, 1.661mmol) 于二噁烷 (8mL) 中的溶液喷射Ar, 用K₂CO₃ (0.417g, 3.02mmol) 于水 (2mL) 中的溶液处理并在90℃加热16h。将混合物冷却至RT, 用水处理且用EtOAc萃取 (2x)。将合并的有机物用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 浓缩至干且经由硅胶色谱 (MeOH/DCM) 纯化以提供呈橙色无定形固体的N-甲基-4-((6-硝基吡啶-3-基) 氧基)-[2,3'-联吡啶]-6'-胺 (300mg, 61%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ8.73 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.58 (d, J=2.8Hz, 1H), 8.55 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.39 (d, J=8.9Hz, 1H), 8.06 (dd, J=8.8, 2.5Hz, 1H), 7.96 (dd, J=8.9, 2.9Hz, 1H), 7.61 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.00 (dd, J=5.6, 2.3Hz, 1H), 6.87 (q, J=5.2Hz, 1H), 6.48 (d, J=8.8Hz, 1H), 2.80 (d, J=4.7Hz, 3H); MS (ESI) m/z: 324.1 (M+H⁺)。

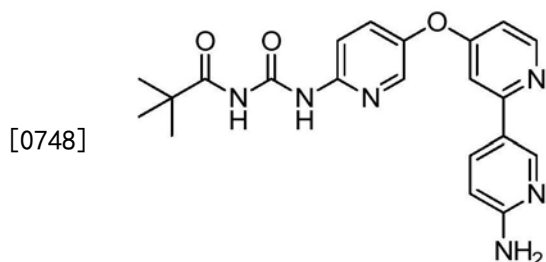
[0744] 将BOC-酸酐 (0.215mL, 0.928mmol)、N-甲基-4-((6-硝基吡啶-3-基) 氧基)-[2,3'-联吡啶]-6'-胺 (0.3g, 0.928mmol) 和DMAP (5mg) 于THF (10mL) 中的混合物在室温搅拌3天。将混合物浓缩至干且经由硅胶色谱 (EtOAc/Hex) 纯化以提供呈白色固体的甲基 4-((6-硝基吡啶-3-基) 氧基)-[2,3'-联吡啶]-6'-基) 氨基甲酸叔丁酯 (260mg, 66%)。MS (ESI) m/z: 424.1 (M+H⁺)。

[0745] 将甲基 4-((6-硝基吡啶-3-基) 氧基)-[2,3'-联吡啶]-6'-基) 氨基甲酸叔丁酯 (0.26g, 0.614mmol) 于EtOAc (10mL) 中的溶液用10%Pd/C (50%湿, 6.53mg, 0.061mmol) 处理且氢化 (1atm) 16h。将固体经由滤过硅藻土而去除, 用EtOAc洗涤并将滤液浓缩至干以提供呈白色无定形固体的 4-((6-氨基吡啶-3-基) 氧基)-[2,3'-联吡啶]-6'-基) (甲基) 氨基甲酸叔丁酯 (210mg, 87%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ8.99 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.49 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.34 (dd, J=8.8, 2.5Hz, 1H), 7.84 (d, J=2.9Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.55 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.31 (dd, J=8.9, 3.0Hz, 1H), 6.75 (dd, J=5.7, 2.4Hz, 1H), 6.52 (d, J=8.9Hz, 1H), 6.03 (s, 2H), 3.33 (s, 3H), 1.47 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 394.2 (M+H⁺)。

[0746] 将2,2,2-三甲基乙酰胺 (0.062g, 0.610mmol) 于DCE (3mL) 中的溶液用草酰氯 (0.080mL, 0.915mmol) 处理, 在室温搅拌1h, 然后在75℃加热3h。将混合物冷却至RT, 用 4-((6-氨基吡啶-3-基) 氧基)-[2,3'-联吡啶]-6'-基) (甲基) 氨基甲酸叔丁酯 (0.12g, 0.305mmol) 和TEA (0.170mL, 1.220mmol) 于DCM (3mL) 中的溶液处理并在室温搅拌2h。将混合物用盐水处理, 用DCM萃取 (2x) 且将合并的有机物用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 浓缩至干且经由硅胶色谱 (EtOAc/Hex) 纯化以提供呈白色无定形固体的甲基 4-((6-(3-新戊酰脲基) 吡啶-3-基) 氧基)-[2,3'-联吡啶]-6'-基) 氨基甲酸叔丁酯 (100mg, 63%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ11.23 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 9.02 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.55 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.37 (dd, J=8.8, 2.5Hz, 1H), 8.30 (d, J=2.9Hz, 1H), 8.10 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.77-7.76 (m, 2H), 7.65 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.89 (dd, J=5.7, 2.4Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.21 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 521.3 (M+H⁺)。

[0747] 将甲基 4-((6-(3-新戊酰脲基) 吡啶-3-基) 氧基)-[2,3'-联吡啶]-6'-基) 氨基甲酸叔丁酯 (0.1g, 0.192mmol) 和TFA (0.148mL, 1.921mmol) 于DCM (4mL) 中的混合物在室温搅拌7h, 然后浓缩至干。将残余物用饱和NaHCO₃处理, 用EtOAc萃取 (2x) 且将合并的有机物用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并浓缩至干。将材料用30%EtOAc/Hex处理, 进行声处理且所得固体经由过滤收集以提供呈白色固体的N-((5-((6'-(甲基氨基)-[2,3'-联吡啶]-4-基) 氧基) 吡啶-2-基) 氨甲酰基) 新戊酰胺 (61mg, 76%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ11.21 (s, 1H),

10.42 (s, 1H), 8.69 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.44 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.27 (d, J=2.9Hz, 1H), 8.09 (d, J=9.0Hz, 1H), 8.02 (dd, J=8.8, 2.5Hz, 1H), 7.75 (dd, J=9.0, 2.9Hz, 1H), 7.39 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.83 (q, J=5.0Hz, 1H), 6.73 (dd, J=5.7, 2.4Hz, 1H), 6.48 (d, J=8.8Hz, 1H), 2.80 (d, J=4.7Hz, 3H), 1.21 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 421.2 (M+H⁺)。



[0749] 实施例106:向实施例A1 (0.525g, 2.086mmol) 和5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-胺 (0.551g, 2.504mmol) 于二噁烷 (16mL) 中的溶液喷射Ar, 用K₂CO₃ (0.577g, 4.17mmol) 于水 (4mL) 中的溶液处理并在90℃加热1h。将混合物冷却至RT, 用水处理且用EtOAc萃取 (3x)。将合并的有机物用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并浓缩至干。将材料用60%EtOAc/Hex处理, 进行声处理且所得固体经由过滤收集以提供呈深橙色固体的4-((6-硝基吡啶-3-基)氧基)-[2,3'-联吡啶]-6'-胺 (580mg, 90%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ8.66 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.58 (d, J=2.8Hz, 1H), 8.55 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.40 (dd, J=8.9, 0.5Hz, 1H), 8.06 (dd, J=8.7, 2.5Hz, 1H), 7.96 (dd, J=8.9, 2.8Hz, 1H), 7.61 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.02 (dd, J=5.6, 2.3Hz, 1H), 6.48 (dd, J=8.7, 0.7Hz, 1H), 6.32 (s, 2H); MS (ESI) m/z: 310.1 (M+H⁺)。

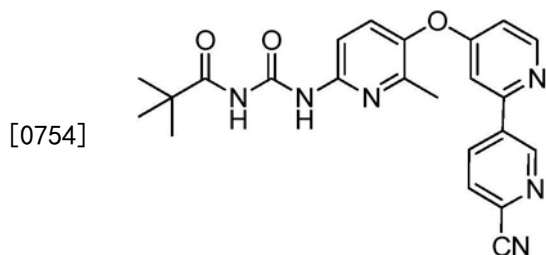
[0750] 将4-((6-硝基吡啶-3-基)氧基)-[2,3'-联吡啶]-6'-胺 (0.58g, 1.875mmol)、BOC-酸酐 (0.653mL, 2.81mmol) 和DMAP (10mg) 于THF (20mL) 中的溶液在室温搅拌2天, 用另外的BOC-酸酐 (15当量) 处理并在室温搅拌6h。将混合物浓缩至干且经由硅胶色谱 (EtOAc/Hex) 纯化以提供呈白色固体的6'-(双(叔丁氧基羰基)氨基)-4-((6-硝基吡啶-3-基)氧基)-[2,3'-联吡啶] (630mg, 66%)。MS (ESI) m/z: 510.2 (M+H⁺)。

[0751] 将6'-(双(叔丁氧基羰基)氨基)-4-((6-硝基吡啶-3-基)氧基)-[2,3'-联吡啶] (0.600g, 1.178mmol) 于EtOAc (15mL) 和MeOH (5mL) 中的溶液用10%Pd/C (50%湿, 0.125g, 1.178mmol) 处理且氢化 (1atm) 16h。将固体经由滤过硅藻土而去除, 用EtOAc洗涤并将滤液浓缩至干以提供呈白色无定形固体的6'-(双(叔丁氧基羰基)氨基)-4-((6-氨基吡啶-3-基)氧基)-[2,3'-联吡啶] (0.55g, 97%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ9.06 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.53 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.46 (dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H), 7.84 (d, J=3.0Hz, 1H), 7.63 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.48 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.32 (dd, J=8.9, 3.0Hz, 1H), 6.79 (dd, J=5.7, 2.4Hz, 1H), 6.53 (d, J=8.9Hz, 1H), 6.03 (s, 2H), 1.40 (s, 18H); MS (ESI) m/z: 480.2 (M+H⁺)。

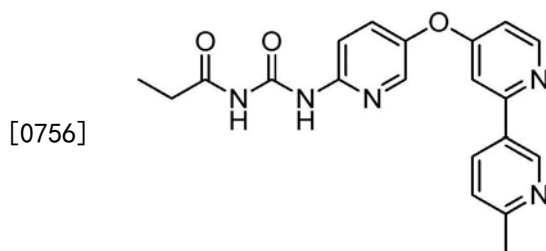
[0752] 将2,2,2-三甲基乙酰胺 (0.084g, 0.834mmol) 于DCE (3mL) 中的溶液用草酰氯 (0.073mL, 0.834mmol) 处理, 在室温搅拌1h, 然后在75℃加热3h。将混合物冷却至RT, 用6'-(双(叔丁氧基羰基)氨基)-4-((6-氨基吡啶-3-基)氧基)-[2,3'-联吡啶] (0.2g, 0.417mmol) 和TEA (0.174mL, 1.251mmol) 于DCM (3mL) 中的溶液处理并在室温搅拌2h。将混合物用盐水处理, 用DCM萃取 (2x) 且将合并的有机物用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩至干以提供呈白色无定形固体的N-((5-((6'-(双(叔丁氧基羰基)氨基)-[2,3'-联吡啶]-4-基)氧

基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)新戊酰胺(230mg,91%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 11.22(s,1H),10.45(br s,1H),9.08(d,J=2.5Hz,1H),8.58(d,J=5.7Hz,1H),8.49(dd,J=8.5,2.5Hz,1H),8.30(d,J=2.9Hz,1H),8.10(d,J=9.0Hz,1H),7.78(dd,J=9.0,2.9Hz,1H),7.73(d,J=2.4Hz,1H),7.48(d,J=8.4Hz,1H),6.94(dd,J=5.7,2.4Hz,1H),1.40(s,18H),1.21(s,9H);MS(ESI)m/z:607.3(M+H⁺)。

[0753] 将N-((5-((6'-(双(叔丁氧基羰基)氨基)-[2,3'-联吡啶]-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)新戊酰胺(0.23g,0.379mmol)和TFA(0.44mL,5.7mmol)于DCM(4mL)中的混合物在室温搅拌16h。将混合物浓缩至干,用饱和NaHCO₃处理且用EtOAc萃取(2x)。将合并的有机物用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩至干且经由硅胶色谱(MeOH/DCM)纯化以提供呈白色固体的N-((5-((6'-氨基-[2,3'-联吡啶]-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)新戊酰胺(125mg,81%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 11.21(s,1H),10.45(br s,1H),8.62(d,J=2.5Hz,1H),8.44(d,J=5.7Hz,1H),8.27(d,J=2.9Hz,1H),8.09(d,J=9.0Hz,1H),8.01(dd,J=8.7,2.5Hz,1H),7.74(dd,J=9.0,2.9Hz,1H),7.38(d,J=2.4Hz,1H),6.74(dd,J=5.7,2.4Hz,1H),6.47(d,J=8.7Hz,1H),6.27(d,J=4.7Hz,2H),1.21(s,9H);MS(ESI)m/z:407.2(M+H⁺)。



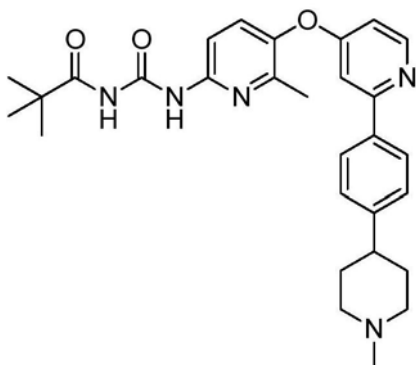
[0755] 实施例107:将2,2,2-三甲基乙酰胺(0.080g,0.791mmol)于DCE(4mL)中的溶液用草酰氯(0.069mL,0.791mmol)处理,在室温搅拌1h,然后在75℃加热3h。将混合物冷却至RT,用实施例A23(0.12g,0.396mmol)和TEA(0.165mL,1.187mmol)于THF(3mL)中的溶液处理并在室温搅拌2h。将混合物用盐水处理,用EtOAc萃取(2x)且将合并的有机物用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并浓缩至干。将材料悬浮于3:1MeCN/H₂O中,进行声处理且固体经由过滤收集,并干燥以提供呈灰白色固体的N-((5-((6'-氰基-[2,3'-联吡啶]-4-基)氧基)-6-甲基吡啶-2-基)氨基甲酰基)新戊酰胺(98mg,58%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 11.16(s,1H),10.40(br s,1H),9.41(d,J=2.2Hz,1H),8.64(dd,J=8.2,2.3Hz,1H),8.60(d,J=5.7Hz,1H),8.13(dd,J=8.2,0.8Hz,1H),7.92(br d,J=8.8Hz,1H),7.80(d,J=2.4Hz,1H),7.67(d,J=8.8Hz,1H),6.91(dd,J=5.7,2.4Hz,1H),2.28(s,3H),1.21(s,9H);MS(ESI)m/z:431.2(M+H⁺)。



[0757] 实施例108:将丙酰胺(0.047g,0.647mmol)于DCE(2mL)中的溶液用草酰氯

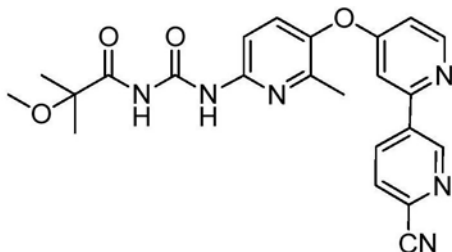
(0.057mL, 0.647mmol) 处理, 在室温搅拌5min, 然后升温至80℃, 持续0.5h。将溶液冷却至RT, 加入至实施例A15 (0.12g, 0.431mmol) 和吡啶 (0.279mL, 3.45mmol) 于二噁烷 (4mL) 中的混合物并在室温搅拌3h。将混合物用饱和NaHCO₃处理, 用EtOAc萃取 (3x) 并将合并的有机物经Na₂SO₄干燥, 浓缩至干且经由硅胶色谱 (MeOH/EtOAc) 纯化。将材料悬浮于MeCN中且固体经由过滤收集以提供呈白色固体的N-((5-((6'-甲基-[2,3'-联吡啶]-4-基) 氧基) 吡啶-2-基) 氨甲酰基) 丙酰胺 (58mg, 36%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ11.07 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 9.10 (d, J=2.35Hz, 1H), 8.55 (d, J=5.66Hz, 1H), 8.30-8.26 (m, 2H), 8.09 (d, J=9.03Hz, 1H), 7.76 (dd, J=9.03, 2.93Hz, 1H), 7.64 (d, J=2.39Hz, 1H), 7.34 (d, J=8.16Hz, 1H), 6.89 (dd, J=5.67, 2.39Hz, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.41 (q, J=7.48Hz, 2H), 1.05 (t, J=7.48Hz, 3H); MS (ESI) m/z: 378.2 (M+H⁺)。

[0758]



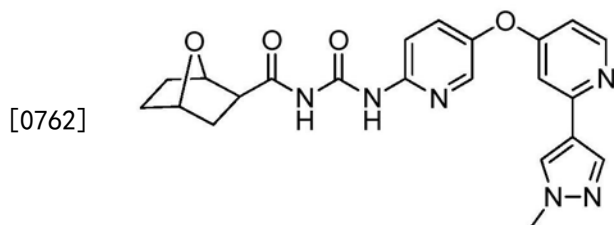
[0759] 实施例109: 将2,2,2-三甲基乙酰胺 (0.041g, 0.401mmol) 于DCE (2mL) 中的溶液用草酰氯 (0.035mL, 0.401mmol) 处理, 在室温搅拌5min, 然后升温至80℃, 持续0.5h。将溶液冷却至RT, 加入至实施例A24 (0.10g, 0.267mmol) 和吡啶 (0.173mL, 2.136mmol) 于二噁烷 (4mL) 中的混合物, 用DIEA (0.2mL, 1.145mmol) 处理并在室温搅拌3h。将混合物用饱和NaHCO₃处理, 用EtOAc萃取 (3x) 且将合并的有机物用1M NaOH、然后盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并浓缩至干。将材料用MeCN处理且固体经由过滤收集, 并干燥以提供呈白色固体的N-((6-甲基-5-((2-(4-(1-甲基哌啶-4-基) 苯基) 吡啶-4-基) 氧基) 吡啶-2-基) 氨甲酰基) 新戊酰胺 (57mg, 43%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ11.16 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 8.50 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.96-7.90 (m, 3H), 7.66 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.40 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.2Hz, 2H), 6.77 (dd, J=5.6, 2.4Hz, 1H), 2.89 (br d, J=10.8Hz, 2H), 2.53-2.43 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.02 (br s, 2H), 1.77-1.61 (m, 4H), 1.21 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 502.3 (M+H⁺)。

[0760]

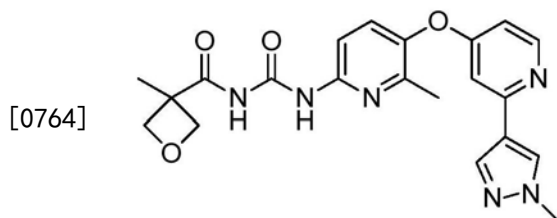


[0761] 实施例110: 将实施例A23 (0.12g, 0.396mmol)、实施例B16 (0.119g, 0.593mmol) 和1-甲基吡咯烷 (0.034g, 0.396mmol) 于THF (4mL) 中的混合物在55℃加热6h, 然后冷却至RT, 并浓缩至干。将残余物经由硅胶色谱 (MeOH/DCM) 纯化, 然后经由反相硅胶色谱 (含有0.1% TFA的MeCN/H₂O) 再纯化。将合并的级分用饱和NaHCO₃中和, 用EtOAc萃取 (2x) 且将合并的有

机物用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩至干以提供呈白色固体的N-((5-((6'-氰基-[2,3'-联吡啶]-4-基)氧基)-6-甲基吡啶-2-基)氨甲酰基)-2-甲氧基-2-甲基丙酰胺(98mg, 56%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 10.78(br s,1H),10.15(br s,1H),9.41(dd,J=2.2,0.8Hz,1H),8.66(dd,J=8.2,2.2Hz,1H),8.61(d,J=5.7Hz,1H),8.14(dd,J=8.2,0.8Hz,1H),7.88(br s,1H),7.81(d,J=2.4Hz,1H),7.68(d,J=8.8Hz,1H),6.91(dd,J=5.7,2.4Hz,1H),3.20(s,3H),2.29(s,3H),1.35(s,6H);MS(ESI)m/z:447.2(M+H⁺)。

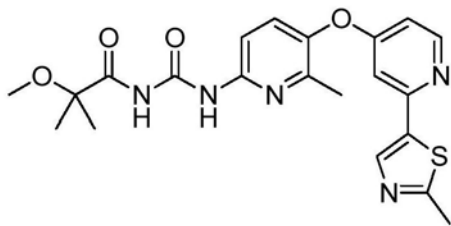


[0763] 实施例111:将实施例B22(0.300g,2.110mmol)于DCM(10mL)中的溶液用草酰氯(0.260g,2.048mmol)、之后用催化DMF处理并在室温搅拌2h。将混合物用氰酸银(0.500g,3.34mmol)处理,在室温搅拌1h,用实施例A2(0.267g,1.000mmol)和吡啶(0.024g,0.300mmol)处理且在室温搅拌过夜。将固体经由过滤去除,用DCM洗涤并将滤液浓缩至干,且经由硅胶色谱(EtOAc/THF)纯化以提供呈灰白色固体的N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)-7-氧杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酰胺(155mg,35%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 10.97(s,1H),10.88(s,1H),8.37(d,J=5.7Hz,1H),8.26-8.25(m,2H),8.09(d,J=9.0Hz,1H),7.97(s,1H),7.73(dd,J=9.0,2.9Hz,1H),7.23(d,J=2.4Hz,1H),6.71(dd,J=5.7,2.4Hz,1H),4.65(d,J=4.6Hz,1H),4.58(m,1H),3.84(s,3H),2.80(m,1H),2.03-1.99(m,1H),1.64-1.49(m,4H),1.48-1.42(m,1H);MS(ESI)m/z:435.2(M+H⁺)。



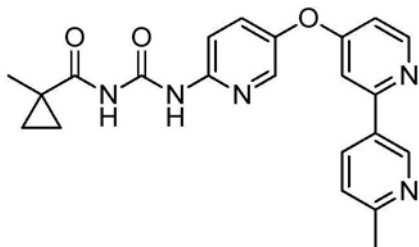
[0765] 实施例112:将3-甲基氧杂环丁烷羧酸(0.400g,3.44mmol)于DCM(10mL)中的溶液用草酰氯(0.400g,3.15mmol)、之后用催化DMF处理并在室温搅拌0.5h。将混合物用氰酸银(0.600g,4.00mmol)处理,在室温搅拌10分钟,用实施例A6(0.200g,0.711mmol)和吡啶(0.056g,0.711mmol)处理且在室温搅拌。将固体经由过滤去除,用DCM洗涤并将滤液浓缩至干,且经由硅胶色谱纯化以提供呈白色固体的3-甲基-N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)氧杂环丁烷-3-甲酰胺(53mg,16%)。MS(ESI)m/z:423.2(M+H⁺)。

[0766]



