



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106132950 B

(45)授权公告日 2018.11.09

(21)申请号 201480075343.2

C07D 471/04(2006.01)

(22)申请日 2014.12.31

C07D 487/04(2006.01)

(65)同一申请的已公布的文献号

A61K 31/445(2006.01)

申请公布号 CN 106132950 A

A61P 35/00(2006.01)

(43)申请公布日 2016.11.16

(30)优先权数据

6/DEL/2014 2014.01.01 IN

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2016.08.11

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2014/072922 2014.12.31

(87)PCT国际申请的公布数据

W02015/103355 EN 2015.07.09

(73)专利权人 麦迪威森技术有限责任公司

地址 美国特拉华州

(72)发明人 R·赖 S·查克拉瓦蒂

B·普加拉 B·U·希恩德

A·K·纳亚克 N·恰克兰

A·K·阿加瓦尔

S·A·拉马钱德兰 S·帕姆

(74)专利代理机构 上海专利商标事务所有限公

司 31100

代理人 郭辉 项丹

(51)Int.Cl.

C07D 401/14(2006.01)

C07D 405/14(2006.01)

C07D 413/14(2006.01)

C07D 401/12(2006.01)

(56)对比文件

WO 2005/033105 A2,2005.04.14,

US 2004/0198728 A1,2004.10.07,

WO 2011/146287 A1,2011.11.24,

WO 2011/044181 A1,2011.04.14,

WO 2005/065691 A1,2005.07.21,

WO 2011/054433 A1,2011.05.12,

WO 2009/012375 A2,2009.01.22,

Frank Lovering等.Identification and

SAR of squarate inhibitors of mitogen

activated protein kinase-activated

protein kinase 2 (MK-2).《Bioorganic &

Medicinal Chemistry》.2009,第17卷(第9期),
3342-3351.

Mark H. Norman等.Novel Vanilloid

Receptor-1 Antagonists: 1.

Conformationally Restricted Analogues of
trans-Cinnamides.《J. Med. Chem.》.2007,第
50卷(第15期),3497-3514.

Feng Hong等.Diamino-C,N-

diarylpyridine positional isomers as

inhibitors of lysophosphatidic acid

acyltransferase- β .《Bioorganic &

Medicinal Chemistry Letters》.2005,第15卷
(第21期),4703-4707.

审查员 刘红彦

权利要求书2页 说明书112页

(54)发明名称

氨基吡啶类化合物和使用方法

(57)摘要

本公开内容提供了化合物和组合物以及使
用那些化合物和组合物治疗与过度转化生长因
子- β (TGF β)活性有关的疾病和障碍的方法。本

公开内容也提供了与一种或多种癌症免疫疗法
组合地使用所述化合物的方法。

1. 一种化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物选自:
- 4-(5-溴-2-(5-氯-2-氟苯基)吡啶-4-基氨基)-N-(2-羟丙基)烟酰胺;
- 4-(2-(5-氯-2-氟苯基)-5-异丙基吡啶-4-基氨基)-N-(2-羟丙基)烟酰胺;
- 4-(2-(5-氯-2-氟苯基)-5-(丙-1-烯-2-基)吡啶-4-基氨基)-N-(2-羟丙基)烟酰胺;
- 4-(2-(5-氯-2-氟苯基)-5-(丙-1-烯-2-基)吡啶-4-基氨基)-N-(2-羟丙基)嘧啶-5-甲酰胺;
- 4-(2-(5-氯-2-氟苯基)-5-(丙-1-烯-2-基)吡啶-4-基氨基)-N-(1-羟基-2-甲基丙烷-2-基)烟酰胺;
- 4-(2-(5-氯-2-氟苯基)-5-乙基吡啶-4-基氨基)-N-(2-羟丙基)烟酰胺;
- 4-(2-(5-氯-2-氟苯基)-5-异丙基吡啶-4-基氨基)-N-(2-羟丙基)嘧啶-5-甲酰胺;
- 4-(2-(5-氯-2-氟苯基)-5-甲氧基吡啶-4-基氨基)-N-(2-羟丙基)烟酰胺;
- N-(2-乙酰氨基乙基)-4-(2-(5-氯-2-氟苯基)-5-异丙基吡啶-4-基氨基)烟酰胺;
- N-(2-氨基-2-氧代乙基)-4-(2-(5-氯-2-氟苯基)-5-异丙基吡啶-4-基氨基)烟酰胺;
- 4-(2-(5-氯-2-氟苯基)-5-(二甲基氨基)吡啶-4-基氨基)-N-(2-羟丙基)烟酰胺;
- 4-(2-(5-氯-2-氟苯基)-5-(2-甲氧基丙烷-2-基)吡啶-4-基氨基)-N-(2-羟丙基)烟酰胺;
- 4-(2-(5-氯-2-氟苯基)-5-异丙基吡啶-4-基氨基)-N-(2-(甲基磺酰氨基)乙基)烟酰胺;
- N-(2-氨基乙基)-4-(2-(5-氯-2-氟苯基)-5-异丙基吡啶-4-基氨基)烟酰胺;
- 3-(2-(5-氯-2-氟苯基)-5-(丙-1-烯-2-基)吡啶-4-基氨基)-N-(2-羟丙基)-1H-吡啶-4-甲酰胺;
- 3-(2-(5-氯-2-氟苯基)-5-异丙基吡啶-4-基氨基)-N-(2-羟丙基)-1H-吡啶-4-甲酰胺;
- 4-(2-(5-氯-2-氟苯基)-5-异丙基吡啶-4-基氨基)-N-(1,3-二羟基丙烷-2-基)烟酰胺;
- 4-(2-氨基-6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(丙-1-烯-2-基)吡啶-4-基氨基)-N-(2-羟丙基)烟酰胺;
- 4-(2-(5-氯-2-氟苯基)-5-(丙-1-烯-2-基)吡啶-4-基氨基)-N-(1-羟基丁-2-基)烟酰胺;
- 4-(2-(5-氯-2-氟苯基)-5-(丙-1-烯-2-基)吡啶-4-基氨基)-N-(1-羟基-3-甲基丁-2-基)烟酰胺;
- 4-(2-(5-氯-2-氟苯基)-5-(丙-1-烯-2-基)吡啶-4-基氨基)-N-(2-羟基乙基)烟酰胺;
- 4-(2-(5-氯-2-氟苯基)-5-(丙-1-烯-2-基)吡啶-4-基氨基)-N-环丙基烟酰胺;
- N-(2-羟丙基)-4-(5-异丙基-2-苯基吡啶-4-基氨基)烟酰胺;
- N-(3'-氟-5-异丙基-2,2'-二吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺;
- N-(3'-氟-5-异丙基-2,2'-二吡啶-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺;
- 4-(2-(5-氯-2-氟苯基)-5-环丙基吡啶-4-基氨基)-N-(2-羟丙基)烟酰胺;
- N-(2-(5-氯-2-氟苯基)-5-环丙基吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺;
- 4-(2-(5-氯-2-氟苯基)-5-(吡咯烷-1-基)吡啶-4-基氨基)-N-(1,3-二羟基丙烷-2-

基)烟酰胺;

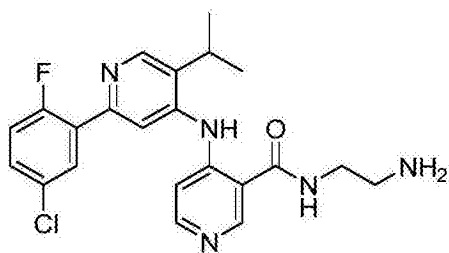
(4-(2-(5-氯-2-氟苯基)-5-(丙-1-烯-2-基)吡啶-4-基氨基)吡啶-3-基)(吡咯烷-1-基)甲酮;

N-(2-(5-氯-2-氟苯基)-5-异丙基吡啶-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺;和

N-(2-(5-氯-2-氟苯基)-5-异丙基吡啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺。

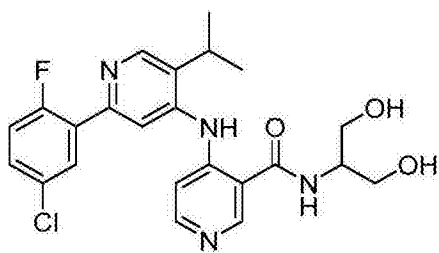
2.一种药物组合物,其包含根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的媒介物或赋形剂。

3.N-(2-氨基乙基)-4-(2-(5-氯-2-氟苯基)-5-异丙基吡啶-4-基氨基)烟酰胺:



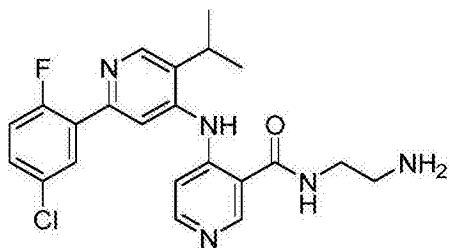
或其药学上可接受的盐。

4.4-(2-(5-氯-2-氟苯基)-5-异丙基吡啶-4-基氨基)-N-(1,3-二羟基丙烷-2-基)烟酰胺:



或其药学上可接受的盐。

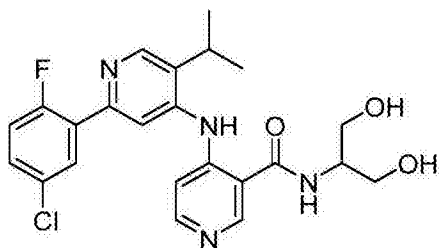
5.一种药物组合物,其包含N-(2-氨基乙基)-4-(2-(5-氯-2-氟苯基)-5-异丙基吡啶-4-基氨基)烟酰胺:



或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的媒介物或

赋形剂。

6.一种药物组合物,其包含4-(2-(5-氯-2-氟苯基)-5-异丙基吡啶-4-基氨基)-N-(1,3-二羟基丙烷-2-基)烟酰胺:



或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的媒介物或

赋形剂。

氨基吡啶类化合物和使用方法

[0001] 在本公开内容中引用的每篇参考文献通过引用整体并入本文。

技术领域

[0002] 本公开内容一般地涉及化合物和组合物,其可用于与过度转化生长因子- β (TGF β) 活性有关的病症的治疗(疗法),且也可以与一种或多种癌症免疫疗法组合使用。

发明内容

[0003] 如下所述,本发明提供了化合物、它们的制备方法、含有它们的药物组合物、以及使用那些化合物和组合物用于治疗与过度转化生长因子- β (TGF β) 活性有关的病症的方法。

[0004] TGF β 属于一个多功能蛋白超家族,所述超家族包括例如TGF β 1、TGF β 2 和TGF β 3,它们是细胞生长和分化、胚胎和骨发育、细胞外基质形成、血细胞生成、以及免疫和炎症应答的多效性调节剂(Roberts和Sporn Handbook of Experimental Pharmacology (1990) 95: 419-58;Massague,等人,Ann.Rev.Cell. Biol. (1990) 6:597-646)。例如,TGF β 1抑制许多细胞类型(包括上皮细胞)的生长,但是刺激不同类型的间充质细胞的增殖。该超家族的其它成员包括激活素、抑制素、骨形态形成蛋白和Mullerian抑制物质。TGF β 家族的成员会启动细胞内信号传导途径,最终导致调节细胞周期、控制增殖应答或者与细胞外基质蛋白(其介导外-内细胞信号传导、细胞粘附、迁移和细胞间通讯)相关的基因的表达。

[0005] 因此,公认TGF β 细胞内信号传导途径的抑制剂主要可用于治疗纤维增生性疾病。纤维增生性疾病包括与失调的TGF β 活性和过度的纤维化相关的肾障碍,包括肾小球肾炎(GN),诸如肾小球系膜增生性GN、免疫性GN和新月形GN。其它肾病症包括糖尿病性肾病、肾间质性纤维化、接受环孢素的移植患者的肾纤维化以及HIV-相关的肾病。胶原血管障碍包括进行性系统性硬化症、多肌炎、硬皮病、皮炎、嗜酸性粒细胞性筋膜炎、硬斑病或与雷诺氏综合征的出现有关的那些。由过度TGF β 活性引起的肺纤维组织形成包括成人呼吸窘迫综合征、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、特发性肺纤维化和经常与自身免疫障碍有关的间质性肺纤维化,诸如系统性红斑狼疮和硬皮病、化学接触或变态反应。与纤维增生性特征有关的另一种自身免疫性障碍是类风湿性关节炎。纤维增生性病症可能与外科眼手术有关。这类手术包括伴有增生性玻璃体视网膜病变的视网膜再附外科手术、伴有人工晶状体植入的白内障摘出和青光眼后引流外科手术。

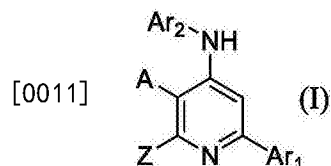
[0006] 另外,TGF β 家族的成员与多种癌症的进展有关,M.P.de Caestecker、E.Piek和A.B.Roberts,J.National Cancer Inst.,92(17),1388-1402(2000),并且TGF β 家族的成员在许多肿瘤中大量表达。Derynck,Trends Biochem.Sci., 1994,19,548-553。例如,已经发现,TGF β 1抑制肿瘤的形成,可能是通过抑制非转化细胞的增殖。但是,一旦肿瘤形成,TGF β 1就促进肿瘤的生长。N.Dumont和C.L.Arteaga,Breast Cancer Res.,第2卷,125-132(2000)。因而,TGF β 途径的抑制剂还被公认为可用于治疗许多形式的癌症,诸如肺癌、皮肤癌和结直肠癌。特别地,认为它们可用于治疗乳腺癌、胰腺癌和脑癌,包括神经胶质瘤。

[0007] 为了简洁和示例性目的,主要参考其具体示例性实施方案描述了本发明的原理。另外,在以下描述中,阐述了众多具体细节以便提供本发明的彻底理解。但是,本领域普通技术人员会明白,可以实践本发明,而限于这些具体细节。在其它情况下,为了不必要时使本发明模糊,没有详细地描述充分已知的方法和结构。

[0008] 除了明确地例证的化合物以外,申请人还意图包括任意的和所有的立体异构体,包括所述化合物的几何异构体(顺/反或E/Z异构体)、互变异构体、盐、N-氧化物和溶剂合物,并且这样的替代物也可以用在公开的方法中。

[0009] 化合物

[0010] 本文中公开的化合物落入式(I)内:



[0012] 其中Ar₁代表任选地被取代的芳基(诸如任选地被取代的苯基)或任选地被取代的杂芳基(诸如任选地被取代的吡啶基);

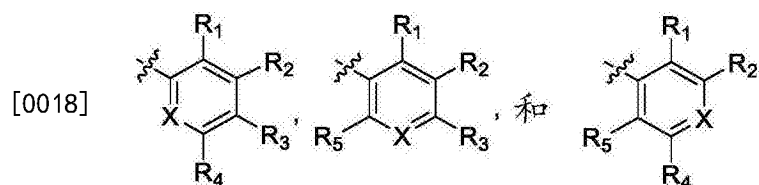
[0013] A代表H、卤素、氨基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环烯基或杂环基,其中氨基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基或杂环基还可以被取代;

[0014] Z代表H、卤素、氨基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基或杂环基,其中氨基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基或杂环基还可以被取代;

[0015] Ar₂代表任选地被取代的芳基(诸如任选地被取代的苯基)或任选地被取代的杂芳基(诸如任选地被取代的吡啶基或任选地被取代的吡唑基)。

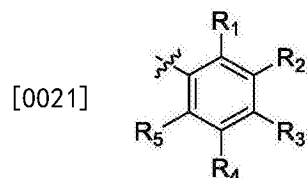
[0016] 本发明也预见到这样的化合物的药学上可接受的盐。

[0017] 在一些实施方案中,式(I)的化合物中的Ar₁可以是以下之一



[0019] 其中X是N或C-R₆,且其中R₁、R₂、R₃、R₄、R₅和R₆中的每一个独立地是H、卤素或烷基,其中所述烷基还可以被取代。

[0020] 在式(I)的化合物的一个实施方案中,Ar₁是

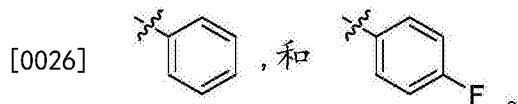
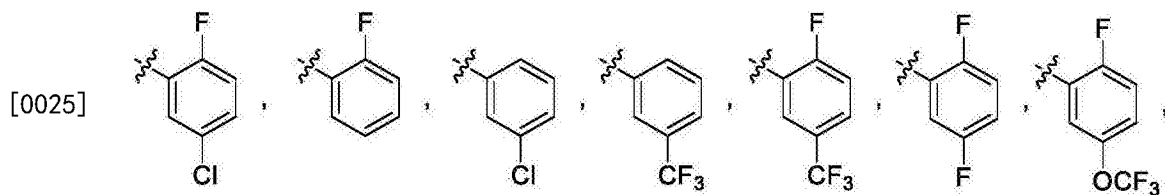


[0022] 其中每个R₁、R₂、R₃、R₄和R₅独立地选自H、卤素或烷基,其中所述烷基还可以被取代。在一些实施方案中,所述烷基被选自以下的取代基取代:卤素、羟基、氨基、氰基、巯基、烷氧基、芳氧基、硝基、氧代、羧基、氨甲酰基、环烷基、芳基、杂环烷基、杂芳基、烷基磺酰基、芳基磺酰基和-OCF₃。

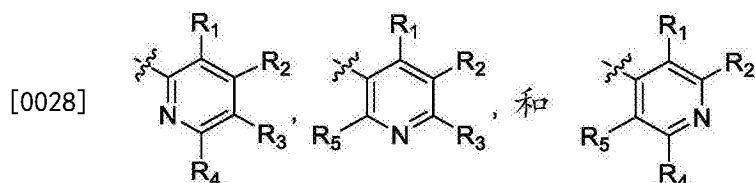
[0023] 在一些实施方案中,R₁、R₂、R₃、R₄和R₅独立地选自卤素、羟基、氨基、氰基、烷氧基、硝

基、巯基、羧基、氨甲酰基、烷基、被取代的烷基、 $-\text{OCF}_3$ 、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂环基和杂芳基。

[0024] 因而, Ar_1 的结构的一个子集包括:

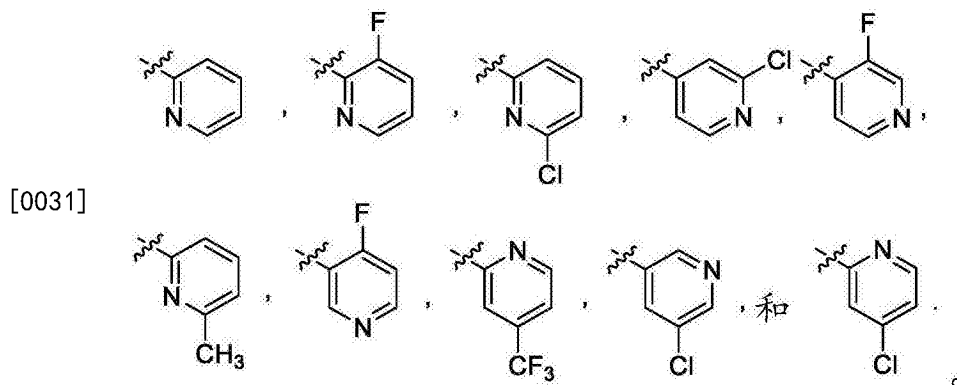


[0027] 在式 (I) 的化合物的另一个实施方案中, Ar_1 选自以下结构:

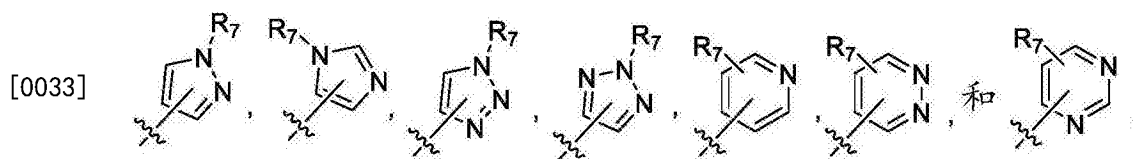


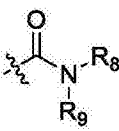
[0029] 其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 中的每一个独立地是 H、卤素或烷基, 其中所述烷基还可以被取代。

[0030] 因而, Ar_1 的结构的一个子集包括以下结构:

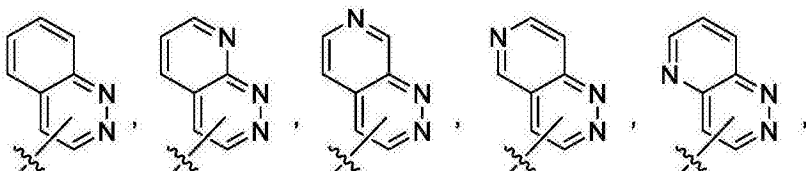
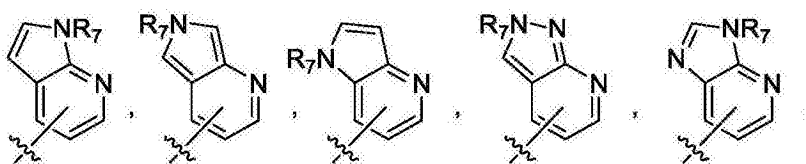
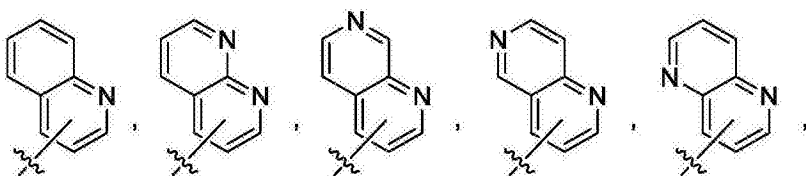


[0032] Ar_2 的结构的一个子集包括以下结构:

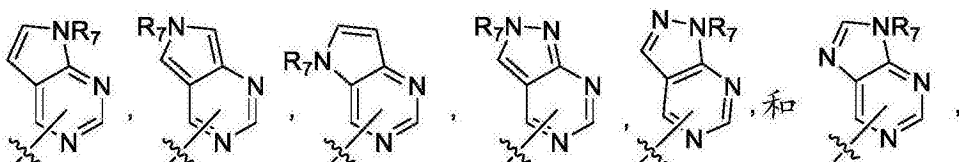
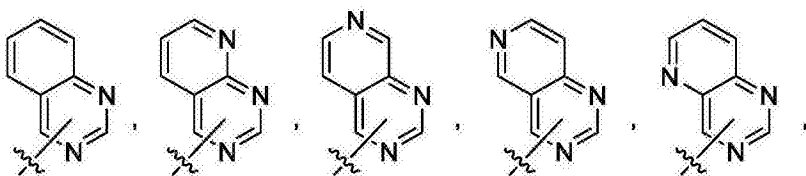
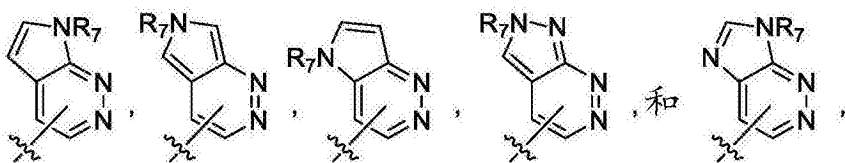


[0034] 其中 R_7 是烷基或被取代的烷基。 R_7 的一个特定的被取代的烷基是  其中 R_8 和 R_9 独立地选自 H 或烷基, 且其中所述烷基还可以被取代; 或 R_8 和 R_9 可以连接在一起以形成任选地被取代的 3-8 元杂环 (杂环基)。

[0035] 在特定实施方案中, Ar_2 可以是

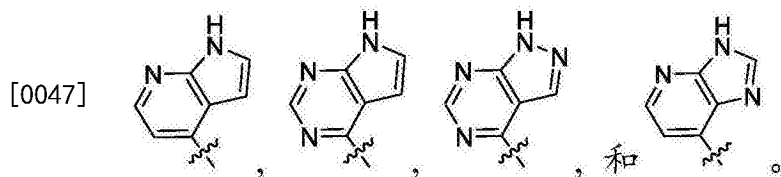


[0044]



[0045] 其中R₇是H或烷基。

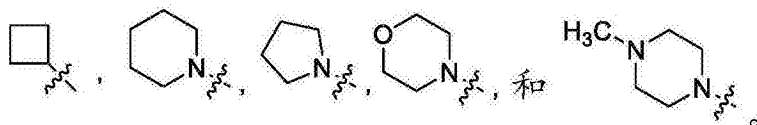
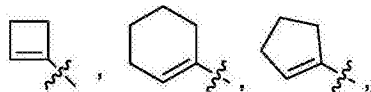
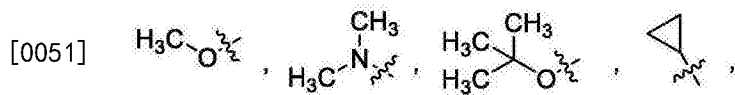
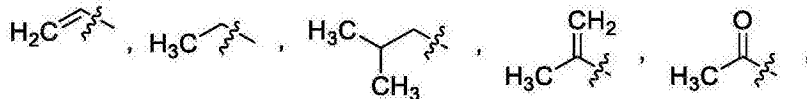
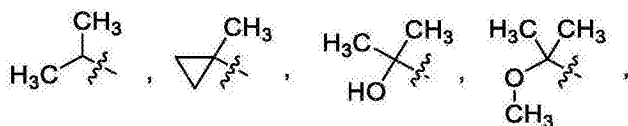
[0046] 在特定实施方案中, Ar₂可以是选自以下的二环杂芳基:



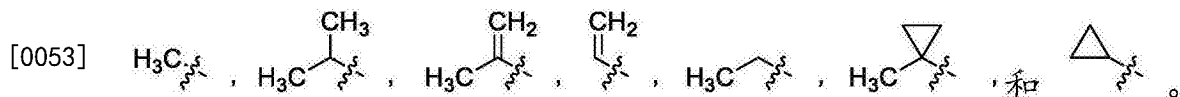
[0048] 下面的表2呈现了多种合适的用作上式中的A或Z的取代基。

[0049] 表2

[0050] F, Cl, Br, -CH₃, CF₃-NH₂, HO-,

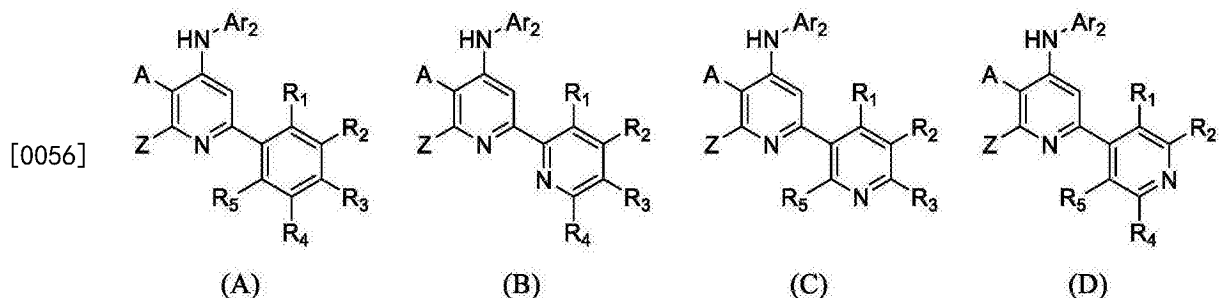


[0052] 在特定实施方案中,A选自:



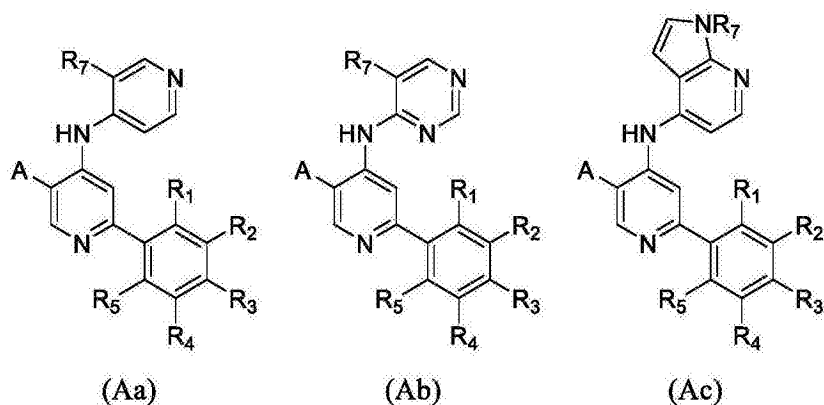
[0054] 在特定实施方案中,Z是H。

[0055] 在一个实施方案中,式(I)的化合物具有式(A)、(B)、(C)和(D)或是其盐:

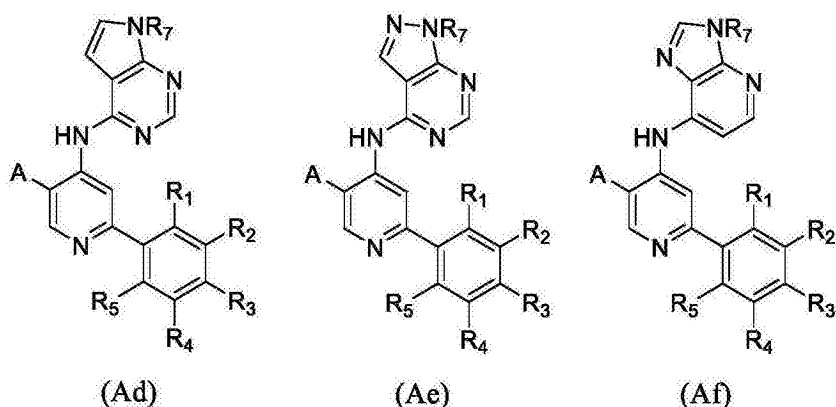


[0057] 其中A、Z、Ar₂、R₁、R₂、R₃和R₄如关于式(I)所述。在一些优选的实施方案中,所述化合物具有式(A)。在其它优选的实施方案中,所述化合物具有式(B)。

[0058] 在一些实施方案中,式(A)的化合物具有式(Aa)、(Ab)、(Ac)、(Ad)、(Ae)和(Af)或是其盐:

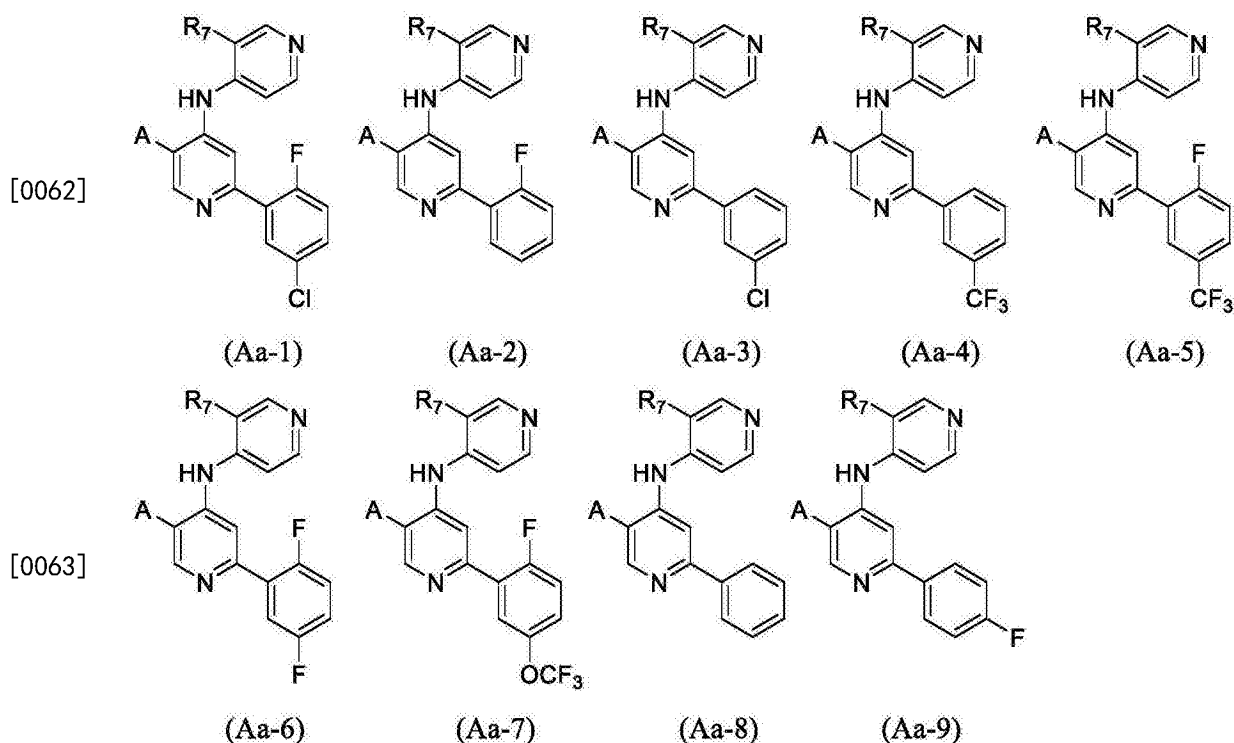


[0059]



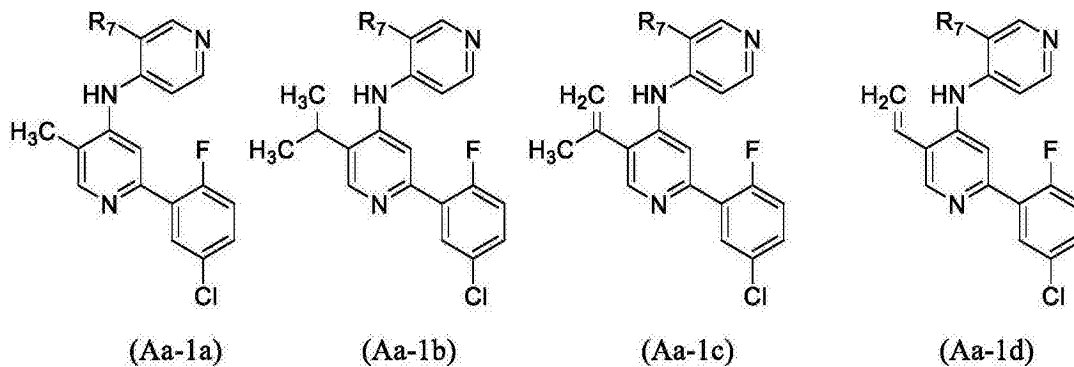
[0060] 其中在 (Aa)、(Ab)、(Ac)、(Ad)、(Ae) 和 (Af) 中的每一个中,所述取代基 A、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅和R₇在存在时如关于式 (I) 或其任何适用变体所述。在优选的实施方案中,所述化合物具有式 (Aa)。

[0061] 在一些实施方案中,所述式 (Aa) 的化合物具有式 (Aa-1)、(Aa-2)、(Aa-3)、(Aa-4)、(Aa-5)、(Aa-6)、(Aa-7)、(Aa-8) 和 (Aa-9) 或是其盐:

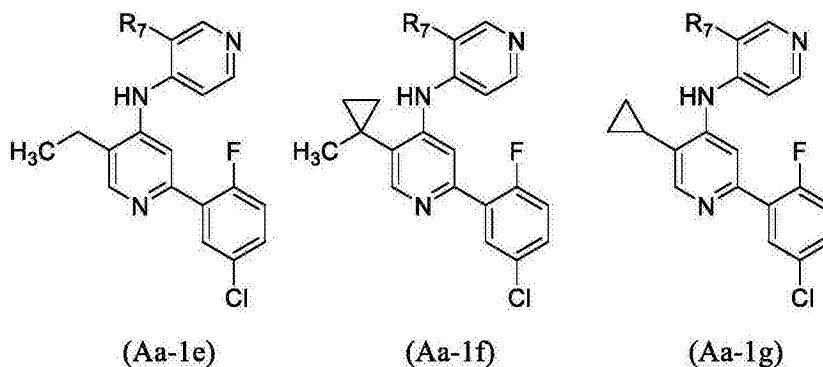


[0064] 其中在 (Aa-1)、(Aa-2)、(Aa-3)、(Aa-4)、(Aa-5)、(Aa-6)、(Aa-7)、(Aa-8) 和 (Aa-9) 中的每一个中,取代基A和R₇如关于式 (I) 或其任何适用变体所述。在优选的实施方案中,所述化合物具有式 (Aa-1)。

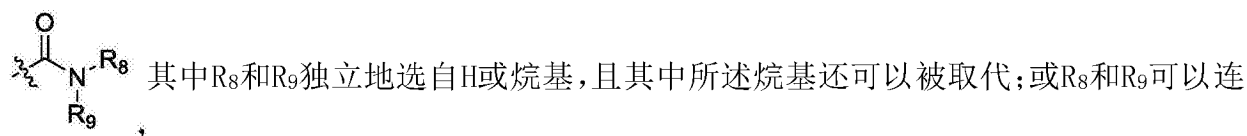
[0065] 在一些实施方案中,式 (Aa-1) 的化合物具有式 (Aa-1a)、(Aa-1b)、(Aa-1c)、(Aa-1d)、(Aa-1e)、(Aa-1f) 和 (Aa-1g) 或是其盐:



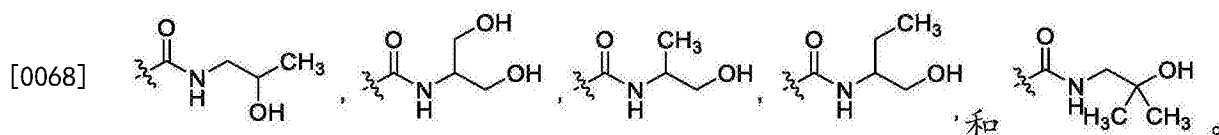
[0066]



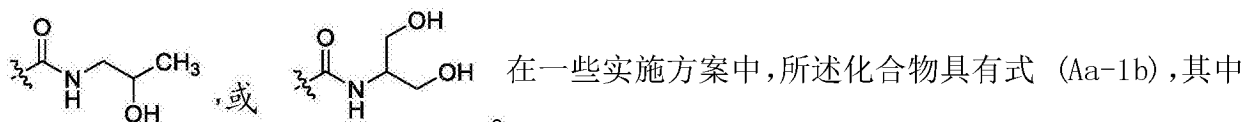
[0067] 其中在 (Aa-1a)、(Aa-1b)、(Aa-1c)、(Aa-1d)、(Aa-1e)、(Aa-1f) 和 (Aa-1g) 中的每一个中,取代基R₇如关于式 (I) 或其任何适用变体所述。在优选的实施方案中,R₇是



接在一起以形成任选地被取代的3-8 元杂环(杂环基)。在特定实施方案中,R₇选自:

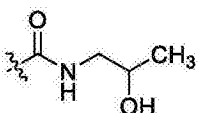
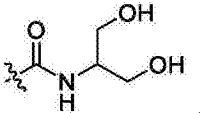
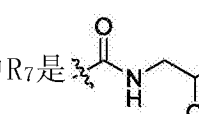
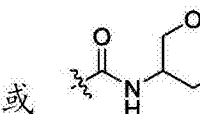
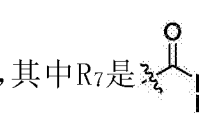
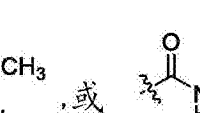
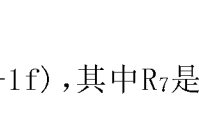
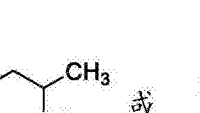
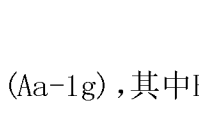
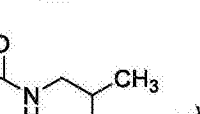


[0069] 在一些实施方案中,所述化合物具有式 (Aa-1a), 其中 R₇ 是

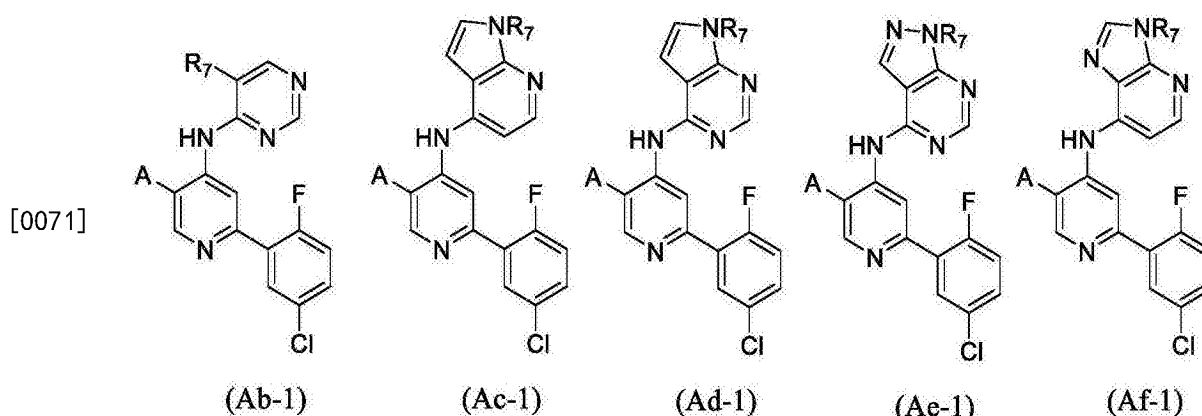


R₇是 , 或 。

 在一些实施方案中,所述化合物具有式 (Aa-1c),

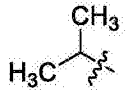
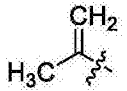
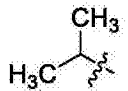
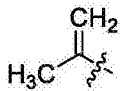
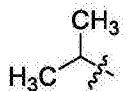
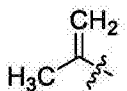
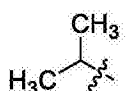
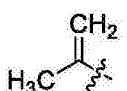
其中R₇是  , 或  在一些实施方案中,所述化合物具有式 (Aa-1d), 其中R₇是  , 或  在一些实施方案中,所述化合物具有式 (Aa-1e), 其中R₇是  , 或  在一些实施方案中,所述化合物具有式 (Aa-1f), 其中R₇是  , 或  在一些实施方案中,所述化合物具有式 (Aa-1g), 其中R₇是  , 或  。

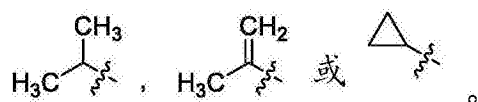
[0070] 在一些实施方案中,式 (Ab)、(Ac)、(Ad)、(Ae) 和 (Af) 的化合物具有式 (Ab-1)、(Ac-1)、(Ad-1)、(Ae-1) 和 (Af-1) 或是其盐:



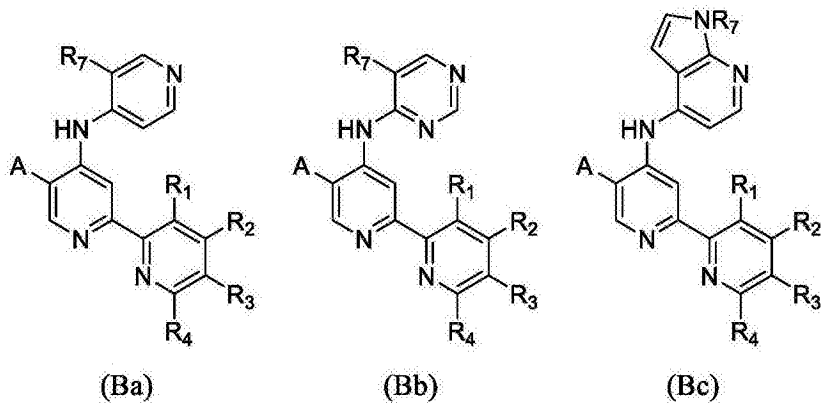
[0072] 其中在 (Ab-1)、(Ac-1)、(Ad-1)、(Ae-1) 和 (Af-1) 中的每一个中,取代基A 和R₇在存在时如关于式 (I) 或其任何适用变体所述。在特定实施方案中,R₇是H或CH₃。

[0073] 在一些实施方案中,所述化合物具有式 (Ab-1), 其中A 是

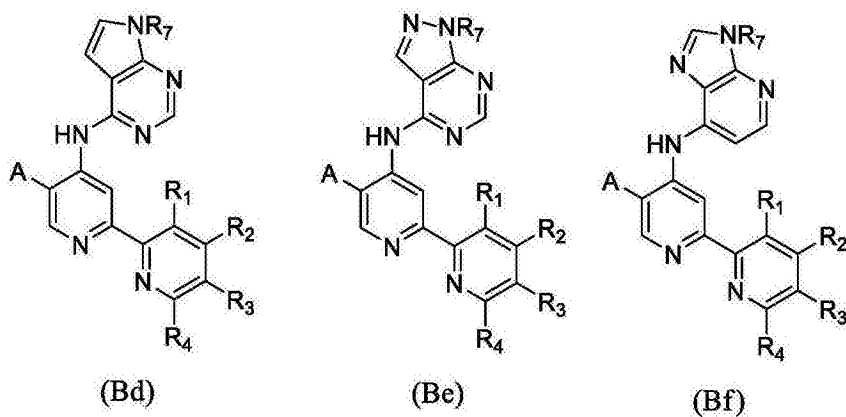
 ,  , 或  在一些实施方案中,所述化合物具有式 (Ac-1), 其中A 是  ,  , 或  在一些实施方案中,所述化合物具有式 (Ad-1), 其中A 是  ,  , 或  在一些实施方案中,所述化合物具有式 (Ae-1), 其中A 是  ,  , 或  在一些实施方案中,所述化合物具有式 (Af-1), 其中A 是



[0074] 在一些实施方案中,式(B)的化合物具有式(Ba)、(Bb)、(Bc)、(Bd)、(Be) 和(Bf) 或是其盐:

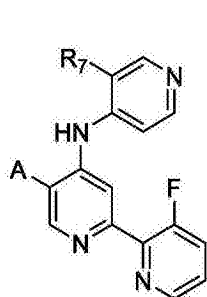


[0075]

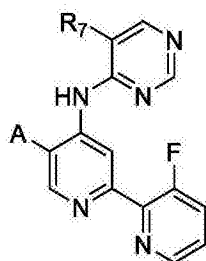


[0076] 其中在(Ba)、(Bb)、(Bc)、(Bd)、(Be) 和(Bf) 中的每一个中,取代基A、R₁、R₂、R₃、R₄ 和R₇在存在时如关于式(I) 或其任何适用变体所述。在特定实施方案中,R₇是H或CH₃。

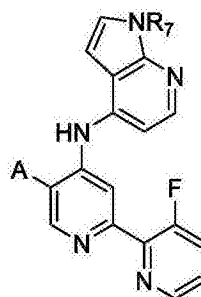
[0077] 在一些实施方案中,式(Ba)、(Bb)、(Bc)、(Bd)、(Be) 和(Bf) 的化合物具有式(Ba-1)、(Bb-1)、(Bc-1)、(Bd-1)、(Be-1) 和(Bf-1) 或是其盐:



(Ba-1)

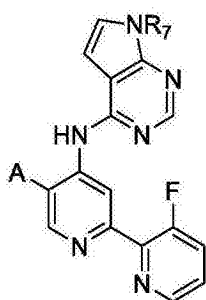


(Bb-1)

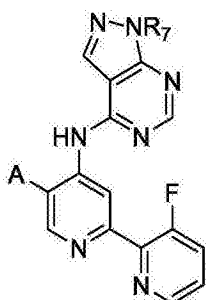


(Bc-1)

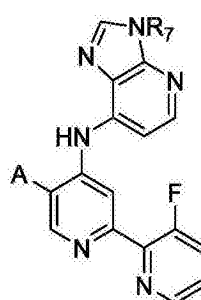
[0078]



(Bd-1)



(Be-1)



(Bf-1)

[0079] 其中在 (Ba-1)、(Bb-1)、(Bc-1)、(Bd-1)、(Be-1) 和 (Bf-1) 中的每一个中,取代基A和R₇在存在时如关于式(I)或其任何适用变体所述。在特定实施方案中,R₇是H或CH₃。

