



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106458994 B

(45)授权公告日 2019.09.13

(21)申请号 201580029294.3

(22)申请日 2015.04.01

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 106458994 A

(43)申请公布日 2017.02.22

(30)优先权数据
61/973,942 2014.04.02 US
62/061,591 2014.10.08 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2016.11.30

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2015/023805 2015.04.01

(87)PCT国际申请的公布数据
W02015/153720 EN 2015.10.08

(73)专利权人 百时美施贵宝公司
地址 美国新泽西州

(72)发明人 G·罗 L·陈 C·D·迪齐耶巴
J·L·迪塔 J·E·马可
J·J·布朗森

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
代理人 封新琴

(51)Int.Cl.
C07D 401/14(2006.01)
C07D 213/74(2006.01)
C07D 309/18(2006.01)
C07D 401/04(2006.01)
C07D 237/08(2006.01)
C07D 471/04(2006.01)
A61K 31/444(2006.01)
A61P 25/28(2006.01)
A61P 25/18(2006.01)
A61K 31/44(2006.01)
A61K 31/506(2006.01)
A61K 31/4709(2006.01)
A61P 25/04(2006.01)
A61P 25/16(2006.01)

(56)对比文件
W0 2013134336 A3,2014.03.06,
W0 2004041810 A1,2004.05.21,
W0 2014022167 A1,2014.02.06,

审查员 熊潇瑜

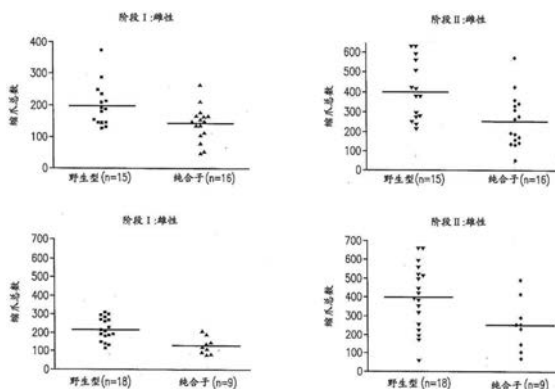
权利要求书6页 说明书202页 附图1页

(54)发明名称

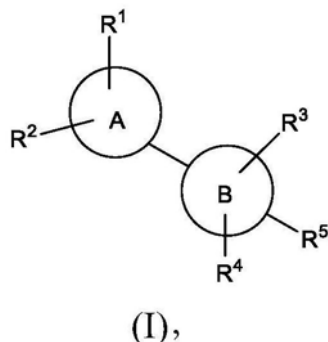
联芳激酶抑制剂

(57)摘要

本发明大体涉及可抑制AAK1(连接蛋白相关激酶1)的化合物,包含上述化合物的组合物和抑制AAK1的方法。



1. 式 (I) 化合物或其药用盐



其中:

A 为 其中“”表示与 B 连接的点;

B 为 其中“*”表示与 R⁵ 连接的点且“**”表示与环 A 连接的点;

R¹ 选自氢、氨基、-CO₂H、二氟甲基、乙基、卤素、羟基甲基、甲氧基、甲基、-NHC(O)CH₃、-NHC(O)CH₃、三氟甲氧基和三氟甲基;

R² 选自氢、氰基、-CH₂OH、卤素和甲基;

R³ 选自氢、氰基、环丙基、二氟甲基、卤素、羟基甲基、甲氧基、甲基、甲基磺酰基、三氟甲氧基、三氟甲基、-CH₂N(CH₃)₂ 和包含 1、2 或 3 个选自氮、氧和硫的杂原子的五元芳族环;

R⁴ 选自氢、卤素和甲基;

R⁵ 选自 、 和 ;

R⁶ 选自氢、乙基、氟甲基、二氟甲基、甲基和三氟甲基; 且

R⁷ 为甲基。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中 R⁵ 为 。

3. 化合物或其药用盐, 所述化合物选自

(6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-[3,4'-联吡啶]-2'-基) 氨基甲酸甲酯;

(S)-(6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-甲基-[3,4'-联吡啶]-2'-基) 氨基甲酸甲酯;

(S)-(6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-氰基-[3,4'-联吡啶]-2'-基) 氨基甲酸甲酯;

(S)-(6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-4-甲基-[3,4'-联吡啶]-2'-基) 氨基甲酸甲酯;

(S)-(6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-氯-[3,4'-联吡啶]-2'-基) 氨基甲酸甲酯;

(S)-6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-甲氧基-[3,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯;

(S)-1-((2'-氯-5-甲基-[3,4'-联吡啶]-6-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺;

(S)-1-((2'-(二氟甲基)-5-甲基-[3,4'-联吡啶]-6-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺;

(S)-6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-2'-(二氟甲基)-[3,4'-联吡啶]-5-甲腈;

(S)-1-((5-氯-2'-甲基-[3,4'-联吡啶]-6-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺;

(S)-1-((2',5-二甲基-[3,4'-联吡啶]-6-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺;

(S)-1-((5-甲氧基-2'-甲基-[3,4'-联吡啶]-6-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺;

(5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯;

(S)-(5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-6-甲基-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯;

(S)-1-((2',6-二甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺;

(S)-(5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-6-氯-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯;

(S)-1-((6-氯-2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺;

(S)-(5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-4-甲基-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯;

(S)-1-((2'-氟-5-甲基-[3,4'-联吡啶]-6-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺;

(S)-1-((5-氟-2'-甲基-[3,4'-联吡啶]-6-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺;

(S)-6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-2'-甲基-[3,4'-联吡啶]-5-甲腈;

(S)-1-((6-氟-2',4-二甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺;

(5-((3-异丁基氮杂环丁-3-基甲氧基)-6-甲基-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯;

(S)-(5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-6-(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯;

(S)-1-((6-(二氟甲基)-2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺;

(S)-(5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-4-(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯;

(S)-1-((4-(二氟甲基)-2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺;

(S)-1-((2',6-二(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺;

(S)-1-((2',4-二(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺;

(S)-1-((2'-(二氟甲基)-4-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺;

(S)-1-((4-(二氟甲基)-2'-乙基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺;

(S)-1-((2'-氯-4-(二氟甲基)-3'-氟-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺;

(S)-1-((2'-氯-4-(二氟甲基)-5'-氟-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺;

(S)-2,4-二甲基-1-((2'-甲基-4-(三氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)戊-2-胺;

(S)-(5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-4-(三氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨

基甲酸甲酯；

(S)-1-((2'-氯-4-(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺；

(S)-1-((4-(二氟甲基)-5'-氟-2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺；

(S)-1-((4-(二氟甲基)-3'-氟-2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺；

(S)-5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3'-氟-6-甲基-[2,4'-联吡啶]-2'-胺；

(S)-1-((2'-氯-3'-氟-6-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺；

(S)-5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5'-氟-6-甲基-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯；

(S)-1-((2'-氯-5'-氟-6-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺；

(S)-5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3'-氟-6-甲基-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯；

(S)-1-((2'-氯-6-(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺；

(S)-1-((2'-氯-6-(二氟甲基)-3'-氟-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺；

(S)-1-((6-(二氟甲基)-3'-氟-2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺；

((S)-1-((6-氯-2'-(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺；

(R)-2,4-二甲基-1-((2'-甲基-4-(三氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)戊-2-胺；

(R)-5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-4-(三氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯；

(R)-1-((2'-氯-4-(二氟甲基)-3'-氟-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺；

(R)-1-((2'-氯-4-(二氟甲基)-5'-氟-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺；

(R)-1-((2'-氯-4-(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺；

(R)-1-((4-(二氟甲基)-2'-乙基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺；

(R)-1-((4-(二氟甲基)-5'-氟-2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺；

(R)-1-((4-(二氟甲基)-3'-氟-2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺；

(R)-5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-6-甲基-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯；

(R)-1-((2',6-二(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺；

(R)-1-((2',4-二(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺；

(S)-4-(二氟甲基)-5-((2-羟基-2,4-二甲基戊基)氧基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯；

(S)-1-((4-(二氟甲基)-2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-醇；

(S)-(5-((2-氨基-2-(氟甲基)-4-甲基戊基)氧基)-6-(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯;

(R)-(5-((2-氨基-2-(氟甲基)-4-甲基戊基)氧基)-6-(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯;

(S)-(5-((2-氨基-2-(氟甲基)-4-甲基戊基)氧基)-4-(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯;

(R)-(5-((2-氨基-2-(氟甲基)-4-甲基戊基)氧基)-4-(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯;

(S)-1-((2',6-二(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2-(氟甲基)-4-甲基戊-2-胺;

(S)-1-((2',4-二(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2-(氟甲基)-4-甲基戊-2-胺;

(R)-1-((2',6-二(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2-(氟甲基)-4-甲基戊-2-胺;

(R)-1-((2',4-二(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2-(氟甲基)-4-甲基戊-2-胺;

(S)-1-((4-(二氟甲基)-2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2-(氟甲基)-4-甲基戊-2-胺;

(R)-1-((4-(二氟甲基)-2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2-(氟甲基)-4-甲基戊-2-胺;

(S)-1-((2'-氯-5-(二氟甲基)-[3,4'-联吡啶]-6-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺;

(S)-1-((5-(二氟甲基)-2'-甲基-[3,4'-联吡啶]-6-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺;

(S)-(6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(二氟甲基)-[3,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯;

(S)-1-((2',5-二(二氟甲基)-[3,4'-联吡啶]-6-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺;

(S)-1-((5-(二氟甲基)-2',3'-二甲基-[3,4'-联吡啶]-6-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺;

(S)-(5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-4-甲氧基-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯;

(S)-1-((2'-(二氟甲基)-4-甲氧基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺;

(S)-2,4-二甲基-1-((2',4,6-三甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)戊-2-胺;

(S)-(5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-4,6-二甲基-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯;

(S)-(6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(三氟甲基)-[3,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯;

(S)-2,4-二甲基-1-((2'-甲基-5-(三氟甲基)-[3,4'-联吡啶]-6-基)氧基)戊-2-胺;

(S)-1-((2',4-二甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺;

(S)-1-((4-氯-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺;

(S)-5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-4-氯-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯;

(S)-1-((4-氯-2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺;

(S)-1-((2',4-二氯-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺;

(S)-1-((4-氯-2',3'-二甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺;

(S)-1-((5-(二氟甲基)-2'-甲基-[3,4'-联吡啶]-6-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺;

和

(R)-(6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(二氟甲基)-[3,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯。

4. 化合物或其药用盐,所述化合物选自

(S)-5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-6-甲基-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯;

(S)-1-((4-(二氟甲基)-2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺;

(S)-1-((2',6-二(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺;

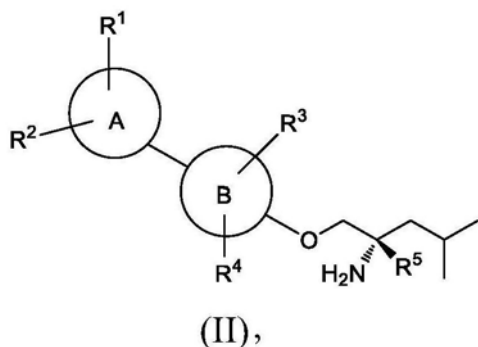
(S)-2,4-二甲基-1-((2'-甲基-4-(三氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)戊-2-胺;

(S)-1-((4-(二氟甲基)-3'-氟-2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺;

(S)-1-((6-(二氟甲基)-3'-氟-2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺;和

(S)-1-((4-氯-2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺。

5. 式 (II) 化合物或其药用盐



其中:

A为 其中“”表示与B连接的点;

B为 其中“”表示与A连接的点且“”表示与氧原子连接的点;

R¹选自氢、二氟甲基、卤素、甲氧基、甲基、-NHC(O)CH₃、-NHCO₂CH₃和三氟甲基;

R²选自氢、-CH₂OH和卤素;

R³选自氢、氰基、环丙基、二氟甲基、卤素、羟基甲基、甲氧基、甲基、三氟甲氧基、三氟甲基和包含1,2或3个选自氮、氧和硫的杂原子的五元芳族环;

R⁴选自氢、卤素和甲基;且

R⁵选自氢、乙基、氟甲基、二氟甲基、甲基和三氟甲基。

6. 化合物或其药用盐,所述化合物为(S)-1-((2',6-二(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺。

7. 组合物,其包含药用量的权利要求1的化合物或其药用盐和药用载体。

8. 权利要求1的化合物或其药用盐在制备用于抑制连接蛋白相关激酶1活性的药物中的用途。

9. 权利要求1的化合物或其药用盐在制备用于治疗或处置由AAK1活性介导的疾病或病症的药物中的用途。

10. 权利要求9的用途,其中所述疾病或病症选自阿尔茨海默病、双相型精神障碍、疼痛、帕金森病和精神分裂症。

11. 权利要求10的用途,其中所述疼痛为神经病理性疼痛。

12. 权利要求11的用途,其中所述神经病理性疼痛为纤维肌痛或外周神经病变。

联芳激酶抑制剂

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2014年10月8日提交的临时专利申请USSN 62/061,591和2014年4月2日提交的临时专利申请USSN 61/973,942的权益,通过引用的方式将其全部并入本发明。

技术领域

[0003] 本发明大体涉及可抑制连接蛋白相关激酶1(adaptor associated kinase1)(AAK1)的化合物、包含上述化合物的组合物和抑制AAK1的方法。

背景技术

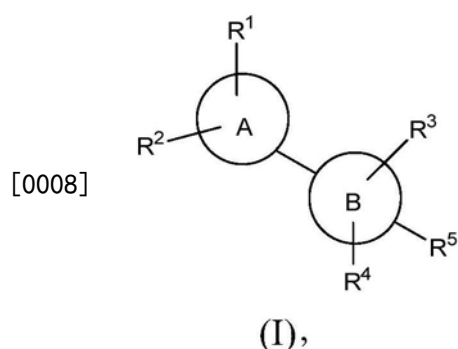
[0004] 连接蛋白相关激酶1(AAK1)为丝氨酸/苏氨酸激酶的Ark1/Prk1家族的成员。AAK1mRNA以被称为短形式和长形式的两种剪切形式存在。长形式占主导且在脑和心脏中高度表达(Henderson and Conner,Mol.Biol.Cell.2007,18,2698-2706)。AAK1富集在突触体制备物(synaptosomal preparation)中且在培养的细胞中与细胞内吞结构共定位。AAK1调节网格蛋白(clatherin)包覆的细胞内吞作用,其为突触小泡循环利用和受体介导的细胞内吞中重要的过程。AAK1与AP2复合物结合,该复合物为使受体运载物(cargo)与网格蛋白包覆物连接的异源四聚体。网格蛋白与AAK1的结合刺激AAK1激酶活性(Conner et.al.,Traffic 2003,4,885-890;Jackson et.al.,J.Cell.Biol.2003,163,231-236)。AAK1磷酸化AP-2的mu-2亚基,其促进mu-2与运载物受体上含酪氨酸的分选模序(sorting motif)结合(Ricotta et.al.,J.Cell Bio.2002,156,791-795;Conner and Schmid,J.Cell Bio.2002,156,921-929)。Mu2磷酸化对于受体摄入不是必需的,但磷酸化提高了内化的效率(Motely et.al.,Mol.Biol.Cell.2006,17,5298-5308)。

[0005] AAK1已被鉴定为PC12细胞中神经调节蛋白-1/ErbB4信号传导的抑制剂。经由RNA干扰介导的基因沉默或用激酶抑制剂K252a(其抑制AAK1激酶活性)处理使AAK1表达丧失导致神经调节蛋白-1诱导的神经突过度增生(outgrowth)的增强。这些处理导致ErbB4表达增加和ErbB4在质膜中或在质膜附近累积增加(Kuai et.al.,Chemistry and Biology 2011,18,891-906)。NRG1和ErbB4为推定的(putative)精神分裂症敏感基因(susceptibility gene)(Buonanno,Brain Res.Bull.2010,83,122-131)。两种基因中的SNP与多种精神分裂症内表型有关(Greenwood et.al.,Am.J.Psychiatry 2011,168,930-946)。神经调节蛋白1和ErbB4K0小鼠模型已显示精神分裂症相关的形态变化和行为表型(Jaaro-Peled et.al.,Schizophrenia Bulletin 2010,36,301-313;Wen et.al.,Proc.Natl.Acad.Sci.USA.2010,107,1211-1216)。此外,AAK1基因的内含子中单核苷酸多态性(polymorphism)与帕金森病的发作年龄有关(Latourelle et.al.,BMC Med.Genet.2009,10,98)。这些结果表明抑制AAK1活性可用于治疗精神分裂症(schizophrenia)、精神分裂症中的认知缺陷(cognitive deficit)、帕金森病(Parkinson's disease)、神经病理性疼痛(neuropathic pain)、双相型精神障碍(bipolar disorder)和阿尔茨海默病(Alzheimer's disease)。

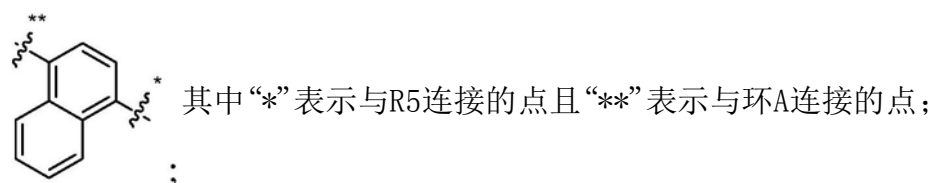
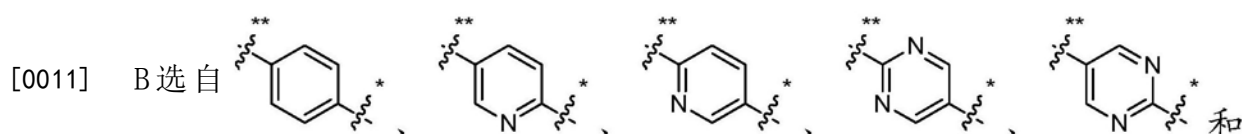
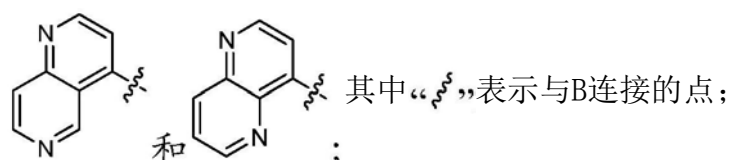
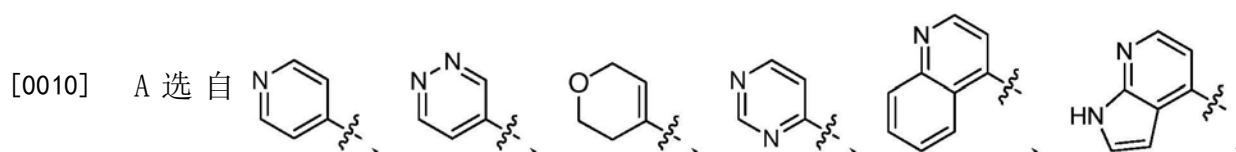
[0006] 此外,使用Huh-7.5细胞的研究表明AAK1激酶抑制剂在治疗丙型肝炎(HCV)感染中的潜在效用。使用RNA干扰介导的基因沉默减少AAK1蛋白、用激酶抑制剂舒尼替尼(sunitinib)(强效的AAK1抑制剂)治疗和Mu2(AAK1底物)磷酸化位点突变体的过表达均导致HCV病毒体装配的减少。此外,相同的治疗还显示出抑制HCV进入,表明AAK1抑制剂可扰乱病毒生命周期的两个宿主依赖性阶段(Neveu et.al., PLoS Pathog.2012,8,1-16; Neveu et.al., J.Virol.2015,2月4日在线发布)。AAK1抑制剂还可用于针对HIV和HBV(参见,例如, Boge et al., J.Biol.Chem.1998,273,15773-15778)。

发明内容

[0007] 在第一方面中,本发明提供了式(I)化合物或其药用盐



[0009] 其中:

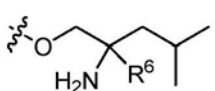
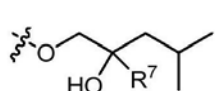
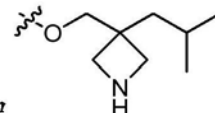


[0012] R^1 选自氢、氨基、 $-CO_2H$ 、二氟甲基、乙基、卤素、羟基甲基、甲氧基、甲基、 $-NHC(0)CH_3$ 、 $-NHC(0)CH_2CH_3$ 、三氟甲氧基和三氟甲基;

[0013] R^2 选自氢、氰基、 $-CH_2OH$ 、卤素和甲基;

[0014] R^3 选自氢、氰基、环丙基、二氟甲基、卤素、羟基甲基、甲氧基、甲基、甲基磺酰基、三氟甲氧基、三氟甲基、 $-CH_2N(CH_3)_2$ 和包含1、2或3个选自氮、氧和硫的杂原子的五元芳族环;

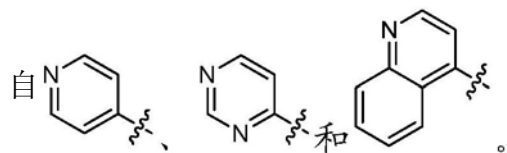
[0015] R^4 选自氢、卤素和甲基;

[0016] R^5 选自 、 和  ;

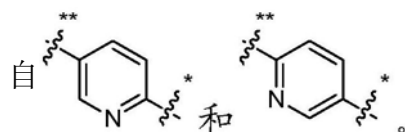
[0017] R^6 选自氢、乙基、氟甲基、二氟甲基、甲基和三氟甲基;且

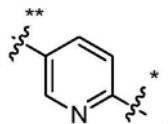
[0018] R^7 为甲基。

[0019] 在第一方面的第一实施方案中,本发明提供了式(I)化合物或其药用盐,其中A选

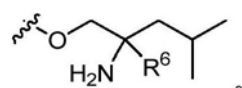


[0020] 在第一方面的第二实施方案中,本发明提供了式(I)化合物或其药用盐,其中B选

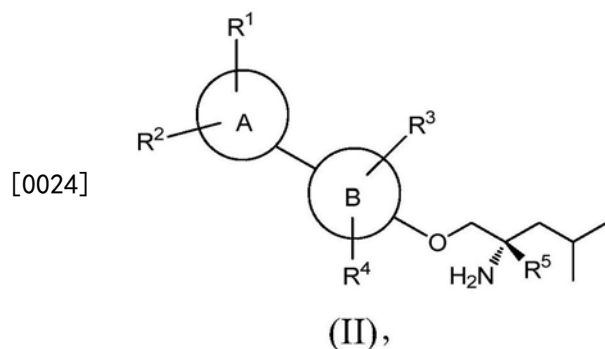


[0021] 在第三实施方案中,B为 。

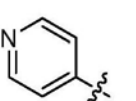
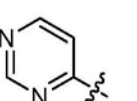
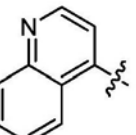
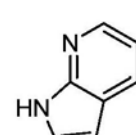
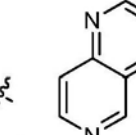
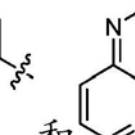
[0022] 在第一方面的第四实施方案中,本发明提供了式(I)化合物或其药用盐,其中 R^5 为



[0023] 在第二方面中,本发明提供了式(II)化合物或其药用盐



[0025] 其中:

[0026] A选自 、、、、 和  ;

其中“”表示与B连接的点;

[0027] B选自苯基和吡啶基;

[0028] R^1 选自氢、二氟甲基、卤素、甲氧基、甲基、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-NHCO_2CH_3$ 和三氟甲基;

[0029] R^2 选自氢、 $-CH_2OH$ 和卤素;

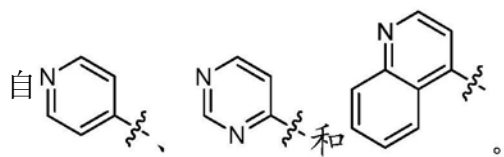
[0030] R^3 选自氢、氰基、环丙基、二氟甲基、卤素、羟基甲基、甲氧基、甲基、三氟甲氧基、三

氟甲基和包含1、2或3个选自氮、氧和硫的杂原子的五元芳族环；

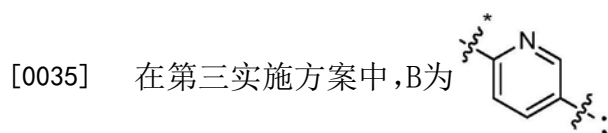
[0031] R^4 选自氢、卤素和甲基；且

[0032] R^5 选自氢、乙基、氟甲基、二氟甲基、甲基和三氟甲基。

[0033] 在第二方面的第一实施方案中，本发明提供了式 (II) 化合物或其药用盐，其中A选

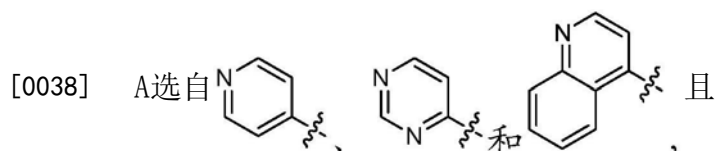


[0034] 在第二方面的第二实施方案中，本发明提供了式 (II) 化合物或其药用盐，其中B为吡啶基。

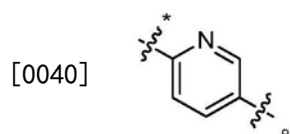


[0036] 其中“*”表示与A连接的点且“*”表示与氧原子连接的点。

[0037] 在第二方面的第四实施方案中，本发明提供了式 (II) 化合物或其药用盐，其中



[0039] B为



[0041] 在第三方面中，本发明提供了一种组合物，其包含药用量的式 (I) 化合物或其药用盐和药用载体。

[0042] 在第四方面中，本发明提供了抑制连接蛋白相关激酶1 (AAK1) 活性的方法，其包括使AAK1与式 (I) 化合物或其药用盐接触。

[0043] 在第五方面中，本发明提供了治疗或处置由AAK1活性介导的疾病或病症的方法，所述方法包括对此需要的患者给药治疗有效量的式 (I) 化合物或其药用盐。在第五方面的第一实施方案中，所述疾病或病症选自阿尔茨海默病、双相型精神障碍、疼痛、帕金森病和精神分裂症。在第五方面的第二实施方案中，所述疼痛为神经病理性疼痛。在第五方面的第三实施方案中，所述神经病理性疼痛为纤维肌痛或外周神经病变。

[0044] 本发明的其它方面可包括本申请所披露的实施方案的合适组合。

[0045] 其它方面和实施方案可见于本申请所提供的描述中。

[0046] 附图简述

[0047] 图1例示说明了本发明的多个方面，其显示了由使用AAK1纯合子(-/-)基因敲除小鼠及其野生型(+/+)同窝出生者的福尔马林疼痛模型获得的结果。与其野生型(+/+)同窝出生者相比，AAK1纯合子(-/-)基因敲除小鼠显示出急性疼痛和强直性疼痛应答的明显减少。

具体实施方式

[0048] 本发明部分基于AAK1基因敲除小鼠对疼痛展现出高抗性的发现。该发现促成最终发现AAK1抑制剂、包含它们的组合物及其使用方法的研究。

[0049] 在本申请中,本发明的描述应当理解为符合化学成键的规则和原理。在一些情况下,可移除氢原子以在任何给定位置上容纳取代基。

[0050] 应当理解的是,本发明所涵盖的化合物为适当地稳定而用作药剂的化合物。

[0051] 本说明书中所用的下列术语具有所表明的含义:

[0052] 通过引用的方式将本说明书中所引用的所有专利、专利申请和参考文献全部并入本申请。在不一致的情况下,以本发明(包括定义)为准。

[0053] 除非上下文另有明确规定,本申请所用单数形式包括复数指代。

[0054] 在一些情况下,在叙述基团之前示出任何特定基团中的碳原子数。例如,术语“C₁₋₆烷基”表示含一个至六个碳原子的烷基。若存在这些指定,则其代替本申请中所含所有其它定义。

[0055] 本申请所用的术语“卤素”是指Br、Cl、F和/或I。

[0056] 本发明化合物中可存在不对称中心。应当理解的是,本发明涵盖具有抑制AAK1的能力的所有立体化学异构形式或它们的混合物。化合物的个别立体异构体可由含手性中心的市售原料以合成方式制备,或通过制备对映异构产物的混合物然后分离(诸如转化为非对映异构体的混合物然后分离或重结晶、使用色谱技术或在手性色谱柱上直接分离对映异构体)来制备。特定立体化学的起始化合物为市售的或可通过本领域已知的技术来制备并拆分。

[0057] 本发明的某些化合物还可以可分离的不同稳定构型形式存在。归因于不对称单键的限制性旋转的扭转不对称性(例如由于位阻或环张力)可允许分离不同构象异构体。本发明包括这些化合物的每种构型异构体或它们的混合物。

[0058] 术语“本发明化合物”和等效表述意在涵盖式(I)化合物及其药用对映异构体、非对映异构体和盐。类似地,若上下文允许,则提及中间体意欲涵盖它们的盐。

[0059] 本发明意欲包括本发明化合物中存在的原子的所有同位素。同位素包括具有相同原子序数但具有不同质量数的那些原子。通过一般举例的方式且不加以限制,氢的同位素包括氕和氘。碳的同位素包括¹³C和¹⁴C。同位素标记的本发明化合物一般可通过本领域技术人员已知的常规技术或通过与本申请所述类似的方法,使用适合的同位素标记的试剂替代另外使用的未标记的试剂来制备。上述化合物可具有多种潜在的用途,例如在测定生物学活性中作为标准物和试剂。在稳定同位素的情况下,上述化合物可具有有利地改良生物学、药理学或药物动力学性质的潜能。

[0060] 本发明化合物可以药用盐形式存在。本申请所用术语的“药用盐”表示可溶解或分散于水或油中的本发明化合物的盐或两性离子形式,其在合理的医学判断范围内适于与患者的组织接触而无过度毒性、刺激、过敏反应或其它问题或并发症,与合理的益处/风险比相符且对于其所期望的用途是有效的。所述盐可在最终分离和纯化化合物期间或分别通过使合适的氮原子与合适的酸反应来制备。代表性酸加成盐包括乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、枸橼酸盐、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、二氢溴酸盐、二盐酸盐、二氢碘酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、甲

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、均三甲苯磺酸盐、甲磺酸盐、萘磺酸盐、烟酸盐、2-萘磺酸盐、草酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、三氯乙酸盐、三氟乙酸盐、磷酸盐、谷氨酸盐、碳酸氢盐、对甲苯磺酸盐和十一烷酸盐。可用于形成药用加成盐的酸的实例包括无机酸诸如盐酸、氢溴酸、硫酸和磷酸及有机酸诸如草酸、马来酸、琥珀酸和枸橼酸。

[0061] 碱加成盐可在最终分离和化合物纯化期间通过使羧基与合适的碱或与氨或有机伯胺、仲胺或叔胺反应来制备,所述碱为诸如金属阳离子的氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐。药用盐的阳离子包括锂、钠、钾、钙、镁和铝阳离子以及无毒的季铵阳离子诸如铵、四甲基铵、四乙基铵、甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺、二乙胺、乙胺、三丁胺、吡啶、N,N-二甲基苯胺、N-甲基哌啶、N-甲基吗啉、二环己胺、普鲁卡因、二苄胺、N,N-二苄基苯乙胺和N,N'-二苄基乙二胺。用于形成碱加成盐的其它代表性有机胺包括乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌啶和哌嗪。

[0062] 本发明的一个实施方案涵盖体外和体内抑制连接蛋白相关激酶1 (AAK1) 的方法,其包括使AAK1与式I化合物或其药用盐接触。

[0063] 当治疗有效量的式(I)化合物以及它们的药用盐可以化学原料形式给药用于治疗时,可以药物组合物形式提供活性成分。因此,本发明还提供了药物组合物,其包含治疗有效量的式(I)化合物或其药用盐和一种或多种药用载体、稀释剂或赋形剂。

[0064] 除非另有说明,否则化合物的“治疗有效量”为在治疗或处置疾病或病状中足以提供治疗益处或延缓或最小化一种或多种与所述疾病或病状有关的症状的量。术语“治疗有效量”可涵盖改善总体治疗、减少或避免疾病或病状的症状或原因或增强另一种治疗剂的治疗功效的量。

[0065] 本申请所用术语的“治疗有效量”是指在治疗或处置疾病或病状中足以提供治疗益处或延缓或最小化一种或多种与所述疾病或病状有关的症状的一种或多种化合物的量。化合物的“治疗有效量”意指单独或与其它疗法组合在治疗或处置所述疾病或病状中提供治疗益处的治疗剂的量。术语“治疗有效量”可涵盖改善总体治疗、减少或避免疾病或病状的症状或原因或增强另一种治疗剂的治疗功效的量。当应用于单独给药的个别活性成分时,所述术语仅指该成分。当应用于组合时,无论是组合、连续或同时给药,所述术语是指产生治疗效果的活性成分的组合量。式(I)化合物及其药用盐如上所述。在与制剂的其它成分相容且对其接受者无害的意义上讲,一种或多种载体、稀释剂或赋形剂必须是可接受的。根据本发明的另一个方面,还提供了药物制剂的制备方法,其包括将式(I)化合物或其药用盐与一种或多种药用载体、稀释剂或赋形剂混合。本申请所用的术语“药用”是指所述化合物、物质、组合物和/或剂型在合理的医学判断范围内适于与患者的组织接触而无过度毒性、刺激、过敏反应或其它问题或并发症,与合理的益处/风险比相符且对于其所期望的用途是有效的。

[0066] 药物制剂可以每单位剂量含预设量活性成分的单位剂型来提供。剂量水平为约0.01至约250毫克/千克(“mg/kg”)体重/天,优选为约0.05至约100mg/kg体重/天的本发明化合物是预防和治疗疾病的单一疗法中的典型剂量。通常,本发明的药物组合物将每天给药约1至约5次,或以连续输注方式给药。上述给药可用作长期或短期疗法。可与载体物质组

合以产生单一剂型的活性成分的量将取决于所治疗的病状、病状的严重度、给药时间、给药途径、所用化合物的排泄率、治疗持续时间及患者的年龄、性别、体重和健康状况而变化。优选的单位剂量制剂为含上述日剂量或亚剂量或它们的适当部分活性成分的制剂。可用基本上小于化合物最佳剂量的小剂量开始治疗。此后,以小增量增加剂量直至达到该情况下的最佳效果。通常,化合物最适宜以一般提供有效结果而不引起任何不利或有害副作用的浓度水平来给药。

[0067] 当本发明组合物包含本发明化合物与一种或多种其它治疗性或预防性药剂的组合时,在单一疗法方案中,所述化合物与所述其它药剂通常都以通常所给药剂量的约10%至150%且优选约10%至80%的剂量水平来提供。

[0068] 本发明化合物可与一种或多种其它治疗性或预防性药剂组合给药。例如,当用于治疗疼痛时,可能的其它药剂包括免疫抑制剂、抗炎剂和/或用于治疗疼痛的其它药剂。

[0069] 适用于本发明的方法和组合物的免疫抑制剂包括本领域中已知的免疫抑制剂。实例包括氨基蝶呤(aminopterin)、硫唑嘌呤(azathioprine)、环孢素(cyclosporin A)、D-青霉胺(D-penicillamine)、金盐(gold salts)、羟氯喹(hydroxychloroquine)、来氟米特(leflunomide)、甲氨蝶呤(methotrexate)、米诺环素(minocycline)、雷帕霉素(rapamycin)、柳氮磺吡啶(sulfasalazine)、他克莫司(tacrolimus) (FK506) 和它们的药用盐。具体的免疫抑制剂为甲氨蝶呤。

[0070] 免疫抑制剂的其它实例包括抗-TNF抗体,诸如阿达木单抗(adalimumab)、赛妥珠单抗(certolizumab pegol)、依那西普(etanercept)和英利昔单抗(infliximab)。其它免疫抑制剂包括白介素-1阻断剂,诸如阿那白滞素(anakinra)。其它免疫抑制剂包括抗-B细胞(CD20)抗体,诸如利妥昔单抗(rituximab)。其它免疫抑制剂包括T细胞活化阻断剂,诸如阿巴西普(abatacept)。

[0071] 其它免疫抑制剂包括肌苷单磷酸脱氢酶抑制剂,诸如吗替麦考酚酯(mycophenolate mofetil) (**CellCept®**)和霉酚酸(mycophenolic acid) (**Myfortic®**)。

[0072] 适用于本发明的方法和组合物的抗炎性药物包括本领域中已知的抗炎性药物。实例包括糖皮质激素(glucocorticoid)和NSAID。糖皮质激素的实例包括醛固酮(alдостерone)、倍氯米松(beclometasone)、倍他米松(betamethasone)、皮质酮(cortisone)、脱氧皮质酮(deoxycorticosterone)、地塞米松(dexamethasone)、氟氢可的松(fludrocortisones)、氢化可的松(hydrocortisone)、甲基泼尼松龙(methylprednisolone)、泼尼松龙(prednisolone)、泼尼松(prednisone)、曲安西龙(triamcinolone)和它们的药用盐。

[0073] NSAID的实例包括水杨酸盐类(例如,阿司匹林(aspirin)、阿莫西林(amoxiprin)、贝诺酯(benorilate)、水杨酸胆碱镁(choline magnesium salicylate)、二氟尼柳(diflunisal)、法斯拉胺(faislamine)、水杨酸甲酯(methyl salicylate)、水杨酸镁(magnesium salicylate)、双水杨酸酯(salicyl salicylate)和它们的药用盐)、芳基烷酸类(例如,双氯芬酸(diclofenac)、醋氯芬酸(aceclofenac)、阿西美辛(acemetacin)、溴芬酸(bromfenac)、依托度酸(etodolac)、吲哚美辛(indometacin)、萘丁美酮(nabumetone)、舒林酸(sulindac)、托美丁(tolmetin)和它们的药用盐)、芳基丙酸类(例如,布洛芬(ibuprofen)、卡洛芬(carprofen)、芬布芬(fenbufen)、非诺洛芬(fenoprofen)、氟比洛芬

(flurbiprofen)、酮洛芬(ketoprofen)、酮洛酸(ketorolac)、洛索洛芬(loxoprofen)、萘普生(naproxen)、奥沙普嗪(oxaprozin)、噻洛芬酸(tiaprofenic acid)、舒洛芬(suprofen)和它们的药用盐)、芳基邻氨基苯甲酸类(例如,甲氯芬那酸(meclofenamic acid)、甲芬那酸(mefenamic acid)和它们的药用盐)、吡唑烷衍生物类(例如,阿扎丙宗(azapropazone)、安乃近(metamizole)、羟布宗(oxyphenbutazone)、苯基丁氮酮(phenylbutazone)、磺吡酮(sulfinprazone)和它们的药用盐)、昔康类(oxicam)(例如,氯诺昔康(lornoxicam)、美洛昔康(meloxicam)、吡罗昔康(piroxicam)、替诺昔康(tenoxicam)和它们的药用盐)、COX-2抑制剂类(例如,塞来昔布(celecoxib)、依托考昔(etoricoxib)、鲁米考昔(lumiracoxib)、帕瑞考昔(parecoxib)、罗非昔布(rofecoxib)、伐地考昔(valdecoxib)和它们的药用盐)和磺苯胺类(sulphonanilides)(例如,尼美舒利(nimesulide)及其药用盐)。

[0074] 用于治疗疼痛(包括但不限于神经病理性疼痛和炎性疼痛)的其它药剂包括但不限于以下药剂,诸如普瑞巴林(pregabalin)、利多卡因(lidocaine)、度洛西汀(duloxetine)、加巴喷丁(gabapentin)、卡马西平(carbamazepine)、辣椒碱(capsaicin)和其它5-羟色胺(serotonin)/去甲肾上腺素(norepinephrine)/多巴胺(dopamine)重吸收抑制剂和阿片剂(opiate)(诸如奥施康定(oxycontin)、吗啡(morphine)和可待因(codeine))。

[0075] 在治疗由已知疾病或病状(诸如糖尿病、感染(例如,带状疱疹或HIV感染)或癌症)引起的疼痛中,本发明化合物可与一种或多种针对潜在疾病或病况的其它治疗性或预防性药剂组合。例如,当用于治疗糖尿病性神经病变(diabetic neuropathy)时,本发明化合物可与一种或多种抗糖尿病剂、抗高血糖剂、降血脂剂/降脂剂、减肥药、抗高血压剂和食欲抑制剂组合给药。抗糖尿病剂的实例包括双胍类(例如,二甲双胍(metformin)、苯乙双胍(phenformin))、葡萄糖苷酶抑制类(例如,阿卡波糖(acarbose)、米格列醇(miglitol))、胰岛素类(包括胰岛素促泌素类似物和胰岛素增敏剂)、氯茴苯酸类(meglitinides)(例如,瑞格列奈(repaglinide))、磺酰脲类(例如,格列美脲(glimepiride)、格列本脲(glyburide)、格列齐特(gliclazide)、氯磺丙脲(chlorpropamide)和格列吡嗪(glipizide))、双胍/格列本脲组合产品(例如,格鲁瓦斯(Glucovance))、噻唑烷二酮类(例如,曲格列酮(troglitazone)、罗格列酮(rosiglitazone)和吡格列酮(pioglitazone))、PPAR- α 激动剂、PPAR- γ 激动剂、PPAR α/γ 双重激动剂、糖原磷酸化酶抑制剂、脂肪酸结合蛋白(aP2)抑制剂、高血糖素样肽-1(GLP-1)或GLP-1受体的其它激动剂、二肽基肽酶IV(DPP4)抑制剂和钠-葡萄糖协同转运蛋白(co-transporter)2(SGLT2)抑制剂(例如,达格列净(dapagliflozin)、卡格列净(canagliflozin)和LX-4211)。

[0076] 药物制剂可适于通过任何适当途径给药,例如通过口服(包括含服或舌下)、经直肠、经鼻、局部(包括含服、舌下或经皮)、经阴道或肠胃外(包括皮下、皮内、肌内、关节内、滑膜内、胸骨内、鞘内、病灶内、静脉内或皮内注射或输注)途径给药。上述制剂可通过药学领域已知的任何方法(例如使活性成分与一种或多种载体或赋形剂组合)来制备。优选口服给药或通过注射给药。

[0077] 适于口服给药的药物制剂可呈离散单元形式,诸如胶囊剂或片剂;粉末剂或颗粒剂;水性或非水性液体中的溶液剂或混悬剂;可食用泡沫(foam)或泡沫剂(whip);或水包油型液体乳剂或油包水型乳剂。

[0078] 例如,为了以片剂或胶囊剂形式口服给药,所述活性药物组分可与口服、无毒的药用惰性载体(诸如乙醇、甘油、水等)组合。粉末通过将化合物粉碎至合适细度并与类似地粉碎的药物载体(诸如可食用碳水化合物,例如淀粉或甘露醇)混合来制备。还可包含调味剂、防腐剂、分散剂和着色剂。

[0079] 胶囊剂通过如上所述制备粉末混合物并填充成型的明胶外壳来制备。在填充操作之前,可将助流剂和润滑剂诸如胶体二氧化硅、滑石、硬脂酸镁、硬脂酸钙或固体聚乙二醇添加至粉末混合物中。还可添加崩解剂或增溶剂诸如琼脂-琼脂、碳酸钙或碳酸钠以改善摄取胶囊剂时药物的利用度。

[0080] 此外,需要时或必要时,还可将合适的粘合剂、润滑剂、崩解剂和着色剂掺入混合物中。合适的粘合剂包括淀粉、明胶、天然糖(诸如葡萄糖或 β -乳糖)、玉米增甜剂、天然胶和合成胶(诸如阿拉伯胶、黄蓍胶或藻酸钠)、羧甲基纤维素、聚乙二醇等。用于这些剂型中的润滑剂包括油酸钠、氯化钠等。崩解剂包括但不限于淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、黄原胶等。通过以下方法配制片剂:例如制备粉末混合物、成粒或击压、添加润滑剂和崩解剂并压制成片剂。通过以下方法制备粉末混合物:将适当粉碎的混合物与上述稀释剂或基质(base)混合并任选地与粘合剂(诸如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶或聚乙炔基吡咯烷酮)、溶解延缓剂(诸如石蜡)、再吸收加速剂(诸如季铵盐)和/或吸收剂(诸如膨润土、高岭土或磷酸二钙)混合。通过以下方法使粉末混合物成粒:用粘合剂(诸如糖浆、淀粉糊、阿卡迪亚胶浆或纤维素或聚合物质的溶液)润湿并迫使其穿过筛网。作为成粒的替代方法,可使粉末穿过压片机且结果是裂解为颗粒的不完全成形的击压物。可借助于添加硬脂酸、硬脂酸盐、滑石或矿物油来润滑颗粒以防止粘附于片剂成型模具。然后将经润滑的混合物压制成片剂。还可将本发明化合物与自由流动的惰性载体组合且不经成粒或击压步骤直接压制成片剂。可提供由虫胶的密封涂层、糖或聚合物质的涂层和蜡的抛光涂层组成的透明或不透明保护涂层。可向所述涂层中加入染料以区分不同的单位剂量。

[0081] 可以单位剂型制备口服液(诸如溶液剂、糖浆剂和酏剂),从而使得给定量含有预定量的化合物。糖浆剂可通过将化合物溶于适当矫味的水溶液中来制备,而酏剂则通过使用无毒媒介物来制备。还可添加增溶剂和乳化剂(诸如乙氧基化异硬脂醇和聚氧乙烯山梨醇醚)、防腐剂、矫味添加剂(诸如薄荷油或天然增甜剂或糖精或其它人工增甜剂)等。

[0082] 适当时,可将用于口服给药的剂量单位制剂微囊化。所述制剂还可例如通过将微颗粒物质涂布或包埋在聚合物、蜡等中来制备,以延长或持续释放。

[0083] 式(I)化合物及其药用盐还可以脂质体递送系统诸如小单室脂质体、大单室脂质体和多室脂质体的形式给药。脂质体可由多种磷脂诸如胆固醇、硬脂胺或磷脂酰胆碱形成。

[0084] 式(I)化合物及其药用盐还可通过使用单克隆抗体作为与化合物分子偶联的个别载体来递送。所述化合物还可与作为可靶向药物载体的可溶性聚合物偶联。上述聚合物可包括聚乙炔基吡咯烷酮、吡喃共聚物、聚羟基丙基甲基丙烯酸酞胺、聚羟基乙基天冬酰胺酞胺或取代有棕榈酰基残基的聚氧化乙烯聚赖氨酸。此外,所述化合物可与一类适用于实现药物控制释放的可生物降解聚合物偶联,所述聚合物例如聚乳酸、聚 ϵ -己内酯、聚羟基丁酸、聚原酸酯、聚缩醛、聚二氢吡喃、聚氰基丙烯酸酯和水凝胶的交联或两亲性嵌段共聚物。

[0085] 适于经皮给药的药物制剂可作为意欲与接受者的表皮保持紧密接触较长时间的离散贴剂来提供。例如,活性成分可通过如Pharmaceutical Research 1986, 3(6), 318中大

体描述的离子电渗疗法由贴剂递送。

[0086] 适于局部给药的药物制剂可配制为软膏剂、乳膏剂、混悬剂、洗剂、粉末剂、溶液剂、糊剂、凝胶剂、喷雾剂、气雾剂或油剂。

[0087] 适于经直肠给药的药物制剂可作为栓剂或灌肠剂来提供。

[0088] 适于经鼻给药的药物制剂(其中载体为固体)包括粒径为例如20至500微米的粗粉末,其以采用从鼻吸入的方式给药,即由贴近鼻的容纳粉末的容器经由鼻道快速吸入来给药。用于以经鼻喷雾剂或滴鼻剂给药的合适制剂(其中载体为液体)包括活性成分的水溶液或油溶液。

[0089] 适于通过吸入给药的药物制剂包括细粒粉剂或雾状物,其可借助于各种类型的计量剂量的加压气雾剂、雾化器或吹入器而产生。

[0090] 适于经阴道给药的药物制剂可作为子宫托、棉塞、乳膏剂、凝胶剂、糊剂、泡沫或喷雾剂来提供。

[0091] 适于肠胃外给药的药物制剂包括可含抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和使得制剂与预定接受者的血液等张的溶质的水性或非水性无菌注射溶液;和可包括助悬剂和增稠剂的水性和非水性无菌混悬液。制剂可以单位剂量或多剂量容器(例如密封的安瓿和小瓶)形式来提供且可储存在冷冻干燥(冻干)条件下,仅需要在临使用前添加无菌液体载体例如注射用水。即用型注射溶液和混悬液可由无菌粉末剂、颗粒剂和片剂制备。

[0092] 应当理解的是,除了上述具体提及的成分之外,考虑到所述制剂的类型,所述制剂还可包括本领域中常见的其它药剂,例如适用于口服给药的制剂可包括矫味剂。

[0093] 术语“患者”包括人类和其它哺乳动物。

[0094] 除非另有说明,否则术语“处置”、“处理”和“控制”涵盖预防已患有疾病或病症的患者中所述具体疾病或病症的复发和/或延长已患有疾病或病症的患者保持缓解的时间。所述术语涵盖调节疾病或病症的阈值、发展和/或持续时间,或改变患者对疾病或病症作出响应的方式。

[0095] 术语“治疗”是指:(i)在可易患某种疾病、病症和/或病状但尚未被诊断为患有所述疾病、病症和/或病状的患者中防止所述疾病、病症和/或病况的出现;(ii)抑制疾病、病症和/或病状,即,使其发展停滞;和(iii)缓解疾病、病症和/或病状,即,使所述疾病、病症和/或病状消退。

[0096] 本发明意欲涵盖通过合成方法或通过代谢过程(包括在人类或动物体内(体内)进行的代谢过程或体外进行的代谢过程)制备时具有式(I)的化合物。

[0097] 实施例

[0098] 现将结合某些实施方案描述本发明,所述实施方案并非意欲限制本发明的范围。相反,本发明涵盖可包括在权利要求范围之内的所有替代方案、修改和等效形式。因此,包括具体实施方案的下列实施例将例示说明本发明的一种实践,应当理解的是,所述实施例是用于说明某些实施方案并以提供相信为其程序和概念性方面最有用且容易理解的描述来呈现。

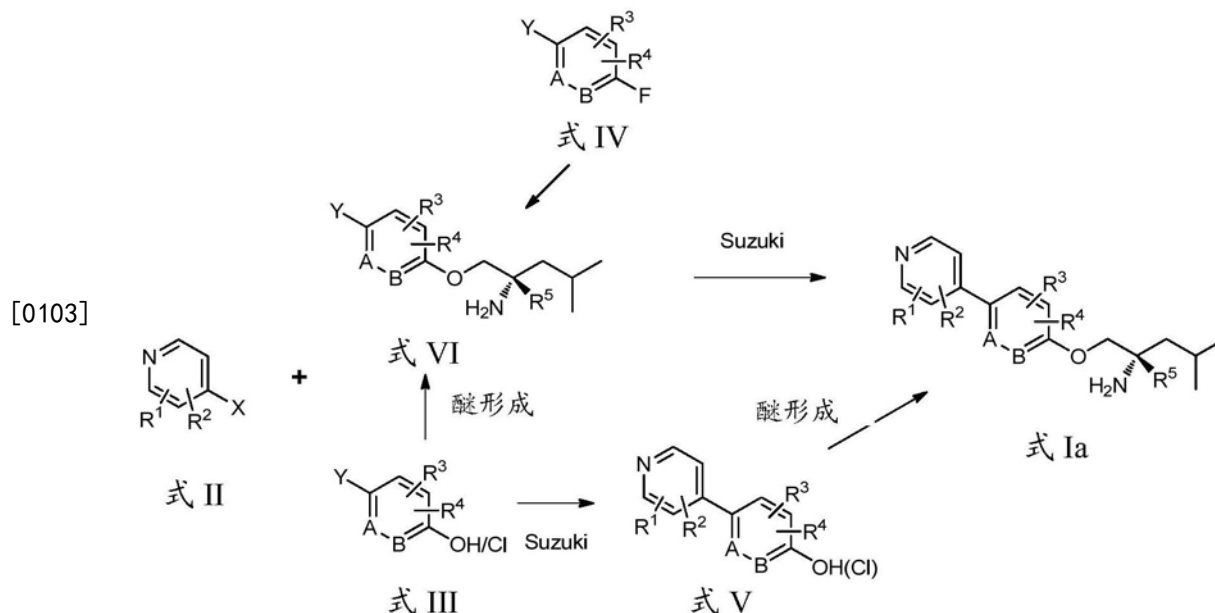
[0099] 本申请中所用的缩写,具体地包括以下说明性方案和实施例中的缩写,是本领域技术人员公知的。一些所使用的缩写如下:MeOH代表甲醇;min代表分钟;EtOAc或ETOAC代表乙酸乙酯;h或hr或hus代表小时;Ph₃P代表三苯基膦;DIAD代表偶氮二甲酸二异丙酯;RT或

rt或r.t.代表室温或保留时间(上下文决定); t_R 代表保留时间;EtOH代表乙醇;DMSO代表二甲基亚砜;THF代表四氢呋喃;dppf代表二苯基膦基二茂铁;TFA代表三氟乙酸;NMP代表N-甲基吡咯烷;CBz或Cbz代表苄氧基羰基;DCM代表二氯甲烷;IPA代表异丙醇;DMAP代表N,N-二甲基氨基吡啶;BOC或Boc代表叔丁氧基羰基;(BOC)₂O代表一缩二碳酸二叔丁酯;DMF代表N,N-二甲基甲酰胺;OAc代表乙酸酯/盐;Cbz代表羧苄氧基;TMS代表三甲基硅烷;LDA代表二异丙基氨基锂;MOM-Cl代表氯甲基甲基醚;KHMDS代表六甲基二硅氨基钾;KOtBu代表叔丁醇钾;DAST代表二乙基氨基三氟化硫;BuOH代表正丁醇;n-BuLi代表正丁基锂;以及NBS代表N-溴代琥珀酰亚胺。

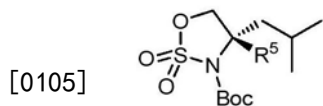
[0100] 本发明化合物可使用该部分中所述的反应和技术以及本领域普通技术人员已知的其它合成方法来制备。所述反应在适合于所用试剂和材料且适于进行转化的溶剂中进行。此外,在下述合成方法的描述中,应当理解的是,选择提出的所有反应条件(包括所选溶剂、反应温度、实验持续时间和后处理操作)作为该反应的标准条件,这应当易于为本领域技术人员所认可。本领域技术人员应当理解的是,分子各部分上存在的官能基必须与提出的试剂和反应相容。对于反应条件相容的取代基的上述限制对本领域技术人员而言将是显而易见的且因此必须使用替代方法。

[0101] 式Ia化合物可遵循一般方案I合成。取决于市售起始物质,两步关键反应Suzuki偶联和醚形成可交替进行。Suzuki偶联底物、硼酸/硼酸酯为市售的或由对应的卤素中间体(Cl/Br/I)用各种标准文献条件制备。当使用氟中间体(式IV)时,可通过S_NAR实现醚形成;当使用OH(式III/V)时,可通过Mitsunobu反应或与合适的氨基醇进行烷基化实现醚形成;且使用Cl(式III/V)时,可通过Buchwald Pd催化的醚形成反应醚形成。在其中R⁵比H大的情况下,将氨基醇的活化形式(式VII)用作OH-烷基化剂。在反应次序当中有时需要将NH₂和OH进行保护和脱保护。

[0102] 一般方案I:



[0104] X/Y=Cl, Br, I或硼酸/硼酸酯;A/B=C或N(苯基或吡啶)。



式 VII

[0106] 当R⁵不为H时用于醚形成的常见活化氨基醇试剂。

[0107] 在下列实施例中,在Bruker 400或500MHz NMR光谱仪上记录质子NMR谱。以相对于四甲基甲硅烷的 δ 值报道化学位移。使用至少一种下列方法在与Waters Micromass ZQ偶联的Shimadzu LC上进行液相色谱(LC)/质谱。

[0108] LC/MS方法A:

[0109] 柱:Phenomenex LUNA C18, 30x2, 3 μ m;溶剂A=5%MeOH:95%水:10mM乙酸铵;溶剂B=95%MeOH:5%水:10mM乙酸铵;流速:1ml/min;起始B=0%;最终B=100%;梯度时间=2min;运行时间:3min。

[0110] LC/MS方法B:

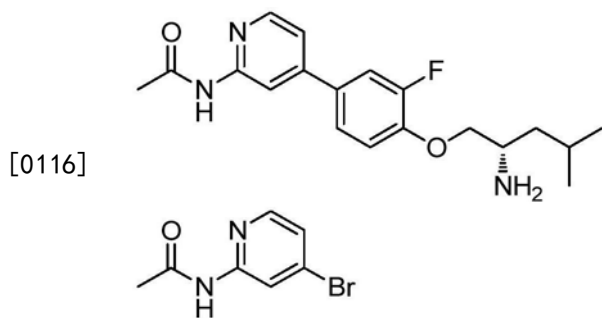
[0111] 柱:Phenomenex LUNA C18, 30x2, 3 μ m;溶剂A=10%MeOH:90%水:0.1%TFA;溶剂B=90%MeOH:10%水:0.1%TFA;流速:1ml/min;起始B=0%;最终B=100%;梯度时间=2min;运行时间:3min。

[0112] LC/MS方法C:

[0113] 柱:Phenomenex LUNA C18, 30x2, 3 μ m;溶剂A=5%MeOH:95%水:10mM乙酸铵;溶剂B=95%MeOH:5%水:10mM乙酸铵;流速:0.8ml/min;起始B=0%;最终B=100%;梯度时间=4min;运行时间:5min。

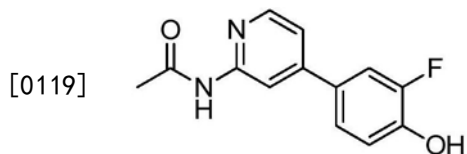
[0114] 实施例1

[0115] (S)-N-(4-(4-((2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-3-氟苯基)吡啶-2-基)乙酰胺



[0117] A部分:N-(4-溴吡啶-2-基)乙酰胺

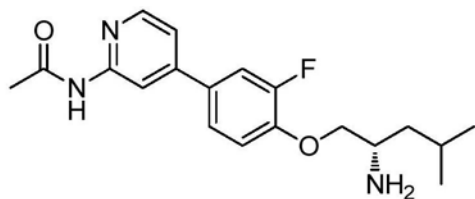
[0118] 在0℃,向4-溴吡啶-2-胺(3.11g,17.98mmol)于CH₂Cl₂(60mL)中的混合物中加入乙酰氯(1.406mL,19.77mmol)和吡啶(1.745mL,21.57mmol)。将混合物温热至室温(rt)并搅拌2h。将反应混合物用水淬灭并用EtOAc稀释。将两层分开。有机层用水、盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄)并减压浓缩,得到N-(4-溴吡啶-2-基)乙酰胺(3.82g,17.05mmol,95%产率),其为白色固体。该物质未经进一步纯化而继续使用。LCMS(ESI) m/e 215.0[(M+H)⁺,计算值C₇H₈BrN₂O,215.0];LC/MS保留时间(方法A):t_R=2.61min。



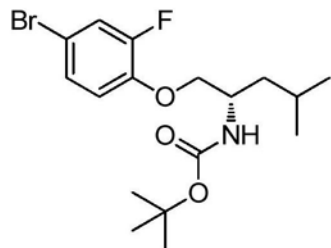
啉-2-基)-4-甲基戊基)氧基)-3-氟苯基)吡啶-2-基)乙酰胺(148mg, 0.312mmol), 得到黄褐色溶液。加入胼(0.049mL, 1.560mmol)并将混合物在60℃加热2h。将溶液冷却至室温并减压浓缩。将残余物混悬于MeOH中, 过滤并通过制备型HPLC纯化(24mg, 0.069mmol, 历经3步22%产率): ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.53 (s, 1H), 8.33 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 2H), 7.61 (dd, $J=12.5$, 2.2Hz, 1H), 7.52 (dd, $J=8.5$, 2.2Hz, 1H), 7.43-7.37 (m, 1H), 7.32 (t, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 3.97 (dd, $J=9.5$, 4.9Hz, 1H), 3.90 (dd, $J=9.5$, 6.5Hz, 1H), 3.12 (dt, $J=11.9$, 5.4Hz, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.81 (dq, $J=13.0$, 6.5Hz, 1H), 1.33 (ddd, $J=13.5$, 8.5, 5.0Hz, 1H), 1.26 (ddd, $J=13.5$, 8.5, 5.5Hz, 1H), 0.92 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 0.88 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H); LCMS (ESI) m/e 346.2 $[(M+H)^+]$, 计算值 $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{F}_1\text{N}_3\text{O}_2$, 346.2; LC/MS保留时间(方法A): $t_R=1.89\text{min}$ 。

[0131] 实施例1的备选合成

[0132] (S)-N-(4-(4-((2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-3-氟苯基)吡啶-2-基)乙酰胺

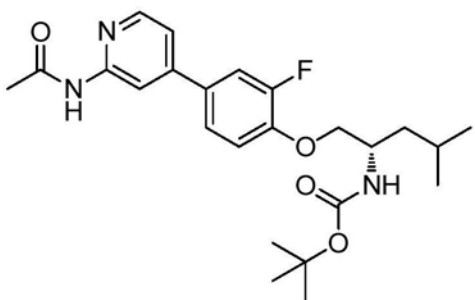


[0133]



[0134] 2A部分: (S)-(1-(4-溴-2-氟苯氧基)-4-甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0135] 向15mL小瓶中加入于四氢呋喃(2mL)中的(S)-(1-羟基-4-甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(172mg, 0.792mmol)、 Ph_3P (260mg, 0.990mmol)和4-溴-2-氟苯酚(126mg, 0.660mmol), 得到黄褐色溶液。在室温加入DIAD(0.180mL, 0.924mmol)。将所得澄清黄褐色溶液在室温搅拌16h。减压浓缩该溶液, 得到黄褐色油状物, 将其通过硅胶柱色谱直接纯化(直至60%EtOAc/己烷), 得到(S)-(1-(4-溴-2-氟苯氧基)-4-甲基戊-2-基)氨基甲酸甲酯(249mg, 0.638mmol, 97%产率), 其为无色油状物: ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 7.24 (dd, $J=10.5$, 2.4Hz, 1H), 7.21-7.16 (m, 1H), 6.90-6.81 (m, 1H), 4.83-4.69 (m, 1H), 4.08-3.92 (m, 3H), 1.71 (dp, $J=13.2$, 6.6Hz, 1H), 1.59-1.49 (m, 2H), 1.47 (d, $J=3.8\text{Hz}$, 9H), 0.96 (dd, $J=6.6$, 4.4Hz, 6H); LCMS (ESI) m/e 412.1 $[(M+\text{Na})^+]$, 计算值 $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{BrFNNaO}_3$, 412.1; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=2.41\text{min}$ 。

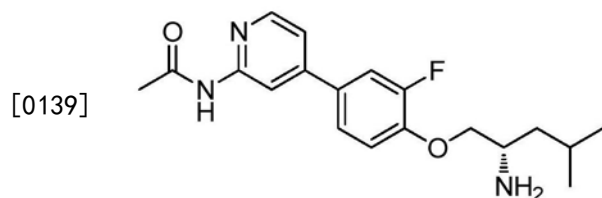


[0136]

[0137] 2B部分: (S)-(1-(4-(2-乙酰氨基吡啶-4-基)-2-氟苯氧基)-4-甲基戊-2-基)氨基

甲酸叔丁酯

[0138] 在氮气下,向15mL小瓶中加入于二噁烷(2mL)中的N-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺(208mg,0.792mmol)、(S)-(1-(4-溴-2-氟苯氧基)-4-甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(258mg,0.66mmol)和 Na_2CO_3 (0.990mL,1.980mmol),得到无色混悬液。在氮气下加入1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯(II),甲苯(27.1mg,0.033mmol)。将小瓶密封并在130℃(微波)加热2h。混合物用水和EtOAc稀释。将两层分开。有机层用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4)并浓缩。残余物通过硅胶柱色谱(直至70%EtOAc/己烷)纯化,得到期望产物(200mg,0.449mmol,历经2步68%产率),其为无色油状物: ^1H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 8.79(s,1H),8.46(s,1H),8.29(d,J=5.4Hz,1H),7.50-7.38(m,2H),7.21(dd,J=5.2,1.7Hz,1H),7.06(t,J=8.7Hz,1H),4.81(d,J=9.2Hz,1H),4.12-3.96(m,3H),2.25(s,3H),1.74(dq,J=13.5,6.5,6.1Hz,1H),1.63-1.52(m,2H),1.47(s,9H),0.98(dd,J=6.6,3.3Hz,6H);LCMS(ESI)m/e 446.2[$(\text{M}+\text{H})^+$,计算值 $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{F}_1\text{N}_3\text{O}_4$,446.2];LC/MS保留时间(方法B): t_{R} =2.11min。

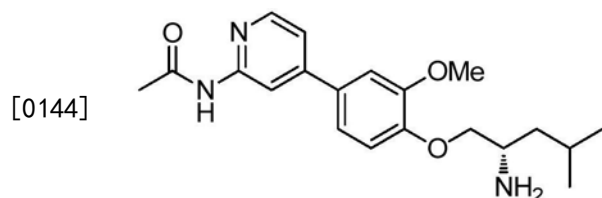


[0140] 2C部分:(S)-N-(4-(4-((2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-3-氟苯基)吡啶-2-基)乙酰胺

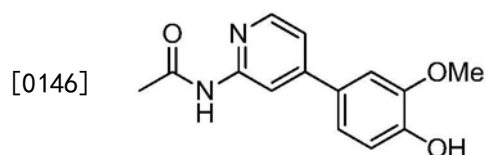
[0141] 向50mL圆底烧瓶中加入于二氯甲烷(2mL)中的(S)-(1-(4-(2-乙酰氨基吡啶-4-基)-2-氟苯氧基)-4-甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(202mg,0.453mmol),得到无色溶液。加入TFA(0.5mL),并将所得黄褐色溶液在室温搅拌1h。减压除去挥发物。残余物用EtOAc稀释并用1N NaOH碱化。将两层分开。有机层用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4)并减压浓缩,得到(S)-N-(4-(4-((2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-3-氟苯基)吡啶-2-基)乙酰胺(155mg,0.449mmol,99%产率),其为浅黄褐色油状物: ^1H NMR和LCMS与先前所制备物质的相匹配; ^{19}F NMR(376MHz,氯仿-d) δ -133.47。

[0142] 实施例2

[0143] (S)-N-(4-(4-((2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-3-甲氧基苯基)吡啶-2-基)乙酰胺

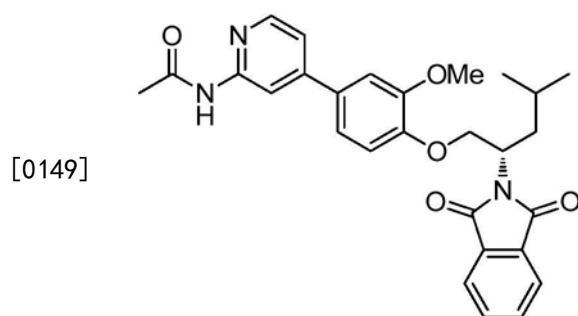


[0145] 如实施例1中所述制备。



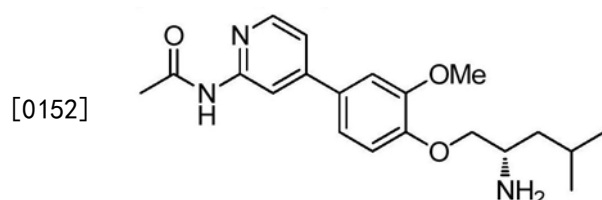
[0147] A部分:N-(4-(3-甲氧基-4-羟基苯基)吡啶-2-基)乙酰胺

[0148] LCMS (ESI) m/e 259.1 $[(M+H)^+]$, 计算值 $C_{14}H_{15}N_2O_3$, 259.3; LC/MS 保留时间 (方法A): $t_R=1.51\text{min}$ 。



[0150] B部分: (S)-N-(4-(4-((2-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-4-甲基戊基)氧基)-3-甲氧基苯基)吡啶-2-基)乙酰胺

[0151] LCMS (ESI) m/e 488.3 $[(M+H)^+]$, 计算值 $C_{28}H_{30}N_3O_5$, 488.2; LC/MS 保留时间 (方法A): $t_R=2.17\text{min}$ 。

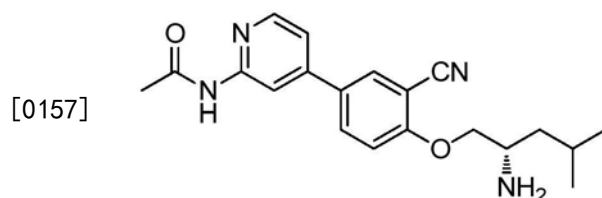


[0153] C部分: (S)-N-(4-(4-((2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-3-甲氧基苯基)吡啶-2-基)乙酰胺。

[0154] 得到 (S)-N-(4-(4-((2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-3-甲氧基苯基)吡啶-2-基)乙酰胺 (14.9mg, 0.042mmol, 最后一步产率为80%), 其为浅黄褐色泡沫状物: ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.50 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.32 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.40 (dd, $J=5.2, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.32-7.22 (m, 2H), 7.12 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 3.90 (dd, $J=9.3, 4.6\text{Hz}$, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.78 (dd, $J=9.4, 6.9\text{Hz}$, 1H), 3.09 (p, $J=5.5, 5.1\text{Hz}$, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.82 (dt, $J=13.4, 6.7\text{Hz}$, 1H), 1.32 (ddd, $J=13.5, 8.6, 5.0\text{Hz}$, 1H), 1.24 (ddd, $J=13.6, 8.7, 5.5\text{Hz}$, 1H), 0.92 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 0.89 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H); LCMS (ESI) m/e 358.2 $[(M+H)^+]$, 计算值 $C_{20}H_{28}N_3O_3$, 358.2; LC/MS 保留时间 (方法A): $t_R=1.70\text{min}$ 。

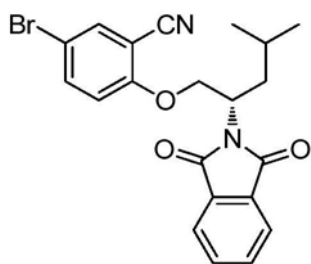
[0155] 实施例3

[0156] (S)-N-(4-(4-((2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-3-氰基苯基)吡啶-2-基)乙酰胺



[0158] 如实施例1中所述制备。

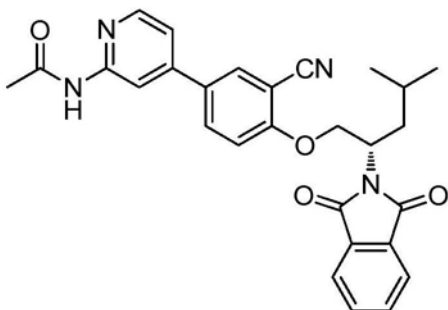
[0159]



[0160] A部分：(S)-5-溴-2-((2-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-4-甲基戊基)氧基)苯甲腈。

[0161] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.86 (dd, $J=5.4, 3.0\text{Hz}$, 2H), 7.74 (dd, $J=5.5, 3.1\text{Hz}$, 2H), 7.63-7.55 (m, 2H), 6.87 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 4.85 (tdd, $J=9.8, 5.6, 3.9\text{Hz}$, 1H), 4.57 (t, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 4.32 (dd, $J=9.3, 5.7\text{Hz}$, 1H), 2.28-2.14 (m, 1H), 1.66-1.53 (m, 2H), 1.00 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 3H), 0.96 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 3H); LCMS (ESI) m/e 427.1 $[(\text{M}+\text{H})^+]$, 计算值 $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{Br}_1\text{N}_2\text{O}_3$, 427.1; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=2.29\text{min}$ 。

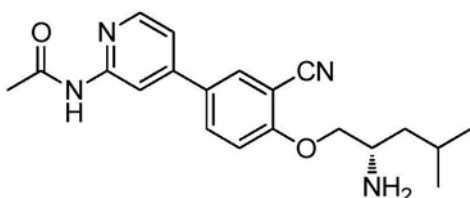
[0162]



[0163] B部分：(S)-N-(4-(3-氰基-4-((2-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-4-甲基戊基)氧基)苯基)吡啶-2-基)乙酰胺。

[0164] LCMS (ESI) m/e 483.3 $[(\text{M}+\text{H})^+]$, 计算值 $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_4$, 483.2; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=2.06\text{min}$ 。

[0165]

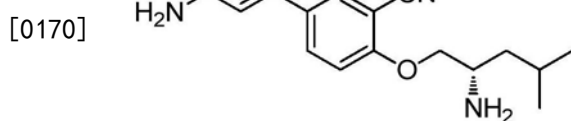


[0166] C部分：(S)-N-(4-(4-((2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-3-氰基苯基)吡啶-2-基)乙酰胺

[0167] 将乙酰胺部分水解(参见实施例4), 分离两种产物并鉴定。得到(S)-N-(4-(4-((2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-3-氰基苯基)吡啶-2-基)乙酰胺(10.1mg, 0.028mmol, 23%产率), 其为无色泡沫状物。 ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.58 (s, 1H), 8.39-8.32 (m, 2H), 8.12 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 8.00 (dd, $J=8.8, 2.5\text{Hz}$, 1H), 7.44 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 7.41 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 4.05 (dd, $J=9.3, 5.0\text{Hz}$, 1H), 3.99 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 3.12 (s, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.84 (p, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 1.42-1.31 (m, 1H), 1.27 (dq, $J=14.0, 7.0, 6.2\text{Hz}$, 1H), 0.93 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 0.89 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H); LCMS (ESI) m/e 353.2 $[(\text{M}+\text{H})^+]$, 计算值 $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_2$, 353.2; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=1.44\text{min}$ 。

[0168] 实施例4

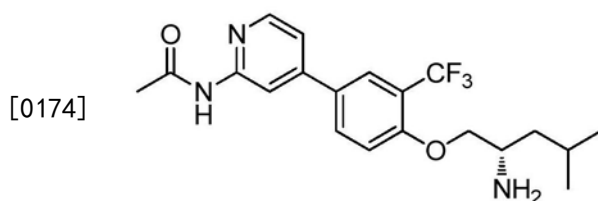
[0169] (S)-2-((2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-5-(2-氨基吡啶-4-基)苯甲腈



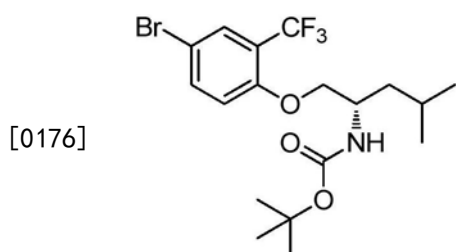
[0171] 来自实施例3的水解后物质被鉴定为(S)-2-((2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-5-(2-氨基吡啶-4-基)苯甲腈(10.1mg, 0.030mmol, 26%产率), 其为无色泡沫状物。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.02 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.97 (d, J=5.3Hz, 1H), 7.93 (dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 7.36 (d, J=8.9Hz, 1H), 6.82 (dd, J=5.3, 1.6Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.97 (s, 2H), 4.03 (dd, J=9.3, 5.1Hz, 1H), 3.96 (t, J=7.7Hz, 1H), 3.10 (s, 1H), 1.84 (p, J=6.4Hz, 1H), 1.35 (q, J=9.3, 6.6Hz, 1H), 1.26 (dq, J=13.7, 6.8, 6.1Hz, 1H), 0.92 (d, J=6.6Hz, 3H), 0.89 (d, J=6.5Hz, 3H); LCMS (ESI) m/e 311.2 [(M+H)⁺, 计算值C₁₈H₂₃N₄O₁, 311.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.35min。

[0172] 实施例5

[0173] (S)-N-(4-(4-((2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)乙酰胺

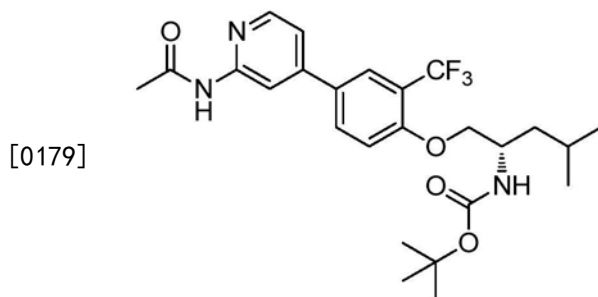


[0175] 如实施例1中所述制备。



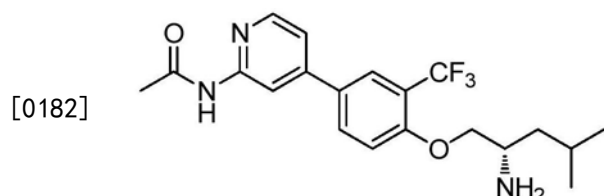
[0177] A部分: (S)-(1-(4-溴-2-(三氟甲基)苯氧基)-4-甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯。

[0178] ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ7.67 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.57 (dd, J=8.8, 2.5Hz, 1H), 6.88 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.71 (d, J=8.3Hz, 1H), 4.03 (p, J=7.2Hz, 3H), 1.68 (hept, J=6.7Hz, 1H), 1.55-1.48 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 0.95 (dd, J=6.6, 4.2Hz, 6H); LCMS (ESI) m/e 462.1 [(M+Na)⁺, 计算值C₁₈H₂₅BrF₃N₁NaO₃, 462.1]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=2.45min。



[0180] B部分：(S)-(1-(4-(2-乙酰氨基吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-4-甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯。

[0181] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 9.50 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.29 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 7.86 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.81 (dd, $J=8.5, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.21 (dd, $J=5.3, 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.08 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 4.79 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 4.13-4.04 (m, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.70 (dt, $J=13.6, 6.9\text{Hz}$, 1H), 1.54 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 1.44 (s, 9H), 0.96 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 3H), 0.95 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 3H); LCMS (ESI) m/e 496.2 [$(\text{M}+\text{H})^+$, 计算值 $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$, 446.2]; LC/MS 保留时间 (方法A): $t_R=2.28\text{min}$ 。

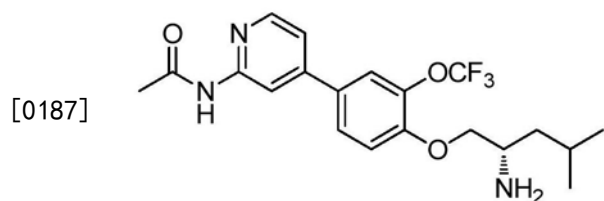


[0183] C部分：(S)-N-(4-(4-((2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)乙酰胺

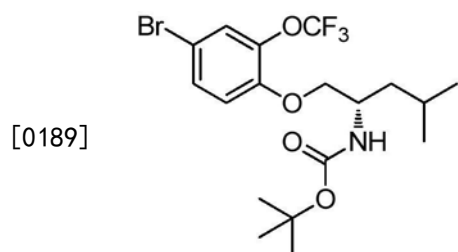
[0184] (221mg, 0.531mmol, 最后一步产率为定量产率), 其为白色泡沫状物。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 9.15 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.30 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 7.88 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.82 (dd, $J=8.7, 2.3\text{Hz}$, 1H), 7.23 (dd, $J=5.3, 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.07 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 4.08 (dd, $J=8.7, 3.6\text{Hz}$, 1H), 3.85 (dd, $J=8.7, 7.1\text{Hz}$, 1H), 3.32 (qd, $J=7.0, 3.6\text{Hz}$, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.80 (dp, $J=13.5, 6.7\text{Hz}$, 1H), 1.57 (s, 2H), 1.38 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 0.98 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H), 0.96 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H); ^{19}F NMR (376MHz, 氯仿-d) δ -62.40; LCMS (ESI) m/e 394.2 [$(\text{M}-\text{H})^-$, 计算值 $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$, 394.2]; LC/MS 保留时间 (方法A): $t_R=1.97\text{min}$ 。

[0185] 实施例6

[0186] (S)-N-(4-(4-((2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲氧基)苯基)吡啶-2-基)乙酰胺



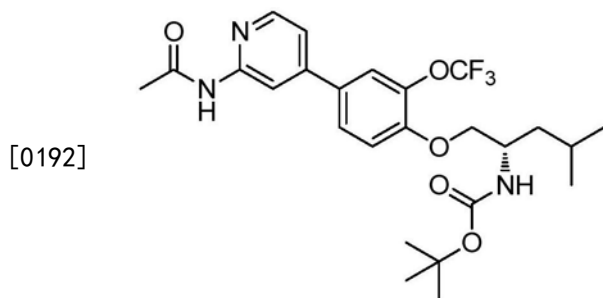
[0188] 如实施例1中所述制备。



[0190] A部分：(S)-(1-(4-溴-2-(三氟甲氧基)苯氧基)-4-甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯。

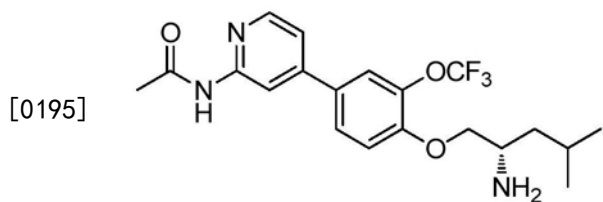
[0191] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.42-7.33 (m, 2H), 6.89 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 4.78-4.61

(m, 1H), 4.09–3.90 (m, 3H), 1.68 (dq, $J=13.3, 6.7\text{Hz}$, 1H), 1.51 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 1.45 (s, 9H), 0.95 (dd, $J=6.6, 5.4\text{Hz}$, 6H); LCMS (ESI) m/e 478.1 [$(M+Na)^+$], 计算值 $C_{18}H_{25}BrF_3N_1Na_1O_4$, 478.0; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=2.45\text{min}$ 。



[0193] B部分: (S)-(1-(4-(2-乙酰氨基吡啶-4-基)-2-(三氟甲氧基)苯氧基)-4-甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯。

[0194] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 9.13 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.29 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 7.61 (dd, $J=8.5, 2.3\text{Hz}$, 1H), 7.56 (q, $J=1.3\text{Hz}$, 1H), 7.21 (dd, $J=5.3, 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.09 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 4.77 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 4.12–3.98 (m, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.73 (dq, $J=13.7, 7.1, 6.4\text{Hz}$, 1H), 1.55 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 1.46 (s, 9H), 0.97 (dd, $J=6.6, 4.1\text{Hz}$, 6H); LCMS (ESI) m/e 512.2 [$(M+H)^+$], 计算值 $C_{25}H_{33}F_3N_3O_5$, 512.2; LC/MS保留时间(方法A): $t_R=2.29\text{min}$ 。

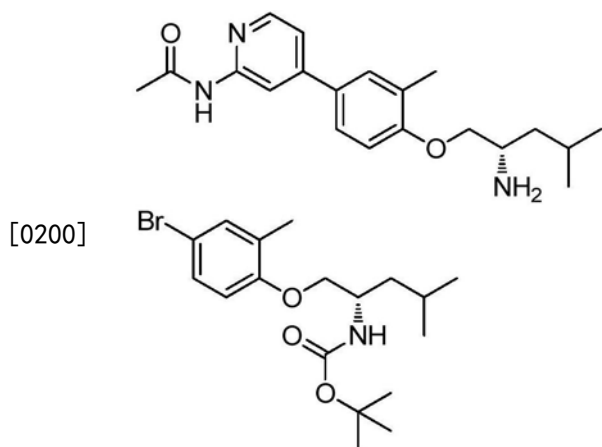


[0196] C部分: (S)-N-(4-(4-((2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲氧基)苯基)吡啶-2-基)乙酰胺