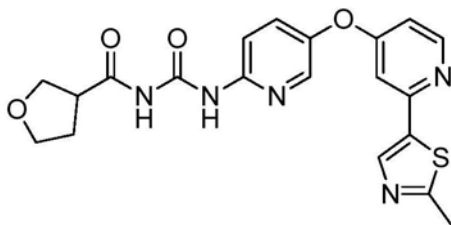
[0767] 实施例113:将实施例B16 (0.135g, 0.670mmol) 和实施例A20 (0.1g, 0.335mmol) 于二噁烷 (2mL) 中的溶液用1-甲基吡咯烷 (0.070mL, 0.670mmol) 处理并在80℃加热过夜。将混合物冷却至RT, 用饱和NaHCO₃处理且用EtOAc萃取 (4x)。将合并的有机物用水、然后用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 浓缩至干且经由硅胶色谱 (EtOAc/Hex) 纯化。将材料用MeCN处理, 进行声处理10min, 且所得固体经由过滤收集以提供呈白色固体的2-甲氧基-2-甲基-N-((6-甲基-5-((2-(2-甲基噻唑-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)丙酰胺 (127mg, 86%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ10.78 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 8.39 (d, J=5.8Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.66 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.56 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.72 (dd, J=5.8, 2.4Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.35 (s, 6H); MS (ESI) m/z: 442.2 (M+H⁺)。

[0768]



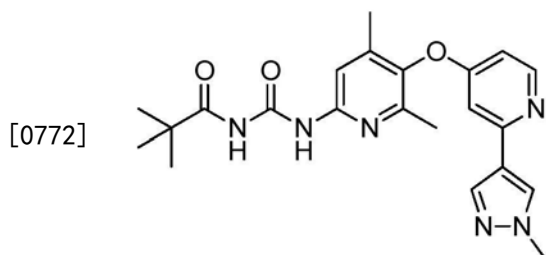
[0769] 实施例114:将实施例B20 (0.158g, 0.862mmol) 和实施例A15 (0.12g, 0.431mmol) 于二噁烷 (4mL) 中的溶液用1-甲基吡咯烷 (0.090mL, 0.862mmol) 处理并在80℃加热过夜。将混合物冷却至RT, 用饱和NaHCO₃处理且用EtOAc萃取 (4x)。将合并的有机物用水、然后用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 浓缩至干且经由硅胶色谱 (EtOAc/Hex) 纯化。将材料用MeCN处理, 进行声处理且所得固体经由过滤收集, 并干燥以提供呈白色固体的1-甲基-N-((5-((6'-甲基-[2,3'-联吡啶]-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)环丙烷甲酰胺 (83mg, 48%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ11.25 (br s, 1H), 10.13 (br s, 1H), 9.10 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.55 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.29-8.27 (m, 2H), 8.10-8.06 (m, 1H), 7.77 (dd, J=9.0, 2.9Hz, 1H), 7.64 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.34 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.89 (dd, J=5.7, 2.4Hz, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.22-1.20 (m, 2H), 0.77-0.75 (m, 2H); MS (ESI) m/z: 404.2 (M+H⁺)。

[0770]

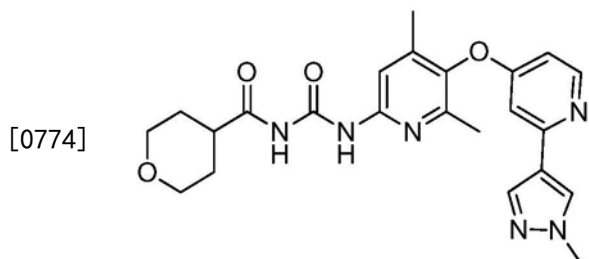


[0771] 实施例115:将四氢呋喃-3-羧酸 (0.123g, 1.055mmol) 于DCM (5mL) 中的溶液用草酰氯 (0.092mL, 1.055mmol) 和催化DMF (1滴) 处理, 在室温搅拌2h, 然后浓缩至干。将残余物用DCM (5mL) 和氰酸银 (0.158g, 1.055mmol) 处理, 在室温搅拌2h, 用实施例A13 (0.15g, 0.528mmol) 处理且在室温搅拌过夜。固体经由过滤而去除, 用DCM洗涤且将滤液浓缩至干,

并经由硅胶色谱 (MeOH/DCM) 纯化。将材料经由反相硅胶色谱 (含有0.1%TFA的MeCN/H₂O) 再纯化; 将合并的级分用NaHCO₃中和, 用EtOAc萃取 (2x) 且将合并的有机物用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩至干以提供呈白色固体的N-((5-((2-(2-甲基噻唑-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)四氢呋喃-3-甲酰胺 (25mg, 11%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.00 (br s, 2H), 8.41 (d, J=5.8Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.29 (d, J=2.9Hz, 1H), 8.10 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.76 (dd, J=9.0, 2.9Hz, 1H), 7.61 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.83 (dd, J=5.8, 2.4Hz, 1H), 3.87 (t, J=8.3Hz, 1H), 3.79-3.74 (m, 2H), 3.70-3.64 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.10-2.05 (m, 2H); MS (ESI) m/z: 426.1 (M+H⁺)。

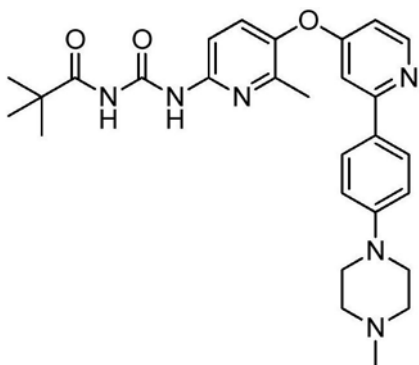


[0773] 实施例116: 将2,2,2-三甲基乙酰胺 (51mg, 0.508mmol) 于DCE (2mL) 中的溶液用草酰氯 (64mg, 0.508mmol) 处理, 在室温搅拌5min, 然后升温至80℃, 持续45min。将混合物冷却至RT, 加入至二异丙基乙胺 (188mg, 1.456mmol) 和实施例A25 (100mg, 0.339mmol) 于二噁烷 (4mL) 中的溶液并在室温搅拌3h。将混合物用EtOAc处理, 相继用饱和NaHCO₃、1N NaOH和盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并浓缩至干。将材料用MeCN处理, 进行声处理, 且所得固体经由过滤收集, 并干燥以提供呈白色固体的N-((4,6-二甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)新戊酰胺 (91mg, 68%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.11 (s, 1H), 10.39 (br s, 1H), 8.33 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.12 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.52 (dd, J=5.7, 2.4Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.21 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 423.2 (M+H⁺)。



[0775] 实施例117: 将实施例B5 (66mg, 0.508mmol) 于DCE (2mL) 中的混合物用草酰氯 (64mg, 0.508mmol) 处理, 在室温搅拌5min, 然后升温至80℃, 持续45min。将混合物冷却至RT, 加入至DIEA (188mg, 1.456mmol) 和实施例A25 (100mg, 0.339mmol) 于二噁烷 (4mL) 中的溶液并在室温搅拌3h。将混合物用EtOAc稀释, 相继用饱和NaHCO₃、1N NaOH和盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 浓缩至干且经由反相硅胶色谱 (含有0.1%TFA的MeCN/H₂O) 纯化。将纯级分在减压下部分蒸发且水性残余物用饱和NaHCO₃中和, 且用EtOAc萃取 (3x)。将合并的有机物用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩至干以提供呈白色固体的N-((4,6-二甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺 (29mg, 19%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 10.95 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.33 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.25

(s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.11 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.51 (dd, J=5.7, 2.5Hz, 1H), 3.90-3.85 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.30-3.27 (m, 2H), 2.73-2.65 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.74-1.68 (m, 2H), 1.65-1.55 (m, 2H); MS (ESI) m/z: 451.2 (M+H⁺)。



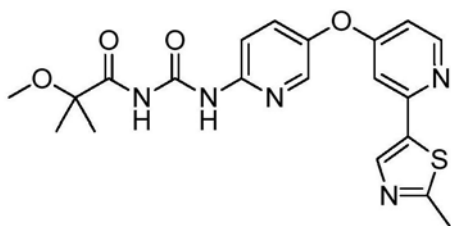
[0776]

[0777] 实施例118:向实施例A4 (0.676g, 2.55mmol)、1-甲基-4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)哌嗪 (1g, 3.31mmol)、Pd(PPh₃)₄ (0.147g, 0.127mmol) 和 K₂CO₃ (1.055g, 7.64mmol) 于二噁烷 (8mL) 和水 (2mL) 中的混合物喷射Ar, 在90℃加热过夜, 然后冷却至RT。将混合物用盐水处理, 用EtOAc萃取 (3x) 并将合并的有机物经Na₂SO₄干燥, 浓缩至干且经由硅胶色谱 (MeOH/DCM) 纯化以提供1-甲基-4-(4-(4-(2-甲基-6-硝基吡啶-3-基)氧基)吡啶-2-基)苯基)哌嗪 (333mg, 32%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ8.55 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.22 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.95 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.81 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.58 (d, J=2.3Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.94 (dd, J=5.6, 2.3Hz, 1H), 3.21 (m, 4H), 2.52 (s, 3H), 2.43 (m, 4H), 2.21 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 406.2 (M+H⁺)。

[0778] 将1-甲基-4-(4-(4-(2-甲基-6-硝基吡啶-3-基)氧基)吡啶-2-基)苯基)哌嗪 (0.333g, 0.821mmol) 于MeOH (20mL) 中的溶液用10%Pd/C (50%湿, 0.089g, 0.082mmol) 处理且氢化 (1atm) 过夜。将固体经由滤过硅藻土而去除, 用MeOH洗涤并将滤液浓缩至干以提供6-甲基-5-(2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-胺 (247mg, 80%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ8.38 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.85 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.21-7.20 (m, 2H), 6.98 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.57 (dd, J=5.6, 2.4Hz, 1H), 6.35 (d, J=8.7Hz, 1H), 5.94 (s, 2H), 3.20 (t, J=4.7Hz, 4H), 2.45 (s, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.07 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 376.2 (M+H⁺)。

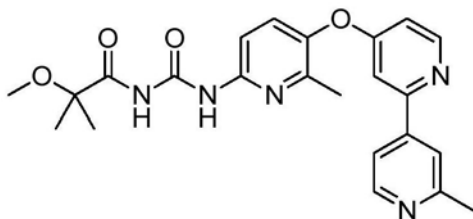
[0779] 将2,2,2-三甲基乙酰胺 (0.040g, 0.400mmol) 于DCE (2mL) 中的溶液用草酰氯 (0.035mL, 0.400mmol) 处理, 在室温搅拌5min, 然后升温至80℃, 持续0.5h。将溶液冷却至RT, 加入至6-甲基-5-(2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-胺 (0.10g, 0.266mmol) 和DIEA (0.2mL, 1.145mmol) 于二噁烷 (4mL) 中的混合物并在室温搅拌3h。将混合物用饱和NaHCO₃处理, 用EtOAc萃取 (3x) 且将合并的有机物用1N NaOH、然后盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并浓缩至干。将材料用MeCN处理, 且所得固体经由过滤收集, 并干燥以提供呈白色固体的N-(6-甲基-5-(2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)新戊酰胺 (75mg, 56%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ11.16 (br s, 1H), 10.40 (br s, 1H), 8.43 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.94-7.87 (m, 3H), 7.65 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.33 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.97 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.65 (dd, J=5.6, 2.4Hz, 1H), 3.21 (t, J=4.6Hz, 4H), 2.44 (br s, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.21 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 503.3 (M+H⁺)。

[0780]



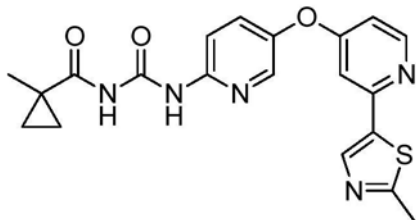
[0781] 实施例119:将实施例B16 (0.142g, 0.703mmol) 和实施例A13 (0.1g, 0.352mmol) 于二噁烷 (2mL) 中的溶液用1-甲基吡咯烷 (0.073mL, 0.703mmol) 处理并在80℃加热3h。将混合物冷却至RT, 用饱和NaHCO₃处理且用EtOAc萃取 (4x)。将合并的有机物用水、然后用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 浓缩至干且经由硅胶色谱 (EtOAc/DCM) 纯化以提供呈白色固体的2-甲氧基-2-甲基-N-((5-((2-(2-甲基噻唑-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)丙酰胺 (104mg, 69%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ10.82 (br s, 1H), 10.23 (br s, 1H), 8.41 (d, J=5.8Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.28 (d, J=3.0Hz, 1H), 8.03 (br s, 1H), 7.76 (dd, J=9.0, 2.9Hz, 1H), 7.60 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.82 (dd, J=5.8, 2.4Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 1.35 (s, 6H); MS (ESI) m/z: 428.2 (M+H⁺)。

[0782]



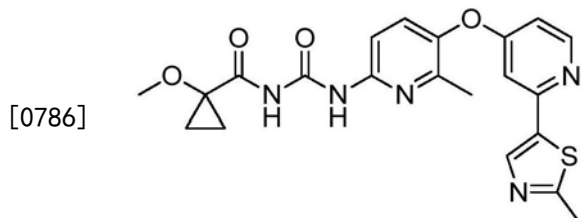
[0783] 实施例120:将实施例A11 (0.1g, 0.342mmol) 和实施例B16 (0.25g, 1.242mmol) 于二噁烷 (2mL) 中的悬浮液用吡啶 (0.15mL, 1.855mmol) 处理且在45℃加热过夜。将混合物用饱和NaHCO₃处理, 用EtOAc萃取 (4x) 且将合并的有机物经MgSO₄干燥, 浓缩至干且经由硅胶色谱 (MeOH/DCM) 纯化。将材料用Et₂O处理, 固体经由过滤而去除, 将滤液浓缩至干且经由反相色谱 (含有0.1% TFA的MeCN/H₂O) 纯化。将合并的级分用饱和NaHCO₃中和并用DCM萃取 (4x)。将合并的有机物经MgSO₄干燥, 浓缩至干且经由硅胶色谱 (MeOH/DCM) 进一步纯化以提供呈白色固体的2-甲氧基-2-甲基-N-((6-甲基-5-((2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)丙酰胺 (40mg, 26%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ10.78 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 8.57 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.52 (d, J=5.3Hz, 1H), 7.94-7.82 (m, 2H), 7.80 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.70-7.64 (m, 2H), 6.88 (dd, J=5.6, 2.4Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.35 (s, 6H); MS (ESI) m/z: 436.2 (M+H⁺)。

[0784]

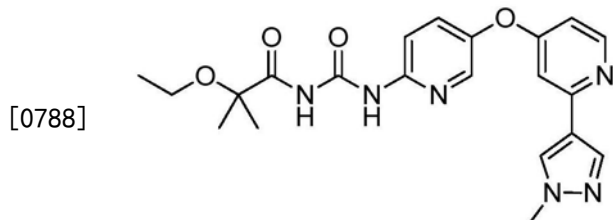


[0785] 实施例121:将实施例A13 (150mg, 0.528mmol)、1-甲基吡咯烷 (135mg, 1.583mmol) 和实施例B20 (213mg, 1.161mmol) 于二噁烷 (3mL) 中的混合物在Ar下于80℃加热20h, 然后冷却至RT。将混合物浓缩至干且经由反相硅胶色谱 (含有0.1% TFA的MeCN/H₂O) 纯化。将级分在减压下部分浓缩, 将水性残余物用饱和NaHCO₃处理且所得固体经由过滤收集, 并干燥以

提供1-甲基-N-((5-((2-(2-甲基噻唑-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)环丙烷甲酰胺(123mg, 56%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ11.30 (s, 1H), 10.14 (br s, 1H), 8.40 (d, J=5.8Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.26 (d, J=2.9Hz, 1H), 8.09-8.04 (m, 1H), 7.74 (dd, J=9.0, 2.9Hz, 1H), 7.60 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.81 (dd, J=5.7, 2.4Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.20-1.18 (m, 2H), 0.73-0.72 (m, 2H); MS (ESI) m/z: 410.1 (M+H⁺)。

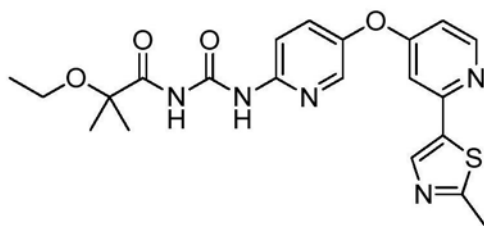


[0787] 实施例122:将实施例B18 (0.107g, 0.537mmol) 和实施例A20 (0.080g, 0.268mmol) 于二噁烷 (1.5mL) 中的悬浮液用1-甲基吡咯烷 (0.023g, 0.268mmol) 处理, 在80℃加热过夜, 用另外的实施例B18 (0.050g, 0.251mmol) 和1-甲基吡咯烷 (0.02mL) 处理且再次在80℃加热过夜。将混合物冷却至RT, 用饱和NaHCO₃处理, 用DCM萃取 (4x) 且将合并的有机物经MgSO₄干燥, 浓缩至干且经由硅胶色谱 (MeOH/DCM) 纯化。将所得油用MeOH处理且固体经由过滤收集以提供呈白色固体的1-甲氧基-N-((6-甲基-5-((2-(2-甲基噻唑-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)环丙烷甲酰胺 (33mg, 26%)。¹H NMR (400MHz, 丙酮-d₆): δ11.01 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.41 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.05-8.01 (m, 1H), 7.62 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.44 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.76 (dd, J=5.7, 2.4Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.34-1.33 (m, 2H), 1.25-1.24 (m, 2H); MS (ESI) m/z: 440.2 (M+H⁺)。



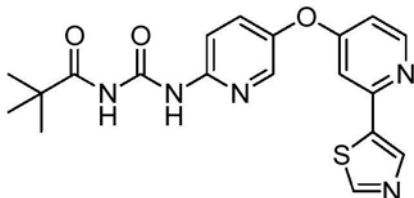
[0789] 实施例123:将实施例B21 (0.35g, 1.626mmol) 和实施例A2 (0.15g, 0.561mmol) 于二噁烷 (2.8mL) 中的溶液用1-甲基吡咯烷 (0.15mL, 1.427mmol) 处理, 在80℃加热4h, 然后冷却至RT。将混合物用饱和NaHCO₃处理, 用DCM萃取 (4x) 并将合并的有机物经Na₂SO₄干燥, 浓缩至干且经由硅胶色谱 (MeOH/DCM) 纯化。将材料经由硅胶色谱 (EtOAc/Hex, MeOH/EtOAc) 再纯化以提供呈白色固体的2-乙氧基-2-甲基-N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)丙酰胺 (77mg, 31%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ10.84 (br s, 1H), 10.11 (br m, 1H), 8.37 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.25 (s, 2H), 8.02 (br m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.75 (dd, J=9.0, 2.9Hz, 1H), 7.22 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.70 (dd, J=5.7, 2.4Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.40 (q, J=7.0Hz, 2H), 1.36 (s, 6H), 1.16 (t, J=7.0Hz, 3H); MS (ESI) m/z: 425.2 (M+H⁺)。

[0790]



[0791] 实施例124:将实施例B21 (0.35g, 1.626mmol) 和实施例A13 (0.15g, 0.528mmol) 于二噁烷 (2.6mL) 中的溶液用1-甲基吡咯烷 (0.15mL, 1.427mmol) 处理, 在80℃加热过夜, 然后冷却至RT。将混合物用饱和NaHCO₃处理, 用DCM萃取 (4x) 并将合并的有机物经Na₂SO₄干燥, 浓缩至干且经由硅胶色谱 (MeOH/DCM) 纯化。将材料经由硅胶色谱 (EtOAc/Hex) 再纯化以提供呈白色固体的2-乙氧基-2-甲基-N-((5-((2-(2-甲基噻唑-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)丙酰胺 (122mg, 51%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 10.85 (s, 1H), 10.12 (very br s, 1H), 8.41 (d, J=5.8Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.27 (d, J=2.8Hz, 1H), 8.03 (br m, 1H), 7.77 (dd, J=9.0, 2.9Hz, 1H), 7.60 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.03 (br m, 1H), 6.82 (dd, J=5.8, 2.4Hz, 1H), 3.40 (q, J=7.0Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.36 (s, 6H), 1.16 (t, J=7.0Hz, 3H); MS (ESI) m/z: 442.2 (M+H⁺)。

[0792]

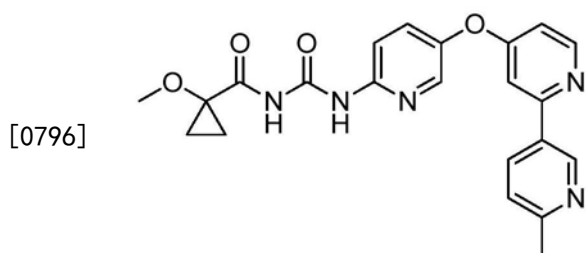


[0793] 实施例125:向实施例A1 (0.3g, 1.192mmol) 于甲苯 (10mL) 中的溶液喷射Ar, 用5-(三丁基甲锡烷基)噻唑 (0.446g, 1.192mmol)、Pd(PPh₃)₄ (0.138g, 0.119mmol) 处理且在110℃加热16h。将混合物冷却至RT, 用EtOAc和10%KF水溶液 (30mL) 处理且搅拌1h。将固体经由滤过硅藻土而去除, 且将滤液各层分离。将水层用另外的EtOAc萃取 (1x) 且将合并的有机物用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 浓缩至干且经由硅胶色谱 (EtOAc/Hex) 纯化以提供呈浅橙色固体的5-(4-((6-硝基吡啶-3-基)氧基)吡啶-2-基)噻唑 (180mg, 50%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 9.16 (s, 1H), 8.64-8.63 (m, 2H), 8.57 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.43 (d, J=8.9Hz, 1H), 8.04 (dd, J=8.9, 2.8Hz, 1H), 7.89 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.15 (dd, J=5.7, 2.4Hz, 1H); MS (ESI) m/z: 301.1 (M+H⁺)。

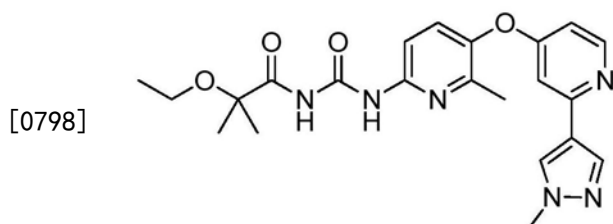
[0794] 将5-(4-((6-硝基吡啶-3-基)氧基)吡啶-2-基)噻唑 (0.18g, 0.599mmol) 于EtOAc (10mL) 和MeOH (3mL) 中的溶液用10%Pd/C (50%湿, 0.064g, 0.060mmol) 处理且氢化 (1atm) 16h。将固体经由滤过硅藻土而去除, 用EtOAc洗涤且将滤液浓缩至干以提供5-((2-(噻唑-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-胺 (150mg, 74%)。MS (ESI) m/z: 271.1 (M+H⁺)。