[0080] 本文描述的实施方案和变体在适用时适用于本文详述的任意式的化合物。这样,在各处详述的式(I)的变体在适用时适用于式(A)、(B)、(C)和(D),如同每个和每种变体关于式(A)、(B)、(C)和(D)明确地列出。在各处详述的式(A)、(B)、(C)和(D)的变体在适用时适用于式(Aa)、(Ab)、(Ac)、(Ad)、(Ae)和(Af),如同每个和每种变体关于式(Aa)、(Ab)、(Ac)、(Ad)、(Ae)和(Af)明确地列出。在各处详述的式(Aa)、(Ab)、(Ac)、(Ad)、(Ae)和(Af)的变体在适用时适用于式(Aa-1)、(Aa-2)、(Aa-3)、(Aa-4)、(Aa-5)、(Aa-6)、(Aa-7)、(Aa-8)和(Aa-9),如同每个和每种变体关于式(Aa-1)、(Aa-2)、(Aa-3)、(Aa-4)、(Aa-5)、(Aa-6)、(Aa-7)、(Aa-8)和(Aa-9)明确地列出。在各处详述的式(Aa-1)、(Aa-2)、(Aa-3)、(Aa-4)、(Aa-5)、(Aa-6)、(Aa-7)、(Aa-8)和(Aa-9)的变体在适用时适用于式(Aa-1a)、(Aa-1b)、(Aa-1c)、(Aa-1d)、(Aa-1e)、(Aa-1f)和(Aa-1g),如同每个和每种变体关于式(Aa-1a)、(Aa-1b)、(Aa-1c)、(Aa-1d)、(Aa-1e)、(Aa-1f)和(Aa-1g)明确地列出。在各处详述的式(Ab)、(Ac)、(Ad)、(Ae)和(Af)的变体在适用时适用于式(Ab-1)、(Ac-1)、(Ad-1)、(Ae-1),和(Af-1),如同每个和每种变体关于式(Ab-1)、(Ac-1)、(Ad-1)、(Ae-1)和(Af-1)明确地列出。在各处详述的式(B)的变体在适用时适用于式(Ba)、(Bb)、(Bc)、(Bd)、(Be)和(Bf),如同每个和每种变体关于式(Ba)、(Bb)、(Bc)、(Bd)、(Be)和(Bf)明确地列出。在各处详述的式(Ba)、(Bb)、(Bc)、(Bd)、(Be)和(Bf)的变体在适用时适用于式(Ba-1)、(Bb-1)、(Bc-1)、(Bd-1)、(Be-1)和(Bf-1),如同每个和每种变体关于式(Ba-1)、(Bb-1)、(Bc-1)、(Bd-1)、(Be-1)和(Bf-1)明确地列出。

[0081] 下面描述的特定化合物无意成为限制性的；相反，这些实施方案和变体意图提供在式(I)的范围内的化合物的实施例。

[0082] 定义

[0083] 当单独地或作为另一个术语(例如，烷氧基)的组成部分使用时，“烷基”(单价)和“亚烷基”(二价)是指具有至多12个碳原子的分支的或未分支的饱和脂族烃基，除非另外指出。具体烷基的例子包括、但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、2-甲基丁基、2,2-二甲基丙基、正己基、2-甲基戊基、2,2-二甲基丁基、正庚基、3-庚基、2-甲基己基等。术语“低级”当用于修饰烷基或亚烷基时是指1-4个碳原子，所以，例如，术语“低级烷基”、“C₁-C₄烷基”和“1-4个碳原子的烷基”是同义的，且可以互换地用于指甲基、乙基、1-丙基、异丙基、1-丁基、仲丁基或叔丁基。亚烷基的例子包括、但不限于：亚甲基、亚乙基、正丙烯、正丁烯和2-甲基-丁烯。

[0084] 术语“被取代的烷基”表示这样的烷基部分：其具有替代烃主链的一个或多个(经常不超过4个)碳原子上的一个或多个氢的取代基。这样的取代基独立地选自：卤素(例如，碘(I)、溴(Br)、氯(Cl)或氟(F)，特别是氟(F))、羟基、氨基、氰基、巯基、烷氧基(诸如C₁-C₆烷氧基或低级(C₁-C₄)烷氧基，例如，甲氧基或乙氧基，以产生烷氧基烷基)、芳氧基(诸如苯氧基，以产生芳氧基烷基)、硝基、氧代(=O)，例如，以形成羰基)、羧基(其实际上是单个碳原子上的氧代和羟基取代基的组合)、氨甲酰基(氨基羰基诸如NR₂C(O)-，其为单个碳原子上的氧代和氨基(如下文定义)的取代)、环烷基(例如，以产生环烷基烷基)、芳基(例如产生芳烷基诸如苯甲基或苯乙基)、杂环烷基(例如，产生杂环烷基烷基)、杂芳基(例如，产生杂芳基烷基)、烷基磺酰基(包括低级烷基磺酰基诸如甲基磺酰基)、芳基磺酰基(诸如苯磺酰基)和-OCF₃(其为卤素取代的烷氧基)。

[0085] 本发明还预见到，这些烷基取代基(具体地包括烷氧基、环烷基、芳基、杂环烷基和杂芳基)中的几种本身可以任选地进一步被取代，如关于下面提供的它们各自的定义中的每一个所定义的。

[0086] 另外，如上面所指出的，某些烷基取代基部分源自单个碳原子上的这样的取代的组合。例如，酯部分，例如，烷氧基羰基诸如甲氧基羰基或叔丁氧基羰基(Boc)源自这样的多个取代。具体地，甲氧基羰基是从氧代(=O)和未被取代的烷氧基(例如，甲氧基(CH₃-O-))在甲基(-CH₃)上的取代产生的被取代的烷基。叔丁氧基羰基(Boc)源自氧代(=O)和未被取代的烷氧基(例如，叔丁氧基((CH₃)₃C-O-))在甲基(-CH₃)上的取代。在两种情况下，氧代取代基和未被取代的烷氧基取代基替换甲基上的所有三个氢。类似地，酰胺部分，例如，烷基氨基羰基，诸如二甲基氨基羰基或甲基氨基羰基，是从氧代(=O)和单取代的烷基氨基或二取代的烷基氨基(例如，二甲基氨基(-N-(CH₃)₂)或甲基氨基(-NH-(CH₃)))的取代(替代三个甲基氢)产生的被取代的烷基(类似地，芳基氨基羰基诸如二苯基氨基羰基是从氧代(=O)和单取代的芳基(苯基)氨基在甲基(-CH₃)上的取代产生的被取代的烷基)。示例性的被取代的烷基还包括氰基甲基、硝基甲基、羟基烷基诸如羟基甲基、三苯甲基氧基甲基、丙酰氧基甲基、氨基烷基诸如氨基甲基、羧基烷基诸如羧基甲基、羧基乙基、羧基丙基、2,3-二氯戊基、3-羟基-5-羧基己基、乙酰基(例如，烷酰基，其中在乙酰基的情况下，乙基的-CH₂部分上的两个氢原子被氧代(=O)替代)、2-氨基丙基、五氯丁基、三氟甲基、甲氧基乙基、3-羟基戊基、4-氯丁基、1,2-二甲基-丙基、五氟乙基、烷氧基羰基甲基、烯丙氧基

羰基氨基甲基、氨甲酰氧基甲基、甲氧基甲基、乙氧基甲基、叔丁氧基甲基、乙酰氧基甲基、氯甲基、溴甲基、碘甲基、三氟甲基、6-羟基己基、2,4-二氯(正丁基)、2-氨基(异丙基)、环烷基羰基(例如,环丙基羰基)和2-氨甲酰氧基乙基。特定被取代的烷基是被取代的甲基。被取代的甲基的例子包括基团诸如羟基甲基、被保护的羟基甲基(例如,四氢吡喃基氧基甲基)、乙酰氧基甲基、氨甲酰氧基甲基、三氟甲基、氯甲基、羧甲基、羧基(其中甲基上的三个氢原子被替换,所述氢中的两个被氧代($=O$)替换且另一个氢被羟基($-OH$)替换)、叔丁氧基羰基(其中甲基上的三个氢原子被替换,所述氢中的两个被氧代($=O$)替换且另一个氢被叔丁氧基($-O-C(CH_3)_3$)替换)、溴甲基和碘甲基。当说明书和特别是权利要求提及烷基的特定取代基时,该取代基可以潜在地占据烷基上的可取代位置中的一个或多个。例如,叙述烷基具有氟取代基,将包括烷基部分上的单取代、二取代和可能更高的取代度。

[0087] “烷氧基”是 $-O$ -烷基。“被取代的烷氧基”是 $-O$ -取代的烷基,其中烷氧基的烷基部分类似地被上面关于烷基所述的基团取代。一个被取代的烷氧基是乙酰氧基,其中乙氧基(例如, $-O-CH_2-CH_3$)中的两个氢被氧代(即, $(=O)$)替换,以产生 $-O-C(=O)-CH_3$;另一个被取代的烷氧基是芳烷氧基,其中烷氧基中的一个氢被芳基替换。一个这样的例子是苄氧基,其中甲氧基上的一个氢被苯基替换。另一个被取代的烷氧基是氨基甲酸酯,其中例如甲氧基(例如, $-O-CH_3$)上的两个氢被氧代($=O$)替换,且另一个氢被氨基(例如, $-NH_2$ 、 $-NHR$ 或 $-NRR$)替换以产生例如 $-O-C(=O)-NH_2$ 。一个低级烷氧基是 $-O$ -低级烷基。

[0088] 当单独地或作为另一个术语的组成部分时,“烯基”(单价)和“亚烯基”(二价)是指含有一个或多个碳-碳双键(典型地1个或2个碳-碳双键,且经常仅一个双键)的不饱和烃基。所述烃基可以是直链或支链,且可以具有至少2个且至多12个碳原子,除非另外指出。代表性的烯基包括,作为例子,乙烯基、烯丙基、异丙烯基、丁-2-烯基、正戊-2-烯基和正己-2-烯基。

[0089] 术语“被取代的烯基”和“被取代的亚烯基”表示这样的烯基和亚烯基部分:其具有替代烃主链的一个或多个(经常不超过4个)碳原子上的一個或多个氢的取代基。这样的取代基独立地选自:卤素(例如,I、Br、Cl、F)、羟基、氨基、氰基、烷氧基(诸如 C_1 - C_6 烷氧基)、芳氧基(诸如苯氧基)、硝基、巯基、羧基、氧代、氨甲酰基、环烷基、芳基、杂环基、杂芳基、烷基磺酰基、芳基磺酰基和 $-OCF_3$ 。

[0090] “炔基”是指含有一个或多个碳-碳三键(典型地仅1个碳-碳三键)的单价不饱和烃基,其可以是直链或支链,且其可以具有至少2个且至多12个碳原子,除非另外指出。代表性的炔基包括,作为例子,乙炔基、炔丙基和丁-2-炔基。

[0091] 当单独地或作为另一个术语的组成部分时,“环烷基”是指饱和的或部分不饱和的环状脂族烃基(碳环基团),其具有至少3个且至多12个碳原子,除非另外指出,诸如环丙基、环丁基、环戊基和环己基,且还包括多环(包括稠合的)环烷基诸如1,2,3,4-四氢萘基(1,2,3,4-四氢萘-1-基和1,2,3,4-四氢萘-2-基)、茚满基(茚满-1-基和茚满-2-基)、异茚基(异茚-1-基、异茚-2-基和异茚-3-基)和茚基(茚-1-基、茚-2-基和茚-3-基)。低级环烷基具有3-6个碳原子,且包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

[0092] 术语“被取代的环烷基”表示这样的环烷基部分:其具有替代烃主链的一个或多个(经常不超过4个)碳原子上的一個或多个氢的取代基。这样的取代基独立地选自:卤素(例如,I、Br、Cl、F)、羟基、氨基、氰基、烷氧基(诸如 C_1 - C_6 烷氧基)、被取代的烷氧基、芳氧基(诸

如苯氧基)、硝基、巯基、羧基、氧代、氨甲酰基、烷基、被取代的烷基诸如三氟甲基、芳基、被取代的芳基、杂环基、杂芳基、烷基磺酰基、芳基磺酰基和 $-OCF_3$ 。当说明书和特别是权利要求提及环烷基的特定取代基时,该取代基可以潜在地占据环烷基上的可取代位置中的一个或多个。例如,叙述环烷基具有氟取代基,将包括环烷基部分上的单取代、二取代和可能更高的氟取代度。

[0093] “氨基”表示伯(即, $-NH_2$)、仲(即, $-NHR$)和叔(即, $-NRR$)胺,其中R基团可以相同或不同,且可以选自多种部分,经常是烷基、芳基或环烷基,和特别是低级烷基和芳基(苯基)。仲和叔氨基因而包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基、芳烷基氨基和二芳烷基氨基。特定仲胺和叔胺是甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基、异丙基氨基、苯基氨基、苄基氨基、二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基和二异丙基氨基。被取代的氨基包括这样的氨基:其中烷基、芳基或环烷基被卤素(例如,I、Br、Cl、F)、羟基、氰基、烷氧基(诸如 C_1 - C_6 烷氧基)、芳氧基(诸如苯氧基)、硝基、巯基、羧基、氧代、氨甲酰基、杂环基、杂芳基、烷基磺酰基、芳基磺酰基和 $-OCF_3$ 取代。

[0094] 当单独地或作为另一个术语的组成部分使用时,“芳基”是指芳族碳环基团,其具有指定数目的碳原子,无论是否稠合,或者如果没有指定数目,具有6至14个碳原子。特定芳基包括苯基、萘基、联苯基、菲基、稠四苯基(naphthaceny)等(参见例如Lang's Handbook of Chemistry (Dean, J.A., 编) 第13 版表7-2[1985])。苯基和萘基通常是优选的,且苯基是迄今最常用的芳基。

[0095] 术语“被取代的芳基”诸如被取代的苯基表示这样的芳基部分:其具有替代芳烃核心的一个或多个(经常不超过六个)碳原子上的一个或多个氢的取代基。这样的取代基独立地选自卤素(例如,I、Br、Cl、F)、羟基、氨基、氰基、烷氧基(诸如 C_1 - C_6 烷氧基和特别是低级烷氧基)、被取代的烷氧基、芳氧基(诸如苯氧基)、硝基、巯基、羧基、氨甲酰基、烷基、被取代的烷基(诸如三氟甲基)、芳基、 $-OCF_3$ 、烷基磺酰基(包括低级烷基磺酰基)、芳基磺酰基、杂环基和杂芳基。这样的被取代的苯基的例子包括、但不限于:单-或二(卤代)苯基诸如2-氯苯基、2-溴苯基、4-氯苯基、2,6-二氯苯基、2,5-二氯苯基、3,4-二氯苯基、3-氯苯基、3-溴苯基、4-溴苯基、3,4-二溴苯基、3-氯-4-氟苯基、2-氟苯基;3-氟苯基、4-氟苯基、单-或二(羟基)苯基诸如4-羟基苯基、3-羟基苯基、2,4-二羟基苯基、它们的被保护的羟基衍生物;硝基苯基诸如3-或4-硝基苯基;氰基苯基,例如,4-氰基苯基;单-或二(低级烷基)苯基诸如4-甲基苯基、2,4-二甲基苯基、2-甲基苯基、4-(异丙基)苯基、4-乙基苯基、3-(正丙基)苯基;单或双(烷氧基)苯基,例如,3,4-二甲氧基苯基、3-甲氧基-4-苄氧基苯基、3-甲氧基-4-(1-氯甲基)苄氧基-苯基、3-乙氧基苯基、4-(异丙氧基)苯基、4-(叔丁氧基)苯基、3-乙氧基-4-甲氧基苯基;3-或4-三氟甲基苯基;单-或二羧基苯基或(被保护的羧基)苯基诸如4-羧基苯基;单-或二(羟甲基)苯基或(被保护的羟甲基)苯基诸如3-(被保护的羟甲基)苯基或3,4-二(羟甲基)苯基;单-或二(氨基甲基)苯基或(被保护的氨基甲基)苯基诸如2-(氨基甲基)苯基或2,4-(被保护的氨基甲基)苯基;或单-或二(N-(甲基磺酰基氨基))苯基诸如3-(N-甲基磺酰基氨基)苯基。并且,所述取代基(诸如在二取代的或更高取代的苯基中)可以相同或不同,例如,3-甲基-4-羟基苯基、3-氯-4-羟基苯基、2-甲氧基-4-溴苯基、4-乙基-2-羟基苯基、3-羟基-4-硝基苯基、2-羟基-4-氯苯基。当说明书和特别是权利要求提及芳基的特定取代基时,该取代基可以潜在地占据芳基上的可取代位置中的一个或多个。例如,

叙述芳基具有氟取代基,将包括在芳基部分上的单-、二-、三-、四和更高的取代度。稠合的芳基环也可以以与被取代的烷基相同的方式被本文中举例说明的取代基(例如1、2或3个取代基)取代。术语芳基和被取代的芳基不包括这样的部分:其中芳族环与饱和的或部分不饱和的脂族环稠合。

[0096] “芳氧基”是-O-芳基。“被取代的芳氧基”是-O-取代的芳基,其中合适的取代基是关于被取代的芳基描述的那些。

[0097] 单独的和用作复杂基团中的部分时,“杂环环”、“杂环基团”、“杂环的”、“杂环”、“杂环基”、“杂环烷基”或“杂环”互换使用,且表示任何单环、二环或三环、饱和的或不饱和的、非芳族的含有杂原子的环系,其在环中具有指定数目的原子,或者如果没有特别指定数目,那么是5至约14个原子,其中所述环原子是碳和至少一个杂原子,且经常不超过四个杂原子(即,氮、硫或氧)。在该定义中包括任何二环基团,其中以上杂环中的任一个与芳族环(即,芳基(例如,苯)或杂芳基环)稠合。在一个特定实施方案中,所述基团包含1-4个杂原子。典型地,5-元环具有0-1个双键,且6-或7-元环具有0-2个双键,且所述氮或硫杂原子可以任选地被氧化(例如NO、SO、SO₂),且任意氮杂原子可以任选地被季铵化。特定未被取代的非芳族杂环包括吗啉基(吗啉代)、吡咯烷基、氧杂环丙基、吡啶基、2,3-二氢吡啶基、异吡啶基、2,3-二氢异吡啶基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、氧杂环丁基、四氢呋喃基、2,3-二氢呋喃基、2H-吡喃基、四氢吡喃基、氮杂环丙基、氮杂环丁基、1-甲基-2-吡咯基、哌嗪基和哌啶基。

[0098] 术语“被取代的杂环”表示这样的杂环部分:其具有替代杂环主链的一个或多个(经常不超过六个)原子上的一個或多个氢的取代基。这样的取代基独立地选自:卤素(例如,I、Br、Cl、F)、羟基、氨基、氰基、烷氧基(诸如C₁-C₆烷氧基)、被取代的烷氧基、芳氧基(诸如苯氧基)、硝基、羧基、氧代、氨甲酰基、烷基、被取代的烷基(诸如三氟甲基)、-OCF₃、芳基、被取代的芳基、烷基磺酰基(包括低级烷基磺酰基)和芳基磺酰基。当说明书和特别是权利要求提及杂环烷基的特定取代基时,该取代基可以潜在地占据杂环烷基上的可取代位置中的一个或多个。例如,叙述杂环烷基具有氟取代基,将包括杂环烷基部分上的单-、二-、三-、四和更高的取代度。

[0099] 单独的和用作复杂基团中的部分时,“杂芳基”表示具有指定数目的原子的任何单环、二环或三环芳族环系,或者如果没有特别指定数目,那么至少一个环是5-、6-或7-元环,且环原子的总数是5至约14,且含有1-4个选自氮、氧和硫的杂原子。在该定义中包括任何二环基团,其中上面包括的或下面指出的杂芳基环中的任一个与苯环或与杂环稠合。下述环系是由术语“杂芳基”表示的杂芳基的例子:噻吩基(可替换地称作苯硫基)、呋喃基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、三唑基、噻二唑基、噁二唑基、四唑基、噻三唑基、噁三唑基、吡啶基(包括1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基和3H-咪唑并[4,5-b]吡啶基)、嘧啶基(例如,嘧啶-2-基)、吡嗪基、哒嗪基、噻嗪基、噁嗪基、三嗪基、噻二嗪基、噁二嗪基、二噻嗪基、二噁嗪基、噁噻嗪基、四嗪基、噻三嗪基、噁三嗪基、二噻二嗪基、咪唑啉基、二氢嘧啶基、四氢嘧啶基、四唑并[1,5-b]哒嗪基和嘌呤基。在杂芳基的定义下也包括下述苯并稠合的衍生物,例如苯并噁唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并三唑基、苯并咪唑基、异吡啶基、吡啶基、吡嗪基、吡唑基、萘啶、吡啶并嘧啶、酞嗪基、喹啉基、异喹啉基和喹唑啉基。

[0100] 术语“被取代的杂芳基”表示这样的杂芳基部分(诸如上面鉴别出的那些,诸如被取代的吡啶基或被取代的吡唑基):其具有替代杂芳基主链的一个或多个(经常不超过六个)原子上的一個或多个氢的取代基。这样的取代基独立地选自:卤素(例如,I、Br、Cl、F)、羟基、氨基、氰基、烷氧基(诸如C₁-C₆烷氧基)、芳氧基(诸如苯氧基)、硝基、巯基、羧基、氨基甲酰基、烷基、被取代的烷基(诸如三氟甲基)、-OCF₃、芳基、被取代的芳基、烷基磺酰基(包括低级烷基磺酰基)和芳基磺酰基。当说明书和特别是权利要求提及杂芳基的特定取代基时,该取代基可以潜在地占据杂芳基上的可取代位置中的一个或多个。例如,叙述杂芳基具有氟取代基,将包括杂芳基部分上的单-、二-、三-、四和更高的取代度。

[0101] “杂芳基”(包括“被取代的杂芳基”)的例子包括:1H-吡咯并[2,3-b]吡啶;1,3-噻唑-2-基;4-(羧甲基)-5-甲基-1,3-噻唑-2-基;1,2,4-噻二唑-5-基;3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基;1,3,4-三唑-5-基;2-甲基-1,3,4-三唑-5-基;2-羟基-1,3,4-三唑-5-基;2-羧基-4-甲基-1,3,4-三唑-5-基;1,3-噁唑-2-基;1,3,4-噁二唑-5-基;2-甲基-1,3,4-噁二唑-5-基;2-(羟甲基)-1,3,4-噁二唑-5-基;1,2,4-噁二唑-5-基;1,3,4-噻二唑-5-基;2-硫醇-1,3,4-噻二唑-5-基;2-(甲硫基)-1,3,4-噻二唑-5-基;2-氨基-1,3,4-噻二唑-5-基;1H-四唑-5-基;1-甲基-1H-四唑-5-基;1-(1-(二甲基氨基)乙-2-基)-1H-四唑-5-基;1-(羧甲基)-1H-四唑-5-基;1-(甲基磺酸)-1H-四唑-5-基;2-甲基-1H-四唑-5-基;1,2,3-三唑-5-基;1-甲基-1,2,3-三唑-5-基;2-甲基-1,2,3-三唑-5-基;4-甲基-1,2,3-三唑-5-基;吡啶-2-基N-氧化物;6-甲氧基-2-(n-氧化物)-哒嗪-3-基;6-羟基哒嗪-3-基;1-甲基吡啶-2-基;1-甲基吡啶-4-基;2-羟基嘧啶-4-基;1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶;1,4,5,6-四氢-5,6-二氧代-4-甲基-as-三嗪-3-基;1,4,5,6-四氢-4-(甲酰基甲基)-5,6-二氧代-as-三嗪-3-基;2,5-二氢-5-氧代-6-羟基-as-三嗪-3-基;2,5-二氢-5-氧代-6-羟基-as-三嗪-3-基;2,5-二氢-5-氧代-6-羟基-2-甲基-as-三嗪-3-基;2,5-二氢-5-氧代-6-羟基-2-甲基-as-三嗪-3-基;2,5-二氢-5-氧代-6-甲氧基-2-甲基-as-三嗪-3-基;2,5-二氢-5-氧代-as-三嗪-3-基;2,5-二氢-5-氧代-2-甲基-as-三嗪-3-基;2,5-二氢-5-氧代-2,6-二甲基-as-三嗪-3-基;四唑并[1,5-b]哒嗪-6-基;8-氨基四唑并[1,5-b]-哒嗪-6-基;喹啉-2-基;喹啉-3-基;喹啉-4-基;喹啉-5-基;喹啉-6-基;喹啉-8-基;2-甲基-喹啉-4-基;6-氟-喹啉-4-基;2-甲基,8-氟-喹啉-4-基;异喹啉-5-基;异喹啉-8-基;异喹啉-1-基;和喹啉-4-基;“杂芳基”的替代基团包括:5-甲基-2-苯基-2H-吡唑-3-基;4-(羧甲基)-5-甲基-1,3-噻唑-2-基;1,3,4-三唑-5-基;2-甲基-1,3,4-三唑-5-基;1H-四唑-5-基;1-甲基-1H-四唑-5-基;1-(1-(二甲基氨基)乙-2-基)-1H-四唑-5-基;1-(羧甲基)-1H-四唑-5-基;1-(甲基磺酸)-1H-四唑-5-基;1,2,3-三唑-5-基;1,4,5,6-四氢-5,6-二氧代-4-甲基-as-三嗪-3-基;1,4,5,6-四氢-4-(2-甲酰基甲基)-5,6-二氧代-as-三嗪-3-基;2,5-二氢-5-氧代-6-羟基-2-甲基-as-三嗪-3-基;2,5-二氢-5-氧代-6-羟基-2-甲基-as-三嗪-3-基;四唑并[1,5-b]哒嗪-6-基;和8-氨基四唑并[1,5-b]哒嗪-6-基。

[0102] 如在本说明书中使用的,术语“本发明的一种化合物”和“本发明的多种化合物”意图包括具有酸性和/或碱性部分的化合物的药学上可接受的盐。

[0103] 当它们表示组合物、赋形剂、载体、稀释剂和试剂时,本文中使用的术语“药学上可接受的”、“生理学上可耐受的”和其语法变体互换使用,且表示所述物质可以安全地施用给受试者或患者,特别是人患者。

[0104] “药学上可接受的盐”是保留游离(非盐)化合物的至少一些生物活性且可以作为药物或药物制剂施用于个体的那些盐。这样的盐例如包括：(1) 酸加成盐，其与无机酸诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等形成；或与有机酸诸如乙酸、草酸、丙酸、琥珀酸、马来酸、酒石酸等形成；(2) 当存在于母体化合物中的酸性质子被金属离子(例如，碱金属离子、碱土金属离子或铝离子)替代或与有机碱配位时所形成的盐。可接受的有机碱包括乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺等。可接受的无机碱包括氢氧化铝、氢氧化钙、氢氧化钾、碳酸钠、氢氧化钠等。药学上可接受的盐的其它例子包括在Berge等人，*Pharmaceutical Salts*, J.Pharm.Sci.1977Jan;66(1):1-19中列出的那些。药学上可接受的盐可以在制备过程中在原位制备，或如下制备：单独地使纯化的游离酸或碱形式的本文中公开的化合物分别与适合的有机或无机碱或酸反应，并在随后的纯化过程中分离如此形成的盐。

[0105] 根据本发明，所述化合物和它们的药学上可接受的盐也包括其溶剂加成形式和/或晶型，特别是溶剂合物或多晶型物。溶剂合物含有化学计量的或非化学计量的量的溶剂，并经常在结晶过程期间形成。当溶剂是水时形成水合物，而当溶剂是醇时形成醇化物。多晶型物包括化合物的相同元素组成的不同晶体堆积排列。多晶型物经常具有不同的X-射线衍射图样、红外波谱、熔点、密度、硬度、晶体形状、光学和电学性能、稳定性和可溶性。多种因素(诸如重结晶溶剂、结晶速率和贮存温度)可以造成单一晶型占优势。

[0106] 除非另外指出，否则术语“治疗”或“处理”等包括防止性的(例如，预防性的)和姑息的治疗。在一些实施方案中，“治疗”不要求预防。

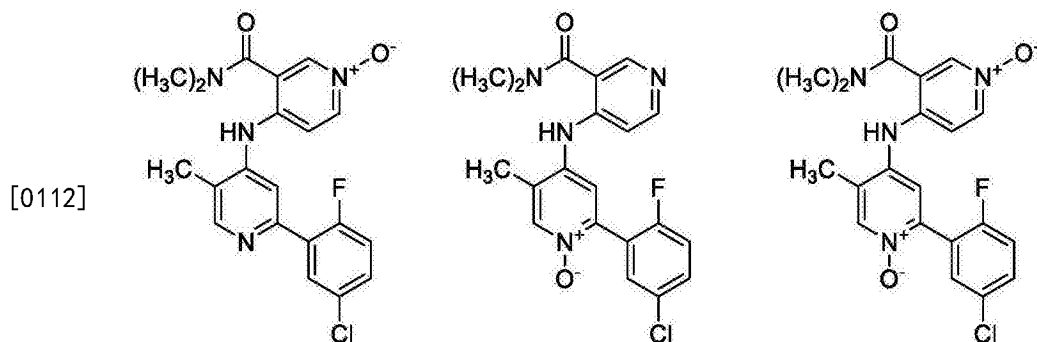
[0107] 本文中使用的“受试者”或“患者”表示动物或哺乳动物，包括、但不限于，人、狗、猫、马、牛、猪、绵羊、山羊、鸡、猴、兔、大鼠和小鼠。

[0108] 除非另外指出，本文中使用的术语“治疗”表示患者的不希望的病症或疾病的改善、预防、好转、或所述病症或疾病的一种或多种症状的发作的延迟。本发明的实施方案涉及通过抑制TGFβ活性的治疗性处理。

[0109] 本文中使用的术语“治疗有效量”或“有效量”是指经常作为药物组合物的组成部分的化合物或其药学上可接受的盐的量，当单独地或与用于治疗特定受试者或受试者群体的另一种药学试剂联合施用，所述量足以抑制、停止、改善、减弱正在治疗的疾病、延迟正在治疗的疾病的一种或多种症状的发作、或造成所述一种或多种症状的改善。例如，在人或其它哺乳动物中，治疗有效量可以在实验室或临床场合中通过实验来确定，或可以是美国食品和药品管理局或相当的外国机构关于所治疗的特定疾病和受试者的指南所要求的量。

[0110] 术语“赋形剂”是指除了活性药物成分(API)以外的任何药学上可接受的添加剂、载体、稀释剂、佐剂或其它成分，其典型地被包含在用于配制和/或施用给患者的药物组合物中。

[0111] 在一些实施方案中，本发明的化合物的盐是药学上可接受的盐。在所述化合物中存在一个或多个叔胺部分的情况下，还提供和描述了N-氧化物。例如，示例性的N-氧化物化合物可以包括：



[0113] 本发明还涉及本文描述的化合物的同位素标记的形式和/或同位素富集的形式。本文中的化合物可以在一个或多个构成这样的化合物的原子处含有非天然比例的原子同位素。在一些实施方案中,所述化合物是同位素标记的,诸如同位素标记的本文描述的式(I)的化合物或其变体,其中一种或多种原子的一部分被相同元素的同位素替换。可以掺入本发明的化合物中的示例性同位素包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氯的同位素,诸如 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 。某些同位素标记的化合物(例如 ^3H 和 ^{14}C)可用在化合物或底物组织分布研究中。较重同位素诸如氘(^2H)的掺入可以提供某些源自较大代谢稳定性的治疗优点,例如,增加的体内半衰期或减小的剂量需求,且因此在一些情况下可能是优选的。

[0114] 同位素标记的本发明的化合物通常可以通过本领域技术人员已知的标准方法和技术来制备,或通过与附随实施例中描述的那些操作类似的操作来制备,其中用适当的同位素标记的试剂替代对应的未标记的试剂。

[0115] 本发明还包括所述的任意化合物的任意或所有代谢物。所述代谢物可以包括通过所述的任意化合物的生物转化而产生的任意化学物质,诸如所述化合物的中间体和代谢产物。

[0116] 本发明的化合物还可以以“前药”的形式提供,所述“前药”被设计成在施用给受试者时释放本发明的化合物。前药设计是本领域众所周知的,且取决于本发明的任何特定化合物中所含的取代基。例如,含有巯基的取代基可以偶联至使所述化合物没有生物活性的载体,直到被内源性酶或例如被靶向受试者中的特定受体或位置的酶除去。类似地,可以采用酯和酰胺键来掩蔽在本发明范围内的活性分子上的羟基、氨基或羧基,并且这样的基团可以在体内酶促地切割以释放所述活性分子。

[0117] 在特定前药实施方案中,在 Ar_2 取代基中具有羟基的化合物可以被这样的基团酰化或磷酸化:所述基团在生理条件下可以以可察觉的速率水解。合适的酰基可以包括 C_1 - C_8 酰基,其可以被取代,且其可以包括环状基团和/或芳基;例如, Ar_2 中的羟基的苯甲酰基酯、乙酰基酯、甲酰基酯和甲氧基乙酰基酯。类似地, Ar_2 上的羟基的磷酸酯也可以适合用作前药,包括单-和二-和三-烷基酯。任何未烷基化的磷酸酯氧可以是 OH 或 OM ,其中 M 代表药学上可接受的阳离子。此外, Ar_2 的羟基可以被一个氨基酸或由两个氨基酸形成的二肽的羧酸部分酰化;这样的酯特别易于通过酯酶活性而体内水解。因此,这样的酯经常也可以充当在体内释放对应的醇的前药。这些化合物也可以具有内在活性作为 $\text{TGF}\beta$ 活性的抑制剂;因此,它们本身也可以用作药物。

[0118] 典型地将根据本发明的化合物提供在包含药学上可接受的载体和/或赋形剂的药

物组合物中。“药学上可接受的”载体或赋形剂是并非在生物学上或在其它方面不希望的物质,例如,所述物质可以掺入施用给个体的药物组合物中,而不造成显著的不希望的生物学效应或以有害方式与它被包含在其中的组合物的任何其它组分相互作用。药学上可接受的载体或赋形剂满足要求的毒理学和制备试验的标准,和/或被包括在美国食品和药品管理局或等同的管理机构制备的无活性成分指南(Inactive Ingredient Guide)上。

[0119] 药物组合物可以包含一种或多种本发明的化合物,但是在大多数情况下,仅一种本发明的化合物存在于药物组合物中。在一些实施方案中,药物组合物还包含如下所述的其它药理学上有活性的佐剂。

[0120] 优选地,为用在药物组合物中而选择的本发明的化合物是口服地生物可利用的。但是,本发明的化合物也可以配制成用于胃肠外(例如,静脉内)施用。

[0121] 通过将所述一种或多种化合物作为活性成分与本领域已知的药理学上可接受的载体组合,可以将本发明的化合物用于制备药物。取决于药剂的治疗形式,所述载体可以呈不同的形式。在一种变体中,药物的制备是用在本文中公开的任何方法中。

[0122] 如本文中提供的方法可以包括给个体施用药理学组合物,其含有有效量的本发明的化合物和药学上可接受的载体。在一个方面,所述化合物的有效量可以是在约0.001-100mg/kg总体重之间的剂量,优选0.01-50mg/kg,且更优选约0.01mg/kg-10mg/kg。

[0123] 本发明的化合物的施用方式和制剂将取决于病症的性质、病症的严重程度、要治疗的特定受试者和从业人员的判断;制剂将取决于施用模式。

[0124] 因而,本发明的化合物可以配制成用于任何可利用的递送途径,包括口服、粘膜(例如,鼻、舌下、阴道、含服或直肠)、胃肠外(例如,肌肉内、皮下或静脉内)、局部或透皮。可以将化合物与合适的载体一起配制以提供递送形式,包括、但不限于:片剂、囊片、胶囊剂(诸如硬明胶胶囊剂或软弹性明胶胶囊剂)、扁囊剂、糖锭、锭剂、树胶、分散体、栓剂、软膏剂、泥罨剂(敷剂)、糊剂、粉剂、敷料、乳膏剂、溶液剂、贴剂、气雾剂(例如,鼻腔喷雾剂或吸入器)、凝胶、混悬液(例如,水性或非水性液体混悬液、水包油乳剂或油包水液体乳剂)、溶液和酏剂。

[0125] 通过将所述一种或多种化合物作为活性成分与药学上可接受的载体(诸如上面提及的那些)组合,可以将本发明的化合物用于制备制剂,诸如药物组合物。取决于所述系统的治疗形式(例如,透皮贴剂相对于口服片剂),所述载体可以呈不同的形式。另外,药物组合物可以含有防腐剂、增溶剂、稳定剂、再润湿剂、乳化剂、甜味剂、染料、调节剂、用于调节渗透压的盐、缓冲剂、包衣剂或抗氧化剂。包含所述化合物的组合物/制剂也可以含有具有有价值的治疗性能的其它物质。通过已知的制药方法,可以制备药物组合物。合适的制剂可以参见,例如,Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Philadelphia, PA, 第20版(2000), 其通过引用并入本文。

[0126] 本发明的化合物可以以普遍接受的口服组合物的形式施用给个体,诸如片剂、包衣片剂、在硬或软壳中的凝胶胶囊剂、乳剂或混悬液。可以用于制备这样的组合物的载体的例子是乳糖、玉米淀粉或它的衍生物、滑石粉、硬脂酸盐或它的盐等。对于具有软壳的凝胶胶囊剂而言,可接受的载体是,例如,植物油、蜡、脂肪、半固体和液体聚醇,诸如此类。另外,药物制剂可以含有防腐剂、增溶剂、稳定剂、再润湿剂、乳化剂、甜味剂、染料、调节剂、用于调节渗透压的盐、缓冲剂、包衣剂或抗氧化剂。

[0127] 可以将本发明的化合物配制成呈任何所述剂型的片剂。例如,可以将如本文中所述的化合物或其药学上可接受的盐配制为10mg片剂。

[0128] 施用给个体(诸如人)的化合物的剂量可以随特定化合物或其盐、施用方法和正在治疗的疾病的特定阶段而变化。所述量应当足以产生合乎需要的应答,诸如针对纤维化的治疗或预防应答。在一些实施方案中,所述化合物或其盐的量是治疗有效量。在一些实施方案中,所述化合物或其盐的量是预防有效量。在一些实施方案中,所述化合物或其盐的量在诱导毒理学效应(例如,在临床上可接受的毒性水平以上的效应)的水平以下,或是在这样的水平:当将所述组合物施用给个体时,潜在的副作用可以被控制或耐受。

[0129] 在一些实施方案中,所述化合物或其盐的量是足以抑制TGFB激酶、抑制纤维化、抑制癌细胞生长和/或增殖或增加癌细胞的细胞凋亡的量。

[0130] 可以根据有效定量施用方案将本发明的化合物施用给个体期望的时间段或持续时间,诸如至少约1个月、至少约2个月、至少约3个月、至少约6个月或至少约12个月或更久,其在一些变体中可以是个体的生命的存续期间。在一种变体中,按每天或间隔计划施用本发明的化合物。可以在一段时间内连续地(例如,至少每天1次)将所述化合物施用给个体。定量施用频率还可以小于每天1次,例如,约每周1次定量施用。定量施用频率可以超过每天1次,例如,每天2次或3次。定量施用频率还可以是间歇的(例如,每天1次定量施用持续7天,随后停药7天,对于任何14天时间段进行重复,诸如约2个月、约4个月、约6个月或更多)。任何定量施用频率可以采用本文描述的任何化合物以及本文描述的任何剂量。

[0131] 在一些实施方案中,将药物组合物提供为单位剂型,诸如片剂、胶囊剂、或单个包装的容器(例如,安瓿、注射器或小瓶)。

[0132] 在一些实施方案中,所述单位剂型含有每日剂量的本发明的化合物。在一些实施方案中,所述单位剂型含有每日亚剂量的所述化合物。

[0133] 在一些实施方案中,所述单位剂型含有每日剂量的两种或更多种本发明的化合物中的每一种。在一些实施方案中,所述单位剂型含有每日亚剂量的两种或更多种化合物中的每一种。

[0134] 在一些实施方案中,所述单位剂型含有每日剂量的本发明的化合物和每日剂量的一种或多种另外的化学治疗剂中的每一种。在一些实施方案中,所述单位剂型含有每日亚剂量的所述化合物和每日亚剂量的一种或多种另外的化学治疗剂中的每一种。

[0135] 在一些实施方案中,所述单位剂型含有每日剂量的两种或更多种本发明的化合物中的每一种和每日剂量的一种或多种另外的化学治疗剂中的每一种。在一些实施方案中,所述单位剂型含有每日亚剂量的两种或更多种本发明的化合物中的每一种和每日剂量的一种或多种另外的化学治疗剂中的每一种。

[0136] 试剂盒和制成品

[0137] 本公开内容也提供了试剂盒和制成品,其包含一种或多种本发明的化合物或药理学组合物,所述药理学组合物包含本发明的化合物或其药学上可接受的盐。所述试剂盒可以采用本文中公开的任何化合物。在一种变体中,所述试剂盒采用本文描述的化合物或其药学上可接受的盐。

[0138] 试剂盒通常包含合适的包装。所述试剂盒可以包含一个或多个容器,所述容器包含本文描述的任意化合物。每种组分(如果存在超过一种组分的话)可以包装在单独的容

器中,或在交叉反应性和贮存期限允许的情况下,一些组分可以组合在一个容器中。

[0139] 所述试剂盒可以呈单位剂型、散装包装(例如,多次剂量包装)或亚单位剂量。例如,可以提供试剂盒,其含有足够剂量的如本文中公开的化合物和/或对于本文中详述的疾病有用的第二种药理学活性化合物,以提供个体的有效治疗达延长的时间段,诸如1周、2周、3周、4周、6周、8周、3个月、4个月、5个月、7个月、8个月、9个月或更久中的任一种。试剂盒还可以包括多个单位剂量的化合物和使用说明书,并以足够药房(例如,医院药房和配混药房)中的贮存和应用的量包装。

[0140] 所述试剂盒可以任选地包括一组与公开的方法的组分的应用有关的指令,通常是书面指令,尽管含有指令的电子存储介质(例如,磁盘或光盘)也是可接受的。在试剂盒内包括的指令通常包括关于组分和它们向个体的施用的信息。

[0141] 治疗用途

[0142] 本发明的化合物可以用于治疗与纤维增生有关的障碍和病症,特别是以过度TGF β 活性为特征的病症。“纤维增生性障碍”包括影响许多组织和器官系统的纤维增生性疾病。其中纤维化是发病和死亡的主要原因的疾病包括间质性肺疾病、骨质疏松症、骨髓纤维化(也被称作髓样化生)、肝硬化、由慢性乙型或丙型肝炎感染引起的肝纤维化、肾脏疾病、心脏病(特别是在梗塞和进行性心力衰竭以后和在高血压血管病变中发生的心脏纤维化)、和系统性硬化症。纤维增生性障碍也包括鼻息肉病、全身的和局部的硬皮病、瘢痕疙瘩和肥大性疤痕、动脉粥样硬化、再狭窄、和眼疾病(包括黄斑变性和视网膜和玻璃体视网膜病变)。另外的纤维化障碍包括瘢痕疙瘩形成、在创伤(包括外科手术创伤和创伤性撕裂)的愈合过程中发生的过度瘢痕形成、化疗药物诱发的纤维化、辐射诱导的纤维化、以及损伤和烧伤。纤维化组织改造还可以影响癌症转移和加速移植物接受者中的慢性移植物排斥。

[0143] 因而,通过TGF β 抑制受益的具体疾病包括:心血管疾病诸如充血性心力衰竭、扩张型心肌病、心肌炎或者与动脉粥样硬化、血管成形术治疗或外科手术切口或机械创伤有关的血管狭窄;与纤维化和/或硬化有关的肾疾病,包括所有病因的肾小球肾炎、糖尿病性肾病以及肾间质性纤维化的所有原因,包括高血压、药物暴露(诸如环孢素)的并发症、HIV-相关的肾病、移植肾病、慢性输尿管梗阻;与过度瘢痕形成和进行性硬化有关的肝病,包括所有病因引起的肝硬化、胆系障碍和可归因于感染(诸如肝炎病毒或寄生虫)的肝功能障碍;与肺纤维化有关的综合征,其结果是气体交换的损失或者将空气有效地输入和输出肺的能力的损失,包括成人呼吸窘迫综合征、特发性肺纤维化、或者由传染性或毒性物质(诸如烟、化学物质、变应原或自身免疫病)引起的肺纤维化;慢性或持续性质的所有胶原血管障碍,包括进行性系统性硬化症、多肌炎、硬皮病、皮肌炎、fasciitis或雷诺氏综合征或关节炎病症(诸如类风湿性关节炎);与纤维增生性状态有关的眼疾病,包括任何病因的增生性玻璃体视网膜病变或者与眼科手术(诸如视网膜再附、白内障摘出术或任何类型的引流操作)有关的纤维化;在由创伤或外科手术伤口引起的伤口愈合过程中出现的真皮中的过度或肥大性瘢痕形成;与慢性炎症有关的胃肠道障碍,诸如克罗恩氏病或溃疡性结肠炎或者由创伤或外科手术伤口引起的粘连形成、息肉病或者息肉外科手术后状态;与子宫内膜异位症、卵巢疾病、腹膜透析或外科手术伤口有关的腹膜的慢性瘢痕形成;以TGF β 产生或增强的对TGF β 的敏感性为特征的神经学病症,包括创伤后状况或低氧损伤、阿尔茨海默氏病和帕金森病;涉及足以妨碍运动或产生疼痛的瘢痕形成的关节疾病,包括机械或外科手术创伤后

状况、骨关节炎和类风湿性关节炎；以及癌症，包括肺癌、皮肤癌、结直肠癌、以及乳腺癌、胰腺癌和脑癌，包括神经胶质瘤。

[0144] TGF β 对免疫和炎症系统的调节(Wahl等人, Immunol.Today (1989) 10:258-61)包括刺激白细胞募集、细胞因子产生和淋巴细胞效应子功能,以及抑制T-细胞子集增殖、B-细胞增殖、抗体形成和单核细胞呼吸爆发。TGF β 是细胞外基质蛋白(包括纤连蛋白和胶原)的过量产生的刺激物。它还会抑制降解这些基质蛋白的酶的产生。净效应是作为纤维增生性疾病的标志的纤维组织的积累。

[0145] 在一个方面,本发明提供了一种抑制TGF β 受体激酶受体的方法,所述方法包括给个体施用有效量的一种或多种本发明的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。在所述方法的一个方面,本发明的化合物或其盐以可逆的或不可逆的方式抑制配体与TGF β 受体的结合和/或减少或消除或增加或增强或模仿TGF β 受体的活性。在一些方面,本发明的化合物使配体与TGF β 受体的结合抑制了至少约或约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或100%中的任一个,如通过本文描述的测定所确定的。在一些方面,与在用受体调节剂治疗之前相同受试者中的对应活性相比,或与没有接受所述化合物的其它受试者中的对应活性相比,本发明的化合物使 TGF β 受体的活性减少了至少约或约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或100%中的任一个。在一个方面,所述个体具有或被认为具有其中涉及TGF β 受体的障碍。在某些变体中,使用本发明的化合物或组合物治疗或预防TGF β 受体相关的障碍,诸如癌症(例如,神经母细胞瘤、胰腺癌和结肠癌)。在一个方面,所述方法包括给个体施用本文中提供的化合物或其药学上可接受的盐,包括但不限于本发明的化合物诸如根据式 I 中的任一个或多个的化合物;(A)至(D);(Aa)至(Af);(Aa-1)至(Aa-9);(Aa-1a)至(Aa-1g);(Ab-1)至(Af-1);(Ba)至(Bf);(Ba-1)至(Bf-1);或表3或4的化合物,或其异构体,或前述任一种的盐(诸如药学上可接受的盐)。在一个方面,所述个体是需要癌症治疗的人。

[0146] 在一些实施方案中,施用给个体的化合物或其药学上可接受的盐的量是这样的量:与治疗之前相同受试者中的对应肿瘤大小、癌细胞数目或肿瘤生长速率相比,或与没有接受治疗的其它受试者中的对应活性相比,所述量足以使肿瘤大小减小、使癌细胞数目减少、或使肿瘤的生长速率减小至少约 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或100%中的任一个。可以使用标准方法测量该效应的量级,诸如使用纯化的酶的体外测定、基于细胞的测定、动物模型或人试验。

[0147] 在下面的实施例中提供了体外测定和基于细胞的测定的例子。多种适当的和被接受的动物模型是本领域众所周知的,且包括,例如,博来霉素诱导的肺纤维化模型(例如, Peng等人, PLoS ONE 8(4), e59348, 2013; Izbicki等人, Int.J.Exp.Path. 83, 111-19, 2002);结直肠癌模型(例如, Zigmond等人, PLoS ONE 6(12), e28858, 2011);和骨转移模型(例如, Mohammad等人, Cancer Res. 71, 175-84, 2011; Buijs等人, BoneKEy Reports 1, 文章编号:96, 2012)。