[0197] (225mg, 0.520mmol, 最后一步产率为95%), 其为白色泡沫状物。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 9.59 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.27 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 7.58 (dd, $J=8.5, 2.3\text{Hz}$, 1H), 7.55 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.19 (dd, $J=5.4, 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.04 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 4.00 (dd, $J=8.8, 3.7\text{Hz}$, 1H), 3.80 (dd, $J=8.8, 7.3\text{Hz}$, 1H), 3.31 (qd, $J=7.1, 3.7\text{Hz}$, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.86–1.72 (m, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 1.63 (s, 2H), 1.35 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 0.95 (dd, $J=9.1, 6.6\text{Hz}$, 6H); ^{19}F NMR (376MHz, 氯仿-d) δ -58.10; LCMS (ESI) m/e 412.1 [$(M+H)^+$], 计算值 $C_{20}H_{25}F_3N_3O_3$, 412.2; LC/MS保留时间(方法A): $t_R=1.99\text{min}$ 。

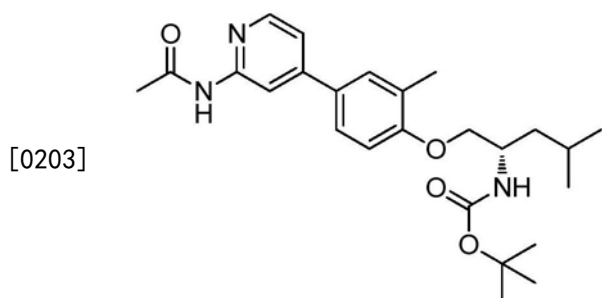
[0198] 实施例7

[0199] (S)-N-(4-(4-((2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-3-甲基苯基)吡啶-2-基)乙酰胺



[0201] A部分: (S)-(1-(4-溴-2-甲基苯氧基)-4-甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

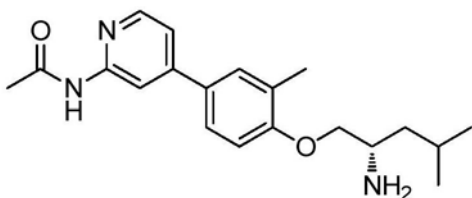
[0202] 在室温,在N₂下,将DIAD(0.090mL,0.464mmol)加至三苯基膦(0.097g,0.371mmol)、4-溴-2-甲基苯酚(0.069g,0.371mmol)和(S)-(1-羟基-4-甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.0672g,0.309mmol)于THF(1.5mL)中的溶液中。将反应混合物在室温搅拌过夜。减压除去溶剂。残余物经由硅胶色谱(0至25%乙酸乙酯/己烷)纯化。NMR和LCMS显示产物含有起始物质(4-溴-2-甲氧基苯酚)。将该混合物吸收于乙酸乙酯中并用1N NaOH(2X)和水(1X)洗涤。分出乙酸乙酯层,干燥(Na₂SO₄),过滤并减压浓缩,得到(S)-(1-(4-溴-2-甲基苯氧基)-4-甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(31.2mg,0.081mmol,26%产率),其为无色蜡状物。LCMS(ESI)m/e 408.1[(M+Na)⁺,计算值C₁₈H₂₈BrNO₃Na,408.1];LC/MS保留时间(方法B):t_R=2.44min。



[0204] B部分: (S)-(1-(4-(2-乙酰氨基吡啶-4-基)-2-甲基苯氧基)-4-甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0205] 将碳酸钠(0.061mL,0.121mmol)、N-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺(0.028g,0.105mmol),(S)-(1-(4-溴-2-甲基苯氧基)-4-甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.0312g,0.081mmol)于二噁烷(1mL)中的混合物用氮气吹扫5次。将PdCl₂(dppf)(5.91mg,8.08μmol)加至反应混合物中并将反应混合物在80℃加热过夜。将反应混合物冷却至室温并用乙酸乙酯稀释。分出有机层并用盐水(1X)洗涤。分出乙酸乙酯层,干燥(Na₂SO₄),过滤并减压浓缩。在下一反应中原样使用该粗品。LCMS(ESI)m/e 442.3[(M+H)⁺,计算值C₂₅H₃₆N₃O₄,442.3];LC/MS保留时间(方法B):t_R=2.13min。

[0206]

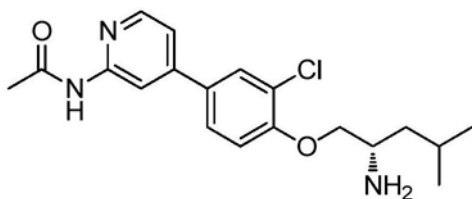


[0207] C部分: (S)-N-(4-(4-((2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-3-甲基苯基)吡啶-2-基)乙酰胺

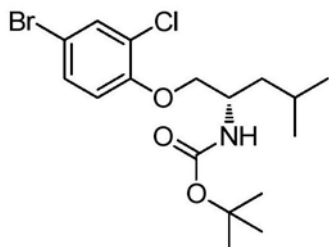
[0208] 将TFA (1mL, 12.98mmol) 和 (S)- (1-(4-(2-乙酰氨基吡啶-4-基)-2-甲基苯氧基)-4-甲基戊-2-基) 氨基甲酸叔丁酯 (35.8mg, 0.081mmol) 于CH₂Cl₂ (4mL) 中的混合物在室温搅拌1h。减压除去溶剂并经由反相HPLC (乙腈/水/10mM乙酸铵) 纯化残余物。得到 (S)-N-(4-(4-((2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-3-甲基苯基)吡啶-2-基)乙酰胺 (9.7mg, 0.028mmol, 历经两步35%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.50 (s, 1H), 8.34 (br. s., 1H), 8.30 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.53 (br. s., 2H), 7.35 (d, J=4.6Hz, 1H), 7.08-7.03 (m, J=9.2Hz, 1H), 3.92-3.86 (m, 1H), 3.84-3.78 (m, 1H), 3.10 (br. s., 1H), 2.26 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.87-1.79 (m, 1H), 1.40-1.31 (m, 1H), 1.27 (d, J=6.4Hz, 1H), 0.93 (d, J=6.7Hz, 3H), 0.89 (d, J=6.4Hz, 3H); LCMS (ESI) m/e 342.2 [(M+H)⁺, 计算值C₂₀H₂₈N₃O₂, 342.2]; LC/MS保留时间 (方法B): t_R=1.73min。

[0209] 实施例8

[0210] (S)-N-(4-(4-((2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-3-氯苯基)吡啶-2-基)乙酰胺



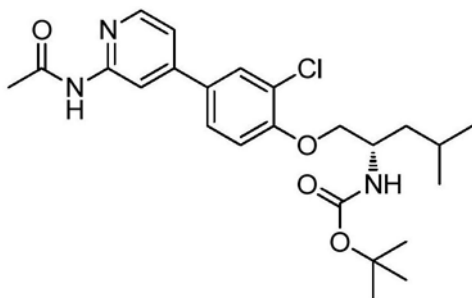
[0211]



[0212] A部分: (S)- (1-(4-溴-2-氯苯氧基)-4-甲基戊-2-基) 氨基甲酸叔丁酯

[0213] 如实施例1, 2A部分所述制备。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.52 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.33 (dd, J=8.8, 2.5Hz, 1H), 6.82 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.08-3.95 (m, 3H), 1.77-1.66 (m, 1H), 1.57 (br. m, 2H), 1.47 (s, 9H), 0.98 (dd, J=6.5, 3.8Hz, 6H). LCMS (ESI) m/e 428.0 [(M+Na)⁺, 计算值C₁₇H₂₅BrClNO₃Na, 428.1]; LC/MS保留时间 (方法B): t_R=2.47min。

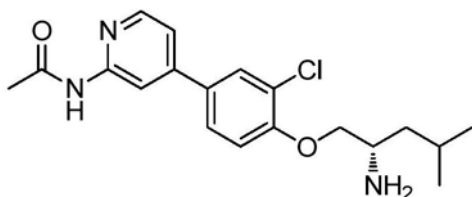
[0214]



[0215] B部分: (S)-1-(4-(2-(2-乙酰氨基吡啶-4-基)-2-氯苯氧基)-4-甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0216] 将碳酸钠(0.113mL, 0.226mmol)、N-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺(0.051g, 0.196mmol)、(S)-1-(4-溴-2-氯苯氧基)-4-甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.0612g, 0.150mmol)于二噁烷(1mL)中的混合物抽真空并用N₂回填(5X)。将PdCl₂(dppf)(0.011g, 0.015mmol)加至反应混合物中并将反应混合物在80℃加热过夜。反应混合物用乙酸乙酯稀释并用盐水洗涤(1X)。分出乙酸乙酯层,干燥(Na₂SO₄),过滤并减压浓缩。粗品通过硅胶色谱(50%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到(S)-1-(4-(2-乙酰氨基吡啶-4-基)-2-氯苯氧基)-4-甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(51.7mg, 0.112mmol, 74%产率)。LCMS(ESI) m/e 462.2 [M+H]⁺, 计算值C₂₄H₃₃ClN₃O₄, 462.2; LC/MS保留时间(方法B): t_R=2.21min。

[0217]



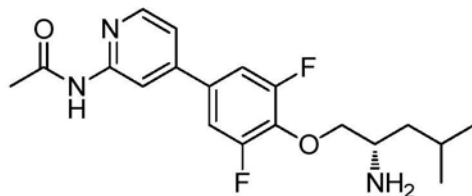
[0218] C部分: (S)-N-(4-(4-((2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-3-氯苯基)吡啶-2-基)乙酰胺

[0219] 将(S)-1-(4-(2-乙酰氨基吡啶-4-基)-2-氯苯氧基)-4-甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(51.7mg, 0.112mmol)和TFA(1mL, 12.98mmol)的混合物于CH₂Cl₂(3mL)中在室温搅拌2h。减压除去溶剂并经由反相HPLC(乙腈/水/10mM乙酸铵)纯化残余物。(42.7mg, 0.111mmol, 99%产率)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 10.58(br.s., 1H), 8.35(d, J=4.6Hz, 2H), 7.81(s, 1H), 7.70(d, J=8.9Hz, 1H), 7.42(d, J=5.2Hz, 1H), 7.33(d, J=8.5Hz, 1H), 4.18-4.12(m, 1H), 4.08-4.01(m, 1H), 3.39-3.35(m, 1H), 2.13(s, 3H), 1.86-1.74(m, 1H), 1.50(d, J=6.1Hz, 1H), 1.45-1.36(m, 1H), 0.92(dd, J=10.2, 6.6Hz, 6H); LCMS(ESI) m/e 362.2 [M+H]⁺, 计算值C₁₉H₂₅ClN₃O₃, 362.2; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.69min。

[0220] 实施例9

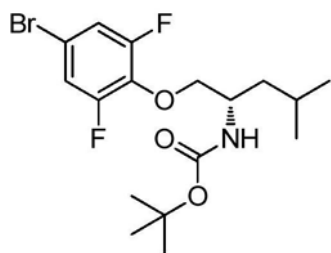
[0221] (S)-N-(4-(4-((2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-3,5-二氟苯基)吡啶-2-基)乙酰胺

[0222]



[0223] 如实施例1中所述制备。

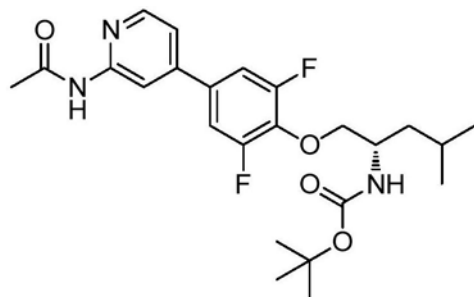
[0224]



[0225] A部分: (S)-(1-(4-溴-2,6-二氟苯氧基)-4-甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯。

[0226] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.42-7.33 (m, 2H), 6.89 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 4.78-4.61 (m, 1H), 4.09-3.90 (m, 3H), 1.68 (dq, $J=13.3, 6.7\text{Hz}$, 1H), 1.51 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 1.45 (s, 9H), 0.95 (dd, $J=6.6, 5.4\text{Hz}$, 6H); LCMS (ESI) m/e 478.1 [$(\text{M}+\text{Na})^+$], 计算值 $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{BrF}_3\text{N}_1\text{Na}_1\text{O}_4$, 478.0; LC/MS保留时间 (方法B): $t_R=2.45\text{min}$ 。

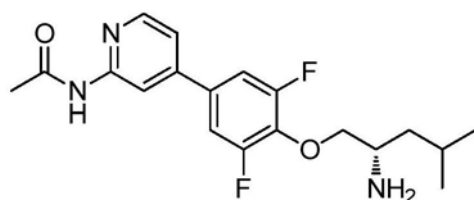
[0227]



[0228] B部分: (S)-(1-(4-(2-乙酰氨基吡啶-4-基)-2,6-二氟苯氧基)-4-甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯。

[0229] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 9.01 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.28 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 7.22 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 7.15 (dd, $J=5.4, 1.7\text{Hz}$, 1H), 4.88 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 4.24-4.13 (m, 2H), 3.94 (s, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.74 (dt, $J=13.5, 6.7\text{Hz}$, 1H), 1.55 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 1.24 (s, 9H), 0.97 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 6H); ^{19}F NMR (376MHz, 氯仿-d) δ -126.89; LCMS (ESI) m/e 464.2 [$(\text{M}+\text{H})^+$], 计算值 $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4$, 464.2; LC/MS保留时间 (方法A): $t_R=2.24\text{min}$ 。

[0230]

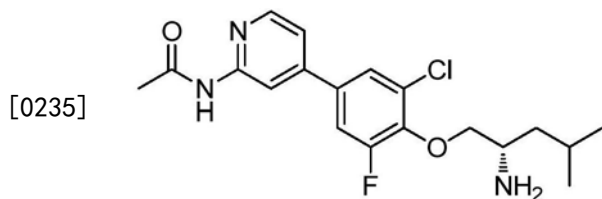


[0231] C部分: (S)-N-(4-(4-((2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-3,5-二氟苯基)吡啶-2-基)乙酰胺。

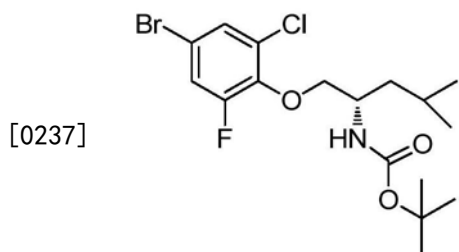
[0232] 得到 (S)-N-(4-(4-((2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-3,5-二氟苯基)吡啶-2-基)乙酰胺 (48.4mg, 0.152mmol, 最后一步产率为99%), 其为灰白色泡沫状物。 ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.62 (s, 1H), 8.37 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.59-7.48 (m, 2H), 7.42 (dd, $J=5.2, 1.8\text{Hz}$, 1H), 4.16 (dd, $J=10.0, 4.5\text{Hz}$, 1H), 4.07 (dd, $J=9.9, 5.7\text{Hz}$, 1H), 3.24 (dq, $J=10.5, 5.8\text{Hz}$, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.82-1.74 (m, 1H), 1.46 (ddd, $J=13.7, 8.1, 5.8\text{Hz}$, 1H), 1.35 (ddd, $J=13.9, 8.1, 6.3\text{Hz}$, 1H), 0.90 (dd, $J=9.0, 6.5\text{Hz}$, 6H); LCMS (ESI) m/e 364.1 [$(\text{M}+\text{H})^+$], 计算值 $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$, 364.2; LC/MS保留时间 (方法A): $t_R=1.81\text{min}$ 。

[0233] 实施例10

[0234] (S)-N-(4-(4-((2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-3-氯-5-氟苯基)吡啶-2-基)乙酰胺

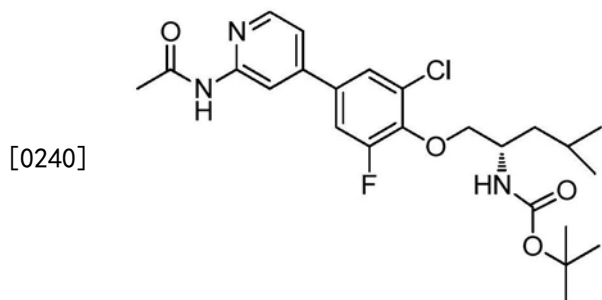


[0236] 如实施例1中所述制备。



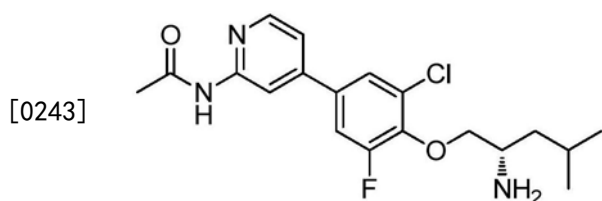
[0238] A部分: (S)-(1-(4-溴-2,6-二氟苯氧基)-4-甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯。

[0239] LCMS (ESI) m/e 424.2 $[(M+H)^+]$, 计算值 $C_{17}H_{25}BrClF_2N_1O_3$, 424.1; LC/MS 保留时间 (方法A): $t_R=2.37\text{min}$ 。



[0241] B部分: (S)-(1-(4-(2-乙酰氨基吡啶-4-基)-2-氯-6-氟苯氧基)-4-甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯。

[0242] LCMS (ESI) m/e 480.2 $[(M+H)^+]$, 计算值 $C_{24}H_{32}F_2N_3O_4$, 480.2; LC/MS 保留时间 (方法B): $t_R=2.28\text{min}$ 。



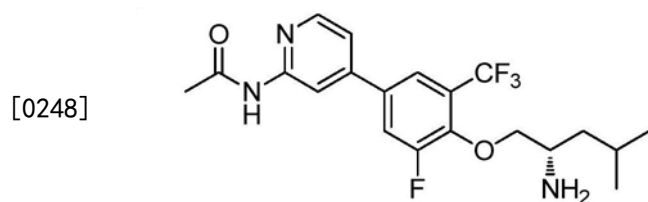
[0244] C部分: (S)-N-(4-(4-((2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-3-氯-5-氟苯基)吡啶-2-基)乙酰胺。

[0245] 得到 (S)-N-(4-(4-((2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-3-氯-5-氟苯基)吡啶-2-基)乙酰胺 (26.5mg, 0.066mmol, 最后一步产率为56%), 其为无色固体。 ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.60 (s, 1H), 8.37 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.67 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 2H), 7.43 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 4.04 (dd, $J=9.4, 4.7\text{Hz}$, 1H), 3.96 (dd, $J=9.5, 6.2\text{Hz}$, 1H), 3.11 (dq, $J=10.7, 5.1\text{Hz}$, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.79 (dq, $J=13.6, 6.4\text{Hz}$, 1H), 1.41 (ddd, $J=13.6, 8.5, 5.2\text{Hz}$, 1H), 1.26 (ddd, $J=14.1, 8.6, 5.8\text{Hz}$, 1H), 0.91 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H), 0.88 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H); LCMS (ESI) m/e 380.2 $[(M+H)^+]$, 计算值 $C_{19}H_{24}ClF_2N_3O_2$, 380.2; LC/MS 保留时间 (方法B): $t_R=$

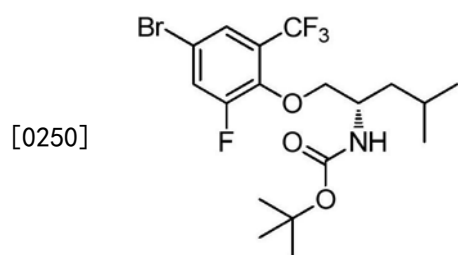
1.82min。

[0246] 实施例11

[0247] (S)-N-(4-(4-((2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-3-氟-5-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)乙酰胺

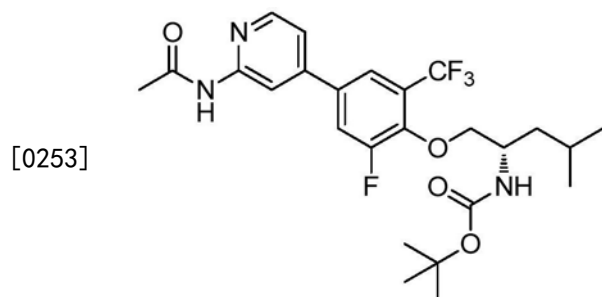


[0249] 如实施例1中所述制备。



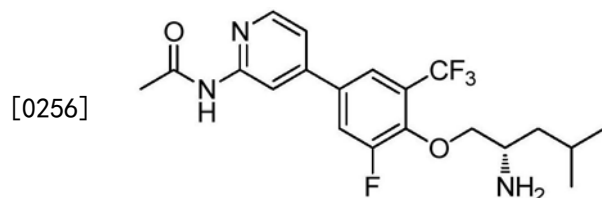
[0251] A部分：(S)-(1-(4-溴-2-氟-6-(三氟甲基)苯氧基)-4-甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯。

[0252] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.52 (t, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 7.47 (dd, $J=10.7, 2.4\text{Hz}$, 1H), 4.76 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.96 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 1.74 (dq, $J=13.5, 6.7\text{Hz}$, 1H), 1.54 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 1.47 (s, 9H), 0.98 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 6H); LCMS (ESI) m/e 480.0 $[(M+Na)^+]$, 计算值 $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{BrF}_4\text{N}_1\text{Na}_1\text{O}_3$, 480.1; LC/MS保留时间 (方法B): $t_R=2.50\text{min}$ 。



[0254] B部分：(S)-(1-(4-(2-乙酰氨基吡啶-4-基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯氧基)-4-甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯。

[0255] LCMS (ESI) m/e 536.2 $[(M+Na)^+]$, 计算值 $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_4$, 536.2; LC/MS保留时间 (方法B): $t_R=2.34\text{min}$ 。



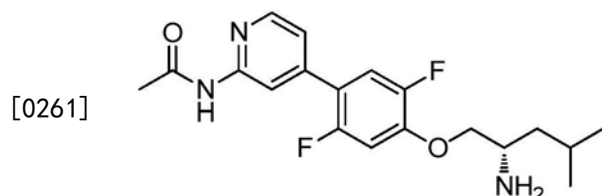
[0257] C部分：(S)-N-(4-(4-((2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-3-氟-5-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)乙酰胺。

[0258] 得到(S)-N-(4-(4-((2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-3-氟-5-(三氟甲基)苯基)吡啶-

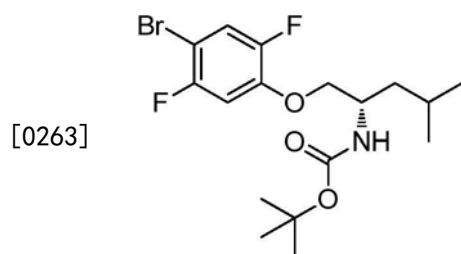
2-基)乙酰胺(49mg,0.116mmol,最后一步产率为75%),其为无色固体。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ10.63(s,1H),8.39(d,J=5.3Hz,1H),8.35(s,1H),8.01(dd,J=12.9,2.2Hz,1H),7.74(s,1H),7.48(d,J=5.4Hz,1H),4.06(p,J=8.2Hz,2H),3.12-3.03(m,1H),2.13(s,3H),1.82(dt,J=13.6,7.2Hz,1H),1.35(ddd,J=13.4,8.9,4.8Hz,1H),1.22(ddd,J=13.8,9.0,5.5Hz,1H),0.92(d,J=6.6Hz,3H),0.88(d,J=6.6Hz,3H);LCMS(ESI)m/e 414.2 [(M+H)⁺,计算值C₂₀H₂₄F₄N₃O₂,414.2];LC/MS保留时间(方法A):t_R=2.01min。

[0259] 实施例12

[0260] (S)-N-(4-(4-((2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-2,5-二氟苯基)吡啶-2-基)乙酰胺

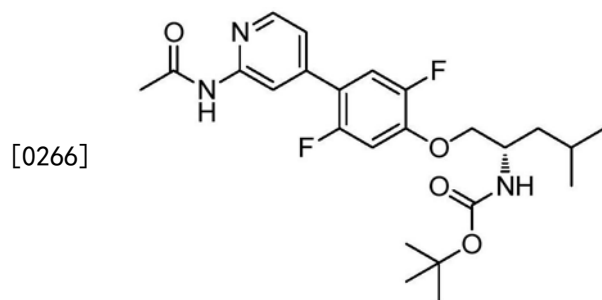


[0262] 如实施例1中所述制备。



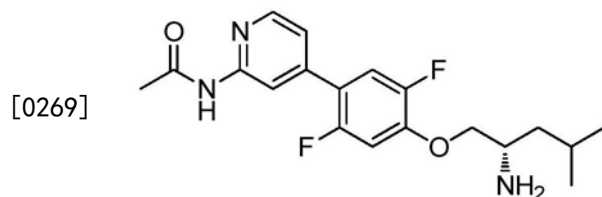
[0264] A部分:(S)-(1-(4-溴-2,5-二氟苯氧基)-4-甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯。

[0265] ¹H NMR(400MHz,氯仿-d)¹H δ7.29(t,J=9.5Hz,1H),6.81(dd,J=9.5,7.3Hz,1H),4.68(s,1H),4.09-3.91(m,3H),1.71(dt,J=13.4,7.0Hz,1H),1.53(dd,J=15.3,7.8Hz,2H),1.47(s,9H),0.97(dd,J=6.6,4.5Hz,6H);LCMS(ESI)m/e 408.0[(M+H)⁺,计算值C₁₇H₂₅BrF₂N₁O₃,408.1];LC/MS保留时间(方法A):t_R=2.40min。



[0267] B部分:(S)-(1-(4-(2-乙酰氨基吡啶-4-基)-2,5-二氟苯氧基)-4-甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯。

[0268] LCMS(ESI)m/e 464.2[(M+H)⁺,计算值C₂₄H₃₂F₂N₃O₄,464.3];LC/MS保留时间(方法A):t_R=2.29min。

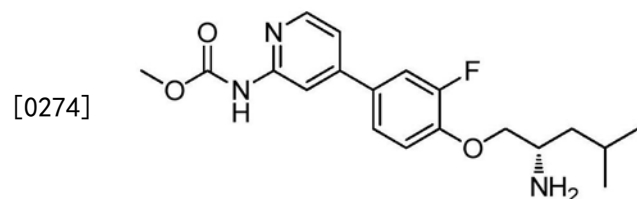


[0270] C部分: (S)-N-(4-(4-((2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-2,5-二氟苯基)吡啶-2-基)乙酰胺。

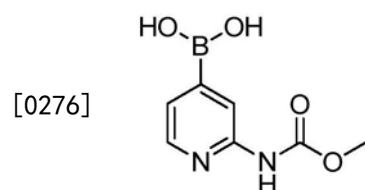
[0271] 得到(S)-N-(4-(4-((2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-2,5-二氟苯基)吡啶-2-基)乙酰胺(46.4mg, 0.125mmol, 最后一步产率为77%), 其为无色固体。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.59 (s, 1H), 8.37 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.54 (dd, J=11.8, 7.3Hz, 1H), 7.34 (dd, J=12.3, 7.2Hz, 1H), 7.26 (d, J=5.2Hz, 1H), 4.08 (dd, J=9.8, 4.5Hz, 1H), 3.98 (dd, J=10.0, 6.4Hz, 1H), 3.24 (p, J=6.0Hz, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.80 (dq, J=15.3, 8.4, 7.6Hz, 1H), 1.35 (qt, J=13.7, 6.8Hz, 2H), 0.91 (dd, J=14.1, 6.6Hz, 6H); LCMS (ESI) m/e 364.2 [(M+H)⁺, 计算值C₁₉H₂₄F₂N₃O₂, 364.2]; LC/MS保留时间(方法A): t_R=1.82min。

[0272] 实施例13

[0273] (S)-N-(4-(4-((2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-3-氟苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯

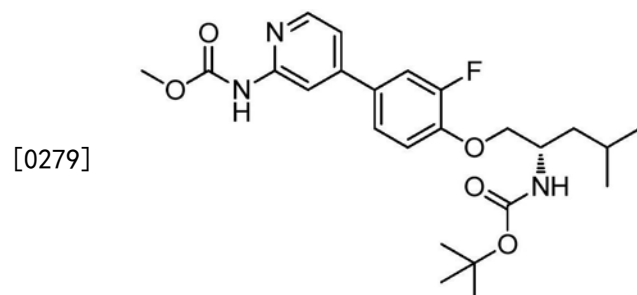


[0275] 如实施例1中所述制备。



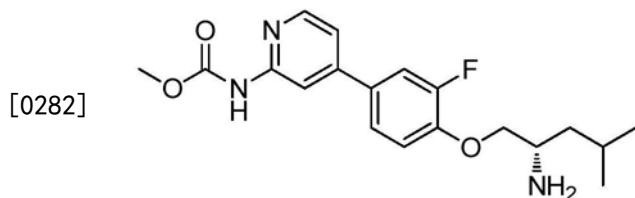
[0277] A部分: (2-((甲氧基羰基)氨基)吡啶-4-基)硼酸

[0278] 将2-(二环己基膦基)-2', 4', 6'-三异丙基联苯(0.079g, 0.166mmol)、乙酸钾(2.446g, 24.92mmol)、第2代Xphos预催化剂(0.065g, 0.083mmol)、(4-氯吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯(1.55g, 8.31mmol)和连二硼酸(1.117g, 12.46mmol)于乙醇(80mL)中的混合物经由真空/N₂填充循环脱气三次。将反应混合物在80℃加热3h。将反应混合物冷却至室温并减压除去溶剂且用丙酮洗涤固体。将剩余固体与甲醇和CH₂Cl₂的混合物进行混悬。将混悬液过滤并检验浓缩滤液, 得到粗产物, 其为固体。将固体混悬于水中并过滤。用丙酮洗涤该固体, 得到(2-((甲氧基羰基)氨基)吡啶-4-基)硼酸(702mg, 3.58mmol, 43%产率), 其为灰白色固体。LCMS (ESI) m/e 197.2 [(M+H)⁺, 计算值C₇H₁₀BN₂O₄, 197.1]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=0.46min。



[0280] B部分: (S)-(1-(4-(2-氨基吡啶-4-基)-2-氟苯氧基)-4-甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯。

[0281] ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 9.86 (s, 1H), 8.35 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 8.31-8.24 (m, 1H), 7.52-7.39 (m, 2H), 7.17 (dd, $J=5.4, 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.06 (t, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 4.84 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 4.15-3.99 (m, 3H), 3.87 (s, 3H), 1.80-1.67 (m, 1H), 1.56 (dt, $J=13.3, 7.8\text{Hz}$, 2H), 1.47 (s, 9H), 0.99 (d, $J=3.7\text{Hz}$, 3H), 0.97 (d, $J=3.6\text{Hz}$, 3H); ^{19}F NMR (376MHz, 氯仿- d) δ -133.39; LCMS (ESI) m/e 462.2 $[(\text{M}+\text{H})^+]$, 计算值 $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{F}_1\text{N}_3\text{O}_5$, 462.2; LC/MS 保留时间 (方法B): $t_R=2.20\text{min}$ 。

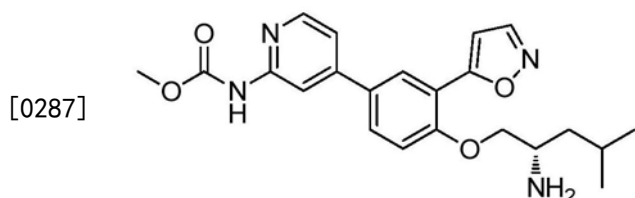


[0283] C部分: (S)-4-(4-((2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-3-氟苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯。

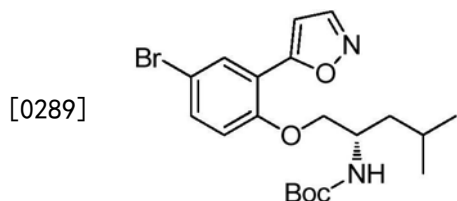
[0284] 得到 (S)-4-(4-((2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-3-氟苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯 (33.2mg, 0.091mmol, 最后一步产率为93%), 其为灰白色固体。 ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.26 (s, 1H), 8.30 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.63 (dd, $J=12.7, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.55-7.49 (m, 1H), 7.37 (dd, $J=5.3, 1.9\text{Hz}$, 1H), 7.32 (t, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 3.97 (dd, $J=9.4, 5.0\text{Hz}$, 1H), 3.90 (dd, $J=9.4, 6.5\text{Hz}$, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.12 (p, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 1.83 (dt, $J=14.1, 6.7\text{Hz}$, 1H), 1.33 (ddd, $J=13.4, 8.5, 4.9\text{Hz}$, 1H), 1.26 (ddd, $J=13.9, 8.7, 5.5\text{Hz}$, 1H), 0.92 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 0.89 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H); LCMS (ESI) m/e 362.1 $[(\text{M}+\text{H})^+]$, 计算值 $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{F}_1\text{N}_3\text{O}_3$, 362.2; LC/MS 保留时间 (方法A): $t_R=1.85\text{min}$ 。

[0285] 实施例14

[0286] (S)-4-(4-((2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-3-(异噁唑-5-基)苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯



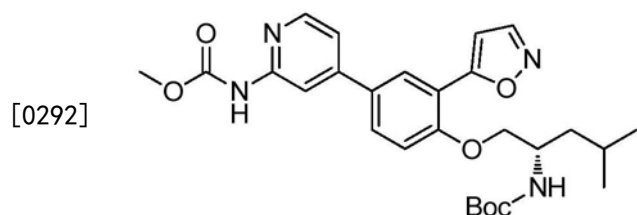
[0288] 如实施例1中所述制备。



[0290] A部分: (S)-4-(4-溴-2-((S)-4-(叔丁氧羰基氨基)-4-甲基戊基)氧基)-3-(异噁唑-5-基)苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯。

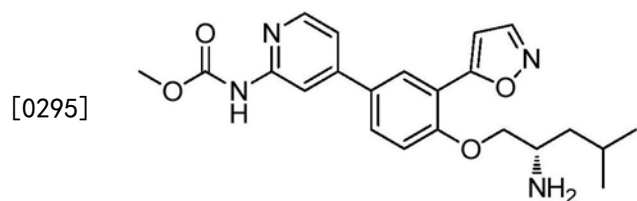
[0291] ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 8.31 (s, 1H), 8.09 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.46 (dd, $J=9.1, 2.6\text{Hz}$, 1H), 6.88 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 4.60 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 4.19 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 4.02 (qd, $J=9.2, 5.2\text{Hz}$, 2H), 1.75 (dq, $J=13.6, 6.7\text{Hz}$, 1H), 1.46 (d, $J=12.0\text{Hz}$, 11H), 0.98 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 0.89 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H); LCMS (ESI) m/e 462.2 $[(\text{M}+\text{H})^+]$, 计算值 $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{Br}_1\text{N}_3\text{O}_5$, 462.2; LC/MS 保留时间 (方法B): $t_R=2.20\text{min}$ 。

=6.6Hz, 6H); LCMS (ESI) m/e 461.0 $[(M+Na)^+]$, 计算值 $C_{20}H_{27}Br_1N_2Na_1O_4$, 461.1; LC/MS 保留时间 (方法B): $t_R=2.41\text{min}$ 。



[0293] B部分: (S)-4-(4-((2-Boc-氨基-4-甲基戊基)氧基)-3-(异噁唑-5-基)苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯。

[0294] LCMS (ESI) m/e 511.4 $[(M+H)^+]$, 计算值 $C_{27}H_{35}N_4O_6$, 511.2; LC/MS 保留时间 (方法A): $t_R=2.27\text{min}$ 。



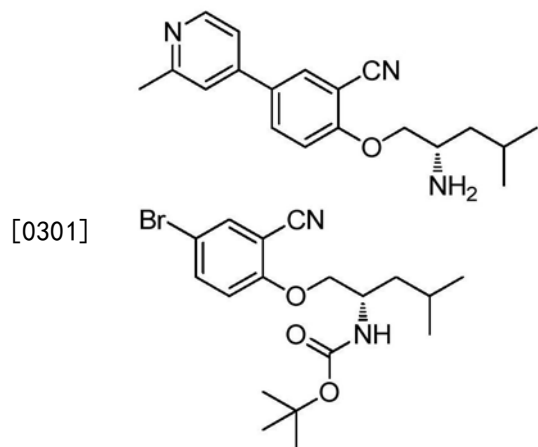
[0296] C部分: (S)-4-(4-((2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-3-(异噁唑-5-基)苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯。

[0297] 得到 (S)-4-(4-((2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-3-(异噁唑-5-基)苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯 (10.9mg, 0.027mmol, 最后一步产率为34%), 其为灰白色固体。 ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.74 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 8.34 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 8.19 (t, $J=2.4\text{Hz}$, 2H), 7.89 (dd, $J=8.7, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.44 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 7.41 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.05 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 4.18 (dd, $J=9.7, 4.5\text{Hz}$, 1H), 4.09 (dd, $J=9.6, 6.3\text{Hz}$, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.36 (d, $J=4.3\text{Hz}$, 1H), 1.83 (dt, $J=13.7, 6.7\text{Hz}$, 1H), 1.44 (dt, $J=13.6, 7.0\text{Hz}$, 1H), 1.41-1.32 (m, 1H), 0.92 (dd, $J=9.4, 6.6\text{Hz}$, 6H); LCMS (ESI) m/e 411.1 $[(M+H)^+]$, 计算值 $C_{22}H_{27}N_4O_4$, 411.2; LC/MS 保留时间 (方法B): $t_R=1.63\text{min}$ 。

[0298] 实施例15

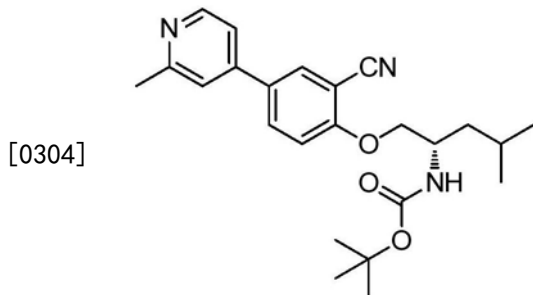
[0299] (S)-2-((2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)苯甲腈

[0300] 如实施例1中所述制备。



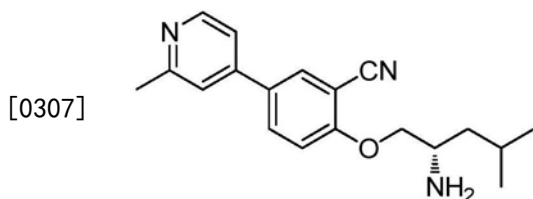
[0302] A部分: (S)-4-(1-(4-溴-2-氰基苯氧基)-4-甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯。

[0303] ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 7.68 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 7.64 (dd, $J=8.9, 2.5\text{Hz}$, 1H), 6.91 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.12 (t, $J=6.1\text{Hz}$, 1H), 4.10–3.98 (m, 2H), 1.79–1.67 (m, 1H), 1.59 (dd, $J=13.8, 6.9\text{Hz}$, 2H), 1.47 (s, 9H), 0.98 (dd, $J=6.5, 5.2\text{Hz}$, 6H); LCMS (ESI) m/e 397.1 [$(\text{M}+\text{H})^+$, 计算值 $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{Br}_1\text{N}_2\text{O}_3$, 397.1]; LC/MS 保留时间 (方法A): $t_{\text{R}}=2.22\text{min}$ 。



[0305] B部分: (S)-1-(2-氰基-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯氧基)-4-甲基戊-2-基氨基甲酸叔丁酯。

[0306] ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 8.56 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 7.84 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.80 (dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.31 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 7.25 (dd, $J=5.3, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.12 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 4.81 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 4.21–4.11 (m, 2H), 4.10–4.03 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 1.76–1.68 (m, 1H), 1.60 (tt, $J=15.6, 6.2\text{Hz}$, 2H), 1.46 (s, 9H), 0.98 (dd, $J=6.5, 5.0\text{Hz}$, 6H); LCMS (ESI) m/e 410.2 [$(\text{M}+\text{H})^+$, 计算值 $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_3$, 410.2]; LC/MS 保留时间 (方法A): $t_{\text{R}}=2.18\text{min}$ 。

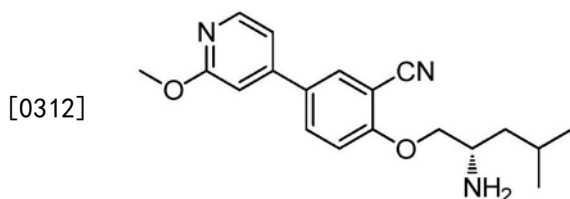


[0308] C部分: (S)-2-((2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)苯甲腈。

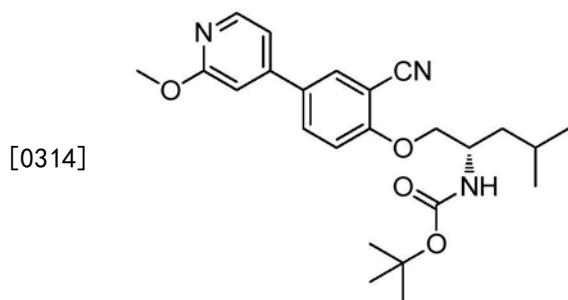
[0309] 得到 (48.4mg, 0.152mmol, 最后一步产率为99%), 其为灰白色固体。 ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.49 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 8.24 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 8.11 (dd, $J=8.9, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.57–7.52 (m, 1H), 7.38 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 4.09 (dd, $J=9.5, 5.1\text{Hz}$, 1H), 4.01 (dd, $J=9.5, 6.2\text{Hz}$, 1H), 3.16 (dq, $J=10.8, 5.4\text{Hz}$, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.51 (s, 2H), 1.83 (dq, $J=12.8, 6.5\text{Hz}$, 1H), 1.39 (ddd, $J=13.5, 8.4, 5.1\text{Hz}$, 1H), 1.30 (ddd, $J=13.8, 8.6, 5.9\text{Hz}$, 1H), 0.93 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 0.89 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H); LCMS (ESI) m/e 310.1 [$(\text{M}+\text{H})^+$, 计算值 $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_1$, 310.2]; LC/MS 保留时间 (方法A): $t_{\text{R}}=1.82\text{min}$ 。

[0310] 实施例16

[0311] (S)-2-((2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-5-(2-甲氧基吡啶-4-基)苯甲腈

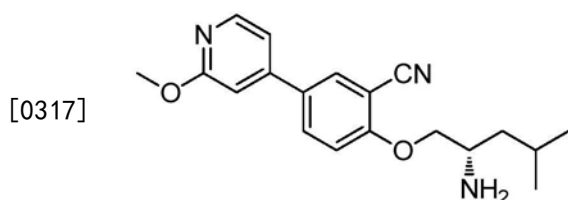


[0313] 如实施例1中所述制备。



[0315] A部分: (S)-1-(2-氰基-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯氧基)-4-甲氧基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯。

[0316] ^1H NMR (500MHz, 氯仿- d) δ 8.20 (dd, $J=5.4, 0.7\text{Hz}$, 1H), 7.79 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.76 (dd, $J=8.7, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.11-7.05 (m, 1H), 7.00 (dd, $J=5.4, 1.6\text{Hz}$, 1H), 6.85 (dd, $J=1.6, 0.7\text{Hz}$, 1H), 4.84 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 4.20-4.14 (m, 1H), 4.11 (ddd, $J=8.7, 4.6, 2.5\text{Hz}$, 1H), 4.07-4.03 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 1.76-1.66 (m, 1H), 1.64-1.52 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 0.96 (dd, $J=6.6, 5.7\text{Hz}$, 6H); LCMS (ESI) m/e 426.2 [$(\text{M}+\text{H})^+$, 计算值 $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_4$, 426.2]; LC/MS保留时间(方法A): $t_R=2.27\text{min}$ 。

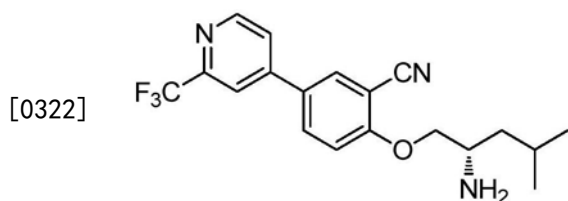


[0318] B部分: (S)-2-((2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-5-(2-甲氧基吡啶-4-基)苯甲腈。

[0319] 得到 (S)-2-((2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-5-(2-甲氧基吡啶-4-基)苯甲腈 (28.6mg, 0.088mmol, 最后一步产率为60%), 其为灰白色固体。 ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.23 (dd, $J=6.7, 3.9\text{Hz}$, 2H), 8.10 (dd, $J=8.9, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.41-7.32 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 4.05 (dd, $J=9.3, 5.1\text{Hz}$, 1H), 3.98 (dd, $J=9.4, 6.3\text{Hz}$, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.12 (dq, $J=10.4, 5.4\text{Hz}$, 1H), 1.83 (tt, $J=13.3, 6.7\text{Hz}$, 1H), 1.36 (ddd, $J=13.4, 8.5, 4.9\text{Hz}$, 1H), 1.26 (ddd, $J=13.9, 8.8, 5.7\text{Hz}$, 1H), 0.92 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 0.89 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H); LCMS (ESI) m/e 326.1 [$(\text{M}+\text{H})^+$, 计算值 $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_2$, 326.2]; LC/MS保留时间(方法A): $t_R=1.88\text{min}$ 。

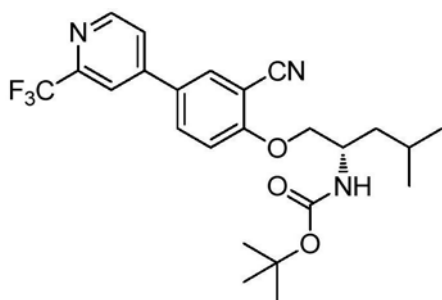
[0320] 实施例17

[0321] (S)-2-((2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-5-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)苯甲腈



[0323] 如实施例1中所述制备。

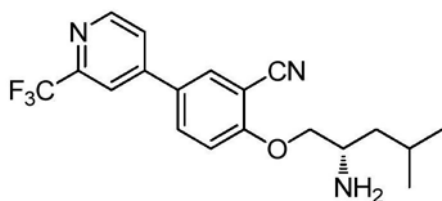
[0324]



[0325] A部分: (S)-1-(2-(4-氰基-4-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)苯氧基)-4-甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯。

[0326] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.80 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.89 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.86 (dd, $J=8.8, 2.5\text{Hz}$, 1H), 7.84-7.80 (m, 1H), 7.64 (dd, $J=5.1, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.19 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 4.79 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 4.26-4.14 (m, 2H), 4.11-4.04 (m, 1H), 1.73 (p, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 1.66-1.54 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 0.98 (t, $J=6.3\text{Hz}$, 6H); ^{19}F NMR (376MHz, 氯仿-d) δ -68.06; LCMS (ESI) m/e 486.2 [$(\text{M}+\text{Na})^+$, 计算值 $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{Na}_1\text{N}_3\text{O}_3$, 486.2]; LC/MS保留时间 (方法B): $t_R=2.35\text{min}$ 。

[0327]



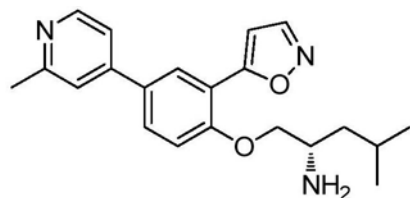
[0328] B部分: (S)-2-((2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-5-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)苯甲腈。

[0329] 得到 (S)-2-((2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-5-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)苯甲腈 (34.3mg, 0.093mmol, 最后一步产率为93%), 其为灰白色固体。 ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.81 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 8.46 (d, $J=2.9\text{Hz}$, 1H), 8.34-8.21 (m, 2H), 8.11 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.42 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 4.08 (dd, $J=9.9, 5.2\text{Hz}$, 1H), 4.05-3.95 (m, 1H), 3.13 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 1.85 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 1.43-1.32 (m, 1H), 1.27 (q, $J=11.7, 9.8\text{Hz}$, 1H), 0.93 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 0.89 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H); LCMS (ESI) m/e 364.1 [$(\text{M}+\text{H})^+$, 计算值 $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_1$, 364.2]; LC/MS保留时间 (方法B): $t_R=1.97\text{min}$ 。

[0330] 实施例18

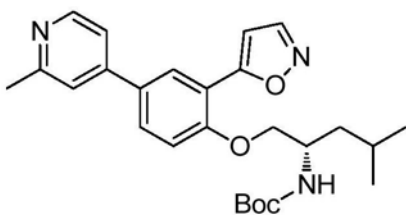
[0331] (S)-1-(2-(异噁唑-5-基)-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯氧基)-4-甲基戊-2-胺

[0332]



[0333] 如实施例1中所述制备。

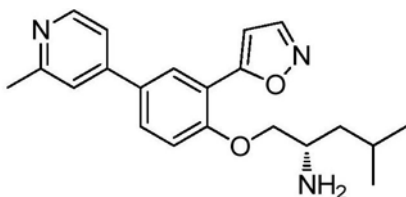
[0334]



[0335] A部分: (S)-1-(2-(异噁唑-5-基)-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯氧基)-4-甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯。

[0336] LCMS (ESI) m/e 452.1 $[(M+H)^+]$, 计算值 $C_{26}H_{34}N_3O_4$, 452.2; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=2.03\text{min}$ 。

[0337]



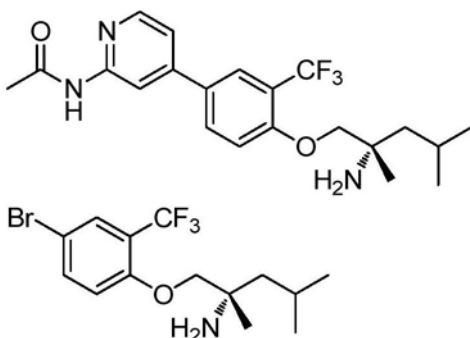
[0338] B部分: (S)-1-(2-(异噁唑-5-基)-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯氧基)-4-甲基戊-2-胺。

[0339] 得到(S)-1-(2-(异噁唑-5-基)-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯氧基)-4-甲基戊-2-胺(14.6mg, 0.041mmol, 最后一步产率为49%), 其为灰白色固体。 ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.72 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 8.49 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 8.24 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.93 (dd, $J=8.8$, 2.4Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.59-7.52 (m, 1H), 7.37 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.03 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 4.12 (dd, $J=9.6$, 4.6Hz, 1H), 4.04 (dd, $J=9.5$, 6.3Hz, 1H), 3.27 (dq, $J=10.3$, 5.3Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 1.83 (dt, $J=14.0$, 6.7Hz, 1H), 1.40 (ddd, $J=13.4$, 8.4, 5.2Hz, 1H), 1.32 (ddd, $J=13.7$, 8.5, 5.7Hz, 1H), 0.91 (dd, $J=10.5$, 6.5Hz, 6H); LCMS (ESI) m/e 352.1 $[(M+H)^+]$, 计算值 $C_{21}H_{26}N_3O_2$, 352.2; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=1.50\text{min}$ 。

[0340] 实施例19

[0341] (S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)乙酰胺

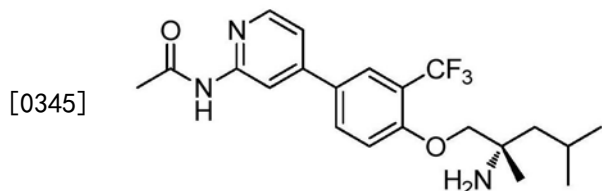
[0342]



[0343] A部分: (S)-1-(4-溴-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[0344] 向50mL圆底烧瓶中加入(S)-2-氨基-2,4-二甲基戊-1-醇(66.1mg, 0.504mmol)于四氢呋喃(1.5mL)中的溶液, 得到无色溶液。在氮气下滴加叔丁醇钾(0.604mL, 0.604mmol)(1.0M于THF中)。5min后, 按一份加入4-溴-1-氟-2-(三氟甲基)苯(0.079mL, 0.604mmol)。将混合物在室温搅拌2h。将反应混合物用水淬灭并用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤, 干燥

(Na_2SO_4) 并减压浓缩, 得到粗 (S)-1-(4-溴-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺 (146mg, 0.412mmol, 82% 产率), 其为黄褐色油状物, 原样使用。 ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 7.70 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 7.59 (dd, $J=8.8, 2.5\text{Hz}$, 1H), 6.86 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 3.80-3.72 (m, 2H), 1.83-1.73 (m, 1H), 1.53-1.44 (m, 2H), 1.23 (s, 3H), 0.98 (dd, $J=12.2, 6.7\text{Hz}$, 6H); ^{19}F NMR (470MHz, 氯仿-d) δ -62.61; LCMS (ESI) m/e 354.0 [$(\text{M}+\text{H})^+$], 计算值 $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{BrF}_3\text{N}_1\text{O}_1$, 354.1; LC/MS 保留时间 (方法B): $t_R=2.14\text{min}$ 。

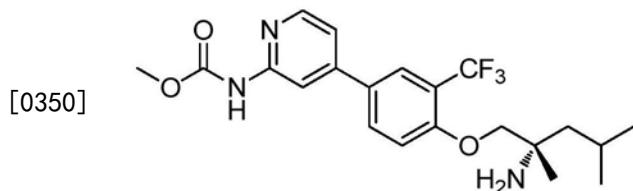


[0346] B部分: (S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)乙酰胺

[0347] 在氮气下, 向2mL小瓶中加入于二噁烷 (0.5mL) 中的 (S)-1-(4-溴-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺 (43.5mg, 0.123mmol)、N-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺 (26.5mg, 0.147mmol) (如实施例1, A部分中所述制备) 和 Na_2CO_3 (0.184mL, 0.368mmol), 得到无色混悬液。在氮气下加入1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯(II), 甲苯 (5.05mg, 6.14 μmol)。将小瓶密封并在130 $^\circ\text{C}$ (微波) 加热2h (100 $^\circ\text{C}$ 油加热2h刚好且可用于所有其它实施例)。将混合物冷却至室温并用EtOAc稀释, 然后通过 Na_2SO_4 塞。减压浓缩有机溶液。通过反相HPLC (含有10mM 铵的乙腈: 水) 纯化残余物, 得到 (S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)乙酰胺 (24mg, 0.057mmol, 47% 产率), 其为灰白色固体。 ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.58 (s, 1H), 8.36 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 2H), 7.97 (t, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.44 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 7.38 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 3.86 (q, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.79 (dq, $J=10.2, 5.2, 4.0\text{Hz}$, 1H), 1.39 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 2H), 1.12 (s, 3H), 0.91 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 6H); LCMS (ESI) m/e 410.2 [$(\text{M}-\text{H})^-$], 计算值 $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$, 410.2; LC/MS 保留时间 (方法B): $t_R=1.87\text{min}$ 。

[0348] 实施例20

[0349] (S)-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯

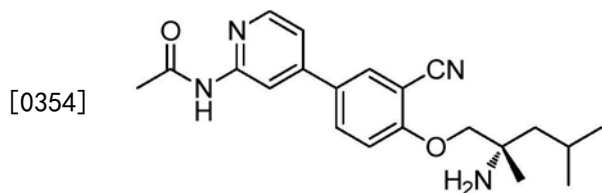


[0351] 如实施例19中所述制备, 得到 (S)-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯 (22.9mg, 0.051mmol, 38% 产率), 其为灰白色固体。 ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.29 (s, 1H), 8.32 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.99 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.39 (dd, $J=12.5, 7.0\text{Hz}$, 2H), 3.87 (q, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 3.71 (s, 3H), 1.79 (dq, $J=10.8, 5.6, 4.8\text{Hz}$, 1H), 1.40 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 1.13 (s, 3H), 0.91 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 6H); LCMS (ESI) m/e 426.3 [$(\text{M}-\text{H})^+$], 计算值 $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$, 426.2; LC/MS 保留时间 (方法

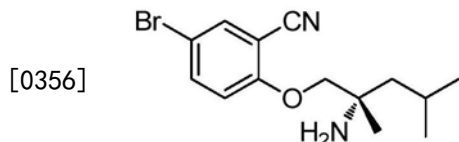
A): $t_R = 2.23 \text{ min}$ 。

[0352] 实施例21

[0353] (S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氰基苯基)吡啶-2-基)乙酰胺

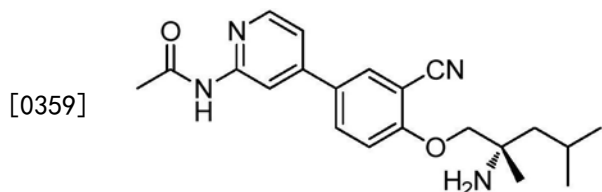


[0355] 如实施例19中所述制备。



[0357] A部分: (S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-溴苯甲腈。

[0358] ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 7.68 (d, $J = 2.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.63 (dd, $J = 8.9, 2.4 \text{ Hz}$, 1H), 6.86 (d, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 1H), 3.84-3.77 (m, 2H), 1.87-1.74 (m, 1H), 1.59-1.53 (m, 2H), 1.27 (s, 3H), 1.00 (dd, $J = 8.3, 6.6 \text{ Hz}$, 6H); LCMS (ESI) m/e 311.1, 313.1 Br 模式 $[(M+H)^+]$, 计算值 $C_{14}H_{20}BrN_2O$, 311.1; LC/MS 保留时间 (方法A): $t_R = 2.01 \text{ min}$ 。

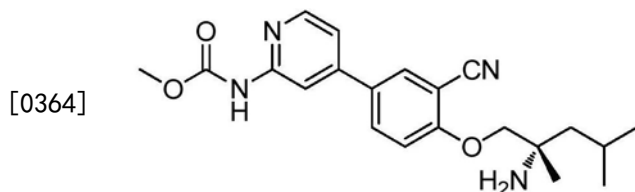


[0360] B部分: (S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氰基苯基)吡啶-2-基)乙酰胺。

[0361] 得到 (S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氰基苯基)吡啶-2-基)乙酰胺 (28.9mg, 0.078mmol, 70% 产率), 其为灰白色固体。 ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.58 (s, 1H), 8.44-8.29 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 8.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.44 (d, $J = 5.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.39 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 1H), 3.91 (t, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.82 (p, $J = 6.2 \text{ Hz}$, 1H), 1.43 (t, $J = 5.4 \text{ Hz}$, 2H), 1.15 (s, 3H), 0.93 (dd, $J = 6.7, 3.7 \text{ Hz}$, 6H); LCMS (ESI) m/e 367.3 $[(M+H)^+]$, 计算值 $C_{21}H_{27}N_4O_2$, 367.2; LC/MS 保留时间 (方法A): $t_R = 1.82 \text{ min}$ 。

[0362] 实施例22

[0363] (S)-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氰基苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯

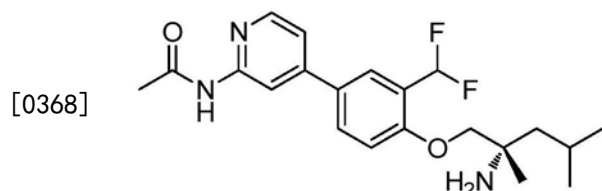


[0365] 如实施例19中所述制备, 得到 (S)-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氰基苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯 (21.1mg, 0.053mmol, 47% 产率), 其为灰白色固体。 ^1H

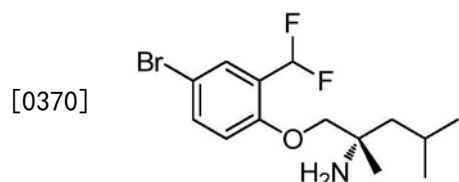
NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.29 (s, 1H), 8.32 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.01 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J=11.9, 7.1$ Hz, 2H), 3.91 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 1.81 (dq, $J=12.5, 6.2$ Hz, 1H), 1.42 (q, $J=8.2, 6.6$ Hz, 2H), 1.15 (s, 3H), 0.93 (dd, $J=6.8, 3.8$ Hz, 6H); LCMS (ESI) m/e 405.2 [$(M+Na)^+$, 计算值 $C_{21}H_{26}N_4NaO_3$, 405.2]; LC/MS 保留时间 (方法B): $t_R=1.87$ min。

[0366] 实施例23

[0367] (S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(二氟甲基)苯基)吡啶-2-基)乙酰胺

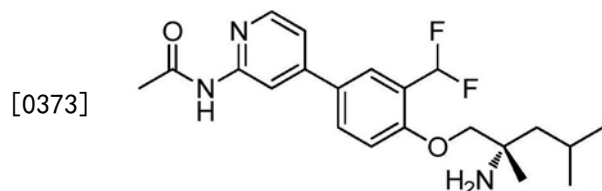


[0369] 如实施例19中所述制备。



[0371] A部分: (S)-1-(4-溴-2-(二氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺。

[0372] 1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 7.67 (dd, $J=2.4, 1.1$ Hz, 1H), 7.53 (ddt, $J=8.8, 2.3, 1.1$ Hz, 1H), 6.93-6.70 (m, 2H), 3.79-3.72 (m, 2H), 1.85-1.73 (m, 1H), 1.52-1.47 (m, 2H), 1.23 (s, 3H), 0.99 (dd, $J=7.6, 6.6$ Hz, 6H); ^{19}F NMR (376MHz, 氯仿- d) δ -116.21; LCMS (ESI) m/e 336.1 [$(M+H)^+$, 计算值 $C_{14}H_{21}BrF_2N_1O_1$, 336.1]; LC/MS 保留时间 (方法A): $t_R=2.18$ min。

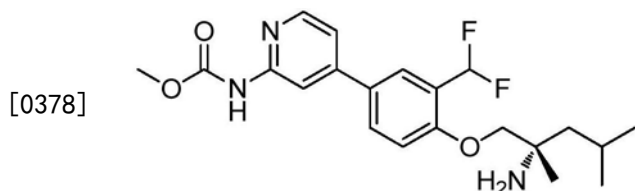


[0374] B部分: (S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(二氟甲基)苯基)吡啶-2-基)乙酰胺。

[0375] 得到 (S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(二氟甲基)苯基)吡啶-2-基)乙酰胺 (13mg, 0.033mmol, 32% 产率), 其为灰白色固体。 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.56 (s, 1H), 8.45-8.29 (m, 2H), 7.87 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.49-7.12 (m, 3H), 3.84 (s, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.79 (dt, $J=14.1, 7.3$ Hz, 1H), 1.47-1.34 (m, 2H), 1.14 (s, 3H), 0.92 (dd, $J=11.3, 6.6$ Hz, 6H); LCMS (ESI) m/e 392.3 [$(M+H)^+$, 计算值 $C_{21}H_{28}F_2N_3O_2$, 392.2]; LC/MS 保留时间 (方法A): $t_R=1.90$ min。

[0376] 实施例24

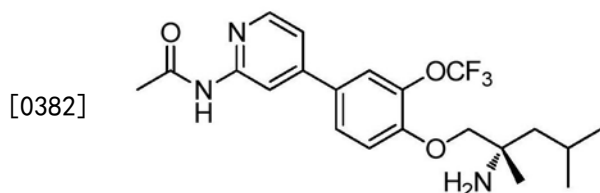
[0377] (S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(二氟甲基)苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯



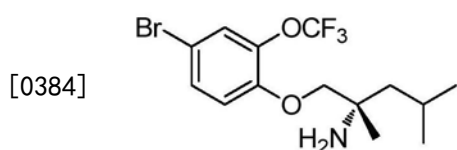
[0379] 如实施例19中所述制备,得到(S)-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(二氟甲基)苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯(15.4mg,0.037mmol,35%产率),其为灰白色固体。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ10.26(s,1H),8.31(d,J=5.3Hz,1H),8.11(s,1H),7.91-7.85(m,1H),7.83(s,1H),7.42-7.13(m,3H),3.84(s,2H),3.70(s,3H),1.79(dt,J=12.8,6.4Hz,1H),1.41(qd,J=14.0,5.6Hz,2H),1.14(s,3H),0.92(dd,J=11.4,6.6Hz,6H);LCMS(ESI)m/e 408.3[(M+H)⁺,计算值C₂₁H₂₈F₂N₃O₃,408.2];LC/MS保留时间(方法A):t_R=2.00min。

[0380] 实施例25

[0381] (S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲氧基)苯基)吡啶-2-基)乙酰胺

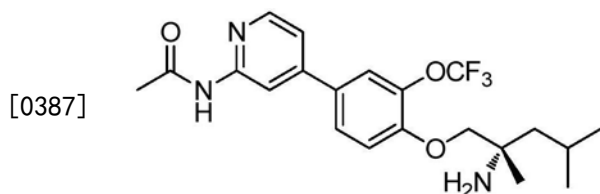


[0383] 如实施例19中所述制备。



[0385] A部分:(S)-1-(4-溴-2-(三氟甲氧基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺。

[0386] ¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ7.41-7.34(m,2H),6.87(d,J=8.6Hz,1H),3.76-3.72(m,2H),1.83-1.76(m,1H),1.49-1.47(m,2H),1.23(s,3H),1.01-0.98(m,6H);¹⁹F NMR(376MHz,氯仿-d) δ-58.22;LCMS(ESI)m/e370.1[(M+H)⁺,计算值C₁₄H₂₀BrF₃N₁O₂,370.1];LC/MS保留时间(方法A):t_R=2.33min。



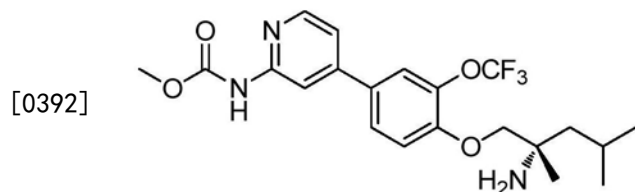
[0388] B部分:(S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲氧基)苯基)吡啶-2-基)乙酰胺。

[0389] 得到(S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲氧基)苯基)吡啶-2-基)乙酰胺(14.1mg,0.032mmol,36%产率),其为灰白色固体。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ10.57(s,1H),8.35(d,J=4.6Hz,2H),7.74(d,J=8.8Hz,1H),7.70(s,1H),7.41(d,J=5.1Hz,1H),7.38(d,J=8.6Hz,1H),3.83(t,J=7.3Hz,2H),2.12(s,3H),1.81(dt,J=13.1,

6.7Hz, 1H), 1.39 (q, J=7.6, 6.3Hz, 2H), 1.13 (s, 3H), 0.92 (t, J=5.1Hz, 6H); LCMS (ESI) m/e 426.2 [(M+H)⁺, 计算值C₂₁H₂₇F₃N₃O₃, 426.2]; LC/MS保留时间(方法A): t_R=2.08min。

[0390] 实施例26

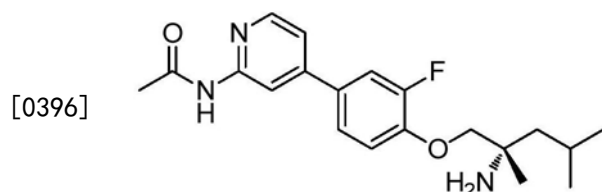
[0391] (S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲氧基)苯基)吡啶-2-基氨基甲酸甲酯



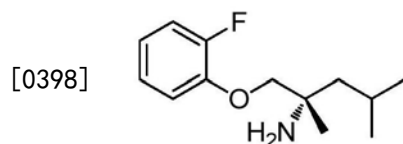
[0393] 如实施例19中所述制备,得到(S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲氧基)苯基)吡啶-2-基氨基甲酸甲酯(11.5mg, 0.026mmol, 27%产率),其为灰白色固体。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ10.28 (s, 1H), 8.31 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.75 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.43-7.34 (m, 2H), 3.86-3.80 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 1.81 (dt, J=12.7, 6.4Hz, 1H), 1.39 (q, J=8.2, 6.3Hz, 2H), 1.13 (s, 3H), 0.92 (dd, J=6.7, 3.8Hz, 6H); LCMS (ESI) m/e 442.2 [(M+H)⁺, 计算值C₂₁H₂₇F₃N₃O₄, 442.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=2.00min。

[0394] 实施例27

[0395] (S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氟苯基)吡啶-2-基)乙酰胺

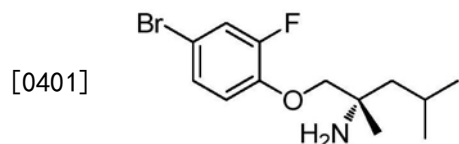


[0397] 如实施例19中所述制备。



[0399] A部分:(S)-1-(2-氟苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺。

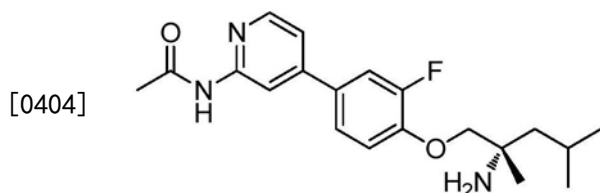
[0400] LCMS (ESI) m/e 226.3 [(M+H)⁺, 计算值C₁₃H₂₁F₁N₁O₁, 226.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.93min。



[0402] B部分:(S)-1-(4-溴-2-(三氟甲氧基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[0403] 向100mL圆底烧瓶中加入于CHCl₃ (2mL) 中的(S)-1-(2-氟苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(83.4mg, 0.370mmol), 得到无色溶液。加入Br₂ (0.021mL, 0.407mmol)。将混合物在45℃搅拌15h。将反应混合物冷却至室温并用EtOAc稀释, 然后用亚硫酸氢钠水溶液处理。将两层分开。有机层用水、盐水洗涤, 干燥(Na₂SO₄)并减压浓缩, 得到(S)-1-(4-溴-2-(三氟甲氧基)

苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(84mg,0.276mmol,75%产率)。粗物质原样使用。LCMS (ESI) m/e 304.1 [(M+H)⁺, 计算值C₁₃H₂₀BrF₁N₁O₁,304.1];LC/MS保留时间(方法A):t_R=2.05min。

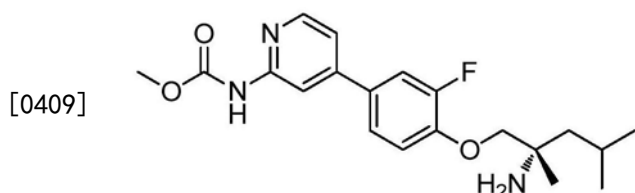


[0405] C部分:(S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氟苯基)吡啶-2-基)乙酰胺。

[0406] 得到(S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氟苯基)吡啶-2-基)乙酰胺(14.5mg,0.039mmol,31%产率),其为灰白色固体。¹H NMR (500MHz,DMSO-d₆) δ10.55 (s,1H),8.33 (d,J=6.0Hz,2H),7.61 (d,J=12.3Hz,1H),7.52 (d,J=8.8Hz,1H),7.39 (d,J=5.4Hz,1H),7.30 (t,J=8.8Hz,1H),3.84-3.76 (m,2H),2.12 (s,3H),1.81 (p,J=6.4Hz,1H),1.38 (q,J=7.9,6.8Hz,2H),1.12 (s,3H),0.93 (t,J=6.6Hz,6H);LCMS (ESI) m/e 360.2 [(M+H)⁺, 计算值C₂₀H₂₇F₁N₃O₂,360.2];LC/MS保留时间(方法A):t_R=1.82min。

[0407] 实施例28

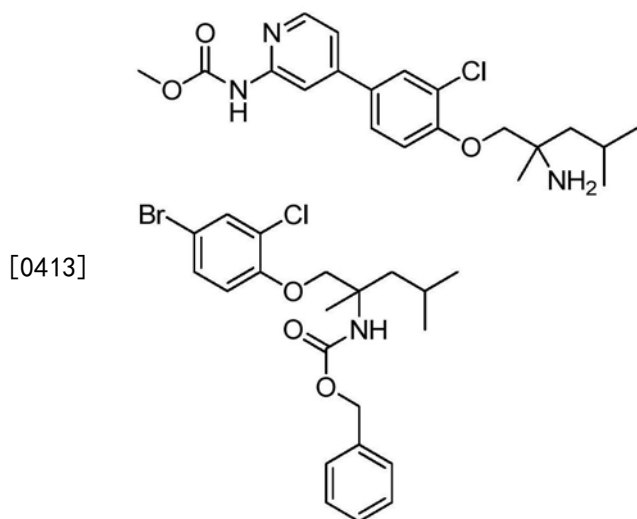
[0408] (S)-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氟苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯



[0410] 如实施例19中所述制备,得到(S)-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氟苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯(17.1mg,0.044mmol,30%产率),其为灰白色固体。¹H NMR (500MHz,DMSO-d₆) δ10.25 (s,1H),8.29 (d,J=5.3Hz,1H),8.09 (s,1H),7.62 (d,J=12.4Hz,1H),7.53 (d,J=8.6Hz,1H),7.36 (d,J=5.4Hz,1H),7.30 (t,J=8.7Hz,1H),3.82 (d,J=2.8Hz,2H),3.70 (s,3H),1.86-1.74 (m,1H),1.46-1.33 (m,2H),1.13 (s,3H),0.93 (t,J=6.8Hz,6H);LCMS (ESI) m/e 376.2 [(M+H)⁺, 计算值C₂₀H₂₇F₁N₃O₃,376.2];LC/MS保留时间(方法A):t_R=1.92min。

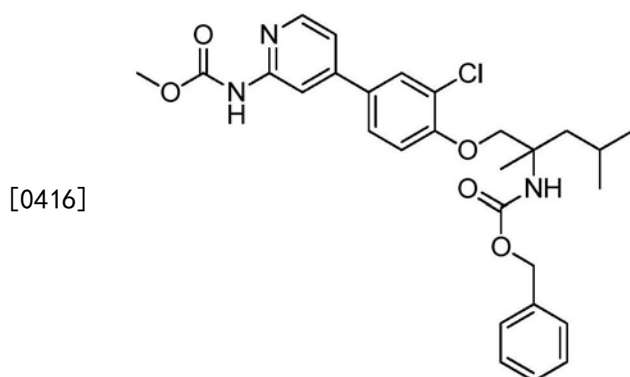
[0411] 实施例29

[0412] (4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氯苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯



[0414] A部分: (1-(4-溴-2-氯苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基) 氨基甲酸苄酯

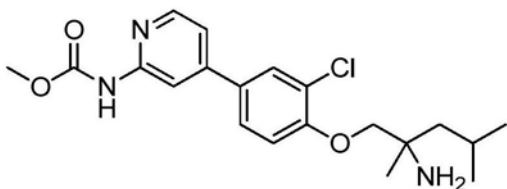
[0415] 将4-溴-2-氯苯酚(0.074g, 0.354mmol)、碳酸钾(0.037g, 0.266mmol)和4-异丁基-4-甲基-1,2,3-噁噻唑烷-3-甲酸苄酯(0.058g, 0.177mmol)的NMP(0.3mL)混悬液在50℃加热过夜。将反应混合物用乙酸乙酯稀释并用NaOH(1N) (2X) 和水(1X) 洗涤。分出乙酸乙酯层,干燥(Na₂SO₄),过滤并减压浓缩。粗物质未经进一步纯化而继续使用。LCMS (ESI) m/e 476.1 [(M+Na)⁺, 计算值C₂₁H₂₅BrClNaNO₃, 476.1]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=2.56min。



[0417] B部分: Cbz (4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基) 氧基)-3-氯苯基) 吡啶-2-基) 氨基甲酸甲酯

[0418] 将碳酸钠(0.177ml, 0.354mmol)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷复合物(10.12mg, 0.012mmol)、(2-((甲氧基羰基) 氨基) 吡啶-4-基) 硼酸(0.035g, 0.177mmol)和(1-(4-溴-2-氯苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基) 氨基甲酸苄酯(0.080g, 0.177mmol)于二噁烷(1mL) (脱气的) 中的混合物在85℃加热过夜。将反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水(3X) 洗涤。水层用乙酸乙酯萃取。将乙酸乙酯层合并,用盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤并减压浓缩。残余物经由硅胶色谱(0至30%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到Cbz (4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基) 氧基)-3-氯苯基) 吡啶-2-基) 氨基甲酸甲酯(56.5mg, 0.107mmol, 历经两步61%产率), 其为黄褐色泡沫状物。(0.565g, 61%产率)。LCMS (ESI) m/e 548.2 [(M+Na)⁺, 计算值C₂₈H₃₂ClN₃O₅Na, 548.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=2.25min。

[0419]



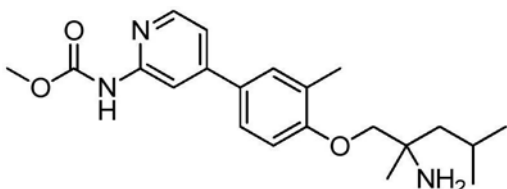
[0420] C部分: (4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氯苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯

[0421] 在室温,将三乙基硅烷(0.026mL,0.161mmol)加至乙酸钬(II)(2.2mg,9.80 μ mol)和三乙胺(1滴)的CH₂Cl₂(0.5mL)混悬液中。将该溶液在室温搅拌10min,然后加入经Cbz保护的(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氯苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯(0.0565g,0.107mmol)的CH₂Cl₂(0.5mL)溶液(将该含有经Cbz保护的(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氯苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯(0.0565g,0.107mmol)的烧瓶用CH₂Cl₂(0.5mL)淋洗并加至反应混合物中)。将上述反应混合物在室温搅拌过夜。减压除去溶剂并经由反相HPLC(乙腈/水/10nM乙酸铵)纯化残余物,得到(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氯苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯(29.6mg,0.076mmol,70%产率),其为灰白色固体。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 10.27(br.s.,1H),8.30(d,J=5.2Hz,1H),8.08(s,1H),7.79(s,1H),7.68(d,J=8.2Hz,1H),7.37(d,J=5.2Hz,1H),7.26(d,J=8.5Hz,1H),3.82(d,J=2.4Hz,2H),3.70(s,3H),1.85-1.77(m,1H),1.42(br.s.,2H),1.14(s,3H),0.92(m,6H);LCMS(ESI)m/e392.2[(M+H)⁺,计算值C₂₀H₂₇ClN₃O₃,392.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.75min。

[0422] 实施例30

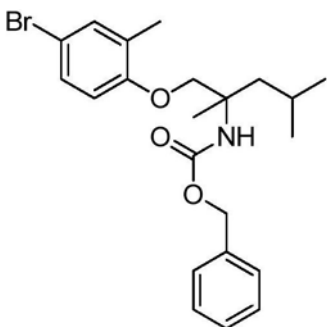
[0423] (4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-甲基苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯

[0424]



[0425] 如实施例29中所述制备。

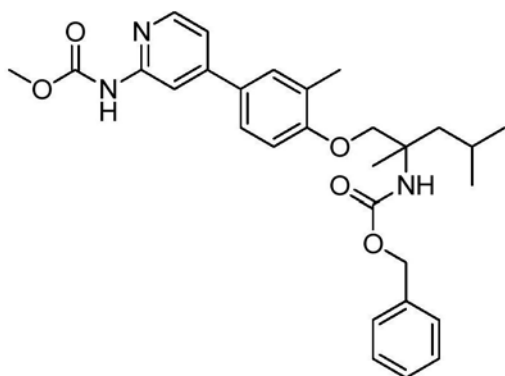
[0426]



[0427] A部分: (1-(4-溴-2-甲基苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸苄酯。

[0428] LCMS(ESI)m/e 456.1[(M+Na)⁺,计算值C₂₂H₂₈BrNO₃Na,456.1];LC/MS保留时间(方法B):t_R=2.56min。

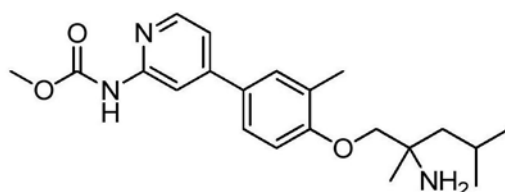
[0429]



[0430] B部分: Cbz (4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-甲基苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯。

[0431] LCMS (ESI) m/e 506.1 $[(M+H)^+]$, 计算值 $C_{29}H_{36}N_3O_5$, 506.3; LC/MS保留时间 (方法B): $t_R=2.21\text{min}$ 。

[0432]



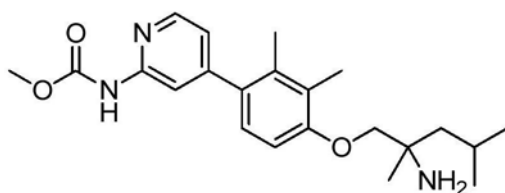
[0433] C部分: (4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-甲基苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯。

[0434] 得到 (4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-甲基苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯 (3.7mg, 9.96 μmol , 35%产率), 其为灰白色固体。 ^1H NMR (600MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.11 (br.s., 1H), 8.26 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.53 (br.s., 2H), 7.34-7.27 (m, 1H), 7.03 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 3.77-3.68 (m, 5H), 2.28 (s, 3H), 1.86-1.76 (m, 1H), 1.42 (t, $J=5.0\text{Hz}$, 2H), 1.14 (s, 3H), 0.93 (m, 6H); LCMS (ESI) m/e 372.3 $[(M+H)^+]$, 计算值 $C_{21}H_{30}N_3O_3$, 372.2; LC/MS保留时间 (方法B): $t_R=1.71\text{min}$ 。

[0435] 实施例31

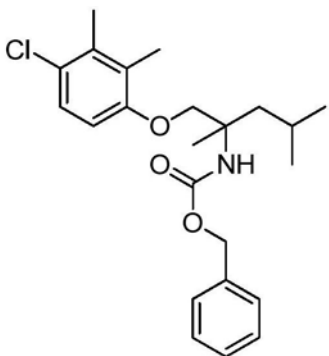
[0436] (4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-2,3-二甲基苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯

[0437]



[0438] 如实施例29中所述制备。

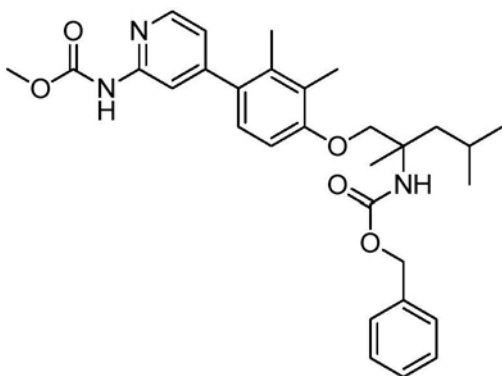
[0439]



[0440] A部分: (1-((5-氯-3,4-二甲基吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸苄酯。

[0441] LCMS (ESI) m/e 426.3 [$(M+Na)^+$, 计算值 $C_{22}H_{29}ClN_2O_3Na$, 427.2]; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=2.57min$ 。

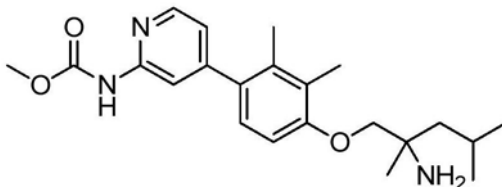
[0442]



[0443] B部分: Cbz (4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-2,3-二甲基苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯。

[0444] 将第2代Xphos预催化剂(4mg, 5.08 μ mol)、磷酸钾(0.5mL, 0.250mmol)、(2-((甲氧基羰基)氨基)吡啶-4-基)硼酸(0.044g, 0.225mmol)和(1-(4-氯-2,3-二甲基苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸苄酯(0.0385g, 0.095mmol)于THF(0.8mL)中的混合物经由真空/ N_2 填充循环脱气三次。将反应混合物在80 $^{\circ}C$ 加热过夜。将反应混合物用乙酸乙酯稀释并先后用水(2X)和盐水洗涤。分出乙酸乙酯层,干燥(Na_2SO_4),过滤并减压浓缩。产物经由硅胶色谱(0-30%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到Cbz (4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-2,3-二甲基苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯(25mg, 0.025mmol, 27%产率),其为白色固体。LCMS (ESI) m/e 520.5 [$(M+H)^+$, 计算值 $C_{30}H_{37}N_3O_5$, 520.3]; LC/MS保留时间(方法A): $t_R=2.38min$ 。

[0445]