[0795] 将2,2,2-三甲基乙酰胺 (0.090g, 0.888mmol) 于DCE (3mL) 中的溶液用草酰氯 (0.078mL, 0.888mmol) 处理, 在室温搅拌1h, 然后在75℃加热2h。将混合物冷却至RT, 用5-((2-(噻唑-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-胺 (0.12g, 0.444mmol) 和TEA (0.186mL, 1.332mmol) 于THF (5mL) 中的溶液处理并在室温搅拌1h。将混合物用水处理, 用DCM萃取 (2x) 且将合并的有机物用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 浓缩至干且经由硅胶色谱 (MeOH/EtOAc) 纯化以提供呈白色固体的N-((5-((2-(噻唑-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)新戊

酰胺 (67mg, 38%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 11.23 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.44 (d, J=5.8Hz, 1H), 8.29 (d, J=2.9Hz, 1H), 8.10 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.77 (dd, J=9.0, 2.9Hz, 1H), 7.70 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.86 (dd, J=5.8, 2.4Hz, 1H), 1.21 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 398.1 (M+H⁺)。

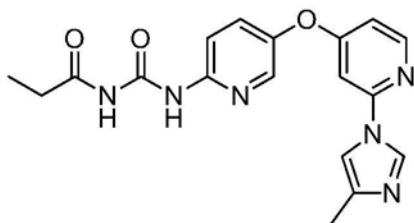


[0797] 实施例126:将实施例A15 (80mg, 0.287mmol) 和1-甲基吡咯烷 (73mg, 0.862mmol) 于二噁烷 (2mL) 中的混合物用实施例B18于二噁烷 (100mg/mL, 126mg, 0.632mmol) 中的溶液处理并在80℃加热过夜。加入另外的实施例B18 (200mg) 且将混合物在80℃加热24h。将混合物冷却至RT, 用EtOAc处理, 用饱和NaHCO₃、然后盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 浓缩至干且经由硅胶色谱 (MeOH/EtOAc) 纯化以提供呈白色固体的1-甲氧基-N-((5-((6'-甲基-[2,3'-联吡啶]-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)乙酰基)环丙烷甲酰胺 (33mg, 26%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ: δ 10.87 (br m, 1H), 10.44 (very br m, 1H), 9.10 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.55 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.30-8.26 (m, 2H), 8.14-7.95 (br m, 1H), 7.78 (dd, J=9.0, 2.9Hz, 1H), 7.64 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.34 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.90 (dd, J=5.7, 2.4Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.23 (s, 4H); MS (ESI) m/z: 420.2 (M+H⁺)。



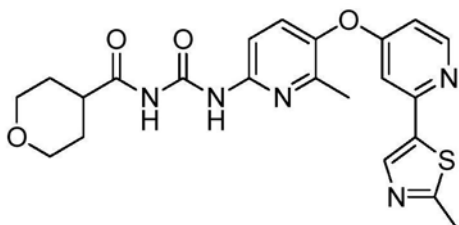
[0799] 实施例127:将实施例B21 (0.35g, 1.626mmol) 和实施例A6 (0.15g, 0.533mmol) 于二噁烷 (2.7mL) 中的溶液用1-甲基吡咯烷 (0.15mL, 1.427mmol) 处理, 在80℃加热3h, 然后冷却至RT。将混合物用饱和NaHCO₃处理, 用DCM萃取 (4x) 并将合并的有机物经Na₂SO₄干燥, 浓缩至干且经由硅胶色谱 (MeOH/DCM) 纯化。将材料经由硅胶色谱 (EtOAc/Hex, MeOH/EtOAc)、然后通过反相硅胶色谱 (含有0.1% TFA的MeCN/H₂O) 再纯化。将纯级分在减压下部分浓缩且水性残余物用饱和NaHCO₃中和。所得固体经由过滤收集, 并干燥以提供呈白色固体的2-乙氧基-2-甲基-N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)乙酰基)丙酰胺 (114mg, 46%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 10.95 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.35 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.15-7.75 (m, 2H), 7.60 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.15 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.60 (dd, J=5.7, 2.4Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.39 (q, J=7.0Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.34 (s, 6H), 1.13 (t, J=6.9Hz, 3H); MS (ESI) m/z: 439.2 (M+H⁺)。

[0800]



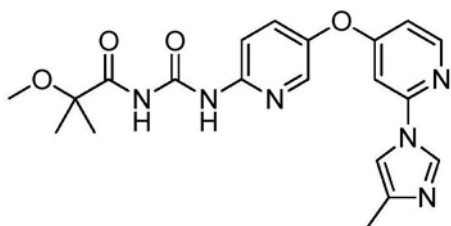
[0801] 实施例128:将丙酰胺(0.029g,0.393mmol)于DCE(2mL)中的悬浮液用草酰氯(0.034mL,0.393mmol)处理,在室温搅拌,然后在80℃加热2.5h。将混合物冷却至RT,逐滴加入至实施例A21(0.070g,0.262mmol)和吡啶(0.042mL,0.524mmol)于THF(2mL)中的溶液且在室温搅拌过夜。将混合物用饱和NaHCO₃处理,用EtOAc萃取(2x)且将合并的有机物用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并浓缩至干。将材料用EtOAc处理且固体经由过滤收集以提供呈棕褐色固体的N-((5-((2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)丙酰胺(36mg,36%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 11.09(s,1H),10.84(s,1H),8.40(d,J=1.4Hz,1H),8.34(d,J=5.8Hz,1H),8.30(d,J=2.9Hz,1H),8.10(d,J=9.0Hz,1H),7.77(dd,J=9.0,2.9Hz,1H),7.65(m,1H),7.40(d,J=2.2Hz,1H),6.85(dd,J=5.8,2.2Hz,1H),2.42(q,J=7.5Hz,2H),2.14(d,J=1.0Hz,3H),1.06(t,J=7.5Hz,3H);MS(ESI)m/z:367.2(M+H⁺)。

[0802]



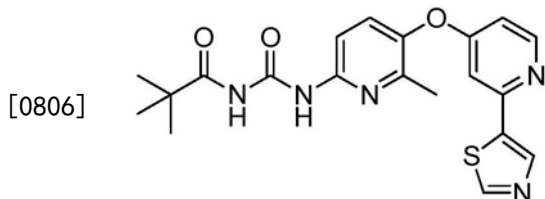
[0803] 实施例129:将实施例B5(0.032g,0.249mmol)于DCE(2.1mL)中的悬浮液用草酰氯(0.022mL,0.249mmol)逐滴处理,在室温搅拌0.5h,然后在80℃加热1h。将混合物冷却至RT,用吡啶(0.101mL,1.247mmol)和实施例A20(0.062g,0.208mmol)于THF(2.1mL)中的溶液处理且在室温搅拌过夜。将混合物用饱和NaHCO₃处理,用DCM萃取(5x)并将合并的有机物经Na₂SO₄干燥,浓缩至干且经由硅胶色谱(MeOH/DCM)纯化。将材料用MeCN处理且所得固体经由过滤收集,并干燥以提供呈白色固体的N-((6-甲基-5-((2-(2-甲基噻唑-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺(17mg,16%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 11.01(s,1H);10.87(s,1H),8.39(d,J=5.8Hz,1H),8.32(s,1H),7.91(d,J=8.8Hz,1H),7.64(d,J=8.8Hz,1H),7.55(d,J=2.4Hz,1H),6.71(dd,J=5.8,2.4Hz,1H),3.88(m,2H),3.36-3.28(m,2H),2.73-2.67(m,1H),2.65(s,3H),2.26(s,3H),1.68-1.66(m,4H);MS(ESI)m/z:454.2(M+H⁺)。

[0804]



[0805] 实施例130:将实施例B16(2.258g,11.22mmol)、实施例A21(2.0g,7.48mmol)和1-甲基吡咯烷(0.255g,2.99mmol)于THF(40mL)中的混合物在60℃加热16h。将混合物冷却至

RT且分配在EtOAc (100mL) 和饱和NaHCO₃水溶液中。将水层分离且用EtOAc萃取 (50mL)。将合并的有机物用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,蒸发至干,且经由硅胶色谱 (MeOH/EtOAc) 纯化。将经纯化的残余物用30%EtOAc-己烷 (15mL) 处理且进行声处理数分钟。将悬浮的固体通过过滤收集,并真空干燥以提供呈白色粉末的2-甲氧基-2-甲基-N-((5-((2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)丙酰胺 (1.65g, 54%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ10.83 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 8.40 (d, J=1.4Hz, 1H), 8.34 (d, J=5.8Hz, 1H), 8.30 (d, J=3.0Hz, 1H), 8.04 (brs, 1H), 7.79 (dd, J=9.0, 2.9Hz, 1H), 7.65 (t, J=1.3Hz, 1H), 7.39 (d, J=2.2Hz, 1H), 6.85 (dd, J=5.8, 2.2Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.14 (d, J=1.0Hz, 3H), 1.36 (s, 6H); MS (ESI) m/z: 411.2 (M+H⁺)。

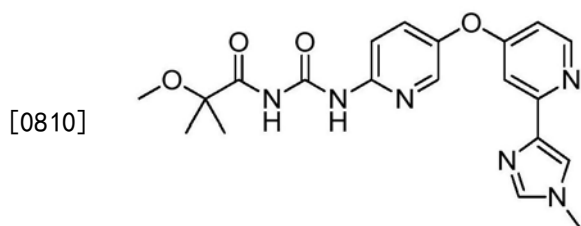


[0807] 实施例131:向实施例A4 (0.35g, 1.318mmol) 于甲苯 (8mL) 中的溶液喷射Ar,用5-(三丁基甲锡烷基)噻唑 (0.493g, 1.318mmol) 和Pd(PPh₃)₄ (0.152g, 0.132mmol) 处理,在110℃加热16h,然后冷却至RT。将混合物用EtOAc和10%KF水溶液处理,搅拌1h且固体经由滤过硅藻土而去除。将滤液的各层分离,水层用另外的EtOAc萃取 (1x) 且将合并的有机物用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩至干且经由硅胶色谱 (MeOH/DCM) 纯化以提供呈浅橙色固体的5-(4-((2-甲基-6-硝基吡啶-3-基)氧基)吡啶-2-基)噻唑 (270mg, 65%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ9.14 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.53 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.24 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.90 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.81 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.06 (dd, J=5.7, 2.4Hz, 1H), 2.51 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 315.1 (M+H⁺)。

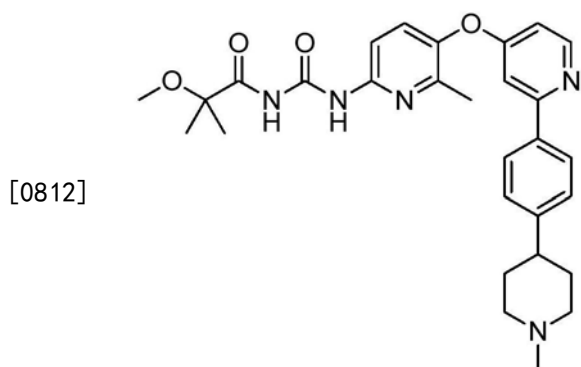
[0808] 将5-(4-((2-甲基-6-硝基吡啶-3-基)氧基)吡啶-2-基)噻唑 (0.34g, 1.082mmol) 于THF (10mL) 和MeOH (10mL) 中的溶液用NH₄Cl (2.314g, 43.3mmol)、之后用锌粉 (1.061g, 16.23mmol) 处理且在室温搅拌24h。将固体经由滤过硅藻土而去除,用MeOH充分洗涤并将滤液浓缩至干。将残余物用水处理,用EtOAc萃取 (3x) 且将合并的有机物用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并浓缩至干。将材料悬浮于30%EtOAc/Hex中,进行声处理且固体经由过滤收集,并干燥以提供呈灰白色固体的6-甲基-5-((2-(噻唑-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-胺 (220mg, 72%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ9.12 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.37 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.59 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.20 (d, J=8.7Hz, 1H), 6.61 (dd, J=5.8, 2.4Hz, 1H), 6.35 (d, J=8.7Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 2.08 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 285.1 (M+H⁺)。

[0809] 将2,2,2-三甲基乙酰胺 (0.071g, 0.703mmol) 于DCE (3mL) 中的溶液用草酰氯 (0.062mL, 0.703mmol) 处理,在室温搅拌1h,然后在75℃加热2h。将混合物冷却至RT,用6-甲基-5-((2-(噻唑-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-胺 (0.1g, 0.352mmol) 和TEA (0.146mL, 1.055mmol) 于THF (3mL) 中的溶液处理并在室温搅拌1h。将混合物用水处理,用DCM萃取 (2x) 且将合并的有机物用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩至干且经由硅胶色谱 (MeOH/EtOAc) 纯化以提供呈白色固体的N-((6-甲基-5-((2-(噻唑-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)新戊酰胺 (122mg, 84%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ11.17 (s, 1H), 10.45 (br s, 1H),

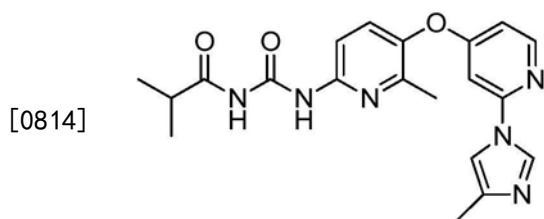
9.13 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.42 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.66-7.65 (m, 2H), 6.75 (dd, J=5.8, 2.4Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.21 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 412.2 (M+H⁺)。



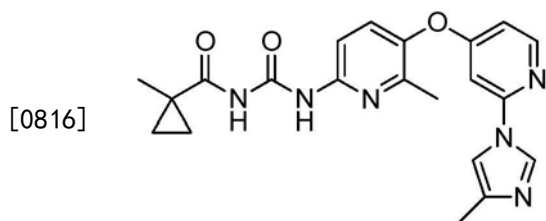
[0811] 实施例132:将实施例B16 (0.151g, 0.748mmol) 和实施例A22 (0.1g, 0.374mmol) 于二噁烷 (2mL) 中的溶液用1-甲基吡咯烷 (0.078mL, 0.748mmol) 处理, 在80℃加热过夜, 然后冷却至RT。将混合物用1N NaOH处理, 用EtOAc萃取 (4x) 且将合并的有机物用1N NaOH、然后盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 浓缩至干且经由硅胶色谱 (MeOH/DCM) 纯化以提供呈白色固体的2-甲氧基-2-甲基-N-((5-((2-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)丙酰胺 (72mg, 47%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 10.80 (br s, 1H), 9.98 (br s, 1H), 8.37 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.28 (d, J=2.9Hz, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.77 (dd, J=9.0, 2.9Hz, 1H), 7.68 (d, J=1.3Hz, 1H), 7.60 (d, J=1.3Hz, 1H), 7.24 (d, J=2.6Hz, 1H), 6.81 (dd, J=5.6, 2.6Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 1.36 (s, 6H); MS (ESI) m/z: 411.2 (M+H⁺)。



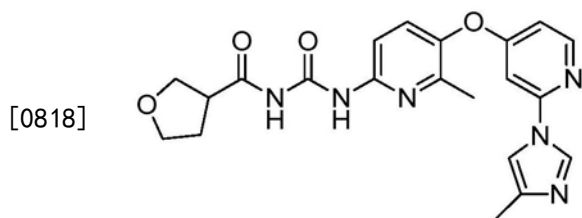
[0813] 实施例133:将实施例B16 (0.129g, 0.641mmol) 和实施例A24 (0.12g, 0.320mmol) 于二噁烷 (4mL) 中的溶液用1-甲基吡咯烷 (0.067mL, 0.641mmol) 处理并在80℃加热过夜。加入另外的实施例B16 (0.04g), 将混合物加热4h, 然后冷却至RT, 用1N NaOH处理且用EtOAc萃取 (4x)。将合并的有机物用1N NaOH、然后盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 浓缩至干且经由硅胶色谱 (MeOH/DCM) 纯化以提供2-甲氧基-2-甲基-N-((6-甲基-5-((2-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)丙酰胺 (99mg, 60%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 10.77 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 8.50 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.94 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.86 (br m, 1H), 7.67 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.41 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.2Hz, 2H), 6.77 (dd, J=5.7, 2.4Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.86 (m, 2H), 2.53-2.43 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.99-1.92 (m, 2H), 1.77-1.60 (m, 4H), 1.35 (s, 6H); MS (ESI) m/z: 518.3 (M+H⁺)。



[0815] 实施例134:将异丁酰氯(0.150g,1.408mmol)于DCM(10mL)中的溶液用氰酸银(0.300g,2.002mmol)处理,在室温搅拌1h,用实施例A26(0.150g,0.533mmol)和催化吡啶处理并在室温搅拌1h。将固体经由过滤去除,用DCM和THF洗涤并将滤液浓缩至干且经由硅胶色谱(EtOAc/DCM)纯化以提供N-((6-甲基-5-((2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)异丁酰胺(126mg,59%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 11.06(s,1H),10.84(s,1H),8.39(d,J=1.3Hz,1H),8.32(d,J=5.8Hz,1H),7.92(d,J=8.8Hz,1H),7.66-7.63(m,2H),7.33(d,J=2.2Hz,1H),6.60(dd,J=5.8,2.2Hz,1H),2.67(m,1H),2.26(s,3H),2.13(d,J=1.0Hz,3H),1.09(d,J=6.8Hz,6H);MS(ESI)m/z:395.2(M+H⁺)。

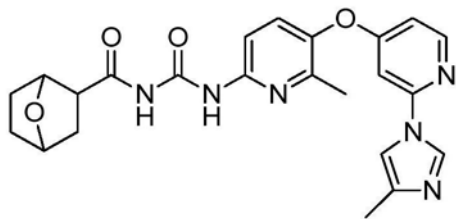


[0817] 实施例135:将1-甲基环丙烷羧酸(0.150g,1.498mmol)于DCM(10mL)中的溶液用草酰氯(0.170g,1.339mmol)、之后用催化DMF处理并在室温搅拌1h。将混合物用氰酸银(0.300g,2.002mmol)处理,在室温搅拌1h,用实施例A26(0.150g,0.533mmol)处理且在室温搅拌另外的1h。将固体经由过滤去除,用DCM和THF洗涤且将滤液浓缩至干,并经由硅胶色谱(EtOAc/DCM)纯化以提供1-甲基-N-((6-甲基-5-((2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)环丙烷甲酰胺(32mg,15%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 11.20(br s,1H),10.07(br s,1H),8.38(d,J=1.4Hz,1H),8.31(d,J=5.8Hz,1H),7.89(br m,1H),7.68-7.64(m,2H),7.33(d,J=2.2Hz,1H),6.76(dd,J=5.8,2.2Hz,1H),2.26(s,3H),2.13(d,J=1.0Hz,3H),1.36(s,3H),1.23-1.20(m,2H),0.78-0.76(m,2H);MS(ESI)m/z:407.2(M+H⁺)。



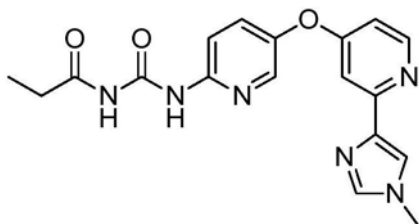
[0819] 实施例136:将四氢呋喃-3-羧酸(0.150g,1.292mmol)于DCM(10mL)中的溶液用草酰氯(0.250g,1.970mmol)、之后用催化DMF处理,在室温搅拌1h,然后浓缩至干。将残余物溶解于DCM(10mL)中,用氰酸银(0.300g,2.002mmol)处理,在室温搅拌1h,用实施例A26(0.150g,0.533mmol)和催化吡啶处理并在室温搅拌另外的1h。将固体经由过滤去除,用DCM和THF洗涤且将滤液浓缩至干,并经由硅胶色谱(EtOAc/DCM)纯化以提供N-((6-甲基-5-((2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)四氢呋喃-3-甲酰胺(75mg,33%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 10.96(s,1H),10.94(s,1H),8.39(d,J=1.3Hz,1H),8.31(d,J=5.8Hz,1H),7.91(d,J=8.8Hz,1H),7.67-7.63(m,2H),7.33(d,J=2.2Hz,1H),6.75(dd,J=5.8,2.2Hz,1H),3.88(t,J=8.3Hz,1H),3.79-3.73(m,2H),3.70-3.65(m,1H),3.23(m,1H),2.26(s,3H),2.13(d,J=1.0Hz,3H),2.10-2.04(m,2H);MS(ESI)m/z:423.2(M+H⁺)。

[0820]



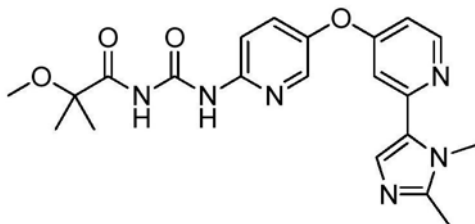
[0821] 实施例137:将实施例B22 (0.150g, 1.055mmol) 于DCM (10mL) 中的溶液用草酰氯 (0.200g, 1.576mmol)、之后用催化DMF处理,在室温搅拌1h,然后浓缩至干。将残余物溶解于DCM (10mL) 中,用氰酸银 (0.300g, 2.002mmol) 处理,在室温搅拌1h,用实施例A26 (0.150g, 0.533mmol) 和催化吡啶处理并在室温搅拌另外的1h。将固体经由过滤去除,用DCM和THF洗涤且将滤液浓缩至干,并经由硅胶色谱 (EtOAc/DCM) 纯化以提供外型-N-((6-甲基-5-((2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)-7-氧杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酰胺 (74mg, 31%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 10.92 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 8.39 (d, J=1.3Hz, 1H), 8.31 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.92 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.67-7.63 (m, 2H), 7.33 (d, J=2.2Hz, 1H), 6.75 (dd, J=5.8, 2.2Hz, 1H), 4.64 (d, J=4.6Hz, 1H), 4.58 (t, J=4.7Hz, 1H), 2.80 (dd, J=8.8, 5.0Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.13 (d, J=1.0Hz, 3H), 2.06 (m, 1H), 1.64-1.43 (m, 5H); MS (ESI) m/z: 449.2 (M+H⁺)。

[0822]



[0823] 实施例138:将丙酰胺 (0.047g, 0.645mmol) 于DCE (2mL) 中的溶液用草酰氯 (0.056mL, 0.645mmol) 处理,在室温搅拌5min,然后在80℃加热0.5h。将混合物冷却至RT,加入至实施例A22 (0.115g, 0.430mmol) 和吡啶 (0.278mL, 3.44mmol) 于二噁烷 (4mL) 中的混合物且在室温搅拌过夜。将混合物用1N NaOH处理,用EtOAc (4x) 和DCM (2x) 萃取且将合并的有机物用1N NaOH、然后盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并浓缩至干。将材料用MeCN处理且所得固体经由过滤收集以提供N-((5-((2-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)丙酰胺 (90mg, 57%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 11.07 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 8.37 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.28 (d, J=2.9Hz, 1H), 8.10 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.76 (dd, J=9.0, 2.9Hz, 1H), 7.68 (d, J=1.3Hz, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.24 (d, J=2.6Hz, 1H), 6.81 (dd, J=5.7, 2.6Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.41 (q, J=7.5Hz, 2H), 1.05 (t, J=7.5Hz, 3H); MS (ESI) m/z: 367.2 (M+H⁺)。

[0824]