[0148] 在一些实施方案中,可以治疗的癌症是实体瘤诸如肉瘤和癌。在一些实施方案中,可以治疗的癌症是液体肿瘤诸如白血病。通过本发明的方法可以治疗的癌症的例子包括、但不限于:乳腺癌、前列腺癌、卵巢癌、肺癌、结肠癌、脑肿瘤、胃癌、肝癌、甲状腺癌、子宫内膜癌、胆囊癌、肾癌、肾上腺皮质癌、肉瘤、皮肤癌、头颈癌、白血病、膀胱癌、结直肠癌、造血

癌 (hematopoietic cancer) 和胰腺癌。在一些实施方案中,所述乳腺癌(cancer) 是乳腺癌(carcinoma) (ER阴性的或ER阳性的)、原发性乳腺导管癌、乳腺腺癌、乳腺导管癌(ER阳性的、ER阴性的或HER2阳性的)、HER2阳性的乳腺癌、腔(luminal) 乳腺癌或三重阴性的乳腺癌(TNBC)。在一些实施方案中,所述乳腺癌未分类。在一些实施方案中,所述三重阴性的乳腺癌是基底样TNBC、间质TNBC(间质或间质茎-样)、免疫调节性的TNBC或腔雄激素受体TNBC。在一些实施方案中,所述前列腺癌是前列腺腺癌。在一些实施方案中,所述卵巢癌是卵巢腺癌。在一些实施方案中,所述肺癌(cancer) 是肺癌(carcinoma)、非小肺癌、腺癌、粘液表皮样肺癌、间变性肺癌、大细胞肺癌或未分类的。在一些实施方案中,所述结肠癌是结肠腺癌、来自转移部位淋巴结的结肠腺癌、转移性结直肠癌或结肠癌。在一些实施方案中,脑肿瘤是胶质母细胞瘤、星形细胞瘤、髓母细胞瘤、脑膜瘤或神经母细胞瘤。在一些实施方案中,胃(gastric) 癌是胃(stomach) 癌。在一些实施方案中,肝癌是肝细胞癌、肝胚细胞瘤或胆管上皮癌。在一些实施方案中,肝癌是乙型肝炎病毒衍生的。在一些实施方案中,肝癌是病毒阴性的。在一些实施方案中,甲状腺癌是乳头状甲状腺癌、滤泡甲状腺癌或甲状腺髓样癌。在一些实施方案中,子宫内膜癌是高等级子宫内膜样癌、子宫乳头状浆液性腺癌或子宫透明细胞癌。在一些实施方案中,胆囊癌是胆囊腺癌或鳞状细胞胆囊癌。在一些实施方案中,肾癌是肾细胞癌或尿路上皮细胞癌。在一些实施方案中,肾上腺皮质癌症是肾上腺皮质癌。在一些实施方案中,肉瘤是滑膜肉瘤、骨肉瘤、rhabdomyosarcoma、纤维肉瘤或尤因肉瘤。在一些实施方案中,皮肤癌是基底细胞癌、鳞状癌或黑素瘤。在一些实施方案中,头颈癌是口咽癌、鼻咽癌、喉头癌和气管的癌症。在一些实施方案中,所述白血病是急性早幼粒细胞性白血病、急性成淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞白血病、慢性髓性白血病、套细胞淋巴瘤或多发性骨髓瘤。在一些实施方案中,所述白血病是急性早幼粒细胞性白血病、急性成淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞白血病、慢性髓性白血病、套细胞淋巴瘤或多发性骨髓瘤。

[0149] 本发明另外提供了一种用于治疗肿瘤的方法,所述方法包括使肿瘤与有效量的一种或多种本发明的化合物或其盐接触。在所述方法的一个方面,将化合物或其盐施用给需要肿瘤治疗的个体。示例性的肿瘤源自乳腺癌、前列腺癌、卵巢癌、肺癌或结肠癌。在一个方面,所述治疗导致肿瘤大小的减小。在另一个方面,所述治疗减慢或阻止肿瘤生长和/或转移。

[0150] 本发明还提供了用于治疗造血恶性肿瘤的方法,所述方法包括给有此需要的个体施用有效量的一种或多种本发明的化合物。在一些实施方案中,所述造血恶性肿瘤是急性早幼粒细胞性白血病。

[0151] 本文中提供的任何治疗方法可以用于治疗原发肿瘤。本文中提供的任何治疗方法还可以用于治疗转移性癌症(也就是说,已经从原发肿瘤转移的癌症)。本文中提供的任何治疗方法可以用于治疗处于晚期阶段的癌症。本文中提供的任何治疗方法可以用于治疗处于局部晚期阶段的癌症。本文中提供的任何治疗方法可以用于治疗早期阶段癌症。本文中提供的任何治疗方法可以用于治疗减轻中的癌症。在本文中提供的任何治疗方法的一些实施方案中,所述癌症已经在减轻以后复发。在本文中提供的任何治疗方法的一些实施方案中,所述癌症是进行性癌症。

[0152] 本文中提供的任何治疗方法可以用于治疗已经被诊断出癌症或疑似具有癌症的个体(例如,人)。在一些实施方案中,所述个体可以是表现出与癌症有关的一种或多种症状

的人。在一些实施方案中,所述个体可以具有晚期疾病或较低程度的疾病,诸如低肿瘤负荷。在一些实施方案中,所述个体处于癌症的早期阶段。在一些实施方案中,所述个体处于癌症的晚期阶段。在本文中提供的任何治疗方法的一些实施方案中,所述个体可以是在遗传上或在其它方面易于(例如,具有一种或多种所谓的风险因素)发展癌症的人,其已经或尚未被诊断出癌症。在一些实施方案中,这些风险因素包括、但不限于:年龄、性别、种族、饮食、以前疾病的历史、前兆疾病的存在、遗传(例如,遗传性)考虑因素和环境暴露。在一些实施方案中,所述处于癌症风险的个体包括,例如,具有已经经历该疾病的亲属的那些和通过遗传或生化标志物的分析确定了其风险的那些。在一些实施方案中,所述个体不具有I型糖尿病。在一些实施方案中,所述个体不具有伴有持续高血糖症的II型糖尿病或在延长的持续时间(例如,几年)中伴有高血糖症的II型糖尿病。

[0153] 本文中提供的任何治疗方法可以在辅助场合中实践。在一些实施方案中,本文中提供的任何治疗方法可以用于治疗以前已经例如用一种或多种其它疗法(诸如辐射、外科手术或化学疗法)治疗癌症的个体。本文中提供的任何治疗方法可以用于治疗以前没有治疗过癌症的个体。本文中提供的任何治疗方法可以用于治疗处于发展癌症的风险中、但是尚未被诊断出癌症的个体。本文中提供的任何治疗方法可以用作第一线治疗。本文中提供的任何治疗方法可以用作第二线治疗。

[0154] 在一个方面,与治疗之前相同受试者中的对应征状相比,或与没有接受本发明的化合物或组合物的其它受试者中的对应征状相比,本文中提供的任何治疗方法使与癌症有关的一种或多种征状的严重程度减轻了至少约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或100%中的任一个。

[0155] 本文中提供的任何治疗方法可以用于治疗、稳定、预防和/或延迟任何类型或阶段的癌症。在一些实施方案中,所述个体是至少约40、45、50、55、60、65、70、75、80或85岁中的任一个。在一些实施方案中,改善或消除癌症的一种或多种征状。在一些实施方案中,肿瘤的大小、癌细胞的数目或肿瘤的生长速率下降了至少约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或100%中的任一个。在一些实施方案中,延迟或预防了癌症。

[0156] 在一些实施方案中,本发明的化合物或组合物可以用于与第二疗法联合治疗或预防癌症,所述第二疗法可用于减轻与施用本发明的化合物或组合物有关的一种或多种副作用。在一些实施方案中,用于这样的组合治疗的第二种化合物选自用于治疗葡萄糖相关的障碍诸如II型糖尿病、葡萄糖耐量降低、胰岛素抗性综合征和高血糖症的药剂。这样的药剂的例子包括来自磺酰脲类、双胍类、噻唑烷二酮类、 α -葡萄糖苷酶抑制剂类、氯茴苯酸类、其它胰岛素敏化化合物和/或其它抗糖尿病剂的口服抗糖尿病化合物。特定实施例包括二甲双胍(N,N-二甲基酰亚胺基二碳亚胺二酰胺)、磺酰脲类等、或前述物质的盐。试验接受本发明的化合物的个体中的葡萄糖浓度水平以后,可以共同施用这样的第二药剂(例如,二甲双胍)作为适当情况(例如,个体中的葡萄糖浓度水平试验的结果指示这样的组合治疗将是或预期对所述个体有益的情况)下组合治疗的组成部分。

[0157] 在一些实施方案中,本发明的化合物和组合物可以用于与第二疗法组合地治疗或预防癌症,所述第二疗法可用于癌症治疗。所述第二疗法包括、但不限于外科手术、辐射和/或化学疗法。

[0158] 本发明的化合物与癌症免疫疗法的组合应用

[0159] 在一些实施方案中,将本发明的化合物与一种或多种癌症免疫疗法组合地施用给患者,所述癌症免疫疗法包括基于细胞的疗法(“癌症疫苗”)、抗体疗法、细胞因子疗法和其它免疫抑制性介质诸如吡啶胺2,3-双加氧酶(IDO)。除非另有说明,本文中使用的“组合”包括本发明的化合物和一种或多种癌症免疫疗法的基本上同时施用(在相同组合物中或在分开的组合物中)以及相继施用。

[0160] 基于细胞的疗法包括、但不限于:天然杀伤细胞、淋巴因子活化的杀伤细胞、细胞毒性的T细胞、调节性T细胞和树突细胞。在一些实施方案中,本发明的化合物与 sipuleucel-T(例如,PROVENGE®)组合地用于治疗前列腺癌。在一些实施方案中,使用佐剂(诸如GM-CSF)来吸引和/或活化树突细胞。

[0161] 抗体疗法包括、但不限于:针对细胞表面受体(诸如表皮生长因子受体和HER2)的抗体,以及阻断免疫检验点的抗体(例如,结合分子诸如PD-1、PD-L1和CTLA-4的抗体)。本文中使用的术语“抗体”包括单克隆抗体、人源化的或嵌合的抗体、双特异性抗体(例如,BiTE)、单链抗体和结合片段诸如 Fab、Fab'F(ab')₂、Fab₂和Fv。抗体可以单独使用,或可以缀合至例如对细胞有毒(抗体药物缀合物或ADC)或具有放射性的部分。抗体疗法的例子包括 Pidilizumab、阿仑珠单抗、贝伐珠单抗、Brentuximab vedotin、西妥昔单抗、吉妥珠单抗奥加米星、替伊莫单抗、伊匹木单抗、奥法木单抗、帕木单抗、利妥昔单抗、托西莫单抗和曲妥珠单抗。

[0162] 细胞因子疗法包括、但不限于:GM-CSF、白介素(例如,IL-2、IL-7、IL-10、IL-12、IL-15、IL-18、IL-21)和干扰素(例如,干扰素 α)。

[0163] 式(I)的化合物的例子显示在表3和表4中。用于制备表3的化合物的具体合成方法提供在下述实施例中。

[0164] 在一个实施方案中,本发明涉及在表3和4中呈现的化合物及其用途,除了化合物编号C-E 1、C-E 1a和C-E 1b以外。

[0165] 在另一个实施方案中,本发明涉及化合物编号1、1a、1b、2、2a、2b、3、3a、3b、4、4a、4b、5、5a、5b、6、6a、6b、7、7a、7b、8、9、10、10a、10b、11、1a、11b、12、12a、12b、13、13a、13b、14、15、16、16a、16b、17、17a、17b、18、19、20、20a、20b、21、21a、21b、22、23、23a、23b、24、24a、24b、25、25a、25b、26、27、28、28a、28b、29、30、31、31a、31b、32、33、34、35、36、37、37a、37b、38、38a、38b、39、39a、39b、40、40a、40b、41、42、43、43a、43b、44、44a、44b、45、46、46a、46b、47、47a、47b、48、49、50、51、51a、51b、52、52a、52b、53、53a、53b 和54、及其用途。

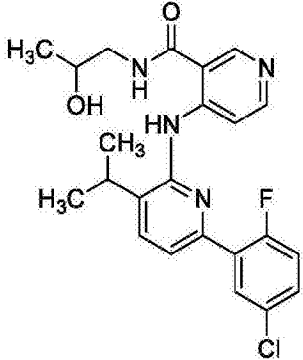
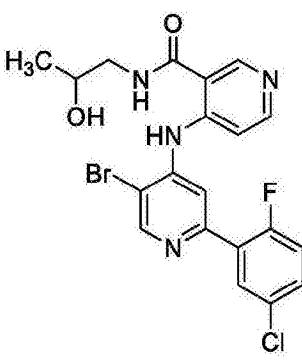
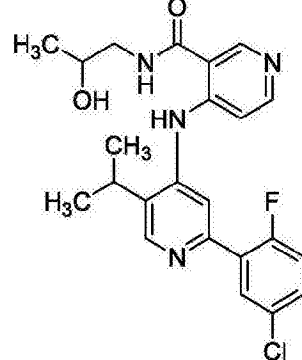
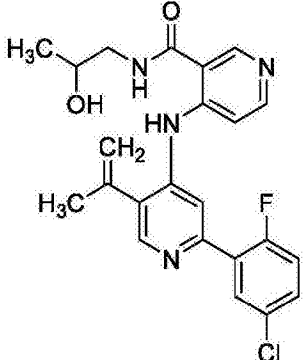
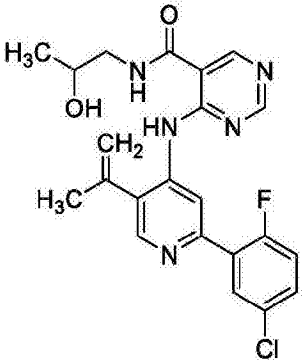
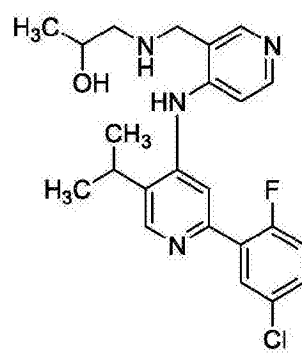
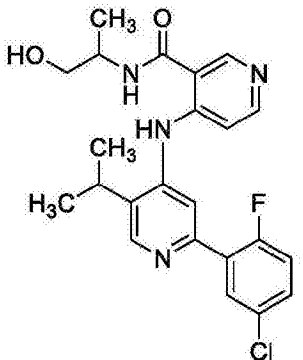
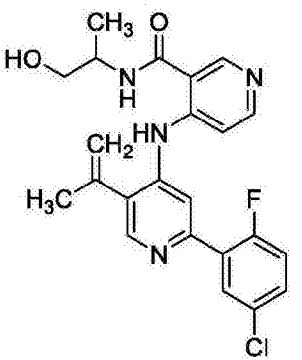
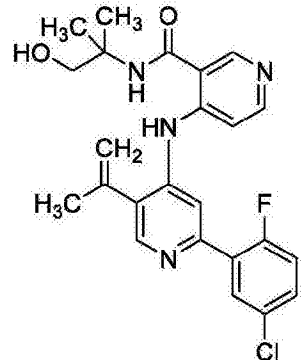
[0166] 在另一个实施方案中,本发明涉及化合物编号2.1、2.1a、2.1b、2.2、2.2a、2.2b、2.3、2.3a、2.3b、2.4、2.4a、2.4b、2.5、2.6、2.6a、2.6b、2.7、2.7a、2.7b、2.8、2.8a、2.8b、2.9、2.9a、2.9b、2.10、2.10a、2.10b、2.11、2.11a、2.11b、2.12、2.12a、2.12b、2.13、2.13a、2.13b、2.14、2.14a、2.14b、2.15、2.15a、2.15b、2.16、2.16a、2.16b、2.17、2.17a、2.17b、2.18、2.18a、2.18b、2.19、2.19a、2.19b、2.20、2.20a、2.20b、2.21、2.21a、2.21b、2.22、2.22a、2.22b、2.23、2.23a、2.23b、2.24、2.24a、2.24b、2.25、2.26、2.27、2.28、2.29、2.29a、2.29b、2.30、2.30a、2.30b、2.31、2.31a、2.31b、2.32、2.32a、2.32b、2.33、2.34、2.35、2.36、2.37、2.38、2.38a、2.38b、2.39、2.40、2.41、2.41a、2.41b、2.42、2.42a、2.42b、2.43、2.44、2.45、2.46、2.47和2.48、及其用途。

[0167]

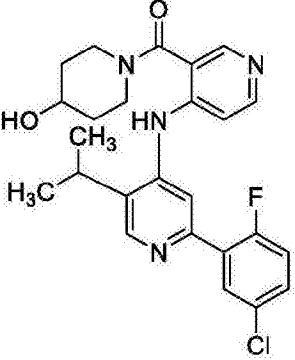
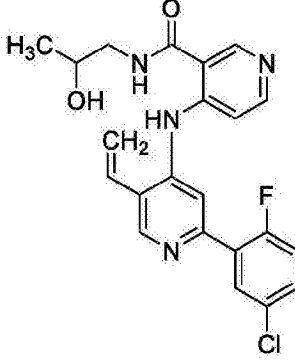
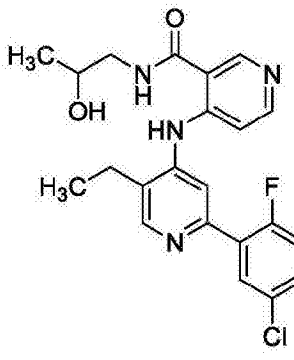
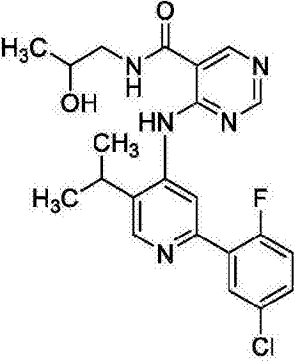
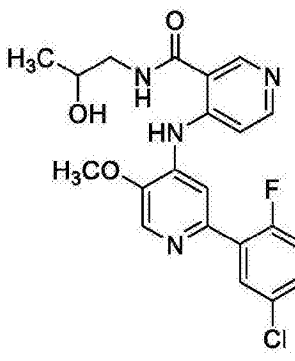
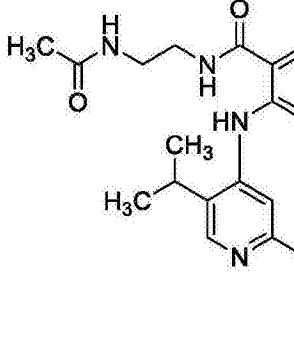
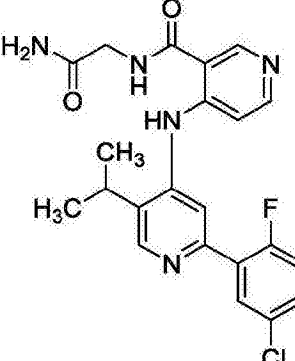
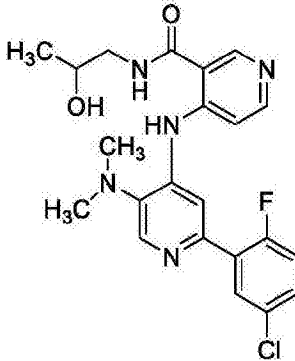
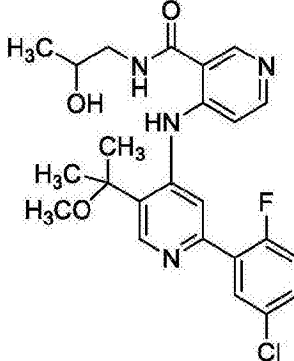
表 3

[0168]

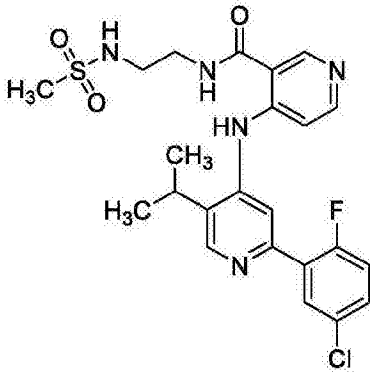
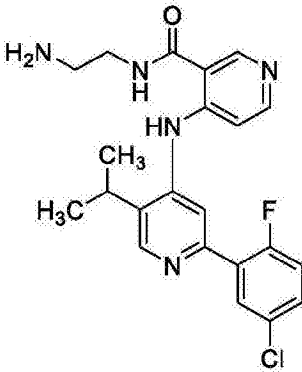
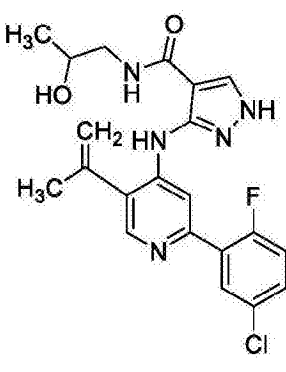
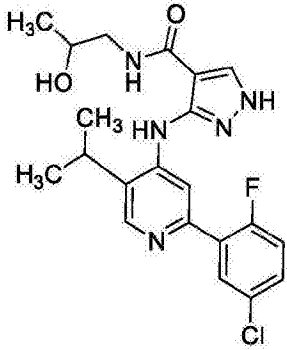
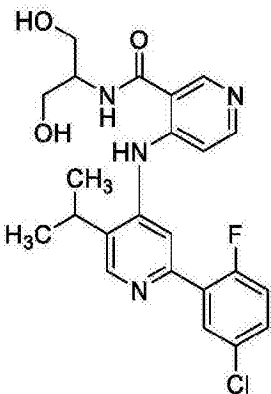
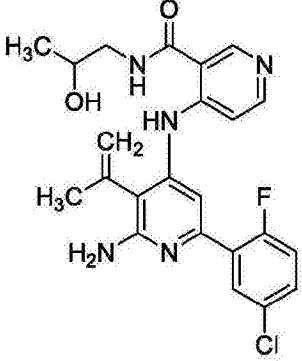
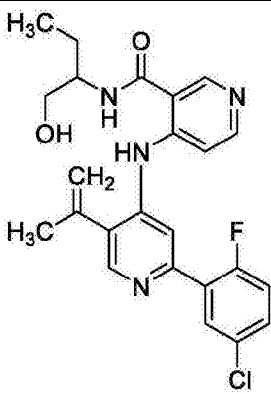
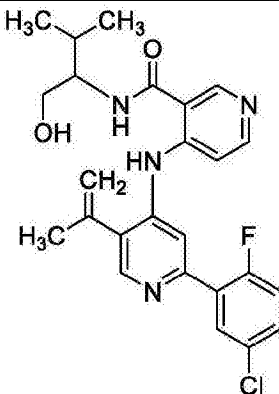
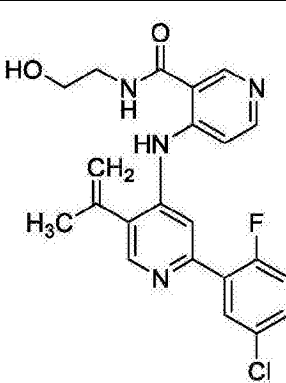
表 3

 C-E 1 C-E 1a, C-E 1b	 1 1a, 1b	 2 2a, 2b
 3 3a, 3b	 4 4a, 4b	 5 5a, 5b
 6 6a, 6b	 7 7a, 7b	 8

[0169]

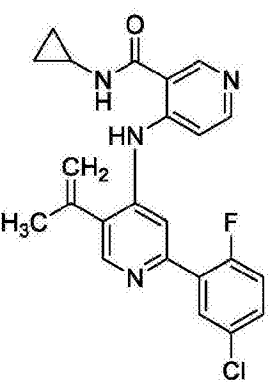
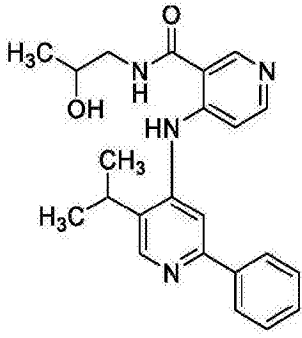
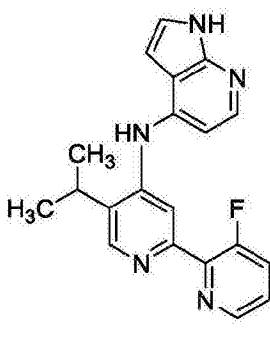
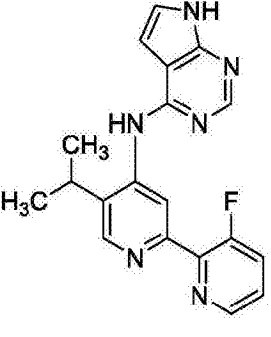
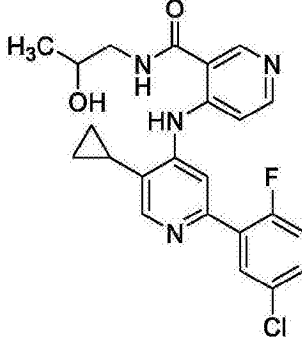
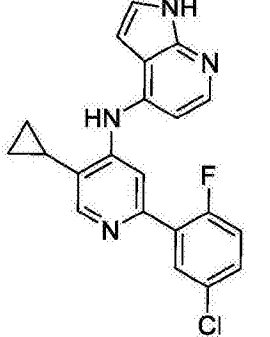
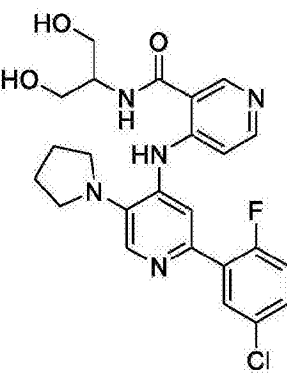
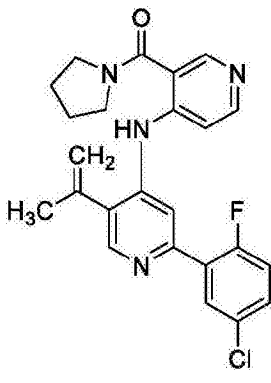
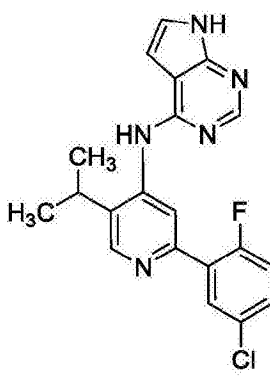
表 3		
 9	 10 10a, 10b	 11 11a, 11b
 12 12a, 12b	 13 13a, 13b	 14
 15	 16 16a, 16b	 17 17a, 17b

[0170]

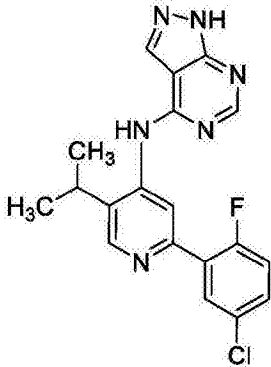
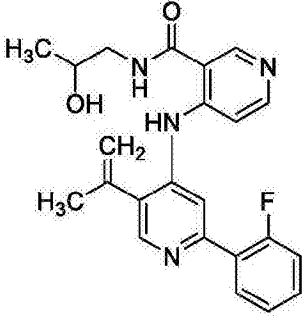
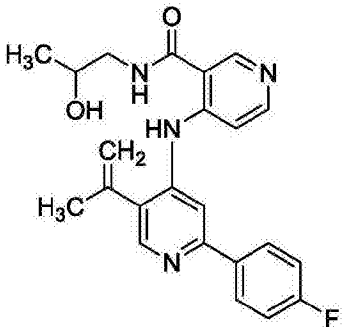
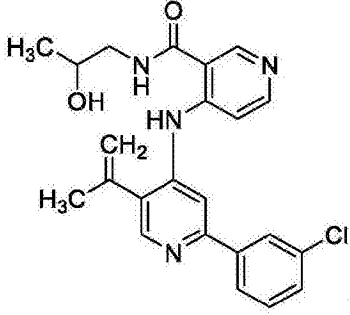
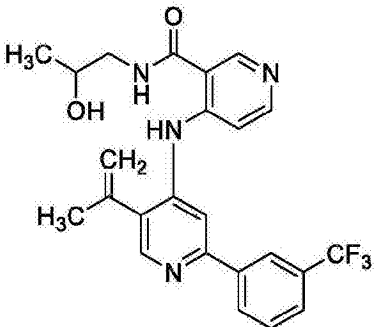
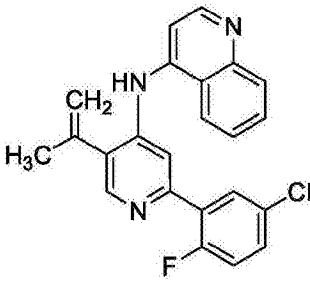
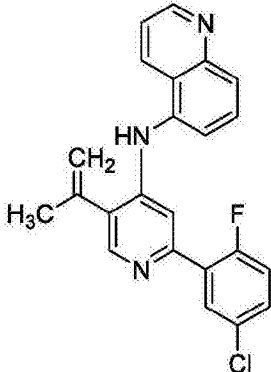
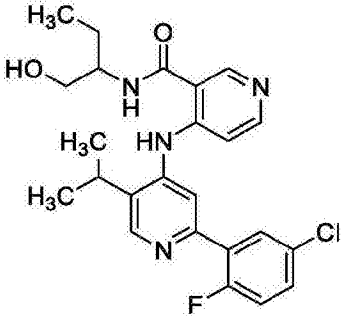
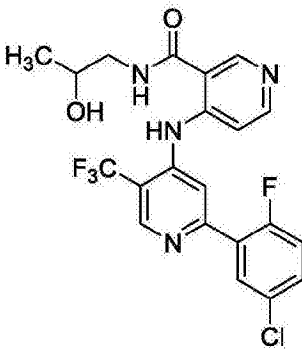
表 3		
 18	 19	 20 20a, 20b
 21 21a, 21b	 22	 23 23a, 23b
 24 24a, 24b	 25 25a, 25b	 26

[0171]

表 3

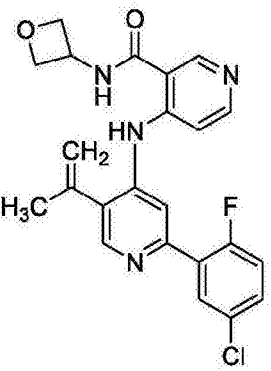
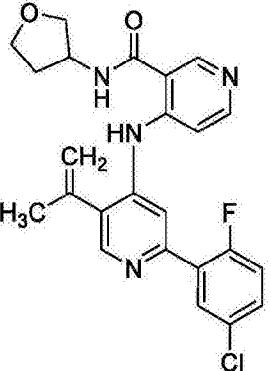
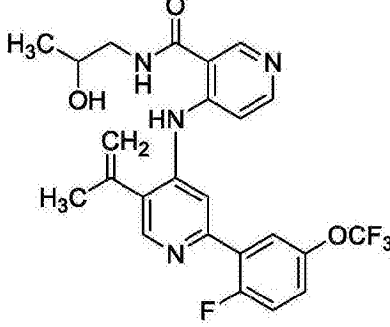
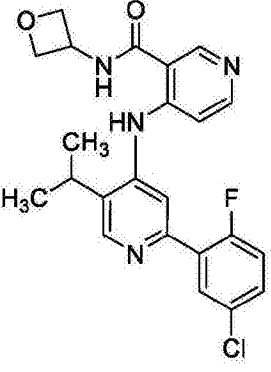
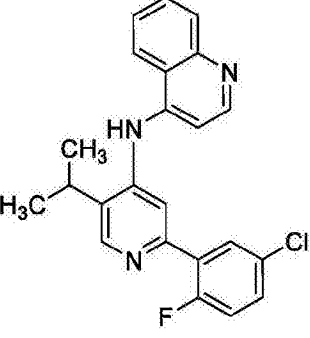
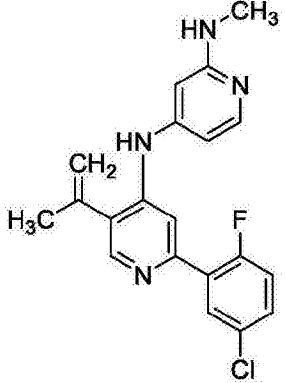
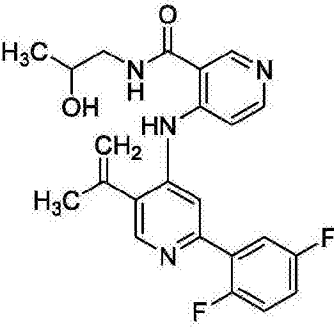
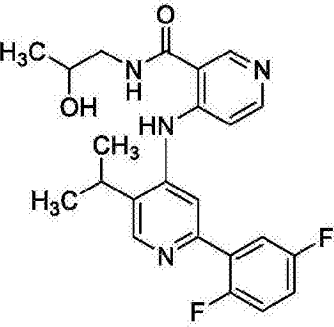
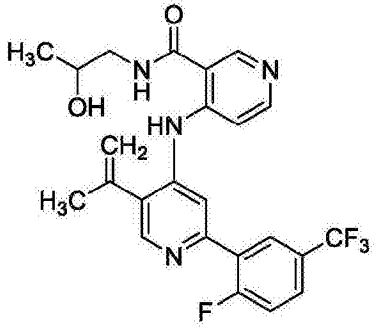
 27	 28 28a, 28b	 29
 30	 31 31a, 31b	 32
 33	 34	 35

[0172]

表 3		
 36	 37 37a, 37b	 38 38a, 38b
 9 39a, 39b	 40 40a, 40b	 41
 42	 43 43a, 43b	 44 44a, 44b

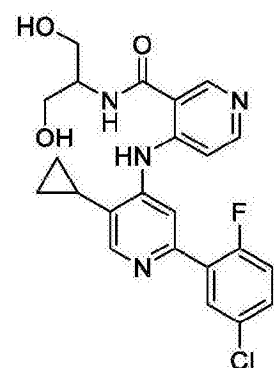
[0173]

表 3

 45	 46 46a, 46b	 47 47a, 47b
 48	 49	 50
 51 51a, 51b	 52 52a, 52b	 53 53a, 53b

[0174]

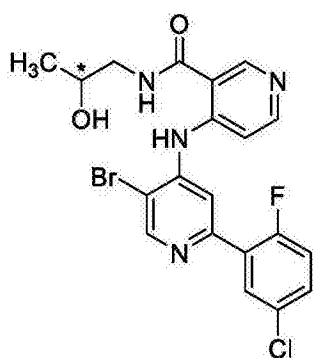
表 3



54

[0175] 具有另外的a和b条目的那些条目意图表示解释的结构立体异构体。应当理解, 这样的立体异构体可以拆分成各种对映异构体。本发明的化合物包括处于它的异构纯的形式或在组合物中的对映异构体, 所述组合物包含任意比率的本发明的化合物 (包括两种立体化学形式) 的混合物, 诸如在外消旋的或非外消旋的混合物中。例如, 通过使用本领域技术人员已知的技术手性分离外消旋混合物, 或通过在合成过程中采用手性纯的对映异构试剂, 可以制备各对映异构体。作为一个例子, 带有一个手性中心的外消旋化合物1 可以拆分成它的各对映异构体1a和1b。

[0176]

 $\Rightarrow$ 对映异构体 1a 和 1b

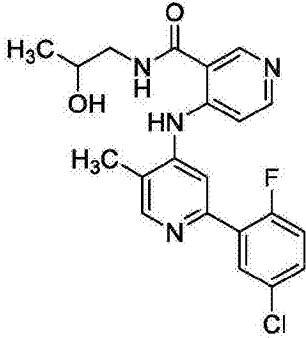
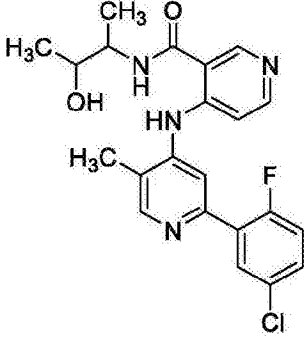
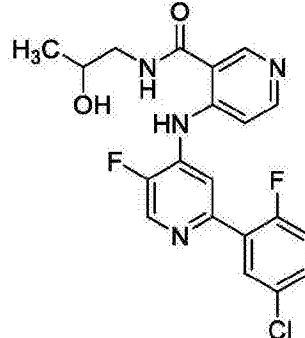
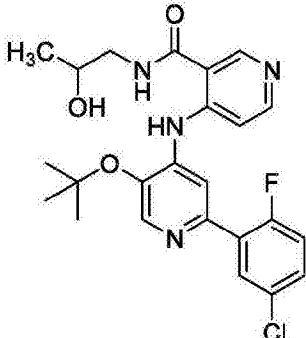
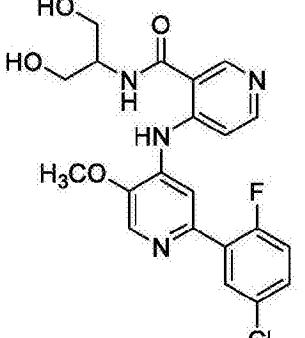
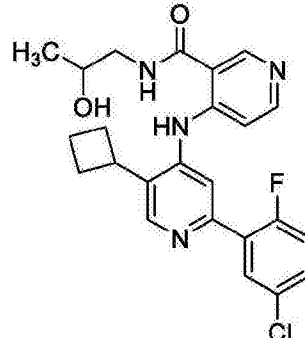
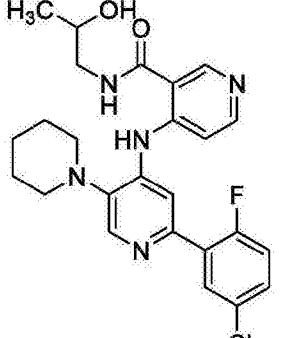
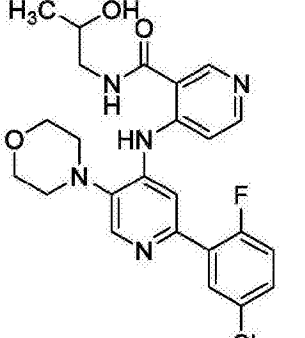
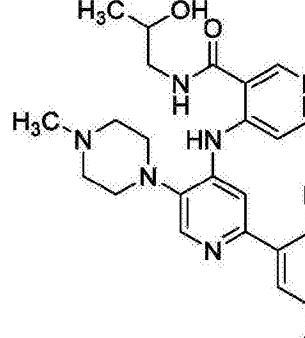
[0177] *=手性中心

[0178] 以与关于表3化合物的制备所用的技术类似的方式, 且相应地使用适当的、类似的起始原料, 并通过利用下面解释的一般合成方案, 可以制备表4 中所示的化合物。

[0179]

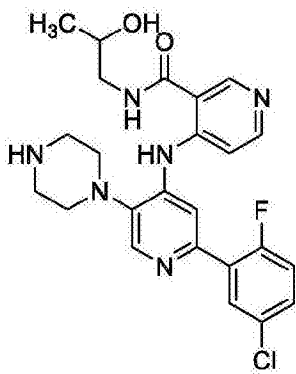
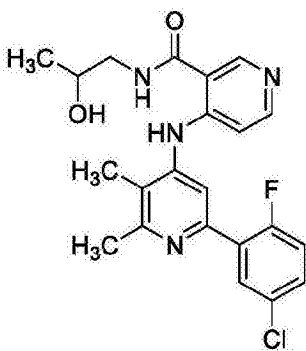
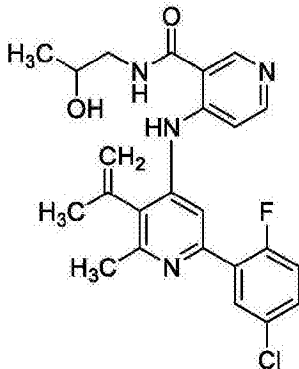
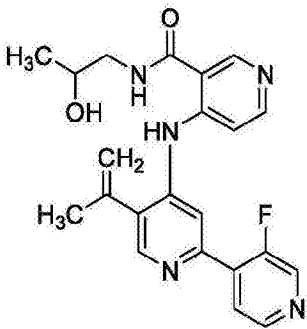
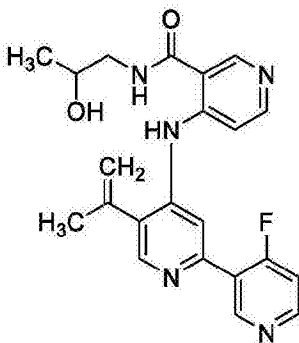
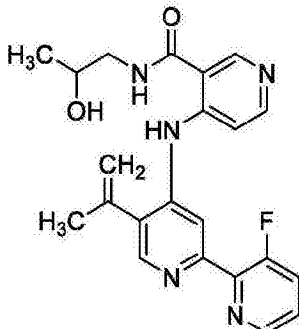
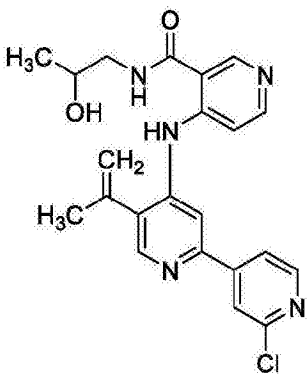
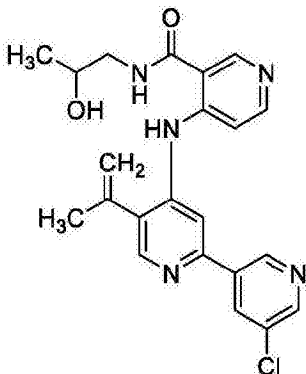
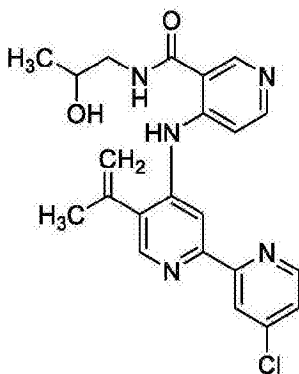
表 4

[0180]

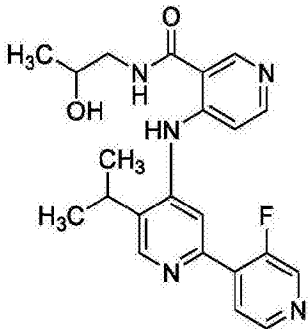
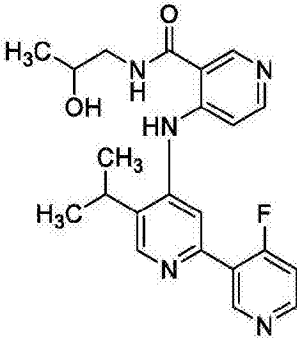
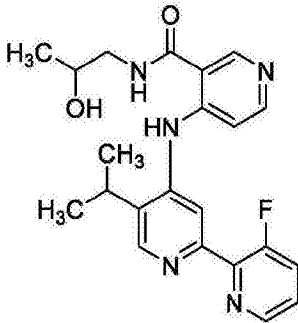
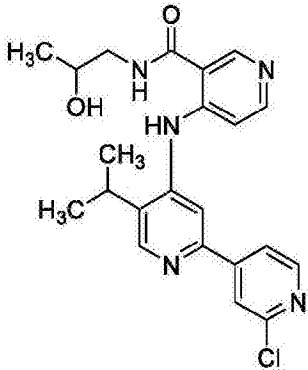
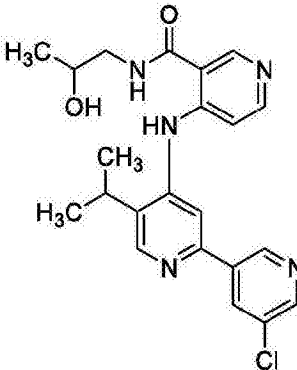
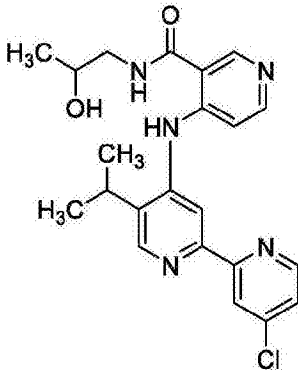
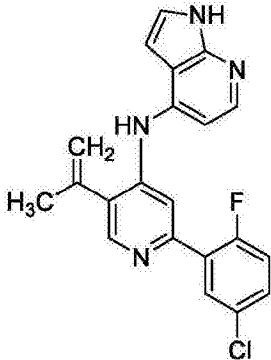
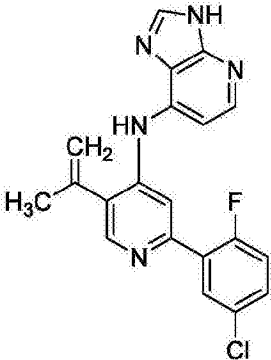
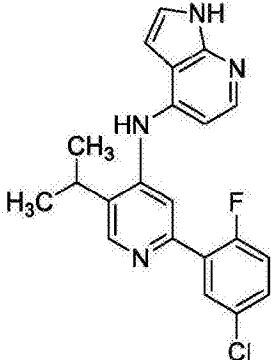
表 4		
		
2.1 2.1a, 2.1b	2.2 2.2a, 2.2b	2.3 2.3a, 2.3b
		
2.4 2.4a, 2.4b	2.5	2.6 2.6a, 2.6b
		
2.7 2.7a, 2.7b	2.8 2.8a, 2.8b	2.9 2.9a, 2.9b

[0181]

表 4

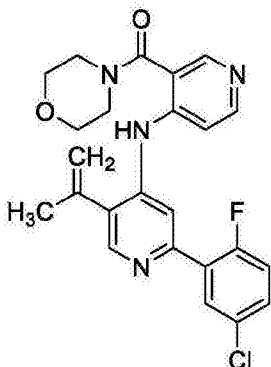
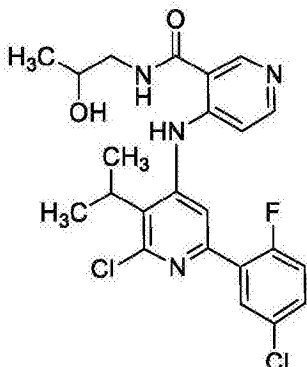
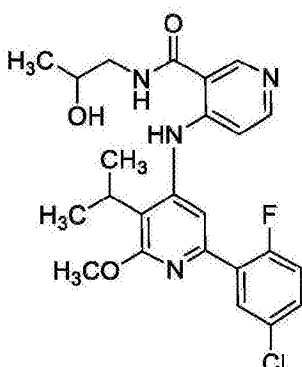
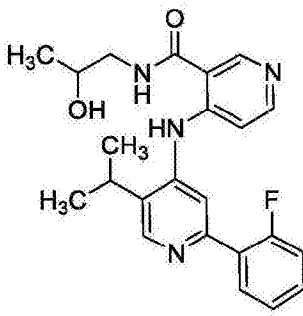
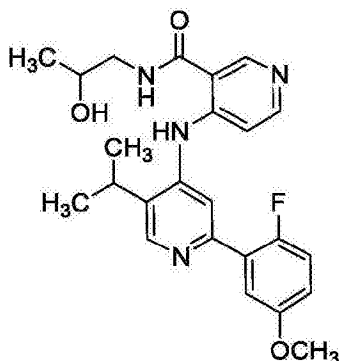
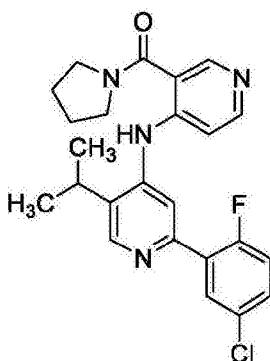
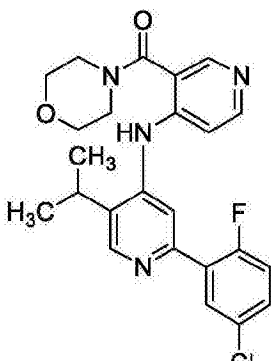
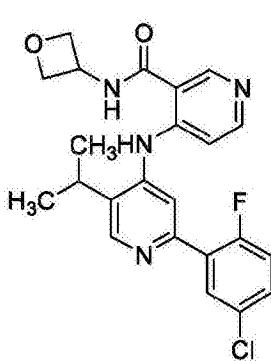
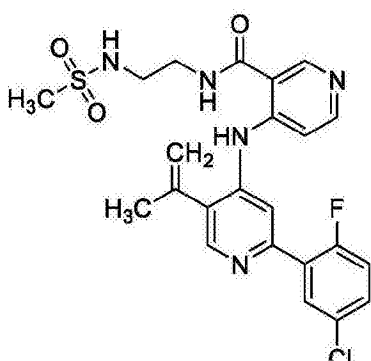
 2.10 2.10a, 2.10b	 2.11 2.11a, 2.11b	 2.12 2.12a, 2.12b
 2.13 2.13a, 2.13b	 2.14 2.14a, 2.14b	 2.15 2.15a, 2.15b
 2.16 2.16a, 2.16b	 2.17 2.17a, 2.17b	 2.18 2.18a, 2.18b