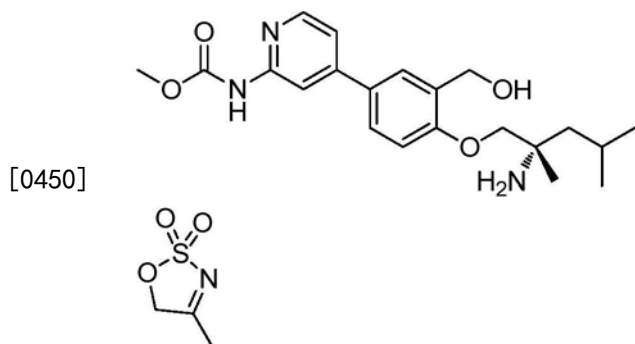
[0446] C部分: (4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-2,3-二甲基苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯

[0447] 将Pd/C(6mg, 5.64 μ mol)和经Cbz保护的(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-2,3-二甲基苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯(0.025g, 0.048mmol)于乙醇(4mL)中的混合物

在室温经H₂气球氢化过夜。反应混合物经硅藻土(celite)垫过滤并用CH₂Cl₂洗涤。减压浓缩滤液并通过反相HPLC(乙腈/水/10mM乙酸铵)纯化残余物,得到(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-2,3-二甲基苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯(2.8mg,7.26 μ mol,15%产率),其为灰白色固体。¹H NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 8.26(d,J=4.8Hz,1H),7.74(s,1H),7.02(d,J=8.4Hz,1H),6.96(d,J=5.1Hz,1H),6.86(d,J=8.8Hz,1H),3.67(s,4H),3.48(d,J=10.6Hz,1H),2.19(s,3H),1.84(s,3H),1.83-1.74(m,1H),1.42(t,J=6.1Hz,2H),1.14(s,3H),0.92(t,J=5.9Hz,6H)。LCMS(ESI)m/e 369.2[(M-NH₂)⁻,计算值C₂₂H₂₉N₂O₃,369.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.68min。

[0448] 实施例32

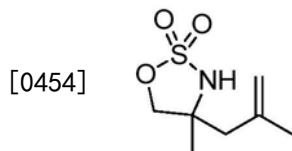
[0449] (S)-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(羟基甲基)苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯



[0451] A部分.4-甲基-5H-1,2,3-噁噻唑2,2-二氧化物

[0452] 步骤1:氨磺酰氯形成:在装配有机械搅拌和滴液漏斗的1000ml 4颈圆底烧瓶中装入DCM(400mL)和氯磺酰异氰酸酯(124mL,1430mmol)。在N₂下,将该溶液冷却至0℃。然后将甲酸(53.9mL,1430mmol)加至DCM(100mL)中并将该溶液转移至滴液漏斗中且将该溶液慢慢加至正剧烈搅拌的反应混合物中。逐渐形成稠厚的浆液。由于观察到缓慢的放热,故而向丙酮浴中加入干冰。一旦温度稳定,继续加入甲酸。加入在约25min内完成。使混合物逐渐温热至室温并搅拌过夜。

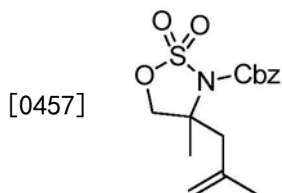
[0453] 步骤2:在单独的5L 4颈反应烧瓶中装入羟基丙酮(72.5mL,953mmol)、吡啶(116mL,1430mmol)和DCM(2000mL)。在N₂下,将该溶液冷却至-5℃。历时10min,经由Teflon管慢慢加入氨磺酰氯溶液。加入后,将反应混合物搅拌15min,然后移开冰浴并使反应混合物温热至室温。随着反应进行,形成胶粘性物质。经由硅胶色谱(用DCM洗脱的300g硅胶)纯化该物质。得到4-甲基-5H-1,2,3-噁噻唑2,2-二氧化物(72.4g,536mmol,56%产率),其为无色固体。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 5.09(s,2H),2.44(s,3H);LCMS(ESI)m/e 136.0[(M+H)⁺,计算值for C₃H₆N₂O₃S 136.0]。



[0455] B部分.2-(叔丁氧基羰基氨基)-2,4-二甲基戊酸4-甲基-4-(2-甲基烯丙基)-1,2,3-噁噻唑烷2,2-二氧化物

[0456] 用冰/IPA浴将4-甲基-5H-1,2,3-噁噻唑2,2-二氧化物(0.541g,4mmol)于甲基叔

丁基醚(30mL)中的混悬液冷却至低于0℃。向经冷却的溶液中加入(2-甲基烯丙基)氯化镁, 0.5M于THF中(9.60mL, 4.80mmol)。使反应混合物温热至室温过夜。然后用饱和NH₄Cl溶液(50mL)淬灭并加入EtOAc(20mL)。分出有机层,用盐水(50mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩,得到2-(叔丁氧基羰基氨基)-2,4-二甲基戊酸4-甲基-4-(2-甲基烯丙基)-1,2,3-噁噻唑烷2,2-二氧化物(0.567g, 2.96mmol, 74%产率)。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ5.06 (quin, J=1.5Hz, 1H), 4.87 (dd, J=1.7, 0.8Hz, 1H), 4.50 (br.s., 1H), 4.40 (d, J=8.6Hz, 1H), 4.29 (d, J=8.7Hz, 1H), 2.56 (d, J=13.8Hz, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 1.86 (br.s., 3H), 1.49 (s, 3H); LCMS (ESI) m/e 192.1 [(M+H)⁺, 计算值for C₇H₁₄N₂O₃S 192.1]。



[0458] C部分. 4-甲基-4-(2-甲基烯丙基)-1,2,3-噁噻唑烷-3-甲酸苄酯2,2-二氧化物

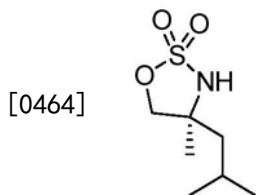
[0459] 向经N₂冲洗的100mL圆底烧瓶中加入4-甲基-4-(2-甲基烯丙基)-1,2,3-噁噻唑烷2,2-二氧化物(0.55g, 2.88mmol)于THF(10mL)中的溶液。加入叔丁醇钾(4.31mL, 4.31mmol)于THF中的溶液。温度升至27℃,溶液变成混悬液。将混合物在室温搅拌1h。慢慢加入氯甲酸苄酯(Benzyl carbonochloridate)(1.026mL, 7.19mmol)。将反应混合物在室温搅拌2h。然后用水(50mL)淬灭反应混合物并用EtOAc(2x70mL)萃取。将有机萃取物用盐水(50mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶色谱(乙酸乙酯/己烷)纯化,得到4-甲基-4-(2-甲基烯丙基)-1,2,3-噁噻唑烷-3-甲酸苄酯2,2-二氧化物(0.66g, 2.028mmol, 71%产率)。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ7.58-7.32 (m, 5H), 5.43-5.25 (m, 2H), 5.01 (t, J=1.5Hz, 1H), 4.81 (d, J=0.9Hz, 1H), 4.63 (d, J=9.5Hz, 1H), 4.21 (d, J=9.5Hz, 1H), 2.87 (d, J=14.1Hz, 1H), 2.56 (d, J=14.1Hz, 1H), 1.78 (br.s., 3H), 1.64 (s, 3H); LCMS (ESI) m/e 326.1 [(M+H)⁺, 计算值for C₁₅H₂₀N₂O₅S 326.1]。

[0460] 通过手性超临界流体色谱(柱:OJ-H(3x25cm, 5μm);流动相:CO₂/MeOH(90/10))分离外消旋化合物,得到两种对映异构体。

[0461] 分析型超临界流体色谱条件:柱:OJ-H(0.46x25cm, 5μm);BPR压力:100巴;温度:35℃;流速:3.0mL/min;流动相:CO₂/MeOH(90/10);检测器波长:UV 200-400nm

[0462] 对映异构体1:(S)-4-甲基-4-(2-甲基烯丙基)-1,2,3-噁噻唑烷-3-甲酸苄酯2,2-二氧化物HPLC保留时间=2.53min。

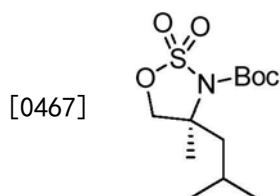
[0463] 对映异构体2:(R)-4-甲基-4-(2-甲基烯丙基)-1,2,3-噁噻唑烷-3-甲酸苄酯2,2-二氧化物HPLC保留时间=2.97min。



[0465] D部分. (S)-4-异丁基-4-甲基-1,2,3-噁噻唑烷2,2-二氧化物

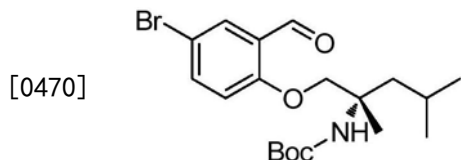
[0466] 在氮气气氛下,向(S)-4-甲基-4-(2-甲基烯丙基)-1,2,3-噁噻唑烷-3-甲酸苄酯

2,2-二氧化物(800mg, 2.459mmol)于MeOH(20mL)中的经搅拌溶液中加入Pd/C(262mg, 0.246mmol)并将反应混合物在1atm氢气压力下搅拌16h。反应混合物通过硅藻土垫并用EtOAc(15mL)洗涤硅藻土垫。减压蒸发有机层,得到(S)-4-异丁基-4-甲基-1,2,3-噁噻唑烷2,2-二氧化物(462mg, 2.39mmol, 97%产率, 95%纯度),其为无色油状物。该物质未经进一步纯化而继续使用。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 7.69(br, 1H) 4.33(d, J=8.03Hz, 1H) 4.17-4.26(m, 1H) 1.68-1.81(m, 1H) 1.53-1.63(m, 1H) 1.43-1.51(m, 1H) 1.34(s, 3H) 0.81-1.00(m, 6H)。



[0468] E部分: (S)-4-异丁基-4-甲基-1,2,3-噁噻唑烷-3-甲酸叔丁酯2,2-二氧化物

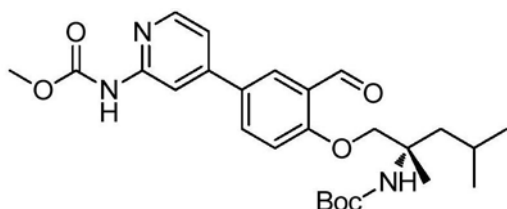
[0469] 向(S)-4-异丁基-4-甲基-1,2,3-噁噻唑烷2,2-二氧化物(7g, 15.21mmol)于DCM(70mL)中的经搅拌冷却至0℃的溶液中加入DMAP(1.858g, 15.21mmol)和(BOC)₂O(5.30mL, 22.82mmol)。将反应混合物在室温搅拌12h。将反应混合物转移至含有水(20mL)的分液漏斗中并用DCM(2x 60mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄)并减压浓缩。残余物经由硅胶色谱(30%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到(S)-4-异丁基-4-甲基-1,2,3-噁噻唑烷-3-甲酸叔丁酯2,2-二氧化物(4.4g, 14.70mmol, 97%产率),其为无色油状物。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ4.45(d, J=9.0Hz, 1H), 4.20(d, J=9.0Hz, 1H), 2.07-1.98(m, J=8.0Hz, 1H), 1.83-1.69(m, 2H), 1.59(s, 3H), 1.56(s, 9H), 0.99(dd, J=8.0, 6.5Hz, 6H)。



[0471] F部分: (S)-(1-(4-溴-2-甲酰基苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯。

[0472] 向20mL小瓶中加入于DMF(1.2mL)中的5-溴-2-羟基苯甲醛(81mg, 0.403mmol)、(S)-4-异丁基-4-甲基-1,2,3-噁噻唑烷-3-甲酸叔丁酯2,2-二氧化物(107.4mg, 0.366mmol)和K₂CO₃(152mg, 1.098mmol),得到白色混悬液。将小瓶密封并将混合物在80℃加热17h。将反应混合物冷却至室温并在水与EtOAc之间分配。将两层分开。有机层用水、盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄)并减压浓缩。粗残余物通过硅胶色谱(直至40%EtOAc/己烷)纯化,得到(S)-(1-(4-溴-2-甲酰基苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(115mg, 0.278mmol, 76%),其为无色油状物。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ10.43(s, 1H), 7.89(d, J=2.6Hz, 1H), 7.59(dd, J=8.9, 2.6Hz, 1H), 6.93(d, J=8.8Hz, 1H), 4.58(s, 1H), 4.29(d, J=8.8Hz, 1H), 4.09(d, J=8.8Hz, 1H), 1.94-1.74(m, 2H), 1.48(dd, J=13.9, 4.8Hz, 1H), 1.39(s, 3H), 1.37(s, 9H), 0.98(dd, J=6.6, 4.8Hz, 6H); (ESI) m/e 314.0, 316.0 Br模式[(M-Boc+H)⁺, 计算值C₁₄H₂₁BrNO₂, 414.1]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=2.39min。

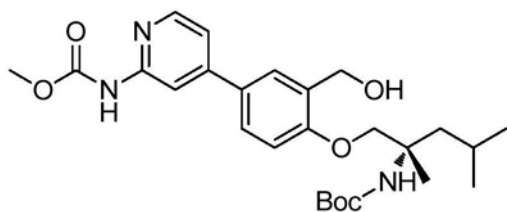
[0473]



[0474] G部分: (S)-4-(4-((2-Boc-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-羰基苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯。

[0475] 在氮气下,向2mL小瓶中加入于二噁烷(0.5mL)中的(S)-(1-(4-溴-2-甲酰基苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(27.9mg,0.067mmol)、2-((甲氧基羰基)氨基)吡啶-4-基)硼酸(19.79mg,0.101mmol)和 Na_2CO_3 (0.101mL,0.202mmol),得到无色混悬液。在氮气下慢慢加入1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯(II),甲苯(2.77mg,3.37 μmol)。将小瓶密封并在100℃(浴温:105℃)加热3h。LCMS显示转化为期望的产物($M+H=486$),当仍有一些剩余的起始物质。加入稍多试剂并再继续加热3h。LCMS显示不再有起始物质。将混合物用EtOAc稀释并经过 Na_2SO_4 塞。浓缩有机溶液。得到(S)-(4-(4-((2-Boc-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-羰基苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯,其为黄褐色残余物,未经进一步纯化而继续使用。LCMS (ESI) m/e 486.4 [$M+H$] $^+$, 计算值 $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_6$, 486.3; LC/MS保留时间(方法C): $t_R=4.23\text{min}$ 。

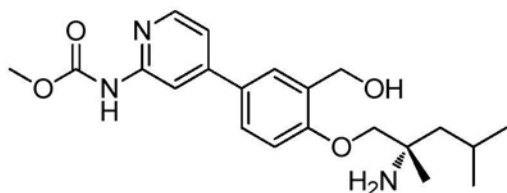
[0476]



[0477] H部分: (S)-4-(4-((2-Boc-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(羟基甲基)苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯

[0478] 向2mL小瓶中加入于MeOH(0.5mL)中的粗醛(10.68mg,0.022mmol),得到黄褐色溶液。加入 NaBH_4 (5mg,0.132mmol)。将混合物在室温搅拌1h。将混合物在水与EtOAc之间分配。将两层分开。有机层用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4)并减压浓缩。该黄褐色残余物直接用于下一反应。LCMS (ESI) m/e 488.2 [$M+H$] $^+$, 计算值 $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}_6$, 488.3; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=2.00\text{min}$ 。

[0479]



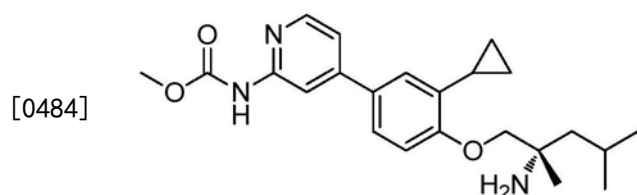
[0480] I部分: (S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(羟基甲基)苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯

[0481] 向25mL烧瓶中加入于 CH_2Cl_2 (1mL)中的(S)-4-(4-((2-Boc-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(羟基甲基)苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯(10.73mg,0.022mmol),得到黄褐色溶液。在氮气下加入TFA(0.5mL,6.49mmol)。将混合物在室温搅拌1h。浓缩该混合物。将残余物溶于MeOH中,过滤,并通过反相HPLC(乙腈/水/10mM乙酸铵)纯化,得到(S)-4-(4-((2-

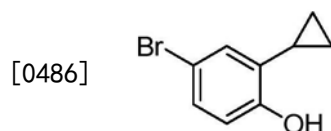
氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(羟基甲基)苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯(7.6mg, 0.019mmol, 历经3步86%产率), 其为无色固体。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.28 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.77 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.61 (dd, J=8.6, 2.4Hz, 1H), 7.32 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.06 (d, J=8.5Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 1.79 (td, J=11.7, 10.6, 5.5Hz, 1H), 1.42 (qd, J=14.0, 5.6Hz, 2H), 1.14 (s, 3H), 0.93 (t, J=7.2Hz, 6H); LCMS (ESI) m/e 388.1 [(M+H)⁺, 计算值C₂₁H₃₀N₃O₄, 388.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.55min。

[0482] 实施例33

[0483] (S)-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-环丙基苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯

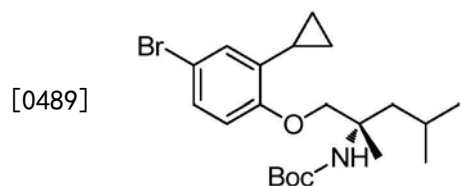


[0485] 如实施例32中所述制备。



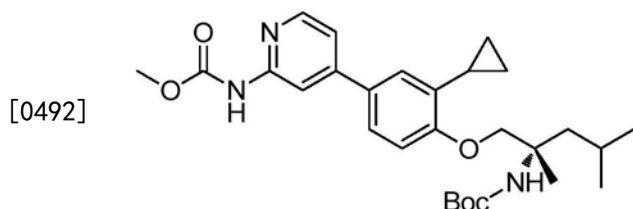
[0487] A部分: (S)-(1-(4-溴-2-环丙基苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0488] 向100mL圆底烧瓶中加入于CH₂Cl₂ (22mL) 中的2-环丙基苯酚(584mg, 4.35mmol), 得到无色溶液。在0℃滴加Br₂ (0.224mL, 4.35mmol)。将混合物在0℃搅拌1h。减压浓缩该混合物, 得到(S)-(1-(4-溴-2-环丙基苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(992mg, 4.35mmol, 100%产率), 其为无色油状物。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ7.24 (dd, J=8.6, 2.5Hz, 1H), 7.20 (dd, J=2.5, 0.9Hz, 1H), 6.76 (d, J=8.5Hz, 1H), 5.43 (s, 1H), 1.82 (tt, J=8.3, 5.3Hz, 1H), 1.04-0.97 (m, 2H), 0.70-0.64 (m, 2H); LC/MS保留时间(方法B): t_R=2.09min。



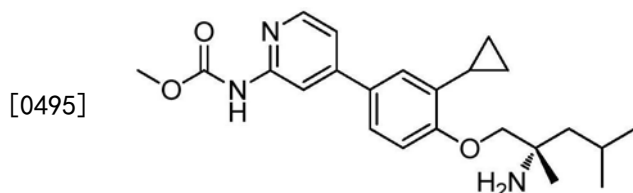
[0490] B部分: (S)-(1-(4-溴-2-环丙基苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯。

[0491] ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ7.21 (dd, J=8.7, 2.5Hz, 1H), 6.98 (d, J=2.5Hz, 1H), 6.71 (d, J=8.7Hz, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.10 (d, J=9.0Hz, 1H), 3.94 (d, J=8.8Hz, 1H), 2.16-2.08 (m, 1H), 1.84 (ddt, J=13.0, 10.9, 6.5Hz, 2H), 1.69-1.59 (m, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.42 (s, 9H), 0.99 (dd, J=6.5, 3.1Hz, 6H), 0.97-0.92 (m, 2H), 0.68-0.61 (m, 2H); LCMS (ESI) m/e 447.9 [(M+Na)⁺, 计算值C₂₁H₃₂BrN₁Na₁O₃, 448.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=2.59min。



[0493] C部分: (S)-4-(4-((2-Boc-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-环丙基苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯。

[0494] LCMS (ESI) m/e 498.1 $[(M+H)^+]$, 计算值 $C_{28}H_{40}N_3O_5$, 498.3; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=2.24\text{min}$ 。

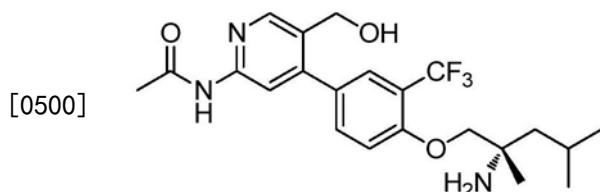


[0496] D部分: (S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-环丙基苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯。

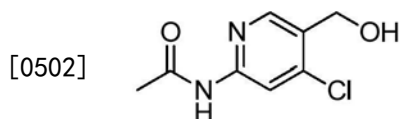
[0497] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.25 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.50 (dd, $J=8.5$, 2.4Hz, 1H), 7.32 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 7.19 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.04 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 3.81-3.73 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.20 (ddd, $J=13.9, 8.8, 5.4\text{Hz}$, 1H), 1.82 (dt, $J=12.8, 6.3\text{Hz}$, 1H), 1.49-1.38 (m, 2H), 1.16 (s, 3H), 0.94 (q, $J=6.2\text{Hz}$, 8H), 0.72 (q, $J=5.1\text{Hz}$, 2H); LCMS (ESI) m/e 398.1 $[(M+H)^+]$, 计算值 $C_{23}H_{32}N_3O_3$, 398.2; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=1.73\text{min}$ 。

[0498] 实施例34

[0499] (S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)-5-(羟基甲基)吡啶-2-基)乙酰胺



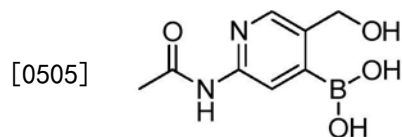
[0501] 如实施例19中所述制备。



[0503] A部分: N-(4-氯-5-(羟基甲基)吡啶-2-基)乙酰胺

[0504] 向25mL小瓶中加入于1,4-二噁烷(4mL)中的(4,6-二氯吡啶-3-基)甲醇(125.8mg, 0.707mmol)和乙酰胺(62.6mg, 1.060mmol),得到无色溶液。当用 N_2 脱气使,加入 PdOAc_2 (7.93mg, 0.035mmol)、XANTPHOS(30.7mg, 0.053mmol)、 Cs_2CO_3 (368mg, 1.131mmol)。将该小瓶在档期密封并在 110°C (浴: 112°C)加热22h(1:30pm)。将反应混合物冷却至室温并在水与EtOAc之间分配。存在一些不溶性固体,经由过滤将其除去。将两层分开。水层用EtOAc萃取4次(仍有产物留在水中)。将合并的有机层用盐水洗涤,干燥并浓缩。残余物通过硅胶色谱(直至10%MeOH/ CH_2Cl_2)纯化,得到N-(4-氯-5-(羟基甲基)吡啶-2-基)乙酰胺(90mg,

0.449mmol, 64%产率), 其为白色固体: ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.34 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 2.19 (s, 3H); LCMS (ESI) m/e 201.1 $[(\text{M}+\text{H})^+]$, 计算值 $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{ClN}_2\text{O}_2$, 201.1; LC/MS 保留时间 (方法B): $t_R=1.73\text{min}$ 。



[0506] B部分: (2-乙酰氨基-5-(羟基甲基)吡啶-4-基)硼酸

[0507] 向20mL小瓶中加入于乙醇 (2.2mL) 中的N-(4-氯-5-(羟基甲基)吡啶-2-基)乙酰胺 (48mg, 0.239mmol)、连二硼酸 (32.2mg, 0.359mmol)、2-(二环己基膦基)-2',4',6'-三异丙基联苯 (2.281mg, 4.79 μmol)、Xphos预催化剂 (1.882mg, 2.393 μmol) 和乙酸钾 (70.4mg, 0.718mmol), 得到黄褐色混悬液 (在加入试剂之前用 N_2 脱气)。将瓶盖上盖子并在80 $^\circ\text{C}$ 加热1.5h。将混合物冷却至室温并减压浓缩。粗物质未经纯化而继续使用。

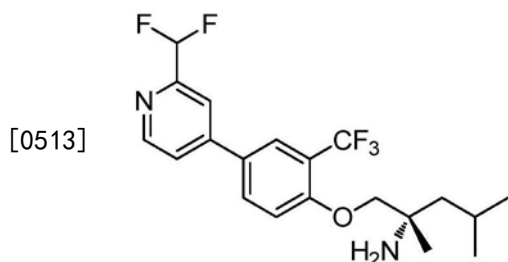


[0509] C部分: (S)-N-(4-(4-(2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)-5-(羟基甲基)吡啶-2-基)乙酰胺

[0510] 向20mL小瓶中加入 (2-乙酰氨基-5-(羟基甲基)吡啶-4-基)硼酸 (50.2mg, 0.239mmol) 和磷酸钾 (2mL, 1.000mmol)。用 N_2 脱气5min后, 加入于四氢呋喃 (2mL) 中的Xphos预催化剂 (3.76mg, 4.78 μmol) 和 (S)-1-(4-溴-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺 (30mg, 0.076mmol) (如实施例19, Part A中所述制备)。将小瓶密封并在80 $^\circ\text{C}$ 加热18h。将反应混合物冷却至室温并减压除去挥发物。残余物在水与EtOAc之间分配。将有机层干燥, 过滤并浓缩。将残余物溶于MeOH中并通过反相HPLC (乙腈/水/10mM乙酸铵) 纯化, 得到 (S)-N-(4-(4-(2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)-5-(羟基甲基)吡啶-2-基)乙酰胺 (27.7mg, 0.060mmol, 79%产率), 其为灰白色固体。 ^1H NMR (600MHz, $\text{DMSO}-\text{d}_6$) δ 10.57 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.78-7.71 (m, 1H), 7.35 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.86 (q, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.81 (dt, $J=12.6, 6.1\text{Hz}$, 1H), 1.45-1.37 (m, 2H), 1.13 (s, 3H), 0.92 (dd, $J=6.6, 3.4\text{Hz}$, 6H); LCMS (ESI) m/e 440.2 $[(\text{M}+\text{H})^+]$, 计算值 $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$, 440.2; LC/MS保留时间 (方法B): $t_R=1.67\text{min}$ 。

[0511] 实施例35

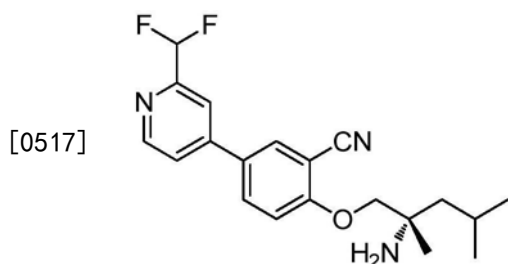
[0512] (S)-1-(4-(2-(二氟甲基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[0514] 如实施例19中所述制备。得到(S)-1-(4-(2-(二氟甲基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(25.5mg,0.062mmol,54%产率),其为灰白色固体。¹H NMR (600MHz,DMSO-d₆) δ8.74(d,J=5.1Hz,1H),8.19(d,J=8.8Hz,1H),8.11(s,1H),8.06(s,1H),7.96(d,J=5.1Hz,1H),7.44(d,J=8.7Hz,1H),7.01(t,J=54.9Hz,1H),4.05(q,J=9.6Hz,2H),1.81(dt,J=12.9,6.6Hz,1H),1.61-1.47(m,2H),1.25(s,3H),0.92(t,J=6.9Hz,6H);LCMS(ESI)m/e 403.4[(M+H)⁺,计算值C₂₀H₂₄F₅N₂O₁,403.2];LC/MS保留时间(方法A):t_R=2.13min。

[0515] 实施例36

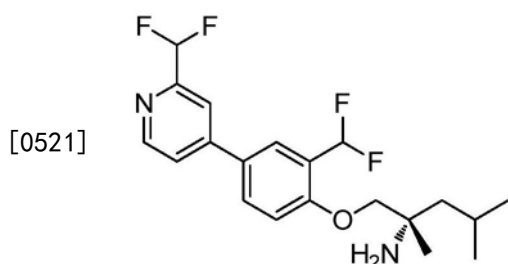
[0516] (S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(2-(二氟甲基)吡啶-4-基)苯甲腈



[0518] 如实施例19中所述制备。得到(S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(2-(二氟甲基)吡啶-4-基)苯甲腈(32mg,0.086mmol,60%产率),其为灰白色固体。¹H NMR (500MHz,DMSO-d₆) δ8.48(d,J=5.2Hz,1H),8.11(d,J=2.5Hz,1H),7.95(dd,J=9.0,2.4Hz,1H),7.80(s,1H),7.69(d,J=5.2Hz,1H),7.14(d,J=8.9Hz,1H),6.73(t,J=54.8Hz,1H),3.80-3.68(m,2H),1.56(dp,J=12.5,6.4Hz,1H),1.23(qd,J=14.0,5.5Hz,2H),0.95(s,3H),0.68(dd,J=6.7,4.7Hz,6H);¹⁹F NMR(376MHz,DMSO-d₆) δ-115.30(d,J=54.0Hz);LCMS(ESI)m/e 360.2[(M+H)⁺,计算值C₂₀H₂₄F₂N₃O₁,360.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.69min。

[0519] 实施例37

[0520] (S)-1-(2-(二氟甲基)-4-(2-(二氟甲基)吡啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

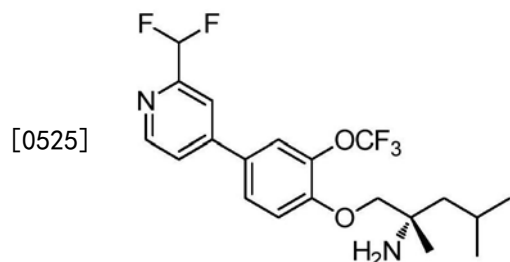


[0522] 如实施例19中所述制备。得到(S)-1-(2-(二氟甲基)-4-(2-(二氟甲基)吡啶-4-

基) 苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺 (31.9mg, 0.080mmol, 61% 产率), 其为灰白色固体。 ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.48 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.81 (dd, $J=8.9, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.76 (d, $J=3.6\text{Hz}$, 2H), 7.67 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.22-6.94 (m, 2H), 6.76 (t, $J=54.9\text{Hz}$, 1H), 3.68 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 2H), 1.54 (dp, $J=12.7, 6.3\text{Hz}$, 1H), 1.30-1.13 (m, 2H), 0.95 (s, 3H), 0.67 (dd, $J=15.9, 6.6\text{Hz}$, 6H); ^{19}F NMR (376MHz, DMSO- d_6) δ -73.65, -115.33; LCMS (ESI) m/e 407.2 [$(\text{M}+\text{Na})^+$, 计算值 $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{F}_4\text{N}_2\text{NaO}_1$, 407.2]; LC/MS 保留时间 (方法B): $t_R=1.89\text{min}$ 。

[0523] 实施例38

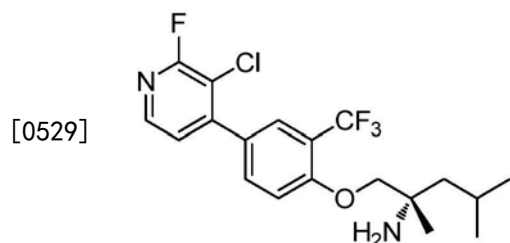
[0524] (S)-1-(4-(2-(二氟甲基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲氧基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[0526] 如实施例19中所述制备。得到(S)-1-(4-(2-(二氟甲基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲氧基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺 (21.1mg, 0.050mmol, 39% 产率), 其为灰白色固体。 ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.55 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.78 (dd, $J=13.4, 5.4\text{Hz}$, 3H), 7.22 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 6.83 (t, $J=54.9\text{Hz}$, 1H), 3.71 (d, $J=3.6\text{Hz}$, 2H), 1.64 (dt, $J=12.7, 6.3\text{Hz}$, 1H), 1.26 (dq, $J=14.8, 8.3, 6.9\text{Hz}$, 2H), 0.98 (s, 3H), 0.75 (t, $J=5.9\text{Hz}$, 6H); LCMS (ESI) m/e 419.3 [$(\text{M}+\text{H})^+$, 计算值 $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_2$, 419.2]; LC/MS 保留时间 (方法B): $t_R=2.03\text{min}$ 。

[0527] 实施例39

[0528] (S)-1-(4-(3-氯-2-氟吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

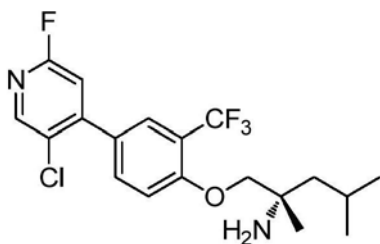


[0530] 如实施例19中所述制备。得到(S)-1-(4-(3-氯-2-氟吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺 (14mg, 0.035mmol, 42% 产率), 其为灰白色固体。 ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.25 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.88-7.79 (m, 2H), 7.53 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.40 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 3.87 (q, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 1.80 (hept, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 1.39 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 1.12 (s, 3H), 0.92 (dd, $J=6.7, 2.4\text{Hz}$, 6H); ^{19}F NMR (376MHz, DMSO- d_6) δ -61.18, -71.35; LCMS (ESI) m/e 405.1 [$(\text{M}+\text{H})^+$, 计算值 $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{ClF}_4\text{N}_2\text{O}_1$, 405.1]; LC/MS 保留时间 (方法B): $t_R=2.04\text{min}$ 。

[0531] 实施例40

[0532] (S)-1-(4-(5-氯-2-氟吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[0533]

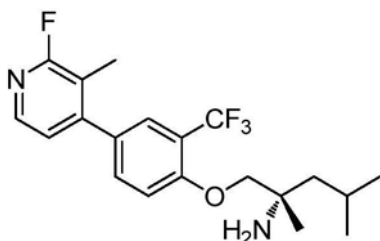


[0534] 如实施例19中所述制备。得到(S)-1-(4-(5-氯-2-氟吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(15.2mg, 0.037mmol, 43%产率), 其为灰白色固体。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.45 (s, 1H), 7.88-7.80 (m, 2H), 7.46 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.39 (d, J=8.5Hz, 1H), 3.93-3.82 (m, 2H), 1.80 (dp, J=12.8, 6.5Hz, 1H), 1.40 (d, J=5.5Hz, 2H), 1.13 (s, 3H), 0.92 (dd, J=6.6, 2.5Hz, 6H); ¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-d₆) δ-61.16, -71.37; LCMS (ESI) m/e 405.1 [(M+H)⁺, 计算值C₁₉H₂₂ClF₄N₂O₁, 405.1]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=2.04min。

[0535] 实施例41

[0536] (S)-1-(4-(2-氟-3-甲基吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[0537]

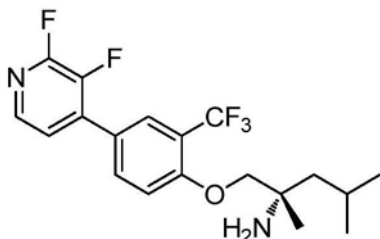


[0538] 如实施例19中所述制备。得到(S)-1-(4-(2-氟-3-甲基吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(14.1mg, 0.036mmol, 42%产率), 其为灰白色固体。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.10 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.72 (dd, J=8.6, 2.3Hz, 1H), 7.67 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.36 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.29 (d, J=5.1Hz, 1H), 3.87 (q, J=8.8Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.81 (dp, J=12.7, 6.4Hz, 1H), 1.46-1.35 (m, 2H), 1.13 (s, 3H), 0.92 (dd, J=6.7, 2.8Hz, 6H); ¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-d₆) δ-61.03, -71.80; LCMS (ESI) m/e 385.2 [(M+H)⁺, 计算值C₂₀H₂₅F₄N₂O₁, 385.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.99min。

[0539] 实施例42

[0540] (S)-1-(4-(2,3-二氟吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[0541]

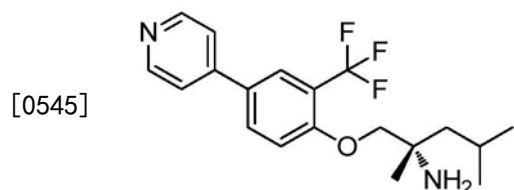


[0542] 如实施例19中所述制备。得到(S)-1-(4-(2,3-二氟吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(7mg, 0.018mmol, 21%产率), 其为灰白色固体。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.10 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.99 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.95 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.66 (t, J=5.1Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.8Hz, 1H), 3.90 (q, J=8.8Hz, 2H), 1.79 (dq, J=12.8, 6.4Hz, 1H), 1.40 (d, J=5.5Hz, 2H), 1.13 (s, 3H), 0.92 (dd, J=6.6, 2.2Hz, 6H); ¹⁹F NMR (376MHz,

DMSO-d₆) δ -61.23, -89.72, -89.79; LCMS (ESI) m/e 389.2 [(M+H)⁺, 计算值C₁₉H₂₂F₅N₂O₁, 389.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R =2.01min。

[0543] 实施例43

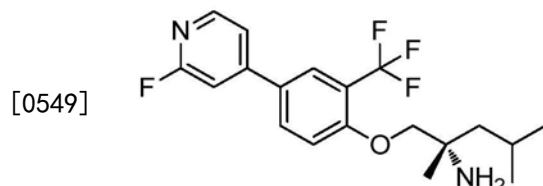
[0544] (S)-2,4-二甲基-1-(4-(吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-胺



[0546] 如实施例19中所述制备。将碳酸钠(0.068mL, 0.136mmol)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷复合物(3.89mg, 4.76 μ mol)、吡啶-4-基硼酸(8.36mg, 0.068mmol)和(S)-1-(4-溴-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(0.0241g, 0.068mmol)于二噁烷(0.5mL)(用N₂脱气)中的混合物在80℃加热过夜。将反应混合物冷却至室温并用乙酸乙酯稀释,然后用水(3X)洗涤。将乙酸乙酯层干燥(Na₂SO₄),过滤并减压浓缩。残余物通过反相HPLC(乙腈/水/10mM乙酸铵)纯化。得到(S)-2,4-二甲基-1-(4-(吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-胺(89mg, 0.088mmol, 46%产率),其为灰白色固体。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 8.62(d, J=5.9Hz, 2H), 8.09(d, J=9.2Hz, 1H), 8.01(s, 1H), 7.75(d, J=5.5Hz, 2H), 7.37(d, J=8.8Hz, 1H), 3.87(d, J=7.0Hz, 2H), 1.84-1.74(m, 1H), 1.39(d, J=5.5Hz, 2H), 1.12(s, 3H), 0.91(d, J=6.6Hz, 6H) LCMS (ESI) m/e 353.2 [(M+H)⁺, 计算值C₁₉H₂₄F₃N₂O, 353.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R =1.48min。

[0547] 实施例44

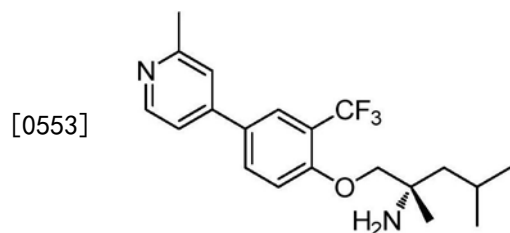
[0548] (S)-1-(4-(2-氟吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[0550] 如实施例43中所述制备。得到(S)-1-(4-(2-氟吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(9.3mg, 0.025mmol, 36%产率),其为灰白色固体。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.27(d, J=5.4Hz, 1H), 8.10-8.04(m, 2H), 7.63(d, J=5.4Hz, 1H), 7.45-7.39(m, 2H), 4.19(d, J=3.2Hz, 2H), 1.94(s, 3H), 1.77(d, J=5.6Hz, 2H), 1.71-1.63(m, 1H), 1.45(s, 2H), 1.04(d, J=6.6Hz, 3H), 1.02(d, J=6.6Hz, 3H); LCMS (ESI) m/e 371.2 [(M+H)⁺, 计算值C₁₉H₂₃F₄N₂O, 371.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R =1.95min。

[0551] 实施例45

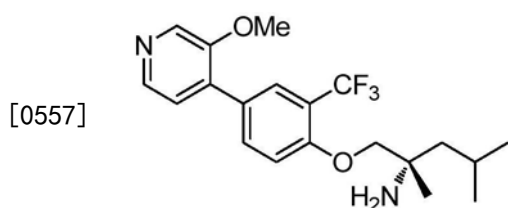
[0552] (S)-2,4-二甲基-1-(4-(2-甲基吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-胺



[0554] 如实施例19中所述制备。得到(S)-2,4-二甲基-1-(4-(2-甲基吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-胺(16mg, 0.044mmol, 50%产率), 其为灰白色固体。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.68 (d, J=5.8Hz, 1H), 8.26 (dd, J=8.8, 2.6Hz, 1H), 8.19-8.18 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.94 (d, J=5.9Hz, 1H), 7.51 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.26 (q, J=10.1Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.83 (dq, J=13.0, 6.5Hz, 1H), 1.74 (dd, J=14.3, 5.5Hz, 1H), 1.62 (dd, J=14.6, 5.8Hz, 1H), 1.40 (s, 3H), 0.93 (dd, J=8.6, 6.4Hz, 6H); ¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-d₆) δ-60.51, -73.76 (TFA); LCMS (ESI) m/e 367.2 [(M+H)⁺, 计算值C₂₀H₂₆F₃N₂O₁, 367.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.51min。

[0555] 实施例46

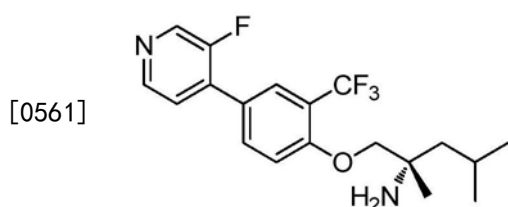
[0556] (S)-1-(4-(3-甲氧基吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[0558] 如实施例19中所述制备。得到(S)-1-(4-(3-甲氧基吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(8.5mg, 0.021mmol, 24%产率), 其为灰白色固体。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.47 (s, 1H), 8.28 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.85 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.82 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.41 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.6Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.86 (q, J=8.9Hz, 2H), 1.80 (hept, J=6.4Hz, 1H), 1.40 (d, J=5.5Hz, 2H), 1.13 (s, 3H), 0.92 (dd, J=6.8, 2.5Hz, 6H); ¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-d₆) δ-61.00; LCMS (ESI) m/e 383.2 [(M+H)⁺, 计算值C₂₀H₂₆F₃N₂O₂, 383.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.58min。

[0559] 实施例47

[0560] (S)-1-(4-(3-氟吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

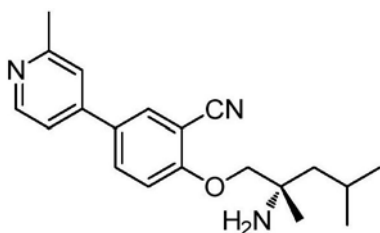


[0562] 如实施例19中所述制备。得到(S)-1-(4-(3-氟吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-amin(8.9mg, 0.023mmol, 25%产率), 其为灰白色固体。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.66 (d, J=2.6Hz, 1H), 8.51 (d, J=4.9Hz, 1H), 7.96 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.91 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.70 (dd, J=7.1, 4.9Hz, 1H), 7.41 (d, J=8.7Hz, 1H), 3.89 (q, J=8.9Hz, 2H), 1.80 (dp, J=12.7, 6.4Hz, 1H), 1.40 (d, J=5.5Hz, 2H), 1.13 (s, 3H), 0.92 (dd, J=6.6, 2.3Hz, 6H); ¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-d₆) δ-61.17, -133.88; LCMS (ESI) m/e 371.2 [(M+H)⁺, 计算值C₁₉H₂₃F₄N₂O₁, 371.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.88min。

[0563] 实施例48

[0564] (S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)苯甲腈

[0565]

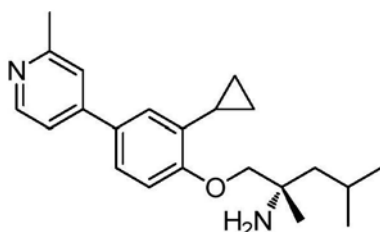


[0566] 如实施例19中所述制备。得到(S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)苯甲腈(39.4mg,0.116mmol,80%产率),其为灰白色固体。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ8.49(d,J=5.2Hz,1H),8.23(d,J=2.4Hz,1H),8.11(dd,J=8.9,2.4Hz,1H),7.64(s,1H),7.54(dd,J=5.3,1.9Hz,1H),7.36(d,J=8.9Hz,1H),3.98-3.87(m,2H),3.58(s,2H),2.52(s,3H),1.82(dt,J=12.8,6.4Hz,1H),1.50-1.37(m,2H),1.16(s,3H),0.93(dd,J=6.6,3.9Hz,6H);LCMS(ESI)m/e 324.1[(M+H)⁺,计算值C₂₀H₂₆N₃O₁,324.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.46min。

[0567] 实施例49

[0568] (S)-1-(2-环丙基-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[0569]

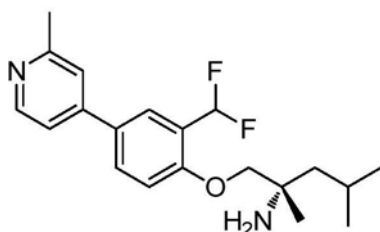


[0570] 如实施例19中所述制备。得到(S)-1-(2-环丙基-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(13.8mg,0.040mmol,41%产率),其为灰白色固体。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ8.42(d,J=5.3Hz,1H),7.56(dd,J=8.4,2.3Hz,1H),7.53(s,1H),7.44(d,J=5.3Hz,1H),7.25(d,J=2.3Hz,1H),7.02(d,J=8.5Hz,1H),3.77(d,J=2.2Hz,2H),2.22(ddd,J=13.9,8.4,5.3Hz,1H),1.82(dq,J=12.7,6.4Hz,1H),1.52-1.39(m,2H),1.17(s,3H),0.93(t,J=6.5Hz,8H),0.77(q,J=4.3,3.5Hz,2H).(2-Py-Me可能掩藏于2.51的DMSO峰中);LCMS(ESI)m/e 339.1[(M+H)⁺,计算值C₂₂H₃₁N₂O₁,339.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.56min。

[0571] 实施例50

[0572] (S)-1-(2-(二氟甲基)-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[0573]

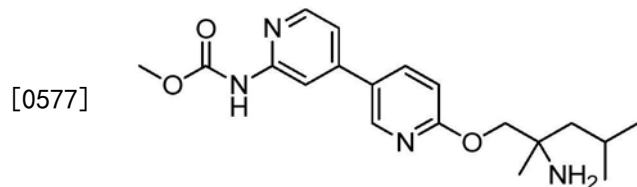


[0574] 如实施例19中所述制备。得到(S)-1-(2-(二氟甲基)-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(22mg,0.061mmol,69%产率),其为灰白色固体。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ8.48(d,J=5.3Hz,1H),7.96(d,J=8.9Hz,1H),7.92(d,J=2.4Hz,1H),7.60(s,1H),7.54-7.47(m,1H),7.43-7.16(m,2H),3.87(s,2H),2.53(s,3H),1.80(dt,J=12.8,

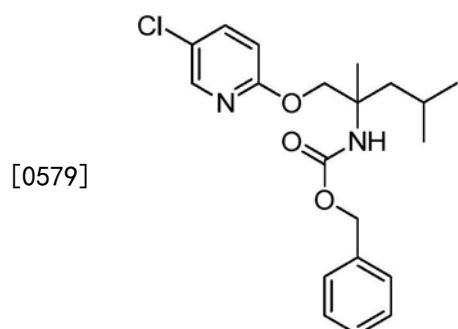
6.4Hz, 1H), 1.43 (qd, $J=14.1, 5.7\text{Hz}$, 2H), 1.16 (s, 3H), 0.94 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 0.91 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H); LCMS (ESI) m/e 349.0 [(M+H)⁺, 计算值 $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_1$, 349.2]; LC/MS保留时间 (方法B): $t_R=1.47\text{min}$ 。

[0575] 实施例51

[0576] (6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-[3,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯

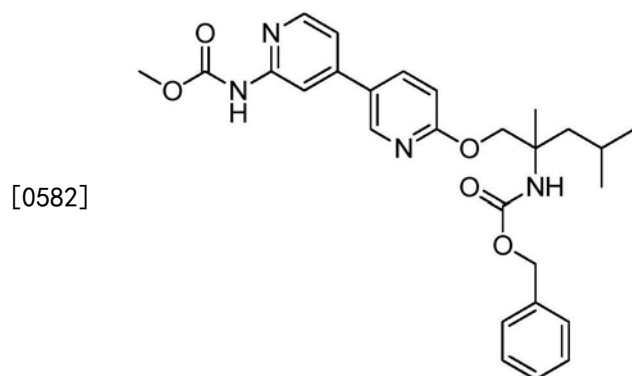


[0578] 如实施例29中所述制备。



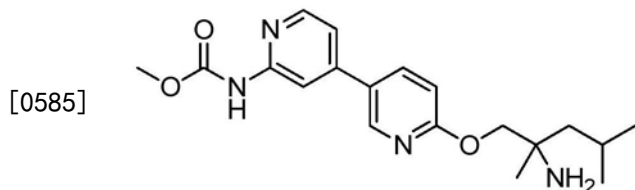
[0580] A部分: (1-((5-氯吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸苄酯

[0581] 将5-氯吡啶-2-醇 (0.023g, 0.180mmol)、碳酸钠 (0.019g, 0.180mmol) 和4-异丁基-4-甲基-1,2,3-噁唑啉烷-3-甲酸苄酯2,2-二氧化物 (0.0392g, 0.120mmol) 的NMP (0.3mL) 混悬液加热至80℃过夜。将反应混合物冷却至室温并用乙酸乙酯稀释且用水 (3X) 洗涤。分出乙酸乙酯层, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并减压浓缩。残余物经由硅胶色谱 (0-30% 乙酸乙酯/己烷) 纯化, 得到 (1-((5-氯吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸苄酯 (0.0387g, 0.103mmol, 86% 产率), 其为灰白色固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.08 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.54 (dd, $J=8.8, 2.8\text{Hz}$, 1H), 7.37-7.32 (m, 5H), 6.71 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 5.06 (s, 3H), 4.42 (d, $J=10.5\text{Hz}$, 1H), 4.26 (d, $J=10.8\text{Hz}$, 1H), 1.87-1.74 (m, 2H), 1.72-1.63 (m, 1H), 1.43 (s, 3H), 0.96 (dd, $J=6.3, 4.8\text{Hz}$, 6H); LCMS (ESI) m/e 377.3 [(M+H)⁺, 计算值 $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{ClN}_2\text{O}_3$, 377.2]; LC/MS保留时间 (方法A): $t_R=2.42\text{min}$ 。



[0583] B部分: Cbz (6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-[3,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯

[0584] 将第2代XPHOS预催化剂(1.587mg, 2.017 μ mol)、磷酸钾(0.403mL, 0.202mmol)、(2-((甲氧基羰基)氨基)吡啶-4-基)硼酸(0.020g, 0.101mmol)和(1-((5-氯吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸苄酯(0.038g, 0.101mmol)于THF(0.2mL)中的混合物经由真空/ N_2 填充循环脱气三次。将反应混合物在加热70 $^{\circ}$ C过夜。将反应混合物冷却至室温并用乙酸乙酯稀释且先后用水(2X)和盐水洗涤。分出乙酸乙酯层,干燥(Na_2SO_4),过滤并浓缩。产物经硅胶色谱(50-100%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到Cbz(6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-[3,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯(0.011g, 0.022mmol, 22%产率),其为白色固体。LCMS(ESI)m/e 493.3[(M+H) $^+$],计算值 $C_{27}H_{33}N_4O_5$, 493.3;LC/MS保留时间(方法B): t_R =2.13min。

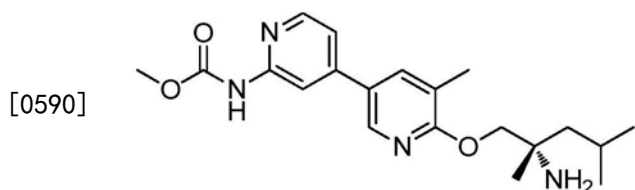


[0586] C部分:(6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-[3,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯

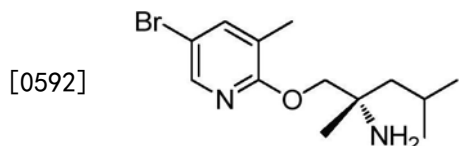
[0587] 将Pd/C(5mg, 4.70 μ mol)和Cbz(6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-[3,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯(0.011g, 0.022mmol)于乙醇(4mL)中的混合物用 H_2 气球氢化过夜。将反应混合物过滤并用DCM洗涤。减压浓缩滤液并经由反相HPLC(乙腈/水/10mM乙酸铵)纯化残余物,得到(6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-[3,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯(6.6mg, 0.018mmol, 82%产率),其为灰白色固体。 1H NMR(600MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.53(s, 1H), 8.32(d, J =5.1Hz, 1H), 8.08(s, 1H), 8.06(dd, J =8.6, 2.0Hz, 1H), 7.38(d, J =5.1Hz, 1H), 7.00(d, J =8.4Hz, 1H), 4.14-4.00(m, 2H), 3.70(s, 3H), 1.89(s, 3H), 1.80(dt, J =12.7, 6.1Hz, 1H), 1.47-1.33(m, 2H), 0.93(d, J =6.6Hz, 3H), 0.91(d, J =6.6Hz, 3H);LCMS(ESI)m/e 359.3[(M+H) $^+$],计算值 $C_{19}H_{27}N_4O_3$, 359.2;LC/MS保留时间(方法B): t_R =1.55min。

[0588] 实施例52

[0589] (S)-(6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-甲基-[3,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯



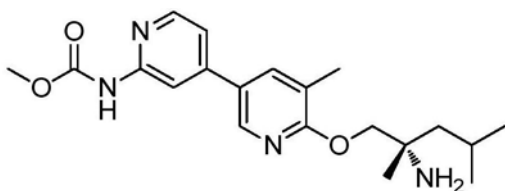
[0591] 如实施例51中所述制备。



[0593] A部分:(S)-1-((5-溴-3-甲基吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺。

[0594] LCMS(ESI)m/e 323.1[(M+Na) $^+$],计算值 $C_{13}H_{21}BrN_2ONa$, 323.1;LC/MS保留时间(方法B): t_R =1.96min。

[0595]



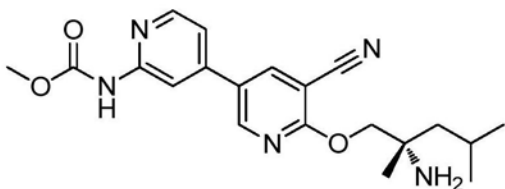
[0596] B部分: (S)-6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-甲基-[3,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯。

[0597] 将碳酸钠(0.149mL, 0.299mmol)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷复合物(6.10mg, 7.47 μ mol)、(S)-1-((5-溴-3-甲基吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(0.045g, 0.149mmol)和2-((甲氧基羰基)氨基)吡啶-4-基)硼酸(0.029g, 0.149mmol)于二噁烷(0.5mL)(用N₂脱气)中的混合物在80℃加热5h。将反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水(3X)洗涤。将乙酸乙酯层干燥(Na₂SO₄),过滤并减压浓缩。残余物通过反相HPLC(乙腈/水/10mM乙酸铵)纯化,得到(S)-6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-甲基-[3,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯(11.0mg, 0.073mmol, 20%产率),其为灰白色固体。¹H NMR(600MHz, DMSO-d₆) δ 10.25(br.s., 1H), 8.35(s, 1H), 8.31(d, J=5.1Hz, 1H), 8.08(s, 1H), 7.91(s, 1H), 7.36(d, J=5.1Hz, 1H), 4.20-4.09(m, 2H), 2.51(br.s., 3H), 2.29(s, 3H), 1.86-1.77(m, 1H), 1.59-1.39(m, 2H), 1.20(d, J=5.1Hz, 3H), 0.93(d, J=6.6Hz, 3H), 0.92(d, J=6.6Hz, 3H); LCMS(ESI) m/e 373.4 [(M+H)⁺, 计算值C₂₀H₂₉N₄O₃ 373.2]; LC/MS保留时间(方法A): t_R=1.89min。

[0598] 实施例53

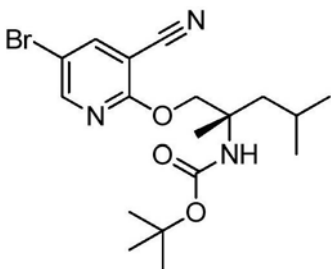
[0599] (S)-6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-氰基-[3,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯

[0600]



[0601] 如实施例51中所述制备。

[0602]

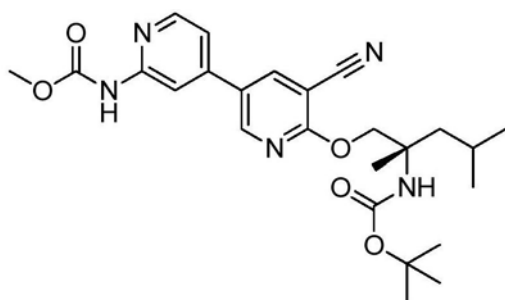


[0603] A部分: (S)-1-((5-溴-3-氰基吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0604] 将碳酸钠(0.246g, 2.323mmol)、(S)-4-异丁基-4-甲基-1,2,3-噁唑啉烷-3-甲酸叔丁酯2,2-二氧化物(0.3408g, 1.162mmol)和5-溴-2-羟基吡啶-3-甲腈(0.277g, 1.394mmol)于DMF(4mL)中的混合物在80℃加热过夜。将反应混合物冷却至室温并用乙酸乙酯稀释,然后用NaOH(1N)(2X)和水(1X)洗涤。分出乙酸乙酯层,干燥(Na₂SO₄),过滤并减压浓

缩。产物经硅胶色谱(0-25%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到(S)-(1-((5-溴-3-氰基吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.261.g,0.633mmol,55%产率),其为清油。LCMS (ESI) m/e 436.1 $[(M+Na)^+]$, 计算值 $C_{18}H_{26}BrN_3O_3Na$, 436.1; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=2.38min$ 。

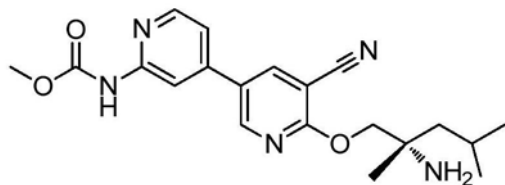
[0605]



[0606] B部分: Boc-(S)-(6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-氰基-[3,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯。

[0607] LCMS (ESI) m/e 484.4 $[(M+H)^+]$, 计算值 $C_{25}H_{34}N_5O_5$, 484.3; LC/MS保留时间(方法A): $t_R=2.24min$ 。

[0608]



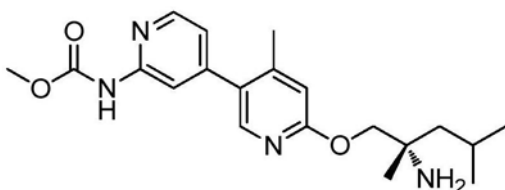
[0609] C部分: (S)-(6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-氰基-[3,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯。

[0610] 得到(S)-(6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-氰基-[3,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯(13.3mg,0.034mmol,36%产率),其为白色固体。 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.36 (s, 1H), 8.81-8.77 (m, 1H), 8.68-8.63 (m, 1H), 8.36 (d, $J=5.1Hz$, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.43 (d, $J=4.0Hz$, 1H), 4.20 (d, $J=5.9Hz$, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.39 (br. s., 2H), 1.82 (d, $J=6.2Hz$, 1H), 1.40 (t, $J=5.5Hz$, 2H), 1.14 (s, 3H), 0.95-0.90 (m, 6H); LCMS (ESI) m/e 367.2 $[(M-NH_2)]$, 计算值 $C_{20}H_{23}N_4O_3$, 367.2; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=1.63min$ 。

[0611] 实施例54

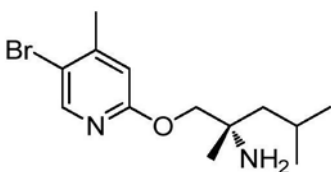
[0612] (S)-(6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-4-甲基-[3,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯

[0613]



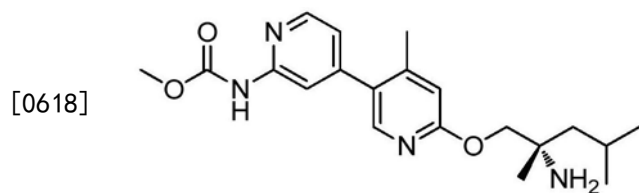
[0614] 如实施例51中所述制备。

[0615]



[0616] A部分: (S)-1-((5-溴-4-甲基吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺。

[0617] LCMS (ESI) m/e 301.2 $[(M+H)^+]$, 计算值 $C_{13}H_{22}BrN_2O$, 301.1; LC/MS保留时间 (方法A): $t_R=1.77\text{min}$ 。

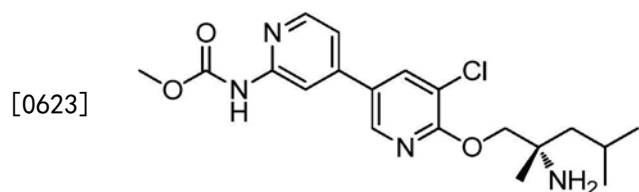


[0619] B部分: (S)-(6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-4-甲基-[3,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯。

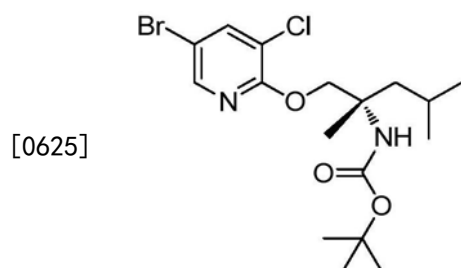
[0620] 得到 (S)-(6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-4-甲基-[3,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯 (15.3mg, 0.041mmol, 32%产率), 其为灰白色固体。 ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.34-8.30 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.11-7.08 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.01 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.88 (s, 1H), 1.85-1.77 (m, 1H), 1.37 (s, 2H), 1.10 (s, 3H), 0.93 (m, 6H); LCMS (ESI) m/e 373.3 $[(M+H)^+]$, 计算值 $C_{20}H_{29}N_4O_3$, 373.2; LC/MS保留时间 (方法B): $t_R=1.60\text{min}$ 。

[0621] 实施例55

[0622] (S)-(6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-氯-[3,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯



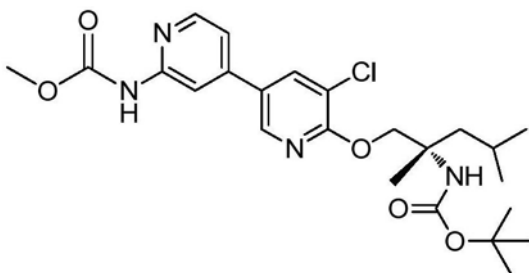
[0624] 如实施例51中所述制备。



[0626] A部分: (S)-(1-((5-溴-3-氯吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯。

[0627] ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 8.07 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.76 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 4.65 (br.s., 1H), 4.48 (d, $J=10.3\text{Hz}$, 1H), 4.32 (d, $J=10.3\text{Hz}$, 1H), 1.90-1.75 (m, 2H), 1.67-1.53 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.39 (s, 3H), 0.99 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 3H), 0.97 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 3H); LCMS (ESI) m/e 443.1 $[(M+Na)^+]$, 计算值 $C_{17}H_{26}BrClN_2O_3Na$, 443.1; LC/MS保留时间 (方法B): $t_R=2.55\text{min}$ 。

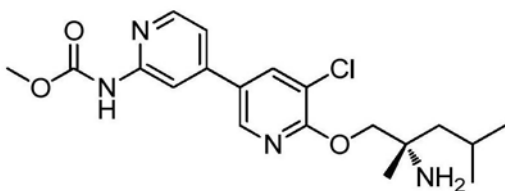
[0628]



[0629] B部分: Boc-(S)-(6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-氯-[3,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯。

[0630] LCMS (ESI) m/e 493.4 $[(M+H)^+]$, 计算值 $C_{24}H_{34}ClN_4O_5$, 493.2; LC/MS保留时间(方法A): $t_R=2.38\text{min}$ 。

[0631]



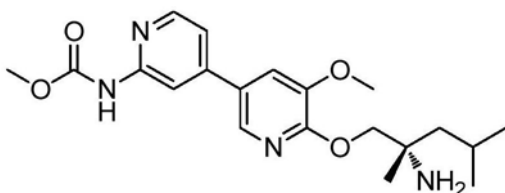
[0632] C部分: (S)-(6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-氯-[3,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯。

[0633] 得到(S)-(6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-氯-[3,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯(19.6mg, 0.047mmol, 85%产率), 其为灰白色固体。 ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.49 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 8.34 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 8.25 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.42 (dd, $J=5.1, 1.5\text{Hz}$, 1H), 4.22-4.06 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 1.87-1.75 (m, 1H), 1.48-1.34 (m, 2H), 1.14 (s, 3H), 0.93 (d, $J=3.7\text{Hz}$, 3H), 0.92 (d, $J=3.7\text{Hz}$, 3H); LCMS (ESI) m/e 393.3 $[(M+H)^+]$, 计算值 $C_{19}H_{26}ClN_4O_3$, 393.2; LC/MS保留时间(方法A): $t_R=1.98\text{min}$ 。

[0634] 实施例56

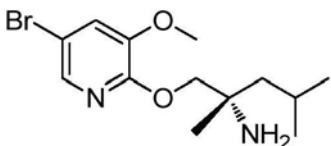
[0635] (S)-(6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-甲氧基-[3,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯

[0636]



[0637] 如实施例51中所述制备。

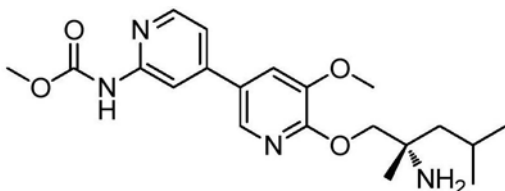
[0638]



[0639] A部分: (S)-1-((5-溴-3-甲氧基吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺。

[0640] LCMS (ESI) m/e 338.9 $[(M+Na)^+]$, 计算值 $C_{13}H_{21}BrN_2O_2Na$, 339.1; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=1.87\text{min}$ 。

[0641]



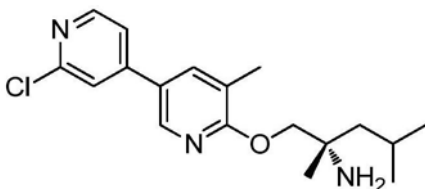
[0642] B部分: (S)-6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-甲氧基-[3,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯。

[0643] 得到 (S)-6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-甲氧基-[3,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯 (8.4mg, 0.021mmol, 29% 产率), 其为灰白色固体。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.32 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.04 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.56 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.41 (d, J=4.0Hz, 1H), 4.08 (q, J=10.3Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.45 (br. s., 3H), 1.81 (dt, J=13.0, 6.3Hz, 1H), 1.47-1.31 (m, 2H), 1.12 (s, 3H), 0.92 (m, 6H); LCMS (ESI) m/e 389.1 [(M+H)⁺, 计算值 C₂₀H₂₉N₄O₄, 389.2]; LC/MS 保留时间 (方法B): t_R=1.64min。

[0644] 实施例57

[0645] (S)-1-((2'-氯-5-甲基-[3,4'-联吡啶]-6-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[0646]

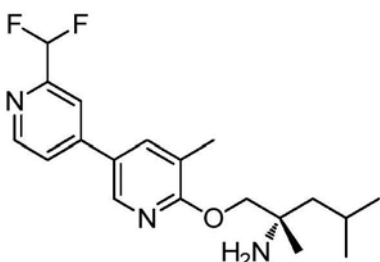


[0647] 如实施例51中所述制备。得到 (S)-1-((2'-氯-5-甲基-[3,4'-联吡啶]-6-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺 (15mg, 0.044mmol, 49% 产率), 其为灰白色固体。¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ 8.51 (br. s., 1H), 8.44 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.09 (br. s., 1H), 7.87 (s, 1H), 7.76 (d, J=4.0Hz, 1H), 4.10-4.04 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.84-1.75 (m, 1H), 1.40 (t, J=6.2Hz, 2H), 1.13 (s, 3H), 0.92 (t, J=6.4Hz, 6H); LCMS (ESI) m/e 334.3 [(M-NH₂)⁺, 计算值 C₁₈H₂₅ClN₃O, 334.2]; LC/MS 保留时间 (方法B): t_R=1.94min。

[0648] 实施例58

[0649] (S)-1-((2'-(二氟甲基)-5-甲基-[3,4'-联吡啶]-6-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[0650]

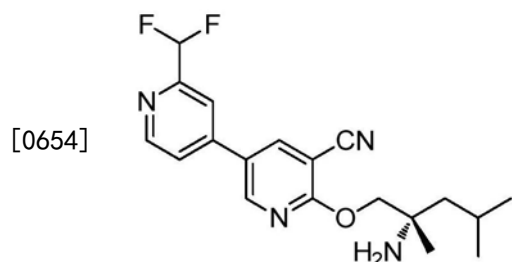


[0651] 如实施例51中所述制备。得到 (S)-1-((2'-(二氟甲基)-5-甲基-[3,4'-联吡啶]-6-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺 (15.1mg, 0.043mmol, 81% 产率), 其为灰白色固体。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.72 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.53 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.12 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.92 (d, J=5.2Hz, 1H), 6.99 (t, J=54.9Hz, 1H), 4.16-4.02 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.80 (tt, J=11.5, 5.7Hz, 1H), 1.49-1.35 (m, 2H), 1.14 (s, 3H), 0.92 (m, 6H); LCMS (ESI)

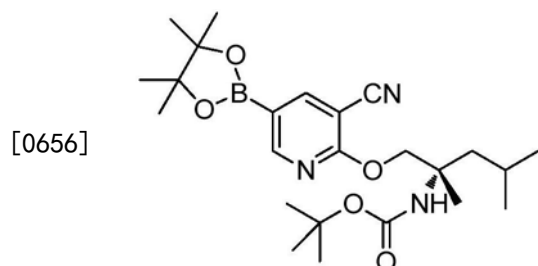
m/e 350.3 $[(M+H)^+]$, 计算值 $C_{19}H_{26}F_2N_3O$, 350.2; LC/MS 保留时间 (方法A): $t_R=1.80\text{min}$ 。

[0652] 实施例59

[0653] (S)-6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-2'-(二氟甲基)-[3,4'-联吡啶]-5-甲腈

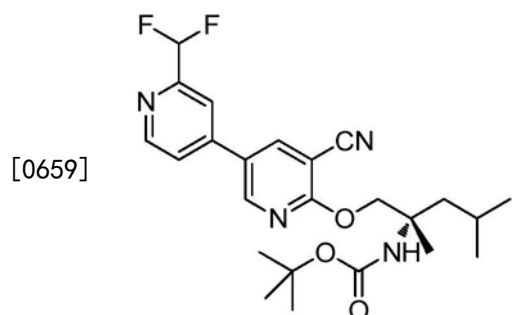


[0655] 如实施例51中所述制备。



[0657] A部分: (S)-1-((3-氰基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

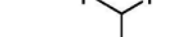
[0658] 伴随氮气鼓泡,向20mL小瓶中加入于二噁烷(2mL)中的(S)-1-((5-溴-3-氰基吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(73mg,0.177mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼杂环戊) (54.0mg,0.212mmol)和乙酸钾(52.1mg,0.531mmol),得到无色混悬液。在氮气下加入PdCl₂(dppf) (3.89mg,5.31μmol)。将小瓶密封并将混合物在80℃加热4h。将反应混合物冷却至室温并减压浓缩。粗物质直接用于下一步骤。



[0660] B部分: (S)-1-((5-氰基-2'-(二氟甲基)-[3,4'-联吡啶]-6-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0661] 将(S)-1-((3-氰基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.040g,0.088mmol)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-钯(II)二氯甲烷复合物(5.03mg,6.16μmol)、4-氯-2-(二氟甲基)吡啶盐酸盐(0.018g,0.088mmol)和Na₂CO₃(0.176mL,0.352mmol)于二噁烷(1mL)(用N₂脱气)中的混合物在120℃加热16h。将反应混合物冷却至室温,用乙酸乙酯稀释并用水(3X)洗涤。将乙酸乙酯

[0662]



The chemical structure of compound 10 is shown. It features a central pyridine ring substituted at the 2-position with a 4-cyano-2-(4-(difluoromethyl)pyridin-2-yl)ethoxy group and at the 4-position with a 1-amino-3-methylbutyl group. The stereochemistry at the chiral center is indicated as (S).