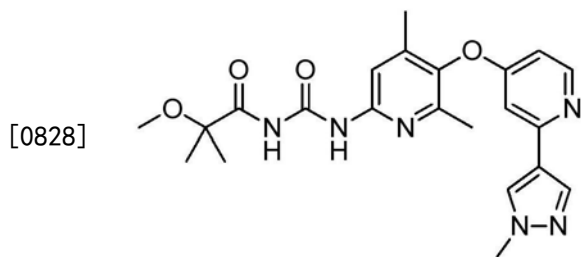


[0825] 实施例139:向1,2-二甲基-5-(三丁基甲锡烷基)咪唑 (0.25g, 0.649mmol)、实施例

A1 (0.163g, 0.649mmol) 和 Pd(PPh₃)₄ (0.038g, 0.032mmol) 于甲苯 (6.5mL) 中的混合物喷射 Ar 且在 110℃ 加热过夜。将混合物冷却至 RT, 用 EtOAc 和 10% KF 水溶液处理且搅拌 1h。将固体经由滤过硅藻土而去除, 将滤液用 EtOAc 萃取 (3x) 且将合并的有机物用 10% KF 水溶液、然后盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩至干且经由硅胶色谱 (MeOH/DCM) 纯化以提供 2-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-4-((6-硝基吡啶-3-基)氧基)吡啶 (80mg, 40%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 8.58-8.57 (m, 2H), 8.40 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.98 (dd, J=8.9, 2.8Hz, 1H), 7.47 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.04 (dd, J=5.7, 2.4Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.34 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 312.1 (M+H⁺)。

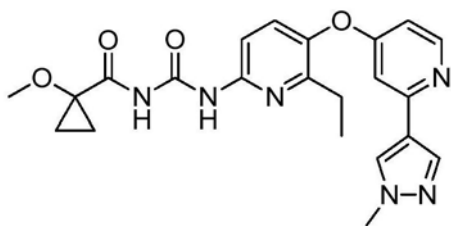
[0826] 将 2-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-4-((6-硝基吡啶-3-基)氧基)吡啶 (0.08g, 0.257mmol) 于 MeOH (20mL) 中的溶液用 10% Pd/C (50% w/w 水, 2.73mg, 0.001mmol) 处理且氢化 (1atm) 过夜。将固体经由滤过硅藻土而去除, 用温 MeOH 洗涤并将滤液浓缩至干以提供 5-((2-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-胺 (50mg, 69%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 8.41 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.81 (d, J=2.9Hz, 1H), 7.29 (dd, J=8.9, 3.0Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.13 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.66 (dd, J=5.7, 2.5Hz, 1H), 6.51 (d, J=8.9Hz, 1H), 6.02 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.32 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 282.1 (M+H⁺)。

[0827] 将实施例 B16 (0.072g, 0.355mmol) 和 5-((2-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-胺 (0.05g, 0.178mmol) 于二噁烷 (2mL) 中的溶液用 1-甲基吡咯烷 (0.037mL, 0.355mmol) 处理并在 80℃ 加热过夜。加入另外的实施例 B16 (0.040g)。将混合物在 80℃ 加热 4h, 然后冷却至 RT, 用饱和 NaHCO₃ 处理且用 EtOAc 萃取 (3x)。将合并的有机物用水、然后用盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩至干且经由硅胶色谱 (MeOH/DCM) 纯化以提供 N-((5-((2-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)-2-甲氧基-2-甲基丙酰胺 (28mg, 37%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 10.81 (br s, 1H), 10.20 (brs, 1H), 8.46 (d, J=5.8Hz, 1H), 8.27 (d, J=2.9Hz, 1H), 8.02 (br s, 1H), 7.76 (dd, J=9.0, 2.9Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.24 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.77 (dd, J=5.7, 2.5Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.35 (s, 6H); MS (ESI) m/z: 425.2 (M+H⁺)。



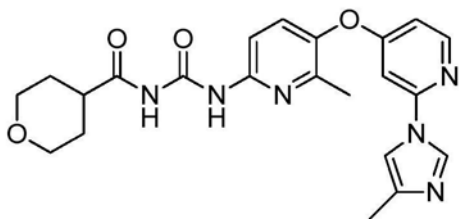
[0829] 实施例 140: 将实施例 A25 (100mg, 0.339mmol)、N-甲基吡咯烷 (29mg, 0.339mmol) 和实施例 B16 (0.150g, 0.745mmol) 于二噁烷 (2mL) 中的混合物在 80℃ 加热过夜。将混合物冷却至 RT, 用 EtOAc 稀释, 用饱和 NaHCO₃、然后盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩至干且经由硅胶色谱 (EtOAc/Hex) 纯化以提供 N-((4,6-二甲基-5-((2-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)-2-甲氧基-2-甲基丙酰胺 (82mg, 53%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 10.70 (br s, 1H), 10.06 (br s, 1H), 8.34 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.88-7.72 (br m, 1H), 7.13 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.53 (dd, J=5.7, 2.4Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.35 (s, 6H); MS (ESI) m/z: 439.2 (M+H⁺)。

[0830]



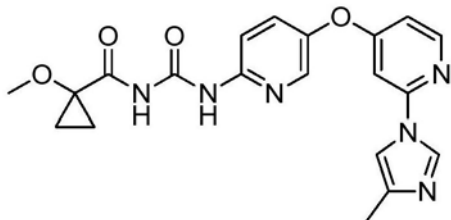
[0831] 实施例141:将实施例A17 (100mg, 0.339mmol)、N-甲基吡咯烷 (29mg, 0.339mmol) 和实施例B18 (148mg, 0.745mmol) 于二噁烷 (2mL) 中的混合物在80℃加热过夜。将混合物冷却至RT, 用EtOAc处理, 用饱和NaHCO₃、然后盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 浓缩至干且经由硅胶色谱 (EtOAc/Hex) 纯化以提供N-((6-乙基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)-1-甲氧基环丙烷甲酰胺 (51mg, 33%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 10.88 (br s, 1H), 10.39 (br s, 1H), 8.35 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.94-7.84 (br m, 1H), 7.63 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.18 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.61 (dd, J=5.7, 2.4Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 2.59 (q, J=7.5Hz, 2H), 1.24 (m, 4H), 1.12 (t, J=7.5Hz, 3H); MS (ESI) m/z: 437.2 (M+H⁺)。

[0832]



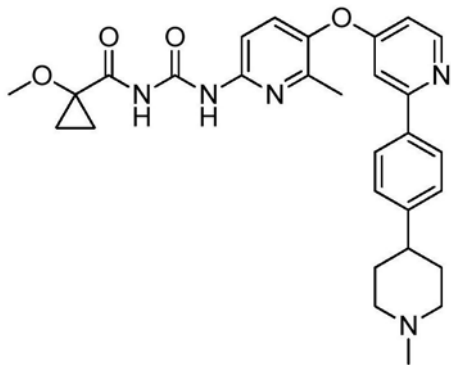
[0833] 实施例142:将四氢吡喃-4-羧酸 (0.150g, 1.153mmol) 于DCM (10mL) 中的溶液用草酰氯 (0.200g, 1.576mmol)、之后用催化DMF处理, 在室温搅拌1h, 然后浓缩至干。将残余物溶解于DCM (10mL) 中, 用氰酸银 (0.300g, 2.002mmol) 处理, 在室温搅拌1h, 用实施例A26 (0.150g, 0.533mmol) 和催化吡啶处理且搅拌另外的1h。将固体经由过滤去除, 用DCM和THF洗涤并将滤液浓缩至干且经由硅胶色谱 (MeOH/DCM) 纯化。将材料用MeCN处理且所得固体经由过滤收集以提供N-((6-甲基-5-((2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺 (84mg, 35%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.02 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 8.66 (d, J=1.4Hz, 1H), 8.37 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.92 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.66 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.36 (d, J=2.2Hz, 1H), 6.86 (dd, J=5.8, 2.2Hz, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 2.69 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.21 (d, J=1.0Hz, 3H), 1.72 (m, 2H), 1.61 (m, 2H); MS (ESI) m/z: 437.2 (M+H⁺)。

[0834]



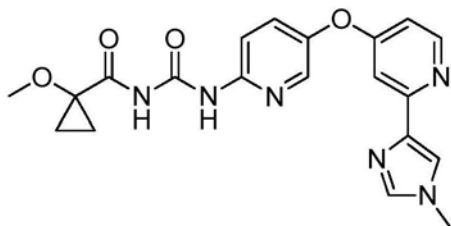
[0835] 实施例143:将实施例B18 (0.174g, 0.875mmol)、实施例A21 (0.15g, 0.438mmol) 和1-甲基吡咯烷 (0.1mL, 0.962mmol) 于二噁烷 (5mL) 中的混合物在70℃加热过夜。将混合物冷却至RT, 用饱和NaHCO₃处理, 用EtOAc萃取 (3x) 并将合并的有机物经Na₂SO₄干燥, 浓缩至干且经由硅胶色谱 (MeOH/DCM) 纯化。将材料经由反相硅胶色谱 (含有0.1% TFA的MeCN/H₂O) 进一

步纯化。将合并的级分用饱和NaHCO₃处理,用EtOAc萃取(2x)并将合并的有机物经Na₂SO₄干燥,且浓缩至干以提供1-甲氧基-N-((5-((2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)环丙烷甲酰胺(35mg,20%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 10.87(br s, 1H),10.44(br s,1H),8.41(s,1H),8.34(d,J=5.8Hz,1H),8.30(d,J=3.0Hz,1H),8.06(br s,1H),7.79(dd,J=9.0,2.9Hz,1H),7.65(s,1H),7.40(d,J=2.2Hz,1H),6.85(dd,J=5.8, 2.2Hz,1H),3.32(s,3H),2.14(d,J=1.0Hz,3H),1.24(br s,4H);MS(ESI)m/z:409.2(M+H⁺)。



[0836]

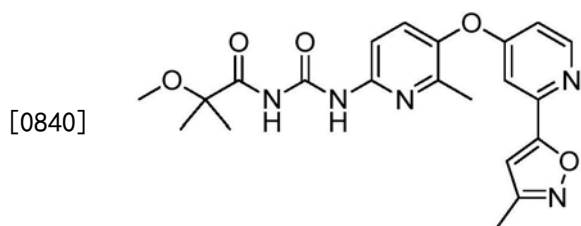
[0837] 实施例144:将实施例B18(0.106g,0.534mmol)、实施例A24(0.10g,0.267mmol)和1-甲基吡咯烷(0.056mL,0.534mmol)于二噁烷(4mL)中的混合物在80℃加热过夜。将混合物冷却至RT,用1N NaOH处理,用EtOAc萃取(3x)且将合并的有机物用1N NaOH、然后盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩至干且经由硅胶色谱(MeOH/DCM/NH₄OH)纯化。将材料经由反相硅胶色谱(含有0.1%TFA的MeCN/H₂O)进一步纯化。将纯级分在减压下部分浓缩且将所得水性残余物用1N NaOH处理,用EtOAc萃取(3x)并将合并的有机物经Na₂SO₄干燥,且浓缩至干以提供1-甲氧基-N-((6-甲基-5-((2-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)环丙烷甲酰胺(35mg,25%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 10.87(br s,1H),10.41(br s,1H),8.50(d,J=5.6Hz,1H),8.01-7.86(m,3H),7.67(d,J=8.8Hz,1H),7.41(d,J=2.4Hz,1H),7.32(d,J=8.2Hz,2H),6.77(dd,J=5.6,2.4Hz,1H),3.30(s,3H),2.89-2.83(m,2H),2.50-2.48(m,1H),2.28(s,3H),2.18(s,3H),2.01-1.91(m,2H),1.77-1.59(m,4H),1.23(br s,4H);MS(ESI)m/z:516.3(M+H⁺)。



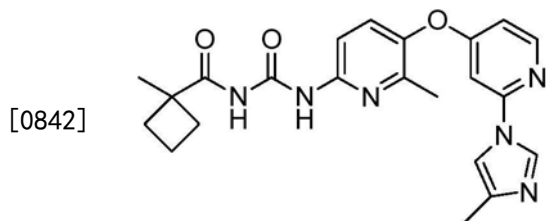
[0838]

[0839] 实施例145:将实施例B18(0.149g,0.748mmol)、实施例A22(0.1g,0.374mmol)和1-甲基吡咯烷(0.078mL,0.748mmol)于二噁烷(2mL)中的混合物在80℃加热过夜。将混合物冷却至RT,用1N NaOH处理,用EtOAc萃取(3x)且将合并的有机物用1N NaOH、然后盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩至干且经由硅胶色谱(MeOH/DCM/NH₄OH)纯化以提供1-甲氧基-N-((5-((2-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)环丙烷甲酰胺(95mg,62%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 10.86(br s,1H),10.01(br s,1H),8.37(d,J=5.7Hz,1H),8.28(d,J=2.9Hz,1H),8.03(br s,1H),7.78(dd,J=9.0,2.9Hz,1H),7.68(d,J=

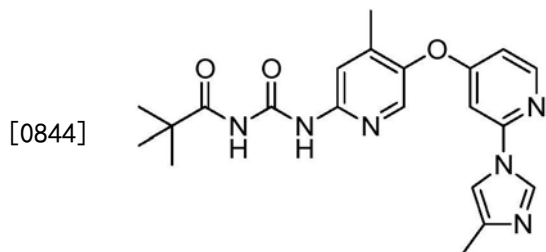
1.3Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.24 (d, J=2.6Hz, 1H), 6.81 (dd, J=5.7, 2.6Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 1.23 (br s, 4H); MS (ESI) m/z: 409.2 (M+H⁺)。



[0841] 实施例146: 将实施例B16 (0.100g, 0.496mmol)、实施例A7 (0.07g, 0.248mmol) 和 DBU (3.74μL, 0.025mmol) 于二噁烷 (3mL) 中的混合物在65℃加热16h, 浓缩至干且经由反相硅胶色谱 (含有0.1% TFA的MeCN/H₂O) 纯化。将纯级分合并, 并用饱和NaHCO₃处理, 用EtOAc萃取 (2x) 且将合并的有机物用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩至干以提供2-甲氧基-2-甲基-N-((6-甲基-5-((2-(3-甲基异噁唑-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)丙酰胺 (58mg, 55%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 10.79 (br s, 1H), 10.15 (br s, 1H), 8.56 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.88 (br s, 1H), 7.70 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.35 (d, J=2.5Hz, 1H), 6.98-6.97 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.35 (s, 6H); MS (ESI) m/z: 426.2 (M+H⁺)。

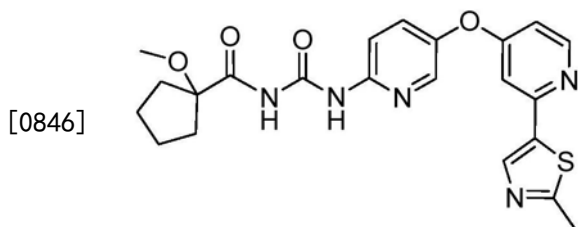


[0843] 实施例147: 将实施例B19 (0.600g, 5.26mmol) 于DCM (20mL) 中的溶液用草酰氯 (0.600g, 4.73mmol)、之后用催化DMF处理并在室温搅拌1h。将混合物用氰酸银 (1.200g, 8.01mmol) 处理, 在室温搅拌2h, 用实施例A26 (0.200g, 0.711mmol) 和催化吡啶 (1滴) 处理且在室温搅拌过夜。将固体经由过滤去除, 用DCM和THF洗涤并将滤液浓缩至干且经由硅胶色谱 (EtOAc/DCM) 纯化以提供1-甲基-N-((6-甲基-5-((2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)环丁烷甲酰胺 (64mg, 21%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.13 (s, 1H), 10.57 (s, 1H), 8.65 (d, J=1.4Hz, 1H), 8.37 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.93 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.67 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.37 (d, J=2.2Hz, 1H), 6.85 (dd, J=5.8, 2.2Hz, 1H), 2.39 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.20 (br s, 3H), 1.88 (m, 3H), 1.69 (m, 1H), 1.43 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 421.2 (M+H⁺)。

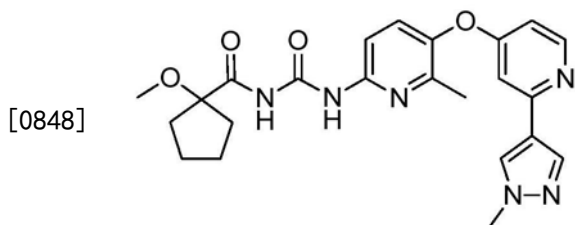


[0845] 实施例148: 将2,2,2-三甲基乙酰胺 (0.041g, 0.403mmol) 于DCE (2mL) 中的溶液用草酰氯 (0.035mL, 0.403mmol) 处理, 在室温搅拌1h, 然后在75℃加热3h。将混合物冷却至RT, 用实施例A27 (0.081g, 0.202mmol) 和TEA (0.084mL, 0.605mmol) 于DCM (3mL) 中的溶液处理并

在室温搅拌1h。将混合物用水处理,用DCM萃取(2x)且将合并的有机物用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩至干且经由硅胶色谱(MeOH/EtOAc)纯化以提供N-((4-甲基-5-((2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)新戊酰胺(31mg,37%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 11.19(s,1H),10.43(s,1H),8.39(d,J=1.4Hz,1H),8.31(d,J=5.8Hz,1H),8.17(s,1H),8.02(s,1H),7.64(s,1H),7.33(d,J=2.2Hz,1H),6.74(dd,J=5.8,2.2Hz,1H),2.17(s,3H),2.13(s,3H),1.21(s,9H);MS(ESI)m/z:409.2(M+H⁺)。

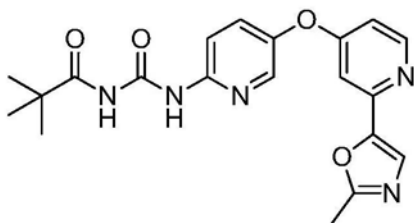


[0847] 实施例149:将实施例B23(0.190g,0.835mmol)、实施例A13(0.095g,0.334mmol)和DBU(10.07 μ L,0.067mmol)于二噁烷(4mL)中的溶液在60℃加热16h,浓缩至干且经由反相硅胶色谱(含有0.1%TFA的MeCN/H₂O)纯化。将合并的级分用饱和NaHCO₃处理,用EtOAc萃取(2x)且将合并的有机物用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩至干以提供1-甲氧基-N-((5-((2-(2-甲基噻唑-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)环戊烷甲酰胺(73mg,48%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 10.85(br s,1H),10.39(br s,1H),8.41(d,J=5.8Hz,1H),8.32(s,1H),8.28(d,J=3.0Hz,1H),8.03(br s,1H),7.77(dd,J=9.0,2.9Hz,1H),7.60(d,J=2.4Hz,1H),6.82(dd,J=5.8,2.4Hz,1H),3.15(s,3H),2.65(s,3H),1.92(d,J=6.9Hz,4H),1.68-1.66(m,4H);MS(ESI)m/z:454.2(M+H⁺)。



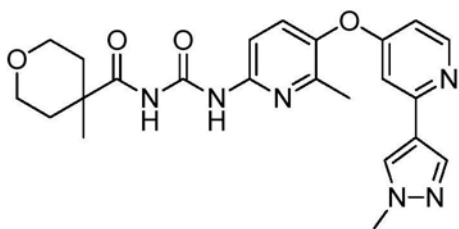
[0849] 实施例150:将实施例B23(0.202g,0.889mmol)、实施例A6(0.1g,0.355mmol)和DBU(10.72 μ L,0.071mmol)于二噁烷(3mL)中的混合物在70℃加热4h,浓缩至干且经由反相色谱(含有0.1%TFA的MeCN/H₂O)纯化。将合并的级分用饱和NaHCO₃处理,用EtOAc萃取(2x)且将合并的有机物用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩至干以提供1-甲氧基-N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)环戊烷甲酰胺(85mg,53%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 10.90(br s,1H),10.30(br s,1H),8.35(d,J=5.7Hz,1H),8.25(s,1H),7.96(s,1H),7.86(br s,1H),7.64(d,J=8.8Hz,1H),7.17(d,J=2.4Hz,1H),6.61(dd,J=5.7,2.4Hz,1H),3.84(s,3H),3.14(s,3H),2.27(s,3H),1.97-1.88(m,4H),1.66(s,4H);MS(ESI)m/z:451.2(M+H⁺)。

[0850]



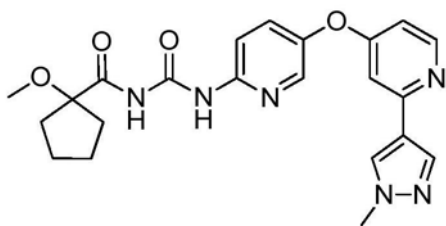
[0851] 实施例151:将2,2,2-三甲基乙酰胺 (57mg, 0.559mmol) 于DCE (2mL) 中的溶液用草酰氯 (71mg, 0.559mmol) 处理,在室温搅拌5min,然后升温至80℃,持续45min。将混合物冷却至RT,逐滴加入至DIEA (207mg, 1.603mmol) 和实施例A28 (100mg, 0.373mmol) 于二噁烷 (4mL) 中的溶液并在室温搅拌3h。将混合物冷却至RT,用EtOAc处理,用饱和NaHCO₃、然后盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩至干且经由硅胶色谱 (MeOH/EtOAc) 纯化。将材料经由反相色谱 (含有0.1% TFA的MeCN/H₂O) 进一步纯化;将有机物在减压下去除且水性残余物用饱和NaHCO₃处理,并使其在室温静置。所得固体经由过滤收集,用水洗涤,并干燥以提供N-((5-((2-(2-甲基吡啶-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)新戊酰胺 (67mg, 45%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.24 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 8.48 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.30 (d, J=2.9Hz, 1H), 8.11 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.78 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.92 (d, J=5.6Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.21 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 396.2 (M+H⁺)。

[0852]



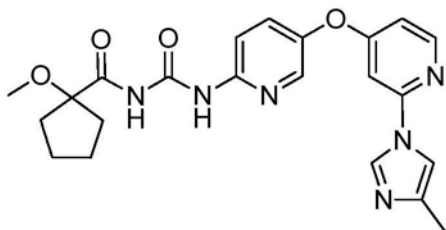
[0853] 实施例152:将实施例B24 (3.44g, 24.0mmol) 于DCE (60mL) 中的混合物用草酰氯 (3.05g, 24.0mmol) 处理,在室温搅拌5min,然后在80℃加热45min。将混合物冷却至RT,逐滴加入至DIEA (9.30g, 72mmol) 和实施例A6 (4.50g, 16.0mmol) 于二噁烷 (90mL) 中的溶液且在室温搅拌过夜。将混合物用EtOAc稀释 (100mL),用饱和NaHCO₃ (100mL)、然后盐水 (100mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,并浓缩至干。将所得的泡沫用MeCN处理 (75mL) 且进行声处理10min。将浆料用MeCN (25mL) 稀释且固体通过过滤收集,用MeCN (2x 15mL) 洗涤,且真空干燥。将固体细粉化 (研钵和杵),然后用MeCN (75mL) 研磨,通过过滤收集,用MeCN (2x 30mL) 洗涤且于80℃在真空下干燥以提供4-甲基-N-((6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺 (4.74g, 64%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.15 (s, 1H), 10.53 (br s, 1H), 8.35 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.94-7.89 (br m, 1H), 7.63 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.16 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.61 (dd, J=5.7, 2.4Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.66 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.05 (m, 2H), 1.49 (m, 2H), 1.27 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 451.2 (M+H⁺)。