[0182]

表 4		
 2.19 2.19a, 2.19b	 2.20 2.20a, 2.20b	 2.21 2.21a, 2.21b
 2.22 2.22a, 2.22b	 2.23 2.23a, 2.23b	 2.24 2.24a, 2.24b
 2.25	 2.26	 2.27

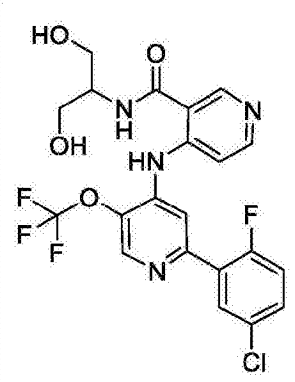
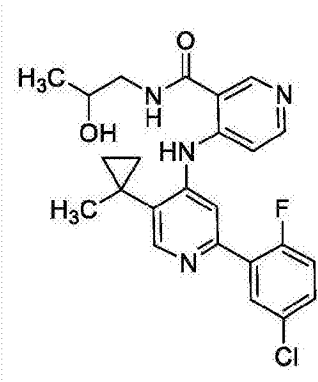
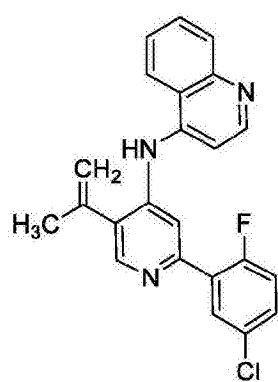
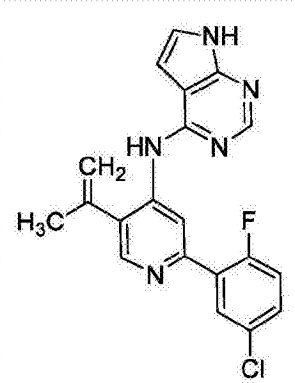
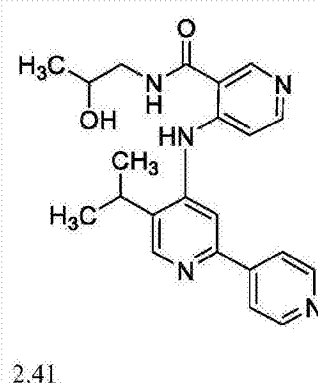
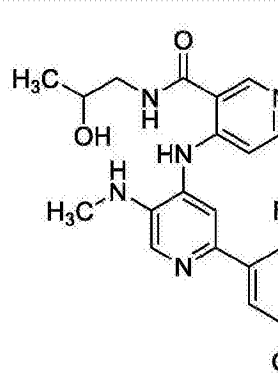
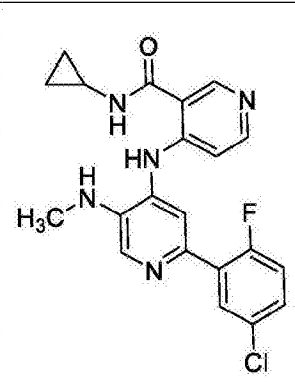
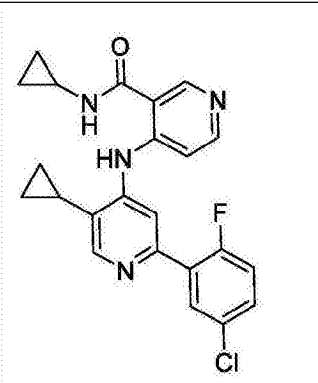
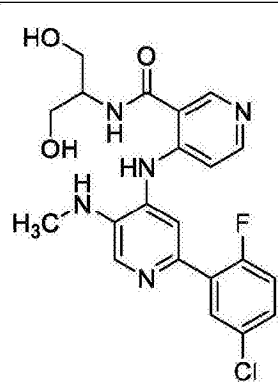
[0183]

表 4

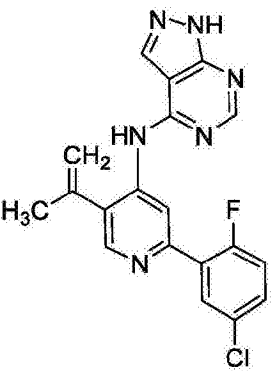
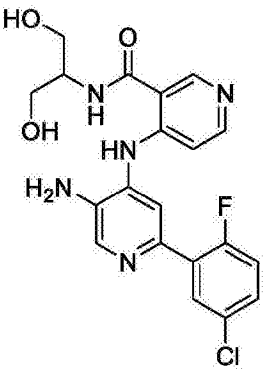
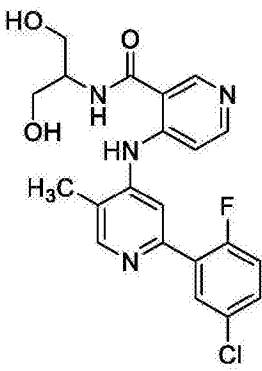
 2.28	 2.29 2.29a, 2.29b	 2.30 2.30a, 2.30b
 2.31 2.31a, 2.31b	 2.32 2.32a, 2.32b	 2.33
 2.34	 2.35	 2.36

[0184]

表 4

 2.37	 2.38 2.38a, 2.38b	 2.39
 2.40	 2.41 2.41a, 2.41b	 2.42 2.42a, 2.42b
 2.43	 2.44	 2.45

[0185]

表 4		
 2.46	 2.47	 2.48

[0186] 一般合成方法

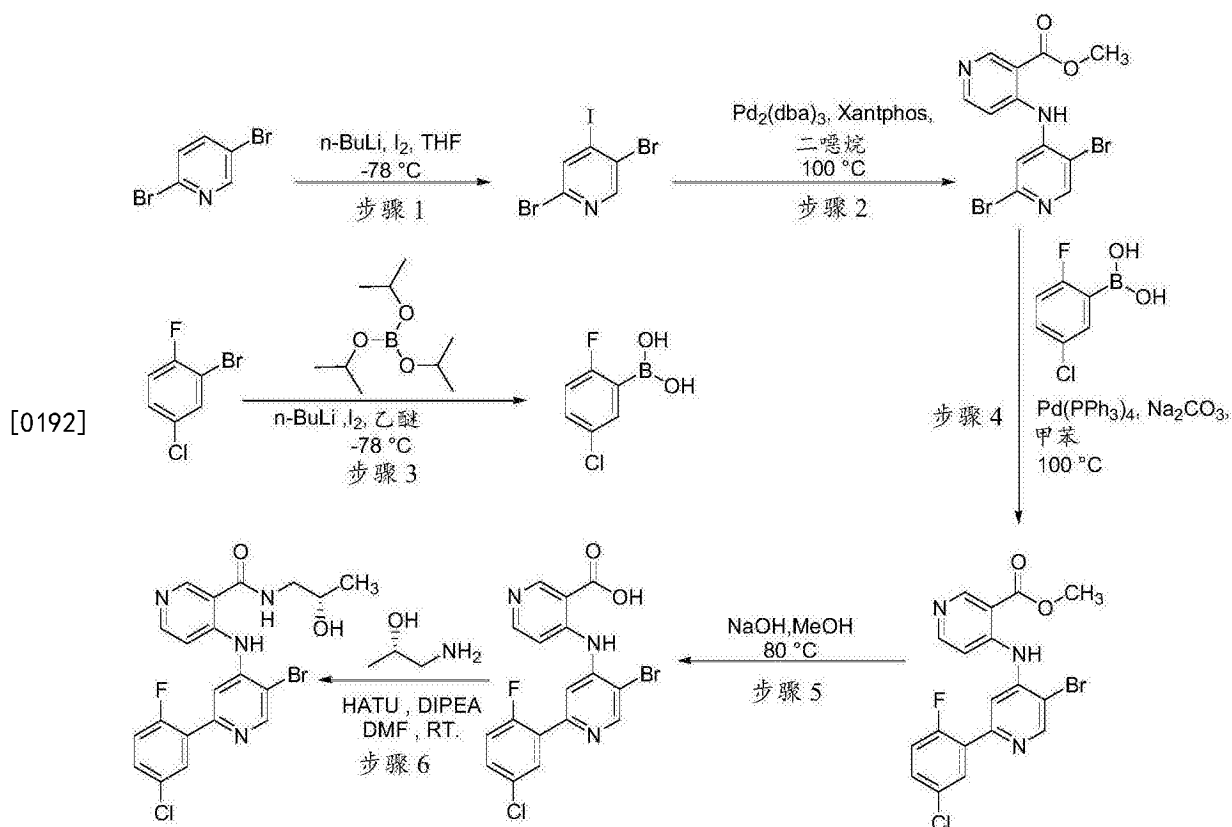
[0187] 许多合成途径可以用于生产本发明的化合物。一般而言,可以使用本领域已知的反应从常规起始原料合成所述化合物。具体地,通过下面在一般合成方案中一般地描述的和在下文实施例中更具体地描述的许多方法,可以制备化合物。在以下方法描述中,符号当用在描绘的式中时应当理解为代表上面关于本文中的式描述的那些基团。

[0188] 在期望得到化合物的特定异构体或以其它方式纯化反应产物的情况下,色谱法、重结晶和其它常规分离操作也可以与中间体或终产物一起使用。

[0189] 在本文中使用以下缩写:薄层色谱法(TLC);小时(h);分钟(min);秒(sec);乙醇(EtOH);二甲基亚砜(DMSO);N,N-二甲基甲酰胺(DMF);三氟乙酸(TFA);四氢呋喃(THF);标准的(N);水性的(aq.);甲醇(MeOH);二氯甲烷(DCM);乙酸乙酯(EtOAc);停留因子(Rf);室温(RT);乙酰基(Ac);4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨(Xantphos);1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(HATU);N,N-二异丙胺(DIPEA);甲基(Me);乙基(Et);苯基(Ph);对-甲苯磺酸(PTSA);二异丁基氢化铝(DiBAL-H);二苯基磷酰叠氮(DPPA);四(三苯基膦)钯(0)(Pd[P(C₆H₅)₃]₄,和(tetrakis);间氯过氧苯甲酸(m-CPBA);2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-二萘基(BINAP)。

[0190] 提供以下一般合成方案和实施例来举例说明而不是限制本发明。本领域技术人员熟知描述的许多反应步骤。呈现了特定出版物来辅助理解合成途径的某些步骤。在下面的一些反应方案中,显示了末端甲基(CH₃)和末端亚甲基(=CH₂),而没有提供这些基团的文本(由于空间限制),这是常见的惯例且被化学领域的技术人员较好地理解。

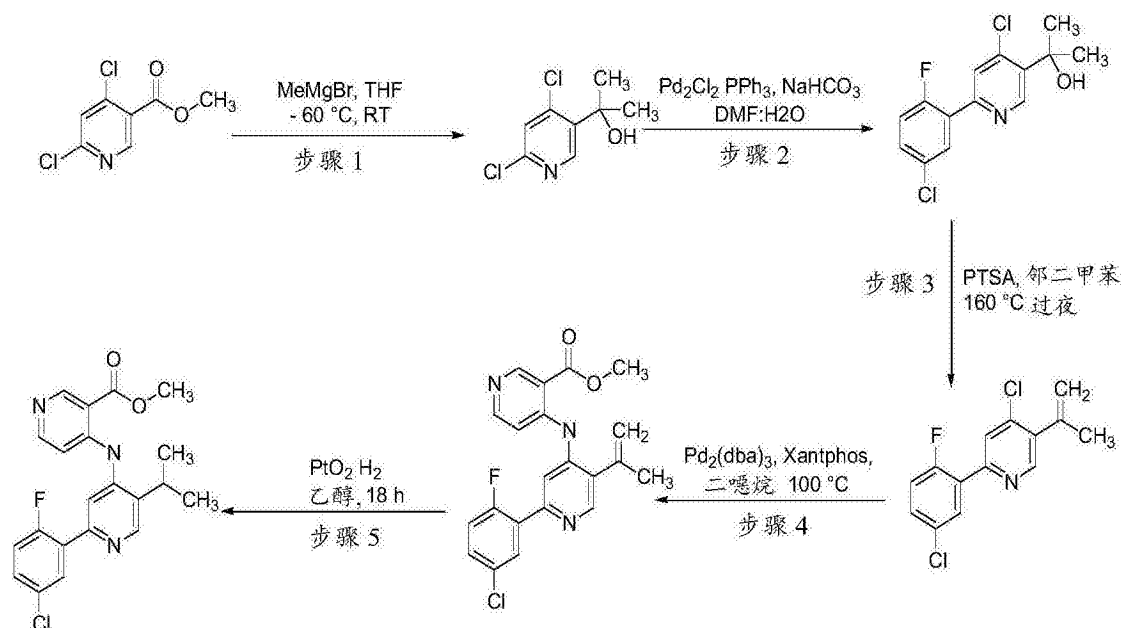
[0191] 一般合成方案1



[0193] 在一般合成方案1中,一个通向式(I)的化合物的途径开始于二卤代取代的吡啶,其在步骤1中在碱介导的碘化条件下被碘进一步官能化。碘基团在步骤2中在钯介导的胺化条件下被胺(诸如这里显示的4-氨基烟酸甲酯)选择性地取代,以产生4-氨基中间体。单独地,在步骤3中,可以在碱介导的硼化条件下处理适当地官能化的芳族或杂芳族环以提供硼酸中间体,所述硼酸中间体当应用于步骤4的Suzuki偶联条件时会提供区域选择性地偶联的产物。步骤5的碱性水解条件将酯基转化成它的酸,所述酸在有各种胺(包括手性胺,诸如显示的(S)-1-氨基丙烷-2-醇)存在下经受步骤6的胺偶联条件时会产生最终的期望的产物。在一般合成方案1中呈现的每个步骤适用本文中提供的实施方案适合的多种适当地官能化的试剂,且是本领域技术人员熟知的。

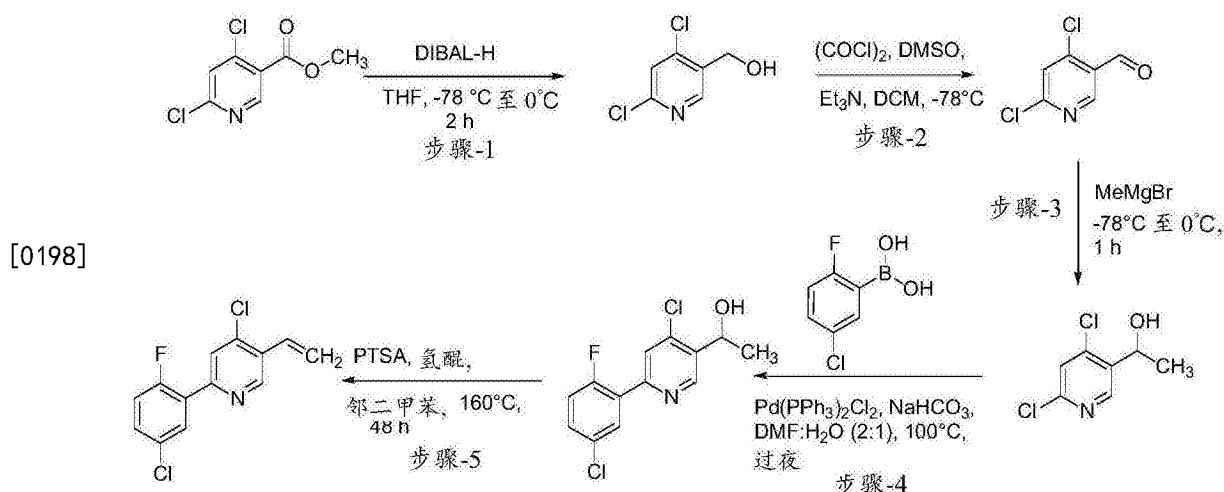
[0194] 一般合成方案2

[0195]



[0196] 一般合成方案2呈现了通向一般合成方案1中步骤4的产物的类似物的途径,其中式(I)的取代基A现在可以是例如丙-2-烯基或异丙基。步骤1开始于用格氏试剂(诸如甲基溴化镁)处理适当地官能化的带有酯的芳族或杂芳族环,并产生加成产物——叔醇。在步骤2中在钯介导的条件下与各种硼酸的区域选择性偶联(类似于一般合成方案1的步骤4中的那些)会提供偶联的产物。步骤3的基于酸的脱水条件会产生烯烃中间体,所述烯烃中间体可以经受步骤4的胺偶联条件以提供4-氨基吡啶基产物。如果必要的话,可以在步骤5的氢化条件下还原丙烯基团以产生丙基取代的衍生物。可以如上面在一般合成方案1的步骤5和6中所述利用步骤4和5的产物。

[0197] 一般合成方案3

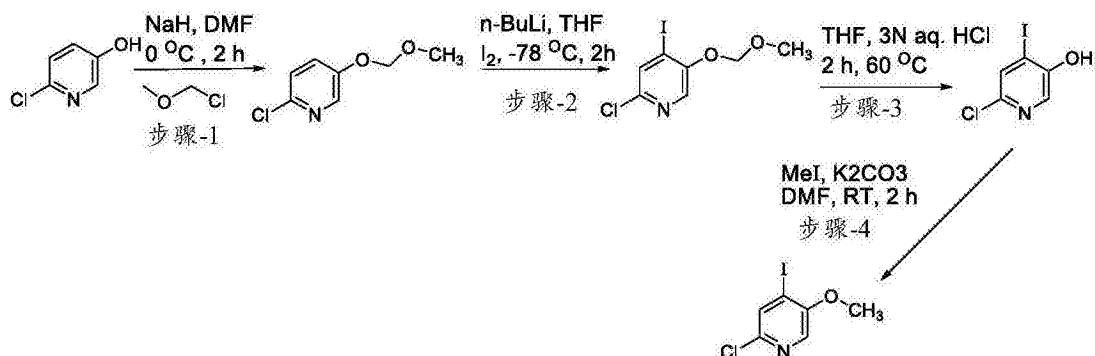


[0198]

[0199] 一般合成方案3呈现了通向一般合成方案1中步骤1的产物的其它类似物的途径,其中式(I)的取代基A现在可以是例如乙烯基。步骤1开始于适当地官能化的带有酯的芳族或杂芳族环的还原,以得到伯醇,所述伯醇当经受步骤2的Swern氧化条件时产生醛。在步骤3中使所述醛经受各种格氏试剂(诸如甲基溴化镁),得到仲醇,所述仲醇可以如在前面的一般合成方案中所述在步骤4中经历与各种硼酸的区域选择性偶联,以提供偶联的产物。可

以在步骤5中在与一般合成方案2的步骤3中呈现的类似条件下使醇基脱水,以产生乙烯基产物。可以如在一般合成方案1的步骤2中所述利用该产物。

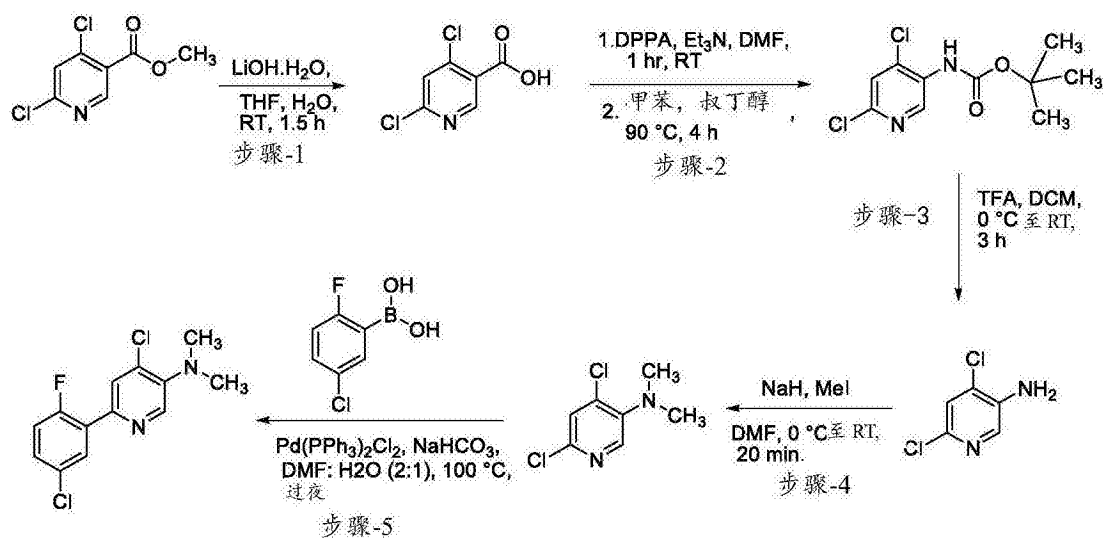
[0200] 一般合成方案4



[0201]

[0202] 一般合成方案4也呈现了通向一般合成方案1中步骤1的产物的其它类似物的途径,其中式(I)的取代基A现在可以是例如甲氧基。该途径开始于在步骤1提供的实施例中保护与适当地官能化的芳族或杂芳族环连接的醇基,以产生甲氧基甲氧基(“MOM”)衍生物。步骤2的碱介导的碘化条件产生区域异构的碘代中间体,其可以用步骤3的酸水解条件处理以将醇基去保护,并最后在步骤4中,用各种烷基碘(诸如碘代甲烷)烷基化,产生甲氧基取代的产物。可以如在一般合成方案1的步骤2中所述利用该产物。

[0203] 一般合成方案5



[0204]

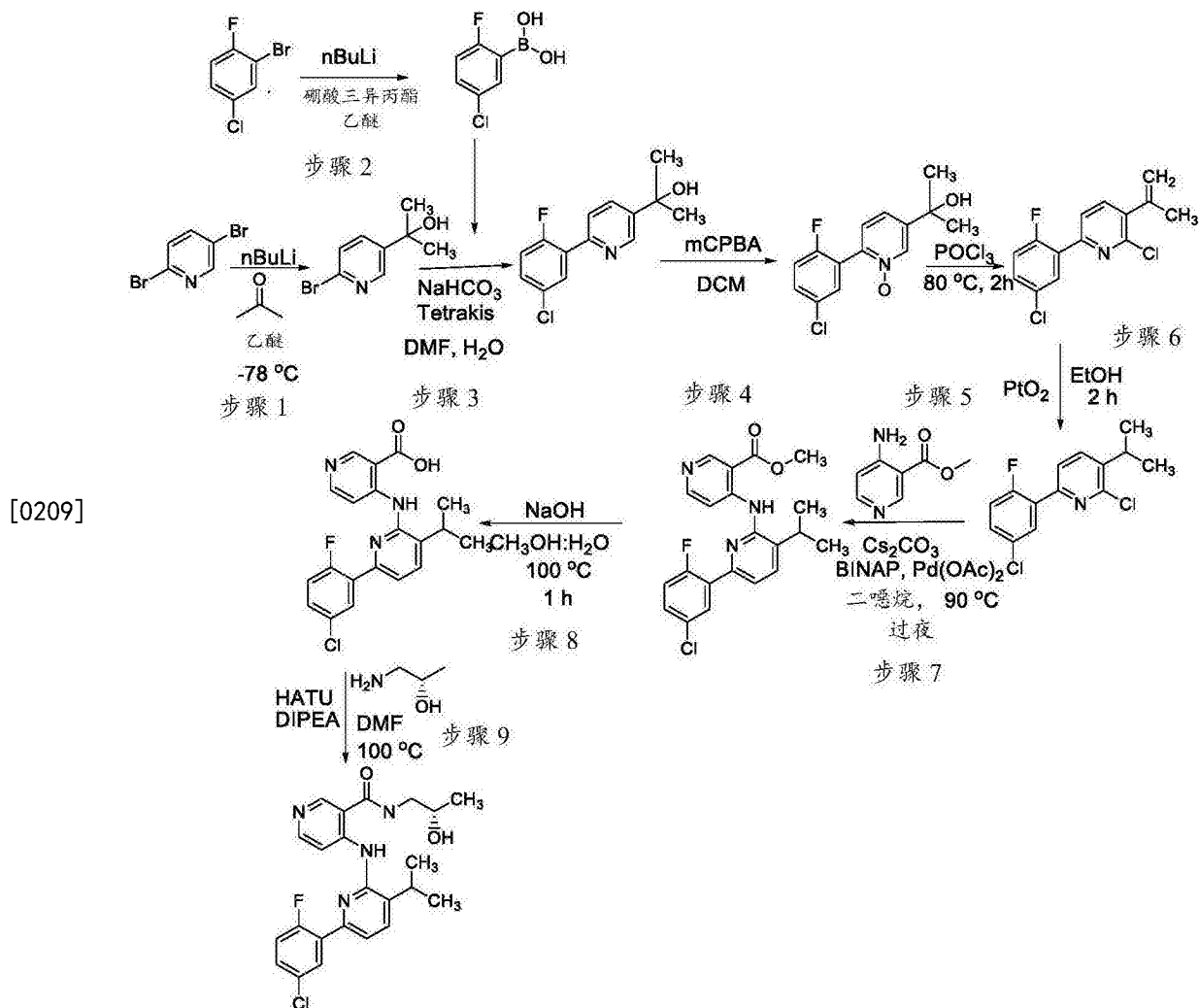
[0205] 一般合成方案5也呈现了通向一般合成方案1中步骤1的产物的其它类似物的途径,其中式(I)的取代基A现在可以是例如氨基。步骤1呈现了适当地官能化的烟酸甲酯向它的酸衍生物的水解,随后在步骤2中进行Curtius 重排以提供Boc-保护的氨基。在步骤3的弱酸性条件下将胺去保护,得到游离的胺,所述胺在步骤4中可以用各种烷基卤(诸如碘代甲烷)烷基化以产生二甲基氨基产物。在步骤5中呈现的在Suzuki条件下与各种硼酸的区域选择性偶联会提供适当的中间体,其可以用在一般合成方案1的步骤2中。

[0206] 应当理解,一般合成方案1-5呈现了包括本领域技术人员清楚地熟知的步骤的合成途径,其中在本文式(I)的化合物中所述的取代基可以随在呈现的步骤中利用的适当起始原料和试剂的选择而变化。

实施例

[0207] 对比实施例1.

[0208] 4-[[6-(5-氯-2-氟-苯基)-3-异丙基-2-吡啶基]氨基]-N-(2-羟丙基)吡啶-3-甲酰胺的合成。



[0210] 步骤1: 2-(6-溴-3-吡啶基)丙烷-2-醇的合成

[0211] 在-78℃向2,5-二溴吡啶(20g, 84.4mmol)在乙醚(300mL)中的搅拌溶液中加入2.5M的n-BuLi在己烷中的溶液(8.8mL, 22.16mmol), 并将反应混合物在相同温度搅拌1h。向该搅拌的反应混合物中逐滴加入丙酮(8mL, 109.7 mmol), 并将反应混合物在-78℃搅拌45min。通过TLC监测反应的进展。反应结束以后, 将混合物用氯化铵水溶液(100mL)淬灭并通过加入更多的乙醚(1000mL)进行萃取。将有机层经硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩以得到粗产物。将粗产物通过硅胶(100-200目)上的柱色谱法纯化, 使用8%EtOAc-己烷体系作为洗脱液, 得到2-(6-溴-3-吡啶基)丙烷-2-醇(9.9g)。

[0212] 步骤2: (5-氯-2-氟-苯基)硼酸的合成

[0213] 在氮气氛下在-70℃向2-溴-4-氯-1-氟-苯(5g, 0.0238mol)在无水乙醚(30 mL)中的溶液中加入2M的n-BuLi在正己烷中的溶液(13mL, 0.0262mol)。将反应混合物在相同温度搅拌30min。然后, 向该反应混合物中逐滴加入硼酸三异丙酯(4.93g, 0.0262mol)。反应混合

物变成白色浆, 将其在 -70°C 进一步搅拌30min, 然后温热至室温并搅拌1h。通过TLC和 ^1H NMR监测反应的进展。反应结束以后, 将混合物用6N HCl水解, 搅拌1h, 并将产物用 EtOAc (50mL) 萃取。将有机层用盐水洗涤并在减压下浓缩以得到粘性化合物, 将其与正戊烷一起研磨以得到作为灰白色固体的(5-氯-2-氟-苯基)硼酸 (2.2g)。

[0214] 步骤3: 2-[6-(5-氯-2-氟-苯基)-3-吡啶基]丙烷-2-醇的合成

[0215] 向2-(6-溴-3-吡啶基)丙烷-2-醇(1.5g, 6.94mmol)和(5-氯-2-氟-苯基)硼酸(1.81g, 10.41mmol)在DMF (20mL)和水(20mL)中的溶液中加入 NaHCO_3 (1.16g, 0.013mmol)。将反应混合物用氮气净化30min。向该反应混合物中加入四(三苯基膦)钯(0) (401mg, 0.347mmol), 然后将反应混合物在 100°C 加热过夜。通过LCMS监测反应的进展。反应结束以后, 向反应混合物中加入水(75mL), 并将产物用EtOAc (2x250mL)萃取。将合并的有机层用水(4x100 mL)洗涤, 经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗产物。使用20-60%EtOAc-己烷, 将粗产物通过硅胶(100-200目)上的柱色谱法纯化, 得到2-[6-(5-氯-2-氟-苯基)-3-吡啶基]丙烷-2-醇(1.1g)。

[0216] 步骤4: 2-[6-(5-氯-2-氟-苯基)-3-吡啶基]丙烷-2-醇的合成

[0217] 在 0°C 向2-[6-(5-氯-2-氟-苯基)-3-吡啶基]丙烷-2-醇(2g, 7.54mmol)在DCM (12mL)中的搅拌溶液中逐份加入mCPBA (1.95g, 11.32mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应的进展。反应结束以后, 将DCM层用1N HCl (2x100mL)洗涤。然后将水层在减压下浓缩以得到作为灰白色固体的2-[6-(5-氯-2-氟-苯基)-3-吡啶基]丙烷-2-醇的N-氧化物, 为HCl盐(1.9g)。

[0218] 步骤5: 2-氯-6-(5-氯-2-氟-苯基)-3-异丙烯基-吡啶的合成

[0219] 将2-[6-(5-氯-2-氟-苯基)-3-吡啶基]丙烷-2-醇的N-氧化物(1.9g, 6.76 mmol)和 POCl_3 (9.7mL, 101.4mmol)的混合物在 80°C 加热至回流保持2h。通过LCMS监测反应的进展。反应结束以后, 在减压下蒸发 POCl_3 。将 NaHCO_3 的水溶液加入残余物中, 并将产物用EtOAc (2x250mL)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到淡黄色液体化合物, 将其通过硅胶(100-200目)上的柱色谱法纯化, 使用0.5%EtOAc-己烷体系作为洗脱液, 得到作为黄色油状液体的2-氯-6-(5-氯-2-氟-苯基)-3-异丙烯基-吡啶(600mg)。

[0220] 步骤6: 2-氯-6-(5-氯-2-氟-苯基)-3-异丙基-吡啶的合成

[0221] 向2-氯-6-(5-氯-2-氟-苯基)-3-异丙烯基-吡啶(600mg, 2.13mmol)在乙醇(5mL)中的搅拌溶液中加入 PtO_2 (100mg)。将反应混合物使用氢气氢化4 h。通过NMR监测反应的进展。反应结束以后, 将混合物穿过硅藻土床过滤, 并将硅藻土床用MeOH (200mL)洗涤。将滤液在减压下浓缩以得到作为淡黄色液体的2-氯-6-(5-氯-2-氟-苯基)-3-异丙基-吡啶(570mg)。

[0222] 步骤7: 4-[[6-(5-氯-2-氟-苯基)-3-异丙基-2-吡啶基]氨基]吡啶-3-甲酸酯的合成

[0223] 向2-氯-6-(5-氯-2-氟-苯基)-3-异丙基-吡啶(570mg, 2.01mmol)和4-氨基吡啶-3-甲酸甲酯(306mg, 2.01mmol)在二噁烷(3mL)中的溶液中加入 Cs_2CO_3 (918mg, 2.8mmol)。将反应混合物用氮气净化1h。然后, 向该反应混合物中加入BINAP (175mg, 0.281mmol)和 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 。将反应混合物在 90°C 加热过夜。通过LCMS和TLC监测反应的进展。反应结束以后, 将产物用EtOAc (2x200mL)萃取。将合并的有机层在减压下浓缩得到粗产物。将粗产物通过硅

胶(100-200目)上的柱色谱法纯化,使用20%EtOAc-己烷体系作为洗脱液,得到作为白色固体化合物的4-[[6-(5-氯-2-氟-苯基)-3-异丙基-2-吡啶基]氨基]吡啶-3-甲酸甲酯酸(360mg)。

[0224] 步骤8:4-[[6-(5-氯-2-氟-苯基)-3-异丙基-2-吡啶基]氨基]吡啶-3-甲酸的合成

[0225] 向4-[[6-(5-氯-2-氟-苯基)-3-异丙基-2-吡啶基]氨基]吡啶-3-甲酸甲酯(360 mg, 0.90mmol)在MeOH(6mL)中的溶液中加入氢氧化钠(72mg, 1.30mmol) 在水(1mL)中的溶液。将反应混合物回流加热1h。通过TLC和NMR监测反应的进展。反应结束以后,将混合物浓缩,并加入甲苯以得到作为灰白色固体的4-[[6-(5-氯-2-氟-苯基)-3-异丙基-2-吡啶基]氨基]吡啶-3-甲酸(350 mg),为钠盐。

[0226] 步骤9:4-[[6-(5-氯-2-氟-苯基)-3-异丙基-2-吡啶基]氨基]-N-(2-羟丙基) 吡啶-3-甲酰胺的合成

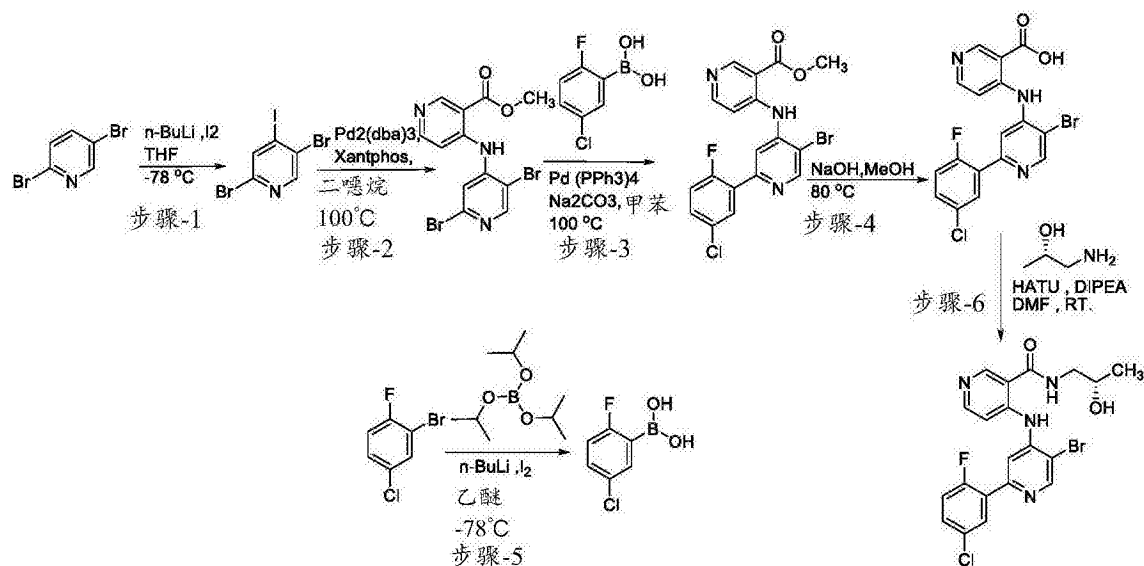
[0227] 向4-[[6-(5-氯-2-氟-苯基)-3-异丙基-2-吡啶基]氨基]吡啶-3-甲酸(50mg, 0.123mmol)在DMF(1.5mL)中的溶液中加入DIPEA(0.06mL, 0.369mmol),随后加入HATU(93mg, 0.246mmol)。15min以后,向该反应混合物中加入 (S)-1-氨基丙烷-2-醇(18mg, 0.23mmol)。将反应混合物在100℃加热过夜。通过LCMS监测反应的进展。反应结束以后,将混合物通过加入水(5mL)进行淬灭,并将产物用EtOAc(2x50mL)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗产物。将粗产物通过反相制备型HPLC纯化以得到作为灰白色固体的4-[[6-(5-氯-2-氟-苯基)-3-异丙基-2-吡啶基]氨基]-N-(2-羟丙基)吡啶-3-甲酰胺(11.89mg)。

[0228] NMR:¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ(ppm): 8.84-8.69(m, 2H), 8.34(d, J = 6.1Hz, 1H), 8.00(dd, J=6.8, 2.7Hz, 1H), 7.79(d, J=8.0Hz, 1H), 7.57-7.49(m, 1H), 7.42(m, 1H), 7.25(dd, J=10.9, 8.9Hz, 1H), 4.01(q, J=6.1Hz, 1H), 3.45(d, J=4.7Hz, 2H), 3.37(dd, J=13.3, 6.9Hz, 2H), 3.23(dd, J=13.7, 6.8 Hz, 1H), 1.37(d, J=6.8Hz, 6H), 1.24(d, J=6.3Hz, 3H)。

[0229] 实施例1. 化合物编号1、1a和1b的制备

[0230] 4-[[5-溴-2-(5-氯-2-氟-苯基)-4-吡啶基]氨基]-N-(2-羟丙基)吡啶-3-甲酰胺的合成

[0231]



[0232] 步骤1: 2,5-二溴-4-碘-吡啶的合成

[0233] 在氮气氛围下在-70℃向二异丙胺(3.24mL, 0.023mol)在无水THF(50mL)中的溶液中加入2M的n-BuLi在正己烷中的溶液(11.6mL, 0.023mol)。将反应混合物在-70℃搅拌30min。向该反应混合物中逐滴加入2,5-二溴吡啶(5g, 0.021mol)在THF(30mL)中的溶液。将反应混合物在-70℃搅拌4h。然后向反应混合物中加入碘(6.96g, 0.0274mol)在THF(20mL)中的溶液并在相同温度搅拌30min。通过TLC和¹H NMR监测反应的进展。反应结束以后,将混合物使用硫代硫酸钠水溶液淬灭,并将产物用EtOAc萃取。将有机层用硫代硫酸钠水溶液和盐水溶液洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到作为黄色固体的2,5-二溴-4-碘-吡啶(7.3g)纯化合物。

[0234] 步骤2: 4-[(2,5-二溴-4-吡啶基)氨基]吡啶-3-甲酸甲酯的合成

[0235] 将2,5-二溴-4-碘-吡啶(3.5g, 0.0096mol)、4-氨基吡啶-3-甲酸甲酯(1.615g, 0.0106mol)和磷酸三钾(4.095g, 0.0193mol)在二噁烷(20mL)中的混悬液在室温用氮气净化45min。然后,向该反应混合物中加入Xantphos(0.837g, 0.00144mol)和Pd₂(dba)₃(1.397g, 0.00144mol)并继续用氮气净化10min。将反应混合物在110℃加热过夜。通过TLC和LCMS监测反应的进展。反应结束以后,将混合物穿过硅藻土床过滤,并将硅藻土床用EtOAc洗涤。将滤液在减压下浓缩以得到粗制化合物,将其通过硅胶(100:200目)上的柱色谱法纯化,使用40%EtOAc-己烷体系作为洗脱液,得到作为黄色固体的4-[(2,5-二溴-4-吡啶基)氨基]吡啶-3-甲酸甲酯纯化合物(1.510g)。

[0236] 步骤3: 4-[[5-溴-2-(5-氯-2-氟-苯基)-4-吡啶基]氨基]吡啶-3-甲酸甲酯的合成

[0237] 将4-[(2,5-二溴-4-吡啶基)氨基]吡啶-3-甲酸甲酯(1.5g, 0.0038mol)、(5-氯-2-氟-苯基)硼酸(1.014g, 0.0058mol)和碳酸钠(0.823g, 0.0077mol)在甲苯(20mL)中的混悬液在室温用氮气净化45min。向该反应混合物中加入Pd(PPh₃)₄(0.224g, 0.00019mol)并继续用氮气净化另外10min。将反应混合物在100℃加热过夜。反应结束以后,将混合物用水稀释,并将产物用EtOAc萃取。将有机层用水和盐水溶液洗涤,经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗制化合物,将其通过硅胶(100:200目)上的柱色谱法纯化,使用35-40%EtOAc-己烷体系作为洗脱液,得到纯形式的4-[[5-溴-2-(5-氯-2-氟-苯基)-4-吡啶基]氨基]吡啶-3-甲酸甲酯纯化合物。

基]吡啶-3-甲酸甲酯(1.07g)。

[0238] 步骤4: 4-[[5-溴-2-(5-氯-2-氟-苯基)-4-吡啶基]氨基]吡啶-3-甲酸的合成

[0239] 向4-[[5-溴-2-(5-氯-2-氟-苯基)-4-吡啶基]氨基]吡啶-3-甲酸甲酯(665mg, 1.522mmol)在MeOH(5mL)中的混悬液中加入NaOH(91mg, 2.284mmol)在水(1mL)中的溶液。将反应混合物在80℃加热1h。通过TLC监测反应的进展。反应结束以后,将混合物在减压下浓缩以得到粘性化合物。向该反应混合物中加入甲苯(3x10mL)以得到固体化合物,将其与乙醚(10mL)一起研磨以得到作为浅黄色固体的4-[[5-溴-2-(5-氯-2-氟-苯基)-4-吡啶基]氨基]吡啶-3-甲酸(550mg)。

[0240] 步骤5: (5-氯-2-氟-苯基)硼酸的合成

[0241] 在氮气氛下在-70℃向2-溴-4-氯-1-氟-苯(5g, 0.0238mol)在无水乙醚(30 mL)的溶液中加入2M的n-BuLi在正己烷中的溶液(13mL, 0.0262mol)。将溶液在相同温度搅拌30min,然后将硼酸三异丙酯(4.93g, 0.0262mol)逐滴加入溶液中。将形成的白色浆在-70℃搅拌30min,并然后温热至室温并搅拌1h。通过TLC和¹H NMR监测反应。反应结束以后,将反应混合物用6N NaOH水解并搅拌1h。将反应混合物用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤并在减压下浓缩以得到粘性化合物,将其与正戊烷一起研磨并干燥以得到作为灰白色固体的(5-氯-2-氟-苯基)硼酸(2.2g)。

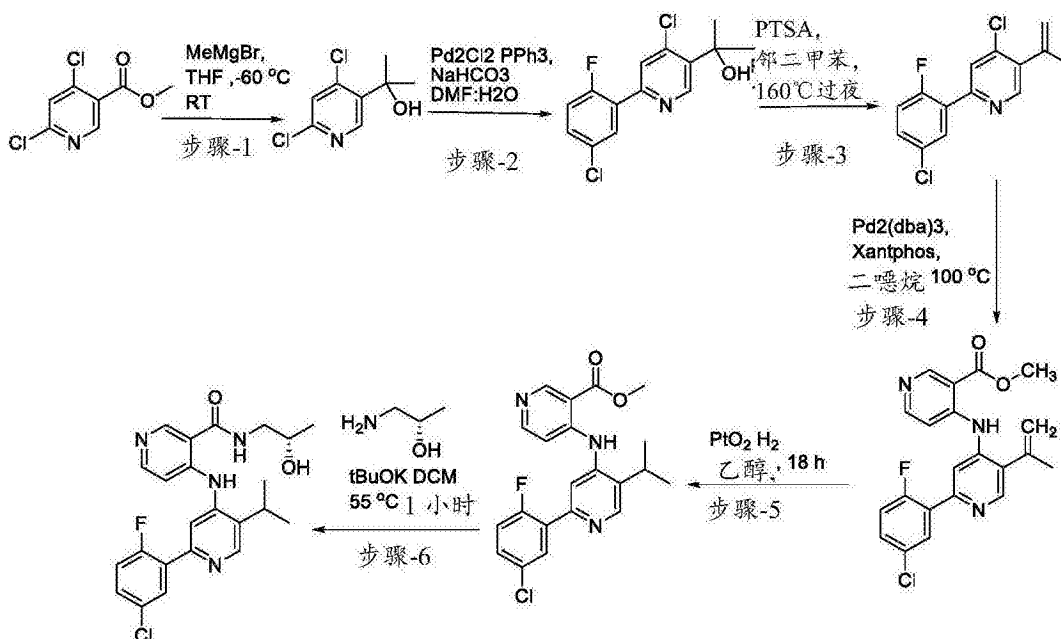
[0242] 步骤6: 4-[[5-溴-2-(5-氯-2-氟-苯基)-4-吡啶基]氨基]-N-(2-羟丙基)吡啶-3-甲酰胺的合成

[0243] 向4-[[5-溴-2-(5-氯-2-氟-苯基)-4-吡啶基]氨基]吡啶-3-甲酸(550mg, 1.241 mmol)在DMF(5mL)中的溶液中加入N,N-二异丙基乙基胺(0.65mL, 3.725 mmol)和HATU(755mg, 1.986mmol)。将反应混合物在氮气氛下在室温搅拌15min。然后,向该反应混合物中加入(S)-1-氨基丙烷-2-醇(233mg, 3.104 mmol),并将反应混合物在35℃搅拌过夜。通过TLC监测反应的进展。反应结束以后,将混合物用水稀释,并用EtOAc(100mL)萃取。将有机层用水(100mL)和盐水溶液(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗产物。将粗产物通过反相HPLC纯化以得到作为白色固体的4-[[5-溴-2-(5-氯-2-氟-苯基)-4-吡啶基]氨基]-N-(2-羟丙基)吡啶-3-甲酰胺(11mg)。在该步骤中利用(R)-1-氨基丙烷-2-醇可以合成(R)对映异构体。

[0244] NMR: ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ(ppm): 10.62(s, 1H), 8.75(d, J=5.7 Hz, 2H), 8.50(d, J=5.9Hz, 1H), 8.03(dd, J=6.8, 2.7Hz, 1H), 7.88(s, 1H), 7.47(d, J=5.8Hz, 1H), 7.35(m, 1H), 7.11(dd, J=10.8, 8.7Hz, 1H), 6.76(s, 1H), 4.09(m, 1H), 3.76(m, 1H), 3.31(m, 1H), 1.34-1.23(d, 3H)。

[0245] 实施例2. 化合物编号2、2a和2b的制备

[0246] (S)-4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙基-4-吡啶基]氨基]-N-(2-羟丙基)吡啶-3-甲酰胺的合成。



[0247]

[0248] 步骤1: 2-(4,6-二氯-3-吡啶基)丙烷-2-醇的合成

[0249] 在氮气下在 -60°C 向(5g, 0.0243mol)在无水THF(60mL)中的溶液中逐滴加入3M的甲基溴化镁在乙醚中的溶液(28.3mL, 0.0848mol)。将反应混合物在 -60°C 至 0°C 搅拌2h。通过TLC和 ^1H NMR监测反应的进展。反应结束以后,将混合物用饱和氯化铵水溶液淬灭,并用EtOAc萃取。将有机层用水和盐水溶液洗涤,经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到作为黄色油状物质的纯形式的2-(4,6-二氯-3-吡啶基)丙烷-2-醇(4.96g)。

[0250] 步骤2: 2-[4-氯-6-(5-氯-2-氟-苯基)-3-吡啶基]丙烷-2-醇的合成

[0251] 将2-(4,6-二氯-3-吡啶基)丙烷-2-醇(4.96g, 0.024mol)、(5-氯-2-氟-苯基)硼酸(6.284g, 0.036mol)和碳酸氢钠(4.045g, 0.048mol)在DMF:H₂O的2:1混合物(60mL)中的混悬液用氮气净化45min。然后,向该反应混合物中加入Pd(PPh₃)₄(500mg)并继续用氮气净化10min。将反应混合物在 80°C 加热过夜。反应结束以后,将反应混合物用水稀释,并将产物用EtOAc萃取。将有机层用水和盐水溶液洗涤,然后经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗产物。将粗产物通过硅胶(100:200目)上的柱色谱法纯化,使用7%EtOAc-己烷体系作为洗脱液,得到作为灰白色固体的2-[4-氯-6-(5-氯-2-氟-苯基)-3-吡啶基]丙烷-2-醇(4.931g)纯化合物。