CC(C)[C@H](N)COc1cc(C#N)cc(c1-c2cc(C(F)F)ccn2)n3ccncc3

[0667]

Cc1ccc(C2=CN=C(C=C2)C3=NC(=C4C(=CN3)C(=C5C(=CC=C4)N(C)C)C=C5)Cl)C6=CC=CC=C6

[0671]

Cc1cc(CCN(C)C)oc1-c1ccc(C)n1

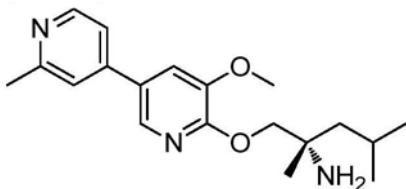
73

(500MHz, DMSO- d_6) δ 8.47 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.50 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 4.11-4.00 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.80 (dq, $J=12.6, 6.3$ Hz, 1H), 1.46-1.35 (m, 2H), 1.13 (s, 3H), 0.93 (d, $J=4.8$ Hz, 3H), 0.92 (d, $J=4.8$ Hz, 3H); LCMS (ESI) m/e 297.1 [(M-NH $_2$) $^+$, 计算值C $_{19}$ H $_{25}$ ClN $_2$ O, 297.2]; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=1.51$ min。

[0673] 实施例62

[0674] (S)-1-((5-甲氧基-2'-甲基-[3,4'-联吡啶]-6-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[0675]

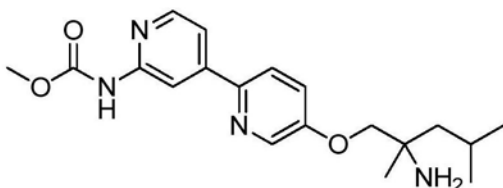


[0676] 如实施例51中所述制备。得到(S)-1-((5-甲氧基-2'-甲基-[3,4'-联吡啶]-6-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(20.5mg, 0.065mmol, 41%产率), 其为灰白色固体。 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.48 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.65 (d, $J=4.0$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J=3.7$ Hz, 1H), 4.06 (q, $J=10.1$ Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 1.85-1.70 (m, 1H), 1.42-1.31 (m, 2H), 1.11 (s, 3H), 0.92 (t, $J=7.0$ Hz, 6H); LCMS (ESI) m/e 330.1 [(M+H) $^+$, 计算值C $_{19}$ H $_{28}$ N $_3$ O $_2$, 330.2]; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=1.42$ min。

[0677] 实施例63

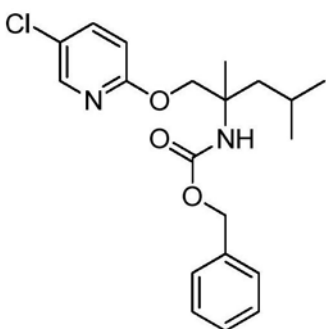
[0678] (5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯

[0679]



[0680] 如实施例29中所述制备。

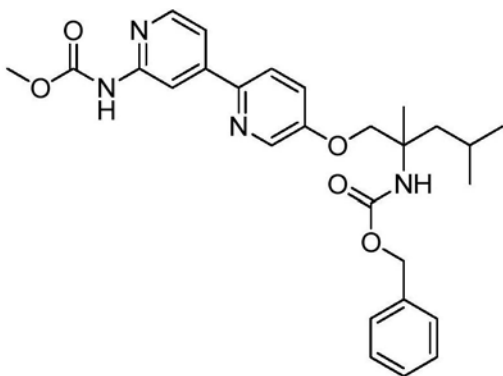
[0681]



[0682] A部分: (1-((5-氯吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸苄酯。

[0683] LCMS (ESI) m/e 377.3 [(M+H) $^+$, 计算值C $_{20}$ H $_{26}$ ClN $_2$ O $_3$, 377.2]; LC/MS保留时间(方法A): $t_R=2.42$ min。

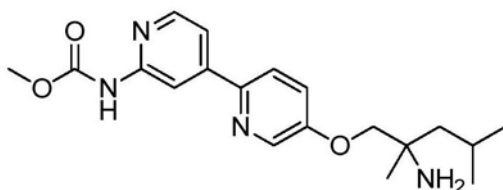
[0684]



[0685] B部分: Cbz (5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯。

[0686] LCMS (ESI) m/e 493.0 $[(M+H)^+]$, 计算值 $C_{27}H_{33}N_4O_5$, 493.2; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=2.15\text{min}$ 。

[0687]



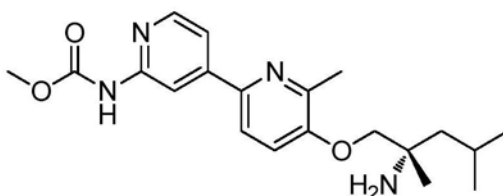
[0688] C部分: (5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯

[0689] 将Pd/C (4mg, 3.76 μmol) 和经Cbz保护的 (5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯 (0.0123g, 0.025mmol) 于乙醇 (4mL) 中的混合物在气球下在室温搅拌过夜。将反应混合物过滤并用 CH_2Cl_2 淋洗烧瓶。用 CH_2Cl_2 洗涤滤饼。减压浓缩滤液并通过反相HPLC (乙腈/水/10mM乙酸铵) 纯化残余物, 得到 (5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯 (12.1mg, 0.032mmol, 98%产率), 其为灰白色固体。 ^1H NMR (600MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.14 (br. s., 1H), 8.49 (s, 1H), 8.45 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 8.32 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.97 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.63 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.54 (dd, $J=8.7, 2.8\text{Hz}$, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 1.82 (tt, $J=12.7, 6.5\text{Hz}$, 1H), 1.46-1.35 (m, 2H), 1.14 (s, 3H), 0.95 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 0.93 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H); LCMS (ESI) m/e 359.3 $[(M+H)^+]$, 计算值 $C_{19}H_{27}N_4O_3$, 359.2; LC/MS保留时间(方法A): $t_R=1.48\text{min}$ 。

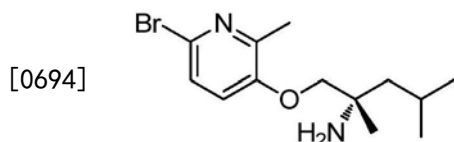
[0690] 实施例64

[0691] (S)- (5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-6-甲基-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯

[0692]

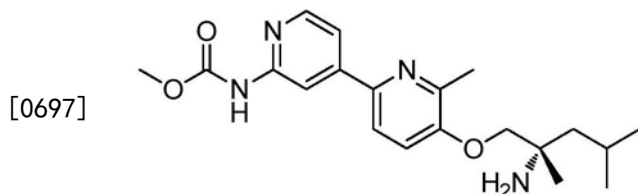


[0693] 如实施例19中所述制备。



[0695] A部分: (S)-1-((6-溴-2-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺。

[0696] LCMS (ESI) m/e 284.2 $[(M-NH_2)^+]$, 计算值 $C_{13}H_{19}BrNO$, 284.1; LC/MS保留时间(方法A): $t_R=1.78\text{min}$ (SM: $t_R=1.61\text{min}$)。

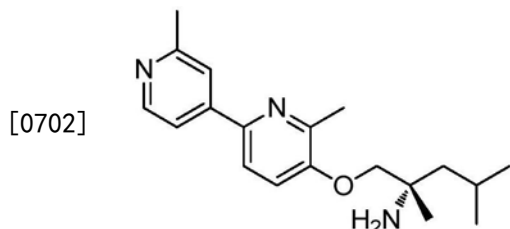


[0698] B部分: (S)-5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-6-甲基-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯。

[0699] 得到(S)-5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-6-甲基-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯(8.5mg, 0.022mmol, 34%产率), 其为灰白色固体。 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.48 (s, 1H), 8.30 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 7.83 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.67-7.60 (m, 1H), 7.43 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 3.79 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 2H), 3.58 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.79 (m, 1H), 1.51-1.34 (m, 2H), 1.16 (s, 3H), 0.93 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 6H); LCMS (ESI) m/e 373.3 $[(M+H)^+]$, 计算值 $C_{20}H_{29}N_4O_3$, 373.2; LC/MS保留时间(方法A): $t_R=1.82\text{min}$ 。

[0700] 实施例65

[0701] (S)-1-((2',6-二甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

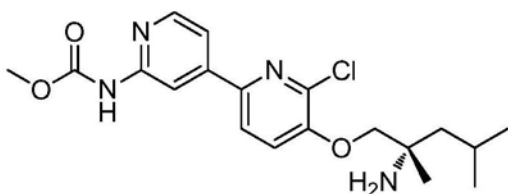


[0703] 如实施例51中所述制备。得到((S)-1-((2',6-二甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(7.2mg, 0.022mmol, 29%产率), 其为灰白色固体。 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.49 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 7.92 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.78 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 7.43 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 3.78 (s, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 1.83 (dt, $J=12.8, 6.4\text{Hz}$, 1H), 1.42 (t, $J=5.2\text{Hz}$, 2H), 1.15 (s, 3H), 0.94 (t, $J=6.2\text{Hz}$, 6H); LCMS (ESI) m/e 314.4 $[(M+H)^+]$, 计算值 $C_{19}H_{28}N_3O$, 314.2; LC/MS保留时间(方法A): $t_R=1.84\text{min}$ 。

[0704] 实施例66

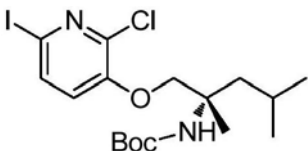
[0705] (S)-5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-6-氯-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯

[0706]



[0707] 如实施例32中所述制备。

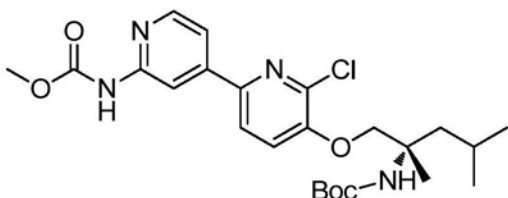
[0708]



[0709] A部分: (S)-1-((2-氯-6-碘吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯。

[0710] LCMS (ESI) m/e 490.9 $[M+Na]^+$, 计算值 $C_{17}H_{26}ClIN_2NaO_3$, 491.1; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=2.40\text{min}$ 。

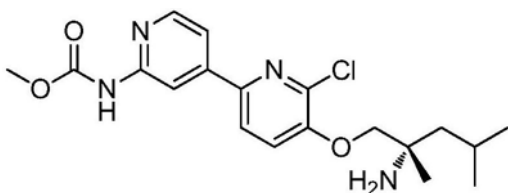
[0711]



[0712] B部分: (S)-1-((2-Boc-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-6-氯-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯。

[0713] LCMS (ESI) m/e 493.0 $[M+H]^+$, 计算值 $C_{24}H_{34}ClN_4O_5$, 493.2; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=2.19\text{min}$ 。

[0714]



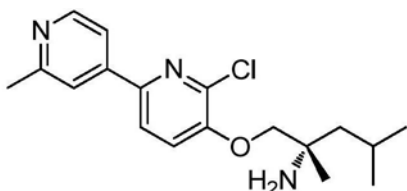
[0715] C部分: (S)-1-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-6-氯-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯。

[0716] 得到(S)-1-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-6-氯-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯(12.6mg, 0.032mmol, 69%产率), 其为灰白色固体。 ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.45 (s, 1H), 8.35 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 8.04 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.71 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.62 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 1.81 (dq, $J=13.1, 6.5\text{Hz}$, 1H), 1.45 (qd, $J=14.0, 5.5\text{Hz}$, 2H), 1.18 (s, 3H), 0.93 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 6H); LCMS (ESI) m/e 393.0 $[M+H]^+$, 计算值 $C_{19}H_{26}ClN_4O_3$, 393.2; LC/MS保留时间(方法A): $t_R=1.66\text{min}$ 。

[0717] 实施例67

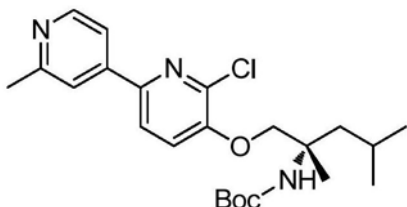
[0718] (S)-1-((6-氯-2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[0719]



[0720] 如实施例32中所述制备。

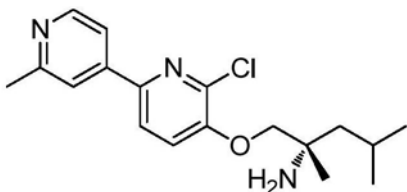
[0721]



[0722] A部分：(S)-1-((6-氯-2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯。

[0723] 合成遵循先前操作。LCMS (ESI) m/e 434.0 $[(M+H)^+]$, 计算值 $C_{23}H_{33}ClN_3O_3$, 434.2; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=1.96\text{min}$ 。

[0724]



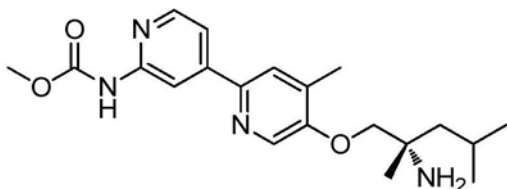
[0725] B部分：(S)-1-((6-氯-2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺。

[0726] 得到(S)-1-((6-氯-2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(4.6mg, 0.013mmol, 30%产率), 其为灰白色固体。 ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.53 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 8.13 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.76 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 7.72 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 3.91 (s, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.82 (p, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 1.52-1.38 (m, 2H), 1.17 (s, 3H), 0.94 (t, $J=6.3\text{Hz}$, 6H); LCMS (ESI) m/e 334.1 $[(M+H)^+]$, 计算值 $C_{18}H_{25}ClN_3O$, 334.2; LC/MS保留时间(方法A): $t_R=1.48\text{min}$ 。

[0727] 实施例68

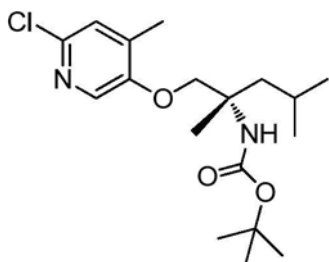
[0728] (S)-5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-4-甲基-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯

[0729]



[0730] 如实施例32中所述制备。

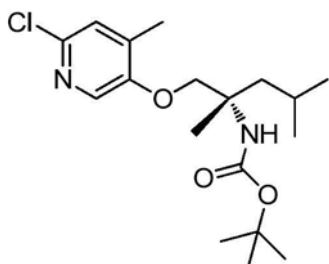
[0731]



[0732] A部分: (S)-1-((6-氯-4-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯。

[0733] LCMS (ESI) m/e 357.3 $[(M+H)^+]$, 计算值 $C_{18}H_{30}ClN_2O_3$, 357.2; LC/MS保留时间(方法A): $t_R=2.23\text{min}$ 。

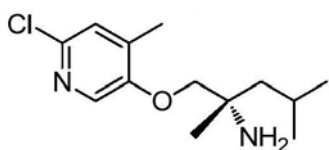
[0734]



[0735] B部分: (S)-1-((6-氯-4-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯。

[0736] LCMS (ESI) m/e 357.3 $[(M+H)^+]$, 计算值 $C_{18}H_{30}ClN_2O_3$, 357.2; LC/MS保留时间(方法A): $t_R=2.23\text{min}$ 。

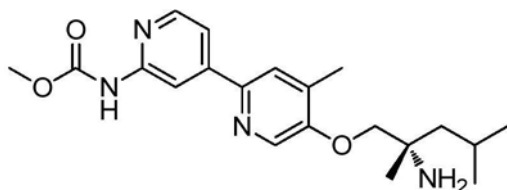
[0737]



[0738] C部分: (S)-1-((6-氯-4-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺。

[0739] LCMS (ESI) m/e 257.0 $[(M+H)^+]$, 计算值 $C_{13}H_{22}ClN_2O$, 257.1; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=1.70\text{min}$ 。

[0740]

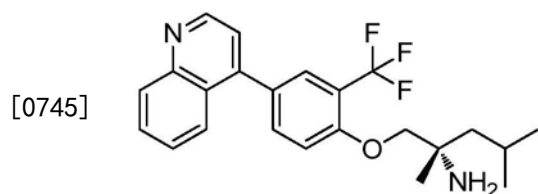


[0741] D部分: (S)-5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-4-甲基-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯。

[0742] 得到(S)-5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-4-甲基-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯(1.1mg, 2.92 μmol , 5%产率), 其为灰白色固体。 ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.49 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.32 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.63 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.86-1.79 (m, 1H), 1.42 (t, $J=5.7\text{Hz}$, 2H), 1.15 (s, 3H), 0.93 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 6H); LCMS (ESI) m/e 373.1 $[(M+H)^+]$, 计算值 $C_{20}H_{29}N_4O_3$, 373.2; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=1.67\text{min}$ 。

[0743] 实施例69

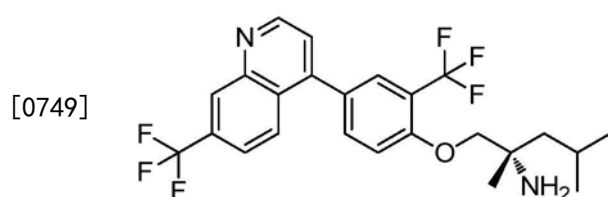
[0744] (S)-2,4-二甲基-1-(4-(喹啉-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-胺



[0746] 如实施例32中所述制备。得到(S)-2,4-二甲基-1-(4-(喹啉-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-胺(50mg, 0.123mmol, 17%产率), 其为棕色固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.96 (d, J=4.5Hz, 1H), 8.20 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.87 (dd, J=8.4, 0.9Hz, 1H), 7.75 (td, J=4.2, 1.4Hz, 2H), 7.65 (dd, J=8.5, 2.0Hz, 1H), 7.58-7.52 (m, 1H), 7.33 (d, J=4.5Hz, 1H), 7.14 (d, J=8.5Hz, 1H), 3.93-3.86 (m, 2H), 1.82 (d, J=6.5Hz, 1H), 1.68-1.59 (m, 2H), 1.54 (t, J=5.5Hz, 2H), 1.28 (s, 3H), 1.06-0.98 (m, 6H); ¹⁹F NMR (376MHz, 氯仿-d) δ -62.29 (s, 3F); LCMS (ESI) m/e 403.2 [(M+H)⁺, 计算值C₂₃H₂₆F₃N₂O, 403.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.73min。

[0747] 实施例70

[0748] (S)-2,4-二甲基-1-(2-(三氟甲基)-4-(7-(三氟甲基)喹啉-4-基)苯氧基)戊-2-胺

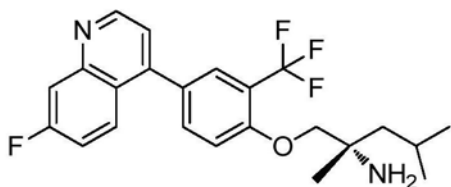


[0750] 如实施例32中所述制备。将2-(二环己基膦基)-2',4',6'-三异丙基联苯(2.90mg, 6.09 μ mol)、乙酸钾(0.090g, 0.913mmol)、第2代Xphos预催化剂(2.395mg, 3.04 μ mol)、4-氯-8-(三氟甲基)喹啉(0.0705g, 0.304mmol)和连二硼酸(0.041g, 0.457mmol)于乙醇(4mL)中的混合物经由真空/N₂填充循环脱气三次。将反应混合物在80℃加热3h。将反应混合物冷却至室温。在室温, 向反应混合物中加入于THF(4mL)中的(S)-1-(4-溴-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(0.026g, 0.073mmol)和第2代Xphos预催化剂(2.395mg, 3.04 μ mol), 接着加入磷酸钾(3mL, 1.500mmol)。反应混合物经受三次真空/N₂填充循环, 然后在80℃加热过夜。将反应混合物冷却至室温, 然后用乙酸乙酯稀释并用水洗涤(3X)。分出乙酸乙酯层, 干燥(Na₂SO₄), 过滤并减压浓缩。粗品通过反相HPLC(乙腈/水/10mM乙酸铵)纯化, 得到(S)-2,4-二甲基-1-(2-(三氟甲基)-4-(7-(三氟甲基)喹啉-4-基)苯氧基)戊-2-胺(8.9mg, 0.018mmol, 5%产率), 其为灰白色固体。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.11 (d, J=4.3Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.08 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.90 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.86 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.70 (d, J=4.3Hz, 1H), 7.45 (d, J=8.5Hz, 1H), 3.94-3.87 (m, 2H), 1.82 (d, J=6.1Hz, 1H), 1.42 (d, J=5.5Hz, 2H), 1.15 (s, 3H), 0.94 (dd, J=6.4, 2.1Hz, 6H); LCMS (ESI) m/e 471.3 [(M+H)⁺, 计算值C₂₄H₂₅F₆N₂O, 471.2]; LC/MS保留时间(方法A): t_R=2.28min。

[0751] 实施例71

[0752] (S)-1-(4-(7-氟喹啉-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[0753]

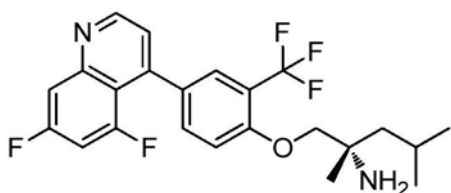


[0754] 如实施例32中所述制备。得到(S)-1-(4-(7-氟喹啉-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(4.2mg, 9.89 μ mol, 2%产率), 其为灰白色固体。 ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.96 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 7.97-7.79 (m, 3H), 7.77 (s, 1H), 7.60-7.53 (m, 1H), 7.50 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 7.43 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 3.89 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 1.81 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 1.41 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 2H), 1.14 (s, 3H), 0.93 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 6H); LCMS (ESI) m/e 404.2 [$(\text{M}-\text{NH}_2)^+$], 计算值 $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{F}_4\text{NO}$, 404.2; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=1.88\text{min}$ 。

[0755] 实施例72

[0756] (S)-1-(4-(5,7-二氟喹啉-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[0757]

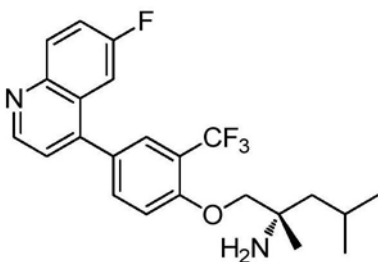


[0758] 如实施例32中所述制备。得到(S)-1-(4-(5,7-二氟喹啉-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(17.5mg, 0.039mmol, 23%产率), 其为灰白色固体。 ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.02-8.96 (m, 1H), 7.82-7.76 (m, 1H), 7.73 (br. s., 2H), 7.56 (br. s., 1H), 7.46 (d, $J=4.3\text{Hz}$, 1H), 7.33 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 3.88 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 1.82 (br. s., 1H), 1.42 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 2H), 1.15 (s, 3H), 0.93 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 6H); LCMS (ESI) m/e 439.4 [$(\text{M}+\text{H})^+$], 计算值 $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}$, 439.2; LC/MS保留时间(方法A): $t_R=2.14\text{min}$ 。

[0759] 实施例73

[0760] (S)-1-(4-(6-氟喹啉-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

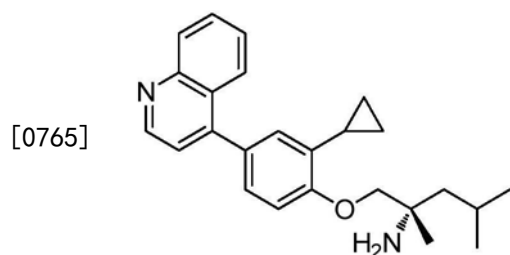
[0761]



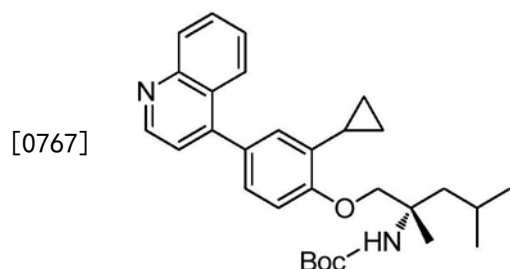
[0762] 如实施例32中所述制备。得到(S)-1-(4-(6-氟喹啉-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(9.6mg, 0.023mmol, 22%产率), 其为灰白色固体。 ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.95 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 8.21 (dd, $J=9.2, 5.5\text{Hz}$, 1H), 7.85 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.79 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 7.75 (td, $J=8.9, 2.9\text{Hz}$, 1H), 7.57 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 7.50 (dd, $J=10.3, 3.0\text{Hz}$, 1H), 7.44 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 3.92 (q, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 1.83 (dt, $J=13.1, 6.7\text{Hz}$, 1H), 1.43 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 2H), 1.16 (s, 3H), 0.94 (dd, $J=6.7, 3.2\text{Hz}$, 6H); ^{19}F NMR (376MHz, DMSO-d_6) δ -61.01, -244.69; LCMS (ESI) m/e 421.2 [$(\text{M}+\text{H})^+$], 计算值 $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}$, 421.2; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=1.80\text{min}$ 。

[0763] 实施例74

[0764] (S)-1-(2-环丙基-4-(喹啉-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

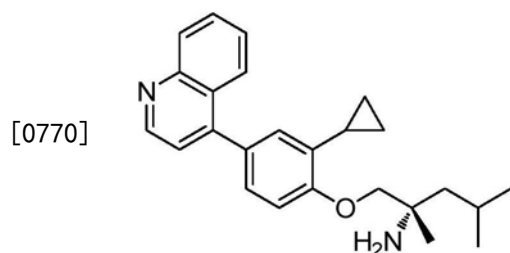


[0766] 如实施例32中所述制备。



[0768] A部分: (S)-(1-(2-环丙基-4-(喹啉-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯。

[0769] LCMS (ESI) m/e 475.1 $[(M+H)^+]$, 计算值 $C_{30}H_{39}N_2O_3$, 475.3; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=2.21\text{min}$ 。

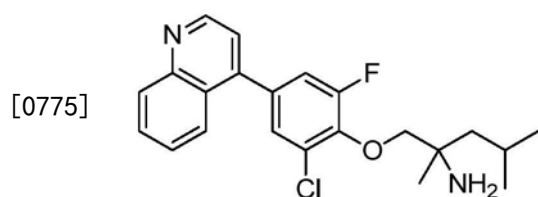


[0771] B部分: (S)-1-(2-环丙基-4-(喹啉-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺。

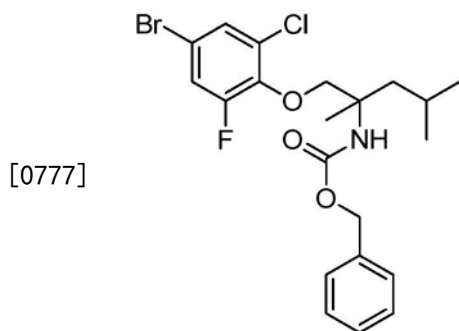
[0772] 得到(12.7mg, 0.032mmol, 33%产率), 其为灰白色固体。 ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.90 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 8.09 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.90 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.78 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.60 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.42 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 7.32 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.10 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.03 (s, 1H), 3.82 (s, 2H), 2.27 (p, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 1.85 (dt, $J=12.7, 6.6\text{Hz}$, 1H), 1.47 (q, $J=8.2, 7.0\text{Hz}$, 2H), 1.20 (s, 3H), 0.95 (q, $J=7.9, 7.2\text{Hz}$, 8H), 0.71 (t, $J=4.1\text{Hz}$, 2H); LCMS (ESI) m/e 375.1 $[(M+H)^+]$, 计算值 $C_{25}H_{31}N_2O_1$, 375.2; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=1.69\text{min}$ 。

[0773] 实施例75

[0774] 1-(2-氯-6-氟-4-(喹啉-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

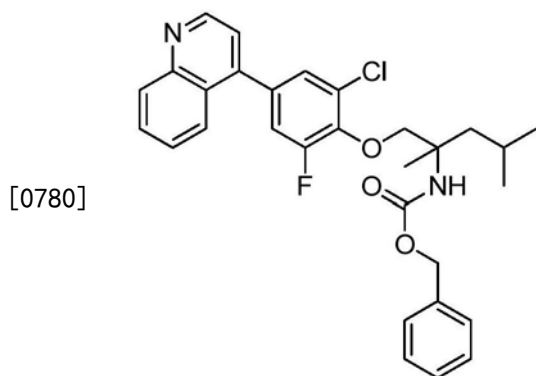


[0776] 如实施例29中所述制备。



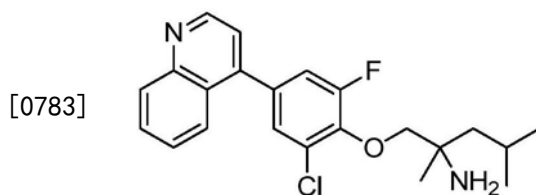
[0778] A部分: (1-(4-溴-2-氯-6-氟苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸苄酯。

[0779] 将4-溴-2-氯-6-氟苯酚 (23.00mg, 0.102mmol)、碳酸钠 (35mg, 0.330mmol) 和4-异丁基-4-甲基-1,2,3-噁唑烷-3-甲酸苄酯2,2-二氧化物 (0.0334g, 0.102mmol) 的NMP (0.3mL) 混悬液在50℃加热过夜。将反应混合物用乙酸乙酯稀释并用洗涤水 (3X)。分出乙酸乙酯层, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并减压浓缩。粗物质未经进一步纯化而继续使用。LCMS (ESI) m/e 496.0 [(M+Na)⁺, 计算值C₂₁H₂₄ClBrFN₃O₃Na, 494.1]; LC/MS保留时间 (方法B): t_R=2.59min。



[0781] B部分: (1-(2-氯-6-氟-4-(喹啉-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸苄酯。

[0782] LCMS (ESI) m/e 521.4 [(M+H)⁺, 计算值C₃₀H₃₁ClFN₂O₃, 521.2]; LC/MS保留时间 (方法A): t_R=2.38min。



[0784] C部分: 1-(2-氯-6-氟-4-(喹啉-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

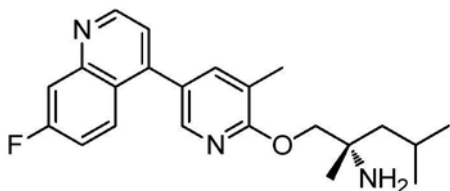
[0785] 在室温将三乙基硅烷 (0.1ml, 0.626mmol) 加至乙酸钬 (II) (2mg, 8.91μmol) 和三乙胺 (0.1ml, 0.717mmol) 的CH₂Cl₂ (0.2mL) 混悬液中。反应混合物变成黑色。将该溶液在室温搅拌10min, 然后加入 (1-(2-氯-6-氟-4-(喹啉-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸苄酯 (0.0441g, 0.085mmol) 的CH₂Cl₂ (0.2mL) 溶液 (该含有 (1-(2-氯-6-氟-4-(喹啉-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸苄酯 (0.0441g, 0.085mmol) 的烧瓶用CH₂Cl₂ (0.2mL) 淋洗并加至反应混合物中)。将反应混合物在室温搅拌过夜。减压除去溶剂并经由反相HPLC (乙腈/水/10mM乙酸铵) 纯化该粗物质, 得到1-(2-氯-6-氟-4-(喹啉-4-基)苯氧基)-2,4-二

甲基戊-2-胺 (8.9mg, 0.022mmol, 26% 产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.96 (d, J=4.4Hz, 1H), 8.13 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.60-7.50 (m, 3H), 3.98-3.90 (m, 2H), 1.89-1.81 (m, 1H), 1.44 (dd, J=14.9, 5.7Hz, 2H), 1.18 (s, 3H), 0.97 (dd, J=9.4, 6.8Hz, 6H); LCMS (ESI) m/e 387.2 [(M+H)⁺, 计算值 C₂₂H₂₅FC₁N₂O, 387.2]; LC/MS 保留时间 (方法B): t_R=1.70min。

[0786] 实施例76

[0787] (S)-1-((5-(7-氟喹啉-4-基)-3-甲基吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[0788]

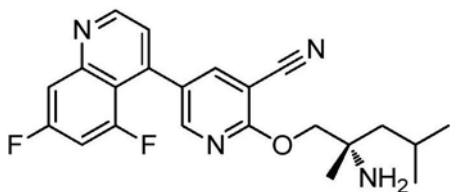


[0789] 中间体如实施例19中所述制备。乙酸钾 (0.026g, 0.266mmol)、(S)-1-((5-溴-3-甲基吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺 (0.0267g, 0.089mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼杂戊环) (0.027g, 0.106mmol) 于二噁烷 (1mL) 中的混合物经真空/回填 N₂ (5X)。将 PdCl₂(dppf) (1.946mg, 2.66μmol) 加至反应混合物中并将反应混合物在 80℃ 加热过夜。将反应混合物冷却至室温。向容器混合物中加入于二噁烷 (1.2mL) 中的 PdCl₂(dppf) (3.26mg, 4.45μmol)、碳酸钠 (0.089mL, 0.178mmol, 2N)、4-氯-7-氟喹啉 (16.16mg, 0.089mmol) 和 (S)-2,4-二甲基-1-((3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡啶-2-基)氧基)戊-2-胺 (31.0mg, 0.089mmol) 并将混合物经由真空/N₂ 填充循环脱气三次。将反应混合物在 130℃ 加热 4h。将反应混合物冷却至室温, 然后用乙酸乙酯稀释并先后用水 (2X) 和盐水洗涤。分出乙酸乙酯层, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并减压浓缩。粗品经由反相 HPLC (乙腈/水/10mM 乙酸铵) 纯化, 得到 (S)-1-((5-(7-氟喹啉-4-基)-3-甲基吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺 (15.2mg, 0.041mmol, 47% 产率), 其为灰白色固体。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.99-8.95 (m, 1H), 8.20-8.16 (m, 1H), 7.98 (dd, J=9.2, 6.2Hz, 1H), 7.88-7.83 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.59-7.53 (m, 1H), 7.49 (d, J=4.4Hz, 1H), 4.11 (d, J=4.4Hz, 2H), 3.46 (br. s., 2H), 1.90 (s, 3H), 1.87-1.79 (m, 1H), 1.45 (t, J=6.2Hz, 2H), 1.17 (s, 3H), 0.95 (t, J=6.1Hz, 6H); LCMS (ESI) m/e 386.2 [(M+H)⁺, 计算值 C₂₂H₂₇FN₃O, 386.2]; LC/MS 保留时间 (方法B): t_R=1.78min。

[0790] 实施例77

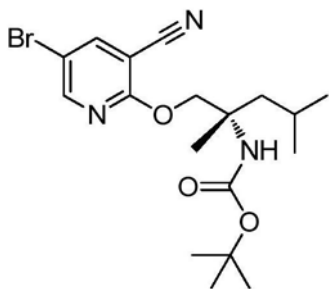
[0791] (S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(5,7-二氟喹啉-4-基)吡啶-3-甲腈

[0792]



[0793] 如实施例53中所述准备。

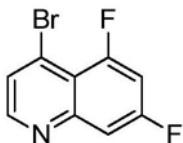
[0794]



[0795] A部分: (S)-1-((5-溴-3-氰基吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯。

[0796] LCMS (ESI) m/e 434.1 [$(M+Na)^+$], 计算值 $C_{18}H_{26}BrN_3O_3Na$, 434.1; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=2.38min$ 。

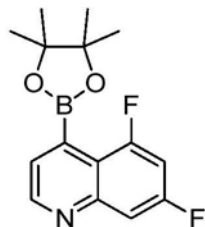
[0797]



[0798] B部分: 4-溴-5,7-二氟喹啉

[0799] 在室温向20mL微波管中先后加入4-氯-5,7-二氟喹啉(0.159g, 0.795mmol)和丙腈(1mL)以及TMS-Br(0.206mL, 1.59mmol)。形成析出物。将管密封并加热至100℃过夜。将反应混合物冷却至室温。将粗化合物倾入冰冷的NaOH(1N, 3mL)中并用水洗涤管。用乙醚萃取水层(3X)。将乙醚层合并, 干燥(Na_2SO_4), 过滤并减压浓缩, 得到4-溴-5,7-二氟喹啉(14.2mg, 0.582mmol, 73%产率), 其为黄色固体。LCMS (ESI) m/e 243.8 [$(M+Na)^+$], 计算值 $C_9H_5BrNF_2$, 244.0; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=2.04min$ 。

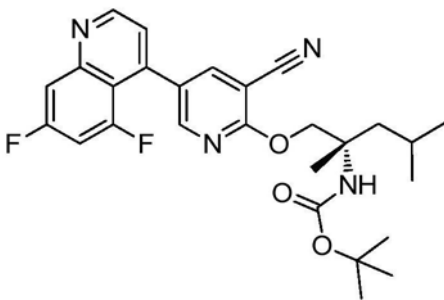
[0800]



[0801] C部分: 5,7-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)喹啉

[0802] 将乙酸钾(0.122g, 1.242mmol)、4-溴-5,7-二氟喹啉(0.1010g, 0.414mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼杂戊环)(0.126g, 0.497mmol)于二噁烷(3mL)中的混合物经受5次真空/用氮气回填的循环。在室温向反应混合物中加入PdCl₂(dppf)(9.09mg, 0.012mmol)并将反应混合物在80℃加热过夜。粗品在下一步骤中原样使用。

[0803]



[0804] D部分: (S)-1-((3-氰基-5-(5,7-二氟喹啉-4-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0805] 将碳酸钠(0.138mL, 0.276mmol)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷复合物(7.89mg, 9.66 μ mol)、5,7-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)喹啉(0.040g, 0.138mmol)和(S)-1-((5-溴-3-氰基吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.057g, 0.138mmol)于二噁烷(2mL)(经脱气的)中的混合物在100℃加热3h。将反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水(3X)洗涤。将乙酸乙酯层干燥(Na_2SO_4), 过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶色谱(0-10-25%乙酸乙酯/己烷)纯化, 得到(S)-1-((3-氰基-5-(5,7-二氟喹啉-4-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.0372g, 0.075mmol, 54%产率), 其为棕色固体。LCMS (ESI) m/e 519.0 [$(\text{M}+\text{Na})^+$], 计算值 $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{Na}$, 519.2; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=2.38\text{min}$ 。

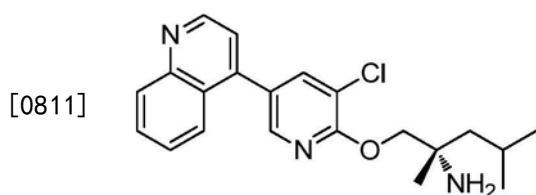


[0807] E部分: (S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(5,7-二氟喹啉-4-基)吡啶-3-甲腈。

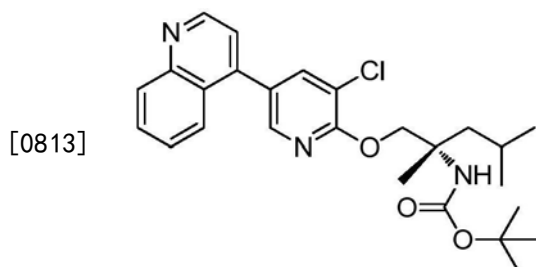
[0808] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.04 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.54 (br. s., 1H), 7.82 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.70-7.59 (m, 1H), 7.54 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 4.30-4.17 (m, 2H), 3.44 (br. s., 2H), 1.87-1.79 (m, 1H), 1.50-1.36 (m, 2H), 1.16 (s, 3H), 0.96 (d, $J=2.9\text{Hz}$, 3H), 0.94 (d, $J=2.9\text{Hz}$, 3H); LCMS (ESI) m/e 397.2 [$(\text{M}+\text{H})^+$], 计算值 $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}$, 397.2; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=2.39\text{min}$ 。

[0809] 实施例78

[0810] (S)-1-((3-氯-5-(喹啉-4-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



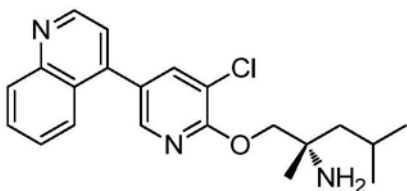
[0812] 如实施例77中所述制备。



[0814] A部分: Boc (S)-1-((3-氯-5-(喹啉-4-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺。

[0815] (ESI) m/e 470.4 [$(\text{M}+\text{H})^+$], 计算值 $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{ClN}_3\text{O}_3$, 470.2; LC/MS保留时间(方法A): $t_R=2.45\text{min}$ 。

[0816]



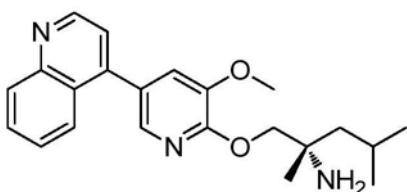
[0817] B部分: (S)-1-((3-氯-5-(喹啉-4-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺。

[0818] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.99 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 8.36 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 8.25 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.89-7.80 (m, 2H), 7.67 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.55 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 4.59-4.42 (m, 2H), 1.94-1.61 (m, 3H), 1.43 (s, 3H), 0.98 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 6H); LCMS (ESI) m/e 370.3 [$(\text{M}+\text{H})^+$, 计算值 $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{ClN}_3\text{O}$, 370.2]; LC/MS保留时间(方法A): $t_R=2.09\text{min}$ 。

[0819] 实施例79

[0820] (S)-1-((3-甲氧基-5-(喹啉-4-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[0821]

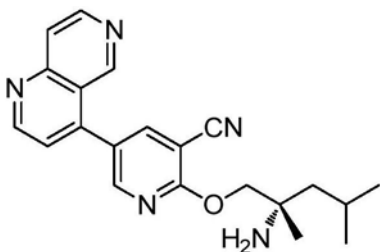


[0822] 如实施例77中所述制备。得到(S)-1-((3-甲氧基-5-(喹啉-4-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(5.4mg, 0.014mmol, 23%产率), 其为灰白色固体。 ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.96 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 8.12 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.97 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.86 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.82 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.64 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.53 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 7.51 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 4.17-4.06 (m, 2H), 3.60 (br. s., 3H), 1.84 (dt, $J=12.8, 6.4\text{Hz}$, 1H), 1.47-1.36 (m, 2H), 1.15 (s, 3H), 0.95 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 6H); LCMS (ESI) m/e 366.0 [$(\text{M}+\text{H})^+$, 计算值 $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2$, 366.2]; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=1.55\text{min}$ 。

[0823] 实施例80

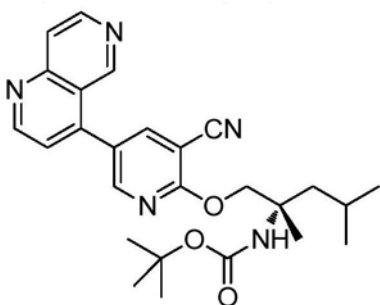
[0824] (S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(1,6-二氮杂萘-4-基)吡啶-3-甲腈

[0825]



[0826] 如实施例77中所述制备。

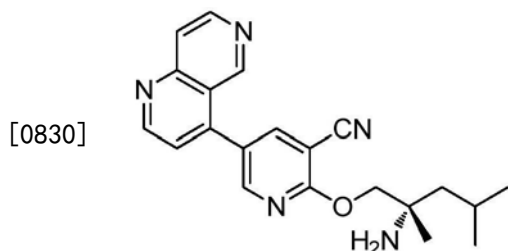
[0827]



[0828] A部分: (S)-1-((3-氰基-5-(1,6-二氮杂萘-4-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基

戊-2-基) 氨基甲酸叔丁酯。

[0829] LCMS (ESI) m/e 484.2 $[(M+Na)^+]$, 计算值 $C_{26}H_{31}F_2N_5NaO_3$, 484.2; LC/MS 保留时间 (方法B): $t_R=2.14\text{min}$ 。

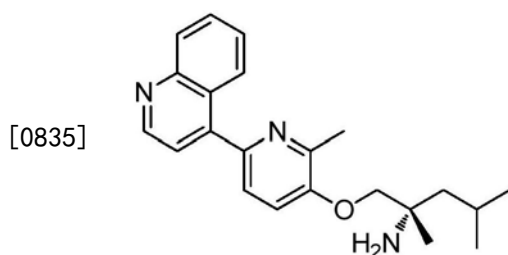


[0831] B部分: (S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(1,6-二氮杂萘-4-基)吡啶-3-甲腈。

[0832] 得到 (S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(1,6-二氮杂萘-4-基)吡啶-3-甲腈 (22mg, 0.058mmol, 66% 产率), 其为灰白色固体。 ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.28 (s, 1H), 9.23 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 8.84 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 8.78 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 8.75 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 8.04 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 7.74 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 4.68 (d, $J=11.6\text{Hz}$, 1H), 4.56 (d, $J=11.5\text{Hz}$, 1H), 1.89 (dq, $J=12.7, 6.2\text{Hz}$, 1H), 1.81 (dd, $J=14.4, 5.5\text{Hz}$, 1H), 1.64 (dd, $J=14.4, 5.6\text{Hz}$, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.01 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 6H); LCMS (ESI) m/e 362.2 $[(M+H)^+]$, 计算值 $C_{21}H_{24}N_5O$, 362.2; LC/MS 保留时间 (方法B): $t_R=1.56\text{min}$ 。

[0833] 实施例81

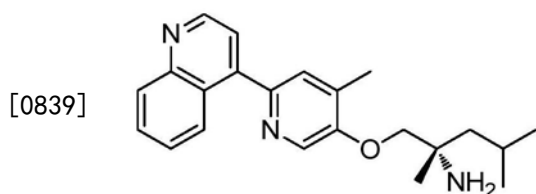
[0834] (S)-2,4-二甲基-1-((2-甲基-6-(喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)戊-2-胺



[0836] 如实施例77中所述制备。得到 (S)-2,4-二甲基-1-((2-甲基-6-(喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)戊-2-胺 (10.3mg, 0.028mmol, 43% 产率), 其为灰白色固体。 ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.96 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 8.25 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 8.10 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.79 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.65-7.56 (m, 3H), 7.51 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 3.81 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.84 (dq, $J=12.6, 6.4\text{Hz}$, 1H), 1.50-1.38 (m, 2H), 1.17 (s, 3H), 0.96 (t, $J=6.2\text{Hz}$, 6H); LCMS (ESI) m/e 350.3 $[(M+H)^+]$, 计算值 $C_{22}H_{28}N_3O$, 350.2; LC/MS 保留时间 (方法A): $t_R=1.86\text{min}$ 。

[0837] 实施例82

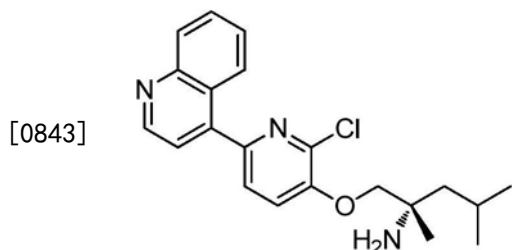
[0838] (S)-2,4-二甲基-1-((4-甲基-6-(喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)戊-2-胺



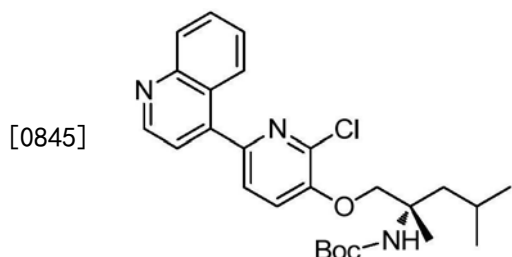
[0840] 如实施例77中所述制备。得到(S)-2,4-二甲基-1-((4-甲基-6-(喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)戊-2-胺(11mg, 0.030mmol, 39%产率), 其为灰白色固体。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.97 (d, J=4.4Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.25 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.10 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.80 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.67-7.57 (m, 3H), 3.94 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.87-1.81 (m, 1H), 1.52-1.40 (m, 2H), 1.18 (s, 3H), 0.96 (t, J=6.8Hz, 6H); LCMS (ESI) m/e 350.1 [(M+H)⁺, 计算值C₂₂H₂₈N₃O, 350.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.67min。

[0841] 实施例83

[0842] (S)-1-((2-氯-6-(喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

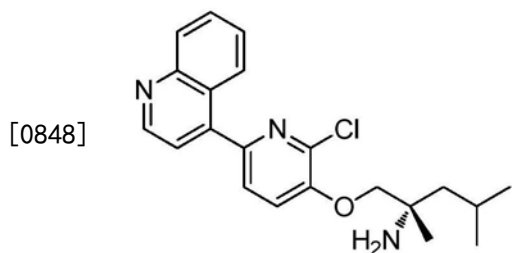


[0844] 如实施例77中所述制备。



[0846] A部分: (S)-1-((2-氯-6-(喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯。

[0847] LCMS (ESI) m/e 470.0 [(M+H)⁺, 计算值C₂₆H₃₃ClN₃O₃, 470.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=2.15min。



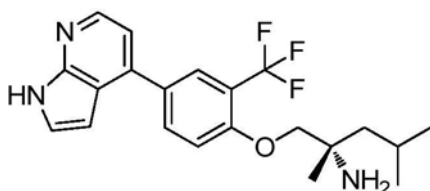
[0849] B部分: (S)-1-((2-氯-6-(喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[0850] 得到(6.3mg, 0.016mmol, 36%产率), 其为灰白色固体。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.00 (d, J=4.4Hz, 1H), 8.20 (d, J=8.5Hz, 1H), 8.13 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.86-7.77 (m, 3H), 7.69-7.60 (m, 2H), 3.97-3.87 (m, 2H), 1.85 (dt, J=12.8, 6.5Hz, 1H), 1.44 (t, J=4.8Hz, 2H), 1.17 (s, 3H), 0.96 (t, J=6.0Hz, 6H); LCMS (ESI) m/e 370.0 [(M+H)⁺, 计算值C₂₁H₂₅ClN₃O, 370.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.57min。

[0851] 实施例84

[0852] (S)-1-(4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[0853]

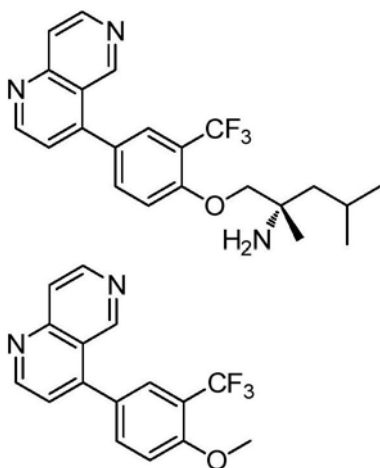


[0854] 如实施例19中所述制备,得到(S)-1-(4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(27mg,0.069mmol,79%产率),其为灰白色固体。¹H NMR (400MHz,氯仿-d) δ 8.36 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.00 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.89 (dd, J=8.5, 2.0Hz, 1H), 7.41 (d, J=3.5Hz, 1H), 7.18-7.08 (m, 2H), 6.68 (d, J=3.5Hz, 1H), 3.92-3.84 (m, 2H), 1.82-1.77 (m, 1H), 1.60-1.48 (m, 2H), 1.28 (s, 3H), 1.01 (dd, J=9.0, 6.8Hz, 6H); ¹⁹F NMR (376MHz, 氯仿-d) δ -62.31 (s, 3F); LCMS (ESI) m/e 392.2 [(M+H)⁺, 计算值C₂₁H₂₅F₃N₃O, 392.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.81min。

[0855] 实施例85

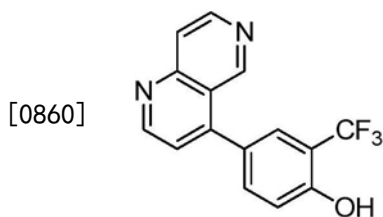
[0856] (S)-1-(4-(1,6-二氮杂萘-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[0857]



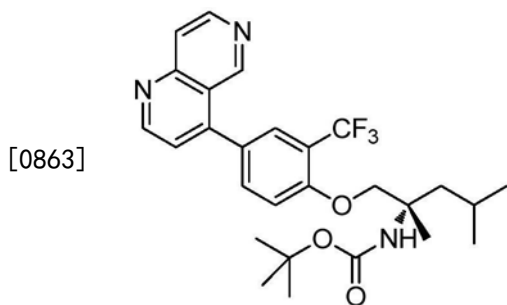
[0858] A部分:4-(4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基)-1,6-二氮杂萘。

[0859] 向20mL小瓶中加入于THF (2.5mL) 中的4-氯-1,6-二氮杂萘(200mg,1.215mmol)、(4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基)硼酸(321mg,1.458mmol)和磷酸钾(4.86mL,2.430mmol),得到黄色混悬液。用N₂脱气5min后,加入第2代XPHOS预催化剂(19.12mg,0.024mmol)。将混合物在氮气下密封并在40℃加热2h。将反应混合物冷却至室温并用水和EtOAc稀释。将两层分开。有机层用盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄)并减压浓缩。残余物通过硅胶色谱(直至8%MeOH/CH₂Cl₂)纯化,得到4-(4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基)-1,6-二氮杂萘(369mg,1.213mmol,定量产率),其为浅黄色固体:¹H NMR (400MHz,氯仿-d) δ 9.37 (d, J=0.9Hz, 1H), 9.14 (d, J=4.5Hz, 1H), 8.83 (d, J=5.9Hz, 1H), 8.03 (dd, J=6.0, 0.9Hz, 1H), 7.80 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.73 (dd, J=8.5, 2.2Hz, 1H), 7.47 (d, J=4.5Hz, 1H), 7.23 (d, J=8.6Hz, 1H), 4.05 (s, 3H); ¹⁹F NMR (376MHz, 氯仿-d) δ -62.63; LCMS (ESI) m/e 305.2 [(M+H)⁺, 计算值C₁₆H₁₂F₃N₂O₁, 305.1]; LC/MS保留时间(方法A): t_R=1.86min。



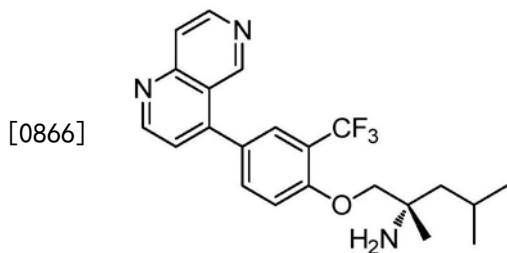
[0861] B部分: 4-(1,6-二氮杂萘-4-基)-2-(三氟甲基)苯酚

[0862] 在氮气下,向250mL圆底烧瓶中加入于CH₂Cl₂ (5mL) 中的4-(4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基)-1,6-二氮杂萘 (369mg, 1.213mmol), 得到黄色溶液。慢慢加入BBr₃ (12.13mL, 12.13mmol)。将混合物在氮气下回流5h。将反应混合物用1N NaOH慢慢淬灭以调节pH至约5。加入EtOAc。将两层分开。用EtOAc萃取水层。将合并的有机层用盐水洗涤,干燥 (Na₂SO₄) 并减压浓缩。残余物通过硅胶色谱 (直至8% MeOH/CH₂Cl₂) 纯化,得到4-(1,6-二氮杂萘-4-基)-2-(三氟甲基)苯酚 (124mg, 0.427mmol, 35%), 其为白色固体: ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 9.45 (s, 1H), 9.21 (d, J=4.7Hz, 1H), 8.84 (d, J=6.1Hz, 1H), 8.16 (d, J=6.1Hz, 1H), 7.89-7.75 (m, 1H), 7.60 (q, J=3.4Hz, 2H), 7.34 (d, J=8.4Hz, 1H); ¹⁹F NMR (376MHz, 氯仿-d) δ -62.58; LCMS (ESI) m/e 291.2 [(M+H)⁺, 计算值 C₁₅H₁₀F₃N₂O₁, 291.2]; LC/MS保留时间 (方法B): t_R=1.59min。



[0864] C部分: (S)-1-(4-(1,6-二氮杂萘-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基氨基甲酸叔丁酯。

[0865] LCMS (ESI) m/e 526.2 [(M+Na)⁺, 计算值 C₂₇H₃₂F₃N₃NaO₃, 526.2]; LC/MS保留时间 (方法B): t_R=2.31min。



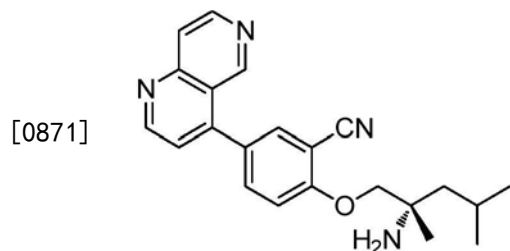
[0867] D部分: (S)-1-(4-(1,6-二氮杂萘-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺。

[0868] 得到 (35.7mg, 0.087mmol, 99% 产率), 其为灰白色固体。 ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.26 (s, 1H), 9.17 (d, J=4.5Hz, 1H), 8.80 (d, J=5.8Hz, 1H), 8.01 (d, J=5.9Hz, 1H), 7.95 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.69 (d, J=4.4Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.6Hz, 1H), 3.94 (q, J=9.0Hz, 2H), 1.83 (dq, J=12.9, 6.4Hz, 1H), 1.44 (dd, J=5.8, 2.6Hz, 2H), 1.17 (s, 3H), 0.94 (dd, J=6.8, 3.3Hz, 6H); ¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-d₆) δ -61.02; LCMS (ESI) m/e 404.2 [(M+H)⁺, 计

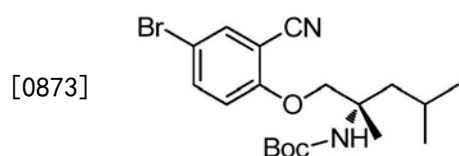
算值 $C_{22}H_{25}F_3N_3O_1$, 362.2]; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=1.79\text{min}$ 。

[0869] 实施例86

[0870] (S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(1,6-二氮杂萘-4-基)苯甲腈

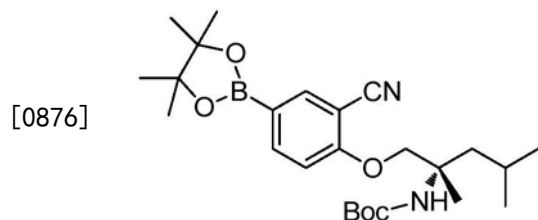


[0872] 如实施例51中所述制备。



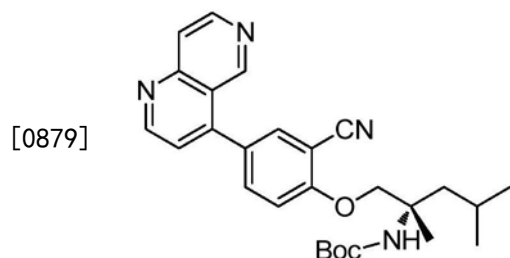
[0874] A部分: (S)-(1-(4-溴-2-氰基苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯。

[0875] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.63 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 7.58 (dd, $J=9.0, 2.5\text{Hz}$, 1H), 6.91 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.31 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 4.09 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 1.90 (dd, $J=14.0, 6.5\text{Hz}$, 1H), 1.86-1.75 (m, 1H), 1.47 (dd, $J=14.0, 5.0\text{Hz}$, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.37 (s, 9H), 0.99 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 3H), 0.97 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 3H); LCMS (ESI) m/e 432.9 [$(M+Na)^+$], 计算值 $C_{19}H_{27}BrN_2NaO_3$, 433.1]; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=2.38\text{min}$ 。



[0877] B部分: (S)-(1-(2-氰基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯。

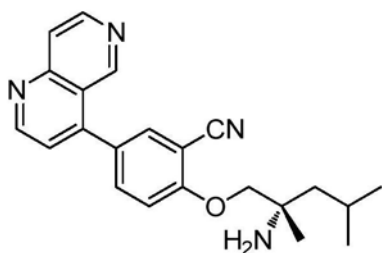
[0878] LCMS (ESI) m/e 481.1 [$(M+Na)^+$], 计算值 $C_{25}H_{39}BN_2NaO_5$, 481.3]; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=2.49\text{min}$ 。



[0880] C部分: (S)-(1-(2-氰基-4-(1,6-二氮杂萘-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯。

[0881] LCMS (ESI) m/e 483.1 [$(M+Na)^+$], 计算值 $C_{27}H_{32}N_4NaO_3$, 483.2]; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=2.10\text{min}$ 。

[0882]



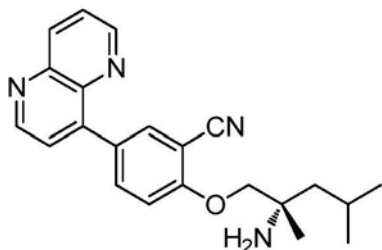
[0883] D部分: (S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(1,6-二氮杂萘-4-基)苯甲腈。

[0884] 得到 (S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(1,6-二氮杂萘-4-基)苯甲腈 (6.7mg, 0.017mmol, 34% 产率), 其为灰白色固体。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.27 (s, 1H), 9.17 (d, J=4.5Hz, 1H), 8.80 (d, J=5.8Hz, 1H), 8.11 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.01 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.97 (dd, J=8.7, 2.3Hz, 1H), 7.67 (d, J=4.5Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.03-3.92 (m, 2H), 1.85 (dt, J=12.6, 6.3Hz, 1H), 1.51-1.40 (m, 2H), 1.18 (s, 3H), 0.96 (dd, J=6.7, 4.3Hz, 6H); LCMS (ESI) m/e 361.0 [(M+H)⁺, 计算值 C₂₂H₂₅N₄O₁, 361.2]; LC/MS 保留时间 (方法B): t_R=1.58min。

[0885] 实施例87

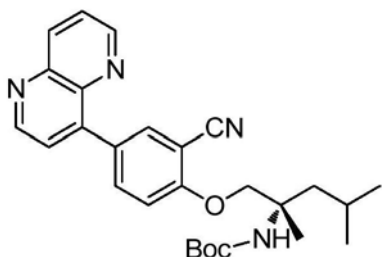
[0886] (S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(1,5-二氮杂萘-4-基)苯甲腈

[0887]



[0888] 如实施例51中所述制备。

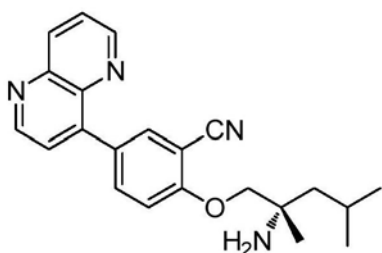
[0889]



[0890] A部分: (S)-(1-(2-氰基-4-(1,5-二氮杂萘-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯。

[0891] LCMS (ESI) m/e 483.1 [(M+Na)⁺, 计算值 C₂₇H₃₂N₄NaO₃, 483.2]; LC/MS 保留时间 (方法B): t_R=2.22min。

[0892]

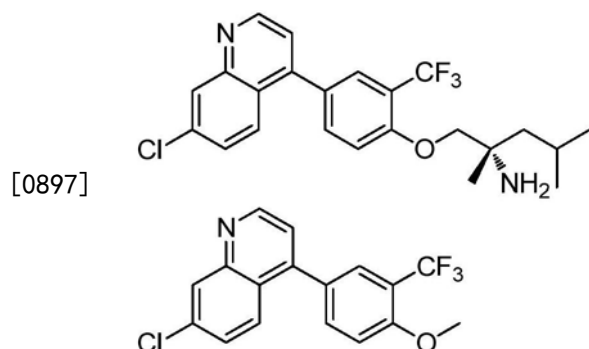


[0893] B部分: (S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(1,5-二氮杂萘-4-基)苯甲腈。

[0894] 得到(5.5mg, 0.015mmol, 29%产率), 其为灰白色固体。 ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.06 (t, $J=4.6\text{Hz}$, 2H), 8.51 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 8.23 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 8.18-8.11 (m, 1H), 7.90-7.82 (m, 2H), 7.41 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 3.65 (s, 2H), 1.84 (dt, $J=12.4, 6.5\text{Hz}$, 1H), 1.45 (dd, $J=5.6, 2.5\text{Hz}$, 2H), 1.17 (s, 3H), 0.95 (dd, $J=6.7, 3.9\text{Hz}$, 6H). (OCH₂可能被掩埋在宽峰中); LCMS (ESI) m/e 361.0 [(M+H)⁺, 计算值C₂₂H₂₅N₄O₁, 361.2]; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=1.68\text{min}$ 。

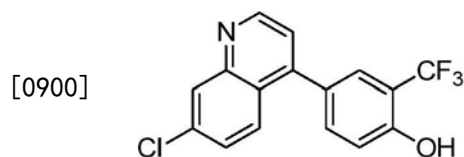
[0895] 实施例88

[0896] (S)-1-(4-(7-氯喹啉-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[0898] A部分: 7-氯-4-(4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基)喹啉

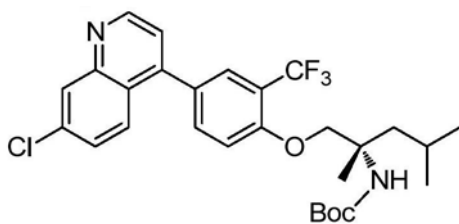
[0899] 将4,7-二氯喹啉(810mg, 4.09mmol)、(4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基)硼酸(900mg, 4.09mmol)、PdCl₂(dppf)(150mg, 0.205mmol)、碳酸铯(2000mg, 6.14mmol)和1,4-二噁烷(10mL)的混合物装入20mL额定压力小瓶中并使氮气气流通过进行鼓泡10分钟。将小瓶密封, 清除氧气, 并在90℃搅拌过夜。将所得混合物真空过滤并减压浓缩滤液。通过硅胶色谱(5-40%乙酸乙酯/己烷梯度洗脱)纯化残余物, 得到7-氯-4-(4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基)喹啉(1.04g, 3.08mmol, 75%产率), 其为白色固体。该物质未经进一步纯化而继续使用。LCMS (ESI) m/e 338.1 [(M+H)⁺, 计算值C₁₇H₁₂ClF₃N₀, 338.1]; LC/MS保留时间(方法D): $t_R=1.13\text{min}$ 。



[0901] B部分: 4-(7-氯喹啉-4-基)-2-(三氟甲基)苯酚

[0902] 将7-氯-4-(4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基)喹啉(0.51g, 1.510mmol)于二氯甲烷(10mL)中的溶液在0℃用BBr₃(3.02mL, 3.02mmol)处理。移除冷却浴并将反应溶液在环境温度搅拌过夜。将所得物冷却至0℃并用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭。将两层分开并用乙酸乙酯(2x10mL)萃取水层。将合并的有机物经硫酸镁干燥, 过滤, 并减压浓缩, 得到橙色固体。将粗残余物吸收在硅胶上并通过硅胶色谱(10-80%乙酸乙酯/己烷)纯化, 得到4-(7-氯喹啉-4-基)-2-(三氟甲基)苯酚(195mg, 0.271mmol, 18%产率), 其为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 323.9 [(M+H)⁺, 计算值C₁₆H₁₀ClF₃N₀, 324.0]; LC/MS保留时间(方法D): $t_R=1.00\text{min}$ 。

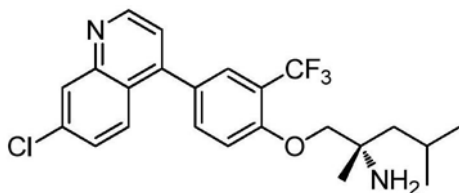
[0903]



[0904] C部分: (S)-1-(4-(7-氯喹啉-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0905] 将4-(7-氯喹啉-4-基)-2-(三氟甲基)苯酚(195mg, 0.602mmol)、(S)-4-异丁基-4-甲基-1,2,3-噁唑啉烷-3-甲酸叔丁酯2,2-二氧化物(194mg, 0.663mmol)、碳酸铯(393mg, 1.205mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(4mL)的混合物加热至80℃过夜。将所得混合物冷却至室温并用乙酸乙酯(40mL)稀释。将有机层用盐水(3x15mL)洗涤,经硫酸镁干燥,过滤,并减压浓缩。通过硅胶色谱纯化残余物,得到(S)-1-(4-(7-氯喹啉-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(160mg, 0.298mmol, 50%产率),其为淡紫色油状物。LCMS (ESI) m/e 537.4 [M+H]⁺, 计算值C₂₈H₃₃ClF₃N₂O₃, 537.2; LC/MS保留时间(方法A): t_R = 2.60min; ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.95 (d, J=4.3Hz, 1H), 8.19 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.81 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.71 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.62 (dd, J=8.5, 2.0Hz, 1H), 7.50 (dd, J=8.9, 2.1Hz, 1H), 7.33 (d, J=4.5Hz, 1H), 7.20 (d, J=8.5Hz, 1H), 4.39-4.17 (m, 2H), 2.00-1.79 (m, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.03 (d, J=6.5Hz, 3H), 1.01 (d, J=6.5Hz, 3H)。

[0906]

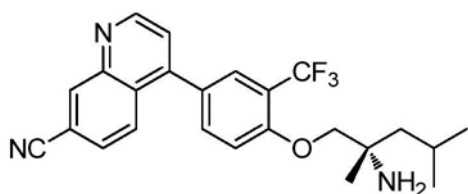


[0907] D部分: (S)-1-(4-(7-氯喹啉-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

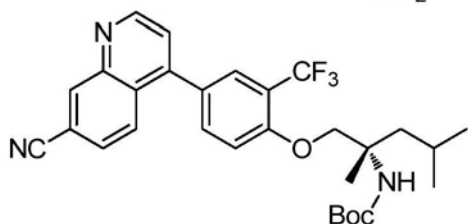
[0908] 将(S)-1-(4-(7-氯喹啉-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(40mg, 0.074mmol)用TFA(1mL, 12.98mmol)处理并在环境温度搅拌30min。减压浓缩所得物。经由制备型LC/MS(柱:XBridge C18, 19x 200mm, 5-μm; 流动相A: 含有10-mM乙酸铵的5:95乙腈:水; 流动相B: 含有10-mM乙酸铵的95:5乙腈:水; 梯度: 45-85%B历时15分钟, 然后在100%B保持5分钟; 流速: 20mL/min)纯化残余物。得到(S)-1-(4-(7-氯喹啉-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(160mg, 0.298mmol, 50%产率), 其为无色固体。LCMS (ESI) m/e 437.2 [M+H]⁺, 计算值C₂₃H₂₅ClF₃N₂O, 437.2; LC/MS保留时间(方法D): t_R = 0.97min; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.98 (d, J=4.4Hz, 1H), 8.17 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.88 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.83 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.66 (dd, J=9.2, 1.8Hz, 1H), 7.55 (d, J=4.4Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.4Hz, 1H), 3.96-3.83 (m, 2H), 1.86-1.77 (m, 1H), 1.41 (d, J=5.5Hz, 2H), 1.14 (s, 3H), 0.94 (d, J=6.6Hz, 3H), 0.93 (d, J=6.6Hz, 3H)。

[0909] 实施例89

[0910] (S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲腈

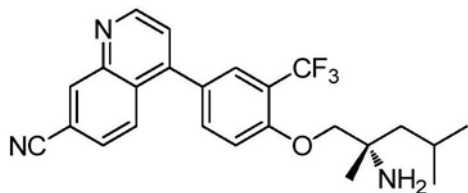


[0911]



[0912] A部分: (S)-1-(4-(7-氰基喹啉-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0913] 将(S)-1-(4-(7-氯喹啉-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(84mg, 0.156mmol)(如实施例88中所述制备)、氰化锌(20.20mg, 0.172mmol)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁(13.01mg, 0.023mmol)、Pd2(dba)3(7.16mg, 7.82μmol)、N,N-二甲基甲酰胺(1mL)和水(0.10mL)装入额定压力小瓶中并将混合物用氮气吹扫5分钟。将小瓶密封,清除氧气,并在氮气下加热115℃过夜。将所得混合物冷却至环境温度,真空过滤,并减压浓缩。残余物通过硅胶色谱(10-80%乙酸乙酯/己烷梯度洗脱)纯化,得到(S)-1-(4-(7-氰基喹啉-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(22.5mg, 0.043mmol, 27%产率),其为近乎无色的薄膜状物。LCMS (ESI) m/e 528.2[(M+H)⁺, 计算值C₂₉H₃₃F₃N₃O₃, 528.3]; LC/MS保留时间(方法D): t_R=1.30min。



[0914]

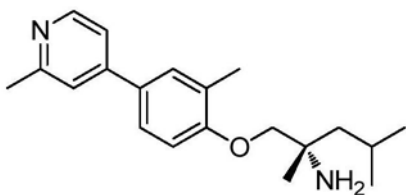
[0915] B部分: (S)-4-(4-(2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲腈

[0916] 将(S)-1-(4-(7-氰基喹啉-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(22mg, 0.042mmol)用TFA(964μL, 12.51mmol)处理并在室温搅拌30分钟。减压浓缩所得物。经由制备型LC/MS(柱:XBridge C18, 19x 200mm, 5-μm; 流动相A:含有10-mM乙酸铵的5:95乙腈:水; 流动相B:含有10-mM乙酸铵的95:5乙腈:水; 梯度:45-85%B历时15分钟,然后在100%B保持5分钟; 流速:20mL/min)纯化该残余物。得到(S)-4-(4-(2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲腈(13.3mg, 0.031mmol, 75%产率),其为无色固体。LCMS (ESI) m/e 428.2[(M+H)⁺, 计算值C₂₄H₂₅F₃N₃O, 428.2]; LC/MS保留时间(方法D): t_R=0.97min; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.11 (d, J=4.4Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.06-7.98 (m, 1H), 7.92 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.84 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.70 (d, J=4.4Hz, 1H), 7.45 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.00-3.77 (m, 2H), 1.82 (dt, J=12.7, 6.3Hz, 1H), 1.41 (d, J=5.5Hz, 2H), 1.14 (s, 3H), 0.94 (d, J=6.5Hz, 3H), 0.93 (d, J=6.5Hz, 3H)。

[0917] 实施例90

[0918] (S)-2,4-二甲基-1-(2-甲基-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯氧基)戊-2-胺

[0919]

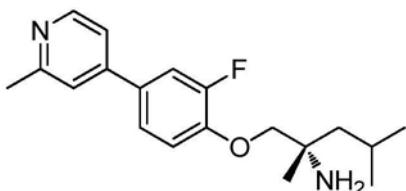


[0920] 如实施例32中所述制备,得到(S)-2,4-二甲基-1-(2-甲基-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯氧基)戊-2-胺(17mg, 0.054mmol, 最后一步产率为98%),其为无色固体。LCMS (ESI) m/e 313.1 $[(M+H)^+]$, 计算值 $C_{20}H_{29}N_2O$, 313.2; LC/MS保留时间(方法D): $t_R=0.65\text{min}$; ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.44 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.67–7.60 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.45 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.05 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 3.88–3.29 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.81 (dt, $J=12.8, 6.4\text{Hz}$, 1H), 1.64–1.55 (m, 1H), 1.53–1.44 (m, 1H), 1.26 (s, 3H), 0.95 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 0.92 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H)。

[0921] 实施例91

[0922] (S)-1-(2-氟-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[0923]

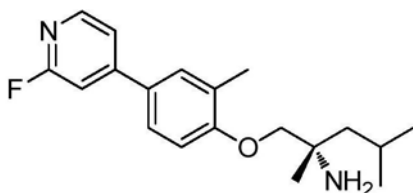


[0924] 如实施例32中所述制备,得到(S)-1-(2-氟-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(12mg, 0.037mmol, 最后一步产率为96%),其为无色固体。LCMS (ESI) m/e 317.1 $[(M+H)^+]$, 计算值 $C_{19}H_{26}FN_2O$, 317.2; LC/MS保留时间(方法D): $t_R=0.62\text{min}$; ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.57 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 8.13 (br. s., 2H), 7.87 (d, $J=12.5\text{Hz}$, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.74 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.42 (t, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 4.23–4.08 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.82 (dt, $J=12.7, 6.1\text{Hz}$, 1H), 1.77–1.69 (m, 1H), 1.60 (dd, $J=14.3, 5.1\text{Hz}$, 1H), 1.38 (s, 3H), 0.97 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 0.93 (d, $J=6.2\text{Hz}$, 3H)。

[0925] 实施例92

[0926] (S)-1-(4-(2-氟吡啶-4-基)-2-甲基苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

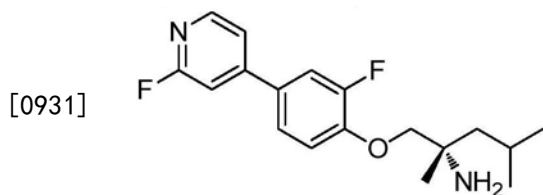
[0927]



[0928] 如实施例32中所述制备,得到(S)-1-(4-(2-氟吡啶-4-基)-2-甲基苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(4.8mg, 0.015mmol, 最后一步产率为90%),其为无色固体。LCMS (ESI) m/e 317.1 $[(M+H)^+]$, 计算值 $C_{19}H_{26}FN_2O$, 317.2; LC/MS保留时间(方法D): $t_R=0.96\text{min}$; ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.24 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.80–7.69 (m, 2H), 7.66 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.03 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 3.80–3.38 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.86–1.77 (m, 1H), 1.49–1.35 (m, 2H), 1.15 (s, 3H), 0.93 (t, $J=6.2\text{Hz}$, 6H)。

[0929] 实施例93

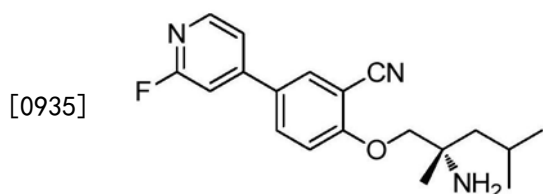
[0930] (S)-1-(2-氟-4-(2-氟吡啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[0932] 如实施例32中所述制备,得到(S)-1-(2-氟-4-(2-氟吡啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(10.8mg,0.034mmol,最后一步产率为75%),其为无色固体。LCMS (ESI) m/e 321.1 [(M+H)⁺, 计算值C₁₈H₂₃F₂N₂O, 321.2]; LC/MS保留时间(方法D): t_R=0.90min; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.27 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.86 (dd, J=12.7, 2.0Hz, 1H), 7.72 (d, J=5.9Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.30 (t, J=8.8Hz, 1H), 3.88-3.75 (m, 2H), 1.81 (dq, J=12.7, 6.3Hz, 1H), 1.48-1.31 (m, 2H), 1.13 (s, 3H), 0.93 (t, J=7.2Hz, 6H)。

[0933] 实施例94

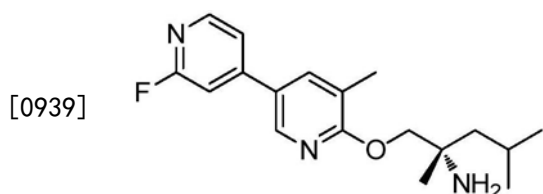
[0934] (S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(2-氟吡啶-4-基)苯甲腈



[0936] 如实施例32中所述制备,得到(S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(2-氟吡啶-4-基)苯甲腈(16.9mg,0.051mmol,最后一步产率为80%),其为无色固体。LCMS (ESI) m/e 328.1 [(M+H)⁺, 计算值C₁₉H₂₃FN₃O, 328.2]; LC/MS保留时间(方法D): t_R=0.94min; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.37 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.31 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.22 (dd, J=8.8, 2.2Hz, 1H), 7.78 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.43 (d, J=9.2Hz, 1H), 4.12-3.99 (m, 2H), 1.83 (dt, J=12.7, 6.3Hz, 1H), 1.60-1.43 (m, 2H), 1.24 (s, 3H), 0.95 (t, J=6.4Hz, 6H)。

[0937] 实施例95

[0938] (S)-1-((2'-氟-5-甲基-[3,4'-联吡啶]-6-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

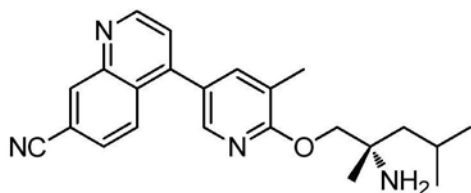


[0940] 如实施例32中所述制备,得到(S)-1-((2'-氟-5-甲基-[3,4'-联吡啶]-6-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(6.5mg,0.020mmol,最后一步产率为57%),其为无色固体。LCMS (ESI) m/e 318.1 [(M+H)⁺, 计算值C₁₈H₂₅FN₃O, 318.2]; LC/MS保留时间(方法D): t_R=0.95min; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.54 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.29 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.73 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 4.22-4.08 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.81 (dq, J=12.7, 6.2Hz, 1H), 1.55-1.39 (m, 2H), 1.20 (s, 3H), 0.93 (dd, J=8.8, 6.6Hz, 6H)。

[0941] 实施例96

[0942] (S)-4-(6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-甲基吡啶-3-基)喹啉-7-甲腈

[0943]

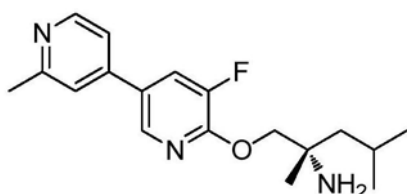


[0944] 如实施例89中所述制备,得到(S)-4-(6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-甲基吡啶-3-基)喹啉-7-甲腈(9.9mg,0.026mmol,最后一步产率为35%),其为无色固体。LCMS (ESI) m/e 375.1 $[(M+H)^+]$, 计算值 $C_{23}H_{27}N_4O$, 375.2; LC/MS保留时间(方法D): $t_R=0.94\text{min}$; ^1H NMR (600MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.10 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.07 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.92 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.82 (br. s., 1H), 7.68 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 4.17-4.05 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.90-1.79 (m, 1H), 1.49-1.37 (m, 2H), 1.16 (s, 3H), 0.95 (t, $J=6.2\text{Hz}$, 6H)。

[0945] 实施例97

[0946] (S)-1-((5-氟-2'-甲基-[3,4'-联吡啶]-6-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[0947]

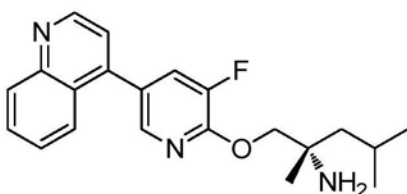


[0948] 如实施例32中所述制备,得到(S)-1-((5-氟-2'-甲基-[3,4'-联吡啶]-6-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(4.8mg,0.015mmol,最后一步产率为90%),其为无色固体。LCMS (ESI) m/e 318.2 $[(M+H)^+]$, 计算值 $C_{18}H_{25}FN_3O$, 318.2; LC/MS保留时间(方法D): $t_R=0.60\text{min}$; ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.51 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.23 (d, $J=11.4\text{Hz}$, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.57 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 4.32-4.21 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.87-1.77 (m, 1H), 1.57-1.41 (m, 2H), 1.22 (s, 3H), 0.95 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 0.93 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H)。

[0949] 实施例98

[0950] (S)-1-((3-氟-5-(喹啉-4-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[0951]

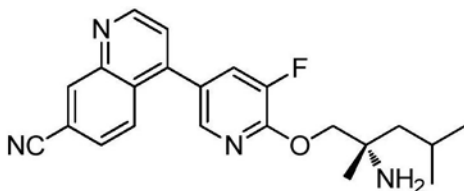


[0952] 如实施例32中所述制备,得到(S)-1-((3-氟-5-(喹啉-4-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(8.4mg,0.024mmol,最后一步产率为59%),其为无色固体。LCMS (ESI) m/e 354.1 $[(M+H)^+]$, 计算值 $C_{21}H_{25}FN_3O$, 354.2; LC/MS保留时间(方法D): $t_R=0.74\text{min}$; ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.98 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 8.18 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 8.14 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 8.03 (d, $J=11.0\text{Hz}$, 1H), 7.91 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.84 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.70-7.62 (m, 1H), 7.54 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 4.27-4.17 (m, 2H), 1.85 (dt, $J=12.7, 6.1\text{Hz}$, 1H), 1.53-1.38 (m, 2H), 1.19 (s, 3H), 0.96 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 6H)。

[0953] 实施例99

[0954] (S)-4-(6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-氟吡啶-3-基)喹啉-7-甲腈

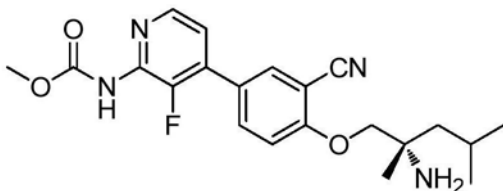
[0955]



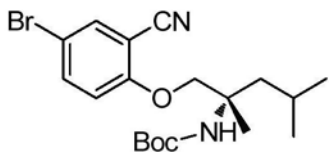
[0956] 如实施例88中所述制备,得到(S)-4-(6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-氟吡啶-3-基)喹啉-7-甲腈(5.6mg,0.014mmol,最后一步产率为62%),其为无色固体。LCMS (ESI) m/e 379.1 [$(M+H)^+$, 计算值 $C_{22}H_{24}FN_4O$, 379.2]; LC/MS保留时间(方法D): $t_R=0.91$ min; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.13 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.19 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.06-8.01 (m, 1H), 7.98-7.90 (m, 1H), 7.73 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 4.22-4.10 (m, 2H), 1.85 (dt, $J=12.7, 6.3$ Hz, 1H), 1.50-1.35 (m, 2H), 1.15 (s, 3H), 0.95 (t, $J=6.6$ Hz, 6H)。

[0957] 实施例100

[0958] (S)-4-(4-(6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氰基苯基)-3-氟吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯

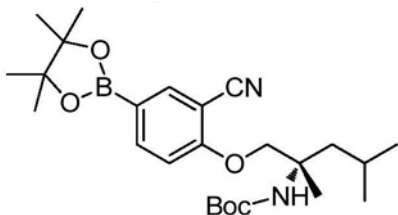


[0959]



[0960] A部分: (S)-4-(1-(4-溴-2-氰基苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0961] 如实施例32A-F部分中所述制备,得到(S)-4-(1-(4-溴-2-氰基苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯。LC/MS保留时间(方法D): $t_R=1.29$ min。

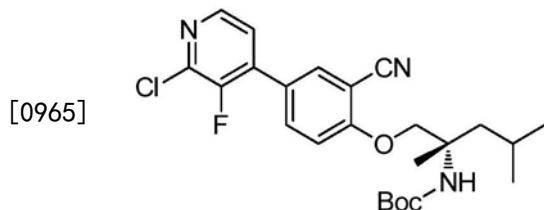


[0962]

[0963] B部分: (S)-4-(1-(2-氰基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

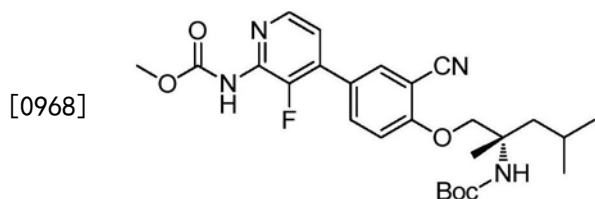
[0964] 将(S)-4-(1-(4-溴-2-氰基苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.57g, 1.386mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼杂戊环)(0.422g, 1.663mmol)、 $PdCl_2(dppf)$ (0.051g, 0.069mmol)、乙酸钾(0.408g, 4.16mmol)和二噁烷(5mL)装入额定压力小瓶中。将小瓶清除氧气并将混合物在氮气下在80℃搅拌过夜。将混合物冷却至环境温度,真空过滤,并减压浓缩。得到(S)-4-(1-(2-氰基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(600mg, 1.30mmol, 100%粗产率),其为棕色油状物,未经进一步纯化即使用。LCMS (ESI) m/e 481.1 [$(M+Na)^+$,

计算值 $C_{25}H_{39}BN_2NaO_5$, 481.3]; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=2.49\text{min}$ 。



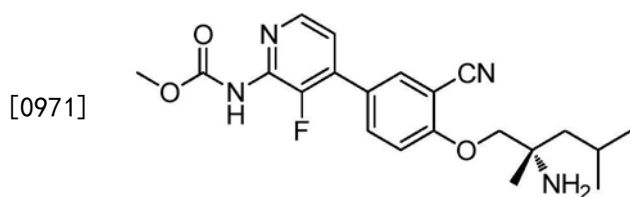
[0966] C部分: (S)-1-(4-(2-氯-3-氟吡啶-4-基)-2-氰基苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0967] 在额定压力的1打兰小瓶中,将2-氯-3-氟-4-碘吡啶(105mg, 0.408mmol)、(S)-1-(2-氰基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(374mg, 0.816mmol)、碳酸钾(169mg, 1.224mmol)和 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (14.14mg, 0.012mmol)于甲苯(1mL)、水(0.050mL)和乙醇(0.100mL)中的混合物清除氧气,并在氮气下在80℃搅拌过夜。将混合物经由注射器头滤器(syringe tip filter)过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶色谱(10-80%乙酸乙酯/己烷梯度洗脱)纯化,得到(S)-1-(4-(2-氯-3-氟吡啶-4-基)-2-氰基苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(49mg, 0.106mmol, 26%产率),其为浅黄色薄膜状物。LCMS (ESI) m/e 462.0 ($\text{M}+\text{H}^+$), 计算值 $C_{23}H_{30}ClFN_3O_3$, 462.2]; LC/MS保留时间(方法D): $t_R=1.30\text{min}$; ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 8.28 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 7.82 (dd, $J=2.0, 1.0\text{Hz}$, 1H), 7.77 (dt, $J=8.8, 1.9\text{Hz}$, 1H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.18 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.45 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 4.22 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 2.01-1.92 (m, 1H), 1.91-1.79 (m, 1H), 1.56-1.50 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.40 (s, 9H), 1.03 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H)。



[0969] D部分: (S)-1-(4-(4-((2-Boc-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氰基苯基)-3-氟吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯

[0970] 向冷却至0℃的(S)-1-(4-(2-氨基-3-氟吡啶-4-基)-2-氰基苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(40mg, 0.090mmol)的溶液中加入氯甲酸甲酯(0.035mL, 0.452mmol)和吡啶(0.073mL, 0.904mmol),接着加入DMAP(1.104mg, 9.04 μmol)。移除冷却浴并将混合物搅拌过夜。减压浓缩反应混合物。得到(S)-1-(4-(4-((2-Boc-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氰基苯基)-3-氟吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯(20mg, 0.040mmol, 44%粗产率),其未经进一步纯化即使用。LCMS (ESI) m/e 501.1 ($\text{M}+\text{H}^+$), 计算值 $C_{23}H_{30}ClFN_3O_3$, 501.3]; LC/MS保留时间(方法D): $t_R=1.17\text{min}$ 。



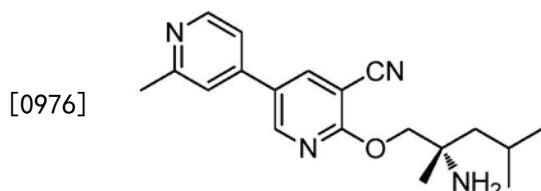
[0972] E部分: (S)-1-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氰基苯基)-3-氟吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯

基) 氨基甲酸甲酯

[0973] 将(S)-(4-(4-((2-Boc-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氰基苯基)-3-氟吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯(20mg, 0.040mmol)和TFA(1mL, 12.98mmol)在环境温度储存2小时。减压浓缩所得物。经由制备型LC/MS(柱:XBridge C18, 19x200mm, 5- μ m; 流动相A: 含有10-mM乙酸铵的5:95乙腈:水; 流动相B: 含有10-mM乙酸铵的95:5乙腈:水; 梯度: 45-85%B历时15分钟, 然后在100%B保持5分钟; 流速: 20mL/min)纯化残余物。得到(S)-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氰基苯基)-3-氟吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯(4.1mg, 10.14 μ mol, 历经两步产率为25%), 其为无色固体。LCMS (ESI) m/e 401.0 (M+H)⁺, 计算值C₂₁H₂₆FN₄O₃, 401.2; LC/MS保留时间(方法D): t_R=0.82min; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.26 (d, J=4.8Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.95 (d, J=9.5Hz, 1H), 7.50 (t, J=5.1Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.13-3.99 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.86-1.78 (m, 1H), 1.60-1.44 (m, 2H), 1.24 (s, 3H), 0.94 (t, J=5.9Hz, 6H)。

[0974] 实施例101

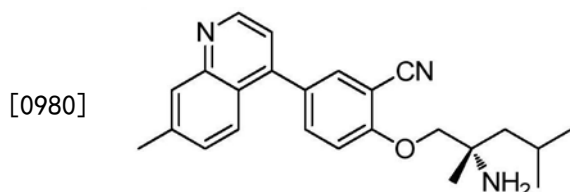
[0975] (S)-6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-2'-甲基-[3,4'-联吡啶]-5-甲腈



[0977] 如实施例32中所述制备, 得到(S)-6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-2'-甲基-[3,4'-联吡啶]-5-甲腈(16mg, 0.054mmol, 最后一步产率为44%), 其为淡黄色油状物。LCMS (ESI) m/e 325.1 [(M+H)⁺, 计算值C₁₉H₂₅N₄O, 325.2; LC/MS保留时间(方法D): t_R=0.58min; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.02 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.92 (d, J=2.6Hz, 1H), 8.68 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.42 (br. s., 2H), 7.99 (s, 1H), 7.89 (d, J=4.8Hz, 1H), 4.74-4.47 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.89 (dt, J=12.6, 6.4Hz, 1H), 1.83-1.74 (m, 1H), 1.65 (dd, J=14.3, 5.5Hz, 1H), 1.43 (s, 3H), 0.98 (d, J=1.8Hz, 3H), 0.96 (d, J=1.8Hz, 3H)。

[0978] 实施例102

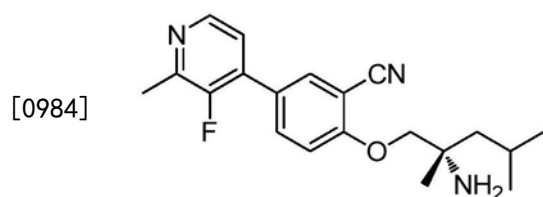
[0979] (S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(7-甲基喹啉-4-基)苯甲腈



[0981] 如实施例32中所述制备, 得到(S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(7-甲基喹啉-4-基)苯甲腈(76mg, 0.195mmol, 最后一步产率为53%), 其为无色薄膜状物。LCMS (ESI) m/e 374.0 [(M+H)⁺, 计算值C₂₄H₂₈N₃O, 374.2; LC/MS保留时间(方法D): t_R=0.76min; ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ 8.90 (d, J=4.0Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.87 (dd, J=8.8, 2.2Hz, 1H), 7.73 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.48 (dd, J=8.1, 4.8Hz, 2H), 7.42 (d, J=4.0Hz, 1H), 4.29-4.09 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.86 (dt, J=12.3, 6.3Hz, 1H), 1.72 (dd, J=13.9, 5.1Hz, 1H), 1.58 (dd, J=14.1, 5.7Hz, 1H), 1.35 (s, 3H), 0.97 (t, J=6.2Hz, 6H)。

[0982] 实施例103

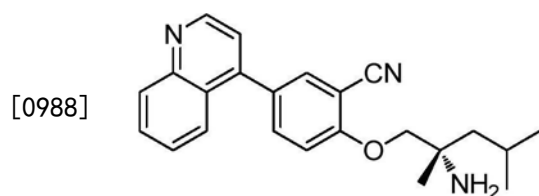
[0983] (S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(3-氟-2-甲基吡啶-4-基)苯甲腈



[0985] 如实施例32中所述制备,得到(S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(3-氟-2-甲基吡啶-4-基)苯甲腈(7.7mg,0.022mmol,最后一步产率为74%),其为无色薄膜状物。LCMS (ESI) m/e 342.0 [$(M+H)^+$, 计算值 $C_{20}H_{25}FN_3O$, 342.2]; LC/MS保留时间(方法D): t_R = 0.79min; 1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ 8.35 (d, J = 4.8Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.48 (br. s., 1H), 7.39 (d, J = 8.8Hz, 1H), 3.96-3.83 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.82 (dt, J = 12.1, 6.1Hz, 1H), 1.52-1.37 (m, 2H), 1.15 (s, 3H), 0.93 (t, J = 5.0Hz, 6H)。