[0854]



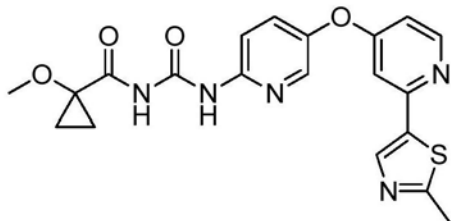
[0855] 实施例153:将实施例B23 (0.213g, 0.935mmol)、实施例A2 (0.1g, 0.374mmol) 和DBU (0.011g, 0.075mmol) 于二噁烷 (4mL) 中的混合物在70℃加热4h, 冷却至RT, 浓缩至干且经由反相色谱 (含有0.1% TFA的MeCN/H₂O) 纯化。将合并的级分用饱和NaHCO₃处理, 用EtOAc萃取 (2x) 且将合并的有机物用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩至干以提供1-甲氧基-N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)环戊烷甲酰胺 (90mg, 55%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ10.84 (s, 1H), 10.38 (br s, 1H), 8.37 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.26-8.25 (m, 2H), 8.03 (br s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.74 (dd, J=9.0, 2.9Hz, 1H), 7.23 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.70 (dd, J=5.7, 2.4Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 1.92 (d, J=6.9Hz, 4H), 1.67-1.65 (m, 4H); MS (ESI) m/z: 437.2 (M+H⁺)。

[0856]



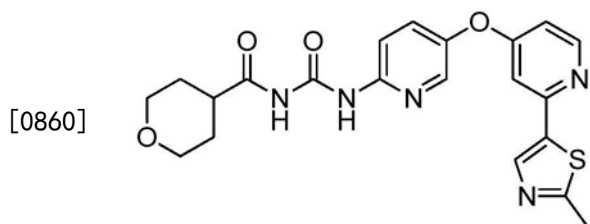
[0857] 实施例154:将实施例B23 (0.213g, 0.935mmol)、实施例A21 (0.1g, 0.374mmol) 和DBU (0.011g, 0.075mmol) 于二噁烷 (4mL) 中的混合物在65℃加热20h, 冷却至RT, 浓缩至干且经由反相色谱 (含有0.1% TFA的MeCN/H₂O) 纯化。将合并的级分用饱和NaHCO₃处理, 用EtOAc萃取 (2x) 且将合并的有机物用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩至干以提供1-甲氧基-N-((5-((2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)环戊烷甲酰胺 (128mg, 78%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ10.85 (s, 1H), 10.39 (br s, 1H), 8.40 (d, J=1.3Hz, 1H), 8.34 (d, J=5.8Hz, 1H), 8.30 (d, J=3.0Hz, 1H), 8.04 (br s, 1H), 7.78 (dd, J=9.0, 2.9Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.39 (d, J=2.2Hz, 1H), 6.84 (dd, J=5.8, 2.2Hz, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.13 (d, J=1.0Hz, 3H), 1.93 (m, 4H), 1.66 (m, 4H); MS (ESI) m/z: 437.2 (M+H⁺)。

[0858]

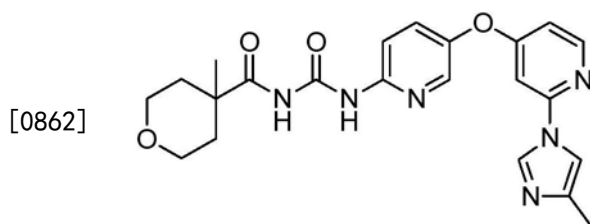


[0859] 实施例155:将实施例B18 (0.210g, 1.055mmol)、实施例A13 (0.150g, 0.528mmol) 和N-甲基吡咯烷 (0.027mL, 0.264mmol) 于二噁烷 (5mL) 中的混合物在80℃加热过夜, 冷却至RT, 浓缩至干且经由硅胶色谱 (MeOH/EtOAc) 纯化。将材料用MeCN处理, 进行声处理且所得固体经由过滤收集, 并干燥以提供1-甲氧基-N-((5-((2-(2-甲基噻唑-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)环丙烷甲酰胺 (80mg, 36%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ10.88 (br

s, 1H), 10.44 (br s, 1H), 8.41 (d, J=5.8Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.28 (d, J=3.0Hz, 1H), 8.04 (br s, 1H), 7.77 (dd, J=9.0, 2.9Hz, 1H), 7.60 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.82 (dd, J=5.8, 2.4Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 1.23 (s, 4H); MS (ESI) m/z: 426.1 (M+H⁺)。

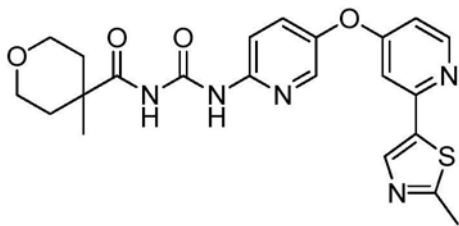


[0861] 实施例156:将实施例B5 (0.596g, 4.61mmol) 于二噁烷 (15mL) 中的悬浮液用草酰氯 (0.820mL, 9.69mmol) 处理, 在室温搅拌10min, 然后加热至80℃, 持续4h。将混合物冷却至RT, 浓缩至干, 用实施例A13 (0.200g, 0.703mmol)、吡啶 (0.120mL, 1.481mmol) 和THF (5mL) 处理且在室温搅拌过夜。将混合物浓缩至干, 将残余物悬浮于MeCN中并进行声处理, 且所得固体经由过滤收集, 悬浮于水中, 搅拌15min, 然后再次经由过滤收集。固体用MTBE处理, 搅拌1h, 然后经由过滤收集以提供N-((5-((2-(2-甲基噻唑-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺 (110mg, 33%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.06 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 8.41 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.28 (d, J=2.9Hz, 1H), 8.09 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.75 (dd, J=9.0, 2.9Hz, 1H), 7.60 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.82 (dd, J=5.8, 2.4Hz, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.34-3.25 (m, 3H), 2.65 (s, 3H), 1.72 (m, 2H), 1.62-1.59 (m, 2H); MS (ESI) m/z: 440.2 (M+H⁺)。



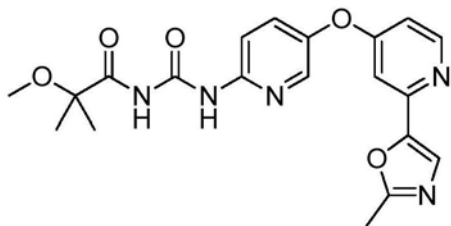
[0863] 实施例157:将实施例B24 (80mg, 0.561mmol) 于DCE (2mL) 中的混合物用草酰氯 (71mg, 0.561mmol) 处理, 在室温搅拌5min, 然后升温至80℃, 持续45min。将混合物冷却至RT, 逐滴加入至DIEA (208mg, 1.609mmol) 和实施例A21 (100mg, 0.374mmol) 于二噁烷 (4mL) 中的溶液且在室温搅拌过夜。将混合物用EtOAc处理, 用饱和NaHCO₃、然后盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 浓缩至干且经由反相硅胶色谱 (含有0.1% TFA的MeCN/H₂O) 纯化。将纯级分在减压下部分浓缩且水性残余物用饱和NaHCO₃处理。所得固体经由过滤收集, 并干燥以提供4-甲基-N-((5-((2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺 (53mg, 31%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.22 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 8.39 (d, J=1.4Hz, 1H), 8.34 (d, J=5.8Hz, 1H), 8.31 (d, J=2.9Hz, 1H), 8.10 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.78 (dd, J=9.0, 3.0Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.38 (d, J=2.2Hz, 1H), 6.84 (dd, J=5.8, 2.2Hz, 1H), 3.68-3.61 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.04 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.27 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 437.2 (M+H⁺)。

[0864]



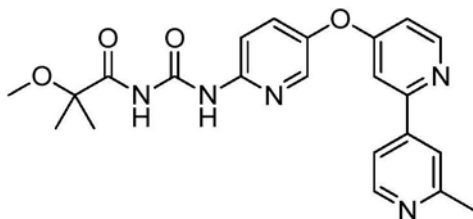
[0865] 实施例158:将实施例B24 (76mg, 0.528mmol) 于DCE (2mL) 中的混合物用草酰氯 (67mg, 0.528mmol) 处理, 在室温搅拌5min, 然后升温至80℃, 持续45min。将混合物冷却至RT, 逐滴加入至DIEA (195mg, 1.512mmol) 和实施例A13 (100mg, 0.352mmol) 于二噁烷 (4mL) 中的溶液且在室温搅拌过夜。将混合物用EtOAc处理, 用饱和NaHCO₃, 然后盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 浓缩至干且经由反相硅胶色谱 (含有0.1% TFA的MeCN/H₂O) 纯化。将合并的纯化级分在减压下部分浓缩, 将水性残余物用饱和NaHCO₃处理且所得固体经由过滤收集, 并干燥以提供4-甲基-N-((5-((2-(2-甲基噻唑-5-基) 吡啶-4-基) 氧基) 吡啶-2-基) 氨甲酰基) 四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺 (102mg, 63%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.22 (s, 1H), 10.57-10.54 (br s, 1H), 8.41 (d, J=5.8Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.29 (d, J=2.9Hz, 1H), 8.10 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.77 (dd, J=9.0, 2.9Hz, 1H), 7.60 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.82 (dd, J=5.8, 2.4Hz, 1H), 3.65 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.08-2.04 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.27 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 454.2 (M+H⁺)。

[0866]



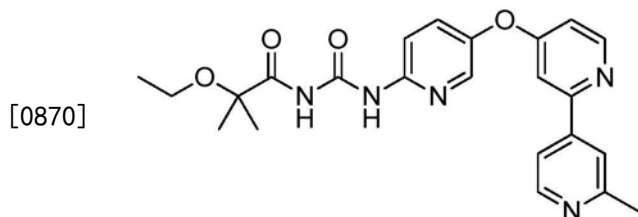
[0867] 实施例159:将实施例B16 (0.100g, 0.497mmol)、实施例A28 (61mg, 0.226mmol) 和N-甲基吡咯烷 (19mg, 0.226mmol) 于二噁烷 (2mL) 中的混合物在80℃加热过夜。将混合物冷却至RT, 用EtOAc处理, 用饱和NaHCO₃、然后盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 浓缩至干且经由反相硅胶色谱 (含有0.1% TFA的MeCN/H₂O) 纯化。将合并的纯化级分在减压下部分浓缩且水性残余物用饱和NaHCO₃处理, 并用EtOAc萃取 (3x)。将合并的有机物用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩至干以提供2-甲氧基-2-甲基-N-((5-((2-(2-甲基噻唑-5-基) 吡啶-4-基) 氧基) 吡啶-2-基) 氨甲酰基) 丙酰胺 (22mg, 22%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 10.84 (s, 1H), 10.31 (br s, 1H), 8.48 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.30-8.29 (m, 1H), 8.03 (br s, 1H), 7.79 (dd, J=9.0, 2.9Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.17 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.92 (dd, J=5.7, 2.5Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.35 (s, 6H); MS (ESI) m/z: 412.2 (M+H⁺)。

[0868]

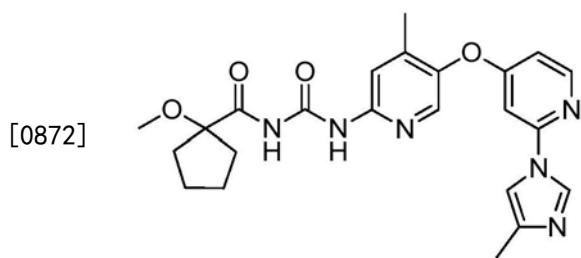


[0869] 实施例160:将实施例B16 (0.108g, 0.539mmol) 和实施例A16 (0.1g, 0.359mmol) 于

二噁烷(2mL)中的溶液用1-甲基吡咯烷(0.05mL,0.476mmol)于吡啶(0.2mL,2.473mmol)中的溶液处理,在60℃加热过夜,然后在80℃加热4h。将混合物冷却至RT,用50%饱和NaHCO₃处理,且用EtOAc萃取(4x)。将合并的有机物经MgSO₄干燥,浓缩至干且经由硅胶色谱(MeOH/DCM)纯化。将材料用Hex处理,进行声处理且所得固体经由过滤收集以提供2-甲氧基-2-甲基-N-((5-((2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)丙酰胺(87mg,57%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 10.82(br s,1H),10.21(br s,1H),8.60(d,J=5.6Hz,1H),8.53(d,J=5.2Hz,1H),8.30(d,J=2.9Hz,1H),8.03(br s,1H),7.90(s,1H),7.79-7.78(m,2H),7.71(d,J=2.4Hz,1H),6.99(dd,J=5.6,2.4Hz,1H),3.21(s,3H),2.53(s,3H),1.36(s,6H);MS(ESI)m/z:422.2(M+H⁺)。



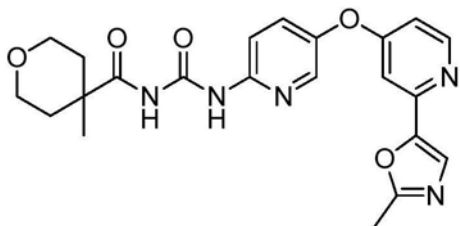
[0871] 实施例161:将实施例B21(0.290g,1.347mmol)和实施例A16(0.25g,0.898mmol)于二噁烷(5mL)中的溶液用1-甲基吡咯烷(0.15mL,1.427mmol)于吡啶(0.5mL,6.18mmol)中的溶液,在60℃加热过夜,然后在80℃加热4h。将混合物冷却至RT,用50%饱和NaHCO₃处理,用EtOAc萃取(4x)且将合并的有机物经MgSO₄干燥,浓缩至干且经由硅胶色谱(MeOH/DCM)纯化。将材料溶解于MTBE,用等体积的Hex处理,置于冷冻机2天且所得固体经由过滤收集以提供2-乙氧基-2-甲基-N-((5-((2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)丙酰胺(41mg,10%)。¹H NMR(400MHz,丙酮-d₆): δ 10.99(br s,1H),9.15(br s,1H),8.62(d,J=5.6Hz,1H),8.54(d,J=5.2Hz,1H),8.28(d,J=2.9Hz,1H),8.21(d,J=9.0Hz,1H),7.90(s,1H),7.80-7.78(m,1H),7.75(dd,J=9.0,2.9Hz,1H),7.64(d,J=2.4Hz,1H),7.01(dd,J=5.6,2.4Hz,1H),3.60(q,J=7.0Hz,2H),2.55(s,3H),1.49(s,6H),1.27(t,J=7.0Hz,3H);MS(ESI)m/z:436.2(M+H⁺)。



[0873] 实施例162:将实施例B23(0.121g,0.533mmol)、实施例A27(0.075g,0.267mmol)和DBU(4.02 μ L,0.027mmol)于二噁烷(3mL)中的混合物在55℃加热过夜,浓缩至干且经由反相硅胶色谱(含有0.1%TFA的MeCN/H₂O)纯化。将合并的级分用饱和NaHCO₃处理,用EtOAc萃取(2x)且将合并的有机物用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩至干以提供1-甲氧基-N-((4-甲基-5-((2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)环戊烷甲酰胺(36mg,30%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 10.78(s,1H),10.38(s,1H),8.39(d,J=1.3Hz,1H),8.31(d,J=5.8Hz,1H),8.17(s,1H),7.96(s,1H),7.64(s,1H),7.32(d,J=2.2Hz,1H),6.75(dd,J=5.8,2.2Hz,1H),3.15(s,3H),2.17(s,3H),2.13(d,J=1.0Hz,3H),1.95-1.91

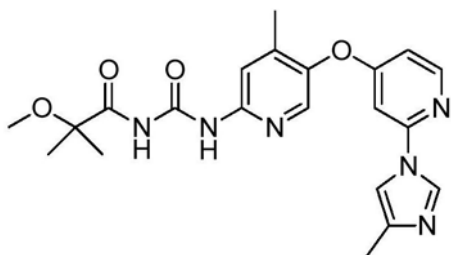
(m, 4H), 1.68–1.64 (m, 4H); MS (ESI) m/z : 451.2 ($M+H^+$)。

[0874]



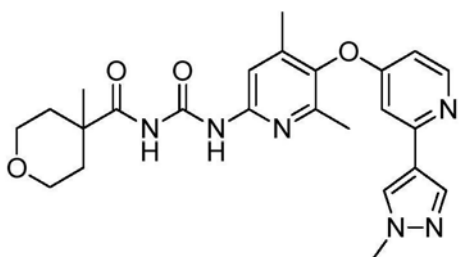
[0875] 实施例163:将实施例B24 (72mg, 0.503mmol) 于DCE (2mL) 中的混合物用草酰氯 (64mg, 0.503mmol) 处理, 在室温搅拌5min, 然后在80℃加热45min。将混合物冷却至RT, 逐滴加入至DIEA (186mg, 1.443mmol) 和实施例A28 (90mg, 0.335mmol) 于二噁烷 (2mL) 中的溶液并在室温搅拌4h。将混合物用EtOAc稀释, 用饱和NaHCO₃、然后盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 浓缩至干且由反相硅胶色谱 (含有0.1% TFA的MeCN/H₂O) 纯化。将合并的纯化级分在减压下部分浓缩且水性残余物用饱和NaHCO₃处理, 并用EtOAc萃取 (2x)。将合并的有机物用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩至干以提供4-甲基-N-((5-((2-(2-甲基咪唑-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)酰胺 (55mg, 38%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.24 (s, 1H), 10.57 (s, 1H), 8.50 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.31 (d, J=2.9Hz, 1H), 8.13 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.80 (dd, J=9.0, 2.9Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.18 (d, J=2.1Hz, 1H), 6.93 (dd, J=5.7, 2.5Hz, 1H), 3.67–3.62 (m, 2H), 3.48–3.41 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.07–2.02 (m, 2H), 1.54–1.46 (m, 2H), 1.28 (s, 3H); MS (ESI) m/z : 438.2 ($M+H^+$)。

[0876]

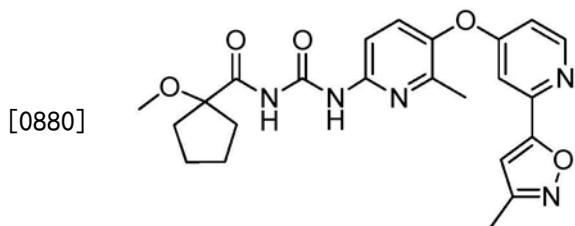


[0877] 实施例164:将实施例B16 (0.114g, 0.569mmol)、实施例A27 (0.08g, 0.284mmol) 和 DBU (4.29 μ L, 0.028mmol) 于二噁烷 (4mL) 中的混合物在60℃加热4h, 冷却至RT, 浓缩至干且经由反相硅胶色谱 (含有0.1% TFA的MeCN/H₂O) 纯化。将合并的级分用饱和NaHCO₃处理, 用EtOAc萃取 (2x) 且将合并的有机物用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩至干以提供2-甲氧基-2-甲基-N-((4-甲基-5-((2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)酰胺 (83mg, 69%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 10.76 (s, 1H), 10.20 (very br s, 1H), 8.39 (d, J=1.4Hz, 1H), 8.31 (d, J=5.8Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.94 (br s, 1H), 7.63 (t, J=1.3Hz, 1H), 7.32 (d, J=2.2Hz, 1H), 6.75 (dd, J=5.8, 2.2Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.13 (d, J=1.0Hz, 3H), 1.35 (s, 6H); MS (ESI) m/z : 425.2 ($M+H^+$)。

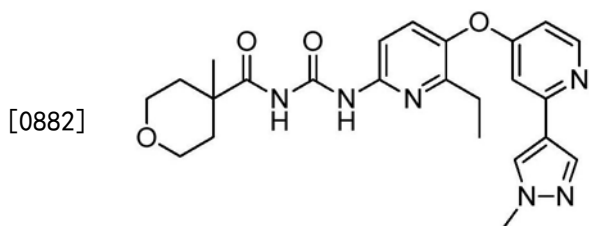
[0878]



[0879] 实施例165:将实施例B24 (49mg, 0.343mmol) 于DCE (1mL) 中的溶液用草酰氯 (47mg, 0.370mmol) 处理, 在80℃加热45min, 然后冷却至RT, 用实施例A25 (78mg, 0.264mmol) 和TEA (107mg, 1.056mmol) 于THF (3mL) 中的溶液处理且在室温搅拌过夜。将混合物用EtOAc稀释, 用饱和NaHCO₃、然后盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 浓缩至干且经由反相硅胶色谱 (含有0.1% TFA的MeCN/H₂O) 纯化。将有机物在减压下去除且水性残余物用饱和NaHCO₃处理, 使其在室温静置且所得固体经由过滤收集以提供N-((4,6-二甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)-4-甲基四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺 (21mg, 17%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ11.15 (s, 1H), 10.51 (br s, 1H), 8.33 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.85 (br s, 1H), 7.11 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.52 (dd, J=5.7, 2.5Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.68-3.62 (m, 2H), 3.46-3.39 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.05 (m, 2H), 1.52-1.44 (m, 2H), 1.26 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 465.3 (M+H⁺)。

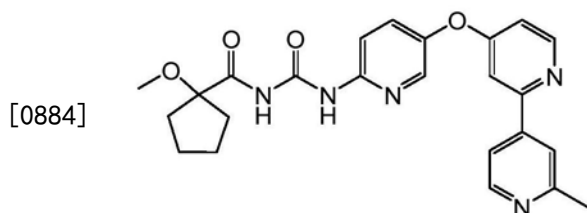


[0881] 实施例166:将实施例B23 (0.091g, 0.399mmol)、实施例A7 (0.045g, 0.159mmol) 和N-甲基吡咯烷 (4.07mg, 0.048mmol) 于THF (3mL) 中的混合物在55℃加热24h, 浓缩至干且经由反相硅胶色谱 (含有0.1% TFA的MeCN/H₂O) 纯化。将合并的级分用饱和NaHCO₃处理, 用EtOAc萃取 (2x) 且将合并的有机物用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩至干以提供1-甲氧基-N-((6-甲基-5-((2-(3-甲基异噁唑-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)环戊烷甲酰胺 (40mg, 56%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ10.81 (br s, 1H), 10.33 (br s, 1H), 8.56 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.89 (br s, 1H), 7.70 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.35 (d, J=2.5Hz, 1H), 6.99-6.96 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.95-1.90 (m, 4H), 1.68-1.63 (m, 4H); MS (ESI) m/z: 452.2 (M+H⁺)。