[0252] 步骤3: 4-氯-2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙烯基-吡啶的合成

[0253] 向2-[4-氯-6-(5-氯-2-氟-苯基)-3-吡啶基]丙烷-2-醇(4.931g, 0.0165mol)在邻二甲苯(60mL)中的溶液中加入PTSA·H₂O(0.313g, 0.00165mol)和氢醌(0.181g, 0.00165mol),并在Dean Stark设备中在 160°C 加热过夜。通过TLC和 ^1H NMR监测反应的进展。反应结束以后,将混合物在减压下浓缩以得到粗产物。使用10%EtOAc-己烷,将粗产物通过硅胶(100:200目)上的柱色谱法纯化,得到4-氯-2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙烯基-吡啶(4g)纯化合物。

[0254] 步骤4: 4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙烯基-4-吡啶基]氨基]吡啶-3-甲酸酯的合成

[0255] 将4-氯-2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙烯基-吡啶(1g, 3.55mmol)、4-氨基吡啶-3-

甲酸甲酯 (0.595g, 0.0039mol) 和磷酸三钾 (1.510g, 0.0071mol) 在二噁烷 (20mL) 中的混悬液用氮气净化45min。向该反应混合物中加入Xantphos (0.308g, 0.0053mol) 和Pd₂(dba)₃ (0.552g, 0.0053mol) 并继续用氮气净化10 min。将反应混合物在100℃加热16h。通过TLC和LCMS监测反应的进展。反应结束以后, 将反应混合物穿过硅藻土床过滤, 并将硅藻土床用EtOAc 洗涤。将滤液在减压下浓缩以得到粗产物。将粗产物通过硅胶 (100:200目) 上的柱色谱法纯化, 使用30-35%EtOAc-己烷作为洗脱液, 得到作为黄色固体的4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙基-4-吡啶基]氨基]吡啶-3-甲酸甲酯 (0.7 g) 纯化合物。

[0256] 步骤5: 4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙基-4-吡啶基]氨基]吡啶-3-甲酸甲酯的合成

[0257] 向4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙基-4-吡啶基]氨基]吡啶-3-甲酸甲酯 (360mg, 0.906mmol) 在乙醇 (5mL) 中的搅拌溶液中加入PtO₂ (80mg)。在氢气氛下使用氢气舱将反应混合物在室温搅拌18h。通过¹H NMR监测反应的进展。反应结束以后, 将混合物穿过硅藻土床过滤, 并将硅藻土床用EtOAc (2x50mL) 洗涤。将滤液收集并在减压下浓缩以得到作为粘性油状物质的 4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙基-4-吡啶基]氨基]吡啶-3-甲酸甲酯 (350mg)。

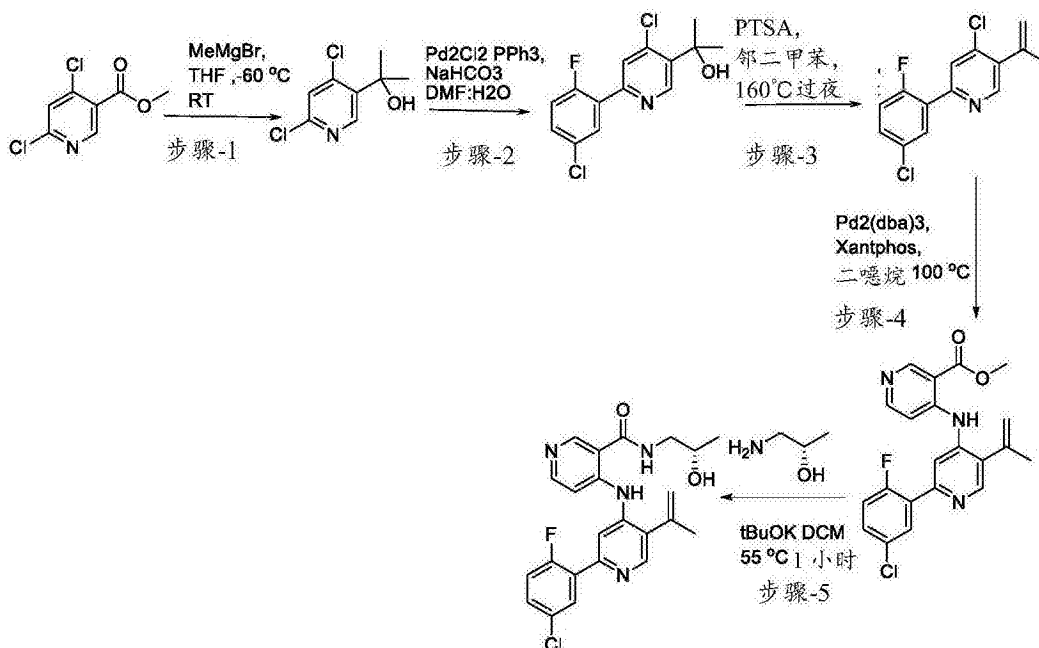
[0258] 步骤6: (S)-4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙基-4-吡啶基]氨基]-N-(2-羟丙基)吡啶-3-甲酰胺的合成

[0259] 向(S)-1-氨基丙烷-2-醇 (86mg, 1.14mmol) 在DCM (10mL) 中的搅拌溶液中加入叔丁醇钾 (128mg, 1.14mmol)。在氮气氛下将反应混合物在室温搅拌 10min。然后, 向该反应混合物中逐滴加入4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙基-4-吡啶基]氨基]吡啶-3-甲酸甲酯 (350mg, 0.877mmol) 在DCM (10mL) 中的溶液。将反应混合物在55℃加热1h。通过TLC和LCMS监测反应的进展。反应结束以后, 将混合物用DCM (50mL) 稀释, 并用水 (30mL) 和盐水溶液 (20 mL) 洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩以得到粗产物。将粗产物通过反相HPLC纯化以得到作为TFA盐的(S)-4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙基-4-吡啶基]氨基]-N-(2-羟丙基)吡啶-3-甲酰胺 (13mg)。在该步骤中利用(R)-1-氨基丙烷-2-醇可以合成(R)对映异构体。

[0260] NMR: ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ (ppm): 8.92 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.37 (d, J=7.1Hz, 1H), 7.99-7.90 (m, 2H), 7.54 (m, 1H), 7.46 (d, J=7.0Hz, 1H), 7.31 (t, J=9.7Hz, 1H), 4.07-3.94 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.32-3.21 (m, 1H), 1.40 (d, J=6.9Hz, 6H), 1.24 (d, J=6.3Hz, 3H)。

[0261] 实施例3. 化合物编号3、3a和3b的制备

[0262] (S)-4-(2-(5-氯-2-氟苯基)-5-(丙-1-烯-2-基)吡啶-4-基氨基)-N-(2-羟丙基)吡啶-5-甲酰胺的合成



[0263]

[0264] 步骤1-4与在实施例2中相同。

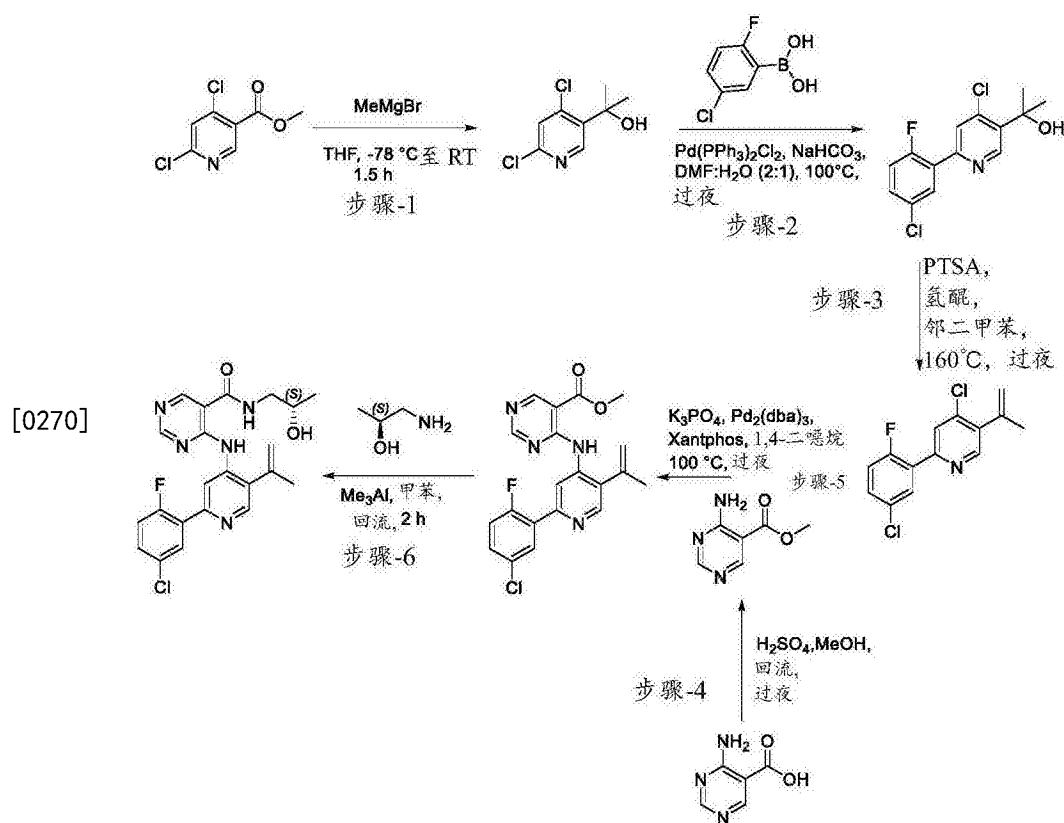
[0265] 步骤5: (S)-4-(2-(5-氯-2-氟苯基)-5-(丙-1-烯-2-基)吡啶-4-基氨基)-N-(2-羟丙基)吡啶-5-甲酰胺的合成

[0266] 向(S)-1-氨基丙烷-2-醇(92mg, 1.227mmol)在DCM(10mL)中的搅拌溶液中加入叔丁醇钾(138mg, 1.227mmol)。在氮气氛围下将反应混合物在室温搅拌10min。然后,向该搅拌的反应混合物中逐滴加入4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙烯基-4-吡啶基]氨基]吡啶-3-甲酸甲酯(375mg, 0.944mmol)在DCM(10 mL)中的溶液。将反应混合物在55℃加热1h。通过TLC和LCMS监测反应的进展。反应结束以后,将混合物用DCM(60mL)稀释,用水(40mL)和盐水溶液(20mL)洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗产物。将粗产物通过反相HPLC纯化以得到作为白色固体的(S)-4-(2-(5-氯-2-氟苯基)-5-(丙-1-烯-2-基)吡啶-4-基氨基)-N-(2-羟丙基)吡啶-5-甲酰胺(31mg)。在该步骤中利用(R)-1-氨基丙烷-2-醇可以合成(R)对映异构体。

[0267] NMR: ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 10.21 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.44-8.37 (m, 1H), 8.03 (dd, $J=6.8, 2.8\text{Hz}$, 1H), 7.81 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.43-7.24 (m, 2H), 7.10 (t, $J=9.7\text{Hz}$, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.13-4.00 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 2.14 (d, $J=1.4\text{Hz}$, 3H), 1.29 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 3H)。

[0268] 实施例4. 化合物编号4、4a和4b的制备

[0269] (S)-4-(2-(5-氯-2-氟苯基)-5-(丙-1-烯-2-基)吡啶-4-基氨基)-N-(2-羟丙基)吡啶-5-甲酰胺的合成



[0271] 步骤1-3与在实施例2中相同。

[0272] 步骤4: 4-氨基嘧啶-5-甲酸的合成

[0273] 在0℃向4-氨基嘧啶-5-甲酸(1g, 7.188mmol)在MeOH(20mL)中的搅拌溶液中逐滴加入浓硫酸(4mL)。将反应混合物在试剂瓶中在85℃加热至回流过夜。通过¹H NMR监测反应的进展。反应结束以后,将混合物在减压下浓缩以除去MeOH。向残余物中加入冰水(10mL),并通过加入饱和碳酸氢钠溶液使水性混合物的pH呈中性。将产物用EtOAc(2x50mL)萃取。将有机层再次用盐水溶液(40mL)洗涤。将有机层分离,经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到作为灰白色固体的4-氨基嘧啶-5-甲酸(780mg)。

[0274] 步骤5: 4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙烯基-4-吡啶基]氨基]嘧啶-5-甲酸甲酯的合成

[0275] 将4-氯-2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙烯基-吡啶(440mg, 1.559mmol)、4-氨基嘧啶-5-甲酸甲酯(263mg, 1.715mmol)和磷酸钾(三碱的)(662mg, 3.118 mmol)在1,4-二噁烷(20mL)中的溶液用氮气净化30min。然后,向该反应混合物中加入三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(143mg, 0.156mmol)和Xantphos(135 mg, 0.233mmol)。然后,将该反应混合物用氮气净化另外5min。将反应混合物在100℃加热过夜。通过TLC和LCMS监测反应的进展。反应结束以后,将混合物用EtOAc(50mL)稀释并穿过硅藻土床过滤。将滤液用水(20mL)洗涤并最后用盐水溶液(20mL)洗涤。将有机层分离,经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗产物,将其通过CombiFlash®色谱法纯化,使用20% EtOAc-己烷体系作为洗脱液,得到作为浅黄色固体的4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙烯基-4-吡啶基]氨基]嘧啶-5-甲酸甲酯(325mg)。

[0276] 步骤6: (S)-4-(2-(5-氯-2-氟苯基)-5-(丙-1-烯-2-基)吡啶-4-基氨基)-N-(2-(5-氯-2-氟苯基)-5-(丙-1-烯-2-基)吡啶-4-基氨基)嘧啶-5-甲酸甲酯的合成

羟丙基) 嘧啶-5-甲酰胺的合成

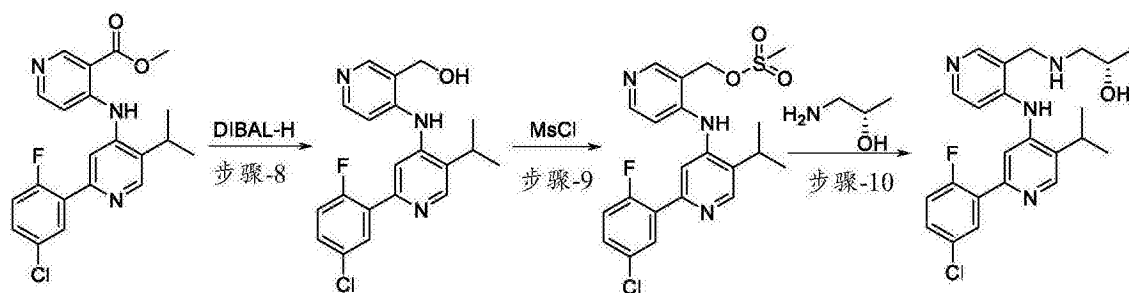
[0277] 在室温向4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙基-4-吡啶基]氨基]嘧啶-5-甲酸甲酯(100mg, 0.250mmol)和(S)-1-氨基-丙烷-2-醇(28mg, 0.376mmol)在甲苯(8mL)中的搅拌溶液中加入1M的三甲基铝在庚烷中的溶液(1mL, 1.00 mmol)。将反应混合物回流加热2h。通过TLC监测反应的进展。反应结束以后, 将混合物用EtOAc(30mL)稀释, 并用饱和碳酸氢钠溶液(15mL)、水(15mL)和盐水(15mL)洗涤。将有机层分离, 经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩以得到粗产物。将粗产物通过在DCM-戊烷体系中沉淀进行纯化, 并干燥以得到作为灰白色固体的(S)-4-(2-(5-氯-2-氟苯基)-5-(丙-1-烯-2-基)吡啶-4-基氨基)-N-(2-羟丙基)嘧啶-5-甲酰胺(90mg)。在该步骤中利用(R)-1-氨基丙烷-2-醇可以合成(R)对映异构体。

[0278] NMR: ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ (ppm): 9.56 (s, 1H), 9.15 (d, $J=9.8$ Hz, 2H), 8.63 (s, 1H), 7.88 (dd, $J=6.3, 2.7$ Hz, 1H), 7.75 (ddd, $J=9.1, 4.5, 2.7$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J=9.5$ Hz, 1H), 5.88-5.64 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 3.99 (td, $J=6.8, 4.6$ Hz, 1H), 3.52-3.34 (m, 2H), 2.72 (s, 9H), 2.25 (s, 3H), 1.23 (d, $J=6.3$ Hz, 3H)。LCMS: 442.2 (M+1)。

[0279] 实施例5. 化合物编号5、5a和5b的制备

[0280] (S)-1-((4-(2-(5-氯-2-氟苯基)-5-异丙基吡啶-4-基氨基)吡啶-3-基)甲基氨基)丙烷-2-醇的合成

[0281]



[0282] 步骤1-7与在对比实施例1中相同。

[0283] 步骤8: (S)-1-((4-(2-(5-氯-2-氟苯基)-5-异丙基吡啶-4-基氨基)吡啶-3-基)甲基氨基)丙烷-2-醇的合成

[0284] 在0℃向4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙基-4-吡啶基]氨基]吡啶-3-甲酸甲酯(100mg, 0.25mmol)在THF(10mL)中的溶液中加入1M的DIBAL-H(1.25 mL, 1.25mmol)在甲苯中的溶液。将反应混合物在室温搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应的进展。反应结束以后, 将混合物用 NH_4Cl 水溶液淬灭, 并用EtOAc(50mL)萃取。将合并的有机层用水(20mL)洗涤, 经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到[4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙基-4-吡啶基]氨基]-3-吡啶基]甲醇(70mg)。

[0285] 步骤9: 甲磺酸[4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙基-4-吡啶基]氨基]-3-吡啶基]甲酯的合成

[0286] 在0℃向[4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙基-4-吡啶基]氨基]-3-吡啶基]甲醇(70mg, 0.188mmol)在DCM(5mL)中的溶液中加入三乙胺(0.13mL, 0.94 mmol)。10min以后, 向该反应混合物中加入甲烷磺酰氯(0.03mL, 0.376 mmol)。将反应混合物在相同温度搅拌2h。通过TLC和LCMS监测反应的进展。反应结束以后, 将混合物用DCM(15mL)稀释, 并用水(10mL)洗涤。将有机层分离并用水(20mL)进一步洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓

缩以得到甲磺酸[4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙基-4-吡啶基]氨基]-3-吡啶基]甲酯(40mg)。

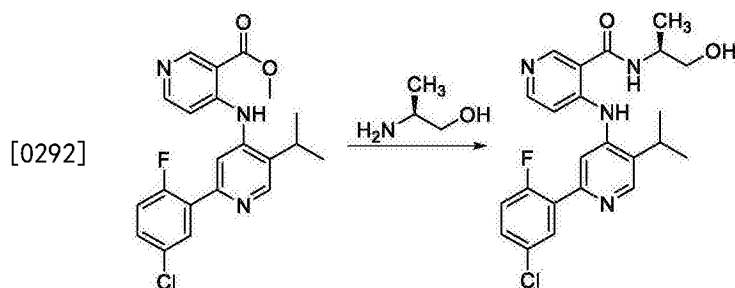
[0287] 步骤10: 1-[[4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙基-4-吡啶基]氨基]-3-吡啶基]甲基氨基]丙烷-2-醇的合成

[0288] 在0℃向(2S)-1-氨基丙烷-2-醇(33mg, 0.444mmol)在DMF(3mL)中的溶液中加入NaH(10mg, 0.22mmol)。将反应混合物在相同温度搅拌30min。向该搅拌的反应混合物中加入甲磺酸[4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙基-4-吡啶基]氨基]-3-吡啶基]甲酯(100mg, 0.22mmol)在DMF(2mL)中的溶液。然后, 将反应混合物在0℃搅拌2h。通过LCMS监测反应的进展。反应结束以后, 将混合物用冰冷的水(10mL)淬灭, 并用EtOAc(50mL)萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗产物。将粗产物通过反相HPLC纯化以得到1-[[4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙基-4-吡啶基]氨基]-3-吡啶基]甲基氨基]丙烷-2-醇(8.9mg)。在该步骤中利用(R)-1-氨基丙烷-2-醇可以合成(R)对映异构体。

[0289] NMR: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.83 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.09 - 7.91 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.42-7.29 (m, 1H), 7.11-6.95 (m, 2H), 6.71 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.25 (s, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 1.35 (m, 3H), 1.28 (m, 6H)。

[0290] 实施例6. 化合物编号6、6a和6b的制备

[0291] (S)-4-(2-(5-氯-2-氟苯基)-5-异丙基吡啶-4-基氨基)-N-(1-羟基丙烷-2-基)烟酰胺的合成



[0293] 步骤1-7与在对比实施例1中相同

[0294] 步骤8: (S)-4-(2-(5-氯-2-氟苯基)-5-异丙基吡啶-4-基氨基)-N-(1-羟基丙烷-2-基)烟酰胺的合成

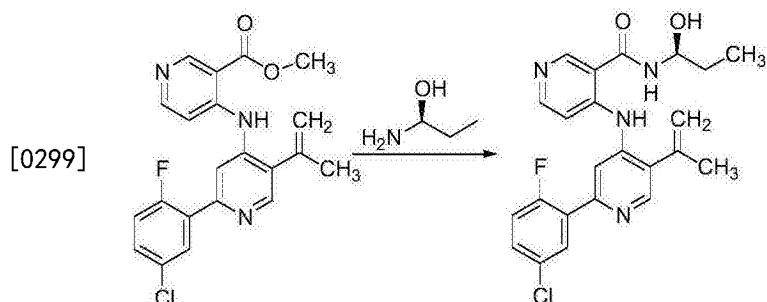
[0295] 将(S)-2-氨基丙烷-1-醇(45mg, 0.601mmol)、叔丁醇钾(68mg, 0.601 mmol)在DCM(5mL)中的混悬液搅拌5min。反应混合物变成黄色。向该反应混合物中加入4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙基-4-吡啶基]氨基]吡啶-3-甲酸甲酯(200mg, 0.503mmol)在DCM(5mL)中的溶液。然后, 将该反应混合物在密闭的试剂瓶中在55℃加热1h。通过TLC和LCMS监测反应的进展。反应结束以后, 将反应混合物用DCM(15mL)和水(5mL)稀释。将DCM层分离。将水层再次用DCM(15mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩以得到粗产物, 将其通过反相HPLC纯化以得到作为白色固体的(S)-4-(2-(5-氯-2-氟苯基)-5-异丙基吡啶-4-基氨基)-N-(1-羟基丙烷-2-基)烟酰胺(42.12mg)。在该步骤中利用(R)-2-氨基丙烷-1-醇可以合成(R)对映异构体。

[0296] NMR: ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8.76 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.32 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.89 (dd, $J=6.7, 2.7\text{Hz}$, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.45 (t, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.37 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 1H), 7.25 (t, $J=9.75\text{Hz}$, 1H), 4.24 (h, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 3.62 (m, 2H), 3.25 (m, 1H), 1.40 (dd, $J=10.0, 6.5\text{Hz}$, 2H), 1.28 (m, 6H)。

=7.0, 1.6Hz, 6H), 1.26 (d, J= 6.8Hz, 3H)。

[0297] 实施例7a. 化合物编号7a的制备

[0298] (S)-4-(2-(5-氯-2-氟苯基)-5-(丙-1-烯-2-基)吡啶-4-基氨基)-N-(1-羟基丙烷-2-基)烟酰胺的合成



[0300] 步骤1-4与在实施例2中相同

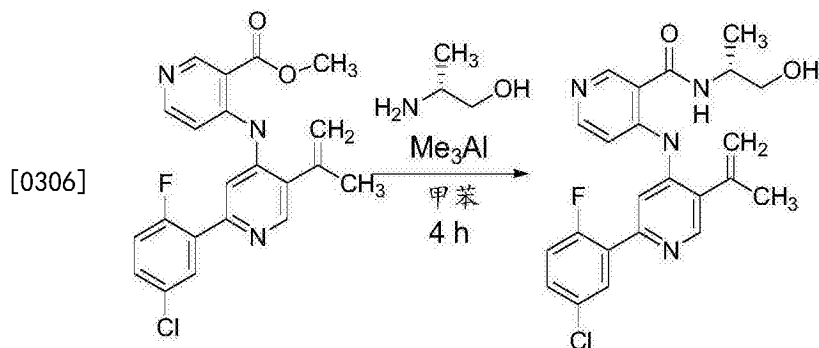
[0301] 步骤5: (S)-4-(2-(5-氯-2-氟苯基)-5-(丙-1-烯-2-基)吡啶-4-基氨基)-N-(1-羟基丙烷-2-基)烟酰胺的合成

[0302] 将(S)-2-氨基丙烷-1-醇(45mg, 0.601mmol)和叔丁醇盐(68mg, 0.601 mmol)在DCM(5mL)中的混悬液搅拌5min。反应混合物变成黄色。向该反应混合物中加入4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙烯基-4-吡啶基]氨基]吡啶-3-甲酸甲酯(200mg, 0.501mmol)在DCM(5mL)中的溶液。然后, 将反应混合物在密闭的试剂瓶中在55℃加热1h。通过TLC和LCMS监测反应的进展。反应结束以后, 将混合物用DCM(15mL)和水(5mL)稀释。将DCM层分离。将水层再次用DCM(15mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥。在减压下除去DCM, 得到粗产物, 将其通过反相HPLC纯化以得到作为白色固体的(S)-4-(2-(5-氯-2-氟苯基)-5-(丙-1-烯-2-基)吡啶-4-基氨基)-N-(1-羟基丙烷-2-基)烟酰胺(66mg)。

[0303] NMR: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.78 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.66 (d, J=7.9Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.40 (d, J=6.2Hz, 1H), 8.00 (dd, J=6.8, 2.8Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.57 (dt, J=8.7, 3.6Hz, 1H), 7.47-7.37 (m, 2H), 5.47 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.84-4.74 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.50-3.35 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.13 (d, J=6.7Hz, 3H)。

[0304] 实施例7b. 化合物编号7b的制备

[0305] 4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙烯基-4-吡啶基]氨基]-N-(2-羟基-1-甲基-乙基)吡啶-3-甲酰胺的合成



[0307] 步骤1-4与在实施例2中相同

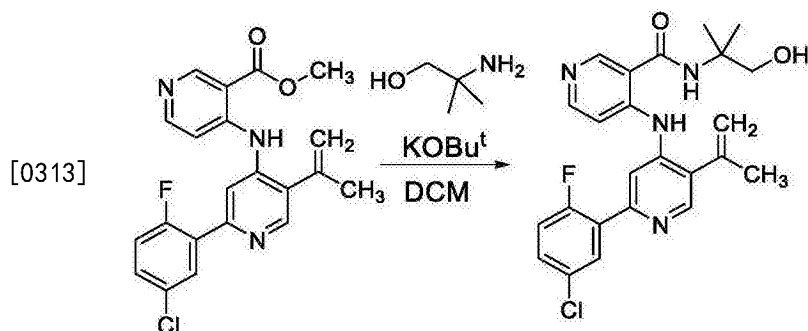
[0308] 步骤5: (2R)-4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙烯基-4-吡啶基]氨基]-N-(2-羟基-1-甲基-乙基)吡啶-3-甲酰胺的合成

[0309] 向4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙烯基-4-吡啶基]氨基]吡啶-3-甲酸甲酯(100mg, 0.25mmol)和(2R)-2-氨基丙烷-1-醇(37mg, 0.5mmol)在甲苯(4mL)中的溶液中加入 Me_3Al (1.0mL, 1.00mmol)。将反应混合物在140℃加热4 h。通过LCMS监测反应的进展。反应结束以后,将混合物用饱和 NaHCO_3 水溶液(20mL)淬灭,并将产物用 EtOAc (2x70mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗产物。将粗产物通过制备型HPLC纯化以得到(2R)-4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙烯基-4-吡啶基]氨基]-N-(2-羟基-1-甲基-乙基)吡啶-3-甲酰胺(13.25mg)。

[0310] NMR: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 10.55 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.32 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 8.03 (dd, $J=6.7, 2.7\text{Hz}$, 1H), 7.79 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 7.39-7.25 (m, 3H), 7.09 (dd, $J=10.7, 8.7\text{Hz}$, 1H), 5.50 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.28 (m, 1H), 3.82 (dd, $J=11.4, 3.5\text{Hz}$, 1H), 3.70 (dd, $J=11.3, 5.6\text{Hz}$, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.32 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H)。LCMS: 441.2 (M+1)。

[0311] 实施例8. 化合物编号8的制备

[0312] 4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙烯基-4-吡啶基]氨基]-N-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)吡啶-3-甲酰胺的合成



[0314] 步骤1-4与在实施例2中相同

[0315] 步骤5: 4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙烯基-4-吡啶基]氨基]-N-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)吡啶-3-甲酰胺的合成

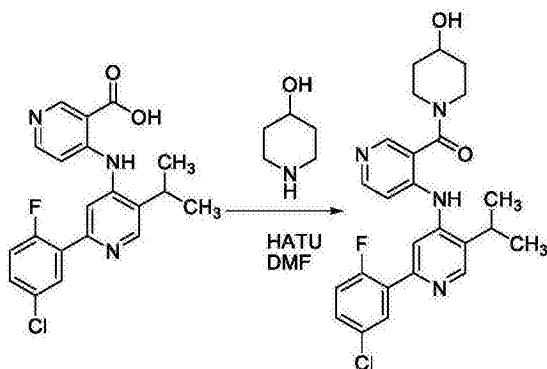
[0316] 向2-氨基-2-甲基-丙烷-1-醇(24mg, 0.27mmol)在DCM(3mL)中的溶液中加入叔丁醇钾(33mg, 0.30mmol)。将反应混合物在室温搅拌20min。在室温向搅拌的反应混合物中逐滴加入4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙烯基-4-吡啶基]氨基]吡啶-3-甲酸甲酯(100mg, 0.25mmol)在DCM(5mL)中的溶液。将反应混合物在50℃加热1h。反应结束以后,加入水(50mL),并将混合物用DCM(50mL)稀释。将有机层用盐水(20mL)洗涤并在减压下浓缩以得到粗产物,将其通过反相HPLC纯化以得到作为白色固体的4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙烯基-4-吡啶基]氨基]-N-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)吡啶-3-甲酰胺(17.96mg)。

[0317] NMR: ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8.65 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.35 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 7.90 (dd, $J=6.7, 2.7\text{Hz}$, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.26 (m, 1H), 5.53 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 3.72 (s, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.40 (s, 6H)。

[0318] 实施例9. 化合物编号9的制备

[0319] [4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙基-4-吡啶基]氨基]-3-吡啶基]-(4-羟基-1-哌啶基)甲酮的合成

[0320]



[0321] 步骤1-8与在对比实施例1中相同

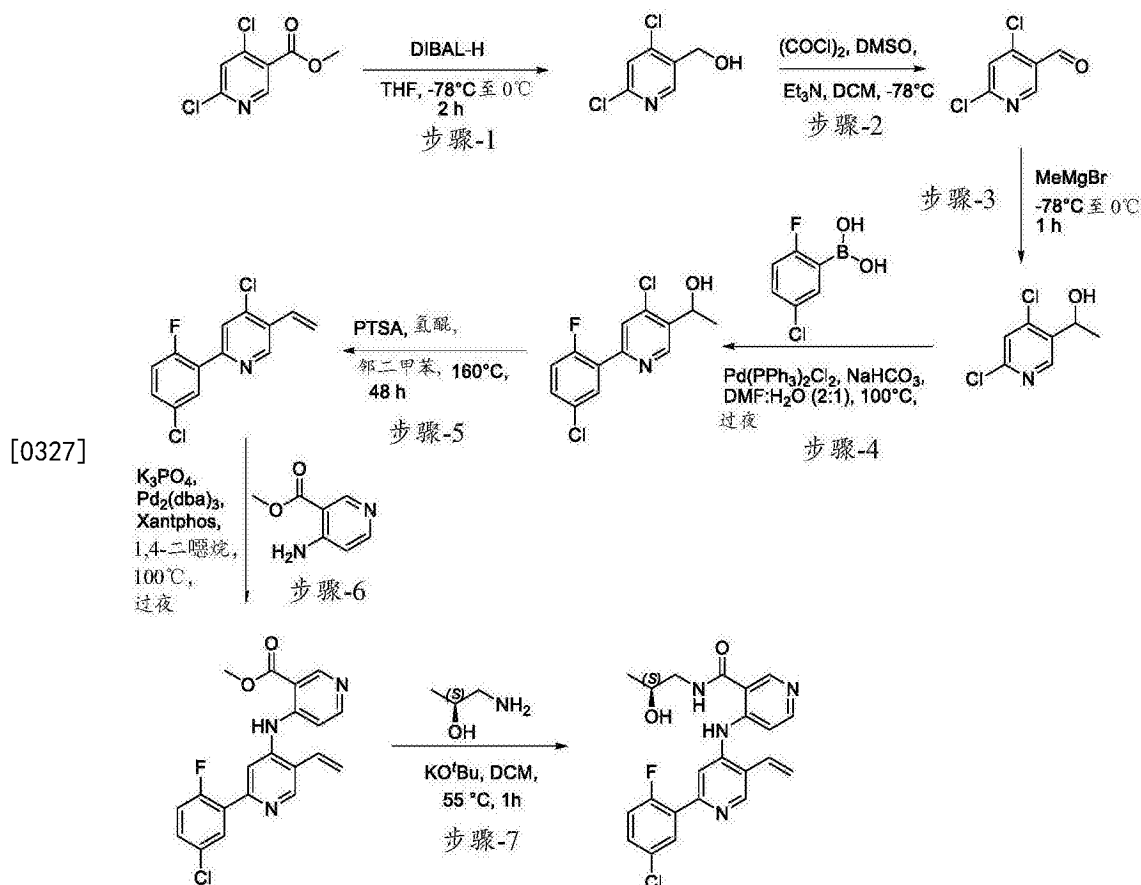
[0322] 步骤9: [4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙基-4-吡啶基]氨基]-3-吡啶基]-(4-羟基-1-哌啶基)甲酮的合成

[0323] 向4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙基-4-吡啶基]氨基]吡啶-3-甲酸(140mg, 0.343mmol)在DMF(4mL)中的溶液中加入N,N-二异丙基乙基胺(0.23mL, 1.37mmol)和HATU(254mg, 0.686mmol)。在氮气氛下将反应混合物在室温搅拌15min。向该搅拌的反应混合物中加入哌啶-4-醇(41mg, 0.411mmol)在DMF(1mL)中的溶液,并将反应混合物在室温搅拌过夜。通过TLC监测反应的进展。反应结束以后,将混合物用水稀释,并用EtOAc(50mL)萃取。将有机层用水(2x10mL)和盐水溶液(10mL)洗涤。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发以得到油状粗制化合物,将其通过反相HPLC纯化以得到[4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙基-4-吡啶基]氨基]-3-吡啶基]-(4-羟基-1-哌啶基)甲酮(9mg)。

[0324] NMR: ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.76 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.40 (d, $J=14.5\text{Hz}$, 2H), 8.02 (dd, $J=6.8, 2.7\text{Hz}$, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.39-7.27 (m, 2H), 7.09 (dd, $J=10.7, 8.8\text{Hz}$, 1H), 4.10-4.01 (m, 3H), 3.51 (m, 2H), 3.13 (p, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 1.99 (m, 2H), 1.7 (m, 2H), 1.38 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H)。

[0325] 实施例10. 化合物编号10、10a和10b的制备

[0326] (S)-4-(2-(5-氯-2-氟苯基)-5-乙烯基吡啶-4-基氨基)-N-(2-羟丙基)烟酰胺的合成



[0328] 步骤1: (4,6-二氯-3-吡啶基) 甲醇的合成

[0329] 在氮气氛围下在 -78°C 向4,6-二氯吡啶-3-甲酸甲酯(1g, 4.854mmol)在无水 THF (25mL) 中的溶液中逐滴加入1M的二异丁基氢化铝在甲苯中的溶液 (14.5mL, 14.5mmol)。将反应混合物搅拌2h, 在这期间反应混合物缓慢地温热至 0°C 。通过TLC监测反应的进展。反应结束以后, 将混合物用饱和氯化铵溶液 (20mL) 淬灭。将EtOAc (100mL) 加入反应混合物中, 将其过滤。将滤液用水 (30mL) 洗涤, 随后用盐水洗液 (30mL) 洗涤。将有机层分离, 经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到作为白色固体的(4,6-二氯-3-吡啶基) 甲醇 (820mg)。

[0330] 步骤2: 4,6-二氯吡啶-3-甲醛的合成

[0331] 将草酰氯 (2.32mL, 26.963mmol) 在DCM (30mL) 中的溶液冷却至 -78°C 。在氮气氛围下向该溶液中逐滴加入DMSO (3.83mL, 53.922mmol)。将反应混合物在相同温度搅拌另外30min。向该反应混合物中加入(4,6-二氯-3-吡啶基) 甲醇 (1.6g, 8.987mmol) 在DCM (10mL) 中的溶液, 然后将反应混合物搅拌 30min。然后, 向该搅拌的反应混合物中加入三乙胺 (11.2mL, 80.883mmol)。将反应混合物在相同温度搅拌另外30min。通过TLC监测反应的进展。反应结束以后, 将混合物用饱和碳酸氢钠溶液 (30mL) 淬灭。使用DCM (2x50 mL) 萃取产物。将合并的有机层再次用水 (3x30mL) 洗涤, 最后用盐水溶液 (30 mL) 洗涤。将有机层分离, 经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到作为浅黄色固体的4,6-二氯吡啶-3-甲醛 (1.53g)。

[0332] 步骤3: 1-(4,6-二氯-3-吡啶基) 乙醇的合成

[0333] 在氮气氛围下在 -78°C 向4,6-二氯吡啶-3-甲醛 (1.53g, 8.693mmol) 在无水 THF (15mL) 中的溶液中逐滴加入3M的甲基溴化镁在乙醚中的溶液 (5.8mL, 17.386mmol)。将反

应混合物搅拌1h,在这期间,反应混合物缓慢地温热至0℃。通过TLC监测反应的进展。反应结束以后,将混合物用饱和氯化铵溶液(15mL)淬灭。使用EtOAc (2x25mL) 萃取产物。将合并的有机层再次用水 (20mL) 洗涤,并最后用盐水溶液(20mL) 洗涤。将有机层分离,经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到作为浅棕色液体的1-(4,6-二氯-3-吡啶基)乙醇(1.56g)。

[0334] 步骤4:1-[4-氯-6-(5-氯-2-氟-苯基)-3-吡啶基]乙醇的合成

[0335] 将1-(4,6-二氯-3-吡啶基)乙醇(1.56g,8.123mmol)、(5-氯-2-氟-苯基)硼酸(2.12g,12.184mmol)和碳酸氢钠(1.36g,16.246mmol)在DMF:H₂O的2:1 混合物(21mL)中的混合物用氮气净化40min。向该反应混合物中加入双(三苯基膦)二氯化钯(II)(285mg,0.406mmol),然后用氮气净化另外5min。将反应混合物在100℃加热过夜。通过TLC和LCMS监测反应的进展。反应结束以后,将水(20mL)加入反应混合物中并用EtOAc (2x25mL) 萃取产物。将合并的有机层用水(3x25mL) 洗涤,并最后用盐水溶液(25mL) 洗涤。将有机层分离,经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗产物,将其通过硅胶(100-200目)上的柱色谱法纯化,使用6%EtOAc:己烷体系作为洗脱液,得到作为浅棕色液体的1-[4-氯-6-(5-氯-2-氟-苯基)-3-吡啶基]乙醇(1.2g)。

[0336] 步骤5:4-氯-2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-乙基-吡啶的合成

[0337] 向1-[4-氯-6-(5-氯-2-氟-苯基)-3-吡啶基]乙醇(1.2g,4.193mmol)在邻二甲苯(10mL)中的搅拌溶液中加入对甲苯磺酸一水合物(80mg,0.419mmol)和氢醌(46mg,0.419mmol)。将反应混合物在Dean-Stark设备中在160℃加热 48h。通过TLC监测反应的进展。反应结束以后,将混合物在减压下浓缩以除去邻二甲苯。向残余物中加入水(50mL)并用EtOAc (2x50mL) 萃取产物。将合并的有机层再次用水(40mL)和盐水溶液(40mL) 洗涤。将有机层分离,经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗产物,将其通过CombiFlash®色谱法纯化,使用0.5%EtOAc:己烷体系作为洗脱液,得到作为浅黄色固体的4-氯-2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-乙基-吡啶(270mg)。

[0338] 步骤6:4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-乙基-4-吡啶基]氨基]吡啶-3-甲酸甲酯的合成

[0339] 将4-氯-2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-乙基-吡啶(270mg,1.007mmol)、4-氨基吡啶-3-甲酸甲酯(169mg,1.107mmol)和磷酸钾(三碱的)(428mg,2.014 mmol)在1,4-二噁烷(10mL)中的混合物用氮气净化30min。向该反应混合物中加入三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(92mg,0.100mmol)和Xantphos(87mg,0.151mmol),然后将反应混合物用氮气净化另外5min。然后,将反应混合物在100℃加热过夜。通过TLC和LCMS监测反应的进展。反应结束以后,将反应混合物用EtOAc(50mL)稀释并穿过硅藻土床过滤。将滤液用水(20 mL)洗涤并最后用盐水溶液(20mL) 洗涤。将有机层分离,经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗产物,将其通过CombiFlash®色谱法纯化,使用20% EtOAc:己烷体系作为洗脱液,得到作为灰白色固体的4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-乙基-4-吡啶基]氨基]吡啶-3-甲酸甲酯(100mg)。

[0340] 步骤7:(S)-4-(2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-乙基-吡啶-4-基氨基)-N-(2-羟丙基)烟酰胺的合成

[0341] 在氮气氛下在0℃向(S)-1-氨基-丙烷-2-醇(14mg,0.187mmol)在DCM(2 mL)中的

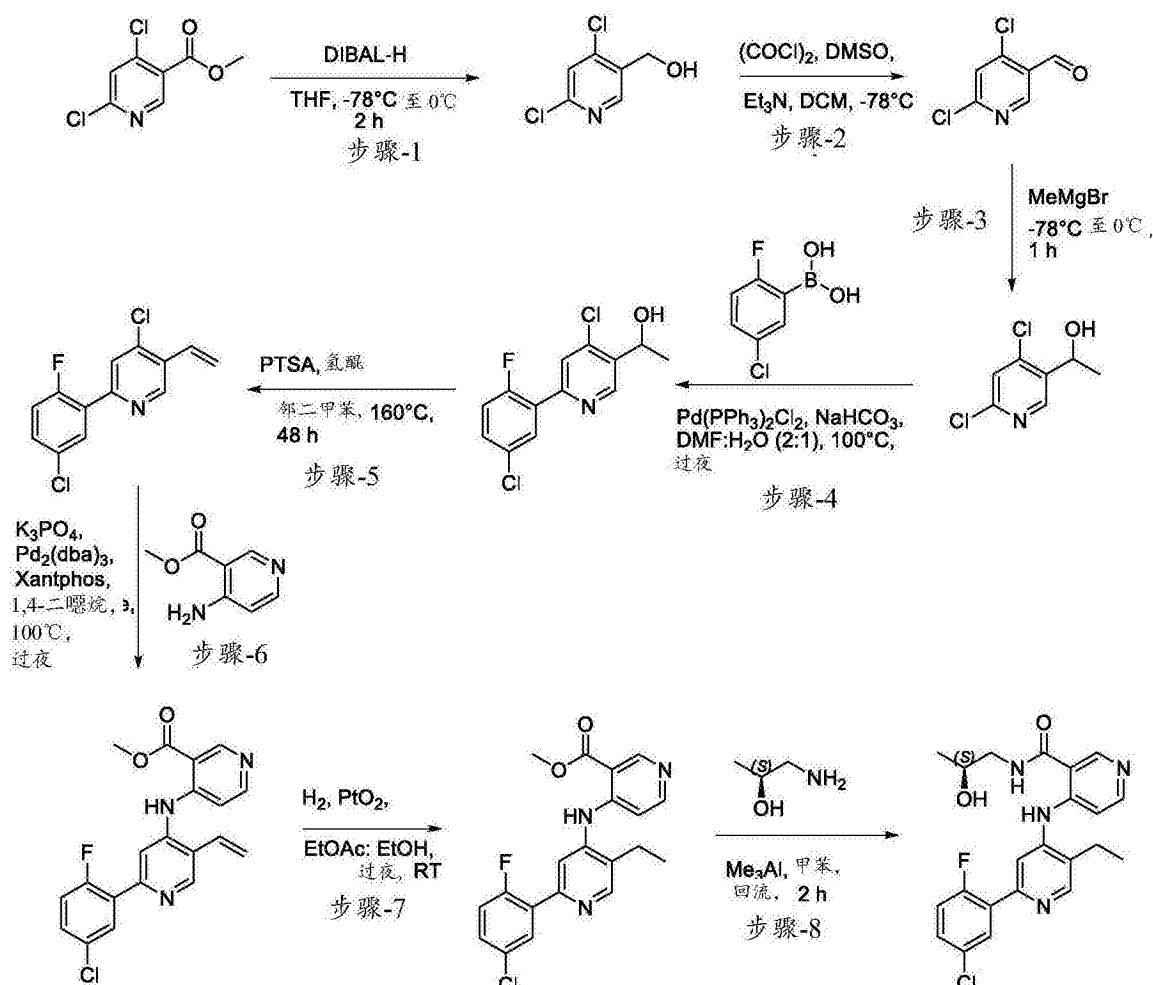
搅拌溶液中加入叔丁醇钾 (21mg, 0.187mmol)。将反应混合物在室温搅拌15min。然后,向该反应混合物中逐滴加入4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-乙基吡啶-4-基]氨基]吡啶-3-甲酸甲酯 (60mg, 0.156mmol) 在DCM (3mL) 中的溶液。将反应混合物在55℃加热1h。通过TLC监测反应的进展。反应结束以后,将混合物用DCM (15mL) 稀释。将有机层用饱和碳酸氢钠溶液 (10 mL)、水 (10mL) 洗涤,最后用盐水溶液 (10mL) 洗涤。将有机层分离,经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗产物,将其通过反相制备型HPLC纯化以得到作为灰白色固体的 (S)-4-(2-(5-氯-2-氟苯基)-5-乙基吡啶-4-基氨基)-N-(2-羟丙基) 烟酰胺 (2mg)。在该步骤中利用 (R)-1-氨基丙烷-2-醇可以合成 (R) 对映异构体。

[0342] NMR: ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 8.76 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 2H) , 8.35 (s, 1H) , 7.94 (dd, $J=6.7, 2.8\text{Hz}$, 1H) , 7.84 (s, 1H) , 7.51-7.37 (m, 2H) , 7.26 (dd, $J=10.7, 8.8\text{Hz}$, 1H) , 6.92 (dd, $J=17.6, 11.2\text{Hz}$, 2H) , 5.98 (d, $J=17.5\text{Hz}$, 1H) , 5.60 (d, $J=11.3\text{Hz}$, 1H) , 3.97 (p, $J=6.5\text{Hz}$, 1H) , 3.56 (dd, $J=10.7, 5.5\text{Hz}$, 1H) , 3.44 (dd, $J=13.6, 4.6\text{Hz}$, 1H) , 1.22 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H) 。LCMS: 427.0 ($M+1$)。

[0343] 实施例11. 化合物编号11、11a和11b的制备

[0344] (S)-4-(2-(5-氯-2-氟苯基)-5-乙基吡啶-4-基氨基)-N-(2-羟丙基) 烟酰胺的合成

[0345]



[0346] 步骤1: (4,6-二氯-3-吡啶基) 甲醇的合成

[0347] 在氮气氛下在-78℃向4,6-二氯吡啶-3-甲酸甲酯(1g,4.854mmol)在无水 THF (25mL)中的溶液中逐滴加入1M的二异丁基氢化铝在甲苯中的溶液(14.5mL,14.5mmol)。将反应混合物搅拌2h,在这期间,反应混合物缓慢地温热至0℃。通过TLC监测反应的进展。反应结束以后,将混合物用饱和氯化铵溶液(20mL)淬灭。将EtOAc(100mL)加入反应混合物中并过滤。将滤液用水(30mL)洗涤,随后用盐水洗液(30mL)洗涤。将有机层分离,经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到作为白色固体的(4,6-二氯-3-吡啶基)甲醇(820mg)。

