



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101679266 B

(45) 授权公告日 2015. 05. 06

(21) 申请号 200880011679. 7

(22) 申请日 2008. 03. 03

(30) 优先权数据

60/892, 444 2007. 03. 01 US

61/023, 777 2008. 01. 25 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2009. 10. 12

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2008/055724 2008. 03. 03

(87) PCT国际申请的公布数据

W02008/106692 EN 2008. 09. 04

(73) 专利权人 诺华股份有限公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 M·伯格 M·林德瓦尔 W·韩

J·兰 G·尼希古奇 C·谢弗

C·贝拉马辛那 K·胡 G·阿塔略

C·麦克布赖德

W·小安东尼-麦克雷

T·扎沃罗廷斯卡亚 A·沃特尔

P·加西亚

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 黄革生 隋晓平

(51) Int. Cl.

C07D 213/78(2006. 01)

C07D 401/12(2006. 01)

C07D 239/28(2006. 01)

A61K 31/44(2006. 01)

A61P 35/00(2006. 01)

(56) 对比文件

CN 1662236 A, 2005. 08. 31, 说明书第 1-2 页, 表 2.

CN 1747933 A, 2006. 03. 15, 权 1-64.

WO 01/55115 A, 2001. 08. 02,

审查员 宋增锋

权利要求书45页 说明书248页

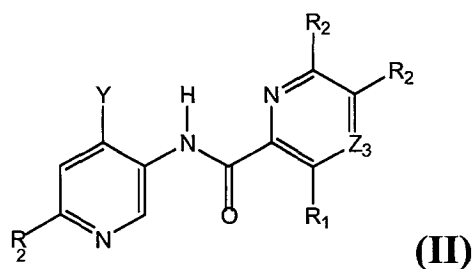
(54) 发明名称

PIM 激酶抑制剂及其应用方法

(57) 摘要

本发明提供新化合物、组合物以及抑制与人类或动物个体中肿瘤生成有关的激酶活性的方法。在某些实施方案中,所述化合物和组合物能够有效地抑制至少一种丝氨酸 / 苏氨酸激酶或受体酪氨酸激酶的活性。新化合物和组合物可以单独使用,也可以与至少一种治疗丝氨酸 / 苏氨酸激酶或受体酪氨酸激酶介导的疾病如癌症的其他药物组合使用。

1. 具有下列式 II 结构的化合物或其立体异构体、互变异构体或可药用盐：



其中：

Y 为取代的或未取代的环烷基、杂环烷基或杂芳基；

Z₃为 CR₂；

R₁选自下列基团：氢和 -NHR₃；

每一个 R₂独立选自下列基团：氢、卤素、羟基和取代的或未取代的烷基、烷氧基、氨基或芳基；

R₃选自下列基团：氢和 -CO-R₄；并且

R₄为烷基，

其中：

“环烷基”是指具有 3-8 个环原子的单-或多元环、杂环或碳环烷基取代基，

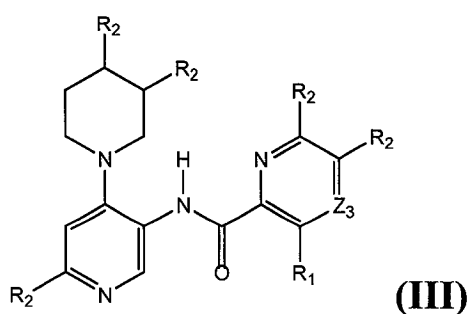
“杂环烷基”指具有 3-8 个环原子的单-或多元环、杂环或碳环烷基取代基，在其环结构中具有 1-5 个杂原子，

“芳基”是指具有 3-14 个骨架碳原子或杂原子的任选取代的单环和多环芳族基团，

“杂芳基”是指具有 3-14 个骨架碳原子或杂原子的任选取代的单环和多环芳族基团，在芳族环中具有 1-4 个杂原子作为环原子而其余的环原子为碳原子的芳基，

“取代的”是指一或多个氢原子被单价或二价基团所代替，取代基选自羟基、硝基、氨基、亚氨基、氰基、卤素、硫代、磺酰基、硫代酰氨基、脒基、亚氨基、氧代、氨基羰基、methoxamidino、亚氨基、胍基、磺酰氨基、羧基、甲酰基、C₁-C₆烷基、卤代 C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷基氨基、卤代 C₁-C₆烷基氨基、C₁-C₆烷氧基、卤代 C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷氧基烷基、烷基羰基、氨基羰基、芳基羰基、芳烷基羰基、杂芳基羰基、杂芳烷基羰基、烷硫基、氨基烷基、氰基烷基、芳基。

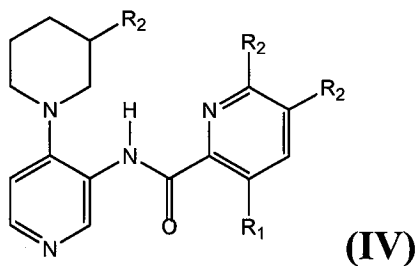
2. 具有下列式 III 结构的权利要求 1 的化合物或其立体异构体、互变异构体或可药用盐：



其中：

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 Z_3 与权利要求 1 中定义相同。

3. 具有下列式 IV 结构的权利要求 2 的化合物或其立体异构体、互变异构体或可药用盐：



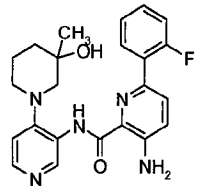
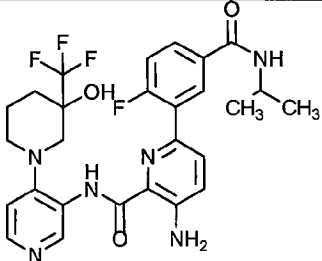
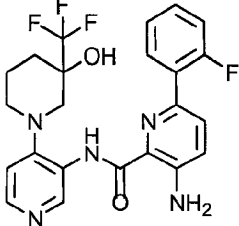
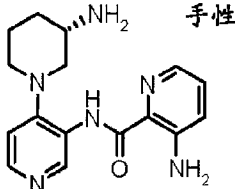
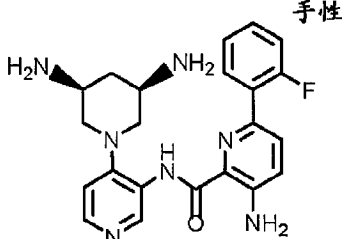
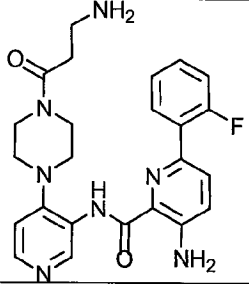
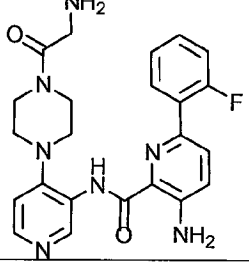
其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 Z_3 与权利要求 1 中定义相同。

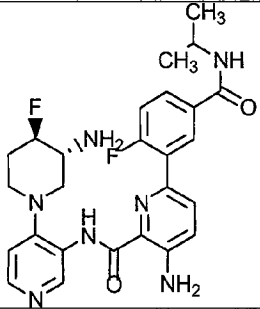
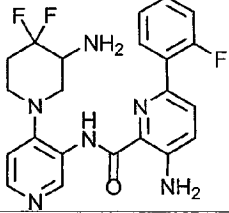
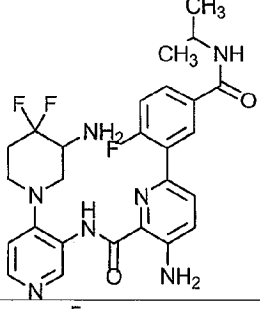
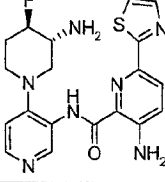
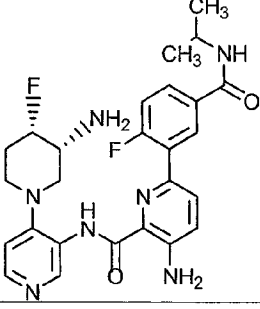
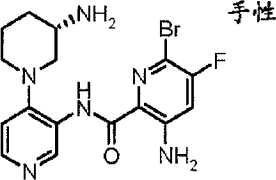
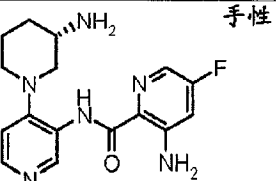
4. 权利要求 1 的化合物, 其中 Y 为取代或未取代的哌啶基或哌嗪基。

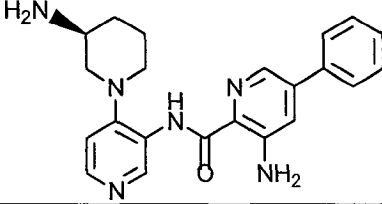
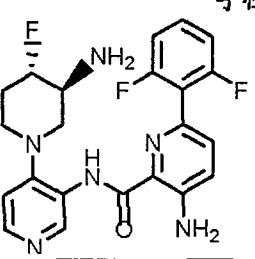
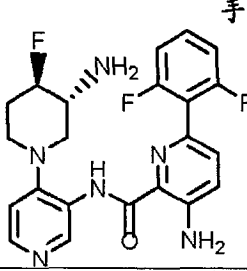
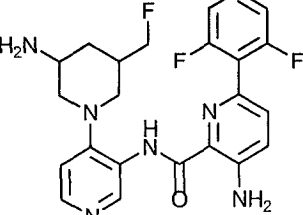
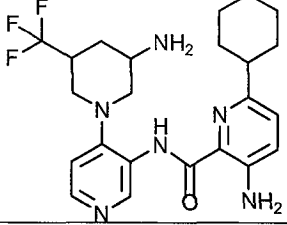
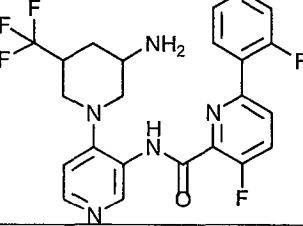
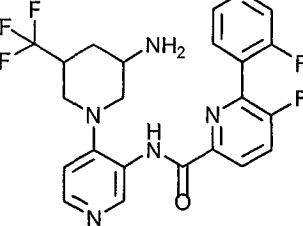
5. 权利要求 1-4 中任一项的化合物, 其中 R_1 为 H。

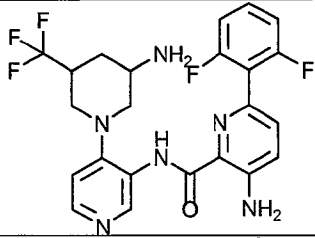
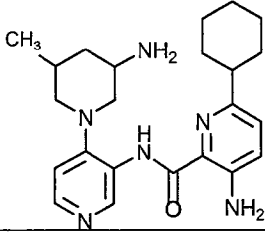
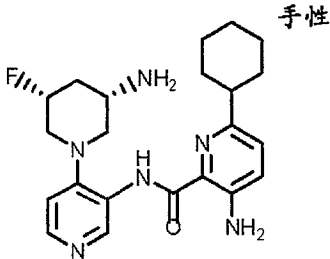
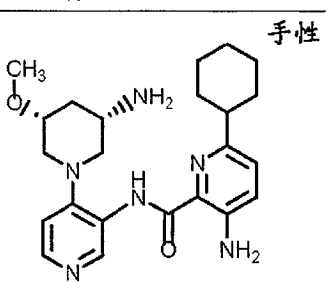
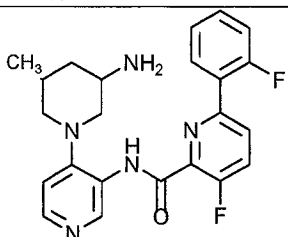
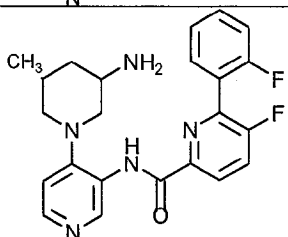
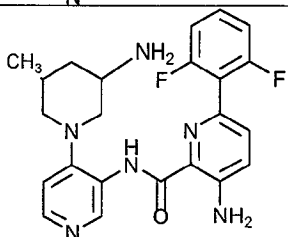
6. 权利要求 1-4 中任一项的化合物, 其中每个 R_2 独立选自氢、卤素、羟基、氨基以及取代或未取代的烷基、氨基烷基和苯基。

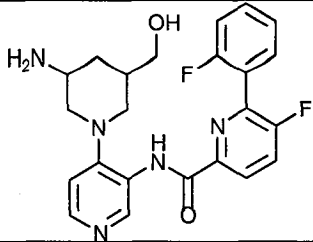
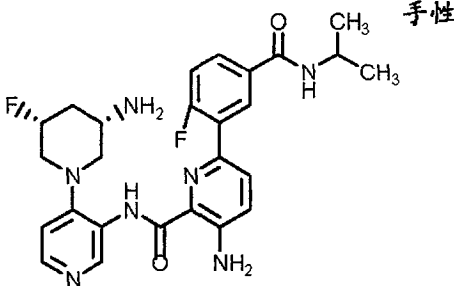
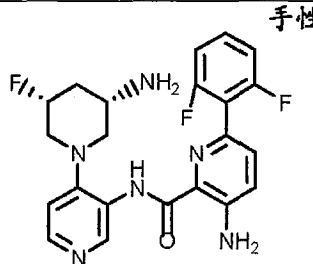
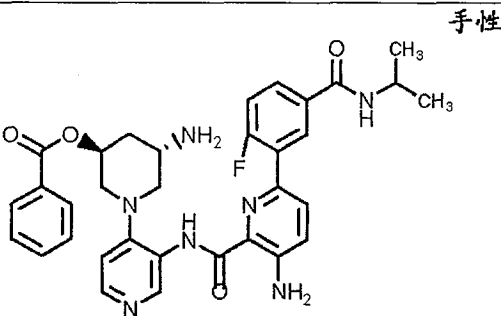
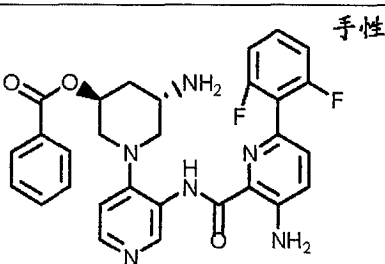
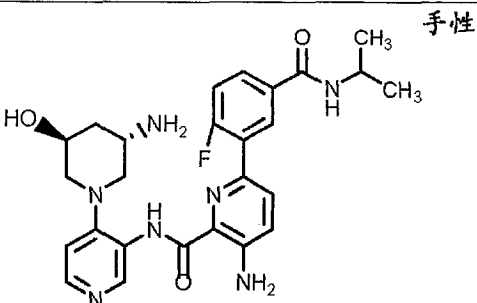
7. 权利要求 1 的化合物, 其中所述化合物选自：

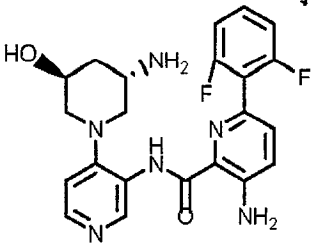
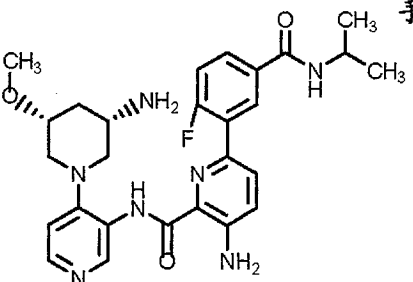
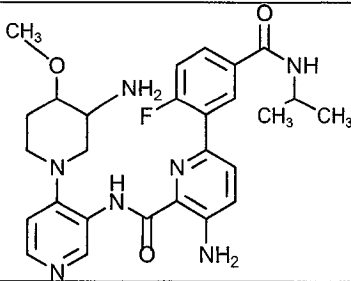
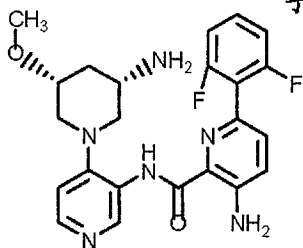
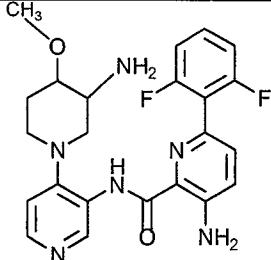
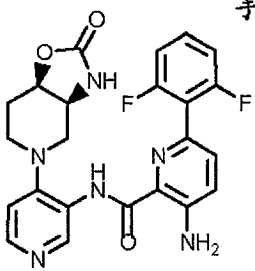
162	
163	
164	
175	 手性
248	 手性
251	
252	

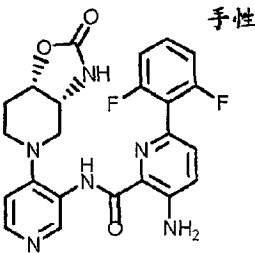
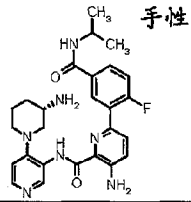
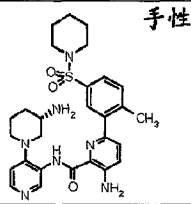
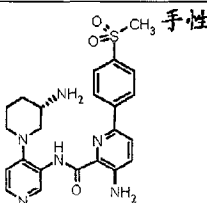
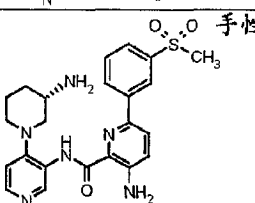
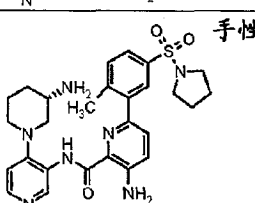
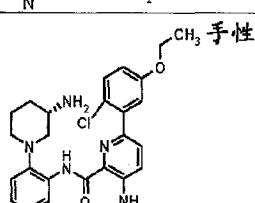
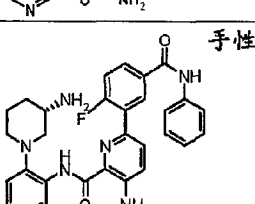
253	
254	
255	
257	
258	
259	
260	

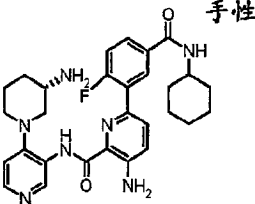
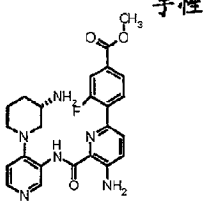
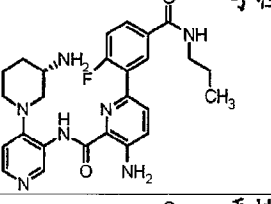
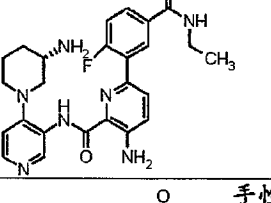
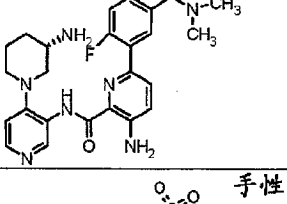
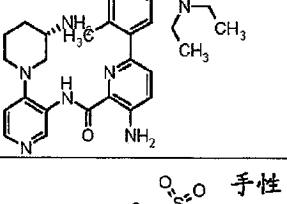
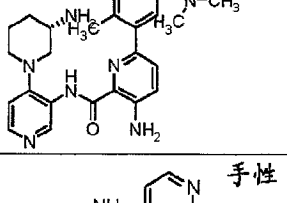
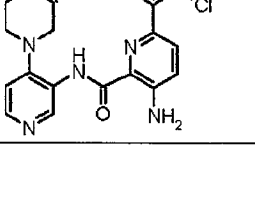
264	
276	
277	
278	
279	
280	
281	

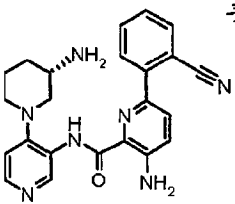
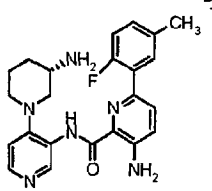
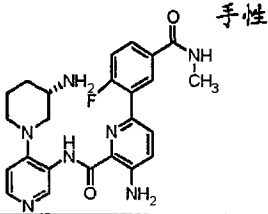
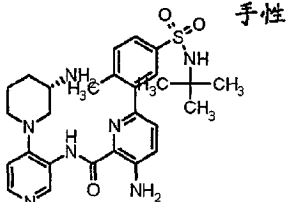
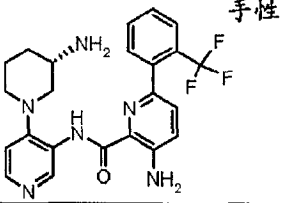
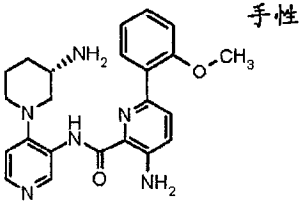
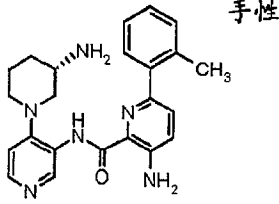
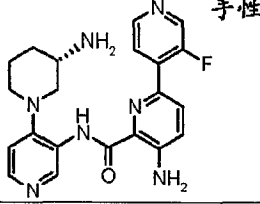
282	
283	
284	
285	
286	
287	
288	

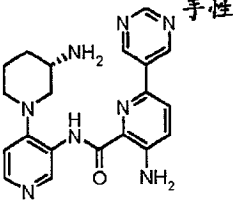
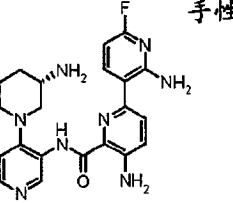
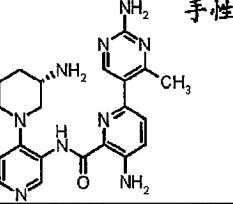
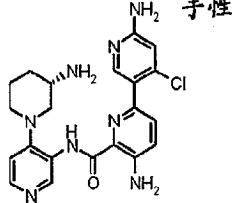
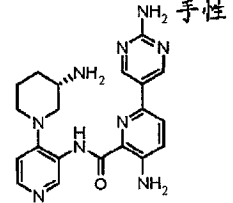
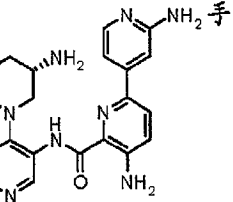
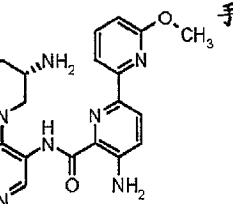
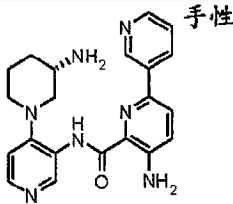
289	
292	
293	
294	
295	
296	

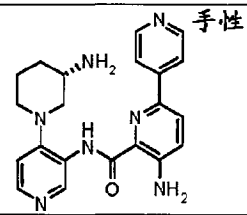
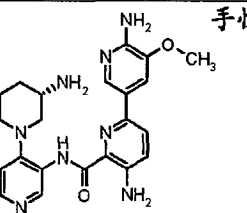
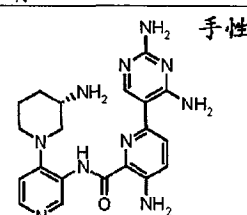
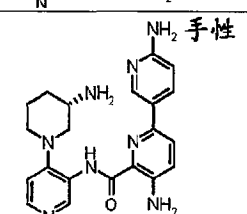
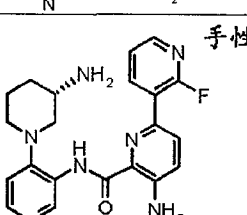
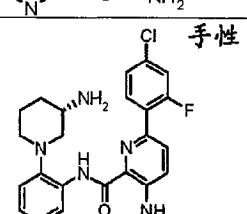
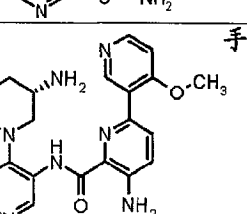
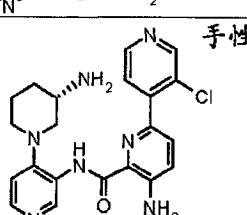
297	手性 
298	手性 
299	
300	手性 
301	
302	手性 

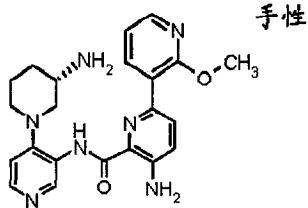
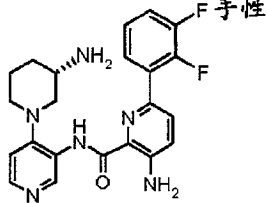
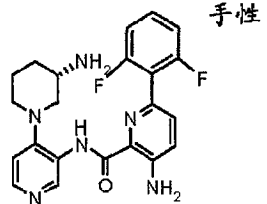
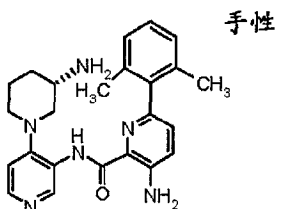
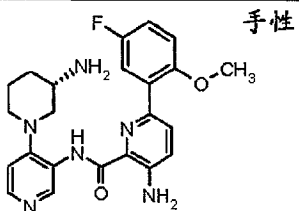
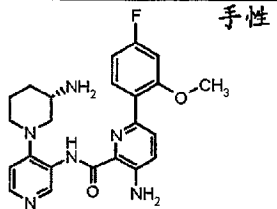
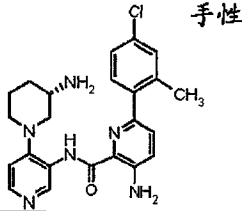
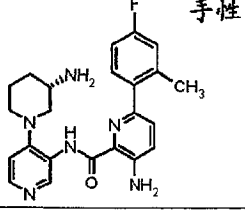
303	 手性
317	 手性
318	 手性
319	 手性
320	 手性
321	 手性
322	 手性
323	 手性

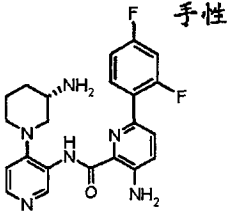
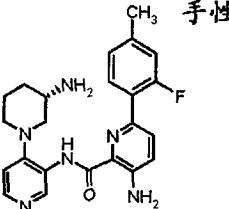
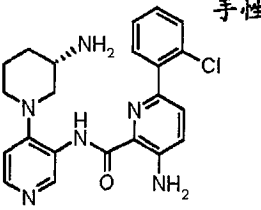
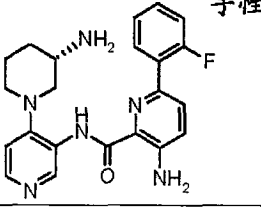
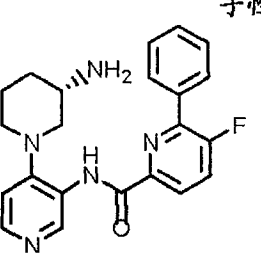
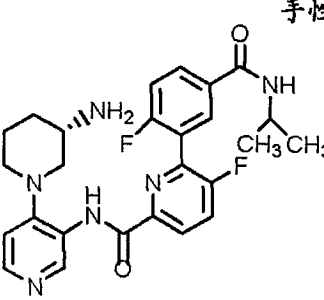
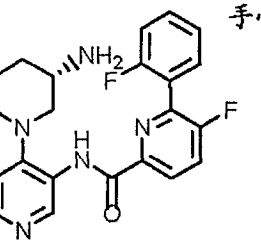
324	 手性
325	 手性
326	 手性
327	 手性
328	 手性
329	 手性
330	 手性
331	 手性

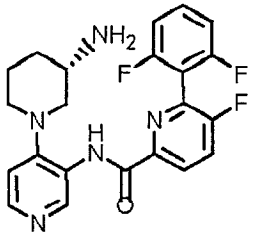
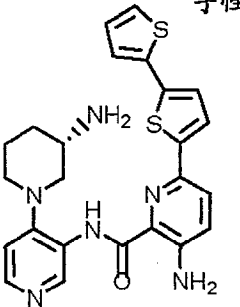
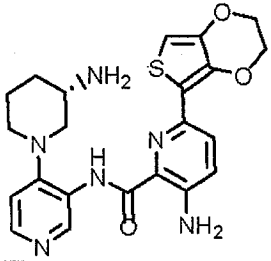
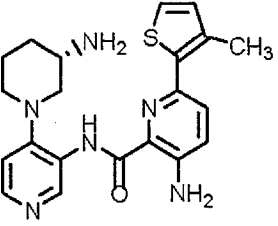
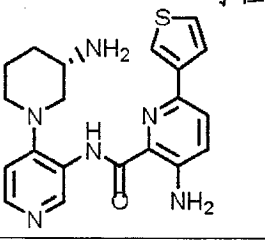
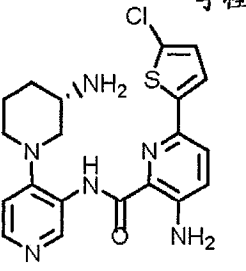
332	 手性
333	 手性
334	 手性
335	 手性
336	 手性
337	 手性
338	 手性
339	 手性

407	 <chem>Nc1cc(NC(=O)c2cc(N)ccn2)cnc1C3CCN(CC3)CN</chem>
408	 <chem>Nc1cc(NC(=O)c2cc(N)c(F)cn2)cnc1C3CCN(CC3)CN</chem>
409	 <chem>Cc1cc(NC(=O)c2cc(N)ccn2)cnc1C3CCN(CC3)CN</chem>
410	 <chem>Nc1cc(NC(=O)c2cc(N)c(Cl)cn2)cnc1C3CCN(CC3)CN</chem>
411	 <chem>Nc1cc(NC(=O)c2cc(N)ccn2)cnc1C3CCN(CC3)CN</chem>
412	 <chem>Nc1cc(NC(=O)c2cc(N)ccn2)cnc1C3CCN(CC3)CN</chem>
413	 <chem>COc1cc(NC(=O)c2cc(N)ccn2)cnc1C3CCN(CC3)CN</chem>
414	 <chem>Cc1cc(NC(=O)c2cc(N)ccn2)cnc1C3CCN(CC3)CN</chem>

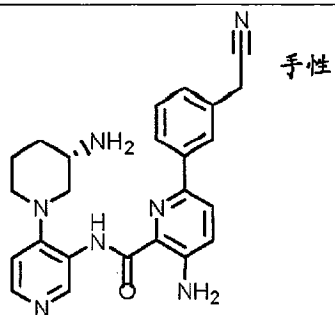
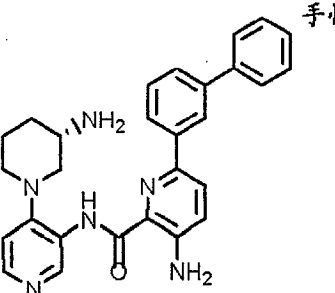
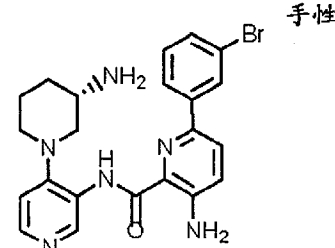
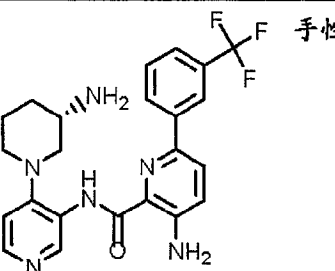
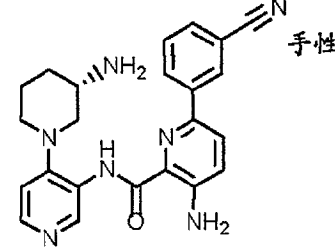
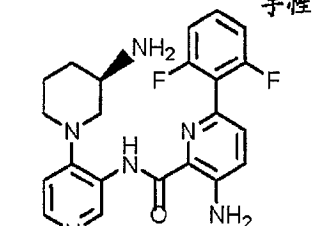
415	 <chem>Nc1ccc(cc1NC(=O)c2ccc(cc2N)C3=CC=CC=C3N)N4CCN(CC4)C5=CC=CC=C5</chem>
416	 <chem>COC1=CC=C(C=C1N)C2=CC=CC=C2NC(=O)c3ccc(cc3N)C4=CC=CC=C4N5CCN(CC5)C6=CC=CC=C6</chem>
417	 <chem>Nc1ccc(cc1NC(=O)c2ccc(cc2N)C3=CC=CC=C3N)N4CCN(CC4)C5=CC=CC=C5</chem>
418	 <chem>Nc1ccc(cc1NC(=O)c2ccc(cc2N)C3=CC=CC=C3N)N4CCN(CC4)C5=CC=CC=C5</chem>
419	 <chem>Nc1ccc(cc1NC(=O)c2ccc(cc2N)C3=CC=CC=C3N)N4CCN(CC4)C5=CC=CC=C5</chem>
420	 <chem>Nc1ccc(cc1NC(=O)c2ccc(cc2N)C3=CC=CC=C3N)N4CCN(CC4)C5=CC=CC=C5</chem>
421	 <chem>COC1=CC=C(C=C1N)C2=CC=CC=C2NC(=O)c3ccc(cc3N)C4=CC=CC=C4N5CCN(CC5)C6=CC=CC=C6</chem>
422	 <chem>Nc1ccc(cc1NC(=O)c2ccc(cc2N)C3=CC=CC=C3N)N4CCN(CC4)C5=CC=CC=C5</chem>

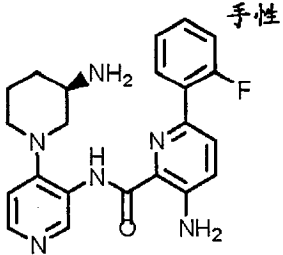
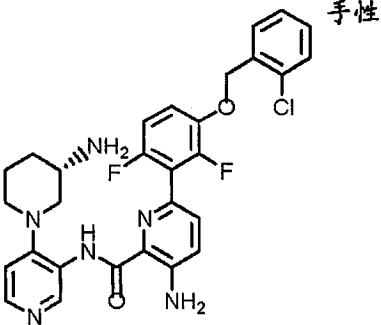
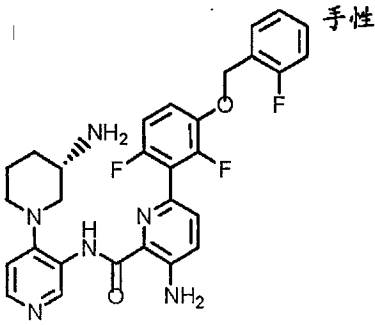
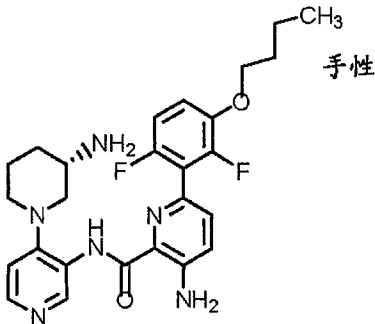
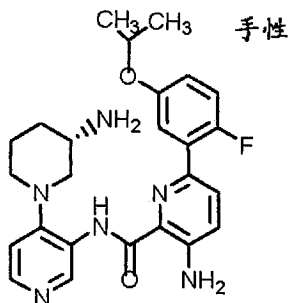
423	
424	
425	
426	
427	
428	
429	
430	

431	手性 
432	手性 
433	手性 
434	手性 
442	手性 
443	手性 
444	手性 

445	手性 
446	手性 
447	手性 
448	手性 
449	手性 
450	手性 

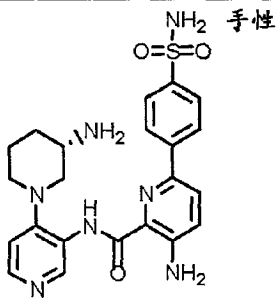
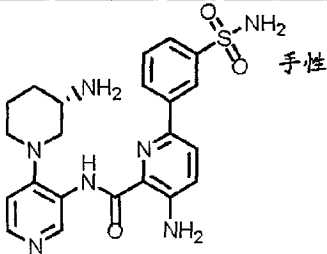
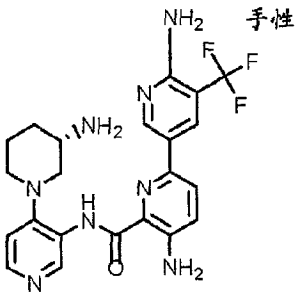
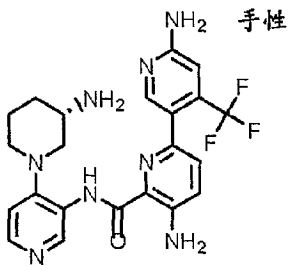
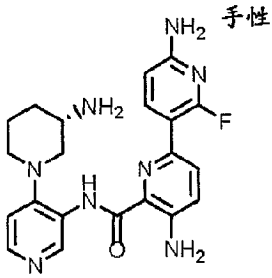
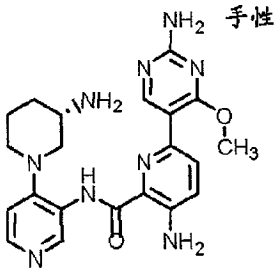
451	 <chem>Cc1cc(C(=O)Nc2cc(CCN3CCCCC3)cnc2)cn1</chem> 手性
452	 <chem>COc1ccc(C(=O)Nc2cc(CCN3CCCCC3)cnc2)cn1</chem> 手性
453	 <chem>CC(C)C(=O)Nc1ccc(C(=O)Nc2cc(CCN3CCCCC3)cnc2)cn1</chem> 手性
454	 <chem>Fc1cc(C(=O)Nc2cc(CCN3CCCCC3)cnc2)cn1F</chem> 手性
455	 <chem>Fc1cccc(C(=O)Nc2cc(CCN3CCCCC3)cnc2)n1</chem> 手性
456	 <chem>CC(C)c1ccc(C(=O)Nc2cc(CCN3CCCCC3)cnc2)cn1</chem> 手性

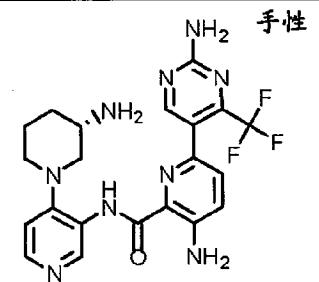
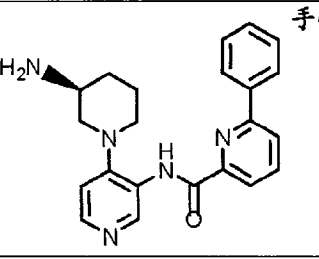
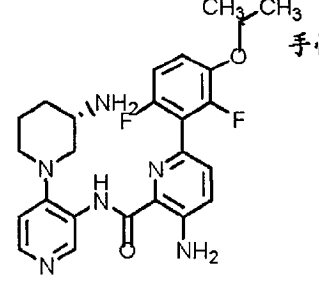
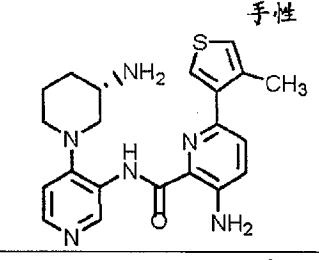
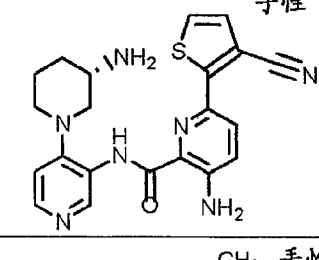
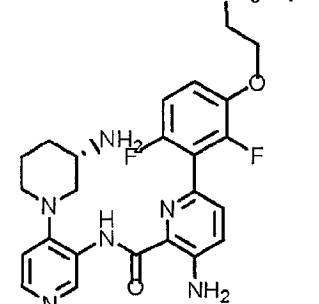
457	 手性
458	 手性
459	 手性
460	 手性
461	 手性
462	 手性

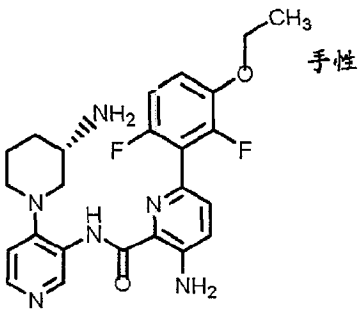
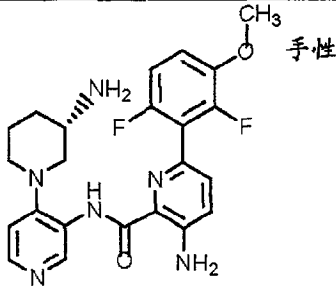
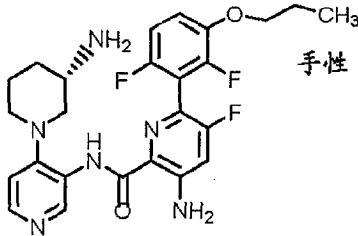
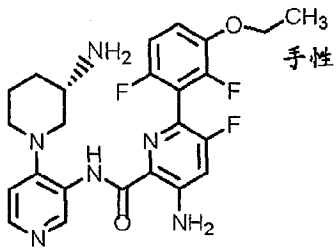
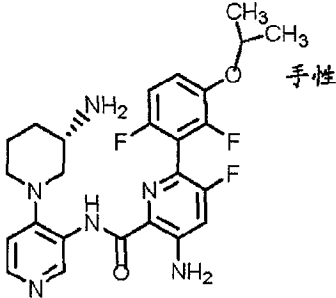
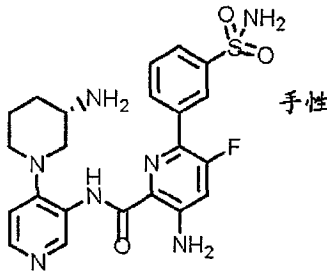
463	 手性
464	 手性
465	 手性
466	 手性
467	 手性

468	手性
469	手性
470	手性
471	手性
472	手性
473	手性

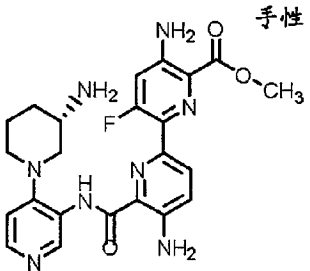
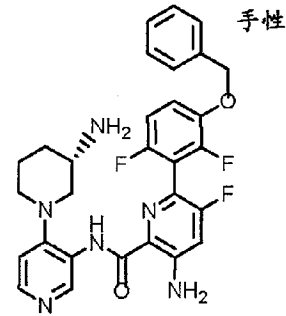
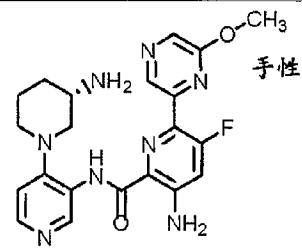
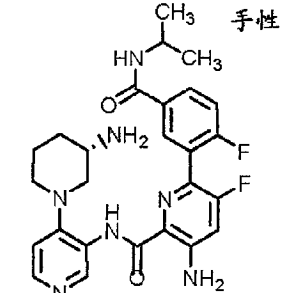
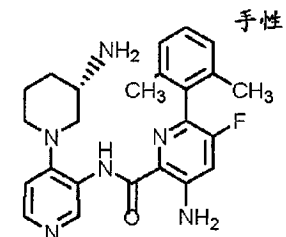
474	手性
475	手性
476	手性
477	手性
478	手性
479	手性

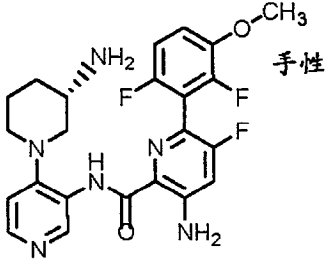
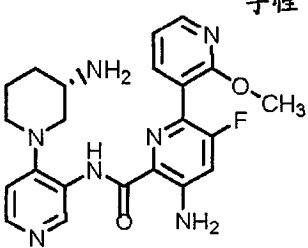
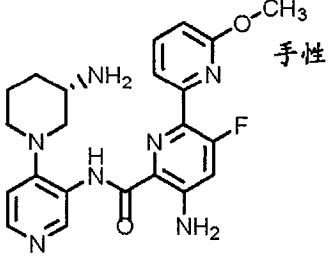
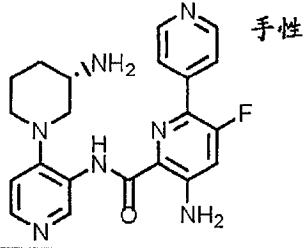
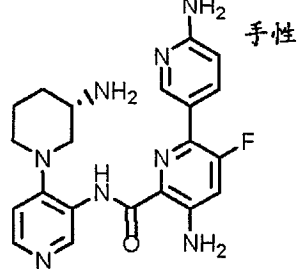
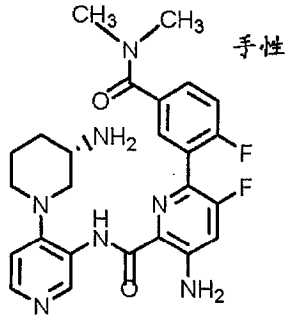
480	
481	
482	
483	
484	
485	

486	 Chemical structure 486: A pyridine ring substituted with a piperidine ring and an amide group. The amide group is connected to a pyridine ring which is further substituted with a trifluoromethyl group and an amino group. The structure is labeled "手性" (chiral).
487	 Chemical structure 487: A pyridine ring substituted with a piperidine ring and an amide group. The amide group is connected to a pyridine ring which is further substituted with a phenyl group. The structure is labeled "手性" (chiral).
488	 Chemical structure 488: A pyridine ring substituted with a piperidine ring and an amide group. The amide group is connected to a pyridine ring which is further substituted with a fluorine atom and a chiral ester group. The structure is labeled "手性" (chiral).
489	 Chemical structure 489: A pyridine ring substituted with a piperidine ring and an amide group. The amide group is connected to a pyridine ring which is further substituted with a methylthio group and an amino group. The structure is labeled "手性" (chiral).
490	 Chemical structure 490: A pyridine ring substituted with a piperidine ring and an amide group. The amide group is connected to a pyridine ring which is further substituted with a cyano group and an amino group. The structure is labeled "手性" (chiral).
491	 Chemical structure 491: A pyridine ring substituted with a piperidine ring and an amide group. The amide group is connected to a pyridine ring which is further substituted with a fluorine atom and a chiral ester group. The structure is labeled "手性" (chiral).

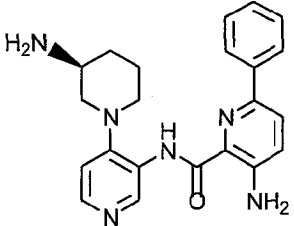
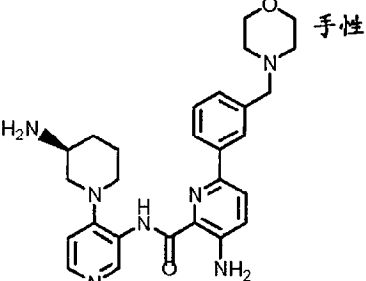
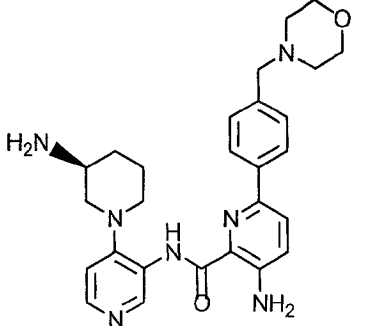
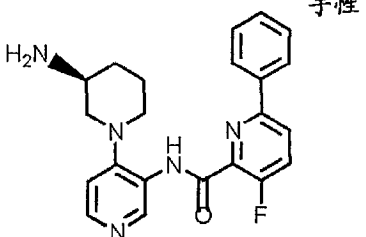
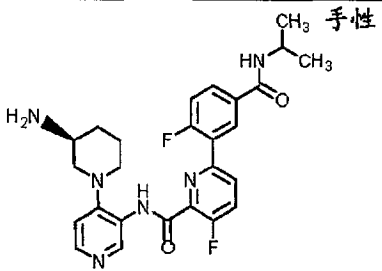
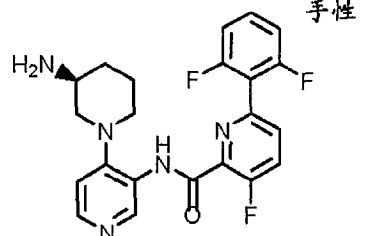
492	 <chem>COCCOc1cc(F)c(F)c(c1)-c2cc(N)nc3c2c(=O)nc4c3cnc4N5CCNCC5</chem> 手性
493	 <chem>COc1cc(F)c(F)c(c1)-c2cc(N)nc3c2c(=O)nc4c3cnc4N5CCNCC5</chem> 手性
494	 <chem>CCOCCOc1cc(F)c(F)c(F)c1-c2cc(N)nc3c2c(=O)nc4c3cnc4N5CCNCC5</chem> 手性
495	 <chem>COCCOc1cc(F)c(F)c(F)c1-c2cc(N)nc3c2c(=O)nc4c3cnc4N5CCNCC5</chem> 手性
496	 <chem>CC(C)OCCOc1cc(F)c(F)c(F)c1-c2cc(N)nc3c2c(=O)nc4c3cnc4N5CCNCC5</chem> 手性
497	 <chem>NS(=O)(=O)c1ccc(cc1)-c2cc(N)nc3c2c(=O)nc4c3cnc4N5CCNCC5</chem> 手性

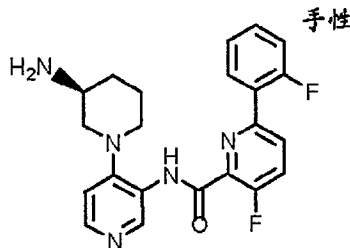
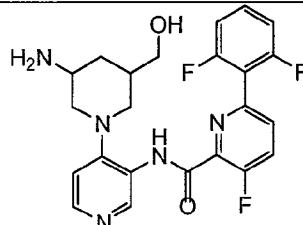
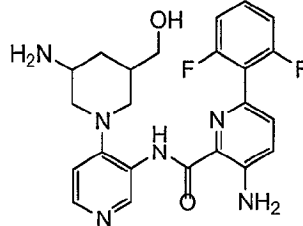
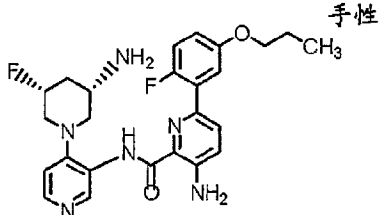
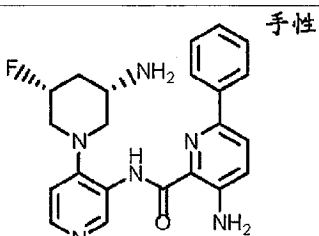
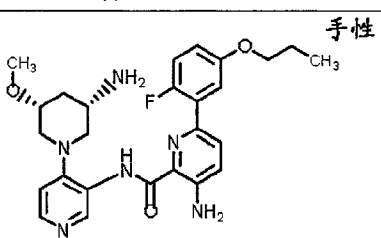
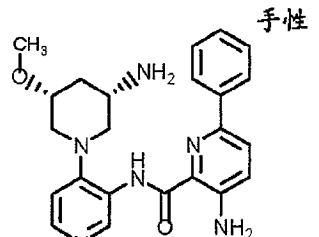
498	 <chem>CN1C=NC(=C(N)C1=NC(=O)NC2=CC=CC=C2S(=O)(=O)C)C3=CC=CC=C3N4CCCCC4</chem> 手性
499	 <chem>CN1C=NC(=C(N)C1=NC(=O)NC2=CC=CC=C2)C3=CC=CC=C3N4CCCCC4</chem> 手性
500	 <chem>CC(=O)NC1=CC=C(C=C1)NC2=CC=CC=C2C3=NC(=C(N)C3=NC(=O)NC4=CC=CC=C4N5CCCCC5)C6=CC=CC=C6N7CCCCC7</chem> 手性
501	 <chem>CN1C=NC(=C(N)C1=NC(=O)NC2=CC(=C(C=C2)F)OC)C3=CC=CC=C3N4CCCCC4</chem> 手性
502	 <chem>CN1C=NC(=C(N)C1=NC(=O)NC2=CC(=C(C=C2)F)OC)C3=CC=CC=C3N4CCCCC4</chem> 手性
503	 <chem>CC(C)C(=O)NC1=CC(=C(C=C1)F)C(=C(N)C1=NC(=O)NC2=CC=CC=C2N3CCCCC3)C4=CC=CC=C4N5CCCCC5</chem> 手性

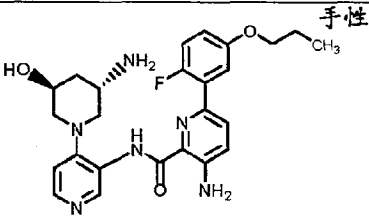
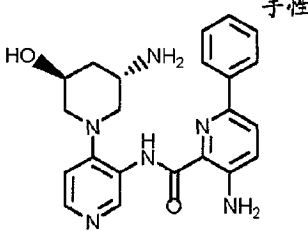
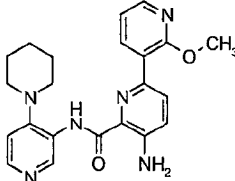
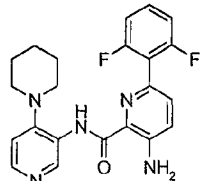
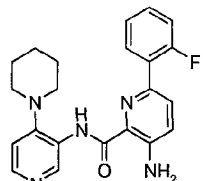
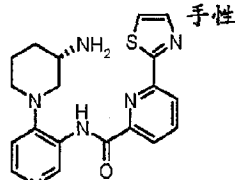
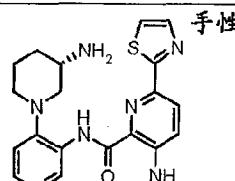
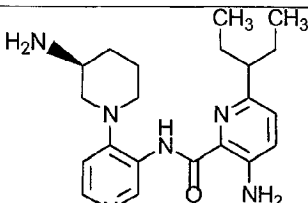
504	 <chem>COC(=O)c1nc(N)cc2c1nc(NC(=O)c3cc(N)ccn3N4CCCCC4)c2F</chem>
505	 <chem>c1ccc(cc1)COc2cc(F)c3c2nc(NC(=O)c4cc(N)ccn4N5CCCCC5)c3F</chem>
506	 <chem>CCOCOc1cc(F)c2c1nc(NC(=O)c3cc(N)ccn3N4CCCCC4)c2F</chem>
507	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)c2nc(NC(=O)c3cc(N)ccn3N4CCCCC4)c(F)c2N</chem>
508	 <chem>CC(C)C(=O)Nc1cc(F)c2c1nc(NC(=O)c3cc(N)ccn3N4CCCCC4)c2F</chem>
509	 <chem>Cc1cc(C)c2c1nc(NC(=O)c3cc(N)ccn3N4CCCCC4)c(F)c2N</chem>

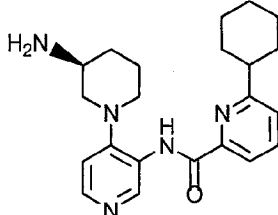
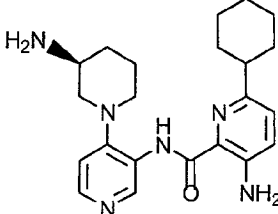
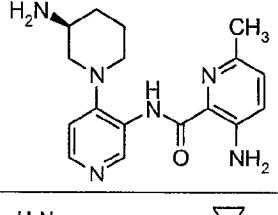
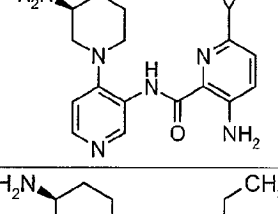
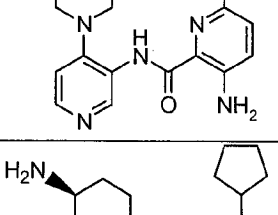
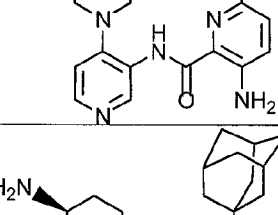
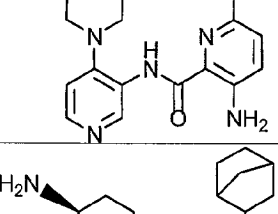
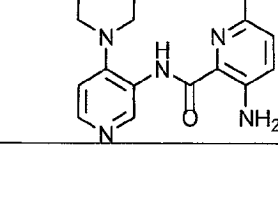
510	 手性
511	 手性
512	 手性
513	 手性
514	 手性
515	 手性

516	手性
517	手性
519	
520	
521	
522	
523	

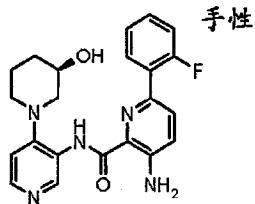
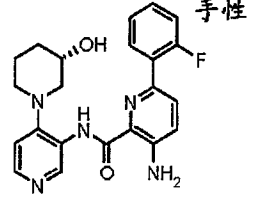
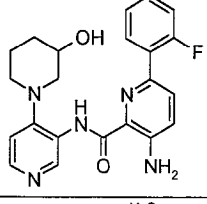
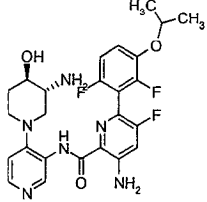
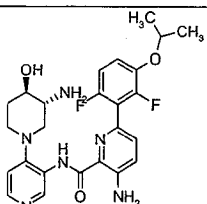
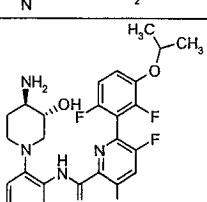
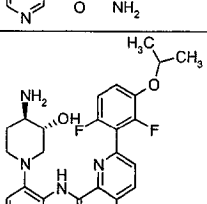
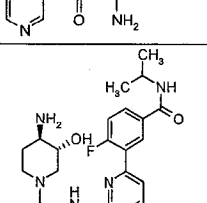
524	
566	
567	
568	
569	
570	

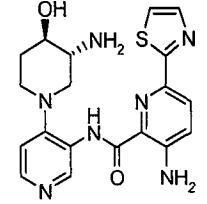
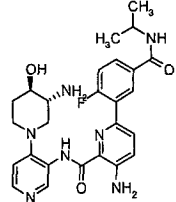
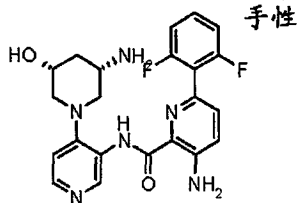
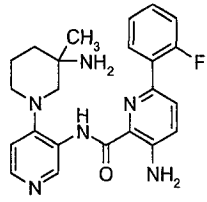
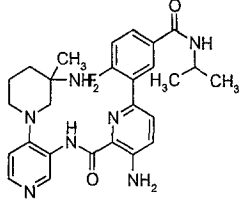
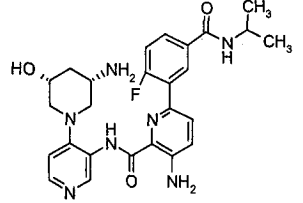
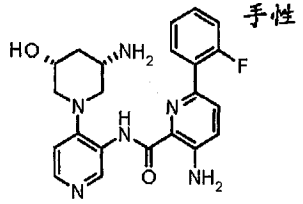
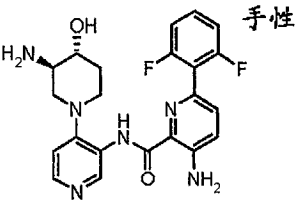
571	 手性
575	
576	
577	 手性
578	 手性
579	 手性
580	 手性

581	
582	
587	
588	
589	
631	
632	
634	

635	
636	
637	
638	
639	
644	
645	
646	

651	 <chem>CC(C)[C@H](O)C(=O)Nc1ccc(F)c1C(=O)Nc2ccncc2N3CCCCC3</chem> 手性
652	 <chem>CC(C)[C@H](OC)c1cc(F)c(F)c(F)c1C(=O)Nc2ccncc2N3CCCCC3</chem> 手性
653	 <chem>Fc1cc(F)c(F)c(F)c1C(=O)Nc2ccncc2N3CCCCC3</chem> 手性
654	 <chem>CC1=C(Cl)C(F)=CC=C1C(=O)Nc2ccncc2N3CCCCC3</chem>
655	 <chem>Fc1cc(Cl)c(F)c(F)c1C(=O)Nc2ccncc2N3CCCCC3</chem>
656	 <chem>Fc1cc(F)c(F)c(F)c1C(=O)Nc2ccncc2N3CCCCC3</chem>
657	 <chem>CN(C)C(=O)c1cc(F)c(F)c(F)c1C(=O)Nc2ccncc2N3CCCCC3</chem>
658	 <chem>Fc1cc(F)c(F)c(F)c1C(=O)Nc2ccncc2N3CCCCC3</chem>

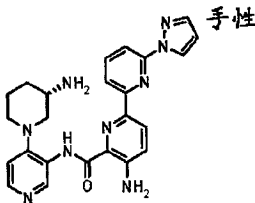
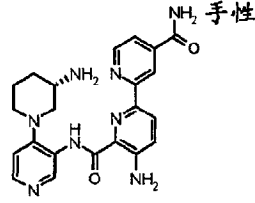
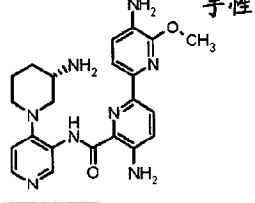
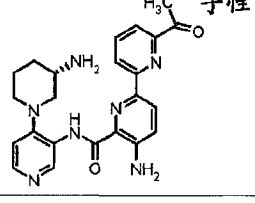
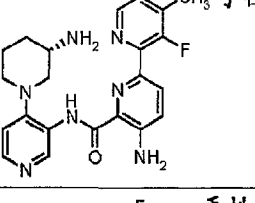
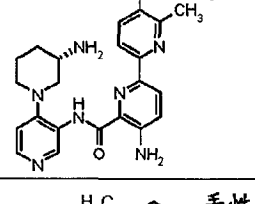
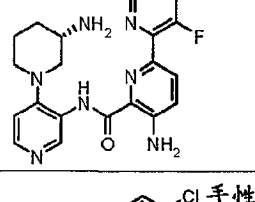
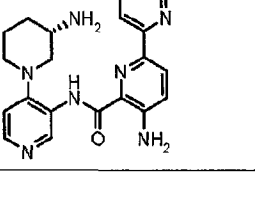
659	 手性
660	 手性
661	
664	
665	
666	
667	
668	

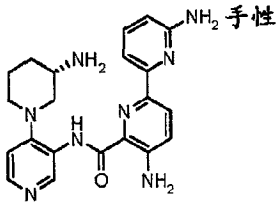
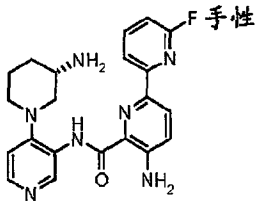
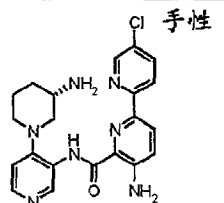
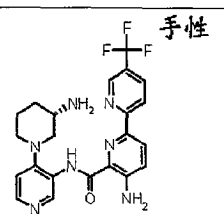
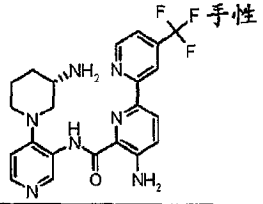
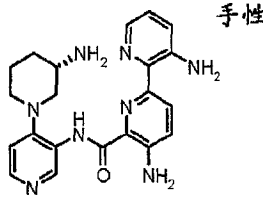
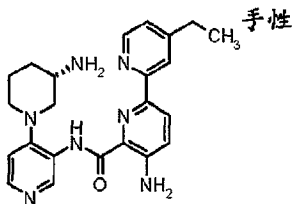
669	
671	
672	
674	
675	
677	
678	
679	

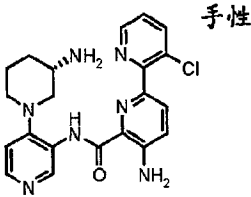
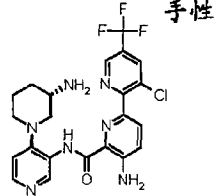
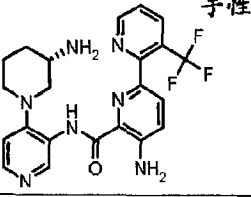
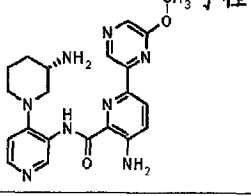
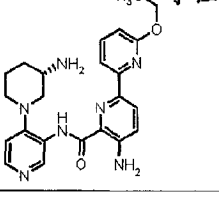
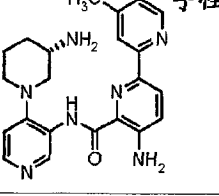
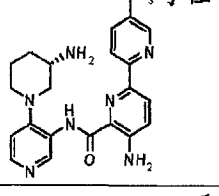
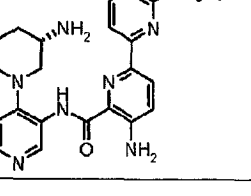
680	 <chem>N[C@@H]1CC[C@H](C(=O)Nc2cc(N)ccn2)N(c3ccncc3)[C@H](O)C1</chem> 手性
681	 <chem>N[C@H]1CC[C@H](C(=O)Nc2cc(N)ccn2)N(c3ccncc3)[C@H](N)C1</chem> 手性
682	 <chem>N[C@H]1CC[C@H](C(=O)Nc2cc(F)c(F)ccn2)N(c3ccncc3)[C@H](N)C1</chem> 手性
683	 <chem>N[C@H]1CC[C@H](C(=O)Nc2cc(F)c(F)c(F)cn2)N(c3ccncc3)[C@H](N)C1</chem> 手性
684	 <chem>N[C@@H]1CC[C@H](C(=O)Nc2cc(F)c(F)c(F)cn2)N(c3ccncc3)[C@H](O)C1</chem> 手性
685	 <chem>N[C@H]1CC[C@H](C(=O)Nc2cc(N)ccn2)N(c3ccncc3)[C@H](O)C1</chem> 手性
686	 <chem>N[C@H]1CC[C@H](C(=O)Nc2cc(N)ccn2)N(c3ccncc3)[C@H](N)C1</chem> 手性

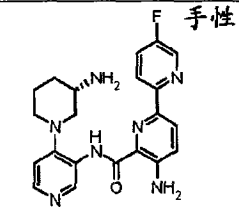
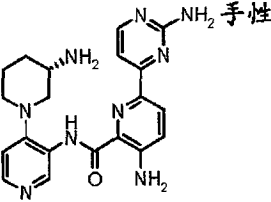
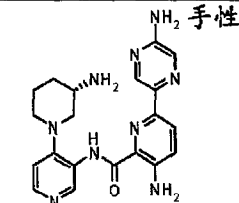
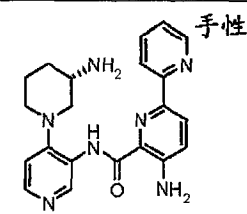
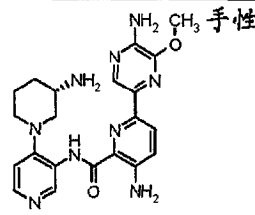
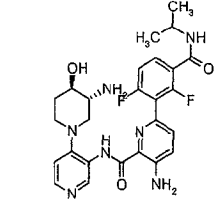
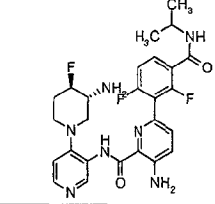
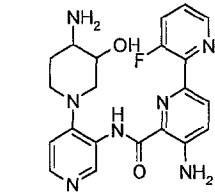
687	手性
688	手性
689	手性
690	手性
691	手性
692	手性
693	手性
694	手性

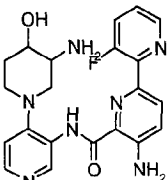
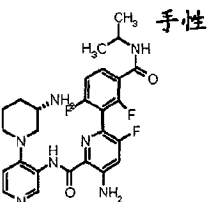
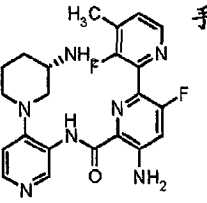
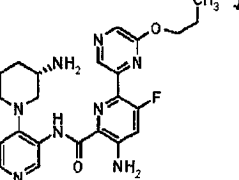
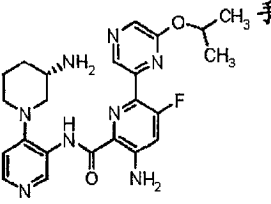
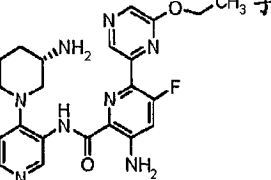
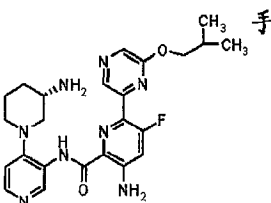
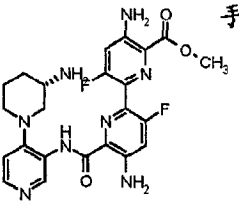
695	 手性
696	 手性
697	 手性
698	 手性
699	 手性
700	 手性
701	 手性
702	 手性

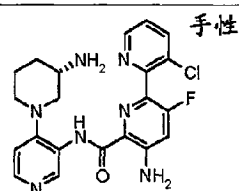
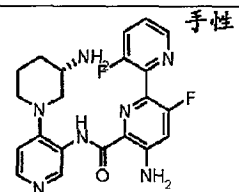
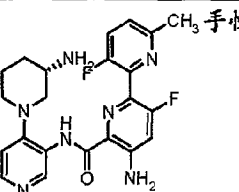
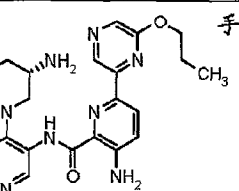
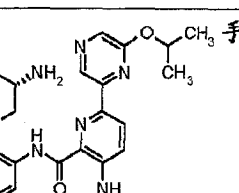
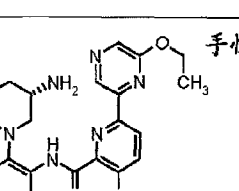
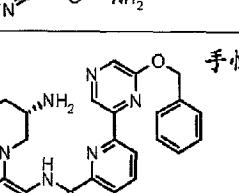
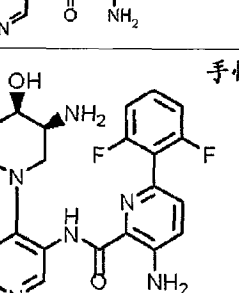
703	 <chem>Nc1cc(NC(=O)Nc2cc(NC3CCCCC3)ccn2)ccn1-c1cc[nH]1</chem> 手性
704	 <chem>Nc1cc(NC(=O)Nc2cc(NC3CCCCC3)ccn2)ccn1-c1ccc(N)cc1</chem> 手性
705	 <chem>COC1=CC=C(NC(=O)Nc2cc(NC3CCCCC3)ccn2)C=C1N</chem> 手性
706	 <chem>CC(=O)C1=CC=C(NC(=O)Nc2cc(NC3CCCCC3)ccn2)C=C1N</chem> 手性
707	 <chem>Cc1cc(F)cc(NC(=O)Nc2cc(NC3CCCCC3)ccn2)cc1N</chem> 手性
708	 <chem>Cc1cc(F)cc(NC(=O)Nc2cc(NC3CCCCC3)ccn2)cc1N</chem> 手性
709	 <chem>Cc1cc(F)cc(NC(=O)Nc2cc(NC3CCCCC3)ccn2)cc1N</chem> 手性
710	 <chem>Nc1cc(NC(=O)Nc2cc(NC3CCCCC3)ccn2)ccn1-c1ccc(Cl)cc1</chem> 手性

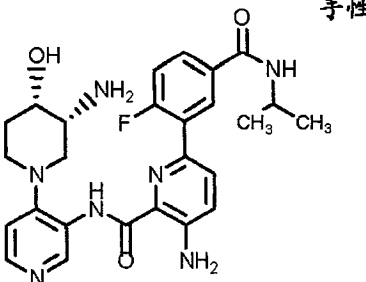
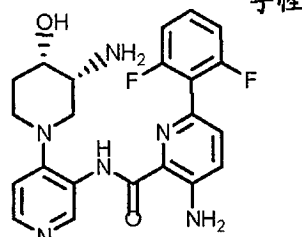
711	
712	
713	
714	
715	
716	
717	
718	

719	
720	
721	
722	
723	
724	
725	
726	

727	 手性
728	 手性
729	 手性
730	 手性
731	 手性
732	 手性
733	 手性
734	 手性

735	
736	
737	
738	
739	
740	
741	
742	

743	 手性
744	 手性
745	 手性
747	 手性
748	 手性
749	 手性
750	 手性
752	 手性

753	手性 
754	手性 

8. 组合物,该组合物包含治疗有效量的权利要求 1 的化合物或其立体异构体、互变异构体或可药用盐以及可药用载体。

9. 权利要求 8 的组合物,该组合物还包含至少一种其它治疗癌症的药物。

10. 在体外细胞中抑制 PIM 激酶活性的方法,该方法包括使得细胞与有效量的权利要求 1 的化合物接触。

11. 权利要求 1 的化合物在生产用于治疗特征在于由 Maloney 激酶 (PIM- 激酶) 的原病毒整合活性所调解的疾病的药物中的用途。

12. 权利要求 1-7 中任一项的化合物在生产用于治疗癌症的药物中的用途。

PIM 激酶抑制剂及其应用方法

技术领域

[0001] 本发明涉及新化合物及其互变异构体和立体异构体、其可药用盐、酯、代谢物或前药,涉及新化合物与可药用载体的组合物,还涉及在癌症预防或治疗中新化合物单独使用或与至少一种其它治疗药物联合使用的用途。

背景技术

[0002] 宿主细胞基因组中 Maloney 逆转录酶病毒的感染和基因组整合导致小鼠淋巴瘤的生长。Maloney 激酶 (PIM- 激酶) 的原病毒整合 (ProvirusIntegration) 被认为是常见的原癌基因之一,它能够通过这种逆转录酶病毒融合事件而被转录性激活 (Cuypers HT 等,“鼠白血病病毒诱导的 T- 细胞淋巴瘤生成:在不同染色体域中的原病毒整合”(“Murine leukemia virus-induced T-cell lymphomagenesis:integration of proviruses in a distinct chromosomal region”), Cell 37(1):141-50(1984);Selten G 等,“在 MuLV 诱导的 T- 细胞淋巴瘤中公认致癌基因 Pim-1 的原病毒激活”(“Proviral activation of the putative oncogene Pim-1 in MuLV induced T-cell lymphomas”), EMBO J 4(7):1793-8(1985)),由此确立了该激酶的过度表达与其潜在致癌性之间的关联。序列同源性分析证明存在 3 种高同源性 Pim- 激酶 (Pim1、2 和 3), Pim1 最初是通过逆转录病毒整合鉴定的原癌基因。另外,过度表达 Pim1 或 Pim2 的转基因鼠显示 T- 细胞淋巴瘤的发生率有所增加 (Breuer M 等,“在 pim-1 转基因小鼠中通过化学致癌物诱发的高淋巴瘤发生率”(“Very high frequency of lymphoma induction by a chemical carcinogen in pim-1 transgenic mice”), Nature 340(6228):61-3(1989)),而 c-myc 的过度表达与 B- 细胞淋巴瘤的发生率有关 (Verbeek S 等,“携有 E μ -myc 和 E μ -pim-1 转基因的小鼠形成了胎儿期前-B- 细胞白血病”(“Mice bearing the E μ -myc and E μ -pim-1 transgenes develop pre-B-cell leukemia prenatally”), Mol Cell Biol 11(2):1176-9(1991))。因此,这些动物模型确立了血液恶性疾病中 pim 过度表达和瘤形成之间具有显著的相关性。除了这些动物模型外,Pim 过度表达在多种其他人类恶性疾病中也已有报道。Pim1、2 和 3 过度表达常见于多种血液恶性疾病中 (Amson R 等,“人类原癌基因产物 p33pim 在胎儿血细胞生成期间以及不同白血病中的表达”(“The human protooncogene product p33pim is expressed during fetal hematopoiesis and in diverse leukemias”), PNAS USA 86(22):8857-61(1989);Cohen AM 等,“hPim-2 基因在人慢性淋巴细胞白血病和非霍奇金淋巴瘤中的表达增加”(“Increased expression of the hPim-2 gene in human chronic lymphocytic leukemia and non-Hodgkin lymphoma”), Leuk Lymph 45(5):951-5(2004), Huttman A 等,“基因表达的特征在于由 ZAP-70 和 CD38 表达状态所界定的不同 B- 细胞慢性淋巴细胞白血病预后亚群”(“Gene expression signatures separate B-cell chronic lymphocytic leukemia prognostic subgroups defined by ZAP-70 and CD38 expression status”), Leukemia 20:1774-1782(2006)),也常见于前列腺癌中 (Dhanasekaran SM 等,“前列腺癌中预后生物标记的描述”(“Delineation

of prognostic biomarkers in prostate cancer”), *Nature* 412(6849):822–6(2001)；Cibull TL等，“前列腺癌发展过程中pim-1的过度表达”(“Overexpression of Pim-1 during progression of prostatic adenocarcinoma”), *J Clin Pathol* 59(3):285–8(2006)，而Pim3的过度表达常见于肝细胞癌中(Fujii C等，“肝细胞癌发展中丝氨酸/苏氨酸激酶pim-3的异常表达及其在人肝细胞瘤细胞系增殖中的作用”(“Aberrant expression of serine/threonine kinase Pim-3 in hepatocellular carcinoma development and its role in the proliferation of human hepatoma cell lines”), *Int J Cancer* 114:209–218(2005)，也常见于胰腺癌中(Li YY等，“Pim-3, 一种具有丝氨酸/苏氨酸激酶活性的原癌基因, 在人胰腺癌中的异常表达以及在人胰腺癌细胞系中对阻断不良介导的细胞凋亡的不良磷酸化”(“Pim-3, a proto-oncogene with serine/threonine kinase activity, is aberrantly expressed in human pancreatic cancer and phosphorylates bad to block bad-mediated apoptosis in human pancreatic cancer cell lines”), *Cancer Res* 66(13):6741–7(2006)。

[0003] Pim1、2和3为丝氨酸/苏氨酸激酶, 它们在对生长因子和细胞因子有响应的血液细胞的生存和增殖中发挥正常作用。通过Jak/Stat通路的细胞因子信号导致pim基因转录的激活和蛋白质的合成。对于激酶pim活性而言, 不需要其它转译后的修饰。因此, 下游信号主要在转录/转译水平和蛋白周转水平(protein turnover level)上进行控制。Pim激酶的底物包括: 细胞凋亡调节剂, 例如Bcl-2家族成员BAD(Aho T等, “Pim-1激酶通过在Ser112直接参与细胞生长调节的位点对其磷酸化而促进前细胞凋亡不良蛋白的失活”(“Pim-1 kinase promotes inactivation of the pro-apoptotic Bad protein by phosphorylating it on the Ser112 gatekeeper site,”), *FEBS Letters* 571:43–49(2004)；细胞周期调节剂, 例如p21^{WAF1/CIP1}(Wang Z等, “通过Pim-1激酶进行的细胞周期抑制剂p21Cip1/WAF1的磷酸化”(“Phosphorylation of the cell cycle inhibitor p21Cip1/WAF1 by Pim-1 kinase,”), *Biochim Biophys Acta* 1593:45–55(2002)；CDC25A(1999)；C-TAK(Bachmann M等, “致癌性丝氨酸/苏氨酸激酶Pim-1磷酸化并抑制Cdc25C-相关激酶1(C-TAK1)的活化, Pim-1在G2/M细胞周期限制点处的新作用”(“The Oncogenic serine/Threonine kinase Pim-1 Phosphorylates and Inhibits the Activity of Cdc25C-associated kinase 1(C-TAK1). A novel role for Pim-1 at the G2/M cell cycle checkpoint,”), *J Biol Chem* 279:48319–48328(2004)；NuMA(Bhattacharya N等, “Pim-1与有丝分裂所必须的蛋白复合物之间的联系”(“Pim-1 associates with protein complexes necessary for mitosis,”), *Chromosoma* 111(2):80–95(2002)和蛋白合成调节剂4EBP1(Hammerman PS等, “Pim和Akt致癌基因是血液细胞生长和存活调节剂的独立调节剂”(“Pim and Akt oncogenes are independent regulators of hematopoietic cell growth and survival”), *Blood* 105(11):4477–83(2005)。Pim在这些调节剂中的作用与避免细胞凋亡的保护作用以及细胞增殖和生长的促进作用是一致的。因此, Pim在癌症中的过度表达被认为在促进癌细胞存活和增殖中起到了作用, 所以, 对它们的抑制应该是治疗其过度表达的癌症的有效途径。实际上, 多个报道显示, 击倒携有siRNA的Pim的表达导致增生和细胞凋亡的抑制(Dai JM等, “靶向丝氨酸/苏氨酸激酶pim-2的反义寡聚脱氧核苷酸能够抑制DU-145细胞的增殖”(“Antisense oligodeoxynucleotides

targeting the serine/threonine kinase Pim-2 inhibited proliferation of DU-145 cell, "), Acta Pharmacol Sin 26(3) :364-8(2005) ;Fujii 等 2005 ;Li 等 2006)。另外,多种已知致癌基因在血液恶性疾病中的突变激活被认为可能至少部分通过 pim 而发挥其作用。例如, pim 表达的靶向下调使得通过 Flt3 和 BCR/ABL 转变的造血细胞的存活受到损害 (Adam 等, 2006)。因此, Pim1、2 和 3 的抑制剂可以用于治疗这些恶性疾病。除了在癌症治疗和骨髓增生性疾病治疗中的可能作用外, 此类抑制剂还可能在其他病理状态中用于控制免疫细胞的扩张, 例如自身免疫性疾病、过敏反应以及器官移植排斥综合征。下列发现支持了这个观点: IL-12 和 IFN- α 导致的 Th1 辅助性 T- 细胞分化诱导了 Pim1 和 2 的表达 (Aho T 等, " 细胞因子促进的辅助 1 型 T 细胞而非辅助 2 型 T 细胞分化选择性上调人 Pim 家族基因的表达" (" Expression of human Pim family genes is selectively up-regulated by cytokines promoting T helper type 1, but not T helper type 2, cell differentiation, "), Immunology 116 :82-88(2005))。另外, 通过免疫抑制 TGF- β 在两种细胞类型中能够抑制 Pim 的表达 (Aho 等, 2005)。这些结果显示, Pim 激酶与辅助性 T- 细胞的早期分化过程有关, 所述 T- 细胞能够在自身免疫性疾病、过敏反应以及组织移植排斥反应中协调免疫应答。