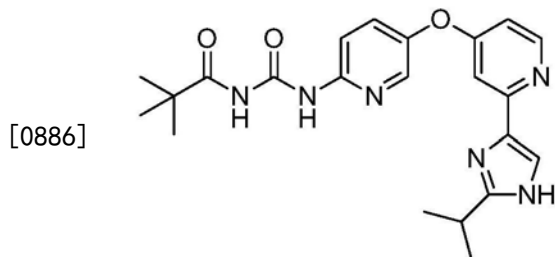


[0883] 实施例167:将实施例B24 (79mg, 0.550mmol) 于DCE (2mL) 中的溶液用草酰氯 (75mg, 0.593mmol) 处理, 在80℃加热45min, 然后冷却至RT, 用实施例A17 (125mg, 0.423mmol) 和TEA (171mg, 1.693mmol) 于THF (4mL) 中的溶液处理并在室温搅拌3h。将混合物用EtOAc稀释, 用饱和NaHCO₃、然后盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 浓缩至干且经由反相硅胶色谱 (含有0.1% TFA的MeCN/H₂O) 纯化。将合并的级分在减压下部分浓缩且将水性残余物用饱和NaHCO₃处理, 并用EtOAc萃取 (2x)。将合并的有机物用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩至干以提供N-((6-乙基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)-4-甲基四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺 (63mg, 31%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ11.18 (s, 1H), 10.52 (br s, 1H), 8.36 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.93 (br d, J=8.6Hz, 1H), 7.65 (d, J=

8.8Hz, 1H), 7.18 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.62 (dd, J=5.7, 2.4Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.68-3.62 (m, 2H), 3.48-3.40 (m, 2H), 2.60 (q, J=7.5Hz, 2H), 2.08-2.02 (m, 2H), 1.54-1.46 (m, 2H), 1.27 (s, 3H), 1.14 (t, J=7.5Hz, 3H); MS (ESI) m/z: 465.3 (M+H⁺)。



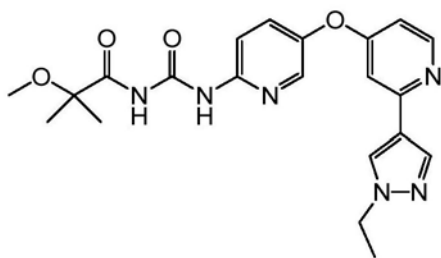
[0885] 实施例168:使用与实施例166类似的程序,将实施例B23 (0.13g, 0.575mmol)、实施例A11 (0.08g, 0.29mmol) 和1-甲基吡咯烷 (0.012g, 0.14mmol) 于THF (3mL) 中合并以提供1-甲氧基-N-((5-((2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)环戊烷甲酰胺 (60mg, 47%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 10.86 (s, 1H), 10.36 (br s, 1H), 8.60 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.52 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.30 (d, J=2.9Hz, 1H), 8.03 (br s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.80-7.78 (m, 2H), 7.71 (d, J=2.3Hz, 1H), 6.98 (dd, J=5.6, 2.3Hz, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 1.94-1.92 (m, 4H), 1.67-1.65 (m, 4H); MS (ESI) m/z: 448.2 (M+H⁺)。



[0887] 实施例169:将2,2,2-三甲基乙酰胺 (1g, 9.89mmol) 于THF (20mL) 中的-78℃溶液用双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂 (1.0N于THF中, 11.86mL, 11.86mmol) 逐滴处理, 搅拌30min, 用氯甲酸异丙基酯 (1.43g, 11.86mmol) 于THF (5mL) 中的溶液逐滴处理, 升温至RT且搅拌1h。将混合物用饱和NaHCO₃处理, 用EtOAc萃取 (2x) 且将合并的有机物用饱和NH₄Cl、然后盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩至干以提供新戊酰氨基甲酸丙-1-烯-2-基酯 (1.94g, 106%), 其不经进一步纯化即可使用。

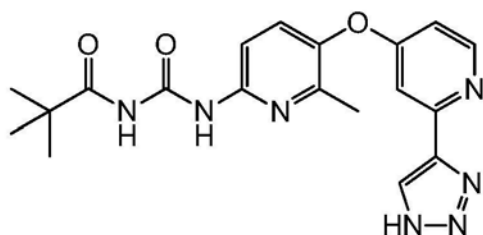
[0888] 将实施例A29 (150mg, 0.508mmol)、N-甲基吡咯烷 (86mg, 1.016mmol) 和新戊酰氨基甲酸丙-1-烯-2-基酯 (282mg, 1.524mmol) 于二噁烷 (5mL) 中的混合物在80℃加热4天。将混合物冷却至RT, 用EtOAc稀释, 用饱和NaHCO₃、然后盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 浓缩至干且经由反相硅胶色谱 (含有0.1% TFA的MeCN/H₂O) 纯化。将级分在减压下浓缩, 水性残余物用饱和NaHCO₃中和且将所得沉淀经由过滤收集以提供N-((5-((2-(2-异丙基-1H-咪唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)新戊酰胺 (24mg, 11%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.95 (s, 1H), 11.24 (s, 1H), 10.44 (br s, 1H), 8.36 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.28 (m, 1H), 8.10 (br d, J=8.9Hz, 1H), 7.75 (dd, J=8.9, 3.3Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.25 (d, J=2.5Hz, 1H), 6.76 (dd, J=5.7, 2.6Hz, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.06 (s, 6H), 1.21 (s, 9H)。MS (ESI) m/z: 423.2 (M+H⁺)。

[0889]



[0890] 实施例170:向实施例C5 (0.12g, 0.33mmol)、1-乙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡啶 (80mg, 0.36mmol) 和 K_2CO_3 (0.14g, 0.99mmol) 于二噁烷 (4mL) 和 H_2O (1mL) 中的混合物喷射Ar, 用 $Pd(PPh_3)_4$ (0.040g, 0.034mmol) 处理, 再次喷射Ar并在90℃加热过夜。将混合物冷却至RT, 用饱和 $NaHCO_3$ 处理, 用EtOAc萃取 (3x) 并将合并的有机物经 Na_2SO_4 干燥, 浓缩至干且经由硅胶色谱 (MeOH/DCM) 纯化以获得N-((5-((2-(1-乙基-1H-吡啶-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)-2-甲氧基-2-甲基丙酰胺 (40mg, 28%)。 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$): δ 10.82 (s, 1H), 10.20 (br s, 1H), 8.38 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.27 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 8.02 (br s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.75 (dd, $J=9.0, 2.9$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.71 (dd, $J=5.7, 2.4$ Hz, 1H), 4.14 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 3.21 (s, 3H), 1.37 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.36 (s, 6H); MS (ESI) m/z : 425.2 ($M+H^+$)。

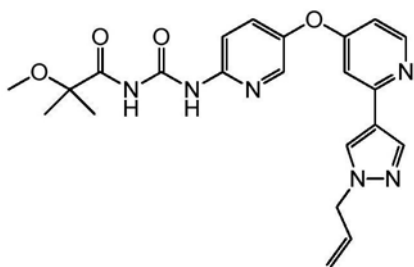
[0891]



[0892] 实施例171:将2,2,2-三甲基乙酰胺 (0.052g, 0.517mmol) 于DCE (3mL) 中的溶液用草酰氯 (0.027mL, 0.314mmol) 处理, 在室温搅拌1h, 然后在75℃加热2h且冷却至RT。向该混合物加入实施例A30 (0.12g, 0.314mmol)、TEA (0.044mL, 0.314mmol) 于DCM (3mL) 中的溶液且将所得的混合物在室温搅拌1h。将混合物用水 (30mL) 和DCM (20mL) 稀释。将水层分离并用DCM萃取 (20mL)。将合并的有机物用盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4) 且浓缩以提供呈无色泡沫的新戊酸 (4-(4-((2-甲基-6-(3-新戊酰脲基)吡啶-3-基)氧基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲酯 (0.16g, 100%), 其不经进一步纯化即可使用。MS (ESI) m/z : 510.3 ($M+H^+$)。

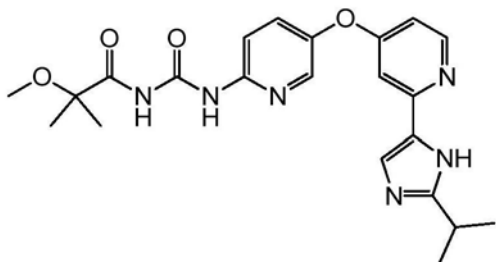
[0893] 将新戊酸 (4-(4-((2-甲基-6-(3-新戊酰脲基)吡啶-3-基)氧基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲酯 (0.16g, 0.314mmol) 和TEA (0.175mL, 1.256mmol) 于MeOH (5mL) 中的溶液在40℃搅拌~40h。蒸发溶剂至干且将残余物通过硅胶色谱 (MeOH/DCM) 纯化, 且从MeCN/ H_2O 冻干以提供呈白色固体的N-((5-((2-(1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)-6-甲基吡啶-2-基)氨基甲酰基)新戊酰胺 (62mg, 50%)。 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$): δ 11.18 (s, 1H), 10.40 (br s, 1H), 8.49 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 8.23 (br s, 1H), 7.93 (br s, 1H), 7.70 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.35 (br s, 1H), 6.90 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.21 (s, 9H); MS (ESI) m/z : 396.2 ($M+H^+$)。

[0894]



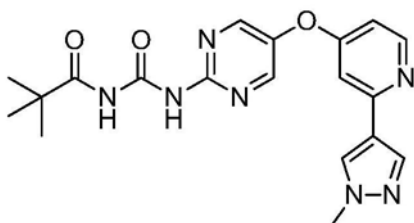
[0895] 实施例172:向实施例C5 (0.12g, 0.33mmol)、1-烯丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑 (0.085g, 0.36mmol) 和 K_2CO_3 (0.14g, 0.99mmol) 于二噁烷 (4mL) 和 H_2O (1mL) 中的混合物喷射Ar, 用 $Pd(PPh_3)_4$ (0.040g, 0.034mmol) 处理, 再次喷射Ar并在90℃加热过夜。将混合物冷却至RT, 用饱和 $NaHCO_3$ 处理, 用EtOAc萃取 (3x) 并将合并的有机物经 Na_2SO_4 干燥, 浓缩至干且经由反相硅胶色谱 (MeCN/ H_2O (0.1% TFA)) 纯化以获得N-((5-((2-(1-烯丙基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)-2-甲氧基-2-甲基丙酰胺 (22mg, 14.6%)。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 10.83 (s, 1H), 10.21 (br s, 1H), 8.41 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.28 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.03 (br s, 1H), 7.76 (dd, $J=9.0, 2.9$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 6.02 (m, 1H), 5.21 (m, 1H), 5.13 (m, 1H), 4.77 (d, $J=5.8$ Hz, 2H), 3.21 (s, 3H), 1.36 (s, 6H); MS (ESI) m/z : 437.2 ($M+H^+$)。

[0896]



[0897] 实施例173:将实施例A29 (358mg, 1.212mmol)、N-甲基吡咯烷 (206mg, 2.424mmol) 和实施例B16 (859mg, 1.524mmol) 于二噁烷 (5mL) 中的混合物加热至80℃, 持续24h, 用EtOAc稀释 (40mL) 且相继用饱和 $NaHCO_3$ 溶液 (40mL) 和盐水 (40mL) 洗涤。将有机相分离, 干燥 (Na_2SO_4), 在减压下蒸发且通过反相硅胶色谱 (MeCN/ H_2O (0.1% TFA)) 纯化。将纯化的水性级分合并, 且用饱和 $NaHCO_3$ (5mL) 处理。将所得的混合物进行声处理10min。灰白色沉淀通过过滤收集且于真空在80℃干燥过夜以提供N-((5-((2-(2-异丙基-1H-咪唑-5-基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)-2-甲氧基-2-甲基丙酰胺 (203mg, 38%)。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11.96 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 10.23 (vbr s, 1H), 8.35 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 8.08-7.96 (m, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.24 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 6.76 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.94 (m, 1H), 1.35 (s, 6H), 1.21 (m, 6H); MS (ESI) m/z : 439.2 ($M+H^+$)。

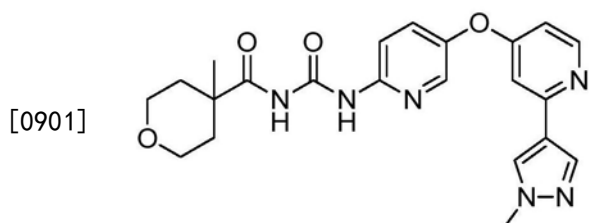
[0898]



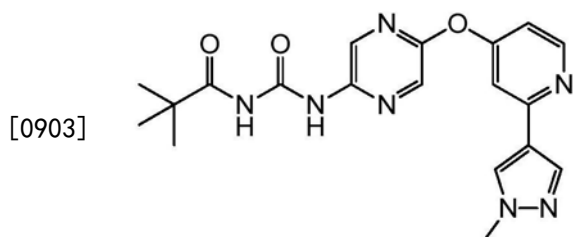
[0899] 实施例174:将2,2,2-三甲基乙酰胺 (76mg, 0.755mmol) 于DCE (2mL) 中的混合物用

草酰氯 (96mg, 0.755mmol) 逐滴处理并将所得的混合物在室温搅拌5min, 并在80℃加热45min。将混合物冷却至RT并滴加至DIEA (293mg, 2.264mmol) 和实施例A31 (135mg, 0.503mmol) 于二噁烷 (3mL) 中的溶液。将混合物在室温搅拌18h, 用EtOAc (40mL) 稀释, 并相继用饱和NaHCO₃ (40mL) 和盐水 (40mL) 洗涤。将有机相分离, 干燥 (Na₂SO₄) 且在减压下蒸发。将残余泡沫通过反相硅胶色谱 (MeCN/H₂O (0.1% TFA)) 纯化。将纯化的水性级分合并, 部分浓缩且用饱和NaHCO₃ (5mL) 处理。将所得的乳状悬浮液用EtOAc萃取 (3x 25mL)。将合并的萃取物用盐水洗涤 (25mL), 经Na₂SO₄干燥, 且在减压下蒸发以得到白色固体。将固体用MTBE (10mL) 研磨, 通过过滤收集, 用MTBE (2x 2mL) 洗涤且在80℃在真空下干燥以提供N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 吡啶-4-基) 氧基) 嘧啶-2-基) 氨基甲酰基) 新戊酰胺 (115mg, 57%)。

[0900] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.24 (s, 1H), 10.96 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.39 (d, J = 5.7Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.28 (d, J = 2.5Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 5.7, 2.5Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 1.21 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 396.2 (M+H⁺)。



[0902] 实施例175: 将实施例B24 (161mg, 1.122mmol) 于DCE (2mL) 中的溶液用草酰氯 (142mg, 1.122mmol) 逐滴处理并将所得的混合物在室温搅拌5min且在80℃搅拌45min。将混合物冷却至RT, 滴加至DIEA (435mg, 3.37mmol) 和实施例A2 (200mg, 0.748mmol) 于二噁烷 (4mL) 中的溶液并在室温搅拌18h。加入EtOAc (30mL) 和饱和NaHCO₃ (20mL)。将有机相分离, 用盐水洗涤 (20mL), 经Na₂SO₄干燥且在减压下蒸发。将残余泡沫通过反相硅胶色谱 (MeCN/H₂O (0.1% TFA)) 相继纯化。将经纯化的水性级分合并, 浓缩且用饱和NaHCO₃ (5mL) 处理。将所得的乳状悬浮液用EtOAc萃取 (2x 30mL)。将合并的萃取物用盐水洗涤 (30mL), 经Na₂SO₄干燥, 且在减压下蒸发以得到油状泡沫。将泡沫溶解于MeCN (3mL) 中, 用水稀释 (5mL), 冷冻且冻干以提供呈白色固体的4-甲基-N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 吡啶-4-基) 氧基) 嘧啶-2-基) 氨基甲酰基) 四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺 (154mg, 46%)。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.21 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 8.38 (d, J = 5.7Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.9Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.09 (d, J = 9.0Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.74 (dd, J = 9.0, 2.9Hz, 1H), 7.22 (d, J = 2.4Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 5.7, 2.4Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.68-3.62 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.27 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 437.2 (M+H⁺)。



[0904] 实施例176: 将2,2,2-三甲基乙酰胺0.068g, 0.67mmol) 于DCE (3mL) 中的混合物用

草酰氯 (0.117mL, 1.342mmol) 处理, 在70℃搅拌16h, 并浓缩至干。加入实施例A32 (0.09g, 0.335mmol) 和TEA (0.140mL, 1.006mmol) 于DCM (3mL) 中的溶液并将混合物在室温搅拌1h。蒸发溶剂至干。将残余物相继通过反相硅胶色谱 (MeCN/H₂O (0.1% TFA)) 纯化, 然后再次通过硅胶色谱 (MeOH/DCM) 纯化, 且从MeCN/水冻干以提供呈白色固体的N-((5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 吡啶-4-基) 氧基) 吡嗪-2-基) 氨基甲酰基) 新戊酰胺 (38mg, 29%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.27 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 8.90 (d, J=1.4Hz, 1H), 8.45 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.42 (d, J=1.4Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.44 (d, J=2.3Hz, 1H), 6.96 (d, J=5.6Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 1.21 (s, 9H)。

[0905] 下列测定证明某些式I化合物抑制c-FMS激酶、c-KIT激酶或PDGFRβ激酶在酶测定中的激酶活性并且也抑制c-FMS激酶在M-NFS-60和THP-1细胞系中的活性。某些式I化合物的体内评价也证明c-FMS在药效动力学模型中的抑制。可在腹膜植入物模型、U-251或GL-261神经胶质瘤模型或MDA-MB-231乳腺癌异种移植物模型中进一步证明活性。

[0906] uFMS激酶 (Seq. ID No.1) 测定

[0907] 未磷酸化c-FMS激酶 (uFMS, Seq. ID no.1) 的活性在通过与丙酮酸激酶/乳酸脱氢酶系统偶联从用ATP和poly E4Y作为底物的FMS激酶反应产生ADP后被确定 (例如, Schindler等人Science (2000) 289:1938-1942)。在该测定中, NADH的氧化 (因此在A340nm处的减少) 用分光光度法连续监测。反应混合物 (100μL) 含有在含0.2% 辛基-糖苷和1% DMSO的90mM Tris缓冲液 (pH 7.5) 中的FMS (购自Millipore) (10nM)、polyE4Y (1mg/mL)、MgCl₂ (10mM)、丙酮酸激酶 (4单位)、乳酸脱氢酶 (0.7单位)、磷酸烯醇丙酮酸 (1mM)、NADH (0.28mM) 和ATP (500μM)。通过将连续稀释的测试化合物与上述反应混合物混合而开始抑制反应。在Synergy 2读板器上于30℃连续监测在340nm处的吸收, 持续4小时。使用3至4h时帧计算反应速率。通过与对照 (即在试验化合物不存在下) 反应速率比较反应速率获得抑制百分比。由一系列百分比抑制值计算IC₅₀值, 所述百分比抑制值是使用如在GraphPad Prism软件包中执行的软件程序在一定抑制剂浓度范围下确定的。

[0908] 用于筛选的uFMS激酶序列 (Y538-端) (Seq. ID No.1)

YKYKQKPKYQ	VRWKIIESYE	GNSYTFIDPT	QLPYNEKWEF
	PRNNLQFGKT	LGAGAFGKVV	EATAFGLGKE
	DAVLKVAVKM	LKSTAHADK	EALMSELKIM
	NLLGACTHGG	PVLVITEYCC	YGDLLNFLRR
	KAEAMLGPSL	SPGQDPEGGV	DYKNIHLEKK
	YVRRDSGFSS	QGVDTYVEMR	PVSTSSNDSF
	RPLELRDLLH	FSSQVAQGMA	SEQDLDKEDG
	DVAARNVLLT	NGHVAKIGDF	FLASKNCIHR
	NYIVKGNARL	PVKWMAPEI	GLARDIMNDS
	FDCVYTVQSD		
VWSYGILLWE	IFSLGLNPYP	GILVNSKFYK	LVKDGYSMAQ
	PAFAPKNIYS	IMQACWALEP	THRPTFQQIC
	SFLQEQAQED	RRERDYTNLP	SSSRSGSGS
	SSSELEEES		
	SEHLTCCEQG	DIAQPLLQPN	NYQFC

[0909]

[0910] uKit激酶 (Seq.ID No.2) 测定

[0911] 未磷酸化c-KIT激酶 (uKIT, Seq.ID no.2) 的活性在通过与丙酮酸激酶/乳酸脱氢酶系统偶联从用ATP和poly E4Y作为底物的KIT激酶反应产生ADP后被确定 (例如, Schindler等人Science (2000) 289:1938-1942)。在该测定中, NADH的氧化 (因此在A340nm处的减少) 用分光光度法连续监测。反应混合物 (100μL) 含有在含0.2% 辛基-糖苷和1% DMSO的90mM Tris缓冲液 (pH 7.5) 中的未磷酸化KIT (12nM)、polyE4Y (1mg/mL)、MgCl₂ (10mM)、丙酮酸激酶 (4单位)、乳酸脱氢酶 (0.7单位)、磷酸烯醇丙酮酸 (1mM) 和NADH (0.28mM) 以及ATP (2000μM)。通过将连续稀释的测试化合物与上述反应混合物混合而开始抑制反应。在Synergy 2读板器 (BioTech) 上于30℃连续监测在340nm处的吸收, 持续4小时。使用约3至4h时帧的反应速率计算抑制%, 由抑制%产生IC₅₀值。

[0912] 用于筛选的具有N-端GST融合的uKit (Seq ID No.2)

LGYWKIKGLV	QPTRLLELYL	EEKYEEHLYE	RDEGDKWRNK
	KFELGLEFPN	LPYYIDGDVK	LTQSMIIRY
	IADKHNLGG	CPKERAISM	LEGAVDIRYG VSRIAYSKDF
	ETLKVDLSK	LPEMLKMFED	RLCHKTYLNG
	DHVTHPDFML	YDALDVVLYM	DPMCLDAFPK
	LVCFFKKIEA	IPQIDKYLKS	SKYIWPLQGW QATFGGGDHP
	PKSDLVPRHN	QTSLYKKAGS	AAAVLEENLY
	FQGTYYKYLQK	PMYEVQWKVV	EEINGNNYVY
	IDPTQLPYDH	KWEFPRNRLS	FGKTLGAGAF GKVVEATAYG
	LIKSDAAMTV	AVKMLKPSAH	LTREALMSE
[0913]	LKVLSYLGNH	MNIVNLLGAC	TIGGPTLVIT
	EYCCYGDLLN	FLRRKRDSFI	CSKQEDHAEA ALYKNLLHSK
	ESSCSDSTNE	YMDMKPGVSY	VVPTKADKRR SVRIGSYIER
	DVTPAIMEDD	ELALDLEDDL	SFSYQVAKGM AFLASKNCIH
		RDLAARNILL	THGRITKICD FGLARDIKND
		SNYVVKGNAR	LPVKWMAPEs IFNCVYTFESD VWSYGIFLWE
		LFSLGSSPYP	GMPVDSKFYK MIKEGFRMLS
		PEHAPAEMYD	IMKTCWDADP LKRPTFKQIV QLIEKQISES
		TNHIYSNLAN	CSPNRQKPVV DHSVRINSVG
		STASSSQPLL	VHDDV