[0986] 实施例104

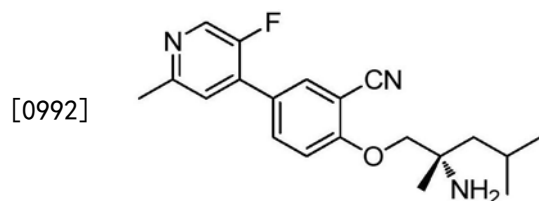
[0987] (S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(喹啉-4-基)苯甲腈



[0989] 如实施例32中所述制备,得到(S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(喹啉-4-基)苯甲腈(23mg,0.061mmol,最后一步产率为14%),其为无色薄膜状物。LCMS (ESI) m/e 360.0 [$(M+H)^+$, 计算值 $C_{23}H_{26}N_3O$, 360.2]; LC/MS保留时间(方法D): t_R = 0.69min; 1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ 8.97 (d, J = 4.4Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.90-7.79 (m, 3H), 7.64 (t, J = 7.2Hz, 1H), 7.50 (d, J = 4.4Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.8Hz, 1H), 4.11-3.98 (m, 2H), 1.86 (dq, J = 12.5, 6.4Hz, 1H), 1.63-1.45 (m, 2H), 1.25 (s, 3H), 0.97 (t, J = 6.2Hz, 6H)。

[0990] 实施例105

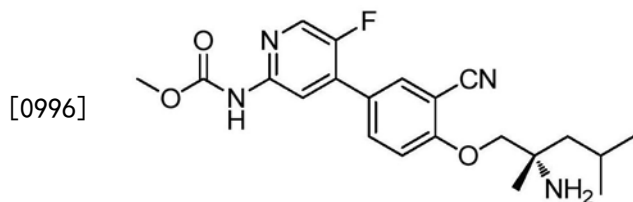
[0991] (S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(5-氟-2-甲基吡啶-4-基)苯甲腈



[0993] 如实施例32中所述制备,得到(S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(5-氟-2-甲基吡啶-4-基)苯甲腈(9.5mg,0.026mmol,最后一步产率为25%),其为淡黄色薄膜状物。LCMS (ESI) m/e 342.0 [$(M+H)^+$, 计算值 $C_{20}H_{25}FN_3O$, 342.2]; LC/MS保留时间(方法D): t_R = 0.80min; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.50 (d, J = 2.6Hz, 1H), 8.08 (d, J = 1.8Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.1Hz, 1H), 7.56 (d, J = 6.6Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.8Hz, 1H), 3.96-3.85 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.86-1.77 (m, 1H), 1.51-1.36 (m, 2H), 1.15 (s, 3H), 0.94 (d, J = 3.7Hz, 3H), 0.93 (d, J = 3.7Hz, 3H)。

[0994] 实施例106

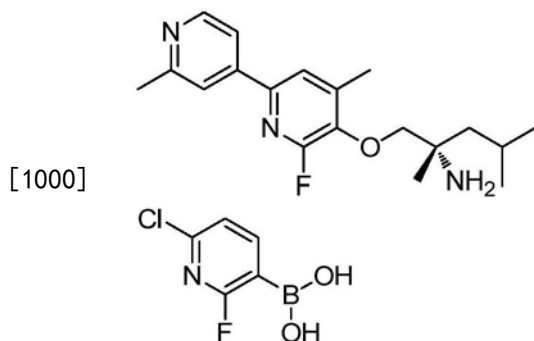
[0995] (S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氰基苯基)-5-氟吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯



[0997] 如实施例100中所述制备,得到(S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氰基苯基)-5-氟吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯(20.5mg,0.050mmol,最后一步产率为36%),其为无色薄膜状物。LCMS (ESI) m/e 401.0 (M+H)⁺, 计算值C₂₁H₂₆FN₄O₃, 401.2; LC/MS保留时间(方法D): t_R =0.91min; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.38 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.97 (d, J=5.9Hz, 1H), 7.91 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.41 (d, J=8.8Hz, 1H), 3.96-3.84 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.82 (dt, J=12.7, 6.3Hz, 1H), 1.49-1.34 (m, 2H), 1.15 (s, 3H), 0.94 (d, J=3.7Hz, 3H), 0.93 (d, J=3.7Hz, 3H)。

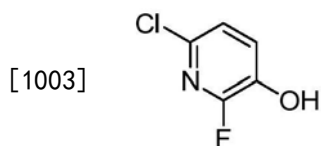
[0998] 实施例107

[0999] (S)-1-((6-氟-2',4-二甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[1001] A部分: (6-氯-2-氟吡啶-3-基) 硼酸

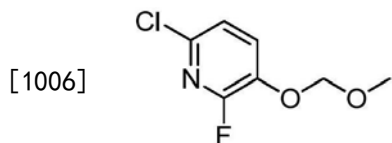
[1002] 在-78℃,将LDA (1M于THF中)的溶液(8.36ml,8.36mmol)用滴加2-氯-6-氟吡啶(1.0g,7.60mmol)于THF (2mL)中的溶液处理。将该混合物在-78℃保持1h,然后用硼酸三异丙酯(1.765ml,7.60mmol)于THF (1mL)中的溶液处理。将反应混合物用水(4mL)处理并减压浓缩,得到(6-氯-2-氟吡啶-3-基)硼酸(1.33g,7.60mmol,100%粗产率),其为淡橙色蜡状固体,未经进一步纯化即使用。LCMS (ESI) m/e 176.0 (M+H)⁺, 计算值C₅H₅BClFNO₂, 176.0; LC/MS保留时间(方法D): t_R =0.71min。



[1004] B部分: 6-氯-2-氟吡啶-3-醇

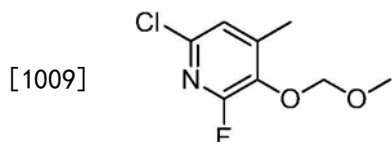
[1005] 在0℃,将(6-氯-2-氟吡啶-3-基)硼酸(1.3g,7.41mmol)于NaOH(4.45ml,22.24mmol)中的混悬液同时用过氧化氢(0.500ml,8.15mmol)处理。将混合物在环境温度搅拌过夜。将所得溶液用冰水淬灭,用3N盐酸水溶液酸化至pH=5,并用乙酸乙酯萃取三次。收

集的有机物经硫酸钠干燥并减压浓缩,得到6-氯-2-氟吡啶-3-醇(1.08g,7.32mmol,99%粗产率),其为蜡状固体,未经进一步纯化即使用。LCMS (ESI) m/e 148.0 (M+H)⁺, 计算值 C₅H₄ClFN₀, 148.0]; LC/MS 保留时间(方法D): t_R = 0.83min。



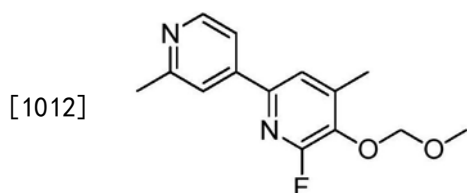
[1007] C部分: 6-氯-2-氟-3-(甲氧基甲氧基)吡啶

[1008] 将6-氯-2-氟吡啶-3-醇(0.49g, 3.32mmol)、MOM-Cl(0.277mL, 3.65mmol)、碳酸钾(0.551g, 3.99mmol)于丙酮(20mL)中的溶液在60℃搅拌3h。将混合物冷却至环境温度并真空过滤。减压浓缩滤液。残余物通过硅胶色谱(5-30%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到6-氯-2-氟-3-(甲氧基甲氧基)吡啶(0.24g, 1.25mmol, 历经三步产率为38%),其为近乎无色的油状物。LCMS (ESI) m/e 192.0 (M+H)⁺, 计算值 C₇H₈ClFN₀O₂, 192.0]; LC/MS 保留时间(方法D): t_R = 1.20min; ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.57 (dd, J = 9.8, 8.3Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.3Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.56-3.52 (m, 3H)。



[1010] D部分: 6-氯-2-氟-3-(甲氧基甲氧基)-4-甲基吡啶

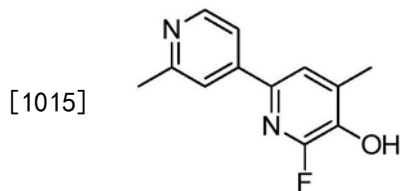
[1011] 在-78℃,将6-氯-2-氟-3-(甲氧基甲氧基)吡啶(0.24g, 1.253mmol)于四氢呋喃(9mL)中的溶液用滴加LDA(1.378mL, 1.378mmol)处理。将所得橙色溶液在-78℃保持1h,然后用滴加碘甲烷(0.094mL, 1.503mmol)于THF(0.5mL)中的溶液处理。将所得溶液在-78℃搅拌30min。将所得溶液温热至环境温度,用饱和氯化铵水溶液(5mL)淬灭,并搅拌过夜。分开两层并用乙酸乙酯萃取水层。收集的有机物以硫酸钠干燥并减压浓缩。残余物通过硅胶色谱(5-30%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到6-氯-2-氟-3-(甲氧基甲氧基)-4-甲基吡啶(0.22g, 1.07mmol, 85%产率),其为无色油状物。LCMS (ESI) m/e 206.1 (M+H)⁺, 计算值 C₈H₁₀ClFN₀O₂, 206.0]; LC/MS 保留时间(方法D): t_R = 1.05min; ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.07 (s, 1H), 5.21-5.10 (m, 2H), 3.64-3.54 (m, 3H), 2.37 (d, J = 1.0Hz, 3H)。



[1013] E部分: 6-氟-5-(甲氧基甲氧基)-2',4'-二甲基-2,4'-联吡啶

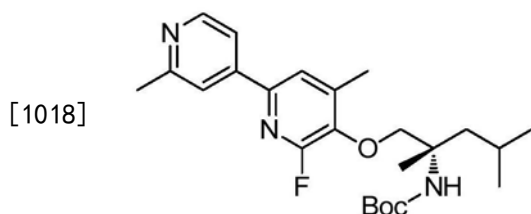
[1014] 向额定压力的小瓶中加入6-氯-2-氟-3-(甲氧基甲氧基)-4-甲基吡啶(110mg, 0.535mmol)、(2-甲基吡啶-4-基)硼酸(81mg, 0.588mmol)、碳酸铯(349mg, 1.070mmol)、甲苯(1mL)和乙醇(0.200mL)。将该溶液用氮气气流吹扫5min。加入四(三苯基膦)钯(0)(43.3mg, 0.037mmol)并经小瓶密封,清除氧气,并在氮气下在85℃搅拌过夜。将所得混悬液真空过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶色谱(5-40%乙酸乙酯/己烷梯度洗脱)纯化,得到6-氟-5-(甲氧基甲氧基)-2',4'-二甲基-2,4'-联吡啶(40mg, 0.153mmol, 29%产率),其为近乎无色的油

状物。LCMS (ESI) m/e 263.1 (M+H)⁺, 计算值C₁₄H₁₆FN₂O₂, 263.1]; LC/MS保留时间(方法D): t_R = 0.80min; ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.59 (d, J=5.3Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.61 (dd, J=5.3, 1.3Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 5.24 (d, J=1.0Hz, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.47 (s, 3H)。



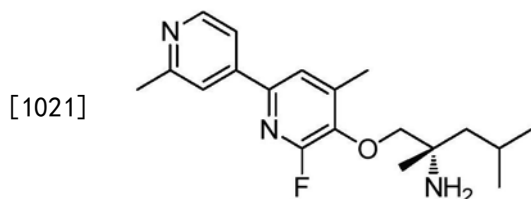
[1016] F部分: 6-氟-2',4-二甲基-[2,4'-联吡啶]-5-醇

[1017] 将6-氟-5-(甲氧基甲氧基)-2',4-二甲基-2,4'-联吡啶 (40mg, 0.153mmol) 于甲醇 (5mL) 和HCl (conc.) (0.05mL, 0.600mmol) 中的溶液在65℃搅拌1h, 然后减压浓缩, 得到6-氟-2',4-二甲基-[2,4'-联吡啶]-5-醇 (30mg, 0.137mmol, 90%产率), 其为淡黄褐色固体。未经进一步纯化即使用。LCMS (ESI) m/e 219.1 (M+H)⁺, 计算值C₁₂H₁₂FN₂O, 219.1]; LC/MS保留时间(方法D): t_R = 0.59min。



[1019] G部分: (S)-1-((6-氟-2',4-二甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1020] 在额定压力小瓶中, 将6-氟-2',4-二甲基-[2,4'-联吡啶]-5-醇 (30mg, 0.137mmol), (S)-4-异丁基-4-甲基-1,2,3-噁噻唑烷-3-甲酸叔丁酯2,2-二氧化物 (48.4mg, 0.165mmol) 和碳酸铯 (134mg, 0.412mmol) 于N,N-二甲基甲酰胺 (1mL) 中的溶液在80℃搅拌过夜。将混合物冷却至环境温度并经注射器头滤器过滤。得到(S)-1-((6-氟-2',4-二甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (38.6mg, 0.089mmol, 65%粗产率), 其为无色油状物, 未经进一步即使用。LCMS (ESI) m/e 432.2 (M+H)⁺, 计算值C₂₄H₃₅FN₃O₃, 432.3]; LC/MS保留时间(方法D): t_R = 1.08min。



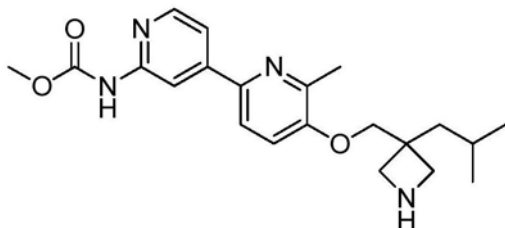
[1022] H部分: (S)-1-((6-氟-2',4-二甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1023] 将(S)-1-((6-氟-2',4-二甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (38mg, 0.088mmol) 于DMF (1mL) 中的溶液用TFA (1mL, 12.98mmol) 处理并在环境温度搅拌过夜。减压浓缩该溶液。经由制备型LC/MS (柱: XBridge C18, 19x200mm, 5-μm; 流动相A: 含有10-mM乙酸铵的5:95乙腈:水; 流动相B: 含有10-mM乙酸铵的95:5乙腈:水; 梯度: 20-60%B历时15分钟, 然后在100%B保持5分钟; 流速: 20mL/min) 纯化粗物质。得到

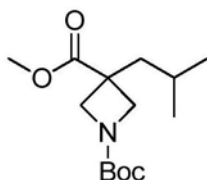
(S)-1-((6-氟-2',4-二甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺 (20mg, 0.060mmol, 68%粗产率), 其为无色油状物, 未经进一步纯化即使用。LCMS (ESI) m/e 332.3 ($M+H$)⁺, 计算值 $C_{19}H_{27}FN_3O$, 332.2]; LC/MS保留时间 (方法D): $t_R=0.64$ min; ¹H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.54 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.74 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 3.84-3.80 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.88-1.75 (m, 1H), 1.49-1.31 (m, 2H), 1.15 (s, 3H), 1.00-0.90 (m, 6H)。

[1024] 实施例108

[1025] (5-((3-异丁基氮杂环丁-3-基甲氧基)-6-甲基-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯

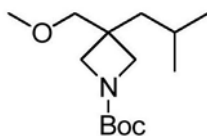


[1026]



[1027] A部分: 3-异丁基氮杂环丁-1,3-二甲酸1-叔丁酯·3-甲酯

[1028] 在-78℃, 将氮杂环丁-1,3-二甲酸1-叔丁酯·3-甲酯 (5.0g, 23.23mmol) 和1-碘-2-甲基丙烷 (21.37g, 116mmol) 于四氢呋喃 (100mL) 中的溶液用滴加KHMDs (69.7mL, 34.8mmol) 处理。将该溶液在环境温度搅拌过夜。将所得混悬液用乙酸乙酯 (500mL) 稀释, 用0.5N盐酸水溶液 (2x100mL) 和盐水 (1x100mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。残余物经由硅胶色谱 (2-20% 乙酸乙酯/己烷梯度洗脱) 纯化, 得到3-异丁基氮杂环丁-1,3-二甲酸1-叔丁酯·3-甲酯 (3.37g, 12.42mmol, 54%产率), 其为琥珀色油状物。¹H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 4.22 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 3.82-3.70 (m, 5H), 1.87 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 1.63-1.51 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 0.89 (d, $J=6.8$ Hz, 6H)。



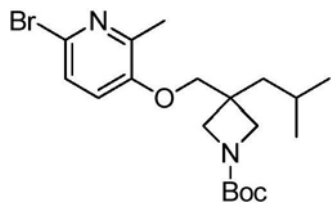
[1029]

[1030] B部分: 3-异丁基-3-(甲氧基甲基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯

[1031] 将3-异丁基氮杂环丁-1,3-二甲酸1-叔丁酯·3-甲酯 (2.51g, 9.25mmol) 于四氢呋喃 (40mL) 中的溶液在环境温度用硼氢化锂 (0.403g, 18.50mmol) 处理并在70℃搅拌3h。TLC指示起始物质消耗50%。将反应混合物用额外的硼氢化锂 (0.302g, 13.97mmol) 处理并在70℃搅拌1.5h。TLC指示起始物质完全消耗。将反应混合物冷却至0℃, 用0.1N盐酸水溶液淬灭, 然后用乙酸乙酯稀释。分开两层并用乙酸乙酯萃取水层 (2x)。收集的有机物经硫酸钠干燥, 过滤, 并减压浓缩。残余物通过硅胶色谱 (10-80% 乙酸乙酯/己烷梯度洗脱) 纯化, 得到3-异丁基-3-(甲氧基甲基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯 (2.07g, 8.51mmol, 92%产率), 其为无色油状物。¹H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 3.81-3.70 (m, 4H), 3.64 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 1.74 (tt, J

=13.5, 6.7Hz, 2H), 1.60 (d, J=7.0Hz, 2H), 1.46 (s, 9H), 0.91 (d, J=6.5Hz, 6H)。

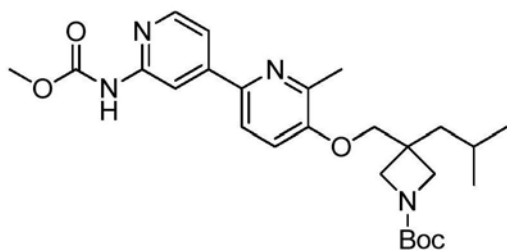
[1032]



[1033] C部分: 3-((6-溴-2-甲基吡啶-3-基)氧基)甲基)-3-异丁基氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯

[1034] 将3-(羟基甲基)-3-异丁基氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯(0.582g, 2.392mmol)于四氢呋喃(4mL)中的溶液装入额定压力小瓶中并用滴加KOtBu(1M于THF中)(2.392mL, 2.392mmol)处理。5分钟后,同时滴加于THF(2mL)中的6-溴-3-氟-2-甲基吡啶(0.50g, 2.63mmol)。将小瓶密封并加热至80℃过夜。将该混合物在乙酸乙酯与盐水之间分配。分出两层并用乙酸乙酯萃取水层(2x)。收集的有机物经硫酸钠干燥并减压浓缩。残余物经由硅胶色谱纯化,得到3-((6-溴-2-甲基吡啶-3-基)氧基)甲基)-3-异丁基氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯(50mg, 0.121mmol, 5%产率),其为近乎无色的油状物。LCMS (ESI) m/e 313.0 (M-Boc+H)⁺, 计算值C₁₄H₂₂BrN₂O, 313.1; LC/MS保留时间(方法D): t_R=0.92min。

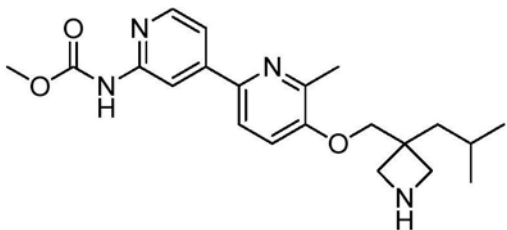
[1035]



[1036] D部分: 3-异丁基-3-(((2'-(甲氧基羰基)氨基)-6-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)甲基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯

[1037] 将(2-((甲氧基羰基)氨基)吡啶-4-基)硼酸(50mg, 0.255mmol)、3-((6-溴-2-甲基吡啶-3-基)氧基)甲基)-3-异丁基氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯(70.3mg, 0.170mmol)、Pd(Ph₃P)₄(13.76mg, 0.012mmol)和碳酸铯(111mg, 0.340mmol)于甲苯(1mL)和乙醇(0.1mL)中的溶液装入额定压力小瓶中并用氮气气流吹扫5min。将小瓶密封,清除氧气,并在氮气下在80℃搅拌过夜。将该混合物冷却至环境温度并减压浓缩。残余物通过硅胶色谱(10-80%乙酸乙酯/己烷梯度洗脱)纯化,得到3-异丁基-3-(((2'-(甲氧基羰基)氨基)-6-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)甲基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯(29mg, 0.060mmol, 35%产率),其为淡黄色薄膜状物。LCMS (ESI) m/e 485.1 (M+H)⁺, 计算值C₂₆H₃₇N₄O₅, 485.3; LC/MS保留时间(方法D): t_R=1.14min。

[1038]

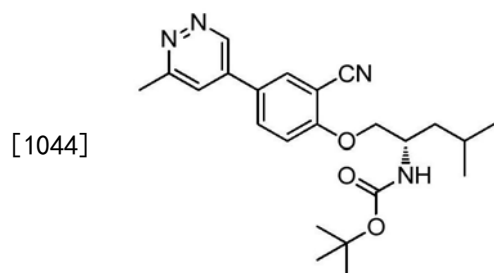
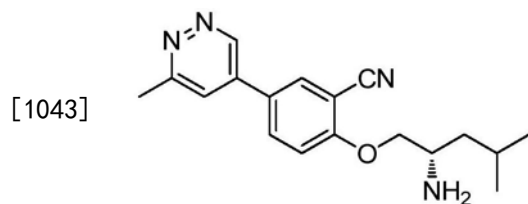


[1039] D部分: (5-((3-异丁基氮杂环丁-3-基甲氧基)-6-甲基-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基)甲酸甲酯

[1040] 将3-异丁基-3-((2'-((甲氧基羰基)氨基)-6-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)甲基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯(29mg, 0.060mmol)和TFA(1mL, 12.98mmol)在环境温度搅拌3h。减压浓缩该溶液。经由制备型HPLC(柱:XBridge C18, 19x 200mm, 5- μ m; 流动相A: 含有10-mM乙酸铵的5:95甲醇:水; 流动相B: 含有10-mM乙酸铵的95:5甲醇:水; 梯度: 40-80%B历时40分钟, 然后在100%B保持5分钟; 流速: 20mL/min)纯化该粗物质。得到(5-((3-异丁基氮杂环丁-3-基甲氧基)-6-甲基-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯(11.5mg, 0.030mmol, 50%产率), 其为无色薄膜状物。LCMS (ESI) m/e 385.1 (M+H)⁺, 计算值C₂₁H₂₉N₄O₃, 385.3; LC/MS保留时间(方法D): t_R=0.76min; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.49 (s, 1H), 8.31 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.86 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.64 (d, J=4.4Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.54-3.38 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 1.86 (m, 3H), 1.73-1.59 (m, 3H), 0.86 (d, J=5.9Hz, 6H)。

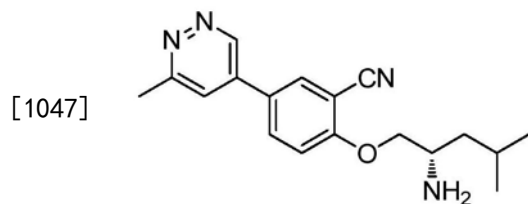
[1041] 实施例109

[1042] (S)-2-((2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-5-(6-甲基吡嗪-4-基)苯甲腈



[1045] A部分: (S)-(1-(2-氰基-4-(6-甲基吡嗪-4-基)苯氧基)-4-甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1046] 在氮气下, 向2mL小瓶中加入于二噁烷(0.5mL)中的(6-甲基吡嗪-4-基)硼酸(20.56mg, 0.149mmol), (S)-(1-(4-溴-2-氰基苯氧基)-4-甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(42.3mg, 0.106mmol)和Na₂CO₃(0.160mL, 0.319mmol), 得到无色混悬液。在氮气下加入1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯(II), 甲苯(4.38mg, 5.32 μ mol)。将小瓶密封并在100 $^{\circ}$ C(浴: 108 $^{\circ}$ C)加热2h。将混合物用EtOAc稀释, 用Na₂SO₄干燥并经Na₂SO₄塞。浓缩有机溶液, 得到期望产物(70mg, 100%粗产率), 其为黄褐色油状物, 直接用于下一步骤。LCMS (ESI) m/e 411.2 [(M+H)⁺, 计算值C₂₃H₃₁N₄O₃, 411.2]。



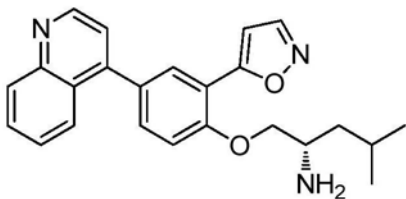
[1048] B部分: (S)-2-((2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-5-(6-甲基吡嗪-4-基)苯甲腈

[1049] 如先前实施例7, B部分中所述制备, 得到(S)-2-((2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-5-

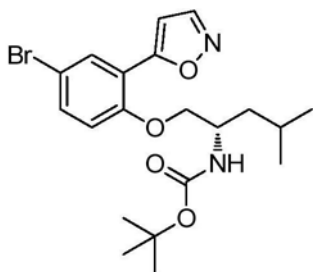
(6-甲基吡嗪-4-基) 苯甲腈 (20.8mg, 历经5步63%), 其为无色固体。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ9.51 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.40 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.24 (dd, J=8.9, 2.5Hz, 1H), 7.96 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.44 (d, J=9.0Hz, 1H), 4.11 (dd, J=9.7, 5.1Hz, 1H), 4.04 (dd, J=9.6, 6.3Hz, 1H), 3.17 (t, J=6.6Hz, 1H), 2.67 (s, 3H), 1.84 (p, J=6.6Hz, 1H), 1.38 (ddd, J=13.5, 8.3, 5.0Hz, 1H), 1.30 (dq, J=13.9, 7.0, 6.4Hz, 1H), 0.93 (d, J=6.6Hz, 3H), 0.89 (d, J=6.6Hz, 3H); LCMS (ESI) m/e 311.2 [(M+H)⁺, 计算值C₁₈H₂₃N₄O, 311.2]; LC/MS保留时间 (方法B): t_R=1.46min。

[1050] 实施例110

[1051] (S)-1-(2-(异噁唑-5-基)-4-(喹啉-4-基) 苯氧基)-4-甲基戊-2-胺

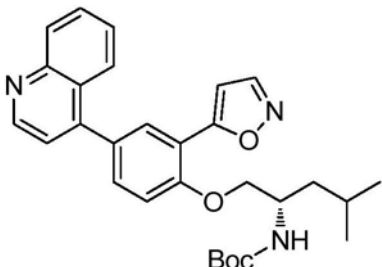


[1052]



[1053] A部分: (S)-(1-(4-溴-2-(异噁唑-5-基) 苯氧基)-4-甲基戊-2-基) 氨基甲酸叔丁酯

[1054] 向15mL小瓶中加入于四氢呋喃(3mL)中的(S)-(1-羟基-4-甲基戊-2-基) 氨基甲酸叔丁酯(204mg, 0.939mmol)、Ph₃P(320mg, 1.220mmol)和4-溴-2-(异噁唑-5-基) 苯酚(225mg, 0.939mmol), 得到黄褐色溶液。在室温加入DIAD(0.256mL, 1.314mmol)。将所得澄清黄褐色溶液在室温搅拌过夜18h。浓缩该溶液得到稠油并直接通过硅胶色谱(直至40% EtOAc/己烷)纯化, 得到(S)-(1-(4-溴-2-(异噁唑-5-基) 苯氧基)-4-甲基戊-2-基) 氨基甲酸叔丁酯(319mg, 77%), 其为白色固体:¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ8.31 (s, 1H), 8.09 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.46 (dd, J=9.1, 2.6Hz, 1H), 6.88 (d, J=9.0Hz, 2H), 4.60 (d, J=8.9Hz, 1H), 4.19 (d, J=7.0Hz, 1H), 4.02 (qd, J=9.2, 5.2Hz, 2H), 1.75 (dq, J=13.6, 6.7Hz, 1H), 1.46 (d, J=12.0Hz, 1H), 0.98 (d, J=6.6Hz, 6H)。



[1055]

[1056] B部分: (S)-(1-(2-(异噁唑-5-基)-4-(喹啉-4-基) 苯氧基)-4-甲基戊-2-基) 氨基甲酸叔丁酯

[1057] 如先前实施例109中所述制备, 得到(S)-(1-(2-(异噁唑-5-基)-4-(喹啉-4-基) 苯

[1058]

CC(C)[C@H](N)COc1cc(ccc1-c2ccc3ncnc3cc2)c4ccccc4n2

[1063]

Chemical structures of two compounds. The top structure is a complex molecule featuring a pyridine ring substituted with a methyl group and a carboxylic acid group, linked to a benzene ring. The benzene ring is further substituted with a trifluoromethyl group and a side chain containing an ether linkage, a chiral center with an amino group, and an isopropyl group. The bottom structure is a pyridine ring substituted with a methyl group, a methyl ester group, and a boronic acid group.

[1066]

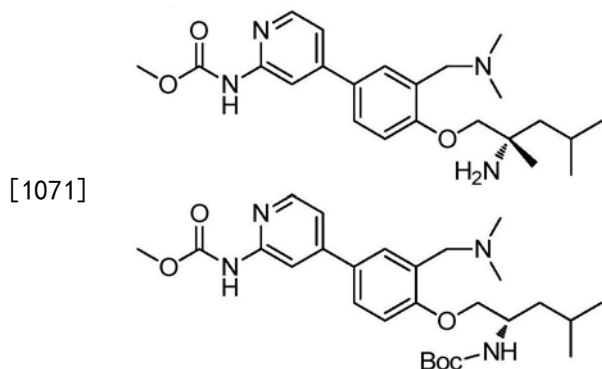
CC(C)C[C@H](N)COc1cc(C(F)(F)F)ccc1C(=O)Nc2cc(C)ncn2

111

[1068] 向20mL小瓶中加入(3-(甲氧基羰基)-2-甲基吡啶-4-基)硼酸(48.9mg, 0.251mmol)(先前的反应容器),再加入磷酸钾(2.2mL, 1.100mmol)。脱气5min后,加入Xphos预催化剂(4.5mg, 5.72 μ mol)和(S)-1-(4-溴-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(33mg, 0.084mmol)及四氢呋喃(2.2mL)。将小瓶密封并在80℃加热过夜18h。吹除挥发物。将残余物在EtOAc与水之间分配。将有机层干燥,过滤并浓缩。将残余物溶于MeOH中并经制备型HPLC纯化,得到(S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)-2-甲基吡啶-3-甲酸(18.8mg, 53%): ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ 8.27 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.83 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.08 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 6.96 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 3.99-3.92 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.88-1.72 (m, 1H), 1.60-1.45 (m, 2H), 1.24 (s, 3H), 0.89 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 6H); LCMS (ESI) m/e 433.2 [$M+\text{Na}$] $^+$, 计算值 $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{Na}$, 433.2; LC/MS保留时间(方法C): $t_R=2.60\text{min}$ 。

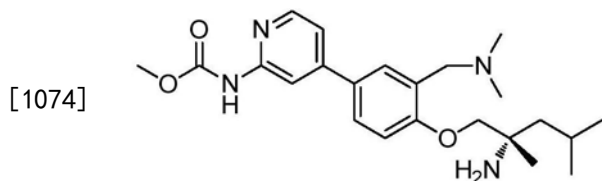
[1069] 实施例112

[1070] (S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-((二甲基氨基)甲基)苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯



[1072] A部分: (S)-4-(4-((2-Boc-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-((二甲基氨基)甲基)苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯

[1073] 向2mL小瓶中加入于 CH_2Cl_2 (0.5mL)中的粗醛(如实施例32中所述制备)(10.68mg, 0.022mmol),得到黄褐色溶液。先后加入二甲胺(0.110mL, 0.220mmol) (2.0M于THF中, 过量)和三乙酰氧基硼氢化钠(0.019g, 0.088mmol)。将混合物在室温搅拌过夜16h。LCMS显示完全转化成期望产物($M+H=515.2$)。将混合物在水与EtOAc之间分配。将两层分开。有机层用盐水洗涤,干燥并浓缩。该黄褐色残余物直接进行下一反应。



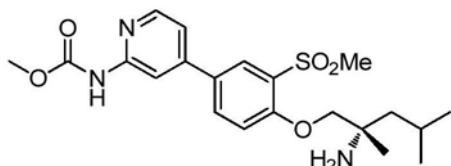
[1075] B部分: (S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-((二甲基氨基)甲基)苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯

[1076] 如实施例7, B部分中所述制备,得到(S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-((二甲基氨基)甲基)苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯(5.5mg, 历经三步60%): ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.28 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.64 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 7.32 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 7.12 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.51 (s, 2H), 2.20 (s,

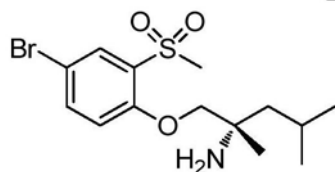
6H), 1.81 (dt, $J=12.6, 6.4\text{Hz}$, 1H), 1.46 (qd, $J=14.0, 5.6\text{Hz}$, 2H), 1.19 (s, 3H), 0.94 (t, $J=6.1\text{Hz}$, 6H); LCMS (ESI) m/e 415.1 [$(M+H)^+$, 计算值 $C_{23}H_{35}N_4O_3$, 415.3]; LC/MS保留时间 (方法B): $t_R=1.43\text{min}$ 。

[1077] 实施例113

[1078] (S)-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(甲基磺酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯

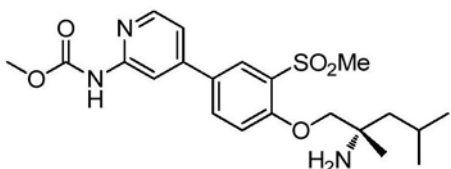


[1079]



[1080] A部分: (S)-1-(4-溴-2-(甲基磺酰基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1081] 向5mL小瓶中加入于四氢呋喃(1.2mL)中的(S)-2-氨基-2,4-二甲基戊-1-醇(120mg, 0.915mmol), 得到无色溶液。在氮气下滴加叔丁醇钾(1.097mL, 1.097mmol) (1.0M于THF中)。5min后, 按一份加入4-溴-1-氟-2-(甲基磺酰基)苯(243mg, 0.960mmol)。将瓶密封并将混合物在70℃搅拌18h。将混合物在水与EtOAc之间分配。将两层分开。用EtOAc萃取水层。将合并的有机溶液用盐水洗涤, 干燥并浓缩, 得到红色油状物(313mg, 94%): ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 8.10 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 7.69 (dd, $J=8.8, 2.5\text{Hz}$, 1H), 6.94 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 3.90 (q, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 3.24 (s, 3H), 1.90-1.75 (m, 1H), 1.52 (dd, $J=5.7, 3.5\text{Hz}$, 2H), 1.28 (s, 3H), 1.01 (dd, $J=10.6, 6.7\text{Hz}$, 6H); LCMS (ESI) m/e 363.9 [$(M+H)^+$, 计算值 $C_{14}H_{23}BrNO_3S$, 364.1]; LC/MS保留时间 (方法B): $t_R=1.64\text{min}$ 。



[1082]

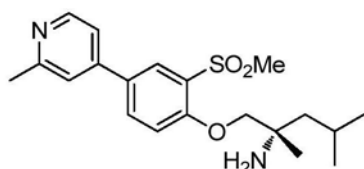
[1083] B部分: (S)-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(甲基磺酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯

[1084] 如先前实施例109中所述制备, 得到(S)-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(甲基磺酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯(25.6mg, 75%): ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.34 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.12-8.03 (m, 2H), 7.45 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.38 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 1.83 (dt, $J=12.2, 6.2\text{Hz}$, 1H), 1.49-1.37 (m, 2H), 1.17 (s, 3H), 0.94 (dd, $J=8.7, 6.6\text{Hz}$, 6H); LCMS (ESI) m/e 436.0 [$(M+H)^+$, 计算值 $C_{21}H_{30}N_3O_5S$, 436.2]; LC/MS保留时间 (方法B): $t_R=1.52\text{min}$ 。

[1085] 实施例114

[1086] (S)-2,4-二甲基-1-(4-(2-甲基吡啶-4-基)-2-(甲基磺酰基)苯氧基)戊-2-胺

[1087]

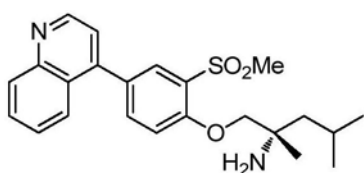


[1088] 如实施例113中所述制备,得到(S)-2,4-二甲基-1-(4-(2-甲基吡啶-4-基)-2-(甲基磺酰基)苯氧基)戊-2-胺(19mg,0.049mmol,83%):¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ8.51(d,J=5.3Hz,1H),8.17-8.10(m,2H),7.59(s,1H),7.52-7.46(m,1H),7.43(d,J=9.2Hz,1H),3.97(s,2H),3.55(s,3H),2.55(s,3H),1.83(dt,J=13.0,6.3Hz,1H),1.50-1.37(m,2H),1.17(s,3H),0.94(dd,J=8.8,6.5Hz,6H);LCMS(ESI)m/e 377.0[(M+H)⁺,计算值C₂₀H₂₉N₂O₃S,377.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.32min。

[1089] 实施例115

[1090] (S)-2,4-二甲基-1-(2-(甲基磺酰基)-4-(喹啉-4-基)苯氧基)戊-2-胺

[1091]

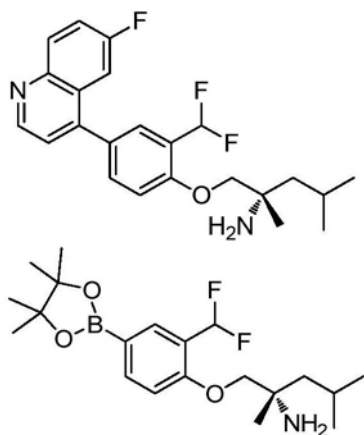


[1092] 如实施例113中所述制备,得到(S)-2,4-二甲基-1-(2-(甲基磺酰基)-4-(喹啉-4-基)苯氧基)戊-2-胺(12.2mg,0.029mmol,58%):¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ8.97(d,J=4.4Hz,1H),8.14(d,J=8.3Hz,1H),7.95-7.87(m,3H),7.83(t,J=7.7Hz,1H),7.65(t,J=7.7Hz,1H),7.55-7.47(m,2H),4.01(s,2H),3.49(s,3H),1.85(dt,J=12.9,6.5Hz,1H),1.53-1.39(m,2H),1.19(s,3H),0.97(dd,J=8.4,6.6Hz,6H);LCMS(ESI)m/e 413.0[(M+H)⁺,计算值C₂₃H₂₉N₂O₃S,413.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.41min。

[1093] 实施例116

[1094] (S)-1-(2-(二氟甲基)-4-(6-氟喹啉-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

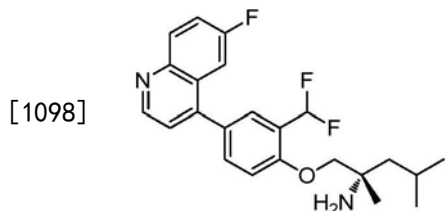
[1095]



[1096] A部分:(S)-1-(2-(二氟甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1097] 伴随氮气鼓泡,向5mL小瓶中加入于二噁烷(0.5mL)中的(S)-1-(4-溴-2-(二氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(16.2mg,0.048mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼杂戊环)(14.68mg,0.058mmol)和乙酸钾(14.19mg,0.145mmol),得到无色混悬液。在氮气下加入PdCl₂(dppf)(1.058mg,1.446μmol)。将小瓶密封并将混合物

在80℃加热4h。LCMS显示大部分起始物质消失以及若干个峰。将其直接用于下一步骤。

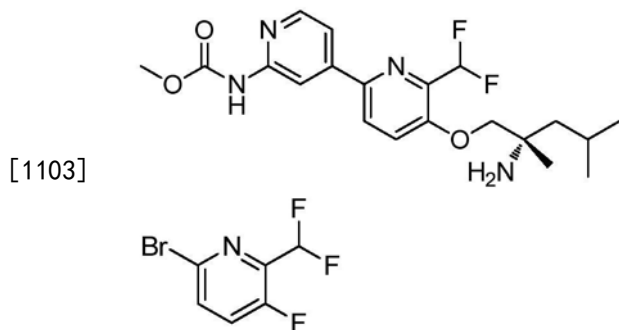


[1099] B部分: (S)-1-(2-(二氟甲基)-4-(6-氟喹啉-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1100] 将(S)-1-(2-(二氟甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(18.40mg, 0.048mmol)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯钯(II)二氯甲烷复合物(2.74mg, 3.36 μ mol)、Na₂CO₃(0.096mL, 0.192mmol)和4-氯-6-氟喹啉(8.72mg, 0.048mmol)于二噁烷(0.5mL)(脱气的)中的混合物(先前的小瓶)在120℃加热16h。将反应混合物用乙酸乙酯稀释并干燥(Na₂SO₄),过滤并浓缩。将残余物溶于MeOH中并通过制备型HPLC纯化,得到(S)-1-(2-(二氟甲基)-4-(6-氟喹啉-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(6.7mg, 历经两步35%): ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 8.95(d, J=4.5Hz, 1H), 8.20(dd, J=9.2, 5.7Hz, 1H), 7.74(ddd, J=13.0, 8.0, 3.4Hz, 2H), 7.68(d, J=2.3Hz, 1H), 7.54(d, J=4.4Hz, 1H), 7.50(dd, J=10.3, 2.9Hz, 1H), 7.44-7.17(m, 2H), 3.61(s, 2H), 1.82(dq, J=12.8, 6.4Hz, 1H), 1.50-1.37(m, 2H), 1.16(s, 3H), 0.95(dd, J=10.2, 6.6Hz, 6H); LCMS(ESI) m/e 403.0[(M+H)⁺, 计算值C₂₃H₂₆F₃N₂O, 403.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.78min。

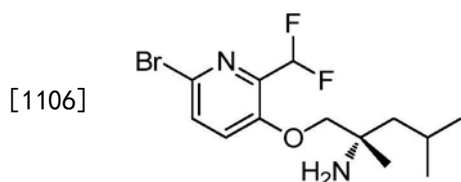
[1101] 实施例117

[1102] (S)-(5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-6-(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯



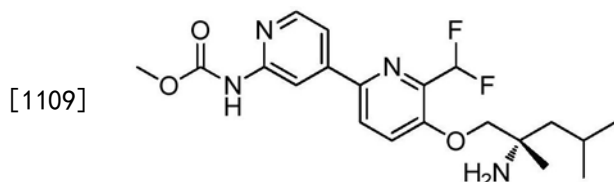
[1104] A部分: 6-溴-2-(二氟甲基)-3-氟吡啶

[1105] 向100mL圆底烧瓶中加入于CH₂Cl₂(10mL)中的6-溴-3-氟吡啶-2-甲醛(459.8mg, 2.254mmol),得到黄褐色溶液。冷却至-20℃后,在氮气下滴加DAST(0.596mL, 4.51mmol)。将混合物逐渐温热至室温。将混合物在室温搅拌3h。TLC(3/1己烷/EtOAc)显示完全转化成极性较小的点。将反应混合物用饱和NaHCO₃溶液慢慢淬灭并用乙醚(ether)稀释。将两层分开。有机层用水、盐水洗涤,干燥并浓缩,得到6-溴-2-(二氟甲基)-3-氟吡啶(509mg, 100%),其为黄褐色固体:¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 7.65(ddt, J=8.6, 3.5, 1.0Hz, 1H), 7.46(t, J=8.7Hz, 1H), 6.73(t, J=53.4Hz, 1H); ¹⁹F NMR(376MHz, 氯仿-d) δ -116.97, -127.89。



[1107] B部分: (S)-1-((6-溴-2-(二氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1108] 向5mL压力瓶中加入于四氢呋喃(1.3mL)中的(S)-2-氨基-2,4-二甲基戊-1-醇(140mg, 1.067mmol), 得到无色溶液。在氮气下滴加叔丁醇钾(1.280mL, 1.280mmol) (1.0M的THF溶液)。5min后, 按一份加入6-溴-2-(二氟甲基)-3-氟吡啶(241mg, 1.067mmol)。将瓶密封并将混合物在80℃搅拌18h。将混合物在水与EtOAc之间分配。将两层分开。水层用EtOAc萃取。将合并的有机溶液用盐水洗涤, 干燥并浓缩, 得到黄褐色油状物(338mg, 94%): ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.54 (dt, $J=9.0, 1.1\text{Hz}$, 1H), 7.22 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 6.74 (t, $J=53.9\text{Hz}$, 1H), 3.79 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 2H), 1.80 (dtd, $J=13.3, 6.7, 1.1\text{Hz}$, 1H), 1.54 (s, 2H), 1.52-1.47 (m, 2H), 1.25 (s, 3H), 1.00 (dd, $J=8.3, 6.6\text{Hz}$, 6H); ^{19}F NMR (376MHz, 氯仿-d) δ -117.98.; LCMS (ESI) m/e 336.9 $[(\text{M}+\text{H})^+]$, 计算值 $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{BrF}_2\text{N}_2\text{O}$, 337.1; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=1.67\text{min}$ 。

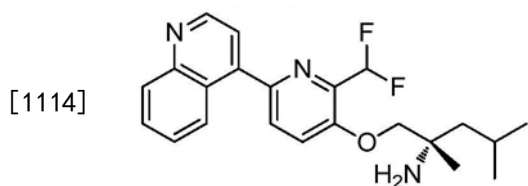


[1110] C部分: (S)-5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-6-(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯

[1111] 在氮气下, 向2mL小瓶中加入于二噁烷(0.6mL)中的(S)-1-((6-溴-2-(二氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(28.4mg, 0.084mmol)、2-((甲氧基羰基)氨基)吡啶-4-基)硼酸(41.3mg, 0.211mmol)和 Na_2CO_3 (0.126mL, 0.253mmol), 得到无色混悬液。在氮气加入1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯(II), 甲苯(3.46mg, 4.21 μmol)。将小瓶密封并在100℃(浴温: 110℃)加热3h。用EtOAc稀释混合物并经过 Na_2SO_4 塞。将有机溶液浓缩。通过制备型HPLC纯化残余物, 得到(S)-5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-6-(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯(12.6mg, 37%): ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.50 (s, 1H), 8.36 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 8.17 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.78 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.67 (dd, $J=5.1, 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.22 (t, $J=53.6\text{Hz}$, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 1.86-1.73 (m, 1H), 1.47-1.33 (m, 2H), 1.13 (s, 3H), 0.93 (dd, $J=10.0, 6.6\text{Hz}$, 6H); LCMS (ESI) m/e 409.0 $(\text{M}+\text{H})^+$, 计算值 $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3$, 409.2; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=1.66\text{min}$ 。

[1112] 实施例118

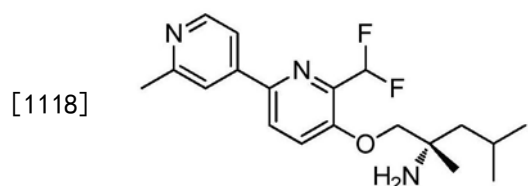
[1113] (S)-1-((2-(二氟甲基)-6-(喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[1115] 如实施例117中所述制备,得到(S)-1-((2-(二氟甲基)-6-(喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(10.6mg, 0.027mmol, 历经3步60%产率): ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.01 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 8.21 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 8.13 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.97 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.87 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.82 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.64 (dd, $J=9.5, 6.0\text{Hz}$, 2H), 7.28 (t, $J=53.6\text{Hz}$, 1H), 3.53 (s, 2H), 1.83 (dt, $J=13.2, 6.6\text{Hz}$, 1H), 1.50-1.37 (m, 2H), 1.16 (s, 3H), 0.95 (dd, $J=10.0, 6.7\text{Hz}$, 6H); LCMS (ESI) m/e 386.0 $[(M+H)^+]$, 计算值 $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}$, 386.2; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=1.54\text{min}$ 。

[1116] 实施例119

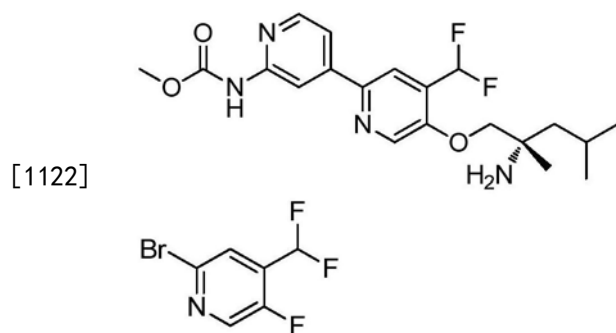
[1117] (S)-1-((6-(二氟甲基)-2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[1119] 如实施例117中所述制备,得到(S)-1-((6-(二氟甲基)-2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(18.3mg, 0.051mmol, 历经3步92%产率): ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.54 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 8.26 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.82 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 7.78 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.23 (t, $J=53.6\text{Hz}$, 1H), 3.89 (s, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.81 (dq, $J=12.8, 6.5\text{Hz}$, 1H), 1.50-1.34 (m, 2H), 1.14 (s, 3H), 0.92 (dd, $J=10.5, 6.6\text{Hz}$, 6H); LCMS (ESI) m/e 350.0 $[(M+H)^+]$, 计算值 $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}$, 350.2; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=1.45\text{min}$ 。

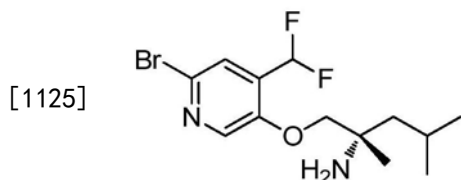
[1120] 实施例120

[1121] (S)-5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-4-(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯



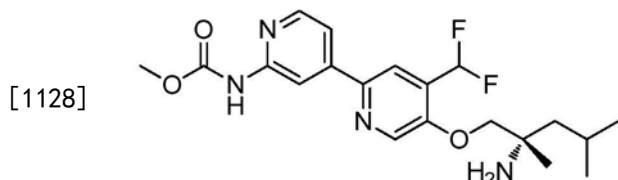
[1123] A部分: 2-溴-4-(二氟甲基)-5-氟吡啶

[1124] 向100mL圆底烧瓶中加入于 CH_2Cl_2 (12mL) 中的2-溴-5-氟吡啶-4-甲醛(605mg, 2.97mmol), 得到黄褐色溶液。冷却至 -20°C 后, 在氮气下滴加DAST (0.705mL, 5.34mmol)。将混合物逐渐温热至室温。将混合物在室温搅拌3h。TLC (3/1己烷/EtOAc) 显示完全转化成极性较小的点。将反应混合物用饱和 NaHCO_3 溶液慢慢淬灭并用乙醚洗涤。将两层分开。有机层用水、盐水洗涤, 干燥并浓缩, 得到2-溴-4-(二氟甲基)-5-氟吡啶(639mg, 95%), 其为黄褐色油状物: ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.39 (q, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 7.77-7.68 (m, 1H), 6.86 (t, $J=54.0\text{Hz}$, 1H); ^{19}F NMR (376MHz, 氯仿-d) δ -117.92, -135.51。



[1126] B部分: (S)-1-((6-溴-4-(二氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1127] 向20mL压力瓶中加入于四氢呋喃(1.5mL)中的(S)-2-氨基-2,4-二甲基戊-1-醇(146mg, 1.113mmol)和2-溴-4-(二氟甲基)-5-氟吡啶(251mg, 1.113mmol), 得到黄褐色溶液。在氮气下滴加叔丁醇钾(1.335mL, 1.335mmol) (1.0M于THF中)。在室温搅拌5min后, 将瓶密封并将混合物在80℃搅拌18h。将混合物在水与EtOAc之间分配。将两层分开。水层用EtOAc萃取。将合并的有机溶液用盐水洗涤, 干燥并浓缩, 得到黄褐色油状物(361mg, 96%): ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.13 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.85 (t, $J=54.4\text{Hz}$, 1H), 3.87 (s, 2H), 1.80 (dtd, $J=13.2, 6.7, 1.0\text{Hz}$, 1H), 1.61-1.50 (m, 2H), 1.50-1.47 (m, 2H), 1.24 (s, 3H), 1.00 (dd, $J=7.4, 6.7\text{Hz}$, 6H); ^{19}F NMR (376MHz, 氯仿-d) δ -119.58; LCMS (ESI) m/e 336.9 $[(\text{M}+\text{H})^+]$, 计算值 $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{BrF}_2\text{N}_2\text{O}$, 337.1; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=1.79\text{min}$ 。

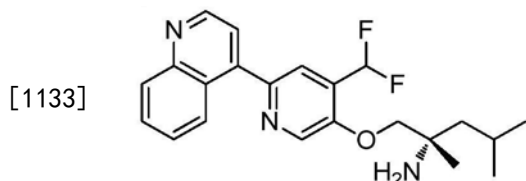


[1129] C部分: (S)-5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-4-(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯

[1130] 如实施例117中所述制备, 得到(S)-5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-4-(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯(2.5mg, 0.006mmol, 历经3步6%产率): ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.71 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.36 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.71 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.48 (t, $J=53.9\text{Hz}$, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 1.82 (dt, $J=12.9, 6.4\text{Hz}$, 1H), 1.53 (dd, $J=14.2, 5.3\text{Hz}$, 1H), 1.46 (dd, $J=14.2, 5.8\text{Hz}$, 1H), 1.22 (s, 3H), 0.95 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 0.91 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H); LCMS (ESI) m/e 408.9 $(\text{M}+\text{H})^+$, 计算值 $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3$, 409.2; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=1.66\text{min}$ 。

[1131] 实施例121

[1132] (S)-1-((4-(二氟甲基)-6-(喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



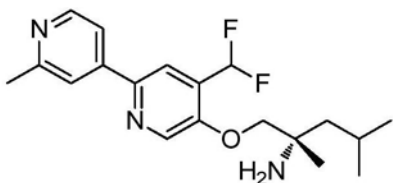
[1134] 如实施例117中所述制备, 得到(S)-1-((4-(二氟甲基)-6-(喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(11.7mg, 0.030mmol, 历经3步69%产率): ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.00 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.18 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 8.13 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.82 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.69-7.60 (m, 2H), 7.39 (t, $J=53.8\text{Hz}$, 1H), 4.06 (s, 2H), 1.84 (dt, $J=12.9, 6.3\text{Hz}$, 1H), 1.51-1.37 (m, 2H), 1.17 (s, 3H), 0.96 (dd, $J=11.7,$

6.7Hz, 6H); LCMS (ESI) m/e 386.0 [(M+H)⁺, 计算值C₂₂H₂₆F₂N₃O, 386.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R = 1.58min。

[1135] 实施例122

[1136] (S)-1-((4-(二氟甲基)-2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1137]

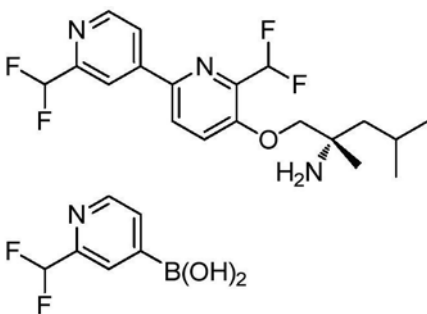


[1138] 如实施例117中所述制备,得到(S)-1-((4-(二氟甲基)-2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(13.6mg, 0.039mmol, 历经3步74%产率): ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.68 (s, 1H), 8.54 (d, J = 5.3Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.84 (d, J = 5.2Hz, 1H), 7.39 (t, J = 53.9Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.81 (dt, J = 12.8, 6.4Hz, 1H), 1.45 (qd, J = 14.2, 5.7Hz, 2H), 1.18 (s, 3H), 0.94 (d, J = 6.6Hz, 3H), 0.91 (d, J = 6.6Hz, 3H); LCMS (ESI) m/e 350.0 [(M+H)⁺, 计算值C₁₉H₂₆F₂N₃O, 350.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R = 1.46min。

[1139] 实施例123

[1140] (S)-1-((2',6-二(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1141]



[1142] A部分: (2-(二氟甲基)吡啶-4-基)硼酸

[1143] 向20mL小瓶中加入于乙醇(8.5mL)中的4-氯-2-(二氟甲基)吡啶盐酸盐(180mg, 0.900mmol)、连二硼酸(121mg, 1.350mmol)、2-(二环己基膦基)-2',4',6'-三异丙基联苯(8.58mg, 0.018mmol)、Xphos预催化剂(7.08mg, 9.00μmol)和乙酸钾(265mg, 2.70mmol),得到黄褐色混悬液(在加入试剂之前脱气)。将瓶盖上盖子并在80℃加热1.5h。LCMS显示消耗起始物质并形成新点: (2-(二氟甲基)吡啶-4-基)硼酸。将混合物分份并直接用于后续步骤的不同反应。

[1144]



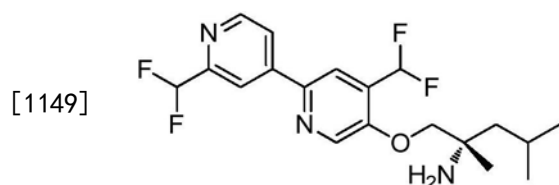
[1145] B部分: (S)-1-((2',6-二(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1146] 向5mL小瓶中加入(2-(二氟甲基)吡啶-4-基)硼酸(25.9mg, 0.15mmol)加入磷酸钾

(1mL, 0.500mmol)。脱气5min后,加入Xphos预催化剂(4mg, 5.08 μ mol)和(S)-1-((6-溴-2-(二氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(26.5mg, 0.079mmol)及四氢呋喃(1mL)。将小瓶密封并在80℃加热过夜18h。吹除挥发物。将残余物在EtOAc与水之间分配。将有机层干燥,过滤并浓缩。将残余物溶于MeOH中并通过制备型HPLC纯化,得到(S)-1-((2',6-二(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(29.8mg, 98%),其为无色固体。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.79 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.40 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.21 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.82 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.31 (t, J=53.5Hz, 1H), 7.04 (t, J=54.9Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.46 (s, 2H), 1.80 (dp, J=12.5, 6.7, 6.3Hz, 1H), 1.45 (qd, J=14.1, 5.6Hz, 2H), 1.17 (s, 3H), 0.92 (dd, J=13.6, 6.6Hz, 6H); ¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-d₆) δ -115.43 (d, J=55.2Hz), -117.78--119.55 (m); LCMS (ESI) m/e 386.0 [(M+H)⁺, 计算值C₁₉H₂₄F₄N₃O, 386.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.85min。

[1147] 实施例124

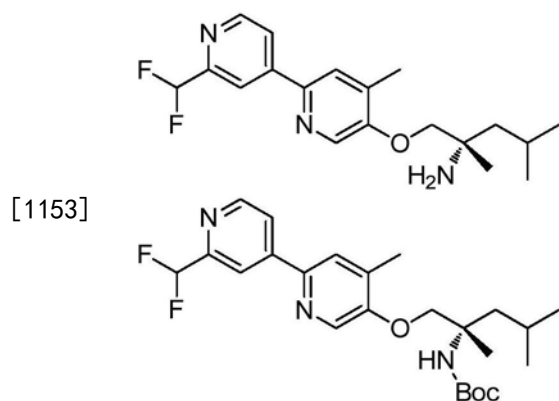
[1148] (S)-1-((2',4-二(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[1150] 如实施例123中所述制备,得到(S)-1-((2',4-二(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(25.9mg, 0.067mmol, 77%产率),其为无色固体。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.79 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.25 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.35 (t, J=53.9Hz, 1H), 7.04 (t, J=54.9Hz, 1H), 4.03 (s, 2H), 1.81 (dt, J=12.8, 6.4Hz, 1H), 1.48-1.33 (m, 2H), 1.14 (s, 3H), 0.93 (dd, J=12.3, 6.6Hz, 6H); ¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-d₆) δ -115.44 (d, J=54.7Hz), -116.34--119.67 (m); LCMS (ESI) m/e 386.0 [(M+H)⁺, 计算值C₁₉H₂₄F₄N₃O, 386.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.83min。

[1151] 实施例125

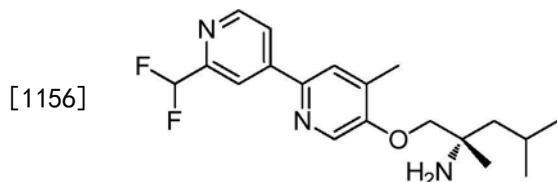
[1152] (S)-1-((2'-(二氟甲基)-4-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[1154] A部分: (S)-1-((2'-(二氟甲基)-4-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1155] 如实施例123中所述制备,得到(S)-1-((2'-(二氟甲基)-4-甲基-[2,4'-联吡

啉]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(38.5mg,0.086mmol,80%产率),其为无色固体。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 8.71(d,J=5.2Hz,1H),8.31(s,1H),8.18(d,J=1.7Hz,1H),7.98(dd,J=5.2,1.7Hz,1H),7.66(s,1H),6.72(t,J=55.5Hz,1H),4.63(s,1H),4.32(d,J=8.7Hz,1H),4.14(d,J=8.8Hz,1H),2.36(s,3H),1.96-1.77(m,2H),1.65-1.54(m,1H),1.44(s,3H),1.42(s,9H),1.01(dd,J=6.6,3.5Hz,6H);¹⁹F NMR(376MHz,氯仿-d) δ -115.81;LCMS(ESI)m/e 450.1[(M+H)⁺,计算值C₂₄H₃₄F₂N₃O₃,450.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=2.31min。

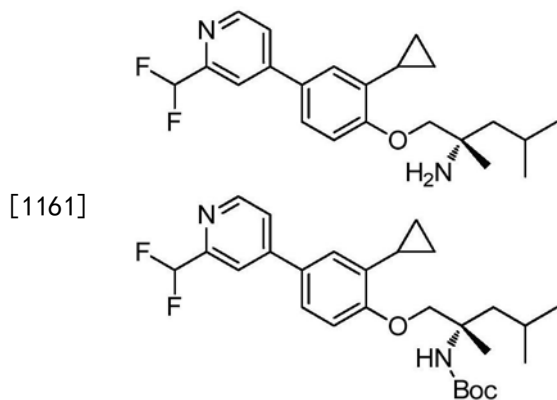


[1157] B部分:(S)-1-((2'-(二氟甲基)-4-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1158] 如先前实施例7,B部分中所述制备(34.9mg,100%):¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 8.76(d,J=5.1Hz,1H),8.42(s,1H),8.31(s,1H),8.22-8.15(m,1H),8.12(s,1H),7.03(t,J=55.0Hz,1H),4.13-4.00(m,2H),2.36(s,3H),1.83(dp,J=12.7,6.5Hz,1H),1.60(dd,J=14.1,5.5Hz,1H),1.52(dd,J=14.1,5.6Hz,1H),1.27(s,3H),0.95(d,J=6.6Hz,3H),0.92(d,J=6.6Hz,3H);¹⁹F NMR(376MHz,DMSO-d₆) δ -115.37(d,J=54.8Hz);LCMS(ESI)m/e350.0[(M+H)⁺,计算值C₁₉H₂₆F₂N₃O,350.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.80min。

[1159] 实施例126

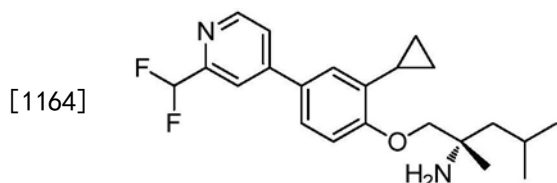
[1160] (S)-1-(2-环丙基-4-(2-(二氟甲基)吡啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[1162] A部分:(S)-(1-(2-环丙基-4-(2-(二氟甲基)吡啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1163] 如实施例123中所述制备,得到(S)-(1-(2-环丙基-4-(2-(二氟甲基)吡啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(31.4mg,0.066mmol,79%产率),其为无色固体。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 8.65(d,J=5.1Hz,1H),7.79(d,J=1.7Hz,1H),7.56(dd,J=5.2,1.8Hz,1H),7.47(dd,J=8.4,2.4Hz,1H),7.23(d,J=2.3Hz,1H),6.97(d,J=8.4Hz,1H),6.71(t,J=55.5Hz,1H),4.73(s,1H),4.21(d,J=8.8Hz,1H),4.05(d,J=8.8Hz,1H),2.19(tt,J=8.6,5.4Hz,1H),1.87(ddt,J=13.1,11.4,6.8Hz,2H),1.72-1.62(m,1H),1.47(s,3H),1.43(s,9H),1.01(dt,J=5.5,2.7Hz,8H),0.74(td,J=5.7,4.0Hz,2H);¹⁹F NMR

(376MHz, 氯仿-d) δ -115.77; LCMS (ESI) m/e 475.0 [(M+H)⁺, 计算值C₂₇H₃₇F₂N₂O₃, 475.3]; LC/MS保留时间(方法B): t_R =2.48min。

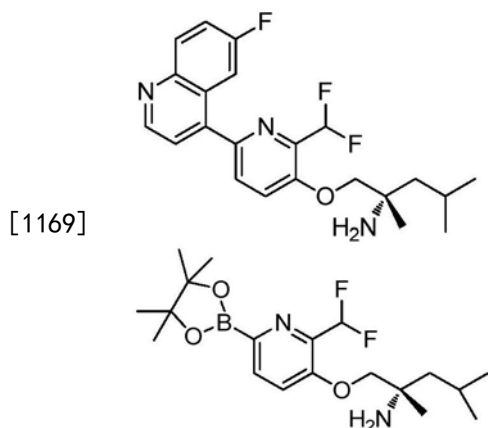


[1165] B部分: (S)-1-(2-环丙基-4-(2-(二氟甲基)吡啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1166] 如先前实施例7, B部分中所述制备(25.8mg, 100%), 其为无色固体。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.66 (d, J=5.3Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.86 (d, J=5.3Hz, 1H), 7.66 (dd, J=8.6, 2.3Hz, 1H), 7.32 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.11-6.84 (m, 2H), 3.90-3.79 (m, 2H), 2.26 (td, J=8.5, 4.2Hz, 1H), 1.82 (hept, J=6.4Hz, 1H), 1.50 (qd, J=14.1, 5.6Hz, 2H), 1.21 (s, 3H), 0.98-0.88 (m, 8H), 0.86-0.73 (m, 2H); ¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-d₆) δ -115.05 (d, J=54.9Hz); LCMS (ESI) m/e 375.0 [(M+H)⁺, 计算值C₂₂H₂₉F₂N₂O, 375.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R =1.97min。

[1167] 实施例127

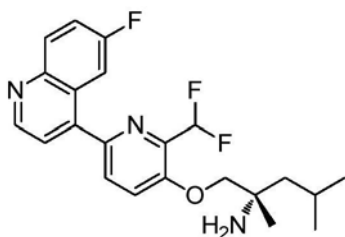
[1168] (S)-1-((2-(二氟甲基)-6-(6-氟喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[1170] A部分: (S)-1-((2-(二氟甲基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1171] 伴随氮气鼓泡, 向5mL小瓶中加入于二噁烷(2.4mL)中的(S)-1-((6-溴-2-(二氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(79.5mg, 0.236mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)(71.8mg, 0.283mmol)和乙酸钾(69.4mg, 0.707mmol), 得到无色混悬液。在氮气下加入PdCl₂(dppf)(5.18mg, 7.07 μ mol)。将小瓶密封并将混合物在80℃加热20h。LC/MS显示完全转化成新峰。将其分份并直接用于下一步骤。LC/MS保留时间(方法B): t_R =1.52min。

[1172]



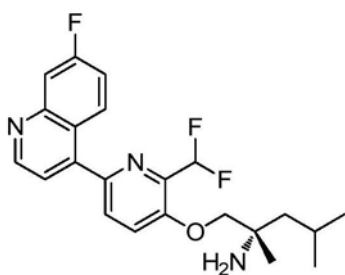
[1173] B部分: (S)-1-((2-(二氟甲基)-6-(6-氟喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1174] 如先前实施例116中所述制备,得到(S)-1-((2-(二氟甲基)-6-(6-氟喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(5.3mg, 历经2步16%), 其为无色固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.97 (d, J=4.5Hz, 1H), 8.19 (dd, J=9.3, 5.5Hz, 1H), 7.85 (dd, J=10.4, 2.9Hz, 1H), 7.73 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.59-7.43 (m, 3H), 7.09-6.72 (t, J=54.0Hz, 1H), 4.01-3.84 (m, 2H), 1.91-1.78 (m, 1H), 1.61-1.49 (m, 2H), 1.31 (s, 3H), 1.03 (app t, J=7.0Hz, 6H), 未观察到两个可交换的质子; LCMS (ESI) m/e 404.0 [(M+H)⁺, 计算值C₂₂H₂₅F₃N₃O, 404.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.81min。

[1175] 实施例128

[1176] (S)-1-((2-(二氟甲基)-6-(7-氟喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1177]

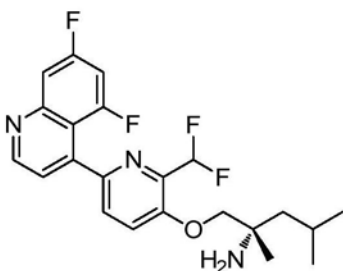


[1178] 如先前实施例116中所述制备,得到(S)-1-((2-(二氟甲基)-6-(7-氟喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(11.1mg, 历经2步35%), 其为无色固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.98 (d, J=4.5Hz, 1H), 8.21 (dd, J=9.3, 6.0Hz, 1H), 7.81 (dd, J=9.9, 2.6Hz, 1H), 7.72 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.45 (d, J=4.5Hz, 1H), 7.35 (ddd, J=9.3, 8.0, 2.8Hz, 1H), 6.98 (t, J=55.0Hz, 1H), 3.98 (s, 2H), 1.85 (tt, J=12.7, 6.4Hz, 1H), 1.68-1.56 (m, 2H), 1.36 (s, 3H), 1.03 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.01 (d, J=6.8Hz, 3H), 未观察到两个可交换的质子; LCMS (ESI) m/e 404.0 [(M+H)⁺, 计算值C₂₂H₂₅F₃N₃O, 404.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.68min。

[1179] 实施例129

[1180] (S)-1-((2-(二氟甲基)-6-(5,7-二氟喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1181]

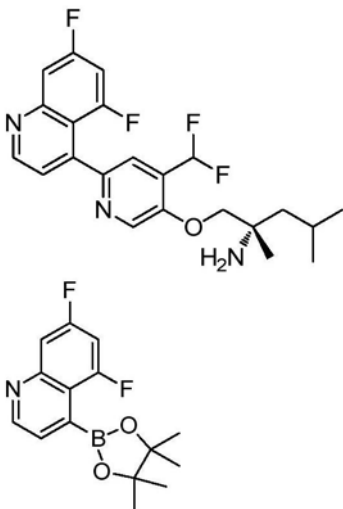


[1182] 如先前实施例16中所述制备,得到(S)-1-((2-(二氟甲基)-6-(5,7-二氟喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(25.9mg, 历经2步75%),其为无色固体。¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ9.13-9.02 (m, 1H), 7.93-7.73 (m, 3H), 7.56 (dt, J=23.8, 6.1Hz, 2H), 7.38-7.09 (m, 1H), 3.95 (d, J=22.2Hz, 2H), 1.84 (dt, J=18.4, 6.3Hz, 1H), 1.45 (dtd, J=23.9, 14.0, 11.7, 5.4Hz, 2H), 1.27-1.14 (m, 3H), 0.96 (ddd, J=23.9, 13.5, 6.6Hz, 6H); LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.82min。

[1183] 实施例130

[1184] (S)-1-((4-(二氟甲基)-6-(5,7-二氟喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

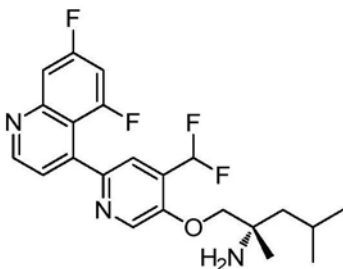
[1185]



[1186] A部分: 5,7-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)喹啉

[1187] 如先前实施例127中所述制备。得到5,7-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)喹啉,将其分份并直接用于下一步骤中。LC/MS保留时间(方法A): t_R=1.93min。

[1188]



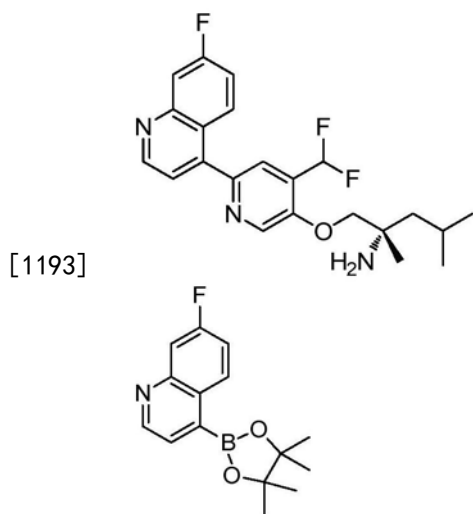
[1189] B部分: (S)-1-((4-(二氟甲基)-6-(5,7-二氟喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1190] 如先前实施例16中所述制备,得到(S)-1-((4-(二氟甲基)-6-(5,7-二氟喹啉-4-

基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(14.7mg, 历经2步49%), 其为无色固体。¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ9.04 (d, J=4.7Hz, 1H), 8.62 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.80 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.75 (d, J=6.5Hz, 1H), 7.56 (qd, J=8.5, 7.9, 4.9Hz, 2H), 7.36 (t, J=53.9Hz, 1H), 4.01 (s, 2H), 1.82 (q, J=6.5Hz, 1H), 1.43 (qd, J=14.0, 5.9Hz, 2H), 1.16 (s, 3H), 0.94 (dd, J=14.6, 6.7Hz, 6H); ¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-d₆) δ-102.43 (d, J=9.6Hz), -107.91 (d, J=9.0Hz), -116.03--119.87 (m); LCMS (ESI) m/e 422.0 [(M+H)⁺, 计算值C₂₂H₂₄F₄N₃O, 422.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.88min。

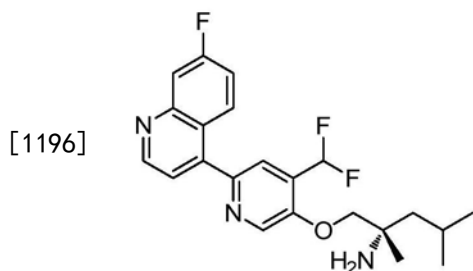
[1191] 实施例131

[1192] (S)-1-((4-(二氟甲基)-6-(7-氟喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[1194] A部分: 7-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)喹啉

[1195] 如先前实施例127中所述制备。得到7-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)喹啉, 将其分份并直接用于下一步骤中。LC/MS保留时间(方法A): t_R=1.19min。



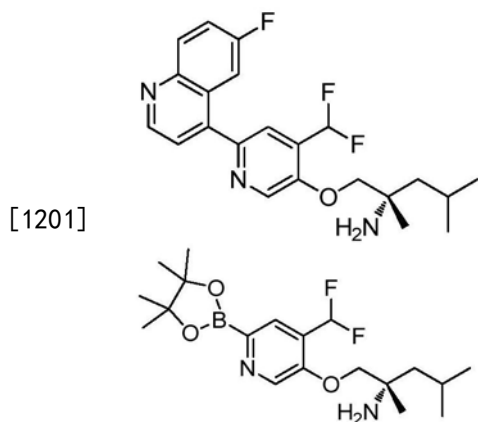
[1197] B部分: (S)-1-((4-(二氟甲基)-6-(7-氟喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1198] 如先前实施例16中所述制备, 得到(S)-1-((4-(二氟甲基)-6-(7-氟喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(11.1mg, 历经2步39%), 其为无色固体。¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ9.02 (d, J=4.3Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.30 (ddd, J=9.0, 6.3, 2.4Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.86 (dd, J=10.2, 2.7Hz, 1H), 7.67 (d, J=4.3Hz, 1H), 7.58 (td, J=8.8, 2.7Hz, 1H), 7.37 (t, J=53.9Hz, 1H), 4.05 (s, 2H), 1.83 (p, J=6.5Hz, 1H), 1.43 (qd, J=14.0, 5.4Hz, 2H), 1.16 (s, 3H), 0.95 (ddd, J=13.9, 6.8, 2.1Hz, 6H); ¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-d₆) δ-110.25, -115.90--119.14 (m); LCMS (ESI) m/e 404.0 [(M+H)⁺, 计算值C₂₂H₂₅F₃N₃O, 404.2]; LC/MS保留时间(方法A): t_R=1.19min。

404.2];LC/MS保留时间(方法B): $t_R=1.78\text{min}$ 。

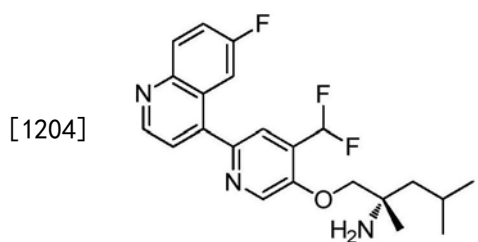
[1199] 实施例132

[1200] (S)-1-((4-(二氟甲基)-6-(6-氟喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[1202] A部分:(S)-1-((4-(二氟甲基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1203] 伴随氮气鼓泡,向5mL小瓶中加入于二噁烷(2.4mL)中的(S)-1-((6-溴-4-(二氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(82.5mg,0.245mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼杂戊环)(74.6mg,0.294mmol)和乙酸钾(72.0mg,0.734mmol),得到无色混悬液。在氮气下加入 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (5.37mg,7.34 μmol)。将小瓶密封并将混合物在80℃加热20h。LCMS显示主要为起始物质(暗红色混合物)。将温度升至100℃。4h后,LCMS显示稍好的转化。反应在100℃再继续16h。LCMS显示较好的转化,但仍剩下一些起始物质。将温度升至110℃并继续反应5h。LCMS显示仅剩下少量起始物质。反应在110℃再继续5h。冷却下来后,将反应混合物分份并直接用于下一步骤中。

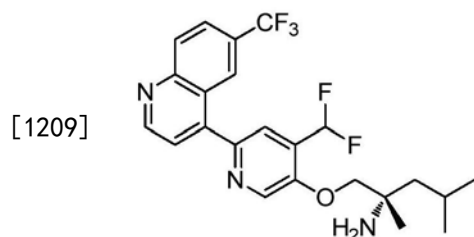


[1205] B部分:(S)-1-((4-(二氟甲基)-6-(6-氟喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1206] 如先前实施例116中所述制备,得到(S)-1-((4-(二氟甲基)-6-(6-氟喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(1.6mg,历经2步5%),其为无色固体。 ^1H NMR(600MHz,DMSO- d_6) δ 8.99(d, $J=4.4\text{Hz}$,1H),8.80(s,1H),8.20(dd, $J=9.3,5.6\text{Hz}$,1H),8.01(dd, $J=11.0,2.9\text{Hz}$,1H),7.94(s,1H),7.79-7.70(m,2H),7.40(t, $J=53.9\text{Hz}$,1H),4.09(s,2H),1.84(dt, $J=12.8,6.5\text{Hz}$,1H),1.46(qd, $J=14.0,5.6\text{Hz}$,2H),1.19(s,3H),0.97(d, $J=6.6\text{Hz}$,3H),0.94(d, $J=6.6\text{Hz}$,3H); ^{19}F NMR(376MHz,DMSO- d_6) δ -112.45,-118.42(dd, $J=134.0,57.0\text{Hz}$);LCMS(ESI) m/e 404.0[(M+H) $^+$,计算值 $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$,404.2];LC/MS保留时间(方法B): $t_R=1.79\text{min}$ 。

[1207] 实施例133

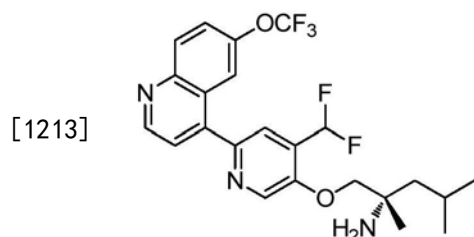
[1208] ((S)-1-((4-(二氟甲基)-6-(6-(三氟甲基)喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[1210] 如先前实施例132中所述制备,得到((S)-1-((4-(二氟甲基)-6-(6-(三氟甲基)喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(2.1mg,历经2步6%),其为无色固体。¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ9.17 (d, J=4.4Hz, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.34 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.08 (dd, J=8.8, 2.1Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.88 (d, J=4.3Hz, 1H), 7.43 (t, J=53.9Hz, 1H), 4.13 (d, J=3.0Hz, 2H), 1.84 (p, J=6.2Hz, 1H), 1.57-1.41 (m, 2H), 1.21 (s, 3H), 0.97 (d, J=6.6Hz, 3H), 0.94 (d, J=6.5Hz, 3H); LCMS (ESI) m/e 454.0 [(M+H)⁺, 计算值 C₂₃H₂₅F₅N₃O, 454.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=2.02min。

[1211] 实施例134

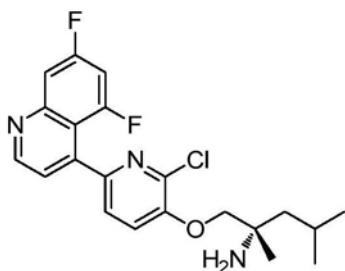
[1212] (S)-1-((4-(二氟甲基)-6-(6-(三氟甲氧基)喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



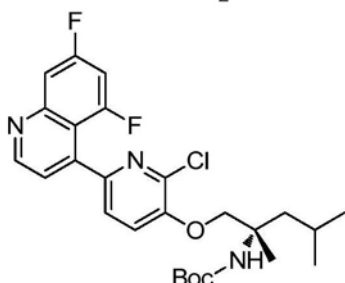
[1214] 如先前实施例132中所述制备,得到(S)-1-((4-(二氟甲基)-6-(6-(三氟甲氧基)喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(1.5mg,历经2步4%),其为无色固体。¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ9.07 (d, J=4.4Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.27 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.83 (dd, J=8.7, 3.2Hz, 2H), 7.38 (t, J=53.9Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 1.84 (dt, J=12.7, 6.3Hz, 1H), 1.42 (qd, J=14.0, 5.6Hz, 2H), 1.16 (s, 3H), 0.96 (d, J=6.5Hz, 3H), 0.94 (d, J=6.6Hz, 3H); LCMS (ESI) m/e 470.0 [(M+H)⁺, 计算值 C₂₃H₂₅F₅N₃O₂, 470.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=2.00min。

[1215] 实施例135

[1216] (S)-1-((2-氯-6-(5,7-二氟喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[1217]



[1218] A部分：(S)-1-((2-氯-6-(5,7-二氟喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1219] 如先前实施例66中所述制备。中间体如实施例66和实施例130中所述,得到(S)-1-((2-氯-6-(5,7-二氟喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(12.1mg,34%),其为无色固体。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 8.97(d,J=4.4Hz,1H),7.68(ddd,J=9.5,2.6,1.5Hz,1H),7.42-7.32(m,3H),7.05(ddd,J=11.5,8.8,2.6Hz,1H),4.64(s,1H),4.37(d,J=8.9Hz,1H),4.18(d,J=8.9Hz,1H),1.96(dd,J=13.9,6.4Hz,1H),1.87(ddd,J=13.1,6.5,4.9Hz,1H),1.58(dd,J=13.9,4.9Hz,1H),1.47(s,3H),1.42(s,9H),1.04(s,3H),1.02(s,3H);¹⁹F NMR(376MHz,氯仿-d) δ -102.47,-107.56.;LCMS(ESI)m/e 506.0[(M+H)⁺,计算值C₂₆H₃₁ClF₂N₃O₃,506.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=2.36min。