[0004] 除了 PIM- 激酶外, 多种其他激酶也显示与癌症直接相关, 例如 Flt3、KDR 和 PKC ϵ 。例如, 在 20-30% 的急性髓性白血病 (AML) 患者中发现了多种 Flt3 的激活突变。这些激活突变被认为是这些患者中相关性最高的转变事件, 目前多种 Flt3 抑制剂正在临床试验中对这些患者进行治疗研究 (最新综述参见 Tichenbrock L 等, " 在白血病治疗中异军突起的 Flt3 激酶抑制剂" (" Emerging Flt3 kinase inhibitors in the treatment of leukaemia, "), Expert Opin Emerg Drugs 11 :153-165(2006))。KDR 为 VEGF 受体之一, 它在肿瘤血管生成中起到关键性的作用, 它是临床确证的贝伐单抗药物的靶点 (最新综述参见 Ranieri G 等, " 在癌症治疗中作为贝伐单抗靶点的血管内皮生长因子 (VEGF) : 自生物学到临床" (" Vascular endothelial growth factor (VEGF) as a target of bevacizumab in cancer: from the biology to the clinic, "), Curr Med Chem 13 :1845-1857(2006))。最后, 有证据显示, PKC ϵ 在 NIH3T3 细胞中的过度表达能够在体外转化细胞并在体内促进肿瘤形成 (Perletti 等 Oncogene 12 :847(1996) ;Mischak 等, J Biol Chem 268 :6090(1993))。另外, PKC ϵ 在 LNCaP 细胞系中的过度表达在裸鼠中导致其转化为雄性激素非依赖性肿瘤生长 (Wu 等, Cancer Research 62 :2423(2002))。此外, PKC ϵ 在转基因鼠上皮细胞中的过度表达促进了高恶性和快速转移性鳞状细胞癌的发展 (Jansen 等, Cancer Research 61 :808(2001))。最后, 临床上已经观察到, 人肿瘤中高 PKC ϵ 表达与较差的无病状态以及较差的总存活率有关 (Pan 等, Cancer Research 65 :8366(2005))。因此, 本文所述化合物可以通过抑制这些已经确证的抗癌药靶点而用于治疗癌症。

[0005] 对于能够抑制毛细血管增生、抑制肿瘤生长、治疗癌症、调节细胞周期阻滞和 / 或抑制分子 (例如 Pim1、Pim2、Pim3、Flt3、KDR 和 PKC ϵ) 的化合物以及含有此类化合物的药用制剂以及药物的需求一直存在。对于给予需要的患者或个体此类化合物、药用制剂和药物的方法的需求也存在。

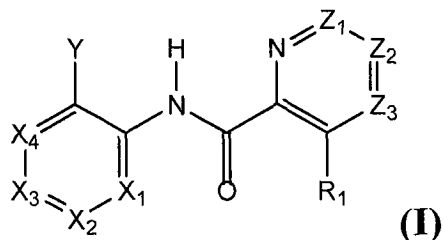
[0006] 本发明概述

[0007] 本概述用于以简化的形式介绍选择的概念, 这些概念在详述中进一步描述。本概

述不欲指出权利要求所要求保护的的主题的关键特征,也不欲作为确定权利要求所要求保护的的主题的范围的辅助手段。

[0008] 新化合物、其互变异构体和立体异构体及其可药用盐或具有增加溶解性部分的酯或其前药如式 (I) 所示:

[0009]



[0010] 其中:

[0011] X₁、X₂、X₃和 X₄独立选自 CR₂和 N;前提是 X₁、X₂、X₃和 X₄中不多于 2 个可以为 N;

[0012] Y 为取代的或未取代的氨基、烷氧基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

[0013] Z₁、Z₂和 Z₃独立选自 CR₂和 N;前提是 Z₁、Z₂和 Z₃中不多于 1 个可以为 N;

[0014] R₁选自下列基团:氢、卤素、烷基、环烷基、-CN、-NO₂、-NHR₃;

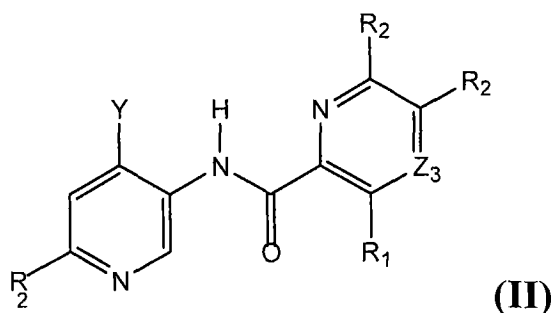
[0015] 每一个 R₂独立选自下列基团:氢、卤素、羟基、硝基、氰基、SO₃H 和取代的或未取代的烷基、链烯基、炔基、烷氧基、氨基、氨基羰基、氨基硫羰基、氨基羰基氨基、氨基硫羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、氨基磺酰基氧基、氨基磺酰基氨基、脒基、羧基、羧基酯、(羧基酯)氨基、(羧基酯)氧基、磺酰基、磺酰基氧基、硫酰基、硫羟基、烷硫基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、部分饱和的环烷基、芳基氧基、杂芳基氧基、杂环基氧基、环烷基氧基、酰基、酰基氨基和酰氧基;

[0016] R₃选自下列基团:氢、-CO-R₄和取代的或未取代的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;并且

[0017] R₄选自下列基团:烷基、取代的烷基、烷氧基、取代的烷氧基、氨基、取代的氨基和烷基氨基。

[0018] 在另一个实施方案中,新化合物如式 (II) 所示:

[0019]



[0020] 其中:

[0021] Y 为取代的或未取代的氨基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

[0022] Z₃选自 CR₂和 N;

[0023] R₁选自下列基团:氢、卤素、烷基、环烷基、-CN、-NO₂和 -NHR₃;

[0024] 每一个 R₂独立选自下列基团:氢、卤素、羟基、硝基、氰基、SO₃H 和取代的或未取代

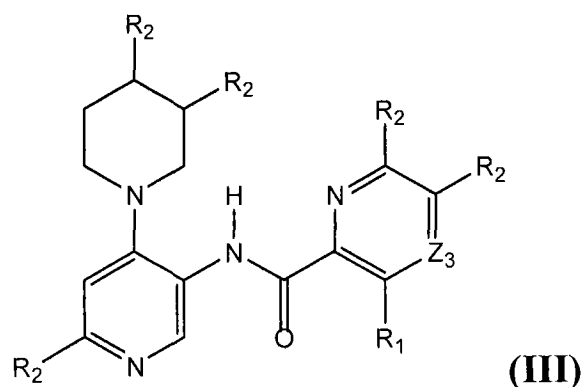
的烷基、链烯基、炔基、烷氧基、氨基、氨基羰基、氨 硫基羰基、氨基羰基氨基、氨硫基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、氨基磺酰基氧基、氨基磺酰基氨基、脒基、羧基、羧基酯、(羧基酯)氨基、(羧基酯)氧基、磺酰基、磺酰基氧基、硫酰基、硫羟基、烷硫基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、部分饱和的环烷基、芳基氧基、杂芳基氧基、杂环基氧基、环烷基氧基、酰基、酰基氨基和酰氧基；

[0025] R_3 选自下列基团：氢、 $-CO-R_4$ 和取代的或未取代的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；并且

[0026] R_4 选自下列基团：烷基、取代的烷基、烷氧基、取代的烷氧基、氨基、取代的氨基和烷基氨基。

[0027] 在另一个实施方案中，新化合物如式 (III) 所示：

[0028]



[0029] 其中：

[0030] Z_3 选自 CR_2 和 N；

[0031] R_1 选自下列基团：氢、卤素、烷基、环烷基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 和 $-NHR_3$ ；

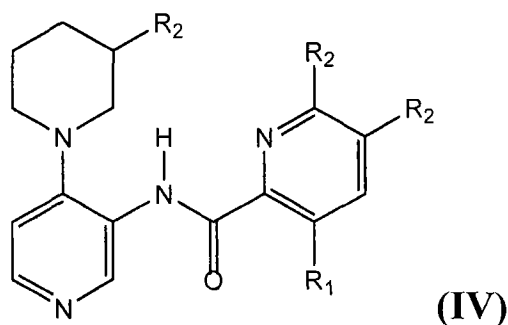
[0032] 每一个 R_2 独立选自下列基团：氢、卤素、羟基、硝基、氰基、 SO_3H 和取代的或未取代的烷基、链烯基、炔基、烷氧基、氨基、氨基羰基、氨硫基羰基、氨基羰基氨基、氨硫基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、氨基磺酰基氧基、氨基磺酰基氨基、脒基、羧基、羧基酯、(羧基酯)氨基、(羧基酯)氧基、磺酰基、磺酰基氧基、硫酰基、硫羟基、烷硫基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、部分饱和的环烷基、芳基氧基、杂芳基氧基、杂环基氧基、环烷基氧基、酰基、酰基氨基和酰氧基；

[0033] R_3 选自下列基团：氢、 $-CO-R_4$ 和取代的或未取代的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；并且

[0034] R_4 选自下列基团：烷基、取代的烷基、烷氧基、取代的烷氧基、氨基、取代的氨基和烷基氨基。

[0035] 也公开了下面式 (IV) 化合物：

[0036]



[0037] 其中：

[0038] R_1 选自下列基团：氢、卤素、烷基、环烷基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 和 $-\text{NHR}_3$ ；

[0039] 每一个 R_2 独立选自下列基团：氢、卤素、羟基、硝基、氰基、 SO_3H 和取代的或未取代的烷基、链烯基、炔基、烷氧基、氨基、氨基羰基、氨基硫羰基、氨基羰基氨基、氨基硫羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、氨基磺酰基氧基、氨基磺酰基氨基、脒基、羧基、羧基酯、(羧基酯)氨基、(羧基酯)氧基、磺酰基、磺酰基氧基、硫酰基、硫羟基、烷硫基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、部分饱和的环烷基、芳基氧基、杂芳基氧基、杂环基氧基、环烷基氧基、酰基、酰基氨基和酰氧基；

[0040] R_3 选自下列基团：氢、 $-\text{CO}-R_4$ 和取代的或未取代的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；并且

[0041] R_4 选自下列基团：烷基、取代的烷基、烷氧基、取代的烷氧基、氨基、取代的氨基和烷基氨基。

[0042] 在另一个实施方案中，新化合物如式 (I)–(IV) 所示，其中 Y 为取代的或未取代的哌啶基或哌嗪基。在另一个实施方案中，新化合物如式 (I)–(IV) 所示，其中 R_1 为氢，在另一个实施方案中，新化合物如式 (I)–(IV) 所示，其中 R_2 独立选自下列基团：氢、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、 SO_3H 和取代的或未取代的烷基、氨基烷基和苯基。

[0043] 在另一方面，本发明提供了在需要此类治疗的人类或动物个体中治疗 PIM 相关疾病的方法，所述方法包括给予所述个体对该个体中 PIM 活性有效的量的式 (I)、(II)、(III) 或 (IV) 化合物。

[0044] 在另一方面，本发明提供了在需要此类治疗的人类或动物个体中治疗 PIM 相关疾病的方法，所述方法包括给予所述个体在该个体中能够有效降低或预防肿瘤生长的量的式 (I)、(II)、(III) 或 (IV) 化合物。

[0045] 在另一方面，本发明提供了在需要此类治疗的人类或动物个体中治疗 PIM 相关疾病的方法，所述方法包括给予所述个体在该个体中能够有效降低或预防肿瘤生长的量的式 (I)、(II)、(III) 或 (IV) 化合物以及联合应用的至少一种其它癌症治疗药物。

[0046] 在另一方面，本发明提供了治疗组合物，该组合物包括至少一种式 (I)、(II)、(III) 或 (IV) 化合物以及联合应用的在癌症治疗中常规使用的一或多种其他癌症治疗药物。

[0047] 本发明化合物用于治疗癌症，包括血液恶性疾病、癌（例如，肺癌、肝癌、胰腺癌、卵巢癌、甲状腺癌、膀胱癌或结肠癌）、黑素瘤、髓性疾病（例如，髓性白血病、多发性骨髓瘤和红细胞白血病）、腺瘤（例如结肠绒毛状腺瘤）、肉瘤（例如骨肉瘤）、自身免疫性疾病、过敏反应和器官移植排斥综合征。

[0048] 另一方面,本发明涉及在个体的 Jak/Stat 信号通路中抑制至少一种丝氨酸 / 苏氨酸激酶的方法,或者涉及治疗在个体的 Jak/Stat 信号通路中由丝氨酸 / 苏氨酸激酶所介导的生物学疾病的方法,该方法包括给予治疗组合物,该组合物包含至少一种能够在个体中有效抑制 Jak/Stat 信号通路的式 (I)、(II)、(III) 或 (IV) 化合物。治疗组合物可以用于治疗需要此类抑制剂的患者 (例如,那些患有由异常 Jak/Stat 信号所介导的癌症的患者)。

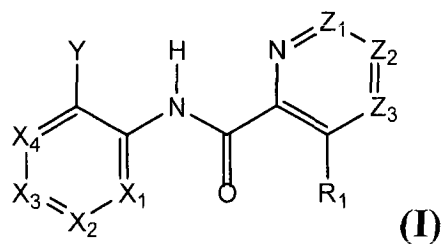
[0049] 另一方面,本发明涉及在个体中抑制至少一种丝氨酸 / 苏氨酸激酶受体 (选自 Pim1、Pim2、Pim3、Flt3、KDR 和 PKC ϵ) 的方法,或者涉及治疗由至少一种 Pim1、Pim2、Pim3、Flt3、KDR 和 PKC ϵ 所介导的生物学疾病的方法,该方法包括给予治疗组合物,该组合物包含至少一种能够在个体中有效抑制激酶受体的式 (I)、(II)、(III) 或 (IV) 化合物。治疗化合物可以用于治疗需要此类抑制剂的患者 (例如,那些患有由异常丝氨酸 / 苏氨酸激酶受体信号所介导的癌症的患者)。

[0050] 本发明还提供了组合物、应用方法以及生产方法,如本发明详述中所述。

[0051] 本发明详述

[0052] 根据本发明的一个方面,化合物、其互变异构体和立体异构体及其可药用盐或具有增加溶解性部分的酯或其前药如式 (I) 所示:

[0053]



[0054] 其中:

[0055] X₁、X₂、X₃和 X₄独立选自 CR₂和 N;前提是 X₁、X₂、X₃和 X₄中不多于 2 个可以是 N;

[0056] Y 为取代的或未取代的氨基、烷氧基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

[0057] Z₁、Z₂和 Z₃独立选自 CR₂和 N;前提是 Z₁、Z₂和 Z₃中不多于 1 个可以是 N;

[0058] R₁选自下列基团:氢、卤素、烷基、环烷基、-CN、-NO₂和 -NHR₃;

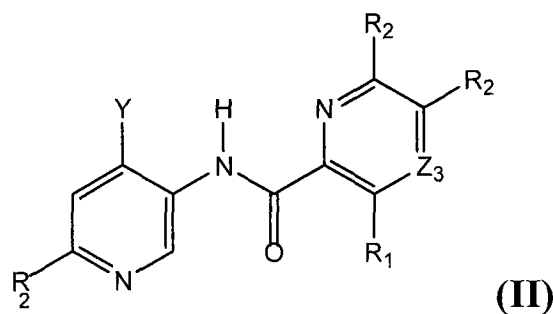
[0059] 每一个 R₂独立选自下列基团:氢、卤素、羟基、硝基、氰基、SO₃H 和取代的或未取代的烷基、链烯基、炔基、烷氧基、氨基、氨基羰基、氨硫基羰基、氨基羰基氨基、氨硫基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、氨基磺酰基氧基、氨基磺酰基氨基、脒基、羧基、羧基酯、(羧基酯)氨基、(羧基酯)氧基、磺酰基、磺酰基氧基、硫酰基、硫羟基、烷硫基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、部分饱和的环烷基、芳基氧基、杂芳基氧基、杂环基氧基、环烷基氧基、酰基、酰基氨基和酰氧基;

[0060] R₃选自下列基团:氢、-CO-R₄和取代的或未取代的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;并且

[0061] R₄选自下列基团:烷基、取代的烷基、烷氧基、取代的烷氧基、氨基、取代的氨基和烷基氨基。

[0062] 在另一个实施方案中,新化合物如式 (II) 所示:

[0063]



[0064] 其中：

[0065] Y 为取代的或未取代的氨基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

[0066] Z₃选自 CR₂和 N；

[0067] R₁选自下列基团：氢、卤素、烷基、环烷基、-CN、-NO₂和 -NHR₃；

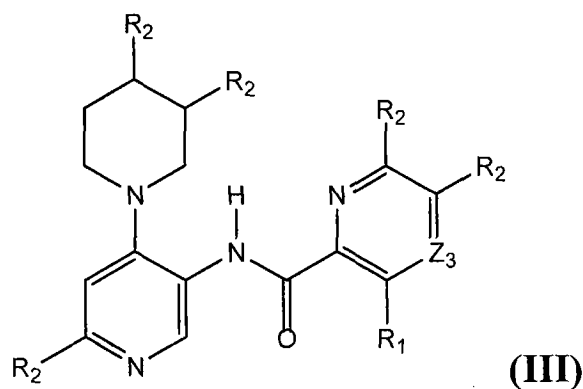
[0068] 每一个 R₂独立选自下列基团：氢、卤素、羟基、硝基、氰基、SO₃H 和取代的或未取代的烷基、链烯基、炔基、烷氧基、氨基、氨基羰基、氨硫基羰基、氨基羰基氨基、氨硫基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、氨基磺酰基氧基、氨基磺酰基氨基、脒基、羧基、羧基酯、(羧基酯)氨基、(羧基酯)氧基、磺酰基、磺酰基氧基、硫酰基、硫羟基、烷硫基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、部分饱和的环烷基、芳基氧基、杂芳基氧基、杂环基氧基、环烷基氧基、酰基、酰基氨基和酰氧基；

[0069] R₃选自下列基团：氢、-CO-R₄和取代的或未取代的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；并且

[0070] R₄选自下列基团：烷基、取代的烷基、烷氧基、取代的烷氧基、氨基、取代的氨基和烷基氨基。

[0071] 在另一个实施方案中，新化合物如式 (III) 所示：

[0072]



[0073] 其中：

[0074] Z₃选自 CR₂和 N；

[0075] R₁选自下列基团：氢、卤素、烷基、环烷基、-CN、-NO₂和 -NHR₃；

[0076] 每一个 R₂独立选自下列基团：氢、卤素、羟基、硝基、氰基、SO₃H 和取代的或未取代的烷基、链烯基、炔基、烷氧基、氨基、氨基羰基、氨硫基羰基、氨基羰基氨基、氨硫基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、氨基磺酰基氧基、氨基磺酰基氨基、脒基、羧基、羧基酯、(羧基酯)氨基、(羧基酯)氧基、磺酰基、磺酰基氧基、硫酰基、硫羟基、烷硫基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、部分饱和的环烷基、芳基氧基、杂芳基氧基、杂环基氧基、环烷基氧基、酰基、酰基氨基和酰氧基；

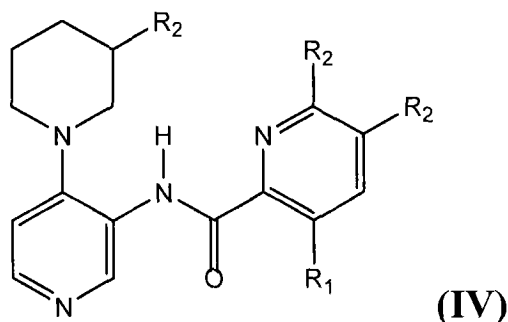
基、酰基氨基和酰氧基；

[0077] R_3 选自下列基团：氢、 $-\text{CO}-R_4$ 和取代的或未取代的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；并且

[0078] R_4 选自下列基团：烷基、取代的烷基、烷氧基、取代的烷氧基、氨基、取代的氨基和烷基氨基。

[0079] 也公开了下面式 (IV) 化合物：

[0080]



[0081] 其中：

[0082] R_1 选自下列基团：氢、卤素、烷基、环烷基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 和 $-\text{NHR}_3$ ；

[0083] 每一个 R_2 独立选自下列基团：氢、卤素、羟基、硝基、氰基、 SO_3H 和取代的或未取代的烷基、链烯基、炔基、烷氧基、氨基、氨基羰基、氨硫基羰基、氨基羰基氨基、氨硫基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、氨基磺酰基氧基、氨基磺酰基氨基、脒基、羧基、羧基酯、(羧基酯)氨基、(羧基酯)氧基、磺酰基、磺酰基氧基、硫酰基、硫羟基、烷硫基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、部分饱和的环烷基、芳基氧基、杂芳基氧基、杂环基氧基、环烷基氧基、酰基、酰基氨基和酰氧基；

[0084] R_3 选自下列基团：氢、 $-\text{CO}-R_4$ 和取代的或未取代的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；并且

[0085] R_4 选自下列基团：烷基、取代的烷基、烷氧基、取代的烷氧基、氨基、取代的氨基和烷基氨基。

[0086] 在另一个实施方案中，新化合物如式 (I)-(IV) 所示，其中 Y 为取代的或未取代的哌啶基或哌嗪基。在某些实施方案中，新化合物如式 (I)-(IV) 所示，其中 X_1 、 X_3 和 X_4 为 $-\text{CH}_2-$ ， X_2 为 $-\text{NH}-$ 。在某些实施方案中，新化合物如式 (I)-(IV) 所示，其中 X_5 为 $-\text{CH}_2-$ 。在某些实施方案中，新化合物如式 (I)-(IV) 所示，其中 X_6 为 $-\text{CH}(\text{NH}_2)-$ 。在另一个实施方案中，新化合物如式 (I)-(IV) 所示，其中 R_1 为氢。在另一个实施方案中，新化合物如式 (I)-(IV) 所示，其中 R_2 独立选自下列基团：氢、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、 SO_3H 和取代的或未取代的烷基、氨基烷基和苯基。

[0087] 在其他方面，本发明提供了在需要此类治疗的人类或动物个体中治疗 PIM 相关疾病的方法，所述方法包括给予所述个体在该个体中对 PIM 有活性的量的式 (I)、(II)、(III) 或 (IV) 化合物。

[0088] 在其他方面，本发明提供了在需要此类治疗的人类或动物个体中治疗 PIM 相关疾病的方法，所述方法包括给予所述个体在该个体中有效降低或预防肿瘤生长的量的式 (I)、(II)、(III) 或 (IV) 化合物。

[0089] 在另一方面,本发明提供了在需要此类治疗的人类或动物个体中治疗 PIM 相关疾病的方法,所述方法包括给予所述个体在该个体中能够有效降低或预防肿瘤生长的量的式 (I)、(II)、(III) 或 (IV) 化合物以及联合应用的至少一种其它癌症治疗药物。作为联合治疗所使用的多种适当的抗癌药物应当可以用于本发明方法中。的确,本发明应当包括但不限于多种抗癌药的给药,例如:诱导细胞凋亡的药物;聚核苷酸(例如核酶);多肽类(例如,酶类);药物;生物学拟似物;生物碱;烷化剂;抗肿瘤抗生素;抗代谢物;激素;铂化合物;与抗癌药、毒素和/或放射性核素共轭结合的单克隆抗体;生物学应答调节剂([例如 IFN- α 等]和白介素类[例如 IL-2 等]等);过继性免疫治疗药物;造血生长因子;诱导肿瘤细胞分化的药物(例如全反式维甲酸等);基因治疗药物;反义治疗药物和核苷酸;肿瘤疫苗;血管生成抑制剂等。适用于与本公开式 (I)、(II)、(III) 化合物联合给药的化疗化合物或抗癌疗法的多种其他实例对于本领域技术人员是已知的。

[0090] 在优选的实施方案中,与本发明化合物组合使用的抗癌药物包括诱导或刺激细胞凋亡的药物。诱导细胞凋亡的药物包括但不限于放射(例如,W);激酶抑制剂(例如,表皮生长因子受体 [EGFR] 激酶抑制剂,血管生长因子受体 [VGFR] 激酶抑制剂,成纤维细胞生长因子受体 [FGFR] 激酶抑制剂,血小板衍生生长因子受体 [PGFR] I 激酶抑制剂和 Bcr-Abl 激酶抑制剂[例如 STI-571、Gleevec 和 Glivec]);反义分子;抗体[例如,赫赛汀 (Herceptin) 和利妥昔单抗 (Rituxan)];抗雌激素药物[例如,雷洛昔芬和他莫昔芬];抗雄激素药物[例如,氟他胺、比卡鲁胺、非那雄胺、氨鲁米特、酮康唑和皮质类固醇];环氧酶 2 (COX-2) 抑制剂[例如,塞来昔布 (Celecoxib)、美洛昔康 (meloxicam)、NS-398 和非甾体抗炎药 (NSAIDs)];癌症化疗药物[例如,伊立替康 (Camptosar)、CPT-11、氟达拉滨 (Fludara)、达卡巴嗪 (DTIC)、地塞米松、米托蒽醌、Mylotarg、VP-16、顺铂、5-FU、阿霉素、Taxotere 或紫杉醇];细胞信号分子;神经酰胺类和细胞因子类;和星孢菌素类等。

[0091] 在另一方面,本发明提供了治疗组合物,它包含至少一种式 (I)、(II)、(III) 或 (IV) 化合物以及可药用载体和任选的在癌症治疗中常规使用的一或多种用于治疗癌症的其他药物。

[0092] 本发明化合物用于治疗癌症,包括血液恶性疾病、癌(例如,肺癌、肝癌、胰腺癌、卵巢癌、甲状腺癌、膀胱癌或结肠癌)、黑素瘤、髓性疾病(例如,髓性白血病、多发性骨髓瘤和红细胞白血病)、腺瘤(例如结肠绒毛状腺瘤)、肉瘤(例如骨肉瘤)、自身免疫性疾病、过敏反应和器官移植排斥综合征。

[0093] 另一方面,本发明涉及在个体的 Jak/Stat 信号通路中抑制至少一种丝氨酸/苏氨酸激酶的方法,或者涉及治疗在个体的 Jak/Stat 信号通路中由丝氨酸/苏氨酸激酶所介导的生物学疾病的方法,该方法包括给予治疗组合物,该组合物包含至少一种能够在个体中有效抑制 Jak/Stat 信号通路的式 (I)、(II)、(III) 或 (IV) 化合物。治疗组合物可以用于治疗需要此类抑制剂的患者(例如,那些患有由异常 Jak/Stat 信号所介导的癌症的患者)。

[0094] 另一方面,本发明涉及在个体中抑制至少一种丝氨酸/苏氨酸激酶受体(选自 Pim1、Pim2、Pim3、Flt3、KDR 和 PKC ϵ) 的方法,或者涉及治疗由至少一种 Pim1、Pim2、Pim3、Flt3、KDR 和 PKC ϵ 所介导的生物学疾病的方法,该方法包括给予治疗组合物,该组合物包含至少一种能够在个体中有效抑制激酶受体的式 (I)、(II)、(III) 或 (IV) 化合物。治疗化合物可以用于治疗需要此类抑制剂的患者(例如,那些患有由异常丝氨酸/苏氨酸激酶受

体信号所介导的癌症的患者)。

[0095] 另一方面,本发明涉及在个体中抑制至少一种激酶活性(选自 Pim1、Pim2、Pim3、Flt3、KDR 和 PKC ϵ) 的方法,或者涉及在需要此类治疗的人或动物个体中治疗由至少一种 Pim1、Pim2、Pim3、Flt3、KDR 和 PKC ϵ 所介导的生物学疾病的方法,该方法包括给予个体至少一种能够在个体中有效抑制激酶的量的式 (I)、(II)、(III) 或 (IV) 化合物。治疗化合物可以用于治疗需要此类抑制剂的患者(例如,那些患有由异常丝氨酸/苏氨酸激酶受体信号所介导的癌症的患者)。

[0096] 在另一方面,本发明提供了生产本文中所述的式 (I)、(II)、(III) 或 (IV) 化合物的方法。

[0097] 本发明还提供了组合物、应用方法以及生产方法,如本发明详述中所述。

[0098] 本文中所使用的“PIM 抑制剂”是指与 PIM 激酶活性相关的 IC₅₀ 不超过约 100 μ M 的化合物,更通常不超过约 50 μ M 的化合物,所述值根据后面所述的 PIM 排除分析测定。

[0099] 术语“烷基”是指不含有杂原子的烷基基团。因此,该术语包括直链烷基,例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十一烷基、十二烷基等。该术语也包括直链烷基的支链异构体,包括但不限于下列实例: $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 等。该术语也包括环烷基,例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基以及被如上文所定义的直链和支链烷基所取代的此类环。因此,术语烷基包括伯烷基、仲烷基和叔烷基。优选的烷基包括具有 1-12 个碳原子的直链和支链烷基以及环烷基。

[0100] 本文中所使用的“低级烷基”包括具有 1-6 个碳原子的取代的或未取代的直链或支链烷基。具有代表性的低级烷基包括例如,甲基、乙基、丙基、异丙基、正-丁基、叔-丁基、新戊基、三氟-甲基、五氟乙基等。低级烷基可以被例如卤素、羟基、氨基、硝基和/或氰基等取代。具有代表性的卤素-取代的和羟基-取代的低级烷基包括氯代甲基、三氯代甲基、氯代乙基、羟基乙基等。其它适当的取代的低级烷基包括例如芳烷基、氨基烷基、氨基芳烷基、羰基氨基烷基、烷基羰基氨基烷基、芳基羰基氨基烷基、芳烷基羰基氨基烷基、氨基烷氧基烷基和芳基氨基烷基。

[0101] 本文中所使用的“低级烷氧基”是指 RO-, 其中 R 为低级烷基。低级烷氧基的具有代表性的实例包括甲氧基、乙氧基、叔-丁氧基、三氟甲氧基等。

[0102] 本文中所使用的术语“卤素”或“卤代”是指氯、溴、氟和碘。“卤代烷基”是指被一或多个卤素原子取代的烷基。术语“卤代低级烷基”是指被一或多个卤素原子取代的低级烷基。术语“卤代烷氧基”是指被一或多个卤素原子取代的烷氧基。术语“卤代低级烷氧基”是指被一或多个卤素原子取代的低级烷氧基。

[0103] “氨基”在本文中是指基团 $-\text{NH}_2$ 。术语“烷基氨基”在本文中是指基团 $-\text{NRR}'$, 其中 R 和 R' 每一个独立选自氢或低级烷基。术语“芳基氨基”在本文中是指基团 $-\text{NRR}'$, 其中 R 为芳基并且 R' 为氢、低级烷基或芳基。术语“芳烷基氨基”在本文中是指基团 $-\text{NRR}'$, 其中 R 为低级芳烷基并且 R' 为氢、低级烷基、芳基或低级芳烷基。

[0104] 术语“烷氧基烷基”是指基团 $-\text{alk}_1-\text{O}-\text{alk}_2$ ，其中 alk_1 为烷基或链烯基并且 alk_2 为烷基或链烯基。术语“低级烷氧基烷基”是指烷氧基烷基，其中 alk_1 为低级烷基或低级链烯基并且 alk_2 为低级烷基或低级链烯基。术语“芳基 氧基烷基”是指基团 $-\text{烷基}-\text{O}-\text{芳基}$ 。术语“芳烷氧基烷基”是指基团 $-\text{亚烷基}-\text{O}-\text{芳烷基}$ ，其中芳烷基为低级芳烷基。

[0105] 术语“氨基羰基”在本文中是指基团 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ 。“取代的氨基羰基”在本文中是指基团 $-\text{C}(\text{O})-\text{NRR}'$ ，其中 R 为低级烷基并且 R' 为氢或低级烷基。在某些实施方案中，R 和 R' 与它们所连接的 N 原子一起形成“杂环烷基羰基”基团。术语“芳基氨基羰基”在本文中是指基团 $-\text{C}(\text{O})-\text{NRR}'$ ，其中 R 为芳基并且 R' 为氢、低级烷基或芳基。“芳烷基氨基羰基”在本文中是指基团 $-\text{C}(\text{O})-\text{NRR}'$ ，其中 R 为低级芳烷基且 R' 为氢、低级烷基、芳基或低级芳烷基。

[0106] “氨基磺酰基”在本文中是指基团 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{NH}_2$ 。“取代的氨基磺酰基”在本文中是指基团 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{NRR}'$ ，其中 R 为低级烷基并且 R' 为氢或低级烷基。术语“芳烷基氨基磺酰基 (sulfonyl) 芳基”在本文中是指基团 $-\text{芳基}-\text{S}(\text{O})_2-\text{NH}-\text{芳烷基}$ ，其中芳烷基为低级芳烷基。

[0107] “羰基”是指二价基团 $-\text{C}(\text{O})-$ 。“羧基”是指 $-\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$ 。“烷氧基羰基”是指酯 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}$ ，其中 R 为烷基。“低级烷氧基羰基”是指酯 $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}$ ，其中 R 为低级烷基。“环烷基氧基羰基”是指 $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}$ ，其中 R 为环烷基。“芳基氧基羰基”是指 $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}$ ，其中 R 为芳基。“杂环基氧基羰基”是指 $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}$ ，其中 R 为杂环基。

[0108] 术语“芳烷氧基羰基”在本文中是指基团 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{芳烷基}$ ，其中芳烷基为低级芳烷基。

[0109] 术语“磺酰基”在本文中是指基团 $-\text{SO}_2-$ 。术语“硫烷基”在本文中是指基团 $-\text{S}-$ 。“低级烷基磺酰基”是指取代的磺酰基结构 $-\text{SO}_2\text{R}-$ ，其中 R 为低级烷基。“低级烷基硫烷基”是指结构 $-\text{SR}-$ 的取代的硫烷基，其中 R 为低级烷基。本发明化合物中采用的烷基磺酰基和烷基硫烷基基团通常为低级烷基磺酰基或低级烷基硫烷基基团，在其骨架结构中具有 1-6 个碳原子。因此，本发明化合物中采用的典型的烷基磺酰基和低级烷基硫烷基基团包括例如甲基磺酰基和甲基硫烷基（即，其中 R 为甲基）、乙基磺酰基和乙基硫烷基（即，其中 R 为乙基）、丙基磺酰基和丙基硫烷基（即，其中 R 为丙基）等。术语“芳基磺酰基”在本文中是指基团 $-\text{SO}_2-\text{芳基}$ 。术语“芳烷基磺酰基”在本文中是指基团 $-\text{SO}_2-\text{芳烷基}$ ，其中芳烷基为低级芳烷基。术语“磺酰胺基”在本文中是指 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 。

[0110] 本文中所使用的术语“羰基氨基”是指二价基团 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ ，其中羰基氨基上的酰胺氮的氢原子可以被低级烷基、芳基或低级芳烷基代替。此类基团包括例如氨基甲酸酯 $(-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R})$ 和酰胺 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{R}$ ，其中 R 为直链或支链低级烷基、环烷基或芳基或低级芳烷基。

[0111] “环烷基”是指单-或多元环、杂环或碳环烷基取代基。典型的环烷基取代基具有 3-8 个骨架（即环）原子，其中每一个骨架原子可以是碳原子或者为杂原子。术语“杂环烷基”在本文中是指环烷基取代基，在其环结构中具有 1-5 个（更通常为 1-4 个）杂原子。本发明化合物中采用的适当的杂原子为氮、氧和硫。具有代表性的杂环烷基包括例如吗啉代、哌嗪基、哌啶基等。碳环烷基为其中使用的环原子均为碳的环烷基。当与环烷基取代基结合使用时，术语“多环”在本文中是指稠合和非稠合的烷基环结构。

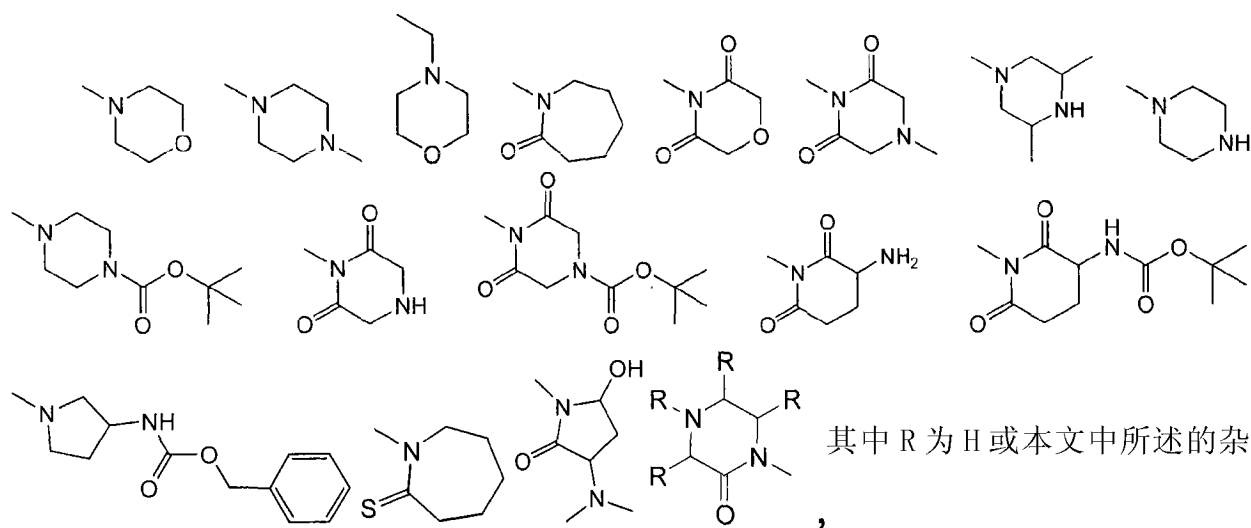
[0112] 本文中所使用的术语“取代的杂环”或“杂环基团”或杂环是指含有选自氮、氧和

硫的杂原子的任何 3- 或 4- 元环,或者是指含有 1-3 个杂原子的 5- 或 6- 元环,所述杂原子选自含有氮、氧或硫的基团;其中所述 5- 元环具有 0-2 个双键,6- 元环具有 0-3 个双键;其中氮和硫原子可以任选被氧化;其中氮和硫杂原子可以任选为季化的;并且包括双环状基团,其中任何上述杂环可以与苯环或者上面所独立定义的其他 5- 或 6- 元杂环稠合。术语“杂环”因此包括其中氮为杂原子的环以及部分- 和全部- 饱和的环。优选的杂环包括例如:二氮杂 **草**基、吡咯基、吡咯啉基、吡咯烷基、吡唑基、吡唑啉基、吡唑烷基、咪唑基(imidazolyl)、咪唑啉基、咪唑烷基、吡啶基、哌啶基、吡嗪基、哌嗪基、N- 甲基哌嗪基、氮杂环丁烷基、N- 甲基氮杂环丁烷基、噻啶基、哒嗪基、噁唑基、噁唑烷基、异噁唑基、异噁唑烷基(isoazolidinyl)、吗啉基、噻唑基、噻唑烷基、异噻唑基、异噻唑烷基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、呋喃基、噻吩基、三唑基和苯并噻吩基。

[0113] 杂环基团可以是未取代的,或者是被独立选自下列的各种取代基单取代的或者二取代的:羟基、卤素、氧代($C=O$)、烷基亚氨基($RN=$,其中 R 为低级烷基或低级烷氧基)、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、酰基氨基烷基、烷氧基、硫代烷氧基、多烷氧基、低级烷基、环烷基或卤代烷基。

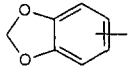
[0114] 杂环基团可以在各个位置上连接,所述位置对于与本公开相关的有机化学和药物化学领域技术人员而言是显而易见的。

[0115]



环取代基。

[0116] 具有代表性的杂环包括例如咪唑基、吡啶基、哌嗪基、氮杂环丁烷基、噻唑基、呋喃基、三唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、2,3- 二氮杂萘基、吡啶基、萘吡啶基、吡唑基和噻嗪基。

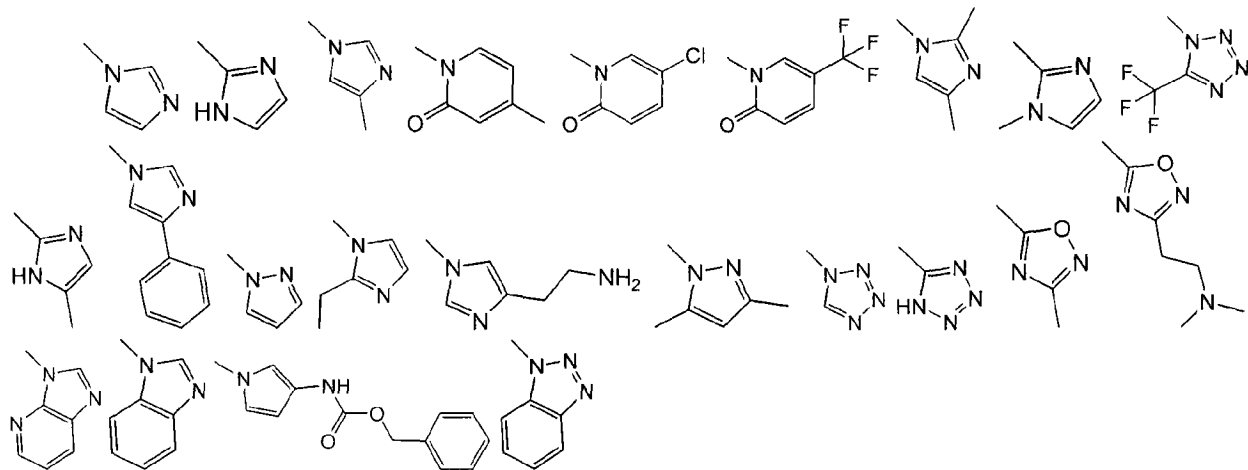
[0117] “芳基”是指具有 3-14 个骨架碳原子或杂原子的任选取代的单环和多环芳族基团,包括碳环芳基基团和杂环芳基基团。碳环芳基基团为芳基环中所有的环原子均为碳的芳基。术语“杂芳基”在本文中是指在芳族环中具有 1-4 个杂原子作为环原子而其余的环原子为碳原子的芳基。当与在描述芳基取代基时,术语“多元芳基”在本文中是指稠合和非稠合环结构,其中至少一个环结构为芳族,例如苯并二氧戊环(benzodioxazole)(它具有与苯基稠合的杂环结构,即 )、萘基等。本发明化合物中采用的作为取代基的典型的

芳基基团包括苯基、吡啶基、嘧啶基、噻唑基、咪唑基、噁二唑基、四唑基、吡嗪基、三唑基、噻吩基、呋喃基、喹啉基、嘌呤基、萘基、苯并噻唑基、苯并吡啶基和苯并咪唑基等。

[0118] “芳烷基”是指被芳基取代的烷基。通常,本发明化合物中采用的芳烷基具有 1-6 个碳原子,它们与芳烷基基团中的烷基部分相连。本发明化合物中采用的适当的芳烷基包括例如苄基、吡啶甲基等。

[0119] 具有代表性的杂芳基包括例如下面所示的基团。这些杂芳基可以另外被取代,可以在各个位置上连接,所述位置对于与本公开相关的有机化学和药物化学领域技术人员而言是显而易见的。

[0120]



[0121] 具有代表性的杂芳基包括例如咪唑基、吡啶基、哌嗪基、氮杂环丁烷基、噻唑基、三唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基和苯并噁唑基。

[0122] “任选取代的”或“取代的”是指一或多个氢原子被单价或二价基团所代替。适当的取代基包括例如羟基、硝基、氨基、亚氨基、氰基、卤素、硫代、磺酰基、硫代酰氨基(thioamido)、脒基、亚氨基(imidino)、氧代、氨肟基(oxamidino)、methoxamidino、亚氨基、胍基、磺酰氨基、羧基、甲酰基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷基氨基、卤代低级烷基氨基、低级烷氧基、卤代低级烷氧基、低级烷氧基烷基、烷基羰基、氨基羰基、芳基羰基、芳烷基羰基、杂芳基羰基、杂芳烷基羰基、烷硫基、氨基烷基、氰基烷基、芳基等。

[0123] 取代基自身可以被取代。在取代基上取代的基团自身也可以被取代。在取代基上取代的基团可以是羧基、卤素、硝基、氨基、氰基、羟基、低级烷基、低级烷氧基、氨基羰基、-SR、硫代酰氨基、-SO₂H、-SO₂R 或环烷基，其中 R 通常为氢、羟基或低级烷基。

[0124] 当取代的取代基含有直链基团时,取代可以发生在链中(例如,2-羟基丙基、2-氨基丁基等)或链的末端(例如,2-羟基乙基、3-氰基丙基等)。取代的取代基可以是共价结合的碳原子或杂原子的直链、支链或环结构。

[0125] 可以理解的是,上述定义应当不包括不被允许的取代模式(例如,被5个氟取代的甲基或被另一个卤素原子取代的卤素原子)。此类不被允许的取代模式对于技术人员而言是熟知的。

[0126] 对于本领域技术人员而言也是显而易见的是,本发明化合物,包括式(I)、(II)、(III)或(IV)化合物或其立体异构体以及所有其可药用盐、酯、代谢物和前药可以进行互变异构化,因此,可以存在各种互变异构形式,其中一个分子的一个原子的质子可以转

移到另一个原子上,分子的原子之间的化学键随后进行重排。参见,例如, March, 高等有机化学:反应、机理及结构 (Advanced Organic Chemistry:Reactions, Mechanisms and Structures), 第四版, John Wiley&Sons, 第 69-74 页 (1992)。本文中所使用的术语“互变异构体”是指通过质子转移而产生的化合物,应当理解的是,所有的互变异构形式(只要在它们存在的情况下)均包含在本发明范围内。

[0127] 本发明化合物,包括式 (I)、(II)、(III) 或 (IV) 化合物或其立体异构体以及所有其可药用盐、酯、代谢物和前药可能包含不对称取代的碳原子。此类不对称取代的碳原子可以使得本发明化合物以对映异构体、非对映异构体以及其他立体异构形式存在,它们可以根据绝对立体化学而定义,例如 (R)- 或 (S)- 构型。因此,本发明化合物的所有此类可能的异构体、光学纯形式的单一立体异构体、它们的混合物、外消旋混合物(或“外消旋物”)、非对映异构体混合物、单一非对映异构体均包含在本发明中。本文中所使用的术语“S”和“R”构型根据下面定义:IUPAC 1974 RECOMMENDATIONS FOR SECTION E, FUNDAMENTAL STEREOCHEMISTRY, Pure Appl. Chem. 45:13-30 (1976)。术语 α 和 β 用于环状混合物的环位置。参照平面的 α -侧面为优选的取代基所位于较低序号位置的一面。位于参照平面相反一侧的取代基被称为 β 。需要注意的是,该用法与环状立体母核有所区别,在环状母核中“ α ”是指“平面下面”并代表绝对构型。本文中所使用的术语 α 和 β 构型根据 CHEMICAL ABSTRACTS INDEX GUIDE-APPENDIX IV (1987) paragraph 203 定义。

[0128] 本文中所使用的术语“可药用盐”是指式 (I)、(II)、(III) 或 (IV) 化合物的非毒性酸或碱土金属盐。这些盐可以在式 (I)、(II)、(III) 或 (IV) 化合物进行最后分离和纯化过程中在位制备,或者通过使得碱或酸官能团分别与适当的有机或无机酸或碱反应而分别制备。具有代表性的盐包括但不限于下列:乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、柠檬酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、二葡萄糖酸盐、环戊烷丙酸盐、十二烷硫酸盐、乙磺酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、富马酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、烟酸盐、2-萘磺酸盐、草酸盐、扑酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐 (phenylproionate)、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对-甲苯磺酸盐和十一酸盐。同样,碱性含氮基团可以采用如下试剂季铵盐化:低级烷基卤化物,例如甲基、乙基、丙基和丁基氯化物、溴化物和碘化物;二烷基硫酸盐,例如二甲基、二乙基、二丁基和二戊基硫酸盐;长链卤化物,例如癸基、十二烷基、十四烷基和十八烷基氯化物、溴化物和碘化物;芳烷基卤化物,例如苄基和苯乙基溴化物等。如此可获得水或油溶性或可分散产物。

[0129] 可以用于形成可药用酸加成盐的酸的实例包括如下的酸:无机酸,例如盐酸、硫酸和磷酸;有机酸,例如草酸、马来酸、甲磺酸、琥珀酸和柠檬酸。碱性加成盐可以在式 (I) 化合物的最后分离和纯化过程中在位制备,或者通过使得羧酸基团与适当的碱反应分别制备,所述碱例如可药用金属阳离子的氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐,或者与氨或有机伯、仲或季胺反应制备。可药用盐包括但不限于碱金属和碱土金属的阳离子,例如钠、锂、钾、钙、镁、铝盐等,还有非毒性铵、季铵和胺阳离子,包括但不限于铵、四甲基铵、四乙基铵、甲基胺、二甲基胺、三甲基胺、三乙胺、乙胺等。用于形成碱加成盐的其它具有代表性的有机胺包括二乙胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌嗪等。

[0130] 本文中所使用的术语“可药用酯”是指能够在体内水解的酯,包括那些在人体内易

于分解而释放出母体化合物或其盐的酯。适当的酯基团包括例如那些衍生自可药用脂肪酸的基团,特别是链烷酸、环烷酸和链烷二酸,其中每一个烷基或链烯基最好不要多于6个碳原子。特定的酯的实例包括甲酸酯、乙酸酯、丙酸酯、丁酸酯、丙烯酸酯和琥珀酸乙酯。

[0131] 本文中所使用的术语“可药用前药”是指本发明化合物的前药,在良好的医学判断范围内,它们适用于与人类和低等动物的组织接触而不会产生不当的毒性、刺激性、过敏反应等,具有合理的效益/风险比,产生预期的适用效果,如果可能的话,还指本发明化合物的两性离子。术语“前药”是指通过例如在血液中水解在体内快速转化而获得上式母体化合物的化合物。详尽的讨论可以参见下列文献:T.Higuchi 和 V.Stella,作为新型传递系统的前药(Pro-drugs as Novel Delivery Systems),A.C.S. 专题报告丛书的第14卷;Edward B.Roche, ed., 药物设计中的生物可逆载体(Bioreversible Carriers in Drug Design), American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, 这两篇文献在此引入作为参考。

[0132] 对于本领域技术人员而言显而易见的是,本发明化合物,包括式(I)、(II)、(III)或(IV)化合物或其互变异构体、前药和立体异构体以及任何其可药用盐、酯和前药可以在人类或者动物体内或细胞内通过代谢过程产生代谢物。本文中使用的术语“代谢物”是指给予母体化合物后在个体中产生的任何衍生物。衍生物可以通过母体化合物在个体中的各种生物化学转化而产生,例如,氧化、还原、水解或共轭,包括,例如氧化物和去甲基化的衍生物。本发明化合物的代谢物可以通过本领域中已知的常规技术进行鉴别。参见,例如,Bertolini, G. 等, J. Med. Chem. 40 :2011-2016(1997); Shan, D. 等, J. Pharm. Sci. 86(7) :765-767; Bagshawe K., Drug Dev. Res. 34 :220-230(1995); Bodor, N., Advances in Drug Res. 13 :224-331(1984); Bundgaard, H., 前药的设计(Design of Prodrugs)(Elsevier Press 1985); 和 Larsen, I. K., 前药设计和应用,前药设计和发展(Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development)(Krogsgaard-Larsen 等编辑., Harwood Academic Publishers, 1991)。应当理解,作为式(I)、(II)、(III)或(IV)化合物或其互变异构体、前药和立体异构体以及所有其可药用盐、酯和前药的代谢物的各个化合物均包含在本发明范围内。

[0133] 术语“癌症”是指通过 Pim 激酶的抑制而能够获得有益治疗的癌症疾病,包括:例如,实体癌症例如癌(例如肺癌、胰腺癌、甲状腺癌、卵巢癌、膀胱癌、乳癌、前列腺癌或结肠癌)、黑素瘤、髓性疾病(例如髓性白血病、多发性骨髓瘤和红细胞白血病)、腺瘤(例如结肠绒毛状腺瘤)和肉瘤(例如骨肉瘤)。

[0134] 在另一方面,本发明涉及式(I)、(II)、(III)或(IV)化合物的制备方法以及在此类方法中使用的合成中间体,在下面进行详述。

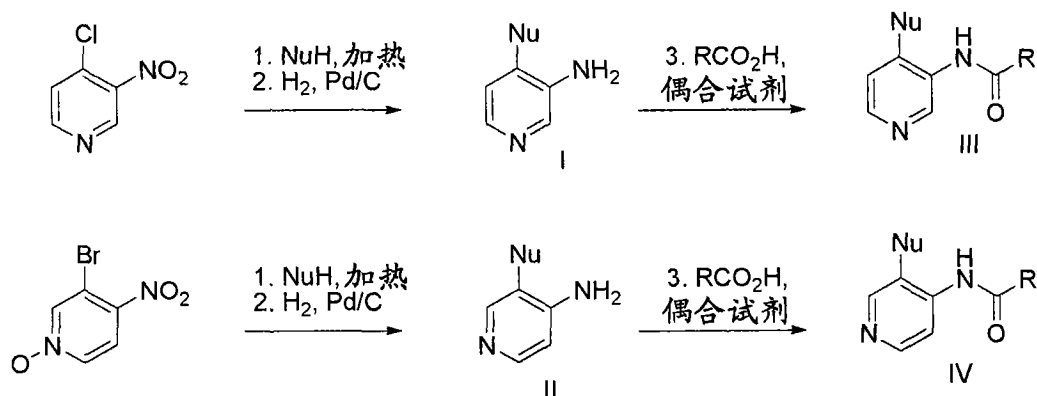
[0135] 合成方法

[0136] 本发明化合物可以通过本领域技术人员已知的方法获得。例如,如流程1中所示,4-氯代,3-硝基吡啶可以与亲核试剂反应,然后经硝基还原后,获得4-取代的3-氨基吡啶I。或者,3-溴4-硝基吡啶N-氧化物可以与亲核试剂反应,硝基和N-氧化物还原后,获得3-取代的4-氨基吡啶II。取代的氨基吡啶I和II可以在偶合试剂帮助下采用羧酸进行酰化反应,或者采用酰卤或酸酐进行反应,获得3,4-二取代的吡啶III和IV。当3-卤代-4-硝基苯为原料时,含有3,4-二取代苯基的本发明化合物可以采用与流程1类似的化

学方法获得。

[0137] 流程 1

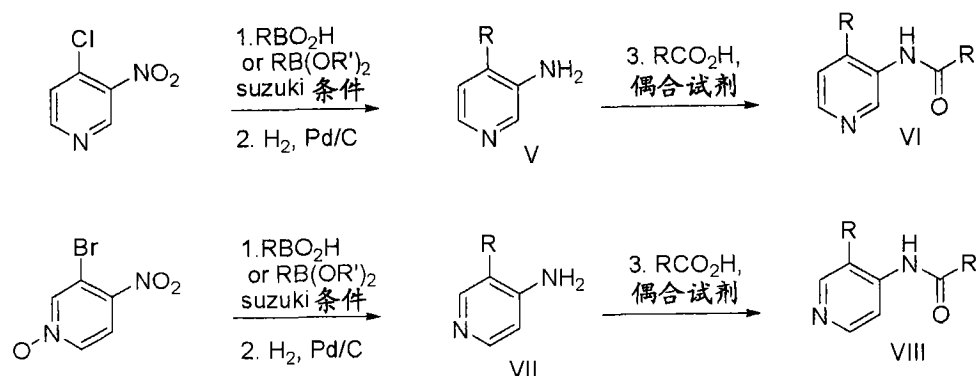
[0138]



[0139] 或者, 流程 2 中所示的 3,4 二取代的吡啶可以在 Suzuki 条件下通过卤代硝基吡啶与硼酸进行反应而获得, 随后通过硝基或硝基和 N-氧化物还原, 获得氨基取代的吡啶 V 和 VII。随后, 通过胺的酰化反应获得 3,4-二取代的吡啶 VI 和 VIII。当 3-卤素-4-硝基苯为原料时, 含有 3,4 二取代苯基的本发明化合物可以采用与流程 2 类似的化学方法获得。

[0140] 流程 2

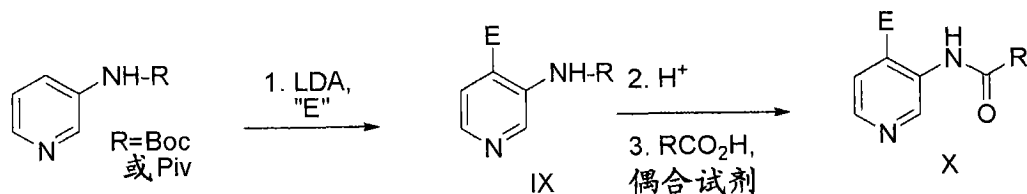
[0141]



[0142] 在另一个方法中, 3,4-二取代的吡啶可以根据流程 3 中所示方法获得。通过 N-Boc-3-氨基吡啶或 N-新戊酰基-3-氨基吡啶的双-阴离子的形成以及与亲电子试剂的反应, 获得 4-取代-3-N-保护的氨基吡啶 IX。在酸性条件下除去 Boc 或 Piv 保护基团, 随后进行酰化反应, 获得 3,4-取代的吡啶 X。当适当保护的苯胺为原料时, 含有 3,4 二取代苯基的本发明化合物可以采用与流程 3 类似的化学方法获得。

[0143] 流程 3.

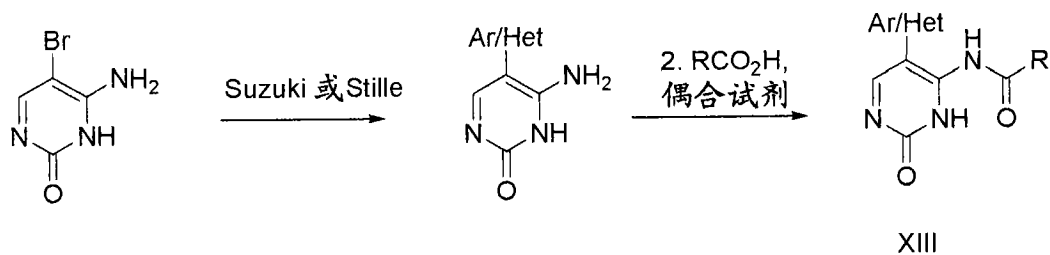
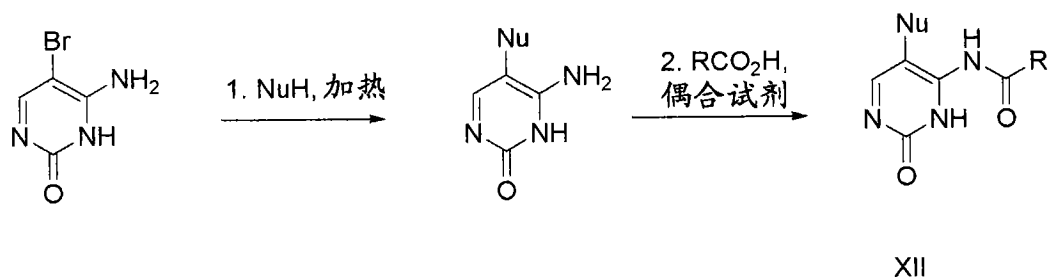
[0144]



[0145] 含有 5-取代-4-氨基酰基嘧啶酮的本发明化合物例如 XII 和 XIII 可以根据流程 4 中所示方法获得。通过 5-溴代胞嘧啶的亲核取代反应或 Suzuki 类偶合反应, 随后通过 N-酰化反应, 获得 5-取代-4-氨基酰基嘧啶酮。

[0146] 流程 4.

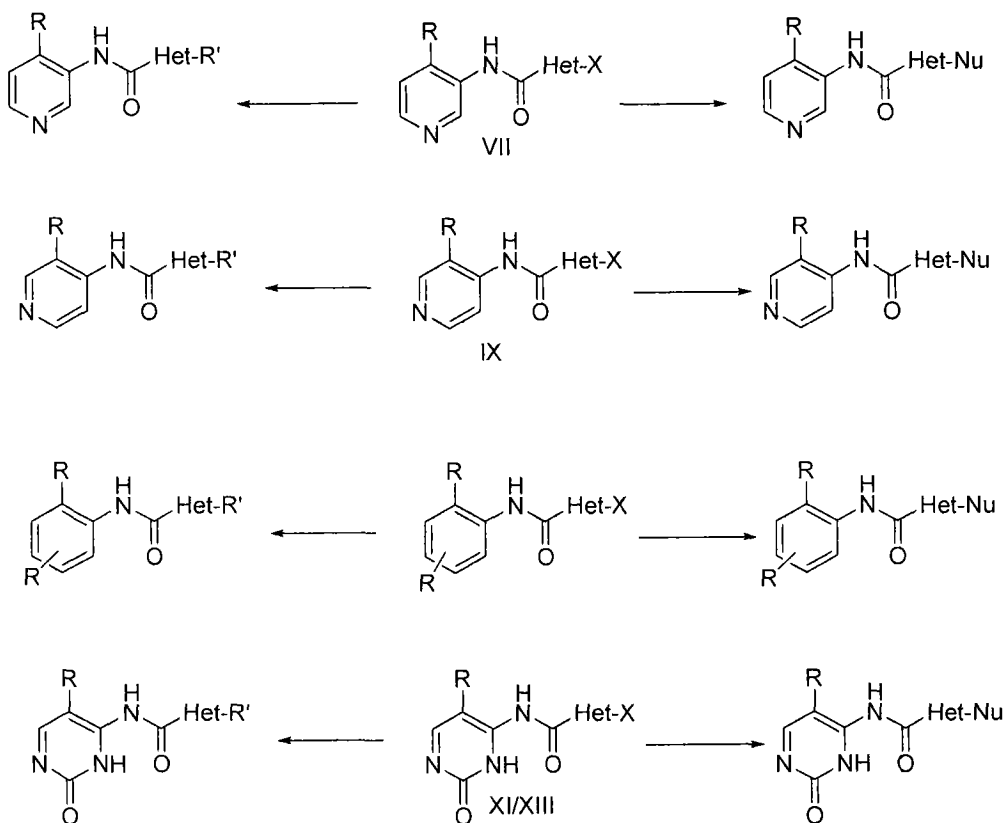
[0147]



[0148] 当取代的吡啶、苯或嘧啶酮的酰胺部分含有卤代杂芳基基团时,取代的吡啶、苯或嘧啶酮可以根据流程 5 进行修饰。采用 Suzuki、Negishi、Grignard 或其它有机金属方法,可以使得与碳直接相连的基团 (R') 与杂芳基连接。或者,采用标准方法,包括 $SnAr$ 或 Buchwald/Hartwig 条件,可以使得氮、氧、硫和碳与杂芳基连接。

[0149] 流程 5.

[0150]



[0151] 本发明化合物在体外或体内用于抑制癌细胞的生长。化合物可以单独使用,或者

在组合物中与可药用载体或赋形剂一起使用。适当的可药用载体或赋形剂包括例如处理剂以及药物传递改良剂和增强剂,例如,磷酸钙、硬脂酸镁、滑石粉、单糖类、二糖类、淀粉、明胶、纤维素、甲基纤维素、羧基甲基纤维素钠、葡萄糖、羟丙基- β -环糊精、聚乙烯吡咯烷酮、低熔点蜡类、离子交换树脂等以及它们中任何两种或多种的组合。其它适当的可药用赋形剂描述于“雷明顿制药科学(Remington's Pharmaceutical Sciences)”, Mack Pub. Co., New Jersey (1991), 在此引入作为参考。

[0152] 本发明化合物的有效量通常包括足以抑制 Pim 活性的任何量, 该抑制为可检测的, 可以通过本文中所述的任何分析方法进行检测, 可以通过本领域技术人员已知的其它 Pim 激酶活性分析方法检测, 或者通过测定癌症症状的抑制或缓解检测。

[0153] 可以与载体物质组合形成单一剂型的活性成分的量取决于待治疗的宿主和特定的给药模式。然而, 应当理解, 任何特定患者的特定剂量取决于各种因素, 包括采用的特定化合物的活性、年龄、体重、一般健康情况、性别、饮食、给药时间、给药途径、排泄速率、药物组合以及正在治疗的特定疾病的严重程度。对于给定条件而言, 治疗有效量可以通过常规实验容易地确定, 这在普通临床医师的技能和判断范围内。

[0154] 在本发明中, 治疗有效量通常为以单次或多次剂量给药于宿主的总日剂量, 可以是每日每公斤体重 0.001 至 1000mg, 更优选为每日每公斤体重 1.0 至 30mg。单位剂量组合物可以含有此类剂量的约数以构成日剂量。

[0155] 本发明化合物可以通过单位剂量制剂通过口服、胃肠外、舌下给药, 通过雾化或吸入喷雾给药, 通过直肠或局部给药, 所述制剂含有常规无毒可药用载体、辅助剂以及需要的溶媒。局部给药也包括透皮给药的应用, 例如透皮贴剂或离子电泳装置。本文中使用的术语胃肠外包括皮下注射、静脉注射、肌肉注射、胸骨内注射或输注技术。

[0156] 注射制剂(例如, 无菌注射用水性混悬液或油性混悬液)可以根据已知的工艺采用适当的分散剂或润湿剂和混悬剂进行制剂。无菌注射用制剂也可以是在无毒胃肠外可接受稀释剂或溶剂中的无菌注射用溶液或混悬液, 例如, 在 1,3-丙二醇中的溶液。在可接受的溶媒和溶剂中, 可以采用水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。另外, 无菌、固定油通常用作溶剂或混悬介质。为此, 可以采用任何品牌的固定油, 包括合成的单-或二-甘油酯。另外, 脂肪酸(例如油酸)也可以用于注射剂的制备。

[0157] 用于直肠给药的栓剂可以通过将药物与适当的无刺激性赋形剂(如可可油和聚乙二醇)混合而制备, 它们在常温下是固体, 但是在直肠温度下为液体, 因而可以在直肠内熔融并释放药物。

[0158] 用于口服给药的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、散剂和颗粒剂。在此类固体剂型中, 活性化合物可以与至少一种惰性稀释剂(例如蔗糖、乳糖或淀粉)混合。在常规操作中, 除了惰性稀释剂外, 此类剂型也可以含有其它物质, 例如润滑剂, 如硬脂酸镁。对于胶囊、片剂和丸剂而言, 该剂型也可以含有缓冲剂。片剂和丸剂可以采用肠包衣另外制备。

[0159] 用于口服给药的液体剂型可以包括可药用乳剂、溶液剂、混悬液、糖浆和酏剂, 它们可以含有本领域中常规应用的惰性稀释剂, 例如水。此类组合物也可以含有辅助剂, 例如润湿剂、乳化剂和混悬剂、环糊精和甜味剂、矫味剂以及芳香剂。

[0160] 本发明化合物也可以以脂质体的形式给药。如本领域所已知, 脂质体通常源自磷脂或其它脂质物质。脂质体是由单-或多-层含水液态晶体形成, 所述晶体分散在水性介质

中。可以采用能够形成脂质体的任何无毒、生理学上可接受的并且可代谢的脂质。除了本发明化合物外,脂质体形式的本发明组合物还可以含有稳定剂、防腐剂、赋形剂等。优选的脂质为磷脂和磷脂酰胆碱(卵磷脂),它们可以是天然的和合成的。形成脂质体的方法在本领域中是已知的。参见,例如,Prescott,Ed.,细胞生物学方法(Methods in Cell Biology),第 XIV 卷,学术出版社,纽约,N.W.,第 33 页,et seq. (1976)。

[0161] 本发明化合物可以作为单一活性药物成分给药,它们也可以与一或多种在癌症治疗中应用的其它成分组合使用。本发明化合物也可以与已知的治疗成分以及抗癌药物组合使用,本发明公开的化合物与其他抗癌或化疗药物的组合包含在本发明范围内。此类药物的实例可以参见 Cancer Principles and Practice of Oncology, V.T.Devita 和 S.Hellman(编辑),第 6 版(2001 年 2 月 15 日),Lippincott Williams&Wilkins Publishers。根据药物以及所涉及癌症的特定性质,本领域技术人员能够识别采用哪一种药物的组合。此类抗癌药物包括但不限于下列:雌激素受体调节剂,雄激素受体调节剂,维甲酸(retinoid)受体调节剂,细胞毒素药物/细胞生长抑制剂,抗增生药物,异戊二烯基蛋白转移酶抑制剂,HMG-CoA 还原酶抑制剂和其它血管生成抑制剂,细胞增殖和存活信号抑制剂,细胞凋亡诱导剂以及干扰细胞周期限制点的药物。本发明化合物也可以与放疗联合应用。

[0162] 因此,在本发明的一个实施方案中,本发明化合物也可以与已知的抗癌药物组合使用,例如雌激素受体调节剂、雄激素受体调节剂、维甲酸受体调节剂、细胞毒素药物、抗增生药物、异戊二烯基蛋白转移酶抑制剂、HMG-CoA 还原酶抑制剂、HIV 蛋白酶抑制剂、逆转录酶抑制剂及其它血管生成抑制剂。

[0163] 雌激素受体调节剂是能够干扰或抑制雌激素与受体结合的化合物,不管其机制如何。雌激素受体调节剂的实例包括但不限于他莫昔芬、雷洛昔芬、呋喃昔酚、LY353381、LY117081、托瑞米芬、氟维斯群、4-[7-(2,2-二甲基-1-氧代丙氧基)-4-甲基-2-[4-[2-(1-哌啶基)乙氧基]苯基]-2H-1-苯并吡喃-3-基]-苯基-2,2-二甲基丙酸酯、4,4'-二羟基二苯甲酮-2,4-二硝基苯基-胺和 SH646。

[0164] 雄激素受体调节剂是能够干扰或抑制雄激素与雄激素受体结合的化合物。雄激素受体调节剂的典型实例包括非那雄胺和其他 5 α -还原酶抑制剂、尼鲁米特、氟他胺、比卡鲁胺、利阿唑(liarozole)和醋酸阿比特龙(abiraterone acetate)。维甲酸受体调节剂是能够干扰或抑制维甲酸类与维甲酸受体结合的化合物。维甲酸受体调节剂的实例包括萆萨罗丁、维甲酸、13-顺式-维甲酸、9-顺式-维甲酸、 α -二氟甲基鸟氨酸、LX23-7553、反式-N-(4'-羟基苯基)维甲酰胺和 N4-羧基苯基维甲酰胺。

[0165] 细胞毒素和/或细胞生长抑制剂是能够导致细胞死亡或抑制细胞增殖的化合物,主要通过直接干扰细胞功能或者通过抑制或干扰细胞 mytosis 而进行,包括烷化剂、肿瘤坏死因子、嵌入剂、低氧激活(hypoxia activatable)化合物、微管抑制剂/微管稳定剂、有丝分裂驱动蛋白抑制剂、与有丝分裂进程有关的激酶的抑制剂、抗代谢物;生物学应答调节剂;激素/抗激素治疗剂、造血生长因子、单克隆抗体靶向治疗药物、拓扑异构酶抑制剂、蛋白酶抑制剂和泛素连接酶抑制剂。细胞毒素药物的实例包括但不限于 sertenef、恶液素(cachectin)、异环磷酰胺、他索纳明(tasonermin)、氯尼达明(lonidamine)、卡铂、六甲蜜胺、泼尼莫司汀(prednimustine)、二溴脱氧己六醇(dibromodulcitol)、雷莫

司汀、福莫司汀、蔡达铂、奥沙利铂、替莫唑胺、依铂、雌莫司汀、英丙舒凡对甲苯磺酸盐 (improsulfan tosilate)、曲洛磷胺、尼莫司汀、二溴螺氯铵 (dibrospidium chloride)、嘌呤替派 (pumitepa)、洛铂、塞特铂 (satraplatin)、紫菜霉素 (profiromycin)、顺铂、伊洛福芬、右异环磷酰胺、顺-胺二氯代 (2-甲基-吡啶) 铂、苕基鸟嘌呤、葡磷酰胺、GPX100、(反式,反式,反式)-二-μ-(己烷-1,6-二胺)-μ-[二胺-铂(II)]二[二胺(氯代)铂(II)]四氯化物、二氮杂环丙烷精胺 (diarizidinylspermine)、三氧化二砷、1-(11-十二烷基氨基-10-羟基十一烷基)-3,7-二甲基黄嘌呤、佐柔比星、依达比星、柔红霉素 (daunorubicin)、必桑郡 (bisantrene)、米托蒽醌、吡柔比星、吡蔡非特 (pinafide)、戊柔比星、氨柔比星、抗癌酮 (antineoplaston)、3'-去氨基-3'-吗啉代-13-去氧代-10-羟基洋红霉素、洋红霉素、脂质体蒽环霉素 (annamycin)、加柔比星、依利奈法德 (elinafide)、MEN10755 和 4-去甲氧基-3-去氨基-3-氮杂环丙基-4-甲基磺酰基-柔红霉素 (参见 WO 00/50032)。低氧激活化合物的典型实例为替拉扎明。蛋白酶抑制剂包括但不限于,但不限于,乳胞素 (lactacystin) 和硼替佐米 (bortezomib)。微管抑制剂/微管稳定剂的实例包括紫杉醇 (paclitaxel)、硫酸长春地辛、3',4'-二脱氢-4'-去氧基-8'-长春瑞滨 (norvincal leukoblastine)、多烯紫杉醇、根瘤菌素 (rhizoxin)、多拉斯他丁 (dolastatin)、米伏布林羟乙磺酸盐 (mivobulin isethionate)、auristatin、西马多丁、RPR109881、BMS184476、长春氟宁 (vinflunine)、缩酚酸肽类抗肿瘤药 (cryptophycin)、2,3,4,5,6-五氟-N-(3-氟-4-甲氧基苯基) 苯磺酰胺、脱水长春碱、N,N-二甲基-L-缬氨酸-L-缬氨酸-N-甲基-L-缬氨酸-L-缬氨酸-L-脯氨酸-叔-丁基酰胺、TDX258、埃博霉素类 (参见,例如美国专利号 6,284,781 和 6,288,237) 和 BMS188797。拓扑异构酶抑制剂的典型实例包括拓扑替康、hycaptamine、伊立替康、鲁比替康、6-乙氧基丙酰基-3',4'-O-外-亚苕基-教酒菌素、9-甲氧基-N,N-二甲基-5-硝基吡啶并[3,4,5-k1]吡啶-2-(6H) 丙胺、1-氨基-9-乙基-5-氟-2,3-二氢-9-羟基-4-甲基-1H,12H-苯并[de]吡喃并[3',4':b,7]-吲哚并(indolizino)[1,2b]喹啉-10,13(9H,15H) 二酮、勒托替康、7-[2-(N-异丙基氨基)乙基]-(20S) 喜树碱、BNP1350、BNPI1100、BN80915、BN80942、磷酸依托泊苷、替尼泊苷、索布佐生 (sobuzoxane)、2'-二甲基氨基-2'-去氧基-依托泊苷、GL331、N-[2-(二甲基氨基)乙基]-9-羟基-5,6-二甲基-6H-吡啶并[4,3-b]喹啉-1-甲酰胺、asulacrinc、(5a,5aB,8aa,9b)-9-[2-[N-[2-(二甲基氨基)乙基]-N-甲基氨基]乙基]-5-[4-羟基-3,5-二甲氧基苯基]-5,5a,6,8,8a,9-六氢呋喃并(3',4':6,7) 萘并(2,3-d)-1,3-间二氧杂环戊烯-6-酮、2,3-(亚甲基二氧基)-5-甲基-7-羟基-8-甲氧基苯并[c]-菲啶鎓(phenanthridinium)、6,9-二[(2-氨基乙基)氨基]苯并[g]异喹啉(isoquinoline)-5,10-二酮、5-(3-氨基丙基氨基)-7,10-二羟基-2-(2-羟基乙基氨基甲基)-6H-吡啶并[4,5,1'-de]吡啶-6-酮、N-[1-[2-(二乙基氨基)乙基氨基]-7-甲氧基-9-氧代-9H-硫代咕吨-4-基甲基]甲酰胺、N-(2-(二甲基氨基)乙基)吡啶-4-甲酰胺、6-[[2-(二甲基氨基)乙基]氨基]-3-羟基-7H-茛并[2,1-c]喹啉-7-酮和双美司那(dimesna)。有丝分裂驱动蛋白(例如人有丝分裂驱动蛋白 KSP)抑制剂的实例描述于 PCT 出版物 W001/30768 和 WO 01/98278、WO 03/050,064(2003 年 6 月 19 日)、W003/050,122(2003 年 6 月 19 日)、WO 03/049,527(2003 年 6 月 19 日)、W003/049,679(2003 年 6 月 19 日)、WO 03/049,678(2003 年 6 月 19 日) 和 W003/39460(2003

年 5 月 15 日) 和待审的 PCT 申请 US03/06403(提交于 2003 年 3 月 4 日)、US03/15861(提交于 2003 年 5 月 19 日)、US03/15810(提交于 2003 年 5 月 19 日)、US03/18482(提交于 2003 年 6 月 12 日) 和 US03/18694(提交于 2003 年 6 月 12 日)。在一个实施方案中,有丝分裂驱动蛋白抑制剂包括但不限于 KSP 抑制剂、MKLP1 抑制剂、CENP-E 抑制剂、MCAK 抑制剂、Kif14 抑制剂、Mphosph1 抑制剂和 Rab6-KIFL 抑制剂。

[0166] 与有丝分裂进程有关的激酶抑制剂包括但不限于激酶激酶 (aurorakinase) 抑制剂、Polo- 样激酶 (PLK) 抑制剂 (例如, PLK-1 抑制剂)、bub-1 抑制剂和 bub-R1 抑制剂。抗增生药物包括:反义 RNA 和 DNA 寡核苷酸,例如 G3139、ODN698、RVASKRAS、GEM231 和 INX3001;抗代谢物,例如依诺他滨、卡莫氟、替加氟、喷司他丁、去氧氟尿苷、三甲曲沙、氟达拉滨、卡培他滨、加洛他滨、阿糖胞苷十八烷基磷酸钠 (cytarabineocfosfate)、阿糖胞苷十八烷基磷酸钠水合物 (fosteabine sodium hydrate)、雷替曲塞、paltitrexid、乙噻替氟、噻唑呋林 (tiazofurin)、地西他滨、诺拉曲特、培美曲塞、奈拉滨 (nelzarabine)、2'-脱氧基-2'-亚甲基胞苷、2'-氟亚甲基-2'-脱氧胞苷、N-[5-(2,3-二氢-苯并呋喃基)磺酰基]-N'-(3,4-二氯代苯基)脲、N6-[4-脱氧基-4-[N2-[2(E),4(E)-十四碳二烯酰基 (tetradecadienoyl)]甘氨酸-氨基]-L-甘油基 (glycero)-B-L-甘露庚吡喃糖基 (heptopyranosyl)]腺嘌呤、aplidine、海鞘素 (ecteinascidin)、曲沙他滨、4-[2-氨基-4-氧代-4,6,7,8-四氢-3H-嘧啶并 [5,4-b] [1,4] 噻嗪-6-基-(S)-乙基]-2,5-噻吩酰基 (thienoyl)-L-谷氨酸、氨基蝶呤、5-氟尿嘧啶、阿拉诺新 (alanosine)、11-乙酰基-8-(氨基甲酰基氧基甲基)-4-甲酰基-6-甲氧基-14-氧杂-1,1-二氮杂四环 (7.4.1.0.0)-十四-2,4,6-三烯-9-基乙酸酯、苦马豆素 (swainsonine)、洛美曲索、右雷佐生、蛋氨酸酶 (methioninase)、2'-氰基-2'-脱氧基-N4-棕榈酰基-1-B-D-阿糖胞苷呋喃胞嘧啶和 3-氨基吡啶-2-甲醛缩氨基硫脲。单克隆抗体靶向治疗药物的实例包括含有细胞毒素成分或放射性同位素的那些治疗药物,后者能够与对单克隆抗体具有特异性的癌细胞或靶细胞连接。实例包括例如 Bexxar。HMG-CoA 还原酶抑制剂为 3-羟基-3-甲基戊二酰基-CoA 还原酶抑制剂。对 HMG-CoA 还原酶具有抑制活性的化合物可以通过采用本领域众所周知的分析方法容易地加以鉴别,例如描述于或引用于美国专利号 4,231,938 和 WO 84/02131 中的那些方法。可以使用的 HMG-CoA 还原酶抑制剂的实例包括但不限于:洛伐他汀 (**MEVACOR®**;参见美国专利号 4,231,938、4,294,926 和 4,319,039)、辛伐他汀 (**ZOCOR®**;参见美国专利号 4,444,784、4,820,850 和 4,916,239)、普伐他汀 (**PRAVACHOL®**;参见美国专利号 4,346,227、4,537,859、4,410,629、5,030,447 和 5,180,589)、氟伐他汀 (**LESCOL®**;参见美国专利号 5,354,772、4,911,165、4,929,437、5,189,164、5,118,853、5,290,946 和 5,356,896) 和阿托伐他汀 (**LIPITOR®**;参见美国专利号 5,273,995、4,681,893、5,489,691 和 5,342,952)。本方法中使用的这些和其他 HMG-CoA 还原酶抑制剂描述于 M.Yalpani 的“降胆固醇药物 (Cholesterol lowering Drugs)”第 87 页,Chemistry&Industry,第 85-89 页 (1996 年 2 月 5 日) 和美国专利号 4,782,084 和 4,885,314。在一个实施方案中,HMG-CoA 还原酶抑制剂选自洛伐他汀和辛伐他汀。

[0167] 异戊二烯基-蛋白转移酶抑制剂为能够抑制异戊二烯基-蛋白转移酶类中任何一

种或其任何组合的化合物,所述酶类包括法尼基-蛋白转移酶(FPTase)、牻牛儿基牻牛儿基-蛋白转移酶 I 型(GGPTase-I)和牻牛儿基牻牛儿基-蛋白转移酶 II 型(GGPTase-II,也称为 Rab GGPTase)。异戊二烯基-蛋白转移酶抑制化合物的实例包括(±)-6-[氨基(4-氯代苯基)(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4-(3-氯代苯基)-1-甲基-2(1H)喹啉酮、(-)-6-[氨基(4-氯代苯基)(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4-(3-氯代苯基)-1-甲基-2(1H)-喹啉酮、(+)-6-[氨基(4-氯代苯基)(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4-(3-氯代苯基)-1-甲基-2(1H)-喹啉酮、5(S)-正-丁基-1-(2,3-二甲基苯基)-4-[1-(4-氰基苄基)-5-咪唑基甲基]-2-哌嗪酮、(S)-1-(3-氯代苯基)-4-[1-(4-氰基苄基)-5-咪唑基甲基]-5-[2-(乙磺酰基)甲基]-2-哌嗪酮、5(S)-正-丁基-1-(2-甲基苯基)-4-[1-(4-氰基苄基)-5-咪唑基甲基]-2-哌嗪酮、1-(3-氯代苯基)-4-[1-(4-氰基苄基)-2-甲基-5-咪唑基甲基]-2-哌嗪酮、1-(2,2-二苯基乙基)-3-[N-(1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基乙基)氨基甲酰基]哌啶、4-{-[4-羟基甲基-4-(4-氯代吡啶-2-基甲基)-哌啶-1-基甲基]-2-甲基咪唑-1-基甲基}苄腈、4-{5-[4-羟基甲基-4-(3-氯代苄基)-哌啶-1-基甲基]-2-甲基咪唑-1-基甲基}苄腈、4-{3-[4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)苄基]-3H-咪唑-4-基甲基}苄腈、4-{3-[4-(5-氯代-2-氧代-2H-[1,2']联吡啶-5'-基甲基)-3H-咪唑-4-基-甲基}苄腈、4-{3-[4-(2-氧代-2H-[1,2']联吡啶-5'-基甲基)-3H-咪唑-4-基-甲基}苄腈、4-[3-(2-氧代-1-苯基-1,2-二氢吡啶-4-基甲基)-3H-咪唑-4-基甲基}苄腈、18,19-二氢-19-氧代-5H,17H-6,10:12,16-二甲桥(metheno)-1H-咪唑并[4,3-c][1,11,4]二氧杂氮杂环十九烷(nonadecine)-9-甲-腈、(±)-19,20-二氢-19-氧代-5H-18,21-乙桥(ethano)-12,14-乙桥-6,10-甲桥-22H-苯并[d]-咪唑并-[4,3-k]-[1,6,9,12]氧杂三氮杂-环十八烷(octadecine)-9-甲腈、19,20-二氢-19-氧代-5H,17H-18,21-乙桥-6,10:12,16-二甲桥-22H-咪唑并[3,4-h][1,8,11,14]氧杂三氮杂环二十烷(eicosine)-9-甲腈和(.+.-)-19,20-二氢-3-甲基-19-氧代-5H-18,21-乙桥-12,14-乙桥-6,10-甲桥-22H-苯并[d]咪唑并[4,3-k][1,6,9,12]氧杂-三氮杂-环十八烷-9-甲腈。异戊二烯基-蛋白转移酶抑制剂的其他实例可以参见下列出版物和专利:WO 96/30343、WO 97/18813、WO 97/21701、WO 97/23478、WO97/38665、WO 98/28980、WO 98/29119、WO 95/32987、美国专利号 5,420,245、美国专利号 5,523,430、美国专利号 5,532,359、美国专利号 5,510,510、美国专利号 5,589,485、美国专利号 5,602,098、欧洲专利公开 0618221、欧洲专利公开 0675112、欧洲专利公开 0604181、欧洲专利公开 0696593、WO 94/19357、WO 95/08542、WO 95/11917、WO 95/12612、WO 95/12572、WO 95/10514、美国专利号 5,661,152、WO 95/10515、WO95/10516、WO 95/24612、WO 95/34535、WO 95/25086、WO 96/05529、WO 96/06138、WO 96/06193、WO 96/16443、WO 96/21701、WO 96/21456、WO 96/22278、WO 96/24611、WO 96/24612、WO 96/05168、WO 96/05169、WO 96/00736、美国专利号 5,571,792、WO 96/17861、WO 96/33159、WO96/34850、WO 96/34851、WO 96/30017、WO 96/30018、WO 96/30362、WO 96/30363、WO 96/31111、WO 96/31477、WO 96/31478、WO 96/31501、WO 97/00252、WO 97/03047、WO 97/03050、WO 97/04785、WO 97/02920、WO 97/17070、WO 97/23478、WO 97/26246、WO 97/30053、WO 97/44350、WO 98/02436 和美国专利号 5,532,359。异戊二烯基-蛋白转移酶抑制剂对血管生成的作用的实例参见 European J. of Cancer 35(9):1394-1401(1999)。