[0348] 步骤2:4,6-二氯吡啶-3-甲醛的合成

[0349] 将草酰氯(2.32mL,26.963mmol)在DCM(30mL)中的溶液冷却至-78℃。在氮气氛下向该溶液中逐滴加入DMSO(3.83mL,53.922mmol)。将反应混合物在相同温度搅拌另外30min。向该反应混合物中加入(4,6-二氯-3-吡啶基)甲醇(1.6g,8.987mmol)在DCM(10mL)中的溶液,然后将反应混合物搅拌30min。然后,向该搅拌的反应混合物中加入三乙胺(11.2mL,80.883mmol)。将反应混合物在相同温度搅拌另外30min。通过TLC监测反应的进展。反应结束以后,将混合物用饱和碳酸氢钠溶液(30mL)淬灭。使用DCM(2x50 mL)萃取产物。将合并的有机层用水(3x30mL)洗涤,并最后用盐水溶液(30 mL)洗涤。将有机层分离,经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到作为浅黄色固体的4,6-二氯吡啶-3-甲醛(1.53g)。

[0350] 步骤3:1-(4,6-二氯-3-吡啶基)乙醇的合成

[0351] 在氮气氛下在-78℃向4,6-二氯吡啶-3-甲醛(1.53g,8.693mmol)在无水 THF (15mL)中的溶液中逐滴加入3M的甲基溴化镁在乙醚中的溶液(5.8mL, 17.386mmol)。将反应混合物搅拌1h,在这期间,反应混合物缓慢地温热至 0℃。通过TLC监测反应的进展。反应结束以后,将混合物用饱和氯化铵溶液(15mL)淬灭。使用EtOAc(2x25mL)萃取产物。将合并的有机层用水(20mL)洗涤,并最后用盐水溶液(20mL)洗涤。将有机层分离,经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到作为浅棕色液体的1-(4,6-二氯-3-吡啶基)乙醇(1.56 g)。

[0352] 步骤4:1-[4-氯-6-(5-氯-2-氟-苯基)-3-吡啶基]乙醇的合成

[0353] 将1-(4,6-二氯-3-吡啶基)乙醇(1.56g,8.123mmol)、(5-氯-2-氟-苯基)硼酸(2.12g,12.184mmol)和碳酸氢钠(1.36g,16.246mmol)在DMF:H₂O的2:1混合物(21mL)中的混合物用氮气净化40min。向该反应混合物中加入双(三苯基膦)二氯化钯(II)(285mg,0.406mmol),并将反应混合物用氮气净化另外5min。然后将反应混合物在100℃加热过夜。通过TLC和LCMS监测反应的进展。反应结束以后,将水(20mL)加入反应混合物中,并用EtOAc(2x25 mL)萃取产物。将合并的有机层用水(3x25mL)洗涤,并最后用盐水溶液(25 mL)洗涤。将有机层分离,经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗产物,将其通过硅胶(100-200目)上的柱色谱法纯化,使用6%EtOAc:己烷体系作为洗脱液,得到作为浅棕色液体的1-[4-氯-6-(5-氯-2-氟-苯基)-3-吡啶基]乙醇(1.2g)。

[0354] 步骤5:4-氯-2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-乙烯基-吡啶的合成

[0355] 向1-[4-氯-6-(5-氯-2-氟-苯基)-3-吡啶基]乙醇(1.2g,4.193mmol)在邻二甲苯(10mL)中的搅拌溶液中加入对甲苯磺酸一水合物(80mg,0.419mmol)和氢醌(46mg,0.419mmol)。将反应混合物在Dean-Stark设备中在160℃加热48h。通过TLC监测反应的进展。反应结束以后,将混合物在减压下浓缩以除去邻二甲苯。向残余物中加入水(50mL)并用EtOAc(2x50mL)萃取产物。将合并的有机层用水(40mL)和盐水溶液(40mL)洗涤。将有机层分离,经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗产物,将其通过CombiFlash®色谱法纯

化,使用0.5%EtOAc-己烷体系作为洗脱液,得到作为浅黄色固体的4-氯-2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-乙烯基-吡啶(270mg)。

[0356] 步骤6:4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-乙烯基-4-吡啶基]氨基]吡啶-3-甲酸甲酯的合成

[0357] 将4-氯-2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-乙烯基-吡啶(270mg,1.007mmol)、4-氨基吡啶-3-甲酸甲酯(169mg,1.107mmol)和磷酸钾(三碱的)(428mg,2.014 mmol)在1,4-二噁烷(10mL)中的混合物用氮气净化30min。向该反应混合物中加入三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(92mg,0.100mmol)和Xantphos(87mg, 0.151mmol),并将反应混合物用氮气净化另外5min。然后将反应混合物在 100℃加热过夜。通过TLC和LCMS监测反应的进展。反应结束以后,将混合物用EtOAc(50mL)稀释并穿过硅藻土床过滤。将滤液用水(20mL)洗涤并最后用盐水溶液(20mL)洗涤。将有机层分离,经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗产物,将其通过CombiFlash®色谱法纯化,使用20%EtOAc-己烷体系作为洗脱液,得到作为灰白色固体的4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-乙烯基-4-吡啶基]氨基]吡啶-3-甲酸甲酯(100mg)。

[0358] 步骤7:4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-乙基-4-吡啶基]氨基]吡啶-3-甲酸甲酯的合成

[0359] 向4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-乙烯基-4-吡啶基]氨基]吡啶-3-甲酸酯(70mg,0.182mmol)在EtOAc:EtOH的1:1混合物(6mL)中的搅拌溶液中加入二氧化铂(30mg)。将反应混合物使用氢气舱在氢气氛下在室温搅拌过夜。通过¹H NMR监测反应的进展。反应结束以后,将反应混合物穿过硅藻土床过滤,并将滤液在减压下浓缩以得到作为灰白色固体的4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-乙基-4-吡啶基]氨基]吡啶-3-甲酸甲酯(65mg)。

[0360] 步骤8:(S)-4-(2-(5-氯-2-氟苯基)-5-乙基吡啶-4-基氨基)-N-(2-羟丙基)烟酰胺的合成

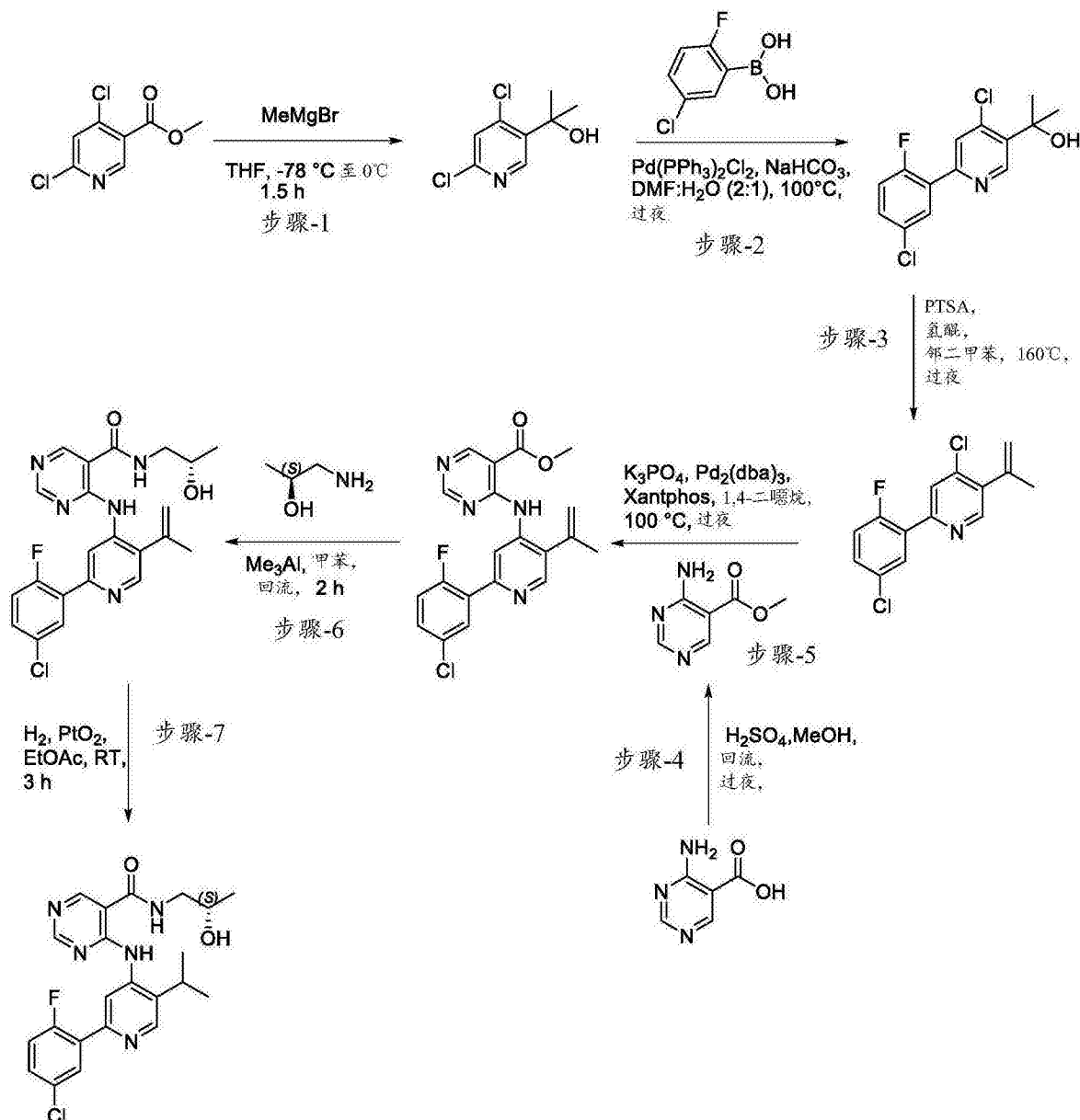
[0361] 在室温向4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-乙基-4-吡啶基]氨基]吡啶-3-甲酸甲酯(65mg,0.168mmol)和(S)-1-氨基-丙烷-2-醇(19mg,0.252mmol)在甲苯(6mL)中的搅拌溶液中加入1M的三甲基铝在庚烷中的溶液(0.67mL,0.67mmol)。将反应混合物回流加热2h。通过TLC监测反应的进展。反应结束以后,将反应混合物用EtOAc(20mL)稀释,并用饱和碳酸氢钠溶液(15mL)、水(10 mL)洗涤,随后用盐水洗液(10mL)洗涤。将有机层分离,经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗产物,将其通过反相制备型HPLC纯化以得到作为灰白色固体的(S)-4-(2-(5-氯-2-氟苯基)-5-乙基吡啶-4-基氨基)-N-(2-羟丙基)烟酰胺(12mg)。在该步骤中利用(R)-1-氨基丙烷-2-醇可以合成(R)对映异构体。

[0362] NMR:¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ(ppm):8.76(s,1H),8.46(s,1H),8.37-8.25(m,1H),7.84(dd,J=6.7,2.8Hz,1H),7.76(s,1H),7.52-7.35(m,2H),7.23(dd,J=10.7,8.8Hz,1H),4.00(td,J=6.8,4.7Hz,1H),3.50-3.33(m,2H),2.77(q,J=7.5Hz,2H),1.32(t,J=7.5Hz,3H),1.22(d,J=6.3Hz,3H)。LCMS:429.3(M+1)。

[0363] 实施例12.化合物编号12、12a和12b的制备

[0364] (S)-4-(2-(5-氯-2-氟苯基)-5-异丙基吡啶-4-基氨基)-N-(2-羟丙基)嘧啶-5-甲酰胺的合成。

[0365]



[0366] 步骤1-6与在实施例4中相同。

[0367] 步骤7: (S)-4-(2-(5-氯-2-氟苯基)-5-异丙基吡啶-4-基氨基)-N-(2-羟丙基)吡啶-5-甲酰胺的合成

[0368] 向(S)-4-(2-(5-氯-2-氟苯基)-5-(丙-1-烯-2-基)吡啶-4-基氨基)-N-(2-羟丙基)吡啶-5-甲酰胺(120mg, 0.271mmol)在EtOAc(4mL)中的搅拌溶液中加入氧化铂(20mg)。将反应混合物使用氢气舱在氢气氛下在室温搅拌3h。通过 LCMS监测反应的进展。反应结束以后,将混合物用EtOAc(20mL)稀释并穿过硅藻土床过滤。将滤液在减压下浓缩以得到粗产物,将其通过反相制备型HPLC纯化以得到作为白色固体的(S)-4-(2-(5-氯-2-氟苯基)-5-异丙基吡啶-4-基氨基)-N-(2-羟丙基)吡啶-5-甲酰胺(36mg) TFA盐。在该步骤中利用(R)-1-氨基丙烷-2-醇可以合成(R)对映异构体。

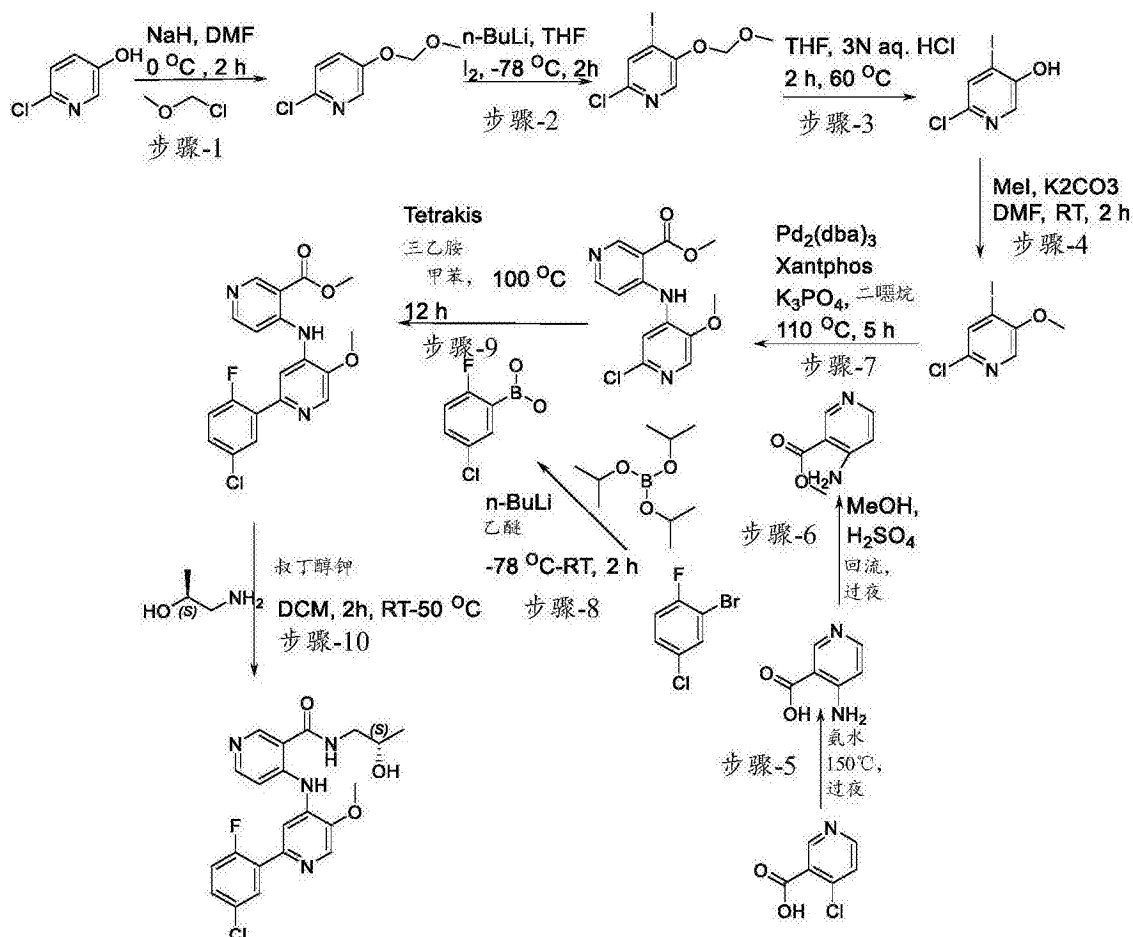
[0369] NMR:¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ (ppm): 9.64 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.86 (dd, $J=6.3, 2.7\text{Hz}$, 1H), 7.73 (ddd, $J=8.9, 4.3, 2.6\text{Hz}$, 1H), 7.46 (t, $J=$

9.5Hz, 1H), 4.02 (td, J=6.8, 4.6Hz, 1H), 3.47 (m, 3H), 1.59-1.48 (d, J=8.0Hz, 6H), 1.24 (d, J=6.3Hz, 3H)。LCMS: 443.8 (M+1)。

[0370] 实施例13. 化合物编号13、13a和13b的制备

[0371] 4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-甲氧基-4-吡啶基]氨基]-N-[(2S)-2-羟丙基]吡啶-3-甲酰胺的合成

[0372]



[0373] 步骤1: 2-氯-5-(甲氧基甲氧基)吡啶的合成

[0374] 在氮气氛围下在0 °C向6-氯吡啶-3-醇 (2g, 15.439mmol) 在DMF (10mL) 中的溶液中加入NaH (0.960g, 23.200mmol)。将反应混合物在0 °C搅拌30min。然后, 向该反应混合物中逐滴加入氯(甲氧基)甲烷 (1.62g, 20.121mmol) 在DMF (2mL) 中的溶液。将该反应混合物在0 °C搅拌30min。通过TLC监测反应的进展。反应结束以后, 将混合物用冰冷的水 (20mL) 淬灭, 用EtOAc (2x50mL) 萃取。将合并的有机层用水 (2x75mL) 和盐水 (75mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到作为棕色液体的2-氯-5-(甲氧基甲氧基)吡啶 (2.8g)。

[0375] 步骤2: 2-氯-4-碘-5-(甲氧基甲氧基)吡啶的合成

[0376] 在氮气氛围下在-78 °C向2-氯-5-(甲氧基甲氧基)吡啶 (2.1g, 12.096mmol) 在THF (20mL) 中的溶液中逐滴加入1.6M的n-BuLi在己烷中的溶液 (8.3mL)。将反应混合物在-78 °C搅拌1h。然后, 向该反应混合物中逐滴加入碘 (3.6g, 14.184mmol) 在THF (5mL) 中的溶液。将反应混合物在-78 °C搅拌15min。通过TLC监测反应的进展。反应结束以后, 将混合物用饱和NH₄Cl水溶液 (50 mL) 和饱和Na₂S₂O₃水溶液 (50mL) 淬灭, 并将产物用EtOAc (2x150mL) 萃

取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到作为黄色固体的 2-氯-4-碘-5-(甲氧基甲氧基)吡啶 (4g)。

[0377] 步骤3:6-氯-4-碘-吡啶-3-醇的合成

[0378] 将2-氯-4-碘-5-(甲氧基甲氧基)吡啶 (4.4g, 14.691mmol) 在THF (50mL) 中的溶液和3N的HCl水溶液 (50mL) 的混合物在60℃加热2h。通过TLC 监测反应的进展。反应结束以后,将混合物使用饱和NaHCO₃水溶液 (200mL) 碱化,并用EtOAc (3x200mL) 萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到作为黄色固体的6-氯-4-碘-吡啶-3-醇 (3.7g)。

[0379] 步骤4:2-氯-4-碘-5-甲氧基-吡啶的合成

[0380] 向6-氯-4-碘-吡啶-3-醇 (300mg, 1.174mmol) 在DMF (5mL) 中的溶液中加入碘代甲烷 (0.1mL, 1.606mmol) 和K₂CO₃ (325mg, 2.351mmol) 。将反应混合物在室温搅拌2h。通过TLC监测反应的进展。反应结束以后,将混合物用水 (20mL) 稀释,并用EtOAc (2x50mL) 萃取。将合并的有机层用水 (2x75 mL) 和盐水 (50mL) 洗涤,经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到作为白色固体的2-氯-4-碘-5-甲氧基-吡啶 (250mg)。

[0381] 步骤5:4-氨基吡啶-3-甲酸的合成

[0382] 将4-氯吡啶-3-甲酸 (15g, 0.095mol) 在氨水 (600mL) 中的溶液在压力容器中在150℃加热过夜。通过TLC监测反应的进展。反应结束以后,将混合物在减压下浓缩。向该反应混合物中加入甲苯 (2x100mL) 以得到作为白色固体的4-氨基吡啶-3-甲酸 (17g)。

[0383] 步骤6:4-氨基吡啶-3-甲酸甲酯的合成

[0384] 在0℃向4-氨基吡啶-3-甲酸 (17g, 0.123mol) 在MeOH (300mL) 中的溶液中逐滴加入H₂SO₄ (45mL) 。将反应混合物在85℃加热至回流过夜。通过TLC 监测反应的进展。反应结束以后,将混合物在减压下浓缩以除去MeOH,将残余物用饱和Na₂CO₃水溶液 (400mL) 碱化,用EtOAc (3x500mL) 萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到作为白色固体的4-氨基吡啶-3-甲酸甲酯 (10.3g)。

[0385] 步骤7:4-氨基吡啶-3-甲酸甲酯的合成

[0386] 将2-氯-4-碘-5-甲氧基-吡啶 (5g, 0.0185mol) 、4-氨基吡啶-3-甲酸甲酯 (2.26g, 0.0148mol) 和K₃PO₄ (7.88g, 0.0371mol) 在二噁烷 (200mL) 中的混合物用氮气净化20min。向该反应混合物中加入Pd₂(dba)₃ (1.7g, 0.0018mol) 和Xantphos (2.15g, 0.0037mol) ,并将反应混合物用氮气净化5min。将反应混合物在110℃回流加热过夜。通过TLC监测反应的进展。反应结束以后,将混合物用水 (250mL) 稀释,并用EtOAc (3x400mL) 萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗产物。将粗产物通过硅胶 (100-200目) 上的柱色谱法纯化,使用70%EtOAc-己烷体系作为洗脱液,以得到作为黄色固体的4-氨基吡啶-3-甲酸甲酯 (400mg)。

[0387] 步骤8:2-(5-氯-2-氟-苯基) 硼酸的合成

[0388] 在氮气氛下在-70℃向2-溴-4-氯-1-氟-苯 (25g, 0.122mol) 在无水乙醚 (250 mL) 中的溶液中逐滴加入n-BuLi (2.5M在己烷中的溶液, 53mL) 。将反应混合物在相同温度搅拌30min,随后缓慢加入硼酸三异丙酯 (30.3mL, 0.134 mol) 。反应混合物变成白色浆,将其进一步在相同温度搅拌30min。然后,将反应混合物温热至室温并搅拌1h。通过TLC监测反应的进展。反应结束以后,将混合物冷却至0℃,用6N HCl水溶液 (400mL) 淬灭,在室温搅拌 1h,

并用EtOAc (2x500mL) 萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗产物。将粗产物通过用戊烷洗涤进行纯化以得到作为白色固体的2-(5-氯-2-氟-苯基) 硼酸 (19.5g)。

[0389] 步骤9: 4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-甲氧基-4-吡啶基]氨基]吡啶-3-甲酸甲酯的合成

[0390] 将4-[(2-氯-5-甲氧基-4-吡啶基)氨基]吡啶-3-甲酸甲酯 (360mg, 1.225 mmol)、(5-氯-2-氟-苯基) 硼酸 (853mg, 4.902mmol) 和三乙胺 (0.85mL, 6.106 mmol) 在甲苯 (25mL) 中的溶液用氮气净化20min。向该反应混合物中加入 tetrakis (142mg, 0.122mmol), 然后再次将反应混合物用氮气净化5min。将反应混合物在100℃加热12h。通过TLC监测反应的进展。反应结束以后, 将混合物用水 (50mL) 稀释, 并用EtOAc (2x100mL) 萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗产物。将粗产物通过硅胶 (230-400目) 上的柱色谱法纯化, 使用40%丙酮-己烷体系作为洗脱液, 得到作为棕色固体的4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-甲氧基-4-吡啶基]氨基]吡啶-3-甲酸甲酯 (100mg)。

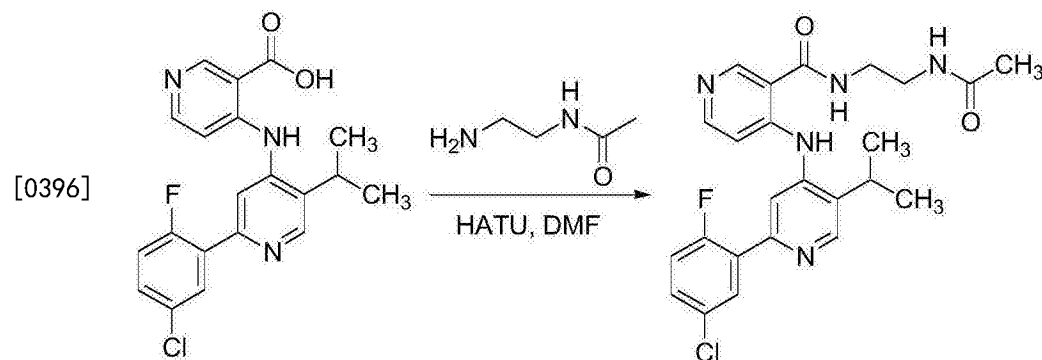
[0391] 步骤10: 4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-甲氧基-4-吡啶基]氨基]-N-[(2S)-2-羟丙基]吡啶-3-甲酰胺的合成

[0392] 将(S)-1-氨基丙烷-2-醇 (48mg, 0.639mmol) 和叔丁醇钾 (46mg, 0.410 mmol) 在DCM (3mL) 中的溶液在室温搅拌30min。向该搅拌的反应混合物中加入4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-甲氧基-4-吡啶基]氨基]吡啶-3-甲酸甲酯 (100 mg, 0.258mmol) 在DCM (3mL) 中的溶液。将反应混合物在50℃加热2h。通过TLC监测反应的进展。反应结束以后, 将反应混合物用水 (25mL) 稀释, 并用EtOAc (3x100mL) 萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗产物。将粗产物通过反相CombiFlash®纯化, 使用50%的MeOH 在0.05% TFA 水溶液中的溶液作为洗脱液, 得到作为白色固体的4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-甲氧基-4-吡啶基]氨基]-N-[(2S)-2-羟丙基]吡啶-3-甲酰胺 (20 mg) TFA盐。在该步骤中利用(R)-1-氨基丙烷-2-醇可以合成(R)对映异构体。

[0393] NMR: ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ (ppm): 8.90 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.03-7.86 (m, 2H), 7.55 (d, J=6.7Hz, 1H), 7.47 (ddd, J=8.8, 4.2, 2.6Hz, 1H), 7.27 (dd, J=10.7, 8.8Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 4.00 (pd, J=6.4, 4.2 Hz, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.40-3.33 (m, 1H), 1.24 (d, J=6.2Hz, 3H)。

[0394] 实施例14. 化合物编号14的制备

[0395] N-(2-乙酰氨基乙基)-4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙基-4-吡啶基]氨基]吡啶-3-甲酰胺的合成



[0397] 步骤1-8与在对比实施例1中相同

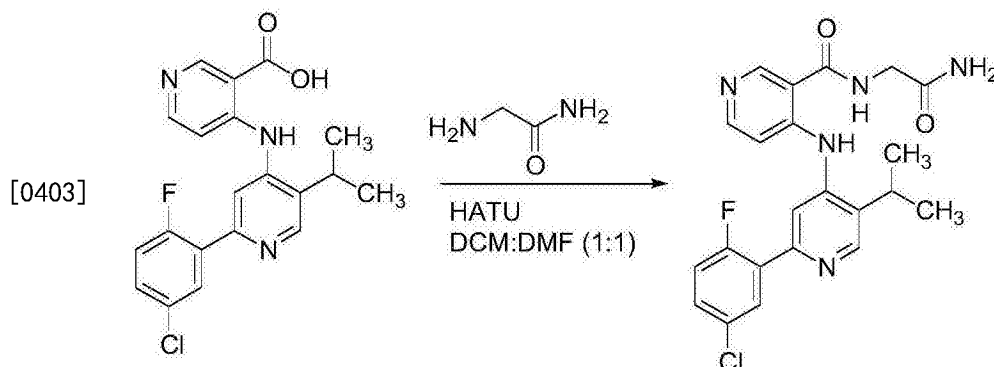
[0398] 步骤9:N-(2-乙酰氨基乙基)-4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙基-4-吡啶基]氨基]吡啶-3-甲酰胺的合成

[0399] 在氮气氛下,向4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙基-4-吡啶基]氨基]吡啶-3-甲酸(200mg,0.518mmol)在DMF(7mL)中的溶液中加入N,N-二异丙基乙基胺(0.45mL,2.59mmol)和HATU(317mg,0.829mmol),并将反应混合物在室温搅拌15min。向反应混合物中加入N-(2-氨基乙基)乙酰胺(132mg,1.295 mmol)在DMF(3mL)中的溶液,并将反应混合物在室温搅拌过夜。通过TLC 监测反应的进展。反应结束以后,将混合物用水稀释,并用EtOAc(50mL) 萃取。将有机层用水(2x10mL)和盐水溶液(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗产物。将粗产物通过反相HPLC纯化以得到N-(2-乙酰氨基乙基)-4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙基-4-吡啶基]氨基]吡啶-3-甲酰胺(19mg)。

[0400] NMR:¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ(ppm):8.72(s,1H),8.59(s,1H),8.32(d,J=6.0Hz,1H),7.89(dd,J=6.7,2.7Hz,1H),7.80(s,1H),7.45(ddd,J=8.8,4.3,2.8Hz,1H),7.37(d,J=6.0Hz,1H),7.25(dd,J=10.7,8.8Hz,1H),3.52(dd,J=6.7,5.1Hz,2H),3.42(t,J=5.9Hz,2H),3.30-3.18(m,1H),1.94(s,3H),1.41(d,J=6.9Hz,6H)。

[0401] 实施例15.化合物编号15的制备

[0402] N-(2-氨基-2-氧代-乙基)-4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙基-4-吡啶基]氨基]吡啶-3-甲酰胺的合成。



[0404] 步骤1-8与在对比实施例1中相同

[0405] 步骤9:N-(2-氨基-2-氧代-乙基)-4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙基-4-吡啶基]氨基]吡啶-3-甲酰胺的合成

[0406] 在氮气氛下向4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙基-4-吡啶基]氨基]吡啶-3-甲酸(200mg,0.518mmol)在DCM:DMF的10:1混合物(10mL)中的溶液中加入N,N-二异丙基乙基胺(0.45mL,2.59mmol)和HATU(317mg,0.829mmol),并将反应混合物在室温搅拌15min。向该搅拌的反应混合物中加入2-氨基乙酰胺盐酸盐(143mg,1.295mmol),将反应混合物再次在室温搅拌过夜。通过TLC监测反应的进展。反应结束以后,将混合物用水稀释,并用EtOAc(50mL) 萃取。将有机层用水(2x10mL)和盐水溶液(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗产物。将粗产物通过反相HPLC纯化以得到作为白色固体的N-(2-氨基-2-氧代-乙基)-4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙基-4-吡啶基]氨基]吡啶-3-甲酰胺(115mg)。

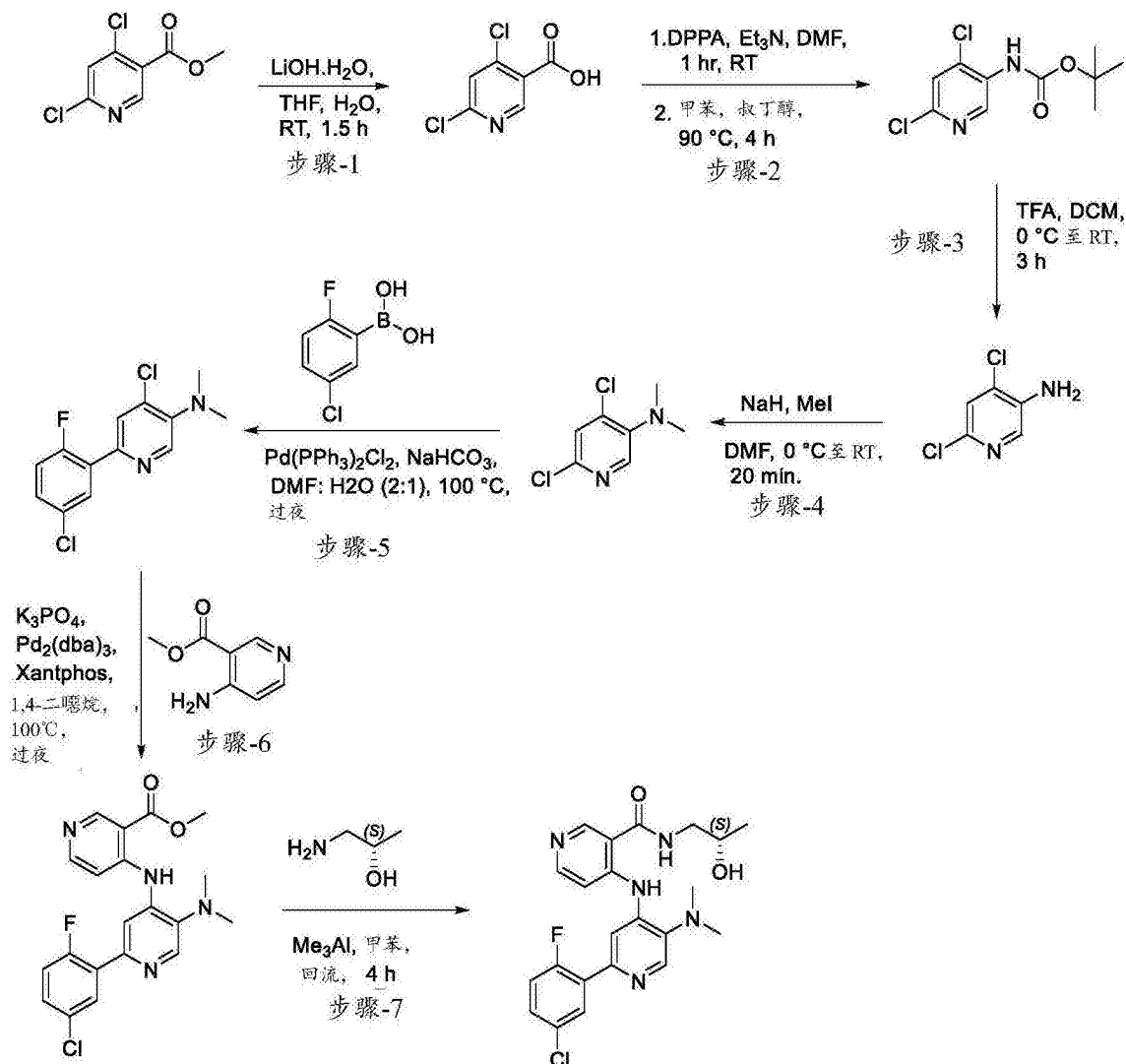
[0407] NMR:¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ(ppm):10.67(s,1H),9.14(t,J=5.9Hz,1H),8.87(s,1H),8.64(s,1H),8.36(d,J=5.9Hz,1H),7.99(dd,J=6.7,2.8Hz,1H),7.78(d,J=

=1.4Hz, 1H), 7.58-7.45 (m, 2H), 7.45-7.26 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 3.85 (d, J=5.9Hz, 2H), 3.14 (m, 1H), 1.32 (d, J=6.8Hz, 6H)。

[0408] 实施例16. 化合物编号16、16a和16b的制备

[0409] (S)-4-(2-(5-氯-2-氟苯基)-5-(二甲基氨基)吡啶-4-基氨基)-N-(2-羟丙基)烟酰胺的合成

[0410]



[0411] 步骤1: 4,6-二氯吡啶-3-甲酸的合成

[0412] 向4,6-二氯吡啶-3-甲酸甲酯(3.5g, 16.990mmol)在THF(30mL)中的搅拌溶液中加入氢氧化锂一水合物(3.56g, 84.951mmol)在水(15mL)中的溶液。将反应混合物在室温搅拌1.5h。通过TLC监测反应的进展。反应结束以后,通过加入2N HCl(水溶液)将水层的pH调至2,并将产物用EtOAc(2x50mL)萃取。将有机层分离,经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到作为白色固体的4,6-二氯吡啶-3-甲酸(3.2g)。

[0413] 步骤2: N-(4,6-二氯-3-吡啶基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[0414] 在0℃向4,6-二氯吡啶-3-甲酸(2.8g, 14.58mmol)在无水DMF(10mL)中的溶液中加入三乙胺(2.24mL, 16.04mmol),随后加入叠氮磷酸二苯酯(3.45 mL, 16.04mmol)。将反应混合物在室温搅拌1h,并倒在冰水-EtOAc的混合物上。将产物用EtOAc(2x50mL)萃取。将合并

的萃取物用水 (50mL)、饱和碳酸氢钠溶液 (50mL) 洗涤,最后用盐水溶液 (50mL) 洗涤。将有机层分离,经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到浅黄色固体,将其溶解在无水甲苯 (30mL) 中并加热至回流保持 2h。然后,将反应混合物冷却至室温并加入叔丁醇 (8.36mL, 87.48mmol)。将反应混合物在 90℃ 加热 4h。通过 TLC 监测反应。结束以后,将反应混合物在减压下浓缩,将水加入残余物中并用 EtOAc (2x100mL) 萃取产物。在减压下除去 EtOAc,得到油状残余物,将其通过硅胶 (100-200 目) 上的柱色谱法纯化,使用 1%EtOAc-己烷体系作为洗脱液,得到作为浅黄色液体的 N-(4,6-二氯-3-吡啶基) 氨基甲酸叔丁酯 (3.8g)。

[0415] 步骤 3: 4,6-二氯吡啶-3-胺的合成

[0416] 在 0℃ 向 N-(4,6-二氯-3-吡啶基) 氨基甲酸叔丁酯 (3.8g, 14.44mmol) 在 DCM (15mL) 中的搅拌溶液中逐滴加入三氟乙酸 (5mL)。将反应混合物缓慢地温热至室温并搅拌 3h。通过 TLC 监测反应的进展。反应结束以后,将混合物在减压下浓缩。向残余物中加入饱和碳酸氢钠溶液 (30mL) 并用 EtOAc (100mL) 萃取产物。将有机层再次用水 (30mL) 和盐水溶液 (30mL) 洗涤。将有机层分离,经无水硫酸钠干燥。在减压下除去 EtOAc,得到产物,将其再次用正戊烷洗涤并干燥以得到作为浅棕色固体的 4,6-二氯吡啶-3-胺 (1.9g)。

[0417] 步骤 4: 4,6-二氯-N-甲基-吡啶-3-胺的合成

[0418] 在氮气氛下在 0℃ 向 4,6-二氯吡啶-3-胺 (1.42g, 8.712mmol) 在无水 DMF (8mL) 中的搅拌溶液中加入 60% 的氢化钠在矿物油中的混悬液 (767mg, 19.166mmol)。将反应混合物在该温度搅拌 5-10min。向该搅拌的反应混合物中逐滴加入碘代甲烷 (1.2mL, 19.166mmol) 在无水 DMF (2mL) 中的溶液。然后,将反应混合物在室温搅拌 20min。通过 TLC 监测反应的进展。反应结束以后,将混合物通过加入冰水进行淬灭,并用 EtOAc (50mL) 萃取产物。将有机层再次用水 (2x20mL) 和盐水溶液 (20mL) 洗涤。将有机层分离,经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到作为浅棕色固体的 4,6-二氯-N-甲基-吡啶-3-胺 (1.6g)。

[0419] 步骤 5: 4-氯-6-(5-氯-2-氟-苯基)-N,N-二甲基-吡啶-3-胺的合成

[0420] 将 4,6-二氯-N-甲基-吡啶-3-胺 (1.6g, 8.374mmol)、(5-氯-2-氟-苯基) 硼酸 (2.19g, 12.561mmol) 和碳酸氢钠 (1.4g, 16.748mmol) 在 DMF:H₂O 的 2:1 混合物 (21mL) 中的混合物用氮气净化 40min。向该反应混合物中加入双(三苯基膦) 二氯化钯 (II) (294mg, 0.418mmol), 并将反应混合物用氮气净化另外 5min。然后,将反应混合物在 100℃ 加热过夜。通过 TLC 和 LCMS 监测反应的进展。反应结束以后,将水 (20mL) 加入反应混合物中,并用 EtOAc (2x25 mL) 萃取产物。将合并的有机层用水 (3x25mL) 洗涤,并最后用盐水溶液 (25 mL) 洗涤。将有机层分离,经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到作为灰白色固体的 4-氯-6-(5-氯-2-氟-苯基)-N,N-二甲基-吡啶-3-胺 (1.2g)。

[0421] 步骤 6: 4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-(二甲基氨基)-4-吡啶基]氨基]吡啶-3-甲酸甲酯的合成

[0422] 将 4-氯-6-(5-氯-2-氟-苯基)-N,N-二甲基-吡啶-3-胺 (980mg, 3.436mmol)、4-氨基吡啶-3-甲酸甲酯 (272mg, 1.787mmol) 和磷酸钾(三碱的) (693mg, 3.264mmol) 在 1,4-二噁烷 (20mL) 中的混合物用氮气净化 30min。向该反应混合物中加入三(二亚苄基丙酮) 二钯 (0) (151mg, 0.165mmol) 和 Xantphos (139mg, 0.240mmol), 并将反应混合物用氮气净化另外 5min。然后将反应混合物在 100℃ 加热过夜。通过 TLC 和 LCMS 监测反应的进展。反应结束以后,将混合物用 EtOAc (50mL) 稀释并穿过硅藻土床过滤。将滤液用水 (20 mL) 洗涤并最后用

盐水溶液 (20mL) 洗涤。将有机层分离, 经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗产物, 将其通过 **CombiFlash®** 色谱法纯化, 使用 25% EtOAc-己烷体系作为洗脱液, 得到作为灰白色固体的 4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-(二甲基氨基)-4-吡啶基]氨基]吡啶-3-甲酸甲酯 (98mg)。

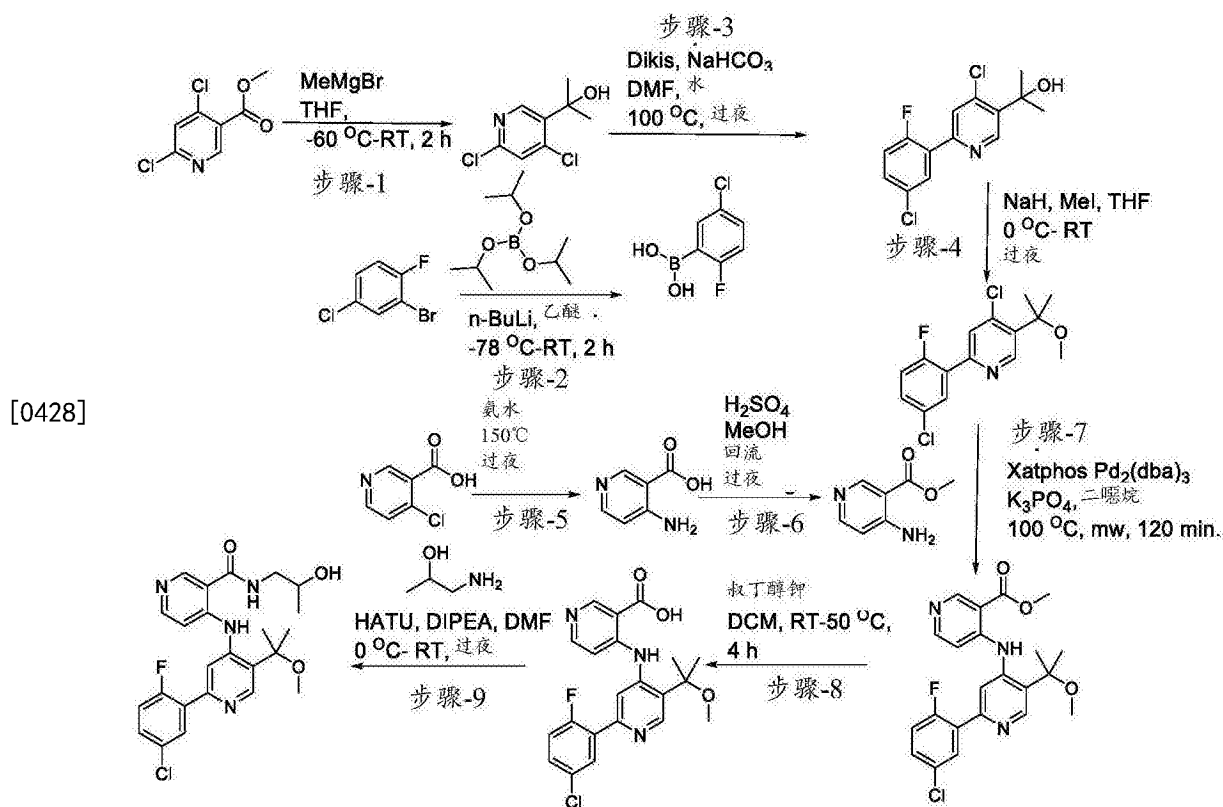
[0423] 步骤7: (S)-4-(2-(5-氯-2-氟苯基)-5-(二甲基氨基)吡啶-4-基氨基)-N-(2-羟丙基)烟酰胺的合成

[0424] 在室温向 4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-(二甲基氨基)-4-吡啶基]氨基]吡啶-3-甲酸甲酯 (98mg, 0.244mmol) 和 (S)-1-氨基-丙烷-2-醇 (28mg, 0.366mmol) 在甲苯 (6mL) 中的搅拌溶液中加入 1M 的三甲基铝在庚烷中的溶液 (0.98mL, 0.98mmol)。将反应混合物回流加热 4h。通过 TLC 监测反应的进展。反应结束以后, 将混合物用 EtOAc (30mL) 稀释, 并用饱和碳酸氢钠溶液 (15mL)、水 (15mL) 洗涤, 随后用盐水洗液 (15mL) 洗涤。将有机层分离, 经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗产物, 将其通过 **CombiFlash®** 色谱法纯化, 使用 6% MeOH-DCM 体系作为洗脱液, 得到作为灰白色固体的 (S)-4-(2-(5-氯-2-氟苯基)-5-(二甲基氨基)吡啶-4-基氨基)-N-(2-羟丙基)烟酰胺 (30mg)。在该步骤中利用 (R)-1-氨基丙烷-2-醇可以合成 (R) 对映异构体。

[0425] NMR: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 10.21 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.41 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 7.99 (dd, $J=6.8, 2.8\text{Hz}$, 1H), 7.78 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 7.43 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 7.29 (ddd, $J=8.5, 4.1, 2.6\text{Hz}$, 1H), 7.08 (dd, $J=10.7, 8.7\text{Hz}$, 1H), 6.88 (bs, 1H), 4.14-4.02 (m, 1H), 3.72 (ddd, $J=14.0, 6.7, 3.1\text{Hz}$, 1H), 3.30 (ddd, $J=13.4, 8.0, 4.7\text{Hz}$, 1H), 2.85 (s, 6H), 1.29 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 3H)。LCMS: 444.2 (M+1)。

[0426] 实施例 17. 化合物编号 17、17a 和 17b 的制备

[0427] 4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)-4-吡啶基]氨基]-N-(2-羟丙基)吡啶-3-甲酰胺的合成



[0429] 步骤1: 2-(4,6-二氯-3-吡啶基)丙烷-2-醇的合成

[0430] 在氮气氛围下将4,6-二氯吡啶-3-甲酸甲酯(5g, 0.0243mol)在无水THF(60 mL)中的溶液冷却至 -60°C 。向该反应混合物中加入甲基溴化镁(3M的在THF中的溶液, 28.3mL)。将反应混合物温热至室温并搅拌2h。通过TLC监测反应的进展。反应结束以后, 将混合物冷却至 0°C 并用饱和氯化铵水溶液(200 mL)淬灭, 并用EtOAc(2x300mL)萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到作为黄色液体的2-(4,6-二氯-3-吡啶基)丙烷-2-醇(4.91g)。