[0914] 未磷酸化PDGFRβ (uPDGFRβ) 激酶 (Seq.ID No.3) 测定

[0915] 未磷酸化PDGFRβ激酶 (uPDGFRβ, Seq.ID No.3) 的活性在通过与丙酮酸激酶/乳酸脱氢酶系统偶联从用ATP和poly E4Y作为底物的激酶反应产生ADP后被确定 (例如, Schindler等人Science (2000) 289:1938-1942)。在该测定中, NADH的氧化 (因此在A340nm处的减少) 用分光光度法连续监测。反应混合物 (100μL) 含有在含0.2% 辛基-糖苷和1% DMSO的90mM Tris缓冲液 (pH 7.5) 中的PDGFRβ (DeCode, 15.7nM)、polyE4Y (2.5mg/mL)、MgCl₂ (10mM)、丙酮酸激酶 (4单位)、乳酸脱氢酶 (0.7单位)、磷酸烯醇丙酮酸 (1mM) 和NADH (0.28mM) 以及ATP (500μM)。通过将连续稀释的测试化合物与上述反应混合物混合而开始抑制反应。在Polarstar Optima或Synergy 2读板器上于30℃连续监测在340nm处的吸收, 持

续4小时。使用1.5至2.5h时帧计算反应速率。通过与对照(即在无测试化合物的情况下)反应速率比较反应速率获得抑制百分比。由一系列百分比抑制值计算IC₅₀值,所述百分比抑制值是使用如在GraphPad Prism软件包中执行的软件程序在一定抑制剂浓度范围下确定的。

[0916] 用于筛选的uPDGFR β 激酶序列(残基557-1106)(Seq ID No.3)

```
QKKP RYEIRW  KVIE SVSSDG  HEYI YVDPMQ  LPYDSTWELP
      RDQLVLGRTL GSGAFGQVVE  ATAHGLSHSQ  ATMKVAVKML
      KSTARSSKQ  ALMSELKIMS HLGPHLNVVN  LLGACTKGGP
      IYIITEYCRY  GDLVDYLHRN  KHTFLQHHSD KRRPPSAELY
      SNALPVGLPL  PSHVSLTGE  SDGGYMDMSK DESVDYVPML
DMKGDVKYAD  IESSNYMAPY  DNYVPSAPER  TCRAT LINES
      PVLSYMDLVG FSYQVANGME  FLASKNCVHR  DLAARNVLIC
[0917] EGKLVKICDF  GLARDIMRDS NYISKGSTFL  PLKWMAPESI
      FNSLYTTLSL  VWSFGILLWE  IFTLGGTPYP ELPMNEQFYN
      AIKRGYRMAQ PAHASDEIYE  IMQKCWEEKF  EIRPPFSQLV
      LLLERLLGEG  YKKKYQQVDE EFLRSDHPAI  LRSQARLPGF
      HGLRSPLDTS SVLYTAVQPN  EGDNDYIPL  PDPKPEVADE
      GPLEGSPSLA  SSTLNEVNTS STISCDSPLP PQDEPEPEPQ
      LELQVEPEPE  LEQLPDSGCP  APRAEAEDSF
```

L

[0918] 使用上文所述的酶方案,在测量uFMS激酶、uKIT激酶或uPDGFR β 激酶的激酶活性的测定中显示式I化合物为抑制剂,如下面表1中所示。

[0919] 表1. 式Ia化合物在c-FMS激酶、c-KIT激酶或PDGFR β 激酶的酶测定中的活性。

[0920]

实施例	uFMS	uKIT	uPDGFRb
1	++++	NT	+++
2	++++	++++	+++
3	++++	++++	++++
4	++++	++	++
5	++++	NT	+++
6	++++	+	+
7	+++	+	+
8	+++	NT	+
9	++++	+++	++
10	++++	+	+
11	++++	++++	+++
12	++++	+++	++
13	++++	++++	+++
14	++++	NT	++
15	+++	NT	+
16	++++	+++	+++
17	+++	++	+
18	++++	++	++
19	++++	+++	+++
20	+++	NT	+
21	+++	NT	+
22	++++	+++	++
23	++++	+	+
24	++++	++	+
25	+++	NT	+
26	++++	++	++
27	+	+	+
28	++	+	+
29	+++	+	+
30	++	+	+
31	++++	++++	++++
32	++++	++++	+++
33	++++	++	+++
34	++++	++	++
35	++++	++	+++
36	++++	++	++

[0921]

37	++++	+++	+++
38	++++	+++	++++
39	++++	+	+
40	++++	++	++
41	++++	+	+
42	++++	++	++
43	++++	+++	++
44	++++	+	+
45	++++	+++	+++
46	++++	+++	++
47	++++	++++	+++
48	++++	++++	NT
49	+++	+	+
50	++	+	NT
51	++++	++	+
52	++++	++	+
53	+++	++	+
54	++++	++	+
55	++++	+	+
56	++++	+	+
57	++++	+	+
58	++++	+	+
59	+++	++	NT
60	++++	+	+
61	++++	+	+
62	++++	++++	++++
63	++++	++	++
64	++++	++++	+++
65	++++	++++	++
66	++++	++	+
67	++++	++++	+++
68	++++	++	++
69	++++	++	++
70	++++	+	++
71	++++	+	+
72	++++	+	++
73	++++	+	++
74	++++	++++	+++
75	++++	++	++
76	++++	+	+
77	++++	++	+
78	++++	++	+
79	+++	+	+
80	++++	++	NT

[0922]

81	+++	+	+
82	++	+	+
83	++++	+	+
84	++++	++	++
85	+++	+	+
86	++++	+	+
87	++++	++	++
88	++++	+++	++
89	+++	+	+
90	+++	+	+
91	++++	+++	++
92	++++	++	++
93	+++	+	+
94	++++	+	+
95	+++	+	+
96	+++	+	+
97	+++	++	+
98	++	+	+
99	++++	+	++
100	++++	+++	+
101	++++	++	++++
102	++++	++	++
103	+++	+	++
104	++++	+	+
105	++++	++	++
106	++++	++	+
107	+++	+	+
108	+++	+	+
109	++++	++	++
110	+++	+	+
111	++++	++	NT
112	++++	++	NT
113	++++	+	+
114	++++	+++	NT
115	+++	+	NT
116	++++	+++	+++
117	++++	+++	++
118	++++	+++	++
119	++++	++	+
120	++++	+	+
121	++++	++	NT
122	+++	+	NT
123	++++	++	++
124	++++	+	+

[0923]

125	++++	+	+
126	++++	++	+++
127	++++	++	++
128	++	+	NT
129	+++	+	NT
130	+++	+	+
131	++++	+	+
132	++++	+	++
133	++++	+++	NT
134	+++	+	+
135	+++	+	+
136	++	+	+
137	+++	+	+
138	++	+	+
139	++	+	+
140	++++	+++	++
141	+++	+	+
142	+++	++	NT
143	+++	++	NT
144	++++	++	NT
145	+++	+	+
146	++++	+	++
147	++++	+	+
148	++++	+++	+
149	++++	++	++
150	++++	+++	++
151	++++	+	+
152	++++	+	+
153	++++	+++	+++
154	++++	+	++
155	++++	++	+
156	+++	++	+
157	+++	++	++
158	+++	+	++
159	+++	+	+
160	++++	+	+
161	++++	+	+
162	++++	+++	++
163	+++	++	+
164	++++	+	+
165	++++	++	+++
166	++++	++	++
167	+++	+	+
168	++++	++	++

[0924]

169	++++	+	+
170	++++	++	+
171	++++	+	+
172	++++	++	+
173	+++	+	+
174	+++	++	+
175	++++	++	++
176	+++	+	+

[0925] NT: 未测试;+: $IC_{50} > 1\mu M$; ++: $0.1\mu M < IC_{50} \leq 1\mu M$; +++: $0.01\mu M < IC_{50} \leq 0.1\mu M$; ++++: $IC_{50} \leq 0.01\mu M$

[0926] M-NFS-60细胞培养物

[0927] M-NFS-60细胞(目录号CRL-1838)获自美国典型培养物保藏中心(American Type Culture Collection)(ATCC, Manassas, VA)。简言之,将细胞在37℃、5%CO₂和95%湿度下生长于补充有10%优级胎牛血清(Invitrogen, Carlsbad, CA)、0.05mM 2-巯基乙醇和20ng/mL小鼠重组巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)的RPMI 1640培养基中的悬浮液中。使细胞扩增直至达到饱和,此时对它们继代培养或收集用于测定用途。

[0928] M-NFS-60细胞增殖测定

[0929] 将测试化合物的连续稀释液分散于384孔黑色透明底板(Corning, Corning, NY)中。将每孔2500个细胞加入于50μL完全生长培养基中。将板在37℃、5%CO₂和95%湿度下孵育67h。在孵育期结束时,将10μL于PBS中的440μM刃天青溶液(Sigma, St. Louis, MO)加入至各孔并在37℃、5%CO₂和95%湿度下再孵育5h。在Synergy2读数器(Biotek, Winooski, VT)上使用540nm的激发波长和600nm的发射波长对板读数。由一系列百分比抑制值计算IC₅₀值,所述百分比抑制值是使用如在GraphPad Prism软件包中执行的软件程序在一定抑制剂浓度范围下确定的。

[0930] THP-1细胞培养

[0931] THP-1细胞(目录号TIB-202)取自ATCC。简而言之,将细胞在37℃、5%CO₂、95%湿度下生长于补充有10%优级胎牛血清、1%丙酮酸钠、1%青霉素-链霉素-谷氨酰胺(PSG)和55μM 2-巯基乙醇(Invitrogen, Carlsbad, CA)的RPMI 1640中。使细胞扩增直至达到70-95%汇合,此时对它们继代培养或收集用于测定用途。

[0932] 磷酸-FMS ELISA测定

[0933] 将测试化合物的连续稀释液以1:100稀释于96孔黑色透明底板(Corning, Corning, NY)中的测定培养基(补充有10%优级胎牛血清的RPMI 1640)中。在单独的96孔黑色透明底板中,将每孔150,000个THP-1细胞加入于100μL测定培养基中。然后将50微升稀释化合物加入至细胞。将板在37℃、5%CO₂、95%湿度下孵育4h。在孵育期结束时,将细胞用50μL于测定培养基中的100nM重组人M-CSF(目录号216-MC, R&D Systems, Minneapolis, MN)溶液刺激并且将板在37℃、5%CO₂、95%湿度下孵育5分钟。制备裂解物并将其用于进行由制造商描述的磷酸-FMS ELISA(目录号DYC3268, R&D Systems, Minneapolis, MN)。使用GraphPad Prism计算取自由ELISA测定产生的数据的IC₅₀值。

[0934] 破骨细胞抗酒石酸盐酸性磷酸酶测定

[0935] 将测试化合物的连续稀释液分散于384孔黑色透明底板(Nalge Nunc

International, Rochester, NY) 中。通过添加补充有10% 优级胎牛血清 (Invitrogen, Carlsbad, CA) 的DMEM培养基来稀释化合物。将经稀释的化合物转移至384孔黑色透明底板。将每孔2500个破骨细胞前体 (Lonza, Walkersville, MD) 加入于含有核因子 κ - β 配体受体活化剂 (RANKL) 和M-CSF (R&D Systems, Minneapolis, MN) 的生长培养基中。将板在37℃、5% CO₂和95%湿度下孵育7-14天以使破骨细胞前体分化。在孵育期结束时,将来自各孔的10 μ L 上清液转移至透明384-孔板中。使用酸性磷酸酶测定试剂盒 (Sigma, St. Louis, MO) 确定上清液样品中的抗酒石酸盐酸性磷酸酶活性。使用读板器测量在550nm处的吸光度。使用 Prism软件 (Graphpad, San Diego, CA) 分析数据以计算IC₅₀值。

[0936] 在一个或多个上文所述的细胞测定中证明式I化合物为功能性抑制剂,如表2中所示。

[0937] 表2. 式I化合物对比M-NFS-60、THP-1和破骨细胞的抑制作用

[0938]

实施例	M-NFS-60 细胞增殖	破骨细胞测定	THP-1细胞中的 pFMS抑制
1	++++	++++	++++
2	++++	++++	++++
3	++++	++++	++++
4	++++	++++	+++
5	++++	++++	NT
6	+++	++++	++++
7	++	+++	+++
8	+++	+++	+++
9	++++	++++	++++
10	+++	++++	++++
11	++++	++++	+++
12	++++	++++	+++
13	++++	++++	++++
14	++++	+++	NT
15	+++	+++	+++
16	++++	++++	++++
17	+++	+++	+++
18	++++	++++	++++
19	++++	++++	++++
20	+	NT	NT
21	++	NT	NT
22	+++	++++	NT
23	+++	++++	++++
24	+++	++++	++++
25	++	NT	NT
26	++++	++++	+++
27	+	NT	NT
28	+	NT	NT
29	++	NT	NT
30	+	NT	NT
31	++++	++++	+++
32	+++	++++	++++
33	+++	++++	+++
34	+++	++++	+++
35	+++	+++	+++
36	+++	+++	+++
37	+++	++	NT
38	+++	+++	+++
39	+++	+++	+++

[0939]

40	+++	++++	++++
41	+++	++++	++++
42	+++	++++	++++
43	+++	+++	+++
44	+++	++++	++++
45	+++	++++	++++
46	+++	NT	NT
47	+++	+++	+++
48	+++	+++	++++
49	+	++	++
50	+	NT	NT
51	+++	++++	++++
52	++++	++++	++++
53	+++	++++	++++
54	++++	++++	++++
55	++++	++++	+++
56	++++	+++	++++
57	+++	++++	++++
58	+++	++++	+++
59	+++	NT	NT
60	+++	+++	++++
61	+++	++++	++++
62	++++	++++	NT
63	++++	++++	NT
64	++++	+++	NT
65	++++	++++	NT
66	+++	++++	++++
67	++++	++++	NT
68	+++	++++	NT
69	++++	+++	+++
70	+++	++++	+++
71	+++	++++	+++
72	+++	++++	++++
73	+++	++++	++++
74	++++	+++	NT
75	++++	++++	++++
76	+++	+++	++++
77	++++	++++	++++
78	++++	++++	++++
79	+++	++++	++++
80	++++	+++	++++
81	+++	+++	+++
82	+	++	NT
83	+++	+++	++

[0940]

84	++++	++++	++++
85	++	+++	NT
86	++++	+++	++++
87	++++	++++	NT
88	++++	++++	NT
89	+++	+++	NT
90	+	+++	NT
91	++++	++++	++++
92	++++	++++	++++
93	+++	++++	++++
94	+++	+++	NT
95	++	+++	NT
96	+	++	NT
97	+++	+++	+++
98	+	++	NT
99	+++	+++	++++
100	+++	++++	NT
101	++++	+++	NT
102	++++	+++	NT
103	+++	+++	++++
104	++++	++++	++++
105	+++	++++	NT
106	++++	++++	NT
107	++	+++	+++
108	+	+++	NT
109	++++	+++	NT
110	++	+++	NT
111	++++	++++	NT
112	++	+++	NT
113	+++	++++	+++
114	+++	++++	NT
115	++	+++	NT
116	+++	+++	NT
117	+++	+++	NT
118	+++	+++	NT
119	+++	+++	+++
120	+++	+++	+++
121	+++	++++	NT
122	++	+++	NT
123	+++	++++	+++
124	+++	+++	+++
125	++	++++	+++
126	+++	++++	+++
127	+++	++++	+++

[0941]

128	+	++	NT
129	++	+++	NT
130	+++	+++	++++
131	+++	+++	++++
132	+++	++++	++++
133	++++	+++	NT
134	++	+++	NT
135	+++	++++	+++
136	++	++	NT
137	++	+++	NT
138	++	+++	NT
139	++	+++	NT
140	++++	+++	++++
141	++	+++	NT
142	++	+++	NT
143	++	+++	NT
144	++++	++++	NT
145	++++	++++	++++
146	++++	+++	+++
147	+++	+++	NT
148	++++	+++	NT
149	+++	+++	NT
150	++++	+++	NT
151	++++	++++	++++
152	++++	+++	+++
153	++++	++++	NT
154	+++	+++	+++
155	+++	+++	NT
156	++	+++	NT
157	++	+++	NT
158	+++	+++	+++
159	+++	+++	++++
160	++++	+++	++++
161	+++	+++	+++
162	++++	+++	NT
163	+++	+++	NT
164	++++	+++	++++
165	+++	+++	+++
166	+++	+++	NT
167	++	++	+++
168	+++	+++	NT
169	+++	+++	++++
170	++++	++++	+++
171	+++	+++	+++

[0942]

172	+++	++++	++++
173	+++	+++	++++
174	+++	+++	+++
175	+++	+++	+++
176	+	+++	+++

[0943] NT:未测试;+: $IC_{50} > 1\mu M$; ++: $0.1\mu M < IC_{50} \leq 1\mu M$; +++: $0.01\mu M < IC_{50} \leq 0.1\mu M$; ++++: $IC_{50} \leq 0.01\mu M$

[0944] 对c-FMS小鼠脾药效动力学模型中的cFOS mRNA产生的分析

[0945] 为了检查式I化合物对FMS活性的体内调节,收集来自雌性DBA/1小鼠的脾样品并且分析M-CSF刺激的cFOS mRNA产生。简言之,6-7周龄雌性Taconic DBA/1B0 J Bom Tac小鼠用媒介物或化合物的单一口服剂量(通过管饲法)治疗。在给药后的每个时间点2、4、6、8、12、18和24小时从四只小鼠收集血浆和脾样品。在安乐死前15分钟,对所有小鼠IV注射 $1\mu g$ ($100\mu L$ 固定体积)的M-CSF。重组小鼠巨噬细胞集落刺激因子M-CSF (36.4kDa同二聚体, $\geq 98\%$ 纯度)取自Gibco。按照美国国立卫生研究院(NIH)的所有法律、规定和指南实施于该实验中进行的所有程序。使用来自Life Technologies的定量逆转录酶PCR试剂盒确定脾提取物中的cFOS mRNA水平。通过质谱仪分析确定FMS抑制剂的血浆水平。FMS抑制程度与观察到的在经治疗的动物的脾样品中的cFOS mRNA水平相比于媒介物减少的量相关。

[0946] 在该模型中,实施例6、10、55、99、120、123、130、152和160在30mg/kg剂量后8h提供 $\geq 50\%$ 的cFOS mRNA水平的抑制。

[0947] 癌症骨转移的PC-3腹膜植入物模型

[0948] 为了评价式I化合物的体内抗癌活性,采用骨侵袭性模型的PC-3M-luc腹膜注射模型。简言之,PC-3M-luc细胞取自Xenogen Corporation (Caliper Life Sciences)并且于5%CO₂气氛中在37℃下使用以L-谷氨酰胺改性的MEM培养基(Cell Gro® #10-045-CV)扩增,所述培养基补充有10%胎牛血清、1%青霉素-链霉素-谷氨酰胺、1%非必需氨基酸和1%MEM维生素。6至7周龄雄性裸小鼠(Cr1:NU-Foxn1nu)取自Charles River Laboratories。第0天,使用具有固定28号(gauge)针头的胰岛素注射器对测试小鼠胫骨前植入 1×10^6 个细胞/小鼠(0.1mL)。在胫骨和腓骨之间的踝关节处插入针头直至针头的斜面到达约膝盖与踝关节之间的约一半距离。治疗在第0天开始。在研究期间通过口服管饲法每天两次对动物给药。按照美国国立卫生研究院(NIH)的所有法律、规定和指南实施于该实验中进行的所有程序。当原发性肿瘤大小达到约800mg时,使用在下列设置下使用的GE RS150小动物micro-CT扫描仪对携带肿瘤的固定后肢样品实施离体micro-CT:

[0949] X射线管电压=70kVp

[0950] X射线管电流=25mA

[0951] 暴露时间=20ms

[0952] 帧数=500

[0953] 帧间的角增量=0.4°

[0954] 每帧的平均数=2

[0955] 采集方法=Parker

[0956] 然后以高分辨率(100微米;各向同性)重构图像。使用等值面体积绘制

(rendering) 描绘后肢的病变。使用恒定阈值产生不同解剖位点和样品之间的等值面的一致性表示。基于如下定义的病变大小的定性评估用0、1、2、3或4的值对右后肢的病变评分：

[0957] 0: 正常骨

[0958] 1: 微小病变。等值面的一些粗化。明显骨吸收的小面积。

[0959] 2: 轻微。数量更多的病变。等值面的严重粗化。明显的全厚度病变。

[0960] 3: 中度。更大且数量更多的全厚度病变。

[0961] 4: 显著。很多, 大的, 全厚度病变。剩余结构的严重变形。明显骨损失。

[0962] 小鼠中的U251脑室内植入物

[0963] 为了评价与分级分离的局部头辐射组合的式I化合物的体内抗癌活性, 采用雌性远系杂交nu/nu小鼠的原位U251-luc (Luc) 人神经胶质瘤模型。简言之, U251细胞取自ATCC并且改变为荧光素酶表达。将它们生长于补充有10%FBS和1%PSG的RPMI 1640培养基中。使生长环境保持在5%CO₂气氛和37℃的孵育箱中。该研究中使用8-9周龄雌性Harlan裸小鼠 (Hsd:AthymicNude-Fox1nu)。对测试动物颅内植入U251-luc (LucmCherry) 细胞。简言之, 对动物皮下注射5mg/kg卡洛芬并且使用于空气中的2%异氟烷麻醉。然后将动物固定于立体定位架(ASIinstruments, Inc.) 中并且在冠状缝右侧2mm、前方1mm钻孔。将细胞悬浮液(贮存于湿冰中) 充分混合并抽吸到50μl注射器。将注射器针头置于颅孔上方正中间且降低3mm插入脑中并缩回1mm以形成用于沉积细胞悬浮液的“贮库”。然后将10μl细胞悬浮液(1x10⁶个细胞/小鼠) 缓慢注射到脑组织中。通过使用IVIS 50光学成像系统进行的体内生物发光成像(Xenogen, Alameda, CA) 追踪肿瘤进展。在周期间隔时获取生物发光图像用于肿瘤负荷估算。按照美国国立卫生研究院(NIH) 的所有法律、规定和指南实施于该实验中进行的程序。当实验中所有组的平均脑生物发光信号为~1.3x10⁹个光子/秒时(通常在植入后9天) 开始治疗。所有小鼠每天从RadSource RS-2000辐射器接受2Gy的辐射, 连续五天。此外, 小鼠接受通过口服管饲法给药的测试化合物或任选地通过尾静脉注射与贝伐单抗共施用。通常在植入后第8、10、14、17、21、22、24、28和35天获取生物发光图像用于肿瘤负荷估算。对于每次测量, 对每只小鼠皮下注射150mg/kg D-荧光素(Promega) 并且在注射后10分钟进行成像。使用Living Image (Xenogen, Alameda, CA) 软件分析图像。以固定面积ROI计算脑中的BLI信号, 从而估算肿瘤负荷。将每个组的平均BLI信号与媒介物对照比较以确定治疗益处。在第一辐射治疗后28天, 经由过暴露于二氧化碳对小鼠施以安乐死, 以用于血液和脑收集。经由终端心脏穿刺收集全血并且将其置于EDTA Microtainer®管中。将脑切离并且置于10%中性福尔马林缓冲液中。