[0168] 血管生成抑制剂是指能够抑制新血管形成的化合物,无论其机理如何。血管生成抑制剂的实例包括但不限于:酪氨酸激酶抑制剂(例如酪氨酸激酶受体 Flt-1 (VEGFR1) 和 Flk-1/KDR (VEGFR2) 抑制剂),表皮衍生的生长因子抑制剂,成纤维细胞衍生的生长因子抑制剂或血小板衍生的生长因子抑制剂, MMP (基质金属蛋白酶) 抑制剂,整合素受体阻滞剂 (integrin blockers),干扰素- α ,白介素-12,多硫酸戊糖 (pentosan polysulfate),环氧酶抑制剂,包括非甾体类抗炎药 (NSAIDs) (如阿司匹林和布洛芬) 以及选择性环氧酶-2 抑制剂 (如塞来昔布和罗非昔布) (PNAS 89:7384(1992); JNCI 69:475(1982); Arch. Ophthalmol. 108:573(1990); Anat. Rec., (238):68(1994); FEBS Letters 372:83(1995); Clin. Orthop. 313:76(1995); J. Mol. Endocrinol. 16:107(1996); Jpn. J. Pharmacol. 75:105(1997); Cancer Res. 57:1625(1997); Cell 93:705(1998); Intl. J. Mol. Med. 2:715(1998); J. Biol. Chem. 274:9116(1999)),甾体类抗炎药(例如皮质激素类,盐皮质激素类,地塞米松,泼尼松,泼尼松龙,甲泼尼龙,倍他米松),羧基酰胺氨基三唑,考布他汀 A4,角鲨胺,6-O-氯代乙酰基-羰基)-烟曲霉醇,沙利度胺,血管抑素 (angiostatin),肌钙蛋白-1,血管紧张素 II 拮抗剂(参见 Fernandez 等, J. Lab. Clin. Med. 105:141-145(1985)) 和 VEGF 抗体(参见 Nature Biotechnology, 17:963-968(10月,1999); Kim 等, Nature, 362:841-844(1993); W000/44777; 和 W0 00/61186)。其它能够调节或抑制血管生成并也可以与本发明化合物组合应用的治疗药物包括能够调节或抑制凝血系统和纤维蛋白溶解系统的药物(参见下列综述: Clin. Chem. La. Med. 38:679-692(2000))。能够调节或抑制凝血和纤维蛋白溶解通路的此类药物的实例包括但不限于肝素(参见 Thromb. Haemost. 80:10-23(1998)),低分子量肝素和羧肽酶 U 抑制剂(也称为活性凝血酶激活的纤维蛋白溶解抑制物 [TAFIa] 的抑制剂)(参见 Thrombosis Res. 101:329-354(2001))。TAFIa 抑制剂描述于 PCT 公开 W0 03/013,526 和 U. S. Ser. No. 60/349,925 (提交于 2002 年 1 月 18 日)。本发明也包含本发明化合物与 NSAIDs 的组合应用,所述 NSAIDs 为选择性 COX-2 抑制剂(通常定义为对 COX-2 的特异性抑制超过 COX-1 至少 100 倍的那些抑制剂,这可以通过细胞或微粒体分析进行评价,通过 COX-2 的 IC_{50} 与 COX-1 的 IC_{50} 的比值进行测定)。此类化合物包括但不限于公开于下列专利文献的化合物:美国专利号 5,474,995 (于 1995 年 12 月 12 日授权),美国专利号 5,861,419 (于 1999 年 1 月 19 日授权),美国专利号 6001,843 (于 1999 年 12 月 14 日授权),美国专利号 6,020,343 (于 2000 年 2 月 1 日授权),美国专利号 5,409,944 (于 1995 年 4 月 25 日授权),美国专利号 5,436,265 (于 1995 年 7 月 25 日授权),美国专利号 5,536,752 (于 1996 年 7 月 16 日授权),美国专利号 5,550,142 (于 1996 年 8 月 27 日授权),美国专利号 5,604,260 (于 1997 年 2 月 18 日授权),美国专利号 5,698,584 (于 1997 年 12 月 16 日授权),美国专利号 5,710,140 (于 1998 年 1 月 20 日授权),W0 94/15932 (公开于 1994 年 7 月 21 日),美国专利号 5,344,991 (于 1994 年 6 月 6 日授权),美国专利号 5,134,142 (于 1992 年 7 月 28 日授权),美国专利号 5,380,738 (于 1995 年 1 月 10 日授权),美国专利号 5,393,790 (于 1995 年 2 月 20 日授权),美国专利号 5,466,823 (于 1995 年 11 月 14 日授权),美国专利号 5,633,272 (于 1997 年 5 月 27 日授权) 和美国专利号 5,932,598 (于 1999 年 8 月 3 日授权),以上专利在此引入作为参考。在本发明方法中使用的具有代表性的 COX-2 抑制剂包括 3-苯基-4-(4-(甲基磺酰基)苯基)-2-(5H)-呋喃酮和 5-氯代-3-(4-(甲基磺酰基)苯基)-2-(2-甲基-5-吡啶基)吡

啖。作为 COX-2 特异性抑制剂并且因而可以用于本发明及其合成方法的化合物可以参见下列专利、待审申请和出版物中,它们均在此引入作为参考:WO 94/15932(公开于 1994 年 7 月 21 日),美国专利号 5,344,991(于 1994 年 6 月 6 日授权),美国专利号 5,134,142(于 1992 年 7 月 28 日授权),美国专利号 5,380,738(于 1995 年 1 月 10 日授权),美国专利号 5,393,790(于 1995 年 2 月 20 日授权),美国专利号 5,466,823(于 1995 年 11 月 14 日授权),美国专利号 5,633,272(于 1997 年 5 月 27 日授权),美国专利号 5,932,598(于 1999 年 8 月 3 日授权),美国专利号 5,474,995(于 1995 年 12 月 12 日授权),美国专利号 5,861,419(于 1999 年 1 月 19 日授权),美国专利号 6,001,843(于 1999 年 12 月 14 日授权),美国专利号 6,020,343(于 2000 年 2 月 1 日授权),美国专利号 5,409,944(于 1995 年 4 月 25 日授权),美国专利号 5,436,265(于 1995 年 7 月 25 日授权),美国专利号 5,536,752(于 1996 年 7 月 16 日授权),美国专利号 5,550,142(于 1996 年 8 月 27 日授权),美国专利号 5,604,260(于 1997 年 2 月 18 日授权),美国专利号 5,698,584(于 1997 年 12 月 16 日授权)和美国专利号 5,710,140(于 1998 年 1 月 20 日授权)。血管生成抑制剂的其它示例包括但不限于:内皮抑素,ukrain,豹蛙酶(ranpirnase),IM862,5-甲氧基 4-[2-甲基-3-(3-甲基-2-丁烯基)氧杂环丙基]-1-氧杂螺[2,5]辛-6-基(氯代乙酰基)氨基甲酸酯,乙酰地那林(acetyldinanaline),5-氨基-1-[[3,5-二氯代-4-(4-氯代苯甲酰基)苯基]甲基]-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺,CM101,角鲨胺,考布他汀,RPI4610,NX31838,硫酸化磷酸甘露戊糖(sulfatedmannopentannose phosphate),7,7-(羰基-二[亚氨基-N-甲基-4,2-吡咯羰基亚氨基(pyrrolocarbonylimino)[N-甲基-4,2-吡咯]-羰基-亚氨基]-二-(1,3-萘二磺酸盐)和 3-[(2,4-二甲基吡咯-5-基)亚甲基]-2-咪唑啉酮(SU5416)。

[0169] 能够干扰细胞周期限制点的药物是能够抑制蛋白激酶从而使得癌细胞对 DNA 破坏药物敏感的化合物,所述蛋白激酶能够转换细胞周期限制点信号。此类药物包括 ATR、ATM、Chk1 和 Chk2 激酶抑制剂以及 cdk 和 cdc 激酶抑制剂,特别典型的实例为 7-羟基星孢素(staurosporin)、夫拉平度(flavopiridol)、CYC202(Cyclacel)和 BMS-387032。

[0170] 细胞增殖和存活信号通路抑制剂是能够抑制细胞表面受体和这些表面受体的下游信号转导级联的药物。此类药物包括 EGFR 抑制物的抑制剂(例如吉非替尼和埃罗替尼),ERB-2 抑制剂(例如曲妥珠单抗),IGFR 抑制剂,细胞因子受体抑制剂,MET 抑制剂,PI3K 抑制剂(例如 LY294002),丝氨酸/苏氨酸激酶(包括但不限于 Akt 抑制剂,例如描述于 WO 02/083064、WO 02/083139、WO 02/083140 和 WO 02/083138 中的抑制剂),Raf 激酶抑制剂(例如 BAY-43-9006),MEK 抑制剂(例如 CI-1040 和 PD-098059)和 mTOR 抑制剂(例如 Wyeth CCI-779)。此类药物包括小分子抑制剂化合物和抗体拮抗剂。

[0171] 凋亡诱导药物包括 TNF 受体家族成员(包括 TRAIL 受体)活化剂。

[0172] 在本发明的某些优选的实施方案中,与本发明化合物组合应用治疗癌症的具有代表性的药物包括:例如,伊立替康、拓扑替康、吉西他滨、5-氟尿嘧啶、叶酸、卡铂、顺铂、紫杉烷类、替扎他滨(tezacitabine)、环磷酰胺、长春碱类、伊马替尼(Gleevec)、蒽环类、利妥昔单抗、曲妥珠单抗以及其他癌症化疗药物。

[0173] 与本发明化合物组合应用的上述化合物可以以 Physicians' DeskReference(PDR)第 47 版(1993)(该文献在此引入作为参考)所指明的

治疗量使用,或者以本领域技术人员所公知的治疗有效量使用。

[0174] 本发明化合物和其他抗癌药物可以以推荐的最大临床剂量或较小剂量使用。本发明组合物中活性化合物的剂量水平可以变化以获得预期的治疗响应,该变化取决于给药的途径、疾病的严重程度以及患者的应答。组合应用可以以各不同组合物给药,或者以含有两种药物的单一剂型给药。当以组合形式给药时,治疗药物可以制备为不同的组合物,它们可以在相同时间或不同时间给药,或者治疗药物可以以单一组合物给药。

[0175] 抗雌激素类例如他莫昔芬能够通过诱导细胞周期中止而抑制乳癌生长,这需要细胞周期抑制剂 p27Kip 的作用。最近,有报道显示, Ras-Raf-MAP 激酶通路的激活改变了 p27Kip 的磷酸化状态,因而其中止细胞周期的抑制活性减弱,从而造成了抗雌激素药物的抗性 (Donovan 等, J. Biol. Chem. 276 :40888, 2001)。根据 Donovan 等的报道,采用 MEK 抑制剂治疗,抑制了 MAPK 信号,改变了激素产生乳癌细胞系中 p27 的磷酸化状态,从而恢复了激素的敏感性。因此,一方面,式 (I)、(II)、(III) 和 (IV) 化合物可以用于治疗激素依赖性癌症,例如乳癌和前列腺癌,逆转了使用常规抗癌药在这些癌症中常见的激素抗性。

[0176] 在血液癌症中,例如慢性髓性白血病 (CML),染色体易位导致了构成性激活的 BCR-AB1 酪氨酸激酶。由于 Ab1 激酶活性被抑制,患者对 Gleevec (一种小分子酪氨酸激酶抑制剂) 响应良好。然而,许多晚期疾病患者在初期对 Gleevec 有响应,但是由于 Ab1 激酶域中的抗性转移突变使得随后产生再度恶化。体外研究表明, BCR-Av1 利用 Raf 激酶通路发挥其作用。另外,在相同通路中抑制一种以上的激酶对抗性转移突变能够提供其他保护。因此,在本发明的另一方面,式 (I)、(II)、(III) 和 (IV) 化合物与至少一种其他药物 (例如 Gleevec) 组合应用治疗血液癌症 (例如慢性髓性白血病 (CML)) 以逆转或预防对至少一种其他药物的抗性。

[0177] 另一方面,本发明涉及在个体的 Jak/Stat 信号通路中抑制至少一种丝氨酸 / 苏氨酸激酶的方法,或者涉及治疗在个体的 Jak/Stat 信号通路中由丝氨酸 / 苏氨酸激酶所介导的生物学疾病的方法,该方法包括给予治疗组合物,该组合物包含至少一种能够在个体中有效抑制 Jak/Stat 信号通路中至少一种丝氨酸 / 苏氨酸激酶活性的式 (I)、(II)、(III) 或 (IV) 化合物。

[0178] 根据本发明此方面的治疗组合物用于治疗需要此类抑制剂的患者 (例如,那些患有由异常 Jak/Stat 信号介导的癌症的患者)。由异常 Jak/Stat 信号介导的癌症类型包括例如黑素瘤、乳头状癌、甲状腺癌、卵巢癌、结肠癌、胰腺癌、非小细胞肺癌 (NSCLC)、急性淋巴细胞白血病 (ALL) 和急性髓性白血病。

[0179] 在一个实施方案中,本发明提供了在人或动物个体中抑制 Pim1、Pim2、Pim3、Flt3、KDR 或 PKC ϵ 的方法。该方法包括给予需要的个体有效量的式 (I)、(II)、(III) 化合物中任何的化合物或其可药用盐。

[0180] 提供参考下列实施例可以更容易理解本发明,下列实施例用于说明而非限定本发明。

[0181] 下列实施例化合物中使用的具有代表性的侧链通常根据下列方法制备:

[0182] 实施例

[0183] 对于下列实施例而言,优选实施方案的化合物采用本文中所述方法制备,或者采用其他本领域已知的方法制备。

[0184] 化合物和 / 或中间体通过高效液相色谱法 (HPLC) 鉴定, 采用配备 2695 Separation Module 的 Waters Millenium 色谱系统 (Milford, MA)。分析柱为反相 Phenomenex Luna C18-5 μ , 4.6 $\times$ 50mm, Alltech (Deerfield, IL)。采用梯度洗脱液 (流速 2.5mL/min), 通常开始时用 5% 乙腈 / 95% 水并在 10 分钟内逐渐过渡至 100% 乙腈。所有的溶剂均含有 0.1% 三氟乙酸 (TFA)。通过紫外 (UV) 吸收于 220 或 254nm 测定化合物。HPLC 溶剂获自 Burdick and Jackson (Muskegan, MI) 或 Fisher Scientific (Pittsburgh, PA)。

[0185] 在某些情况下, 通过薄层色谱 (TLC) 采用玻璃或塑料硅胶板测定纯度, 例如, Baker-Flex Gel 1B2-F 柔性板 (flexible sheet)。薄层层析结果可以在紫外光下容易地检测, 或者通过众所周知的碘蒸气技术和其他各种染色技术检测。

[0186] 质谱分析在三种 LCMS 设备之一上进行: Waters System (Alliance HTHPLC 和 Micromass ZQ 质谱; 柱: Eclipse XDB-C18, 2.1 $\times$ 50mm; 梯度洗脱: 含有 0.05% TFA 的 5-95% (或 35-95% 或 65-95% 或 95-95%) 乙腈水溶液洗脱 4 分钟; 流速 0.8mL/min; 分子量范围 200-1500; 锥电压 (cone Voltage) 20V; 柱温 40 $^{\circ}$ C); 另一种 Waters System (ACQUITY UPLC 系统和 ZQ 2000 系统; 柱: ACQUITY UPLC HSS-C18, 1.8 μ m, 2.1 $\times$ 50mm; 梯度洗脱: 含有 0.05% TFA 的 5-95% (或 35-95% 或 65-95% 或 95-95%) 乙腈水溶液洗脱 1.3 分钟; 流速 1.2mL/min; 分子量范围 150-850; 锥电压 20V; 柱温 50 $^{\circ}$ C); 或 Hewlett Packard System (Series 1100 HPLC; 柱: Eclipse XDB-C18, 2.1 $\times$ 50mm; 梯度洗脱: 含有 0.05% TFA 的 5-95% 乙腈水溶液洗脱 4 分钟; 流速 0.8mL/min; 分子量范围 150-850; 锥电压 50V; 柱温 30 $^{\circ}$ C)。所有的质量均以质子化的母体离子报告。

[0187] GCMS 分析在 Hewlett Packard 设备上 (HP6890 Series 气相色谱, 配备有 Mass Selective Detector 5973; 注射体积: 1 μ L; 初始柱温: 50 $^{\circ}$ C; 最终柱温: 250 $^{\circ}$ C; 斜坡时间 (ramp time): 20 分钟; 气体流速: 1mL/min; 柱: 5% 苯甲基硅氧烷, Model No. HP 190915-443, 尺寸: 30.0m $\times$ 25m $\times$ 0.25m)。

[0188] 采用 Varian 300MHz NMR (Palo Alto, CA), 对某些化合物进行核磁共振 (NMR) 分析。光谱对照为 TMS 或已知化学位移的溶剂。某些化合物样品在升高的温度下 (例如, 75 $^{\circ}$ C) 进行以有助于增加样品溶解度。

[0189] 某些化合物的纯度通过元素分析测定 (Desert Analytics, Tucson, AZ)。

[0190] 熔点在 Laboratory Devices Mel-Temp 仪器 (Holliston, MA) 上测定。

[0191] 制备性分离采用 Flash 40 色谱系统和 KP-Sil, 60A (Biotage, Charlottesville, VA) 进行, 或者通过快速柱色谱采用硅胶 (230-400mesh) 填充物进行, 或者通过 HPLC 进行, 采用 Waters 2767 Sample Manager, C-18 反相柱, 30 $\times$ 50mm, 流速 75mL/min。Flash 40 Biotage 系统和快速柱色谱的常用溶剂为二氯甲烷、甲醇、乙酸乙酯、己烷、丙酮、氨水 (或氢氧化铵) 和三乙胺。反相 HPLC 的常用溶剂为含有 0.1% 三氟乙酸的各种不同浓度的乙腈和水。

[0192] 应当理解的是, 优选实施方案的有机化合物可以具有互变异构现象。本说明书范围内的化学结构只是代表可能的互变异构形式之一, 应当理解, 优选的实施方案包含所示结构的任何互变异构形式。

[0193] 应当理解, 本发明不受限于为了说明的目的而在本文中提出的实施方案, 但是包含上述公开内容中其所有的此类形式。

[0194] 在下面以及本申请中的实施例中,下列缩写具有下列意义。如果未定义,则该术语具有其通常所接受的意义。

[0195] 缩写

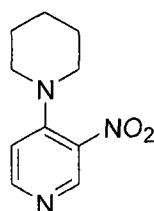
[0196]

DAST	(二乙基氨基)三氟化硫
DCM	二氯甲烷
DIEA	二异丙基乙胺
DMA	二甲基乙酰胺
DMAP	4-二甲基氨基吡啶
DME	1,2-二甲氧基乙烷
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
DPPF	1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁
EDC	偶氮二羧酸乙基二甲基氨基丙基酯盐酸盐
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
HOAT	羟基氮杂苯并三唑
MeCN	乙腈
MeOH	甲醇
Na ₂ CO ₃	碳酸钠
NaHCO ₃	碳酸氢钠
NBS	N-溴代琥珀酰亚胺
NMP	N-甲基-2-吡咯烷酮
RT 或 rt	室温
TDMSCl	叔-丁基二甲基甲硅烷基氯
TEA	三乙胺
THF	四氢呋喃

[0197] 实施例 1

[0198] 3-硝基-4-(哌啶-1-基)吡啶的合成

[0199]

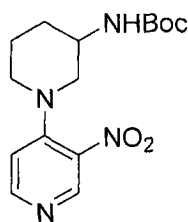


[0200] 将4-氯代-3-硝基吡啶(1.0当量)和哌啶(2.0当量)的乙醇溶液(浓度为0.5M)于室温下搅拌48小时,此时真空除去乙醇。将残留物在EtOAc(300mL)和Na₂CO₃(sat.) (75mL)之间分配,再用H₂O(50mL)、NaCl(sat.) (50mL)洗涤,硫酸镁干燥,过滤并真空除去挥发物,获得3-硝基-4-(哌啶-1-基)吡啶(95%)。LCMS(m/z):207.7(MH⁺);LC R_t=1.60min。¹H NMR(CDCl₃):δ 8.80(s,1H),8.31(d,J=5.7,1H),6.84(d,J=6.3,1H),3.18-3.21(m,4H),1.64-1.78(m,6H)。

[0201] 实施例 2

[0202] 1-(3-硝基吡啶-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

[0203]

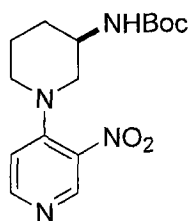


[0204] 根据实施例 1 的方法,采用各 1eq 的 4-氯代-3-硝基吡啶、3-N-Boc-氨基哌啶和二异丙基乙基胺,获得 1-(3-硝基吡啶-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯,(89%)。LCMS(m/z):323.1(MH⁺);LC R_t=2.13min。

[0205] 实施例 3

[0206] (R)-1-(3-硝基吡啶-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

[0207]

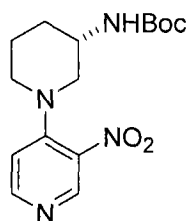


[0208] 根据实施例 1 的方法,采用各 1eq 的 4-氯代-3-硝基吡啶、(R)-3-N-Boc-氨基哌啶和二异丙基乙基胺,获得 (R)-1-(3-硝基吡啶-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯,(99%)。LCMS(m/z):323.1(MH⁺);LC R_t=2.13min。

[0209] 实施例 4

[0210] (S)-1-(3-硝基吡啶-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

[0211]

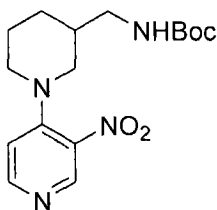


[0212] 根据实施例 1 的方法,采用各 1eq 的 4-氯代-3-硝基吡啶、(S)-3-N-Boc-氨基哌啶和二异丙基乙基胺,获得 (S)-1-(3-硝基吡啶-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯,(99%)。LCMS(m/z):323.1(MH⁺);LC R_t=2.13min。

[0213] 实施例 5

[0214] (1-(3-硝基吡啶-4-基)哌啶-3-基)甲基氨基甲酸酯叔-丁基的合成

[0215]



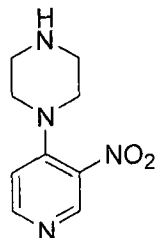
[0216] 根据实施例 1 的方法,采用各 1eq 的 4-氯代-3-硝基吡啶、哌啶-3-基甲基氨基甲酸叔-丁基酯和二异丙基乙基胺,获得 (1-(3-硝基吡啶-4-基)哌啶-3-基)甲基氨基甲酸叔-丁基酯(99%)。LCMS(m/z):336.9(MH⁺);LC R_t=2.27min。¹H NMR(CDCl₃): δ

8.80 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.63 (bs, 1H), 3.28–3.46 (m, 2H), 2.89–3.15 (m, 3H), 2.69–2.86 (m, 1H), 1.55–1.99 (m, 5H), 1.45 (s, 9H)。

[0217] 实施例 6

[0218] 1-(3-硝基吡啶-4-基)哌嗪的合成

[0219]

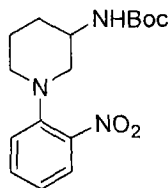


[0220] 根据实施例 1 的方法, 采用 1eq 的 4-氯代-3-硝基吡啶和 10eq 的哌嗪, 获得叔-丁基 1-(3-硝基吡啶-4-基)哌嗪 (99%)。LCMS (m/z): 208.6 (MH^+); LC $R_t = 0.42$ min。 1H NMR ($CDCl_3$): δ 8.83 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 6.0$, 1H), 6.85 (d, $J = 6.0$, 1H), 3.20–3.23 (m, 4H), 3.00–3.03 (m, 4H)。

[0221] 实施例 7

[0222] 1-(2-硝基苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

[0223]

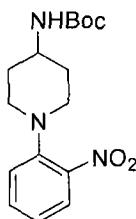


[0224] 根据实施例 1 的方法, 采用 1-氟-2-硝基苯 (1.0eq)、3-N-Boc-氨基哌啶 (1.0eq) 和 DIEA (2.0eq) 的 EtOH 溶液于 50°C 处理 48 小时, 获得 1-(2-硝基苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯 (85%)。LCMS (m/z): 322.2 (MH^+); LC $R_t = 3.23$ min。

[0225] 实施例 8

[0226] 1-(2-硝基苯基)哌啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

[0227]

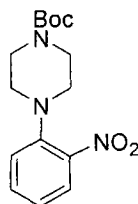


[0228] 根据实施例 1 的方法, 采用 1-氟-2-硝基苯 (1.0eq)、4-N-Boc-氨基哌啶 (1.2eq) 和 TEA (2.0eq) 的 EtOH 溶液于 55°C 处理 48 小时, 获得 1-(2-硝基苯基)哌啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯 (100%)。LCMS (m/z): 322.2 (MH^+); LC $R_t = 3.15$ min。

[0229] 实施例 9

[0230] 4-(2-硝基苯基)哌嗪-1-甲酸叔-丁基酯的合成

[0231]

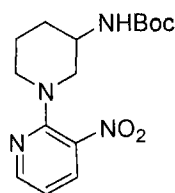


[0232] 根据实施例 1 的方法,采用 1-氟-2-硝基苯 (1.0eq)、1-Boc-哌嗪 (1.2eq) 和 TEA (2.0eq) 的 EtOH 溶液于 55℃ 处理 72 小时,获得 4-(2-硝基苯基)哌嗪-1-甲酸叔-丁基酯 (100%)。LCMS(m/z):308.1(MH⁺);LC R_t=3.25min。

[0233] 实施例 10

[0234] 1-(3-硝基吡啶-2-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯

[0235]

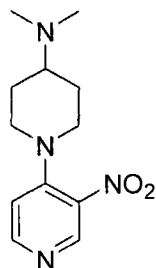


[0236] 根据实施例 1 的方法,采用 2-氯代-3-硝基吡啶 (1.0eq)、3-N-Boc-氨基哌啶 (1.2eq) 和 DIEA (2.0eq),获得 1-(3-硝基吡啶-2-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯 (95%)。LCMS(m/z):323.2(MH⁺);LC R_t=3.00min。

[0237] 实施例 11

[0238] N,N-二甲基-1-(3-硝基吡啶-4-基)哌啶-4-胺的合成

[0239]

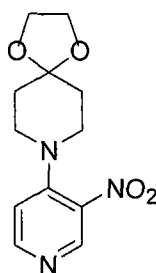


[0240] 根据实施例 1 的方法,采用 4-二甲基氨基-哌啶,获得 N,N-二甲基-1-(3-硝基吡啶-4-基)哌啶-4-胺。LCMS(m/z):251.2(MH⁺)。

[0241] 实施例 12

[0242] 8-(3-硝基吡啶-4-基)-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷

[0243]

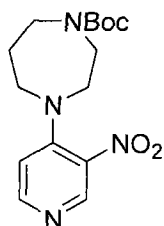


[0244] 根据实施例 1 的方法,采用 1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷,获得 8-(3-硝基吡啶-4-基)-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷。LCMS(m/z):266.2(MH⁺)。

[0245] 实施例 13

[0246] 4-(3-硝基吡啶-4-基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔-丁基酯的合成

[0247]

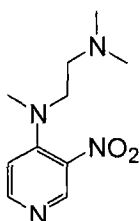


[0248] 根据实施例 1 的方法,采用 1-Boc-高哌嗪,获得 4-(3-硝基吡啶-4-基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔-丁基酯。LCMS(m/z):293.3(MH⁺)。

[0249] 实施例 14

[0250] N¹,N¹,N²-三甲基-N²-(3-硝基吡啶-4-基)乙烷-1,2-二胺的合成

[0251]

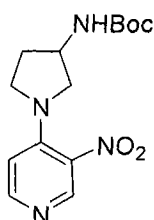


[0252] 根据实施例 1 的方法,采用 4-氯代-3-硝基吡啶 (1.0eq)、N¹,N¹,N²-三甲基乙烷-1,2-二胺 (2.0eq) 和 DIEA (2.0eq) 的 EtOH 溶液,获得 N¹,N¹,N²-三甲基-N²-(3-硝基吡啶-4-基)乙烷-1,2-二胺,将其浓缩并收集。LCMS(m/z):225.1(MH⁺);LC R_t=0.574min。

[0253] 实施例 15

[0254] 1-(3-硝基吡啶-4-基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔-丁基酯

[0255]

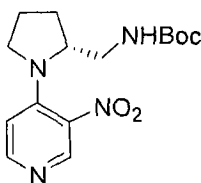


[0256] 根据实施例 1 的方法,采用 4-氯代-3-硝基吡啶 (1.0eq)、吡咯烷-3-基氨基甲酸叔-丁基酯 (2.0eq) 和 DIEA (2.0eq) 的 EtOH 溶液,获得 1-(3-硝基吡啶-4-基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔-丁基酯 (95%)。LCMS(m/z):309.1(MH⁺);LC R_t=1.922min。

[0257] 实施例 16

[0258] (R)-[1-(3-硝基吡啶-4-基)吡咯烷-2-基]甲基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

[0259]



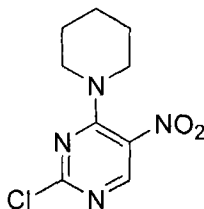
[0260] 根据实施例 1 的方法,采用 4-氯代-3-硝基吡啶 (1.0eq)、(R)-吡咯烷-2-基乙胺

(2.0eq) 和 DIEA (2.0eq) 的 EtOH 溶液, 获得 (R)-[1-(3-硝基吡啶-4-基)吡咯烷-2-基]甲基氨基甲酸叔-丁基酯 (95%)。LCMS(m/z): 323.1 (MH⁺); LC R_t = 1.855min。

[0261] 实施例 17

[0262] 2-氯代-5-硝基-4-(哌啶-1-基)嘧啶的合成

[0263]

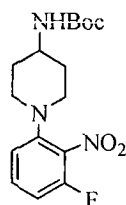


[0264] 根据方法 1, 采用 2,4-二氯代-5-硝基嘧啶 (1.0eq) 和哌啶 (2.0eq) 的 EtOH 溶液于 0℃至室温, 采用 1M 柠檬酸和 1M HCl 洗涤 (除去双加成产物), 获得 2-氯代-5-硝基-4-(哌啶-1-基)嘧啶 (67%)。LCMS(m/z): 242.9 (MH⁺); LC R_t = 4.09min。

[0265] 实施例 18

[0266] 1-(3-氟-2-硝基苯基)哌啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

[0267]

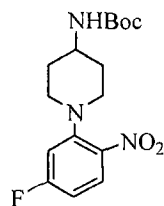


[0268] 根据方法 1, 采用各 1eq 的 2,6-二氟硝基苯、4-(N-Boc-氨基)哌啶和 TEA 在 EtOH 中, 获得 1-(3-氟-2-硝基苯基)哌啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯 (93%)。LCMS(m/z): 340.1 (MH⁺); LC R_t = 3.30min。

[0269] 实施例 19

[0270] 1-(5-氟-2-硝基苯基)哌啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯合成

[0271]

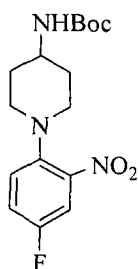


[0272] 根据方法 1, 采用各 1eq 的 1,3-二氟-4-硝基苯、4-(N-Boc-氨基)哌啶和 TEA, 获得 1-(5-氟-2-硝基苯基)哌啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯 (93%)。LCMS(m/z): 340.1 (MH⁺); LC R_t = 3.24min。

[0273] 实施例 20

[0274] 1-(4-氟-2-硝基苯基)哌啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

[0275]

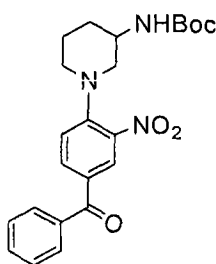


[0276] 根据方法 1, 采用 2,5- 二氟硝基苯 (1.0eq)、4-(N-Boc- 氨基) 哌啶 (1.4eq) 和 TEA (2.0eq) 于 55℃ 过夜, 获得 1-(4- 氟 -2- 硝基苯基) 哌啶 -4- 基氨基甲酸叔 - 丁基酯 (97%)。LCMS(m/z): 340.1(MH⁺); LC R_t = 3.28min。

[0277] 实施例 21

[0278] 1-(4- 苯甲酰基 -2- 硝基苯基) 哌啶 -3- 基氨基甲酸叔 - 丁基酯的合成

[0279]

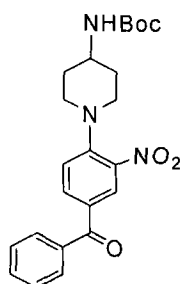


[0280] 根据方法 1, 采用 4- 氯代 -3- 硝基二苯甲酮 (1.0eq)、3-(N-Boc- 氨基) 哌啶 (1.1eq) 和 TEA (2.0eq) 的 NMP 溶液, 获得 1-(4- 苯甲酰基 -2- 硝基苯基) 哌啶 -3- 基氨基甲酸叔 - 丁基酯 (90%)。LCMS(m/z): 426.2(MH⁺); LC R_t = 3.49min。

[0281] 实施例 22

[0282] 1-(4- 苯甲酰基 -2- 硝基苯基) 哌啶 -4- 基氨基甲酸叔 - 丁基酯的合成

[0283]

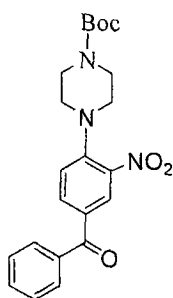


[0284] 根据方法 1, 采用 4- 氯代 -3- 硝基二苯甲酮 (1.0eq)、4-(N-Boc- 氨基) 哌啶 (1.1eq) 和 TEA (2.0eq) 的 NMP 溶液, 获得 1-(4- 苯甲酰基 -2- 硝基苯基) 哌啶 -4- 基氨基甲酸叔 - 丁基酯 (95%)。LCMS(m/z): 426.2(MH⁺); LC R_t = 3.46min。

[0285] 实施例 23

[0286] 4-(4- 苯甲酰基 -2- 硝基苯基) 哌嗪 -1- 甲酸叔 - 丁基酯的合成

[0287]

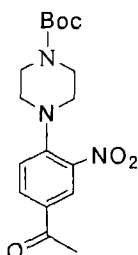


[0288] 根据方法 1, 采用 4-氯代-3-硝基二苯甲酮 (1.0eq)、1-Boc-哌嗪 (1.1eq) 和 TEA (2.0eq) 的 NMP 溶液, 获得 4-(4-苯甲酰基-2-硝基苯基)哌嗪-1-甲酸叔-丁基酯 (93%)。LCMS(m/z): 412.2 (MH⁺); LC R_t = 3.59min。

[0289] 实施例 24

[0290] 4-(4-乙酰基-2-硝基苯基)哌嗪-1-甲酸叔-丁基酯的合成

[0291]

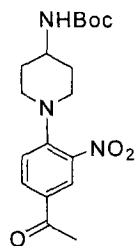


[0292] 根据方法 1, 采用 4-氯代-3-硝基苯乙酮 (1.0eq)、1-Boc-哌嗪 (1.2eq) 和 TEA (2.0eq) 于 55℃ 过夜, 获得 4-(4-乙酰基-2-硝基苯基)哌嗪-1-甲酸叔-丁基酯 (99%)。LCMS(m/z): 350.1 (MH⁺); LC R_t = 3.06min。

[0293] 实施例 25

[0294] 1-(4-乙酰基-2-硝基苯基)哌啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

[0295]

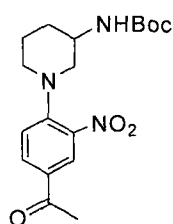


[0296] 根据方法 1, 采用 4-氯代-3-硝基苯乙酮 (1.0eq)、4-(N-Boc-氨基)哌啶 (1.2eq) 和 TEA (2.0eq) 于 55℃ 过夜, 获得 1-(4-乙酰基-2-硝基苯基)哌啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯 (95%)。LCMS(m/z): 364.1 (MH⁺); LC R_t = 2.99min。

[0297] 实施例 26

[0298] 1-(4-乙酰基-2-硝基苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

[0299]

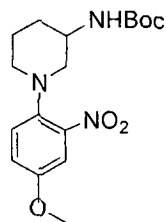


[0300] 根据方法 1, 采用 4-氯代-3-硝基苯乙酮 (1.0eq)、3-(N-Boc-氨基)哌啶 (1.2eq) 和 TEA (2.0eq) 于 55℃ 过夜, 获得 1-(4-乙酰基-2-硝基苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯 (99%)。LCMS(m/z): 364.1 (MH⁺); LC R_t = 3.03min。

[0301] 实施例 27

[0302] 1-(4-乙酰基-2-硝基苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

[0303]

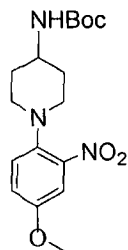


[0304] 根据方法 1, 采用 4-氯代-3-硝基茴香醚 (1.0eq)、3-(N-Boc-氨基)哌啶 (1.2eq) 和 TEA (2.0eq) 于 60℃ 处理 72 小时, 获得 1-(4-甲氧基-2-硝基苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯 (50%)。LCMS(m/z): 352.1 (MH⁺); LC R_t = 3.27min。

[0305] 实施例 28

[0306] 1-(4-甲氧基-2-硝基苯基)哌啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

[0307]

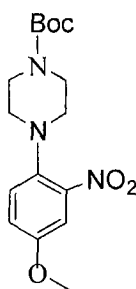


[0308] 根据方法 1, 采用 4-氯代-3-硝基茴香醚 (1.0eq)、4-(N-Boc-氨基)哌啶 (1.2eq) 和 TEA (2.0eq) 于 60℃ 处理 72 小时, 获得 1-(4-甲氧基-2-硝基苯基)哌啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯 (75%)。LCMS(m/z): 352.1 (MH⁺); LC R_t = 3.22min。

[0309] 实施例 29

[0310] 4-(4-甲氧基-2-硝基苯基)哌嗪-1-甲酸叔-丁基酯的合成

[0311]

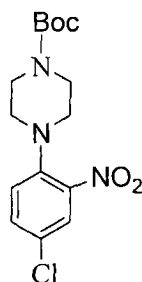


[0312] 根据方法 1, 采用 4-氯代-3-硝基茴香醚 (1.0eq)、1-Boc-哌嗪 (1.2eq) 和 TEA (2.0eq) 的 NMP 溶液于 100℃ 处理 16 小时, 获得 4-(4-甲氧基-2-硝基苯基)哌嗪-1-甲酸叔-丁基酯 (50%)。LCMS(m/z): 338.2 (MH⁺); LC R_t = 3.37min。

[0313] 实施例 30

[0314] 4-(4-氯代-2-硝基苯基)哌嗪-1-甲酸叔-丁基酯的合成

[0315]

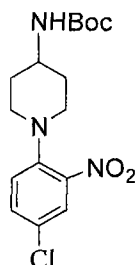


[0316] 根据方法 1, 采用各 1eq 的 4-氯代-1-氟-2-硝基苯、1-Boc-哌嗪和 TEA, 获得 4-(4-氯代-2-硝基苯基)哌嗪-1-甲酸叔-丁基酯 (95%)。LCMS(m/z): 342.0 (MH⁺); LC R_t = 3.50min。

[0317] 实施例 31

[0318] 1-(4-氯代-2-硝基苯基)哌啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

[0319]

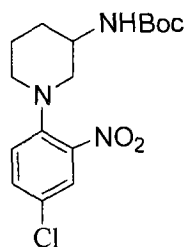


[0320] 根据方法 1, 采用各 1eq 的 4-氯代-1-氟-2-硝基苯、4-N-Boc-氨基哌啶和 TEA, 获得 1-(4-氯代-2-硝基苯基)哌啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯 (95%)。LCMS(m/z): 356.1 (MH⁺); LC R_t = 3.43min。

[0321] 实施例 32

[0322] 1-(4-氯代-2-硝基苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

[0323]

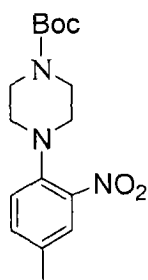


[0324] 根据方法 1, 采用各 1eq 的 4-氯代-1-氟-2-硝基苯、3-(N-Boc-氨基)哌啶和 TEA, 获得 1-(4-氯代-2-硝基苯基)哌啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯 (97%)。LCMS(m/z): 356.1 (MH⁺); LC R_t = 3.47min。

[0325] 实施例 33

[0326] 4-(4-甲基-2-硝基苯基)哌嗪-1-甲酸叔-丁基酯的合成

[0327]

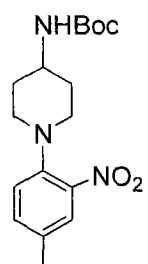


[0328] 根据方法 1, 采用 4-氟-3-硝基甲苯 (1.0eq)、1-Boc-哌嗪 (1.2eq) 和 TEA (1.5eq) 于 55℃ 处理 48 小时, 获得 4-(4-甲基-2-硝基苯基)哌嗪-1-甲酸叔-丁基酯 (90%)。LCMS(m/z): 322.1 (MH⁺); LC R_t = 3.46min。

[0329] 实施例 34

[0330] 1-(4-甲基-2-硝基苯基)哌啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

[0331]

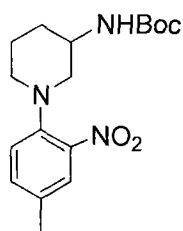


[0332] 根据方法 1, 采用 4-氟-3-硝基甲苯 (1.0eq)、4-(N-Boc-氨基)哌啶 (1.2eq) 和 TEA (1.5eq) 于 55℃ 处理 48 小时, 获得 1-(4-甲基-2-硝基苯基)哌啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯 (87%)。LCMS(m/z): 336.1 (MH⁺); LC R_t = 3.32min。

[0333] 实施例 35

[0334] 1-(4-甲基-2-硝基苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

[0335]

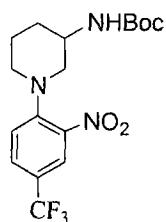


[0336] 根据方法 1, 采用 4-氟-3-硝基甲苯 (1.0eq)、3-(N-Boc-氨基)哌啶 (1.2eq) 和 TEA (1.5eq) 于 55℃ 处理 48 小时, 获得 1-(4-甲基-2-硝基苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯 (87%)。LCMS(m/z): 336.1 (MH⁺); LC R_t = 3.41min。

[0337] 实施例 36

[0338] 1-(2-硝基-4-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

[0339]

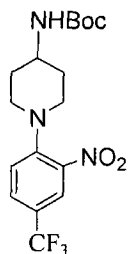


[0340] 根据方法 1, 采用 1-氟-2-硝基-4-(三氟甲基)苯 (1.0eq)、3-(N-Boc-氨基)哌啶 (1.2eq) 和 TEA (1.5eq) 于 55℃ 处理 1 小时, 获得 1-(2-硝基-4-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯 (99%)。LCMS(m/z): 390.1 (MH⁺); LC R_t = 3.58min。

[0341] 实施例 37

[0342] 1-(2-硝基-4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

[0343]

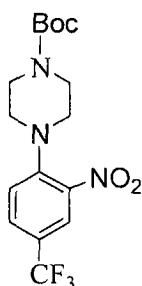


[0344] 根据方法 1, 采用 1-氟-2-硝基-4-(三氟甲基)苯 (1.0eq)、4-(N-Boc-氨基)哌啶 (1.2eq) 和 TEA (2.0eq) 于 55℃ 处理 1 小时, 获得 1-(2-硝基-4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯 (99%)。LCMS(m/z): 390.1 (MH⁺); LC R_t = 3.51min。

[0345] 实施例 38

[0346] 4-(2-硝基-4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔-丁基酯的合成

[0347]

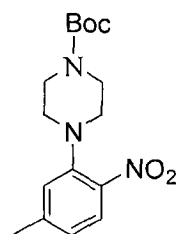


[0348] 根据方法 1, 采用 1-氟-2-硝基-4-(三氟甲基)苯 (1.0eq)、1-Boc-哌嗪 (1.2eq) 和 TEA (2.0eq) 于 55℃ 处理 1 小时, 获得 4-(2-硝基-4-(三氟-甲基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔-丁基酯 (99%)。LCMS(m/z): 376.1 (MH⁺); LC R_t = 3.58min。

[0349] 实施例 39

[0350] 4-(5-甲基-2-硝基苯基)哌嗪-1-甲酸叔-丁基酯的合成

[0351]

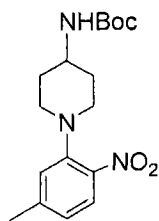


[0352] 根据方法 1, 采用 3-氟-4-硝基甲苯 (1.0eq)、1-Boc-哌嗪 (1.2eq) 和 TEA (2.0eq) 于 55℃ 处理 48 小时, 获得 4-(5-甲基-2-硝基苯基)哌嗪-1-甲酸叔-丁基酯 (97%)。LCMS(m/z): 322.1 (MH⁺); LC R_t = 3.43min。

[0353] 实施例 40

[0354] 1-(5-甲基-2-硝基苯基)哌啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

[0355]

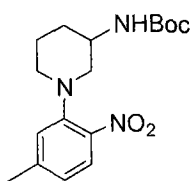


[0356] 根据方法 1, 采用 3-氟-4-硝基甲苯 (1.0eq)、4-(N-Boc-氨基)哌啶 (1.2eq) 和 TEA (2.0eq) 于 55℃ 处理 48 小时, 获得 1-(5-甲基-2-硝基苯基)哌啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯 (97%)。LCMS(m/z): 336.1(MH⁺); LC R_t = 3.32min。

[0357] 实施例 41

[0358] 1-(4-甲基-2-硝基苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

[0359]

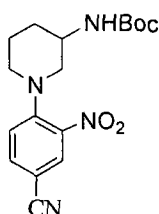


[0360] 根据方法 1, 采用 3-氟-4-硝基甲苯 (1.0eq)、3-(N-Boc-氨基)哌啶 (1.2eq) 和 TEA (2.0eq) 于 55℃ 处理 48 小时, 获得 1-(4-甲基-2-硝基苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯 (98%)。LCMS(m/z): 336.1(MH⁺); LC R_t = 3.40min。

[0361] 实施例 42

[0362] 1-(4-氰基-2-硝基苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

[0363]

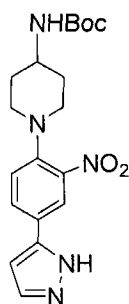


[0364] 根据方法 1, 采用 4-氯代-3-硝基苄腈 (1.0eq)、3-(N-Boc-氨基)哌啶 (1.0eq) 和 DIEA (2.4eq) 于 55℃ 处理 24 小时, 获得 1-(4-氰基-2-硝基苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯 (95%)。LCMS(m/z): 347.2(MH⁺); LC R_t = 3.06min。

[0365] 实施例 43

[0366] 1-(2-硝基-4-(1H-吡唑-5-基)苯基)哌啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

[0367]



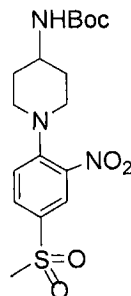
[0368] 根据方法 1, 采用 5-(4-氯代-3-硝基苯基)-1H-吡唑 (1.0eq)、4-(N-Boc-氨基)

哌啶 (1.1eq) 和 TEA (2.0eq) 于 55℃ 处理 24 小时, 获得 1-(2-硝基-4-(1H-吡唑-5-基)苯基)哌啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯。LCMS(m/z): 388.1 (MH⁺); LC R_t = 2.84min。

[0369] 实施例 44

[0370] 1-(4-(甲基磺酰基)-2-硝基苯基)哌啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

[0371]

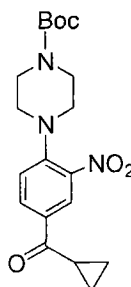


[0372] 根据方法 1, 采用 1-氟-4-(甲基磺酰基)-2-硝基苯 (1.0eq)、4-(N-Boc-氨基)哌啶 (1.1eq) 和 TEA (2.0eq) 于 55℃ 处理 24 小时, 获得 1-(4-(甲基磺酰基)-2-硝基苯基)哌啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯。LCMS(m/z): 400.1 (MH⁺); LC R_t = 2.83min。

[0373] 实施例 45

[0374] 4-(4-(环丙烷羰基)-2-硝基苯基)哌嗪-1-甲酸叔-丁基酯的合成

[0375]

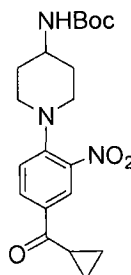


[0376] 根据方法 1, 采用 4-氯代-3-硝基苯基环丙基酮 (1.0eq)、1-Boc-哌嗪 (1.2eq) 和 TEA (1.5eq) 于 55℃ 处理 48 小时, 获得 4-(4-(环丙烷羰基)-2-硝基苯基)哌嗪-1-甲酸叔-丁基酯 (98%)。LCMS(m/z): 376.1 (MH⁺); LC R_t = 3.33min。

[0377] 实施例 46

[0378] 1-(4-(环丙烷羰基)-2-硝基苯基)哌啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

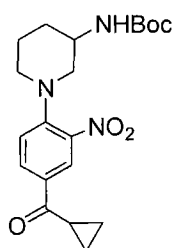
[0379]



[0380] 根据方法 1, 采用 4-氯代-3-硝基苯基环丙基酮 (1.0eq)、4-(N-Boc-氨基)哌啶 (1.2eq) 和 TEA (1.5eq) 于 55℃ 处理 48 小时, 获得 1-(4-(环丙烷羰基)-2-硝基苯基)哌啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯 (95%)。LCMS(m/z): 390.1 (MH⁺); LC R_t = 3.25min。

[0381] 实施例 47

[0382] 1-(4-(环丙烷羰基)-2-硝基苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成
[0383]

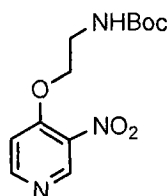


[0384] 根据方法 1, 采用 4-氯代-3-硝基苯基环丙基酮 (1.0eq)、3-(N-Boc-氨基)哌啶 (1.2eq) 和 TEA (1.5eq) 于 55℃ 处理 48 小时, 获得 1-(4-(环丙烷羰基)-2-硝基苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯 (96%)。LCMS (m/z): 390.1 (MH⁺); LC R_t = 3.28min。

[0385] 实施例 48

[0386] 2-(3-硝基吡啶-4-基氧基)乙基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

[0387]



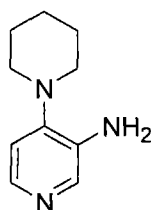
[0388] 向 2-羟基乙基氨基甲酸叔-丁基酯 (1.1eq) 的 THF 冰冷溶液 (0℃) 中加入 NaH (1.3eq), 搅拌 1hr, 然后加入 4-氯代-3-硝基吡啶 (1.0eq)。将反应混合物于室温下搅拌过夜, 倒入冷水中, 用 EtOAc 萃取。有机层经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 得到 2-(3-硝基吡啶-4-基氧基)乙基氨基甲酸叔-丁基酯。LCMS (m/z): 284.1 (MH⁺); LC R_t = 2.09min。

[0389] 方法 2

[0390] 实施例 49

[0391] 4-(哌啶-1-基)吡啶-3-胺的合成

[0392]

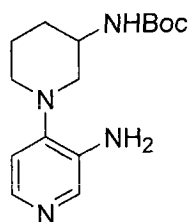


[0393] 向 3-硝基-4-(哌啶-1-基)吡啶 (1.0 当量) 的乙醇溶液中 (浓度为 0.1M) 加入 10% 披钨炭 (0.1eq.)。将获得的不均匀溶液置于氢气环境中, 搅拌 15 小时。此时将混合物通过硅藻土垫过滤, 用甲醇洗涤。真空除去挥发物, 获得 4-(哌啶-1-基)吡啶-3-胺 (93%), 为油状物。LCMS (m/z): 178.0 (MH⁺); LC R_t = 1.68min。¹H NMR (CDCl₃): δ 8.01 (s, 1H), 7.96 (d, J = 5.4, 1H), 6.78 (d, J = 5.1, 1H), 3.64-3.74 (m, 2H), 2.86-2.94 (m, 4H), 1.66-1.78 (m, 4H), 1.58-1.64 (m, 2H)。

[0394] 实施例 50

[0395] 1-(3-氨基吡啶-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

[0396]

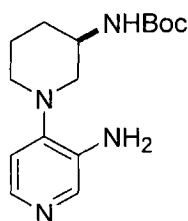


[0397] 根据实施例 49 (方法 2) 的方法, 将 1-(3-硝基吡啶-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯还原, 获得 1-(3-氨基吡啶-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯, (65%)。LCMS(m/z): 293.1 (MH⁺); LC R_t = 2.10min。

[0398] 实施例 51

[0399] (R)-1-(3-氨基吡啶-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

[0400]

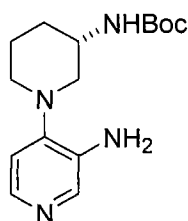


[0401] 根据实施例 49 (方法 2) 的方法, 将 (R)-1-(3-硝基吡啶-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯还原, 获得 (R)-1-(3-氨基吡啶-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯, (89%)。LCMS(m/z): 293.1 (MH⁺); LC R_t = 2.08min。

[0402] 实施例 52

[0403] (S)-1-(3-氨基吡啶-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

[0404]

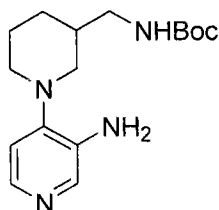


[0405] 根据实施例 49 (方法 2) 的方法, 将 (S)-1-(3-硝基吡啶-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯还原, 获得 (S)-1-(3-氨基吡啶-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯, (78%)。LCMS(m/z): 293.1 (MH⁺); LC R_t = 2.08min。

[0406] 实施例 53

[0407] (1-(3-氨基吡啶-4-基)哌啶-3-基)甲基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

[0408]



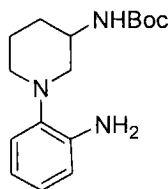
[0409] 根据实施例 49 (方法 2) 的方法, 将 (1-(3-硝基吡啶-4-基)哌啶-3-基)甲基氨基甲酸叔-丁基酯还原, 获得 (1-(3-氨基吡啶-4-基)哌啶-3-基)甲基氨基甲酸叔-丁基酯 (72%)。LCMS(m/z): 307.2 (MH⁺); LC R_t = 2.28min。 ¹HNMR(CDCl₃): δ 8.01(s, 1H),

7.96 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.60 (bs, 1H), 3.68 (bs, 2H), 3.04–3.28 (m, 4H), 2.53–2.65 (m, 1H), 2.35–2.47 (m, 1H), 1.77–1.93 (m, 3H), 1.55–1.75 (m, 2H), 1.44 (s, 9H)。

[0410] 实施例 54

[0411] 1-(2-氨基苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

[0412]

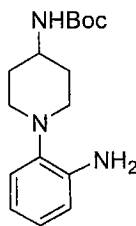


[0413] 根据实施例 49 (方法 2) 的方法, 将 1-(2-硝基苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯还原, 获得 1-(2-氨基苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯, (90%)。LCMS (m/z): 292.2 (MH^+)。LC $R_t = 2.17$ min。

[0414] 实施例 55

[0415] 1-(2-氨基苯基)哌啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

[0416]

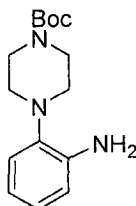


[0417] 根据实施例 49 (方法 2) 的方法, 将 1-(2-硝基苯基)哌啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯还原, 获得 1-(2-氨基苯基)哌啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯, (90%)。LCMS (m/z): 292.1 (MH^+); LC $R_t = 2.13$ min。

[0418] 实施例 56

[0419] 4-(2-氨基苯基)哌嗪-1-甲酸叔-丁基酯的合成

[0420]

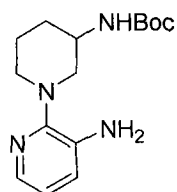


[0421] 根据实施例 49 (方法 2) 的方法, 将 4-(2-硝基苯基)哌嗪-1-甲酸叔-丁基酯还原 2 小时, 获得 4-(2-氨基苯基)哌嗪-1-甲酸叔-丁基酯, (99%)。LCMS (m/z): 278.2 (MH^+); LC $R_t = 2.22$ min。

[0422] 实施例 57

[0423] 1-(3-氨基吡啶-2-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

[0424]

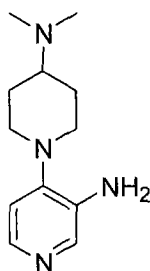


[0425] 根据实施例 49(方法 2)的方法,将 1-(3-硝基吡啶-2-基)吡咯-3-基氨基甲酸叔-丁基酯还原,获得 1-(3-氨基吡啶-2-基)吡咯-3-基氨基甲酸叔-丁基, (95%)。LCMS(m/z):293.2(MH⁺);LC R_t=1.87min。

[0426] 实施例 58

[0427] 4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)吡啶-3-胺的合成

[0428]

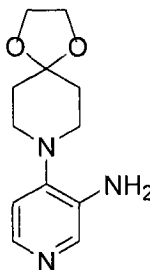


[0429] 根据实施例 49(方法 2)的方法,将 N,N-二甲基-1-(3-硝基吡啶-4-基)哌啶-4-胺还原,获得 4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)吡啶-3-胺。LCMS(m/z):221.2(MH⁺);

[0430] 实施例 59

[0431] 4-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)吡啶-3-胺的合成

[0432]

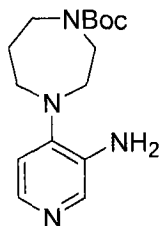


[0433] 根据实施例 49(方法 2)的方法,将 8-(3-硝基吡啶-4-基)-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷还原,获得 4-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)吡啶-3-胺。LCMS(m/z):236.2(MH⁺)。

[0434] 实施例 60

[0435] 4-(3-氨基吡啶-4-基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔-丁基酯的合成

[0436]



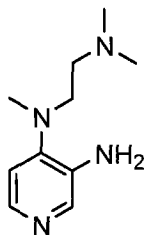
[0437] 根据实施例 49(方法 2)的方法,将 4-(3-硝基吡啶-4-基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔-丁基酯还原,获得 4-(3-氨基吡啶-4-基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸

叔-丁基酯。LCMS(m/z):293-3(MH⁺)。

[0438] 实施例 61

[0439] N⁴-[2-(二甲基氨基)乙基]-N⁴-甲基吡啶-3,4-二胺的合成

[0440]

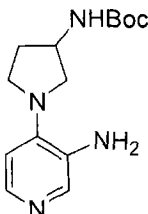


[0441] 根据实施例 49(方法 2)的方法,将 N¹, N¹, N²-三甲基-N²-(3-硝基吡啶-4-基)乙-1,2-二胺还原,获得 N⁴-[2-(二甲基氨基)乙基]-N⁴-甲基吡啶-3,4-二胺。浓缩并收集。LCMS(m/z):195.2(MH⁺);LC R_t=0.31min。

[0442] 实施例 62

[0443] 1-(3-氨基吡啶-4-基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

[0444]

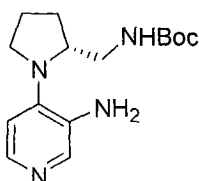


[0445] 根据实施例 49(方法 2)的方法,将 1-(3-硝基吡啶-4-基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔-丁基酯还原,获得 1-(3-氨基吡啶-4-基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔-丁基酯。浓缩并收集。LCMS(m/z):279.1(MH⁺);LC R_t=1.75min。

[0446] 实施例 63

[0447] (R)-[1-(3-氨基吡啶-4-基)吡咯烷-2-基]甲基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

[0448]

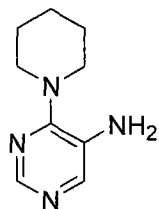


[0449] 根据实施例 49(方法 2)的方法,将 (R)-[1-(3-硝基吡啶-4-基)吡咯烷-2-基]甲基氨基甲酸叔-丁基酯还原,获得 (R)-[1-(3-氨基吡啶-4-基)吡咯烷-2-基]甲基氨基甲酸叔-丁基酯。浓缩并收集。LCMS(m/z):293.1(MH⁺);LC R_t=1.79min。

[0450] 实施例 64

[0451] 4-(哌啶-1-基)嘧啶-5-胺的合成

[0452]

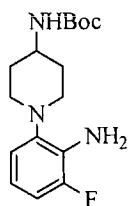


[0453] 根据实施例 49(方法 2)的方法,将 2-氯代-5-硝基-4-(哌啶-1-基)嘧啶还原,获得 4-(哌啶-1-基)嘧啶-5-胺,为 HCl 盐(100%)。LCMS(m/z):179.0(MH⁺);LC R_t=1.51min

[0454] 实施例 65

[0455] 1-(2-氨基-3-氟苯基)哌啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

[0456]

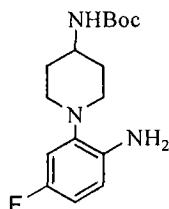


[0457] 根据实施例 49(方法 2)的方法,将 1-(3-氟-2-硝基苯基)哌啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯还原 75min,获得 1-(2-氨基-3-氟苯基)哌啶-4-基-氨基甲酸叔-丁基酯(95%)。LCMS(m/z):310.2(MH⁺);LC R_t=2.64min。

[0458] 实施例 66

[0459] 1-(2-氨基-5-氟苯基)哌啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

[0460]

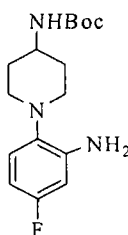


[0461] 根据实施例 49(方法 2)的方法,将 1-(5-氟-2-硝基苯基)哌啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯还原 75min,获得 1-(2-氨基-5-氟苯基)哌啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯(97%)。LCMS(m/z):310.1(MH⁺);LC R_t=2.25min。

[0462] 实施例 67

[0463] 1-(2-氨基-4-氟苯基)哌啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

[0464]

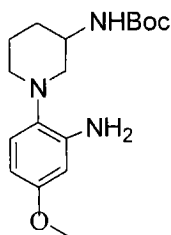


[0465] 根据实施例 49(方法 2)的方法,将 1-(4-氟-2-硝基苯基)哌啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯还原,获得 1-(2-氨基-4-氟苯基)哌啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯(90%)。LCMS(m/z):310.1(MH⁺);LC R_t=2.36min。

[0466] 实施例 68

[0467] 1-(2-氨基-4-甲氧基苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

[0468]

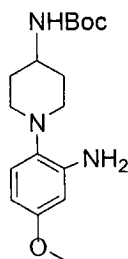


[0469] 根据实施例 49(方法 2)的方法,将 1-(4-甲氧基-2-硝基苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯还原 24 小时,获得 1-(2-氨基-4-甲氧基苯基)哌啶-3-基-氨基甲酸叔-丁基酯(25%)。LCMS(m/z):322.2(MH⁺);LC R_t=2.27min。

[0470] 实施例 69

[0471] 1-(2-氨基-4-甲氧基苯基)哌啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

[0472]

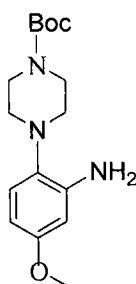


[0473] 根据实施例 49(方法 2)的方法,将 1-(4-甲氧基-2-硝基苯基)哌啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯还原 24 小时,获得 1-(2-氨基-4-甲氧基苯基)哌啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯(50%)。LCMS(m/z):322.2(MH⁺);LC R_t=2.16min。

[0474] 实施例 70

[0475] 4-(2-氨基-4-甲氧基苯基)哌嗪-1-甲酸叔-丁基酯的合成

[0476]

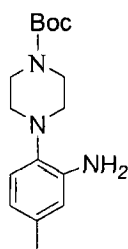


[0477] 根据实施例 49(方法 2)的方法,将 4-(4-甲氧基-2-硝基苯基)哌嗪-1-甲酸叔-丁基酯还原 24 小时,获得 4-(2-氨基-4-甲氧基苯基)哌嗪-1-甲酸叔-丁基酯(20%)。LCMS(m/z):308.2(MH⁺);LC R_t=2.35min。

[0478] 实施例 71

[0479] 4-(2-氨基-4-甲基苯基)哌嗪-1-甲酸叔-丁基酯的合成

[0480]

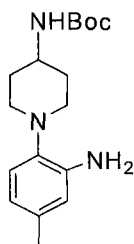


[0481] 根据实施例 49(方法 2)的方法,将 4-(4-甲基-2-硝基苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯还原 2 小时,获得 4-(2-氨基-4-甲基苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯(93%)。LCMS(m/z):292.1(MH⁺);LC R_t=2.33min。

[0482] 实施例 72

[0483] 1-(2-氨基-4-甲基苯基)哌啶-4-基氨基甲酸叔丁基酯的合成

[0484]

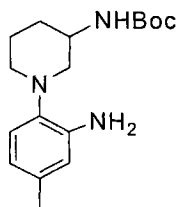


[0485] 根据实施例 49(方法 2)的方法,将 1-(4-甲基-2-硝基苯基)哌啶-4-基氨基甲酸叔丁基酯还原 2 小时,获得 1-(2-氨基-4-甲基苯基)哌啶-4-基氨基甲酸叔丁基酯(95%)。LCMS(m/z):306.2(MH⁺);LC R_t=2.22min。

[0486] 实施例 73

[0487] 1-(2-氨基-4-甲基苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁基酯的合成

[0488]

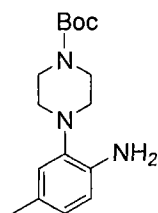


[0489] 根据实施例 49(方法 2)的方法,将 1-(4-甲基-2-硝基苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁基酯还原 2 小时,获得 1-(2-氨基-4-甲基苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁基酯(95%)。LCMS(m/z):306.2(MH⁺);LC R_t=2.30min。

[0490] 实施例 74

[0491] 4-(2-氨基-5-甲基苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯的合成

[0492]



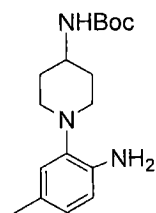
[0493] 根据实施例 49(方法 2)的方法,将 4-(5-甲基-2-硝基苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯还原,获得 4-(2-氨基-5-甲基苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯(90%)。LCMS(m/z):

292.1 (MH⁺) ;LC R_t = 2.29min。

[0494] 实施例 75

[0495] 1-(2-氨基-5-甲基苯基)哌啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

[0496]

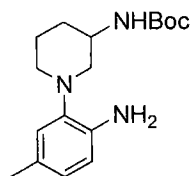


[0497] 根据实施例 49(方法 2)的方法,将 1-(5-甲基-2-硝基苯基)哌啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯还原 1 小时,获得 1-(2-氨基-5-甲基苯基)哌啶-4-基-氨基甲酸叔-丁基酯 (93%)。LCMS(m/z):306.2(MH⁺);LC R_t = 2.25min。

[0498] 实施例 76

[0499] 1-(2-氨基-5-甲基苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

[0500]

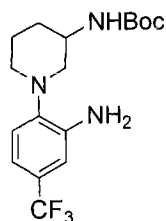


[0501] 根据实施例 49(方法 2)的方法,将 1-(5-甲基-2-硝基苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯还原 1 小时,获得 1-(2-氨基-5-甲基苯基)哌啶-3-基-氨基甲酸叔-丁基酯 (95%)。LCMS(m/z):306.2(MH⁺);LC R_t = 2.29min。

[0502] 实施例 77

[0503] 1-(2-氨基-4-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

[0504]

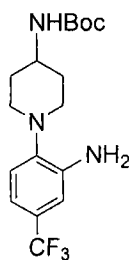


[0505] 根据实施例 49(方法 2)的方法,将 1-(2-硝基-4-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯在 MeOH 中还原,获得 1-(2-氨基-4-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯 (95%)。LCMS(m/z):360.1(MH⁺);LC R_t = 3.30min。

[0506] 实施例 78

[0507] 1-(2-氨基-4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

[0508]

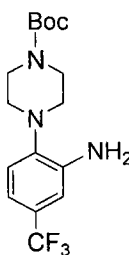


[0509] 根据实施例 49(方法 2)的方法,将 1-(2-硝基-4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基-氨基甲酸叔-丁基酯在 MeOH 中还原,获得 1-(2-氨基-4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯(97%)。LCMS(m/z):360.1(MH⁺);LC R_t=3.20min。

[0510] 实施例 79

[0511] 4-(2-氨基-4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔-丁基酯的合成

[0512]

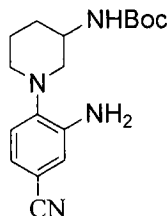


[0513] 根据实施例 49(方法 2)的方法,将 4-(2-硝基-4-(三氟-甲基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔-丁基酯在 MeOH 中还原,获得 4-(2-氨基-4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔-丁基酯(99%)。LCMS(m/z):346.1(MH⁺);LC R_t=3.38min。

[0514] 实施例 80

[0515] 1-(2-氨基-4-氰基苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

[0516]

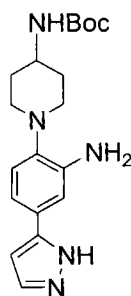


[0517] 根据实施例 49(方法 2)的方法,将 1-(4-氰基-2-硝基苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯还原,获得 1-(2-氨基-4-氰基苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯(95%)。LCMS(m/z):317.2(MH⁺);LC R_t=2.92min。

[0518] 实施例 81

[0519] 1-(2-氨基-4-(1H-吡唑-5-基)苯基)哌啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

[0520]

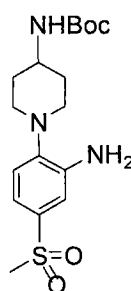


[0521] 根据实施例 49(方法 2)的方法,将 1-(2-硝基-4-(1H-吡唑-5-基)苯基)哌啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯还原,获得 1-(2-氨基-4-(1H-吡唑-5-基)苯基)哌啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯(87%)。LCMS(m/z):258.1(MH^+);LC R_t =2.15min。

[0522] 实施例 82

[0523] 1-(2-氨基-4-(甲基磺酰基)苯基)哌啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

[0524]

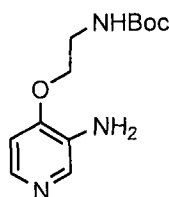


[0525] 根据实施例 49(方法 2)的方法,将 1-(4-(甲基磺酰基)-2-硝基苯基)哌啶-4-基-氨基甲酸叔-丁基酯还原,获得 1-(2-氨基-4-(甲基磺酰基)苯基)哌啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯(76%)。LCMS(m/z):370.1(MH^+);LC R_t =2.52min。

[0526] 实施例 83

[0527] 2-(3-氨基吡啶-4-基氧基)乙基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

[0528]



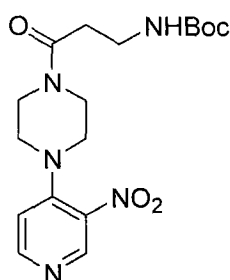
[0529] 根据实施例 49(方法 2)的方法,将 2-(3-硝基吡啶-4-基氧基)乙基氨基甲酸叔-丁基酯还原,得到 2-(3-氨基吡啶-4-基氧基)乙基氨基甲酸叔-丁基酯。LCMS(m/z):254.1(MH^+);LC R_t =1.76min。

[0530] 方法 3

[0531] 实施例 84

[0532] 3-(4-(3-硝基吡啶-4-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

[0533]

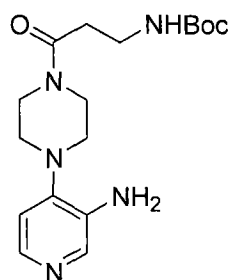


[0534] 将含有各 1.0eq 的 1-(3-硝基吡啶-4-基)哌嗪、N-Boc- β -丙氨酸/HOAT 和 EDC 的 DCM 溶液 (浓度为 0.1M) 搅拌 16 小时。将溶液用 EtOAc 稀释,用 H_2O 、 Na_2CO_3 (sat.)、 $NaCl$ (sat.) 洗涤,硫酸镁干燥,过滤并真空除去挥发物,获得 3-(4-(3-硝基吡啶-4-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙基氨基甲酸叔-丁基酯 (93%)。LCMS(m/z):379.9(MH^+);LC R_t =1.92min。

[0535] 实施例 85

[0536] 3-(4-(3-氨基吡啶-4-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

[0537]

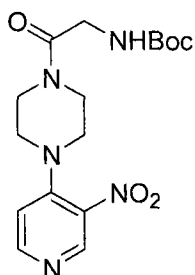


[0538] 根据实施例 49 (方法 2) 的方法,将 3-(4-(3-硝基吡啶-4-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙基氨基甲酸叔-丁基酯还原,获得 3-(4-(3-氨基吡啶-4-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙基氨基甲酸叔-丁基酯 (99% 的收率)。LCMS(m/z):349.9(MH^+);LC R_t =1.84min。

[0539] 实施例 86

[0540] 2-(4-(3-硝基吡啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

[0541]

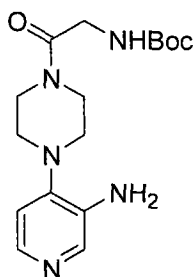


[0542] 根据实施例 84 (方法 3) 的方法,将 1-(3-硝基吡啶-4-基)哌嗪与 N-Boc-甘氨酸偶合,获得 2-(4-(3-硝基吡啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基氨基甲酸叔-丁基酯 (99% 的收率)。LCMS(m/z):365.8(MH^+);LC R_t =1.81min。

[0543] 实施例 87

[0544] 2-(4-(3-氨基吡啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

[0545]



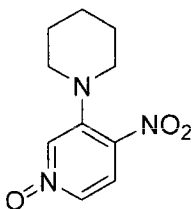
[0546] 根据实施例 49(方法 2)的方法,将 2-(4-(3-硝基吡啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基氨基甲酸叔-丁基酯还原,获得 2-(4-(3-氨基吡啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基氨基甲酸叔-丁基酯(88%的收率)。LCMS(m/z):335.8(MH⁺);LC R_t=1.79min。

[0547] 方法 4

[0548] 实施例 88

[0549] 4-硝基-3-(哌啶-1-基)吡啶 1-氧化物的合成

[0550]

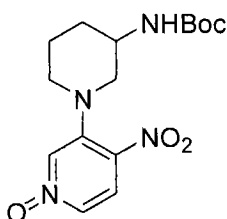


[0551] 将 3-溴-4-硝基吡啶-N-氧化物(1.0 当量)和哌啶(2.0 当量)的乙醇溶液中(浓度为 0.2M)于回流下加热 16 小时。冷却后真空除去乙醇。将残留物在 EtOAc 和 Na₂CO₃(sat.)之间分配,再用 H₂O、NaCl_(sat.)洗涤,硫酸镁干燥,过滤并真空除去挥发物,获得 4-硝基-3-(哌啶-1-基)吡啶 1-氧化物(92%)。LCMS(m/z):224.0(MH⁺);LC R_t=2.48min。

[0552] 实施例 89

[0553] 1-(4-硝基吡啶-3-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

[0554]



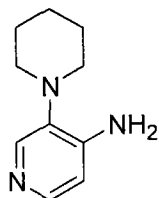
[0555] 根据实施例 88(方法 4)的方法,采用各 1eq 的 3-溴-4-硝基吡啶-N-氧化物、3-N-Boc-氨基哌啶和二异丙基乙胺,获得 1-(4-硝基吡啶-3-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯(65%)。LCMS(m/z):339.1(MH⁺);LC R_t=2.88min。

[0556] 方法 5

[0557] 实施例 90

[0558] 3-(哌啶-1-基)吡啶-4-胺的合成

[0559]

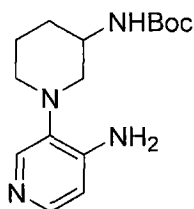


[0560] 向 4-硝基-3-(哌啶-1-基)吡啶 1-氧化物 (1.0 当量) 的乙醇溶液中 (浓度为 0.1M) 加入 10% 披钨炭 (0.1eq.)。将获得的不均匀溶液置于氢气环境中并搅拌 15 小时。此时, LC/MS 分析显示硝基还原为胺, 但是 N-氧化物仍然保留。加入更多的 10% 披钨炭 (0.2eq.), 将混合物再置于氢气环境中。搅拌 24 小时后, 加入更多的 10% 披钨炭 (0.2eq.), 将混合物再置于氢气环境中。再搅拌 3 天后, 将混合物通过硅藻土垫过滤, 用甲醇洗涤。真空除去挥发物, 获得 3-(哌啶-1-基)吡啶-4-胺 (73%)。LCMS(m/z): 178.0 (MH⁺); LC R_t = 1.66min。

[0561] 实施例 91

[0562] 1-(4-氨基吡啶-3-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

[0563]



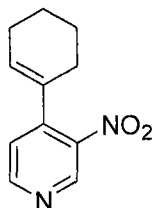
[0564] 根据实施例 90 (方法 5) 的方法, 采用 1eq 的 1-(4-硝基吡啶-3-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯的 1:1 乙醇/乙酸乙酯溶液于 30psi 处理 72 小时, 获得 1-(4-氨基吡啶-3-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯 (79%)。LCMS(m/z): 293.1 (MH⁺); LC R_t = 2.14min。

[0565] 方法 6

[0566] 实施例 92

[0567] 4-环己烯基-3-硝基吡啶的合成

[0568]

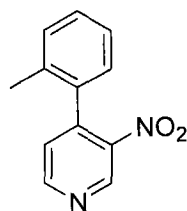


[0569] 将 4-氯代-3-硝基吡啶 (1eq.)、环己烯基硼酸 (1.7eq.) 和 Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (0.05eq) 的 3:1 DME/2M Na₂CO₃ 溶液 (浓度为 0.1M) 于 95°C 加热 16 小时。冷却后, 将反应物在 EtOAc 和 H₂O 之间分配, 用 NaCl_(sat.) 洗涤, 硫酸镁干燥, 过滤并真空除去挥发物。产物经 SiO₂ 色谱纯化 (20% EtOAc/己烷洗脱), 得到 4-环己烯基-3-硝基吡啶 (82%)。LCMS(m/z): 205.0 (MH⁺); LC R_t = 3.84min。

[0570] 实施例 93

[0571] 3-硝基-4-o-甲基吡啶的合成

[0572]



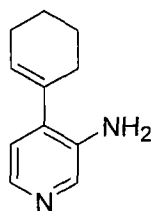
[0573] 根据实施例 92(方法 6)的方法,采用邻-甲苯基硼酸 3 小时,获得 3-硝基-4-o-甲苯基吡啶 (88%)。LCMS(m/z):215.1(MH⁺);LC R_t=3.58min。

[0574] 方法 7

[0575] 实施例 94

[0576] 4-环己烯基吡啶-3-胺的合成

[0577]

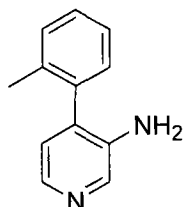


[0578] 将 4-环己烯基-3-硝基吡啶 (1.0eq.) 和铁 (6.0eq) 在乙酸中的不均匀溶液 (浓度为 0.4M) 剧烈搅拌 2 小时。然后将混合物通过硅藻土垫过滤,用 MeOH 洗涤。真空除去挥发物后,将残留物溶于 EtOAc,用 Na₂CO_{3(sat.)}、NaCl_(sat.) 洗涤,硫酸镁干燥,过滤并真空除去挥发物,获得 4-环己烯基吡啶-3-胺 (99%),为油状物。LCMS(m/z):175.0(MH⁺);LC R_t=1.86min。

[0579] 实施例 95

[0580] 4-o-甲苯基吡啶-3-胺的合成

[0581]

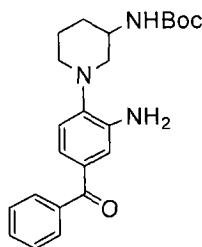


[0582] 根据实施例 94(方法 7)的方法,采用 3-硝基-4-o-甲苯基吡啶,获得 4-o-甲苯基吡啶-3-胺 (97%)。LCMS(m/z):185.1(MH⁺);LC R_t=1.78min。

[0583] 实施例 96

[0584] 1-(2-氨基-4-苯甲酰基苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

[0585]



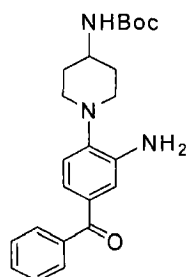
[0586] 根据方法 7,将 1-(4-苯甲酰基-2-硝基苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基

酯还原 16 小时,过滤并浓缩。向残留物中加入水。过滤收集得到的固体并真空干燥,获得 1-(2-氨基-4-苯甲酰基苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯(90%)。LCMS(m/z): 396.2(MH⁺);LC R_t=3.07min。

[0587] 实施例 97

[0588] 1-(2-氨基-4-苯甲酰基苯基)哌啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

[0589]

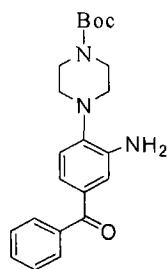


[0590] 根据方法 7,将 1-(4-苯甲酰基-2-硝基苯基)哌啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯还原 16 小时,过滤并浓缩。向残留物中加入水。过滤收集得到的固体并真空干燥,获得 1-(2-氨基-4-苯甲酰基苯基)哌啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯(83%)。LCMS(m/z): 396.2(MH⁺);LC R_t=2.81min。

[0591] 实施例 98

[0592] 4-(2-氨基-4-苯甲酰基苯基)哌嗪-1-甲酸叔-丁基酯的合成

[0593]

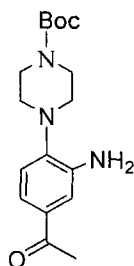


[0594] 根据方法 7,将 1-(4-苯甲酰基-2-硝基苯基)哌嗪-4-基氨基甲酸叔-丁基酯还原 16 小时,过滤并浓缩。向残留物中加入水。过滤收集得到的固体并真空干燥,获得 4-(2-氨基-4-苯甲酰基苯基)哌嗪-1-甲酸叔-丁基酯(61%)。LCMS(m/z): 382.2(MH⁺);LC R_t=3.01min。