[0431] 步骤2: 2-(5-氯-2-氟-苯基)硼酸的合成

[0432] 在氮气氛围下在 -70°C 向2-溴-4-氯-1-氟-苯(25g, 0.122mol)在无水乙醚(250mL)中的溶液中逐滴加入n-BuLi(2.5M在己烷中的溶液, 53mL)。将反应混合物在相同温度搅拌30min, 随后缓慢加入硼酸三异丙酯(30.3mL, 0.134mol)。观察到白色浆的形成, 将其在相同温度搅拌30min。然后, 将反应混合物温热至室温并搅拌1h。通过TLC监测反应的进展。反应结束以后, 将混合物冷却至 0°C 并用6N HCl水溶液(400mL)淬灭, 在室温搅拌1h, 然后用EtOAc(2x500mL)萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗产物。将粗产物通过用戊烷洗涤进行纯化以得到作为白色固体的2-(5-氯-2-氟-苯基)硼酸(19.5g)。

[0433] 步骤3: 2-[4-氯-6-(5-氯-2-氟-苯基)-3-吡啶基]丙烷-2-醇的合成

[0434] 将甲基2-(4,6-二氯-3-吡啶基)丙烷-2-醇(800mg, 3.882mmol)、(5-氯-2-氟-苯基)硼酸(1.150g, 6.595mmol)在DMF(18mL)中的溶液与 NaHCO_3 (625 mg, 7.761mmol)在水(9mL)中的溶液混合。将反应混合物用氮气净化15 min, 随后加入二氯二苯基膦钯(136mg, 0.193mmol)。将反应混合物再次净化5min并在 100°C 加热过夜。通过TLC监测反应的进展。反应结束以后, 将混合物用水(60mL)稀释, 并用EtOAc(3x125mL)萃取。将有机层用水(2x300mL)和盐水(150mL)洗涤, 经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗产物。将粗产

物通过CombiFlash®纯化,使用10%EtOAc-己烷体系作为洗脱液,得到作为淡黄色粘性物质的2-[4-氯-6-(5-氯-2-氟-苯基)-3-吡啶基]丙烷-2-醇(750mg)。

[0435] 步骤4:4-氯-2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)吡啶的合成

[0436] 在氮气氛围下在0℃向2-[4-氯-6-(5-氯-2-氟-苯基)-3-吡啶基]丙烷-2-醇(110 mg, 0.366mmol)在THF(5mL)中的溶液中加入NaH(33mg, 0.797mmol)和 MeI(0.03mL, 0.481mmol)。将反应混合物温热至室温并搅拌过夜。通过 TLC监测反应的进展。反应结束以后,将混合物用冰冷的水(10mL)淬灭,并用EtOAc(2x15mL)萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到作为棕色半固体的4-氯-2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)吡啶(100mg)。

[0437] 步骤5:4-氨基吡啶-3-甲酸的合成

[0438] 将4-氯吡啶-3-甲酸(15g, 0.095mol)在氨水(600mL)中的溶液在压力容器中在150℃加热过夜。通过TLC监测反应的进展。反应结束以后,将混合物在减压下浓缩。向该反应混合物中加入甲苯(2x100mL)以得到作为白色固体的4-氨基吡啶-3-甲酸(17g)。

[0439] 步骤6:4-氨基吡啶-3-甲酸甲酯的合成

[0440] 在0℃向4-氨基吡啶-3-甲酸(17g, 0.123mol)在MeOH(300mL)中的溶液中逐滴加入H₂SO₄(45mL)。将反应混合物在85℃加热至回流过夜。通过TLC 监测反应的进展。反应结束以后,将混合物在减压下浓缩。将残余物用饱和 Na₂CO₃水溶液(400mL)碱化,并用EtOAc(3x500mL)萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到作为白色固体的4-氨基吡啶-3-甲酸甲酯(10.3g)。

[0441] 步骤7:4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)-4-吡啶基]氨基]吡啶-3-甲酸甲酯的合成

[0442] 将4-氯-2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)吡啶(200mg, 0.636 mmol)、4-氨基吡啶-3-甲酸甲酯(107mg, 0.703mmol)和K₃PO₄(270mg, 1.271mmol)在二噁烷(1.5mL)中的混合物用氮气净化10min,随后加入 Pd₂(dba)₃(58mg, 0.063mmol)和Xantphos(74mg, 0.127mmol),并再次净化 2min。将反应混合物在微波中在100℃加热2h。通过TLC和LCMS监测反应的进展。反应结束以后,将混合物用EtOAc(15mL)稀释,并用水(2x10mL)洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗产物。将粗产物通过CombiFlash®纯化,使用25%EtOAc-己烷作为洗脱液,得到4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)-4-吡啶基]氨基]吡啶-3-甲酸甲酯(42 mg)。

[0443] 步骤8:4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)-4-吡啶基]氨基]吡啶-3-甲酸的合成

[0444] 向叔丁醇钾(21mg, 0.197mmol)在DCM(2mL)中的搅拌溶液中加入 4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)-4-吡啶基]氨基]吡啶-3-甲酸甲酯(50mg, 0.116mmol)在DCM(2mL)中的溶液。将反应混合物在50℃加热4h。通过TLC和LCMS监测反应的进展。反应结束以后,将混合物用 DCM(20mL)稀释,并用水(2x10mL)洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到作为黄色固体的4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)-4-吡啶基]氨基]吡啶-3-甲酸(50mg)。

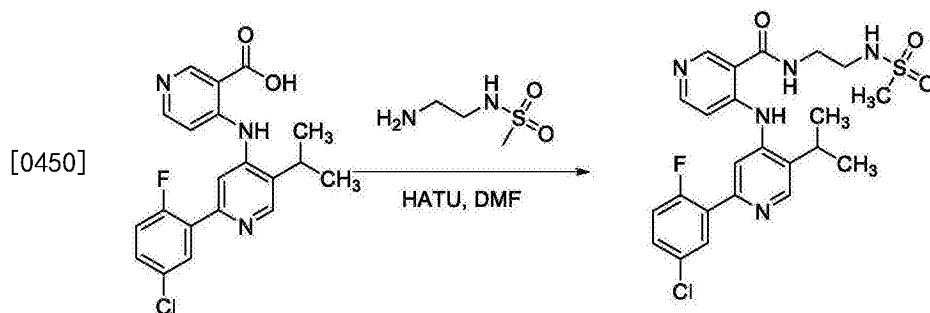
[0445] 步骤9:4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)-4-吡啶基]氨基]-N-(2-羟丙基)吡啶-3-甲酰胺的合成

[0446] 在氮气氛下在0℃向4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)-4-吡啶基]氨基]吡啶-3-甲酸(50mg,0.120mmol)在DMF(2mL)中的溶液中加入 HATU(91mg,0.289mmol)和DIPEA(0.13mL,0.746mmol)。将反应混合物在0℃搅拌15min,随后加入(S)-1-氨基丙烷-2-醇(18mg,0.239mmol)在DMF(1mL)中的溶液。然后,将反应混合物温热至室温并搅拌过夜。通过TLC监测反应的进展。反应结束以后,将混合物用EtOAc(25mL)稀释,并用水(2x15 mL)、饱和NaHCO₃水溶液(15mL)、饱和NH₄Cl水溶液(15mL)和盐水(15mL)洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗产物。将粗产物通过反相制备型HPLC纯化以得到作为白色固体的4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)-4-吡啶基]氨基]-N-(2-羟丙基)吡啶-3-甲酰胺(19.8mg)。在该步骤中利用(R)-1-氨基丙烷-2-醇可以合成(R)对映异构体。

[0447] NMR:¹H NMR(400MHz,CD₃OD)δ(ppm):8.70(s,1H),8.52(s,1H),8.36(d,J=6.0Hz,1H),7.89(dd,J=6.7,2.8Hz,1H),7.83(d,J=1.8Hz,1H),7.53(d,J=6.0Hz,1H),7.46(ddd,J=8.8,4.3,2.8Hz,1H),7.25(dd,J=10.7,8.8Hz,1H),3.98(td,J=6.7,4.8Hz,1H),3.44(m,2H),3.23(s,3H),1.70(s,6H),1.25(d,J=6.2,3H)。

[0448] 实施例18.化合物编号18的制备

[0449] 4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙基-4-吡啶基]氨基]-N-[2-(甲磺酰氨基)乙基]吡啶-3-甲酰胺的合成



[0451] 步骤1-8与在对比实施例1中相同

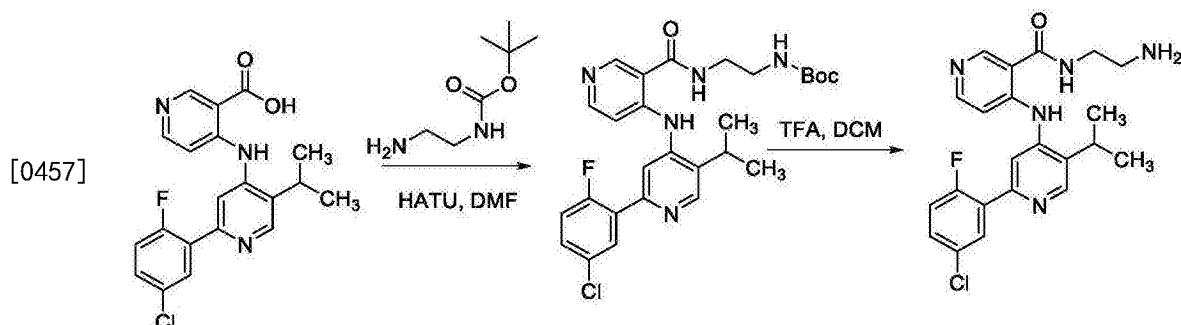
[0452] 步骤9:4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙基-4-吡啶基]氨基]-N-[2-(甲磺酰氨基)乙基]吡啶-3-甲酰胺的合成

[0453] 在氮气氛下向4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙基-4-吡啶基]氨基]吡啶-3-甲酸(100mg,0.245mmol)在DMF(4mL)中的溶液中加入N,N-二异丙基乙基胺(0.17mL,0.98mmol)和HATU(149mg,0.39mmol),并在室温搅拌15min。然后,向该反应混合物中加入N-(2-氨基乙基)甲磺酰胺盐酸盐(107mg,0.613 mmol)并将反应混合物在室温搅拌过夜。通过TLC监测反应的进展。反应结束以后,将混合物用水稀释,并用EtOAc(50mL)萃取。将有机层用水(2x10 mL)和盐水溶液(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗产物。将粗产物通过反相HPLC纯化以得到作为白色固体的4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙基-4-吡啶基]氨基]-N-[2-(甲磺酰氨基)乙基]吡啶-3-甲酰胺(25 mg)。

[0454] NMR:¹H NMR(400MHz,CD₃OD)δ(ppm):8.76(s,1H),8.57(s,1H),8.31(d,J=5.9Hz,1H),7.88(dd,J=6.7,2.7Hz,1H),7.78(s,1H),7.45(ddd,J=8.8,4.2,2.7Hz,1H),7.36(d,J=5.3Hz,1H),7.25(dd,J=10.7,8.8Hz,1H),3.55(d,J=6.0Hz,2H),3.37-3.17(m,3H),2.96(s,3H),1.40(d,J=6.9Hz,6H)。

[0455] 实施例19. 化合物编号19的制备

[0456] N-(2-氨基乙基)-4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙基-4-吡啶基]氨基]吡啶-3-甲酰胺的合成



[0458] 步骤1-8与在对比实施例1中相同

[0459] 步骤9: N-[2-[[4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙基-4-吡啶基]氨基]吡啶-3-羰基]氨基]乙基]氨基甲酸叔丁酯的合成

[0460] 在氮气氛下向4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙基-4-吡啶基]氨基]吡啶-3-甲酸(150mg, 0.367mmol)在DMF(4mL)中的溶液中加入N,N-二异丙基乙基胺(0.26mL, 1.47mmol)和HATU(224mg, 0.588mmol)并在室温搅拌15min。然后,向该反应混合物中加入N-(2-氨基乙基)氨基甲酸叔丁酯盐酸盐(147mg, 0.919mmol)并将反应混合物在室温搅拌过夜。通过TLC监测反应的进展。反应结束以后,将混合物用水稀释,并用EtOAc(50mL)萃取。将有机层用水(2x10mL)和盐水溶液(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗产物。将粗产物通过硅胶(100:200目)上的柱色谱法纯化,使用80% EtOAc-己烷体系作为洗脱液,得到N-[2-[[4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙基-4-吡啶基]氨基]吡啶-3-羰基]氨基]乙基]氨基甲酸叔丁酯(75mg)。

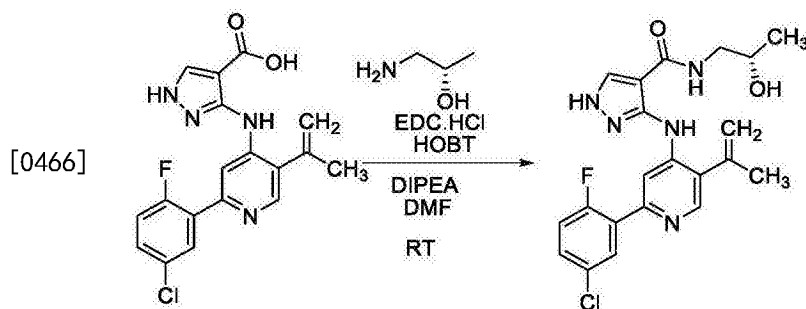
[0461] 步骤10: N-(2-氨基乙基)-4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙基-4-吡啶基]氨基]吡啶-3-甲酰胺的合成

[0462] 向N-[2-[[4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙基-4-吡啶基]氨基]吡啶-3-羰基]氨基]乙基]氨基甲酸叔丁酯(75mg, 0.142mmol)在DCM(4mL)中的搅拌溶液中加入TFA(1.5mL)并在室温搅拌1h。通过TLC和NMR监测反应的进展。反应结束以后,将混合物在减压下浓缩以得到粗产物。将粗产物与乙醚一起研磨并干燥以得到粗残余物,将其通过反相HPLC纯化以得到作为灰白色固体的N-(2-氨基乙基)-4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙基-4-吡啶基]氨基]吡啶-3-甲酰胺(6mg)。

[0463] NMR: ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8.77 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.32 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.90 (dt, $J=6.7, 3.3\text{Hz}$, 1H), 7.80 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 7.46 (ddd, $J=8.8, 4.3, 2.6\text{Hz}$, 1H), 7.36 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 1H), 7.25 (t, $J=9.75\text{Hz}$, 1H), 3.65 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 3.12 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 1.40 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 6H)。

[0464] 实施例20. 化合物编号20、20a和20b的制备

[0465] 3-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙烯基-4-吡啶基]氨基]-N-(2-羟丙基)-1H-吡啶-4-甲酰胺的合成

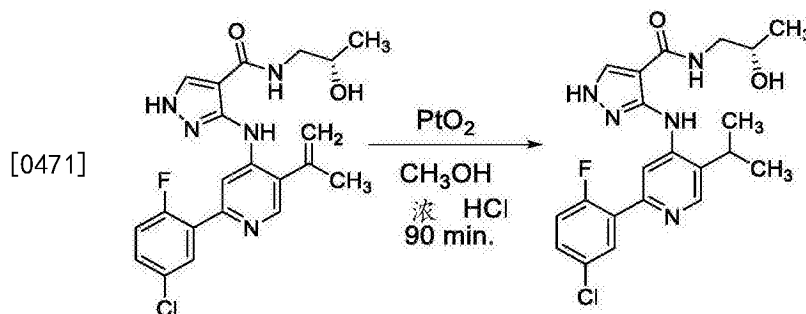


[0467] 向3-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙烯基-4-吡啶基]氨基]-1H-吡唑-4-甲酸(160mg, 0.42mmol)在DMF(4mL)中的溶液中加入EDC·HCl(164mg, 0.85 mmol)、HOBT(115mg, 0.85mmol),并随后加入DIPEA(0.37mL, 2.14 mmol)。将反应混合物在室温搅拌15min。然后,向该反应混合物中加入 (S)-1-氨基丙烷-2-醇(96mg 1.28mmol)在DMF(1mL)中的溶液,并将反应混合物在室温搅拌过夜。通过LCMS监测反应的进展。反应结束以后,将混合物用水(15mL)稀释,并将产物用EtOAc(2x100mL)萃取。将有机层用水(2x40 mL)洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗产物。将粗产物通过制备型HPLC纯化以得到(S)-3-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙烯基-4-吡啶基]氨基]-N-(2-羟丙基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(7.08mg)。在该步骤中使用(R)-1-氨基丙烷-2-醇可以合成(R)对映异构体。

[0468] NMR:¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ(ppm): 8.79(s, 1H), 8.15(d, J=15.8 Hz, 2H), 7.75(dd, J=6.5, 2.7Hz, 1H), 7.44(m, 1H), 7.24(dd, J=10.2, 8.8Hz, 1H), 5.64(s, 1H), 5.25(s, 1H), 3.92(m, 1H), 3.46-3.32(m, 2H), 2.20(s, 3H), 1.20(d, J=6.2Hz, 3H)。LCMS: 430.6 (M+1)。

[0469] 实施例21. 化合物编号21、21a和21b的制备

[0470] 3-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙基-4-吡啶基]氨基]-N-(2-羟丙基)-1H-吡唑-4-甲酰胺的合成



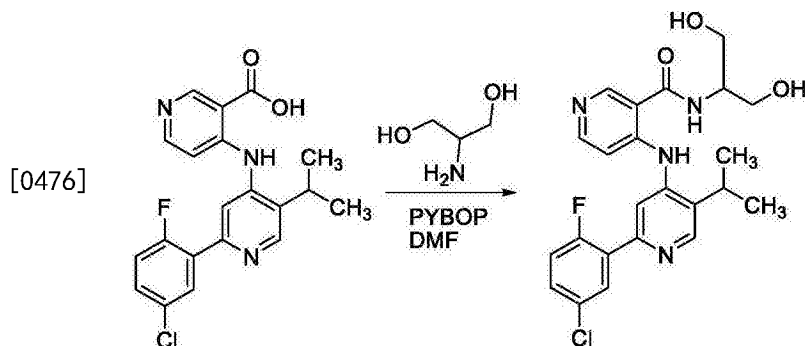
[0472] 向(S)-3-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙烯基-4-吡啶基]氨基]-N-(2-羟丙基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(10mg, 0.023mmol)在MeOH(1.5mL)中的溶液中加入 PtO₂(2mg)和浓HCl(1滴),并将反应混合物使用氢气舱氢化90min。通过 NMR监测反应的进展。反应结束以后,将混合物穿过硅藻土床过滤。将滤液用MeOH洗涤并在减压下浓缩以得到粗产物。将粗产物通过制备型HPLC 纯化,得到3-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙基-4-吡啶基]氨基]-N-(2-羟丙基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(2.1mg)。利用(R)-对映异构的起始原料可以合成(R)对映异构体。

[0473] NMR:¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ(ppm): 8.75(s, 1H), 8.30(s, 1H), 8.16(s, 1H), 7.73(dd, J=6.5, 2.7Hz, 1H), 7.43(m, 1H), 7.23(dd, J=10.2, 8.8 Hz, 1H), 3.95(td, J=6.8,

4.8Hz, 1H), 3.42 (dd, J=13.7, 4.6Hz, 2H), 3.31-3.15 (m, 2H), 1.44 (d, J=6.8Hz, 6H), 1.21 (d, J=6.3Hz, 4H)。LCMS: 432.5 (M+1)。

[0474] 实施例22. 化合物编号22的制备

[0475] 4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙基-4-吡啶基]氨基]-N-[2-羟基-1-(羟甲基)乙基]吡啶-3-甲酰胺的合成



[0477] 步骤1-8与在对比实施例1中相同

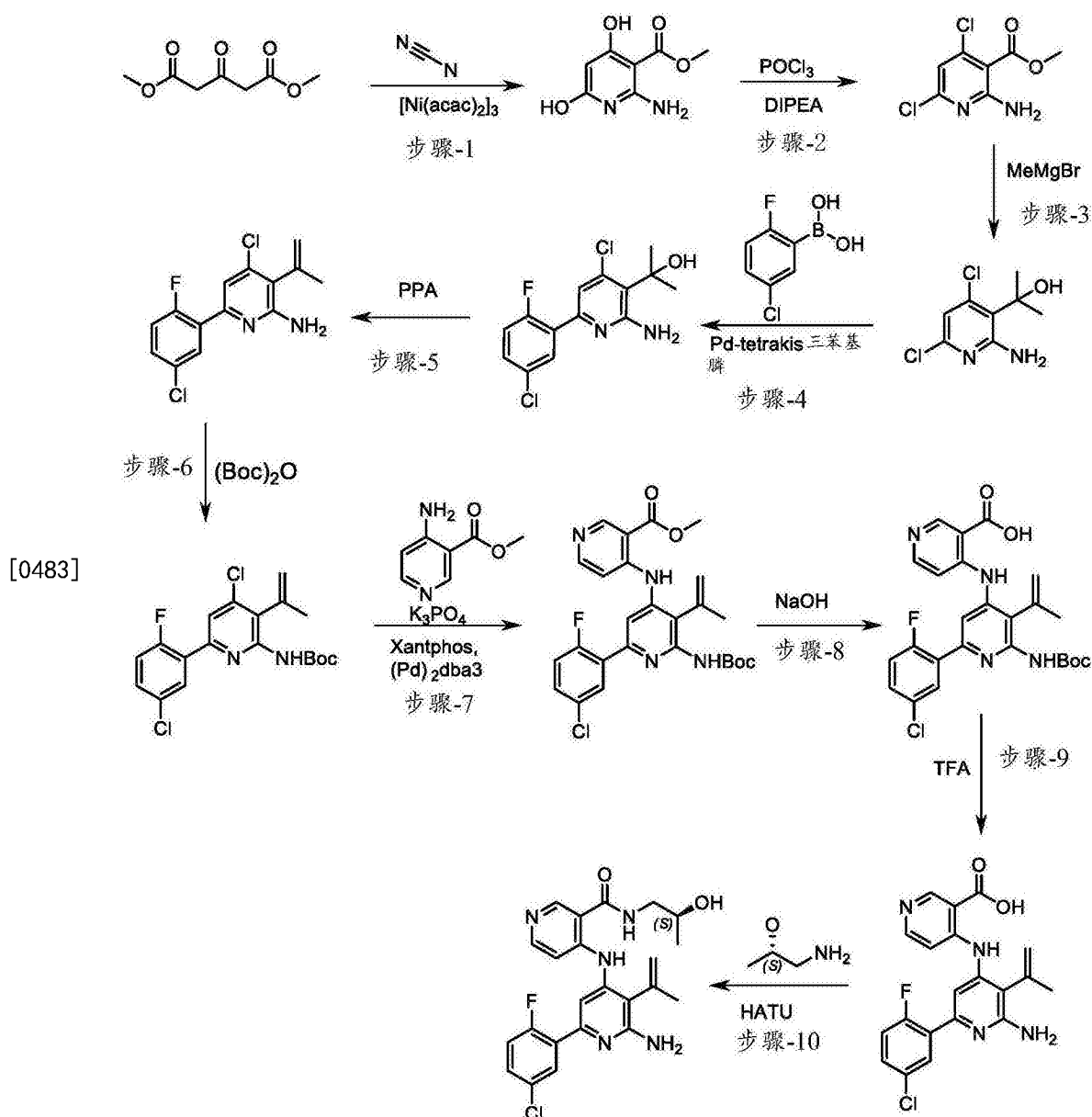
[0478] 步骤9: 4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙基-4-吡啶基]氨基]-N-[2-羟基-1-(羟甲基)乙基]吡啶-3-甲酰胺的合成

[0479] 在氮气氛下向4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙基-4-吡啶基]氨基]吡啶-3-甲酸(100mg, 0.245mmol)在DMF(4mL)中的溶液中加入N,N-二异丙基乙基胺(0.17mL, 0.98mmol)和PYBOP(254mg, 0.829mmol), 并将反应混合物在室温搅拌15min。然后, 向该反应混合物中加入2-氨基丙烷-1,3-二醇(33mg, 0.367mmol)在DMF(1mL)中的溶液, 并将反应混合物在室温搅拌过夜。通过TLC监测反应的进展。反应结束以后, 将混合物用水稀释, 并用EtOAc(50mL)萃取。将有机层用水(2x10mL)和盐水溶液(10mL)洗涤。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发以得到油状粗制化合物, 将其通过反相 HPLC纯化以得到4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙基-4-吡啶基]氨基]-N-[2-羟基-1-(羟甲基)乙基]吡啶-3-甲酰胺(10mg)。

[0480] NMR: ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8.80 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.32 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.89 (dd, J=6.6, 2.8Hz, 1H), 7.80 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.50-7.34 (m, 2H), 7.25 (dd, J=10.7, 8.8Hz, 1H), 4.24 (p, J=5.7Hz, 1H), 3.82-3.68 (m, 4H), 3.30-3.18 (m, 1H), 1.40 (d, J=6.9Hz, 6H)。

[0481] 实施例23. 化合物编号23、23a和23b的制备

[0482] 4-[[2-氨基-6-(5-氯-2-氟-苯基)-3-异丙烯基-4-吡啶基]氨基]-N-[(2S)-2-羟丙基]吡啶-3-甲酰胺的合成



[0484] 步骤1:2-氨基-4,6-二羟基-吡啶-3-甲酸甲酯的合成

[0485] 将1,3-丙酮二甲酸二甲酯(50g,0.287mol)、氰胺(36.17g,0.861mol)和乙酰基丙酮酸镍(II)(7.376g,0.0287mol)在1,4-二噁烷(300mL)中的混合物加热至回流保持16h。然后,将反应混合物冷却至室温并搅拌1h。将反应混合物过滤并将得到的残余物过滤。将残余物与MeOH(100mL)混合并搅拌1h,并过滤以得到作为黄色固体的2-氨基-4,6-二羟基-吡啶-3-甲酸甲酯(44g)。

[0486] 步骤2:2-氨基-4,6-二氯-吡啶-3-甲酸甲酯的合成

[0487] 在氮气氛下在0℃将磷酰氯(225mL)加入2-氨基-4,6-二羟基-吡啶-3-甲酸甲酯(44g,0.239mol)中。在相同温度向该反应混合物中加入N,N-二异丙基乙基胺(44mL),并将反应混合物在室温搅拌3天。通过TLC和LCMS监测反应的进展。反应结束以后,将反应混合物在减压下浓缩以得到粘性化合物,将其冷却至0℃并加入MeOH(40mL)和水(200mL)。将反应混合物在室温搅拌1h。将得到的固体滤出并通过硅胶(100:200目)上的柱色谱法纯化,使用10%EtOAc-己烷体系作为洗脱液,得到2-氨基-4,6-二氯-吡啶-3-甲酸甲酯(20 g)。

[0488] 步骤3: 2-(2-氨基-4,6-二氯-3-吡啶基)丙烷-2-醇的合成

[0489] 在氮气下在-60℃向2-氨基-4,6-二氯-吡啶-3-甲酸甲酯(300mg, 1.357 mmol)在无水THF(7mL)中的溶液中逐滴加入3M的甲基溴化镁在乙醚中的溶液(1.58mL, 4.75mmol)。将反应混合物在-60℃至0℃搅拌1h。通过TLC 和¹H NMR监测反应的进展。反应结束以后,将混合物用饱和氯化铵水溶液淬灭,并用EtOAc萃取。将有机层用水和盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗产物。将粗产物通过硅胶(100:200目)上的柱色谱法纯化,使用10%EtOAc-己烷体系作为洗脱液,得到2-(2-氨基-4,6-二氯-3-吡啶基)丙烷-2-醇(263mg)。

[0490] 步骤4: 2-[2-氨基-4-氯-6-(5-氯-2-氟-苯基)-3-吡啶基]丙烷-2-醇的合成

[0491] 2-(2-氨基-4,6-二氯-3-吡啶基)丙烷-2-醇(3.5g, 0.0158mol)、(5-氯-2-氟-苯基)硼酸(4.409g, 0.0253mol)和碳酸铯(10.32g, 0.0316mol)在DMF:H₂O的 2:1混合物(50mL)中的混悬液。将该混合物用氮气净化45min。然后,向该反应混合物中加入Pd(PPh₃)₄(1.829g, 0.00158mol)并继续用氮气净化另外10 min。将得到的反应混合物在95℃加热过夜。反应结束以后,将反应混合物用水稀释,用EtOAc萃取。将有机层用水和盐水溶液洗涤,经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗产物。将粗产物通过硅胶(100:200目)上的柱色谱法纯化,使用8%EtOAc-己烷体系作为洗脱液,得到作为粘性黄色固体的 2-[2-氨基-4-氯-6-(5-氯-2-氟-苯基)-3-吡啶基]丙烷-2-醇(1.38g)纯化合物。

[0492] 步骤5: 4-氯-6-(5-氯-2-氟-苯基)-3-异丙烯基-吡啶-2-胺的合成

[0493] 将2-[2-氨基-4-氯-6-(5-氯-2-氟-苯基)-3-吡啶基]丙烷-2-醇(1.04g, 0.0033 mol)在多磷酸(10g)中的溶液在120℃加热2h。通过TLC和LCMS监测反应的进展。反应结束以后,将混合物冷却至0℃,用水稀释,用饱和氢氧化钠水溶液(pH 10-12)碱化,并用EtOAc萃取。将有机层用水和盐水溶液洗涤,经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到作为纯化合物的4-氯-6-(5-氯-2-氟-苯基)-3-异丙烯基-吡啶-2-胺(850mg)。

[0494] 步骤6: N-[4-氯-6-(5-氯-2-氟-苯基)-3-异丙烯基-2-吡啶基]氨基甲酸叔丁酯的合成

[0495] 在氮气氛下向4-氯-6-(5-氯-2-氟-苯基)-3-异丙烯基-吡啶-2-胺(3.25g, 0.019mol)在DCM(30mL)中的溶液中加入TEA(3mL),随后加入DMAP(0.267g, 0.00218mol),并在室温搅拌15min。向该反应混合物中加入(BOC)₂O(3.104g, 0.01425mol)并在室温搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应的进展。反应结束以后,将混合物用DCM稀释,并用水和盐水溶液洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗制物,将其通过硅胶(100:200目)上的柱色谱法纯化,使用1%EtOAc-己烷体系作为洗脱液,得到N-[4-氯-6-(5-氯-2-氟-苯基)-3-异丙烯基-2-吡啶基]氨基甲酸叔丁酯(3.2g)。

[0496] 步骤7: 4-[[2-(叔丁氧基羰基氨基)-6-(5-氯-2-氟-苯基)-3-异丙烯基-4-吡啶基]氨基]吡啶-3-甲酸甲酯的合成

[0497] 将N-[4-氯-6-(5-氯-2-氟-苯基)-3-异丙烯基-2-吡啶基]氨基甲酸叔丁酯(3.2g, 0.0062mol)、4-氨基吡啶-3-甲酸甲酯(1.137g, 0.0074mol)和磷酸三钾(2.64g, 0.01247mol)在二噁烷(40mL)中的混悬液用氮气净化45min。向该反应混合物中加入Xantphos(0.721g, 0.001247mol)和Pd₂(dba)₃(0.856g, 0.00093 mol)并继续用氮气净化10min。将得到的混合物在100℃加热18h。通过TLC 和LCMS监测反应的进展。反应结束以后,

将混合物穿过硅藻土床过滤。将滤液在减压下浓缩以得到油状粗制化合物,将其通过硅胶(100:200目)上的柱色谱法纯化,使用25-30%EtOAc-己烷体系作为洗脱液,得到作为黄色固体的4-[[2-(叔丁氧基羰基氨基)-6-(5-氯-2-氟-苯基)-3-异丙烯基-4-吡啶基]氨基]吡啶-3-甲酸甲酯(0.84g)纯化化合物。

[0498] 步骤8:4-[[2-(叔丁氧基羰基氨基)-6-(5-氯-2-氟-苯基)-3-异丙烯基-4-吡啶基]氨基]吡啶-3-甲酸的合成

[0499] 向4-[[2-(叔丁氧基羰基氨基)-6-(5-氯-2-氟-苯基)-3-异丙烯基-4-吡啶基]氨基]吡啶-3-甲酸甲酯(500mg,0.814mmol)在MeOH(10mL)中的混悬液中加入NaOH(52mg,1.3mmol)在水(1mL)中的溶液,并在80℃加热2h。通过TLC监测反应的进展。反应结束以后,将混合物在减压下浓缩以得到粘性化合物。向其中加入甲苯(3x10mL)以得到固体化合物,将其与乙醚(10mL)一起研磨以得到作为浅黄色固体的4-[[2-(叔丁氧基羰基氨基)-6-(5-氯-2-氟-苯基)-3-异丙烯基-4-吡啶基]氨基]吡啶-3-甲酸(500mg)。

[0500] 步骤9:得到的4-[[2-氨基-6-(5-氯-2-氟-苯基)-3-异丙烯基-4-吡啶基]氨基]吡啶-3-甲酸的合成

[0501] 向4-[[2-(叔丁氧基羰基氨基)-6-(5-氯-2-氟-苯基)-3-异丙烯基-4-吡啶基]氨基]吡啶-3-甲酸(100mg,0.16mmol)在DCM:DMF的10:1混合物(10mL)中的混悬液中加入TFA(1mL)并搅拌2h。通过TLC和LCMS监测反应的进展。反应结束以后,将混合物在减压下浓缩以得到粗产物。将粗产物与乙醚一起研磨并在真空中干燥以得到4-[[2-氨基-6-(5-氯-2-氟-苯基)-3-异丙烯基-4-吡啶基]氨基]吡啶-3-甲酸(80mg)。

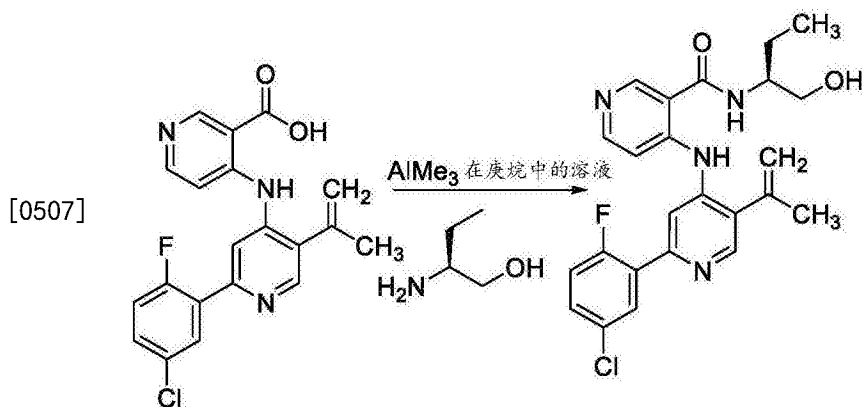
[0502] 步骤10:4-[[2-氨基-6-(5-氯-2-氟-苯基)-3-异丙烯基-4-吡啶基]氨基]-N-[(2S)-2-羟丙基]吡啶-3-甲酰胺的合成

[0503] 在氮气氛下在室温向4-[[2-氨基-6-(5-氯-2-氟-苯基)-3-异丙烯基-4-吡啶基]氨基]吡啶-3-甲酸(80mg,0.127mmol)在DMF(4mL)中的搅拌溶液中加入N,N-二异丙基乙基胺(0.09mL,0.51mmol)和HATU(78mg,0.204mmol)并搅拌15min。向该反应混合物中加入(S)-1-氨基丙烷-2-醇(24mg,0.318mmol)并将反应混合物在室温搅拌4h。通过TLC和LCMS监测反应的进展。反应结束以后,将混合物用水稀释,并用EtOAc萃取。将有机层用盐水和水洗,经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗产物。将粗产物通过反相HPLC纯化以得到作为白色固体的4-[[2-氨基-6-(5-氯-2-氟-苯基)-3-异丙烯基-4-吡啶基]氨基]-N-[(2S)-2-羟丙基]吡啶-3-甲酰胺(6.5mg)。在该步骤中利用(R)-1-氨基丙烷-2-醇可以合成(R)对映异构体。

[0504] NMR:¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ(ppm):10.12(s,1H),8.73(s,1H),8.34(s,1H),7.97(dd,J=6.7,2.8Hz,1H),7.36(s,1H),7.33-7.22(m,2H),7.06(dd,J=10.6,8.7Hz,1H),6.96(s,1H),5.64(d,J=2.2Hz,1H),5.22(s,1H),4.69(s,2H),4.06(m,1H),3.67(d,J=13.8Hz,1H),3.34-3.24(m,1H),2.05(s,3H),1.27(t,J=6.2Hz,3H)。

[0505] 实施例24.化合物编号24、24a和24b的制备

[0506] 4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙烯基-4-吡啶基]氨基]-N-[(1S)-1-(羟甲基)丙基]吡啶-3-甲酰胺的合成

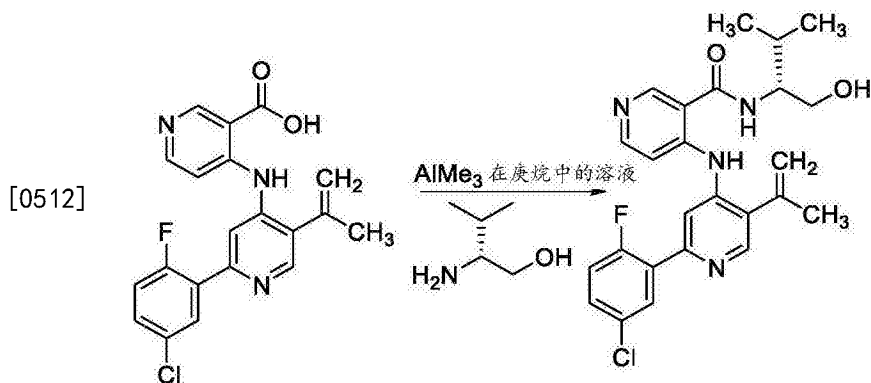


[0508] 向4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙烯基-4-吡啶基]氨基]吡啶-3-甲酸甲酯(100mg, 0.25mmol)和(2S)-2-氨基丁-1-醇(45mg, 0.5mmol)在甲苯(5mL)中的溶液中加入1M的三甲基铝在庚烷(1mL, 1.005mmol)中的溶液并在120℃加热4h。通过TLC和LCMS监测反应的进展。反应结束以后,将混合物冷却至室温,并用水和EtOAc稀释。将有机层用水和盐水溶液洗涤,经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗产物。将粗产物通过CombiFlash®色谱法纯化以得到残余物,将其与正戊烷一起研磨并在真空中干燥以得到4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙烯基-4-吡啶基]氨基]-N-[(1S)-1-(羟甲基)丙基]吡啶-3-甲酰胺(43mg)。在该步骤中利用(2R)-2-氨基丁-1-醇可以合成(R)对映异构体。

[0509] NMR: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.42 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.46 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 2H), 8.39 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 7.99 (dd, $J=6.7, 2.8\text{Hz}$, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.60-7.49 (m, 1H), 7.41 (dd, $J=11.9, 7.4\text{Hz}$, 2H), 5.48 (s, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.70 (t, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 3.88 (td, $J=8.6, 4.5\text{Hz}$, 1H), 3.43 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.65 (m, 1H), 1.53-1.37 (m, 1H), 0.88 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H)。

[0510] 实施例25a. 化合物编号25a的制备

[0511] 4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-乙烯基-4-吡啶基]氨基]-N-[(1R)-1-(羟甲基)-2-甲基-丙基]吡啶-3-甲酰胺的合成



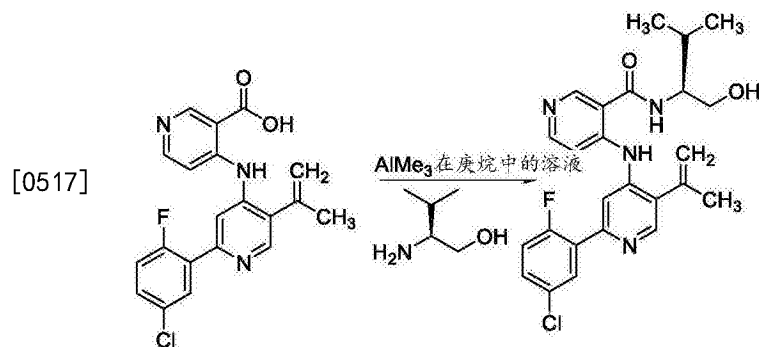
[0513] 向4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙烯基-4-吡啶基]氨基]吡啶-3-甲酸甲酯(100mg, 0.25mmol)和((2R)-2-氨基-3-甲基-丁-1-醇(52mg, 0.502mmol)在甲苯(5mL)中的溶液中加入1M的三甲基铝在庚烷中的溶液(1mL, 1.005 mmol)并在120℃加热4h。通过TLC和LCMS监测反应的进展。反应结束以后,将混合物冷却至室温,并用水和EtOAc稀释。将有机层用水和盐水溶液洗涤,经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗产物。将粗产物通过反相HPLC纯化以得到4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-乙烯基-4-吡啶基]氨基]-N-[(1R)-1-(羟

甲基)-2-甲基-丙基]吡啶-3-甲酰胺(13.8mg)。

[0514] NMR:¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 10.13 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.39 (d, J=5.9Hz, 1H), 8.02 (dd, J=6.8, 2.7Hz, 1H), 7.84-7.78 (m, 1H), 7.41-7.21 (m, 2H), 7.10 (dd, J=10.7, 8.7Hz, 1H), 6.57 (d, J=8.8Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.21 (s, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.82 (d, J=4.3Hz, 2H), 2.15-1.97 (m, 4H), 1.04 (t, J=6.9Hz, 6H)。

[0515] 实施例25b. 化合物编号25b的制备

[0516] 4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-乙炔基-4-吡啶基]氨基]-N-[(1S)-1-(羟甲基)-2-甲基-丙基]吡啶-3-甲酰胺的合成

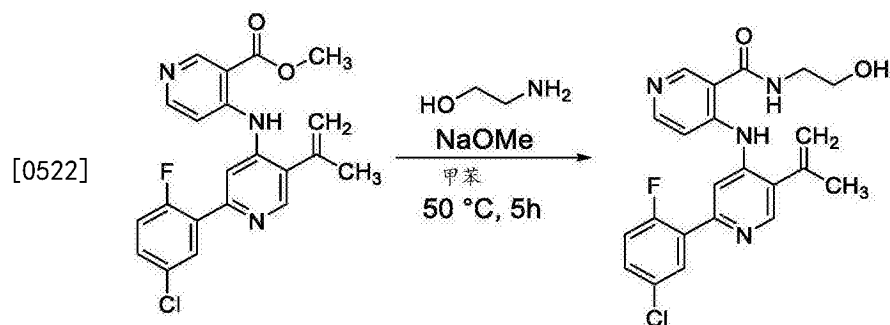


[0518] 向4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙炔基-4-吡啶基]氨基]吡啶-3-甲酸甲酯(100mg, 0.25mmol)和((2R)-2-氨基-3-甲基-丁-1-醇(52mg, 0.502mmol)在甲苯(5mL)中的溶液中加入1M的三甲基铝在庚烷中的溶液(1mL, 1.005 mmol)并在120℃加热4h。通过TLC和LCMS监测反应的进展。反应结束以后,将混合物冷却至室温,并用水和EtOAc稀释。将有机层分离,用水和盐水溶液洗涤,经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗产物。将粗产物通过反相HPLC纯化以得到4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-乙炔基-4-吡啶基]氨基]-N-[(1S)-1-(羟甲基)-2-甲基-丙基]吡啶-3-甲酰胺(14.58mg)。

[0519] NMR:¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 10.13 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.40 (d, J=5.9Hz, 1H), 8.02 (dd, J=6.8, 2.7Hz, 1H), 7.81 (d, J=1.7Hz, 1H), 7.41-7.27 (m, 2H), 7.10 (dd, J=10.7, 8.7Hz, 1H), 6.57 (d, J=8.7 Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.21 (s, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.82 (d, J=4.3Hz, 2H), 2.15 -1.97 (m, 4H), 1.04 (t, J=6.9Hz, 6H)。

[0520] 实施例26. 化合物编号26的制备

[0521] 4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙炔基-4-吡啶基]氨基]-N-(2-羟基乙基)吡啶-3-甲酰胺的合成



[0523] 步骤1-4与在实施例2中相同

[0524] 步骤5: 4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙炔基-4-吡啶基]氨基]-N-(2-羟基乙基)

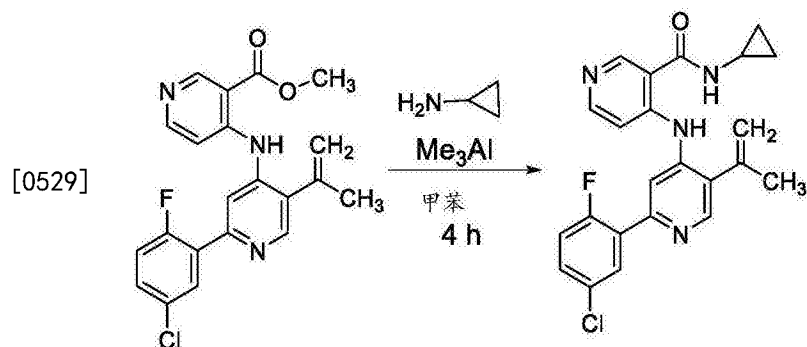
吡啶-3-甲酰胺的合成

[0525] 向2-氨基乙醇(30mg, 0.5mmol)在甲苯(4mL)中的溶液中加入甲醇钠(13 mg, 0.25mmol)。将反应混合物在室温搅拌5min。然后,向该反应混合物中加入4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙烯基-4-吡啶基]氨基]吡啶-3-甲酸甲酯(100mg, 0.25mmol)并将反应混合物在50℃加热5h。通过LCMS监测反应的进展。反应结束以后,将混合物用冰冷的水(15mL)淬灭,并将产物用EtOAc (2x250mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗产物。将粗产物通过制备型HPLC纯化以得到作为TFA 盐的4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙烯基-4-吡啶基]氨基]-N-(2-羟基乙基)吡啶-3-甲酰胺(29.28mg)。

[0526] NMR: ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8.88 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.36 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 8.02-7.91 (m, 2H), 7.56-7.44 (m, 2H), 7.29 (dd, $J=10.7, 8.8\text{Hz}$, 1H), 5.53-5.45 (m, 1H), 5.29 (s, 1H), 3.75 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 3.55 (t, $J=5.5\text{Hz}$, 2H), 2.13 (s, 3H) LCMS: 425.4 (m-1)。

[0527] 实施例27. 化合物编号27的制备

[0528] 4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙烯基-4-吡啶基]氨基]-N-环丙基-吡啶-3-甲酰胺的合成



[0530] 步骤1-4与在实施例2中相同

[0531] 步骤5: 4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙烯基-4-吡啶基]氨基]-N-环丙基-吡啶-3-甲酰胺的合成

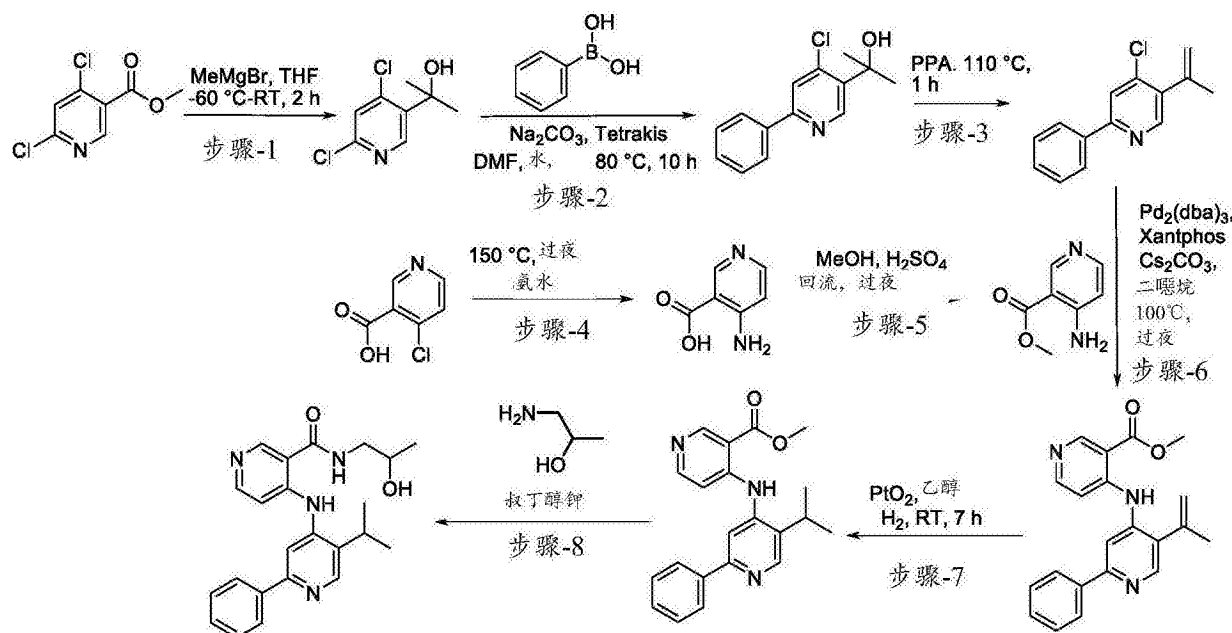
[0532] 向4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙烯基-4-吡啶基]氨基]吡啶-3-甲酸甲酯(100mg, 0.25mmol)和环丙胺(28mg, 0.5mmol)在甲苯(4mL)中的溶液中加入 Me_3Al (1.0mL, 1.00mmol), 并将反应在140℃加热4h。通过LCMS监测反应的进展。反应结束以后,将混合物用饱和 NaHCO_3 水溶液(20mL)淬灭,并将产物用EtOAc (2x70mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗产物。将粗制化合物通过制备型HPLC纯化以得到4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙烯基-4-吡啶基]氨基]-N-环丙基-吡啶-3-甲酰胺(34.85mg)。