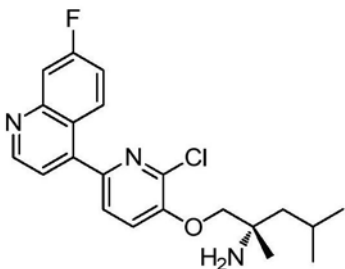
[1220]

[1221] B部分：(S)-1-((2-氯-6-(5,7-二氟喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

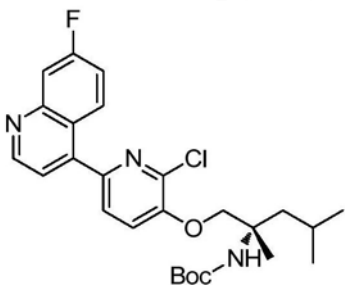
[1222] 如先前实施例7,B部分中所述制备,得到(S)-1-((2-氯-6-(5,7-二氟喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(10.6mg,100%),其为无色固体。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 8.97(d,J=4.3Hz,1H),7.77-7.62(m,1H),7.40(d,J=4.3Hz,1H),7.38-7.34(m,1H),7.33-7.28(m,1H),7.05(ddd,J=11.6,8.8,2.6Hz,1H),3.93-3.84(m,2H),1.92-1.73(m,1H),1.66-1.50(m,2H),1.32(s,3H),1.04(d,J=6.8Hz,3H),1.02(d,J=6.5Hz,3H),未观察到两个可交换的质子;¹⁹F NMR(376MHz,DMSO-d₆) δ -101.38--103.03(m),-105.03--107.99(m);LCMS(ESI)m/e 405.9[(M+H)⁺,计算值C₂₁H₂₃ClF₂N₃O,406.1];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.84min。

[1223] 实施例136

[1224] (S)-1-((2-氯-6-(7-氟喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



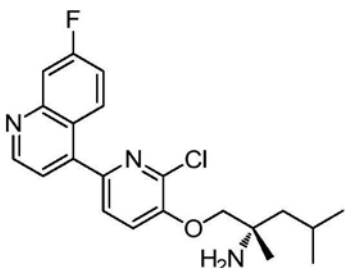
[1225]



[1226] A部分: (S)-1-((2-氯-6-(7-氟喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1227] 如先前实施例66中所述制备。中间体如实施例66和实施例131中所述,得到(S)-1-((2-氯-6-(7-氟喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(12.4mg,36%),其为无色固体。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 8.98(d,J=4.5Hz,1H),8.24(dd,J=9.4,6.1Hz,1H),7.81(dd,J=9.9,2.6Hz,1H),7.53(d,J=8.2Hz,1H),7.49-7.43(m,2H),7.37(ddd,J=9.3,8.0,2.7Hz,1H),4.64(s,1H),4.41(d,J=9.0Hz,1H),4.21(d,J=9.0Hz,1H),2.01-1.82(m,2H),1.58(dd,J=13.9,5.0Hz,1H),1.48(s,3H),1.42(s,9H),1.05(s,3H),1.03(s,3H);¹⁹F NMR(376MHz,氯仿-d) δ -109.85;LCMS(ESI)m/e 488.0[(M+H)⁺,计算值C₂₆H₃₂ClFN₃O₃,488.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=2.28min。

[1228]



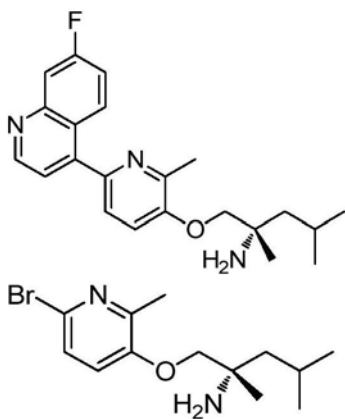
[1229] B部分: (S)-1-((2-氯-6-(7-氟喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1230] 如先前实施例7,B部分中所述制备,得到(S)-1-((2-氯-6-(7-氟喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(11.1mg,100%),其为无色固体。¹H NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 9.01(d,J=4.4Hz,1H),8.32(dd,J=9.4,6.1Hz,1H),7.88-7.77(m,3H),7.63(d,J=4.2Hz,1H),7.60(td,J=8.8,2.7Hz,1H),3.98-3.89(m,2H),1.85(dq,J=12.8,6.4Hz,1H),1.50-1.40(m,2H),1.18(s,3H),0.95(dd,J=7.5,5.4Hz,6H);¹⁹F NMR(376MHz,DMSO-d₆) δ -110.18;LCMS(ESI)m/e 388.0[(M+H)⁺,计算值C₂₁H₂₄ClFN₃O,388.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.76min。

[1231] 实施例137

[1232] (S)-1-((6-(7-氟喹啉-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

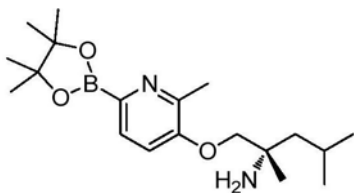
[1233]



[1234] A部分: (S)-1-((6-溴-2-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1235] 向20mL压力瓶中加入(S)-2-氨基-2,4-二甲基戊-1-醇(214.8mg, 1.637mmol)于四氢呋喃(2.2mL), 得到无色溶液。在氮气下滴加叔丁醇钾(2.128mL, 2.128mmol) (1.0M于THF中)。5min后, 按一份加入6-溴-3-氟-2-甲基吡啶(311mg, 1.637mmol)。将瓶密封并将混合物在80℃搅拌20h。将混合物在水与EtOAc之间分配。将两层分开。水层用EtOAc萃取。将合并的有机溶液用盐水洗涤, 干燥并浓缩, 得到黄褐色油状物。通过硅胶色谱(直至10% MeOH (2N NH₃)/CH₂Cl₂)将其纯化, 得到(S)-1-((6-溴-2-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(220mg, 45%含有一种未知的可能是杂质的在Br的取代)。LCMS (ESI) m/e 283.9 [M-NH₂]⁺, 计算值C₁₃H₁₉BrNO, 284.1; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.70min (纯度: 1.81min)。

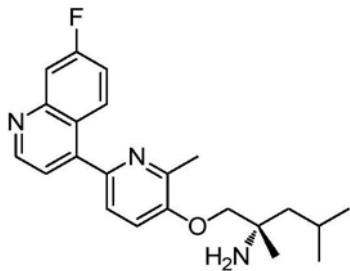
[1236]



[1237] B部分: (S)-2,4-二甲基-1-((2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡啶-3-基)氧基)戊-2-胺

[1238] 伴随氮气鼓泡, 向5mL小瓶中加入于二噁烷(2.8mL)中的(S)-1-((6-溴-2-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(89.5mg, 0.267mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼杂戊环)(81mg, 0.321mmol)和乙酸钾(79mg, 0.802mmol), 得到无色混悬液。在氮气下加入PdCl₂(dppf)(5.87mg, 8.02μmol)。将小瓶密封并将混合物在80℃加热18h。LCMS显示具有大量起始物质。将反应混合物在100℃加热4h。LCMS显示大部分起始物质消失(来自先前反应的副产物仍然存在)。将其分份并直接用于下一步骤中。

[1239]

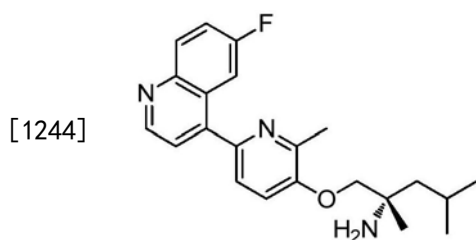


[1240] C部分: (S)-1-((6-(7-氟喹啉-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1241] 如先前实施例132中所述制备,得到(S)-1-((6-(7-氟喹啉-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(1.0mg,3%),其为无色固体。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ8.99(d,J=4.5Hz,1H),8.37(dd,J=9.3,6.4Hz,1H),7.84(dd,J=10.4,2.7Hz,1H),7.65(d,J=8.4Hz,1H),7.62-7.54(m,3H),3.98(s,2H),2.57(s,3H),1.90-1.80(m,1H),1.61(d,J=5.3Hz,1H),1.53(dd,J=14.0,5.5Hz,1H),1.30(s,3H),0.98(d,J=6.6Hz,3H),0.96(d,J=6.7Hz,3H)。LCMS(ESI)m/e 368.2[(M+H)⁺,计算值C₂₂H₂₇FN₃O,368.2]

[1242] 实施例138

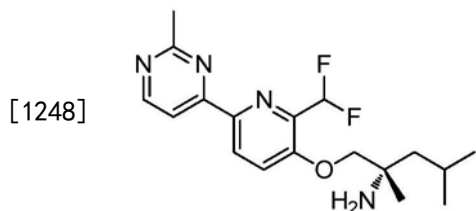
[1243] (S)-1-((6-(6-氟喹啉-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[1245] 用来自实施例137的中间体,如先前实施例132中所述制备,得到(S)-1-((6-(6-氟喹啉-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(1.5mg,3%,分析型HPLC显示64%纯度):¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ8.96(d,J=4.4Hz,1H),8.17(dd,J=9.4,5.7Hz,1H),8.07(dd,J=10.8,2.8Hz,1H),7.78-7.51(m,5H),6.70(dd,J=8.8,2.6Hz,1H),3.93-3.77(m,2H),2.55(s,3H),1.87-1.72(m,1H),1.58-1.30(m,2H),1.15(s,3H),1.00-0.83(m,6H)。LCMS(ESI)m/e 368.2[(M+H)⁺,计算值C₂₂H₂₇FN₃O,368.2]。

[1246] 实施例139

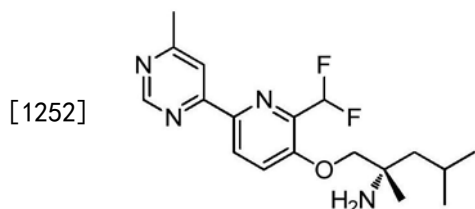
[1247] (S)-1-((2-(二氟甲基)-6-(2-甲基嘧啶-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[1249] 用如实施例127中所述的中间体和4-溴-2-甲基嘧啶,如先前实施例127中所述制备,得到(S)-1-((2-(二氟甲基)-6-(2-甲基嘧啶-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(15.9mg,45%):¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ8.82(d,J=5.2Hz,1H),8.57(d,J=8.9Hz,1H),8.07(d,J=5.3Hz,1H),7.83(d,J=8.9Hz,1H),7.26(t,J=53.6Hz,1H),3.92(s,2H),2.71(s,3H),1.81(dd,J=12.9,6.6Hz,1H),1.47-1.36(m,2H),1.15(s,3H),0.93(dd,J=11.0,6.8Hz,6H);LCMS(ESI)m/e 373.1[(M+Na)⁺,计算值C₁₈H₂₄F₂N₄NaO,373.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.73min。

[1250] 实施例140

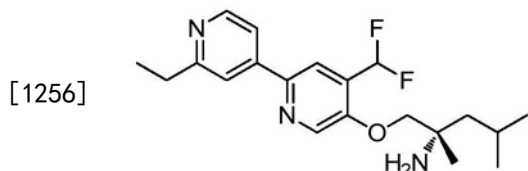
[1251] (S)-1-((2-(二氟甲基)-6-(6-甲基嘧啶-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[1253] 用如实施例127中所述的中间体和4-溴-6-甲基嘧啶,如先前实施例127中所述制备,得到(S)-1-((2-(二氟甲基)-6-(6-甲基嘧啶-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(3.5mg,6.8%):¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 9.11(d,J=1.3Hz,1H),8.58(d,J=8.8Hz,1H),8.21(s,1H),7.43(d,J=8.8Hz,1H),7.10-6.72(t,J=53.0Hz,1H),3.96(s,2H),2.63(s,3H),1.88-1.75(m,1H),1.66-1.52(m,2H),1.26(s,3H),1.01(d,J=6.5Hz,3H),0.98(d,J=6.8Hz,3H),未观察到两个可交换的质子;LCMS(ESI)m/e 334.1[(M-NH₂)⁺,计算值C₁₈H₂₂F₂N₃O,334.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.78min。

[1254] 实施例141

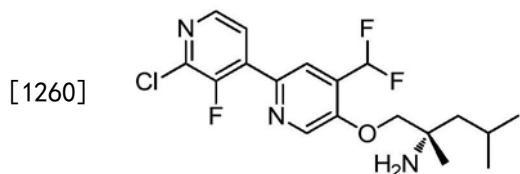
[1255] (S)-1-((4-(二氟甲基)-2'-乙基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[1257] 用实施例120中所述的中间体和(2-乙基吡啶-4-基)硼酸,如先前实施例117中所述制备,得到(S)-1-((4-(二氟甲基)-2'-乙基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(8.0mg,39%):¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 8.67(s,1H),8.57(d,J=5.2Hz,1H),8.20(s,1H),7.93(s,1H),7.85(dd,J=5.2,1.6Hz,1H),7.34(t,J=53.9Hz,1H),4.01(s,2H),2.84(q,J=7.6Hz,2H),1.80(dq,J=12.5,6.2Hz,1H),1.47-1.35(m,2H),1.28(t,J=7.6Hz,3H),1.14(s,3H),0.93(dd,J=12.6,6.6Hz,6H);LCMS(ESI)m/e 364.2[(M+H)⁺,计算值C₂₀H₂₈F₂N₃O,364.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.54min。

[1258] 实施例142

[1259] (S)-1-((2'-氯-4-(二氟甲基)-3'-氟-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

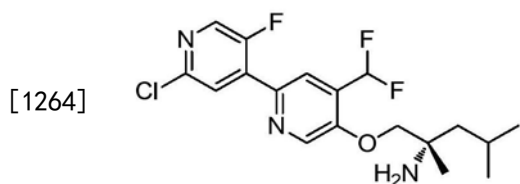


[1261] 用如实施例120中所述的中间体和(2-氯-3-氟-吡啶-4-基)硼酸,如先前实施例117中所述制备,得到(S)-1-((2'-氯-4-(二氟甲基)-3'-氟-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(10.8mg,13%):¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 8.76(s,1H),8.38(d,J=5.0Hz,1H),8.05(s,1H),7.97(t,J=5.3Hz,1H),7.37(t,J=53.9Hz,1H),4.03(s,2H),1.81(dt,J=12.8,6.4Hz,1H),1.45-1.35(m,2H),1.14(s,3H),0.93(dd,J=12.4,6.7Hz,7H);LCMS(ESI)m/e 371.1[(M-NH₂)⁺,计算值C₁₈H₁₉ClF₃N₂O,371.1];LC/MS保留时间(方法B):t_R=

1.98min。

[1262] 实施例143

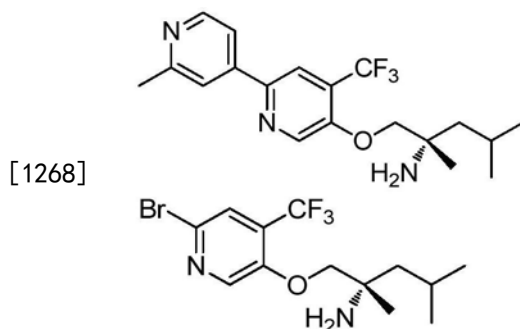
[1263] (S)-1-((2'-氯-4-(二氟甲基)-5'-氟-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[1265] 用如实施例120中所述的中间体和(2-氯-5-氟-吡啶-4-基)硼酸,如先前实施例117中所述制备,得到(S)-1-((2'-氯-4-(二氟甲基)-5'-氟-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(9.6mg,11%):¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ8.76(s,1H),8.61(d,J=2.6Hz,1H),8.05(s,1H),8.02(d,J=5.5Hz,1H),7.37(t,J=53.9Hz,1H),4.04(s,2H),1.81(dt,J=12.6,6.4Hz,1H),1.46-1.35(m,2H),1.14(s,3H),0.93(dd,J=12.8,6.6Hz,6H);LCMS(ESI)m/e 371.1[(M-NH₂)⁺,计算值C₁₈H₁₉ClF₃N₂O,371.1];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.97min。

[1266] 实施例144

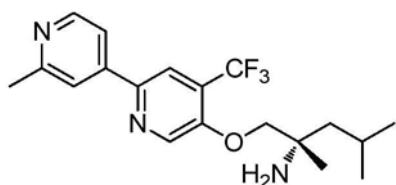
[1267] (S)-2,4-二甲基-1-((2'-甲基-4-(三氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)戊-2-胺



[1269] A部分:(S)-1-((6-溴-4-(二氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1270] 向20mL压力小瓶中加入于四氢呋喃(3.3mL)中的(S)-2-氨基-2,4-二甲基戊-1-醇(323mg,2.462mmol)和2-溴-5-氟-4-(三氟甲基)吡啶(601mg,2.462mmol),得到黄褐色溶液。在氮气下滴加叔丁醇钾(2.95mL,2.95mmol)(1.0M于THF中)。在室温搅拌5min后,将小瓶密封并将混合物在80℃搅拌18h。将混合物在水与EtOAc之间分配。将两层分开。水层用EtOAc萃取。将合并的有机溶液用盐水洗涤,干燥并浓缩,得到黄褐色油状物。粗品通过硅胶色谱(直至10%MeOH/CH₂Cl₂)纯化,得到(S)-1-((6-溴-4-(二氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(0.42g,48%),其为黄褐色油状物:¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ8.19(s,1H),7.64(s,1H),3.95-3.86(m,2H),1.80(dt,J=12.8,6.4Hz,1H),1.65(s,2H),1.50(dd,J=5.7,4.0Hz,2H),1.25(s,3H),0.99(dd,J=9.1,6.6Hz,6H);¹⁹F NMR(376MHz,氯仿-d) δ-64.37;LCMS(ESI)m/e338.0[(M+H)⁺,计算值C₁₃H₁₆BrF₃N₂O,338.1];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.88min。

[1271]



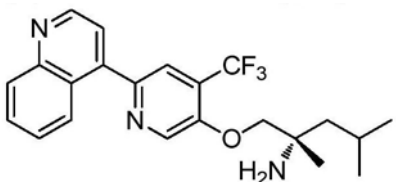
[1272] B部分: (S)-2,4-二甲基-1-((2'-甲基-4-(三氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)戊-2-胺

[1273] 如实施例117中所述制备,得到(S)-2,4-二甲基-1-((2'-甲基-4-(三氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)戊-2-胺(25.2mg,0.066mmol,61%产率):¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ8.79(s,1H),8.55(d,J=5.2Hz,1H),8.28(s,1H),7.96(s,1H),7.87(d,J=5.4Hz,1H),4.05(d,J=5.5Hz,2H),2.56(s,3H),1.81(dt,J=12.6,6.3Hz,1H),1.45-1.33(m,2H),1.12(s,3H),0.92(dd,J=6.6,3.0Hz,6H);LCMS(ESI)m/e 368.2(M+H)⁺,计算值C₁₉H₂₅F₃N₃O,368.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.48min。

[1274] 实施例145

[1275] (S)-2,4-二甲基-1-((6-(喹啉-4-基)-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)戊-2-胺

[1276]

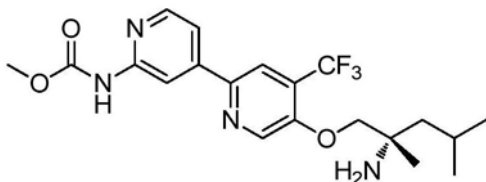


[1277] 如实施例117中所述制备,得到(S)-2,4-二甲基-1-((6-(喹啉-4-基)-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)戊-2-胺(16.2mg,0.038mmol,58%产率):¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ9.01(d,J=4.6Hz,1H),8.92(s,1H),8.17(d,J=8.3Hz,1H),8.13(d,J=8.5Hz,1H),8.03(s,1H),7.82(t,J=7.6Hz,1H),7.70(d,J=4.4Hz,1H),7.64(t,J=7.7Hz,1H),4.20(d,J=3.9Hz,2H),1.84(d,J=10.3Hz,1H),1.50(qd,J=14.1,5.5Hz,2H),1.23(s,3H),0.95(t,J=6.1Hz,6H);LCMS(ESI)m/e 404.2(M+H)⁺,计算值C₂₂H₂₅F₃N₃O,404.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.71min。

[1278] 实施例146

[1279] (S)-(5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-4-(三氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯

[1280]

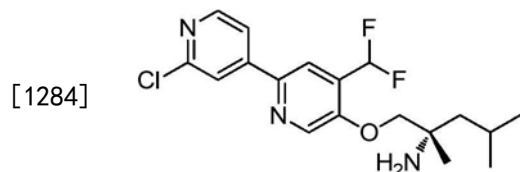


[1281] 如实施例117中所述制备,得到(S)-(5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-4-(三氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯(4.4mg,0.010mmol,18%产率):¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ10.31(s,1H),8.82(s,1H),8.55(s,1H),8.37(d,J=5.5Hz,1H),8.18(s,1H),7.74(d,J=5.4Hz,1H),4.12-3.99(m,2H),3.71(s,3H-在溶剂峰下),1.81(dt,J=13.2,6.6Hz,1H),1.39(d,J=5.6Hz,2H),1.12(s,3H),0.92(dd,J=6.6,2.9Hz,6H);LCMS(ESI)m/e 449.2(M+Na)⁺,计算值C₂₀H₂₅F₃N₄NaO₃,449.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=

1.79min。

[1282] 实施例147

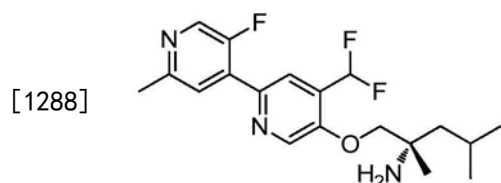
[1283] (S)-1-((2'-氯-4-(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[1285] 用如实施例120中所述的中间体和(2-氯-吡啶-4-基)硼酸,如先前实施例117中所述制备,得到(S)-1-((2'-氯-4-(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(13.5mg,53%):¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ8.69(s,1H),8.51(d,J=5.2Hz,1H),8.30(s,1H),8.17(s,1H),8.09(d,J=5.3Hz,1H),7.33(t,J=53.8Hz,1H),4.03(s,2H),1.80(p,J=6.2Hz,1H),1.41(qd,J=14.0,5.5Hz,2H),1.14(s,3H),0.92(dd,J=13.2,6.6Hz,6H);LCMS(ESI)m/e 370.1[(M+H)⁺,计算值C₁₈H₂₃ClF₂N₃O,370.1];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.91min。

[1286] 实施例148

[1287] (S)-1-((4-(二氟甲基)-5'-氟-2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

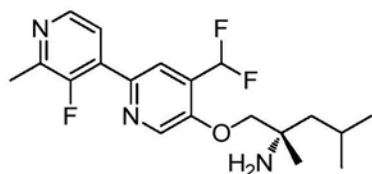


[1289] 在氮气(脱气5min)下,向2mL小瓶中加入于二噁烷(0.2mL)和水(0.1mL)中的(S)-1-((2'-氯-4-(二氟甲基)-5'-氟-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(实施例143)(7.42mg,0.019mmol)、2,4,6-三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三硼杂环己烷(2.402mg,0.019mmol)和Cs₂CO₃(9.35mg,0.029mmol),得到无色混悬液。在氮气下加入1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯(II),甲苯(0.787mg,0.957μmol)。将小瓶密封并在100℃加热20h。将混合物干燥,并用MeOH稀释,过滤并通过制备型HPLC纯化,得到(S)-1-((4-(二氟甲基)-5'-氟-2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(1.8mg,26%):¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ8.73(s,1H),8.54(d,J=2.9Hz,1H),7.99(s,1H),7.80(d,J=6.5Hz,1H),7.38(t,J=53.9Hz,1H),4.12-4.02(m,2H),2.54(s,3H),1.79(dq,J=12.6,6.2Hz,1H),1.44(qd,J=14.0,5.6Hz,2H),1.17(s,3H),0.94(d,J=6.6Hz,3H),0.91(d,J=6.6Hz,3H);LCMS(ESI)m/e 351.1[(M-NH₂)⁺,计算值C₁₉H₂₂F₃N₂O,351.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.81min。

[1290] 实施例149

[1291] (S)-1-((4-(二氟甲基)-3'-氟-2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1292]

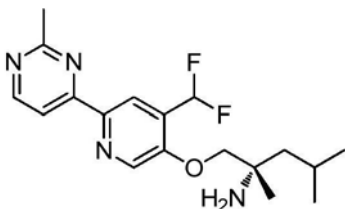


[1293] 用实施例142作为起始物质,如先前实施例148中所述制备,得到(S)-1-((4-(二氟甲基)-3'-氟-2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(2.0mg,25%): ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.74 (s, 1H), 8.39 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.77 (t, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 7.38 (t, $J=53.9\text{Hz}$, 1H), 4.06 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 2H), 2.54 (d, $J=3.4\text{Hz}$, 3H), 1.86-1.76 (m, 1H), 1.50-1.37 (m, 2H), 1.17 (s, 3H), 0.95 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 0.92 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H); LCMS (ESI) m/e 351.1 [(M-NH $_2$) $^+$, 计算值 $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$, 351.2]; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=1.78\text{min}$ 。

[1294] 实施例150

[1295] (S)-1-((4-(二氟甲基)-6-(2-甲基咪啶-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1296]

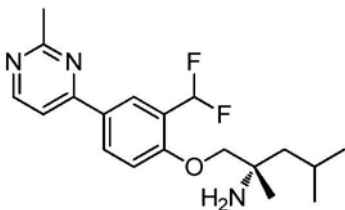


[1297] 如先前实施例132中所述制备,得到(S)-1-((4-(二氟甲基)-6-(2-甲基咪啶-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(0.8mg, 历经2步2.3%),其为无色固体。 ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.83 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.10 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.41 (s, 1H), 4.08 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 2H), 2.72 (s, 3H), 1.81 (dt, $J=12.9, 6.5\text{Hz}$, 1H), 1.44 (qd, $J=14.0, 5.5\text{Hz}$, 2H), 1.17 (s, 3H), 0.95 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 0.92 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H); LCMS (ESI) m/e 334.1 [(M-NH $_2$) $^+$, 计算值 $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}$, 334.2]; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=1.83\text{min}$ 。

[1298] 实施例152

[1299] (S)-1-(2-(二氟甲基)-4-(2-甲基咪啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1300]

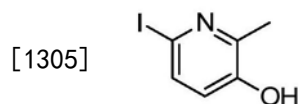
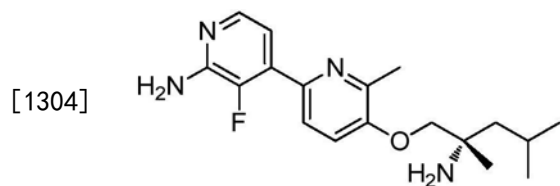


[1301] 使用4-溴-2-甲基咪啶,如先前实施例116中所述制备,得到(S)-1-(2-(二氟甲基)-4-(2-甲基咪啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(32.2mg, 历经2步56%),其为无色固体。 ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.72 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 8.38 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 8.35 (dd, $J=8.8, 2.3\text{Hz}$, 1H), 7.89 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 7.43-7.16 (m, 2H), 3.87 (s, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.80 (dp, $J=12.8, 6.3\text{Hz}$, 1H), 1.48-1.35 (m, 2H), 1.14 (s, 3H), 0.93 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 0.91 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H); LCMS (ESI) m/e 333.2 [(M-NH $_2$) $^+$, 计算值 $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$, 333.2]; LC/MS保留时

间(方法B): $t_R=1.85\text{min}$ 。

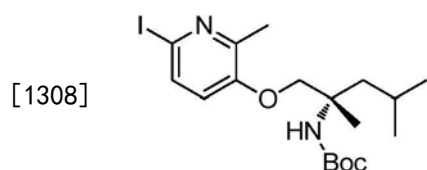
[1302] 实施例153

[1303] (S)-5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3'-氟-6-甲基-[2,4'-联吡啶]-2'-胺



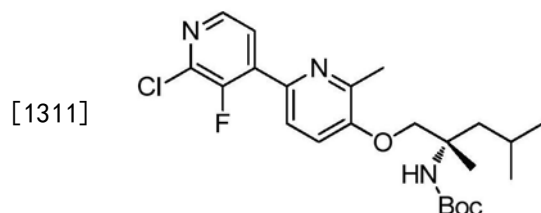
[1306] A部分: 6-碘-2-甲基吡啶-3-醇

[1307] 向500mL圆底烧瓶中加入于水(100mL)中的2-甲基吡啶-3-醇(4.0g, 36.7mmol)和 Na_2CO_3 (7.8g, 73.6mmol), 得到微黄褐色溶液/混悬液。胺一份加入 I_2 (9.6g, 37.8mmol)。将混合物在室温搅拌3h。有明显的 I_2 剩余。将混合物搅拌过夜且仍有 I_2 剩余。将反应混合物在42℃(浴温)加热5h(大部分 I_2 消失)。将反应混合物慢慢用1N HCl(150mL)中和至pH~5。经由过滤收集析出物, 用水、亚硫酸氢钠水溶液淋洗, 并真空干燥, 得到淡黄灰色粉末(7g)。通过硅胶色谱(直至30%EtOAc/己烷)纯化固体, 得到6-碘-2-甲基吡啶-3-醇(4.58g, 53%), 其为浅黄色固体: ^1H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 7.42(dd, $J=8.3, 0.7\text{Hz}$, 1H), 6.81(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 2.48(s, 3H); LCMS(ESI) m/e 235.8[$(\text{M}+\text{H})^+$, 计算值 $\text{C}_6\text{H}_7\text{INO}$, 236.0]; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=1.14\text{min}$ 。



[1309] B部分: (S)-(1-((6-碘-2-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

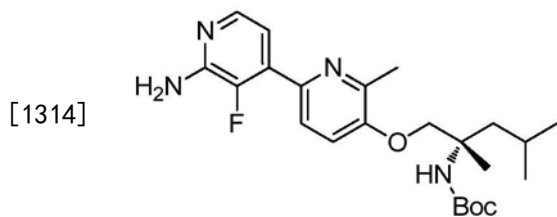
[1310] 如先前实施例32中所述制备, 得到(S)-(1-((6-碘-2-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(528mg, 100%), 其为黄褐色油状物: ^1H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 7.46(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.83(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 4.53(s, 1H), 4.14(d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 3.96(d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 2.46(s, 3H), 1.83(tdt, $J=13.2, 11.6, 6.5\text{Hz}$, 2H), 1.53(d, $J=4.7\text{Hz}$, 1H), 1.40(s, 9H), 1.39(s, 3H), 1.00(d, $J=3.0\text{Hz}$, 3H), 0.98(d, $J=3.0\text{Hz}$, 3H); LCMS(ESI) m/e 448.9[$(\text{M}+\text{H})^+$, 计算值 $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{IN}_2\text{O}_3$, 449.1]; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=2.38\text{min}$ 。



[1312] C部分: (S)-(1-((2'-氯-3'-氟-6-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

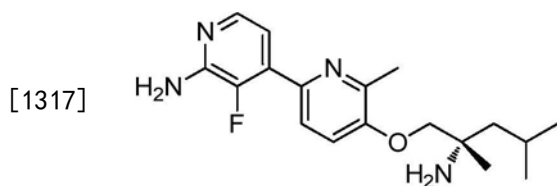
[1313] 如先前实施例66中所述制备, 得到(S)-(1-((2'-氯-3'-氟-6-甲基-[2,4'-联吡

啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(18.9mg,17%):LCMS (ESI) m/e 452.2 [(M+H)⁺, 计算值C₂₃H₃₂ClFN₃O₃, 452.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=2.46min。



[1315] D部分: (S)-1-((2'-氨基-3'-氟-6-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1316] 向20mL压力小瓶中加入于1,4-二噁烷(0.4mL)中的(S)-1-((2'-氯-3'-氟-6-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(18.9mg, 0.042mmol)和氨基甲酸甲酯(4.39mg, 0.059mmol),得到无色溶液。当进行脱气时,加入PdOAc₂(0.939mg, 4.18μmol)、XANTPHOS(4.84mg, 8.36μmol)、Cs₂CO₃(20.44mg, 0.063mmol)。在氮气下将小瓶密封并在90℃加热20h。LCMS显示部分转化,但氨基甲酸酯完全水解。将混合物用EtOAc稀释,干燥,过滤,并浓缩。残余物(含有起始物质氯化物和水解的胺产物的混合物)直接用于下一步骤。胺:LCMS (ESI) m/e 433.3 (M+H)⁺, 计算值C₂₃H₃₄FN₄O₃, 433.3]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.99min; 氯化物:LCMS (ESI) m/e 452.1 [(M+H)⁺, 计算值C₂₃H₃₂ClFN₃O₃, 452.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=2.48min。

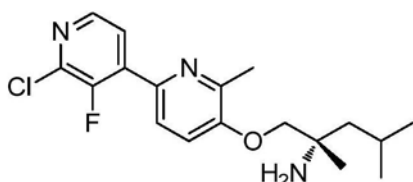


[1318] E部分: (S)-5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3'-氟-6-甲基-[2,4'-联吡啶]-2'-胺

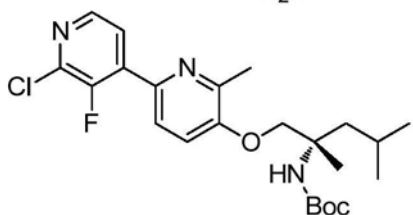
[1319] 如先前实施例7,B部分中所述制备,得到胺和氯化物的混合物。通过制备型HPLC纯化混合物,得到(S)-5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3'-氟-6-甲基-[2,4'-联吡啶]-2'-胺(4.3mg, 历经2步31%):¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7.79 (d, J=5.3Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.45 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.02 (t, J=5.2Hz, 1H), 6.22 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.81 (dq, J=12.8, 6.5Hz, 1H), 1.56-1.42 (m, 2H), 1.21 (s, 3H), 0.94 (dd, J=10.3, 6.7Hz, 6H); LCMS (ESI) m/e 333.2 [(M+H)⁺, 计算值C₁₈H₂₆FN₄O, 333.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.48min。

[1320] 实施例154

[1321] (S)-1-((2'-氯-3'-氟-6-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



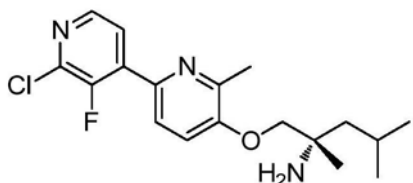
[1322]



[1323] A部分: (S)-1-((2'-氨基-3'-氟-6-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1324] 从实施例153,D部分得到含有胺的混合物。LCMS (ESI) m/e 452.1 $[(M+H)^+]$, 计算值 $C_{23}H_{32}ClFN_3O_3$, 452.2; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=2.48\text{min}$ 。

[1325]

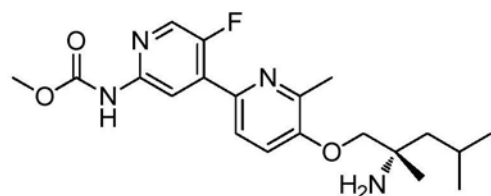


[1326] B部分: (S)-1-((2'-氯-3'-氟-6-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

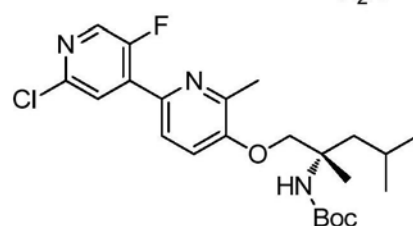
[1327] 如先前实施例7,B部分中所述,将来自实施例153,D部分的粗混合物脱保护,得到胺和氯化物的混合物。分离混合物并通过制备型HPLC纯化,得到(S)-1-((2'-氯-3'-氟-6-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺: (2.6mg, 历经2步17%); ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.33 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 7.99 (t, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 7.82 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.49 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 3.83 (s, 2H), 2.51 (s, 3H- OCH_3 质子在DMSO峰下-预测位移=2.47ppm), 1.82 (p, $J=6.2\text{Hz}$, 1H), 1.53-1.38 (m, 2H), 1.18 (s, 3H), 0.94 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 6H); LCMS (ESI) m/e 335.1 $[(M-\text{NH}_2)^+]$, 计算值 $C_{18}H_{21}ClFN_2O$, 335.1; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=1.91\text{min}$ 。

[1328] 实施例155

[1329] (S)-1-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5'-氟-6-甲基-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯

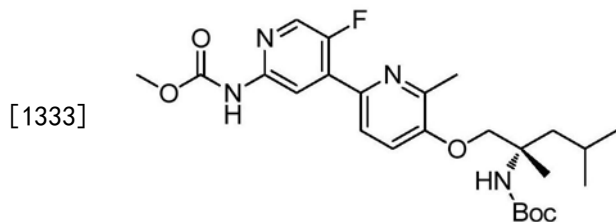


[1330]



[1331] A部分: (S)-1-((2'-氯-5'-氟-6-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1332] 如先前实施例66中所述制备,使用来自实施例153的中间体和(2-氯-5-氟-吡啶-4-基)硼酸,得到(S)-1-((2'-氯-5'-氟-6-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(13.4mg,13%):LCMS (ESI) m/e 452.1 [(M+H)⁺, 计算值C₂₃H₃₂ClFN₃O₃,452.2];LC/MS保留时间(方法B): t_R =2.49min。



[1334] B部分: (S)-5-((2-Boc-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5'-氟-6-甲基-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯

[1335] 如先前实施例153中所述制备,得到(S)-5-((2-Boc-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5'-氟-6-甲基-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯(未观察到氨基甲酸酯水解),掺杂有剩余起始物质((S)-1-((2'-氯-5'-氟-6-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯)。粗混合物未经进一步纯化即使用。氨基甲酸酯:LCMS (ESI) m/e 491.2 (M+H)⁺, 计算值C₂₅H₃₆FN₄O₅,491.3];LC/MS保留时间(方法B): t_R =2.30min。

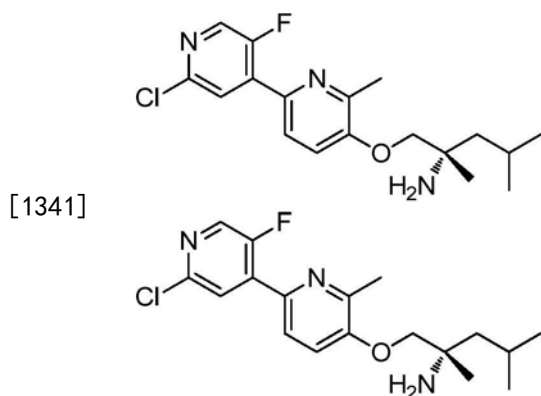


[1337] C部分: (S)-5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5'-氟-6-甲基-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯

[1338] 如先前实施例7,B部分中所述制备。分离粗混合物并通过制备型HPLC纯化,得到(S)-5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5'-氟-6-甲基-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯(0.3mg,历经2步2.5%),其为无色固体。¹H NMR (400MHz,甲醇-d₄) δ8.45 (d,J=5.9Hz,1H),8.21 (d,J=2.7Hz,1H),7.79-7.73 (m,1H),7.46 (d,J=8.6Hz,1H),4.07-3.96 (m,2H),3.80 (s,3H),2.61 (s,3H),1.87 (dt,J=12.5,6.4Hz,1H),1.73 (dd,J=14.3,5.6Hz,1H),1.62 (dd,J=14.2,5.5Hz,1H),1.39 (s,3H),1.04 (dd,J=10.9,6.6Hz,6H);LCMS (ESI) m/e 391.4 [(M+H)⁺, 计算值C₂₀H₂₈FN₄O₃,391.2]。

[1339] 实施例156

[1340] (S)-1-((2'-氯-5'-氟-6-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

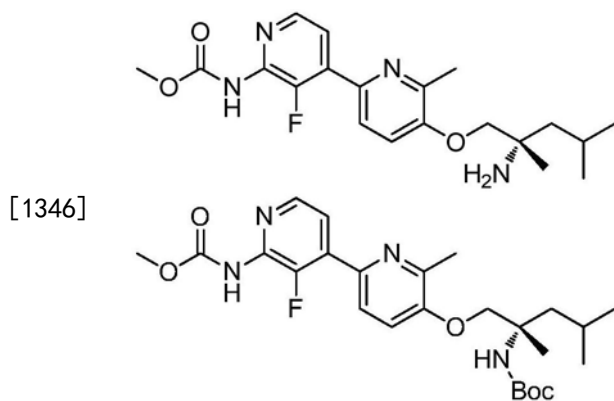


[1342] C部分: (S)-1-((2'-氯-5'-氟-6-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1343] 从实施例155,C部分所获得的混合物中回收。分离混合物并通过制备型HPLC纯化,得到(S)-1-((2'-氯-5'-氟-6-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(5.2mg, 历经2步49%), 其为无色固体。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.54 (d, J=2.6Hz, 1H), 8.03 (d, J=5.5Hz, 1H), 7.83 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.48 (d, J=8.6Hz, 1H), 3.81 (s, 2H), 2.51 (s, 3H-OCH₃直至DMSO峰下-预测位移=2.47ppm), 1.81 (dq, J=12.6, 6.5Hz, 1H), 1.49-1.36 (m, 2H), 1.16 (s, 3H), 0.93 (t, J=6.3Hz, 6H); LCMS (ESI) m/e 335.1 [(M-NH₂)⁺, 计算值C₁₈H₂₁ClFN₂O, 335.1]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.93min。

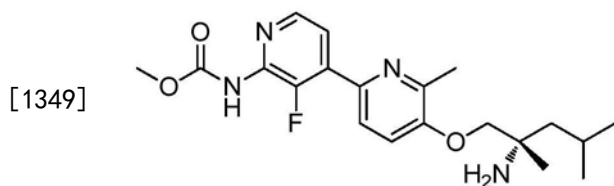
[1344] 实施例157

[1345] (S)-(5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3'-氟-6-甲基-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯



[1347] A部分: (S)-(5-((2-Boc-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3'-氟-6-甲基-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯

[1348] 如先前实施例153中所述制备, 反应在80℃进行30h, 制备型HPLC纯化后得到氨基甲酸酯(7.1mg, 19%): LCMS (ESI) m/e 491.4 (M+H)⁺, 计算值C₂₅H₃₆FN₄O₅, 491.3]; LC/MS保留时间(方法A): t_R=1.99min。

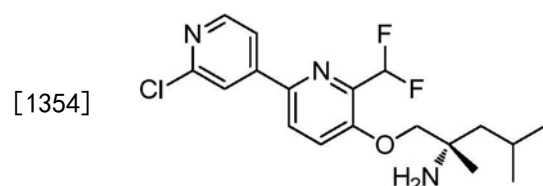


[1350] B部分: (S)- (5- ((2-氨基-2,4-二甲基戊基) 氧基)-3'-氟-6-甲基-[2,4'-联吡啶]-2'-基) 氨基甲酸甲酯

[1351] 如先前实施例7, B部分中所述制备, 得到 (S)- (5- ((2-氨基-2,4-二甲基戊基) 氧基)-3'-氟-6-甲基-[2,4'-联吡啶]-2'-基) 氨基甲酸甲酯 (5.2mg, 90%): ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.25 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.79 (t, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.74 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.46 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.81 (dt, $J=12.5, 6.5\text{Hz}$, 1H), 1.48-1.38 (m, 2H), 1.15 (s, 3H), 0.93 (t, $J=6.3\text{Hz}$, 6H); LCMS (ESI) m/e 413.1 $[(M+Na)^+]$, 计算值 $C_{20}H_{27}FN_4NaO_3$, 413.2; LC/MS保留时间 (方法B): $t_R=1.66\text{min}$ 。

[1352] 实施例158

[1353] (S)-1-((2'-氯-6-(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基) 氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[1355] 使用(2-氯吡啶-4-基) 硼酸, 如实施例117中所述制备, 得到 (S)-1-((2'-氯-6-(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基) 氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺 (26.3mg, 0.068mmol, 49%): ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.52 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 8.37 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.81 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.27 (t, $J=53.6\text{Hz}$, 1H), 3.94 (s, 2H), 1.79 (dt, $J=12.6, 6.4\text{Hz}$, 1H), 1.43 (qd, $J=14.1, 5.6\text{Hz}$, 2H), 1.16 (s, 3H), 0.92 (dd, $J=12.8, 6.6\text{Hz}$, 6H); LCMS (ESI) m/e 370.1 $[(M+H)^+]$, 计算值 $C_{19}H_{26}F_2N_3O$, 370.1; LC/MS保留时间 (方法B): $t_R=1.91\text{min}$ 。

[1356] 实施例159

[1357] (S)-1-((2'-氯-6-(二氟甲基)-3'-氟-[2,4'-联吡啶]-5-基) 氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

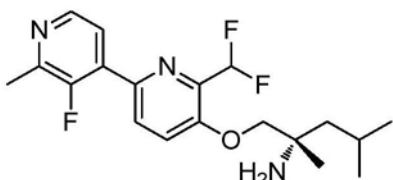


[1359] 使用(2-氯-3-氟吡啶-4-基) 硼酸, 如实施例117中所述制备, 得到 (S)-1-((2'-氯-6-(二氟甲基)-3'-氟-[2,4'-联吡啶]-5-基) 氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺 (25mg, 0.064mmol, 9.6%): ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.38 (dd, $J=5.3, 2.4\text{Hz}$, 1H), 8.12 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 7.96 (td, $J=5.3, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.83 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.25 (t, $J=53.5\text{Hz}$, 1H), 3.91 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 2H), 1.86-1.75 (m, 1H), 1.40 (t, $J=6.2\text{Hz}$, 2H), 1.14 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 3H), 0.92 (ddd, $J=9.7, 6.8, 2.3\text{Hz}$, 6H); LCMS (ESI) m/e 388.1 $[(M+H)^+]$, 计算值 $C_{18}H_{22}ClF_3N_3O$, 388.1; LC/MS保留时间 (方法B): $t_R=1.94\text{min}$ 。

[1360] 实施例160

[1361] (S)-1-((6-(二氟甲基)-3'-氟-2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基) 氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

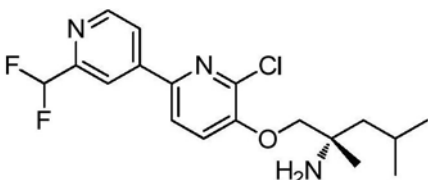
[1362]



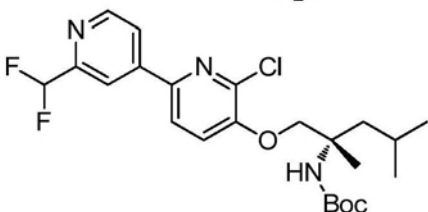
[1363] 如实施例148中所述制备,得到(S)-1-((6-(二氟甲基)-3'-氟-2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(12.8mg,0.033mmol,55%):¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ8.39(d,J=5.0Hz,1H),8.07(d,J=8.8Hz,1H),7.80(d,J=8.9Hz,1H),7.75(t,J=5.5Hz,1H),7.24(t,J=53.5Hz,1H),3.92(s,2H),2.54(d,J=3.3Hz,3H),1.80(dt,J=12.6,6.3Hz,1H),1.50-1.36(m,2H),1.15(s,3H),0.92(dd,J=11.5,6.6Hz,6H);LCMS(ESI) m/e 368.2[(M+H)⁺,计算值C₁₉H₂₅F₃N₃O,368.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.72min。

[1364] 实施例161

[1365] ((S)-1-((6-氯-2'-(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



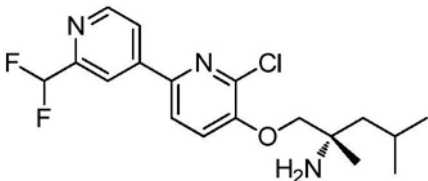
[1366]



[1367] A部分:(S)-1-((6-氯-2'-(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1368] 使用如实施例66中所述的中间体碘化物和如实施例123中所述的(2-(二氟甲基)吡啶-4-基)硼酸(浓缩至干并原样使用),如先前实施例66中所述制备,得到(S)-1-((6-氯-2'-(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(70mg,19%):¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ8.74(d,J=5.2Hz,1H),8.18(d,J=1.7Hz,1H),8.04-7.97(m,1H),7.77(d,J=8.4Hz,1H),7.38(d,J=8.5Hz,1H),6.73(t,J=55.5Hz,1H),4.59(s,1H),4.38(d,J=8.9Hz,1H),4.18(d,J=8.8Hz,1H),1.99-1.81(m,2H),1.57-1.52(m,1H),1.46(s,3H),1.40(s,9H),1.03(d,J=6.6Hz,6H);¹⁹F NMR(376MHz,氯仿-d) δ-115.83;LCMS(ESI) m/e 470.2[(M+H)⁺,计算值C₂₃H₃₁ClF₂N₃O₃,470.2];LC/MS保留时间(方法A):t_R=2.50min。

[1369]

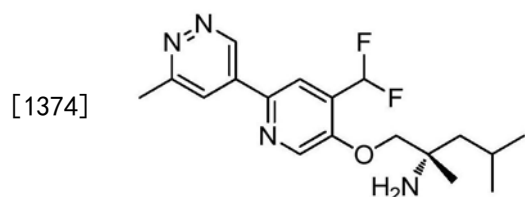


[1370] B部分:((S)-1-((6-氯-2'-(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1371] 如先前实施例7,B部分中所述制备,得到((S)-1-((6-氯-2'-(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(40.6mg,74%):¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ8.77(d,J=5.1Hz,1H),8.22(d,J=8.1Hz,2H),8.13(d,J=5.2Hz,1H),7.72(d,J=8.4Hz,1H),7.01(t,J=55.0Hz,1H),3.92(s,2H),1.79(dt,J=12.5,6.6Hz,1H),1.44(qd,J=14.1,5.5Hz,2H),1.16(s,3H),0.91(t,J=6.2Hz,6H);¹⁹F NMR(376MHz,DMSO-d₆) δ-115.46(d,J=55.0Hz);LCMS(ESI)m/e 392.1[(M+Na)⁺,计算值C₁₈H₂₂ClF₂N₃NaO,392.1];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.94min。

[1372] 实施例162

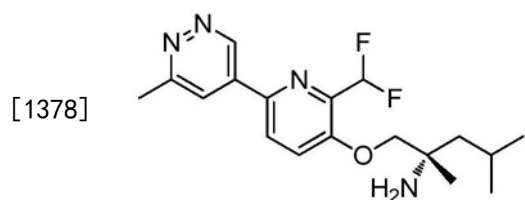
[1373] (S)-1-((4-(二氟甲基)-6-(6-甲基哒嗪-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[1375] 使用3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)哒嗪,如实施例117中所述制备,得到(S)-1-((4-(二氟甲基)-6-(6-甲基哒嗪-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(23.6mg,0.066mmol,48%):¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ9.72(d,J=2.1Hz,1H),8.72(s,1H),8.34(s,1H),8.19(d,J=2.0Hz,1H),7.35(t,J=54.0Hz,1H),4.04(s,2H),2.71(s,3H),1.85-1.74(m,1H),1.42(qd,J=13.7,5.3Hz,2H),1.15(s,3H),0.92(dd,J=13.3,6.7Hz,6H);LCMS(ESI)m/e 373.2[(M+Na)⁺,计算值C₁₈H₂₄F₂N₄NaO,373.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.59min。

[1376] 实施例163

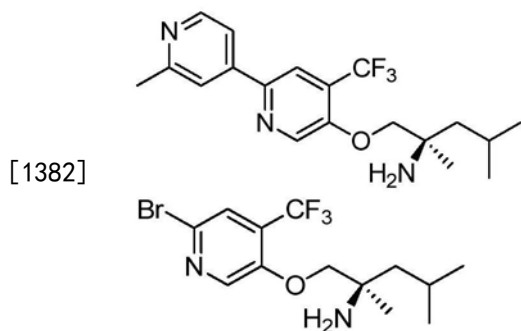
[1377] (S)-1-((2-(二氟甲基)-6-(6-甲基哒嗪-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[1379] 使用3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)哒嗪,如实施例117中所述制备,得到(S)-1-((2-(二氟甲基)-6-(6-甲基哒嗪-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(37.2mg,0.105mmol,85%):¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ9.71(d,J=2.1Hz,1H),8.40(d,J=8.8Hz,1H),8.13(d,J=2.1Hz,1H),7.84(d,J=8.9Hz,1H),7.24(t,J=53.6Hz,1H),3.91(s,2H),2.71(s,3H),1.80(dt,J=13.2,6.3Hz,1H),1.46-1.34(m,2H),1.13(s,3H),0.92(dd,J=10.5,6.6Hz,6H);LCMS(ESI)m/e 373.2[(M+Na)⁺,计算值C₁₈H₂₄F₂N₄NaO,373.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.62min。

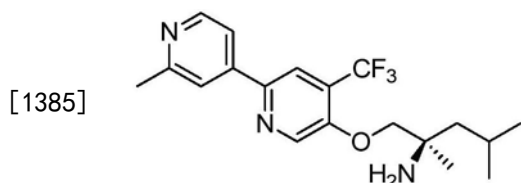
[1380] 实施例164

[1381] (R)-2,4-二甲基-1-((2'-甲基-4-(三氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)戊-2-胺



[1383] A部分: (R)-1-((6-溴-4-(二氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1384] 使用氨基醇的R-对映异构体,如先前实施例144中所述制备,得到(R)-1-((6-溴-4-(二氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(0.58g,97%),其为黄褐色油状物:¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 8.19(s,1H),7.64(s,1H),3.97-3.83(m,2H),1.85-1.73(m,1H),1.49(dd,J=5.7,4.0Hz,2H),1.24(s,3H),0.99(dd,J=9.3,6.6Hz,6H);¹⁹F NMR(376MHz,氯仿-d) δ -64.39;LCMS(ESI)m/e 338.0[(M+H)⁺,计算值C₁₃H₁₆BrF₃N₂O,338.1];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.87min。

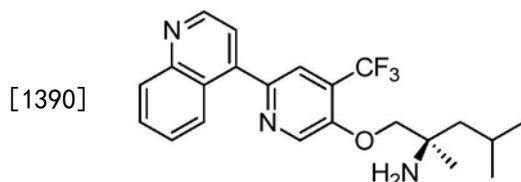


[1386] B部分: (R)-2,4-二甲基-1-((2'-甲基-4-(三氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)戊-2-胺

[1387] 如实施例144中所述制备,得到(R)-2,4-二甲基-1-((2'-甲基-4-(三氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)戊-2-胺(7.6mg,0.020mmol,23%产率):¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 8.79(s,1H),8.55(d,J=5.2Hz,1H),8.29(s,1H),7.97(s,1H),7.88(d,J=5.2Hz,1H),4.11-4.02(m,2H),2.56(s,3H),1.81(dt,J=12.9,6.5Hz,1H),1.40(dd,J=5.6,2.8Hz,2H),1.13(s,3H),0.92(dd,J=6.6,3.2Hz,6H);LCMS(ESI)m/e 368.2(M+H)⁺,计算值C₁₉H₂₅F₃N₃O,368.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.44min。

[1388] 实施例165

[1389] (R)-2,4-二甲基-1-((6-(喹啉-4-基)-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)戊-2-胺

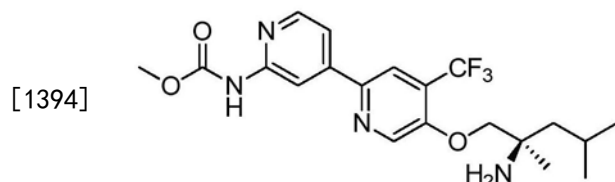


[1391] 如实施例144中所述制备,得到(R)-2,4-二甲基-1-((6-(喹啉-4-基)-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)戊-2-胺(14.9mg,0.037mmol,45%产率):¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 9.01(d,J=4.4Hz,1H),8.90(s,1H),8.18(d,J=8.5Hz,1H),8.13(d,J=8.5Hz,1H),8.02(s,1H),7.82(t,J=7.6Hz,1H),7.70(d,J=4.4Hz,1H),7.64(t,J=7.7Hz,1H),4.15-4.05(m,2H),1.83(dq,J=12.6,6.3Hz,1H),1.42(dd,J=5.7,2.0Hz,2H),1.16(s,3H),0.95(dd,J=6.6,3.5Hz,6H);LCMS(ESI)m/e 404.2(M+H)⁺,计算值C₂₂H₂₅F₃N₃O,404.2];LC/MS保留时

间(方法B): $t_R=1.66\text{min}$ 。

[1392] 实施例166

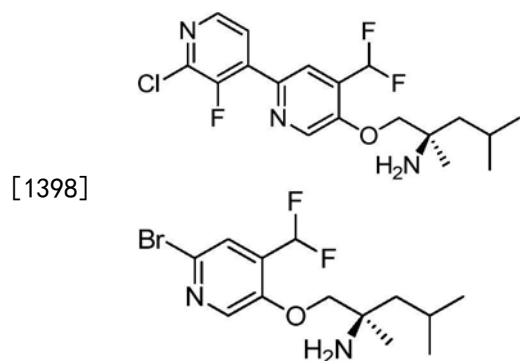
[1393] (R)-5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-4-(三氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯



[1395] 如实施例144中所述制备,得到(R)-5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-4-(三氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯(7.8mg,0.018mmol,35%产率): ^1H NMR (500MHz,DMSO- d_6) δ 8.81(s,1H),8.54(s,1H),8.37(d, $J=5.2\text{Hz}$,1H),8.18(s,1H),7.74(dd, $J=5.3,1.6\text{Hz}$,1H),4.10-4.00(m,2H),3.71(s,3H),1.81(hept, $J=6.1\text{Hz}$,1H),1.41-1.34(m,2H),1.12(s,3H),0.92(dd, $J=6.8,2.7\text{Hz}$,6H);LCMS(ESI)m/e 449.1($M+\text{Na}$) $^+$,计算值 $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_4\text{NaO}_3$,449.2];LC/MS保留时间(方法B): $t_R=1.72\text{min}$ 。

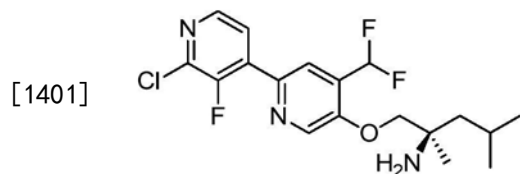
[1396] 实施例167

[1397] (R)-1-((2'-氯-4-(二氟甲基)-3'-氟-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[1399] A部分:(R)-1-((6-溴-4-(二氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1400] 使用氨基醇的R-对映异构体,如先前实施例142中所述制备,得到(R)-1-((6-溴-4-(二氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(740mg,95%):LCMS(ESI)m/e 336.9[($M+\text{H}$) $^+$,计算值 $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{BrF}_2\text{N}_2\text{O}$,337.1];LC/MS保留时间(方法B): $t_R=1.83\text{min}$ 。将该物质原样使用。

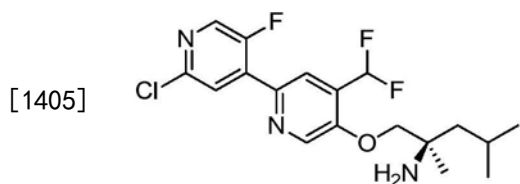


[1402] 使用上述中间体和(2-氯-3-氟-吡啶-4-基)硼酸,如先前实施例142中所述制备(6.7mg,11%): ^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6) δ 8.76(s,1H),8.38(d, $J=5.0\text{Hz}$,1H),8.06(s,1H),7.97(t, $J=5.4\text{Hz}$,1H),7.38(t, $J=5.9\text{Hz}$,1H),4.05(s,2H),1.81(dt, $J=12.9,6.4\text{Hz}$,1H),1.42(tt, $J=14.1,6.8\text{Hz}$,2H),1.15(d, $J=3.5\text{Hz}$,3H),0.94(d, $J=6.6\text{Hz}$,3H),0.91(d, $J=6.6\text{Hz}$,3H);LCMS(ESI)m/e 371.1[($M-\text{NH}_2$) $^+$,计算值 $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}$,371.1];LC/MS保留时

间(方法B): $t_R = 2.02 \text{ min}$ 。

[1403] 实施例168

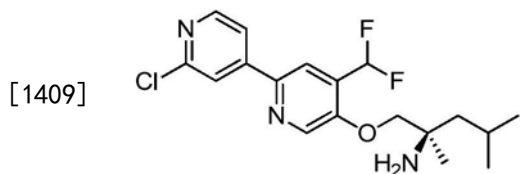
[1404] (R)-1-((2'-氯-4-(二氟甲基)-5'-氟-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[1406] 使用如实施例167中所述的中间体和(2-氯-5-氟-吡啶-4-基)硼酸,如先前实施例142中所述制备,得到(R)-1-((2'-氯-4-(二氟甲基)-5'-氟-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(14mg, 20%): ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.75 (s, 1H), 8.60 (d, $J = 2.3 \text{ Hz}$, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 5.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.36 (t, $J = 53.9 \text{ Hz}$, 1H), 4.04 (s, 2H), 1.81 (hept, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 1H), 1.48-1.35 (m, 2H), 1.14 (d, $J = 3.3 \text{ Hz}$, 3H), 0.93 (dd, $J = 12.6, 6.6 \text{ Hz}$, 6H); LCMS (ESI) m/e 371.1 [$(M-NH_2)^+$], 计算值 $C_{18}H_{19}ClF_3N_2O$, 371.1; LC/MS保留时间(方法B): $t_R = 1.98 \text{ min}$ 。

[1407] 实施例169

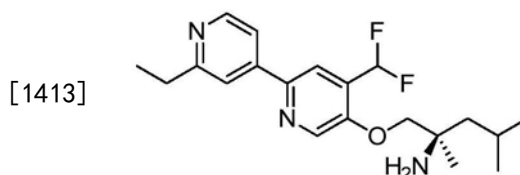
[1408] (R)-1-((2'-氯-4-(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[1410] 使用如实施例167中所述的中间体和(2-氯-吡啶-4-基)硼酸,如先前实施例142中所述制备,得到(R)-1-((2'-氯-4-(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(10.2mg, 49%): ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.70 (s, 1H), 8.51 (d, $J = 5.3 \text{ Hz}$, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 5.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.33 (t, $J = 53.9 \text{ Hz}$, 1H), 4.02 (s, 2H), 1.80 (q, $J = 6.3 \text{ Hz}$, 1H), 1.40 (tt, $J = 14.0, 7.4 \text{ Hz}$, 2H), 1.14 (s, 3H), 0.93 (dd, $J = 12.5, 6.6 \text{ Hz}$, 6H); LCMS (ESI) m/e 353.1 [$(M-NH_2)^+$], 计算值 $C_{18}H_{20}ClF_2N_2O$, 353.1; LC/MS保留时间(方法B): $t_R = 1.90 \text{ min}$ 。

[1411] 实施例170

[1412] (R)-1-((4-(二氟甲基)-2'-乙基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

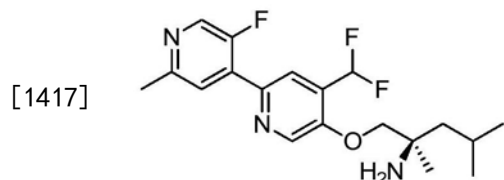


[1414] 使用如实施例167中所述的中间体和(2-乙基吡啶-4-基)硼酸,如先前实施例141中所述制备,得到(R)-1-((4-(二氟甲基)-2'-乙基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(12.3mg, 60%): ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.68 (s, 1H), 8.57 (d, $J = 5.3 \text{ Hz}$, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.88-7.84 (m, 1H), 7.35 (t, $J = 53.9 \text{ Hz}$, 1H), 4.02 (s, 2H), 2.84 (q,

$J=7.6\text{Hz}$, 2H), 1.81 (dt, $J=12.7, 6.5\text{Hz}$, 1H), 1.42 (qd, $J=14.0, 5.5\text{Hz}$, 2H), 1.29 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H), 1.15 (s, 3H), 0.93 (dd, $J=13.5, 6.6\text{Hz}$, 6H); LCMS (ESI) m/e 364.2 [$(M+H)^+$], 计算值 $C_{20}H_{28}F_2N_3O$, 364.2; LC/MS 保留时间 (方法B): $t_R=1.48\text{min}$ 。

[1415] 实施例171

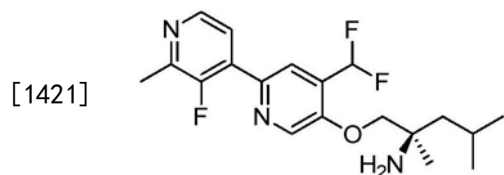
[1416] (R)-1-((4-(二氟甲基)-5'-氟-2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[1418] 使用实施例168,如先前实施例148中所述制备,得到(R)-1-((4-(二氟甲基)-5'-氟-2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(1.2mg, 10%): ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.74 (s, 1H), 8.55 (d, $J=2.9\text{Hz}$, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.81 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 7.40 (t, $J=53.8\text{Hz}$, 1H), 4.15-4.05 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.81 (dt, $J=12.8, 6.3\text{Hz}$, 1H), 1.54-1.39 (m, 2H), 1.19 (s, 3H), 0.95 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 0.92 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H); LCMS (ESI) m/e 351.1 [$(M-NH_2)^+$], 计算值 $C_{19}H_{22}F_3N_2O$, 351.2; LC/MS 保留时间 (方法B): $t_R=1.80\text{min}$ 。

[1419] 实施例172

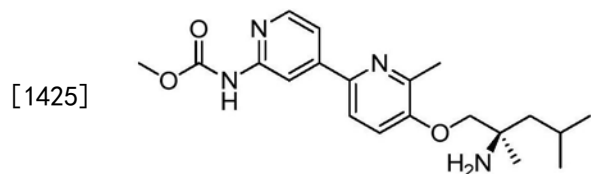
[1420] (R)-1-((4-(二氟甲基)-3'-氟-2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[1422] 使用实施例167作为起始物质,如先前实施例148中所述制备,得到(R)-1-((4-(二氟甲基)-3'-氟-2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(1.1mg, 24%): ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.76 (s, 1H), 8.40 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.77 (t, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 7.43 (t, $J=53.9\text{Hz}$, 1H), 4.13 (q, $J=9.5\text{Hz}$, 2H), 2.54 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 3H), 1.81 (dt, $J=12.9, 6.4\text{Hz}$, 1H), 1.57-1.41 (m, 2H), 1.22 (s, 3H), 0.95 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 0.92 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H); LCMS (ESI) m/e 351.1 [$(M-NH_2)^+$], 计算值 $C_{19}H_{22}F_3N_2O$, 351.2; LC/MS 保留时间 (方法B): $t_R=1.79\text{min}$ 。

[1423] 实施例173

[1424] (R)-(5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-6-甲基-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯

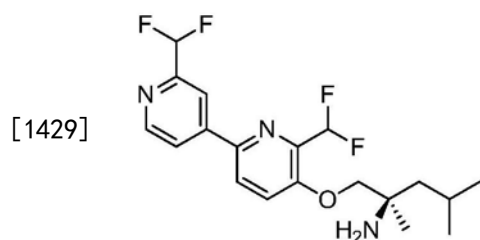


[1426] 使用氨基醇的R-对映异构体,如先前实施例164中所述制备,得到(R)-(5-((2-氨

基-2,4-二甲基戊基)氧基)-6-甲基-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯(26mg, 0.050mmol, 26%), 其为淡黄色薄膜状物。¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄) δ8.36 (d, J=6.5Hz, 1H), 8.24 (d, J=1.3Hz, 1H), 8.05 (m, 2H), 7.58 (d, J=8.5Hz, 1H), 4.25 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.38 (s, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.81-1.71 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.09 (d, J=6.5Hz, 3H), 1.04 (d, J=6.4Hz, 3H); LCMS (ESI) m/e 373.4 (M+H)⁺, 计算值C₂₀H₂₉N₄O₃, 373.2; LC/MS 保留时间(方法D): t_R=1.81min。

[1427] 实施例174

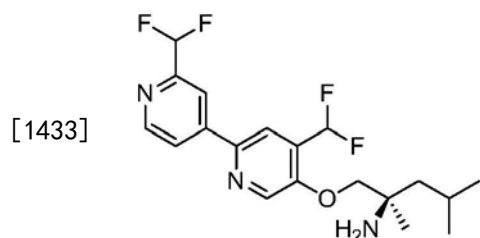
[1428] (R)-1-((2',6-二(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[1430] 使用氨基醇的R-对映异构体,如先前实施例123中所述制备,得到(R)-1-((2',6-二(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(6.6mg, 0.017mmol, 15%), 其为薄膜状物。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.79 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.40 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.22 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.82 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.25 (t, J=53.5Hz, 1H), 7.05 (t, J=54.9Hz, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.36 (m, 2H), 1.81 (m, 1H), 1.40 (m, 2H), 1.13 (s, 3H), 0.94 (d, J=6.5Hz, 3H), 0.92 (d, J=6.4Hz, 3H); LCMS (ESI) m/e 386.4 (M+H)⁺, 计算值C₁₉H₂₄F₄N₃O, 386.2; LC/MS 保留时间(方法D): t_R=2.62min。

[1431] 实施例175

[1432] (R)-1-((2',4-二(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

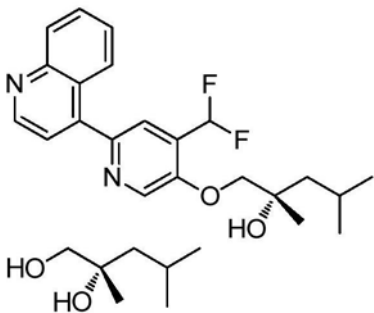


[1434] 使用氨基醇的R-对映异构体,如先前实施例124中所述制备,得到(R)-1-((2',4-二(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(9.3mg, 0.024mmol, 21%), 其为薄膜状物。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.79 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.25 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.33 (t, J=53.5Hz, 1H), 7.04 (t, J=54.9Hz, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.32 (m, 2H), 1.81 (m, 1H), 1.40 (m, 2H), 1.13 (s, 3H), 0.94 (d, J=6.5Hz, 3H), 0.92 (d, J=6.4Hz, 3H); LCMS (ESI) m/e 386.4 (M+H)⁺, 计算值C₁₉H₂₄F₄N₃O, 386.2; LC/MS 保留时间(方法D): t_R=2.66min。

[1435] 实施例176

[1436] (S)-1-((4-(二氟甲基)-6-(喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-醇

[1437]

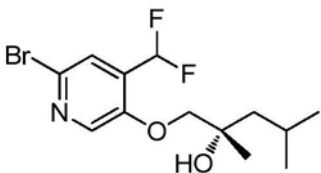


[1438] A部分: (S)-2,4-二甲基戊-1,2-二醇

[1439] 在剧烈搅拌下,向500mL圆底烧瓶中加入于BuOH (13mL) 和水 (13mL) 中的AD-MIX-ALPHA (3.60g, 2.60mmol), 得到黄色溶液。将所得混合物在室温搅拌30min, 然后冷却至0℃。出现析出物并按一份加入2,4-二甲基戊-1-烯 (0.364mL, 2.60mmol)。将所得混合物在0℃剧烈搅拌6h并加入3.86g (30.6mmol) 亚硫酸钠。使混合物温热至室温并搅拌30min。然后相继加入CH₂Cl₂ (40mL) 和水 (80mL) 并将两层分开。水层用CH₂Cl₂萃取两次。将合并的有机相干燥, 过滤, 并浓缩, 得到 (S)-2,4-二甲基戊-1,2-二醇 (308mg, 90%), 其为无色油状物: ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ3.52-3.38 (m, 2H), 1.85-1.79 (m, 1H), 1.42 (dd, J=6.0, 2.0Hz, 2H), 1.22 (s, 3H), 0.99 (dd, J=11.7, 6.6Hz, 6H)。

[1440] 参考文献: S.J.Leiris et al. Bioorg. Med. Chem. 2010, 18, 3481-3493。

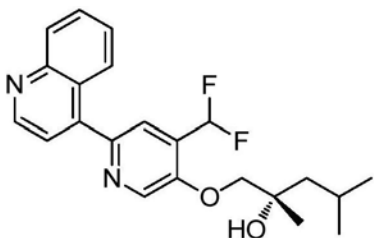
[1441]



[1442] B部分: (S)-1-((6-溴-4-(二氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-醇

[1443] 向20mL压力瓶中加入于四氢呋喃 (1.3mL) 中的 (S)-2,4-二甲基戊-1,2-二醇 (125mg, 0.946mmol) 和2-溴-4-(二氟甲基)-5-氟吡啶 (214mg, 0.946mmol), 得到黄褐色溶液。在氮气下滴加叔丁醇钾 (1.229mL, 1.229mmol) (1.0M于THF中)。在室温搅拌5min后, 将瓶密封并将混合物在80℃搅拌18h。将混合物在水与EtOAc之间分配。将两层分开。水层用EtOAc萃取。将合并的有机溶液用盐水洗涤, 干燥并浓缩, 得到 (S)-1-((6-溴-4-(二氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-醇 (300mg, 94%), 其为黄褐色油状物。该物质原样使用。LCMS (ESI) m/e 338.0 [(M+H)⁺, 计算值C₁₃H₁₉BrF₂N₂O₂, 338.0]; LC/MS保留时间 (方法B): t_R = 2.30min。

[1444]



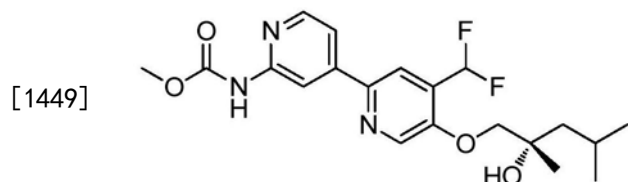
[1445] C部分: (S)-1-((4-(二氟甲基)-6-(喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-醇

[1446] 如先前实施例117中所述制备, 得到 (S)-1-((4-(二氟甲基)-6-(喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-醇 (3.6mg, 14%): ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ9.00 (d, J=

4.4Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.18 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.13 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.82 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.69-7.61 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 4.09 (q, J=9.2Hz, 2H), 1.86 (dt, J=12.7, 6.5Hz, 1H), 1.50 (d, J=5.9Hz, 2H), 1.27 (s, 3H), 0.96 (d, J=6.5Hz, 6H); LCMS (ESI) m/e 387.1 [(M+H)⁺, 计算值 C₂₂H₂₅F₂N₂O₂, 387.2]; LC/MS 保留时间 (方法B): t_R=2.06min。

[1447] 实施例177

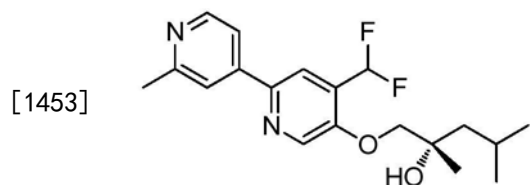
[1448] (S)-4-(二氟甲基)-5-((2-羟基-2,4-二甲基戊基)氧基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯



[1450] 使用来自实施例176的中间体,如先前实施例117中所述制备 (1.8mg, 6.5%): ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.71 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.36 (d, J=5.4Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.77-7.67 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.05 (q, J=9.3Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 1.83 (dt, J=12.6, 6.3Hz, 1H), 1.47 (d, J=5.9Hz, 2H), 1.24 (s, 3H), 0.94 (d, J=6.6Hz, 6H); LCMS (ESI) m/e 410.1 [(M+H)⁺, 计算值 C₂₀H₂₆F₂N₃O₄, 410.2]; LC/MS 保留时间 (方法B): t_R=2.07min。

[1451] 实施例178

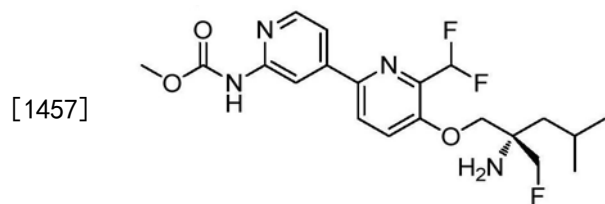
[1452] (S)-1-((4-(二氟甲基)-2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-醇



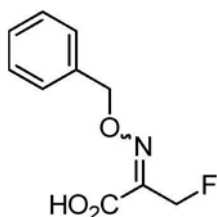
[1454] 使用来自实施例176的中间体,如先前实施例117中所述制备,得到 (S)-1-((4-(二氟甲基)-2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-醇 (2.2mg, 7.2%): ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.69 (s, 1H), 8.54 (d, J=5.3Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.84 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.30 (t, J=54.1Hz, 1H), 4.04 (q, J=9.2Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.83 (dt, J=12.8, 6.4Hz, 1H), 1.46 (d, J=5.9Hz, 2H), 1.24 (s, 3H), 0.94 (dd, J=6.7, 1.6Hz, 6H); LCMS (ESI) m/e 351.1 [(M+H)⁺, 计算值 C₁₉H₂₅F₂N₂O₂, 351.2]; LC/MS 保留时间 (方法B): t_R=1.91min。

[1455] 实施例179

[1456] (S)-5-((2-氨基-2-(氟甲基)-4-甲基戊基)氧基)-6-(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯



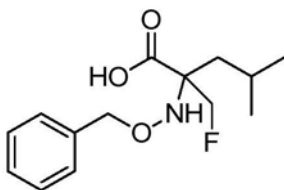
[1458]



[1459] A部分: (E/Z)-2-((苄基氧基)亚氨基)-3-氟丙酸

[1460] 向250mL圆底烧瓶中加入于乙醇(36mL)中的O-苄基羟基胺(1.5338g, 12.45mmol)和3-氟-2-氧代丙酸钠(1.595g, 12.45mmol), 得到白色混悬液。将混合物在80℃加热15h。除去乙醇。将灰白色固体溶于EtOAc和15mL 1N HCl中。分开两层。用EtOAc萃取水层三次。将合并的有机溶液干燥并浓缩, 得到(E/Z)-2-((苄基氧基)亚氨基)-3-氟丙酸(2.51g, 96%), 其为黄褐色固体。LCMS指示可能为E/Z异构体(约1/4比例)。该物质原样使用。

[1461]



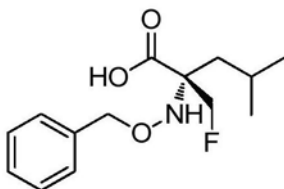
[1462] B部分: 2-((苄基氧基)氨基)-2-(氟甲基)-4-甲基戊-4-烯酸

[1463] 向250mL圆底烧瓶中加入于THF(10.00mL)和NH₄Cl水溶液(50mL)中的(E/Z)-2-((苄基氧基)亚氨基)-3-氟丙酸(2.32g, 10.99mmol)和3-溴-2-甲基丙烯(4.43mL, 43.9mmol), 得到黄褐色溶液。按份加入锌(3.59g, 54.9mmol)。将混合物在室温搅拌30min。用水和EtOAc稀释该混合物。分开两层。用EtOAc萃取水层两次。将合并的有机层用盐水洗涤, 干燥并浓缩, 得到浓稠的半固体。第一次硅胶色谱(直至50%EtOAc/己烷)并未纯化期望产物而第二次硅胶色谱(直至10%MeOH/CH₂Cl₂) (R_f~0.3) 得到2-((苄基氧基)氨基)-2-(氟甲基)-4-甲基戊-4-烯酸(2.33g, 76%), 其为白色固体: ¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ7.44-7.31(m, 5H), 6.94(s, 1H), 4.98(p, J=1.6Hz, 1H), 4.88(d, J=2.3Hz, 1H), 4.87-4.61(m, 4H), 2.40(d, J=1.2Hz, 2H), 1.77(s, 3H); ¹⁹F NMR(376MHz, 氯仿-d) δ-233.34; LCMS(ESI) m/e 290.1[(M+Na)⁺, 计算值C₁₄H₁₈FNNaO₃, 290.1]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=2.04min。

[1464] 通过手性超临界流体色谱(柱: ChiralPak AD-H, 30x 250mm, 5μm); 流动相: 10% EtOH/90% CO₂) 分出外消旋化合物(2g), 得到两种对映异构体。

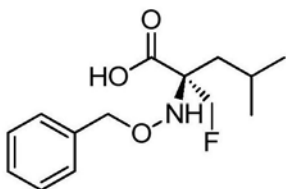
[1465] 分析型超临界流体色谱条件: 柱: ChiralPak AD-H, 4.6x 250mm, 5μm; BPR压力: 100巴; 温度: 35℃; 流速: 2.0mL/min; 流动相: 20% EtOH/80% CO₂; 检测器波长: UV 205nm。

[1466]



[1467] 对映异构体1(0.9g, 90%回收率, e.e.%>99.9%, α_D=+7.87°(CHCl₃, 3.05mg/ml)): (S)-4-甲基-4-((2-甲基烯丙基)-1,2,3-噁噻唑烷-3-甲酸苄酯2,2-二氧化物HPLC保留时间=3.00min。

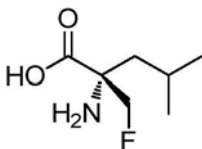
[1468]



[1469] 对映异构体2 (0.9g, 90%回收率, e.e.% = 92.6%, $\alpha_D = -9.20^\circ$ (CHCl₃, 3.15mg/ml)): (R)-4-甲基-4-(2-甲基烯丙基)-1,2,3-噁唑啉烷-3-甲酸苄酯2,2-二氧化物HPLC保留时间=3.52min。

[1470] 基于将下文游离氨基醇与des-F类似物的旋光度对比归属绝对构型, 并进一步证实最终实施例的生物学数据(正如针对其它实施例所看到的, 自S-对映异构体(1)制备的类似物比自R-对映异构体(2)制备的类似物更有效)。

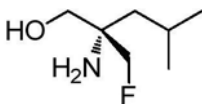
[1471]



[1472] C部分: (S)-2-氨基-2-(氟甲基)-4-甲基戊酸

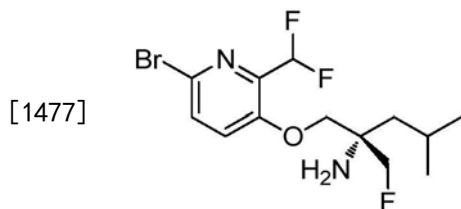
[1473] 向1L圆底烧瓶中加入于MeOH (30mL) 中的 (S)-2-((苄基氧基)氨基)-2-(氟甲基)-4-甲基戊-4-烯酸 (0.89g, 3.33mmol), 得到无色溶液。加入Pd-C (0.709g, 0.666mmol)。将混合物在氢气(气球)下搅拌16h。LCMS显示起始物质完全消失。将混合物过滤并用MeOH淋洗。将过滤后的澄清溶液浓缩, 得到 (S)-2-氨基-2-(氟甲基)-4-甲基戊酸 (510mg, 94%), 其为白色固体: ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 4.62 (ddd, J=62.0, 47.4, 10.0Hz, 2H), 1.94-1.66 (m, 3H), 1.01 (dd, J=6.3, 3.9Hz, 6H); ¹⁹F NMR (376MHz, 甲醇-d₄) δ -229.19; $\alpha_D = +21.61^\circ$ (MeOH, 2.85mg/mL)。

[1474]



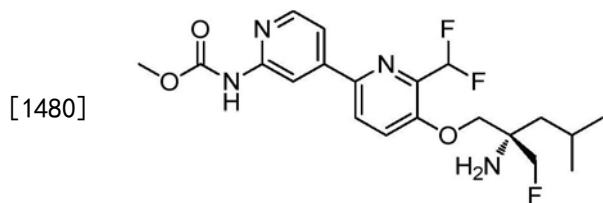
[1475] D部分: (S)-2-氨基-2-(氟甲基)-4-甲基戊-1-醇

[1476] 在氮气下, 向250mL圆底烧瓶中加入于四氢呋喃 (15mL) 中的 (S)-2-氨基-2-(氟甲基)-4-甲基戊酸 (496mg, 3.04mmol), 得到无色溶液。在氮气下加入BH₃·THF (12.16mL, 12.16mmol)。历经整个周末将混合物在室温搅拌66h。TLC显示 (10%MeOH/CH₂Cl₂, I₂染色) 在基线上的一个新峰。用淬灭反应混合物。除去挥发物。将残余物用30mL 1N HCl处理并在50℃加热1h。冷却下来后, 将混合物用40mL 1N NaOH碱化并用CH₂Cl₂萃取三次。将合并的有机溶液干燥并浓缩, 得到 (S)-2-氨基-2-(氟甲基)-4-甲基戊-1-醇 (377mg, 83%), 其为无色油状物: ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 4.31 (dd, J=47.7, 0.9Hz, 2H), 3.53 (dd, J=10.8, 1.3Hz, 1H), 3.42 (dd, J=10.8, 3.0Hz, 1H), 1.79 (m, 4H), 1.44-1.32 (m, 2H), 1.00 (d, J=1.8Hz, 3H), 0.99 (d, J=1.8Hz, 3H); ¹⁹F NMR (376MHz, 氯仿-d) δ -227.90; $\alpha_D = -1.00^\circ$ (CHCl₃, 2.40mg/mL)。