[0595] 实施例 99

[0596] 4-(4-乙酰基-2-氨基苯基)哌嗪-1-甲酸叔-丁基酯的合成

[0597]



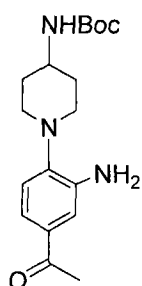
[0598] 根据方法 7,将 4-(4-乙酰基-2-硝基苯基)哌嗪-1-甲酸叔-丁基酯还原,过滤并浓缩。向残留物中加入水。过滤收集得到的固体并真空干燥,获得 4-(4-乙酰基-2-氨基

基苯基)哌嗪-1-甲酸叔-丁基酯(87%)。LCMS(m/z):320.2(MH⁺);LC R_t=2.58min。

[0599] 实施例 100

[0600] 1-(4-乙酰基-2-氨基苯基)哌啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

[0601]

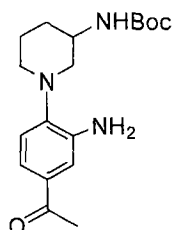


[0602] 根据方法 7,将 1-(4-乙酰基-2-硝基苯基)哌啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯还原,过滤并浓缩。向残留物中加入水。过滤收集得到的固体并真空干燥,获得 1-(4-乙酰基-2-氨基苯基)哌啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯(90%)。LCMS(m/z):334.2(MH⁺);LC R_t=2.42min。

[0603] 实施例 101

[0604] 1-(4-乙酰基-2-氨基苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

[0605]

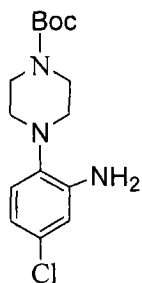


[0606] 根据方法 7,将 1-(4-乙酰基-2-硝基苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯还原,过滤并浓缩。向残留物中加入水。过滤收集得到的固体并真空干燥,获得 1-(4-乙酰基-2-氨基苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯(88%)。LCMS(m/z):334.2(MH⁺);LC R_t=2.49min。

[0607] 实施例 102

[0608] 4-(2-氨基-4-氯代苯基)哌嗪-1-甲酸叔-丁基酯的合成

[0609]

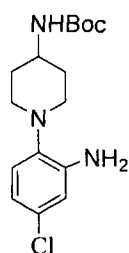


[0610] 根据方法 7,将 4-(4-氯代-2-硝基苯基)哌嗪-1-甲酸叔-丁基酯还原,过滤并浓缩。向残留物中加入水。过滤收集得到的固体并真空干燥,获得 4-(2-氨基-4-氯代苯基)哌嗪-1-甲酸叔-丁基酯(80%)。LCMS(m/z):312.1(MH⁺);LC R_t=2.85min。

[0611] 实施例 103

[0612] 1-(2-氨基-4-氯代苯基)哌啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

[0613]

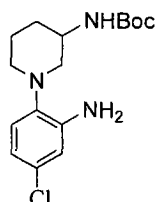


[0614] 根据方法7,将1-(4-氯代-2-硝基苯基)哌啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯还原,过滤并浓缩。向残留物中加入水。过滤收集得到的固体并真空干燥,获得1-(2-氨基-4-氯代苯基)哌啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯(68%)。LCMS(m/z):326.1(MH⁺);LC R_t=2.67min。

[0615] 实施例104

[0616] 1-(2-氨基-4-氯代苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

[0617]

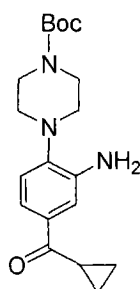


[0618] 根据方法7,将1-(4-氯代-2-硝基苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯还原,过滤并浓缩。向残留物中加入水。过滤收集得到的固体并真空干燥,获得1-(2-氨基-4-氯代苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯(85%)。LCMS(m/z):326.1(MH⁺);LC R_t=2.76min。

[0619] 实施例105

[0620] 4-(4-(环丙烷羰基)-2-硝基苯基)哌嗪-1-甲酸叔-丁基酯的合成

[0621]

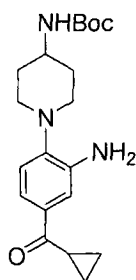


[0622] 根据方法7,将4-(4-(环丙烷羰基)-2-硝基苯基)哌嗪-1-甲酸叔-丁基酯还原,过滤并浓缩。向残留物中加入水。过滤收集得到的固体并真空干燥,获得1-(2-氨基-4-氯代苯基)哌啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯(90%)。LCMS(m/z):346.2(MH⁺);LC R_t=2.83min。

[0623] 实施例106

[0624] 1-(2-氨基-4-(环丙烷羰基)苯基)哌啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

[0625]

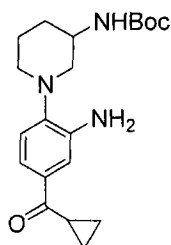


[0626] 根据方法 7, 将 1-(4-(环丙烷羰基)-2-硝基苯基)哌啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯还原, 过滤并浓缩。向残留物中加入水。过滤收集得到的固体并真空干燥, 获得 1-(2-氨基-4-(环丙烷羰基)苯基)哌啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯 (93%)。LCMS(m/z): 360.1(MH⁺); LC R_t = 2.65min。

[0627] 实施例 107

[0628] 1-(2-氨基-4-(环丙烷羰基)苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

[0629]



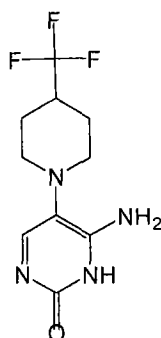
[0630] 根据方法 7, 将 1-(4-(环丙烷羰基)-2-硝基苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯还原, 过滤并浓缩。向残留物中加入水。过滤收集得到的固体并真空干燥, 获得 1-(2-氨基-4-(环丙烷羰基)苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯 (90%)。LCMS(m/z): 360.1(MH⁺); LC R_t = 2.74min。

[0631] 方法 8

[0632] 实施例 108

[0633] 6-氨基-5-(4-(三氟甲基)哌啶-1-基)嘧啶-2(1H)-酮

[0634]

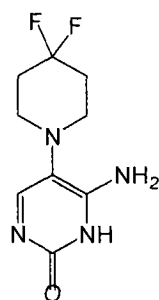


[0635] 在 125mL 高压玻璃容器中, 将 5-溴胞嘧啶 (1.0 当量)、4-(三氟甲基)哌啶 (1.25 当量) 和二异丙基乙胺 (1.25 当量) 的 N-甲基吡咯烷酮 (NMP) 溶液 (浓度为 0.525M) 通过充入氩气脱气 10 分钟。然后将玻璃容器密封, 于 120℃ 加热 3 天。反应混合物通过反相 HPLC 直接纯化并冷冻干燥, 获得产物的 TFA 盐, 为易碎的橙色固体 (50%)。LCMS(m/z): 263.0(MH⁺); LC R_t = 1.81min。

[0636] 实施例 109

[0637] 6-氨基-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)嘧啶-2(1H)-酮的合成

[0638]

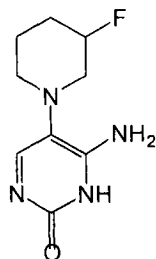


[0639] 根据方法 8, 采用 1eq. 的 5-溴胞嘧啶、1.25eq. 的 3-氟哌啶和 2.5eq. 的二异丙基乙胺于 120℃处理 2 天, 获得 6-氨基-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)嘧啶-2(1H)-酮, 为橙色易碎固体 (34%)。LCMS(m/z): 231.0 (MH⁺); LC R_t = 1.28min。

[0640] 实施例 110

[0641] 6-氨基-5-(3-氟哌啶-1-基)嘧啶-2(1H)-酮的合成

[0642]

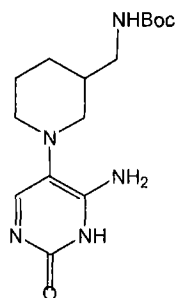


[0643] 根据方法 8, 采用 1eq. 的 5-溴胞嘧啶、1.25eq. 的 3-氟哌啶和 2.5eq. 的二异丙基乙胺于 120℃处理 2 天, 获得 6-氨基-5-(3-氟哌啶-1-基)嘧啶-2(1H)-酮, 为橙色易碎固体 (24%)。LCMS(m/z): 213.0 (MH⁺); LC R_t = 1.07min。

[0644] 实施例 111

[0645] (1-(6-氨基-2-氧代-1,2-二氢嘧啶-5-基)哌啶-3-基)甲基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

[0646]



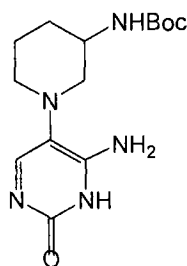
[0647] 根据方法 8, 采用 1eq. 的 5-溴胞嘧啶、1.05eq. 的哌啶-3-基甲基氨基甲酸叔-丁基酯和 1.05eq. 的二异丙基乙基胺, 获得 (1-(6-氨基-2-氧代-1,2-二氢嘧啶-5-基)哌啶-3-基)甲基氨基甲酸叔-丁基酯, 为橙色易碎固体 (18%)。LCMS(m/z): 324.1 (MH⁺); LC R_t = 1.90min。

[0648] 实施例 112

[0649] (1-(6-氨基-2-氧代-1,2-二氢嘧啶-5-基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔-丁基酯

的合成

[0650]

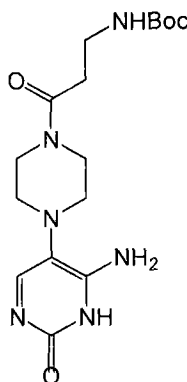


[0651] 根据方法 8, 采用 1eq. 的 5-溴胞嘧啶、1.05eq. 的哌啶-3-基甲基氨基甲酸叔-丁基酯和 1.05eq. 的二异丙基乙胺, 获得 (1-(6-氨基-2-氧代-1,2-二氢嘧啶-5-基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔-丁基酯, 为橙色易碎固体 (26%)。LCMS(m/z): 310.1 (MH⁺); LC R_t = 1.78min。

[0652] 实施例 113

[0653] 3-(4-(6-氨基-2-氧代-1,2-二氢嘧啶-5-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

[0654]

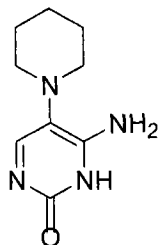


[0655] 根据方法 8, 采用 1eq. 的 5-溴胞嘧啶、1.5eq. 的 3-氧代-3-(哌嗪-1-基)丙基氨基甲酸叔-丁基酯和 1.2eq. 的二异丙基乙胺, 获得 3-(4-(6-氨基-2-氧代-1,2-二氢嘧啶-5-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙基氨基甲酸叔-丁基酯, 为橙色易碎固体 (65%)。LCMS(m/z): 367.2 (MH⁺); LC R_t = 1.68min。

[0656] 实施例 114

[0657] 6-氨基-5-(哌啶-1-基)嘧啶-2(1H)-酮的合成

[0658]



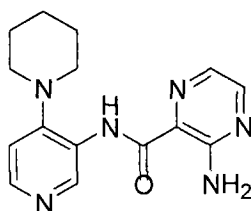
[0659] 根据方法 8, 采用 1eq. 的 5-溴胞嘧啶和 15eq. 的哌啶 (为溶剂)。将反应物冷却, 加入 CH₂Cl₂ 和 H₂O。过滤固体, 用 H₂O 洗涤并干燥, 获得 6-氨基-5-(哌啶-1-基)嘧啶-2(1H)-酮, 为固体 (89%)。LCMS(m/z): 195.0 (MH⁺); LC R_t = 1.28min。

[0660] 方法 9

[0661] 实施例 115

[0662] 3-氨基-N-(4-(哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成

[0663]

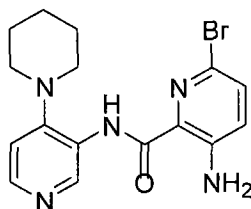


[0664] 将 1eq 的 4-(哌啶-1-基)吡啶-3-胺和各 2eq 的 3-氨基吡嗪-2-甲酸、HOAT 和 EDC 的 NMP 溶液 (浓度为 0.2M) 搅拌 48 小时,此时将混合物通过 HPLC 直接纯化。冷冻干燥后,获得 3-氨基-N-(4-(哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡嗪-2-甲酰胺的 TFA 盐 (61%)。或者,将 HPLC 组分加至 EtOAc 和固体 Na_2CO_3 中,分离并用 $\text{NaCl}_{(\text{sat.})}$ 洗涤。经硫酸镁干燥,过滤并真空除去挥发物,获得游离碱。溶于 MeCN/ H_2O 后,加入 1eq. 的 1N HCl 并冷冻干燥,获得 3-氨基-N-(4-(哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡嗪-2-甲酰胺的 HCl 盐 (40%)。LCMS(m/z): 298.8(MH^+); LC R_t = 1.88min. ^1H NMR of HCl 盐 (DMSO_{d-6}): δ 10.45(s, 1H), 8.55(d, J = 0.9, 1H), 8.32(d, J = 2.1, 1H), 8.27(dd, J = 5.7, 1H), 7.93(d, J = 1.8, 1H), 7.57(s, 1H), 7.32(d, J = 6.9, 1H), 3.76(s, 4H), 1.59(s, 6H)。

[0665] 实施例 116

[0666] 3-氨基-6-溴-N-(4-(哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡啶酰胺的合成

[0667]

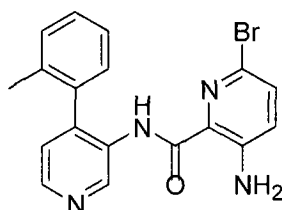


[0668] 根据实施例 115(方法 9)的方法,采用 4-(哌啶-1-基)吡啶-3-胺,获得 3-氨基-6-溴-N-(4-(哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡啶酰胺 (32%)。LCMS(m/z): 376.1(MH^+); LC R_t = 2.77min。

[0669] 实施例 117

[0670] 3-氨基-6-溴-N-(4-*o*-甲苯基吡啶-3-基)吡啶酰胺的合成

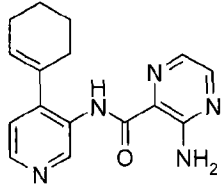
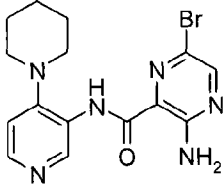
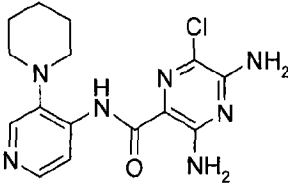
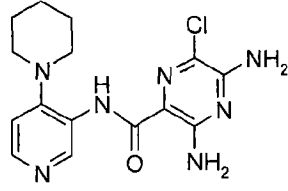
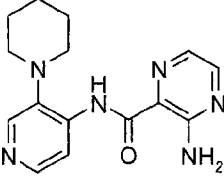
[0671]



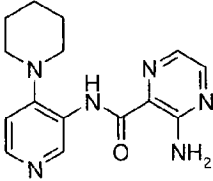
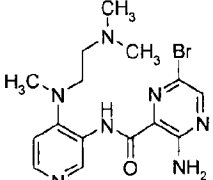
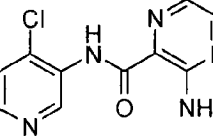
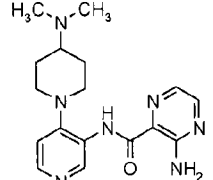
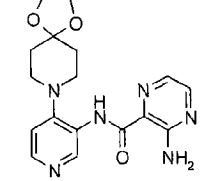
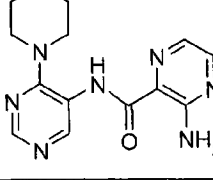
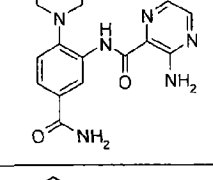
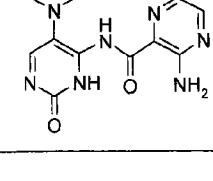
[0672] 根据实施例 115(方法 9)的方法,采用 4-*o*-甲苯基吡啶-3-胺,获得 3-氨基-6-溴-N-(4-*o*-甲苯基吡啶-3-基)吡啶酰胺 (74%)。LCMS(m/z): 383.0(MH^+); LC R_t = 2.99min。

[0673] 下列化合物采用方法 9 制备。

[0674]

实施例	结构	名称	MH+	LC
118		3-氨基-N-(4-环己-1-烯-1-基吡啶-3-基)吡嗪-2-甲酰胺	296.1	2.32
119		3-氨基-6-溴-N-(4-哌啶-1-基吡啶-3-基)吡嗪-2-甲酰胺	377	2.46
120		3,5-二氨基-6-氯代-N-(3-哌啶-1-基吡啶-4-基)吡嗪-2-甲酰胺	348.1	2.43
121		3,5-二氨基-6-氯代-N-(4-哌啶-1-基吡啶-3-基)吡嗪-2-甲酰胺	347.8	2.17
122		3-氨基-N-(3-哌啶-1-基吡啶-4-基)吡嗪-2-甲酰胺	298.8	2.26

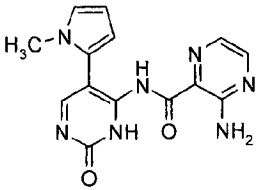
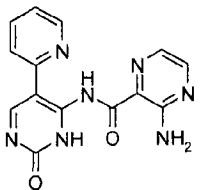
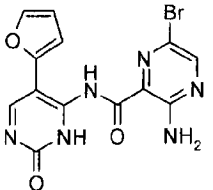
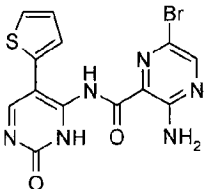
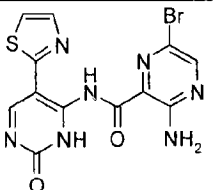
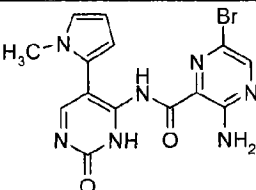
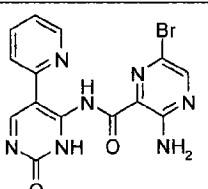
[0675]

实施例	结构	名称	MH+	LC
123		3-氨基-N-(4-哌啶-1-基吡啶-3-基)吡嗪-2-甲酰胺	298.8	1.88
124		3-氨基-6-溴-N-(4-{{2-(二甲基氨基)乙基}(甲基)氨基}吡啶-3-基)吡嗪-2-甲酰胺	396.0	
125		3-氨基-N-(4-氯代吡啶-3-基)吡嗪-2-甲酰胺	250	1.34
126		3-氨基-N-{4-[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]吡啶-3-基}吡嗪-2-甲酰胺	342.2	0.92
127		3-氨基-N-[4-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)吡啶-3-基]吡嗪-2-甲酰胺	357.1	1.66
128		3-氨基-N-(4-哌啶-1-基嘧啶-5-基)吡嗪-2-甲酰胺	299.7	1.72
129		3-氨基-N-(5-氨基甲酰基-2-哌啶-1-基苯基)吡嗪-2-甲酰胺	340.8	3.11
130		3-氨基-N-(2-氧代-5-哌啶-1-基-2,3-二氢嘧啶-4-基)吡嗪-2-甲酰胺	315.7	2.21

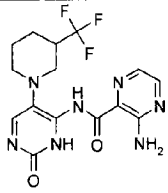
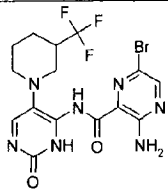
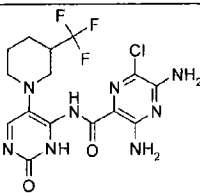
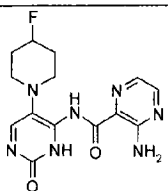
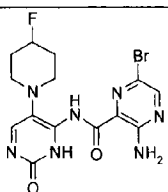
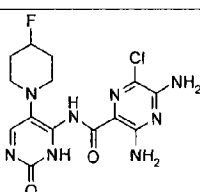
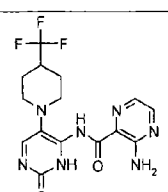
[0676]

实施例	结构	名称	MH+	LC
131		3,5-二氨基-6-氯代-N-(2-氧代-5-哌啶-1-基-2,3-二氢嘧啶-4-基)吡嗪-2-甲酰胺	365.1	2.2
132		3-氨基-6-溴-N-(2-氧代-5-哌啶-1-基-2,3-二氢嘧啶-4-基)吡嗪-2-甲酰胺	394	2.81
133		3-氨基-6-溴-N-(5-氨基甲酰基-2-哌啶-1-基苯基)吡嗪-2-甲酰胺	419	3.98
134		3,5-二氨基-N-[5-(3-氨基哌啶-1-基)-2-氧代-2,3-二氢嘧啶-4-基]-6-氯代吡嗪-2-甲酰胺	380.1	1.29
135		3-氨基-N-[5-(3-(氨基甲基)哌啶-1-基)-2-氧代-2,3-二氢嘧啶-4-基]吡嗪-2-甲酰胺	345.1	1.39
136		3-氨基-N-[5-(2-呋喃基)-2-氧代-2,3-二氢嘧啶-4-基]吡嗪-2-甲酰胺	299	1.93
137		3-氨基-N-[2-氧代-5-(2-噻吩基)-2,3-二氢嘧啶-4-基]吡嗪-2-甲酰胺	315	2.02
138		3-氨基-N-[2-氧代-5-(1,3-噻唑-2-基)-2,3-二氢嘧啶-4-基]吡嗪-2-甲酰胺	316	1.92

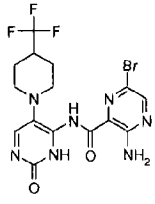
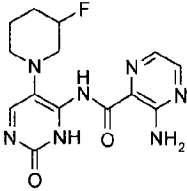
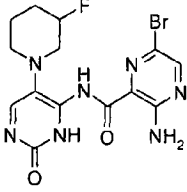
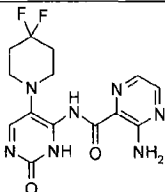
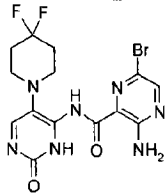
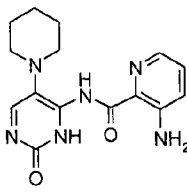
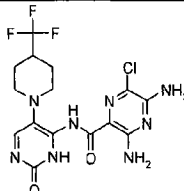
[0677]

实施例	结构	名称	MH+	LC
139		3-氨基-N-[5-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)-2-氧代-2,3-二氢嘧啶-4-基]吡嗪-2-甲酰胺	312.1	2.02
140		3-氨基-N-(2-氧代-5-吡啶-2-基-2,3-二氢嘧啶-4-基)吡嗪-2-甲酰胺	310	1.82
141		3-氨基-6-溴-N-[5-(2-呋喃基)-2-氧代-2,3-二氢嘧啶-4-基]吡嗪-2-甲酰胺	376.9	3.98
142		3-氨基-6-溴-N-[2-氧代-5-(2-噻吩基)-2,3-二氢嘧啶-4-基]吡嗪-2-甲酰胺	392.9	2.66
143		3-氨基-6-溴-N-[2-氧代-5-(1,3-噻唑-2-基)-2,3-二氢嘧啶-4-基]吡嗪-2-甲酰胺	393.9	2.53
144		3-氨基-6-溴-N-[5-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)-2-氧代-2,3-二氢嘧啶-4-基]吡嗪-2-甲酰胺	390	2.57
145		3-氨基-6-溴-N-(2-氧代-5-吡啶-2-基-2,3-二氢嘧啶-4-基)吡嗪-2-甲酰胺	387.9	2.36

[0678]

实施例	结构	名称	MH+	LC
146		3-氨基-N-{2-氧代-5-[3-(三氟甲基)吡啶-1-基]-2,3-二氢嘧啶-4-基}吡嗪-2-甲酰胺	384.1	2.59
147		3-氨基-6-溴-N-{2-氧代-5-[3-(三氟甲基)吡啶-1-基]-2,3-二氢嘧啶-4-基}吡嗪-2-甲酰胺	462	3.12
148		3,5-二氨基-6-氯代-N-{2-氧代-5-[3-(三氟甲基)吡啶-1-基]-2,3-二氢嘧啶-4-基}吡嗪-2-甲酰胺	433.1	2.51
149		3-氨基-N-[5-(4-氟吡啶-1-基)-2-氧代-2,3-二氢嘧啶-4-基]吡嗪-2-甲酰胺	334.1	2
150		3-氨基-6-溴-N-[5-(4-氟吡啶-1-基)-2-氧代-2,3-二氢嘧啶-4-基]吡嗪-2-甲酰胺	412	2.58
151		3,5-二氨基-6-氯代-N-[5-(4-氟吡啶-1-基)-2-氧代-2,3-二氢嘧啶-4-基]吡嗪-2-甲酰胺	383.1	2.02
152		3-氨基-N-{2-氧代-5-[4-(三氟甲基)吡啶-1-基]-2,3-二氢嘧啶-4-基}吡嗪-2-甲酰胺	384.1	2.62

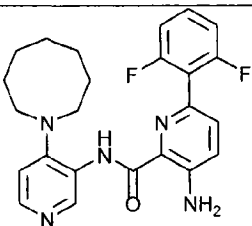
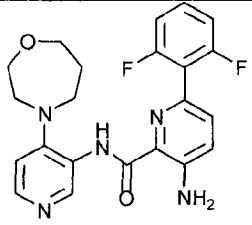
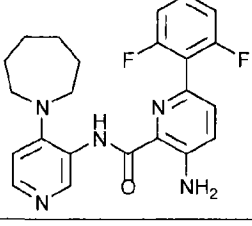
[0679]

实施例	结构	名称	MH+	LC
153		3-氨基-6-溴-N-{2-氧代-5-[4-(三氟甲基)哌啶-1-基]-2,3-二氢嘧啶-4-基}吡嗪-2-甲酰胺	462	3.08
154		3-氨基-N-[5-(3-氟哌啶-1-基)-2-氧代-2,3-二氢嘧啶-4-基]吡嗪-2-甲酰胺	334.1	1.99
155		3-氨基-6-溴-N-[5-(3-氟哌啶-1-基)-2-氧代-2,3-二氢嘧啶-4-基]吡嗪-2-甲酰胺	412	2.58
156		3-氨基-N-[5-(4,4-二氟哌啶-1-基)-2-氧代-2,3-二氢嘧啶-4-基]吡嗪-2-甲酰胺	352.1	2.21
157		3-氨基-6-溴-N-[5-(4,4-二氟哌啶-1-基)-2-氧代-2,3-二氢嘧啶-4-基]吡嗪-2-甲酰胺	430	2.78
158		3-氨基-N-(2-氧代-5-哌啶-1-基-2,3-二氢嘧啶-4-基)吡啶-2-甲酰胺	315.1	1.97
159		3,5-二氨基-6-氯代-N-{2-氧代-5-[4-(三氟甲基)哌啶-1-基]-2,3-二氢嘧啶-4-基}吡嗪-2-甲酰胺	433.1	2.5

[0680]

实施例	结构	名称	MH+	LC
160		3,5-二氨基-6-氯代-N-[5-(3-氟吡啶-1-基)-2-氧代-2,3-二氢咪啶-4-基]吡嗪-2-甲酰胺	383.1	1.99
161		3,5-二氨基-6-氯代-N-[5-(4,4-二氟吡啶-1-基)-2-氧代-2,3-二氢咪啶-4-基]吡嗪-2-甲酰胺	401.1	2.23
162		3-氨基-6-(2-氟-苯基)-吡啶-2-甲酸(3-羟基-3-甲基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	422.2	2.77
163		3-氨基-6-(2-氟-5-异丙基氨基甲酰基-苯基)-吡啶-2-甲酸(3-羟基-3-三氟甲基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	561.2	3.06
164		3-氨基-6-(2-氟-苯基)-吡啶-2-甲酸(3-羟基-3-三氟甲基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	476.1	3.14
165		5-氨基-2-(2,6-二氟-苯基)-嘧啶-4-甲酸(3-羟基-3-三氟甲基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	495.1	2.64
166		5-氨基-2-(2-氟-苯基)-嘧啶-4-甲酸(3-羟基-3-三氟甲基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	477.1	2.72

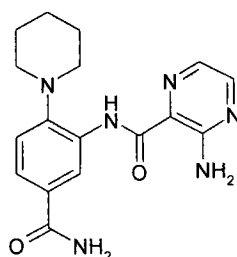
[0681]

实施例	结构	名称	MH ⁺	LC
167		3-氨基-6-(2,6-二氟-苯基)-吡啶-2-甲酸(4-氮杂环辛-1-基-吡啶-3-基)-酰胺	438.1	3.22
168		3-氨基-6-(2,6-二氟-苯基)-吡啶-2-甲酸(4-[1,4]氧杂氮杂环庚-4-基-吡啶-3-基)-酰胺	425.9	2.65
169		3-氨基-6-(2,6-二氟-苯基)-吡啶-2-甲酸(4-氮杂环庚-1-基-吡啶-3-基)-酰胺	424.1	3.14

[0682] 实施例 170

[0683] 3-氨基-N-(5-氨基甲酰基-2-(哌啶-1-基)苯基)吡嗪-2-甲酰胺

[0684]

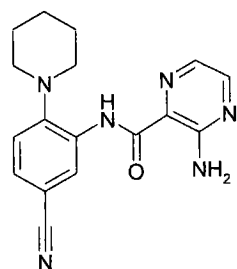


[0685] 将 3-氨基-4-(哌啶-1-基)苯甲酰胺 (1.0 当量)、HOAT (1.3 当量) 和 EDC (1.3 当量) 的 NMP 溶液 (浓度为 0.182M) 搅拌 15 小时, 然后通过反相 HPLC 直接纯化并冷冻干燥, 获得 3-氨基-N-(5-氨基甲酰基-2-(哌啶-1-基)苯基)吡嗪-2-甲酰胺的 TFA 盐, 为黄褐色粉末 (82%)。LCMS(m/z): 341.1 (MH⁺); LCR_t = 3.10min。

[0686] 实施例 171

[0687] 3-氨基-N-(5-氰基-2-(哌啶-1-基)苯基)吡嗪-2-甲酰胺的合成

[0688]



[0689] 将 3-氨基-N-(5-氨基甲酰基-2-(哌啶-1-基)苯基)吡嗪-2-甲酰胺 (1 当

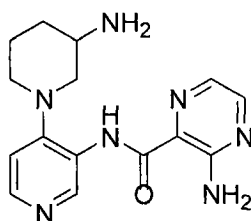
量) 在二氯甲烷 (0.0247M) 中的奶黄色混悬液在冰浴中冷却。滴加三氟乙酸酐 (4.4 当量) 的二氯甲烷 (0.0405M) 溶液, 保持溶液的内部温度 $< 2.5^{\circ}\text{C}$ 。5 分钟后, 将反应物用 6mL 水淬灭, 将溶液温热至室温, 然后用二氯甲烷萃取。有机相用 $\text{Na}_2\text{CO}_3(\text{sat.})$ 洗涤, 然后用盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩。粗品残留物经反相 HPLC 纯化并冷冻干燥, 获得 3-氨基-N-(5-氰基-2-(哌啶-1-基) 吡啶-3-基) 吡嗪-2-甲酰胺的 TFA 盐, 为黄色蓬松固体 (24%)。LCMS(m/z): 323.1 (MH^+); LC $R_t = 4.62\text{min}$ 。

[0690] 方法 10

[0691] 实施例 172

[0692] 3-氨基-N-(4-(3-氨基哌啶-1-基) 吡啶-3-基) 吡嗪-2-甲酰胺的合成

[0693]



[0694] 根据方法 9, 将 3-氨基吡嗪-2-甲酸与 1-(3-氨基吡啶-4-基) 哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯偶合, 将 HPLC 产物组分冷冻干燥后获得 1-(3-(3-氨基吡嗪-2-甲酰氨基) 吡啶-4-基) 哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯, 为 TFA 盐。或者, 可以根据方法 8 获得游离碱 (83% 的收率)。LCMS(m/z): 414.2 (MH^+); LC $R_t = 2.18\text{min}$ 。

[0695] 将 1-(3-(3-氨基吡嗪-2-甲酰氨基) 吡啶-4-基) 哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯 (TFA 盐或游离碱) 在 25% TFA/DCM 中的不均匀溶液静置 2 小时。真空 除去挥发物后, 残留物经 HPLC 纯化。直接冷冻干燥分离获得 3-氨基-N-(4-(3-氨基哌啶-1-基) 吡啶-3-基) 吡嗪-2-甲酰胺, 为 TFA 盐。或者, 根据方法 8 所述方法, 可以获得游离碱和 HCl 盐。LCMS(m/z): 314.1 (MH^+); LC $R_t = 1.02\text{min}$ 。

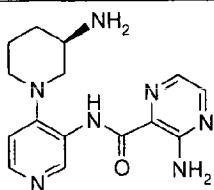
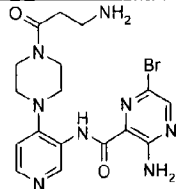
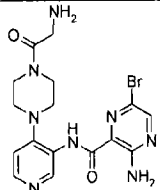
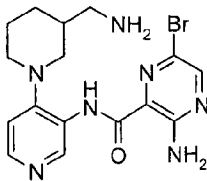
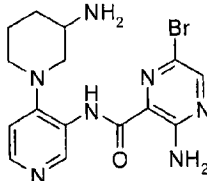
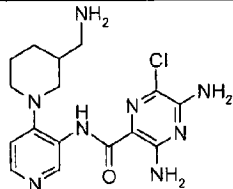
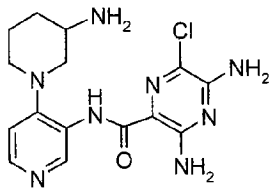
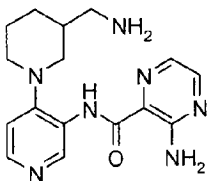
[0696] 除去 Boc 保护基团并分离 HCl 盐的另一种方法如下: 将 1-(3-(3-氨基吡嗪-2-甲酰氨基) 吡啶-4-基) 哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯在 4M HCl/二氧六环中的不均匀溶液 (浓度为 0.01M) 搅拌 24 小时, 此时真空除去挥发物。研磨后, 用乙醚洗涤, 将获得的固体溶于 MeCN/ H_2O 并冷冻干燥, 获得 3-氨基-N-(4-(3-氨基哌啶-1-基) 吡啶-3-基) 吡嗪-2-甲酰胺, 为 HCl 盐。

[0697] 下列化合物采用方法 10 制备。

[0698]

实施例	结构	名称	MH ⁺	LC
173		3-氨基-N-[3-(3-氨基吡啶-1-基)吡啶-4-基]吡嗪-2-甲酰胺	314.1	1.03
174		3-氨基-N-[3-(3-氨基吡啶-1-基)吡啶-4-基]吡啶-2-甲酰胺	313.2	1.23
175	 手性	3-氨基-N-{4-[(3S)-3-氨基吡啶-1-基]吡啶-3-基}吡啶-2-甲酰胺	313.1	1.25
176	 手性	N-{4-[(3S)-3-氨基吡啶-1-基]吡啶-3-基}吡嗪-2-甲酰胺	314.1	1.05

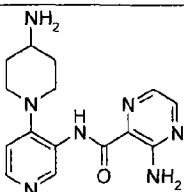
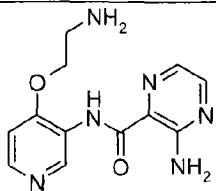
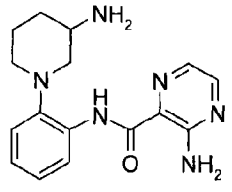
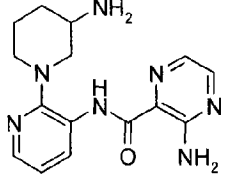
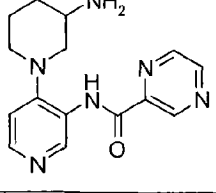
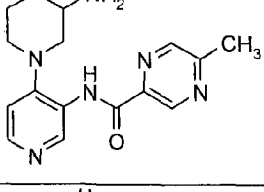
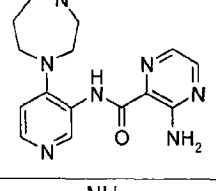
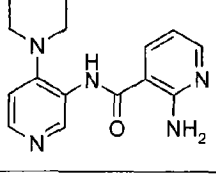
[0699]

实施例	结构	名称	MH+	LC
177	 手性	3-氨基-N-{4-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]吡啶-3-基}吡嗪-2-甲酰胺	314.1	1.06
178		3-氨基-N-{4-[4-(3-氨基丙酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-基}-6-溴吡嗪-2-甲酰胺	449.1	1.31
179		3-氨基-N-{4-[4-(氨基乙酰基)-哌嗪-1-基]吡啶-3-基}-6-溴吡嗪-2-甲酰胺	435.1	1.23
180		3-氨基-N-{4-[3-(氨基甲基)哌啶-1-基]吡啶-3-基}-6-溴吡嗪-2-甲酰胺	406	1.48
181		3-氨基-N-[4-(3-氨基哌啶-1-基)吡啶-3-基]-6-溴吡嗪-2-甲酰胺	392	1.39
182		3,5-二氨基-N-{4-[3-(氨基甲基)哌啶-1-基]吡啶-3-基}-6-氯代吡嗪-2-甲酰胺	377.1	1.21
183		3,5-二氨基-N-[4-(3-氨基哌啶-1-基)吡啶-3-基]-6-氯代吡嗪-2-甲酰胺	363.1	1.13
184		3-氨基-N-{4-[3-(氨基甲基)哌啶-1-基]吡啶-3-基}吡嗪-2-甲酰胺	328.1	1.13

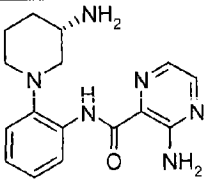
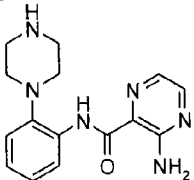
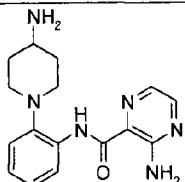
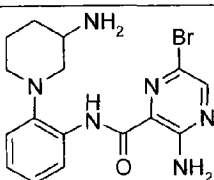
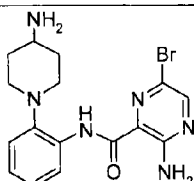
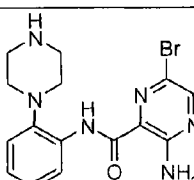
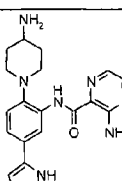
[0700]

实施例	结构	名称	MH+	LC
185		3,5-二氨基-6-氯代-吡嗪-2-甲酸{4-[4-(3-氨基-丙酰基)-哌嗪-1-基]-吡啶-3-基}-酰胺	420.1	1.2
186		3,5-二氨基-N-{4-[4-(氨基乙酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-基}-6-氯代吡嗪-2-甲酰胺	406.1	1.15
187		3-氨基-N-[4-(3-氨基哌啶-1-基)吡啶-3-基]吡嗪-2-甲酰胺	313.8	1.04
188		3-氨基-N-{4-[4-(3-氨基丙酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-基}吡嗪-2-甲酰胺	371.1	0.88
189		3-氨基-N-{4-[4-(氨基乙酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-基}吡嗪-2-甲酰胺	356.8	0.83
190		3-氨基-N-[4-(3-氨基吡咯烷-1-基)吡啶-3-基]吡嗪-2-甲酰胺	300.1	
191		3-氨基-N-(4-哌嗪-1-基吡啶-3-基)吡嗪-2-甲酰胺	300.1	
192		3-氨基-N-{4-[4-(2R)-2-(氨基甲基)吡咯烷-1-基]吡啶-3-基}吡嗪-2-甲酰胺	314.1	

[0701]

实施例	结构	名称	MH+	LC
193		3-氨基-N-[4-(4-氨基吡啶-1-基)吡啶-3-基]吡嗪-2-甲酰胺	314.1	
194		3-氨基-N-[4-(2-氨基乙氧基)吡啶-3-基]吡嗪-2-甲酰胺	275.1	
195		3-氨基-N-[2-(3-氨基吡啶-1-基)苯基]吡嗪-2-甲酰胺	313.2	2.03
196		3-氨基-N-[2-(3-氨基吡啶-1-基)吡啶-3-基]吡嗪-2-甲酰胺	314.2	1.66
197		N-[4-(3-氨基吡啶-1-基)吡啶-3-基]吡嗪-2-甲酰胺	299.2	0.86
198		N-[4-(3-氨基吡啶-1-基)吡啶-3-基]-5-甲基吡嗪-2-甲酰胺	313.2	1.05
199		3-氨基-N-[4-(1,4-二氮杂环庚-1-基)吡啶-3-基]吡嗪-2-甲酰胺	314.1	0.55
200		2-氨基-N-[4-(3-氨基吡啶-1-基)吡啶-3-基]烟酰胺	313.2	

[0702]

实施例	结构	名称	MH+	LC
201		3-氨基-N-[2-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]苯基]吡嗪-2-甲酰胺	313.12	2.39
202		3-氨基-N-(2-哌嗪-1-基苯基)吡嗪-2-甲酰胺	299.1	
203		3-氨基-N-[2-(4-氨基哌啶-1-基)苯基]吡嗪-2-甲酰胺	313.2	
204		3-氨基-N-[2-(3-氨基哌啶-1-基)苯基]-6-溴吡嗪-2-甲酰胺	391	2.25
205		3-氨基-N-[2-(4-氨基哌啶-1-基)苯基]-6-溴吡嗪-2-甲酰胺	391	2.2
206		3-氨基-6-溴-N-(2-哌嗪-1-基苯基)吡嗪-2-甲酰胺	377	2.12
207		3-氨基-N-[2-(4-氨基哌啶-1-基)-5-(1H-吡唑-5-基)苯基]吡嗪-2-甲酰胺	379.1	2.01

[0703]

实施例	结构	名称	MH+	LC
208		3-氨基-N-[2-(4-氨基吡啶-1-基)-5-氟苯基]吡嗪-2-甲酰胺	331.1	2.47
209		3-氨基-N-[2-(4-氨基吡啶-1-基)-6-氟苯基]吡嗪-2-甲酰胺	331.2	1.99
210		3-氨基-N-[2-(4-氨基吡啶-1-基)-4-氟苯基]吡嗪-2-甲酰胺	331.1	2.38
211		3-氨基-N-[2-(4-氨基吡啶-1-基)-5-甲氧基苯基]-6-溴吡嗪-2-甲酰胺	421.1	2.74
212		3-氨基-N-[2-(3-氨基吡啶-1-基)-5-甲氧基苯基]-6-溴吡嗪-2-甲酰胺	421.1	2.6
213		3-氨基-N-(5-氯代-2-吡嗪-1-基苯基)吡嗪-2-甲酰胺	333.1	2.48
214		3-氨基-N-[2-(4-氨基吡啶-1-基)-5-氯代苯基]吡嗪-2-甲酰胺	347.1	2.69

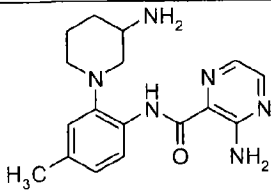
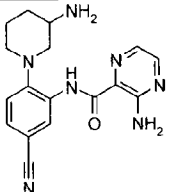
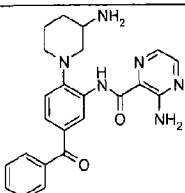
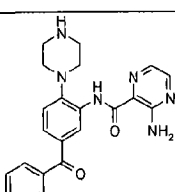
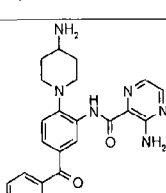
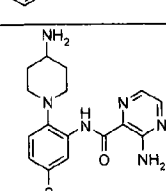
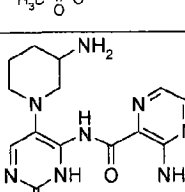
[0704]

实施例	结构	名称	MH+	LC
215		3-氨基-N-[2-(3-氨基吡啶-1-基)-5-氯代苯基]吡嗪-2-甲酰胺	347.1	2.66
216		3-氨基-N-(5-甲基-2-吡嗪-1-基苯基)吡嗪-2-甲酰胺	313.2	2.36
217		3-氨基-N-[2-(4-氨基吡啶-1-基)-5-甲基苯基]吡嗪-2-甲酰胺	327.1	2.48
218		3-氨基-N-[2-(3-氨基吡啶-1-基)-5-甲基苯基]吡嗪-2-甲酰胺	327.1	2.55
219		N-(5-乙酰基-2-吡嗪-1-基苯基)-3-氨基吡嗪-2-甲酰胺	341.1	1.99
220		N-[5-乙酰基-2-(4-氨基吡啶-1-基)苯基]-3-氨基吡嗪-2-甲酰胺	355.2	2.11
221		N-[5-乙酰基-2-(3-氨基吡啶-1-基)苯基]-3-氨基吡嗪-2-甲酰胺	355.2	2.2

[0705]

实施例	结构	名称	MH+	LC
222		3-氨基-N-[2-(4-氨基吡啶-1-基)-5-甲氧基苯基]吡嗪-2-甲酰胺	343.1	2.33
223		3-氨基-N-[2-(3-氨基吡啶-1-基)-5-甲氧基苯基]吡嗪-2-甲酰胺	343.1	2.39
224		3-氨基-N-[2-吡嗪-1-基-5-(三氟甲基)苯基]吡嗪-2-甲酰胺	367.1	2.72
225		3-氨基-N-[2-(4-氨基吡啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基]吡嗪-2-甲酰胺	381.1	2.87
226		3-氨基-N-[2-(3-氨基吡啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基]吡嗪-2-甲酰胺	381.1	2.88
227		3-氨基-N-(4-甲基-2-吡嗪-1-基苯基)吡嗪-2-甲酰胺	313.2	2.32
228		3-氨基-N-[2-(4-氨基吡啶-1-基)-4-甲基苯基]吡嗪-2-甲酰胺	327.2	2.46

[0706]

实施例	结构	名称	MH+	LC
229		3-氨基-N-[2-(3-氨基吡啶-1-基)-4-甲基苯基]吡嗪-2-甲酰胺	327.2	2.53
230		3-氨基-N-[2-(3-氨基吡啶-1-基)-5-氰基苯基]吡嗪-2-甲酰胺	338.2	2.33
231		3-氨基-吡嗪-2-甲酸[2-(3-氨基-1-吡啶-1-基)-5-苯甲酰基-苯基]-酰胺	417.1	2.79
232		3-氨基-吡嗪-2-甲酸(5-苯甲酰基-2-吡啶-1-基-苯基)-酰胺	403.2	2.7
233		3-氨基-吡嗪-2-甲酸[2-(4-氨基-1-吡啶-1-基)-5-苯甲酰基-苯基]-酰胺	417.2	2.83
234		3-氨基-N-[2-(4-氨基吡啶-1-基)-5-(甲基磺酰基)苯基]吡嗪-2-甲酰胺	391.1	1.89
235		3-氨基-N-[5-(3-氨基吡啶-1-基)-2-氧代-2,3-二氢嘧啶-4-基]吡嗪-2-甲酰胺	331.1	1.18

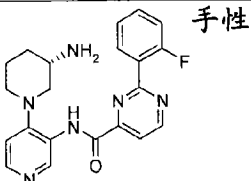
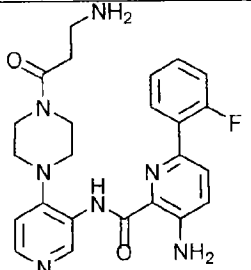
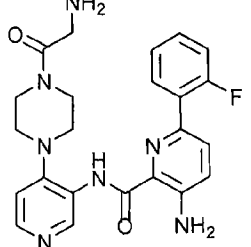
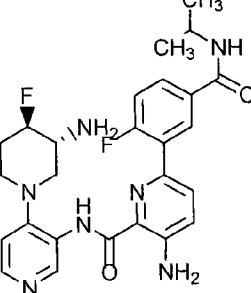
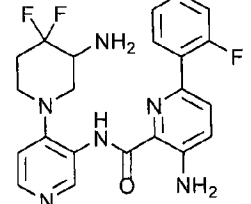
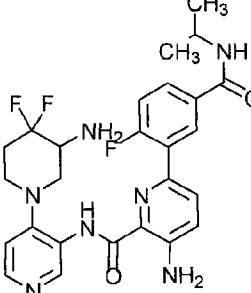
[0707]

实施例	结构	名称	MH+	LC
236		3,5-二氨基-N-{5-[3-(氨基甲基)吡啶-1-基]-2-氧代-2,3-二氢咪唑啉-4-基}-6-氯代吡嗪-2-甲酰胺	394.1	1.47
237		3-氨基-N-{5-[4-(3-氨基丙酰基)吡嗪-1-基]-2-氧代-2,3-二氢咪唑啉-4-基}吡嗪-2-甲酰胺	388.1	1.18
238		3,5-二氨基-6-氯代-吡嗪-2-甲酰胺{5-[4-(3-氨基-丙酰基)-吡嗪-1-基]-2-氧代-2,3-二氢-咪唑啉-4-基}-酰胺	437.1	1.27
239		3-氨基-N-[5-(3-氨基吡啶-1-基)-2-氧代-2,3-二氢咪唑啉-4-基]-6-溴吡嗪-2-甲酰胺	409	1.58
240		3-氨基-N-{5-[3-(氨基甲基)吡啶-1-基]-2-氧代-2,3-二氢咪唑啉-4-基}-6-溴吡嗪-2-甲酰胺	423	1.72
241		3-氨基-N-{5-[4-(3-氨基丙酰基)吡嗪-1-基]-2-氧代-2,3-二氢咪唑啉-4-基}-6-溴吡嗪-2-甲酰胺	466.1	1.49
242		3-氨基-N-[5-(3-氨基吡啶-1-基)-2-氧代-2,3-二氢咪唑啉-4-基]吡啶-2-甲酰胺	330.1	1.28

[0708]

实施例	结构	名称	MH+	LC
243		3-氨基-吡嗪-2-甲酸[2-(3-氨基-哌啶-1-基)-5-环丙烷羰基-苯基]-酰胺	381.1	2.49
244		3-氨基-吡嗪-2-甲酸[2-(4-氨基-哌啶-1-基)-5-环丙烷羰基-苯基]-酰胺	381.1	2.45
245		3-氨基-N-[5-(环丙基羰基)-2-哌啶-1-基苯基]吡嗪-2-甲酰胺	367.1	2.32
246		5-氨基-2-(2,6-二氟-苯基)-嘧啶-4-甲酸(3,5-二氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	441.2	1.30
247		5-氨基-2-(2-氟-苯基)-嘧啶-4-甲酸(3,5-二氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	423.2	1.39
248		3-氨基-6-(2-氟-苯基)-吡啶-2-甲酸(3,5-二氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	422.2	1.64
249		N-[4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]吡啶-3-基]-2-(2,6-二氟苯基)嘧啶-4-甲酰胺 N-[4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]吡啶-3-基]-2-(2,6-二氟苯基)嘧啶-4-甲酰胺	411.1	1.67

[0709]

实施例	结构	名称	MH+	LC
250		N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]吡啶-3-基}-2-(2-氟苯基)嘧啶-4-甲酰胺	393.2	1.71
251		3-氨基-6-(2-氟-苯基)-吡啶-2-甲酸{4-[4-(3-氨基-丙酰基)-吡唑-1-基]-吡啶-3-基}-酰胺	464.2	1.98
252		3-氨基-6-(2-氟-苯基)-吡啶-2-甲酸{4-[4-(2-氨基-乙酰基)-吡唑-1-基]-吡啶-3-基}-酰胺	450.2	1.94
253		3-氨基-6-(2-氟-5-异丙基氨基甲酰基-苯基)-吡啶-2-甲酸(3-氨基-4-氟-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	510.3	2.09
254		3-氨基-6-(2-氟-苯基)-吡啶-2-甲酸(3-氨基-4,4-二氟-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	443.2	2.14
255		3-氨基-6-(2-氟-5-异丙基氨基甲酰基-苯基)-吡啶-2-甲酸(3-氨基-4,4-二氟-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	528.3	2.14

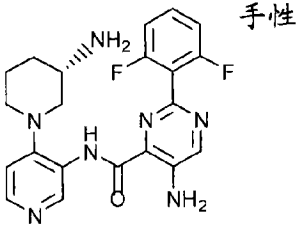
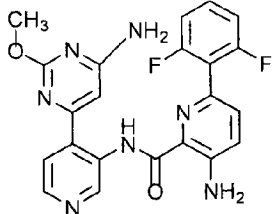
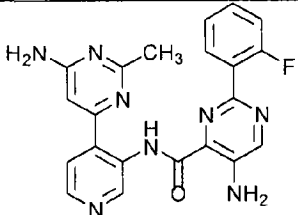
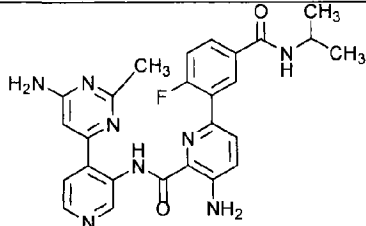
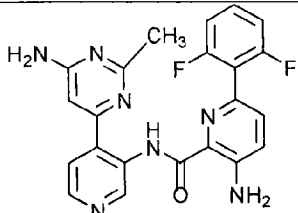
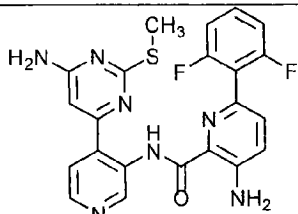
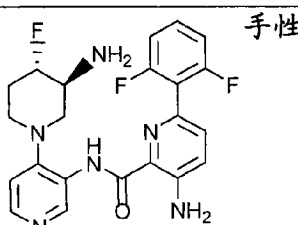
[0710]

实施例	结构	名称	MH+	LC
256		5-氨基-2-(2,6-二氟-苯基)-嘧啶-4-甲酸(3-氨基-4-氟-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	444.1	1.71
257		3-氨基-N-{4-[(3R,4R)-3-氨基-4-氟哌啶-1-基]吡啶-3-基}-6-(1,3-噻唑-2-基)吡啶-2-甲酰胺	414.1	1.58
258		3-氨基-6-(2-氟-5-异丙基氨基甲酰基-苯基)-吡啶-2-甲酸(3-氨基-4-氟-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	510.3	1.62
259		3-氨基-N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]吡啶-3-基}-6-溴-5-氟吡啶-2-甲酰胺	409.1	1.72
260		3-氨基-N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]吡啶-3-基}-5-氟吡啶-2-甲酰胺	331.1	1.42
261		5-氨基-2-苯基-嘧啶-4-甲酸(3-氨基-3-甲基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	404.2	1.90
262		5-氨基-2-苯基-嘧啶-4-甲酸(3-羟基-3-三氟甲基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	459.1	2.89

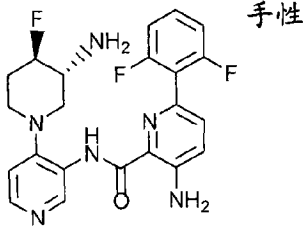
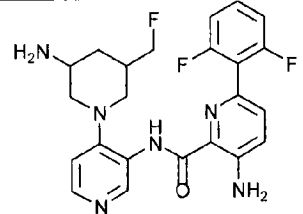
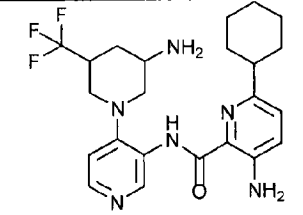
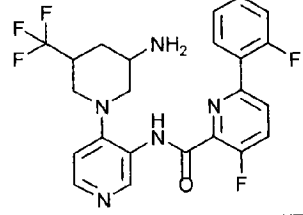
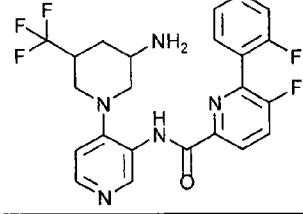
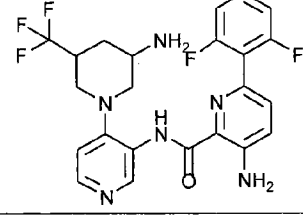
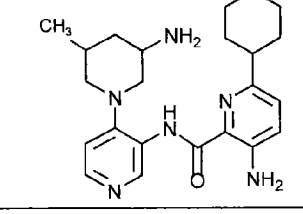
[0711]

实施例	结构	名称	MH+	LC
263		5-氨基-2-(2-氟-苯基)-嘧啶-4-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	408.2	1.78
264		3-氨基-5-苯基-吡啶-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	389.3	2.12
265		5-氨基-2-苯基-嘧啶-4-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	390.1	1.86
266		3-氨基-6-(2,6-二氟-苯基)-吡啶-2-甲酸[4-(6-氨基-2-三氟甲基-嘧啶-4-基)-吡啶-3-基]-酰胺	488.1	2.97
267		3-氨基-6-(2-氟-5-异丙基氨基甲酰基-苯基)-吡啶-2-甲酸[4-(2-氨基-6-甲氧基-嘧啶-4-基)-吡啶-3-基]-酰胺	517.2	2.69
268		5-氨基-2-苯基-嘧啶-4-甲酸[4-(6-氨基-2-甲基-嘧啶-4-基)-吡啶-3-基]-酰胺	399.2	2.13
269		5-氨基-2-苯基-嘧啶-4-甲酸(6'-氨基-2'-甲基-[4,4']联吡啶基-3-基)-酰胺	398.2	2.02

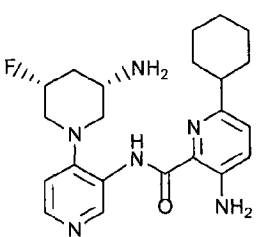
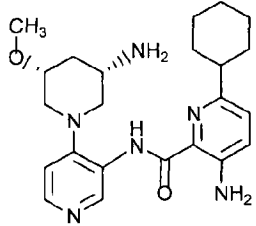
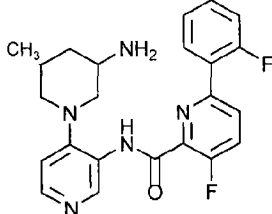
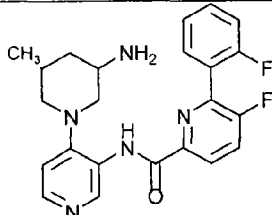
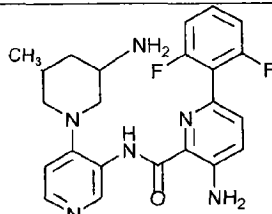
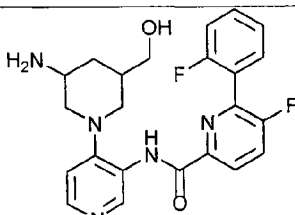
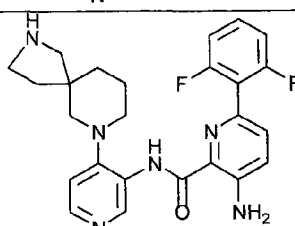
[0712]

实施例	结构	名称	MH+	LC
270	 手性	5-氨基-2-(2,6-二氟-苯基)-嘧啶-4-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	426.2	1.72
271		3-氨基-6-(2,6-二氟-苯基)-吡啶-2-甲酸[4-(6-氨基-2-甲氧基-嘧啶-4-基)-吡啶-3-基]-酰胺	450.2	2.70
272		5-氨基-2-(2-氟-苯基)-嘧啶-4-甲酸[4-(6-氨基-2-甲基-嘧啶-4-基)-吡啶-3-基]-酰胺	2.0	417.00
273		3-氨基-6-(2-氟-5-异丙基氨基甲酰基-苯基)-吡啶-2-甲酸[4-(6-氨基-2-甲基-嘧啶-4-基)-吡啶-3-基]-酰胺	501.2	2.29
274		3-氨基-6-(2,6-二氟-苯基)-吡啶-2-甲酸[4-(6-氨基-2-甲基-嘧啶-4-基)-吡啶-3-基]-酰胺	434.1	2.30
275		3-氨基-6-(2,6-二氟-苯基)-吡啶-2-甲酸[4-(6-氨基-2-甲基硫烷基-嘧啶-4-基)-吡啶-3-基]-酰胺	466.1	2.89
276	 手性	3-氨基-6-(2,6-二氟-苯基)-吡啶-2-甲酸(3-氨基-4-氟-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	443.2	2.05

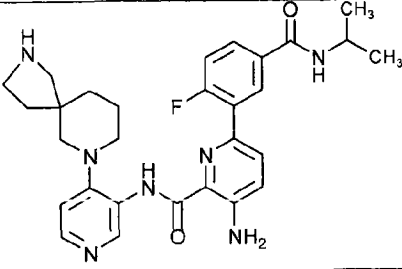
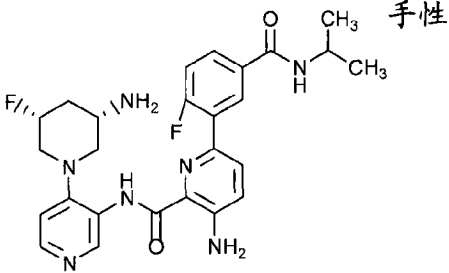
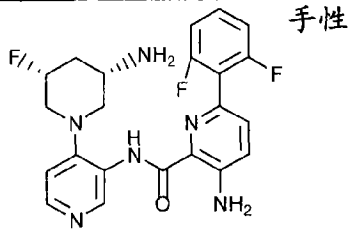
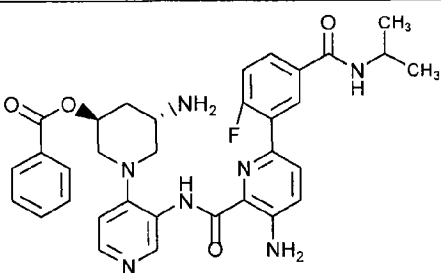
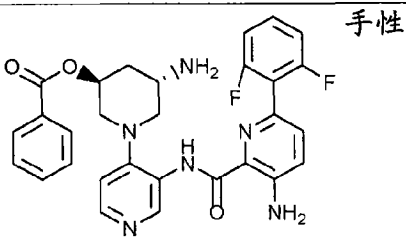
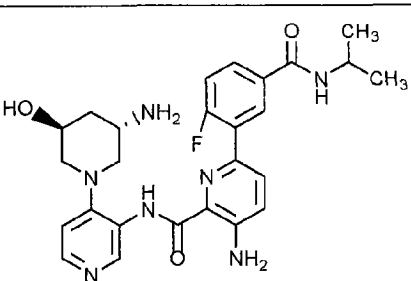
[0713]

实施例	结构	名称	MH+	LC
277	 手性	3-氨基-6-(2,6-二氟-苯基)-吡啶-2-甲酸(3-氨基-4-氟-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	443.2	2.05
278		3-氨基-6-(2,6-二氟-苯基)-吡啶-2-甲酸(5-氨基-3-氟甲基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	457.1	2.17
279		3-氨基-6-环己基-吡啶-2-甲酸(3-氨基-5-三氟甲基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	463.1	2.30
280		3-氟-6-(2-氟-苯基)-吡啶-2-甲酸(3-氨基-5-三氟甲基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	478.0	2.32
281		5-氟-6-(2-氟-苯基)-吡啶-2-甲酸(3-氨基-5-三氟甲基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	478.1	2.42
282		3-氨基-6-(2,6-二氟-苯基)-吡啶-2-甲酸(3-氨基-5-三氟甲基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	493.1	2.36
283		3-氨基-6-环己基-吡啶-2-甲酸(3-氨基-5-甲基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	409.2	2.44

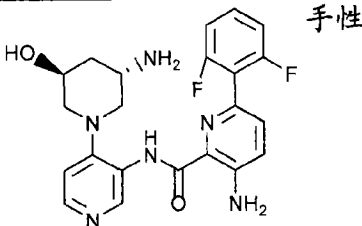
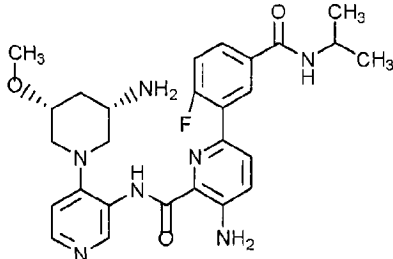
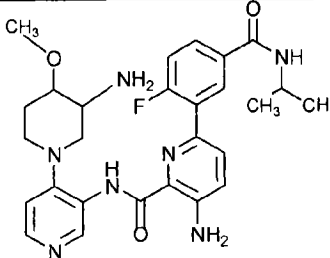
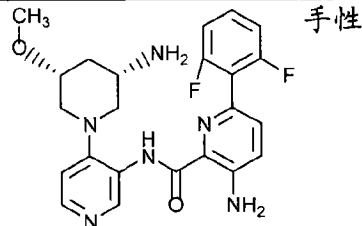
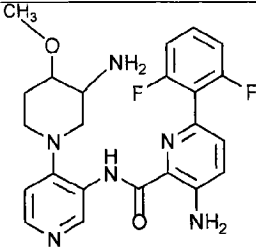
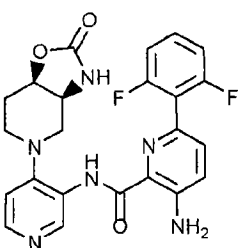
[0714]

实施例	结构	名称	MH+	LC
284	 手性	3-氨基-6-环己基-吡啶-2-甲酸 (3-氨基-5-氟-3,4,5,6-四氢 -2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	413.1	2.27
285	 手性	3-氨基-6-环己基-吡啶-2-甲酸 (3-氨基-5-甲氧基-3,4,5,6-四 氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰 胺	425.2	2.31
286		3-氟-6-(2-氟-苯基)-吡啶-2-甲 酸(5-氨基-3-甲基-3,4,5,6-四 氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰 胺	424.1	2.20
287		5-氟-6-(2-氟-苯基)-吡啶-2-甲 酸(3-氨基-5-甲基-3,4,5,6-四 氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰 胺	424.1	2.31
288		3-氨基-6-(2,6-二氟-苯基)-吡 啶-2-甲酸(3-氨基-5-甲基 -3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶 -3'-基)-酰胺	439.1	2.27
289		5-氟-6-(2-氟-苯基)-吡啶-2-甲 酸(5-氨基-3-羟基甲基 -3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶 -3'-基)-酰胺	440.1	1.94
290		3-氨基-6-(2,6-二氟-苯基)-吡 啶-2-甲酸[4-(2,7-二氮杂-螺 [4.5]癸-7-基)-吡啶-3-基]-酰胺	465.1	2.12

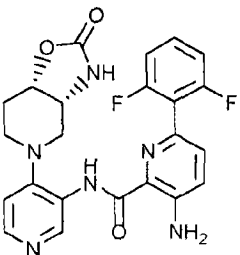
[0715]

实施例	结构	名称	MH+	LC
291		3-氨基-6-(2-氟-5-异丙基氨基 甲酰基-苯基)-吡啶-2-甲酸 [4-(2,7-二氮杂-螺[4.5]癸-7- 基)-吡啶-3-基]-酰胺	532.1	2.02
292		3-氨基-6-(2-氟-5-异丙基氨基 甲酰基-苯基)-吡啶-2-甲酸(3- 氨基-5-氟-3,4,5,6-四氢 -2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	510.0	2.12
293		3-氨基-6-(2,6-二氟-苯基)-吡 啶-2-甲酸(3-氨基-5-氟 -3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶 -3'-基)-酰胺	443.0	2.07
294		苯甲酸 5-氨基-3'--[[3-氨基 -6-(2-氟-5-异丙基氨基甲酰基 -苯基)-吡啶-2-羧基]-氨 基]-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联 吡啶基-3-基酯	612.1	2.49
295		苯甲酸 5-氨基-3'--[[3-氨基 -6-(2,6-二氟-苯基)-吡啶-2-羧 基]-氨基]-3,4,5,6-四氢 -2H-[1,4']联吡啶基-3-基酯	545.0	2.51
296		3-氨基-6-(2-氟-5-异丙基氨基 甲酰基-苯基)-吡啶-2-甲酸(3- 氨基-5-羟基-3,4,5,6-四氢 -2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	508.2	2.00

[0716]

实施例	结构	名称	MH+	LC
297	 手性	3-氨基-6-(2,6-二氟-苯基)-吡啶-2-甲酸(3-氨基-5-羟基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	441.1	1.80
298	 手性	3-氨基-6-(2-氟-5-异丙基氨基甲酰基-苯基)-吡啶-2-甲酸(3-氨基-5-甲氧基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	522.2	2.01
299		3-氨基-6-(2-氟-5-异丙基氨基甲酰基-苯基)-吡啶-2-甲酸(3-氨基-4-甲氧基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	522.0	2.09
300	 手性	3-氨基-6-(2,6-二氟-苯基)-吡啶-2-甲酸(3-氨基-5-甲氧基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	455.2	1.98
301		3-氨基-6-(2,6-二氟-苯基)-吡啶-2-甲酸(3-氨基-4-甲氧基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	455.0	1.96
302	 手性	3-氨基-6-(2,6-二氟-苯基)-吡啶-2-甲酸[4-(2-氧代-六氢-吡啶并[4,5-c]吡啶-5-基)-吡啶-3-基]-酰胺	467.0	2.40

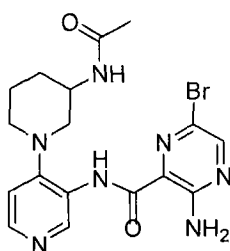
[0717]

实施例	结构	名称	MH ⁺	LC
303		3-氨基-6-(2,6-二氟-苯基)-吡啶-2-甲酸[4-(2-氧代-六氢-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)-吡啶-3-基]-酰胺	467.0	2.40

[0718] 实施例 304

[0719] N-(4-(3-乙酰氨基哌啶-1-基)吡啶-3-基)-3-氨基-6-溴吡嗪-2-甲酰胺的合成

[0720]



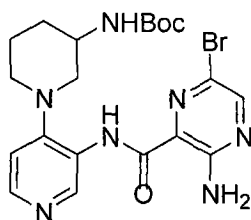
[0721] 于室温下,向 3-氨基-N-(4-(3-氨基哌啶-1-基)吡啶-3-基)-6-溴吡嗪-2-甲酰胺的 CH₂Cl₂溶液(浓度 0.5M)中加入三乙胺(3eq),随后加入乙酸酐(1.2eq)。将反应物于室温下搅拌 30 分钟,浓缩,经反相 HPLC 纯化并冷冻干燥,获得 N-(4-(3-乙酰氨基哌啶-1-基)吡啶-3-基)-3-氨基-6-溴吡嗪-2-甲酰胺,为 TFA 盐。LCMS(m/z):434.1(MH⁺)。

[0722] 方法 11

[0723] 实施例 305

[0724] 1-(3-(3-氨基-6-溴吡嗪-2-甲酰氨基)吡啶-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

[0725]

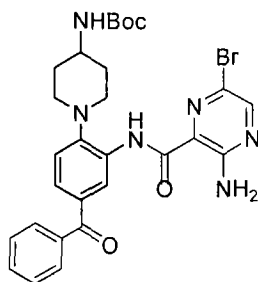


[0726] 将含有各 1eq 的 1-(3-氨基吡啶-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸酯,3-氨基-6-溴吡嗪-2-甲酸叔-丁基酯、HOAT 和 EDC 的 DMF 溶液(浓度为 0.5M)搅拌 60 小时。溶液用 EtOAc 稀释,用 H₂O(4×)、NaCl_(sat.)洗涤,硫酸镁干燥,过滤并真空除去挥发物。经硅胶色谱纯化(EtOAc 洗脱)后,获得 1-(3-(3-氨基-6-溴吡嗪-2-甲酰氨基)吡啶-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯(78%)。LCMS(m/z):492.2(MH⁺);LC R_t=2.68min。

[0727] 实施例 306

[0728] 1-(2-(3-氨基-6-溴吡嗪-2-甲酰氨基)-4-苯甲酰基苯基)哌啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

[0729]

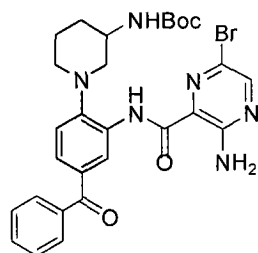


[0730] 根据方法 11, 采用 TEA (1.5eq) 在 CAN 中, 将 1-(2-氨基-4-苯甲酰基苯基) 哌啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯与 3-氨基-6-溴吡嗪-2-甲酸于 55℃ 偶合 48 小时。浓缩, 在冷 ACN 中研磨, 过滤并真空干燥, 获得 1-(2-(3-氨基-6-溴吡嗪-2-甲酰氨基)-4-苯甲酰基苯基) 哌啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯 (46%)。LCMS (m/z) : 595.2 (MH⁺) ; LC Rt = 3.94min。

[0731] 实施例 307

[0732] 1-(2-(3-氨基-6-溴吡嗪-2-甲酰氨基)-4-苯甲酰基苯基) 哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

[0733]

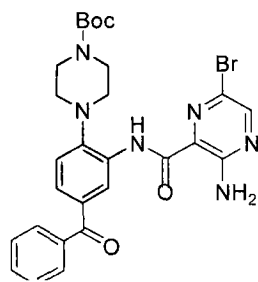


[0734] 根据方法 11, 采用 TEA (1.5eq) 在 CAN 中, 将 1-(2-氨基-4-苯甲酰基苯基) 哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯与 3-氨基-6-溴吡嗪-2-甲酸于 55℃ 偶合 48 小时。浓缩, 在冷 ACN 中研磨, 过滤并真空干燥, 获得 1-(2-(3-氨基-6-溴吡嗪-2-甲酰氨基)-4-苯甲酰基苯基) 哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯 (30%)。LCMS (m/z) : 595.1 (MH⁺) ; LC Rt = 3.87min。

[0735] 实施例 308

[0736] 4-(2-(3-氨基-6-溴吡嗪-2-甲酰氨基)-4-苯甲酰基苯基) 哌啶-1-甲酸叔-丁基酯的合成

[0737]



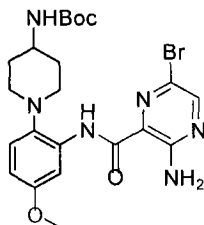
[0738] 根据方法 11, 采用 TEA (1.5eq) 在 CAN 中, 将 4-(2-氨基-4-苯甲酰基苯基) 哌啶-1-甲酸叔-丁基酯与 3-氨基-6-溴吡嗪-2-甲酸于 55℃ 偶合 48 小时。浓缩, 在冷 ACN 中研磨, 过滤并真空干燥, 获得 4-(2-(3-氨基-6-溴吡嗪-2-甲酰氨基)-4-苯甲酰基苯基) 哌啶-1-甲酸叔-丁基酯 (30%)。LCMS (m/z) : 595.2 (MH⁺) ; LC Rt = 3.94min。

基)哌嗪-1-甲酸叔-丁基酯(50%)。LCMS(m/z):581.1(MH⁺);LC Rt = 4.00min。

[0739] 实施例 309

[0740] 1-(2-(3-氨基-6-溴吡嗪-2-甲酰氨基)-4-甲氧基苯基)哌啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

[0741]

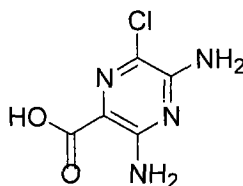


[0742] 根据方法 11, 采用 TEA(3eq) 在 CAN 中, 将 1-(2-氨基-4-甲氧基苯基)哌啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯与 3-氨基-6-溴吡嗪-2-甲酸于 55℃ 偶合 48 小时。浓缩, 在冷 ACN 中研磨, 过滤并真空干燥, 获得 1-(2-(3-氨基-6-溴吡嗪-2-甲酰氨基)-4-甲氧基苯基)哌啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯(7%)。LCMS(m/z):521.1(MH⁺);LC Rt = 3.63min。

[0743] 实施例 310

[0744] 3,5-二氨基-6-氯代吡嗪-2-甲酸的合成

[0745]

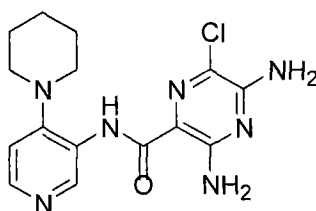


[0746] 向 3,5-二氨基-6-氯代吡嗪-2-氨基甲酸甲酯(5g, 0.025mols) 的 2 : 1THF/MeOH(90mL) 溶液中加入 1M LiOH(62mL, 0.062mols)。将反应物于室温下搅拌 72hrs, 加入 1N HCl(62mL, 0.062mols)。将反应物过滤, 用水(3×10mL) 洗涤, 获得 3,5-二氨基-6-氯代吡嗪-2-甲酸, 为白色固体 4.3g(93% 的收率)。LCMS(m/z):189.1(MH⁺);LC Rt = 1.05min。

[0747] 实施例 311

[0748] 3,5-二氨基-6-氯代-N-(4-(哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成

[0749]

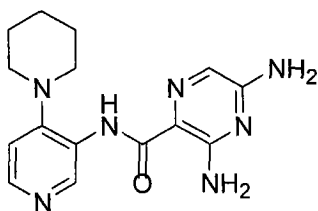


[0750] 根据方法 11, 将 4-(哌啶-1-基)吡啶-3-胺与 3,5-二氨基-6-氯代吡嗪-2-甲酸偶合, 获得 3,5-二氨基-6-氯代-N-(4-(哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡嗪-2-甲酰胺(76%)。LCMS(m/z):347.8(MH⁺);LC Rt = 2.17min。

[0751] 实施例 312

[0752] 3,5-二氨基-N-(4-(哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成

[0753]

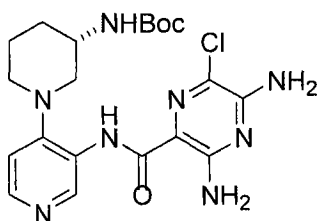


[0754] 根据方法 2,其中也包括二乙胺 (4.0eq), 2 天和 4 天后向反应物中再加入 Pd/C 和 H_2 , 将 3,5-二氨基-6-氯代-N-(4-(哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡嗪-2-甲酰胺还原 7 天, 获得 3,5-二氨基-N-(4-(哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡嗪-2-甲酰胺, 为 TFA 盐。LCMS(m/z): 314.1(MH⁺); LC Rt = 1.67min。

[0755] 实施例 313

[0756] 1-(3-(3,5-二氨基-6-氯代吡嗪-2-甲酰氨基)吡啶-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

[0757]

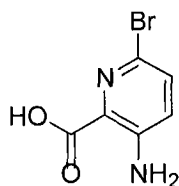


[0758] 根据方法 11, 将 1-(3-氨基吡啶-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯与 3,5-二氨基-6-氯代吡嗪-2-甲酸偶合, 获得 (S)-1-(3-(3,5-二氨基-6-氯代吡嗪-2-甲酰氨基)吡啶-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯 (57%)。LCMS(m/z): 463.1(MH⁺); LC Rt = 2.36min。

[0759] 实施例 314

[0760] 3-氨基-6-溴吡啶甲酸的合成

[0761]

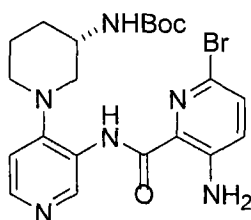


[0762] 向 3-氨基-6-溴吡啶甲酸甲酯 (2.31g, 10mmols) 的 2 : 1THF/MeOH(51mL) 溶液中加入 1.0M LiOH(17mL, 17mmols)。搅拌 16 小时后, 加入 1NHC1(17mL, 17mmols), 真空除去 THF/MeOH。将获得的固体过滤, 用冷 H_2O 洗涤 (4×20mL) 并抽空, 获得 3-氨基-6-溴吡啶甲酸 (97%)。LCMS(m/z): 216.9(MH⁺); LC Rt = 1.93min。

[0763] 实施例 315

[0764] (S)-1-(3-(3-氨基-6-溴吡啶酰氨基)吡啶-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

[0765]



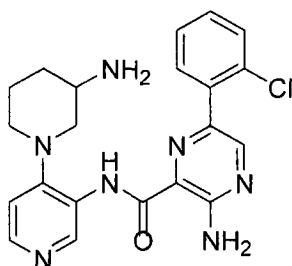
[0766] 根据方法 11, 将 (S)-1-(3-氨基吡啶-4-基) 哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯与 3-氨基-6-溴吡啶甲酸偶合, 通过二氧化硅色谱纯化 (EtOAc 洗脱), 获得 (S)-1-(3-(3-氨基-6-溴吡啶酰氨基) 吡啶-4-基) 哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯 (45%)。LCMS (m/z): 491.1 (MH⁺); LC Rt = 2.89min。

[0767] 方法 12

[0768] 实施例 316

[0769] 3-氨基-N-(4-(3-氨基哌啶-1-基) 吡啶-3-基)-6-(2-氯代苯基) 吡嗪-2-甲酰胺的合成

[0770]

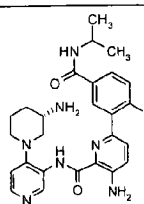
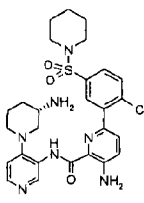
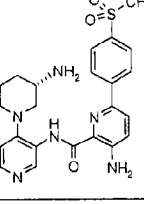
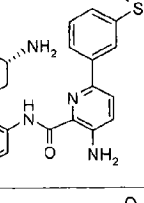
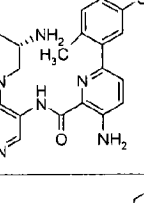
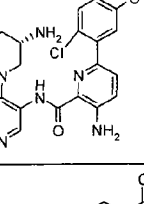
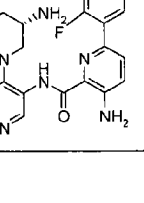


[0771] 将 1-(3-(3-氨基-6-溴吡嗪-2-甲酰氨基) 吡啶-4-基) 哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯 (1.0eq)、邻-氯代苯基硼酸 (3.0eq.)、Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ 和三乙胺 (9.0eq.) 在二甲基乙酰胺 (浓度 = 0.1M) 中的溶液于 130℃ 在微波照射中加热 900 秒。冷却后, N-Boc Suzuki 产物通过反相 HPLC 直接纯化。将产物组分冷冻干燥, 获得的固体采用 25% TFA/DCM (终浓度为 0.05M) 处理。静置 2 小时后, 真空除去挥发物, 残留物经反相 HPLC 纯化。冷冻干燥后, 获得 3-氨基-N-(4-(3-氨基哌啶-1-基) 吡啶-3-基)-6-(2-氯代苯基) 吡嗪-2-甲酰胺 (56%), 为 TFA 盐。LCMS (m/z): 424.1 (MH⁺); LC Rt = 1.94min。

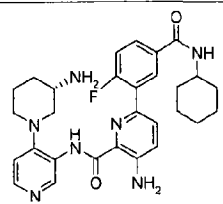
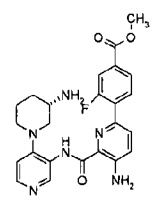
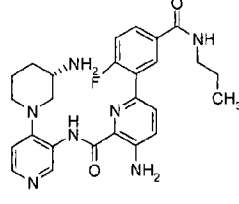
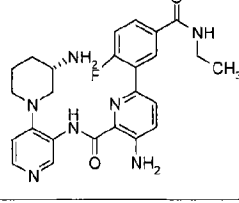
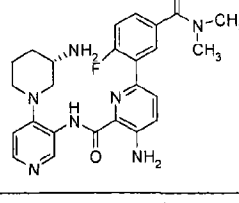
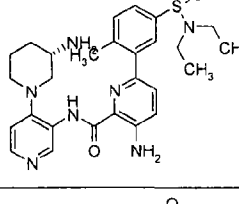
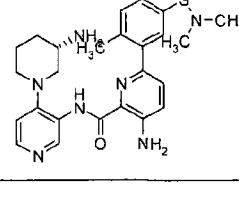
[0772] 或者, 根据方法 9 中所述方法可以获得游离碱和 HCl 盐。