[0964] GL261颅内植入物模型

[0965] 为了评价式I化合物的体内抗癌活性, 采用GL261-luc2鼠神经胶质瘤的颅内植入物。简言之, GL261-luc2细胞取自Caliper Life Sciences, Inc并且在补充有10%FBS和1%PSG的杜尔贝科氏改良伊格尔培养基(DMEM) 中扩增。使生长环境保持在5%CO₂气氛和37℃的孵育箱中。扩增后, 使用无血清培养基将细胞重悬浮以产生1x10⁸个细胞/mL的浓度。第0天, 对来自Jackson Labs的6至7周龄雌性C57BL/6J-Tyrc-2J/J颅内植入GL261-luc2细胞。为了无菌手术植入, 对动物皮下注射5mg/kg卡洛芬, 使用于空气中的2%异氟烷麻醉。然后将动物固定于立体定位架(ASIinstruments, Inc.) 中并且在冠状缝右侧2mm、前方1mm钻孔。将细胞悬浮液(贮存于湿冰中) 充分混合并抽吸到50μl注射器。将注射器针头置于颅孔上方

正中间且降低3mm插入脑中并缩回1mm以形成用于沉积细胞悬浮液的“贮库”。然后将10 μ L细胞悬浮液(1×10^6 个细胞/小鼠)缓慢注射到脑组织中。通过使用IVIS 50光学成像系统进行的体内生物发光成像(Xenogen, Alameda, CA)追踪肿瘤进展。在周期间隔时获取生物发光图像用于肿瘤负荷估算。在全身注射D-荧光素后来自肿瘤的发射光的量预期与肿瘤尺寸相关。对每只小鼠腹膜内(IP)注射150mg/kg D-荧光素(Promega)并且在注射后10分钟于俯卧位成像。使用CCD芯片的中型和小型分仓(binching),并且调整暴露时间(10秒至1分钟)以从肿瘤获得至少数百计数以及避免CCD芯片饱和。使用Living Image(Xenogen, Alameda, CA)软件分析图像。手动圈出每个独特信号并用组号和小鼠编号进行标记。当实验中所有组的平均脑生物发光信号为 280×10^6 个光子/秒时通过口服管饲法测试化合物开始治疗。按照美国国立卫生研究院(NIH)的所有法律、规定和指南实施于该实验中进行的所有程序。在研究结束时经由过暴露于二氧化碳对所有小鼠施以安乐死,以用于血液和脑收集。经由终端心脏穿刺收集全血并且将其置于EDTA Microtainer[®]管中。将脑切离并且置于10%中性福尔马林缓冲液中。

[0966] MDA-MB-231异种移植研究

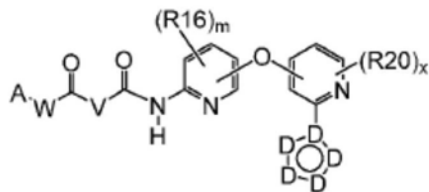
[0967] 为了评价式I化合物的体内抗癌活性,采用MDA-MB-231-luc-D3H2LN人乳腺癌异种移植。简言之,MDA-MB-231-luc-D3H2LN细胞取自Xenogen并且于具有EBSS的最低必需培养基(MEM)中扩增,所述培养基以1%L-谷氨酰胺改性且补充有10%FBS、1%PSG、1%非必需氨基酸和1%丙酮酸钠。使生长环境保持在5%CO₂气氛和37℃的孵育箱中。收集细胞并使用50%无血清培养基和50% Matrigel[®]重悬浮以产生 5×10^6 个细胞/mL的储备浓度。

[0968] 对6至7周龄雌性C.B-17/IcrHsd-PrkdcscidLystbg小鼠皮下注射200 μ L细胞悬浮液,正好在右腋下方。按照美国国立卫生研究院(NIH)的所有法律、规定和指南实施于该实验中进行的所有程序。当平均肿瘤负荷为约150mg时开始治疗。所以通过口服管饲法对所有小鼠给予测试化合物。每周三次记录体重和肿瘤测量结果。根据卡尺测量结果,通过如下假设单位密度的长椭球的体积的公式估算肿瘤负荷(mg):肿瘤负荷(mg) = (L x W²) / 2,其中L和W为各自正交肿瘤长度和宽度测量结果(mm)。评价功效的主要终点为%T/C。%T/C被定义为治疗组的中值肿瘤质量除以对照组的中值肿瘤质量x 100。当动物离开研究时,使用IVIS 50光学成像系统(Xenogen, Alameda, CA)进行离体生物发光成像。对动物IP注射150mg/kg D-荧光素(Promega)并且在注射后10分钟安乐死。移除原发性肿瘤并快速冷冻用于进一步分析,并打开小鼠并以仰卧位成像。使用CCD芯片的大型分仓,并且调整暴露时间(1至2分钟)以从肿瘤获得至少数百计数以及避免CCD芯片饱和。使用Living Image(Xenogen, Alameda, CA)软件分析图像。手动圈出每个独特信号并用组号和小鼠编号进行标记。总BLI信号与肿瘤尺寸相关并且与媒介物对照比较以确定治疗益处。

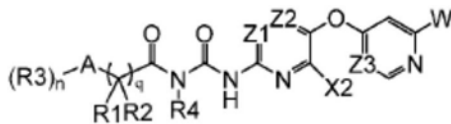
[0969] 具有与某些式I化合物类似的结构化合物先前已作为cMET、c-KIT、KDR、c-FMS和PDGFR α /b激酶的抑制剂在W02010/051373中,尤其在W02010/051373引用的实施例44和56公开。这些化合物作为由式If定义的较宽属类的一部分公开。W02010/051373的这些化合物与本发明的化合物(式I)的不同在于:存在选自由以下组成的组的芳族“A”部分:茛满基、四氢萘基、噻吩基、苯基、萘基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、吡啶基和嘧啶基。本发明化合物具有任选地被烷基、环烷基或非芳族杂环基取代的A部分。

[0970] 已经出乎意料地发现,仅包括非芳族“A”部分的本发明化合物通常展现出比

WO2010/051373的实施例44和56高得多的激酶选择性,尤其是针对c-FMS激酶。除了通过将本发明中的A-部分变为非芳族基使选择性特征出乎意料地增强之外,通过发现在式I的X2位和W位处的其他最佳取代基还使很多本发明化合物针对c-FMS激酶的选择性特征进一步增强。

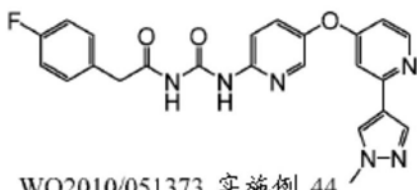


WO2010/051373 式 If

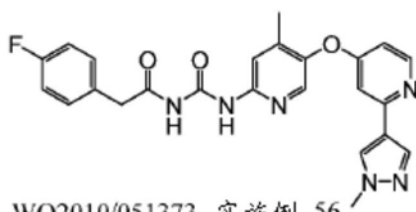


本发明式 I

[0971]

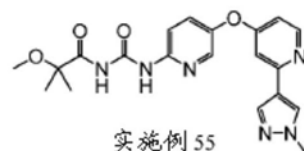
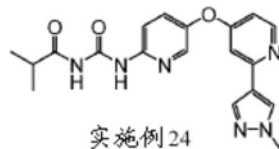
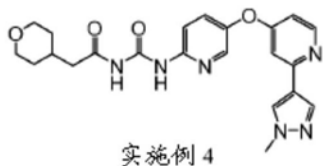


WO2010/051373 实施例 44

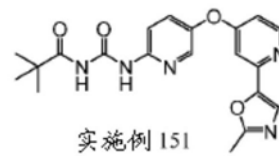
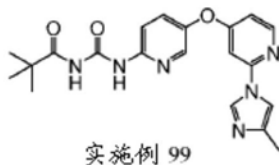
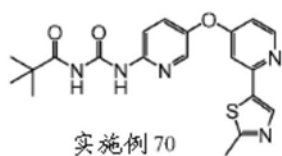
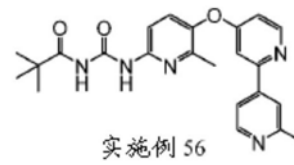
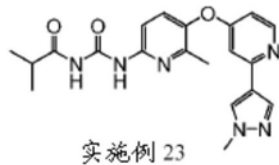
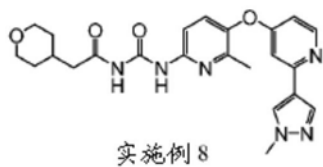


WO2010/051373 实施例 56

[0972] W02010/051373的实施例44和56以及代表性本发明化合物的比较数据连同化学结构在下表3中示出。如表3的条目1和2所证实,来自W02010/051373的两个实施例为有效的c-FMS激酶抑制剂,但是针对uFMS的效力仅为针对未磷酸化KIT (uKIT) 激酶的效力的4.7-6.8倍以及针对uFMS的效力仅为针对未磷酸化PDGFR- β (uPDGFR- β) 激酶的效力的2-8倍。表3的条目3阐述了本发明的实施例4使uFMS相对于uKIT和uPDGFR的选择性提高至约20倍,相比之下,对于条目1为4.7-8倍。条码1与3之间的结构的唯一不同是A部分的性质。表3的条目4和5进一步阐述较短的烷基“A”部分出乎意料地提供甚至更高的FMS选择性,对uFMS的效力是对uKIT效力的50-260倍,而对uFMS的效力是对uPDGFR激酶的效力200倍以上。表3的条目6-7阐述了当分别与条目3和4比较时,将非氢取代基置于式I的X2位可进一步增强对uFMS激酶的选择性。这种发现未通过W02010/051373的教义所预期,在该申请中具有非氢R16部分的式Ia的唯一实施例(实施例56,表3条目2)相较于W02010/051373实施例44(表3条目1)展现出近乎相同的对uKIT的选择性。表3的条目8-11阐述了在式I的A-和X2位处的某些取代基存在下,非吡唑的W-部分也出乎意料地增强对uFMS激酶的选择性。从仅含有吡唑作为操作实施例的W02010/051373没有预期这种额外的新发现。实施例3-11进一步阐述了式I化合物保留对于cMET和KDR激酶的高选择性。合起来看,这些结果支持本发明化合物作为FMS激酶的选择性抑制剂展现出意外性质,尽管它们与W02010/051373的化合物相类似。



[0973]



[0974] 表3.

条目	化合物	IC ₅₀ (nM)				
		uFMS	uKIT	uPDGFR β	cMET	KDR
1	WO2010/051373实施例44	3	14	24	558	2,400
2	WO2010/051373实施例56	4	27	8	1,400	1,600
3	实施例 4	8	165	168	>5,000	>3,300
4	实施例 24	4	215	>3,300	NT	>3,300
5	实施例 55	5	1,300	1,100	>5,000	>3,300
6	实施例 8	12	1,700	1,600	NT	>3,300
7	实施例 23	5	1,100	>3,300	>5,000	>3,300
8	实施例 56	4	3,100	2,800	>5,000	>3,300
9	实施例 70	4	2,600	922	>5,000	>3,300
10	实施例 99	4	4,000	366	>5,000	>10,000
11	实施例 151	5	2,100	2,300	>5,000	>3,300

[0975]

序列表

<110> Flynn, Daniel L.
Caldwell, Timothy Malcolm
Kaufman, Michael D.
Patt, William C.
Samarakoon, Thiwanka
Vogeti, Lakshminarayana
Yates, Karen M.

<120> 展现抗癌和抗增殖活性的 N-酰基-N'-(吡啶-2-基)脲及类似物

<130> DECP-063/01US 313114-2335

<150> US 61/789,971
<151> 2013-03-15

<160> 3

<170> PatentIn 3.5 版

[0001]

<210> 1
<211> 435
<212> PRT
<213> 智人

<400> 1

Tyr Lys Tyr Lys Gln Lys Pro Lys Tyr Gln Val Arg Trp Lys Ile Ile
1 5 10 15

Glu Ser Tyr Glu Gly Asn Ser Tyr Thr Phe Ile Asp Pro Thr Gln Leu
20 25 30

Pro Tyr Asn Glu Lys Trp Glu Phe Pro Arg Asn Asn Leu Gln Phe Gly
35 40 45

Lys Thr Leu Gly Ala Gly Ala Phe Gly Lys Val Val Glu Ala Thr Ala
50 55 60

	Phe	Gly	Leu	Gly	Lys	Glu	Asp	Ala	Val	Leu	Lys	Val	Ala	Val	Lys	Met	
	65					70					75					80	
	Leu	Lys	Ser	Thr	Ala	His	Ala	Asp	Glu	Lys	Glu	Ala	Leu	Met	Ser	Glu	
					85					90					95		
	Leu	Lys	Ile	Met	Ser	His	Leu	Gly	Gln	His	Glu	Asn	Ile	Val	Asn	Leu	
				100					105					110			
	Leu	Gly	Ala	Cys	Thr	His	Gly	Gly	Pro	Val	Leu	Val	Ile	Thr	Glu	Tyr	
		115						120					125				
	Cys	Cys	Tyr	Gly	Asp	Leu	Leu	Asn	Phe	Leu	Arg	Arg	Lys	Ala	Glu	Ala	
		130					135					140					
[0002]	Met	Leu	Gly	Pro	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Gln	Asp	Pro	Glu	Gly	Gly	Val	
	145					150					155					160	
	Asp	Tyr	Lys	Asn	Ile	His	Leu	Glu	Lys	Lys	Tyr	Val	Arg	Arg	Asp	Ser	
				165						170					175		
	Gly	Phe	Ser	Ser	Gln	Gly	Val	Asp	Thr	Tyr	Val	Glu	Met	Arg	Pro	Val	
			180						185					190			
	Ser	Thr	Ser	Ser	Asn	Asp	Ser	Phe	Ser	Glu	Gln	Asp	Leu	Asp	Lys	Glu	
		195						200					205				
	Asp	Gly	Arg	Pro	Leu	Glu	Leu	Arg	Asp	Leu	Leu	His	Phe	Ser	Ser	Gln	
		210					215					220					
	Val	Ala	Gln	Gly	Met	Ala	Phe	Leu	Ala	Ser	Lys	Asn	Cys	Ile	His	Arg	
	225					230					235				240		

Cys Glu Gln Gly Asp Ile Ala Gln Pro Leu Leu Gln Pro Asn Asn Tyr
420 425 430

Gln Phe Cys
435

<210> 2

<211> 676

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 具有 N-端 GST 融合的 uKit

<400> 2

Leu Gly Tyr Trp Lys Ile Lys Gly Leu Val Gln Pro Thr Arg Leu Leu
1 5 10 15

[0004]

Leu Glu Tyr Leu Glu Glu Lys Tyr Glu Glu His Leu Tyr Glu Arg Asp
20 25 30

Glu Gly Asp Lys Trp Arg Asn Lys Lys Phe Glu Leu Gly Leu Glu Phe
35 40 45

Pro Asn Leu Pro Tyr Tyr Ile Asp Gly Asp Val Lys Leu Thr Gln Ser
50 55 60

Met Ala Ile Ile Arg Tyr Ile Ala Asp Lys His Asn Met Leu Gly Gly
65 70 75 80

Cys Pro Lys Glu Arg Ala Glu Ile Ser Met Leu Glu Gly Ala Val Asp
85 90 95

Ile Arg Tyr Gly Val Ser Arg Ile Ala Tyr Ser Lys Asp Phe Glu Thr
100 105 110

	Leu Ser Phe Gly Lys Thr Leu Gly Ala Gly Ala Phe Gly Lys Val Val	
	290	295 300
	Glu Ala Thr Ala Tyr Gly Leu Ile Lys Ser Asp Ala Ala Met Thr Val	
	305	310 315 320
	Ala Val Lys Met Leu Lys Pro Ser Ala His Leu Thr Glu Arg Glu Ala	
	325	330 335
	Leu Met Ser Glu Leu Lys Val Leu Ser Tyr Leu Gly Asn His Met Asn	
	340	345 350
	Ile Val Asn Leu Leu Gly Ala Cys Thr Ile Gly Gly Pro Thr Leu Val	
	355	360 365
[0006]	Ile Thr Glu Tyr Cys Cys Tyr Gly Asp Leu Leu Asn Phe Leu Arg Arg	
	370	375 380
	Lys Arg Asp Ser Phe Ile Cys Ser Lys Gln Glu Asp His Ala Glu Ala	
	385	390 395 400
	Ala Leu Tyr Lys Asn Leu Leu His Ser Lys Glu Ser Ser Cys Ser Asp	
	405	410 415
	Ser Thr Asn Glu Tyr Met Asp Met Lys Pro Gly Val Ser Tyr Val Val	
	420	425 430
	Pro Thr Lys Ala Asp Lys Arg Arg Ser Val Arg Ile Gly Ser Tyr Ile	
	435	440 445
	Glu Arg Asp Val Thr Pro Ala Ile Met Glu Asp Asp Glu Leu Ala Leu	
	450	455 460

	Asp	Leu	Glu	Asp	Leu	Leu	Ser	Phe	Ser	Tyr	Gln	Val	Ala	Lys	Gly	Met
	465					470					475					480
	Ala	Phe	Leu	Ala	Ser	Lys	Asn	Cys	Ile	His	Arg	Asp	Leu	Ala	Ala	Arg
					485					490					495	
	Asn	Ile	Leu	Leu	Thr	His	Gly	Arg	Ile	Thr	Lys	Ile	Cys	Asp	Phe	Gly
			500						505						510	
	Leu	Ala	Arg	Asp	Ile	Lys	Asn	Asp	Ser	Asn	Tyr	Val	Val	Lys	Gly	Asn
		515						520					525			
	Ala	Arg	Leu	Pro	Val	Lys	Trp	Met	Ala	Pro	Glu	Ser	Ile	Phe	Asn	Cys
		530					535					540				
[0007]	Val	Tyr	Thr	Phe	Glu	Ser	Asp	Val	Trp	Ser	Tyr	Gly	Ile	Phe	Leu	Trp
	545					550					555				560	
	Glu	Leu	Phe	Ser	Leu	Gly	Ser	Ser	Pro	Tyr	Pro	Gly	Met	Pro	Val	Asp
					565					570					575	
	Ser	Lys	Phe	Tyr	Lys	Met	Ile	Lys	Glu	Gly	Phe	Arg	Met	Leu	Ser	Pro
					580					585					590	
	Glu	His	Ala	Pro	Ala	Glu	Met	Tyr	Asp	Ile	Met	Lys	Thr	Cys	Trp	Asp
					595				600					605		
	Ala	Asp	Pro	Leu	Lys	Arg	Pro	Thr	Phe	Lys	Gln	Ile	Val	Gln	Leu	Ile
		610					615					620				
	Glu	Lys	Gln	Ile	Ser	Glu	Ser	Thr	Asn	His	Ile	Tyr	Ser	Asn	Leu	Ala
	625					630					635				640	

Asn Cys Ser Pro Asn Arg Gln Lys Pro Val Val Asp His Ser Val Arg
645 650 655

Ile Asn Ser Val Gly Ser Thr Ala Ser Ser Ser Gln Pro Leu Leu Val
660 665 670

His Asp Asp Val
675

<210> 3

<211> 550

<212> PRT

<213> 智人

<400> 3

[0008] Gln Lys Lys Pro Arg Tyr Glu Ile Arg Trp Lys Val Ile Glu Ser Val
1 5 10 15

Ser Ser Asp Gly His Glu Tyr Ile Tyr Val Asp Pro Met Gln Leu Pro
20 25 30

Tyr Asp Ser Thr Trp Glu Leu Pro Arg Asp Gln Leu Val Leu Gly Arg
35 40 45

Thr Leu Gly Ser Gly Ala Phe Gly Gln Val Val Glu Ala Thr Ala His
50 55 60

Gly Leu Ser His Ser Gln Ala Thr Met Lys Val Ala Val Lys Met Leu
65 70 75 80

Lys Ser Thr Ala Arg Ser Ser Glu Lys Gln Ala Leu Met Ser Glu Leu
85 90 95

	Ala Arg Asn Val Leu Ile Cys Glu Gly Lys Leu Val Lys Ile Cys Asp
	275 280 285
	Phe Gly Leu Ala Arg Asp Ile Met Arg Asp Ser Asn Tyr Ile Ser Lys
	290 295 300
	Gly Ser Thr Phe Leu Pro Leu Lys Trp Met Ala Pro Glu Ser Ile Phe
	305 310 315 320
	Asn Ser Leu Tyr Thr Thr Leu Ser Asp Val Trp Ser Phe Gly Ile Leu
	325 330 335
	Leu Trp Glu Ile Phe Thr Leu Gly Gly Thr Pro Tyr Pro Glu Leu Pro
	340 345 350
[0010]	Met Asn Glu Gln Phe Tyr Asn Ala Ile Lys Arg Gly Tyr Arg Met Ala
	355 360 365
	Gln Pro Ala His Ala Ser Asp Glu Ile Tyr Glu Ile Met Gln Lys Cys
	370 375 380
	Trp Glu Glu Lys Phe Glu Ile Arg Pro Pro Phe Ser Gln Leu Val Leu
	385 390 395 400
	Leu Leu Glu Arg Leu Leu Gly Glu Gly Tyr Lys Lys Lys Tyr Gln Gln
	405 410 415
	Val Asp Glu Glu Phe Leu Arg Ser Asp His Pro Ala Ile Leu Arg Ser
	420 425 430
	Gln Ala Arg Leu Pro Gly Phe His Gly Leu Arg Ser Pro Leu Asp Thr
	435 440 445

	Ser	Ser	Val	Leu	Tyr	Thr	Ala	Val	Gln	Pro	Asn	Glu	Gly	Asp	Asn	Asp	
	450						455					460					
	Tyr	Ile	Ile	Pro	Leu	Pro	Asp	Pro	Lys	Pro	Glu	Val	Ala	Asp	Glu	Gly	
	465					470					475				480		
	Pro	Leu	Glu	Gly	Ser	Pro	Ser	Leu	Ala	Ser	Ser	Thr	Leu	Asn	Glu	Val	
					485					490					495		
[0011]	Asn	Thr	Ser	Ser	Thr	Ile	Ser	Cys	Asp	Ser	Pro	Leu	Glu	Pro	Gln	Asp	
				500					505						510		
	Glu	Pro	Glu	Pro	Glu	Pro	Gln	Leu	Glu	Leu	Gln	Val	Glu	Pro	Glu	Pro	
			515					520					525				
	Glu	Leu	Glu	Gln	Leu	Pro	Asp	Ser	Gly	Cys	Pro	Ala	Pro	Arg	Ala	Glu	
		530					535					540					
	Ala	Glu	Asp	Ser	Phe	Leu											
	545					550											