[1478] E部分: (S)-1-((6-溴-2-(二氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-2-(氟甲基)-4-甲基戊-2-胺

[1479] 向2mL压力瓶中加入于四氢呋喃(0.6mL)中的(S)-2-氨基-2-(氟甲基)-4-甲基戊-1-醇(65.7mg, 0.440mmol)和6-溴-2-(二氟甲基)-3-氟吡啶(100mg, 0.440mmol), 得到无色溶液。在氮气下加入叔丁醇钾(0.528mL, 0.528mmol) (1.0M于THF中)。将瓶密封并将混合物在70℃搅拌16h。将混合物在水与EtOAc之间分配。将两层分开。水层用EtOAc萃取。将合并的有机溶液用盐水洗涤, 干燥并浓缩, 得到黄褐色油状物(140mg, 90%): ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.56 (dt, $J=8.7, 1.0\text{Hz}$, 1H), 7.26 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 6.68 (t, $J=53.8\text{Hz}$, 1H), 4.50-4.25 (m, 2H), 3.93 (ddd, $J=32.5, 8.5, 1.8\text{Hz}$, 2H), 1.87 (dq, $J=12.7, 6.3\text{Hz}$, 1H), 1.52-1.44 (m, 2H), 1.03 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H), 1.00 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H); ^{19}F NMR (376MHz, 氯仿-d) δ -117.34, -225.58; LCMS (ESI) m/e 355.1 $[(\text{M}+\text{H})^+]$, 计算值 $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{BrF}_3\text{N}_2\text{O}$, 355.1; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=1.69\text{min}$ 。



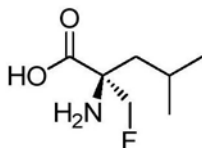
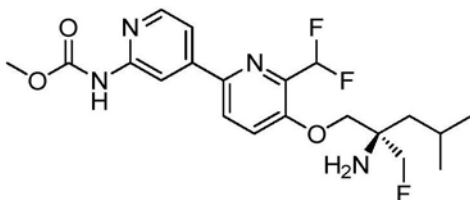
[1481] F部分. (S)-5-((2-氨基-2-(氟甲基)-4-甲基戊基)氧基)-6-(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯

[1482] 如先前针对实施例117所述制备(但在80℃保持5h), 得到标题化合物(9.7mg, 36%): ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.50 (s, 1H), 8.36 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 8.18 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.83 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.67 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 7.23 (t, $J=53.5\text{Hz}$, 1H), 4.33 (dq, $J=47.8, 8.9\text{Hz}$, 2H), 4.07-3.92 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 1.89 (dd, $J=12.7, 6.5\text{Hz}$, 1H), 1.50-1.31 (m, 2H), 0.96 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 0.93 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H); LCMS (ESI) m/e 427.3 $[(\text{M}+\text{H})^+]$, 计算值 $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$, 427.2; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=1.66\text{min}$ 。

[1483] 实施例180

[1484] (R)-5-((2-氨基-2-(氟甲基)-4-甲基戊基)氧基)-6-(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯

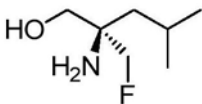
[1485]



[1486] A部分: (R)-2-氨基-2-(氟甲基)-4-甲基戊酸

[1487] 如先前实施例179,C部分中所述制备,得到(R)-2-氨基-2-(氟甲基)-4-甲基戊酸(512mg,94%),其为白色固体: ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 4.62 (ddd, $J=62.0, 47.4, 10.0\text{Hz}$, 2H), 1.94-1.66 (m, 3H), 1.01 (dd, $J=6.3, 3.9\text{Hz}$, 6H); ^{19}F NMR (376MHz, 甲醇- d_4) δ -229.19; $\alpha_D=-20.29^\circ$ (MeOH, 2.70mg/mL)。

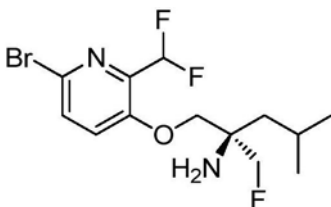
[1488]



[1489] B部分: (R)-2-氨基-2-(氟甲基)-4-甲基戊-1-醇

[1490] 如先前实施例179,D部分中所述制备,得到(R)-2-氨基-2-(氟甲基)-4-甲基戊-1-醇(362mg,80%),其为无色油状物: ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 4.31 (d, $J=47.7\text{Hz}$, 2H), 3.53 (dd, $J=10.8, 1.3\text{Hz}$, 1H), 3.42 (dd, $J=10.8, 3.0\text{Hz}$, 1H), 1.79 (tt, $J=12.8, 6.4\text{Hz}$, 4H), 1.38 (td, $J=5.6, 1.8\text{Hz}$, 2H), 1.00 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 3H), 0.99 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 3H); ^{19}F NMR (376MHz, 氯仿- d) δ -227.87; $\alpha_D=+1.11^\circ$ (CHCl_3 , 2.70mg/mL)。

[1491]



[1492] C部分: (R)-1-((6-溴-2-(二氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-2-(氟甲基)-4-甲基戊-2-胺

[1493] 如先前实施例179,E部分中所述制备,得到(R)-1-((6-溴-2-(二氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-2-(氟甲基)-4-甲基戊-2-胺(145mg,96%),其为无色油状物: ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 7.56 (dt, $J=8.6, 1.0\text{Hz}$, 1H), 7.26 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 6.69 (t, $J=53.8\text{Hz}$, 1H), 4.49-4.26 (m, 2H), 3.93 (ddd, $J=32.8, 8.6, 1.8\text{Hz}$, 2H), 1.88 (dp, $J=12.8, 6.4\text{Hz}$, 1H), 1.56-1.41 (m, 4H), 1.03 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 1.00 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H); ^{19}F NMR (376MHz, 氯仿- d) δ -117.50, -225.55; LCMS (ESI) m/e 355.1 [$(\text{M}+\text{H})^+$, 计算值 $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{BrF}_3\text{N}_2\text{O}$, 355.1]; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=1.68\text{min}$ 。



[1496] 如先前实施例179中所述制备,得到(R)-(5-((2-氨基-2-(氟甲基)-4-甲基戊基)氧基)-6-(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯(8.8mg,33%):¹H NMR (500MHz,DMSO-d₆) δ8.50(s,1H),8.36(d,J=5.4Hz,1H),8.18(d,J=8.7Hz,1H),7.83(d,J=8.8Hz,1H),7.67(d,J=5.2Hz,1H),7.23(t,J=53.5Hz,1H),4.33(dq,J=47.7,9.0Hz,2H),4.11-3.93(m,2H),3.71(s,3H),1.89(p,J=6.4Hz,1H),1.50-1.32(m,2H),0.96(d,J=6.7Hz,3H),0.93(d,J=6.6Hz,3H);LCMS(ESI)m/e 427.3[(M+H)⁺,计算值C₂₀H₂₆F₃N₄O₃,427.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.62min。

CC(C)C[C@H](F)[C@@H](N)COc1cc2nc(cc12)-c1ccc(NC(=O)OC)nc1

[1501] 如先前实施例19中所述制备,得到(S)-1-((6-溴-4-(二氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-2-(氟甲基)-4-甲基戊-2-胺(157mg,98%),其为黄褐色油状物:¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ8.16(s,1H),7.62(s,1H),6.80(t,J=54.4Hz,1H),4.35(ddd,J=47.4,36.8,9.0Hz,2H),4.01(qd,J=8.7,1.7Hz,2H),1.87(dp,J=12.9,6.4Hz,1H),1.48-1.43(m,2H),1.03(d,J=6.6Hz,3H),1.00(d,J=6.6Hz,3H);¹⁹F NMR(376MHz,氯仿-d) δ-119.66,-226.04;LCMS(ESI)m/e355.1[(M+H)⁺,计算值C₁₃H₁₉BrF₃N₂O,355.1];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.78min。

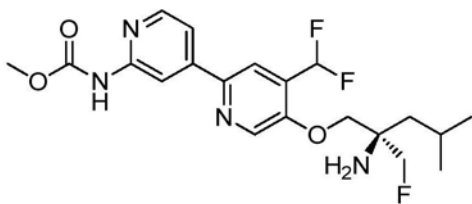


[1503] B部分: (S)-5-((2-氨基-2-(氟甲基)-4-甲基戊基)氧基)-4-(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯

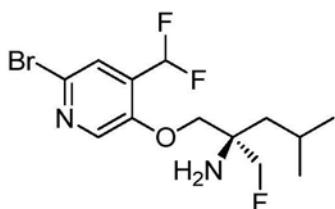
[1504] 如先前针对实施例179所述制备,得到标题产物(4.0mg, 17%): ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.36 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.70 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 7.35 (t, $J=53.9\text{Hz}$, 1H), 4.45-4.23 (m, 2H), 4.20-4.05 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 1.90 (p, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 1.40 (qd, $J=13.9, 5.7\text{Hz}$, 2H), 0.96 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 0.94 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H); LCMS (ESI) m/e 427.3 [$(\text{M}+\text{H})^+$, 计算值 $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$, 427.2]; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=1.67\text{min}$ 。

[1505] 实施例182

[1506] (R)-5-((2-氨基-2-(氟甲基)-4-甲基戊基)氧基)-4-(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯

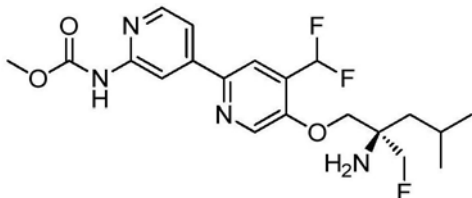


[1507]



[1508] A部分: (R)-1-((6-溴-4-(二氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-2-(氟甲基)-4-甲基戊-2-胺

[1509] 如先前实施例19中所述制备,得到(R)-1-((6-溴-4-(二氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-2-(氟甲基)-4-甲基戊-2-胺(163mg, 100%),其为黄褐色油状物: ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.17 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.80 (t, $J=54.4\text{Hz}$, 1H), 4.35 (ddd, $J=47.5, 36.9, 9.0\text{Hz}$, 2H), 4.01 (qd, $J=8.7, 1.7\text{Hz}$, 2H), 1.87 (dp, $J=12.8, 6.4\text{Hz}$, 1H), 1.54-1.43 (m, 4H), 1.03 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 1.00 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H); ^{19}F NMR (376MHz, 氯仿- d) δ -119.62, -226.06; LCMS (ESI) m/e 355.1 [$(\text{M}+\text{H})^+$, 计算值 $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{BrF}_3\text{N}_2\text{O}$, 355.1]; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=1.79\text{min}$ 。



[1510]

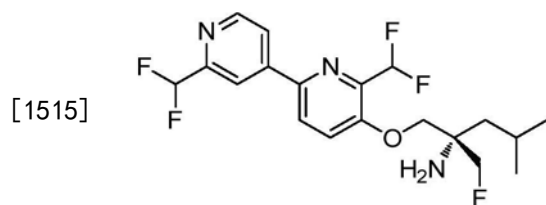
[1511] B部分: (R)-5-((2-氨基-2-(氟甲基)-4-甲基戊基)氧基)-4-(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯

[1512] 如先前针对实施例179所述制备,得到(R)-5-((2-氨基-2-(氟甲基)-4-甲基戊基)氧基)-4-(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯(3.4mg, 13%): ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.36 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.70 (d,

$J=5.3\text{Hz}$, 1H), 7.35 (t, $J=53.9\text{Hz}$, 1H), 4.43-4.24 (m, 2H), 4.20-4.04 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 1.90 (dt, $J=12.6, 6.2\text{Hz}$, 1H), 1.40 (qd, $J=14.4, 5.7\text{Hz}$, 2H), 0.96 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 0.94 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H); LCMS (ESI) m/e 427.3 [$(M+H)^+$], 计算值 $C_{20}H_{26}F_3N_4O_3$, 427.2; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=1.65\text{min}$ 。

[1513] 实施例183

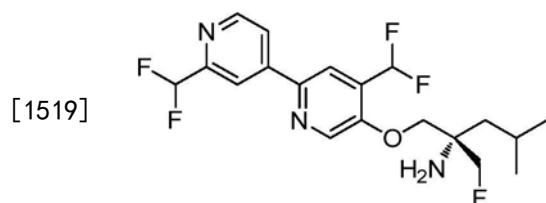
[1514] (S)-1-((2',6-二(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2-(氟甲基)-4-甲基戊-2-胺



[1516] 如先前针对实施例179所述制备(但保持3h),得到(S)-1-((2',6-二(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2-(氟甲基)-4-甲基戊-2-胺(10mg, 28%): ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.80 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 8.41 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.22 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.88 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 7.39-7.14 (m, 1H), 7.00 (d, $J=54.8\text{Hz}$, 1H), 4.43-4.23 (m, 2H), 4.10-3.96 (m, 2H), 1.90 (dt, $J=12.8, 6.4\text{Hz}$, 1H), 1.49-1.32 (m, 2H), 0.96 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 0.93 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H); LCMS (ESI) m/e 404.3 [$(M+H)^+$], 计算值 $C_{19}H_{23}F_5N_3O$, 404.2; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=1.90\text{min}$ 。

[1517] 实施例184

[1518] (S)-1-((2',4-二(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2-(氟甲基)-4-甲基戊-2-胺

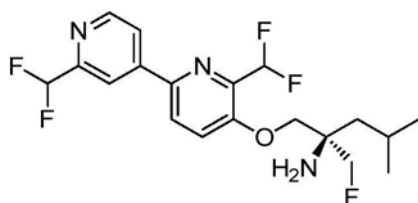


[1520] 如先前针对实施例179所述制备(但保持3h),得到(S)-1-((2',4-二(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2-(氟甲基)-4-甲基戊-2-胺(15.1mg, 45%): ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.79 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.26 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.35 (t, $J=53.8\text{Hz}$, 1H), 7.05 (t, $J=54.9\text{Hz}$, 1H), 4.43-4.25 (m, 2H), 4.21-4.04 (m, 2H), 1.90 (dt, $J=12.8, 6.4\text{Hz}$, 1H), 1.48-1.33 (m, 2H), 0.96 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 0.94 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H); LCMS (ESI) m/e 404.3 [$(M+H)^+$], 计算值 $C_{19}H_{23}F_5N_3O$, 404.2; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=1.86\text{min}$ 。

[1521] 实施例185

[1522] (R)-1-((2',6-二(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2-(氟甲基)-4-甲基戊-2-胺

[1523]

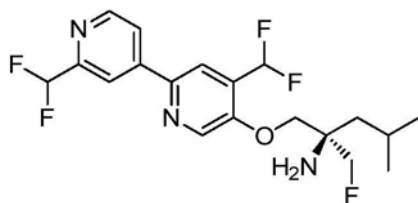


[1524] 如先前针对实施例179所述制备(但保持3h),得到(R)-1-((2',6-二(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2-(氟甲基)-4-甲基戊-2-胺(10mg,28%):¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.80 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.41 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.22 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.87 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.40-7.15 (m, 1H), 6.99 (d, J=54.9Hz, 1H), 4.44-4.23 (m, 2H), 4.11-3.95 (m, 2H), 1.90 (dt, J=12.7, 6.3Hz, 1H), 1.49-1.32 (m, 2H), 0.96 (d, J=6.7Hz, 3H), 0.93 (d, J=6.6Hz, 3H); LCMS (ESI) m/e 404.3 [(M+H)⁺, 计算值C₁₉H₂₃F₅N₃O, 404.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.87min。

[1525] 实施例186

[1526] (R)-1-((2',4-二(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2-(氟甲基)-4-甲基戊-2-胺

[1527]

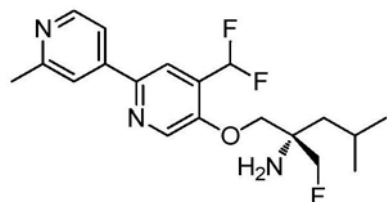


[1528] 如先前针对实施例179所述制备,得到(R)-1-((2',4-二(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2-(氟甲基)-4-甲基戊-2-胺(7.7mg,16%):¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.79 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.26 (d, J=5.3Hz, 1H), 7.35 (t, J=53.8Hz, 1H), 7.05 (t, J=54.8Hz, 1H), 4.45-4.24 (m, 2H), 4.21-4.03 (m, 2H), 1.90 (p, J=6.4Hz, 1H), 1.50-1.33 (m, 2H), 0.97 (d, J=6.6Hz, 3H), 0.94 (d, J=6.6Hz, 3H); LCMS (ESI) m/e 404.3 [(M+H)⁺, 计算值C₁₉H₂₃F₅N₃O, 404.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.87min。

[1529] 实施例187

[1530] (S)-1-((4-(二氟甲基)-2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2-(氟甲基)-4-甲基戊-2-胺

[1531]

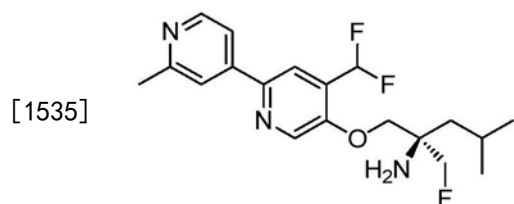


[1532] 如先前针对实施例179所述制备,得到(S)-1-((4-(二氟甲基)-2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2-(氟甲基)-4-甲基戊-2-胺(16.8mg,50%):¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.71 (s, 1H), 8.54 (d, J=5.4Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.84 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.34 (t, J=53.9Hz, 1H), 4.42-4.25 (m, 2H), 4.18-4.03 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.90 (dt, J=13.1, 6.5Hz, 1H), 1.40 (qd, J=14.3, 5.7Hz, 2H), 0.96 (d, J=6.6Hz, 3H), 0.94 (d, J=6.7Hz, 3H); LCMS (ESI) m/e 368.3 [(M+H)⁺, 计算值C₁₉H₂₅F₃N₃O, 368.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=

1.39min。

[1533] 实施例188

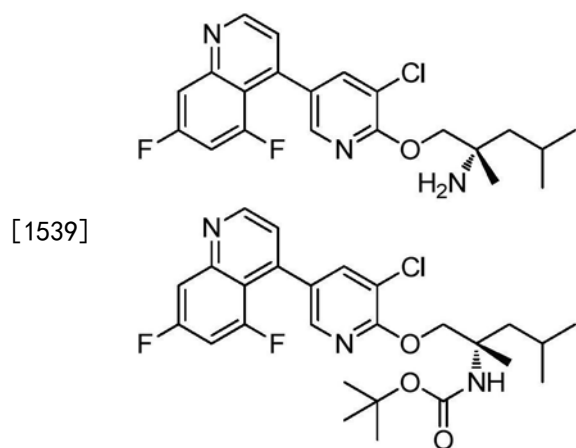
[1534] (R)-1-((4-(二氟甲基)-2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2-(氟甲基)-4-甲基戊-2-胺



[1536] 如先前针对实施例179所述制备,得到(R)-1-((4-(二氟甲基)-2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2-(氟甲基)-4-甲基戊-2-胺(20.5mg,59%):¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 8.71(s,1H),8.54(d,J=5.4Hz,1H),8.19(s,1H),7.94(s,1H),7.84(d,J=5.2Hz,1H),7.34(t,J=53.9Hz,1H),4.44-4.24(m,2H),4.18-4.02(m,2H),2.56(s,3H),1.90(dt,J=12.9,6.3Hz,1H),1.40(qd,J=14.2,5.8Hz,2H),0.96(d,J=6.6Hz,3H),0.94(d,J=6.7Hz,3H); LCMS(ESI) m/e 368.3[(M+H)⁺,计算值C₁₉H₂₅F₃N₃O,368.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.47min。

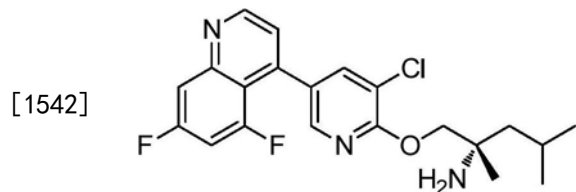
[1537] 实施例189

[1538] (S)-N-(4-(4-((2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-3-氟苯基)吡啶-2-基)乙酰胺



[1540] A部分:(S)-(1-((3-氯-5-(5,7-二氟喹啉-4-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1541] 如实施例77中所述制备,得到(S)-(1-((3-氯-5-(5,7-二氟喹啉-4-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(33.4mg,48%)。LCMS(ESI) m/e 506.0[(M+H)⁺,计算值C₂₆H₃₁F₂N₃ClO₃,506.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=2.48min。



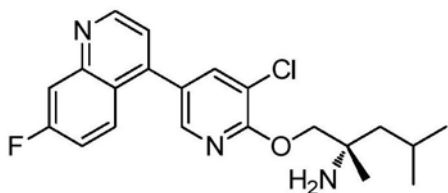
[1543] B部分:(S)-N-(4-(4-((2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-3-氟苯基)吡啶-2-基)乙酰胺

[1544] 如实施例32中所述进行TFA脱保护,得到(S)-N-(4-(4-((2-氨基-4-甲基戊基)氧基

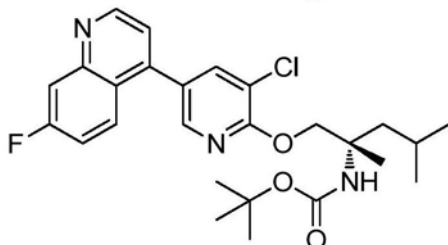
基)-3-氟苯基)吡啶-2-基)乙酰胺(27mg,100%),其为无色固体。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 10.53(s,1H),8.33(d,J=4.9Hz,2H),7.61(dd,J=12.5,2.2Hz,1H),7.52(dd,J=8.5,2.2Hz,1H),7.43-7.37(m,1H),7.32(t,J=8.7Hz,1H),3.97(dd,J=9.5,4.9Hz,1H),3.90(dd,J=9.5,6.5Hz,1H),3.12(dt,J=11.9,5.4Hz,1H),2.12(s,3H),1.81(dq,J=13.0,6.5Hz,1H),1.33(ddd,J=13.5,8.5,5.0Hz,1H),1.26(ddd,J=13.5,8.5,5.5Hz,1H),0.92(d,J=6.6Hz,3H),0.88(d,J=6.5Hz,3H);LCMS(ESI)m/e 406.0[(M+H)⁺,计算值C₂₁H₂₃F₂N₃ClO₁,406.1];LC/MS保留时间(方法B):t_R=2.03min。

[1545] 实施例190

[1546] (S)-1-((3-氯-5-(7-氟喹啉-4-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



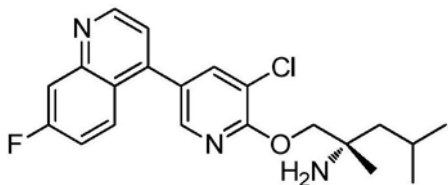
[1547]



[1548] A部分:(S)-1-((3-氯-5-(7-氟喹啉-4-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1549] 如实施例77,C部分中所述制备中间体7-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)喹啉。如实施例77,D部分中所述进行Suzuki偶联。得到(S)-1-((3-氯-5-(7-氟喹啉-4-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(10.6mg,76%产率)。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ8.97(d,J=4.3Hz,1H),8.18(d,J=2.0Hz,1H),7.91-7.80(m,3H),7.37(ddd,J=9.3,8.0,2.5Hz,1H),7.30(d,J=4.0Hz,1H),4.63(d,J=10.5Hz,1H),4.47(d,J=10.5Hz,1H),1.93-1.83(m,2H),1.68(d,J=8.8Hz,1H),1.46(s,3H),1.44(s,9H),1.02(m,6H)。¹⁹F NMR(376MHz,氯仿-d) δ-109.18(s,1F)。LCMS(ESI)m/e488.0[(M+H)⁺,计算值C₂₆H₃₂F₁N₃ClO₃,488.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=2.39min。

[1550]



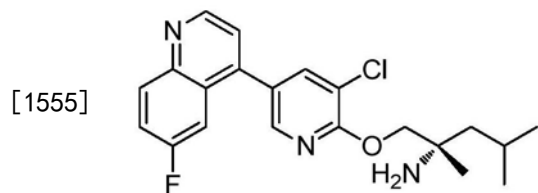
[1551] B部分:(S)-1-((3-氯-5-(7-氟喹啉-4-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1552] 如实施例32中所述进行TFA脱保护,得到(S)-1-((3-氯-5-(7-氟喹啉-4-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(4.4mg,50%产率)。¹H NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ9.06-8.97(m,1H),8.38-8.29(m,1H),8.25-8.16(m,1H),8.04-7.83(m,2H),7.65-7.51(m,2H),4.27-4.13(m,2H),1.95-1.79(m,1H),1.56-1.40(m,2H),1.26-1.16(m,3H),1.03-0.91(m,6H)。LCMS(ESI)m/e 409.9[(M+Na)⁺,计算值C₂₁H₂₃F₁N₃ClO₁Na₁,410.1];LC/MS保留时间(方法

B): $t_R = 1.85 \text{ min}$ 。

[1553] 实施例191

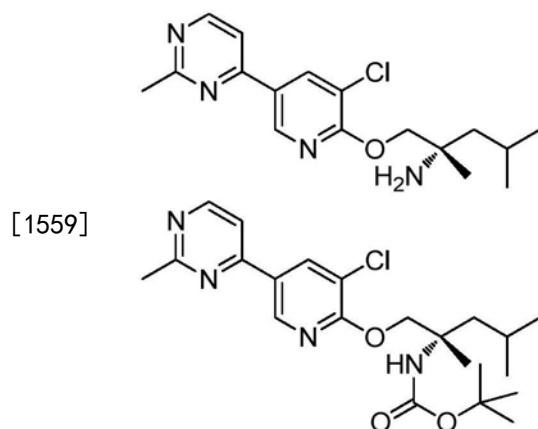
[1554] (S)-1-((3-氯-5-(6-氟喹啉-4-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[1556] 如实施例191中所述制备,得到(S)-1-((3-氯-5-(6-氟喹啉-4-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(9.4mg,0.024mmol,50%最后一步产率为),其为无色固体。 ^1H NMR (600MHz,DMSO- d_6) δ 9.06-8.97 (m,1H),8.38-8.29 (m,1H),8.25-8.16 (m,1H),8.04-7.83 (m,2H),7.65-7.51 (m,2H),4.27-4.13 (m,2H),1.95-1.79 (m,1H),1.56-1.40 (m,2H),1.26-1.16 (m,3H),1.03-0.91 (m,6H),未观察到两个可交换的质子;LCMS (ESI) m/e 388.1 $[(M+H)^+]$,计算值 $C_{21}H_{24}FN_3ClO$,388.2;LC/MS保留时间(方法E): $t_R = 1.82 \text{ min}$ 。

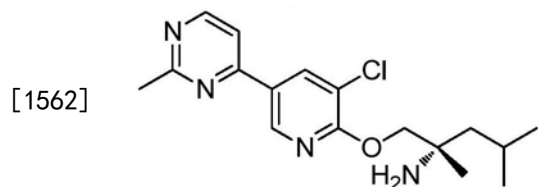
[1557] 实施例192

[1558] (S)-1-((3-氯-5-(2-甲基嘧啶-4-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[1560] A部分:(S)-1-((3-氯-5-(2-甲基嘧啶-4-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1561] 如实施例77,C部分中所述制备中间体(S)-1-((3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯。如实施例77,D部分中所述进行Suzuki偶联。(粗品进行下一步骤)。LCMS (ESI) m/e 457.1 $[(M+Na)^+]$,计算值 $C_{23}H_{31}N_4ClO_3Na$,457.2;LC/MS保留时间(方法B): $t_R = 2.41 \text{ min}$ 。



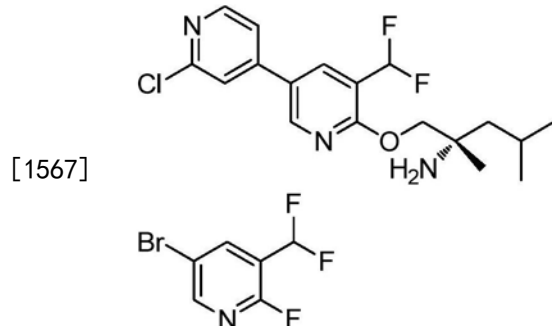
[1563] B部分:(S)-1-((3-氯-5-(2-甲基嘧啶-4-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1564] 如实施例32中所述进行TFA脱保护,得到(S)-1-((3-氯-5-(2-甲基嘧啶-4-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺10.1mg,0.030mmol,两步51%产率)。 ^1H NMR (500MHz,

DMSO- d_6) δ 8.94 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.76 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 8.63 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 4.22-4.14 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.85-1.78 (m, 1H), 1.42 (dd, $J=9.0, 5.3$ Hz, 2H), 1.15 (s, 3H), 0.92 (m, 6H); LCMS (ESI) m/e 318.1 [$(M-NH_2)^+$, 计算值 $C_{17}H_{21}N_3ClO$, 318.1]; LC/MS 保留时间 (方法B): $t_R=1.83$ min。

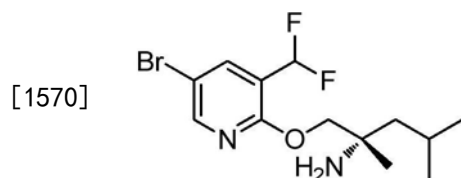
[1565] 实施例193

[1566] (S)-1-((2'-氯-5-(二氟甲基)-[3,4'-联吡啶]-6-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



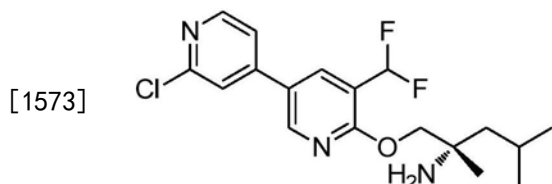
[1568] A部分: 5-溴-3-(二氟甲基)-2-氟吡啶

[1569] 在0℃,向5-溴-2-氟吡啶-3-甲醛(0.8212g,4.03mmol)于CH₂Cl₂(15mL)中的溶液中加入DAST(1.064mL,8.05mmol)。将反应混合物在0℃搅拌1h,然后温热至室温。继续搅拌3h。将反应混合物倾入冰冷的1N NaOH溶液。分出有机层并用DCM(2x)萃取水层。将DCM层合并,干燥(Na₂SO₄),过滤并减压浓缩,得到粗5-溴-3-(二氟甲基)-2-氟吡啶(0.81g,3.58mmol,89%产率),其为棕色固体。¹H NMR(400MHz,氯仿- d) δ 8.43-8.38 (m, 1H), 8.18-8.13 (m, 1H), 6.82 (t, $J=52.0$ Hz, 1H); ¹⁹F NMR(376MHz,氯仿- d) δ -74.33 (br. s., 1F), -115.87 (s, 2F); LCMS (ESI) m/e 205.9 [$(M-F)^+$, 计算值 $C_6H_3BrNF_2$, 205.9]; LC/MS 保留时间 (方法B): $t_R=1.88$ min。



[1571] B部分: (S)-1-((5-溴-3-(二氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1572] 在室温向于THF(5mL)中的(S)-2-氨基-2,4-二甲基戊-1-醇(0.3359g,2.56mmol)和5-溴-3-(二氟甲基)-2-氟吡啶(0.579g,2.56mmol)中加入叔丁醇钾(3.07mL,3.07mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜。通过加入水淬灭反应混合物并用乙酸乙酯稀释粗溶液。分出乙酸乙酯层并用水(3x)洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤并减压浓缩。通过硅胶色谱(用0-10%甲醇/CH₂Cl₂洗脱)纯化产物,得到(S)-1-((5-溴-3-(二氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(0.63g,0.923mmol,73%产率),其为黄色液体。¹H NMR(400MHz,氯仿- d) δ 8.31-8.27 (m, 1H), 7.96-7.93 (m, 1H), 6.97-6.64 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 1.85-1.74 (m, 1H), 1.45 (t, $J=5.8$ Hz, 2H), 1.20 (s, 3H), 0.98 (m, 6H). ¹⁹F NMR(376MHz,氯仿- d) δ -117.61 (s, 2F); LCMS (ESI) m/e 320.1 [$(M-NH_2)^+$, 计算值 $C_{13}H_{17}BrNF_2O$, 320.1]; LC/MS 保留时间 (方法B): $t_R=1.99$ min。

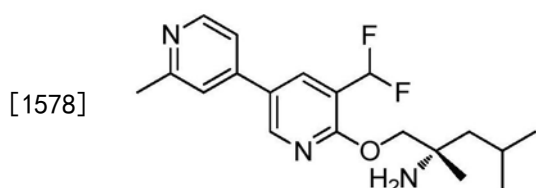


[1574] C部分: (S)-1-((2'-氯-5-(二氟甲基)-[3,4'-联吡啶]-6-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1575] 将2N碳酸钠溶液(0.050ml, 0.099mmol)、1,1'-双(二苯基膦)二茂铁-二氯化钌(II)二氯甲烷复合物(2.022mg, 2.476 μ mol)、2-氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡啶(0.018g, 0.074mmol)和(S)-1-((5-溴-3-(二氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(0.0167g, 0.050mmol)于二噁烷(0.8mL)中的混合物(脱气的)在80℃加热2h。将反应混合物经硅藻土过滤并通过反相制备型HPLC纯化。得到(S)-1-((2'-氯-5-(二氟甲基)-[3,4'-联吡啶]-6-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(13.1mg, 0.035mmol, 72%产率), 其为灰白色固体。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 8.83(s, 1H), 8.48(d, J=5.1Hz, 1H), 8.43(s, 1H), 7.98(s, 1H), 7.84(d, J=4.8Hz, 1H), 7.27(t, J=55.0Hz, 1H), 4.22-4.14(m, 2H), 1.83-1.73(m, 1H), 1.48-1.37(m, 2H), 1.15(s, 3H), 0.91(m, 6H)。LCMS(ESI) m/e 353.1 [(M-NH₂)⁺, 计算值C₁₈H₂₀N₂ClF₂O, 353.1]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.96min。

[1576] 实施例194

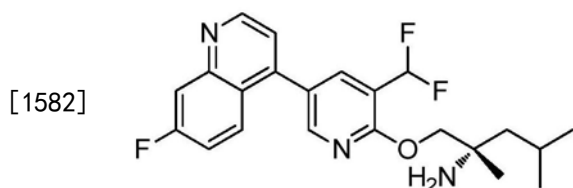
[1577] (S)-1-((5-(二氟甲基)-2'-甲基-[3,4'-联吡啶]-6-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[1579] 如实施例193中所述准备, 得到(S)-1-((5-(二氟甲基)-2'-甲基-[3,4'-联吡啶]-6-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(9.2mg, 0.026mmol, 45%最后一步产率为), 其为无色固体。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 8.76(s, 1H), 8.50(d, J=5.2Hz, 1H), 8.33(s, 1H), 7.66(s, 1H), 7.57(d, J=4.9Hz, 1H), 7.45-7.11(m, 1H), 4.24-4.11(m, 2H), 2.53(s, 3H), 1.82-1.72(m, 1H), 1.44(qd, J=13.9, 5.5Hz, 2H), 1.16(s, 3H), 0.92(d, J=6.7Hz, 3H), 0.89(d, J=6.4Hz, 3H) 未观察到两个可交换的质子; LCMS(ESI) m/e 350.0 [(M+H)⁺, 计算值C₁₉H₂₆F₂N₃O, 350.2]; LC/MS保留时间(方法E): t_R=2.62min。

[1580] 实施例195

[1581] (S)-1-((3-(二氟甲基)-5-(7-氟喹啉-4-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



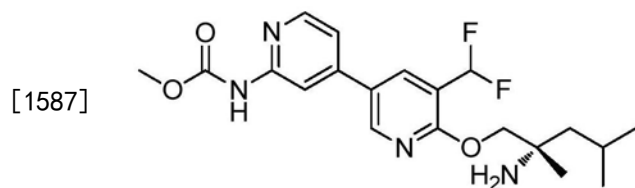
[1583] A部分: (S)-1-((3-(二氟甲基)-5-(7-氟喹啉-4-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲

基戊-2-胺

[1584] 如实施例77,C部分中所述制备中间体7-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)喹啉。如实施例193中所述制备终产物,得到(S)-1-((3-(二氟甲基)-5-(7-氟喹啉-4-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(13.9mg,0.034mmol,34%产率)。¹H NMR (500MHz,DMSO-d₆) δ9.00(d,J=4.4Hz,1H),8.51(s,1H),8.15(s,1H),7.97-7.85(m,2H),7.59(td,J=8.8,2.6Hz,1H),7.56(d,J=4.4Hz,1H),7.28(t,J=55.0Hz,1H),4.18(s,2H),1.86-1.76(m,1H),1.48-1.36(m,2H),1.15(s,3H),0.94(m,6H);LCMS(ESI)m/e 387.1[(M-NH₂)⁺,计算值C₂₂H₂₂N₂F₃O,387.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.86min。

[1585] 实施例196

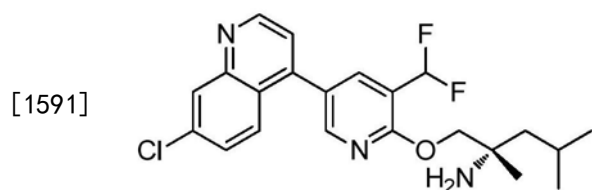
[1586] (S)-6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(二氟甲基)-[3,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯



[1588] 如实施例193中所述制备。得到(S)-甲基 6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(二氟甲基)-[3,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯(8.0mg,0.018mmol,40%产率)。¹H NMR (400MHz,氯仿-d) δ8.56(br.s.,1H),8.34(d,J=4.8Hz,1H),8.24(br.s.,1H),8.13(br.s.,2H),7.19(d,J=3.8Hz,1H),7.11-6.73(m,1H),4.26(br.s.,2H),3.85(s,3H),1.77(m,1H),1.50(br.s.,2H),1.25(br.s.,3H),1.00(t,J=7.4Hz,6H),未观察到两个可交换的质子;LCMS(ESI)m/e 431.1[(M+Na)⁺,计算值C₂₀H₂₆N₄F₂O₃Na,431.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.78min。

[1589] 实施例197

[1590] (S)-1-((5-(7-氯喹啉-4-基)-3-(二氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

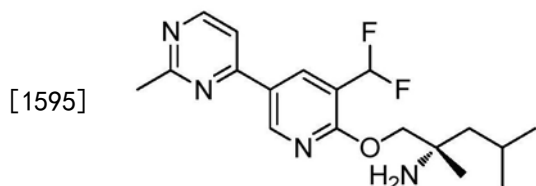


[1592] 如实施例77,C部分中所述制备中间体(S)-1-((3-(二氟甲基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺。如实施例77,B部分中所述制备中间体4-溴-7-氯喹啉。如实施例193中所述进行Suzuki反应。得到(S)-1-((5-(7-氯喹啉-4-基)-3-(二氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(7.8mg,0.019mmol,34%产率)。¹H NMR (500MHz,DMSO-d₆) δ9.02(d,J=4.6Hz,1H),8.53(s,1H),8.20(d,J=1.8Hz,1H),8.16(s,1H),7.88(d,J=9.2Hz,1H),7.69(dd,J=9.0,2.0Hz,1H),7.61(d,J=4.3Hz,1H),7.29(t,J=55.0Hz,1H),4.22-4.16(m,2H),1.83(dt,J=12.5,6.3Hz,1H),1.49-1.38(m,2H),1.17(s,3H),0.97-0.92(m,6H),未观察到两个可交换的质子;LCMS(ESI)m/e 442.0[(M+Na)⁺,计算值C₂₂H₂₄ClN₃F₂O₃Na,442.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=

2.09min。

[1593] 实施例198

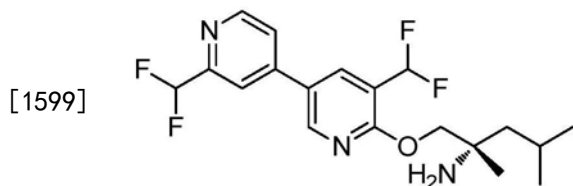
[1594] (S)-1-((3-(二氟甲基)-5-(2-甲基嘧啶-4-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[1596] 如实施例77,C部分中所述制备中间体(S)-1-((3-(二氟甲基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺。如实施例193中所述进行Suzuki反应。得到(S)-1-((3-(二氟甲基)-5-(2-甲基嘧啶-4-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(7.7mg,0.036mmol,37%产率)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ9.13(s,1H),8.78(d,J=5.2Hz,1H),8.69(s,1H),7.99(d,J=5.2Hz,1H),7.29(t,J=55.0Hz,1H),4.19(d,J=1.8Hz,2H),2.70(s,3H),1.85-1.76(m,1H),1.46-1.36(m,2H),1.14(s,3H),0.92(m,6H);LCMS(ESI)m/e 334.1[(M-NH₂)⁺,计算值C₁₈H₂₂N₃F₂O,334.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.91min。

[1597] 实施例199

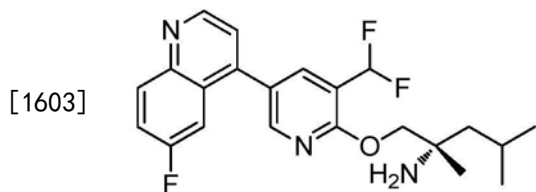
[1598] (S)-1-((2',5-二(二氟甲基)-[3,4'-联吡啶]-6-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[1600] 如实施例77,C部分中所述制备中间体(S)-1-((3-(二氟甲基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺。如实施例193中所述进行Suzuki反应。得到(S)-1-((2',5-二(二氟甲基)-[3,4'-联吡啶]-6-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(9.2mg,0.023mmol,39%产率)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ8.86(s,1H),8.77(d,J=5.2Hz,1H),8.45(s,1H),8.10(s,1H),8.00(d,J=4.6Hz,1H),7.26(t,J=55.0Hz,1H),7.02(t,J=55.0Hz,1H),4.18(d,J=1.8Hz,2H),1.85-1.75(m,1H),1.48-1.36(m,2H),1.15(s,3H),0.94(d,J=6.7Hz,3H),0.92(d,J=6.7Hz,3H),未观察到两个可交换的质子;LCMS(ESI)m/e 369.1[(M-NH₂)⁺,计算值C₁₉H₂₁N₂F₄O,369.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.91min。

[1601] 实施例200

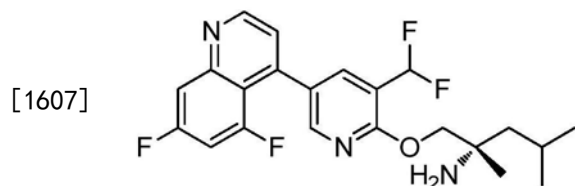
[1602] (S)-1-((3-(二氟甲基)-5-(6-氟喹啉-4-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[1604] 如实施例77,B和C部分中所述制备中间体6-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)喹啉。如实施例193中所述进行Suzuki反应。得到(S)-1-((3-(二氟甲基)-5-(6-氟喹啉-4-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(27.2mg,0.067mmol,39%产率)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ8.97(d,J=4.4Hz,1H),8.52(s,1H),8.22(dd,J=9.2,5.9Hz,1H),8.16(s,1H),7.81-7.72(m,1H),7.61(d,J=4.4Hz,1H),7.51(dd,J=10.1,2.8Hz,1H),7.28(t,J=55.0Hz,1H),4.19(s,2H),1.86-1.77(m,1H),1.49-1.37(m,2H),1.16(s,3H),0.94(m,6H),未观察到两个可交换的质子;LCMS(ESI)m/e 426.2[(M+Na)⁺,计算值C₂₂H₂₄N₃F₃O₂Na,426.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.93min。

[1605] 实施例201

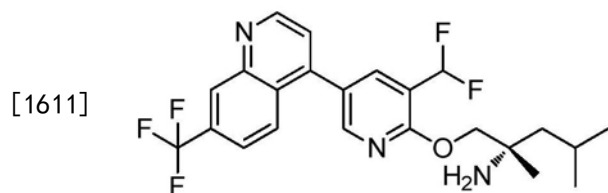
[1606] (S)-1-((3-(二氟甲基)-5-(5,7-二氟喹啉-4-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[1608] 如实施例189中制备中间体(S)-(1-((3-氯-5-(5,7-二氟喹啉-4-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯。如实施例193中所述进行Suzuki反应。得到(S)-1-((3-(二氟甲基)-5-(5,7-二氟喹啉-4-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(13.0mg,0.031mmol,37%产率)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ9.02(d,J=4.4Hz,1H),8.43(s,1H),8.10(br.s.,1H),7.80(d,J=8.4Hz,1H),7.63-7.55(m,1H),7.51(d,J=4.4Hz,1H),7.25(t,J=55.0Hz,1H),4.16(s,2H),1.81(dt,J=12.5,6.2Hz,1H),1.41(t,J=6.4Hz,2H),1.14(s,3H),0.93(m,6H),未观察到两个可交换的质子;LCMS(ESI)m/e 405.7[(M-NH₂)⁺,计算值C₂₂H₂₁N₂F₄O,405.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=2.02min。

[1609] 实施例202

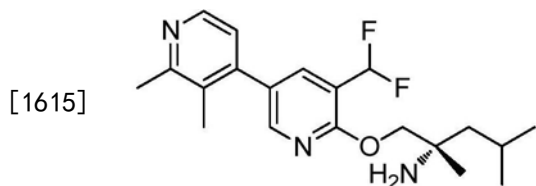
[1610] (S)-1-((3-(二氟甲基)-5-(7-(三氟甲基)喹啉-4-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[1612] 如实施例77,C部分中所述制备中间体4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-7-(三氟甲基)喹啉。如实施例193中所述进行Suzuki反应。得到(S)-1-((3-(二氟甲基)-5-(7-(三氟甲基)喹啉-4-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(25.3mg,0.055mmol,37%产率)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ9.14(d,J=4.4Hz,1H),8.56(s,1H),8.48(s,1H),8.20(s,1H),8.08(d,J=8.8Hz,1H),7.92(d,J=8.8Hz,1H),7.75(d,J=4.4Hz,1H),7.29(t,J=55.0Hz,1H),4.20(s,2H),1.87-1.79(m,1H),1.49-1.38(m,2H),1.16(s,3H),0.95(m,6H),未观察到两个可交换的质子;LCMS(ESI)m/e 437.1[(M-NH₂)⁺,计算值C₂₃H₂₂N₂F₅O,437.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=2.13min。

[1613] 实施例203

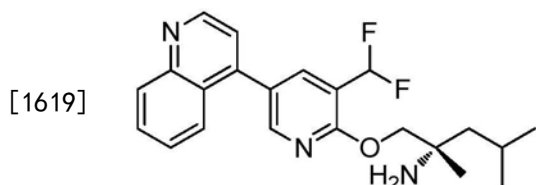
[1614] (S)-1-((5-(二氟甲基)-2',3'-二甲基-[3,4'-联吡啶]-6-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[1616] 如实施例77,C部分中所述制备中间体2,3-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡啶。如实施例193中所述进行Suzuki反应。得到(S)-1-((5-(二氟甲基)-2',3'-二甲基-[3,4'-联吡啶]-6-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(20.4mg,0.056mmol,26%产率)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ8.32(d,J=4.0Hz,2H),7.95(s,1H),7.38-7.11(m,2H),4.15(s,2H),2.52(br.s.,3H),2.17(s,3H),1.84-1.75(m,1H),1.42(dd,J=10.5,5.3Hz,2H),1.15(s,3H),0.93(m,6H),未观察到两个可交换的质子;LCMS(ESI)m/e 347.1[(M-NH₂)⁺,计算值C₂₀H₂₅N₂F₂O,347.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.48min。

[1617] 实施例204

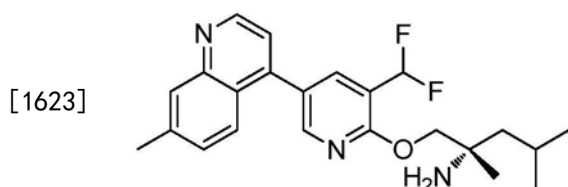
[1618] (S)-1-((3-(二氟甲基)-5-(喹啉-4-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[1620] 如实施例193中所述进行Suzuki反应。得到(S)-1-((3-(二氟甲基)-5-(喹啉-4-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(17.4mg,0.045mmol 66%产率)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ9.05(d,J=4.0Hz,1H),8.57(br.s.,1H),8.34(br.s.,2H),8.21(br.s.,1H),8.18(d,J=8.5Hz,1H),7.89(t,J=7.5Hz,1H),7.85(d,J=8.5Hz,1H),7.70(t,J=7.5Hz,1H),7.65(d,J=4.3Hz,1H),7.63-7.40(m,1H),4.64-4.39(m,2H),1.89-1.73(m,2H),1.65(dd,J=13.7,4.6Hz,1H),1.42(s,3H),0.97(d,J=6.4Hz,3H),0.93(d,J=6.1Hz,3H);LCMS(ESI)m/e 386.1[(M+H)⁺,计算值C₂₂H₂₆N₃F₂O,386.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.68min。

[1621] 实施例205

[1622] (S)-1-((3-(二氟甲基)-5-(7-甲基喹啉-4-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

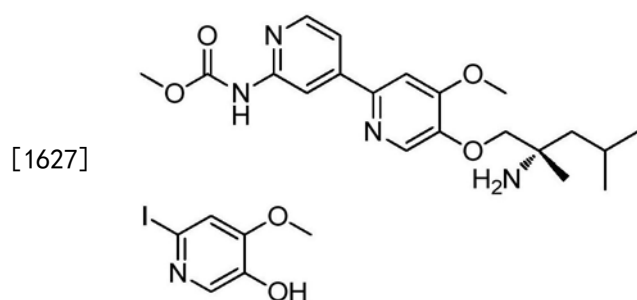


[1624] 将2N碳酸钠溶液(0.146mL,0.291mmol)、(S)-1-((5-(7-氯喹啉-4-基)-3-(二氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(0.0611g,0.146mmol)(实施例197)、2,4,6-三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三硼杂环己烷(trioxatriborinane)(0.018g,0.146mmol)和1,1'-

双(二苯基膦)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷复合物(5.94mg, 7.28 μ mol)于二噁烷(1mL)中的混合物(脱气的)在110 $^{\circ}$ C加热3h。将反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水洗涤三次。分出乙酸乙酯层,干燥(Na_2SO_4),过滤并减压浓缩。通过反相制备型HPLC纯化产物,得到(S)-1-((3-(二氟甲基)-5-(7-甲基喹啉-4-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(1.1mg, 2.5 μ mol, 2%产率)。 ^1H NMR(500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.93(d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 8.51(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.93(s, 1H), 7.73(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.53-7.47(m, 2H), 7.32(t, $J=55.0\text{Hz}$, 1H), 2.56(s, 3H), 1.87-1.79(m, 1H), 1.54-1.41(m, 2H), 1.20(s, 3H), 0.95(m, 6H)。(NMR水抑制(water suppression)也抑制OCH₂醚信号);LCMS(ESI) m/e 400.2 [$(\text{M}+\text{H})^+$], 计算值 $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{F}_2\text{O}$, 400.2;LC/MS保留时间(方法B): $t_R=1.72\text{min}$ 。

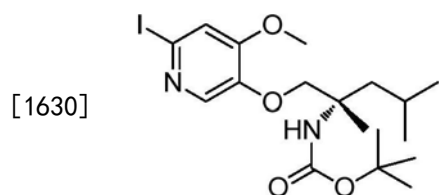
[1625] 实施例206

[1626] (S)-((5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-4-甲氧基-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯



[1628] A部分:6-碘-4-甲氧基吡啶-3-醇

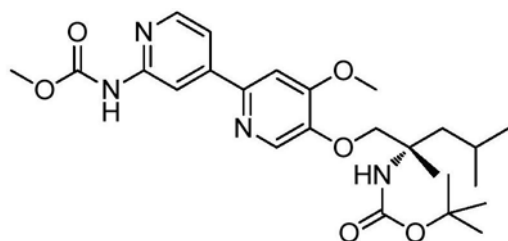
[1629] 在-78 $^{\circ}$ C,将n-BuLi(0.319mL, 0.797mmol)加至二乙基氨基甲酸2,6-二碘-4-甲氧基吡啶-3-基酯(0.316g, 0.664mmol)(Ref:J.Org.Chem.2002,67,3272-3276)的THF(4mL)溶液中。在-78 $^{\circ}$ C搅拌20min后,通过加入 NH_4Cl (sat.)淬灭反应。将反应混合物温热至室温并再搅拌30min。减压除去挥发物并将粗物质在乙酸乙酯和水之间分配。分出乙酸乙酯层,干燥(Na_2SO_4),过滤并减压浓缩。残余物经由硅胶色谱纯化(用0-25%乙酸乙酯/己烷洗脱),得到6-碘-4-甲氧基吡啶-3-醇(0.033g, 0.131mmol, 20%产率)。 ^1H NMR(400MHz, 氯仿- d) δ 7.95(s, 1H), 7.14(s, 1H), 3.92(s, 3H), 有一个可交换质子未观察到;LCMS(ESI) m/e 251.9 [$(\text{M}+\text{H})^+$], 计算值 $\text{C}_6\text{H}_7\text{INO}_2$, 252.0;LC/MS保留时间(方法B): $t_R=0.85\text{min}$ 。



[1631] B部分:(S)-((1-((6-碘-4-甲氧基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1632] 如实施例53,A部分所述制备。粗物质未经进一步纯化而继续使用。LCMS(ESI) m/e 465.0 [$(\text{M}+\text{H})^+$], 计算值 $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{IN}_2\text{O}_4$, 465.1;LC/MS保留时间(方法B): $t_R=2.24\text{min}$ 。

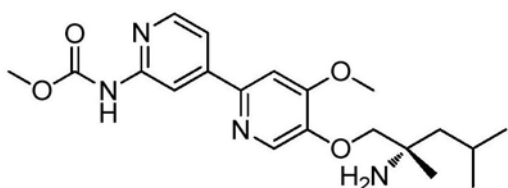
[1633]



[1634] C部分:经Boc保护的(S)-(5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-4-甲氧基-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯

[1635] 如实施例193中所述进行Suzuki反应。得到经Boc保护的(S)-(5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-4-甲氧基-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯(2.3mg, 4.71 μ mol, 历经两步22%产率)。LCMS (ESI) m/e 489.3 [(M+H)⁺, 计算值C₂₅H₃₇N₄O₆, 489.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=2.14min。

[1636]

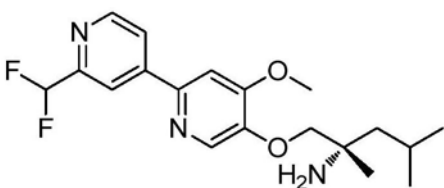


[1637] D部分: (S)-(5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-4-甲氧基-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯

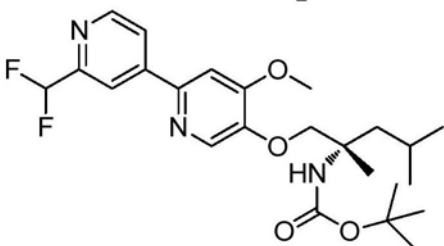
[1638] 如实施例32中所述进行TFA脱保护。得到(S)-(5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-4-甲氧基-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯(1.2mg, 3.09 μ mol, 66%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.51 (s, 1H), 8.34 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.69 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.41 (br. s., 2H), 1.85-1.75 (m, 1H), 1.39 (dd, J=9.0, 5.7Hz, 2H), 1.12 (s, 3H), 0.93 (m, 6H), 有一个可交换质子未观察到。LCMS (ESI) m/e 389.3 [(M+H)⁺, 计算值C₂₀H₂₉N₄O₄, 389.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.56min。

[1639] 实施例207

[1640] (S)-1-((2'-(二氟甲基)-4-甲氧基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

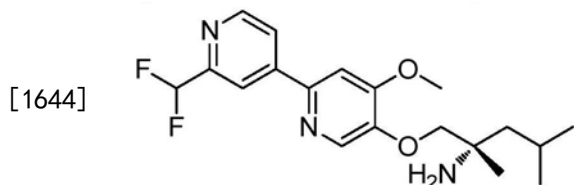


[1641]



[1642] A部分: (S)-1-((2'-(二氟甲基)-4-甲氧基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1643] 如实施例193中所述进行Suzuki反应,得到(S)-1-((2'-(二氟甲基)-4-甲氧基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(12.9mg,0.028mmol,13%产率)。LCMS (ESI) m/e 466.2 [(M+H)⁺, 计算值C₂₄H₃₄F₂N₃O₄, 466.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=2.65min。

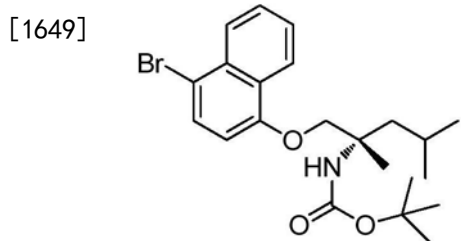
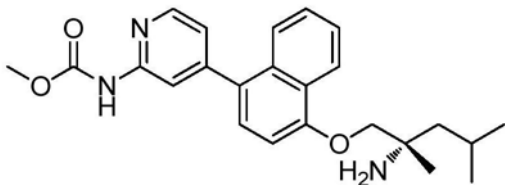


[1645] B部分: (S)-1-((2'-(二氟甲基)-4-甲氧基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1646] 如实施例32中所述进行TFA脱保护。得到(S)-1-((2'-(二氟甲基)-4-甲氧基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(5.0mg,0.014mmol,53%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.78 (d, J=4.8Hz, 1H), 8.38 (s, 2H), 8.26 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.03 (t, J=1.0Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.96 (s, 2H), 1.85-1.75 (m, 1H), 1.56-1.42 (m, 2H), 1.21 (s, 3H), 0.94 (m, 6H), 有两个可交换质子未观察到。LCMS (ESI) m/e 366.2 [(M+H)⁺, 计算值C₁₉H₂₆F₂N₃O₂, 366.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.70min。

[1647] 实施例208

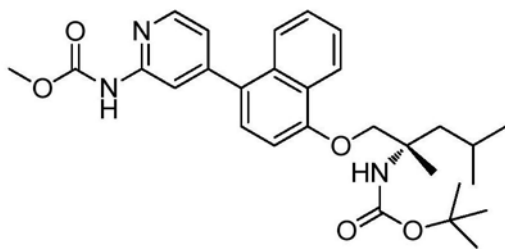
[1648] (S)-1-((4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)萘-1-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯



[1650] A部分: (S)-1-((4-溴萘-1-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1651] 如实施例53,A部分中所述制备。得到(S)-1-((4-溴萘-1-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(37mg,0.085mmol,19%产率)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.29 (dd, J=7.8,0.8Hz, 1H), 8.18 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.67-7.35 (m, 3H), 6.73 (d, J=8.3Hz, 1H), 4.28 (d, J=9.0Hz, 1H), 4.13 (d, J=9.0Hz, 1H), 1.86 (d, J=6.5Hz, 2H), 1.69 (dd, J=13.9, 5.1Hz, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.42-1.38 (m, 9H), 1.01 (m, 6H); LCMS (ESI) m/e 458.1, 460.1 Br模式 [(M+Na)⁺, 计算值C₂₂H₃₀BrNNaO₃, 458.1]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=2.60min。

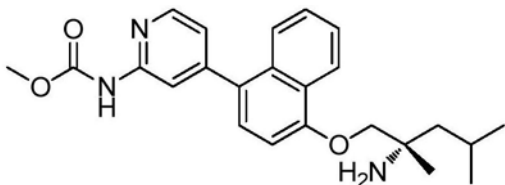
[1652]



[1653] B部分:经Boc保护的(S)-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)萘-1-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯

[1654] 如实施例77,D部分中所述制备。得到经Boc保护的(S)-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)萘-1-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯(12.0mg,0.024mmol,69%产率)。¹H NMR (400MHz,氯仿-d) δ 8.37(d,J=5.8Hz,2H),8.16(s,1H),7.94-7.90(m,1H),7.58-7.49(m,2H),7.38(d,J=8.0Hz,1H),7.15(dd,J=5.1,1.4Hz,1H),6.91(d,J=8.0Hz,1H),4.33(d,J=9.0Hz,1H),4.22-4.17(m,1H),3.82(s,3H),1.94-1.83(m,1H),1.73(br.s.,2H),1.42(s,9H),1.52(s,3H),1.03(m,6H),有两个可交换质子未观察到。LCMS(ESI)m/e 508.2[(M+H)⁺,计算值C₂₉H₃₈N₃O₅,508.3];LC/MS保留时间(方法B):t_R=2.30min。

[1655]

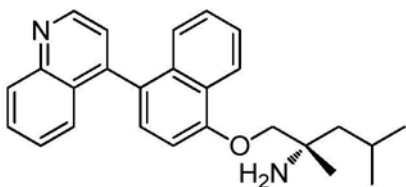


[1656] C部分:(S)-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)萘-1-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯

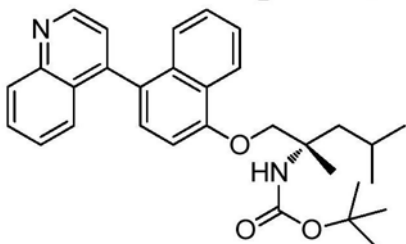
[1657] 如实施例32中所述进行TFA脱保护。得到(S)-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)萘-1-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯(9.2mg,0.022mmol,95%产率)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 8.40(d,J=7.7Hz,1H),8.37(d,J=4.8Hz,1H),7.95(s,1H),7.85(d,J=8.4Hz,1H),7.59(t,J=8.4Hz,2H),7.42(d,J=7.7Hz,1H),7.16(d,J=5.1Hz,1H),7.06(d,J=8.1Hz,1H),3.94(s,2H),3.67(s,3H),1.86(d,J=6.6Hz,1H),1.54(dd,J=9.7,5.7Hz,2H),1.25(s,3H),0.94(m,6H),有三个可交换质子未观察到。LCMS(ESI)m/e 408.2[(M+H)⁺,计算值C₂₄H₃₀N₃O₃,408.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.78min。

[1658] 实施例209

[1659] (S)-2,4-二甲基-1-((4-(喹啉-4-基)萘-1-基)氧基)戊-2-胺

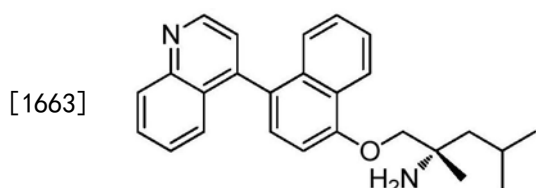


[1660]



[1661] A部分: (S)-2,4-二甲基-1-((4-(喹啉-4-基)萘-1-基)氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1662] 如实施例77,D部分中所述制备。得到(S)-2,4-二甲基-1-((4-(喹啉-4-基)萘-1-基)氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(8.0mg,0.014mmol,40%产率)。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 9.03(d,J=4.3Hz,1H),8.41(d,J=8.5Hz,1H),8.23(d,J=8.5Hz,1H),7.73(ddd,J=8.4,6.9,1.5Hz,1H),7.56-7.48(m,2H),7.43(d,J=4.3Hz,1H),7.41-7.33(m,4H),6.99(d,J=7.8Hz,1H),4.39(dd,J=8.4,4.6Hz,1H),4.25(d,J=6.5Hz,1H),1.97-1.88(m,1H),1.81-1.72(m,2H),1.57(s,3H),1.43(s,9H),1.08-1.03(m,6H),有一个可交换质子未观察到;LCMS(ESI)m/e 485.2[(M+H)⁺,计算值C₃₁H₃₇N₂O₃,485.3];LC/MS保留时间(方法B):t_R=2.26min。

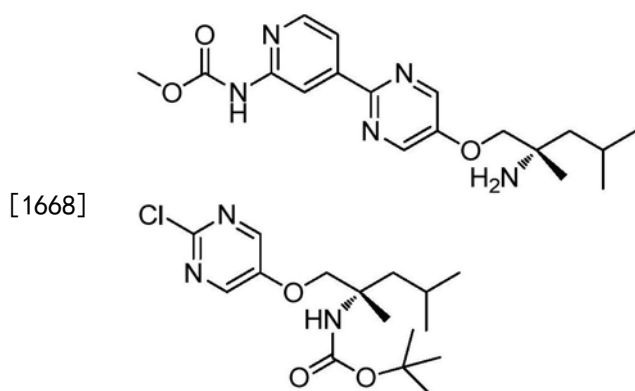


[1664] B部分: (S)-2,4-二甲基-1-((4-(喹啉-4-基)萘-1-基)氧基)戊-2-胺

[1665] 如实施例32中所述进行TFA脱保护。得到(S)-2,4-二甲基-1-((4-(喹啉-4-基)萘-1-基)氧基)戊-2-胺(6.3mg,0.016mmol,98%产率)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 9.03(d,J=4.4Hz,1H),8.44(d,J=6.2Hz,1H),8.15(d,J=8.4Hz,1H),7.78(t,J=7.5Hz,1H),7.58(t,J=7.5Hz,1H),7.52(d,J=4.0Hz,1H),7.48-7.43(m,2H),7.43-7.39(m,1H),7.35(d,J=8.4Hz,1H),7.20(d,J=8.4Hz,1H),7.13(d,J=7.7Hz,1H),4.00(s,2H),1.90-1.85(m,1H),1.65-1.50(m,2H),1.29(s,3H),1.01-0.94(m,6H),未观察到两个可交换的质子;LCMS(ESI)m/e 385.2[(M+H)⁺,计算值C₂₆H₂₉N₂O,385.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.70min。

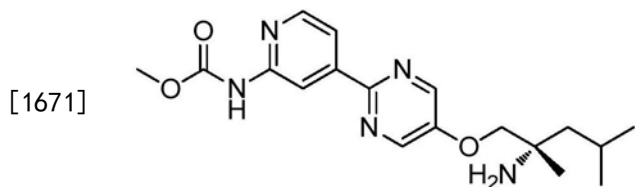
[1666] 实施例210

[1667] (S)-4-(5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)嘧啶-2-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯



[1669] A部分: (S)-1-((2-氯嘧啶-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1670] 如实施例53,A部分中所述制备。得到(S)-1-((2-氯嘧啶-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(25.0mg,0.073mmol,49%产率)。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 8.32(s,2H),4.50(s,1H),4.30(d,J=8.5Hz,1H),4.06(d,J=8.8Hz,1H),1.93-1.74(m,2H),1.44(dd,J=13.9,4.9Hz,1H),1.39(s,9H),1.36(s,3H),0.99(dd,J=6.5,4.5Hz,6H)。

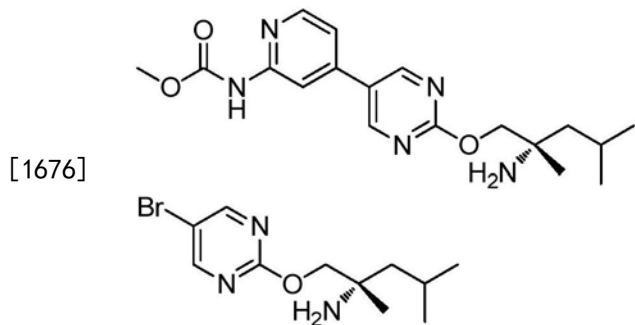


[1672] B部分: (S)-4-(5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)嘧啶-2-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯

[1673] 将2N碳酸钠溶液(0.073mL, 0.145mmol)、1,1'-双(二苯基膦)二茂铁-二氯化钨(II)二氯甲烷复合物(2.97mg, 3.64 μ mol)、(S)-1-((2-氯嘧啶-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯和(2-((甲氧基羰基)氨基)吡啶-4-基)硼酸(0.025g, 0.128mmol)于二噁烷(1mL)中的混合物(脱气的)在120 $^{\circ}$ C加热4h。将反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水洗涤三次。将乙酸乙酯层干燥(Na_2SO_4),过滤并减压浓缩。在室温用DCM(3mL)稀释粗物质并加入TFA(2mL, 26.0mmol)。将混合物在室温搅拌0.5h。减压除去溶剂并通过反相制备型HPLC纯化粗品。得到(S)-4-(5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)嘧啶-2-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯(1.9mg, 5.07 μ mol, 7%产率)。 ^1H NMR(500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.76(s, 1H), 8.73(s, 2H), 8.39(d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 7.86(d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 3.96(s, 2H), 3.71(s, 3H), 1.86-1.78(m, 1H), 1.46-1.36(m, 2H), 1.15(s, 3H), 0.94(m, 6H), 有三个可交换质子未观察到。LCMS(ESI) m/e 360.1 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, 计算值 $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_3$, 360.4; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=1.55\text{min}$ 。

[1674] 实施例211

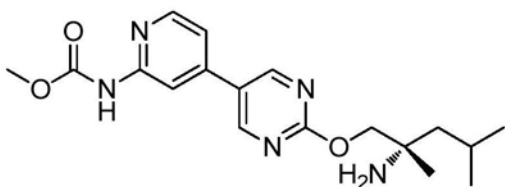
[1675] (S)-4-(2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)嘧啶-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯



[1677] A部分: (S)-1-((5-溴嘧啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1678] 在室温,向叔丁醇钾(0.242mL, 0.242mmol)中加至(S)-2-氨基-2,4-二甲基戊-1-醇(0.0265g, 0.202mmol)于THF(0.8mL)中的溶液中。5min后,将5-溴-2-氯嘧啶(0.047g, 0.242mmol)加至反应混合物中。将反应混合物在室温搅拌过夜。通过加入水淬灭反应混合物。减压除去挥发物。用乙酸乙酯和水稀释残余物。分出乙酸乙酯层并用乙酸乙酯萃取水层。将乙酸乙酯层合并,干燥(Na_2SO_4),过滤并减压浓缩。残余物经由硅胶色谱纯化(用0至10%的甲醇/DCM洗脱)。得到(S)-1-((5-溴嘧啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(0.014g, 0.050mmol, 25%产率)。 ^1H NMR(400MHz, 氯仿- d) δ 8.53(s, 2H), 4.11(d, $J=2.8\text{Hz}$, 2H), 1.87-1.75(m, 1H), 1.66-1.56(m, 2H), 1.48(dd, $J=5.6, 3.9\text{Hz}$, 2H), 1.22(s, 3H), 0.98(m, 6H)。LCMS(ESI) m/e 310.1 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, 计算值 $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{BrN}_3\text{ONa}$, 310.1; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=1.67\text{min}$ 。

[1679]



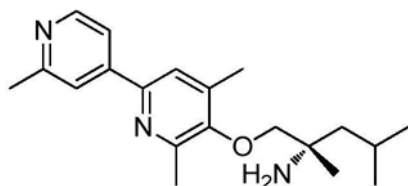
[1680] B部分: (S)-4-(2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)吡啶-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯

[1681] 如实施例193中所述进行Suzuki反应。得到(S)-4-(2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)吡啶-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯(8.4mg, 0.023mmol, 47%产率)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.60 (s, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.31 (dd, $J=5.3, 0.5$ Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.11 (dd, $J=5.4, 1.6$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.84-3.69 (m, 2H), 2.00-1.92 (m, 1H), 1.91-1.78 (m, 1H), 1.56 (dd, $J=14.3, 5.0$ Hz, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.02 (d, $J=6.5$ Hz, 3H), 0.92 (d, $J=6.5$ Hz, 3H), 未观察到两个可交换的质子; LCMS (ESI) m/e 359.9 [(M+H)⁺, 计算值C₁₈H₂₆N₅O₃, 360.2]; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=1.76$ min。

[1682] 实施例212

[1683] (S)-2,4-二甲基-1-((2',4,6-三甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)戊-2-胺

[1684]

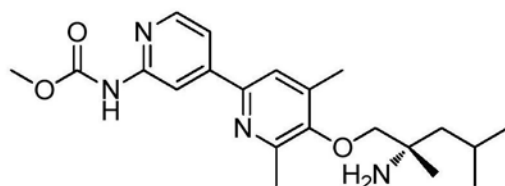


[1685] 如实施例193中所述进行Suzuki反应。得到(S)-2,4-二甲基-1-((2',4,6-三甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)戊-2-胺(10.3mg, 0.031mmol, 57%产率)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.57 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.62 (dd, $J=5.1, 1.4$ Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 3.66-3.55 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.08 (br. s, 2H); 1.88 (tt, $J=12.7, 6.4$ Hz, 1H), 1.54 (d, $J=5.8$ Hz, 2H), 1.34 (s, 3H), 1.04 (d, $J=6.5$ Hz, 3H), 1.02 (d, $J=6.8$ Hz, 3H); LCMS (ESI) m/e 328.1 [(M+H)⁺, 计算值C₂₀H₃₀N₃O, 328.2]; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=1.44$ min。

[1686] 实施例213

[1687] (S)-5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-4,6-二甲基-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯

[1688]

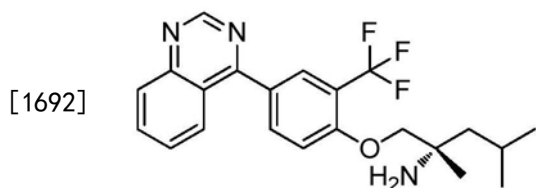


[1689] 如实施例193中所述进行Suzuki反应。得到(S)-5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-4,6-二甲基-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯(8.0mg, 0.021mmol, 38%产率)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.52 (br. s, 2H), 8.33-8.17 (m, 1H), 7.68 (dd, $J=5.3, 1.5$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.65-3.52 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.56 (br. s, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.88 (dquin, $J=12.7, 6.4$ Hz, 1H), 1.54 (d, $J=5.3$ Hz, 2H), 1.34 (s, 3H), 1.04 (d, $J=6.8$ Hz,

3H), 1.02 (d, J=6.5Hz, 3H); LCMS (ESI) m/e 387.1 [(M+H)⁺, 计算值C₂₁H₃₁N₄O₃, 387.2]; LC/MS 保留时间(方法B): t_R=1.54min。

[1690] 实施例214

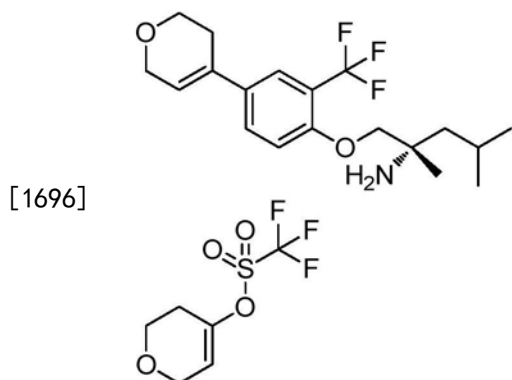
[1691] (S)-2,4-二甲基-1-(4-(喹唑啉-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-胺



[1693] 如实施例19中所述制备。得到(S)-2,4-二甲基-1-(4-(喹唑啉-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-胺(8.5mg, 0.020mmol, 19%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ9.34 (s, 1H), 8.17-8.03 (m, 5H), 7.79 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.4Hz, 1H), 3.94 (d, J=7.3Hz, 2H), 1.85-1.76 (m, 1H), 1.43 (m, 2H), 1.16 (s, 3H), 0.97-0.89 (m, 6H), 未观察到两个可交换的质子; LCMS (ESI) m/e 404.2 [(M+H)⁺, 计算值C₂₂H₂₅F₃N₃O, 404.4]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=2.01min。

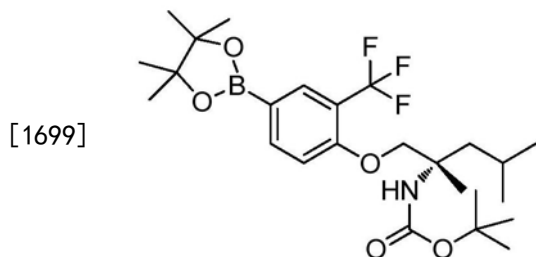
[1694] 实施例215

[1695] (S)-1-(4-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[1697] A部分: 三氟甲磺酸3,6-二氢-2H-吡喃-4-基酯

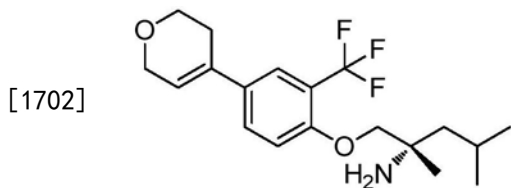
[1698] 在-78℃, 将KHMDs (6.66mL, 3.33mmol) 二氢-2H-吡喃-4(3H)-酮(0.2224g, 2.221mmol) 和1,1,1-三氟-N-苯基-N-((三氟甲基)磺酰基)甲磺酰胺(0.952g, 2.67mmol) 的THF (7mL) 溶液中。将反应混合物搅拌30min。将反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水洗涤(3x)。分出乙醚层, 干燥(Na₂SO₄), 过滤并浓缩。粗物质未经进一步纯化即使用。



[1700] B部分: (S)-2,4-二甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1701] 如实施例77, C部分中所述制备。粗物质未经进一步纯化而继续使用。LCMS (ESI) m/

e 523.2 [(M+Na)⁺, 计算值C₂₅H₃₉BF₃NO₅Na, 524.3]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=2.61min。

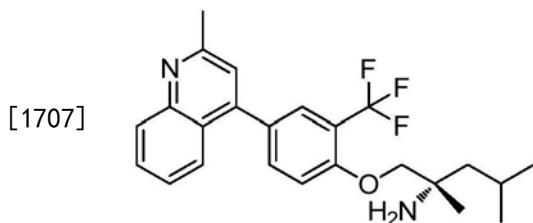


[1703] C部分: (S)-1-(4-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1704] 将2N碳酸钠溶液(0.106mL, 0.212mmol)、1,1'-双(二苯基膦)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷复合物(6.06mg, 7.42μmol)、三氟甲磺酸3,6-二氢-2H-吡喃-4-基酯(98mg, 0.424mmol)和(S)-(2,4-二甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(53.1mg, 0.106mmol)于二噁烷(2mL)中的混合物(脱气的)在120℃加热5h。将反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水洗涤三次。将乙酸乙酯层干燥(Na₂SO₄), 过滤并减压浓缩。在室温用DCM(3mL)稀释残余物并加入TFA(2mL, 26.0mmol)。将反应混合物在室温搅拌0.5h。减压除去溶剂并通过反相制备型HPLC纯化残余物, 得到(S)-1-(4-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(2.7mg, 0.213mmol, 历经三步7%产率)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ7.69(d, J=8.4Hz, 1H), 7.61(s, 1H), 7.20(d, J=8.4Hz, 1H), 6.24(m, 1H), 4.21(d, J=2.6Hz, 2H), 3.83-3.79(m, 4H), 2.42(br. s., 2H), 1.80-1.72(m, 1H), 1.42-1.37(m, 2H), 1.12(s, 3H), 0.89(m, 6H), 未观察到两个可交换的质子; LCMS(ESI) m/e 358.3 [(M+H)⁺, 计算值C₁₉H₂₇F₃N₂O₂, 358.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.99min。

[1705] 实施例216

[1706] (S)-2,4-二甲基-1-(4-(2-甲基喹啉-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-胺

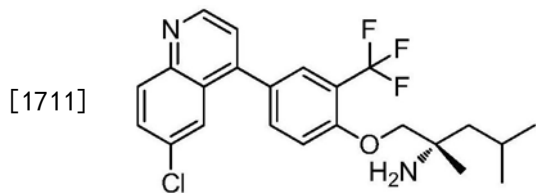


[1708] 将2N碳酸钠溶液(0.157mL, 0.314mmol)、1,1'-双(二苯基膦)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷复合物(8.97mg, 10.99μmol)、(S)-(2,4-二甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.079g, 0.157mmol)(于实施例215, Part B部分中制备)和4-氯-2-甲基喹啉(0.05mL, 0.248mmol)于二噁烷(1mL)中的混合物(脱气的)在120℃加热5h。将反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水洗涤三次。将乙酸乙酯层干燥(Na₂SO₄), 过滤并减压浓缩。在室温用DCM(3mL)稀释残余物并加入TFA(2mL, 26.0mmol)。将反应混合物在室温搅拌0.5h。减压除去溶剂并通过反相HPLC/MS纯化该物质, 得到(S)-2,4-二甲基-1-(4-(2-甲基喹啉-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-胺(14.8mg, 0.035mmol, 22%产率)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ8.02(d, J=8.4Hz, 1H), 7.83-7.73(m, 4H), 7.55(t, J=7.5Hz, 1H), 7.44-7.41(m, 2H), 3.94-3.87(m, 2H), 3.47(br. s., 2H), 2.70(s, 3H), 1.87-1.79(m, 1H), 1.42(d, J=5.5Hz, 2H), 1.15(s, 3H), 0.95(d, J=2.9Hz, 3H), 0.93(d, J=2.9Hz, 3H); LCMS(ESI) m/e 417.3 [(M+H)⁺, 计算值C₂₄H₂₈F₃N₂O, 417.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.99min。

417.2];LC/MS保留时间(方法B): $t_R=2.26\text{min}$ 。

[1709] 实施例217

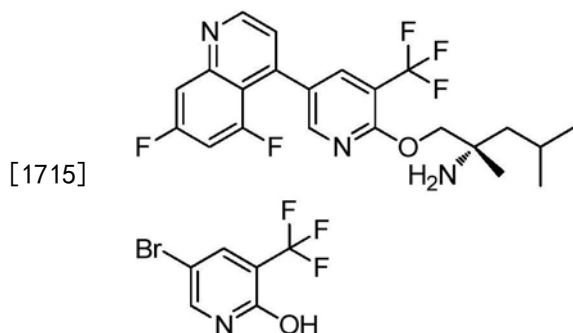
[1710] (S)-1-(4-(6-氯喹啉-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[1712] 如实施例19所述制备。如实施例77,B部分和C部分中所述制备中间体6-氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)喹啉。得到(S)-1-(4-(6-氯喹啉-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(3.9mg,8.66 μmol ,7%产率)。 ^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6) δ 8.98(d,J=4.4Hz,1H),8.16(d,J=8.8Hz,1H),7.85(dd,J=9.0,2.4Hz,2H),7.79(d,J=2.6Hz,2H),7.59(d,J=4.4Hz,1H),7.45(d,J=8.8Hz,1H),3.97-3.89(m,2H),1.83(dt,J=12.7,6.1Hz,1H),1.43(d,J=4.8Hz,2H),1.16(s,3H),0.94(m,6H);LCMS(ESI)m/e 419.9[(M-NH $_2$) $^+$,计算值C $_{23}$ H $_{22}$ ClF $_3$ NO,420.1];LC/MS保留时间(方法B): $t_R=2.07\text{min}$ 。

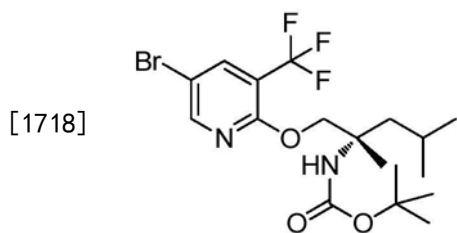
[1713] 实施例218

[1714] (S)-1-((5-(5,7-二氟喹啉-4-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