[0773] 下列化合物采用方法 12 制备。在某些情况下, 采用 NMP 或 DMF 代替二甲基乙酰胺。

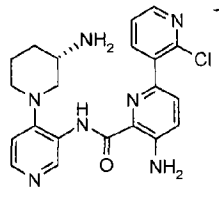
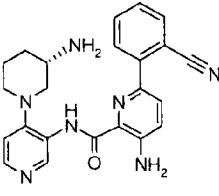
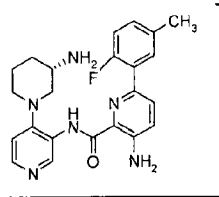
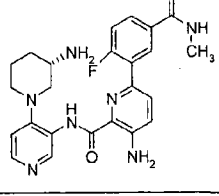
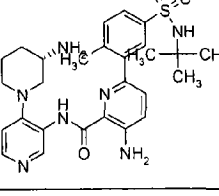
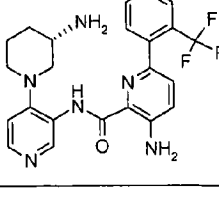
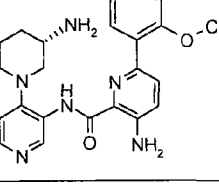
[0774]

实施例	结构	名称	MH ⁺	LC
317		3-氨基-6-(2-氟-5-异丙基氨基甲酰基-苯基)-吡啶-2-甲酸((S)-3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	492.2	2.04
318		3-氨基-6-[2-甲基-5-(哌啶-1-磺酰基)-苯基]-吡啶-2-甲酸((S)-3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	550.3	2.44
319		3-氨基-6-(4-甲磺酰基-苯基)-吡啶-2-甲酸((S)-3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	467.2	1.77
320		3-氨基-6-(3-甲磺酰基-苯基)-吡啶-2-甲酸((S)-3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	467.2	1.77
321		3-氨基-6-[2-甲基-5-(吡咯烷-1-磺酰基)-苯基]-吡啶-2-甲酸((S)-3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	536.2	2.27
322		3-氨基-6-(2-氯代-5-乙氧基-苯基)-吡啶-2-甲酸((S)-3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	467.2	2.43
323		3-氨基-6-(2-氟-5-苯基氨基甲酰基-苯基)-吡啶-2-甲酸((S)-3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	526.2	2.35

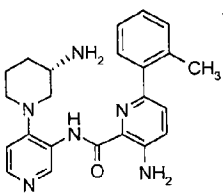
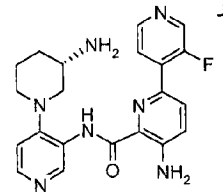
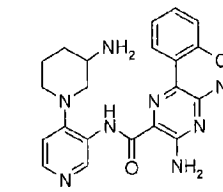
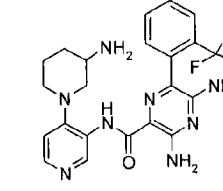
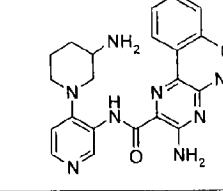
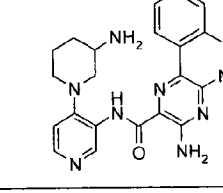
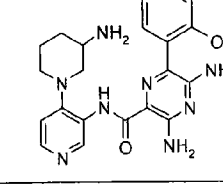
[0775]

实施例	结构	名称	MH+	LC
324		3-氨基-6-(5-环己基氨基甲酰基-2-氟-苯基)-吡啶-2-甲酸((S)-3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	532.3	2.44
325		4-[5-氨基-6-((S)-3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基氨基甲酰基)-吡啶-2-基]-3-氟-苯甲酸甲酯	465.2	2.24
326		3-氨基-6-(2-氟-5-丙基氨基甲酰基-苯基)-吡啶-2-甲酸((S)-3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	492.2	2.11
327		3-氨基-6-(5-乙基氨基甲酰基-2-氟-苯基)-吡啶-2-甲酸((S)-3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	478.2	1.97
328		3-氨基-6-(5-二甲基氨基甲酰基-2-氟-苯基)-吡啶-2-甲酸((S)-3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	478.2	1.98
329		3-氨基-6-(5-二乙基氨基磺酰基-2-甲基-苯基)-吡啶-2-甲酸((S)-3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	538.3	2.41
330		3-氨基-6-(5-二甲基氨基磺酰基-2-甲基-苯基)-吡啶-2-甲酸((S)-3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	510.2	2.12

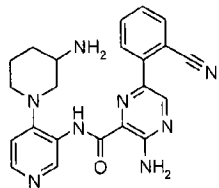
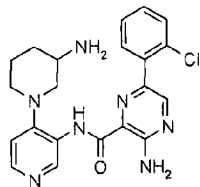
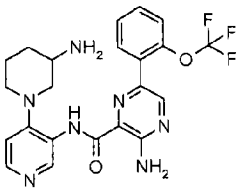
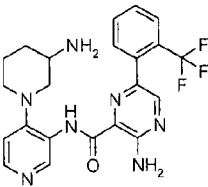
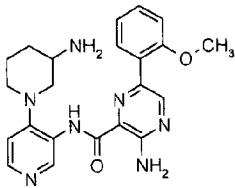
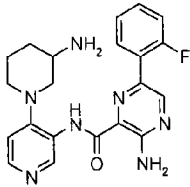
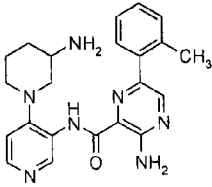
[0776]

实施例	结构	名称	MH+	LC
331	 手性	5-氨基-2'-氯代-[2,3']联吡啶-6-甲酸((S)-3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	424.1	1.78
332	 手性	3-氨基-6-(2-氰基-苯基)-吡啶-2-甲酸((S)-3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	414.2	1.87
333	 手性	3-氨基-6-(2-氟-5-甲基-苯基)-吡啶-2-甲酸((S)-3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	421.2	2.29
334	 手性	3-氨基-6-(2-氟-5-甲基氨基甲酰基-苯基)-吡啶-2-甲酸((S)-3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	464.2	1.86
335	 手性	3-氨基-6-(5-叔-丁基氨基磺酰基-2-甲基-苯基)-吡啶-2-甲酸((S)-3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	538.3	2.36
336	 手性	3-氨基-6-(5-叔-丁基氨基磺酰基-2-甲基-苯基)-吡啶-2-甲酸((S)-3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	457.2	2.28
337	 手性	3-氨基-6-(2-甲氧基-苯基)-吡啶-2-甲酸((S)-3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	419.2	2.11

[0777]

实施例	结构	名称	MH ⁺	LC
338	 手性	3-氨基-6-o-甲基基-吡啶-2-甲酸((S)-3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	403.2	2.17
339	 手性	5-氨基-3'-氟-[2,4']联吡啶-6-甲酸((S)-3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	408.2	1.48
340		3,5-二氨基-6-o-甲基基-吡嗪-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	419.2	1.67
341		3,5-二氨基-6-(2-三氟甲基-苯基)-吡嗪-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	473.2	1.76
342		3,5-二氨基-6-(2-氯代-苯基)-吡嗪-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	439.1	1.68
343		3,5-二氨基-6-(2-氟-苯基)-吡嗪-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	423.1	1.59
344		3,5-二氨基-6-(2-甲氧基-苯基)-吡嗪-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	435.2	1.58

[0778]

实施例	结构	名称	MH ⁺	LC
345		3-氨基-6-(2-氰基-苯基)-吡嗪-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	415.2	1.67
346		3-氨基-6-(2-氯代-苯基)-吡嗪-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	424.1	1.94
347		3-氨基-6-(2-三氟甲氧基-苯基)-吡嗪-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	474.2	2.16
348		3-氨基-6-(2-三氟甲基-苯基)-吡嗪-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	458.2	2.03
349		3-氨基-6-(2-甲氧基-苯基)-吡嗪-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	420.2	1.86
350		3-氨基-6-(2-氟-苯基)-吡嗪-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	408.1	1.84
351		3-氨基-6-0-甲基-苯基-吡嗪-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	404.2	1.9

[0779]

实施例	结构	名称	MH+	LC
352		3-氨基-6-(3-氯代-苯基)-吡嗪-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	424.1	
353		3-氨基-6-(4-氯代-苯基)-吡嗪-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	424.1	
354		3-氨基-6-吡啶-4-基-吡嗪-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	391.2	
355		3-氨基-6-(1H-吡唑-4-基)-吡嗪-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	380.1	
356		3-氨基-6-吡啶-3-基-吡嗪-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	391.2	
357		3-氨基-6-嘧啶-5-基-吡嗪-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	392.2	
358		3-氨基-6-(4-羟基-苯基)-吡嗪-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	406.2	1.58

[0780]

实施例	结构	名称	MH+	LC
359		3-氨基-6-苯基-吡嗪-2-甲酸(4-哌嗪-1-基-吡啶-3-基)-酰胺	376.2	1.68
360		5-氨基-6'-甲氧基-[2,2']联吡嗪-6-甲酸(4-哌嗪-1-基-吡啶-3-基)-酰胺	408.2	1.6
361		3-氨基-6-(3-氨基甲酰基-苯基)-吡嗪-2-甲酸(4-哌嗪-1-基-吡啶-3-基)-酰胺	419.2	1.36
362		3-氨基-6-(4-甲氧基-苯基)-吡嗪-2-甲酸(4-哌嗪-1-基-吡啶-3-基)-酰胺	406.2	1.76
363		3-氨基-6-(2-氟-苯基)-吡嗪-2-甲酸(4-哌嗪-1-基-吡啶-3-基)-酰胺	394.2	1.74
364		3-氨基-6-苯基-吡嗪-2-甲酸(4-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	390.2	1.73
365		3-氨基-6-(2-苯氧基-苯基)-吡嗪-2-甲酸(4-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	482.2	2.33

[0781]

实施例	结构	名称	MH+	LC
366		5-氨基-6'-甲氧基-[2,2']联吡啶-6-甲酸(4-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	422.2	1.64
367		3-氨基-6-(4-甲氧基-苯基)-吡嗪-2-甲酸(4-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	420.2	1.8
368		3-氨基-6-(2-氟-苯基)-吡嗪-2-甲酸(4-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	408.2	1.79
369		3-氨基-6-(3-氨基甲酰基-苯基)-吡嗪-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	433.2	1.51
370		3-氨基-6-(4-甲氧基-苯基)-吡嗪-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	420.2	1.8
371		3-氨基-6-甲基-吡嗪-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	328.2	1.23
372		3-氨基-6-苯基-吡嗪-2-甲酸[2-(3-氨基-哌啶-1-基)-苯基]-酰胺	389.2	2.99

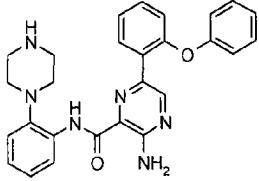
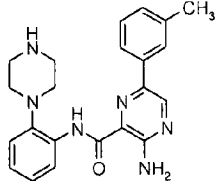
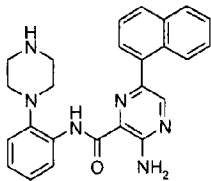
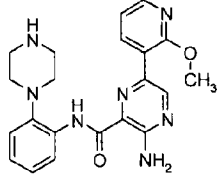
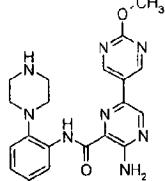
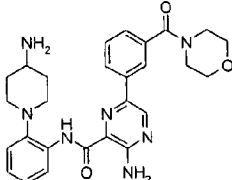
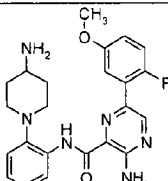
[0782]

实施例	结构	名称	MH ⁺	LC
373		3-氨基-6-(3-氨基甲酰基-苯基)-吡嗪-2-甲酸[2-(3-氨基-哌啶-1-基)-苯基]-酰胺	432.1	2.54
374		3-氨基-6-(2-氟-苯基)-吡嗪-2-甲酸[2-(3-氨基-哌啶-1-基)-苯基]-酰胺	407.2	3.03
375		3-氨基-6-(4-甲氧基-苯基)-吡嗪-2-甲酸[2-(3-氨基-哌啶-1-基)-苯基]-酰胺	419.2	3.06
376		3-氨基-6-甲基-吡嗪-2-甲酸[2-(3-氨基-哌啶-1-基)-苯基]-酰胺	327.2	2.44
377		3-氨基-6-(2-氟-苯基)-吡嗪-2-甲酸[2-(4-氨基-哌啶-1-基)-苯基]-酰胺	407.2	2.94
378		3-氨基-N-[2-(4-氨基哌啶-1-基)苯基]-6-甲基吡嗪-2-甲酰胺	327.2	2.36
379		3-氨基-6-呋喃-3-基-吡嗪-2-甲酸[2-(4-氨基-哌啶-1-基)-苯基]-酰胺	379.2	2.64

[0783]

实施例	结构	名称	MH ⁺	LC
380		3-氨基-6-(3-氨基甲酰基-苯基)-吡嗪-2-甲酸[2-(4-氨基-哌啶-1-基)-苯基]-酰胺	432.2	2.56
381		3-氨基-6-(4-甲氧基-苯基)-吡嗪-2-甲酸[2-(4-氨基-哌啶-1-基)-苯基]-酰胺	419.1	2.96
382		3-氨基-6-苯基-吡嗪-2-甲酸(2-哌啶-1-基-苯基)-酰胺	375.1	2.76
383		3-氨基-6-(2-氟-苯基)-吡嗪-2-甲酸(2-哌啶-1-基-苯基)-酰胺	393.1	2.8
384		3-氨基-6-呋喃-3-基-吡嗪-2-甲酸(2-哌啶-1-基-苯基)-酰胺	365.1	2.71
385		3-氨基-6-(3-氨基甲酰基-苯基)-吡嗪-2-甲酸(2-哌啶-1-基-苯基)-酰胺	418.2	2.36
386		3-氨基-6-(4-甲氧基-苯基)-吡嗪-2-甲酸(2-哌啶-1-基-苯基)-酰胺	405.1	3

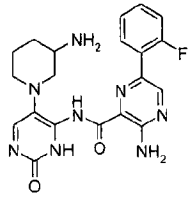
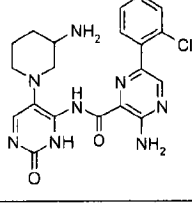
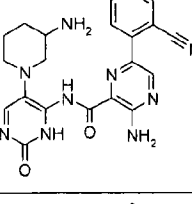
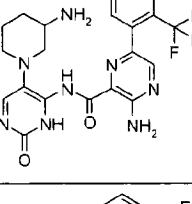
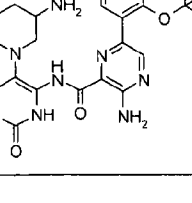
[0784]

实施例	结构	名称	MH+	LC
387		3-氨基-6-(2-苯氧基-苯基)-吡嗪-2-甲酸(2-哌嗪-1-基-苯基)-酰胺	467.2	3.28
388		3-氨基-6-m-甲苯基-吡嗪-2-甲酸(2-哌嗪-1-基-苯基)-酰胺	389.2	2.95
389		3-氨基-6-萘-1-基-吡嗪-2-甲酸(2-哌嗪-1-基-苯基)-酰胺	425.2	3.06
390		3-氨基-6-(2-甲氧基-吡啶-3-基)-吡嗪-2-甲酸(2-哌嗪-1-基-苯基)-酰胺	406.2	2.8
391		3-氨基-6-(2-甲氧基-噁唑-5-基)-吡嗪-2-甲酸(2-哌嗪-1-基-苯基)-酰胺	407.2	2.55
392		3-氨基-6-[3-(吗啉-4-羰基)-苯基]-吡嗪-2-甲酸[2-(4-氨基-哌啶-1-基)-苯基]-酰胺	502.1	2.71
393		3-氨基-6-(2-氟-5-甲氧基-苯基)-吡嗪-2-甲酸[2-(4-氨基-哌啶-1-基)-苯基]-酰胺	437.1	3.05

[0785]

实施例	结构	名称	MH+	LC
394		3-氨基-6-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-吡嗪-2-甲酸[2-(4-氨基-吡啶-1-基)-苯基]-酰胺	479.2	2.89
395		3-氨基-6-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-吡嗪-2-甲酸(2-吡嗪-1-基-苯基)-酰胺	465.2	2.74
396		3-氨基-6-(2-氟-5-甲氧基-苯基)-吡嗪-2-甲酸(2-吡嗪-1-基-苯基)-酰胺	423.2	2.96
397		3-氨基-6-苯基-吡嗪-2-甲酸[2-(4-氨基-吡啶-1-基)-苯基]-酰胺	389.2	2.37
398		3-氨基-6-[3-(吗啉-4-羰基)-苯基]-吡嗪-2-甲酸(2-吡嗪-1-基-苯基)-酰胺	488.2	2.5
399		3-氨基-6-苯基-吡嗪-2-甲酸[2-(4-氨基-吡啶-1-基)-苯基]-酰胺	389.2	2.37
400		3-氨基-6-o-甲基苯基-吡嗪-2-甲酸[5-(3-氨基-吡啶-1-基)-2-氧代-2,3-二氢-嘧啶-4-基]-酰胺	421.1	1.96

[0786]

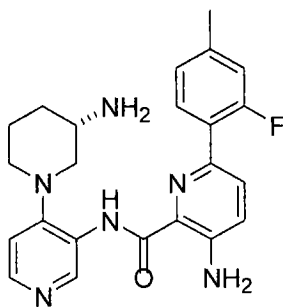
实施例	结构	名称	MH+	LC
401		3-氨基-6-(2-氟-苯基)-吡嗪-2-甲酸[5-(3-氨基-吡啶-1-基)-2-氧代-2,3-二氢-嘧啶-4-基]-酰胺	425.1	1.92
402		3-氨基-6-(2-氯代-苯基)-吡嗪-2-甲酸[5-(3-氨基-吡啶-1-基)-2-氧代-2,3-二氢-嘧啶-4-基]-酰胺	441.1	2
403		3-氨基-6-(2-氰基-苯基)-吡嗪-2-甲酸[5-(3-氨基-吡啶-1-基)-2-氧代-2,3-二氢-嘧啶-4-基]-酰胺	432.1	1.7
404		3-氨基-6-(2-三氟甲基-苯基)-吡嗪-2-甲酸[5-(3-氨基-吡啶-1-基)-2-氧代-2,3-二氢-嘧啶-4-基]-酰胺	475.1	2.09
405		3-氨基-6-(2-三氟甲氧基-苯基)-吡嗪-2-甲酸[5-(3-氨基-吡啶-1-基)-2-氧代-2,3-二氢-嘧啶-4-基]-酰胺	491.1	2.19

[0787] 方法 13

[0788] 实施例 406

[0789] (S)-3-氨基-N-(4-(3-氨基吡啶-1-基)吡啶-3-基)-6-(2-氟-4-甲基苯基)吡啶酰胺的合成

[0790]



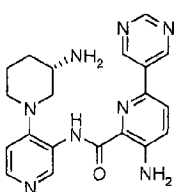
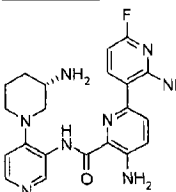
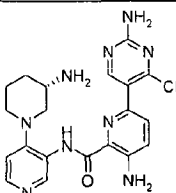
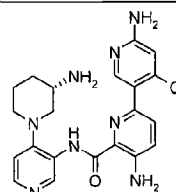
[0791] 将(S)-1-(3-(3-氨基-6-溴吡啶-2-基)吡啶-4-基)吡啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯(1.0eq.)、2-氟-4-甲基苯基硼酸(3.0eq.)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(0.15eq.)在3:1DME/2M Na₂CO₃(浓度=0.1M)中的溶液于120℃采用微波照射加热1200秒。冷却

后,分离有机层,浓缩,N-Boc Suzuki 产物通过反相 HPLC 直接纯化。将产物部分冷冻干燥,获得的固体采用 25% TFA/DCM(终浓度为 0.05M)处理。搅拌 2 小时后,真空除去挥发物,残留物经反相 HPLC 纯化。冷冻干燥后,获得 (S)-3-氨基-N-(4-(3-氨基哌啶-1-基)吡啶-3-基)-6-(2-氟-4-甲基苯基)吡啶酰胺(44%),为 TFA 盐。LCMS(m/z):2.23(MH⁺);LCRt = 421.2min。

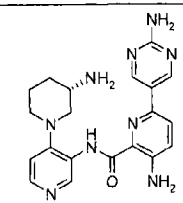
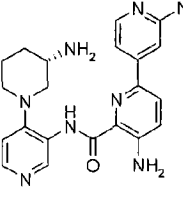
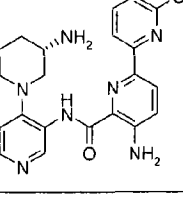
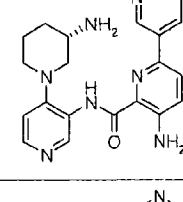
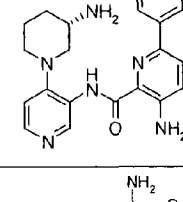
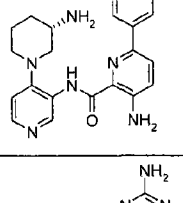
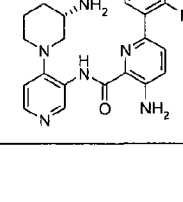
[0792] 或者,根据方法 9 中所述方法,可以获得 (S)-3-氨基-N-(4-(3-氨基哌啶-1-基)吡啶-3-基)-6-(2-氟-4-甲基苯基)吡啶酰胺的游离碱和 HCl 盐。

[0793] 下列化合物采用方法 13 制备。

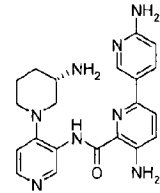
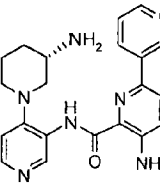
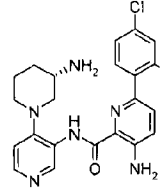
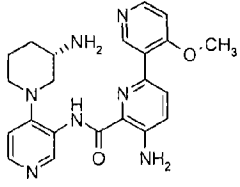
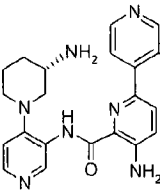
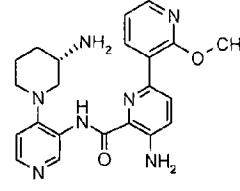
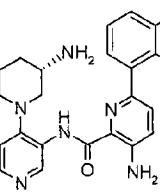
[0794]

实施例	结构	名称	MH ⁺	LC
407		3-氨基-6-嘧啶-5-基-吡啶-2-甲酸 ((S)-3-氨基-3,4,5,6-四氢 -2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	391.2	1.4
408		5,2'-二氨基-6'-氟-[2,3']联吡啶-6- 甲酸((S)-3-氨基-3,4,5,6-四氢 -2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	423.2	1.79
409		3-氨基-6-(2-氨基-4-甲基-嘧啶-5- 基)-吡啶-2-甲酸((S)-3-氨基 -3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'- 基)-酰胺	420.2	1.21
410		5,6'-二氨基-4'-氯代-[2,3']联吡啶 -6-甲酸((S)-3-氨基-3,4,5,6-四氢 -2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	439.2	1.41

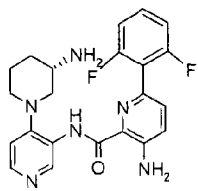
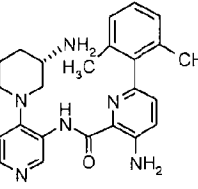
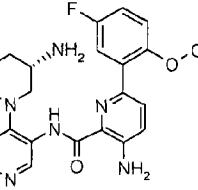
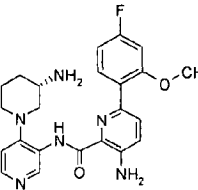
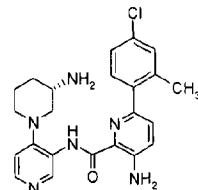
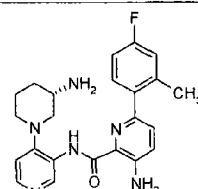
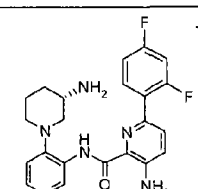
[0795]

实施例	结构	名称	MH+	LC
411	 手性	3-氨基-6-(2-氨基-嘧啶-5-基)-吡啶-2-甲酸((S)-3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	406.2	1.25
412	 手性	5,2'-二氨基-[2,4']联吡啶-6-甲酸((S)-3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	405.2	1.26
413	 手性	5-氨基-6'-甲氧基-[2,2']联吡啶-6-甲酸((S)-3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	420.2	1.87
414	 手性	5-氨基-[2,3']联吡啶-6-甲酸((S)-3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	390.2	1.11
415	 手性	5-氨基-[2,4']联吡啶-6-甲酸((S)-3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	390.2	1.11
416	 手性	5,6'-二氨基-5'-甲氧基-[2,3']联吡啶-6-甲酸((S)-3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	435.2	1.34
417	 手性	3-氨基-6-(2,4-二氨基-嘧啶-5-基)-吡啶-2-甲酸((S)-3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	421.2	1.07

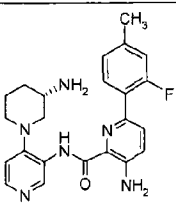
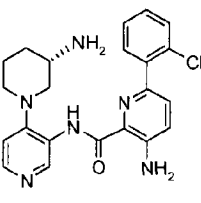
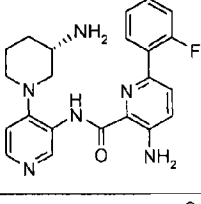
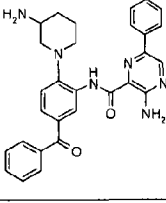
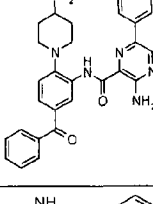
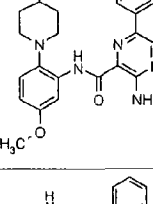
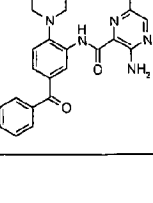
[0796]

实施例	结构	名称	MH+	LC
418		5,6'-二氨基-[2,3']联吡啶-6-甲酸 ((S)-3-氨基-3,4,5,6-四氢 -2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	405.2	1.26
419		5-氨基-2'-氟-[2,3']联吡啶-6-甲酸 ((S)-3-氨基-3,4,5,6-四氢 -2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	408.2	1.7
420		3-氨基-6-(4-氯代-2-氟-苯基)-吡 啶-2-甲酸((S)-3-氨基-3,4,5,6-四 氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	441.2	2.29
421		5-氨基-4'-甲氧基-[2,3']联吡啶-6- 甲酸((S)-3-氨基-3,4,5,6-四氢 -2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	420.2	1.7
422		5-氨基-3'-氯代-[2,4']联吡啶-6-甲 酸((S)-3-氨基-3,4,5,6-四氢 -2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	424.1	1.61
423		5-氨基-2'-甲氧基-[2,3']联吡啶-6- 甲酸((S)-3-氨基-3,4,5,6-四氢 -2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	420.2	1.81
424		3-氨基-6-(2,3-二氟-苯基)-吡啶 -2-甲酸((S)-3-氨基-3,4,5,6-四氢 -2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	425.2	2.15

[0797]

实施例	结构	名称	MH+	LC
425		3-氨基-6-(2,6-二氟-苯基)-吡啶-2-甲酸((S)-3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	425.2	2.03
426		3-氨基-6-(2,6-二甲基-苯基)-吡啶-2-甲酸((S)-3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺 Q	417.2	2.2
427		3-氨基-6-(5-氟-2-甲氧基-苯基)-吡啶-2-甲酸((S)-3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	437.2	2.11
428		3-氨基-6-(4-氟-2-甲氧基-苯基)-吡啶-2-甲酸((S)-3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	437.2	2.15
429		3-氨基-6-(4-氯代-2-甲基-苯基)-吡啶-2-甲酸((S)-3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	437.2	2.39
430		3-氨基-6-(4-氟-2-甲基-苯基)-吡啶-2-甲酸((S)-3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	421.2	2.23
431		3-氨基-6-(2,4-二氟-苯基)-吡啶-2-甲酸((S)-3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	425.2	2.15

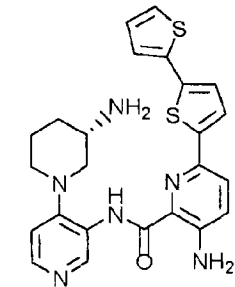
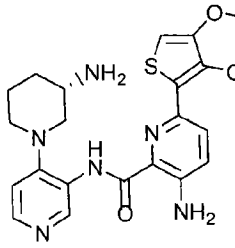
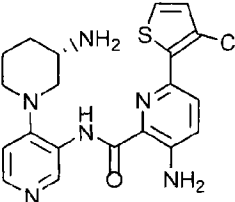
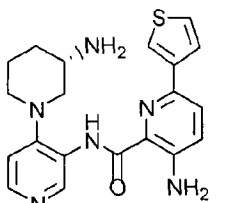
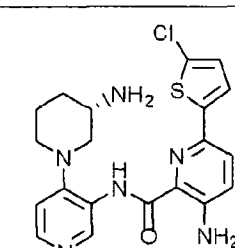
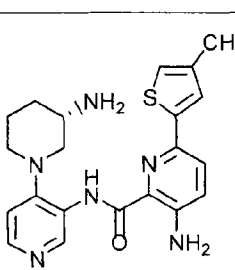
[0798]

实施例	结构	名称	MH+	LC
432	 手性	3-氨基-6-(2-氟-4-甲基-苯基)-吡啶-2-甲酸((S)-3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	421.2	2.27
433	 手性	3-氨基-6-(2-氯代-苯基)-吡啶-2-甲酸((S)-3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	423.2	2.15
434	 手性	3-氨基-6-(2-氟-苯基)-吡啶-2-甲酸((S)-3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	407.2	2.07
435		3-氨基-6-苯基-吡嗪-2-甲酸[2-(3-氨基-吡啶-1-基)-5-苯甲酰基-苯基]-酰胺	493.2	3.35
436		3-氨基-6-苯基-吡嗪-2-甲酸[2-(4-氨基-吡啶-1-基)-5-苯甲酰基-苯基]-酰胺	493.2	3.3
437		3-氨基-6-苯基-吡嗪-2-甲酸[2-(4-氨基-吡啶-1-基)-5-甲氧基-苯基]-酰胺	419.1	3.07
438		3-氨基-6-(2-氟-苯基)-吡嗪-2-甲酸(5-苯甲酰基-2-吡嗪-1-基-苯基)-酰胺	497.2	3.25

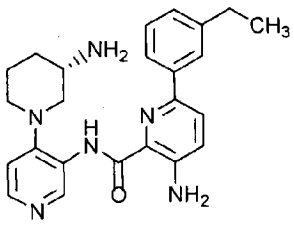
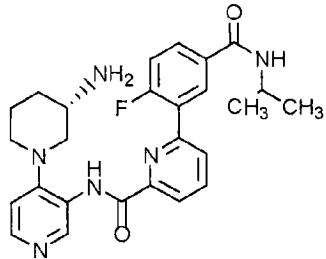
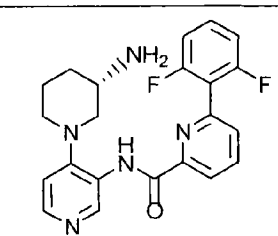
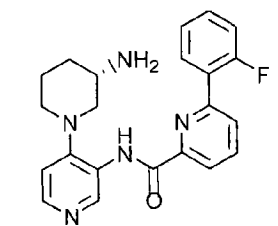
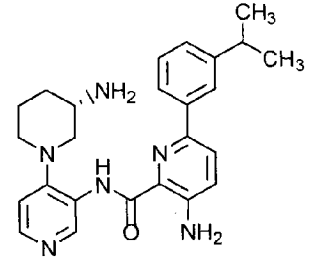
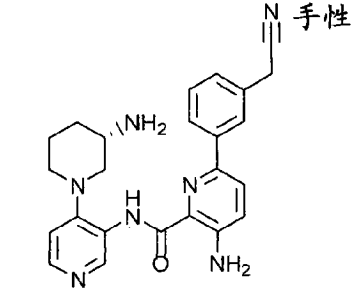
[0799]

实施例	结构	名称	MH+	LC
439		3-氨基-6-(2-氟-苯基)-吡嗪-2-甲酸[2-(4-氨基-吡唑-1-基)-5-苯甲酰基-苯基]-酰胺	511.1	3.29
440		3-氨基-6-甲基-吡嗪-2-甲酸(5-苯甲酰基-2-吡唑-1-基-苯基)-酰胺	417.2	2.75
441		3-氨基-6-(4-甲氧基-苯基)-吡嗪-2-甲酸(5-苯甲酰基-2-吡唑-1-基-苯基)-酰胺	509.3	3.28
442		5-氟-6-苯基-吡啶-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	392.2	2.12
443		5-氟-6-(2-氟-5-异丙基氨基甲酰基-苯基)-吡啶-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	495.2	2.13
444		5-氟-6-(2-氟-苯基)-吡啶-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	410.1	2.15
445		6-(2,6-二氟-苯基)-5-氟-吡啶-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	428.1	2.14

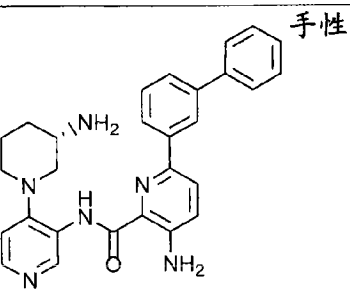
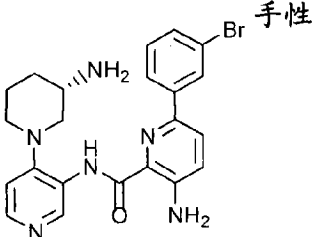
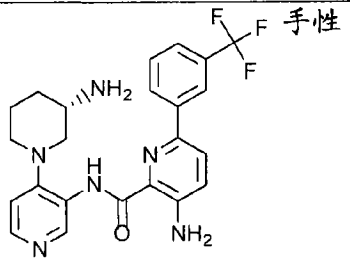
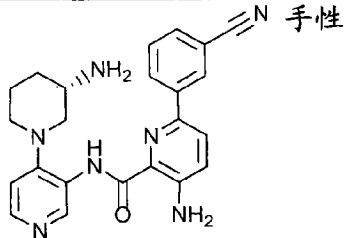
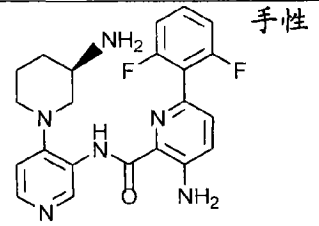
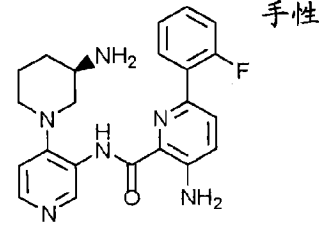
[0800]

实施例	结构	名称	MH+	LC
446		3-氨基-6-[2,2']联噻吩-5-基-吡啶-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	477.1	2.54
447		3-氨基-6-(2,3-二氢噻吩并[3,4-b][1,4]二氧杂环己烯-5-基)-吡啶-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	453.1	2.02
448		3-氨基-6-(3-甲基-噻吩-2-基)-吡啶-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	409.2	2.10
449		3-氨基-6-噻吩-3-基-吡啶-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	395.1	1.95
450		3-氨基-6-(5-氯代-噻吩-2-基)-吡啶-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	429.1	2.23
451		3-氨基-6-(4-甲基-噻吩-2-基)-吡啶-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	409.2	2.14

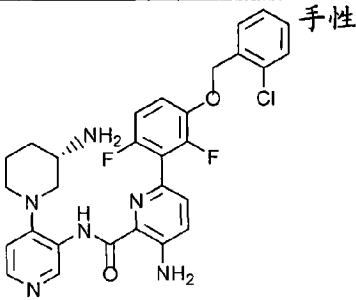
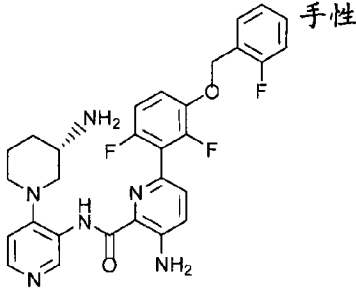
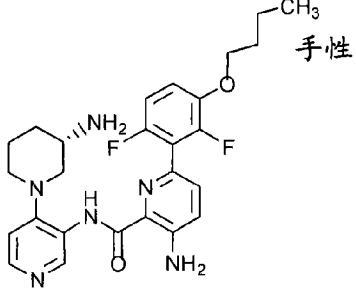
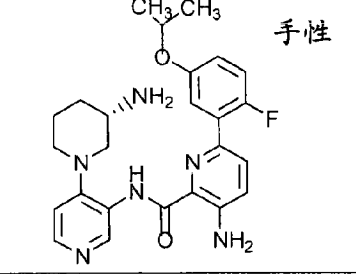
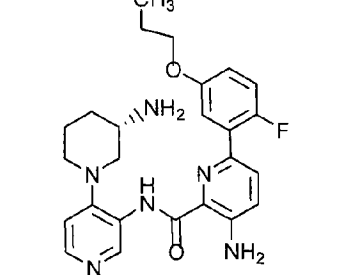
[0801]

实施例	结构	名称	MH+	LC
452	 手性	3-氨基-6-(3-乙基-苯基)-吡啶-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	417.2	2.43
453	 手性	6-(2-氟-5-异丙基氨基甲酰基-苯基)-吡啶-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	477.2	2.06
454	 手性	6-(2,6-二氟-苯基)-吡啶-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	410.1	2.02
455	 手性	6-(2-氟-苯基)-吡啶-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	392.2	2.10
456	 手性	3-氨基-6-(3-异丙基-苯基)-吡啶-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	431.2	2.61
457	 手性	3-氨基-6-(3-氨基甲基-苯基)-吡啶-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	428.2	2.06

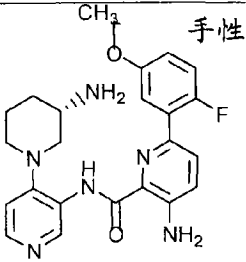
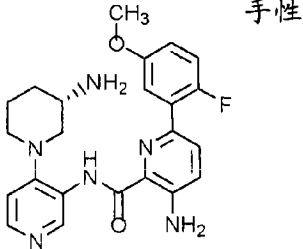
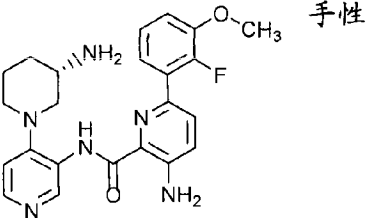
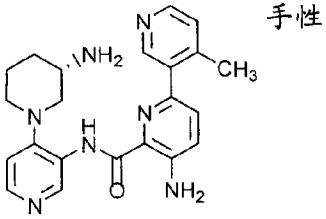
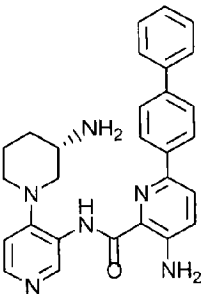
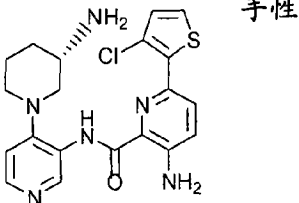
[0802]

实施例	结构	名称	MH+	LC
458		3-氨基-6-联苯-3-基-吡啶-2-甲酸 (3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联 吡啶-3'-基)-酰胺	465.2	2.71
459		3-氨基-6-(3-溴-苯基)-吡啶-2-甲 酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4'] 联吡啶-3'-基)-酰胺	467.1	2.30
460		3-氨基-6-(3-三氟甲基-苯基)-吡 啶-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢 -2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	457.2	2.41
461		3-氨基-6-(3-氰基-苯基)-吡啶-2- 甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢 -2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	414.2	2.02
462		3-氨基-6-(2,6-二氟-苯基)-吡啶 -2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢 -2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	425.2	2.26
463		3-氨基-6-(2-氟-苯基)-吡啶-2-甲 酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4'] 联吡啶-3'-基)-酰胺	407.2	2.29

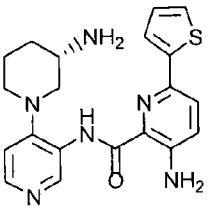
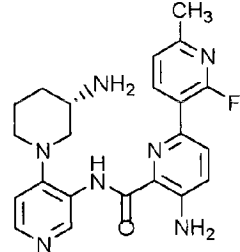
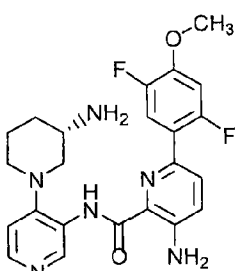
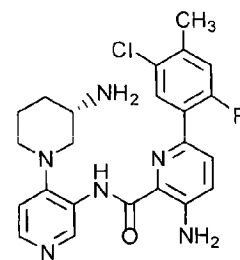
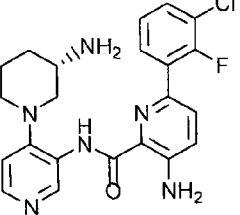
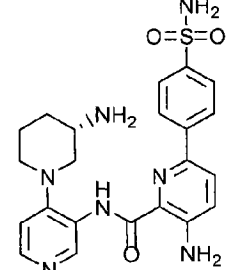
[0803]

实施例	结构	名称	MH ⁺	LC
464		3-氨基-6-[3-(2-氯代-苄基氧基)-2,6-二氟-苯基]-吡啶-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	565.2	2.98
465		3-氨基-6-[2,6-二氟-3-(2-氟-苄基氧基)-苯基]-吡啶-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	549.2	2.70
466		3-氨基-6-(3-丁氧基-2,6-二氟-苯基)-吡啶-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	497.3	2.83
467		3-氨基-6-(2-氟-5-异丙氧基-苯基)-吡啶-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	465.3	2.59
468		3-氨基-6-(2-氟-5-丙氧基-苯基)-吡啶-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	465.2	2.68

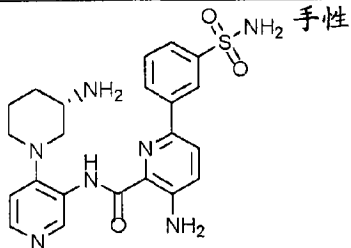
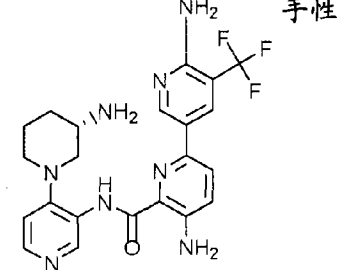
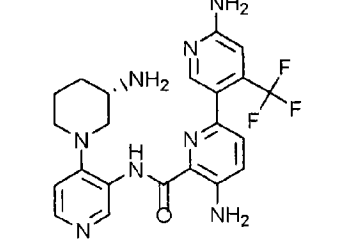
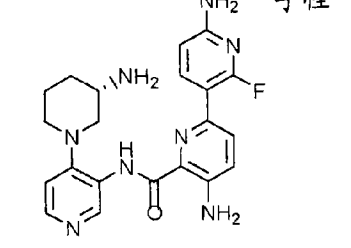
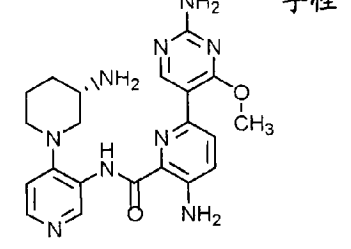
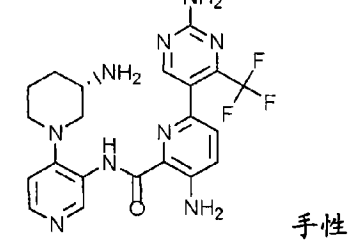
[0804]

实施例	结构	名称	MH ⁺	LC
469		3-氨基-6-(5-乙氧基-2-氟-苯基)-吡啶-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	451.2	2.47
470		3-氨基-6-(2-氟-5-甲氧基-苯基)-吡啶-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	437.2	2.33
471		3-氨基-6-(2-氟-3-甲氧基-苯基)-吡啶-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	437.2	2.26
472		5-氨基-4'-甲基-[2,3']联吡啶-6-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	404.2	1.18
473		3-氨基-6-联苯-4-基-吡啶-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	465.2	2.71
474		3-氨基-6-(3-氯代-噻吩-2-基)-吡啶-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	429.1	2.21

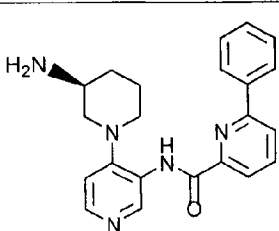
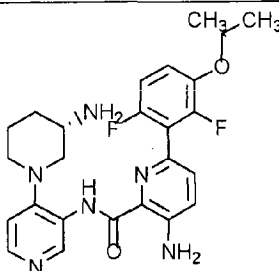
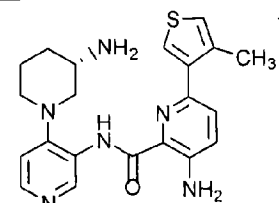
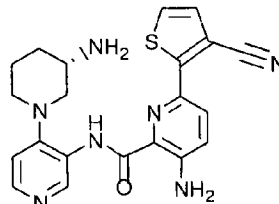
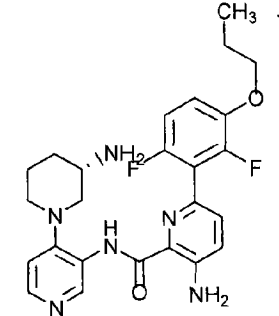
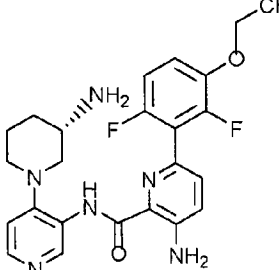
[0805]

实施例	结构	名称	MH+	LC
475		3-氨基-6-噻吩-2-基-吡啶-2-甲酸 (3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	395.2	1.97
476		5-氨基-2'-氟-6'-甲基-[2,3']联吡啶-6-甲酸 (3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	422.2	1.93
477		3-氨基-6-(2,5-二氟-4-甲氧基-苯基)-吡啶-2-甲酸 (3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	455.2	2.29
478		3-氨基-6-(5-氯代-2-氟-4-甲基-苯基)-吡啶-2-甲酸 (3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	455.2	2.48
479		3-氨基-6-(3-氯代-2-氟-苯基)-吡啶-2-甲酸 (3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	441.2	2.36
480		3-氨基-6-(4-磺酰基-苯基)-吡啶-2-甲酸 (3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	468.2	1.73

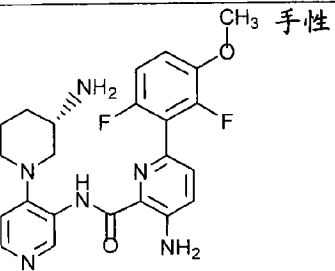
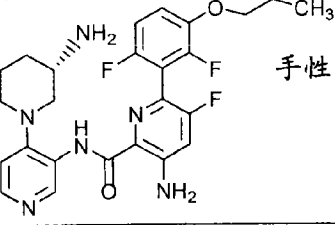
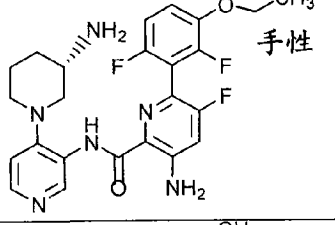
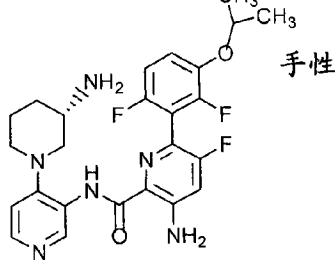
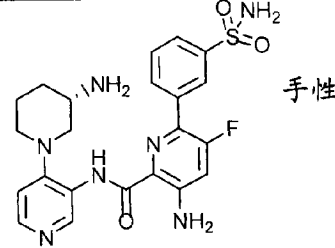
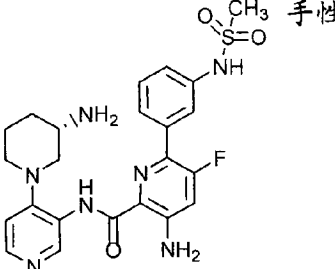
[0806]

实施例	结构	名称	MH+	LC
481		3-氨基-6-(3-氨基磺酰基-苯基)-吡啶-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	468.2	1.74
482		5,6'-二氨基-5'-三氟甲基-[2,3']联吡啶-6-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	473.1	1.688(7.838)
483		5,6'-二氨基-4'-三氟甲基-[2,3']联吡啶-6-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	473.2	1.56
484		5,6'-二氨基-2'-氟-[2,3']联吡啶-6-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	423.2	1.69
485		3-氨基-6-(2-氨基-4-甲氧基-嘧啶-5-基)-吡啶-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	436.2	1.26
486		3-氨基-6-(2-氨基-4-三氟甲基-嘧啶-5-基)-吡啶-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	474.2	1.87

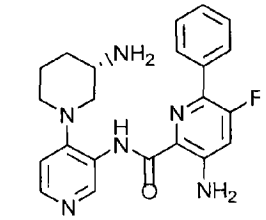
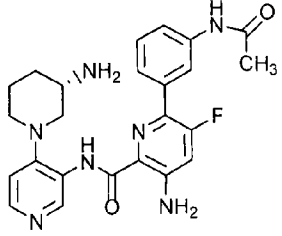
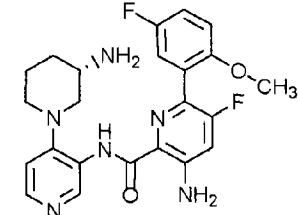
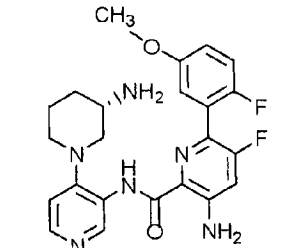
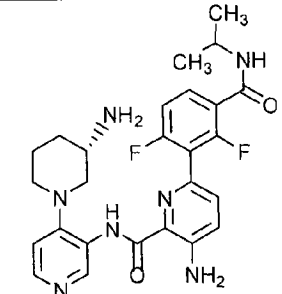
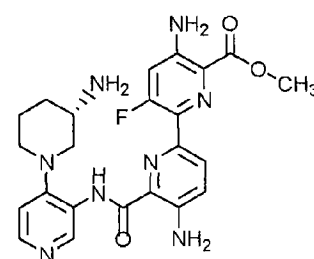
[0807]

实施例	结构	名称	MH+	LC
487	 手性	6-苯基-吡啶-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	374.2	2.01
488	 手性	3-氨基-6-(2,6-二氟-3-异丙氧基-苯基)-吡啶-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	483.2	2.51
489	 手性	3-氨基-6-(4-甲基-噻吩-3-基)-吡啶-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	409.2	2.11
490	 手性	3-氨基-6-(3-氰基-噻吩-2-基)-吡啶-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	420.2	1.96
491	 手性	3-氨基-6-(2,6-二氟-3-丙氧基-苯基)-吡啶-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	483.2	2.70
492	 手性	3-氨基-6-(3-乙氧基-2,6-二氟-苯基)-吡啶-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	469.2	2.29

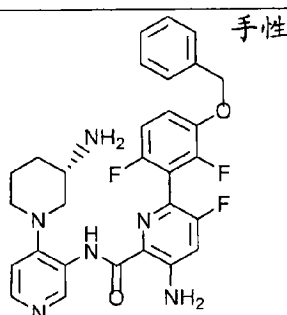
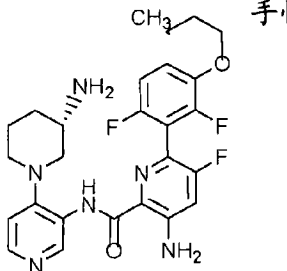
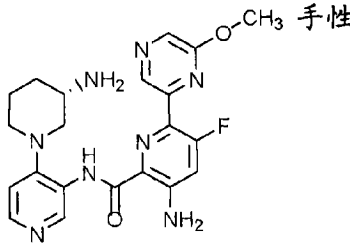
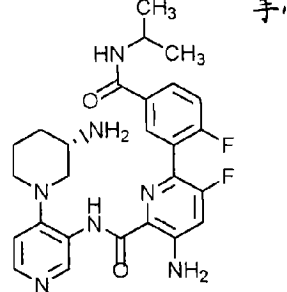
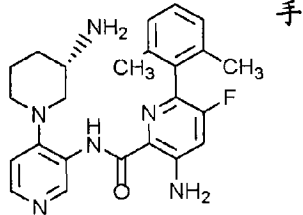
[0808]

实施例	结构	名称	MH+	LC
493		3-氨基-6-(2,6-二氟-3-甲氧基-苯基)-吡啶-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	455.2	2.17
494		3-氨基-6-(2,6-二氟-3-丙氧基-苯基)-5-氟-吡啶-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	501.2	2.63
495		3-氨基-6-(3-乙氧基-2,6-二氟-苯基)-5-氟-吡啶-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	487.2	2.38
496		3-氨基-6-(2,6-二氟-3-异丙氧基-苯基)-5-氟-吡啶-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	501.2	2.48
497		3-氨基-5-氟-6-(3-氨基磺酰基-苯基)-吡啶-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	486.1	1.77
498		3-氨基-5-氟-6-(3-甲磺酰基氨基-苯基)-吡啶-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	500.2	1.96

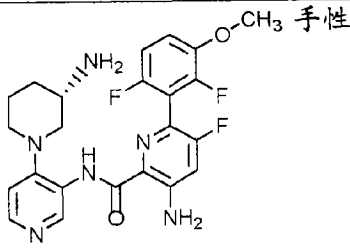
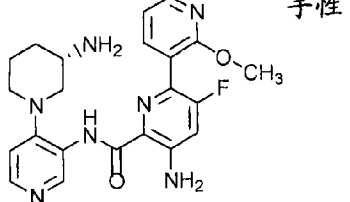
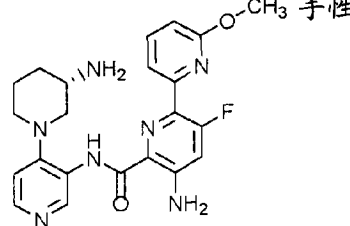
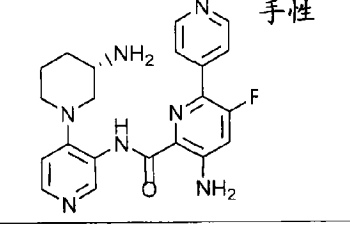
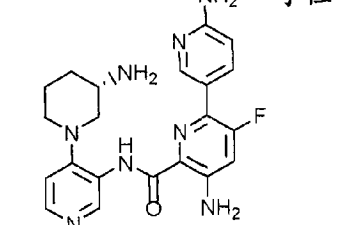
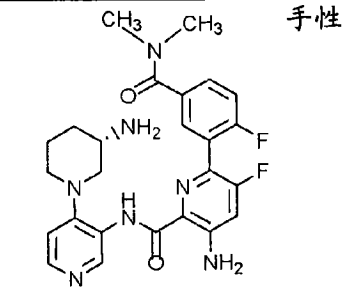
[0809]

实施例	结构	名称	MH+	LC
499	 手性	3-氨基-5-氟-6-苯基-吡啶-2-甲酸 (3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	407.1	2.18
500	 手性	6-(3-乙酰基氨基-苯基)-3-氨基-5-氟-吡啶-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	464.2	1.90
501	 手性	3-氨基-5-氟-6-(5-氟-2-甲氧基-苯基)-吡啶-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	455.2	2.24
502	 手性	3-氨基-5-氟-6-(2-氟-5-甲氧基-苯基)-吡啶-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	455.2	2.26
503	 手性	3-氨基-6-(2,6-二氟-3-异丙基氨基甲酰基-苯基)-吡啶-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	510.3	2.10
504	 手性	5,5'-二氨基-6'-(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基氨基甲酰基)-3-氟-[2,2']联吡啶-6-甲酸甲酯	481.2	1.90

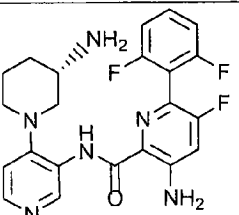
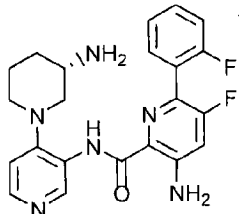
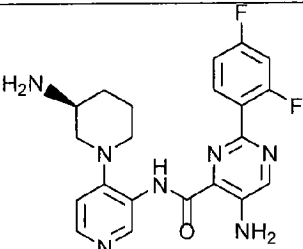
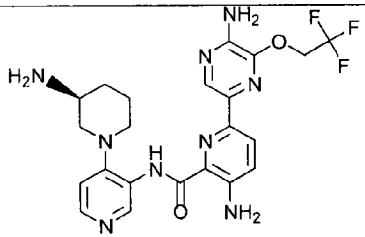
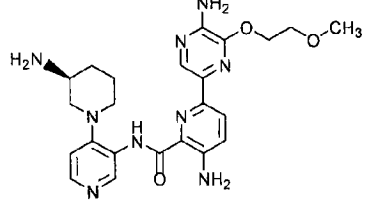
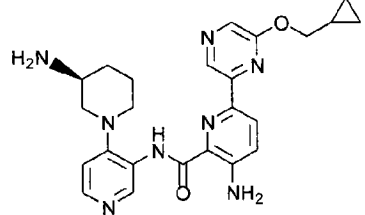
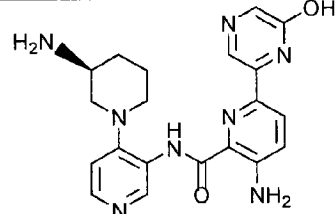
[0810]

实施例	结构	名称	MH+	LC
505		3-氨基-6-(3-苄基氧基-2,6-二氟-苯基)-5-氟-吡啶-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	549.2	2.80
506		3-氨基-6-(3-丁氧基-2,6-二氟-苯基)-5-氟-吡啶-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	515.3	2.83
507		3-氨基-5-氟-6-(6-甲氧基-吡嗪-2-基)-吡啶-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	439.2	1.95
508		3-氨基-5-氟-6-(2-氟-5-异丙基氨基甲酰基-苯基)-吡啶-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	510.3	2.14
509		3-氨基-6-(2,6-二甲基-苯基)-5-氟-吡啶-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	435.2	2.41

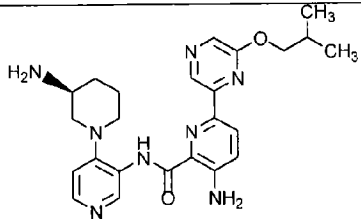
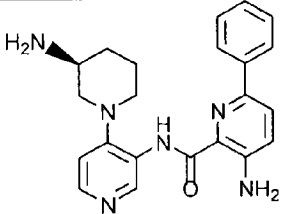
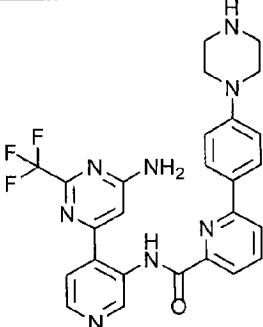
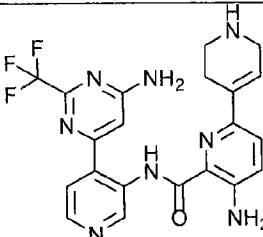
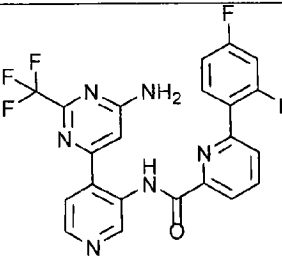
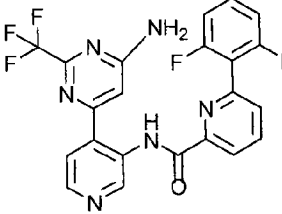
[0811]

实施例	结构	名称	MH ⁺	LC
510	 手性	3-氨基-6-(2,6-二氟-3-甲氧基-苯基)-5-氟-吡啶-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	473.2	2.32
511	 手性	5-氨基-3-氟-2'-甲氧基-[2,3']联吡啶-6-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	438.2	1.93
512	 手性	5-氨基-3-氟-6'-甲氧基-[2,2']联吡啶-6-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	438.2	1.89
513	 手性	5-氨基-3-氟-[2,4']联吡啶-6-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	408.2	1.24
514	 手性	5,6'-二氨基-3-氟-[2,3']联吡啶-6-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	423.2	1.34
515	 手性	3-氨基-6-(5-二甲基氨基甲酰基-2-氟-苯基)-5-氟-吡啶-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	496.2	2.14

[0812]

实施例	结构	名称	MH+	LC
516	 手性	3-氨基-6-(2,6-二氟-苯基)-5-氟-吡啶-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	443.2	2.25
517	 手性	3-氨基-5-氟-6-(2-氟-苯基)-吡啶-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	425.2	2.25
518		5-氨基-2-(2,4-二氟-苯基)-嘧啶-4-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	426.2	1.89
519		3-氨基-6-[5-氨基-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡嗪-2-基]-吡啶-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	504.2	2.10
520		3-氨基-6-[5-氨基-6-(2-甲氧基-乙氧基)-吡嗪-2-基]-吡啶-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	480.2	1.64
521		3-氨基-6-(6-环丙基甲氧基-吡嗪-2-基)-吡啶-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	461.1	2.38
522		3-氨基-6-(6-羟基-吡嗪-2-基)-吡啶-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	407.1	1.35

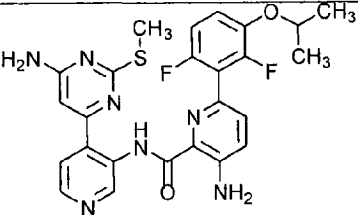
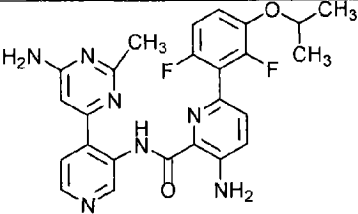
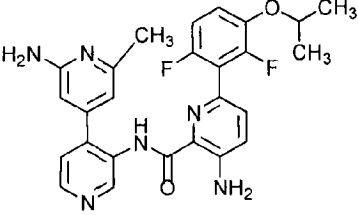
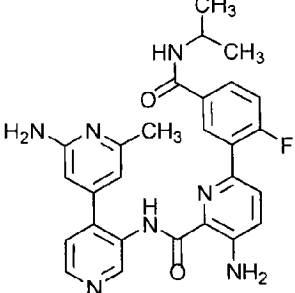
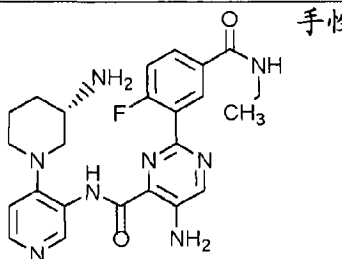
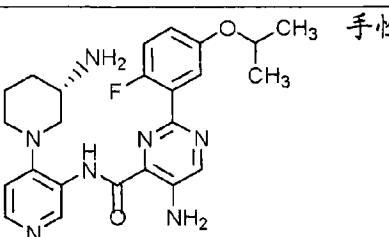
[0813]

实施例	结构	名称	MH+	LC
523		3-氨基-6-(6-异丁氧基-吡嗪-2-基)-吡啶-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	463.2	2.59
524		3-氨基-6-苯基-吡啶-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	389.1	2.07
525		6-(4-哌嗪-1-基-苯基)-吡啶-2-甲酸[4-(6-氨基-2-三氟甲基-嘧啶-4-基)-吡啶-3-基]-酰胺	521.1	2.20
526		5-氨基-1',2',3',6'-四氢-[2,4']联吡啶-6-甲酸[4-(6-氨基-2-三氟甲基-嘧啶-4-基)-吡啶-3-基]-酰胺	457.2	1.83
527		6-(2,4-二氟-苯基)-吡啶-2-甲酸[4-(6-氨基-2-三氟甲基-嘧啶-4-基)-吡啶-3-基]-酰胺	473.0	3.33
528		6-(2,6-二氟-苯基)-吡啶-2-甲酸[4-(6-氨基-2-三氟甲基-嘧啶-4-基)-吡啶-3-基]-酰胺	473.0	3.16

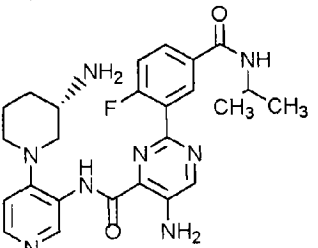
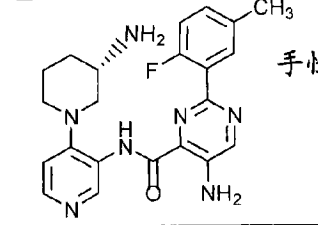
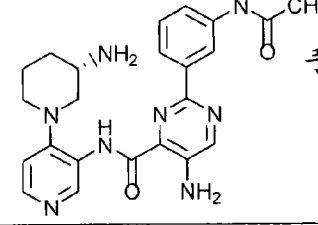
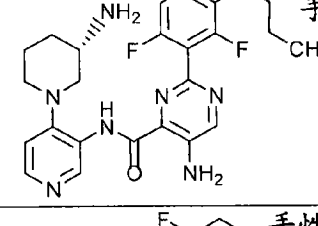
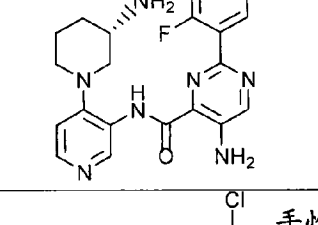
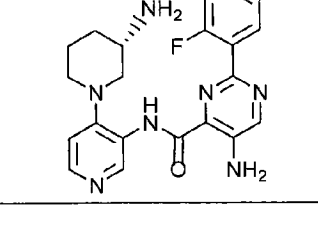
[0814]

实施例	结构	名称	MH+	LC
529		6-(2-氟-苯基)-吡啶-2-甲酸[4-(6-氨基-2-三氟甲基-嘧啶-4-基)-吡啶-3-基]-酰胺	455.1	3.21
530		6-苯基-吡啶-2-甲酸[4-(6-氨基-2-三氟甲基-嘧啶-4-基)-吡啶-3-基]-酰胺	437.1	3.15
531		3-氨基-6-苯基-吡啶-2-甲酸[4-(6-氨基-2-三氟甲基-嘧啶-4-基)-吡啶-3-基]-酰胺	452.1	3.03
532		3-氨基-6-(2,6-二氟-3-丙氧基-苯基)-吡啶-2-甲酸[4-(6-氨基-2-甲基硫烷基-嘧啶-4-基)-吡啶-3-基]-酰胺	524.1	3.33
533		3-氨基-6-(2,6-二氟-3-丙氧基-苯基)-吡啶-2-甲酸[4-(6-氨基-2-甲基-嘧啶-4-基)-吡啶-3-基]-酰胺	492.1	2.85
534		3-氨基-6-(2-氟-5-异丙基氨基甲酰基-苯基)-吡啶-2-甲酸[4-(6-氨基-2-甲基硫烷基-嘧啶-4-基)-吡啶-3-基]-酰胺	533.2	2.70)
535		3-氨基-6-(5-二甲基氨基甲酰基-2-氟-苯基)-吡啶-2-甲酸[4-(6-氨基-2-甲基硫烷基-嘧啶-4-基)-吡啶-3-基]-酰胺	519.2	2.51

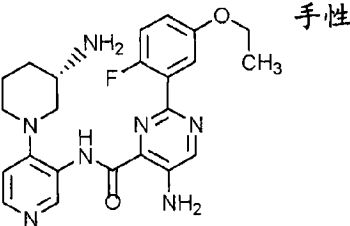
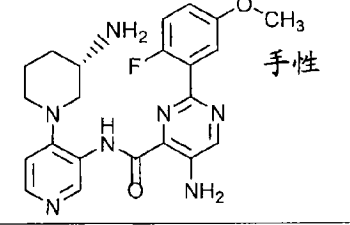
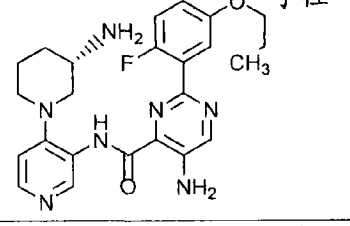
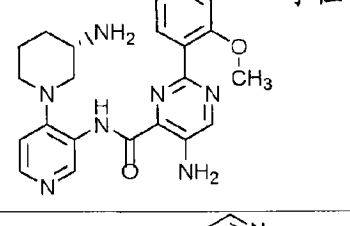
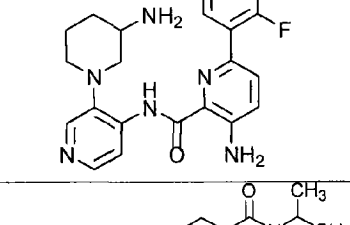
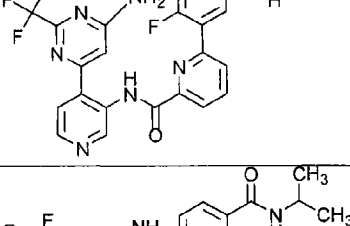
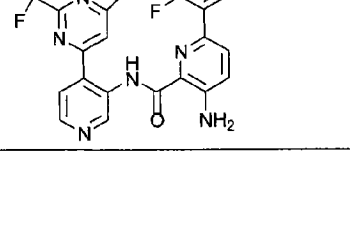
[0815]

实施例	结构	名称	MH+	LC
536		3-氨基-6-(2,6-二氟-3-异丙氧基-苯基)-吡啶-2-甲酸[4-(6-氨基-2-甲基硫烷基-嘧啶-4-基)-吡啶-3-基]-酰胺	524.0	3.26
537		3-氨基-6-(2,6-二氟-3-异丙氧基-苯基)-吡啶-2-甲酸[4-(6-氨基-2-甲基-嘧啶-4-基)-吡啶-3-基]-酰胺	492.2	2.72
538		3-氨基-6-(2,6-二氟-3-异丙氧基-苯基)-吡啶-2-甲酸(2'-氨基-6'-甲基-[4,4']联吡啶基-3-基)-酰胺	491.2	2.57
539		3-氨基-6-(2-氟-5-异丙基氨基甲酰基-苯基)-吡啶-2-甲酸(2'-氨基-6'-甲基-[4,4']联吡啶基-3-基)-酰胺	500.2	2.15
540		5-氨基-2-(5-乙基氨基甲酰基-2-氟-苯基)-嘧啶-4-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	479.2	1.64
541		5-氨基-2-(2-氟-5-异丙氧基-苯基)-嘧啶-4-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	466.3	2.15

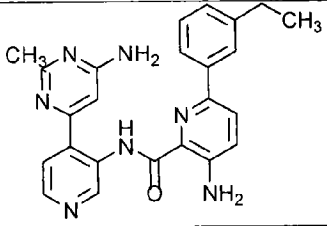
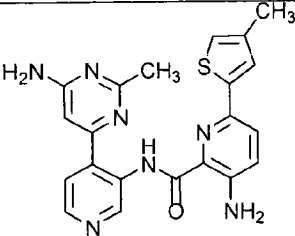
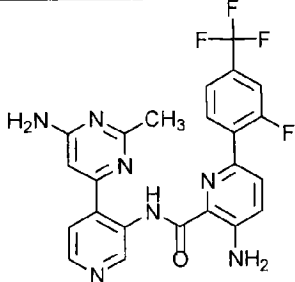
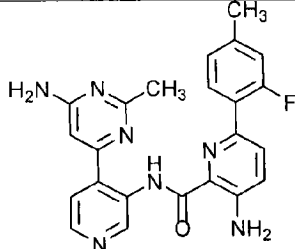
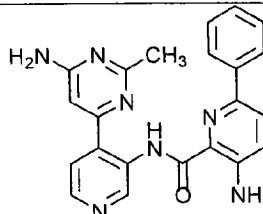
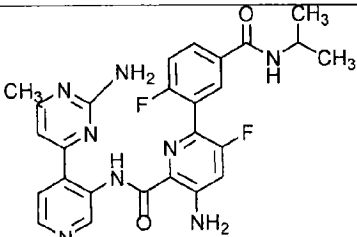
[0816]

实施例	结构	名称	MH ⁺	LC
542		5-氨基-2-(2-氟-5-异丙基氨基甲酰基-苯基)-嘧啶-4-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	493.2	1.84
543		5-氨基-2-(2-氟-5-甲基-苯基)-嘧啶-4-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	422.1	1.97
544		2-(3-乙酰基氨基-苯基)-5-氨基-嘧啶-4-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	447.2	1.63
545		5-氨基-2-(2,6-二氟-3-丙氧基-苯基)-嘧啶-4-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	484.2	2.19
546		5-氨基-2-(2,3-二氟-苯基)-嘧啶-4-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	426.2	1.85
547		5-氨基-2-(4-氯代-2-氟-苯基)-嘧啶-4-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	442.1	2.05

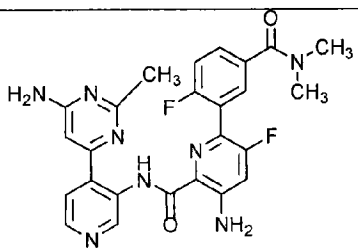
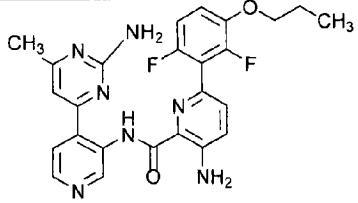
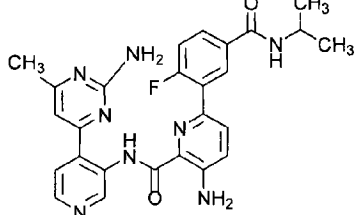
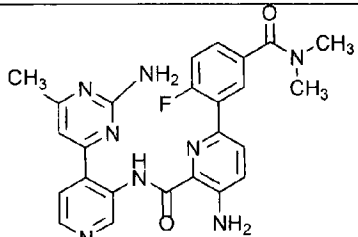
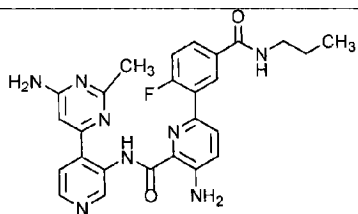
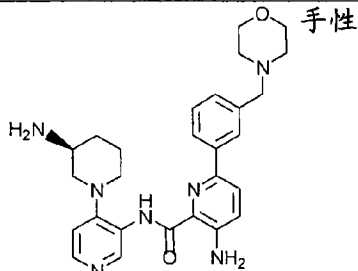
[0817]

实施例	结构	名称	MH+	LC
548	 手性	5-氨基-2-(5-乙氧基-2-氟-苯基)- 嘧啶-4-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢 -2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	452.2	2.02
549	 手性	5-氨基-2-(2-氟-5-甲氧基-苯基)- 嘧啶-4-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢 -2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	438.1	1.84
550	 手性	5-氨基-2-(2-氟-5-丙氧基-苯基)- 嘧啶-4-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢 -2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	466.2	2.25
551	 手性	5-氨基-2-(2-甲氧基-苯基)-嘧啶 -4-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢 -2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	420.1	1.64
552		5-氨基-2'-氟-[2,3']联吡啶-6-甲酸 (3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,3']联 吡啶基-4'-基)-酰胺	408.1	1.88
553		6-(2-氟-5-异丙基氨基甲酰基-苯 基)-吡啶-2-甲酸[4-(6-氨基-2-三 氟甲基-嘧啶-4-基)-吡啶-3-基]-酰 胺	540.3	2.91
554		3-氨基-6-(2-氟-5-异丙基氨基甲 酰基-苯基)-吡啶-2-甲酸[4-(6-氨 基-2-三氟甲基-嘧啶-4-基)-吡啶 -3-基]-酰胺	555.2	2.83

[0818]

实施例	结构	名称	MH+	LC
555		3-氨基-6-(3-乙基-苯基)-吡啶-2-甲酸[4-(6-氨基-2-甲基-嘧啶-4-基)-吡啶-3-基]-酰胺	426.1	2.72
556		3-氨基-6-(4-甲基-噻吩-2-基)-吡啶-2-甲酸[4-(6-氨基-2-甲基-嘧啶-4-基)-吡啶-3-基]-酰胺	418.1	2.33
557		3-氨基-6-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-吡啶-2-甲酸[4-(6-氨基-2-甲基-嘧啶-4-基)-吡啶-3-基]-酰胺	484.2	2.86
558		3-氨基-6-(2-氟-4-甲基-苯基)-吡啶-2-甲酸[4-(6-氨基-2-甲基-嘧啶-4-基)-吡啶-3-基]-酰胺	430.2	2.57
559		3-氨基-6-苯基-吡啶-2-甲酸[4-(6-氨基-2-甲基-嘧啶-4-基)-吡啶-3-基]-酰胺	398.2	2.26
560		3-氨基-5-氟-6-(2-氟-5-异丙基氨基甲酰基-苯基)-吡啶-2-甲酸[4-(2-氨基-6-甲基-嘧啶-4-基)-吡啶-3-基]-酰胺	519.2	2.70

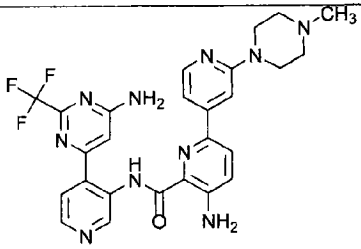
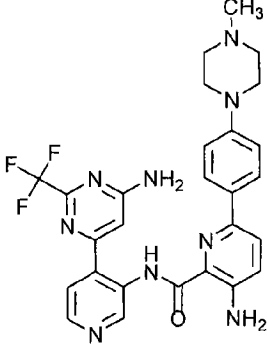
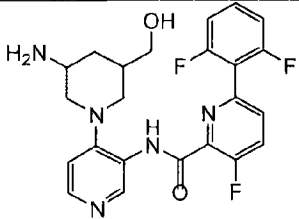
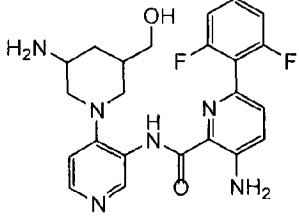
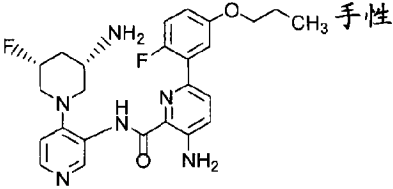
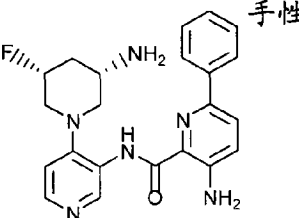
[0819]

实施例	结构	名称	MH ⁺	LC
561		3-氨基-6-(5-二甲基氨基甲酰基-2-氟-苯基)-5-氟-吡啶-2-甲酸[4-(6-氨基-2-甲基-嘧啶-4-基)-吡啶-3-基]-酰胺	505.1	2.22
562		3-氨基-6-(2,6-二氟-3-丙氧基-苯基)-吡啶-2-甲酸[4-(2-氨基-6-甲基-嘧啶-4-基)-吡啶-3-基]-酰胺	492.1	3.11
563		3-氨基-6-(2-氟-5-异丙基氨基甲酰基-苯基)-吡啶-2-甲酸[4-(2-氨基-6-甲基-嘧啶-4-基)-吡啶-3-基]-酰胺	501.2	2.38
564		3-氨基-6-(5-二甲基氨基甲酰基-2-氟-苯基)-吡啶-2-甲酸[4-(2-氨基-6-甲基-嘧啶-4-基)-吡啶-3-基]-酰胺	487.2	2.24
565		3-氨基-6-(2-氟-5-丙基氨基甲酰基-苯基)-吡啶-2-甲酸[4-(6-氨基-2-甲基-嘧啶-4-基)-吡啶-3-基]-酰胺	501.2	2.29
566		3-氨基-6-(3-吗啉-4-基甲基-苯基)-吡啶-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	488.0	1.43

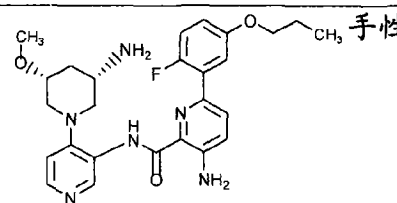
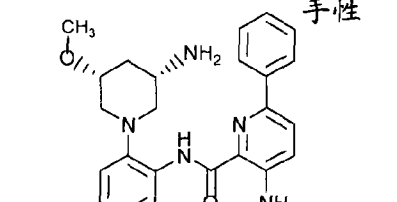
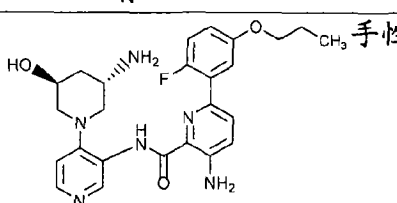
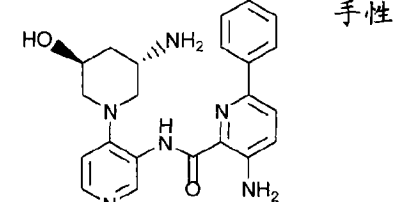
[0820]

实施例	结构	名称	MH+	LC
567		3-氨基-6-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-吡啶-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	488.0	1.42
568		3-氟-6-苯基-吡啶-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	392.2	1.96
569		3-氟-6-(2-氟-5-异丙基氨基甲酰基-苯基)-吡啶-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	495.2	2.02
570		6-(2,6-二氟-苯基)-3-氟-吡啶-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	428.2	2.03
571		3-氟-6-(2-氟-苯基)-吡啶-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	410.2	2.08
572		3-氨基-6-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-吡啶-2-甲酸[4-(6-氨基-2-三氟甲基-嘧啶-4-基)-吡啶-3-基]-酰胺	551.1	2.10

[0821]

实施例	结构	名称	MH+	LC
573		5-氨基-2'-(4-甲基-哌嗪-1-基)-[2,4']联吡啶-6-甲酸[4-(6-氨基-2-三氟甲基-嘧啶-4-基)-吡啶-3-基]-酰胺	551.1	1.73
574		3-氨基-6-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-吡啶-2-甲酸[4-(6-氨基-2-三氟甲基-嘧啶-4-基)-吡啶-3-基]-酰胺	550.1	2.14
575		6-(2,6-二氟-苯基)-3-氟-吡啶-2-甲酸(5-氨基-3-羟基甲基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	458.1	2.10
576		3-氨基-6-(2,6-二氟-苯基)-吡啶-2-甲酸(5-氨基-3-羟基甲基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	455.1	1.89
577		3-氨基-6-(2-氟-5-丙氧基-苯基)-吡啶-2-甲酸(3-氨基-5-氟-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	483.1	2.53
578		3-氨基-6-苯基-吡啶-2-甲酸(3-氨基-5-氟-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	407.1	1.94

[0822]

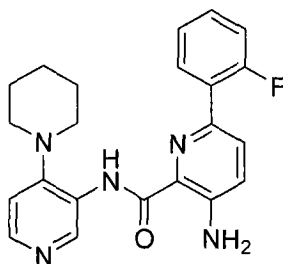
实施例	结构	名称	MH ⁺	LC
579		3-氨基-6-(2-氟-5-丙氧基-苯基)-吡啶-2-甲酸(3-氨基-5-甲氧基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	495.2	2.48
580		3-氨基-6-苯基-吡啶-2-甲酸(3-氨基-5-甲氧基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	419.1	1.97
581		3-氨基-6-(2-氟-5-丙氧基-苯基)-吡啶-2-甲酸(3-氨基-5-羟基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	481.2	2.45
582		3-氨基-6-苯基-吡啶-2-甲酸(3-氨基-5-羟基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	405.1	1.86

[0823] 方法 14

[0824] 实施例 583

[0825] 3-氨基-6-(2-氟苯基)-N-(4-(哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡啶酰胺的合成

[0826]

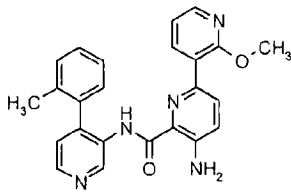
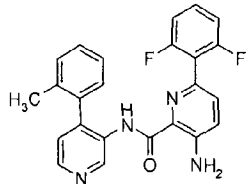
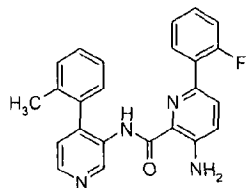
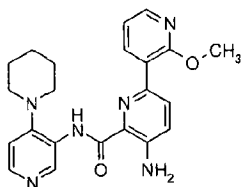
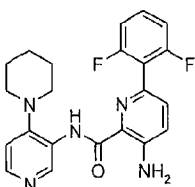
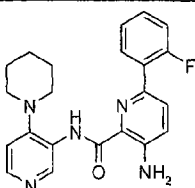


[0827] 将 3-氨基-6-溴-N-(4-(哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡啶酰胺 (1.0eq)、2-氟苯基硼酸 (3.0eq.)、Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (0.15eq.) 在 3 : 1 DME/2M Na₂CO₃ (浓度 = 0.1M) 中的溶液于 120℃ 采用微波照射加热 1200 秒。分离有机层, 浓缩并通过反相 HPLC 纯化。冷冻干燥后, 获得 (S)-3-氨基-N-(4-(3-氨基哌啶-1-基)吡啶-3-基)-6-(2-氟-4-甲基苯基)吡啶酰胺 (44%), 为 TFA 盐。LCMS(m/z): 421.2(MH⁺); LC Rt = 2.23min。

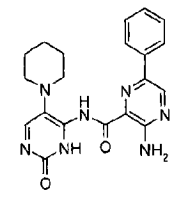
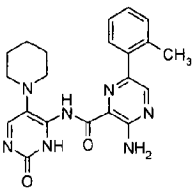
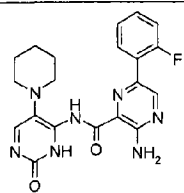
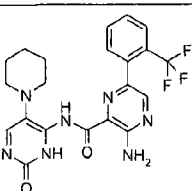
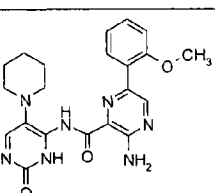
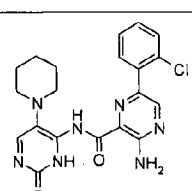
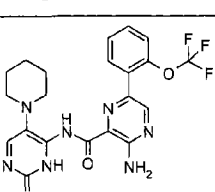
[0828] 或者, 根据方法 8 中所示方法, 可以获得 3-氨基-6-(2-氟苯基)-N-(4-(哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡啶酰胺的游离碱和 HCl 盐。

[0829] 下列化合物采用方法 14 制备。在某些情况下, 采用方法 12 的无水 Suzuki 条件 (DMF 作为溶剂, 采用 10 当量的三乙胺)。

[0830]

ID	结构	名称	MH+	LC
584		5-氨基-2'-甲氧基-[2,3']联吡啶-6-甲酸(4-o-甲基基-吡啶-3-基)-酰胺	412.2	3.01
585		3-氨基-6-(2,6-二氟-苯基)-吡啶-2-甲酸(4-o-甲基基-吡啶-3-基)-酰胺	417.1	3.24
586		3-氨基-6-(2-氟-苯基)-吡啶-2-甲酸(4-o-甲基基-吡啶-3-基)-酰胺	399.1	3.35
587		5-氨基-2'-甲氧基-[2,3']联吡啶-6-甲酸(3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	405.2	2.83
588		3-氨基-6-(2,6-二氟-苯基)-吡啶-2-甲酸(3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	410.2	3.14
589		3-氨基-6-(2-氟-苯基)-吡啶-2-甲酸(3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	392.2	3.22

[0831]

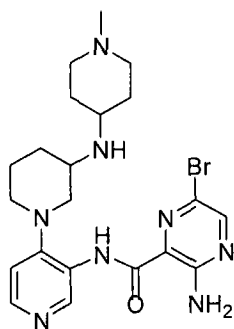
ID	结构	名称	MH+	LC
590		3-氨基-6-苯基-吡嗪-2-甲酸(2-氧代-5-哌啶-1-基-2,3-二氢-嘧啶-4-基)-酰胺	392.1	2.95
591		3-氨基-6-o-甲基苯基-吡嗪-2-甲酸(2-氧代-5-哌啶-1-基-2,3-二氢-嘧啶-4-基)-酰胺	406.2	3.12
592		3-氨基-6-(2-氟-苯基)-吡嗪-2-甲酸(2-氧代-5-哌啶-1-基-2,3-二氢-嘧啶-4-基)-酰胺	410.1	3.01
593		3-氨基-6-(2-三氟甲基-苯基)-吡嗪-2-甲酸(2-氧代-5-哌啶-1-基-2,3-二氢-嘧啶-4-基)-酰胺	460.1	3.21
594		3-氨基-6-(2-甲氧基-苯基)-吡嗪-2-甲酸(2-氧代-5-哌啶-1-基-2,3-二氢-嘧啶-4-基)-酰胺	422.1	3
595		3-氨基-6-(2-氯代-苯基)-吡嗪-2-甲酸(2-氧代-5-哌啶-1-基-2,3-二氢-嘧啶-4-基)-酰胺	426.1	3.12
596		3-氨基-6-(2-三氟甲氧基-苯基)-吡嗪-2-甲酸(2-氧代-5-哌啶-1-基-2,3-二氢-嘧啶-4-基)-酰胺	476.1	3.34

[0832] 方法 15

[0833] 实施例 597

[0834] 3-氨基-6-溴-N-(4-(3-(1-甲基哌啶-4-基氨基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成

[0835]



[0836] 于室温下,向 3-氨基-N-(4-(3-氨基哌啶-1-基)吡啶-3-基)-6-溴吡嗪-2-甲酰胺的 CH_2Cl_2 溶液中加入 1-甲基哌啶-4-酮 (1.5eq), 随后加入三乙酰氧基硼氢化钠 (5.0eq)。将反应物于室温下搅拌 12 小时, 浓缩, 经反相 HPLC 纯化并冷冻干燥, 获得 3-氨基-6-溴-N-(4-(3-(1-甲基哌啶-4-基氨基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡嗪-2-甲酰胺 (66%)。LCMS(m/z): 489.2 (MH⁺)。

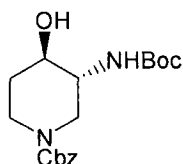
[0837] 根据方法 15 制备下列化合物。

[0838]

实施例	结构	名称	MH ⁺	LC
598		3-氨基-6-溴-吡嗪-2-甲酸(3-苄基氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	482.1	2.31
599		3-氨基-6-溴-吡嗪-2-甲酸(3-二苄基氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	572.2	2.42
600		3-氨基-6-溴-吡嗪-2-甲酸[3-(1-甲基哌啶-4-基氨基)-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基]-酰胺	489.2	1.29

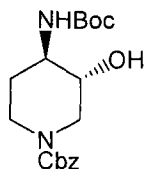
[0839] 反式 (+/-)-3-(叔-丁氧基羰基氨基)-4-羟基哌啶-1-甲酸苄基酯的合成

[0840]



[0841] 反式 (+/-)-4-(叔-丁氧基羰基氨基)-3-羟基哌啶-1-甲酸苄基酯的合成

[0842]



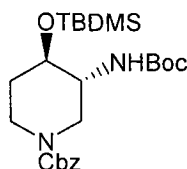
[0843] 在密封的钢制反应釜中,将 (+/-)-7-氧杂-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-3-甲酸苄基酯(1.0当量)在饱和的氢氧化铵水溶液和乙醇(1:1,0.05M溶液)中的溶液加热至70℃5小时。通过氮气流除去所有的挥发物后,加入乙酸乙酯和水处理。将粗品区域异构混合物(+/-)-3-氨基-4-羟基哌啶-1-甲酸苄基酯和(+/-)-4-氨基-3-羟基哌啶-1-甲酸苄基酯与Boc₂O(1.0当量)和三乙胺(1.0当量)在二氯甲烷(0.1M溶液)中反应。于室温下搅拌2小时后,反应混合物用二氯甲烷萃取。通过快速柱色谱法(20%至40% EtOAc的己烷溶液),获得极性(+/-)-3-(叔-丁氧基羰基氨基)-4-羟基哌啶-1-甲酸苄基酯和非极性(+/-)-4-(叔-丁氧基羰基氨基)-3-羟基哌啶-1-甲酸苄基酯(分别为28%和51%)。LCMS(m/z):351.1(MH⁺), R_t=0.81min, LCMS(m/z):351.1(MH⁺), R_t=0.83min。

[0844] 对映体纯的(3S,4S)-3-(叔-丁氧基羰基氨基)-4-羟基哌啶-1-甲酸苄基酯和(3R,4R)-3-(叔-丁氧基羰基氨基)-4-羟基哌啶-1-甲酸苄基酯通过手性HPLC拆分(对于分析而言,分别为R_t=6.8min和9.1min;n-庚烷:乙醇=70:30(v:v),Chiralpak AD-H prep 250×4.6mm,1mL/min。对于制备分离而言,n-庚烷:乙醇=80:20(v:v),Chiral pak AS 50×500mm.,90mL/min)。

[0845] 方法16

[0846] (+/-)-3-(叔-丁氧基羰基氨基)-4-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)哌啶-1-甲酸苄基酯的合成

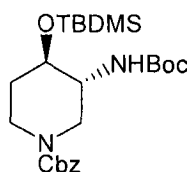
[0847]



[0848] 向(+/-)-3-(叔-丁氧基羰基氨基)-4-羟基哌啶-1-甲酸苄基酯(1.0当量)的二氯甲烷(0.1M溶液)溶液中按顺序加入咪唑(1.1当量)、DMAP(0.1当量)和TBDMSCl(1.1当量)。将反应混合物于室温下搅拌20h。采用二氯甲烷处理后,粗品(+/-)-3-(叔-丁氧基羰基氨基)-4-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)哌啶-1-甲酸苄基酯通过硅胶柱色谱纯化(10%至20% EtOAc的己烷溶液,76%)。LCMS(m/z):365.2。

[0849] (3R,4R)-3-(叔-丁氧基羰基氨基)-4-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)哌啶-1-甲酸苄基酯的合成

[0850]

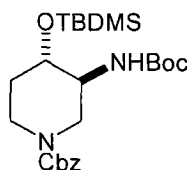


[0851] 根据方法16,(3R,4R)-3-(叔-丁氧基羰基氨基)-4-羟基哌啶-1-甲酸苄基酯采用TBDMSCl、咪唑和DMAP处理,获得(3R,4R)-3-(叔-丁氧基羰基氨基)-4-(叔-丁基二甲

基甲硅烷基氧基)哌啶-1-甲酸苄基酯。LCMS(m/z):365.2(MH⁺);LC R_t=6.05min。

[0852] (3S,4S)-3-(叔-丁氧基羰基氨基)-4-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)哌啶-1-甲酸苄基酯的合成

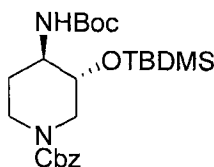
[0853]



[0854] 根据方法 16, (3S,4S)-3-(叔-丁氧基羰基氨基)-4-羟基哌啶-1-甲酸苄基酯采用 TBDMSCl、咪唑和 DMAP 处理,获得 (3S,4S)-3-(叔-丁氧基羰基氨基)-4-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)哌啶-1-甲酸苄基酯。LCMS(m/z):365.2(MH⁺);LC R_t=6.05min。

[0855] (+/-)-4-(叔-丁氧基羰基氨基)-3-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)哌啶-1-甲酸苄基酯的合成

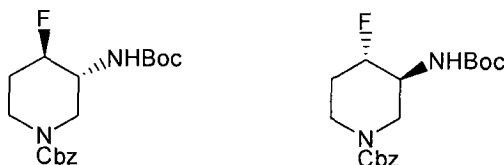
[0856]



[0857] 根据方法 16, (+/-)-4-(叔-丁氧基羰基氨基)-3-羟基哌啶-1-甲酸苄基酯采用 TBDMSCl、咪唑和 DMAP 处理,获得 (+/-)-4-(叔-丁氧基羰基氨基)-3-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)哌啶-1-甲酸苄基酯, (81%)。LCMS(m/z):365.2(MH⁺);LC R_t=6.05min。

[0858] (3R,4R)-3-(叔-丁氧基羰基氨基)-4-氟哌啶-1-甲酸苄基酯和 (3S,4S)-3-(叔-丁氧基羰基氨基)-4-氟哌啶-1-甲酸苄基酯的合成

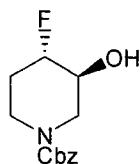
[0859]



[0860] 于 -78℃, 向 (+/-)-3-(叔-丁氧基羰基氨基)-4-羟基哌啶-1-甲酸苄基酯 (1.0 当量) 的二氯甲烷 (0.3M 溶液) 溶液中加入 DAST。将反应混合物缓慢温热至室温 15h。采用饱和的碳酸氢钠水溶液淬灭后,加入乙酸乙酯和水处理。(+/-)-3-(叔-丁氧基羰基氨基)-4-氟哌啶-1-甲酸苄基酯通过硅胶柱色谱获得 (30% EtOAc 的己烷溶液, 40%)。LCMS(m/z):253.1;LC R_t=4.08min。对映体纯的 (3R,4R)-3-(叔-丁氧基羰基氨基)-4-氟哌啶-1-甲酸苄基酯和 (3S,4S)-3-(叔-丁氧基羰基氨基)-4-氟哌啶-1-甲酸苄基酯通过手性 HPLC 拆分 (对于分析而言:R_t 分别=9.4min 和 12.6min;n-庚烷:异丙醇=90:10(v:v),Chiralpak AS 250×4.6mm,1mL/min。对于制备分离而言:n-庚烷:异丙醇=90:10(v:v),ChiralpakAS 50×500mm.at 90mL/min)。

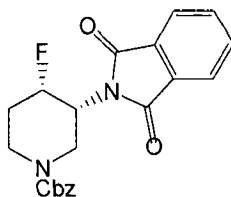
[0861] 反式-(+/-)-4-氟-3-羟基哌啶-1-甲酸苄基酯的合成

[0862]



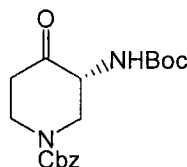
[0863] 将 (+/-)-7-氧杂-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-3-甲酸苄基酯 (1.0 当量) 和 $\text{Et}_3\text{N} \cdot 3\text{HF}$ (1 当量) 在密封的玻璃烧瓶中加热至 100°C 15h。反应混合物用乙酸乙酯萃取, 将其用水和盐水洗涤。有机相经无水硫酸钠干燥并过滤。除去挥发物后, (+/-)-4-氟-3-羟基哌啶-1-甲酸苄基酯通过硅胶柱色谱获得 (20% 至 40% EtOAc 的己烷溶液, 53%)。LCMS (m/z): 254.1 (MH^+); LC $R_t = 2.86\text{min}$ 。

[0864] 反式 (+/-)-3-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-4-氟哌啶-1-甲酸苄基酯的合成
[0865]



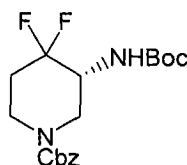
[0866] 于室温下, 向三苯膦 (3.0 当量) 的甲苯 (0.25M 溶液) 溶液中加入 DEAD (3.0 当量), 将其搅拌 15min。然后, 将 (+/-)-4-氟-3-羟基哌啶-1-甲酸苄基酯 (1.0 当量) 加至反应混合物中。搅拌 10 分钟后, 加入邻苯二甲酰亚胺 (3.0 当量), 将反应混合物搅拌 15h。反应混合物用乙酸乙酯萃取, 将其用水和盐水洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥并过滤。除去挥发物后, (+/-)-3-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-4-氟哌啶-1-甲酸苄基酯通过硅胶柱色谱获得 (10% 至 20% EtOAc 的己烷溶液, 20%)。LCMS (m/z): 383.0 (MH^+), $R_t = 1.0\text{min}$ 。

[0867] (+/-)-3-(叔-丁氧基羰基氨基)-4-氧代哌啶-1-甲酸苄基酯的合成
[0868]



[0869] 向 (+/-)-3-(叔-丁氧基羰基氨基)-4-羟基哌啶-1-甲酸苄基酯的二氯甲烷 (0.1M 溶液) 溶液中加入 Dess-Martin 氧化剂 (1.5 当量)。将反应混合物于室温下搅拌 16h。然后, 将饱和的 NaHCO_3 和 0.1N $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液加至反应混合物中, 将其搅拌 30min 并用乙酸乙酯处理。粗品 3-(叔-丁氧基羰基氨基)-4-氧代哌啶-1-甲酸苄基酯经快速色谱纯化 (30% EtOAc 的己烷溶液, 70%)。LCMS (m/z): 249.2 (MH^+); LC $R_t = 3.98\text{min}$ 。
 ^1H NMR (CDCl_3): 1.41 (1H, s), 2.1-2.59 (1H, m), 2.73 (1H, m), 3.09 (1H, m), 4.30 (1H, m), 4.52 (1H, m), 4.90 (1H, m), 5.19 (2H, m), 5.45 (1H, m), 7.39 (5H, m)。

[0870] (+/-)-3-(叔-丁氧基羰基氨基)-4,4-二氟哌啶-1-甲酸苄基酯的合成
[0871]

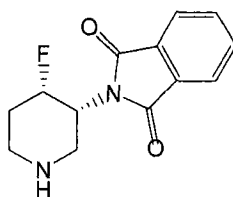


[0872] 向 (+/-)-3-(叔-丁氧基羰基氨基)-4-氧代哌啶-1-甲酸苄基酯的二氯甲烷 (0.3M 溶液) 的溶液中加入 DAST (3.0 当量)。将反应混合物于室温下搅拌 20h。采用饱和的 NaHCO_3 水溶液淬灭直到不再有气泡产生后, 将反应混合物用 CH_2Cl_2 萃取。粗品 (+/-)-3-(叔-丁氧基羰基氨基)-4,4-二氟哌啶-1-甲酸苄基酯经快速色谱纯化 (10% 至 40% EtOAc 的己烷溶液, 35%)。LCMS (m/z): 271.0 (MH^+), LC $R_t = 4.2\text{min}$ 。 ^1H NMR (CDCl_3): 1.26 (9H, s), 1.90 (1H, m), 2.11 (1H, m), 2.98 (1H, t, $J = 11.2\text{Hz}$), 3.20 (1H, t, $J = 11.6$), 4.00 (1H, m), 4.13 (1H, m), 4.76 (1H, m), 5.11 (1H, m), 7.36 (1H, m)。

[0873] 方法 17

[0874] 顺式-(+/-)-2-(4-氟哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成

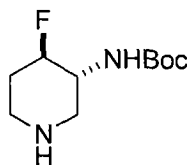
[0875]



[0876] 在氮气环境中, 向 (+/-)-3-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-4-氟哌啶-1-甲酸苄基酯 (1.0 当量) 的乙醇和乙酸乙酯 (1 : 1, 0.2M 溶液) 溶液中加入 Pd/C (20wt%)。将反应混合物充入氢气, 配备氢气球, 于室温下搅拌 16h。反应混合物通过 **Celite®** 垫过滤, 滤液真空干燥。粗品 (+/-)-2-(4-氟哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮无需进一步纯化可以直接用于下一步骤 (> 99%)。LCMS (m/z): 249.1 (MH^+), $R_t = 0.49\text{min}$ 。

[0877] 反式-(+/-)-4-氟哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

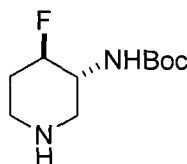
[0878]



[0879] 根据方法 17, 采用 (+/-) 反式-3-(叔-丁氧基羰基氨基)-4-氟哌啶-1-甲酸苄基酯 (1.0 当量), 获得粗品 (+/-)-反式 4-氟哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯 (93%)。LCMS (m/z): 219.2 (MH^+), LC $R_t = 0.45\text{min}$ 。

[0880] (3R,4R)-4-氟哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

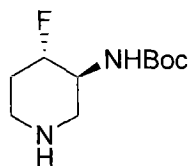
[0881]



[0882] 根据方法 17, 采用 (3R,4R)-3-(叔-丁氧基羰基氨基)-4-氟哌啶-1-甲酸苄基酯 (1.0 当量), 获得粗品 (+/-)-4-氟哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯 (93%)。LCMS (m/z): 219.2 (MH^+), LC $R_t = 0.45\text{min}$ 。

[0883] (3S,4S)-4-氟哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

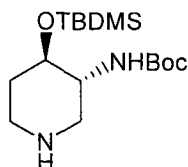
[0884]



[0885] 根据方法 17, 采用 (3S,4S)-3-(叔-丁氧基羰基氨基)-4-氟哌啶-1-甲酸苄基酯 (1.0 当量), 获得粗品 (+/-)-叔-丁基 4-氟哌啶-3-基氨基甲酸酯 (93%)。LCMS (m/z) : 219.2 (MH⁺), LC R_t = 0.45min。

[0886] 反式-(+/-)-4-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)哌啶-3-基氨基甲酸丁酯

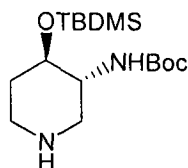
[0887]



[0888] 根据方法 17, 采用 (+/-)-3-(叔-丁氧基羰基氨基)-4-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)哌啶-1-甲酸苄基酯 (1.0 当量), 获得粗品 (+/-)-4-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)哌啶-3-基氨基甲酸丁基酯 (> 99%)。LCMS (m/z) : 331.3 (MH⁺)。

[0889] (3R,4R)-4-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

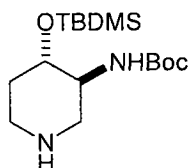
[0890]



[0891] 根据方法 17, 采用 (3R,4R)-3-(叔-丁氧基羰基氨基)-4-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)哌啶-1-甲酸苄基酯 (1.0 当量), 获得粗品 (3R,4R)-4-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯 (> 99%)。LCMS (m/z) : 331.3 (MH⁺)。

[0892] (3R,4R)-4-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

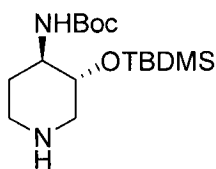
[0893]



[0894] 根据方法 17, 采用 (3S,4S)-3-(叔-丁氧基羰基氨基)-4-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)哌啶-1-甲酸苄基酯 (1.0 当量), 获得粗品 (3S,4S)-4-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯 (> 99%)。LCMS (m/z) : 331.3 (MH⁺)。

[0895] 反式-(+/-)-3-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)哌啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

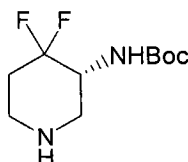
[0896]



[0897] 根据方法 17, 采用 (+/-)-4-(叔-丁氧基羰基氨基)-3-羟基哌啶-1-甲酸苄基酯 (1.0 当量), 获得 (+/-)-3-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)哌啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯 (> 99%)。LCMS(m/z): 331.2 (MH⁺)。

[0898] (+/-)-4,4-二氟哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

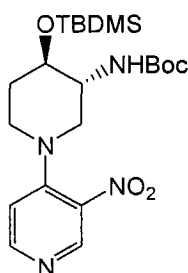
[0899]



[0900] 根据方法 17, 采用 (+/-)-3-(叔-丁氧基羰基氨基)-4,4-二氟哌啶-1-甲酸苄基酯 (1.0 当量), 获得粗品 (+/-)-4,4-二氟哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯, (> 99%)。LCMS(m/z): 237.0 (MH⁺)。

[0901] 反式-(+/-)-4-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)-1-(3-硝基吡啶-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

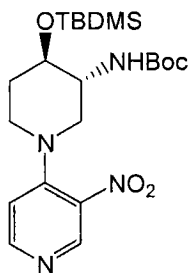
[0902]



[0903] 根据实施例 1 方法 1, 采用各 1eq 的 4-氯代-3-硝基吡啶、反式-(+/-)-4-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)哌啶-3-基氨基甲酸丁酯和三乙胺在 DMF 中, 获得 (+/-)-4-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)-1-(3-硝基吡啶-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯, (98%)。LCMS(m/z): 453.3 (MH⁺); LC R_t = 4.01min。

[0904] (3R,4R)-4-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)-1-(3-硝基吡啶-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

[0905]

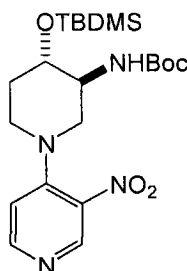


[0906] 根据实施例 1 方法 1, 采用各 1eq 的 4-氯代-3-硝基吡啶、(3R,4R)-4-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯和三乙胺在 DMF 中, 获得 (3R,4R)-4-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)-1-(3-硝基吡啶-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯

叔-丁基酯 (98%)。LCMS(m/z):453.3(MH⁺);LC R_t=4.01min。

[0907] (3S,4S)-4-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)-1-(3-硝基吡啶-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

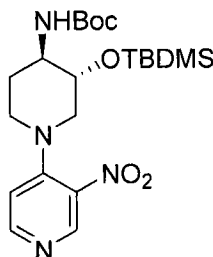
[0908]



[0909] 根据实施例 1 方法 1,采用各 1eq 的 4-氯代-3-硝基吡啶、(3S,4S)-4-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯和三乙胺在 DMF 中,获得 (3S,4S)-4-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)-1-(3-硝基吡啶-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯 (98%)。LCMS(m/z):453.3(MH⁺);LC R_t=4.01min。

[0910] 反式-(+/-)-3-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)-1-(3-硝基吡啶-4-基)哌啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

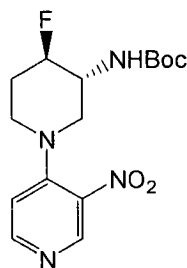
[0911]



[0912] 根据实施例 1 方法 1,采用各 1eq 的 4-氯代-3-硝基吡啶、(+/-)-3-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)哌啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯和三乙胺在乙醇中,获得 (+/-)-3-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)-1-(3-硝基吡啶-4-基)哌啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯, (75%)。LCMS(m/z):453.2(MH⁺);LC R_t=3.46min。

[0913] 反式-(+/-)-4-氟-1-(3-硝基吡啶-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

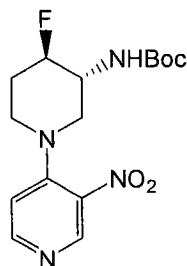
[0914]



[0915] 根据实施例 1 方法 1,采用各 1eq 的 4-氯代-3-硝基吡啶、(+/-)-4-氟哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯和三乙胺在乙醇中,获得 (+/-)-4-氟-1-(3-硝基吡啶-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯, (91%)。LCMS(m/z):341.0(MH⁺);LC R_t=2.37min。

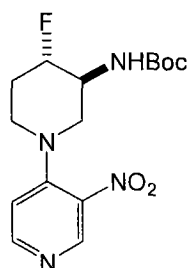
[0916] (3R,4R)-4-氟-1-(3-硝基吡啶-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

[0917]



[0918] 根据实施例 1 方法 1, 采用各 1eq 的 4-氯代-3-硝基吡啶、(3R,4R)-4-氟哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯和三乙胺在乙醇中, 获得 (3R,4R)-4-氟-1-(3-硝基吡啶-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯, (91%)。LCMS(m/z): 341.0 (MH^+); LC R_t = 2.37min。

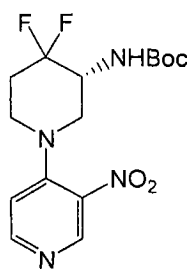
[0919] (3S,4S)-4-氟-1-(3-硝基吡啶-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成
[0920]



[0921] 根据实施例 1 方法 1, 采用各 1eq 的 4-氯代-3-硝基吡啶、(3S,4S)-4-氟哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯和三乙胺在乙醇中, 获得 (3S,4S)-4-氟-1-(3-硝基吡啶-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯, (91%)。LCMS(m/z): 341.0 (MH^+); LC R_t = 2.37min。

[0922] (+/-)-4,4-二氟-1-(3-硝基吡啶-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

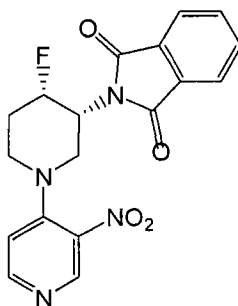
[0923]



[0924] 根据实施例 1 方法 1, 采用各 1eq 的 4-氯代-3-硝基吡啶、(+/-)-4,4-二氟哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯和三乙胺在乙醇中, 获得 (+/-)-4,4-二氟-1-(3-硝基吡啶-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯, (91%)。LCMS(m/z): 359.1 (MH^+)。

[0925] 顺式-(+/-)-2-(4-氟-1-(3-硝基吡啶-4-基)哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成

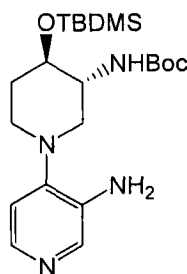
[0926]



[0927] 根据实施例 1 方法 1, 采用各 1eq 的 4-氯代-3-硝基吡啶、(+/-)-2-(4-氟哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮和三乙胺在 DMF 中, 获得 (+/-)-2-(4-氟-1-(3-硝基吡啶-4-基)哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮, (45%)。LCMS(m/z): 371.1(MH⁺); LC R_t = 2.23min。

[0928] 反式-(+/-)-1-(3-氨基吡啶-4-基)-4-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

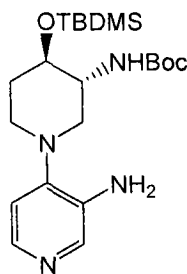
[0929]



[0930] 根据实施例 49 的方法 2, 将 (+/-)-4-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)-1-(3-硝基吡啶-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯在乙醇和乙酸乙酯 (1 : 1, 0.1M 溶液) 中还原, 获得 (+/-)-1-(3-氨基吡啶-4-基)-4-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯, (> 99%)。LCMS(m/z): 423.2(MH⁺); LCR_t = 3.78min。

[0931] (3R,4R)-1-(3-氨基吡啶-4-基)-4-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

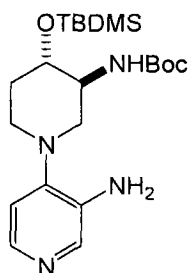
[0932]



[0933] 根据实施例 49 的方法 2, 将 (3R,4R)-4-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)-1-(3-硝基吡啶-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯在乙醇和乙酸乙酯 (1 : 1, 0.1M 溶液) 中还原, 获得 (3R,4R)-1-(3-氨基吡啶-4-基)-4-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯, (> 99%)。LCMS(m/z): 423.2(MH⁺); LC R_t = 3.78min。

[0934] (3S,4S)-1-(3-氨基吡啶-4-基)-4-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

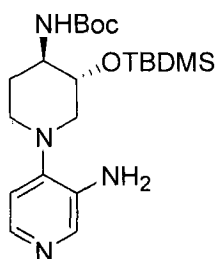
[0935]



[0936] 根据实施例 49 的方法 2, 将 (3R,4R)-4-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)-1-(3-硝基吡啶-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯在乙醇和乙酸乙酯 (1 : 1, 0.1M 溶液) 中还原, 获得 (3R,4R)-1-(3-氨基吡啶-4-基)-4-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯, (> 99%)。LCMS(m/z) : 423.2 (MH⁺) ; LC R_t = 3.78min。

[0937] 反式-(+/-)-1-(3-氨基吡啶-4-基)-3-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)哌啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

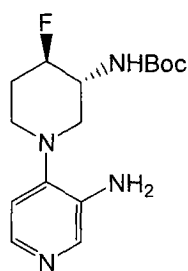
[0938]



[0939] 根据实施例 49 的方法 2, 将 (+/-)-3-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)-1-(3-硝基吡啶-4-基)哌啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯在乙醇和乙酸乙酯 (1 : 1, 0.1M 溶液) 中还原, 获得 (+/-)-1-(3-氨基吡啶-4-基)-3-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)哌啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯, (> 99%)。LCMS(m/z) : 423.3 (MH⁺) ; LCR_t = 3.62min。

[0940] 反式-(+/-)-1-(3-氨基吡啶-4-基)-4-氟哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

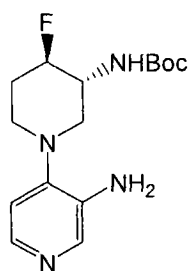
[0941]



[0942] 根据实施例 49 的方法 2, 将 (+/-)-4-氟-1-(3-硝基吡啶-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯在乙醇和乙酸乙酯 (1 : 1, 0.1M 溶液) 中还原, 获得 (+/-)-1-(3-氨基吡啶-4-基)-4-氟哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯, (> 99%)。LCMS(m/z) : 311.2 (MH⁺) ; LC R_t = 2.14min。

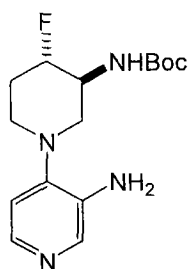
[0943] (3R,4R)-1-(3-氨基吡啶-4-基)-4-氟哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

[0944]



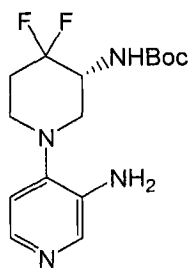
[0945] 根据实施例 49 的方法 2, 将 (3R,4R)-4-氟-1-(3-硝基吡啶-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯在乙醇和乙酸乙酯 (1 : 1, 0.1M 溶液) 中还原, 获得 (3R,4R)-1-(3-氨基吡啶-4-基)-4-氟哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯, (> 99%)。LCMS(m/z) : 311.2 (MH⁺) ; LC R_t = 2.14min。

[0946] (3S,4S)-1-(3-氨基吡啶-4-基)-4-氟哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成
[0947]



[0948] 根据实施例 49 的方法 2, 将 (3S,4S)-4-氟-1-(3-硝基吡啶-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯在乙醇和乙酸乙酯 (1 : 1, 0.1M 溶液) 中还原, 获得 (3R,4R)-1-(3-氨基吡啶-4-基)-4-氟哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯, (> 99%)。LCMS(m/z) : 311.2 (MH⁺) ; LC R_t = 2.14min。

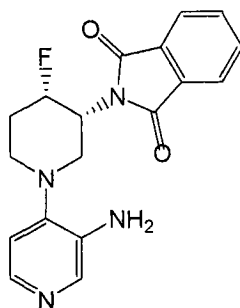
[0949] (+/-)-1-(3-氨基吡啶-4-基)-4,4-二氟哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成
[0950]



[0951] 根据实施例 49 的方法 2, 将 (+/-)-4,4-二氟-1-(3-硝基吡啶-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯和三乙胺在乙醇和乙酸乙酯 (1 : 1, 0.1M 溶液) 中还原, 获得 (+/-)-1-(3-氨基吡啶-4-基)-4,4-二氟哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯, (> 99%)。LCMS(m/z) : 329.1 (MH⁺)。

[0952] 顺式-(+/-)-2-(1-(3-氨基吡啶-4-基)-4-氟哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成

[0953]

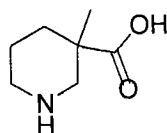


[0954] 根据实施例 49 的方法 2, 将 (+/-)-2-(4-氟-1-(3-硝基吡啶-4-基)哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮在乙醇和乙酸乙酯 (1 : 1, 0.1M 溶液) 中还原, 获得 (+/-)-2-(1-(3-氨基吡啶-4-基)-4-氟哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (87%)。LCMS (m/z) : 341.1 (MH⁺) ; LC R_t = 2.23min。

[0955] 方法 18

[0956] 3-甲基哌啶-3-甲酸的合成

[0957]

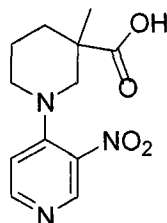


[0958] 将 TFA 加至 1-(叔-丁氧基羰基)-3-甲基哌啶-3-甲酸 (1eq) 的 CH₂Cl₂ 溶液 (0.5M) 中。于室温下搅拌 3h 后, 将反应混合物真空浓缩并与甲苯共沸一次, 获得 3-甲基哌啶-3-甲酸 (TFA 盐)。粗品产物无需进一步纯化可以直接用于下一步骤。

[0959] 方法 19

[0960] 3-甲基-1-(3-硝基吡啶-4-基)哌啶-3-甲酸

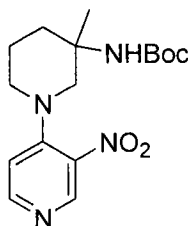
[0961]



[0962] 将 4-氯代-3-硝基吡啶 (1.1eq) 加至 3-甲基哌啶-3-甲酸 (1eq) 和 DIEA (3 eq) 的 iPrOH 溶液 (0.1M) 中。将反应混合物于 60°C 油浴中加热 3h, 然后真空浓缩。粗品残留物用 EtOAc 稀释, 用 1.0N NaOH 洗涤。合并的水相用 1.0N HCl 酸化至 pH = 4, 用 CH₂Cl₂ 萃取。合并的有机相经无水硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩, 获得 3-甲基-1-(3-硝基吡啶-4-基)哌啶-3-甲酸。LC/MS (m/z) : 266.2 (MH⁺)。

[0963] 3-甲基-1-(3-硝基吡啶-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

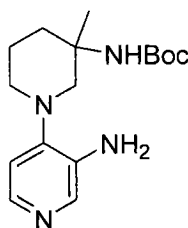
[0964]



[0965] 将二苯基磷酰基叠氮化物 (1.2eq) 加至 3-甲基-1-(3-硝基吡啶-4-基)哌啶-3-甲酸 (1eq) 和无水 tBuOH (0.3M) 的混合物中, 随后加入 Et₃N (2eq)。反应烧瓶配备有空气冷却回流冷凝器和充气口, 然后将其在 85℃ 油浴中加热 3 天。粗品混合物用 EtOAc 稀释, 用盐水洗涤, 然后经无水硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩。将粗品残留物溶于 CH₂Cl₂, 上样于 SiO₂ 柱, 经快速色谱纯化 (10-20-40% EtOAc 的己烷溶液) 中, 获得 3-甲基-1-(3-硝基吡啶-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯。LC/MS (m/z) : 337.2 (MH⁺)。

[0966] 1-(3-氨基吡啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

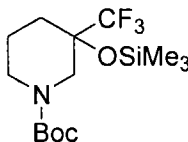
[0967]



[0968] 将 10% 披钨炭 (0.1eq) 加至充入 N₂ 的 3-甲基-1-(3-硝基吡啶-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯 (1eq) 的 MeOH 溶液 (0.2M)。于室温下, 在压力下向反应物中充入氢气 16h。粗品固体通过在滤纸衬垫的布氏漏斗上的硅藻土垫过滤, 用 EtOAc 和 MeOH 洗涤, 然后真空浓缩。将粗品残留物溶于 CH₂Cl₂, 上样于 SiO₂ 柱, 经快速色谱纯化 (1 : 2 EtOAc 的己烷溶液 + 5% MeOH), 获得 1-(3-氨基吡啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯。LC/MS (m/z) : 307.2 (MH⁺)。

[0969] 3-(三氟甲基)-3-(三甲基甲硅烷基氧基)哌啶-1-甲酸叔-丁基酯的合成

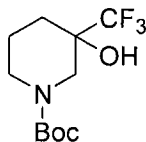
[0970]



[0971] 向冰浴冷却的 3-氧代哌啶-1-甲酸叔-丁基酯 (1eq) 的 THF 溶液 (0.4M) 中加入三甲基(三氟甲基)硅烷 (1.2eq), 随后加入 1.0M 的 TBAF 的 THF 溶液 (0.05eq)。将反应物温热至室温并搅拌 4h, 然后真空浓缩。将获得的残留物溶于 EtOAc, 用盐水洗涤, 然后经无水硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩, 获得 3-(三氟甲基)-3-(三甲基甲硅烷基氧基)哌啶-1-甲酸叔-丁基酯, 其无需进一步纯化可以粗品直接使用。

[0972] 3-羟基-3-(三氟甲基)哌啶-1-甲酸叔-丁基酯的合成

[0973]

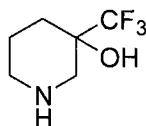


[0974] 将 1.0M TBAF 的 THF 溶液 (1eq) 加至 3-(三氟甲基)-3-(三甲基甲硅烷基氧基)哌啶-1-甲酸叔-丁基酯 (1eq) 的 THF 溶液 (0.2M) 中。于室温下搅拌 16h 后, 将反应混合物真空浓缩。将获得的残留物溶于 EtOAc, 用盐水洗涤, 然后经无水硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩。将粗品残留物溶于 CH₂Cl₂, 上样于 SiO₂ 柱, 经快速色谱纯化获得 3-羟基-3-(三氟甲基)哌啶-1-甲酸叔-丁基酯。¹⁹F NMR (282MHz, CDCl₃) : δ -83.74ppm; ¹H NMR (300MHz,

CDCl_3 : δ 4.04-4.16 (m, 2H), 2.72-3.01 (m, 2H), 1.50-2.04 (m, 4H), 1.47 (s, 9H)。

[0975] 3-(三氟甲基)哌啶-3-醇的合成

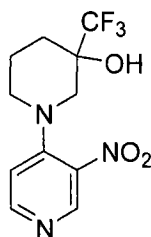
[0976]



[0977] 根据方法 18, 采用 3-羟基-3-(三氟甲基)哌啶-1-甲酸叔-丁基酯, 获得 3-(三氟甲基)哌啶-3-醇 (TFA 盐)。粗品产物无需进一步纯化可以直接用于下一步骤。

[0978] 1-(3-硝基吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)哌啶-3-醇的合成

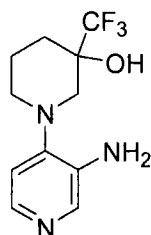
[0979]



[0980] 根据方法 19, 采用 3-(三氟甲基)哌啶-3-醇, 获得 1-(3-硝基吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)哌啶-3-醇。LC/MS (m/z): 292.0 (MH^+)。

[0981] 1-(3-氨基吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)哌啶-3-醇的合成

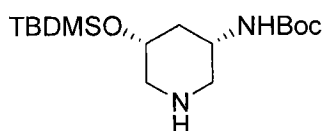
[0982]



[0983] 根据实施例 49 方法 2, 采用 1-(3-硝基吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)哌啶-3-醇, 获得 1-(3-氨基吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)哌啶-3-醇。LC/MS (m/z): 262.0 (MH^+)。

[0984] (3S, 5R)-5-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

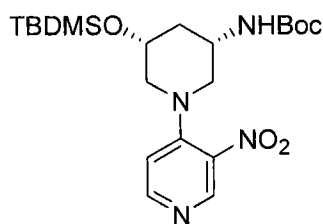
[0985]



[0986] 根据 Y, Zhou ; W02005028467 所述专利方法, 制备 (3S, 5R)-5-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯。

[0987] (3S, 5R)-5-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)-1-(3-硝基吡啶-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

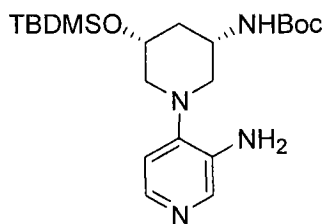
[0988]



[0989] 根据方法 19, 采用 (3S,5R)-5-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基) 哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯, 获得 (3S,5R)-5-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)-1-(3-硝基吡啶-4-基) 哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯。LC/MS(m/z): 453.2 (MH⁺)。

[0990] (3S,5R)-1-(3-氨基吡啶-4-基)-5-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基) 哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

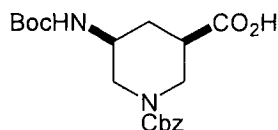
[0991]



[0992] 根据方法 2, 采用 (3S,5R)-5-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)-1-(3-硝基吡啶-4-基) 哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯, 获得 (3S,5R)-1-(3-氨基吡啶-4-基)-5-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基) 哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯。LC/MS(m/z): 423.2 (MH⁺)。

[0993] 顺式-(+/-)-1-(苄基氧基羰基)-5-(叔-丁氧基羰基氨基) 哌啶-3-甲酸的合成

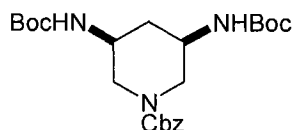
[0994]



[0995] 向顺式-(+/-)-5-(叔-丁氧基羰基氨基) 哌啶-3-甲酸 (1.0eq.) 的二氯甲烷 (0.2M) 溶液中加入 DIEA (1.1eq.), 随后加入 N-(苄基氧基羰基氧基) 琥珀酰亚胺 (1.0eq.); 将反应物于室温下搅拌过夜。减压除去溶剂。向粗品产物中加入 EtOAc 和 1N HCl。萃取后, 有机层用盐水洗涤, 干燥并过滤, 浓缩得到顺式-(+/-)-1-(苄基氧基羰基)-5-(叔-丁氧基羰基氨基) 哌啶-3-甲酸 (99% 的收率)。LCMS(m/z): 379.2 (MH⁺); LC R_t = 3.55min。

[0996] 顺式-(+/-)-3,5-二(叔-丁氧基羰基氨基) 哌啶-1-甲酸苄基酯的合成

[0997]

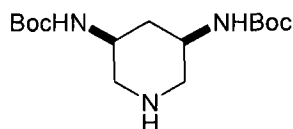


[0998] 将顺式-(+/-)-1-(苄基氧基羰基)-5-(叔-丁氧基羰基氨基) 哌啶-3-甲酸 (1.2g, 3.17mmol)、DPPA (二苯基磷酰基叠氮化物, 1.04g, 3.81mmol) 和 DIEA (1.1mL, 6.35mmol) 在 t-BuOH (10mL) 中加热至 90℃ 过夜。减压除去溶剂。向产品产物中加入

EtOAc (300mL), 有机层用饱和的 NaHCO_3 (150mL) 和盐水洗涤, 干燥并过滤, 浓缩获得粗品。粗品产物再经硅胶色谱纯化, 获得顺式-(+/-)-3,5-二(叔-丁氧基羰基氨基)哌啶-1-甲酸苄基酯, (23%)。LCMS(m/z): 350 (减一个 Boc(MH^+)); LC $R_t = 4.40\text{min}$ 。

[0999] 顺式-(+/-)-哌啶-3,5-二基二氨基甲酸叔-丁基酯的合成

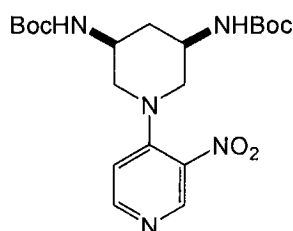
[1000]



[1001] 根据方法 17, 采用顺式-(+/-)-3,5-二(叔-丁氧基羰基氨基)哌啶-1-甲酸苄基酯, 获得顺式-(+/-)-哌啶-3,5-二基二氨基甲酸叔-丁基酯, (收率 99%)。LCMS(m/z): 316.2(MH^+)。

[1002] 顺式-(+/-)-1-(3-硝基吡啶-4-基)哌啶-3,5-二基二氨基甲酸叔-丁基酯的合成

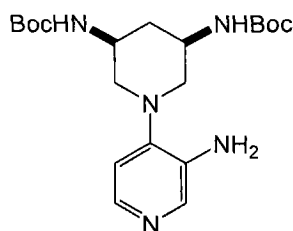
[1003]



[1004] 根据实施例 1 方法 1, 采用各 1 当量的 4-氯代-3-硝基吡啶、顺式-(+/-)-哌啶-3,5-二基二氨基甲酸叔-丁基酯和三乙胺在 DMF 中, 获得顺式-(+/-)-1-(3-硝基吡啶-4-基)哌啶-3,5-二基二氨基甲酸叔-丁基酯, LCMS(m/z): 438.2(MH^+); LC $R_t = 2.95\text{min}$ 。

[1005] (+/-)-1-(3-氨基吡啶-4-基)哌啶-3,5-二基二氨基甲酸叔-丁基酯的合成

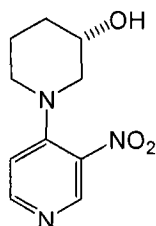
[1006]



[1007] 根据实施例 49 的方法 2, 将顺式-(+/-)-1-(3-硝基吡啶-4-基)哌啶-3,5-二基二氨基甲酸酯在乙醇中还原, 获得顺式-(+/-)-1-(3-氨基吡啶-4-基)哌啶-3,5-二基二氨基甲酸叔-丁基酯, (78%)。LCMS(m/z): 408.2(MH^+); LC $R_t = 2.63\text{min}$ 。

[1008] (S)-1-(3-硝基吡啶-4-基)哌啶-3-醇的合成

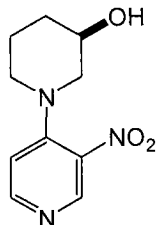
[1009]



[1010] 根据实施例 1 方法 1, 采用各 1 当量的 4-氯代-3-硝基吡啶、(S)-3-羟基哌啶和三乙胺在 DMF 中, 获得 (S)-1-(3-硝基吡啶-4-基)哌啶-3-醇, LCMS(m/z): 224.1 (MH⁺); LC R_t = 1.06min。

[1011] (R)-1-(3-硝基吡啶-4-基)哌啶-3-醇的合成

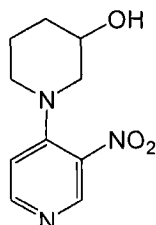
[1012]



[1013] 根据实施例 1 方法 1, 采用各 1 当量的 4-氯代-3-硝基吡啶, (R)-3-羟基哌啶和三乙胺在 DMF 中, 获得 (R)-1-(3-硝基吡啶-4-基)哌啶-3-醇, LCMS(m/z): 224.1 (MH⁺); LC R_t = 1.06min。

[1014] (+/-)-1-(3-硝基吡啶-4-基)哌啶-3-醇的合成

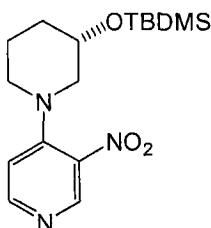
[1015]



[1016] 根据实施例 1 方法 1, 采用各 1 当量的 4-氯代-3-硝基吡啶、(+/-)-3-羟基哌啶和三乙胺在 DMF 中, 获得 (+/-)-1-(3-硝基吡啶-4-基)哌啶-3-醇, LCMS(m/z): 224.1 (MH⁺); LC R_t = 1.06min。

[1017] (S)-4-(3-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)哌啶-1-基)-3-硝基吡啶

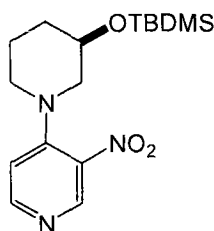
[1018]



[1019] 向 (S)-1-(3-硝基吡啶-4-基)哌啶-3-醇和 TBDMSCl (2.1 当量) 的 DMF 溶液中加入咪唑 (4 当量)。将反应物加热至 50°C 过夜。将反应物溶于 EtOAc, 用水洗涤, 然后用饱和的盐水洗涤, 干燥并过滤, 浓缩获得粗品。粗品产物再经硅胶色谱纯化, 得到需要的产物 (S)-4-(3-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)哌啶-1-基)-3-硝基吡啶。LCMS(m/z): 338.2 (MH⁺); LC R_t = 3.43min。

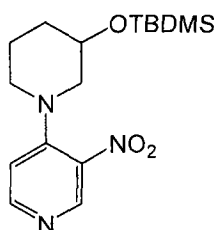
[1020] (R)-4-(3-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)哌啶-1-基)-3-硝基吡啶的合成

[1021]



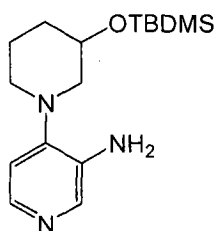
[1022] 向 (R)-1-(3-硝基吡啶-4-基)哌啶-3-醇和 TBDMSCl (2.1 当量) 的 DMF 加入咪唑 (4 当量)。将反应物加热至 50℃ 过夜。将反应物溶于 EtOAc, 用水洗涤, 然后用饱和的盐水洗涤, 干燥并过滤, 浓缩获得粗品。粗品产物再经硅胶色谱纯化, 得到需要的产物 (R)-4-(3-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)哌啶-1-基)-3-硝基吡啶。LCMS (m/z) : 338.2 (MH⁺) ; LC R_t = 3.43min。

[1023] (+/-)-4-(3-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)哌啶-1-基)-3-硝基吡啶的合成
[1024]



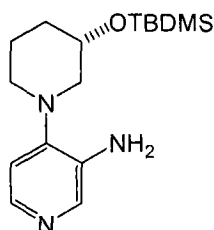
[1025] 向 (+/-)-1-(3-硝基吡啶-4-基)哌啶-3-醇和 TBDMSCl (2.1 当量) 的 DMF 溶液中加入咪唑 (4 当量)。将反应物加热至 50℃ 过夜。将反应物溶于 EtOAc, 用水洗涤, 然后用饱和的盐水洗涤, 干燥并过滤, 浓缩获得粗品。粗品产物再经硅胶色谱纯化, 得到需要的产物 (+/-)-4-(3-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)哌啶-1-基)-3-硝基吡啶。LCMS (m/z) : 338.2 (MH⁺) ; LC R_t = 3.43min。

[1026] (+/-)-4-(3-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)哌啶-1-基)吡啶-3-胺的合成
[1027]



[1028] 根据实施例 49 的方法 2, 将 (+/-)-4-(3-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)哌啶-1-基)-3-硝基吡啶在乙醇中还原, 获得叔-丁基 (+/-)-4-(3-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)哌啶-1-基)吡啶-3-胺。LCMS (m/z) : 308.2 (MH⁺) ; LC R_t = 3.47min。

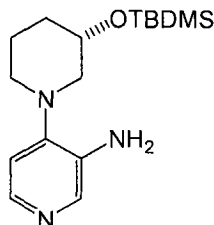
[1029] (S)-4-(3-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)哌啶-1-基)吡啶-3-胺的合成
[1030]



[1031] 根据实施例 49 的方法 2, 将 (S)-4-(3-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)哌

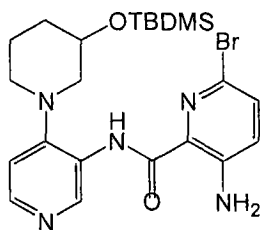
啉-1-基)-3-硝基吡啶在乙醇中还原,获得叔-丁基(S)-4-(3-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)哌啶-1-基)吡啶-3-胺(三步收率为67%)。LCMS(m/z):308.2(MH⁺);LC R_t=3.47min。

[1032] (R)-4-(3-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)哌啶-1-基)吡啶-3-胺的合成
[1033]



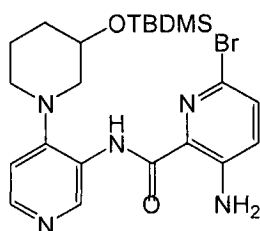
[1034] 根据实施例 49 的方法 2,将(R)-4-(3-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)哌啶-1-基)-3-硝基吡啶在乙醇中还原,获得叔-丁基(S)-4-(3-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)哌啶-1-基)吡啶-3-胺。LCMS(m/z):308.2(MH⁺);LC R_t=3.47min。

[1035] 3-氨基-6-溴-N-(4-(3-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡啶酰胺的合成
[1036]



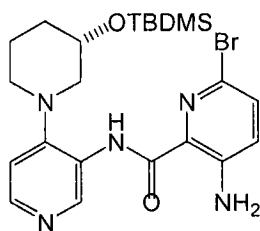
[1037] 根据实施例 305 的方法 11,将叔-丁基(+/-)-4-(3-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)哌啶-1-基)吡啶-3-胺与3-氨基-6-溴吡啶甲酸偶合,获得3-氨基-6-溴-N-(4-(3-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡啶酰胺。LCMS(m/z):506.2(MH⁺);LC R_t=4.03min。

[1038] 3-氨基-6-溴-N-(4-(3-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡啶酰胺的合成
[1039]



[1040] 根据实施例 305 的方法 11,将叔-丁基(+/-)-4-(3-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)哌啶-1-基)吡啶-3-胺与3-氨基-6-溴吡啶甲酸偶合,获得3-氨基-6-溴-N-(4-(3-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡啶酰胺。LCMS(m/z):506.2(MH⁺);LC R_t=4.03min。

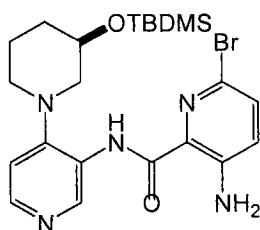
[1041] (S)-3-氨基-6-溴-N-(4-(3-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡啶酰胺的合成
[1042]



[1043] 根据实施例 305 的方法 11, 将叔-丁基 (S)-4-(3-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)哌啶-1-基)吡啶-3-胺与 3-氨基-6-溴吡啶甲酸偶合, 获得 (S)-3-氨基-6-溴-N-(4-(3-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡啶酰胺。LCMS(m/z): 506.2 (MH⁺); LC R_t = 4.03min。

[1044] (R)-3-氨基-6-溴-N-(4-(3-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡啶酰胺的合成

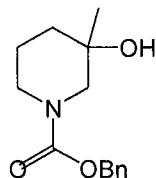
[1045]



[1046] 根据实施例 305 的方法 11, 将叔-丁基 (R)-4-(3-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)哌啶-1-基)吡啶-3-胺与 3-氨基-6-溴吡啶甲酸偶合, 获得 (R)-3-氨基-6-溴-N-(4-(3-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡啶酰胺。LCMS(m/z): 506.2 (MH⁺); LC R_t = 4.03min。

[1047] 3-羟基-3-甲基哌啶-1-甲酸苄基酯的合成

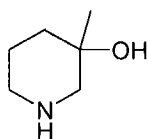
[1048]



[1049] 于 -78℃, 向 3-氧代哌啶-1-甲酸苄基酯 (2.33g, 10mmol) 的无水 THF (50mL) 溶液中缓慢加入 MeMgBr (3.6mL, 3M 的 THF 溶液, 11mmol)。将反应物于 -78℃ 搅拌 10 分钟, 然后缓慢温热至室温。反应物采用 NH₄Cl 淬灭, 将其溶于 EtOAc (300mL), 用饱和的 NH₄Cl 和盐水洗涤, 干燥并过滤, 浓缩获得粗品。粗品产物再经硅胶色谱纯化, 得到 3-羟基-3-甲基哌啶-1-甲酸苄基酯。(53% 的收率)。LCMS(m/z): 250.1 (MH⁺); LC R_t = 2.98min。

[1050] 3-甲基哌啶-3-醇的合成

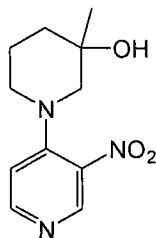
[1051]



[1052] 根据方法 17, 采用 3-羟基-3-甲基哌啶-1-甲酸苄基酯, 获得 3-甲基哌啶-3-醇 (70%)。LCMS(m/z): 116.1 (MH⁺)。

[1053] 3-甲基-1-(3-硝基吡啶-4-基)哌啶-3-醇的合成

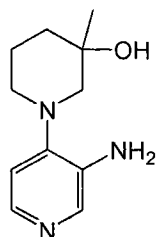
[1054]



[1055] 根据实施例 1 方法 1, 采用各 1 当量的 4-氯代-3-硝基吡啶、3-甲基哌啶-3-醇和三乙胺在 DMF 中, 获得 3-甲基-1-(3-硝基吡啶-4-基)哌啶-3-醇。LCMS(m/z): 238.1(MH⁺); LC R_t = 1.39min。

[1056] 1-(3-氨基吡啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇的合成

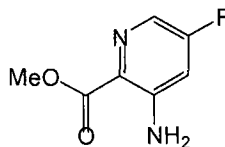
[1057]



[1058] 根据实施例 49 的方法 2, 将 3-甲基-1-(3-硝基吡啶-4-基)哌啶-3-醇在乙醇中还原, 获得 1-(3-氨基吡啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇, (80%)。LCMS(m/z): 208.1(MH⁺); LC R_t = 1.32min。

[1059] 3-氨基-5-氟吡啶甲酸甲酯的合成

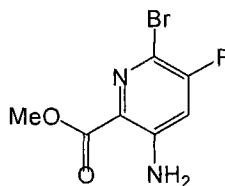
[1060]



[1061] 在密封的钢制反应釜中, 将 2-溴-5-氟吡啶-3-胺 (1.0 当量)、三乙胺 (1.6 当量) 和 Pd(BINAP)Cl₂ (0.0015 当量) 在无水甲醇 (0.4M 溶液) 中的溶液加热至 100℃。3h 后, 加入更多的 Pd 催化剂 (0.0015 当量), 将反应混合物再加热至相同的温度 3h。冷却至室温后, 将棕色沉淀物过滤, 滤液用 EtOAc 萃取, 将其用水和盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤。除去挥发物后, 获得粗品黄色产物, 其无需另外纯化可以直接用于下一步骤 (40%)。LCMS(m/z): 271.2(MH⁺); LC R_t = 3.56min。

[1062] 3-氨基-6-溴-5-氟吡啶甲酸甲酯的合成

[1063]

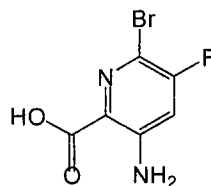


[1064] 向 3-氨基-5-氟吡啶甲酸甲酯 (1.0 当量) 的乙腈 (0.3M 溶液) 溶液中加入 NBS (1.1 当量), 室温下 2 分钟。用水淬灭后, 反应混合物用 EtOAc 萃取。粗品产物通过硅胶柱色谱纯化 (20% 至 50% EtOAc 的己烷溶液), 获得 3-氨基-6-溴-5-氟吡啶甲酸甲酯,

(41%)。LCMS(m/z):249.1(MH⁺);LC R_t=2.80min。

[1065] 3-氨基-6-溴-5-氟吡啶甲酸的合成

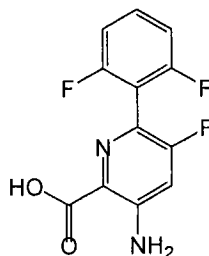
[1066]



[1067] 于室温下,向3-氨基-5-氟吡啶甲酸甲酯(1.0当量)在四氢呋喃和甲醇(2:1,0.2M溶液)的溶液中加入LiOH(1.8当量,1M水溶液)。将反应混合物搅拌3h,用1.0N的HCl水溶液中和。然后,反应混合物用EtOAc萃取,将其用水和盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤。除去挥发物后,获得粗品3-氨基-6-溴-5-氟吡啶甲酸,其无需另外纯化可以直接用于下一步骤(92%)。LCMS(m/z):234.2(MH⁺);LC R_t=2.25min。

[1068] 3-氨基-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶甲酸的合成

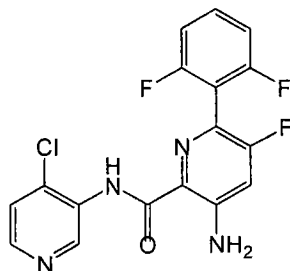
[1069]



[1070] 向配备微波瓶的3-氨基-5-氟吡啶甲酸甲酯(1.0当量)的DME/2MNa₂CO₃(3:1,0.05M)溶液中加入2,6-二氟苯基硼酸(3.0当量)和Pd(dppf)Cl₂-DCM(0.1当量)。将反应混合物在微波反应器中加热至140℃10分钟。加入更多的2,6-二氟苯基硼酸(3.0当量)后,将反应混合物在微波反应器中再加热至140℃10分钟。将反应混合物冷却至室温后,加入H₂O和EtOAc,有机相用盐水洗涤,硫酸钠干燥并浓缩。粗品产物经制备性HPLC纯化。纯组分采用NaHCO₃中和,用EtOAc萃取并浓缩,获得纯品3-氨基-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶甲酸甲酯(34%)。将3-氨基-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶甲酸甲酯(1.0当量)溶于THF和MeOH(2:1,0.2M),随后加入LiOH(1.8当量,1M水溶液)。将反应混合物于室温下搅拌1.5h后,反应混合物用1N HCl溶液(1.8当量)淬灭,用EtOAc萃取。有机相用盐水洗涤,然后硫酸钠干燥并浓缩。粗品3-氨基-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶甲酸无需另外纯化可以直接用于下一步骤(88%)。LCMS(m/z):269.0(MH⁺);LC R_t=3.26min。

[1071] 3-氨基-N-(4-氯代吡啶-3-基)-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶酰胺的合成

[1072]

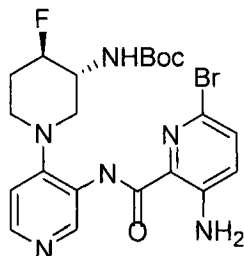


[1073] 向4-氯代吡啶-3-胺(1.0当量)和3-氨基-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶甲酸

(1.0 当量) 的 NMP (1M) 溶液中顺序加入 HOAt 和 EDCI。将反应混合物于室温下搅拌 2 天。粗品反应混合物经制备性 HPLC 纯化, 获得 3-氨基-N-(4-氯代吡啶-3-基)-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶酰胺 (14%)。LCMS (m/z): 379.0 (MH^+); LC $R_t = 3.49\text{min}$

[1074] 反式-(+/-)-1-(3-(3-氨基-6-溴吡啶酰氨基)吡啶-4-基)-4-氟哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

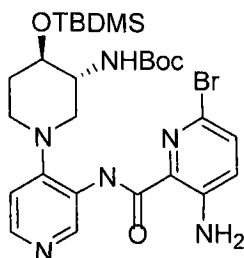
[1075]



[1076] 根据实施例 305 的方法 11, 使得反式-(+/-)-1-(3-氨基吡啶-4-基)-4-氟哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯和 3-氨基-6-溴吡啶甲酸反应, 纯化后获得 (+/-)-1-(3-(3-氨基-6-溴吡啶酰氨基)吡啶-4-基)-4-氟哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯, (20%)。LCMS (m/z): 510.9 (MH^+)。

[1077] 反式-(+/-)-1-(3-(3-氨基-6-溴吡啶酰氨基)吡啶-4-基)-4-(叔-丁基二甲基硅烷基氧基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

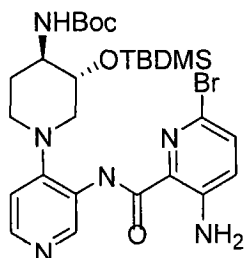
[1078]



[1079] 根据实施例 305 的方法 11, 使得反式-(+/-)-1-(3-氨基吡啶-4-基)-4-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯和 3-氨基-6-溴-吡啶甲酸反应, 获得反式-(+/-)-1-(3-(3-氨基-6-溴-吡啶酰氨基)吡啶-4-基)-4-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯, (27%)。LCMS (m/z): 621.2 (MH^+); LC $R_t = 4.41\text{min}$ 。

[1080] (+/-)-1-(3-(3-氨基-6-溴吡啶酰氨基)吡啶-4-基)-3-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)哌啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

[1081]

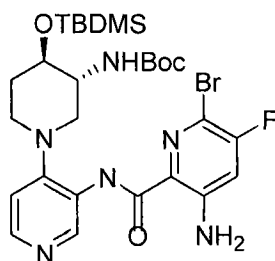


[1082] 根据实施例 305 的方法 11, 使得反式-(+/-)-1-(3-氨基吡啶-4-基)-3-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)哌啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯和 3-氨基-6-溴-吡啶甲酸反

应, 获得反式-(+/-)-1-(3-(3-氨基-6-溴吡啶酰氨基)吡啶-4-基)-3-(叔-丁基二甲基硅烷基氧基)哌啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯, (20%)。LCMS(m/z): 623.2 (MH⁺); LC R_t = 4.12min。

[1083] 反式-1-(3-(3-氨基-6-溴-5-氟吡啶酰氨基)吡啶-4-基)-4-(叔-丁基二甲基硅烷基氧基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

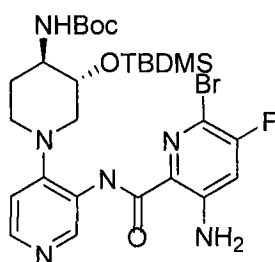
[1084]



[1085] 根据实施例 305 的方法 11, 使得反式-(+/-)-1-(3-氨基吡啶-4-基)-4-(叔-丁基二甲基硅烷基氧基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯和 3-氨基-6-溴-5-氟吡啶甲酸反应, 获得反式-(+/-)-1-(3-(3-氨基-6-溴-5-氟吡啶酰氨基)吡啶-4-基)-4-(叔-丁基二甲基硅烷基氧基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯。LCMS(m/z): 641.2 (MH⁺); LC R_t = 4.47min。

[1086] 反式-(+/-)-1-(3-(3-氨基-6-溴-5-氟吡啶酰氨基)吡啶-4-基)-3-(叔-丁基二甲基硅烷基氧基)哌啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

[1087]

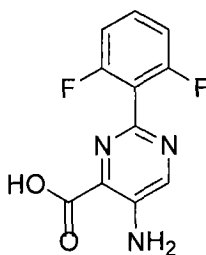


[1088] 根据实施例 305 的方法 11, 使得反式-(+/-)-1-(3-氨基吡啶-4-基)-3-(叔-丁基二甲基硅烷基氧基)哌啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯和 3-氨基-6-溴-5-氟吡啶甲酸反应, 获得反式-(+/-)-1-(3-(3-氨基-6-溴-5-氟吡啶酰氨基)吡啶-4-基)-3-(叔-丁基二甲基硅烷基氧基)哌啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯。LCMS(m/z): 641.2 (MH⁺); LC R_t = 4.73min。

[1089] 方法 20

[1090] 5-氨基-2-(2,6-二氟苯基)嘧啶-4-甲酸的合成

[1091]



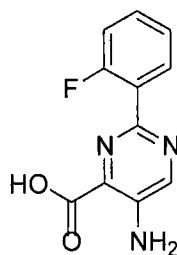
[1092] 将 2.68M NaOEt 的 EtOH 溶液 (3eq) 加至冰浴冷却的 2,6-二氟苯甲脒

(benzimidamide) 盐酸盐 (2eq) 的 EtOH(0.1M) 溶液中。将获得的混合物温热至室温,在氮气下搅拌 30 分钟。向反应混合物滴加粘溴酸 (1eq) 的 EtOH 溶液,将反应物于 50℃ 油浴中加热 2.5hr。冷却至室温后,将反应混合物真空浓缩。加入 H₂O 和 1.0N NaOH,水性混合物用 EtOAc 洗涤。水相用 1.0N HCl 酸化至 pH = 4,然后用 EtOAc 萃取。合并的有机萃取液用盐水洗涤一次,然后无水硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩,获得 5-溴-2-(2,6-二氟苯基)嘧啶-4-甲酸。该粗品产物无需进一步纯化可以直接用于下一步骤。LC/MS(m/z):316.9(MH⁺)。LC:R_t:2.426min。

[1093] 在微波反应容器中,将 CuSO₄(0.1eq) 加至 5-溴-2-(2,6-二氟苯基)嘧啶-4-甲酸 (1eq) 和 28%氢氧化铵水溶液中。将反应混合物在微波反应器中于 110℃ 加热 25 分钟。将反应容器在干冰中冷却 30 分钟,然后解除密封并真空浓缩。向得到的固体中加入 1.0N HCl,混合物用 EtOAc 萃取。合并的有机萃取液用盐水洗涤一次,然后经无水硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩,获得 5-氨基-2-(2,6-二氟苯基)嘧啶-4-甲酸。粗品产物无需进一步纯化可以直接用于下一步骤。LC/MS(m/z):252.0(MH⁺)。LC:R_t:2.043min。

[1094] 5-氨基-2-(2-氟苯基)嘧啶-4-甲酸的合成

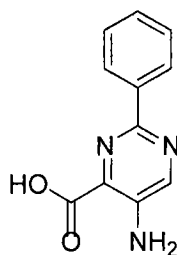
[1095]



[1096] 根据方法 20,自 2-氟苯甲脒盐酸盐制备 5-氨基-2-(2-氟苯基)嘧啶-4-甲酸。LC/MS(m/z):234.0(MH⁺), R_t:0.70min。

[1097] 5-氨基-2-苯基嘧啶-4-甲酸的合成

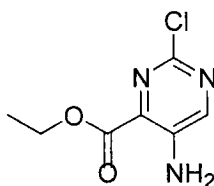
[1098]



[1099] 根据方法 20,自苯甲脒盐酸盐制备 5-氨基-2-苯基嘧啶-4-甲酸。LC/MS(m/z):216.1(MH⁺)。

[1100] 5-氨基-2-氯代嘧啶-4-甲酸乙酯的合成

[1101]

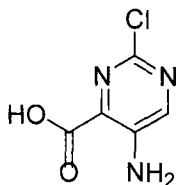


[1102] 将 10%披钨炭 (0.2eq) 加至 2,6-二氯代-5-硝基嘧啶-4-甲酸乙酯 (1eq) 和氧

化镁 (2eq) 在 1,4- 二氧六环 (0.15M) 中的充氮混合物中。于室温、压力下向反应物中充入氢气。16 小时后,分次加入 10% Pd/C(0.3eq) 和 MgO(5eq),于室温、压力下,向反应物中持续充入氢气 6h。粗品固体通过在滤纸衬垫的布氏漏斗上的硅藻土垫过滤,用 CH_2Cl_2 洗涤。将滤液转移至分液漏斗,用水洗涤二次,用盐水洗涤一次,然后经无水硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。将粗品产物溶于 CH_2Cl_2 ,上样于 SiO_2 柱,经快速色谱纯化 (10-20-30% EtOAc 的己烷液),获得 5- 氨基 -2- 氯代嘧啶 -4- 甲酸乙酯。LC/MS(m/z):202.0(MH^+)。

[1103] 5- 氨基 -2- 氯代嘧啶 -4- 甲酸的合成

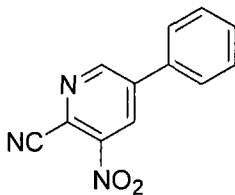
[1104]



[1105] 将 0.5M 的 LiOH(1.5eq) 水溶液加至搅拌的 5- 氨基 -2- 氯代嘧啶 -4- 甲酸乙酯 (1eq) 的 H_2O (0.1M) 和 THF (0.1M) 溶液中。反应于室温下持续 2 小时。加入 1.0N HCl,将产品混合物真空浓缩以除去残留的 THF。在滤纸衬垫的布氏漏斗上收集获得的固体,真空干燥 16h,获得 5- 氨基 -2- 氯代嘧啶 -4- 甲酸。LC/MS(m/z):174.0(MH^+)。HPLC: R_t :1.148min。

[1106] 3- 硝基 -5- 苯基氨基吡啶

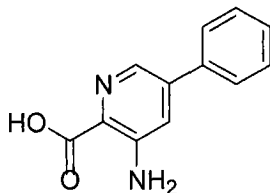
[1107]



[1108] 将 5- 溴 -3- 硝基氨基吡啶 (1eq) 和苯基硼酸 (1.5eq) 与 15mL 的 1,4- 二氧六环和 5mL 的 2M Na_2CO_3 水溶液在玻璃压力试管中混合。反应混合物通过干燥的氮气流脱气 5 分钟,随后加入 $\text{Pd(dppf)Cl}_2\text{-DCM}$ (0.1eq)。将反应混合物于 100℃ 搅拌 3 小时。然后将反应混合物用 100mL 乙酸乙酯稀释,用水、盐水洗涤,随后硫酸镁干燥,过滤并减压蒸发,获得粗品产物,将其采用 DCM、乙醚、己烷研磨,获得纯目标化合物。LC/MS(m/z):226.1(MH^+)。

[1109] 3- 氨基 -5- 苯基吡啶甲酸的合成

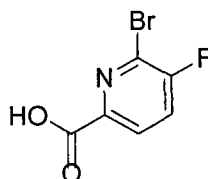
[1110]



[1111] 于室温下,向 3- 硝基 -5- 苯基氨基吡啶 (1eq) 的 10mL DMF 溶液中加入氯化锡 (II) 脱水物 (7.0eq)。将反应混合物于此温度下搅拌过夜。混合物用 150mL 乙酸乙酯和 30mL 三乙胺稀释。过滤后,滤液减压浓缩获得固体,向其中加入 2mL 浓 HCl。将混合物在微波中于 90℃ 搅拌 10 分钟。静置过夜后,过滤收集固体,将其溶于 10mL 1N NaOH 中。获得的混合物用 50mL 乙酸乙酯稀释。水层通过 1N HCl 酸化至 pH 7.0,得到 3- 氨基 -5- 苯基吡啶 甲酸,通过过滤收集。LC/MS(m/z):215.1(MH^+)。

[1112] 6-溴-5-氟吡啶甲酸的合成

[1113]

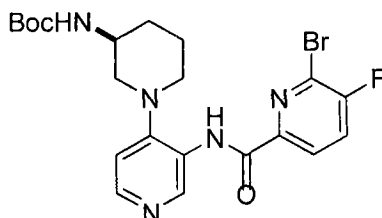


[1114] 向 2-溴-3-氟-6-甲基吡啶 (2.0g, 10.58mmols) 的 H_2O (30mL) 溶液中再加入高锰酸钾 (1.67g, 10.58mmols)。将溶液于 $100^\circ C$ 加热 5 小时, 此时加入高锰酸钾 (1.67g, 10.58mmols), 再加热 48 小时后, 通过硅藻土 (4cm $\times$ 2 英寸) 过滤产物, 用 H_2O (150mL) 洗涤。合并的水相用 1N HCl 酸化至 pH4, 用乙酸乙酯 (200mL) 萃取, 用 NaCl (sat.) 洗涤, 硫酸镁干燥, 过滤并浓缩, 得到 6-溴-5-氟吡啶甲酸 (17%), 为白色固体。

[1115] LCMS(m/z): 221.9(MH⁺); LC Rt = 2.05min。

[1116] (S)-1-(3-(6-溴-5-氟吡啶酰氨基)吡啶-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

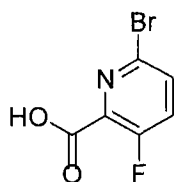
[1117]



[1118] 根据方法 11 (实施例 305), 将 (S)-1-(3-氨基吡啶-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯与 6-溴-5-氟吡啶甲酸偶合, 获得粗品 (S)-1-(3-(6-溴-5-氟吡啶酰氨基)吡啶-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯 (92%), 其可以直接使用。LCMS(m/z): 496.2(MH⁺); LC Rt = 2.90min。

[1119] 6-溴-3-氟吡啶甲酸的合成

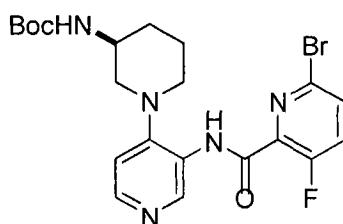
[1120]



[1121] 向 6-溴-3-氟-2-甲基吡啶 (2.0g, 10.58mmols) 的 H_2O (200mL) 溶液中加入高锰酸钾 (1.67g, 10.58mmols)。将溶液于 $100^\circ C$ 加热 16 小时, 此时将产物冷却, 通过硅藻土 (4cm $\times$ 2 英寸) 过滤, 用 H_2O (150mL) 洗涤。合并的水相用 1N HCl 酸化至 pH 4, 用乙酸乙酯 (2 $\times$ 200mL) 萃取, 用 NaCl (sat.) 洗涤, 硫酸镁干燥, 过滤并浓缩, 得到 6-溴-3-氟吡啶甲酸 (18%), 为白色固体。LCMS(m/z): 221.9(MH⁺); LC Rt = 1.71min。

[1122] (S)-1-(3-(6-溴-3-氟吡啶酰氨基)吡啶-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

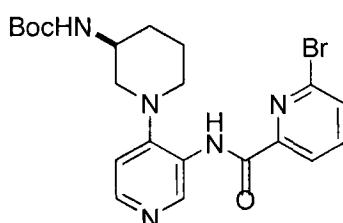
[1123]



[1124] 根据方法 11(实施例 305),将 (S)-1-(3-氨基吡啶-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯与 6-溴-3-氟吡啶甲酸偶合,获得 (S)-1-(3-(6-溴-3-氟吡啶酰氨基)吡啶-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯,其可以直接使用。LCMS(m/z):496.2(MH⁺);LC Rt = 2.71min。

[1125] (S)-1-(3-(6-溴吡啶酰氨基)吡啶-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

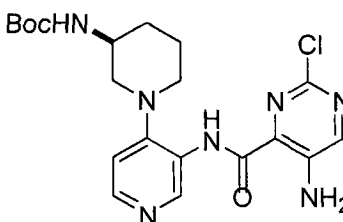
[1126]



[1127] 根据方法 11(实施例 305),将 (S)-1-(3-氨基吡啶-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯与 6-溴吡啶甲酸偶合,柱色谱纯化(EtOAc 为流动相)后,获得 (S)-1-(3-(6-溴吡啶酰氨基)吡啶-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯(82%)。LCMS(m/z):478.1(MH⁺);LC Rt = 2.84min。

[1128] (S)-1-(3-(5-氨基-2-氯代嘧啶-4-甲酰氨基)吡啶-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

[1129]

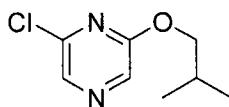


[1130] 根据方法 11(实施例 305),将 (S)-1-(3-氨基吡啶-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯与 5-氨基-2-氯代嘧啶-4-甲酸偶合,柱色谱纯化(EtOAc 为流动相)后,获得 (S)-1-(3-(5-氨基-2-氯代嘧啶-4-甲酰氨基)吡啶-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯(10%)。LCMS(m/z):433.1(MH⁺);LC Rt = 2.46min。

[1131] 方法 21

[1132] 2-氯代-6-异丁氧基吡嗪的合成

[1133]

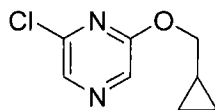


[1134] 向火焰干燥的圆底烧瓶中加入 95% NaH(1.1eq) 在无水 THF(0.3M) 中的悬浮液。将搅拌的混合物在冰水浴中冷却至 0℃,通过注射管滴加 2-甲基-1-丙醇(1eq)。30 分钟后,

加入 2,6-二氯代吡嗪 (1eq), 将反应物温热至室温并搅拌 3h。粗品混合物用饱和的 NH_4Cl 水溶液淬灭, 用 EtOAc 萃取。合并的有机相用水和盐水分别洗涤一次, 然后经无水硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩。将粗品残留物溶于 CH_2Cl_2 , 上样于 SiO_2 柱, 经快速色谱纯化 (9 : 1 己烷 / EtOAc 洗脱), 获得 2-氯代-6-(环丙基甲氧基)吡嗪。LC/MS(m/z) : 187.1 (MH^+)。

[1135] 2-氯代-6-(环丙基甲氧基)吡嗪的合成

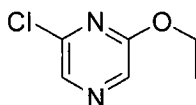
[1136]



[1137] 根据方法 21, 制备 2-氯代-6-(环丙基甲氧基)吡嗪。LC/MS(m/z) : 185.0 (MH^+)。

[1138] 2-氯代-6-乙氧基吡嗪的合成

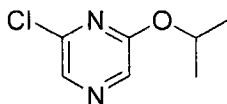
[1139]



[1140] 根据方法 21, 制备 2-氯代-6-乙氧基吡嗪。LC/MS(m/z) : 159.0 (MH^+)。

[1141] 2-氯代-6-异丙氧基吡嗪的合成

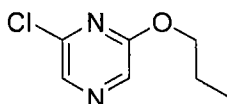
[1142]



[1143] 根据方法 21, 制备 2-氯代-6-异丙氧基吡嗪。LC/MS(m/z) : 173.1 (MH^+)。

[1144] 2-氯代-6-丙氧基吡嗪的合成

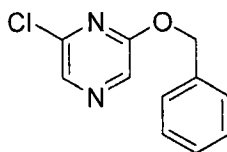
[1145]