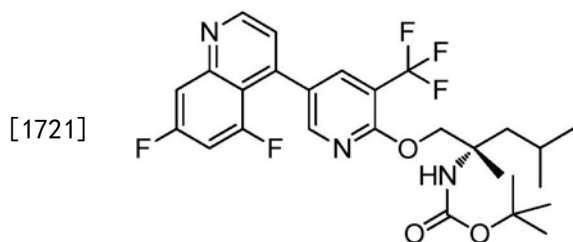
[1716] A部分:5-溴-3-(三氟甲基)吡啶-2-醇

[1717] 在室温将NBS(2.334g,13.11mmol)按份加至3-(三氟甲基)吡啶-2-醇(1.6449g,10.09mmol)于THF(15mL)中的溶液中。将反应混合物在室温搅拌整个周末。将反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水洗涤三次。分出乙酸乙酯层,干燥(Na $_2$ SO $_4$),过滤并减压浓缩,得到粗5-溴-3-(三氟甲基)吡啶-2-醇(2.12g,6.57mmol,65%产率),其为黄色固体。该物质未经进一步纯化而继续使用。LCMS(ESI)m/e 241.8[(M+H) $^+$,计算值C $_6$ H $_4$ BrF $_3$ NO,241.9];LC/MS保留时间(方法B): $t_R=1.57\text{min}$ 。



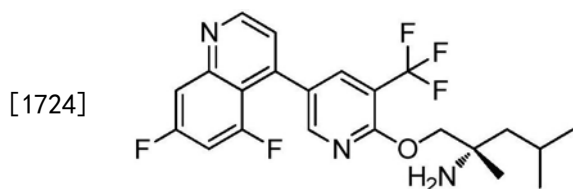
[1719] B部分:(S)-(1-((5-溴-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1720] 将碳酸钾(0.113g, 0.814mmol)、(S)-4-异丁基-4-甲基-1,2,3-噁嗪啉-3-甲酸叔丁酯2,2-二氧化物(0.1593g, 0.543mmol)和5-溴-3-(三氟甲基)吡啶-2-醇(0.197g, 0.814mmol)于DMF(2mL)中的混合物在80℃加热过夜。将反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水洗涤三次。分出乙酸乙酯层,干燥(Na_2SO_4),过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶色谱纯化(用0至10%乙酸乙酯/己烷洗脱),得到(S)-(1-((5-溴-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.059g, 0.111mmol, 20%产率)。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.34 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 7.95 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 4.59-4.52 (m, 2H), 4.39 (d, $J=10.3\text{Hz}$, 1H), 1.89-1.72 (m, 2H), 1.54 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.37 (s, 3H), 0.97 (m, 6H); ^{19}F NMR (376MHz, 氯仿-d) δ -64.11 (s, 3F). LCMS (ESI) m/e 476.9 [$(\text{M}+\text{Na})^+$], 计算值 $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{BrF}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{Na}$, 477.1; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=2.54\text{min}$ 。



[1722] C部分: (S)-(1-((5-(5,7-二氟喹啉-4-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1723] 如实施例193中所述制备。得到(S)-(1-((5-(5,7-二氟喹啉-4-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(26.0mg, 0.048mmol, 80%产率)。LCMS (ESI) m/e 540.2 [$(\text{M}+\text{H})^+$], 计算值 $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{F}_5\text{N}_3\text{O}_3$, 540.2; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=2.53\text{min}$ 。



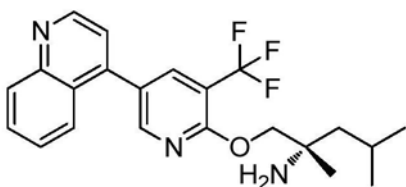
[1725] D部分: (S)-1-((5-(5,7-二氟喹啉-4-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1726] 如实施例32中所述进行TFA脱保护。得到(S)-1-((5-(5,7-二氟喹啉-4-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(12.5mg, 0.025mmol, 56%产率)。 ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.34 (s, 1H), 8.17-8.03 (m, 5H), 7.79 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.47 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 3.94 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 1.85-1.76 (m, 1H), 1.43 (m, 2H), 1.16 (s, 3H), 0.97-0.89 (m, 6H). LCMS (ESI) m/e 440.1 [$(\text{M}+\text{H})^+$], 计算值 $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{F}_5\text{N}_3\text{O}$, 440.2; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=2.04\text{min}$ 。

[1727] 实施例219

[1728] (S)-2,4-二甲基-1-((5-(喹啉-4-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)戊-2-胺

[1729]

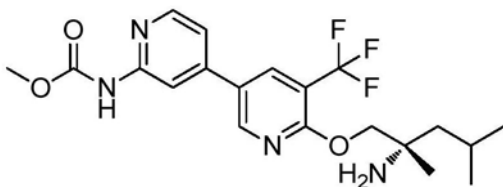


[1730] 如实施例218中所述制备。得到(S)-2,4-二甲基-1-((5-(喹啉-4-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)戊-2-胺(6.1mg, 0.015mmol, 60%产率), 其为灰白色固体。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.99 (d, J=4.4Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.14 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.88-7.82 (m, 2H), 7.66 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.60 (d, J=4.4Hz, 1H), 4.25-4.18 (m, 2H), 1.84 (dt, J=12.7, 6.1Hz, 1H), 1.42 (d, J=5.5Hz, 2H), 1.15 (s, 3H), 0.94 (m, 6H), 未观察到两个可交换的质子; LCMS (ESI) m/e 404.0 [(M+H)⁺, 计算值C₂₂H₂₅F₃N₃O, 404.4]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.77min。

[1731] 实施例220

[1732] (S)-6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(三氟甲基)-[3,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯

[1733]

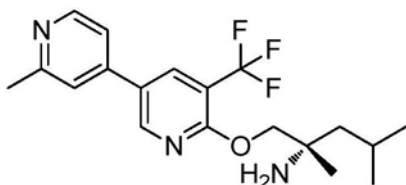


[1734] 如实施例218中所述制备。得到(S)-6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(三氟甲基)-[3,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯(13.8mg, 0.032mmol, 96%产率), 其为灰白色固体。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ10.35 (br. s., 1H), 8.79 (s, 1H), 8.38-8.32 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.48 (d, J=5.1Hz, 1H), 4.17 (q, J=10.3Hz, 2H), 3.38 (br. s., 3H), 1.85-1.74 (m, 1H), 1.38 (d, J=5.5Hz, 2H), 1.11 (s, 3H), 0.91 (m, 6H), 未观察到两个可交换的质子; LCMS (ESI) m/e 427.0 [(M+H)⁺, 计算值C₂₀H₂₆F₃N₄O₃, 427.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.84min。

[1735] 实施例221

[1736] (S)-2,4-二甲基-1-((2'-甲基-5-(三氟甲基)-[3,4'-联吡啶]-6-基)氧基)戊-2-胺

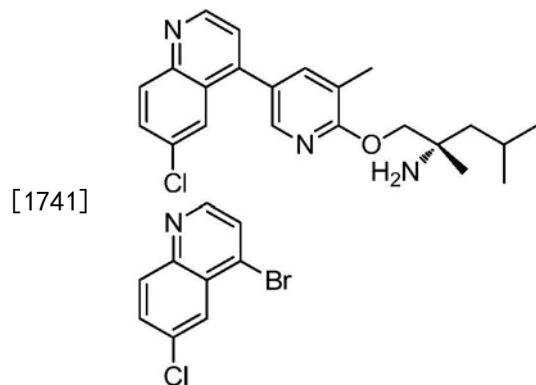
[1737]



[1738] 如实施例218中所述制备。得到(S)-2,4-二甲基-1-((2'-甲基-5-(三氟甲基)-[3,4'-联吡啶]-6-基)氧基)戊-2-胺(4.6mg, 0.012mmol, 68%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.87 (s, 1H), 8.52 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.62 (d, J=4.0Hz, 1H), 4.16 (q, J=10.1Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.84-1.75 (m, 1H), 1.37 (d, J=5.5Hz, 2H), 1.10 (s, 3H), 0.91 (m, 6H), 未观察到两个可交换的质子; LCMS (ESI) m/e 368.0 [(M+H)⁺, 计算值C₁₉H₂₅F₃N₃O, 368.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.57min。

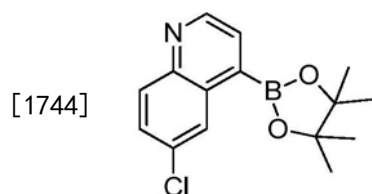
[1739] 实施例222

[1740] (S)-1-((5-(6-氯喹啉-4-基)-3-甲基吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



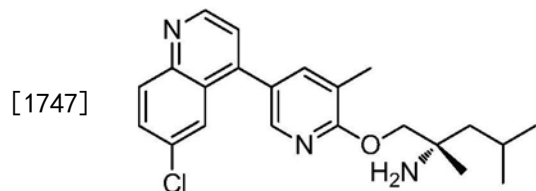
[1742] A部分:4-溴-6-氯喹啉

[1743] 如实施例77,B部分中所述制备。得到4-溴-6-氯喹啉(0.322g,1.33mmol,76%产率)。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 8.68(d,J=4.8Hz,1H),8.21(d,J=2.3Hz,1H),8.07(d,J=8.8Hz,1H),7.76-7.70(m,2H)。LCMS(ESI)m/e243.7[(M+H)⁺,计算值C₉H₅BrNC1,243.5];LC/MS保留时间(方法B):t_R=2.07min。



[1745] B部分:7-氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)喹啉

[1746] 如实施例77,C部分中所述制备。未经进一步纯化进行。LCMS(ESI)m/e207.9[(M-NH₂)⁺,计算值C₉H₇BNC10₂,207.0];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.21min。



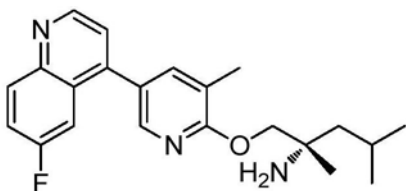
[1748] C部分:(S)-1-((5-(6-氯喹啉-4-基)-3-甲基吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1749] 如实施例52,A部分中所述制备中间体(S)-1-((5-溴-3-甲基吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺。如实施例193中所述进行Suzuki反应。得到(S)-1-((5-(6-氯喹啉-4-基)-3-甲基吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(56.7mg,0.143mmol,历经两步26%产率)。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 8.94(d,J=4.5Hz,1H),8.14(d,J=9.0Hz,1H),8.08(d,J=1.8Hz,1H),7.82(d,J=2.3Hz,1H),7.69(dd,J=8.8,2.3Hz,1H),7.57-7.54(m,1H),7.32(d,J=4.5Hz,1H),4.64-4.42(m,2H),1.93-1.75(m,3H),1.54(s,3H),1.03(d,J=6.3Hz,3H),1.01(d,J=6.3Hz,3H),未观察到两个可交换的质子;LCMS(ESI)m/e366.9[(M-NH₂)⁺,计算值C₂₂H₂₄N₂C10,367.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.88min。

[1750] 实施例223

[1751] (S)-1-((5-(6-氟喹啉-4-基)-3-甲基吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1752]

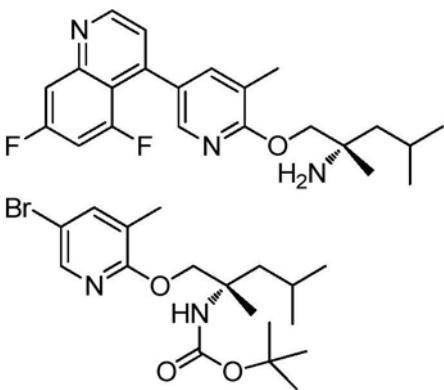


[1753] 如实施例52,A部分中所述制备中间体(S)-1-((5-溴-3-甲基吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺。如实施例77,C部分中所述制备相应的硼酸酯(borolate)。如实施例193中所述进行Suzuki反应。得到(S)-1-((5-(6-氟喹啉-4-基)-3-甲基吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(9.7mg,0.026mmol,14%产率)。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 8.92(d,J=4.5Hz,1H),8.31-8.16(m,1H),8.12(d,J=2.0Hz,1H),7.61-7.49(m,3H),7.34(d,J=4.3Hz,1H),4.27-4.18(m,2H),2.35(s,3H),1.93-1.78(m,1H),1.63-1.49(m,2H),1.29(s,3H),1.03(d,J=6.8Hz,3H),1.01(d,J=6.8Hz,3H),未观察到两个可交换的质子;LCMS(ESI)m/e 368.2[(M+H)⁺,计算值C₂₂H₂₇N₃FO,368.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.78min。

[1754] 实施例224

[1755] (S)-1-((5-(5,7-二氟喹啉-4-基)-3-甲基吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

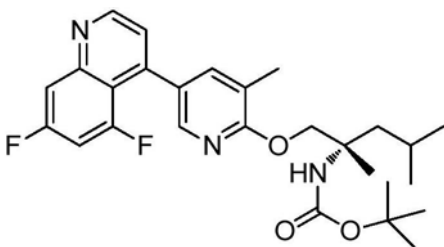
[1756]



[1757] A部分:(S)-1-((5-溴-3-甲基吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1758] 如实施例53,A部分中所述制备。得到(S)-1-((5-(5,7-二氟喹啉-4-基)-3-甲基吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(3.06g,7.32mmol,86%产率)。LCMS(ESI)m/e 422.9[(M+Na)⁺,计算值C₁₈H₂₉BrN₂O₃Na,423.1];LC/MS保留时间(方法B):t_R=2.48min。

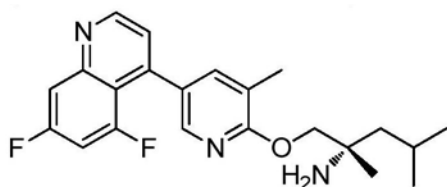
[1759]



[1760] B部分:(S)-1-((5-(5,7-二氟喹啉-4-基)-3-甲基吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1761] 如实施例193中所述进行Suzuki反应。得到(S)-1-((5-(5,7-二氟喹啉-4-基)-3-甲基吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(43.8mg,0.090mmol,59%产率)。LCMS(ESI)m/e 486.1[(M+H)⁺,计算值C₂₇H₃₄N₃F₂O₃,486.3];LC/MS保留时间(方法B):t_R=2.44min。

[1762]



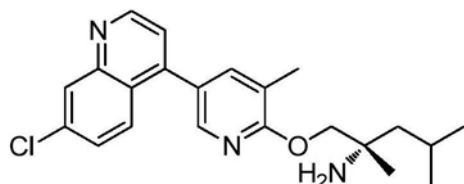
[1763] C部分: (S)-1-((5-(5,7-二氟喹啉-4-基)-3-甲基吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1764] 如实施例32中所述进行TFA脱保护。得到(S)-1-((5-(5,7-二氟喹啉-4-基)-3-甲基吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(33.9mg, 0.088mmol, 98%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ9.00 (d, J=4.4Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.79 (d, J=9.5Hz, 1H), 7.75 (br.s., 1H), 7.61-7.52 (m, 1H), 7.45 (d, J=4.4Hz, 1H), 4.45-4.31 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.89-1.74 (m, 2H), 1.66 (dd, J=14.1, 5.3Hz, 1H), 1.42 (s, 3H), 0.98 (d, J=6.6Hz, 3H), 0.94 (d, J=6.6Hz, 3H), 未观察到两个可交换的质子; LCMS (ESI) m/e 386.3 [(M+H)⁺, 计算值C₂₂H₂₆N₃F₂O, 386.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.84min。

[1765] 实施例225

[1766] (S)-1-((5-(7-氯喹啉-4-基)-3-甲基吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1767]

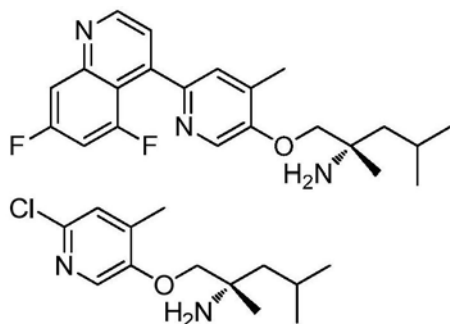


[1768] 如实施例52, A部分中所述制备中间体(S)-1-((5-溴-3-甲基吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺。如实施例77, C部分中所述制备相应的硼酸酯(borolate)。如实施例193中所述进行Suzuki反应。得到(S)-1-((5-(7-氯喹啉-4-基)-3-甲基吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(22.5mg, 0.058mmol, 51%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.98 (d, J=4.4Hz, 1H), 8.17 (s, 2H), 7.96-7.91 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.66 (dd, J=9.0, 2.0Hz, 1H), 7.53 (d, J=4.4Hz, 1H), 4.15-4.07 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.87-1.79 (m, 1H), 1.45 (t, J=6.4Hz, 2H), 1.17 (s, 3H), 0.95 (m, 6H), 未观察到两个可交换的质子; LCMS (ESI) m/e 384.3 [(M+H)⁺, 计算值C₂₂H₂₇N₃ClO, 384.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.98min。

[1769] 实施例226

[1770] (S)-1-((6-(5,7-二氟喹啉-4-基)-4-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

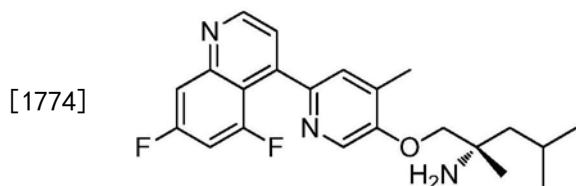
[1771]



[1772] A部分: (S)-1-((6-氯-4-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1773] 将TFA (0.4mL, 5.19mmol) 和(S)-1-((6-氯-4-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基

戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.064g,0.179mmol,0.179mmol)于CH₂Cl₂(4mL)中的混合物在室温搅拌4h.LCMS显示完全转化成(S)-1-((6-氯-4-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺.真空除去溶剂并未经进一步纯化即使用该物质.LCMS (ESI) m/e 257.1 [(M+H)⁺, 计算值 C₁₃H₂₂ClN₂O, 257.1]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.64min。

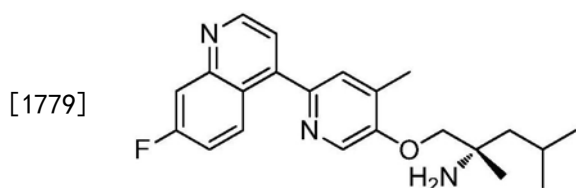


[1775] B部分: (S)-1-((6-(5,7-二氟喹啉-4-基)-4-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1776] 如实施例77,D部分中所述进行Suzuki偶联.得到(S)-1-((6-(5,7-二氟喹啉-4-基)-4-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(12.2mg,0.031mmol,43%产率).¹H NMR (500MHz,DMSO-d₆) δ9.01 (d,J=4.4Hz,1H),8.30 (s,1H),7.78 (d,J=8.8Hz,1H),7.53 (br.s.,1H),7.49 (d,J=4.4Hz,1H),7.47 (s,1H),3.94 (s,2H),2.31 (s,3H),1.88-1.80 (m,1H),1.48 (dd,J=13.0,5.3Hz,2H),1.20 (s,3H),0.95 (m,6H),未观察到两个可交换的质子;LCMS (ESI) m/e 386.0 [(M+H)⁺, 计算值 C₂₂H₂₆F₂N₃O, 386.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.79min。

[1777] 实施例227

[1778] (S)-1-((6-(7-氟喹啉-4-基)-4-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

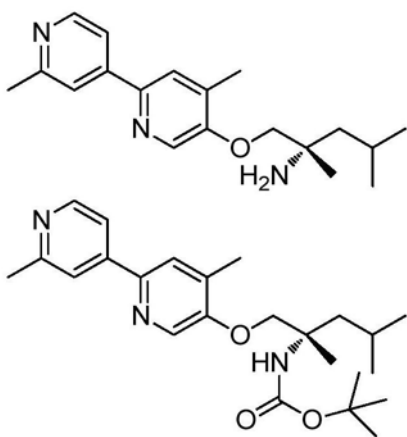


[1780] 如实施例226中所述制备.得到(S)-1-((6-(7-氟喹啉-4-基)-4-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(6.0mg,0.016mmol,63%产率).¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆) δ8.98 (d,J=4.5Hz,1H),8.47 (s,1H),8.34 (dd,J=9.3,6.3Hz,1H),7.82 (dd,J=10.3,2.8Hz,1H),7.67 (s,1H),7.59 (d,J=4.5Hz,1H),7.55 (td,J=8.9,2.8Hz,1H),4.10 (s,2H),2.37 (s,3H),1.86-1.78 (m,1H),1.63 (br.s.,1H),1.57-1.50 (m,1H),1.30 (s,3H),0.95 (dd,J=11.7,6.7Hz,6H),未观察到两个可交换的质子;LCMS (ESI) m/e 368.0 [(M+H)⁺, 计算值 C₂₂H₂₇FN₃O, 368.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.67min。

[1781] 实施例228

[1782] (S)-1-((2',4-二甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

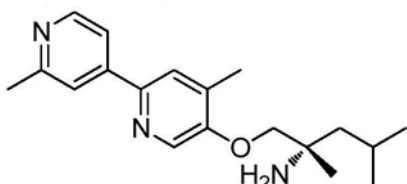
[1783]



[1784] A部分: (S)-1-((2',4-二甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1785] 如实施例77,D部分中所述进行Suzuki偶联。粗品未经纯化即用于下一反应。LCMS (ESI) m/e 414.0 [$(M+H)^+$, 计算值 $C_{24}H_{36}N_3O_3$, 414.3]; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=2.02\text{min}$ 。

[1786]



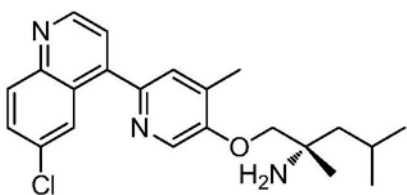
[1787] B部分: (S)-1-((2',4-二甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1788] 如实施例32中所述进行TFA脱保护。得到(S)-1-((2',4-二甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(2.2mg, 6.95 μmol , 历经两步17%产率)。 ^1H NMR (600MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.50 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.78 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 3.88 (br. s., 2H), 2.54 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.82 (br. s., 1H), 1.45-1.38 (m, 2H), 1.15 (s, 3H), 0.93 (m, 6H), 未观察到两个可交换的质子; LCMS (ESI) m/e 314.1 [$(M+H)^+$, 计算值 $C_{19}H_{28}N_3O$, 314.2]; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=1.50\text{min}$ 。

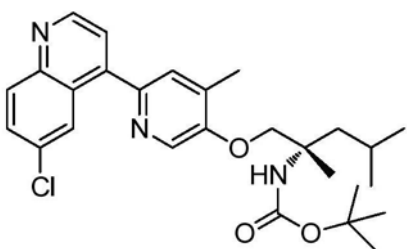
[1789] 实施例229

[1790] (S)-1-((6-(6-氯喹啉-4-基)-4-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1791]

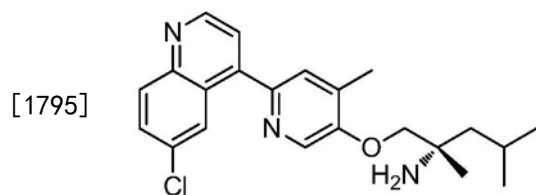


[1792]



[1793] A部分: (S)-1-((6-(6-氯喹啉-4-基)-4-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1794] 如实施例77,D部分中所述进行Suzuki偶联。粗品未经纯化即用于下一反应。LCMS (ESI) m/e 483.9 $[(M+H)^+]$, 计算值 $C_{27}H_{35}ClN_3O_3$, 484.2; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=2.24\text{min}$ 。

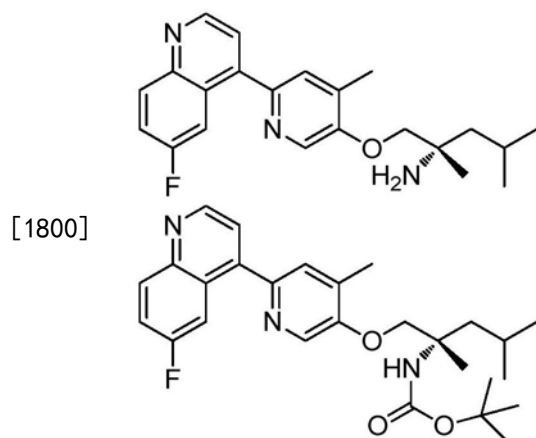


[1796] B部分: (S)-1-((6-(6-氯喹啉-4-基)-4-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1797] 如实施例32中所述进行TFA脱保护。得到(S)-1-((6-(6-氯喹啉-4-基)-4-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(6.8mg, 0.017mmol, 历经两步16%产率)。 ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.00 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.40 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 8.12 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.82 (dd, $J=8.8, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.69 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 3.95 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.84 (d, $J=6.2\text{Hz}$, 1H), 1.45 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 1.18 (s, 3H), 0.95 (m, 6H), 未观察到两个可交换的质子; LCMS (ESI) m/e 383.9 $[(M+H)^+]$, 计算值 $C_{22}H_{27}ClN_3O$, 384.2; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=1.81\text{min}$ 。

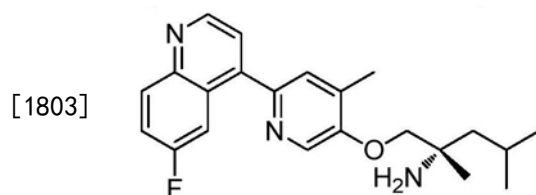
[1798] 实施例230

[1799] (S)-1-((6-(6-氟喹啉-4-基)-4-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[1801] A部分: (S)-1-((6-(6-氟喹啉-4-基)-4-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1802] 如实施例77,D部分中所述进行Suzuki偶联。得到(S)-1-((6-(6-氟喹啉-4-基)-4-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(33.2mg, 0.035mmol, 35%产率)。LCMS (ESI) m/e 468.2 $[(M+H)^+]$, 计算值 $C_{27}H_{35}FN_3O_3$, 468.3; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=2.22\text{min}$ 。



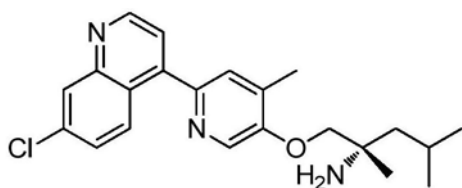
[1804] B部分: (S)-1-((6-(6-氟喹啉-4-基)-4-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-

胺

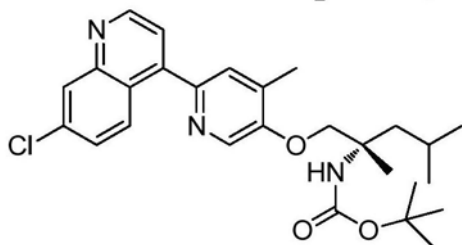
[1805] 如实施例32中所述进行TFA脱保护。得到(S)-1-((6-(6-氟喹啉-4-基)-4-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(21.7mg, 0.058mmol, 82%产率)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ8.98(d, J=4.4Hz, 1H), 8.53(s, 1H), 8.18(dd, J=9.2, 5.5Hz, 1H), 8.07(dd, J=11.0, 2.9Hz, 1H), 7.73(s, 2H), 7.69(d, J=4.4Hz, 1H), 4.15(d, J=4.4Hz, 2H), 2.39(s, 3H), 1.89-1.81(m, 1H), 1.66(d, J=5.1Hz, 1H), 1.56(dd, J=14.1, 5.3Hz, 1H), 1.33(s, 3H), 0.99(d, J=6.6Hz, 3H), 0.96(d, J=6.6Hz, 3H), 未观察到两个可交换的质子; LCMS(ESI) m/e 368.2[(M+H)⁺, 计算值C₂₂H₂₇FN₃O, 368.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.67min。

[1806] 实施例231

[1807] (S)-1-((6-(7-氯喹啉-4-基)-4-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



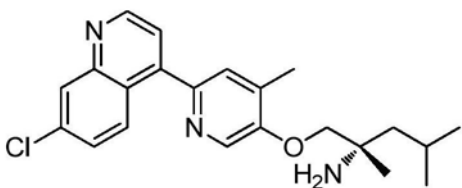
[1808]



[1809] A部分: (S)-1-((6-(7-氯喹啉-4-基)-4-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1810] 如实施例77, D部分中所述进行Suzuki偶联。粗品未经纯化即用于下一反应。LCMS(ESI) m/e 484.2[(M+H)⁺, 计算值C₂₇H₃₅ClN₃O₃, 484.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=2.32min。

[1811]

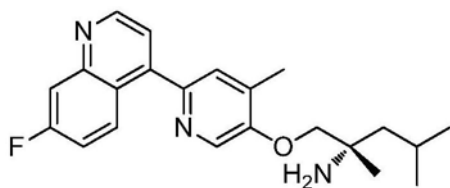


[1812] B部分: (S)-1-((6-(7-氯喹啉-4-基)-4-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

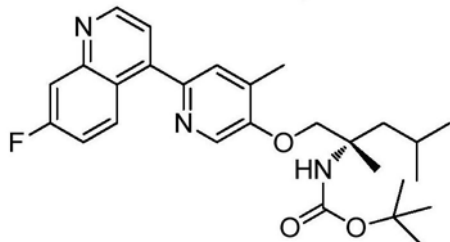
[1813] 如实施例32中所述进行TFA脱保护。得到(S)-1-((6-(7-氯喹啉-4-基)-4-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(15.5mg, 0.039mmol, 历经两步34%产率)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ8.98(d, J=4.4Hz, 1H), 8.53(s, 1H), 8.18(dd, J=9.2, 5.5Hz, 1H), 8.07(dd, J=11.0, 2.9Hz, 1H), 7.73(s, 2H), 7.69(d, J=4.4Hz, 1H), 4.15(d, J=4.4Hz, 2H), 2.39(s, 3H), 1.89-1.81(m, 1H), 1.66(d, J=5.1Hz, 1H), 1.56(dd, J=14.1, 5.3Hz, 1H), 1.33(s, 3H), 0.99(d, J=6.6Hz, 3H), 0.96(d, J=6.6Hz, 3H), 未观察到两个可交换的质子; LCMS(ESI) m/e 384.1[(M+H)⁺, 计算值C₂₂H₂₇ClN₃O, 384.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.84min。

[1814] 实施例232

[1815] (S)-1-((6-(7-氟喹啉-4-基)-4-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



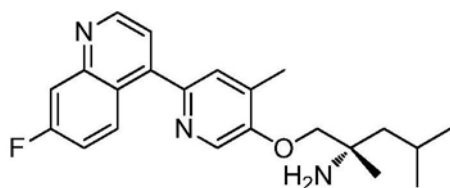
[1816]



[1817] A部分: (S)-1-((6-(7-氟喹啉-4-基)-4-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1818] 如实施例77,D部分中所述进行Suzuki偶联。得到(S)-1-((6-(7-氟喹啉-4-基)-4-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(56mg,0.055mmol,27%产率)。LCMS(ESI)m/e 468.0[(M+H)⁺,计算值C₂₇H₃₅FN₃O₃,468.3];LC/MS保留时间(方法B):t_R=2.24min。

[1819]

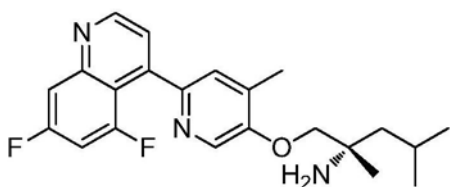


[1820] B部分: (S)-1-((6-(7-氟喹啉-4-基)-4-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

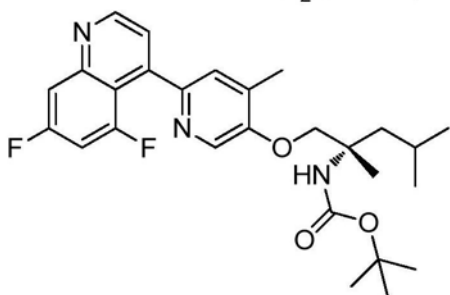
[1821] 如实施例32中所述进行TFA脱保护。得到(S)-1-((6-(7-氟喹啉-4-基)-4-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(36.4mg,0.095mmol,89%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ8.98(d,J=4.5Hz,1H),8.47(s,1H),8.34(dd,J=9.3,6.3Hz,1H),7.82(dd,J=10.3,2.8Hz,1H),7.67(s,1H),7.59(d,J=4.5Hz,1H),7.55(td,J=8.9,2.8Hz,1H),4.10(s,2H),2.37(s,3H),1.86-1.78(m,1H),1.63(br.s.,1H),1.57-1.50(m,1H),1.30(s,3H),0.95(m,6H),未观察到两个可交换的质子;LCMS(ESI)m/e 368.0[(M+H)⁺,计算值C₂₂H₂₇FN₃O,368.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.67min。

[1822] 实施例233

[1823] (S)-1-((4-氯-6-(5,7-二氟喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



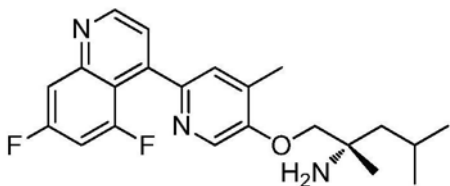
[1824]



[1825] A部分：(S)-1-((4-氯-6-(5,7-二氟喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1826] 如实施例77,D部分中所述进行Suzuki偶联。得到(S)-1-((4-氯-6-(5,7-二氟喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(50.6mg,0.062mmol,62%产率)。LCMS(ESI)m/e 506.2[(M+H)⁺,计算值C₂₆H₃₁ClF₂N₃O₃,506.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=2.43min。

[1827]

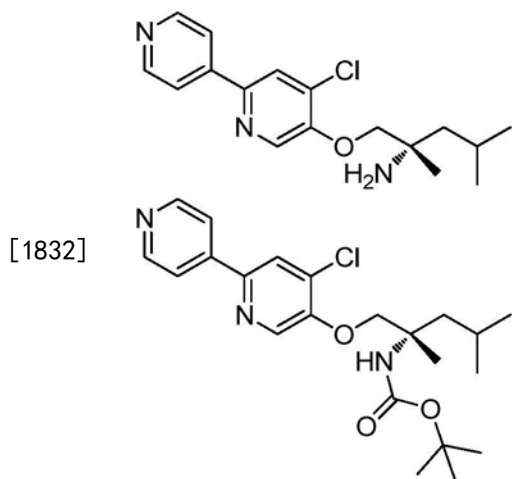


[1828] B部分：(S)-1-((4-氯-6-(5,7-二氟喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1829] 如实施例32中所述进行TFA脱保护。得到(S)-1-((4-氯-6-(5,7-二氟喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(16.2mg,0.040mmol,40%产率)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆)δ9.04(d,J=4.4Hz,1H),8.55(s,1H),7.88(s,1H),7.81(d,J=9.5Hz,1H),7.61-7.53(m,2H),4.04(s,2H),1.88-1.77(m,1H),1.52-1.40(m,2H),1.20(s,3H),0.95(m,6H),未观察到两个可交换的质子;LCMS(ESI)m/e 406.1[(M+H)⁺,计算值C₂₁H₂₃ClF₂N₃O,406.1];LC/MS保留时间(方法A):t_R=1.82min。

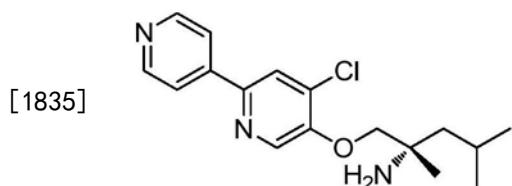
[1830] 实施例234

[1831] (S)-1-((4-氯-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[1833] A部分: (S)-1-((4-氯-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1834] 如实施例77,D部分中所述进行Suzuki偶联。得到(S)-1-((4-氯-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(24.6mg,0.059mmol,25%产率)。¹H NMR (400MHz,氯仿-d) δ 8.72(br.s.,2H),8.41(s,1H),7.83(s,3H),4.59(s,1H),4.41(d,J=8.8Hz,1H),4.21(d,J=8.8Hz,1H),1.95-1.80(m,2H),1.56(dd,J=13.9,4.9Hz,1H),1.44(s,3H),1.40(s,9H),1.01(m,6H)。LCMS(ESI)m/e 420.2[(M+H)⁺,计算值C₂₂H₃₁ClN₃O₃,420.2];LC/MS保留时间(方法A):t_R=2.07min。



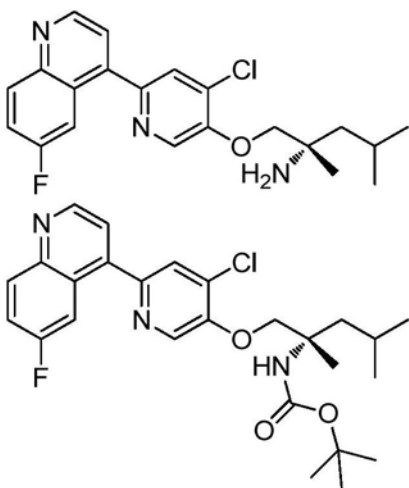
[1836] B部分: (S)-1-((4-氯-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1837] 如实施例32中所述进行TFA脱保护。得到(S)-1-((4-氯-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(7.2mg,0.022mmol,96%产率)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 8.68(d,J=5.9Hz,2H),8.64(s,1H),8.35(s,1H),8.04(d,J=5.9Hz,2H),4.18(s,2H),1.85-1.77(m,1H),1.66-1.60(m,1H),1.52(dd,J=14.1,5.3Hz,1H),1.29(s,3H),0.95(d,J=6.6Hz,3H),0.93(d,J=6.6Hz,3H);LCMS(ESI)m/e 303.1[(M-NH₂)⁺,计算值C₁₇H₂₀ClN₂O,303.1];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.44min。

[1838] 实施例235

[1839] (S)-1-((4-氯-6-(6-氟喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

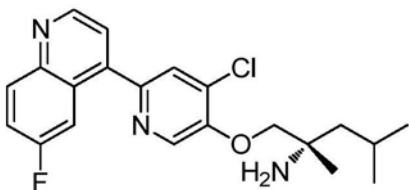
[1840]



[1841] A部分: (S)-1-((4-氯-6-(6-氟喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1842] 如实施例77, D部分中所述进行Suzuki偶联。得到(S)-1-((4-氯-6-(6-氟喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(62.0mg, 0.109mmol, 45%产率)。LCMS (ESI) m/e 488.2 [(M+H)⁺, 计算值C₂₆H₃₂ClFN₃O₃, 488.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R = 2.37min。

[1843]



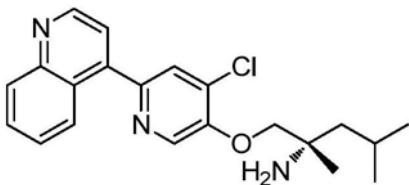
[1844] B部分: (S)-1-((4-氯-6-(6-氟喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1845] 如实施例32中所述进行TFA脱保护。得到(S)-1-((4-氯-6-(6-氟喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(42.3mg, 0.109mmol, 86%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.99 (d, J=4.4Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.19 (dd, J=9.2, 5.9Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.03 (dd, J=11.0, 2.9Hz, 1H), 7.77-7.71 (m, 2H), 4.30 (s, 2H), 1.86 (dt, J=12.5, 6.2Hz, 1H), 1.77-1.69 (m, 1H), 1.60 (dd, J=14.1, 5.7Hz, 1H), 1.37 (s, 3H), 0.97 (m, 6H), 未观察到两个可交换的质子; LCMS (ESI) m/e 388.1 [(M+H)⁺, 计算值C₂₁H₂₄ClFN₃O, 388.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R = 1.75min。

[1846] 实施例236

[1847] (S)-1-((4-氯-6-(喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1848]

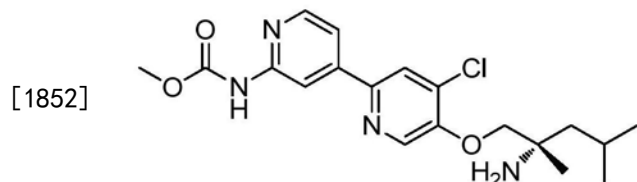


[1849] 如实施例233中所述制备。得到(S)-1-((4-氯-6-(喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(2.6mg, 6.82μmol, 16%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.00 (d, J=4.4Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.21 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.12 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.82 (t, J=7.3Hz, 1H), 7.69-7.56 (m, 2H), 4.09 (s, 2H), 1.86 (dt, J=13.0, 6.3Hz, 1H), 1.49 (qd,

$J=13.9, 5.5\text{Hz}, 2\text{H}$), $1.22 (\text{s}, 3\text{H})$, $0.96 (\text{t}, J=6.8\text{Hz}, 6\text{H})$, 未观察到两个可交换的质子; LCMS (ESI) m/e $370.0 [(M+H)^+]$, 计算值 $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{ClN}_3\text{O}$, 370.2 ; LC/MS 保留时间 (方法B): $t_R=1.75\text{min}$ 。

[1850] 实施例237

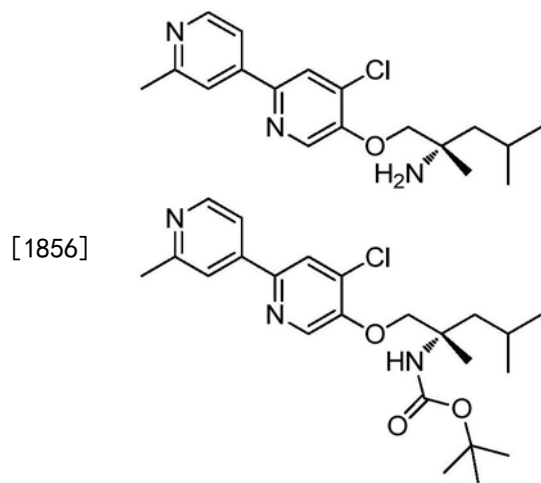
[1851] (S)-(5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-4-氯-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯



[1853] 如实施例77, D部分中所述进行Suzuki偶联。得到(S)-(5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-4-氯-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯($8.1\text{mg}, 0.020\text{mmol}, 35\%$ 产率)。 ^1H NMR ($600\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6$) δ 8.59 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.34 (d, $J=5.5\text{Hz}, 1\text{H}$), 8.19 (s, 1H), 7.67 (d, $J=5.5\text{Hz}, 1\text{H}$), 4.01-3.96 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 1.85-1.77 (m, 1H), 1.45-1.36 (m, 2H), 1.17-1.12 (m, 3H), 0.95-0.89 (m, 6H), 有三个可交换质子未观察到; LCMS (ESI) m/e $393.0 [(M+H)^+]$, 计算值 $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{ClN}_4\text{O}_3$, 393.2 ; LC/MS 保留时间 (方法B): $t_R=1.63\text{min}$ 。

[1854] 实施例238

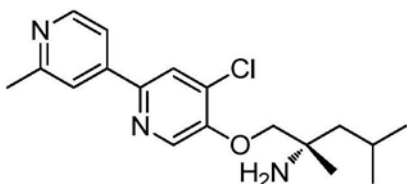
[1855] (S)-1-((4-氯-2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[1857] A部分: (S)-(1-((4-氯-2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1858] 如实施例77, D部分中所述进行Suzuki偶联。得到(S)-1-((4-氯-2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯($107.4\text{mg}, 0.247\text{mmol}, 49\%$ 产率)。 ^1H NMR ($400\text{MHz}, \text{氯仿}-d$) δ 8.57 (d, $J=5.0\text{Hz}, 1\text{H}$), 8.38 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.70 (d, $J=0.5\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.59 (dd, $J=5.3, 1.3\text{Hz}, 1\text{H}$), 4.39 (d, $J=8.5\text{Hz}, 1\text{H}$), 4.19 (d, $J=8.8\text{Hz}, 1\text{H}$), 2.64 (s, 3H), 1.95-1.77 (m, 2H), 1.55 (dd, $J=13.9, 4.9\text{Hz}, 1\text{H}$), 1.43 (s, 3H), 1.39 (s, 9H), 1.00 (m, 6H), 有一个可交换质子未观察到; LCMS (ESI) m/e $434.2 [(M+H)^+]$, 计算值 $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{ClN}_3\text{O}_3$, 433.2 ; LC/MS 保留时间 (方法B): $t_R=2.07\text{min}$ 。

[1859]



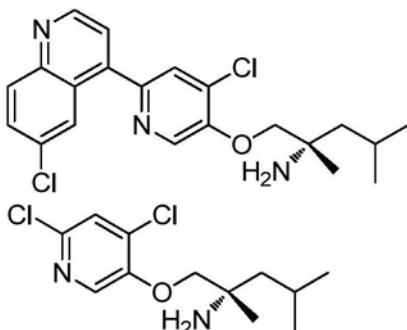
[1860] B部分: (S)-1-((4-氯-2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1861] 如实施例32中所述进行TFA脱保护。得到(S)-1-((4-氯-2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(271.7mg, 0.806mmol, 81%产率)。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 8.59(d, J=5.3Hz, 1H), 8.35(s, 1H), 7.82(s, 1H), 7.72-7.69(m, 1H), 7.60(dd, J=5.3, 1.3Hz, 1H), 3.97-3.90(m, 2H), 2.64(s, 3H), 1.83(dt, J=12.7, 6.1Hz, 1H), 1.53(t, J=5.5Hz, 2H), 1.28(s, 3H), 1.04-0.96(m, 6H), 未观察到两个可交换的质子; LCMS(ESI) m/e 334.3[(M+H)⁺, 计算值C₁₈H₂₅ClN₃O, 334.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.49min。

[1862] 实施例239

[1863] (S)-1-((4-氯-6-(6-氯喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

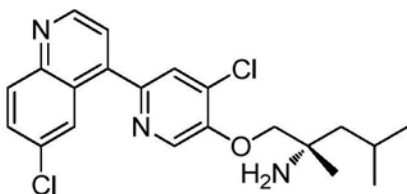
[1864]



[1865] A部分: (S)-1-((4,6-二氯吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺双(2,2,2-三氟乙酸盐)

[1866] 在室温将TFA(2mL, 26.0mmol)加至(S)-1-((4,6-二氯吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.146g, 0.387mmol)于DCM(4mL)中的溶液中。将反应混合物在室温搅拌1.5h。减压除去溶剂且粗物质未经进一步纯化而继续使用。LCMS(ESI) m/e 259.9[(M-NH₂)⁺, 计算值C₁₂H₁₆Cl₂NO, 260.1]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.73min。

[1867]

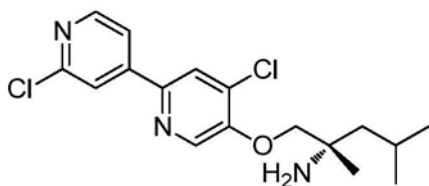


[1868] B部分: (S)-1-((4-氯-6-(6-氯喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

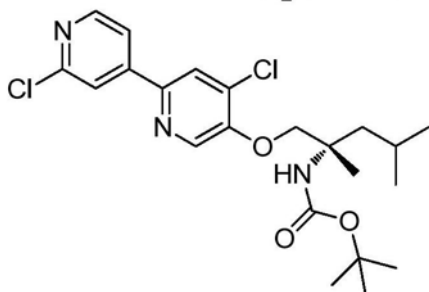
[1869] 如实施例77, D部分中所述进行Suzuki偶联。得到(S)-1-((4-氯-6-(6-氯喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(8.4(S)-1-((4-氯-6-(6-氯喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(mg, 0.020mmol, 历经两步22%产率)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 9.01(d, J=4.4Hz, 1H), 8.71(s, 1H), 8.35(d, J=2.2Hz, 1H), 8.14(d, J=9.2Hz, 1H), 8.04(s, 1H), 7.83(dd, J=8.8, 2.2Hz, 1H), 7.74(d, J=4.4Hz, 1H), 4.06(s, 2H), 1.89-1.80(m, 1H), 1.52-1.40(m, 2H), 1.18(s, 3H), 0.95(m, 6H), 未观察到两个可交换的质子; LCMS(ESI) m/e 403.8[(M+H)⁺, 计算值C₂₁H₂₄Cl₂N₃O, 404.1]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.91min。

[1870] 实施例240

[1871] (S)-1-((2',4-二氯-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



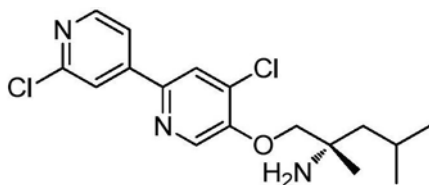
[1872]



[1873] A部分: (S)-1-((2',4-二氯-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1874] 如实施例77,D部分中所述进行Suzuki偶联。得到(S)-1-((2',4-二氯-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(12.6mg,0.014mmol,7%产率)。LCMS (ESI) m/e 476.1 [M+Na]⁺, 计算值C₂₂H₂₉Cl₂N₃O₃Na, 476.2; LC/MS保留时间(方法A): t_R = 2.52min。

[1875]



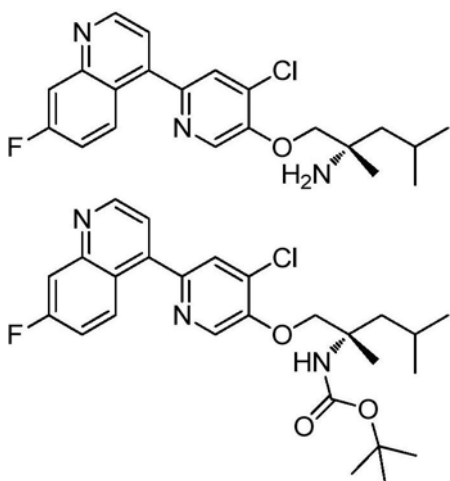
[1876] B部分: (S)-1-((2',4-二氯-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1877] 如实施例32中所述进行TFA脱保护。得到(S)-1-((2',4-二氯-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(4.9mg,0.014mmol,100%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.60 (s, 1H), 8.51 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.08 (dd, J=5.1, 1.5Hz, 1H), 1.82 (dq_{in}, J=12.8, 6.4Hz, 1H), 1.41 (t, J=5.3Hz, 2H), 1.14 (s, 3H), 0.93 (m, 6H), 未观察到两个可交换的质子; LCMS (ESI) m/e 337.0 [M-NH₂]⁺, 计算值C₁₇H₁₉Cl₂N₂O, 337.1; LC/MS保留时间(方法B): t_R = 1.98min。

[1878] 实施例241

[1879] (S)-1-((4-氯-6-(7-氟喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

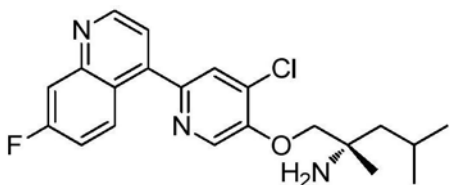
[1880]



[1881] A部分: (S)-1-((4-氯-6-(7-氟喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1882] 如实施例77, D部分中所述进行Suzuki偶联。得到(S)-1-((4-氯-6-(7-氟喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(30.5mg, 0.021mmol, 20%产率)。LCMS (ESI) m/e 488.2 [(M+H)⁺, 计算值C₂₆H₃₂ClFN₃O₃, 488.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=2.37min。

[1883]



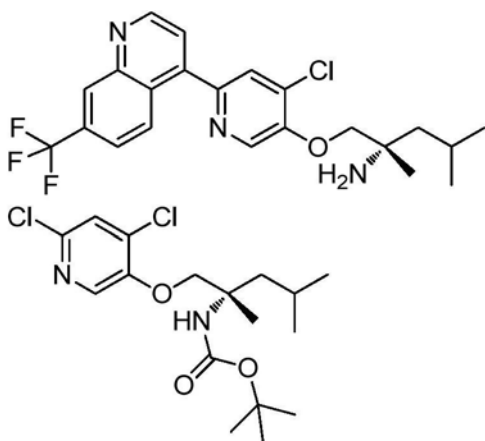
[1884] B部分: (S)-1-((4-氯-6-(7-氟喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1885] 如实施例32中所述进行TFA脱保护。得到(S)-1-((4-氯-6-(7-氟喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(4.4mg, 0.011mmol, 18%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.01 (d, J=4.4Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.33 (dd, J=9.4, 6.4Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.85 (dd, J=10.5, 2.4Hz, 1H), 7.66 (d, J=4.4Hz, 1H), 7.60-7.53 (m, 1H), 4.04 (s, 2H), 1.85 (dt, J=12.7, 6.5Hz, 1H), 1.45 (t, J=6.4Hz, 2H), 1.18 (s, 3H), 0.96 (m, 6H), 未观察到两个可交换的质子; LCMS (ESI) m/e 388.1 [(M+H)⁺, 计算值C₂₁H₂₄ClFN₃O, 388.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.82min。

[1886] 实施例242

[1887] (S)-1-((4-氯-6-(7-(三氟甲基)喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

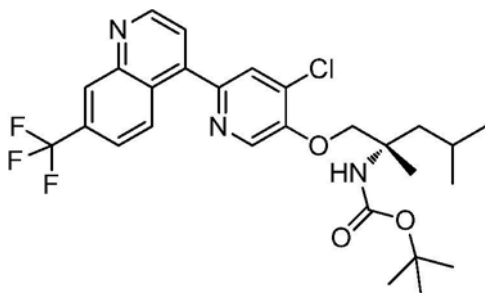
[1888]



[1889] A部分: (S)-1-((4,6-二氯吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1890] 如实施例53,A部分中所述制备。得到(S)-1-((4,6-二氯吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(765.6mg,2.03mmol,74%产率)。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 8.05-8.02(m,1H),7.35(s,1H),4.55(s,1H),4.30(d,J=8.8Hz,1H),4.11(d,J=8.8Hz,1H),1.91-1.75(m,2H),1.58-1.48(m,1H),1.41-1.38(m,12H),0.98(m,6H)。LCMS(ESI)m/e 399.0[(M+Na)⁺,计算值C₁₇H₂₆Cl₂NaN₂O₃,399.1];LC/MS保留时间(方法B):t_R=2.41min。

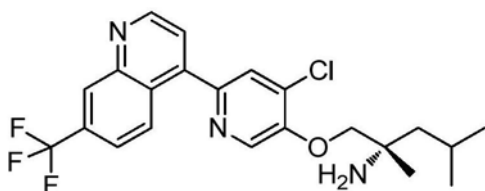
[1891]



[1892] B部分: (S)-1-((6-(7-氟喹啉-4-基)-4-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1893] 如实施例77,D部分中所述进行Suzuki偶联。得到(S)-1-((6-(7-氟喹啉-4-基)-4-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(26.3mg,0.049mmol,33%产率)。LCMS(ESI)m/e 538.1[(M+H)⁺,计算值C₂₇H₃₂ClF₃N₃O₃,538.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=2.51min。

[1894]



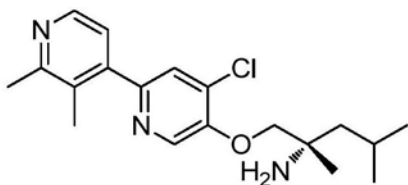
[1895] C部分: (S)-1-((4-氯-6-(7-(三氟甲基)喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1896] 如实施例32中所述进行TFA脱保护。得到(S)-1-((4-氯-6-(7-(三氟甲基)喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(17.7mg,0.040mmol,83%产率)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 9.14(d,J=4.3Hz,1H),8.69(s,1H),8.49(d,J=8.5Hz,1H),8.45(s,

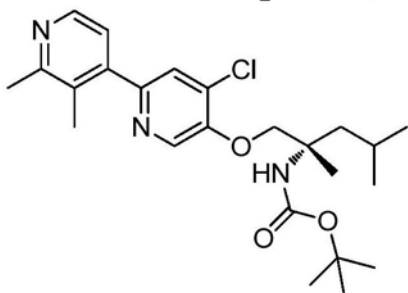
1H), 8.06 (s, 1H), 7.90 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.85 (d, J=4.6Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 1.85 (dt, J=12.5, 6.3Hz, 1H), 1.45 (t, J=5.8Hz, 2H), 1.18 (s, 3H), 0.95 (m, 6H), 未观察到两个可交换的质子; LCMS (ESI) m/e 438.3 [(M+H)⁺, 计算值 C₂₂H₂₄ClF₃N₃O, 438.1]; LC/MS 保留时间 (方法A): t_R = 1.66min。

[1897] 实施例243

[1898] (S)-1-((4-氯-2',3'-二甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

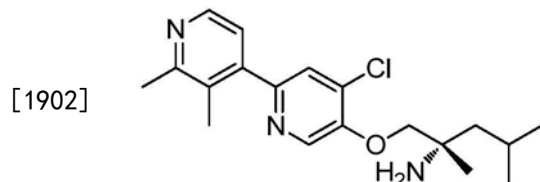


[1899]



[1900] A部分: (S)-1-((4-氯-2',3'-二甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1901] 如实施例77, D部分中所述进行Suzuki偶联。得到(S)-1-((4-氯-2',3'-二甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(23mg, 0.014mmol, 7%产率)。LCMS (ESI) m/e 448.2 [(M+H)⁺, 计算值 C₂₄H₃₅ClN₃O₃, 448.2]; LC/MS 保留时间 (方法B): t_R = 2.14min。



[1902]

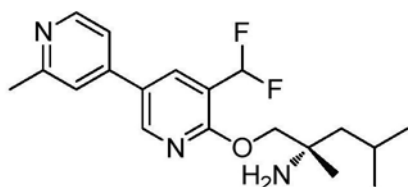
[1903] B部分: (S)-1-((4-氯-2',3'-二甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1904] 如实施例32中所述进行TFA脱保护。得到(S)-1-((4-氯-2',3'-二甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(1.5mg, 4.14μmol, 8%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.46 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.28 (br.s., 1H), 4.08 (br.s., 2H), 2.57 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.61 (br.s., 1H), 1.43-1.25 (m, 2H), 1.15 (br.s., 3H), 0.91-0.66 (m, 6H), 未观察到两个可交换的质子; LCMS (ESI) m/e 348.2 [(M+H)⁺, 计算值 C₁₉H₂₇ClN₃O, 348.2]; LC/MS 保留时间 (方法B): t_R = 1.34min。

[1905] 实施例244

[1906] (S)-1-((5-(二氟甲基)-2'-甲基-[3,4'-联吡啶]-6-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1907]

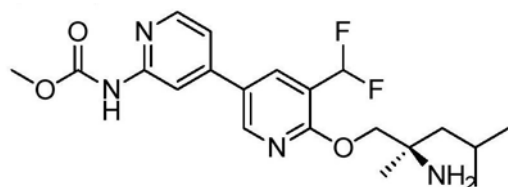


[1908] 如实施例193中所述进行Suzuki反应。得到(S)-1-((5-(二氟甲基)-2'-甲基-[3,4'-联吡啶]-6-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(9.8mg,0.028mmol,49%产率)。¹H NMR (500MHz,DMSO-d₆) δ8.76(s,1H),8.50(d,J=5.2Hz,1H),8.33(s,1H),7.66(s,1H),7.57(d,J=4.9Hz,1H),7.28(t,J=1.0Hz,1H),4.19(s,2H),1.85(s,3H),1.82-1.73(m,1H),1.44(qd,J=13.9,5.5Hz,2H),1.16(s,3H),0.92(d,J=6.7Hz,3H),0.89(d,J=6.4Hz,3H);LCMS (ESI) m/e 333.2[(M-NH₂)⁺,计算值C₁₉H₂₃N₂F₂O,333.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.46min。

[1909] 实施例245

[1910] (R)-6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(二氟甲基)-[3,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯

[1911]

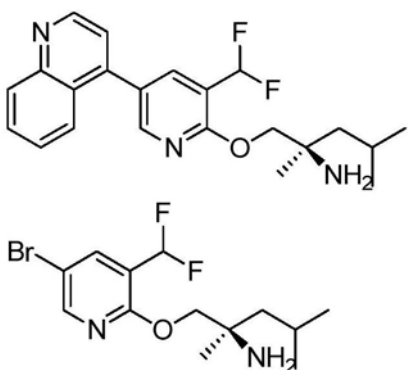


[1912] 如实施例77,D部分中所述进行Suzuki偶联。得到(R)-6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(二氟甲基)-[3,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯(13.3mg,0.032mmol,54%产率)。¹H NMR (500MHz,DMSO-d₆) δ8.69(s,1H),8.35(d,J=5.1Hz,1H),8.22(s,1H),8.11(s,1H),7.44(d,J=3.7Hz,1H),7.39-7.14(t,J=44.0Hz,1H),4.15(d,J=2.6Hz,2H),3.71(s,3H),1.84-1.73(m,1H),1.40(t,J=6.1Hz,2H),1.13(s,3H),0.92(m,6H);LCMS (ESI) m/e 392.2[(M-NH₂)⁺,计算值C₂₀H₂₄F₂N₃O₃,392.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.70min。

[1913] 实施例246

[1914] (R)-1-((3-(二氟甲基)-5-(喹啉-4-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

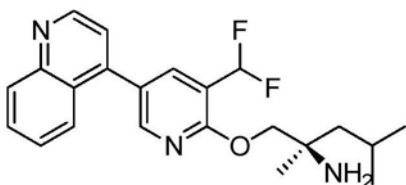
[1915]



[1916] A部分:(R)-1-((5-溴-3-(二氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1917] 如实施例193中所述制备。得到(R)-1-((5-溴-3-(二氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(275mg,0.465mmol,55%产率)。LCMS (ESI) m/e 320.1[(M-NH₂)⁺,计算值C₁₃H₁₇BrF₂N₂O,320.1];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.95min。

[1918]



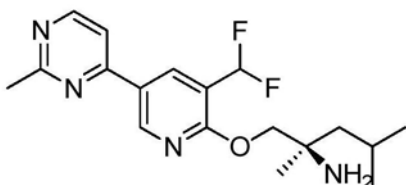
[1919] B部分: (R)-1-((3-(二氟甲基)-5-(喹啉-4-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1920] 如实施例77, D部分中所述进行Suzuki偶联。得到 (R)-1-((3-(二氟甲基)-5-(喹啉-4-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺 (6.3mg, 0.016mmol, 24% 产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.98 (d, J=4.4Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.16-8.12 (m, 2H), 7.87-7.80 (m, 2H), 7.69-7.62 (m, 1H), 7.56 (d, J=4.4Hz, 1H), 7.29 (t, J=1.0Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 1.87-1.78 (m, 1H), 1.49-1.38 (m, 2H), 1.16 (s, 3H), 0.94 (m, 6H), 未观察到两个可交换的质子; LCMS (ESI) m/e 386.2 [(M+H)⁺, 计算值C₂₂H₂₆F₂N₃O, 386.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.65min。

[1921] 实施例247

[1922] (R)-1-((3-(二氟甲基)-5-(2-甲基嘧啶-4-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1923]

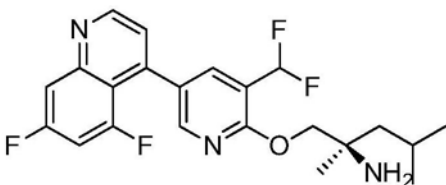


[1924] 如实施例77, D部分中所述进行Suzuki偶联。得到 (R)-1-((3-(二氟甲基)-5-(2-甲基嘧啶-4-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺 (7.7mg, 0.022mmol, 37% 产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.12 (s, 1H), 8.77 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.98 (d, J=5.5Hz, 1H), 7.42-7.16 (t, J=55.0Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 2.69 (s, 3H), 1.85-1.75 (m, 1H), 1.41 (dd, J=9.0, 5.7Hz, 2H), 1.14 (s, 3H), 0.92 (m, 6H); LCMS (ESI) m/e 334.1 [(M-NH₂)⁺, 计算值C₁₈H₂₂F₂N₃O, 334.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.81min。

[1925] 实施例248

[1926] (R)-1-((3-(二氟甲基)-5-(5,7-二氟喹啉-4-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1927]



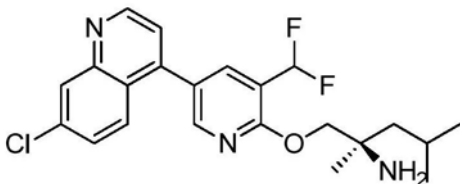
[1928] 如实施例77, D部分中所述进行Suzuki偶联。得到 (R)-1-((3-(二氟甲基)-5-(5,7-二氟喹啉-4-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺 (8.4mg, 0.020mmol, 21% 产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.02 (d, J=4.4Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.12 (br. s., 1H), 7.81 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.61 (ddd, J=12.3, 9.5, 2.4Hz, 1H), 7.52 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.40-7.14 (t, J=55.0Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 1.86-1.77 (m, 1H), 1.42 (dd, J=7.9, 5.7Hz, 2H), 1.15 (s, 3H),

0.94 (m, 6H); LCMS (ESI) m/e 405.1 $[(M-NH_2)^+]$, 计算值 $C_{22}H_{21}F_4N_2O$, 405.2; LC/MS 保留时间 (方法B): $t_R=2.01min$ 。

[1929] 实施例249

[1930] (R)-1-((5-(7-氯喹啉-4-基)-3-(二氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

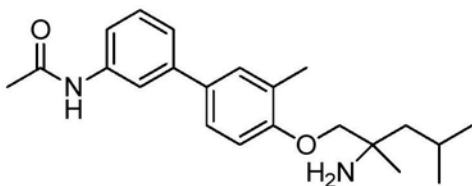
[1931]



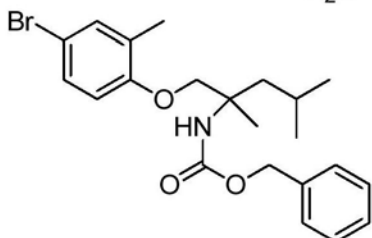
[1932] 如实施例77, D部分中所述进行Suzuki偶联。得到 (R)-1-((5-(7-氯喹啉-4-基)-3-(二氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺 (16.9mg, 0.039mmol, 34% 产率)。 1H NMR (500MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.01 (d, $J=4.4Hz$, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.19 (d, $J=2.2Hz$, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.87 (d, $J=9.2Hz$, 1H), 7.69 (dd, $J=9.2, 2.2Hz$, 1H), 7.60 (d, $J=4.4Hz$, 1H), 7.42-7.16 (t, $J=55.0Hz$, 1H), 4.19 (s, 2H), 1.85-1.77 (m, 1H), 1.49-1.37 (m, 2H), 1.16 (s, 3H), 0.94 (m, 6H); LCMS (ESI) m/e 403.1 $[(M-NH_2)^+]$, 计算值 $C_{22}H_{22}ClF_2N_2O$, 403.1; LC/MS 保留时间 (方法B): $t_R=1.97min$ 。

[1933] 实施例250

[1934] N-(4'-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3'-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰胺



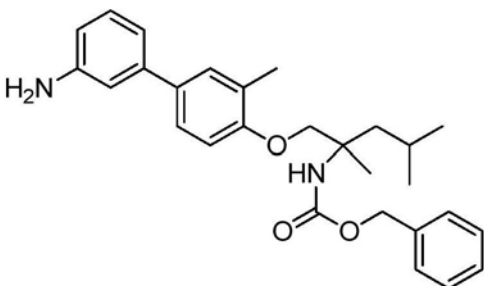
[1935]



[1936] A部分: (1-(4-溴-2-甲基苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸苄酯

[1937] 如实施例29, A部分中所述制备。得到 (1-(4-溴-2-甲基苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸苄酯 (33mg, 0.076mmol, 27% 产率)。LCMS (ESI) m/e 456.1 $[(M+Na)^+]$, 计算值 $C_{22}H_{28}BrNO_3Na$, 456.1; LC/MS 保留时间 (方法B): $t_R=2.55min$ 。

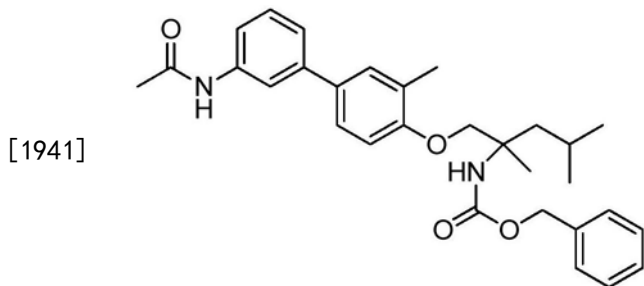
[1938]



[1939] B部分: (1-((3'-氨基-3-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨

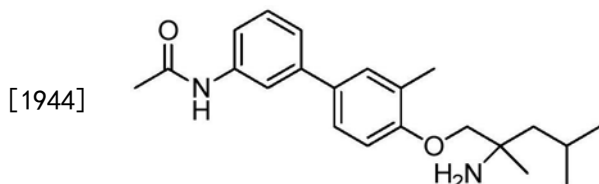
基甲酸苄酯

[1940] 如实施例193中所述进行Suzuki反应。得到(1-((3'-氨基-3-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸苄酯(21.1mg, 0.047mmol, 62%产率)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.38-7.29 (m, 7H), 7.21 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.99-6.94 (m, 1H), 6.88 (t, $J=1.9$ Hz, 2H), 6.65 (ddd, $J=7.9, 2.3, 0.9$ Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.93 (s, 1H), 4.13 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 3.99 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 3.73 (br. s., 2H), 2.28 (s, 3H), 1.92-1.77 (m, 2H), 1.72-1.65 (m, 1H), 1.48 (s, 3H), 0.98 (m, 6H); LCMS (ESI) m/e 447.5 [$(M+H)^+$], 计算值 $C_{28}H_{35}N_2O_3$, 447.6; LC/MS保留时间(方法A): $t_R=2.38$ min。



[1942] C部分: (1-((3'-乙酰氨基-3-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸苄酯

[1943] 在室温将乙酰氯(1滴)加至(1-((3'-氨基-3-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸苄酯(0.0221g, 0.049mmol)于 CH_2Cl_2 (2mL)中的溶液中。将反应混合物在室温搅拌10min, 然后加入三乙胺(1滴)。将反应混合物搅拌2h, 减压浓缩。将残余物未经进一步纯化即使用。LCMS (ESI) m/e 489.5 [$(M+H)^+$], 计算值 $C_{30}H_{37}N_2O_4$, 489.3; LC/MS保留时间(方法A): $t_R=2.39$ min。



[1945] D部分: N-(4'-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3'-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰胺

[1946] 将Pd/C (3mg, 2.82 μ mol)和(1-((3'-乙酰氨基-3-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸苄酯(23.94mg, 0.049mmol)于乙醇(3mL)中的混合物经由 H_2 气球在室温氢化过夜。反应混合物经硅藻土过滤并用DCM洗涤。将滤液浓缩并通过反相制备型HPLC纯化残余物。得到N-(4'-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3'-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰胺(11.4mg, 0.031mmol, 64%产率), 其为灰白色固体。¹H NMR (500MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.99 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.51 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.41-7.24 (m, 4H), 6.98 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 3.72 (d, $J=3.1$ Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.85-1.78 (m, 1H), 1.46-1.41 (m, 2H), 1.16 (s, 3H), 0.93 (t, $J=6.3$ Hz, 6H); LCMS (ESI) m/e 338.4 [$(M-NH_2)^+$], 计算值 $C_{22}H_{28}NO_2$, 338.2; LC/MS保留时间(方法A): $t_R=2.03$ min。

[1947] 生物学数据

[1948] 方法

[1949] AAK1激酶测定

[1950] 在U型底384孔板中进行测定。最终测定体积为30 μ l,其如下制备:在测定缓冲液(10mM Tris-HCl (pH 7.4)、10mM MgCl₂、0.01% Tween-20和1.0mM DTT)中加入15 μ l酶和底物(荧光化肽(5-FAM)-Aha-KEEQSQITSQVTGQIGWR-NH₂和ATP)和受试化合物。通过组合在细菌中表达的GST-Xa-hAAK1与底物及受试化合物来引发反应。将反应混合物在室温温育3小时且通过向各样品中加入60 μ l 35mM EDTA缓冲液来终止反应。在Caliper LabChip 3000 (Caliper, Hopkinton, MA)上通过电泳分离荧光底物与磷酸化产物来分析反应混合物。通过与经EDTA淬灭的对照反应混合物(100%抑制)和仅含媒介物的反应混合物(0%抑制)比较来计算抑制数据。测定中试剂的最终浓度为:ATP 22 μ M;(5-FAM)-Aha-KEEQSQITSQVTGQIGWR-NH₂ 1.5 μ M;GST-Xa-hAAK1 3.5nM;及DMSO 1.6%。得到剂量响应曲线以确定抑制50%激酶活性所需的浓度(IC₅₀)。将化合物以10mM溶于二甲基亚砜(DMSO)中且在11个浓度进行评价。通过非线性回归分析得出IC₅₀值。结果示于表1。

[1951] 表1

[1952]

实施例	AAK1 IC ₅₀ (nM)
1	2.7
2	3.0
3	0.30
4	2.8
5	0.50
6	0.47
7	0.42
8	0.53
9	-
10	10
11	3.3
12	1.6
13	1.1

[1953]

14	0.87
15	0.81
16	6.6
17	24
18	5.0
19	0.36
20	0.34
21	0.74
22	0.65
23	0.76
24	0.63
25	1.0
26	0.69
27	1.0
28	1.2
29	0.67
30	1.4
31	4.5
32	4.5
33	0.32
34	15
35	0.77
36	0.89
37	0.51
38	0.79
39	3.2
40	8.7
41	3.8
42	3.3
43	0.64
44	2.8
45	1.2
46	0.86
47	0.77
48	4.6
49	2.6
50	0.38
63	24
64	1.1
65	42
66	0.65
67	4.7

[1954]

68	2.6
69	0.76
70	2.3
71	0.55
72	0.53
73	0.51
74	0.07
75	34
76	1.7
77	0.92
78	0.49
79	16
80	19
81	7.8
82	0.85
83	1.8
84	2.2
85	0.32
86	1.2
87	0.87
88	0.46
89	0.66
90	2.6
91	12.1
92	5.4
93	33
94	4.7
95	39
96	3.0
97	142
98	10
99	31
100	6.8
101	27
102	1.3
103	0.68
104	0.83
105	0.72
106	0.62
107	50
108	106
109	340

[1955]

110	3.5
111	650
112	970
113	43
114	1400
115	13
116	0.93
117	1.0
118	0.85
119	3.2
120	0.51
121	0.30
122	0.51
123	2.2
124	1.2
125	1.6
126	0.80
127	6.2
128	3.5
129	1.4
130	1.4
131	0.82
132	1.5
133	0.92
134	4.4
135	3.5
136	4.8
137	27
138	35
139	0.77
140	470
141	1.8
142	4.1
143	0.45
144	1.3
145	0.24
146	0.19
147	0.56
148	0.34
149	1.5
150	24
151	

[1956]

152	0.68
153	1.9
154	6.8
155	57
156	110
157	19
158	5.4
159	1.5
160	0.8
161	1.7
162	530
163	1100
164	254
165	21
166	20
167	1040
168	58
169	101
170	285
171	48
172	1295
173	42
174	54
175	17
176	53
177	8.7
178	150
179	2.0
180	24
181	1.9
182	8.7
183	8.8
184	3.3
185	66
186	18
187	2.2
188	92
189	0.49
190	1.2
191	0.99
192	9.6
193	2.9

[1957]

194	1.5
195	0.25
196	0.20
197	0.31
198	2.2
199	1.0
200	1.2
201	0.64
202	3.1
203	21
204	0.23
205	0.70
206	4.3
207	19
208	4.6
209	21
210	79
211	491
212	1024
213	22
214	0.86
215	197
216	25
217	0.56
218	1.0
219	0.59
220	0.38
221	4.1
222	1.2
223	0.88
224	1.1
225	0.74
226	0.93
227	0.93
228	22
229	1.0
230	1.1
231	0.47
232	0.41
233	0.73
234	3.2
235	0.36

[1958]

236	0.98
237	1.4
238	2.1
239	0.39
240	2.2
241	0.86
242	1.9
243	1071
244	262
245	11
246	26
247	234
248	74
249	27
250	659
251	1098

[1959] AAK1敲除小鼠

[1960] 通过以下两种方法制备破坏AAK1基因的小鼠纯合子(-/-):基因捕获和同源重组。

[1961] 基因捕获为一种随机插入突变诱发的方法,其使用DNA中编码报导基因或可选择标记基因的片段作为诱变剂。基因捕获载体经设计而使细胞拼接机制可将载体编码的外显子拼接于细胞mRNA的方式整合于内含子或基因中。一般而言,基因捕获载体含有可选择标记序列,其位于强拼接受体序列之前且不在启动子之前。由此,当这种载体整合于基因中时,细胞拼接机制将来自所捕获基因的外显子拼接于可选择标记序列的5'端上。通常,这种可选择标记基因仅可在编码该基因的载体整合于内含子中时被表达。然后,所得基因捕获事件通过选择可在选择性培养中存活的细胞来鉴别。

[1962] 通过包括将经遗传工程改造的载体序列的至少一部分插入所关注基因中的方法使胚胎干细胞(来自衍生鼠类株A129的Lex-1细胞)突变,将经突变的胚胎干细胞显微注射于胚胎中,然后引入假孕雌性宿主中且使用既定方法到达产期。参见,例如"Mouse Mutagenesis",1998,Zambrowicz等人编,Lexicon Press,The Woodlands,TX。然后使所得嵌合动物繁殖产生能够生殖系传递所关注基因中含有经工程改造的突变的等位基因的后代。

[1963] AAK1基因经破坏的小鼠亦通过同源重组来制备。在此情况下,通过本领域中已知的方法移除鼠类AAK1基因的第二编码外显子(参见GenBank保存号NM_177762)。参见,例如美国专利5,487,992、5,627,059和5,789,215。

[1964] 结合破坏AAK1基因的小鼠杂合子(+/-)和野生型(+/+)同窝出生者研究破坏AAK1基因的小鼠纯合子(-/-)。在此分析期间,使用经设计用以评估哺乳动物受试者的主要器官系统的功能的一整套医疗诊断操作对小鼠进行医疗处理。结合杂合子(+/-)和野生型(+/+)同窝出生者研究纯合子(-/-)"基因敲除"小鼠。通过Southern分析证实对AAK1基因的破坏。通过RT-PCR在以下部位检测AAK1的鼠类同源物的表达:鼠脑、脊髓、眼睛、胸腺、脾、肺、肾、肝、骨骼肌、骨、胃、小肠及结肠、心脏、脂肪、哮喘的肺、LPS肝、血液、条带状心脏、主动脉树、

前列腺和乳腺(5周龄未交配鼠、成熟未交配鼠、12DPC、分娩后3天(泌乳期)、断乳后3天(退化早期)和断乳后7天(退化晚期))。

[1965] 使用福尔马林爪测试来测试AAK1纯合子(-/-)及其野生型(+/+)同窝出生者以评估其急性和强直性伤害感受性应答。在这些测试中,使用自动伤害感受分析仪(Automatic Nociception Analyzer)(购自Ozaki实验室,University of California, San Diego)。在测试前30分钟将金属带放置在每只小鼠左后爪周围。30分钟适应期后,将20 μ l 5%福尔马林皮下注射于左后爪的背面。将小鼠单独置于圆柱形腔室中45分钟。通过用蒸馏水稀释甲醛(Formalde-fresh20%,Fisher Scientific,Fair Lawn,NJ)来制备新鲜的5%福尔马林溶液。在福尔马林注射前30分钟给予研究的化合物。

[1966] 计算机记录由电磁场引起的每分钟的退缩情况、阶段I的总退缩情况(急性阶段=前8分钟)和阶段II的总退缩情况(强直阶段=20-40分钟之间的时间)。参见Yaksh TL, Ozaki G.McCumber D.Rathbun M.Svensson C.Malkmus S.Yaksh MC.An automated flinch detecting system for use in the formalin nociceptive bioassay.J Appl Physiol.,2001;90:2386-402。如图1所示,使用纯合子(-/-)雌性小鼠(n=16)、野生型雌性小鼠(n=15)、纯合子(-/-)雄性小鼠(n=9)和野生型雄性小鼠(n=18)获得阶段1和阶段2的数据。在所有群组中且在两个阶段中,AAK1纯合子(-/-)小鼠显示出所记录的缩爪现象显著少于其野生型(+/+)同窝出生者。

[1967] 对于本领域技术人员显而易见的是,本申请不限于上述说明性实施例,且其可在不背离其本质属性下以其他特定形式实施。因此,在各个方面应将实施例视为说明性而非限制性,参考所附权利要求书而非上述实施例,且因此本申请意在涵盖权利要求书中的等效含义和范围内的所有变化。

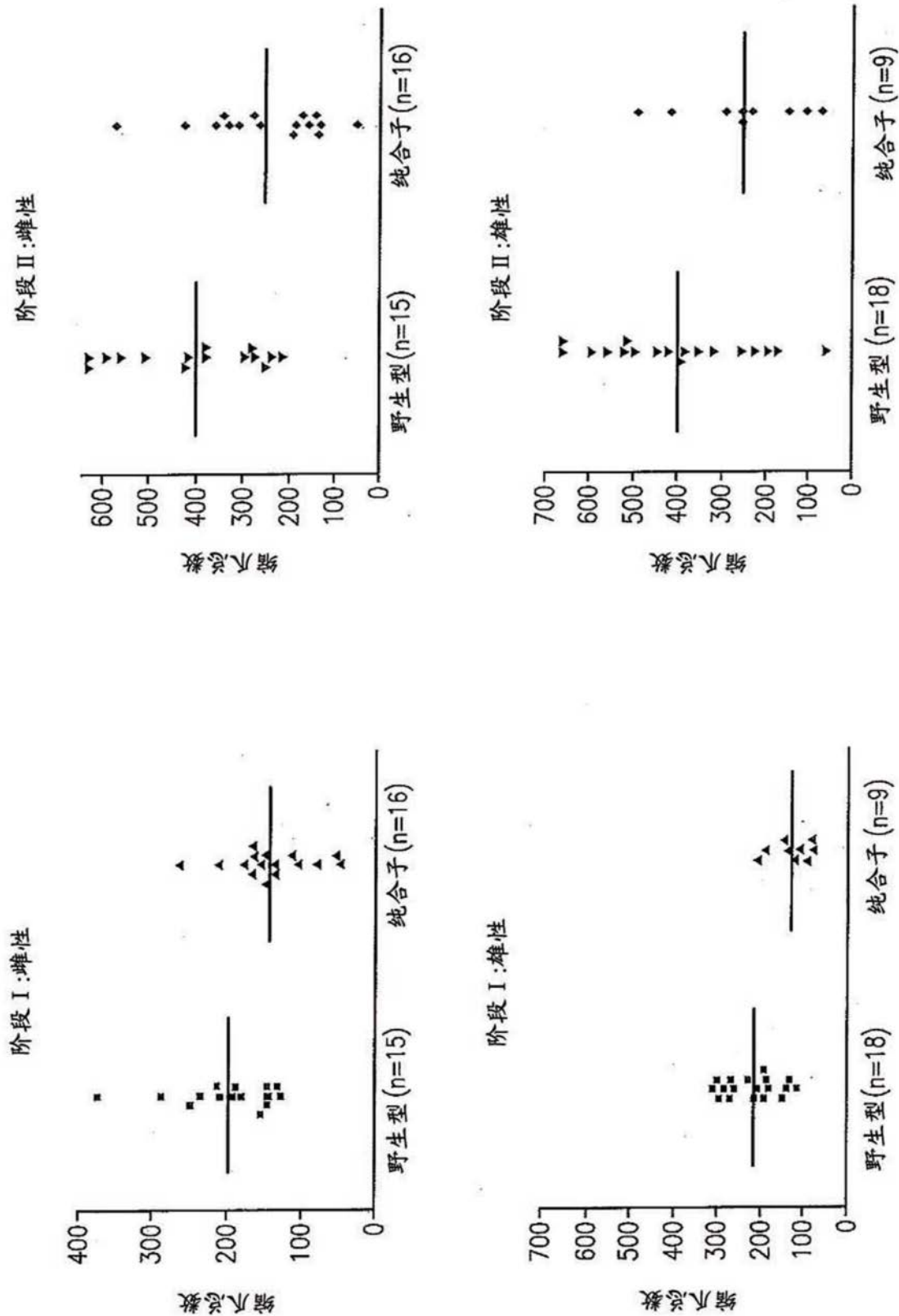


图1