[1146] 根据方法 21, 制备 2-氯代-6-丙氧基吡嗪。LC/MS(m/z) : 173.1 (MH^+)。

[1147] 2-(苄基氧基)-6-氯代吡嗪的合成

[1148]

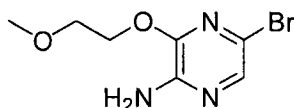


[1149] 根据方法 21, 制备 2-(苄基氧基)-6-氯代吡嗪。LC/MS(m/z) : 221.0 (MH^+)。

[1150] 方法 22

[1151] 5-溴-3-(2-甲氧基乙氧基)吡嗪-2-胺的合成

[1152]

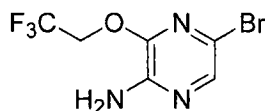


[1153] 向火焰干燥的圆底烧瓶中加入 95% NaH (1.3eq) 在无水 THF (0.2M) 中的悬浮液。将搅拌的混合物在冰水浴中冷却至 0°C , 通过注射管滴加 2-甲氧基乙醇 (1.2eq)。30 分钟后, 加入 3,5-二溴吡嗪-2-胺 (1eq), 将反应物温热至室温并搅拌 3h。粗品混合物用饱和

的 NH_4Cl 水溶液淬灭,用 EtOAc 萃取。合并的有机相用水和盐水分别洗涤一次,然后经无水硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩,获得 5-溴-3-(2-甲氧基乙氧基)吡嗪-2-胺。LC/MS(m/z): 250.0 (MH^+)。

[1154] 5-溴-3-(2,2,2-三氟乙氧基)吡嗪-2-胺的合成

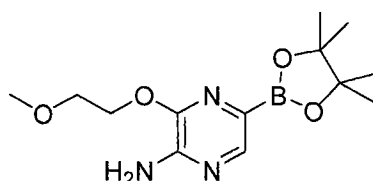
[1155]



[1156] 根据方法 22,制备 5-溴-3-(2,2,2-三氟乙氧基)吡嗪-2-胺。LC/MS(m/z): 274.0 (MH^+)。

[1157] 方法 233-(2-甲氧基乙氧基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡嗪-2-胺的合成

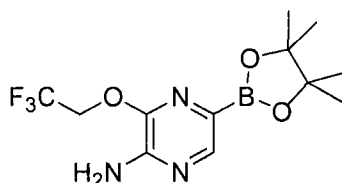
[1158]



[1159] 在微波反应器中,向 5-溴-3-(2-甲氧基乙氧基)吡嗪-2-胺 (1eq) 的二氧六环 (0.25M) 溶液中加入双戊酰二硼 (2eq)、 $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (0.05eq)、 PCy_3 (0.075eq) 和 KOAc (3eq)。然后将反应混合物在微波反应器中于 110°C 加热二次 600 秒。粗品产物无需另外处理或纯化可以直接用于下一步骤。LC/MS(m/z): 214.1/296.1 (MH^+)。

[1160] 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3-(2,2,2-三氟乙氧基)吡嗪-2-胺的合成

[1161]

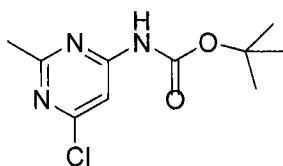


[1162] 根据方法 23,自 5-溴-3-(2,2,2-三氟乙氧基)吡嗪-2-胺制备 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3-(2,2,2-三氟乙氧基)吡嗪-2-胺。LC/MS(m/z): 238.1 (MH^+)。

[1163] 方法 24

[1164] 6-氯代-2-甲基嘧啶-4-基氨基甲酸叔丁基酯的合成

[1165]

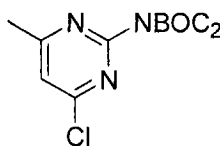


[1166] 向 6-氯代-2-甲基嘧啶-4-胺 (1.0 当量) 的 THF (0.17M) 溶液中加入 BOC_2O (1.1 当量) 和 DMAP (cat.)。将反应物搅拌过夜,然后浓缩至黄色粗品,通过二氧化硅垫过滤,用

EtOAc 和 己烷 (1 : 1) 洗脱, 获得灰白色固体 (78%)。LCMS(m/z) :244.1 (MH⁺) ;LC R_t = 3.69min。

[1167] 4-氯代-N,N-二-BOC-6-甲基嘧啶-2-胺的合成

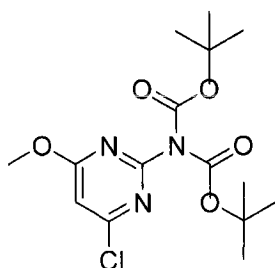
[1168]



[1169] 根据方法 24, 采用 4-氯代-6-甲基嘧啶-2-胺 (1.0 当量)、Boc₂O (2.0 当量) 和 DMAP(cat.), 获得 4-氯代-N,N-二-BOC-6-甲基嘧啶-2-胺 (71%)。LCMS(m/z) : 344.2 (MH⁺) ;LC R_t = 4.3min。

[1170] 4-氯代-N,N-二-BOC-6-甲氧基嘧啶-2-胺的合成

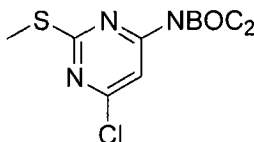
[1171]



[1172] 根据方法 24, 采用 4-氯代-6-甲氧基嘧啶-2-胺 (1.0 当量)、Boc₂O (2.0 当量) 和 DMAP(cat.), 获得 4-氯代-N,N-二-BOC-6-甲氧基嘧啶-2-胺 (> 95%)。LCMS(m/z) : 360.2 (MH⁺) ;LC R_t = 5.70min。

[1173] 6-氯代-N,N-二-BOC-2-(甲硫基)嘧啶-4-胺的合成

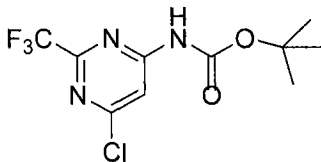
[1174]



[1175] 根据方法 24, 采用 6-氯代-2-(甲硫基)嘧啶-4-胺 (1.0 当量)、Boc₂O (2.0 当量) 和 DMAP(cat.), 获得 6-氯代-N,N-二-BOC-2-(甲硫基)嘧啶-4-胺 (> 95%)。LCMS(m/z) :376.1 (MH⁺) ;LC R_t = 4.9min。

[1176] 6-氯代-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

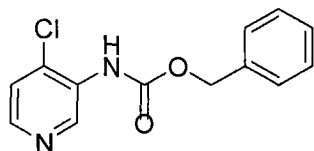
[1177]



[1178] 根据方法 24, 采用 6-氯代-2-(三氟甲基)嘧啶-4-胺 (1.0 当量)、Boc₂O (1.0 当量) 和 DMAP(cat.), 获得 6-氯代-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯 (64%)。LCMS(m/z) :298.1 (MH⁺) ;LC R_t = 4.73min。

[1179] 4-氯代吡啶-3-基氨基甲酸苄基酯的合成

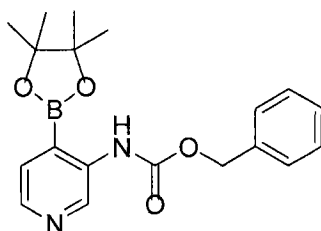
[1180]



[1181] 将氯代甲酸苄基酯 (1.1 当量) 的 THF (1.85M) 溶液缓慢加至 3-氨基-4-氯代吡啶 (1.0 当量) 和吡啶 (1.5 当量) 的 THF (1.0M) 溶液中, 于室温下搅拌 3.5 小时 (一段时间后形成沉淀物)。将反应物用 H₂O (100mL) 淬灭, 用 EtOAc (200mL) 萃取, 用 NaCl_(sat.) (75mL) 洗涤, 硫酸镁干燥, 过滤并真空 除去挥发物。自己烷/EtOAc 混合物中沉淀出产物, 获得 4-氯代吡啶-3-基氨基甲酸苄基酯 (34%)。LCMS(m/z): 263.1 (MH⁺); LC R_t = .33min。

[1182] 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-3-基氨基甲酸苄基酯的合成

[1183]

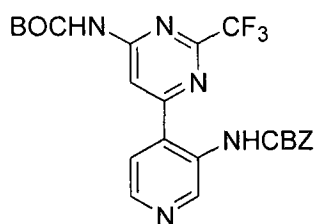


[1184] 在圆底烧瓶中, 将 4-氯代吡啶-3-基氨基甲酸苄基酯 (1.0 当量)、双(戊酰)二硼 (2.0 当量)、Pd₂(dba)₃ (0.05 当量)、PCy₃ (0.075 当量)、KOAc (2.0 当量) 的二氧六环 (0.19M) 溶液通过充入氮气脱气 10 分钟。将烧瓶加热至 90℃ 3 小时, 冷却至室温, 通过活性炭和硅藻土过滤, 用 EtOAc 洗涤。将滤液浓缩后, 获得粘稠的棕色产物。LCMS(m/z): 273 (相应硼酸的 MH⁺); LCR_t = 1.93min。

[1185] 方法 25

[1186] 6-(3-(苄基氨基甲酸酯-氨基)-吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

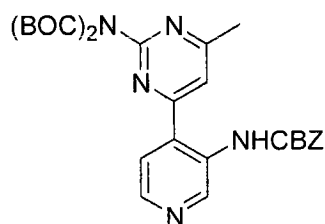
[1187]



[1188] 向 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-3-基氨基甲酸苄基酯 (3.0 当量) 中加入 Pd(dppf)Cl₂-DCM (0.10 当量)、6-氯代-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯 (1.0 当量) 和 DME/2M Na₂CO₃ (3 : 1, 0.08M)。将反应物加热至 90℃ 1 小时, 然后冷却至室温, 加入 H₂O 和 EtOAc, 萃取有机层, 用盐水洗涤, 硫酸钠干燥。浓缩后, 将粗品通过二氧化硅垫, 用 EtOAc 洗涤。将反应物浓缩至干, 加入己烷。过滤沉淀物, 获得为浅黄色粉末的产物。将滤液浓缩至干, 加入更多的己烷, 过滤沉淀物。总收率 = 50%。LCMS(m/z): 490.1 (MH⁺); LC R_t = 4.11min。

[1189] 4-(2-(二-BOC-氨基)-6-甲基嘧啶-4-基)吡啶-3-基氨基甲酸苄基酯的合成

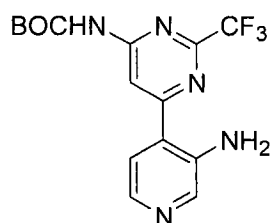
[1190]



[1191] 根据方法 25, 将 4-氯代-N,N-二-BOC-6-甲基嘧啶-2-胺 (1.0 当量)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-3-基氨基甲酸苄基酯 (3 当量)、Pd(dppf)Cl₂-DCM (0.10 当量) 在 DME/2M Na₂CO₃ (3 : 1, 0.07M) 中于 70°C 处理 30 分钟。经 SiO₂ 柱色谱纯化, 采用 EtOAc 和 己烷 (2.5 : 1) 洗脱, 获得 4-(2-(二-BOC-氨基)-6-甲基嘧啶-4-基)吡啶-3-基氨基甲酸苄基酯, 收率 69%。LCMS (m/z) : 536.2 (MH⁺) ; LC R_t = 4.2min。

[1192] 方法 266-(3-氨基吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

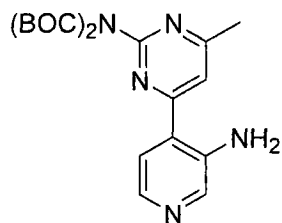
[1193]



[1194] 将 6-(3-(苄基氨基甲酸酯-氨基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯的溶液在 EtOAc 和 EtOH (3 : 1, M) (不均匀溶液) 中搅拌。加入 Pd/C (10% 的重量比), 将反应物在氢气环境中搅拌 2 天。完成后, 将溶液通过硅藻土过滤, 用 EtOAc 洗涤。将滤液浓缩, 获得棕色固体 (> 95%)。LCMS (m/z) : 356.1 (MH⁺) ; LC R_t = 2.80min。

[1195] 4-(3-氨基吡啶-4-基)-N,N-二-BOC-6-甲基嘧啶-2-胺的合成

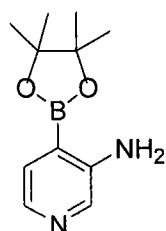
[1196]



[1197] 根据方法 26, 采用 4-(2-(二-BOC-氨基)-6-甲基嘧啶-4-基)吡啶-3-基氨基甲酸苄基酯 (1.0 当量)、Pd/C (20% 重量比) 的 EtOAc 溶液, 获得 4-(3-氨基吡啶-4-基)-N,N-二-BOC-6-甲基嘧啶-2-胺, 收率 90%。LCMS (m/z) : 402.3 (MH⁺) ; LC R_t = 3.0min。

[1198] 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-3-胺的合成

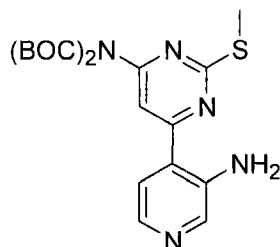
[1199]



[1200] 在圆底烧瓶中,将4-氯代吡啶-3-基氨基甲酸苄基酯(1.0当量)、双(戊酰)二硼(2.0当量)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.05当量)、 PCy_3 (0.075当量)、 KOAc (2当量)的二氧六环(0.19M)溶液通过充入氮气脱气10分钟。将烧瓶加热至90℃16小时,冷却至室温,通过活性炭和硅藻土过滤,用 EtOAc 洗涤并浓缩,获得粘稠的深棕色产物。LCMS(m/z):139.0(相应硼酸的 MH^+)。

[1201] 6-(3-氨基吡啶-4-基)-N,N-二-BOC-2-(甲硫基)嘧啶-4-胺的合成

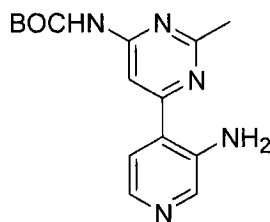
[1202]



[1203] 根据方法26,将6-氯代-N,N-二-BOC-2-(甲硫基)嘧啶-4-胺(1.0当量)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-3-胺(3.0当量)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\cdot\text{DCM}$ (0.10当量)在 $\text{DME}/2\text{M Na}_2\text{CO}_3$ (0.07M)中于90℃处理30分钟。通过 SiO_2 柱色谱纯化,采用 EtOAc 和己烷(1:1)洗脱,获得6-(3-氨基吡啶-4-基)-N,N-二-BOC-2-(甲硫基)嘧啶-4-胺,收率32%。LCMS(m/z):434.2(MH^+);LC $R_t = 3.56\text{min}$ 。

[1204] 6-(3-氨基吡啶-4-基)-2-甲基嘧啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

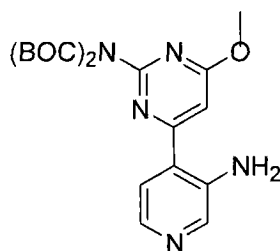
[1205]



[1206] 根据方法26,采用6-氯代-2-甲基嘧啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯(1.0当量)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-3-胺(3.0当量)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\cdot\text{DCM}$ (0.10当量)在 $\text{DME}/2\text{M Na}_2\text{CO}_3$ (3:1,0.07M)中,于80℃30分钟。经二氧化硅柱色谱纯化,采用 EtOAc 洗脱,获得6-(3-氨基吡啶-4-基)-2-甲基嘧啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯,收率26%。LCMS(m/z):302.1(MH^+);LC $R_t = 2.23\text{min}$ 。

[1207] 4-(3-氨基吡啶-4-基)-6-甲氧基-N,N-二-BOC-嘧啶-2-胺的合成

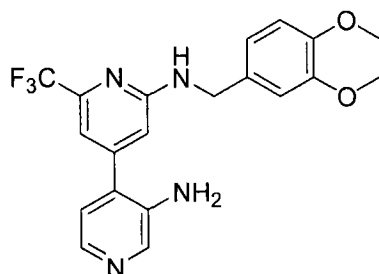
[1208]



[1209] 根据方法26,采用4-氯代-N,N-二-BOC-6-甲氧基嘧啶-2-胺(1.0当量)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-吡啶-3-胺(3.0当量)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\cdot\text{DCM}$ (0.10当量)在 $\text{DME}/2\text{M Na}_2\text{CO}_3$ (0.07M)中,于90℃30分钟。经二氧化硅柱色谱纯化,

采用 EtOAc 和己烷 (1 : 1) 洗脱, 获得 4-(3-氨基吡啶-4-基)-6-甲氧基-N,N-二-BOC-嘧啶-2-胺 (13% 的收率)。LCMS(m/z): 418.1 (MH⁺)。

[1210] N²-(3,4-二甲氧基苄基)-6-(三氟甲基)-4,4'-联吡啶-2,3'-二胺的合成
[1211]

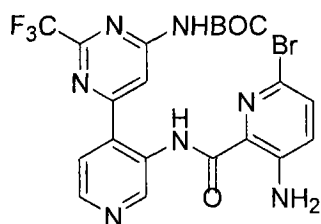


[1212] 根据方法 26, 采用 N-(3,4-二甲氧基苄基)-4-碘-6-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (1.0 当量)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-吡啶-3-胺 (3 当量)、Pd(dppf)Cl₂·DCM (0.10 当量) 在 DME/2M Na₂CO₃ (3 : 1, 0.07M) 中于 50°C 45 分钟。经反相 HPLC 纯化, 获得 N²-(3,4-二甲氧基苄基)-6-(三氟甲基)-4,4'-联吡啶-2,3'-二胺 (38% 的收率)。LCMS(m/z): 402.1 (MH⁺); LC R_t = 3.0 min。

[1213] 方法 27

[1214] 6-(3-(3-氨基-6-溴吡啶酰氨基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

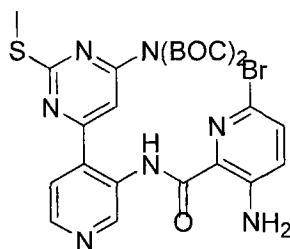
[1215]



[1216] 将 6-(3-氨基吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯 (1.0 当量)、3-氨基-6-溴吡啶甲酸 (1.0 当量)、HOAt (1.0 当量) 和 EDC (1.0 当量) 的 DMF 溶液 (浓度为 0.2M) 搅拌 3 小时, 然后加热至 50°C 过夜 (均匀溶液)。向反应物中加入水, 过滤沉淀物。固体通过 SiO₂ 柱色谱进一步纯化, 采用 DCM/MeOH (10%) 洗脱, 得到为需要的产物的棕色固体 (81%)。LCMS(m/z): 554.1/556.1 (MH⁺); LC R_t = 3.77 min。

[1217] 3-氨基-6-溴-N-(4-(6-(二-BOC-氨基)-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)吡啶-3-基)吡啶酰胺的合成

[1218]

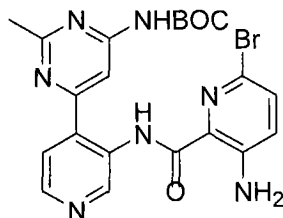


[1219] 根据方法 27, 采用 6-(3-氨基吡啶-4-基)-N,N-二-BOC-2-(甲硫基)嘧啶-4-胺 (1.0 当量)、3-氨基-6-溴吡啶甲酸 (1.0 当量)、EDC (1.0 当量) 和 HOAt (1.0 当量) 在 DMF

中,获得 3-氨基-6-溴-N-(4-(6-(二-BOC-氨基)-2-(甲基嘧啶-4-基)吡啶-3-基)吡啶酰胺 (30%的收率)。LCMS(m/z):632.1/634.0(MH⁺);LC R_t=4.55min。

[1220] 6-(3-(3-氨基-6-溴吡啶酰氨基)吡啶-4-基)-2-甲基嘧啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

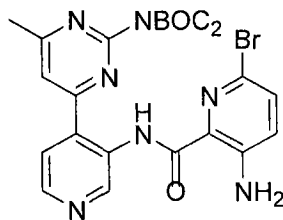
[1221]



[1222] 根据方法 27,采用 6-(3-氨基吡啶-4-基)-2-甲基嘧啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯 (1.0 当量)、3-氨基-6-溴吡啶甲酸 (1.0 当量)、EDC (1.0 当量) 和 HOAt (1.0 当量) 在 DMF 中,获得 6-(3-(3-氨基-6-溴吡啶酰氨基)吡啶-4-基)-2-甲基嘧啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯 (74%的收率)。LCMS(m/z):499.9/501.9(MH⁺);LC R_t=3.36min。

[1223] 3-氨基-6-溴-N-(4-(2-(二-BOC-氨基)-6-甲基嘧啶-4-基)吡啶-3-基)吡啶酰胺的合成

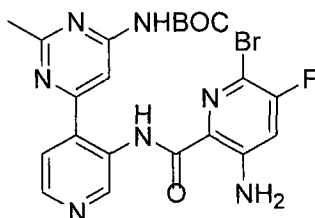
[1224]



[1225] 根据方法 27,采用 4-(3-氨基吡啶-4-基)-N,N-二-BOC-6-甲基嘧啶-2-胺 (1.0 当量)、3-氨基-6-溴吡啶甲酸 (1.0 当量)、EDC (1.0 当量) 和 HOAt (1.0 当量) 在 DMF 中,获得 3-氨基-6-溴-N-(4-(2-(二-BOC-氨基)-6-甲基嘧啶-4-基)吡啶-3-基)吡啶酰胺 (12%的收率)。LCMS(m/z):602.2(MH⁺);LC R_t=3.60min。

[1226] 6-(3-(3-氨基-6-溴-5-氟吡啶酰氨基)吡啶-4-基)-2-甲基嘧啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

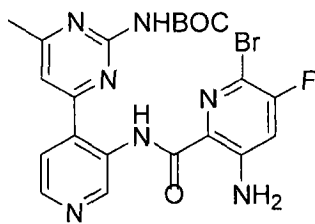
[1227]



[1228] 根据方法 27,采用 6-(3-氨基吡啶-4-基)-2-甲基嘧啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯 (1.0 当量)、3-氨基-6-溴-5-氟吡啶甲酸 (1.0 当量)、EDC (1.0 当量) 和 HOAt (1.0 当量) 在 DMF 中,获得 6-(3-(3-氨基-6-溴-5-氟吡啶酰氨基)吡啶-4-基)-2-甲基嘧啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯 (15%的收率)。LCMS(m/z):520.1(MH⁺);LC R_t=3.4min。

[1229] 4-(3-(3-氨基-6-溴-5-氟吡啶酰氨基)吡啶-4-基)-6-甲基嘧啶-2-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

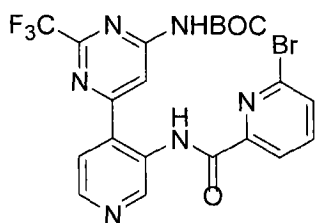
[1230]



[1231] 根据方法 27, 采用 4-(3-氨基吡啶-4-基)-2-甲基嘧啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯 (1.0 当量)、3-氨基-6-溴-5-氟吡啶甲酸 (1.0 当量)、EDC (1.0 当量) 和 HOAt (1.0 当量) 在 DMF 中, 获得 4-(3-(3-氨基-6-溴-5-氟吡啶酰氨基)吡啶-4-基)-6-甲基嘧啶-2-基氨基甲酸叔-丁基酯 (20% 的收率)。LCMS (m/z): 618.1 (MH^+); LC $R_t = 3.5$ min。

[1232] 6-(3-(6-溴吡啶酰氨基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

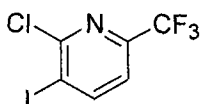
[1233]



[1234] 根据方法 27, 采用 6-(3-氨基吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯 (1.0 当量)、6-溴吡啶甲酸 (1.0 当量)、EDC (1.0 当量) 和 HOAt (1.0 当量) 在 NMP 中, 获得 6-(3-(6-溴吡啶酰氨基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯 (>95% 的收率)。LCMS (m/z): 539/541 (MH^+); LC $R_t = 3.97$ min。.

[1235] 2-氯代-3-碘-6-(三氟甲基)吡啶的合成

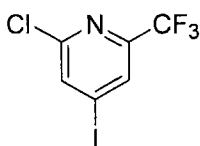
[1236]



[1237] 向 $n\text{-BuLi}$ (1.0 当量) 在 THF (0.8M) 中的冷却 (-78°C) 溶液中滴加二异丙胺 (1.0 当量), 保持内部温度低于 -70°C 。将溶液搅拌 30 分钟, 然后滴加 2-氯代-6-(三氟甲基)吡啶 (1.0 当量) 的 THF 溶液。将溶液再搅拌 30 分钟, 然后加入固体碘。于 -78°C 搅拌 1 小时, 随后将反应物温热至室温过夜。溶液通过加入水淬灭, 用 EtOAc 萃取, 然后用盐水洗涤, 浓缩。粗品产物经 SiO_2 柱色谱纯化, 采用 EtOAc 和己烷 (1 : 10) 洗脱, 得到 2-氯代-3-碘-6-(三氟甲基)吡啶 (35% 的收率)。LCMS (m/z): 307.8 (MH^+); LC $R_t = 4.18$ min。

[1238] 2-氯代-4-碘-6-(三氟甲基)吡啶的合成

[1239]

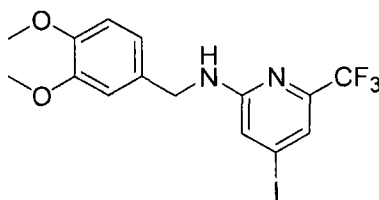


[1240] 向 THF 的冷却 (-75°C) 溶液中加入 $n\text{-BuLi}$ (1.1 当量), 随后滴加二异丙胺 (1.1 当量)。将反应物搅拌 10 分钟, 随后滴加 2-氯代-3-碘-6-(三氟甲基)吡啶 (1.0 当量) 的 THF 溶液。将溶液于 -75°C 搅拌 1 小时, 随后通过加入 1N HCl 淬灭, 用 EtOAc 萃取, 用盐水

洗涤,硫酸镁干燥并浓缩,获得褐色固体(85%的收率)。LCMS(m/z):307.8(MH⁺);LC R_t=4.28min。

[1241] N-(3,4-二甲氧基苄基)-4-碘-6-(三氟甲基)吡啶-2-胺的合成

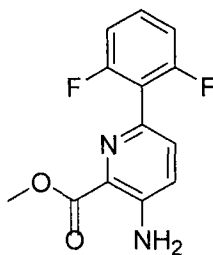
[1242]



[1243] 将2-氯代-4-碘-6-(三氟甲基)吡啶(1.0当量)、(3,4-二甲氧基苄基)甲酰胺(5.0当量)和Et₃N(5.0当量)的NMP(0.7M)微波加热至100℃10分钟。将溶液通过反相HPLC直接纯化,纯组分采用固体NaHCO₃中和,用EtOAc萃取,硫酸镁干燥并浓缩,获得N-(3,4-二甲氧基苄基)-4-碘-6-(三氟甲基)吡啶-2-胺(36%的收率)。LCMS(m/z):347.1(MH⁺);LC R_t=3.96min。

[1244] 3-氨基-6-(2,6-二氟苄基)吡啶甲酸甲酯的合成

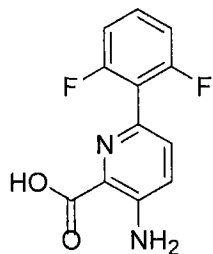
[1245]



[1246] 将3-氨基-6-溴吡啶甲酸甲酯(1.0当量)、2,6-二氟苄基-硼酸(3.0当量)和Pd(dppf)Cl₂-DCM(0.1当量)在3:1 DME/2M Na₂CO₃(0.5M)中的溶液于120℃经微波照射15分钟。反应物过滤并用EtOAc洗涤。有机相用H₂O(25mL)分配,再用NaCl_(sat.)(25mL)洗涤,硫酸镁干燥并真空除去挥发物。残留物用EtOAc稀释,通过硅胶短柱,真空除去挥发物,获得3-氨基-6-(2,6-二氟苄基)吡啶甲酸甲酯(47%)。LCMS(m/z):265.1(MH⁺);LC R_t=2.70min。

[1247] 3-氨基-6-(2,6-二氟苄基)吡啶甲酸的合成

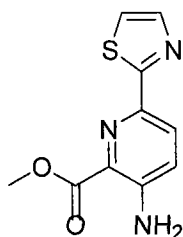
[1248]



[1249] 向3-氨基-6-(2,6-二氟苄基)吡啶甲酸甲酯(1.0当量)的THF(0.5M)溶液中加入1M LiOH(4.0当量)。于60℃搅拌4小时后,加入1N HCl(4.0当量),真空除去THF。获得的固体过滤,用冷H₂O(3×20mL)洗涤,得到3-氨基-6-(2,6-二氟苄基)吡啶甲酸(90%)。LCMS(m/z):251.1(MH⁺);LC R_t=2.1min。

[1250] 3-氨基-6-(噻唑-2-基)吡啶甲酸甲酯的合成

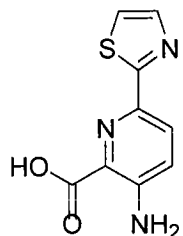
[1251]



[1252] 将 3-氨基-6-溴吡啶甲酸甲酯 (1.0 当量)、2-噻唑基溴化锌 0.5M THF 溶液 (3.0 当量) 和 Pd(dppf)Cl₂-DCM (0.05 当量) 于 80℃ 搅拌 1.5 小时。将反应物过滤并用 EtOAc 洗涤。有机相用 H₂O (100mL) 洗涤, 再用 NaCl_(sat.) (50mL) 洗涤, 硫酸镁干燥, 真空除去挥发物。产物采用己烷/EtOAc (1 : 1) 结晶, 得到 3-氨基-6-(噻唑-2-基)吡啶甲酸甲酯 (51%)。LCMS(m/z) : 236.1 (MH⁺) ; LC R_t = 2.3min。

[1253] 3-氨基-6-(噻唑-2-基)吡啶甲酸的合成

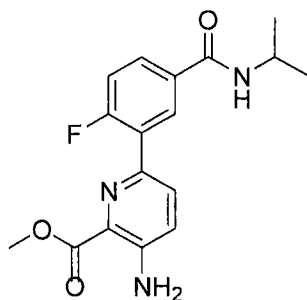
[1254]



[1255] 向 3-氨基-6-(噻唑-2-基)吡啶甲酸甲酯 (1.0 当量) 的 THF (0.5M) 溶液中加入 1M LiOH (4.0 当量)。于 60℃ 搅拌 4 小时后, 加入 1N HCl (4.0 当量), 真空除去 THF。过滤获得的固体, 用冷 H₂O (3×20mL) 洗涤, 得到 3-氨基-6-(噻唑-2-基)吡啶甲酸 (61%)。LCMS(m/z) : 222.1 (MH⁺) ; LC R_t = 1.9min。

[1256] 3-氨基-6-(2-氟-5-异丙基氨基甲酰基)苯基)吡啶甲酸甲酯的合成

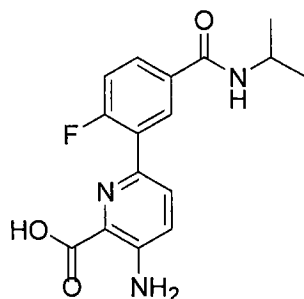
[1257]



[1258] 将 3-氨基-6-溴吡啶甲酸甲酯 (1.0 当量)、N-异丙基 3-溴-4-氟苯甲酰胺 (1.1 当量) 和 Pd(dppf)Cl₂-DCM (0.15 当量) 在 DME/2M Na₂CO₃ (3 : 1) 中的溶液 (浓度为 0.5M) 于 120℃ 搅拌 1.5 小时。过滤反应物并用 EtOAc 洗涤。有机相用 H₂O (25mL) 分配, 用 NaCl_(sat.) (25mL) 洗涤, 硫酸镁干燥并真空除去挥发物。残留物用 EtOAc 稀释, 通过硅胶短柱, 真空除去挥发物, 获得 3-氨基-6-(2-氟-5-异丙基氨基甲酰基)苯基)吡啶甲酸甲酯 (60%)。LCMS(m/z) : 332.2 (MH⁺) ; LC R_t = 2.9min。

[1259] 3-氨基-6-(2-氟-5-异丙基氨基甲酰基)苯基)吡啶甲酸的合成

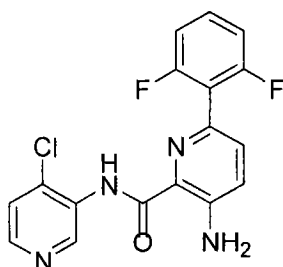
[1260]



[1261] 向 3-氨基-6-(2-氟-5-异丙基氨基甲酰基)苯基)吡啶甲酸甲酯(1.0 当量)的 THF(0.5M)溶液中加入 1M LiOH(4.0 当量)。于 60℃ 搅拌 4 小时后,加入 1N HCl(4.0 当量),真空除去 THF。过滤获得的固体,用冷 H₂O(3×20mL)洗涤,得到 3-氨基-6-(2-氟-5-异丙基氨基甲酰基)苯基)吡啶甲酸(98%)。LCMS(m/z):318.1(MH⁺);LC R_t=2.4min。

[1262] 3-氨基-N-(4-氯代吡啶-3-基)-6-(2,6-二氟苯基)吡啶酰胺的合成

[1263]

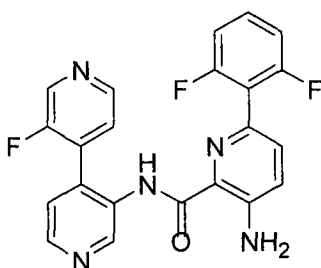


[1264] 将 3-氨基-6-(2,6-二氟苯基)吡啶甲酸(1.0 当量)、4-氯代吡啶-3-胺(2.0 当量)、HOAt(1.0 当量)和 EDC(1.0 当量)的 DCM 溶液(浓度为 0.2M)搅拌 24hr。向反应物中加入水,随后加入 EtOAc。分离有机层,盐水洗涤,硫酸镁干燥并浓缩。粗品产物经 SiO₂ 柱色谱纯化,采用 EtOAc 和 己烷(1:1)洗脱,获得为浅黄色固体的产物(21%的收率)。LCMS(m/z):361.1(MH⁺);LCR_t=3.28min。

[1265] 方法 28

[1266] 3-氨基-6-(2,6-二氟苯基)-N-(3'-氟-4,4'-联吡啶-3-基)吡啶酰胺

[1267]



[1268] 将 3-氨基-N-(4-氯代吡啶-3-基)-6-(2,6-二氟苯基)吡啶酰胺(1.0 当量)、3-氟吡啶-4-基硼酸(3.0 当量)和 Pd(dppf)Cl₂-DCM(0.10 当量)的 DME/2MNa₂CO₃(3:1)溶液于 120℃ 微波照射 10 分钟。冷却后,反应物用 EtOAc 萃取,有机层用硫酸钠干燥并浓缩。粗品产物经反相 HPLC 纯化。将产物组分冷冻干燥,获得 3-氨基-6-(2,6-二氟苯基)-N-(3'-氟-4,4'-联吡啶-3-基)吡啶酰胺,为 TFA 盐(12%的收率)。LCMS(m/z):404.1(MH⁺);LC R_t=2.92min。

[1269] 下列化合物采用方法 28 制备:

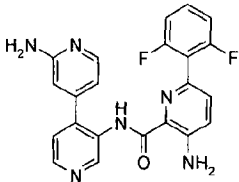
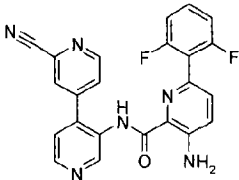
[1270]

实施例	结构	名称	MH ⁺	LC
601		3-氨基-N-(5-氟-3,4'-联吡啶-3'-基)-6-(2-氟苯基)-吡啶-2-甲酰胺	404.1	2.96
602		3-氨基-6-(2-氟苯基)-N-(4-嘧啶-5-基吡啶-3-基)吡啶-2-甲酰胺	387.1	2.62
603		3-氨基-N-[6-氨基-5-(三氟甲基)-3,4'-联吡啶-3'-基]-6-(2-氟苯基)吡啶-2-甲酰胺	469.1	2.90
604		3-氨基-N-(6-氨基-3,4'-联吡啶-3'-基)-6-(2-氟-苯基)-吡啶-2-甲酰胺	401.1	2.04
605		3-氨基-N-(2'-氨基-4,4'-联吡啶-3'-基)-6-(2-氟苯基)吡啶-2-甲酰胺	401.1	2.13
606		3-氨基-N-4,4'-联吡啶-3-基-6-(2-氟-苯基)-吡啶-2-甲酰胺	386.1	2.36
607		3-氨基-N-(2',6'-二氟-4,4'-联吡啶-3'-基)-6-(2,6-二氟苯基)吡啶-2-甲酰胺	440.1	3.34
608		3-氨基-6-(2,6-二氟-苯基)-吡啶-2-甲酸(6'-氨基-2'-甲氧基-[4,4']联吡啶基-3-基)-酰胺	449.1	2.44

[1271]

实施例	结构	名称	MH ⁺	LC
609		3-氨基-6-(2-氟苯基)-N-(5-甲氧基-3,4'-联吡啶-3-基)吡啶-2-甲酰胺	416.2	2.65
610		3-氨基-6-(2-氟苯基)-N-(3'-甲氧基-4,4'-联吡啶-3-基)吡啶-2-甲酰胺	416.1	2.47
611		3-氨基-6-(2-氟苯基)-N-(2-甲氧基-3,4'-联吡啶-3-基)吡啶-2-甲酰胺	416.1	3.07
612		3-氨基-6-(2,6-二氟苯基)-N-(2'-羟基-5'-甲基-4,4'-联吡啶-3-基)吡啶-2-甲酰胺	434.0	2.22
613		3-氨基-6-(2-氟苯基)-N-(3'-甲基-4,4'-联吡啶-3-基)吡啶-2-甲酰胺	400.1	2.31
614		3-氨基-6-(2-氟苯基)-N-(2'-羟基-4,4'-联吡啶-3-基)吡啶-2-甲酰胺	402.0	2.22
615		3-氨基-N-(3'-氯代-4,4'-联吡啶-3-基)-6-(2-氟苯基)吡啶-2-甲酰胺	420.1	3.02
616		3-氨基-N-(3'-氟-4,4'-联吡啶-3-基)-6-(2-氟苯基)吡啶-2-甲酰胺	404.1	2.92

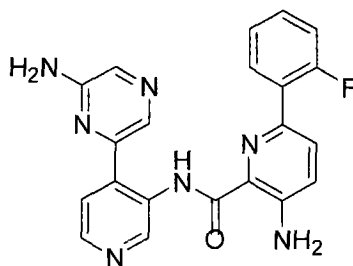
[1272]

实施例	结构	名称	MH ⁺	LC
617		3-氨基-N-(2'-氨基-4,4'-联吡啶-3-基)-6-(2,6-二氟苯基)吡啶-2-甲酰胺	419.1	2.09
618		3-氨基-N-(2'-氨基-4,4'-联吡啶-3-基)-6-(2,6-二氟苯基)吡啶-2-甲酰胺	429.1	2.93

[1273] 方法 29

[1274] 3-氨基-N-(4-(6-氨基吡啶-2-基)吡啶-3-基)-6-(2-氟苯基)吡啶酰胺的合成

[1275]



[1276] 将 3-氨基-N-(4-氯代吡啶-3-基)-6-(2,6-二氟苯基)吡啶酰胺 (1.0 当量)、双(戊酰)二硼 (2.0 当量)、Pd(dppf)Cl₂-DCM (0.10 当量)、KOAc (2.0 当量) 的二氧六环 (0.19M) 溶液在微波中于 120℃ 搅拌 5 分钟, 然后于 120℃ 搅拌 10 分钟。过滤反应物并浓缩。向粗品中加入 6-氯代吡啶-2-胺 (2.0 当量) 和更多 Pd(dppf)Cl₂-DCM (0.10 当量) 的 DME/2M Na₂CO₃ (3 : 1, 0.1M) 溶液。将反应物在油浴中加热至 100℃ 2hrs。冷却至室温, 加入 H₂O 和 EtOAc, 萃取有机层, 用盐水和 Na₂SO₄ 洗涤, 浓缩。粗品产物经反相 HPLC 纯化, 将纯组分冷冻干燥, 获得 3-氨基-N-(4-(6-氨基吡啶-2-基)吡啶-3-基)-6-(2-氟苯基)吡啶酰胺, 为 TFA 盐 (19% 的收率)。LCMS (m/z) : 402.1 (MH⁺) ; LC Rt = 2.58min。

[1277] 下列化合物采用方法 29 制备 :

[1278]

实施例	结构	名称	MH ⁺	LC
619		3-氨基-N-(2'-氨基-6'-甲基-4,4'-联吡啶-3-基)-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺	451.2	2.29
620		3-氨基-6-(2,6-二氟-苯基)-吡啶-2-甲酸(6'-氨基-2'-乙基-[4,4']联吡啶基-3-基)-酰胺	447.1	2.34
621		3-氨基-N-[2'-氯代-6'-(三氟甲基)-4,4'-联吡啶-3-基]-6-(2,6-二氟苯基)吡啶-2-甲酰胺	506.1	3.75
622		3-氨基-6-(2,6-二氟-苯基)-吡啶-2-甲酸(6-氨基-4-甲氧基-[2,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	449.1	2.46
623		3-氨基-N-(2'-氨基-6'-甲基-4,4'-联吡啶-3-基)-6-(2,6-二氟苯基)吡啶-2-甲酰胺	433.1	2.28
624		3-氨基-N-(2'-氨基-6'-甲基-4,4'-联吡啶-3-基)-6-(2-氟苯基)吡啶-2-甲酰胺	2.0	2.22
625		3-氨基-N-[4-(6-氨基吡啶-2-基)吡啶-3-基]-6-(2-氟苯基)吡啶-2-甲酰胺	402.1	2.58
626		3-氨基-N-[4-(2-氨基-6-甲基咪唑啶-4-基)吡啶-3-基]-6-(2-氟苯基)吡啶-2-甲酰胺	416.1	2.62

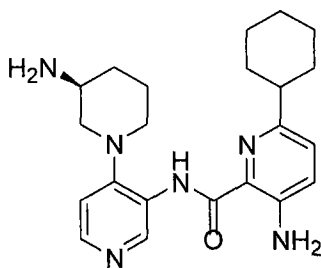
[1279]

实施例	结构	名称	MH ⁺	LC
627		3-氨基-N-[4-(2,6-二氨基嘧啶-4-基)吡啶-3-基]-6-(2-氟苯基)吡啶-2-甲酰胺	417.0	2.13
628		3-氨基-N-[4-(2-氨基咪唑-4-基)吡啶-3-基]-6-(2,6-二氟苯基)吡啶-2-甲酰胺	420.1	2.51
629		3-氨基-N-[4-(6-氨基咪唑-4-基)吡啶-3-基]-6-(2,6-二氟苯基)吡啶-2-甲酰胺	420.1	2.56
630		3-氨基-N-(2-氨基-3,4'-联吡啶-3'-基)-6-(2,6-二氟苯基)吡啶-2-甲酰胺	419.1	2.12

[1280] 方法 30

[1281] (s)-3-氨基-N-(4-(3-氨基哌啶-1-基)吡啶-3-基)-6-环己基吡啶酰胺的合成

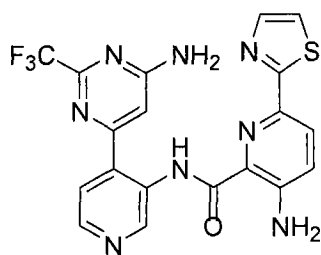
[1282]



[1283] 将(S)-1-(3-(3-氨基-6-溴吡啶酰氨基)吡啶-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯(1.0当量)、环己基溴化锌(0.5M的THF溶液,3.0当量)、Pd₂(dba)₃(0.1当量)和P(2-呋喃基)₃(0.2当量)加热至65℃18hrs。如果18小时后反应没有完成,加入2个以上当量的溴化锌试剂。将混合物冷却至室温,浓缩获得粗品产物。然后将粗品产物在DCM/TFA(25%)中搅拌直到完成。将反应物浓缩至干,经反相HPLC纯化。将纯组分冷冻干燥,获得为TFA盐的产物(40%)。LCMS(m/z):395.3(MH⁺);LC R_t=2.34min.

[1284] 3-氨基-N-(4-(6-氨基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)吡啶-3-基)-6-(噻唑-2-基)吡啶酰胺的合成

[1285]



[1286] 根据方法 30, 将 6-(3-(3-氨基-6-溴吡啶酰氨基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯 (1.0 当量)、2-噻唑基-溴化锌 (3.5 当量) 和 Pd(dppf)Cl₂-DCM (0.10 当量) 在 THF 中于 100℃ 微波加热 15 分钟。将反应物真空浓缩至干, 然后在 DCM/TFA (25%) 中搅拌 2 小时。浓缩并经反相 HPLC 纯化, 获得 3-氨基-N-(4-(6-氨基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)吡啶-3-基)-6-(噻唑-2-基)吡啶酰胺, 为 TFA 盐 (48% 的收率)。LCMS (m/z): 459.1 (MH⁺); LC R_t = 2.46 min。

[1287] 下列化合物也采用方法 30 制备:

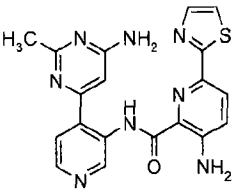
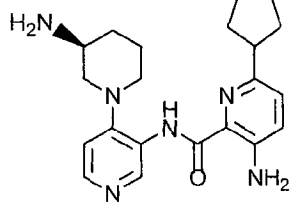
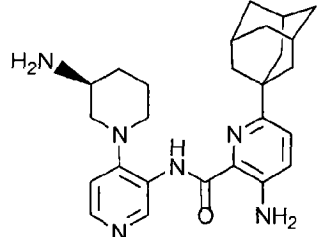
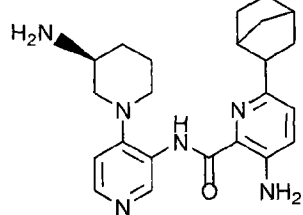
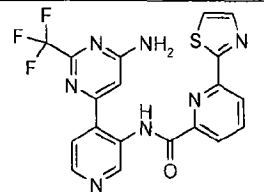
[1288]

实施例	结构	名称	MH ⁺	LC
631		N-{4-[(3S)-3-氨基吡啶-1-基]吡啶-3-基}-6-(1,3-噻唑-2-基)吡啶-2-甲酰胺	381.1	1.54
632		3-氨基-N-{4-[(3S)-3-氨基吡啶-1-基]吡啶-3-基}-6-(1,3-噻唑-2-基)吡啶-2-甲酰胺	396.1	1.56
633		3-氨基-6-环己基-吡啶-2-甲酸[4-(6-氨基-2-三氟甲基-嘧啶-4-基)-吡啶-3-基]-酰胺	457.9	3.44
634		3-氨基-6-(1-乙基-丙基)-吡啶-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	383.2	2.44

[1289]

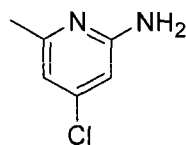
实施例	结构	名称	MH+	LC
635		6-环己基-吡啶-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	380.2	2.24
636		3-氨基-6-环己基-吡啶-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	395.3	2.34
637		3-氨基-N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]吡啶-3-基}-6-甲基吡啶-2-甲酰胺	327.1	1.38
638		3-氨基-N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]吡啶-3-基}-6-环丙基吡啶-2-甲酰胺	353.1	1.70
639		3-氨基-N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]吡啶-3-基}-6-乙基吡啶-2-甲酰胺	341.1	1.59
640		3-氨基-N-[2'-氨基-6'-(三氟甲基)-4,4'-联吡啶-3-基]-6-(1,3-噻唑-2-基)吡啶-2-甲酰胺	458.1	2.59
641		3-氨基-N-(2'-氨基-6'-甲基-4,4'-联吡啶-3-基)-6-(1,3-噻唑-2-基)吡啶-2-甲酰胺	404.1	1.79
642		3-氨基-N-{4-[6-氨基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]吡啶-3-基}-6-(1,3-噻唑-2-基)吡啶-2-甲酰胺	459.1	2.46

[1290]

实施例	结构	名称	MH ⁺	LC
643		3-氨基-N-[4-(6-氨基-2-甲基嘧啶-4-基)吡啶-3-基]-6-(1,3-噁唑-2-基)吡啶-2-甲酰胺	405.0	1.74
644		3-氨基-6-环戊基-吡啶-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	381.3	2.13
645		6-金刚烷-1-基-3-氨基-吡啶-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	447.2	2.70
646		3-氨基-6-双环[2.2.1]庚-2-基-吡啶-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	407.2	2.37
647		N-{4-[6-氨基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]吡啶-3-基}-6-(1,3-噁唑-2-基)吡啶-2-甲酰胺	444.1	2.67

[1291] 4-氯代-6-甲基吡啶-2-胺的合成

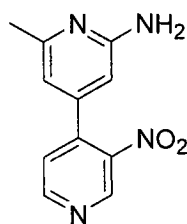
[1292]



[1293] 向 10% 的二氧六环水溶液 (0.1M) 中加入 4,6-二氯代吡啶-2-胺 (1.0 当量)、三甲基环硼氧烷 (boroxine) (1.5 当量)、Pd(PPh₃)₄ (0.10 当量) 和 K₂CO₃ (3.0 当量)。将溶液在油浴中加热至 120°C 18hrs, 冷却至室温 (并非所有原料均消耗完毕), 用 EtOAc 萃取, 硫酸钠干燥并浓缩。粗品产物经 SiO₂ 柱色纯化, 采用 5% MeOH/DCM 洗脱, 得到灰白色固体 (23% 的收率)。LCMS (m/z): 143 (MH⁺); LC R_t = 1.11min。

[1294] 6-甲基-3'-硝基-4,4'-联吡啶-2-胺的合成

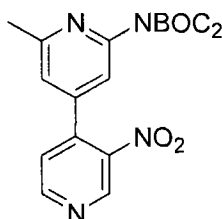
[1295]



[1296] 向 4-氯代-6-甲基吡啶-2-胺 (1.0 当量) 的二氧六环溶液中加入双(戊酰)二硼 (2.0 当量)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.05 当量)、 PCy_3 (0.075 当量) 和 KOAc (3.0 当量)。将反应物于 110°C 加热 3 小时, 然后过滤并浓缩。粗品产物真空干燥, 然后溶于 $\text{DME}/2\text{M Na}_2\text{CO}_3$ (3 : 1), 加入 4-氯代-3-硝基吡啶 (2.0 当量, 随后加入 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{-DCM}$ (0.1 当量)。将混合物加热至 120°C 1 小时, 然后加入 EtOAc 和 H_2O 。移出有机相, 硫酸钠干燥并浓缩。经二氧化硅柱色谱纯化, 采用 EtOAc 洗脱, 获得 6-甲基-3'-硝基-4,4'-联吡啶-2-胺 (35% 的收率)。LCMS (m/z) : 231.1 (MH^+) ; LC $R_t = 1.47\text{min}$ 。

[1297] 6-乙基-N,N-二-BOC-3'-硝基-4,4'-联吡啶-2-胺的合成

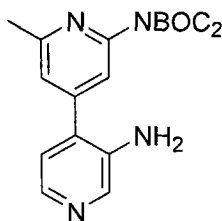
[1298]



[1299] 向 6-甲基-3'-硝基-4,4'-联吡啶-2-胺的 THF (0.09M) 溶液中加入 BOC_2O (2.2 当量)、 Et_3N (2.5 当量) 和 DMAP (cat.)。5 小时后, 将溶液浓缩, 通过二氧化硅柱过滤, 采用 EtOAc 洗涤, 得到 6-乙基-N,N-二-BOC-3'-硝基-4,4'-联吡啶-2-胺 (> 95% 的收率)。LCMS (m/z) : 431.1 (MH^+) ; LC $R_t = 4.29\text{min}$ 。

[1300] 6-乙基-N², N²-二-BOC-4,4'-联吡啶-2,3'-二胺的合成

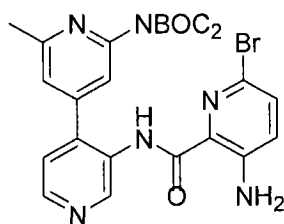
[1301]



[1302] 向 6-甲基-N,N-二-BOC-3'-硝基-4,4'-联吡啶-2-胺的 EtOH/EtOAc (1 : 1, 0.2M) 溶液中加入 Pd/C (10% 重量比), 将反应物在氢气环境中搅拌 18 小时。通过硅藻土过滤, 用 EtOAc 洗涤并浓缩滤液, 获得 6-乙基-N², N²-二-BOC-4,4'-联吡啶-2,3'-二胺 (> 95% 的收率)。LCMS (m/z) : 401.0 (MH^+) ; LCR_t = 2.81min。

[1303] 3-氨基-6-溴-N-(2'-(二-BOC-氨基)-6'-甲基-4,4'-联吡啶-3-基)吡啶酰胺的合成

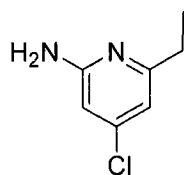
[1304]



[1305] 根据方法 27, 采用 6-甲基-N², N²-二-BOC-4,4'-联吡啶-2,3'-二胺 (1.0 当量)、3-氨基-6-溴吡啶甲酸 (1.0 当量)、EDC (1.0 当量)、HOAt (1.0 当量) 的 NMP (0.48M) 溶液, 得到 3-氨基-6-溴-N-(2'-(二-BOC-氨基)-6'-甲基-4,4'-联吡啶-3-基) 吡啶酰胺 (35%)。LCMS(m/z): 599.1/601.1(MH⁺); LC R_t = 3.69min。

[1306] 4-氯代-6-乙基吡啶-2-胺的合成

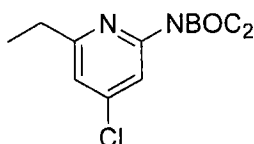
[1307]



[1308] 向 4,6-二氯代吡啶-2-胺 (1.0 当量) 的 THF (0.1M) 溶液中加入 Pd(dppf)Cl₂-DCM (0.1M)、K₂CO₃ (3.0 当量) 和 Et₂Zn (1.2 当量)。将反应物于 70℃ 加热 18hrs。冷却至室温后, 加入 NH₄Cl (sat.), 将混合物用 EtOAc 萃取, 硫酸钠干燥并浓缩。粗品产物经二氧化硅柱色谱纯化, 采用 DCM/MeOH (2%) 洗脱, 得到 4-氯代-6-乙基吡啶-2-胺 (33% 的收率)。LCMS(m/z): 157.1(MH⁺)。

[1309] 4-氯代-6-乙基-N,N-二-BOC-吡啶-2-胺的合成

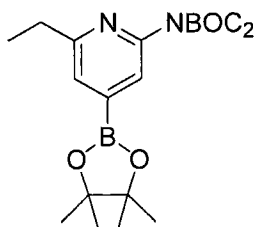
[1310]



[1311] 根据方法 24, 采用 4-氯代-6-乙基吡啶-2-胺 (1.0 当量)、BOC₂O (2.0 当量) 和 DMAP (cat.) 在 DCM 中, 得到 4-氯代-6-乙基-N,N-二-BOC-吡啶-2-胺 (27% 的收率)。LCMS(m/z): 357.1(MH⁺); LC R_t = 4.11min。

[1312] 6-乙基-N,N-二-BOC-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) 吡啶-2-胺的合成

[1313]

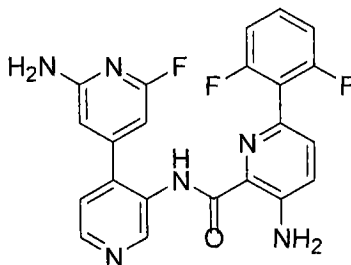


[1314] 在圆底烧瓶中, 将 4-氯代-6-乙基-N,N-二-BOC-吡啶-2-胺 (1.0 当量)、双(戊酰)二硼 (2.0 当量)、Pd₂(dba)₃ (0.05 当量)、PCy₃ (0.075 当量)、KOAc (2.0 当量) 在二氧六环 (0.19M) 中通过充入氮气脱气 10 分钟。将烧瓶加热至 90℃ 3 小时, 冷却至室温, 通过活性炭和硅藻土过滤, 用 EtOAc 洗涤。将滤液浓缩后, 获得粘稠的深棕色粗品 6-乙基-N,

N-二-BOC-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-胺。LCMS(m/z):367.1(相应硼酸的 MH^+)。

[1315] 3-氨基-N-(2'-氨基-6'-氟-4,4'-联吡啶-3-基)-6-(2,6-二氟苯基)吡啶酰胺的合成

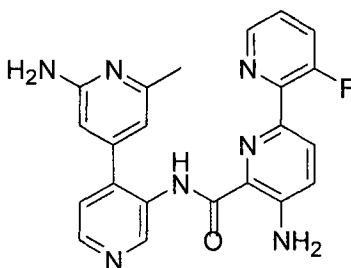
[1316]



[1317] 将 3-氨基-N-(2',6'-二氟-4,4'-联吡啶-3-基)-6-(2,6-二氟苯基)吡啶酰胺 (1.0 当量) 在 NMP 和 NH_4OH (2 : 3, 0.05M) 中的溶液在微波中于 120℃ 加热 8 分钟。将混合物通过反相 HPLC 直接纯化, 获得 3-氨基-N-(2'-氨基-6'-氟-4,4'-联吡啶-3-基)-6-(2,6-二氟苯基)吡啶酰胺, 为 TFA 盐。LCMS(m/z):437.1(MH^+);LC R_t =2.79min。

[1318] 5-氨基-N-(2'-氨基-6'-甲基-4,4'-联吡啶-3-基)-3'-氟-2,2'-联吡啶-6-甲酰胺的合成

[1319]

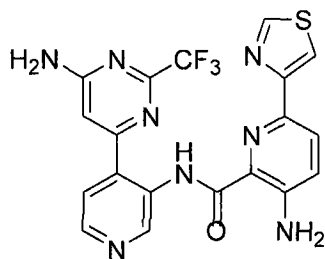


[1320] 向二氧六环 (0.03M) 脱气溶液中加入 3-氨基-6-溴-N-(2'-(二-BOC-氨基)-6'-甲基-4,4'-联吡啶-3-基)吡啶酰胺 (1.0 当量)、双(戊酰)二硼 (2.0 当量)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.05 当量)、 PCy_3 (0.075 当量) 和 KOAc (3.0 当量)。将溶液加热至 90℃ 16 小时直到原料消耗完毕。过滤反应物, 浓缩滤液。粗品真空干燥, 然后溶于 DME/2M Na_2CO_3 (3 : 1, 0.05M), 随后加入 2-溴-3-氟吡啶 (2.0 当量) 和 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{-DCM}$ (0.10 当量)。将反应物在油浴中加热至 100℃ 直到硼酸酯消耗完全。冷却至室温, 加入 H_2O 和 EtOAc, 有机相用盐水洗涤, 随后经硫酸钠干燥并浓缩。粗品产物经二氧化硅柱色谱纯化, 采用 EtOAc 和己烷 (1 : 1) 洗脱, 将纯品产物浓缩, 在 DCM/TFA (25%) 中搅拌直到去保护完成。将反应物浓缩至干, 通过反相 HPLC 纯化, 获得 5-氨基-N-(2'-氨基-6'-甲基-4,4'-联吡啶-3-基)-3'-氟-2,2'-联吡啶-6-甲酰胺。LCMS(m/z):416.2(MH^+);LC R_t =1.77min。

[1321] 方法 31

[1322] 3-氨基-N-(4-(6-氨基-2-(三氟甲基)-嘧啶-4-基)吡啶-3-基)-6-(噻唑-4-基)吡啶酰胺的合成

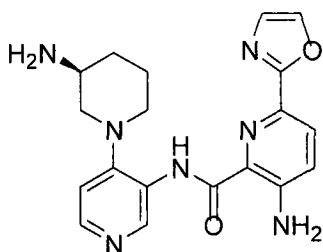
[1323]



[1324] 将 6-(3-(3-氨基-6-溴吡啶酰氨基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基氨基甲酸叔-丁基酯 (1.0 当量)、4-(三丁基甲锡烷基)噻唑 (3.0 当量) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.10 当量) 的二氧六环 (0.10M) 溶液于 120°C 微波加热 10 分钟。然后反应物经反相 HPLC 直接纯化并冷冻干燥。然后将产物在 DCM/TFA (25%) 中搅拌直到去保护完成, 浓缩, 经反相 HPLC 纯化并冷冻干燥, 获得 3-氨基-N-(4-(6-氨基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)吡啶-3-基)-6-(噻唑-4-基)吡啶酰胺 (14% 的收率), 为 TFA 盐。LCMS (m/z): 459.1 (MH^+); LC $R_t = 2.49\text{min}$ 。

[1325] (S)-3-氨基-N-(4-(3-氨基哌啶-1-基)吡啶-3-基)-6-(噻唑-2-基)吡啶酰胺的合成

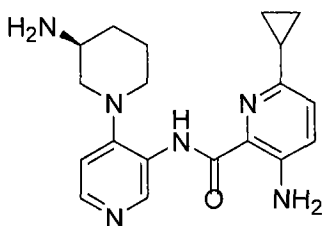
[1326]



[1327] 根据方法 31, 采用 (S)-1-(3-(3-氨基-6-溴吡啶酰氨基)吡啶-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯 (1.0 当量)、2-(三丁基甲锡烷基)噻唑 (3.0 当量) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.10 当量) 的二氧六环溶液, 获得 (S)-3-氨基-N-(4-(3-氨基哌啶-1-基)吡啶-3-基)-6-(噻唑-2-基)吡啶酰胺 (55% 的收率), 为 TFA 盐。LCMS (m/z): 380.1 (MH^+); LC $R_t = 1.55\text{min}$ 。

[1328] (S)-3-氨基-N-(4-(3-氨基哌啶-1-基)吡啶-3-基)-6-环丙基吡啶酰胺的合成

[1329]

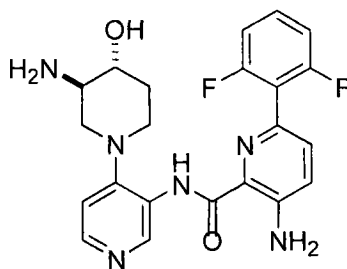


[1330] 根据方法 31, 采用 (S)-1-(3-(3-氨基-6-溴吡啶酰氨基)吡啶-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯 (1.0 当量)、2-环丙基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷 (dioxaborolante) (3.0 当量) 和 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{-DCM}$ (0.10 当量), 于 140°C 10 分钟, 获得 (S)-3-氨基-N-(4-(3-氨基哌啶-1-基)吡啶-3-基)-6-环丙基吡啶酰胺 (8% 的收率)。LCMS (m/z): 353.1 (MH^+); LC $R_t = 1.59\text{min}$ 。

[1331] 方法 32

[1332] 3-氨基-N-(4-((3R,4R)-3-氨基-4-羟基哌啶-1-基)吡啶-3-基)-6-(2,6-二氟苯基)吡啶酰胺的合成

[1333]



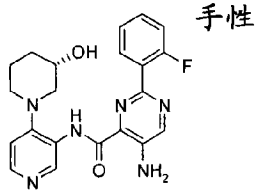
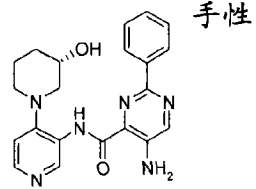
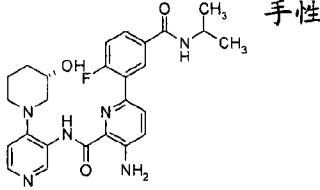
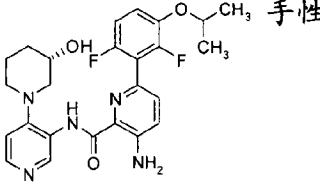
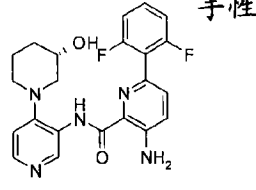
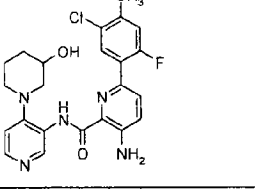
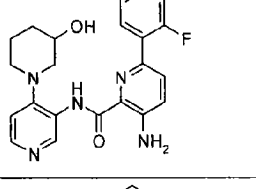
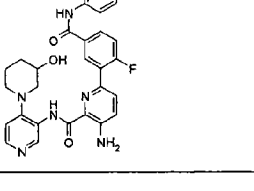
[1334] 根据方法 11(实施例 249), 将 3-氨基-6-(2,6-二氟苯基)吡啶甲酸和 (3R,4R)-1-(3-氨基吡啶-4-基)-4-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯偶合, 经 HPLC 纯化后得到 (3R,4R)-1-(3-(3-氨基-6-(2,6-二氟苯基)吡啶酰氨基)吡啶-4-基)-4-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯。或者, 根据方法 14 中所述 Suzuki 方法, 采用 (3R,4R)-1-(3-(3-氨基-6-溴-吡啶酰氨基)吡啶-4-基)-4-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯和 2,6-二氟苯基硼酸作为原料, 获得 (3R,4R)-1-(3-(3-氨基-6-(2,6-二氟苯基)吡啶酰氨基)吡啶-4-基)-4-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯。采用 6N HCl、THF、甲醇 (1 : 2 : 1) 于室温下 2 小时, 进行 (3R,4R)-1-(3-(3-氨基-6-(2,6-二氟苯基)吡啶酰氨基)吡啶-4-基)-4-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯的 TBDMS 去保护。除去挥发物后, 将粗品产物在 30% TFA 的二氯甲烷溶液中搅拌 2 小时。真空除去挥发物后, 纯化并冷冻干燥, 获得 3-氨基-N-(4-((3R,4R)-3-氨基-4-羟基哌啶-1-基)吡啶-3-基)-6-(2,6-二氟苯基)吡啶酰胺。HPLC. LCMS(m/z) : 441.2(MH⁺) ; LC R_t = 2.03min。

[1335] 下列化合物采用方法 32 制备 :

[1336]

实施例	结构	名称	MH ⁺	LC
648		5-氨基-2-(2,6-二氟-苯基)-嘧啶-4-甲酸(3-羟基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	427.2	2.18

[1337]

实施例	结构	名称	MH+	LC
649		5-氨基-2-(2-氟-苯基)-嘧啶-4-甲酸(3-羟基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	409.2	2.26
650		5-氨基-2-苯基-嘧啶-4-甲酸(3-羟基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	391.2	2.37
651		3-氨基-6-(2-氟-5-异丙基氨基乙酰基-苯基)-吡啶-2-甲酸(3-羟基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	493.2	2.46
652		3-氨基-6-(2,6-二氟-3-异丙氧基-苯基)-吡啶-2-甲酸(3-羟基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	484.3	2.94
653		3-氨基-6-(2,6-二氟-苯基)-吡啶-2-甲酸(3-羟基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	426.2	2.66
654		3-氨基-6-(5-氯代-2-氟-4-甲基-苯基)-吡啶-2-甲酸(3-羟基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	456.1	3.15
655		3-氨基-6-(3-氯代-2-氟-苯基)-吡啶-2-甲酸(3-羟基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	442.1	2.96
656		3-氨基-6-(2-氟-5-苯基氨基乙酰基-苯基)-吡啶-2-甲酸(3-羟基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	527.2	2.88

[1338]

实施例	结构	名称	MH+	LC
657		3-氨基-6-(5-二甲基氨基乙酰基-2-氟-苯基)-吡啶-2-甲酸(3-羟基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	479.2	2.27
658		3-氨基-6-(2,6-二氟-苯基)-吡啶-2-甲酸(3-羟基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	426.2	2.63
659		3-氨基-6-(2-氟-苯基)-吡啶-2-甲酸(3-羟基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	408.2	2.66
660		3-氨基-6-(2-氟-苯基)-吡啶-2-甲酸(3-羟基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	408.2	2.65
661		3-氨基-6-(2-氟-苯基)-吡啶-2-甲酸(3-羟基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	408.2	2.64
662		5-氨基-2-(2-氟-苯基)-咪唑-4-甲酸(3-氨基-4-羟基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	424.2	1.67
663		5-氨基-2-(2,6-二氟-苯基)-咪唑-4-甲酸(3-氨基-4-羟基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	442.2	1.57
664		3-氨基-6-(2,6-二氟-3-异丙氧基-苯基)-5-氟-吡啶-2-甲酸(3-氨基-4-羟基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	517.2	2.48

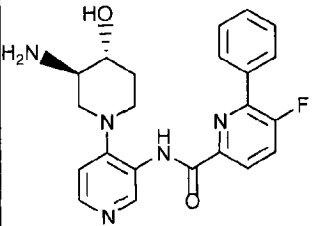
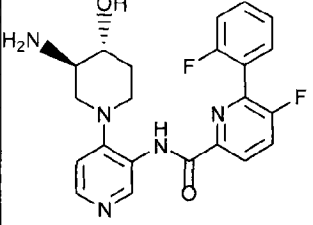
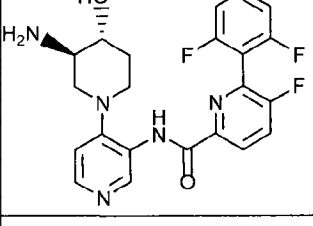
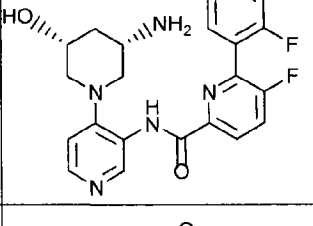
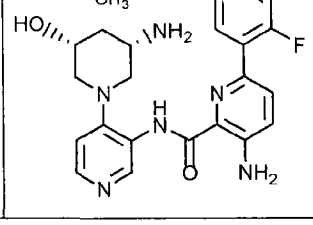
[1339]

实施例	结构	名称	MH+	LC
665		3-氨基-6-(2,6-二氟-3-异丙氧基-苯基)-吡啶-2-甲酸(3-氨基-4-羟基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	499.2	2.38
666		3-氨基-6-(2,6-二氟-3-异丙氧基-苯基)-5-氟-吡啶-2-甲酸(4-氨基-3-羟基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	517.2	2.47
667		3-氨基-6-(2,6-二氟-3-异丙氧基-苯基)-吡啶-2-甲酸(4-氨基-3-羟基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	499.2	2.36
668		3-氨基-6-(2-氟-5-异丙基氨基甲酰基-苯基)-吡啶-2-甲酸(4-氨基-3-羟基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	508.3	1.96
669		3-氨基-6-噻唑-2-基-吡啶-2-甲酸(3-氨基-4-羟基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	412.1	1.48
670		5-氨基-2-苯基-嘧啶-4-甲酸(3-氨基-4-羟基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	406.2	1.72
671		3-氨基-6-(2-氟-5-异丙基氨基甲酰基-苯基)-吡啶-2-甲酸(3-氨基-4-羟基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	508.3	2.00
672		3-氨基-6-(2,6-二氟-苯基)-吡啶-2-甲酸(3-氨基-5-羟基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	441.2	1.89

[1340]

实施例	结构	名称	MH+	LC
673		5-氨基-2-(2,6-二氟-苯基)-嘧啶-4-甲酸(3-氨基-3-甲基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	440.1	1.76
674		3-氨基-6-(2-氟-苯基)-吡啶-2-甲酸(3-氨基-3-甲基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	421.2	2.13
675		3-氨基-6-(2-氟-5-异丙基氨基乙酰基-苯基)-吡啶-2-甲酸(3-氨基-3-甲基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	506.2	2.08
676		5-氨基-2-(2-氟-苯基)-嘧啶-4-甲酸(3-氨基-3-甲基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	422.1	1.73
677		3-氨基-6-(2-氟-5-异丙基氨基乙酰基-苯基)-吡啶-2-甲酸(3-氨基-5-羟基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	508.1	1.89
678		3-氨基-6-(2-氟-苯基)-吡啶-2-甲酸(5-氨基-3-羟基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	423.2	1.87
679		3-氨基-6-(2,6-二氟-苯基)-吡啶-2-甲酸(3-氨基-4-羟基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	441.2	2.04
680		3-氨基-6-(2,6-二氟-苯基)-吡啶-2-甲酸(3-氨基-4-羟基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	441.2	2.04

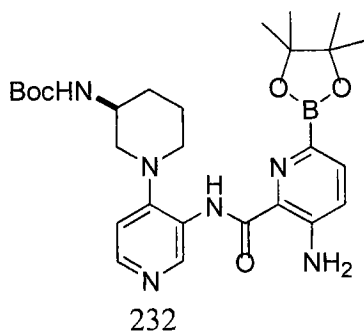
[1341]

实施例	结构	名称	MH+	LC
681		5-氟-6-苯基-吡啶-2-甲酸(3-氨基-4-羟基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	408.1	1.99
682		5-氟-6-(2-氟-苯基)-吡啶-2-甲酸(3-氨基-4-羟基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	426.1	2.01
683		6-(2,6-二氟-苯基)-5-氟-吡啶-2-甲酸(3-氨基-4-羟基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	444.1	1.99
684		5-氟-6-(2-氟-苯基)-吡啶-2-甲酸(5-氨基-3-羟基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	426.1	1.89
685		3-氨基-6-(2-氟-5-丙氧基-苯基)-吡啶-2-甲酸(5-氨基-3-羟基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	481.1	2.39

[1342] 方法 33

[1343] (S)-1-(3-(3-氨基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶酰氨基)吡啶-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

[1344]

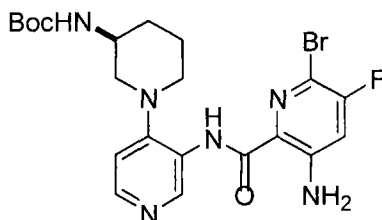


[1345] 将 (S)-1-(3-(3-氨基-6-溴-吡啶酰氨基)吡啶-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯

叔-丁基酯 (1.0eq)、双(戊酰)二硼 (2.0 当量)、KOAc (3 当量)、三环己基膦 (0.075eq.) 的二氧六环 (0.16M) 溶液通过充入氩气脱气 10 分钟,此时加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.05eq.)。将玻璃容器密封,于 90℃ 加热 3 小时,冷却至室温,过滤,用 EtOAc 洗涤并浓缩,获得粘稠的深棕色粗品产物,其可以直接使用。LCMS(m/z):457.2 (相应硼酸的 MH^+)。

[1346] (S)-1-(3-(3-氨基-6-溴-5-氟吡啶酰氨基)吡啶-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

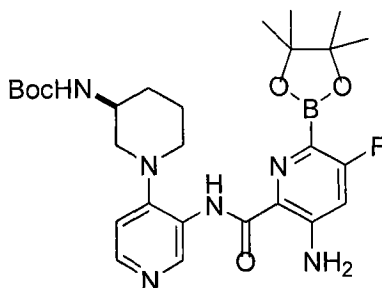
[1347]



[1348] 根据实施例 305 的方法 11,使得 (+/-)-1-(3-氨基吡啶-4-基)-4-氟哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯与 3-氨基-6-溴-5-氟吡啶甲酸反应,获得 (S)-1-(3-(3-氨基-6-溴-5-氟吡啶酰氨基)吡啶-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯 (40%)。LCMS(m/z):509.0 (MH^+), LC $R_t = 3.04\text{min}$ 。

[1349] (S)-1-(3-(3-氨基-5-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶酰氨基)吡啶-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

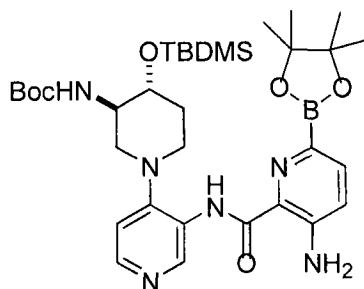
[1350]



[1351] 采用 (S)-1-(3-(3-氨基-6-溴-5-氟吡啶酰氨基)吡啶-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯为原料,根据方法 33,获得 (S)-1-(3-(3-氨基-5-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶酰氨基)吡啶-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯。LCMS(m/z):475.2 (相应硼酸的 MH^+);LC $R_t = 2.16\text{min}$ 。

[1352] (3R,4R)-1-(3-(3-氨基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶酰氨基)吡啶-4-基)-4-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

[1353]

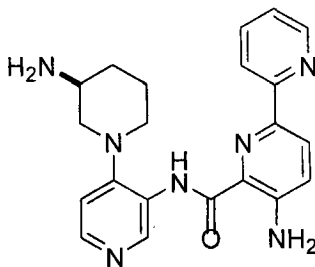


[1354] 采用 (3R,4R)-1-(3-(3-氨基-6-溴-吡啶酰氨基)吡啶-4-基)-4-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯为原料,根据方法 33,获得 (3R,4R)-1-(3-(3-氨基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶酰氨基)吡啶-4-基)-4-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯。LCMS(m/z):587.3(相应硼酸的 MH⁺)。

[1355] 方法 34

[1356] (S)-5-氨基-N-(4-(3-氨基哌啶-1-基)-吡啶-3-基)-2,2'-联吡啶-6-甲酰胺的合成

[1357]

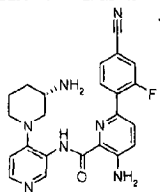
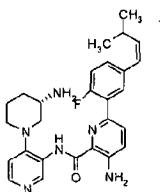
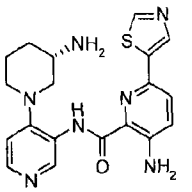
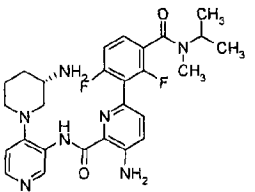
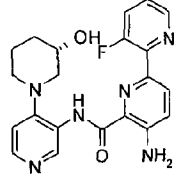


[1358] 将 (S)-1-(3-(3-氨基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶酰氨基)吡啶-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯 (1.0eq)、2-溴吡啶 (1.0eq) 和 Pd(dppf)Cl₂-DCM (0.10 当量) 在 3 : 1 二甲氧基乙烷 / 2M Na₂CO₃ 中的溶液在微波中于 110℃ 加热 15 分钟。分离有机层,真空除去挥发物,粗品产物通过 RP HPLC 纯化,冷冻干燥后获得 N-Boc 产物。通过 25% TFA/CH₂Cl₂ 处理 2 小时除去 Boc 基团。真空除去挥发物后,通过 RP HPLC 纯化并冷冻干燥,获得 (S)-5-氨基-N-(4-(3-氨基哌啶-1-基)吡啶-3-基)-2,2'-联吡啶-6-甲酰胺 (12%)。根据方法 9 (实施例 115) 可以获得游离碱和 HCl 盐。HPLC. LCMS(m/z):390.2(MH⁺);LC R_t=1.11min。HCl 盐, ¹H NMR(DMSO-d₆): δ 10.46(s, 1H), 9.15(s, 1H), 8.61-8.65(m, 1H), 8.44-8.47(m, 1H), 8.34(d, J = 9.0Hz, 2H), 7.90-8.05(m, 3H), 7.41(d, J = 8.7Hz, 2H), 7.22-7.33(m, 3H), 2.75-3.60(m, 5H), 1.20-1.95(m, 4H)。

[1359] 对于采用方法 34 制备的含有羟基官能团的化合物而言,可以根据方法 32 所述,在 Boc 除去之前先除去甲硅烷基保护基团。

[1360] 下列化合物采用方法 34 制备:

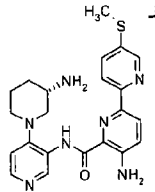
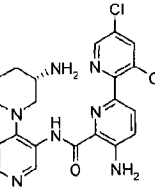
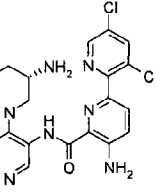
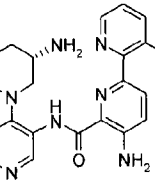
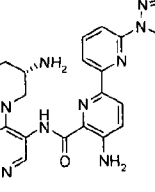
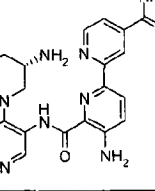
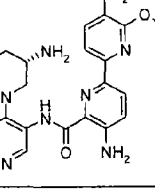
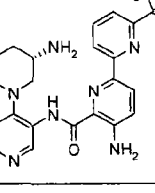
[1361]

实施例	结构	名称	MH ⁺	LC
686	 手性	3-氨基-6-(4-氰基-2-氟-苯基)-吡啶-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	432.2	2.15
687	 手性	3-氨基-6-[2-氟-5-(3-甲基-丁-1-烯基)-苯基]-吡啶-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	475.2	2.83
688	 手性	3-氨基-6-噻唑-5-基-吡啶-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	396.1	1.52
689	 手性	3-氨基-6-[2,6-二氟-3-(异丙基-甲基-氨基甲酰基)-苯基]-吡啶-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	524.3	2.28
690	 手性	5-氨基-3'-氟-[2,2']联吡啶-6-甲酸(3-羟基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	409.2	1.72

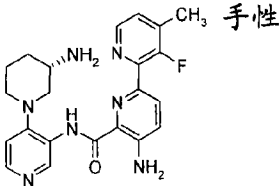
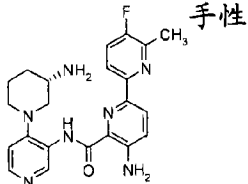
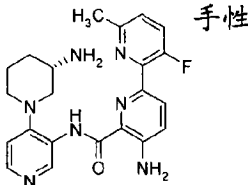
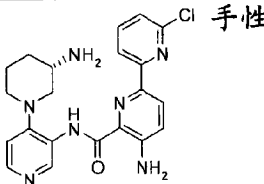
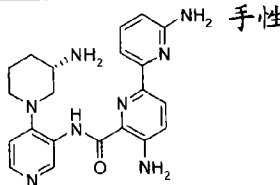
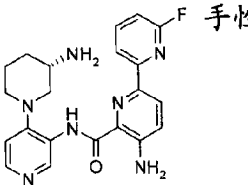
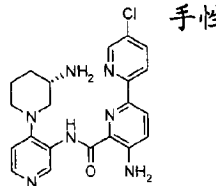
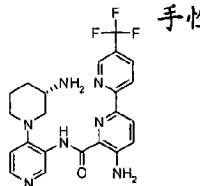
[1362]

实施例	结构	名称	MH+	LC
691	手性	5'-氨基-[2,2']联吡啶基-5,6'-二羧酸 5-酰胺 6'-[(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺]	433.2	1.30
692	手性	3-氨基-6-异喹啉-4-基-吡啶-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	440.2	1.53
693	手性	5-氨基-1'-氧基-[2,2']联吡啶-6-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	406.2	1.37
694	手性	3-氨基-6-(3-甲氧基-吡嗪-2-基)-吡啶-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	421.2	1.77
695	手性	5-氨基-6'-苄基氧基-[2,2']联吡啶-6-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	496.3	2.77
696	手性	5-氨基-5'-甲氧基-[2,2']联吡啶-6-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	420.2	1.38
697	手性	5-氨基-3'-甲氧基-[2,2']联吡啶-6-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	420.2	1.29
698	手性	5-氨基-5'-甲磺酰基-[2,2']联吡啶-6-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	468.2	1.70

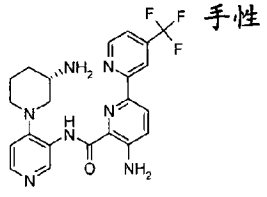
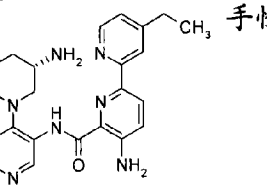
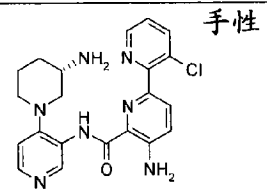
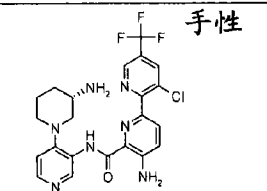
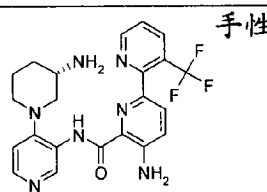
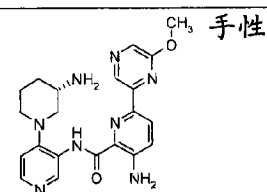
[1363]

实施例	结构	名称	MH ⁺	LC
699	 手性	5-氨基-5'-甲基硫烷基-[2,2']联吡啶-6-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	436.2	1.54
700	 手性	5-氨基-3',5'-二氯代-[2,2']联吡啶-6-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	458.1	2.17
701	 手性	5-氨基-5'-氯代-3'-甲基-[2,2']联吡啶-6-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	438.2	1.92
702	 手性	5-氨基-3'-氟-[2,2']联吡啶-6-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	408.2	1.65
703	 手性	5-氨基-6'-吡唑-1-基-[2,2']联吡啶-6-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	456.2	2.21
704	 手性	5'-氨基-[2,2']联吡啶基-4,6'-二羧酸 4-酰胺 6'-[(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺]	433.2	1.28
705	 手性	5,5'-二氨基-6'-甲氧基-[2,2']联吡啶-6-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	435.2	1.70
706	 手性	6'-乙酰基-5-氨基-[2,2']联吡啶-6-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	432.2	2.06

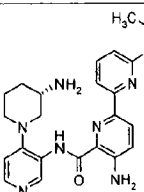
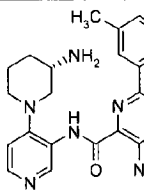
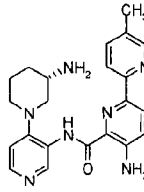
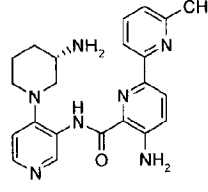
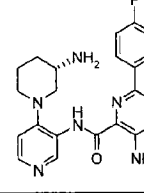
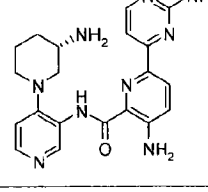
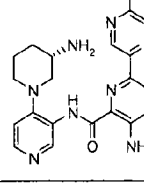
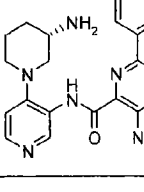
[1364]

实施例	结构	名称	MH+	LC
707	 手性	5-氨基-3'-氟-4'-甲基-[2,2'] 联吡啶-6-甲酸(3-氨基 -3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡 啶-3'-基)-酰胺	422.2	1.48
708	 手性	5-氨基-5'-氟-6'-甲基-[2,2'] 联吡啶-6-甲酸(3-氨基 -3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡 啶-3'-基)-酰胺	422.2	1.75
709	 手性	5-氨基-3'-氟-6'-甲基-[2,2'] 联吡啶-6-甲酸(3-氨基 -3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡 啶-3'-基)-酰胺	422.2	1.49
710	 手性	5-氨基-6'-氯代-[2,2']联吡啶 -6-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢 -2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰 胺	424.2	2.06
711	 手性	5,6'-二氨基-[2,2']联吡啶-6- 甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢 -2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰 胺	405.2	1.29
712	 手性	5-氨基-6'-氟-[2,2']联吡啶-6- 甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢 -2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰 胺	408.2	1.89
713	 手性	5-氨基-5'-氯代-[2,2']联吡啶 -6-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢 -2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰 胺	424.2	1.85
714	 手性	5-氨基-5'-三氟甲基-[2,2']联 吡啶-6-甲酸(3-氨基-3,4,5,6- 四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'- 基)-酰胺	458.2	2.15

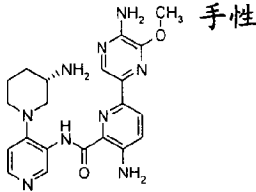
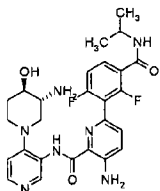
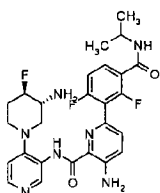
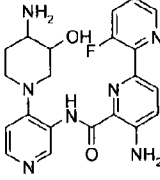
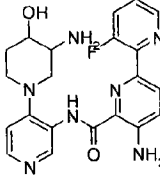
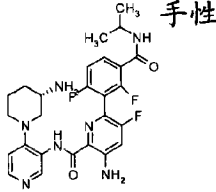
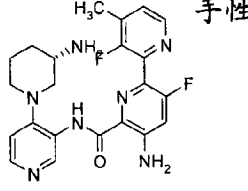
[1365]

实施例	结构	名称	MH+	LC
715		5-氨基-4'-三氟甲基-[2,2']联吡啶-6-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	458.2	2.08
716		5,3'-二氨基-[2,2']联吡啶-6-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	405.2	1.07
717		5-氨基-4'-乙基-[2,2']联吡啶-6-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	418.2	1.44
718		5-氨基-6'-三氟甲基-[2,2']联吡啶-6-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	458.2	2.40
719		5-氨基-3'-氯代-[2,2']联吡啶-6-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	424.1	1.81
720		5-氨基-3'-氯代-5'-三氟甲基-[2,2']联吡啶-6-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	492.2	2.29
721		5-氨基-3'-三氟甲基-[2,2']联吡啶-6-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	458.2	1.94
722		3-氨基-6-(6-甲氧基-吡啶-2-基)-吡啶-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	421.2	1.93

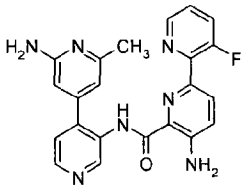
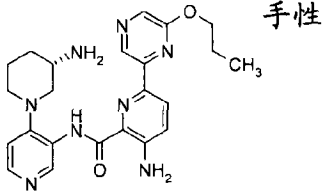
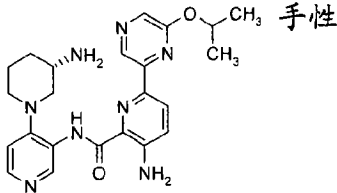
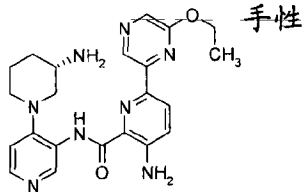
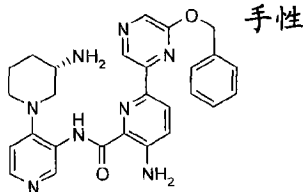
[1366]

实施例	结构	名称	MH+	LC
723	 手性	5-氨基-6'-乙氧基-[2,2']联吡啶-6-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	434.2	2.05
724	 手性	5-氨基-4'-甲基-[2,2']联吡啶-6-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	404.2	1.26
725	 手性	5-氨基-5'-甲基-[2,2']联吡啶-6-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	404.2	1.25
726	 手性	5-氨基-6'-甲基-[2,2']联吡啶-6-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	404.2	1.14
727	 手性	5-氨基-5'-氟-[2,2']联吡啶-6-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	408.2	1.64
728	 手性	3-氨基-6-(2-氨基-嘧啶-4-基)-吡啶-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	406.1	1.17
729	 手性	3-氨基-6-(5-氨基-吡嗪-2-基)-吡啶-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	406.1	1.37
730	 手性	5-氨基-[2,2']联吡啶-6-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	390.2	1.11

[1367]

实施例	结构	名称	MH ⁺	LC
731		3-氨基-6-(5-氨基-6-甲氧基-吡嗪-2-基)-吡啶-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	436.2	1.50
732		3-氨基-6-(2,6-二氟-3-异丙基氨基甲酰基-苯基)-吡啶-2-甲酸(3-氨基-4-羟基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	526.3	1.91
733		3-氨基-6-(2,6-二氟-3-异丙基氨基甲酰基-苯基)-吡啶-2-甲酸(3-氨基-4-氟-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	528.3	2.02
734		5-氨基-3'-氟-[2,2']联吡啶-6-甲酸(4-氨基-3-羟基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	424.2	1.25
735		5-氨基-3'-氟-[2,2']联吡啶-6-甲酸(3-氨基-4-羟基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	424.2	1.37
736		3-氨基-6-(2,6-二氟-3-异丙基氨基甲酰基-苯基)-5-氟-吡啶-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	528.2	2.13
737		5-氨基-3,3'-二氟-4'-甲基-[2,2']联吡啶-6-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	440.2	1.88

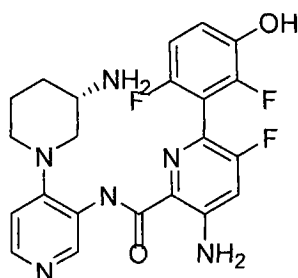
[1368]

实施例	结构	名称	MH+	LC
746		5-氨基-3'-氟-[2,2']联吡啶-6-甲酸(2'-氨基-6'-甲基-[4,4']联吡啶基-3-基)-酰胺	416.2	1.77
747		3-氨基-6-(6-丙氧基-吡嗪-2-基)-吡啶-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	449.2	2.34
748		3-氨基-6-(6-异丙氧基-吡嗪-2-基)-吡啶-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	449.2	2.29
749		3-氨基-6-(6-乙氧基-吡嗪-2-基)-吡啶-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	435.2	2.12
750		3-氨基-6-(6-苄基氧基-吡嗪-2-基)-吡啶-2-甲酸(3-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)-酰胺	497.1	2.62

[1370] 实施例 751

[1371] 3-氨基-N-(4-((S)-3-氨基哌啶-1-基)吡啶-3-基)-6-(2,6-二氟-3-羟基苯基)-5-氟吡啶酰胺

[1372]

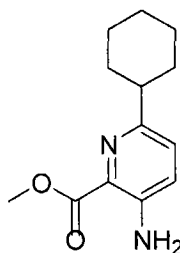


[1373] 根据实施例 49 的方法 2, 采用 3-氨基-N-(4-((S)-3-氨基哌啶-1-基)吡啶-3-基)-6-(3-(苄基氧基)-2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶酰胺和 20wt % Pd/C 在甲醇 (0.1M 溶液) 中。Boc 保护的产物通过制备性 HPLC 纯化。除去挥发物后, 粗品产物在 30 % TFA 的二氯甲烷溶液中搅拌。真空除去挥发物后, 通过制备性 HPLC 获得 3-氨基-N-(4-((S)-3-氨基哌啶-1-基)吡啶-3-基)-6-(2,6-二氟-3-羟基苯基)-5-氟吡

啉酰胺。LCMS(m/z):459.2(MH⁺);LC R_t=2.10min。

[1374] 3-氨基-6-环己基吡啶甲酸甲酯的合成

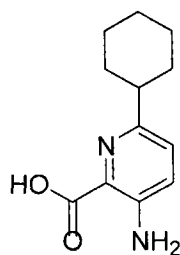
[1375]



[1376] 将3-氨基-6-溴吡啶甲酸甲酯(1.0当量)、环己基溴化锌0.5M THF溶液(1.5当量)和四(三苯膦)-钯(0)(0.05当量)于50℃搅拌15分钟。过滤反应物,用EtOAc洗涤。有机相用H₂O(100mL)、NaCl_(sat.)(50mL)洗涤,硫酸镁干燥并真空除去挥发物。产物经硅胶色谱纯化,采用Isco 0-65%的己烷/EtOAc梯度洗脱,得到3-氨基-6-环己基吡啶甲酸甲酯(98%)。LCMS(m/z):235.2(MH⁺);LC R_t=1.89min。

[1377] 3-氨基-6-环己基吡啶甲酸的合成

[1378]

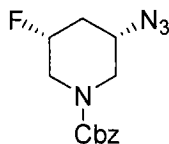


[1379] 向3-氨基-6-环己基吡啶甲酸甲酯(1.0当量)的THF溶液(浓度为0.5M)中加入1M LiOH(4.0当量)。于室温下搅拌4小时后,加入1N HCl(4.0当量),真空除去THF。过滤获得的固体,用冷H₂O(3×20mL)洗涤,获得3-氨基-6-环己基吡啶甲酸(18%)。LCMS(m/z):221.0(MH⁺);LC R_t=4.1min。

[1380] 向(3R,5R)-3-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)-5-氟哌啶(1eq)在30mL甲醇的溶液中加入3.8M HCl的异丙醇溶液(4eq)。将反应混合物于室温下静置3小时,此时将其减压浓缩。获得的残留物用120mL EtOAc稀释,用饱和碳酸氢钠水溶液、盐水洗涤,然后经无水硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩。粗品残留物经快速色谱纯化(EtOAc:己烷=2:1),获得(3R,5R)-3-氟-5-羟基哌啶-1-甲酸苄基酯,(94%)。LC/MS(m/z):254.2(MH⁺)。

[1381] (3S,5R)-3-叠氮基-5-氟哌啶-1-甲酸苄基酯的合成

[1382]

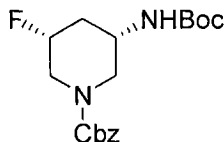


[1383] 于0℃,向(3R,5R)-3-氟-5-羟基哌啶-1-甲酸苄基酯(1eq)在14mL二氯甲烷的溶液中加入三乙胺(3eq)和甲磺酰氯(1.5eq)。将反应混合物于室温下搅拌1.5小时。粗品产物用120mL乙醚稀释,用饱和碳酸氢钠水溶液、盐水洗涤,然后经无水硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩。将粗品残留物溶于16mL NMP。加入叠氮化钠(3.0eq),将获得的悬浮液于

80℃搅拌过夜。反应混合物用 200mL EtOAc 和 100mL 己烷稀释,用水、盐水洗涤,然后经无水硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩。粗品产物经快速色谱纯化(EtOAc : 己烷= 1 : 3),获得目标化合物(90%)。LC/MS(m/z) :251.1 (MH⁺-28)。

[1384] (3S,5R)-3-(叔-丁氧基羰基氨基)-5-氟哌啶-1-甲酸苄基酯的合成

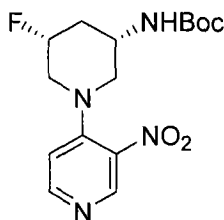
[1385]



[1386] 于室温下,向在 11mL 吡啶和 1.5mL 氢氧化铵的混合物中的 (3S,5R)-3-叠氮基-5-氟哌啶-1-甲酸苄基酯(1eq)溶液中加入 1M 三甲基磷(3eq)。将反应混合物于室温下搅拌 3 小时,此时减压除去溶剂,获得黄色油状物。将油状物再溶于 100mL 乙醇,浓缩完全除去氢氧化铵。将残留物溶于 12mL 1,4-二氧六环,加入 12mL 饱和 NaHCO₃水溶液。于 0℃,滴加二碳酸二-叔-丁基酯(4eq)的 6mL THF 溶液。将混合物于室温下搅拌 1 小时。粗品产物用 150mL EtOAc 稀释,用盐水洗涤,然后经无水硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩。粗品残留物经快速色谱纯化(EtOAc : 己烷= 1 : 1),获得标题化合物(95%)。LC/MS(m/z) : 253.1 (MH⁺-100)。

[1387] (3S,5R)-5-氟-1-(3-硝基吡啶-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

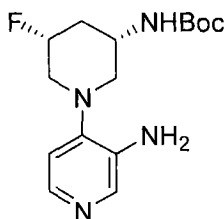
[1388]



[1389] 向 (3S,5R)-3-(叔-丁氧基羰基氨基)-5-氟哌啶-1-甲酸苄基酯(1eq)的 28 甲醇溶液中加入 10% Pd/C(0.1eq)。将获得的悬浮液在氢气环境中搅拌 1 小时。粗品固体在滤纸衬垫的布氏漏斗上通过硅藻土垫过滤,用甲醇洗涤,然后真空浓缩。将残留物溶于 33mL 异丙醇中,加入 DIPEA(2.5eq)和 4-氯代-3-硝基吡啶(1.5eq)。反应混合物于 80℃搅拌 2 小时,此时将反应混合物冷却至室温,减压浓缩。残留物用 150mL EtOAc 稀释,用盐水洗涤,然后经无水硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩。粗品残留物经快速色谱纯化(5% 甲醇的 EtOAc 溶液 : 己烷= 1 : 1),获得目标化合物(90%)。LC/MS(m/z) :341.1 (MH⁺)。HPLC : R_t:2.115min。

[1390] (3S,5R)-1-(3-氨基吡啶-4-基)-5-氟哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

[1391]

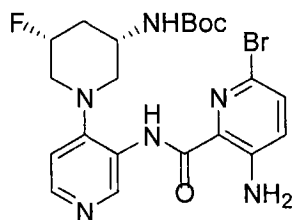


[1392] 根据实施例 49 的方法 2,将 (3S,5R)-5-氟-1-(3-硝基吡啶-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯还原,获得 (3S,5R)-1-(3-氨基吡啶-4-基)-5-氟哌啶-3-基氨基甲

酸叔-丁基酯。LC/MS(m/z):311.1(MH⁺)。

[1393] (3S,5R)-1-(3-(3-氨基-6-溴吡啶酰氨基)吡啶-4-基)-5-氟哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

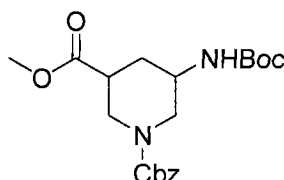
[1394]



[1395] 根据实施例 305 的方法 11, 将 (3S,5R)-1-(3-氨基吡啶-4-基)-5-氟哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯和 3-氨基-6-溴吡啶甲酸偶合, 柱色谱纯化后获得 (3S,5R)-1-(3-(3-氨基-6-溴吡啶酰氨基)吡啶-4-基)-5-氟哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯。LC/MS(m/z):509.1/511.1(MH⁺)。

[1396] 顺式(+/-)-5-(叔-丁氧基羰基氨基)哌啶-1,3-二甲酸 1-甲基 3-苄基酯的合成

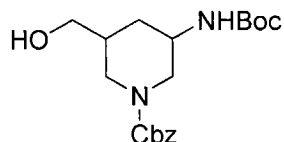
[1397]



[1398] 于 0℃, 向顺式(+/-)-1-(苄基氧基羰基)-5-(叔-丁氧基羰基氨基)哌啶-3-甲酸(1.0eq)、甲醇(20eq.)和 EDC(1.3eq)的二氯甲烷溶液(浓度为 0.25M)中加入二甲基氨基吡啶(0.1eq)。搅拌 48 小时后, 将反应物温热至室温, 真空除去挥发物。加入乙酸乙酯后, 用 H₂O(3×)、1N HCl、NaHCO₃(sat.)和盐水洗涤, 溶液经硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 通过柱色谱纯化(25%乙酸乙酯/己烷), 得到顺式(+/-)-5-(叔-丁氧基羰基氨基)哌啶-1,3-二甲酸 1-甲基 3-苄基酯。LCMS(m/z):293.1(MH-Boc⁺);LC R_t=4.09min。

[1399] 顺式(+/-)-3-(叔-丁氧基羰基氨基)-5-(羟基甲基)哌啶-1-甲酸苄基酯的合成

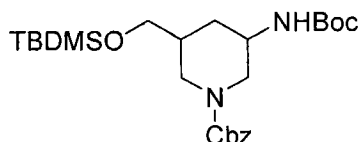
[1400]



[1401] 将顺式(+/-)-5-(叔-丁氧基羰基氨基)哌啶-1,3-二甲酸 1-甲基 3-苄基酯(1.0eq.)的 THF 溶液(浓度为 0.08M)冷却至 0℃, 然后加入 LiCl(2.3eq.)和硼氢化钠(2.3eq.)。搅拌 20 小时后, 将反应物温热至室温, 采用 1M 柠檬酸将 pH 调节至 4-5。真空除去挥发物后, 产物萃取到二氯甲烷中, 用水和盐水洗涤, 硫酸镁干燥。过滤并真空除去挥发物, 获得顺式(+/-)-3-(叔-丁氧基羰基氨基)-5-(羟基甲基)哌啶-1-甲酸苄基酯, 为白色泡沫状固体。LCMS(m/z):265.0(MH-Boc⁺);LC R_t=3.37min。

[1402] 顺式(+/-)-3-(叔-丁氧基羰基氨基)-5-((叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)甲基)哌啶-1-甲酸苄基酯的合成

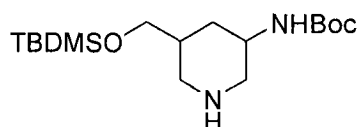
[1403]



[1404] 将顺式 (+/-)-3-(叔-丁氧基羰基氨基)-5-(羟基甲基)哌啶-1-甲酸苄基酯 (1.0eq.)、咪唑 (1.1eq.)、叔-丁基二甲基甲硅烷基氯化物 (1.1eq.) 和二甲基氨基吡啶 (0.1eq.) 的二氯甲烷溶液 (浓度为 0.1M) 搅拌 18 小时,此时真空除去挥发物。粗品产物经柱色谱直接纯化 (20% 乙酸乙酯 / 己烷),获得顺式 (+/-)-3-(叔-丁氧基羰基氨基)-5-((叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)甲基)哌啶-1-甲酸苄基酯。LCMS(m/z) : 379.0(MH-Boc⁺) ;LC R_t = 5.95min。

[1405] 顺式 (+/-)-5-((叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)-甲基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

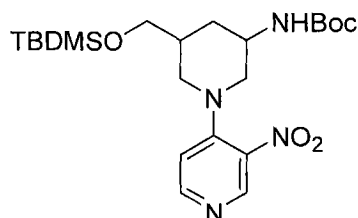
[1406]



[1407] 根据方法 17,将顺式 (+/-)-3-(叔-丁氧基羰基氨基)-5-((叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)甲基)哌啶-1-甲酸苄基酯脱保护,获得顺式 (+/-)-5-((叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)甲基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯。LCMS(m/z) :344.1(MH⁺)。

[1408] 顺式 (+/-)-5-((叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)甲基)-1-(3-硝基吡啶-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

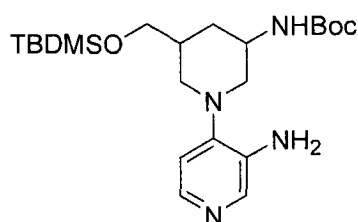
[1409]



[1410] 根据实施例 1 方法 1,采用顺式 (+/-)-5-((叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)甲基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯和 4-氯代-3-硝基吡啶,获得顺式 (+/-)-5-((叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)甲基)-1-(3-硝基吡啶-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯。LCMS(m/z) :467.0(MH⁺) ;LC R_t = 4.02min。

[1411] 顺式 (+/-)-1-(3-氨基吡啶-4-基)-5-((叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)甲基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

[1412]

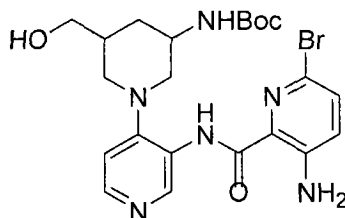


[1413] 根据实施例 49 的方法 2,将顺式 (+/-)-5-((叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基

基)-1-(3-硝基吡啶-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯还原,获得顺式(+/-)-1-(3-氨基吡啶-4-基)-5-((叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)甲基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯。LCMS(m/z):437.2(MH⁺);LC R_t=3.86min。

[1414] 顺式(+/-)-1-(3-(3-氨基-6-溴吡啶酰氨基)吡啶-4-基)-5-(羟基甲基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

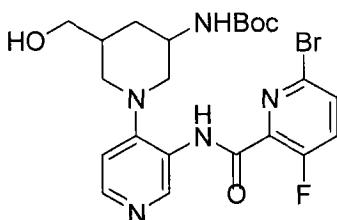
[1415]



[1416] 根据实施例 305 的方法 11,将顺式(+/-)-1-(3-氨基吡啶-4-基)-5-((叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)甲基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯和 6-溴-3-氨基吡啶甲酸偶合。然后通过 RP HPLC 纯化,将产物组分在 0.1% TFA 乙腈/水溶液中于室温下静置过夜,除去甲硅烷基。随后冷冻干燥后,获得顺式(+/-)-1-(3-(3-氨基-6-溴吡啶酰氨基)吡啶-4-基)-5-(羟基甲基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯,直接用于 Suzuki 反应。LCMS(m/z):521.0/523.1(MH⁺);LC R_t=2.58min。

[1417] 顺式(+/-)-1-(3-(6-溴-3-氟吡啶酰氨基)吡啶-4-基)-5-(羟基甲基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

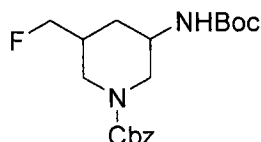
[1418]



[1419] 根据实施例 305 的方法 11,将顺式(+/-)-1-(3-氨基吡啶-4-基)-5-((叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)甲基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯和 6-溴-3-氟吡啶甲酸偶合。通过 RP HPLC 纯化后,将产物组分在 0.1% TFA 乙腈/水溶液中于室温下静置过夜,除去甲硅烷基。冷冻干燥后,获得顺式(+/-)-1-(3-(6-溴-3-氟吡啶酰氨基)吡啶-4-基)-5-(羟基甲基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯,直接用于 Suzuki 反应。LCMS(m/z):524.0/526.0(MH⁺);LC R_t=2.90min。

[1420] 顺式(+/-)-3-(叔-丁氧基羰基氨基)-5-(氟甲基)哌啶-1-甲酸苄基酯的合成

[1421]

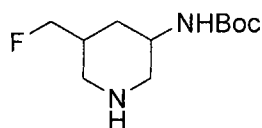


[1422] 将顺式(+/-)-3-(叔-丁氧基羰基氨基)-5-(羟基甲基)哌啶-1-甲酸苄基酯(1eq.)、全氟丁磺酰氟(2eq.)、三乙胺-HF(4eq.)和三乙胺(6eq.)的四氢呋喃溶液(浓度为0.16M)搅拌36小时。用乙酸乙酯(50×)稀释,溶液用1N HCl、NaHCO_{3(sat.)}和盐水洗涤,硫酸镁干燥,过滤,浓缩,经柱色谱纯化(25-40%乙酸乙酯/己烷),得到顺式

(+/-)-3-(叔-丁氧基羰基氨基)-5-(氟甲基)哌啶-1-甲酸苄基酯(45%的收率)。
LCMS(m/z):267.1(MH⁺);LC R_t=4.23min。

[1423] 顺式(+/-)-5-(氟甲基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

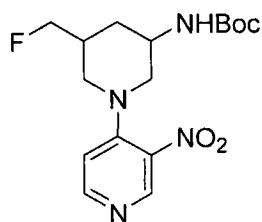
[1424]



[1425] 根据方法 17,将顺式(+/-)-3-(叔-丁氧基羰基氨基)-5-(氟甲基)哌啶-1-甲酸苄基酯脱保护,获得顺式(+/-)-5-(氟甲基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯。LCMS(m/z):233.1(MH⁺)。

[1426] 顺式(+/-)-5-(氟甲基)-1-(3-硝基吡啶-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

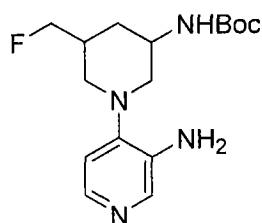
[1427]



[1428] 根据实施例 1 方法 1,采用顺式(+/-)-5-(氟甲基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯和 4-氯代-3-硝基吡啶,获得顺式(+/-)-5-(氟甲基)-1-(3-硝基吡啶-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯。LCMS(m/z):355.1(MH⁺);LC R_t=2.41min。

[1429] 顺式(+/-)-1-(3-氨基吡啶-4-基)-5-(氟甲基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

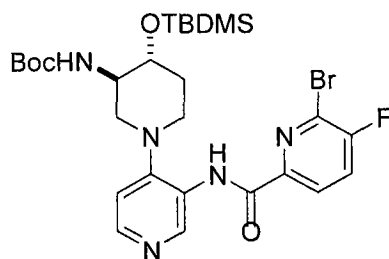
[1430]



[1431] 根据实施例 49 的方法 2,将顺式(+/-)-5-(氟甲基)-1-(3-硝基吡啶-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯还原,获得顺式(+/-)-1-(3-氨基吡啶-4-基)-5-(氟甲基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯。LCMS(m/z):325.1(MH⁺);LC R_t=2.27min。

[1432] (3R,4R)-1-(3-(6-溴-5-氟吡啶-2-基)-4-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氨基)吡啶-4-基)-4-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氨基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

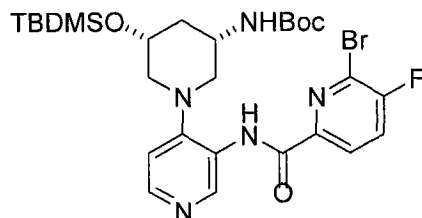
[1433]



[1434] 根据实施例 305 的方法 11, 将 (3R,4R)-1-(3-氨基吡啶-4-基)-4-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯和 6-溴-5-氟吡啶甲酸偶合, 得到 (3R,4R)-1-(3-(6-溴-5-氟吡啶酰氨基)吡啶-4-基)-4-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯。LCMS(m/z): 510.0/512.0(MH⁺); LC R_t = 4.51min。

[1435] (3S,5R)-1-(3-(6-溴-5-氟吡啶酰氨基)吡啶-4-基)-5-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

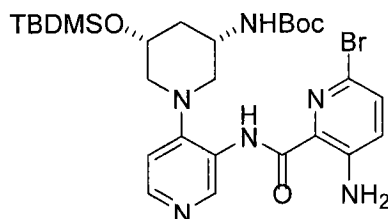
[1436]



[1437] 根据实施例 305 的方法 11, 将 (3S,5R)-1-(3-氨基吡啶-4-基)-5-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯和 6-溴-5-氟吡啶甲酸偶合, 得到 (3S,5R)-1-(3-(6-溴-5-氟吡啶酰氨基)吡啶-4-基)-5-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯。LCMS(m/z): 624.1/626.1(MH⁺)。

[1438] (3S,5R)-1-(3-(3-氨基-6-溴吡啶酰氨基)吡啶-4-基)-5-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯的合成

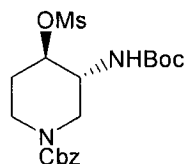
[1439]



[1440] 根据实施例 305 的方法 11, 将 (3S,5R)-1-(3-氨基吡啶-4-基)-5-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯和 6-溴-3-氨基吡啶甲酸偶合, 得到 (3S,5R)-1-(3-(3-氨基-6-溴吡啶酰氨基)吡啶-4-基)-5-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯。LCMS(m/z): 621.1/623.2(MH⁺)。

[1441] (3R,4R)-3-(叔-丁氧基羰基氨基)-4-(甲磺酰基氧基)哌啶-1-甲酸苄基酯的合成

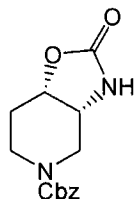
[1442]



[1443] 向 (3R,4R)-3-(叔-丁氧基羰基氨基)-4-羟基哌啶-1-甲酸苄基酯的二氯甲烷 (0.13M) 溶液中加入三乙胺 (1.5 当量), 随后加入甲磺酰氯 (1.3 当量)。将反应物于室温下搅拌 15 小时。然后将溶液用饱和的 NaHCO₃ 淬灭, 用二氯甲烷萃取, 硫酸钠干燥并浓缩, 获得粗品产物 (> 95% 的收率)。LCMS(m/z): 428.9/328.9(MH⁺), LC R_t = 3.81min。

[1444] (3aR,7aS)-2-氧代六氢噻唑并[4,5-c]吡啶-5(6H)-甲酸苄基酯的合成

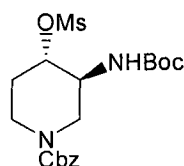
[1445]



[1446] 将 (3R,4R)-3-(叔-丁氧基羰基氨基)-4-(甲基磺酰基氧基)哌啶-1-甲酸苄基酯的吡啶 (0.16M) 溶液在微波中加热至 120℃ 10 分钟。然后将溶液浓缩至近干,将形成的固体过滤获得产物。滤液再通过硅胶色谱纯化,用乙酸乙酯 (100%) 洗脱,获得产物,合并收率为 75%。LCMS(m/z):277.1(MH⁺),LC R_t=2.33min。

[1447] (3S,4S)-3-(叔-丁氧基羰基氨基)-4-(甲基磺酰基氧基)哌啶-1-甲酸苄基酯的合成

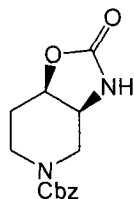
[1448]



[1449] 向 (3S,4S)-3-(叔-丁氧基羰基氨基)-4-羟基哌啶-1-甲酸苄基酯的二氯甲烷 (0.13M) 溶液中加入三乙胺 (1.5 当量),随后加入甲磺酰氯 (1.3 当量)。将反应物于室温下搅拌 15 小时。然后将溶液用饱和的 NaHCO₃ 淬灭,用二氯甲烷萃取,硫酸钠干燥并浓缩,获得粗品产物 (>95% 的收率)。LCMS(m/z):428.9/328.9(MH⁺),LC R_t=3.81min。

[1450] (3aS,7aR)-2-氧代六氢噁唑并[4,5-c]吡啶-5(6H)-甲酸苄基酯的合成

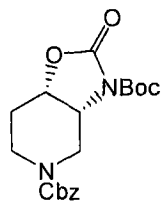
[1451]



[1452] 根据前述对映体化合物的方法,采用 (3S,4S)-3-(叔-丁氧基羰基氨基)-4-(甲基磺酰基氧基)哌啶-1-甲酸苄基酯 (1.0 当量),得到 (3aS,7aR)-2-氧代六氢噁唑并[4,5-c]吡啶-5(6H)-甲酸苄基酯 (62% 的收率)。LCMS(m/z):277.1(MH⁺),LC R_t=2.33min。

[1453] (3aR,7aS)-2-氧代四氢噁唑并[4,5-c]吡啶-3,5(2H,6H)-二甲酸 5-苄基 3-叔-丁基酯的合成

[1454]

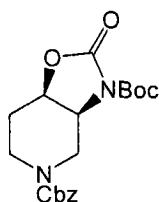


[1455] 向 (3aR,7aS)-2-氧代六氢噁唑并[4,5-c]吡啶-5(6H)-甲酸苄基酯 (1.0 当量) 的二氯甲烷 (0.09M) 溶液中加入 BOC₂O (1.1 当量)、三乙胺 (1.1 当量) 和催化量的 DMAP。将反应物于室温下搅拌 1 小时,此时将其真空浓缩,通过硅胶柱过滤,用乙酸乙酯洗涤。产

物真空干燥,获得白色固体(75%的收率)。LCMS(m/z):277.2(MH^+),LC $R_t=3.43min$ 。

[1456] (3aS,7aR)-2-氧代四氢噁唑并[4,5-c]吡啶-3,5(2H,6H)-二甲酸5-苄基3-叔-丁基酯的合成

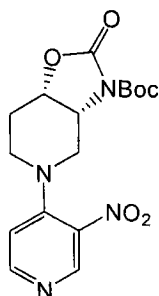
[1457]



[1458] 根据前述对映体化合物的方法,采用(3aS,7aR)-2-氧代六氢噁唑并[4,5-c]吡啶-5(6H)-甲酸苄基酯(1.0当量),得到(3aS,7aR)-5-苄基3-叔-丁基2-氧代四氢噁唑并[4,5-c]吡啶-3,5(2H,6H)-二甲酸酯(90%的收率)。LCMS(m/z):277.2(MH^+),LC $R_t=3.43min$ 。

[1459] (3aR,7aS)-5-(3-硝基吡啶-4-基)-2-氧代六氢噁唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-甲酸叔-丁基酯的合成

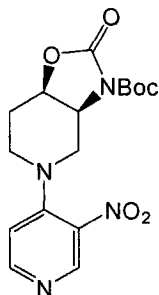
[1460]



[1461] 根据方法17,除去(3aR,7aS)-2-氧代四氢噁唑并[4,5-c]吡啶-3,5(2H,6H)-二甲酸5-苄基3-叔-丁基酯的Cbz基团,根据方法1,使获得的胺与4-氯代-3-硝基吡啶反应,得到(3aR,7aS)-5-(3-硝基吡啶-4-基)-2-氧代六氢噁唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-甲酸叔-丁基酯,为黄色泡沫状物(89%的收率)。LCMS(m/z):365.1(MH^+),LC $R_t=1.79min$ 。

[1462] (3aS,7aR)-5-(3-硝基吡啶-4-基)-2-氧代六氢噁唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-甲酸叔-丁基酯的合成

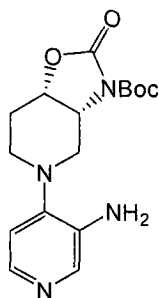
[1463]



[1464] 根据前述对映体化合物的方法,采用(3aS,7aR)-2-氧代四氢噁唑并[4,5-c]吡啶-3,5(2H,6H)-二甲酸5-苄基3-叔-丁基酯(1.0当量),得到(3aS,7aR)-5-(3-硝基吡啶-4-基)-2-氧代六氢噁唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-甲酸叔-丁基酯(88%的收率)。LCMS(m/z):365.1(MH^+),LC $R_t=1.79min$ 。

[1465] (3aR,7aS)-5-(3-氨基吡啶-4-基)-2-氧代六氢-噁唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-甲酸叔-丁基酯的合成

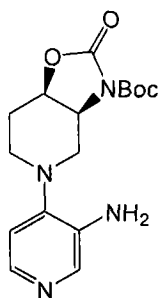
[1466]



[1467] 根据实施例 49 的方法 2, 将 (3aR,7aS)-5-(3-硝基吡啶-4-基)-2-氧代六氢噁唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-甲酸叔-丁基酯在 EtOH 和 EtOAc (1 : 1, 0.15M) 中还原, 获得 (3aR,7aS)-5-(3-氨基吡啶-4-基)-2-氧代六氢噁唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-甲酸叔-丁基酯 (> 95% 的收率)。LCMS (m/z) : 335.0 (MH⁺), LC R_t = 1.68min。

[1468] (3aS,7aR)-5-(3-氨基吡啶-4-基)-2-氧代六氢噁唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-甲酸叔-丁基酯的合成

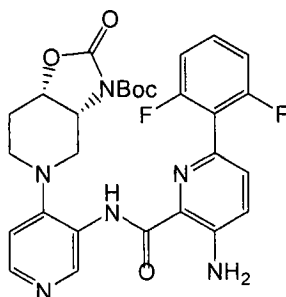
[1469]



[1470] 根据前述对映体化合物的方法, 获得 (3aS,7aR)-5-(3-氨基吡啶-4-基)-2-氧代六氢噁唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-甲酸叔-丁基酯 (97% 的收率)。LCMS (m/z) : 335.0 (MH⁺), LC R_t = 1.68min。

[1471] (3aR,7aS)-5-(3-(3-氨基-6-(2,6-二氟苯基)吡啶酰氨基)吡啶-4-基)-2-氧代六氢噁唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-甲酸叔-丁基酯的合成

[1472]

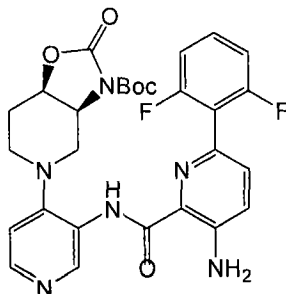


[1473] 向 (3aR,7aS)-5-(3-氨基吡啶-4-基)-2-氧代六氢噁唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-甲酸叔-丁基酯 (1.0 当量) 的 DMF (0.3M) 溶液中加入 3-氨基-6-(2,6-二氟苯基)吡啶甲酸 (1.2 当量)、EDC (1.2 当量) 和 HOAt (1.2 当量)。将溶液搅拌 15h。向混合物中加入水, 过滤沉淀物。向滤液中加入 EtOAc, 将有机溶液萃取三次, 硫酸钠干燥并浓缩,

获得橙色浆状物。将粗品用 EtOAc 和己烷混合物研磨,过滤沉淀物,获得纯产物(46%的收率)。LCMS(m/z):567.0(MH⁺),LC R_t=3.03min。

[1474] (3aS,7aR)-5-(3-(3-氨基-6-(2,6-二氟苯基)吡啶酰氨基)吡啶-4-基)-2-氧代六氢噻唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-甲酸叔-丁基酯的合成

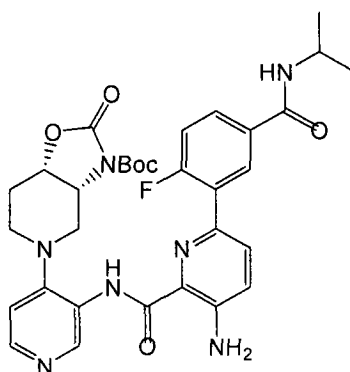
[1475]



[1476] 根据前述对映体化合物的方法,采用(3aS,7aR)-5-(3-氨基吡啶-4-基)-2-氧代六氢噻唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-甲酸叔-丁基酯,获得(3aS,7aR)-5-(3-(3-氨基-6-(2,6-二氟苯基)吡啶酰氨基)吡啶-4-基)-2-氧代六氢噻唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-甲酸叔-丁基酯。LCMS(m/z):567.0(MH⁺),R_t=2.86min。

[1477] (3aR,7aS)-5-(3-(3-氨基-6-(2-氟-5-(异丙基氨基甲酰基)苯基)吡啶酰氨基)吡啶-4-基)-2-氧代六氢噻唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-甲酸叔-丁基酯的合成

[1478]

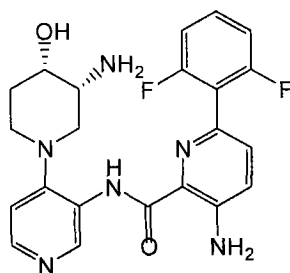


[1479] 向(3aR,7aS)-5-(3-氨基吡啶-4-基)-2-氧代六氢噻唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-甲酸叔-丁基酯(1.0当量)的DMF溶液(0.3M)中加入3-氨基-6-(2-氟-5-(异丙基氨基甲酰基)苯基)吡啶甲酸(1.2当量)、EDC(1.2当量)和HOAt(1.2当量)。将溶液搅拌15h。向混合物中加入水,过滤沉淀物。向滤液中加入EtOAc,将有机溶液萃取三次,硫酸钠干燥并浓缩,获得橙色浆状物。将粗品用EtOAc和己烷混合物研磨,过滤沉淀物,获得(3aR,7aS)-5-(3-(3-氨基-6-(2-氟-5-(异丙基氨基甲酰基)苯基)吡啶酰氨基)吡啶-4-基)-2-氧代六氢噻唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-甲酸叔-丁基酯。LCMS(m/z):634.3。

[1480] 方法35

[1481] 3-氨基-N-(4-((3R,4S)-3-氨基-4-羟基哌啶-1-基)-吡啶-3-基)-6-(2,6-二氟苯基)吡啶酰胺的合成

[1482]



[1483] 向 (3aR,7aS)-5-(3-(3-氨基-6-(2,6-二氟苯基)吡啶酰氨基)吡啶-4-基)-2-氧代六氢嘧啶并[4,5-c]吡啶-3(2H)-甲酸叔-丁基酯的 MeOH(0.06M) 溶液中加入 Cs_2CO_3 (0.5 当量), 将反应物搅拌 3h。然后将混合物真空浓缩至干, 将粗品在 TFA 和 DCM(25% TFA) 中搅拌直到完成。将反应物浓缩, 通过反相 HPLC 纯化。冷冻干燥, 获得为 TFA 盐的白色粉末。LCMS(m/z): 441.1 (MH^+), LC $R_t = 1.95\text{min}$ 。

[1484] 下列化合物采用方法 35 制备:

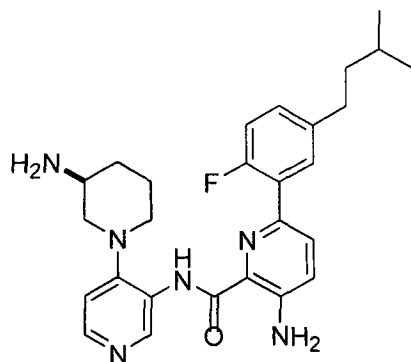
[1485]

实施 例	结构	名称	MH+	LC
752		3-氨基-6-(2,6-二氟-苯基)-吡啶-2-甲酸 (3-氨基-4-羟基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']- 联吡啶-3'-基)-酰胺	441.0	1.98
753		3-氨基-6-(2-氟-5-异丙基氨基甲酰基- 苯基)-吡啶-2-甲酸(3-氨基-4-羟基 -3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-3'-基)- 酰胺	508.0	1.98
754		3-氨基-6-(2,6-二氟-苯基)-吡啶-2-甲酸 (3-氨基-4-羟基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']- 联吡啶-3'-基)-酰胺	441.1	1.95

[1486] 实施例 755

[1487] (S)-3-氨基-N-(4-(3-氨基哌啶-1-基)吡啶-3-基)-6-(2-氟-5-异戊基苯基)吡啶酰胺的合成

[1488]



[1489] 根据实施例 49 方法 2, 采用 (S, Z)-1-(3-(3-氨基-6-(2-氟-5-(3-甲基丁-1-烯基)苯基)吡啶-2-基)吡啶-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔-丁基酯, 然后将其采用 25% TFA/CH₂Cl₂ 去保护, 获得 (S)-3-氨基-N-(4-(3-氨基哌啶-1-基)吡啶-3-基)-6-(2-氟-5-异戊基苯基)吡啶酰胺 (35%)。LCMS(m/z): 477.3(MH⁺); LC R_t = 2.91min。

[1490] 实施例 756

[1491] Pim1 ATP 损耗实验

[1492] 采用萤火虫荧光素酶 (luciferase-luciferin) ATP 检测试剂定量测定由激酶催化的磷酸基向肽底物转移所产生的 ATP 损耗, 测定 PIM1 的活性。将实验化合物溶于 100% DMSO, 将其直接分布到白色 384 孔板上, 每孔 0.5 μl。为了开始反应, 向每个孔中加入 10 μl 的 5nM Pim1 激酶和 80 μM BAD 肽 (RSRHSSYPAGT-OH) 的分析缓冲液 (50mM HEPES pH 7.5, 5mM MgCl₂, 1mM DTT, 0.05% BSA)。15 分钟后, 加入 10 μl 的 40 μM ATP 的分析缓冲液。最终的分析浓度为 2.5nM PIM1、20 μM ATP、40 μM BAD 肽和 2.5% DMSO。反应进行直到约 50% 的 ATP 被损耗, 然后通过加入 20 μl KinaseGlo Plus (Promega Corporation) 溶液终止反应。将终止的反应物温育 10 分钟, 剩余的 ATP 在 Victor2 (Perkin Elmer) 上通过荧光测定。通过 Pim1 ATP 损耗实验对前述实施例化合物进行实验, 发现其 IC₅₀ 值如下面实施例 763 所示。IC₅₀ (半数最大抑制浓度) 表示体外抑制其靶点达 50% 时所需要的实验化合物的浓度。

[1493] 实施例 757

[1494] Pim2 ATP 损耗实验

[1495] 采用萤火虫荧光素酶 ATP 检测试剂定量测定由激酶催化的磷酸基向肽底物转移所产生的 ATP 损耗, 测定 PIM2 的活性。将实验化合物溶于 100% DMSO, 将其直接分布到白色 384 孔板上, 每孔 0.5 μl。为了开始反应, 向每个孔中加入 10 μl 的 10nM Pim2 激酶和 20 μM BAD 肽 (RSRHSSYPAGT-OH) 的分析缓冲液 (50mM HEPES pH 7.5, 5mM MgCl₂, 1mM DTT, 0.05% BSA)。15 分钟后, 加入 10 μl 的 8 μM ATP 的分析缓冲液。最终分析浓度为 5nM PIM2、4 μM ATP、10 μM BAD 肽和 2.5% DMSO。反应进行直到约 50% 的 ATP 被损耗, 然后通过加入 20 μl KinaseGlo Plus (Promega Corporation) 溶液终止反应。将终止的反应物温育 10 分钟, 剩余的 ATP 在 Victor2 (Perkin Elmer) 上通过荧光测定。通过 Pim2 ATP 损耗实验对前述实施例化合物进行实验, 发现其 IC₅₀ 值如下面实施例 763 所示。

[1496] 实施例 758

[1497] Pim3 ATP 损耗实验

[1498] 采用萤火虫荧光素酶 ATP 检测试剂定量测定由激酶催化的磷酸基向肽底物转移

所产生的 ATP 损耗,测定 PIM3 的活性。将实验化合物溶于 100% DMSO,将其直接分布到白色 384 孔板上,每孔 0.5 μ l。为了开始反应,向每个孔中加入 10 μ l 的 10nM Pim3 激酶和 200 μ M BAD 肽 (RSRHSSYPAGT-OH) 的分析缓冲液 (50mM HEPES pH 7.5, 5mM $MgCl_2$, 1mM DTT, 0.05% BSA)。15 分钟后,加入 10 μ l 的 80 μ M ATP 的分析缓冲液。最终分析浓度为 5nM PIM3、40 μ M ATP、100 μ M BAD 肽和 2.5% DMSO。反应进行直到约 50% 的 ATP 被损耗,然后通过加入 20 μ l KinaseGlo Plus (Promega Corporation) 溶液终止反应。将终止的反应物温育 10 分钟,剩余的 ATP 在 Victor2 (Perkin Elmer) 上通过荧光测定。通过 Pim3ATP 损耗实验对前述实施例化合物进行实验,发现其 IC_{50} 值如下面实施例 763 所示。

[1499] 实施例 759

[1500] Flt3 α 筛选实验

[1501] 采用同质珠系统定量测定由激酶催化的磷酸基向肽底物转移所产生的磷酸化肽底物的量,测定 Flt3 的活性。将实验化合物溶于 100% DMSO,将其直接分布到白色 384 孔板上,每孔 0.5 μ l。为了开始反应,向每个孔中加入 10 μ l 的 300pM Flt3 激酶和 700 μ M ATP 的分析缓冲液 (50mM Hepes, pH = 7.5, 5mM $MgCl_2$, 0.05% BSA, 1mM DTT), 随后加入 10 μ l 的 500nM SHC 肽 (Biotin-GGLFDDPSYVNVQNL-NH₂) 的分析缓冲液。最终分析浓度为 150pM Flt3、350 μ M ATP、250nM SHC 肽和 2.5% DMSO。反应进行 2.5 小时,然后通过加入 10 μ l 60mM EDTA 终止。加入 25 μ l 的 1.2 μ g/ml PY20 抗体、48.4 μ g/ml Protein A α 筛选珠和 48.4 μ g/ml 链霉亲和素包被的 α 筛选珠的检测缓冲液 (50mM Tris pH 7.5, 0.01% Tween-20) 以终止反应。将终止的反应物在黑暗中温育过夜。采用 Envision 读板仪 (Perkin Elmer), 通过氧阴离子起始的化学发光 / 荧光级联测定磷酸化的肽。通过 Flt3 α 实验对前述实施例化合物进行实验,发现其 IC_{50} 如下面实施例 762 所示。

[1502] 实施例 760

[1503] KDR α 筛选实验

[1504] 采用同质珠系统定量测定由激酶催化的磷酸基向肽底物转移所产生的磷酸化肽底物的量,测定 KDR 的活性。将实验化合物溶于 100% DMSO,将其直接分布到白色 384 孔板上,每孔 0.5 μ l。为了开始反应,向每个孔中加入 10 μ l 的 2 μ M VEGF5 肽 (Biotin-GGGGQDGKDYIVLPI-NH₂) 的分析缓冲液 (50mM Hepes, pH = 7.5, 5mM $MnCl_2$, 0.1% BSA, 0.01% Tween-20, 1mM DTT), 随后加入 10 μ l 的 250pM KDR 激酶和 2 μ M ATP 的分析缓冲液。最终分析浓度为 125pM KDR、1 μ M ATP、1 μ M VEGF5 肽和 2.5% DMSO。反应进行 2 小时,然后通过加入 25 μ l 的 0.24 μ g/ml PY20 抗体、96.8 μ g/ml Protein A α 筛选珠和 96.8 μ g/ml 链霉亲和素包被的 α 筛选珠的终止 / 检测缓冲液 (50mM Hepes, pH = 7.5, 10mM EDTA, 0.1% BSA, 0.01% Tween-20) 终止。将终止的反应物在黑暗中温育过夜。采用 Envision 读板仪 (Perkin Elmer), 通过氧阴离子起始的化学发光 / 荧光级联测定磷酸化的肽。通过 KDR α 筛选实验对前述实施例化合物进行实验,发现其 IC_{50} 如下面实施例 762 所示。

[1505] 实施例 761

[1506] 细胞增殖实验

[1507] 将 HEL 92.1.7 细胞 (ATTC No. TIB-180, 一种衍生自恶性外周血的红细胞白血病系)、MV4-11 细胞 (ATCC No. CRL-9591, 一种人类急性单核细胞性白血病系) 和 PC3 细

胞(ATCC No. CRL-1435, 一种人类前列腺癌系)在补充有10% FBS、丙酮酸钠和抗生素的RPMI1640中培养。在实验的当天,将细胞在相同的介质中以每孔1000个细胞的密度涂布于96孔组织培养板中,使外侧孔空白。

[1508] 将KMS11(人类骨髓瘤细胞系)在补充有10% FBS、丙酮酸钠和抗生素的IMDM中培养。在实验的当天,将细胞在相同的介质中以每孔2000个细胞的密度涂布于96孔组织培养板中,使外侧孔空白。MM1.s(人类骨髓瘤细胞系)在补充有10% FBS、丙酮酸钠和抗生素的RPMI1640中培养。在实验的当天,将细胞在相同的介质中以每孔5000个细胞的密度涂布于96孔组织培养板中,使外侧孔空白。

[1509] 将在DMSO中提供的实验化合物以需要的终浓度的500倍在DMSO中稀释,然后以终浓度的2倍在培养介质中稀释。将相同体积的2×化合物加至96孔板的细胞中,于37℃培养3天。

[1510] 将板于室温下平衡3天后,向培养孔中加入等体积的CellTiter-Glow试剂(Promega)。将板短暂震摇,采用光度计测定发光信号。计算在用DMSO单独处理的细胞中所观察到的信号与对照化合物处理的细胞中所观察到的信号的抑制百分比,用于测定实验化合物的EC₅₀值(即,在细胞中获得最大效果的50%所需要的实验化合物的浓度),如实施例763所示。

[1511] 实施例762

[1512] 体外PKC ϵ 实验

[1513] 采用购自InVitrogen的10nM终浓度的人类全长PKC ϵ 酶进行体外PKC ϵ 实验。序列为ERM₂PRKRQGSVRRRV-OH的肽底物以终浓度为40 μ M使用,ATP以20 μ M使用。脂质活化剂,0.05mg/ml磷脂酰丝氨酸和0.005mg/ml二酰甘油,购自Millipore。反应缓冲液由20mM Hepes pH7.4、5mM MgCl₂和0.03% Triton X-100组成。2-3小时的反应时间后,实验结果采用购自Promega的KinaseGlo Plus试剂显示。通过PKC ϵ 实验对前述实施例的具有代表性的化合物进行实验,其IC₅₀如下所示,其中(+)代表IC₅₀大于或等于25 μ M,(++)代表IC₅₀大于或等于10 μ M但小于25 μ M,(+++)代表IC₅₀大于或等于1 μ M但小于10 μ M,(++++)代表IC₅₀小于1 μ M。

[1514]

实施例	PKC ϵ IC ₅₀ (μ M)	Flt3IC ₅₀ (μ M)	KDR IC ₅₀ (μ M)
118	++++		++++
119	++++		+++
120	+++		
121	+		++++
122	++++		
123	++++		+++
124	++	++	
125	++		+++
126	++++		+++
127	+++		+
128	+		
129	+++		
130	++++		+++
131	+		++++
132	++++		++++

133	+		+++
134	+++		+++
135	++++		+++
136	+++		
137	++++		
138	+		
139	++++		
140	+++		
141	+++		
142	+++		
143	+		
144	+++		
145	+		
146	++++		
147	++++		
148	++		
149	+++		
150	+++		
151	+		
152	++++		
153	+		

[1515]

实施例	PKC ε IC50 (μ M)	Flt3 IC50 (μ M)	KDR IC50 (μ M)
154	++++		
155	+++		
156	+++		
157	+		
158	+		
159	+		++++
160	+		
161	+		++++
163			++
164			++
165			++
166			++
171	++		
173	++++		++
174	+++		+
175	+++		+
175	+++		+
176	++++		+++
177	++++		
178	++++		
179	++++		
180	++++		
182	+++		+++
183	++		+++
184	++++		++
185	+++		+++
186	+++		+++
187	++++		+
188	++++		+++

189	++++		
190	+		
191	++++		
192	+		
193	++++		
194	+		
195	++++		+
196	+++		+
199	+++		+++
201	++++		++

[1516]

实施例	PKC ε IC50 (μ M)	Flt3 IC50 (μ M)	KDR IC50 (μ M)
202	++++		+
203	++++		+
204	++++		
204	++++		+++
205	++++		+++
206	++++		+++
211	++++		+++
212	++++		++
213	+++		+
214	++++		++
215	+++		+
216	+++		+
217	++		+
217	++++		++
218	+++		+
219	+++		+
222	++++		+
223	++++		+
223	++++		+
224	+++		+
225	+++		+
226	+++		+
227	+++		+
228	++++		++
229	+++		+
230	++++		+
231	++		++
232	++		++
233	+++		+++
235	++++		++
236	+		++
237	+++		++++
238	+		++++
239	++++		
240	++++		
241	+++		
242	+		
243	+++		+
244	+++		++

[1517]

实施例	PKC ε IC50 (μ M)	Flt3 IC50 (μ M)	KDR IC50 (μ M)
249			++
261			+++
264			++++
265			++
268			+++
275			++
304	+++		++++
312	++		
320	++		+
322	+++		+
332	+++		+
333	++		+
336	++		+
340	+++		++
341	++++		+++
342	+++		+++
343	+++		+++
344	++		+
345	++++		++++
346	++++		
347	++++		
348	++++		
349	+++		
350	++++		
351	++++		
352	++++		
353	++++		
354	+++		
355	+++		
356	+++		
357	+++		
359	++++		++++
360	+++		++++
361	++++		++++
362	++++		++++
363	++++		++++
364	++++		++++
364	++++		+++
365	++++		++++

[1518]

实施例	PKC ε IC50 (μ M)	Flt3 IC50 (μ M)	KDR IC50 (μ M)
366	++++		++++
367	++++		++++
368	++++		++++
369	++++		++++
370	++++		++++
371	+++		
372	++++		++++
373	++++		++++

374	++++		+++
375	++++		+++
376	++++		+
377	++++		+++
378	++++		+
379	++++		+++
380	++++		++++
381	++++		+++
382	++++		+++
383	++++		+++
384	++++		+++
385	++++		+++
386	++++		+++
387	+++		++
388	++++		++++
389	++++		+++
390	++++		+++
391	+++		+
400	+++		++++
400	+++		
401	++++		
402	+++		
403	++++		
404	+++		
405	++		
406	+++		+
410	+++		+
411	++		+
418	++		+
422	++		+
424	+++		+

[1519]

实施例	PKC ε IC50 (μ M)	F1t3 IC50 (μ M)	KDR IC50 (μ M)
425	+++		++
427	++		
431	+++		+
433	+++		++
434	++		+
435	++		++++
436	+++		+++
437	++++		+++
438	+		+++
439	+++		+++
440	+		+++
441	++		++++
447			++
454			++
455			++
482	+		++
483	++		+
484	++		+
485	+		++

487			++
505			++
519			++
520			+++
521			+++
522			+++
523			++
524			+++
534			+++
535			++
538			++
542			++
543			++
544			++
545			++
547			++
549			++
550			++
552	+++		+++
590	+++		++++

[1520]

实施例	PKC ϵ IC ₅₀ (μ M)	Flt3IC ₅₀ (μ M)	KDR IC ₅₀ (μ M)
592	+++		
593	+		
594	+		
595	+		
596	+		
597	+++		+
598	+++		+++
612			+++
614			+++
629			++
644			++
648			++
649			++
650			++

[1521] 实施例 763

[1522] 本发明化合物的 IC₅₀ 和 EC₅₀ 活性

[1523] 采用实施例 756 (Pim1 ATP 损耗实验)、757 (Pim2 ATP 损耗实验) 和 758 (Pim3 ATP 损耗实验) 的方法,测定前述实施例化合物的 IC₅₀ 浓度,如下表所示,其中 (+) 代表 IC₅₀ 大于或等于 25 μ M, (++) 代表 IC₅₀ 大于或等于 10 μ M 但小于 25 μ M, (+++) 代表 IC₅₀ 大于或等于 1 μ M 但小于 10 μ M, (++++) 代表 IC₅₀ 小于 1 μ M。

[1524] 采用实施例 761 (细胞增殖实验) 方法,在 HEL 92.1.7、MV4-11 细胞和 PC3 细胞中测定前述实施例化合物的 EC₅₀ 浓度,如下表所示,其中 (+) 代表 EC₅₀ 大于 10 μ M, (++) 代表 EC₅₀ 大于 5 μ M 但小于或等于 10 μ M, (+++) 代表 EC₅₀ 大于 1 μ M 但小于或等于 5 μ M, (++++) 代表 EC₅₀ 小于或等于 1 μ M。

[1525]

实施例	IC50 (μM)			EC50 (μM)				
	PIM1	PIM2	PIM3	HEL 92.1.7	MV-4-11	PC3	KMS11	MM1. s
118	++++	+++	++++					
119	++++	++++	++++					

[1526]

实施例	IC50 (μM)			EC50 (μM)				
	PIM1	PIM2	PIM3	HEL 92.1.7	MV-4-11	PC3	KMS11	MM1. s
120	++++	+++	++++			+++		
121	++++	++++	++++					
122	++++	+++	+++			++++		
123	++++	+++	++++	++++				
124	+++	+	+++					
125	+++	+	++					
126	++++	+++	++++			++		
127	+++	+	+					
128	+++	+	++					
130	++++	++++	++++	++				
131	++++	++++	++++	++++				
132	++++	++++	++++					
133	++++	++++	++++					
134	++++	++++	++++					
135	++++	++++	++++					
136	++++	++++	++++					
137	++++	++++	++++					
138	++++	++++	++++					
139	++++	++++	++++					
140	++++	++++	++++					
141	++++	++++	++++					
142	++++	++++	++++	+++				
143	++++	++++	++++	+++				
145	++++	++++	++++	+++				
146	++++	++++	++++	+				
147	++++	++++	++++	++				
148	++++	++++	++++	+				
150	++++	++++	++++	+++				
151	++++	++++	++++	+				
152	++++	++++	++++					
153	++++	++++	++++					
154	++++	++++	++++					
155	++++	++++	++++	++				
156	++++	++++	++++					
157	++++	++++	++++	+				
158	++++	++++	++++					
159	++++	++++	++++	++				

[1527]

实施例	IC50 (μM)			EC50 (μM)				
	PIM1	PIM2	PIM3	HEL 92.1.7	MV-4-11	PC3	KMS11	MM1. s
160	++++	++++	++++	+				
161	++++	++++	++++	+				
162	++++	++++	++++					
163	++++	++++	++++					
164	++++	++++	++++					
165	++++	++++	++++					
166	++++	++++	++++					
167	++++	+++	++++					
168	++++	++++	++++					
169	++++	++++	++++					
170	++++	+++	++++					
171	++++	+++	++++					
173	++++	++++	++++	+++		++		
174	++++	++++	++++	+				
177	++++	++++	++++	+				
175	++++	++++	++++	+				
176	++++	++++	++++	+++		+++		
177	++++	++++	++++					
178	++++	++++	++++					
179	++++	++++	++++	+++				
180	++++	++++	++++	++++				
181	++++	++++	++++	++++				
182	++++	++++	++++	++++				
183	++++	++++	++++	++++				
184	++++	+++	++++	++++				
185	++++	++++	++++	++++				
186	++++	++++	++++					
187	++++	++++	++++	+++	++++	+++		
188	++++	+++	++++					
189	++++	+++	++++					
191	++++	+	+++					
192	+	+	+					
193	++++	+++	++++			++++		
194	+	+	+					
195	++++	++++	++++			+		
196	+++	++	+++					
197	+	+	+					

[1528]

实施例	IC50 (μM)			EC50 (μM)				
	PIM1	PIM2	PIM3	HEL 92.1.7	MV-4-11	PC3	KMS11	MM1. s
198	+	+	+					
199	+++	+	+					
199	+++	+	++					
199	+++	+	++					
200	++	+	+					
201	++++	++++	++++			++		
202	+++	+	+++			+++		
203	++++	+++	++++			++++		
204	++++	++++	++++					
205	++++	++++	++++			++++		
206	++++	+++	++++					
207	++++	++	++++			++		
208	++++	+++	++++			++++		
209	++	+	+			+++		
210	++++	+++	++++			++++		
211	++++	++++	++++					
212	++++	++++	++++					
213	+++	+	+++					
214	++++	+++	++++			+++		
215	++++	+++	++++					
216	+++	+	+++					
217	++++	+	+++			++		
218	++++	++	++++					
219	++++	++	++++					
220	++++	++	++++					
221	++++	+++	++++					
222	++++	++	++++			+		
223	++++	+++	++++					
224	++++	+	+++					
225	++++	++	++++					
226	++++	+++	++++					
227	+++	+	+++					
228	++++	++	++++			++		
229	++++	+++	++++					
230	++++	++++	++++					
231	+++	+	+++					
232	++	+	++					

[1529]

实施例	IC50 (μM)			EC50 (μM)				
	PIM1	PIM2	PIM3	HEL 92.1.7	MV-4-11	PC3	KMS11	MM1. s
233	+++	+	+++					
234	+++	+	++					
235	++++	++++	++++	+				
236	++++	++++	++++					
237	++++	++++	++++					
238	++++	++++	++++					
239	++++	++++	++++	+				
240	++++	++++	++++					
241	++++	++++	++++					
242	++++	++++	++++					
243	+++	++	+++					
244	+++	++	+++					
245	+	+	++					
246	++++	++++	++++					
247	++++	++++	++++					
248	++++	++++	++++					
249	++++	++++	++++					
250	++++	++++	++++					
251	++++	++++	++++					
252	++++	++++	++++					
253	++++	++++	++++					
254	++++	++++	++++					
255	++++	++++	++++					
256	++++	++++	++++					
257	++++	++++	++++					
258	++++	++++	++++					
259	++++	++++	++++					
260	++++	++++	++++					
261	++++	++++	++++					
262	++++	+++	++++					
263	++++	++++	++++					
264	++++	++++	++++					
265	++++	++++	++++					
266	++++	++++	++++					
267	++++	++++	++++					
268	++++	++++	++++					
269	++++	++++	++++					

[1530]

实施例	IC50 (μ M)			EC50 (μ M)				
	PIM1	PIM2	PIM3	HEL 92.1.7	MV-4-11	PC3	KMS11	MM1. s
270	++++	++++	++++					
271	++++	++++	++++					
272	++++	++++	++++					
273	++++	++++	++++					
274	++++	++++	++++					
275	++++	++++	++++					
276	++++	++++	++++				+++	++
277	++++	++++	++++					
278	++++	++++	++++					
279	++++	++++	++++					
280	++++	++++	++++					
281	++++	++++	++++					
282	++++	++++	++++					
283	++++	++++	++++					
284	++++	++++	++++					
285	++++	++++	++++					
286	++++	++++	++++					
287	++++	++++	++++					
288	++++	++++	++++					
289	++++	++++	++++					
290	++++	++++	++++				+++	+++
291	++++	++++	++++					
292	++++	++++	++++				++++	++++
293	++++	++++	++++					
294	++++	++++	++++					
295	++++	+++	++++					
296	++++	++++	++++					
297	++++	++++	++++					
298	++++	++++	++++				++++	++++
299	++++	++++	++++					
300	++++	++++	++++				++++	++++
301	++++	++++	++++					
302	++++	++++	++++					
303	++++	++++	++++					
304	++++	+	+++					
312	++++	+++	++++					
317	++++	++++	++++	+++		+	+++	++++

[1531]

实施例	IC50 (μ M)			EC50 (μ M)				
	PIM1	PIM2	PIM3	HEL 92.1.7	MV-4-11	PC3	KMS11	MM1. s
318	++++	++++	++++					
319	++++	++++	++++	+++				
320	++++	++++	++++	+				
321	++++	++++	++++	+++				
322	++++	++++	++++	++++		++		
323	++++	++++	++++	++++		+++		
324	++++	++++	++++	++++				
325	++++	++++	++++	+++				
326	++++	++++	++++	+++				
327	++++	++++	++++	+++				
328	++++	++++	++++	+++			++++	++++
329	++++	++++	++++	++				
330	++++	++++	++++	+				
331	++++	++++	++++	+++				
332	++++	++++	++++	+++				
333	++++	++++	++++	+++				
334	++++	++++	++++	++				
335	++++	++++	++++	++				
336	++++	++++	++++					
337	++++	++++	++++	++				
338	++++	++++	++++					
339	++++	++++	++++	+++				
340	++++	++++	++++	+++				
341	++++	++++	++++	+++				
342	++++	++++	++++	++++				
343	++++	++++	++++	++++				
344	++++	++++	++++	+				
345	++++	++++	++++	++++		++++		
346	++++	++++	++++	++++				
347	++++	++++	++++	++++				
348	++++	++++	++++	++++		+++		
349	++++	++++	++++	++++				
350	++++	++++	++++	++++				
351	++++	++++	++++					
352	++++	++++	++++	++++				
353	++++	++++	++++	++++				
355	++++	++++	++++	+				

[1532]

实施例	IC50 (μM)			EC50 (μM)				
	PIM1	PIM2	PIM3	HEL 92.1.7	MV-4-11	PC3	KMS11	MM1. s
356	++++	++++	++++	+				
357	++++	++++	++++	+++				
358	++++	++++	++++	++++				
359	++++	++++	++++			++++		
360	+++	+	+++					
361	++++	++++	++++					
362	++++	++++	++++			++++		
363	++++	++++	++++			++++		
364	++++	++++	++++			++++		
365	++++	+++	++++			+		
366	++++	+++	++++					
367	++++	++++	++++			++++		
368	++++	++++	++++			++++		
369	++++	++++	++++					
370	++++	++++	++++			++		
371	++++	++++	++++					
372	++++	++++	++++			+++		
376	++++	++++	++++			+		
377	++++	++++	++++					
378	++++	++	+++			+++		
379	++++	+++	++++					
380	++++	+++	++++					
381	++++	++++	++++					
382	++++	+++	++++			+++		
383	++++	+++	++++					
384	++++	+++	+++					
385	++++	+++	++++					
386	++++	+++	++++					
387	+++	+	+++					
388	++++	+++	++++					
389	++++	+++	+++			+++		
390	++++	+	+++					
391	+++	+	+++					
393	++++	++++	++++			+++		
395	++++	+	+++			+++		
396	++++	+++	++++			+++		
397	++++	++++	++++			++++		

[1533]

实施例	IC50 (μM)			EC50 (μM)				
	PIM1	PIM2	PIM3	HEL 92.1.7	MV-4-11	PC3	KMS11	MM1. s
398	+++	++	+++					
399	++++	++++	++++			++++		
401	++++	++++	++++	++				
402	++++	++++	++++	++				
403	++++	++++	++++					
404	++++	++++	++++					
405	++++	++++	++++					
406	++++	++++	++++					
407	++++	++++	++++					
408	++++	++++	++++					
409	++++	++++	++++					
410	++++	++++	++++	+++				
411	++++	++++	++++					
412	++++	++++	++++	++				
413	++++	++++	++++	++++				
414	++++	++++	++++	+++				
415	++++	++++	++++	++++				
416	++++	++++	++++					
417	++++	++++	++++					
418	++++	++++	++++	+++				
419	++++	++++	++++	+++				
420	++++	++++	++++					
421	++++	++++	++++	+++		+		
422	++++	++++	++++	+++		+		
423	++++	++++	++++	+++				
424	++++	++++	++++	+++		++		
425	++++	++++	++++	++++		++	++++	++++
426	++++	++++	++++	++				
427	++++	++++	++++	+++				
428	++++	++++	++++	++				
429	++++	++++	++++	++				
430	++++	++++	++++	+++				
431	++++	++++	++++	+++				
432	++++	++++	++++	+++				
433	++++	++++	++++	+++	++++			
434	++++	++++	++++	+++	++++			
435	+++	+++	+++					

[1534]

实施例	IC50 (μM)			EC50 (μM)				
	PIM1	PIM2	PIM3	HEL 92.1.7	MV-4-11	PC3	KMS11	MM1. s
436	+++	+	+++					
437	++++	++++	++++					
438	+++	+	+++					
439	+++	+	+++					
440	+	+	++					
441	+++	+	+++					
442	++++	++++	++++				+++	++
443	++++	++++	++++				+++	++
444	++++	++++	++++					
445	++++	++++	++++				+++	+++
446	++++	++++	++++					
447	++++	++++	++++					
448	++++	++++	++++					
449	++++	++++	++++					
450	++++	++++	++++					
451	++++	++++	++++					
452	++++	++++	++++					
453	++++	++++	++++					
454	++++	++++	++++				+++	++
455	++++	++++	++++					
456	++++	++++	++++					
457	++++	++++	++++					
458	++++	++++	++++					
459	++++	++++	++++					
460	++++	++++	++++					
461	++++	++++	++++					
462	++++	++++	++++				+++	+++
463	++++	++++	++++					
464	++++	++++	++++					
465	++++	++++	++++					
466	++++	++++	++++					
467	++++	++++	++++					
468	++++	++++	++++					
469	++++	++++	++++					
470	++++	++++	++++					
471	++++	++++	++++					
472	++++	++++	++++					

[1535]

实施例	IC50 (μM)			EC50 (μM)				
	PIM1	PIM2	PIM3	HEL 92.1.7	MV-4-11	PC3	KMS11	MM1. s
473	++++	++++	++++					
474	++++	++++	++++					
475	++++	++++	++++					
476	++++	++++	++++					
477	++++	++++	++++					
478	++++	++++	++++					
479	++++	++++	++++					
480	++++	++++	++++					
481	++++	++++	++++					
482	++++	++++	++++					
483	++++	++++	++++					
484	++++	++++	++++					
485	++++	++++	++++					
486	++++	++++	++++					
487	++++	++++	++++					
488	++++	++++	++++					
489	++++	++++	++++					
490	++++	++++	++++					
491	++++	++++	++++				+++	+++
492	++++	++++	++++					
493	++++	++++	++++					
494	++++	++++	++++				++++	+++
495	++++	++++	++++					
496	++++	++++	++++				++++	++++
497	++++	++++	++++					
498	++++	++++	++++					
499	++++	++++	++++					
500	++++	++++	++++					
501	++++	++++	++++					
502	++++	++++	++++					
503	++++	++++	++++					
504	++++	++++	++++					
505	++++	++++	++++					
506	++++	++++	++++					
507	++++	++++	++++					
508	++++	++++	++++					
509	++++	++++	++++					

[1536]

实施例	IC50 (μM)			EC50 (μM)				
	PIM1	PIM2	PIM3	HEL 92.1.7	MV-4-11	PC3	KMS11	MM1. s
510	++++	++++	++++					
511	++++	++++	++++					
512	++++	++++	++++					
513	++++	++++	++++					
514	++++	++++	++++					
515	++++	++++	++++					
516	++++	++++	++++				++++	++++
517	++++	++++	++++				+++	+++
519	++++	++++	++++					
520	++++	++++	++++				++	++
521	++++	++++	++++					
522	++++	++++	++++					
523	++++	++++	++++					
524	++++	++++	++++					
525	++++	++++	++++					
526	++++	++++	++++					
527	++++	++++	++++					
528	++++	++++	++++					
529	++++	++++	++++					
530	++++	++++	++++					
531	++++	++++	++++					
532	++++	++++	++++					
533	++++	++++	++++					
534	++++	++++	++++					
535	++++	++++	++++					
536	++++	++++	++++					
537	++++	++++	++++					
538	++++	++++	++++					
539	++++	++++	++++					
540	++++	++++	++++					
541	++++	++++	++++					
542	++++	++++	++++					
543	++++	++++	++++					
544	++++	++++	++++					
545	++++	++++	++++					
546	++++	++++	++++					
547	++++	++++	++++					

[1537]

实施例	IC50 (μM)			EC50 (μM)				
	PIM1	PIM2	PIM3	HEL 92.1.7	MV-4-11	PC3	KMS11	MM1. s
548	++++	++++	++++					
549	++++	++++	++++					
550	++++	++++	++++					
551	++++	++++	++++					
552	++++	++++	++++					
553	++++	++++	++++					
554	++++	++++	++++					
555	++++	++++	++++					
556	++++	++++	++++					
557	++++	++++	++++					
558	++++	++++	++++					
559	++++	++++	++++					
560	++++	++++	++++					
561	++++	++++	++++					
562	++++	++++	++++					
563	++++	++++	++++					
564	++++	++++	++++					
565	++++	++++	++++					
566	++++	++++	++++					
567	++++	++++	++++					
568	++++	++++	++++					
569	++++	++++	++++					
570	++++	++++	++++				+++	+++
571	++++	++++	++++					
572	++++	++++	++++					
573	++++	++++	++++					
574	++++	++++	++++					
575	++++	++++	+++					
576	++++	++++	++++					
577	++++	++++	++++				+++	+++
578	++++	++++	++++					
579	++++	++++	++++				++++	+++
580	++++	++++	++++				+++	+++
581	++++	++++	++++					
582	++++	+++	++++					
584	++++	+++	++++					
585	++++	++++	++++					

[1538]

实施例	IC50 (μM)			EC50 (μM)				
	PIM1	PIM2	PIM3	HEL 92.1.7	MV-4-11	PC3	KMS11	MM1. s
586	++++	+++	++++					
587	++++	++++	++++	++++				
588	++++	++++	++++					
589	++++	++++	++++					
590	++++	++++	++++	+++				
591	++++	++++	++++	++				
592	++++	++++	++++	++++				
593	++++	++++	++++					
594	++++	++++	++++					
595	++++	++++	++++					
596	++++	++++	++++					
597	++++	+++	++++					
598	++++	+++	++++					
599	++++	+++	+++					
600	++++	+++	++++					
601	++++	++++	++++					
602	++++	+++	++++					
603	++++	++++	++++					
604	++++	++++	++++					
605	++++	++++	++++					
606	++++	++++	++++					
607	++++	++++	++++					
608	++++	++++	++++					
609	++++	++++	++++					
610	++++	++++	++++					
611	++++	++++	++++					
612	++++	+++	++++					
613	++++	++++	++++					
614	++++	++++	++++					
615	++++	++++	++++					
616	++++	++++	++++					
617	++++	++++	++++					
618	++++	++++	++++					
619	++++	++++	++++					
620	++++	++++	++++					
621	++++	++++	++++					
622	++++	++++	++++					

[1539]

实施例	IC50 (μ M)			EC50 (μ M)				
	PIM1	PIM2	PIM3	HEL 92.1.7	MV-4-11	PC3	KMS11	MM1. s
623	++++	++++	++++					
624	++++	++++	++++					
625	++++	++++	++++					
626	++++	++++	++++					
627	++++	++++	++++					
628	++++	++++	++++					
629	++++	++++	++++					
630	++++	++++	++++					
631	++++	++++	++++					
632	++++	++++	++++					
633	++++	++++	++++					
634	++++	++++	++++					
635	++++	++++	++++					
636	++++	++++	++++					
637	++++	++++	++++					
638	++++	++++	++++					
639	++++	++++	++++					
640	++++	++++	++++					
641	++++	++++	++++					
642	++++	++++	++++					
643	++++	++++	++++					
644	++++	++++	++++					
645	++++	++++	++++					
646	++++	++++	++++					
647	++++	++++	++++					
648	++++	++++	++++					
649	++++	++++	++++					
650	++++	++++	++++					
651	++++	++++	++++					
652	++++	++++	++++					
653	++++	++++	++++					
654	++++	++++	++++					
655	++++	++++	++++					
656	++++	++++	++++					
657	++++	++++	++++					
658	++++	++++	++++					
659	++++	++++	++++					

[1540]

实施例	IC50 (μ M)			EC50 (μ M)				
	PIM1	PIM2	PIM3	HEL 92.1.7	MV-4-11	PC3	KMS11	MM1. s
660	++++	++++	++++					
661	++++	++++	++++					
662	++++	++++	++++					
663	++++	++++	++++					
664	++++	++++	++++					
665	++++	++++	++++					
666	++++	++++	++++					
667	++++	++++	++++					
668	++++	++++	++++					
669	++++	++++	++++					
670	++++	++++	++++					
671	++++	++++	++++					
672	++++	++++	++++					
673	++++	++++	++++					
674	++++	++++	++++					
675	++++	++++	++++					
676	++++	++++	++++					
677	++++	++++	++++					
678	++++	++++	++++					
679	++++	++++	++++				+++	++++
680	++++	++++	++++					
681	++++	++++	++++					
682	++++	++++	++++					
683	++++	++++	++++				++++	+++
684	++++	++++	++++					
685	++++	++++	++++					
686	++++	++++	++++					
687	++++	++++	++++					
688	++++	++++	++++					
689	++++	++++	++++					
690	++++	++++	++++					
691	++++	++++	++++					
692	++++	++++	++++					
693	++++	++++	++++					
694	++++	++++	++++					
695	++++	++++	++++					
696	++++	++++	++++					

[1541]

实施例	IC50 (μ M)			EC50 (μ M)				
	PIM1	PIM2	PIM3	HEL 92.1.7	MV-4-11	PC3	KMS11	MM1. s
697	++++	+++	++++					
698	++++	++++	++++					
699	++++	++++	++++					
700	++++	++++	++++					
701	++++	++++	++++					
702	++++	++++	++++				+++	+++
703	++++	++++	++++					
704	++++	++++	++++					
705	++++	++++	++++					
706	++++	++++	++++					
707	++++	++++	++++					
708	++++	++++	++++					
709	++++	++++	++++					
710	++++	++++	++++					
711	++++	++++	++++					
712	++++	++++	++++					
713	++++	++++	++++					
714	++++	++++	++++					
715	++++	++++	++++					
716	++++	++++	++++					
717	++++	++++	++++					
718	++++	++++	++++					
719	++++	++++	++++					
720	++++	++++	++++					
721	++++	++++	++++					
722	++++	++++	++++					
723	++++	++++	++++					
724	++++	++++	++++					
725	++++	++++	++++					
726	++++	++++	++++					
727	++++	++++	++++					
728	++++	++++	++++					
729	++++	++++	++++					
730	++++	++++	++++					
731	++++	++++	++++					
732	++++	++++	++++					
733	++++	++++	++++					

[1542]

实施例	IC50 (μ M)			EC50 (μ M)				
	PIM1	PIM2	PIM3	HEL 92.1.7	MV-4-11	PC3	KMS11	MM1. s
734	++++	++++	++++					
735	++++	++++	++++					
736	++++	++++	++++				++++	+++
737	++++	++++	++++					
738	++++	++++	++++					
739	++++	++++	++++					
740	++++	++++	++++					
741	++++	++++	++++					
742	++++	++++	++++					
743	++++	++++	++++					
744	++++	++++	++++				+++	+++
745	++++	++++	++++					
746	++++	++++	++++					
747	++++	++++	++++					
748	++++	++++	++++					
749	++++	++++	++++					
750	++++	++++	++++					
751	++++	++++	++++					
752	++++	++++	++++					
753	++++	++++	++++				+++	++++
754	++++	++++	++++				++++	+++
755	++++	++++	++++					

[1543] 尽管已经对说明性实施方案进行了说明和描述,但是,应当理解,其中可以进行各种改变而不背离本发明的精神和范围。