[0533] NMR: ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8.79 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.34 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.99 (dd, $J=6.7, 2.8\text{Hz}$, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.56-7.36 (m, 2H), 7.29 (dd, $J=10.8, 8.8\text{Hz}$, 1H), 5.54-5.48 (m, 1H), 5.29 (s, 1H), 2.92 (tt, $J=7.4, 3.9\text{Hz}$, 1H), 2.14 (s, 3H), 0.86 (m, 2H), 0.80-0.65 (m, 2H) LCMS: 423.4 (M+1)。

[0534] 实施例28. 化合物编号28、28a和28b的制备

[0535] N-[(2S) -2-羟丙基]-4- {[2-苯基-5-(丙烷-2-基)吡啶-4-基]氨基}吡啶-3-甲酰胺的合成

[0536]



[0537] 步骤1: 2-(4,6-二氯-3-吡啶基)丙烷-2-醇的合成

[0538] 在氮气氛围下在-60 °C向4,6-二氯吡啶-3-甲酸甲酯(5g, 0.0243mol)在无水 THF (60mL) 中的溶液中逐滴加入MeMgBr (3M的在THF中的溶液, 28.3 mL)。将得到的反应混合物温热至室温并搅拌2h。通过TLC监测反应的进展。反应结束以后, 将反应混合物冷却至0 °C并用饱和氯化铵水溶液(200mL) 淬灭, 并用EtOAc (2×300mL) 萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到作为黄色液体的2-(4,6-二氯-3-吡啶基)丙烷-2-醇(4.91g)。

[0539] 步骤2: 2-(4-氯-6-苯基-3-吡啶基)丙烷-2-醇的合成

[0540] 向甲基2-(4,6-二氯-3-吡啶基)丙烷-2-醇(1.5g, 7.279mmol)、苯基硼酸(1.150g, 9.431mmol)在DMF (24mL) 中的溶液中加入Na₂CO₃ (1.54g, 14.529 mmol) 在水(12mL) 中的溶液。将得到的反应混合物用氮气净化30min, 随后加入tetrakis (673mg, 0.582mmol)。将反应混合物再次净化10min并在80 °C加热10h。通过TLC和LCMS监测反应的进展。反应结束以后, 将反应混合物用水(300mL) 稀释, 并用EtOAc (2x300mL) 萃取, 经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗产物, 将其通过硅胶(100-200目) 上的柱色谱法纯化, 使用11% EtOAc-己烷作为洗脱液, 得到作为灰白色半固体的2-(4-氯-6-苯基-3-吡啶基)丙烷-2-醇(3.2g)。

[0541] 步骤3: 4-氯-5-异丙烯基-2-苯基吡啶的合成

[0542] 将2-(4-氯-6-苯基-3-吡啶基)丙烷-2-醇(100mg, 0.403mmol)和多磷酸(PPA, 1g)的混合物在110 °C加热1h。通过TLC监测反应的进展。反应结束以后, 将反应混合物用KOH水溶液碱化, 并用EtOAc (2x20mL) 萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到作为灰白色粘性固体的4-氯-5-异丙烯基-2-苯基吡啶(75mg)。

[0543] 步骤4: 4-氨基吡啶-3-甲酸的合成

[0544] 将4-氯吡啶-3-甲酸(15g, 0.095mol)在氨水(600mL)中的溶液在压力容器中在150℃加热过夜。通过TLC监测反应的进展。反应结束以后,将反应混合物在减压下浓缩。向该浓缩的反应混合物中加入甲苯(2x100mL)以得到作为白色固体的4-氨基吡啶-3-甲酸(17g)。

[0545] 步骤5:4-氨基吡啶-3-甲酸甲酯的合成

[0546] 在0℃向4-氨基吡啶-3-甲酸(17g, 0.123mol)在甲醇(300mL)中的溶液中逐滴加入硫酸(45mL)。将得到的反应混合物在85℃加热至回流过夜。通过TLC监测反应的进展。反应结束以后,将反应混合物在减压下浓缩以除去甲醇,将残余物用饱和碳酸钠水溶液(400mL)碱化,并用EtOAc(3x500mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到作为白色固体的4-氨基吡啶-3-甲酸甲酯(10.3g)。

[0547] 步骤6:4-[(5-异丙烯基-2-苯基-4-吡啶基)氨基]吡啶-3-甲酸甲酯的合成

[0548] 将4-氯-5-异丙烯基-2-苯基-吡啶(1.2g, 5.24mmol)、4-氨基吡啶-3-甲酸甲酯(795mg, 5.225mmol)和Cs₂CO₃(3.40g, 10.435mmol)在二噁烷(30mL)中的混合物用氮气净化30min,随后加入Pd₂(dba)₃(478mg, 0.521mmol)和 xantphos(604mg, 1.043mmol),并再次用氮气净化5min。将反应混合物在100℃加热过夜。通过LCMS监测反应的进展。反应结束以后,将反应混合物用水(100mL)稀释,并用EtOAc(2x150mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗产物,将其通过硅胶(100-200目)上的柱色谱法纯化,使用20%EtOAc-己烷作为洗脱液,得到作为黄色粘性半固体的4-[(5-异丙烯基-2-苯基-4-吡啶基)氨基]吡啶-3-甲酸甲酯(500mg)。

[0549] 步骤7:4-[(5-异丙基-2-苯基-4-吡啶基)氨基]吡啶-3-甲酸甲酯的合成

[0550] 向4-[(5-异丙烯基-2-苯基-4-吡啶基)氨基]吡啶-3-甲酸甲酯(1g, 2.895 mmol)在乙醇(30mL)中的溶液中加入PtO₂(225mg)。将得到的反应混合物在氢气氛下(使用氢气舱)在室温搅拌7h。通过¹H NMR监测反应的进展。反应结束以后,将反应混合物穿过硅藻土床过滤。将有机层在减压下浓缩以得到作为棕色半固体的4-[(5-异丙基-2-苯基-4-吡啶基)氨基]吡啶-3-甲酸甲酯(890 mg)。

[0551] 步骤8:N-(2-羟丙基)-4-[(5-异丙基-2-苯基-4-吡啶基)氨基]吡啶-3-甲酰胺的合成

[0552] 将(S)-1-氨基丙烷-2-醇(162mg, 2.156mmol)和(155mg, 1.381mmol)在DCM(8mL)中的溶液在室温搅拌30min。向该反应混合物中加入4-[(5-异丙基-2-苯基-4-吡啶基)氨基]吡啶-3-甲酸甲酯(300mg, 0.863mmol)在DCM(2 mL)中的溶液。将反应混合物在50℃加热90min。通过LCMS监测反应的进展。反应结束以后,将反应混合物用水(50mL)稀释,并用EtOAc(2x100mL)萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗产物,将其通过反相制备型HPLC纯化以得到作为白色固体的N-(2-羟丙基)-4-[(5-异丙基-2-苯基-4-吡啶基)氨基]吡啶-3-甲酰胺(57mg)。在该步骤中利用(R)-1-氨基丙烷-2-醇可以合成(R)对映异构体。

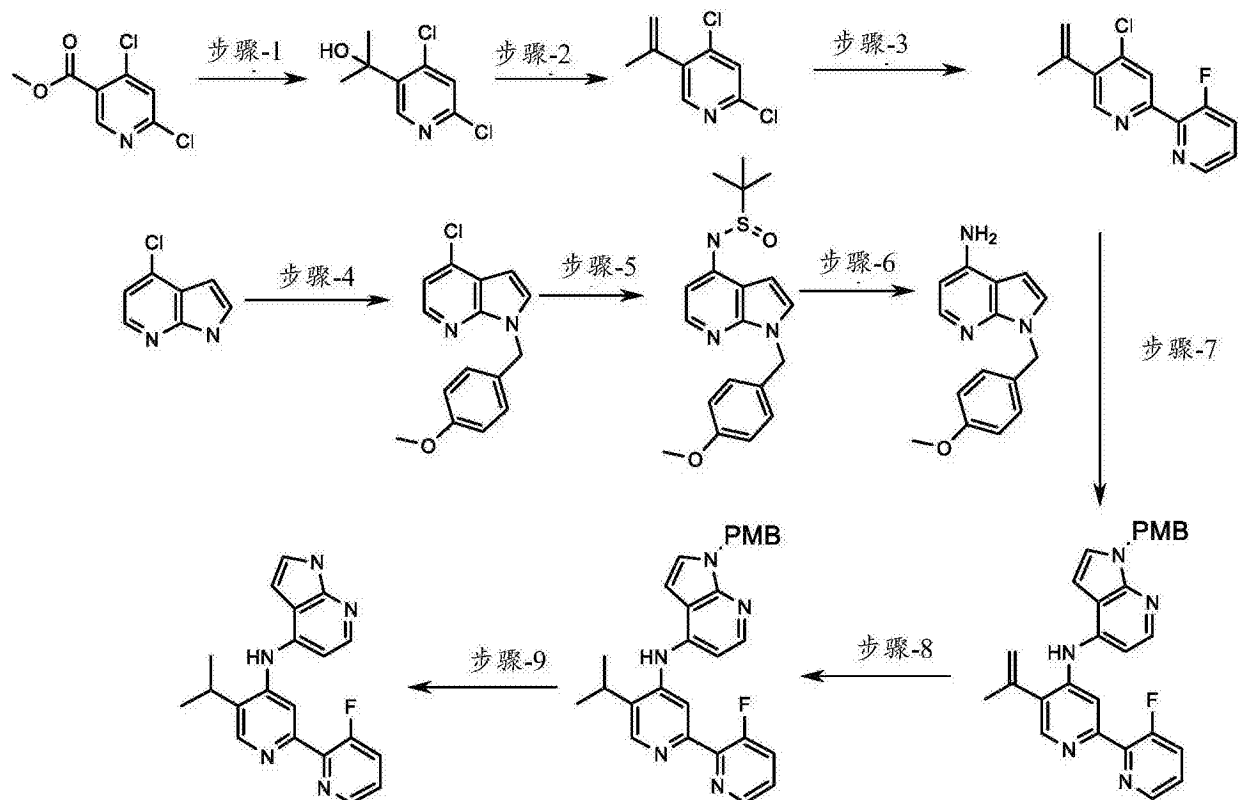
[0553] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10.59 (s, 1H), 8.84 (m, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.34 (d, J=5.9Hz, 1H), 8.13-7.87 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.33-7.15 (m, 1H), 3.82 (h, J=6.2Hz, 1H), 3.11 (m, 3H), 1.31 (d, J=6.8Hz, 6H), 1.09 (d, J=6.2Hz, 3H)。

[0554] 实施例29. 化合物编号29的制备

[0555] 2-(3-氟吡啶-2-基)-5-(丙烷-2-基)-N-{1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}吡啶-4-

胺的合成

[0556]



[0557] 步骤-1: 2-(4,6-二氯-3-吡啶基)丙烷-2-醇的合成

[0558] 在氮气氛围下在 -60°C 向4,6-二氯吡啶-3-甲酸甲酯(5g, 0.0243mol)在无水 THF (60mL) 中的溶液中逐滴加入3M的甲基溴化镁在乙醚中的溶液(28.3 mL, 0.0848mol)。将得到的混合物在 -60°C 至 0°C 搅拌2h。通过TLC和NMR 监测反应。反应结束以后, 将反应混合物使用饱和氯化铵水溶液淬灭, 并用 EtOAc 萃取。将有机层用水和盐水溶液洗涤, 经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩, 得到作为黄色油的2-(4,6-二氯-3-吡啶基)丙烷-2-醇(4.96g)。

[0559] 步骤-2: 2,4-二氯-5-异丙烯基-吡啶的合成

[0560] 向2-(4,6-二氯-3-吡啶基)丙烷-2-醇(200mg, 0.97mmol)中加入PPA(2g)并在 120°C 加热90min。通过TLC和LCMS监测反应。反应结束以后, 将反应混合物冷却至室温, 用饱和 NaOH 溶液碱化至 pH 12-14, 并用 EtOAc (2x50mL) 萃取。将有机层用水(100mL)和盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗制化合物, 将其通过使用硅胶(100:200目)和洗脱液(1%EtOAc在己烷中的溶液)的柱色谱法纯化, 得到2,4-二氯-5-异丙烯基-吡啶(150mg)。

[0561] 步骤-3: 4-氯-2-(3-氟-2-吡啶基)-5-异丙烯基-吡啶的合成

[0562] 将2,4-二氯-5-异丙烯基-吡啶(900mg, 4.787mmol)和(3-氟-2-吡啶基)硼酸(1.011g, 7.180mmol)溶解在DMF(15mL)中。在室温向搅拌溶液中缓慢地加入 CsCO_3 (3.12g, 9.574mmol)、CuCl(236mg, 2.393mmol)和Pd(dppf)(26.87mg, 0.1196mmol)保持5min。然后加入Pd(OAc)₂(132.6mg, 0.239 mmol), 并将得到的反应混合物在 100°C 保持过夜。通过LCMS监测反应的进展。反应结束后, 将反应混合物用水(150mL)稀释并将反应混合物用EtOAc(2x200mL)萃取。将合并的有机层用水(2x100mL)、盐水溶液(200mL)洗涤, 经无水硫酸钠干

燥并在减压下浓缩以得到粗制化合物,将其通过使用硅胶(100:200目)的柱色谱法进一步纯化,将化合物用40%EtOAc:己烷洗脱以得到纯的4-氯-2-(3-氟-2-吡啶基)-5-异丙烯基-吡啶(700mg)。

[0563] 步骤-4:4-氯-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡咯并[2,3-b]吡啶的合成

[0564] 在0℃向4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(7g,0.026mmol)在DMF(5mL)中的溶液中逐份加入氢化钠(55-60%)(1.56g,0.039mmol)。将反应混合物在0℃至10℃搅拌30min,随后缓慢地加入对甲氧基苄基氯(5.319g,0.0338mmol)在DMF(5mL)中的溶液。将反应混合物在0℃至10℃搅拌2h。通过TLC和LCMS监测反应。反应结束以后,将冰冷的水(100mL)加入反应混合物中并用EtOAc(2x200mL)萃取产物。将合并的有机层再次用水(3x100mL)洗涤,并最后用盐水溶液(2x75mL)洗涤。将有机层分离,经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗产物,将其通过柱色谱法(用硅胶100:200目,在EtOAc:己烷中)纯化,产物在5%洗脱,得到作为灰白色固体的4-氯-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡咯并[2,3-b]吡啶(7g)。

[0565] 步骤5:N-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-2-甲基-丙烷-2-亚磺酰胺的合成

[0566] 向4-氯-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡咯并[2,3-b]吡啶(5g,0.0183mmol)的溶液中加入在二噁烷(40mL)中的碳酸铯(2.66g,0.0219mmol),然后用氮气净化5min。向其加入xantphos(0.634g,0.0010mmol)和乙酸钯(12mg,0.0005mmol)。将反应混合物在试剂瓶中在100℃加热过夜。通过TLC和LCMS监测反应。反应结束以后,将反应混合物穿过硅藻土过滤,将硅藻土床用EtOAc(2x100mL)洗涤。将得到的滤液在减压下浓缩。将得到的粗产物通过硅胶(100:200目)上的柱色谱法纯化。产物在20%EtOAc:己烷中洗脱,得到N-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-2-甲基-丙烷-2-亚磺酰胺(2g)。

[0567] 步骤-6:1-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺的合成

[0568] 在氮气氛下在0℃向N-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-2-甲基-的溶液中逐滴加入4M的HCl在二噁烷中的溶液(15mL)。将反应混合物在室温保持1h。通过TLC和LCMS监测反应。反应结束以后,将反应混合物用NaHCO₃中和至pH 6-7。然后将产物用EtOAc(2x100mL)萃取。将合并的有机层再次用水(100mL)洗涤,并最后用盐水溶液(2x75mL)洗涤。将有机层分离,经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗制的1-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺(2.5g)。

[0569] 步骤-7:N-[2-(3-氟-2-吡啶基)-5-异丙烯基-4-吡啶基]-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺的合成

[0570] 将1-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺(430mg,1.699mmol)、4-氯-2-(3-氟-2-吡啶基)-5-异丙烯基-吡啶(424mg,1.699mmol)和碳酸铯(1.104g,3.398mmol)在二噁烷(15mL)中的混悬液净化20min并加入xantphos(147.303mg;0.2548mmol)、Pd₂(dba)₃(311.18mg,0.339mmol),并将混合物净化5min。将反应混合物在试剂瓶中在100℃加热过夜。通过TLC和LCMS监测反应。反应结束以后,将反应混合物穿过硅藻土过滤,将硅藻土床用EtOAc(2x100mL)洗涤。将得到的滤液在减压下浓缩。将粗制的产物通过硅胶(100:200目)上的柱色谱法纯化。产物在55%EtOAc:己烷中洗脱,得到N-[2-(3-氟-2-吡啶基)-5-异丙烯基-4-吡啶基]-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺(490mg)。

[0571] 步骤-8:N-[2-(3-氟-2-吡啶基)-5-异丙基-4-吡啶基]-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺的合成

[0572] 使用氢气舱在H₂气氛下在室温向N-[2-(3-氟-2-吡啶基)-5-异丙基-4-吡啶基]-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺(480mg,0.953mmol)在乙醇(5mL)和EtOAc(0.4mL)中的搅拌溶液中加入PtO₂(100mg)。将反应保持连续搅拌过夜。通过LCMS和NMR监测反应的结束。反应结束后,将反应混合物穿过硅藻土床过滤。将得到的滤液在减压下浓缩以得到N-[2-(3-氟-2-吡啶基)-5-异丙基-4-吡啶基]-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺(450mg)。

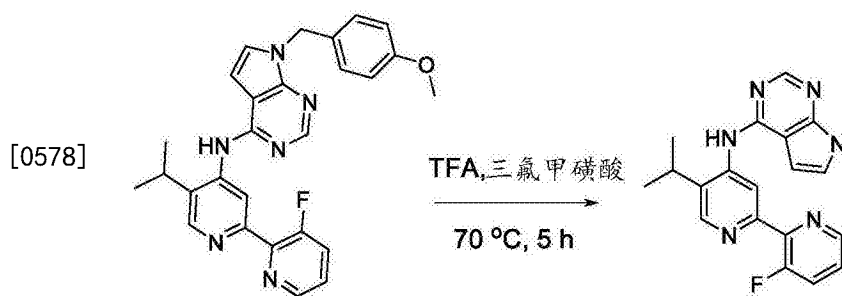
[0573] 步骤-9:N-[2-(3-氟-2-吡啶基)-5-异丙基-4-吡啶基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺的合成:

[0574] 将N-[2-(3-氟-2-吡啶基)-5-异丙基-4-吡啶基]-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺(450mg,0.963mmol)在TFA(8mL)中的溶液加入三氟甲磺酸(3mL)中,并将反应在60℃加热1h。通过TLC和LCMS监测反应的结束。反应结束后,将反应混合物在减压下浓缩以得到油状化合物,将其用饱和NaHCO₃水溶液中和,并用EtOAc(2x100mL)萃取。将有机层再次用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗产物,将其通过反相HPLC纯化以得到作为灰白色固体的N-[2-(3-氟-2-吡啶基)-5-异丙基-4-吡啶基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺(95mg)。将其溶解在HCl的乙醇溶液(10mL)中并在减压下浓缩以得到作为灰白色固体的N-[2-(3-氟-2-吡啶基)-5-异丙基-4-吡啶基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺盐酸盐(96mg)。

[0575] ¹H NMR:(400MHz,甲醇-d₄) δ(ppm):8.96(s,1H),8.84(s,1H),8.77(d,J=5.3Hz,1H),8.29(d,J=6.7Hz,1H),8.20(t,J=6.1Hz,1H),7.96(s,1H),7.57(d,J=3.5Hz,1H),7.27(d,J=6.7Hz,1H),6.76(d,J=3.7Hz,1H),3.56(h,J=6.8Hz,1H),1.46(d,J=6.8Hz,6H)。LCMS:348(M+1)。

[0576] 实施例30.化合物编号30的制备

[0577] 2-(3-氟吡啶-2-基)-5-(丙烷-2-基)-N-{7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}吡啶-4-胺的合成



[0579] 步骤1-8:N-[2-(3-氟-2-吡啶基)-5-异丙基-4-吡啶基]-7-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺的合成

[0580] 参见实施例29。

[0581] 步骤9:N-[2-(3-氟-2-吡啶基)-5-异丙基-4-吡啶基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺的合成

[0582] 将N-[2-(3-氟-2-吡啶基)-5-异丙基-4-吡啶基]-7-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(290mg,0.618mmol)在TFA(5mL)和三氟甲磺酸(2.5 mL)中的溶液在70

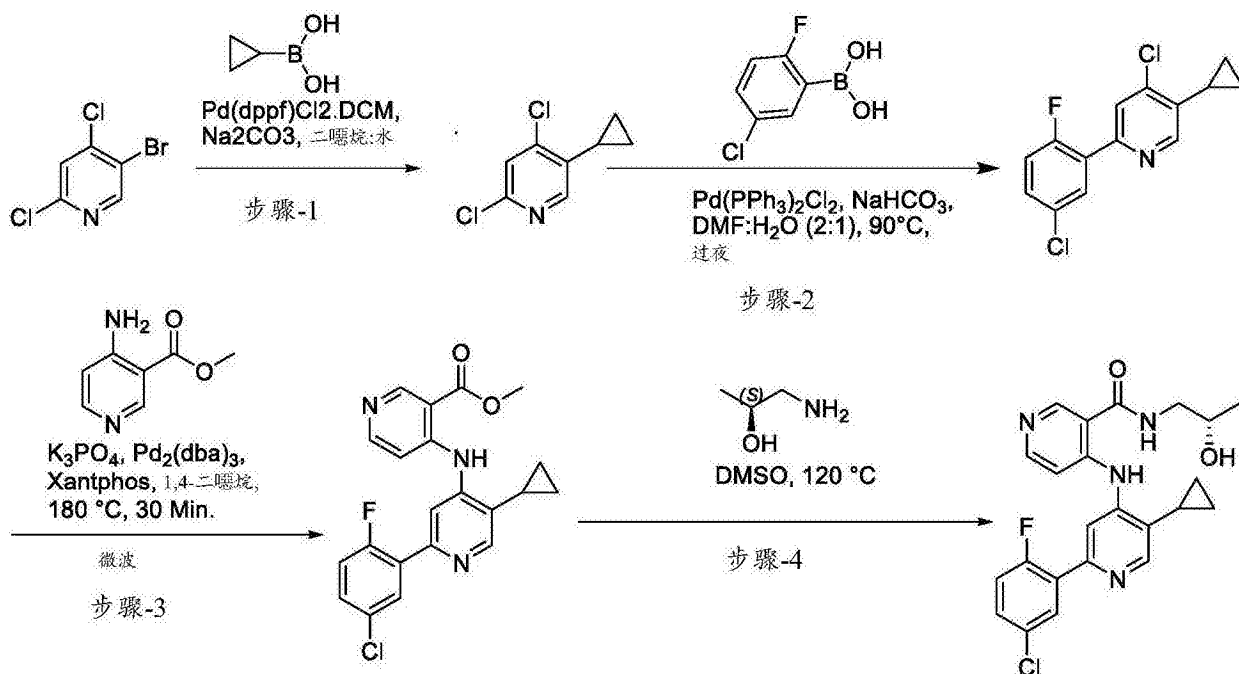
℃加热5h。通过TLC和LCMS监测反应的进展。反应结束以后,将反应混合物冷却至室温,并在减压下浓缩以得到油状化合物,将其使用饱和碳酸氢钠水溶液中和,并用EtOAc (2x100mL) 萃取。将合并的有机层用盐水溶液 (50mL) 洗涤并经无水硫酸钠干燥和在减压下浓缩以得到粗制化合物,将其通过反相HPLC纯化以得到N-[2-(3-氟-2-吡啶基)-5-异丙基-4-吡啶基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺 (15mg)。

[0583] ^1H NMR: (400MHz, 甲醇- d_4) δ (ppm): 8.70 (s, 1H), 8.56 (d, $J=3.1\text{Hz}$, 1H), 8.51 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 8.25 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 2H), 7.99 (dd, $J=6.8, 5.1\text{Hz}$, 1H), 7.25 (d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H), 6.66 (d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H), 3.43 (p, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 1.38 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 6H)。LCMS: 349 (M+1)。

[0584] 实施例31. 化合物编号31、31a和31b的制备

[0585] 4-{[2-(5-氯-2-氟苯基)-5-环丙基吡啶-4-基]氨基}-N-[(2S)-2-羟丙基]吡啶-3-甲酰胺的合成

[0586]



[0587] 步骤-1: 2,4-二氯-5-环丙基-吡啶的合成

[0588] 将5-溴-2,4-二氯-吡啶 (1.5g, 6.60mmol)、环丙基硼酸 (1.14g, 13.2mmol) 和碳酸钠 (2.1g, 19.82mmol) 溶解在1,4-二噁烷:水 (20:5mL) 中。用氮气净化 10min。然后加入Pd (dppf) Cl_2 .DCM (270mg, 0.330mmol) 并将得到的混合物在100℃加热3h。通过TLC和LCMS证实产物形成。然后将反应混合物用水 (50mL) 稀释,并用EtOAc (2x100mL) 萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并浓缩。使粗产物通过CombiFlash®色谱法以得到700mg 2,4-二氯-5-环丙基-吡啶。

[0589] 步骤-2: 4-氯-2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-环丙基-吡啶的合成

[0590] 将2,4-二氯-5-环丙基-吡啶 (700mg, 3.72mmol)、(5-氯-2-氟-苯基) 硼酸 (1.3g, 7.44mmol) 和碳酸氢钠 (626mg, 7.44mmol) 溶解在DMF:水 (10:5mL) 中并用氮气净化10min。然后加入Pd (PPh₃)₂.Cl₂并在90℃加热12h。通过TLC 和LCMS证实产物形成。然后将反应混合物用水 (50mL) 稀释,并用EtOAc (2x100mL) 萃取。将合并的有机层用水 (5x50mL) 洗涤并经无水

硫酸钠干燥,并浓缩。将粗产物通过CombiFlash®色谱法以得到400mg 4-氯-2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-环丙基-吡啶。

[0591] 步骤-3:4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-环丙基-4-吡啶基]氨基]吡啶-3-甲酸酯的合成

[0592] 将4-氯-2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-环丙基-吡啶(300mg,1.06mmol)、4-氨基吡啶-3-甲酸甲酯(244mg,1.60mmol)和磷酸三钾(566mg,2.66mmol)溶解在1,4-二噁烷(5mL)中。用氮气净化10min。然后加入Pd₂(dba)₃(49mg,0.053 mmol)和xantphos(31mg,0.053mmol)并将得到的混合物在微波反应器中在180℃加热30min。通过TLC和LCMS证实产物形成。然后将反应混合物用水(50mL)稀释,并用EtOAc(2x100mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并浓缩。使粗产物通过CombiFlash®色谱法以得到200mg 4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-环丙基-4-吡啶基]氨基]吡啶-3-甲酸甲酯。

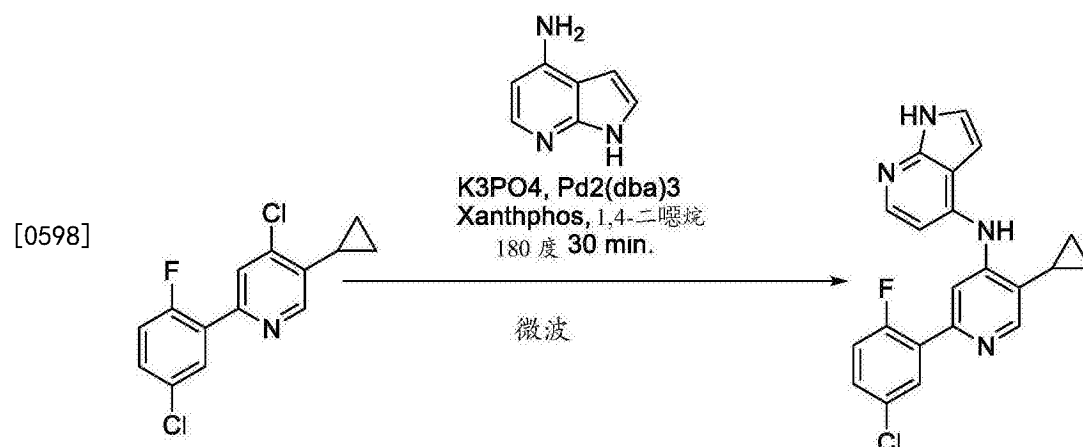
[0593] 步骤-4:4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-环丙基-4-吡啶基]氨基]-N-[(2S)-2-羟丙基]吡啶-3-甲酰胺的合成

[0594] 将4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-环丙基-4-吡啶基]氨基]吡啶-3-甲酸甲酯(200 mg,0.503mmol)和(S)-1-氨基丙烷-2-醇(227mg,3.00mmol)溶解在2mL DMSO中并在120℃加热4h。通过LCMS证实产物形成。然后将反应混合物用水(50mL)稀释,并用EtOAc(2x50mL)萃取。将合并的有机层用水(5x20 mL)洗涤并经无水硫酸钠干燥,并浓缩。使粗产物穿过反相HPLC以得到45 mg 4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-环丙基-4-吡啶基]氨基]-N-[(2S)-2-羟丙基]吡啶-3-甲酰胺。在该步骤中利用(R)-1-氨基丙烷-2-醇可以合成(R)对映异构体。

[0595] ¹H NMR: (400MHz,CDCl₃):δ(ppm):10.58(bs,1H),8.75(s,1H),8.42(m,2H),7.99(m,1H),7.78(s,1H),7.42(d,1H),7.30(m,1H),7.08(t,1H),6.92(bs,1H),4.08(m,1H),3.70(m,1H),3.32(m,1H),1.88(m,1H),1.30(d,3H),1.18(m,2H),0.75(m,2H)。

[0596] 实施例32.化合物编号32的制备

[0597] 2-(5-氯-2-氟苯基)-5-环丙基-N-{1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}吡啶-4-胺的合成



[0599] 将4-氯-2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-环丙基-吡啶(200mg,0.709mmol)、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺(189mg,1.41mmol)和磷酸三钾(376mg,1.77mmol)溶解在1,4-二噁烷(5mL)中。用氮气净化10min。然后加入Pd₂(dba)₃(33mg,0.035mmol)和xantphos(21mg,0.035mmol)并将得到的混合物在微波反应器中在180℃加热30min。通过LCMS证实产物形

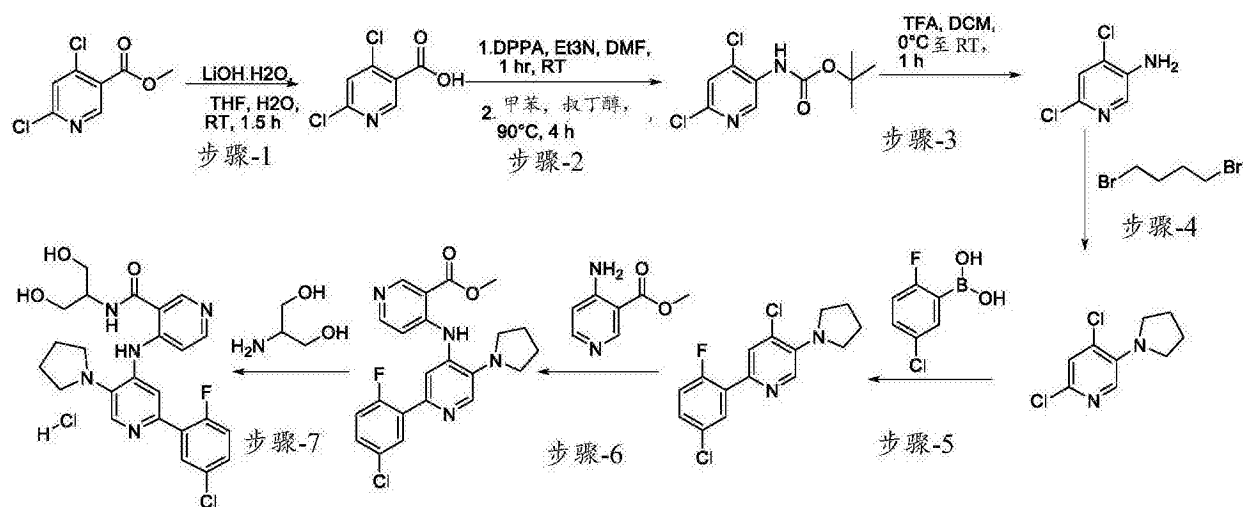
成。然后将反应混合物用水 (50mL) 稀释,并用EtOAc (2x50mL) 萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并浓缩。使粗产物穿过反相HPLC以得到50mg N-[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-环丙基-4-吡啶基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺。

[0600] ^1H NMR: (400MHz, CDCl_3) : δ (ppm) : 10.58 (bs, 1H) , 8.75 (s, 1H) , 8.42 (m, 2H) , 7.99 (m, 1H) , 7.78 (s, 1H) , 7.42 (d, 1H) , 7.30 (m, 1H) , 7.08 (t, 1H) , 6.92 (bs, 1H) , 4.08 (m, 1H) , 3.70 (m, 1H) , 3.32 (m, 1H) , 1.88 (m, 1H) , 1.30 (d, 3H) , 1.18 (m, 2H) , 0.75 (m, 2H) 。

[0601] 实施例33. 化合物编号33的制备

[0602] 4- {[2-(5-氯-2-氟苯基)-5-(吡咯烷-1-基)吡啶-4-基]氨基}-N-(1,3-二羟基丙烷-2-基)吡啶-3-甲酰胺的合成

[0603]



[0604] 步骤-1: 4,6-二氯吡啶-3-甲酸的合成

[0605] 向4,6-二氯吡啶-3-甲酸甲酯 (15g, 0.0728mol) 在THF (100mL) 中的搅拌溶液中加入氢氧化锂一水合物 (8.737g, 0.364mol) 在水 (50mL) 中的溶液。将得到的反应混合物在室温搅拌1.5h。通过TLC监测反应。反应结束以后,通过加入2N HCl (水溶液) 将水层的pH调至2,并用EtOAc (2x500mL) 萃取产物。将有机层分离,经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到作为白色固体的4,6-二氯吡啶-3-甲酸 (13.5g) 。

[0606] 步骤-2: N-(4,6-二氯-3-吡啶基) 氨基甲酸叔丁酯的合成

[0607] 在0℃向4,6-二氯吡啶-3-甲酸 (8.4g, 43.75mmol) 在无水DMF (30mL) 中的溶液中加入三乙胺 (6.5mL, 48.12mmol), 随后加入叠氮磷酸二苯酯 (10.37 mL, 48.12mmol)。将得到的反应混合物在室温搅拌1h,并倒在冰水-EtOAc 的混合物上。将产物用EtOAc (2x 200mL) 萃取。将合并的萃取物用水 (2x100 mL)、饱和碳酸氢钠溶液 (50mL) 洗涤,最后用盐水溶液 (50mL) 洗涤。将有机层分离,经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到浅黄色固体,将其溶解在80mL无水甲苯中并加热至回流保持2h。然后将反应混合物冷却至室温并加入叔丁醇 (25.1mL, 262.5mmol)。将得到的反应混合物在90℃加热4h。通过TLC监测反应。结束以后,将反应混合物在减压下浓缩,将水加入残余物中,并将产物用EtOAc (2x250mL) 萃取。在减压下除去EtOAc,得到油状残余物,将其通过硅胶 (100-200目) 上的柱色谱法纯化,使用1% EtOAc- 己烷体系作为洗脱液,得到作为浅黄色液体的N-(4,6-二氯-3-吡啶基) 氨基甲酸叔丁酯 (6.9g) 。

[0608] 步骤-3: 4,6-二氯吡啶-3-胺的合成

[0609] 在0℃向N-(4,6-二氯-3-吡啶基)氨基甲酸叔丁酯(6.9g, 0.0262mol)在DCM(20mL)中的搅拌溶液中逐滴加入三氟乙酸(8mL)。将反应混合物缓慢地温热至室温并搅拌90min。通过TLC监测反应。反应结束以后,将反应混合物在减压下浓缩。向残余物中加入饱和碳酸氢钠溶液(30mL)并用EtOAc (2x200mL)萃取产物。将有机层再次用水(30mL)和盐水溶液(30mL)洗涤。将有机层分离,经无水硫酸钠干燥。在减压下除去EtOAc,得到产物,将其再次用正戊烷洗涤并干燥以得到作为浅棕色固体的4,6-二氯吡啶-3-胺(3.8 g)。

[0610] 步骤-4: 2,4-二氯-5-吡咯烷-1-基-吡啶的合成

[0611] 在氮气氛下在0℃向4,6-二氯吡啶-3-胺(3.9g, 0.0239mol)在无水DMF (35mL)中的搅拌溶液中加入氢化钠(1.914g, 0.0478mol, 60%在矿物油中的混悬液)。将反应混合物在该温度搅拌30min。然后逐滴加入1,4-二溴丁烷 (4.134g, 0.0191mol)。将反应混合物在室温搅拌过夜。通过TLC和LCMS 监测反应。反应结束以后,通过加入冰水(50mL)淬灭反应,并将产物用EtOAc (2x150mL)萃取。将有机层再次用水(2x50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤。将有机层分离,经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到油状残余物,将其使用0.5-1% EtOAc-己烷通过硅胶(100-200目)上的柱色谱法纯化,以得到作为灰白色固体的2,4-二氯-5-吡咯烷-1-基-吡啶(3.711g)。

[0612] 步骤-5: 4-氯-2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-吡咯烷-1-基-吡啶的合成

[0613] 向2,4-二氯-5-吡咯烷-1-基-吡啶(3.5g, 0.0161mol)、(5-氯-2-氟-苯基)硼酸(3.36g, 0.01963mol)在DMF(15mL)中的搅拌溶液中加入碳酸氢钠(2.7g, 0.0322mol)在水(15mL)中的混悬液,用氮气净化30min。然后将双(三苯基膦)二氯化钯(II)(566mg, 0.000806mmol)加入反应混合物中,并用氮气在其中净化另外5min。然后将反应混合物在80℃加热过夜。通过TLC和LCMS 监测反应。反应结束以后,将反应混合物冷却至室温并将水(50mL)加入反应混合物中,并用EtOAc(2x100mL)萃取产物。将合并的有机层用水(3x50 mL)洗涤,并最后用盐水溶液(50mL)洗涤。将有机层分离,经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗制化合物,将其通过combi flash色谱法纯化,使用5%EtOAc在己烷中的洗脱液,得到作为灰白色固体的4-氯-2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-吡咯烷-1-基-吡啶(1.615g),并且也回收未反应的起始原料(2,4-二氯-5-吡咯烷-1-基-吡啶,1.8g)。

[0614] 步骤-6: 4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-吡咯烷-1-基-4-吡啶基]氨基]吡啶-3-甲酸甲酯的合成

[0615] 将4-氯-2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-吡咯烷-1-基-吡啶(1.2g, 3.85mmol)、4-氨基吡啶-3-甲酸甲酯(645mg, 4.24mmol)和磷酸钾(三碱的)(1.635g, 7.712mmol)在1,4-二噁烷(20mL)中的搅拌溶液用氮气净化30min。然后将三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(353mg, 0.385mmol)和xantphos(335mg, 0.578mmol)加入反应混合物中。用氮气在其中净化另外5min。然后将得到的反应混合物在100℃加热过夜。通过TLC和LCMS监测反应。反应结束以后,将反应混合物穿过硅藻土床过滤。将硅藻土床用EtOAc(2x100mL)洗涤。将滤液在减压下浓缩以得到粗产物,将其通过combi-flash色谱法纯化,使用25%EtOAc-己烷体系作为洗脱液,得到作为浅黄色固体的4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-吡咯烷-1-基-4-吡啶基]氨基]吡啶-3-甲酸甲酯(1.056g)。

[0616] 步骤-7: 得到4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-吡咯烷-1-基-4-吡啶基]氨基]-N-[2-

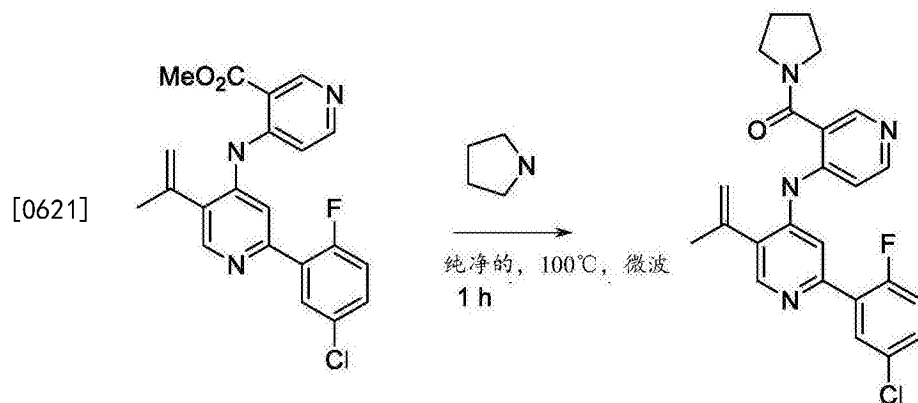
羟基-1-(羟甲基)乙基]吡啶-3-甲酰胺的合成

[0617] 向4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-吡咯烷-1-基-4-吡啶基]氨基]吡啶-3-甲酸甲酯(120mg, 0.281mmol)和2-氨基丙烷-1,3-二醇(128mg, 1.405mmol)在DMF(3 mL)中的搅拌混悬液中。将得到的反应混合物在90℃加热5h。通过TLC和 LCMS监测反应。反应结束以后,将反应混合物冷却至室温,并用水(10mL)稀释,并用EtOAc(2x50mL)萃取,并将有机层用水(15mL)洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗产物,将其通过反相HPLC纯化以得到作为灰白色固体的4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-吡咯烷-1-基-4-吡啶基]氨基]-N-[2-羟基-1-(羟甲基)乙基]吡啶-3-甲酰胺(75mg),将其溶解在HCl的乙醇溶液(10mL)中并在减压下浓缩以得到作为HCl盐的4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-吡咯烷-1-基-4-吡啶基]氨基]-N-[2-羟基-1-(羟甲基)乙基]吡啶-3-甲酰胺(76mg)。

[0618] ^1H NMR: (400MHz, 甲醇- d_4) δ (ppm): 8.90 (s, 1H), 8.33 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.88 (d, $J=11.0\text{Hz}$, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.30 (t, $J=9.7\text{Hz}$, 1H), 7.19 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 4.26 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 1H), 3.76 (qd, $J=11.2, 5.7\text{Hz}$, 4H), 3.47 (m, 4H), 1.99 (m, 4H)。LCMS: 486 (M+1)。

[0619] 实施例34. 化合物编号34的制备

[0620] 2-(5-氯-2-氟苯基)-5-(丙-1-烯-2-基)-N-[3-(吡咯烷-1-羰基)吡啶-4-基]吡啶-4-胺的合成



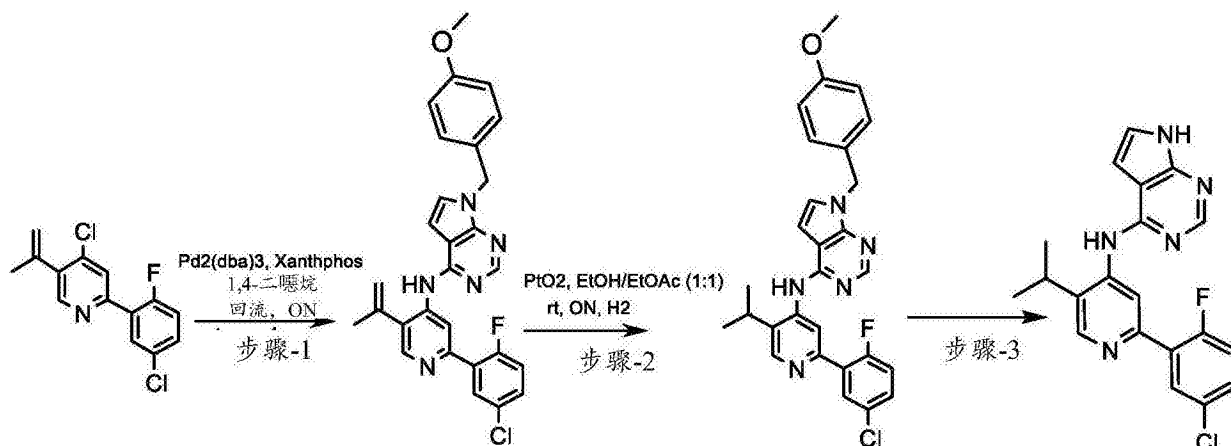
[0622] 向4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙烯基-4-吡啶基]氨基]吡啶-3-甲酸甲酯(700mg, 1.763mmol)的溶液中加入吡咯烷(1.25g, 17.63mmol)并在微波反应器中在100℃加热1h。通过TLC和LCMS监测反应的进展。反应结束以后,将混合物用水(20mL)稀释,用EtOAc(2x100mL)萃取,并用水(5x100mL)洗涤。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗产物,将其通过反相纯化法纯化,以得到200mg 2-(5-氯-2-氟苯基)-5-(丙-1-烯-2-基)-N-[3-(吡咯烷-1-羰基)吡啶-4-基]吡啶-4-胺。

[0623] ^1H NMR: (游离碱, DMSO- d_6): δ (ppm): 9.15 (bs, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.41 (m, 2H), 5.42 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 3.52 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.88 (m, 2H), 1.78 (m, 2H)。

[0624] 实施例35. 化合物编号35的制备

[0625] 2-(5-氯-2-氟苯基)-5-(丙烷-2-基)-N-{7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}吡啶-4-胺的合成

[0626]



[0627] 步骤-1: N-[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙烯基-4-吡啶基]-7-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺的合成

[0628] 将4-氯-2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙烯基-吡啶 (1.0g, 3.5mmol)、7-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺 (1.35g, 5.3mmol)、磷酸钾 (2.25g, 10.52 mmol) 溶解在1,4-二噁烷 (20ml) 中,用氮气净化20min。向其中加入三(二亚苄基丙酮)二钯 (0) (324mg, 0.35mmol) 和xantphos (418mg, 0.72mmol),并再次用氮气脱气20min,并将反应物质加热至回流过夜。通过TLC和LCMS 监测反应。将反应物质穿过小硅藻土床过滤,并在减压下浓缩以得到粗产物,将其通过色谱法(洗脱液:20-40%EtOAc在己烷中的溶液)纯化以得到纯的 N-[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙烯基-4-吡啶基]-7-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺 (530mg)。

[0629] 步骤-2: N-[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙基-4-吡啶基]-7-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺的合成

[0630] 将N-[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙烯基-4-吡啶基]-7-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺 (502mg, 1mmol) 溶解在乙醇和EtOAc (1:1) 的溶液 (10mL) 中,并向其中加入氧化铂 (45mg, 0.20mmol),并将反应物质用氢气舱用氢净化3h,并在氢气氛下保持过夜。通过NMR监测反应。将反应物质穿过小硅藻土床过滤,并在减压下浓缩以得到产物,将其通过色谱法(洗脱液:50%EtOAc在己烷中的溶液)纯化以得到纯的N-[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙基-4-吡啶基]-7-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺 (340mg)。

[0631] 步骤-3: 2-(5-氯-2-氟苯基)-5-(丙烷-2-基)-N-{7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}吡啶-4-胺的合成

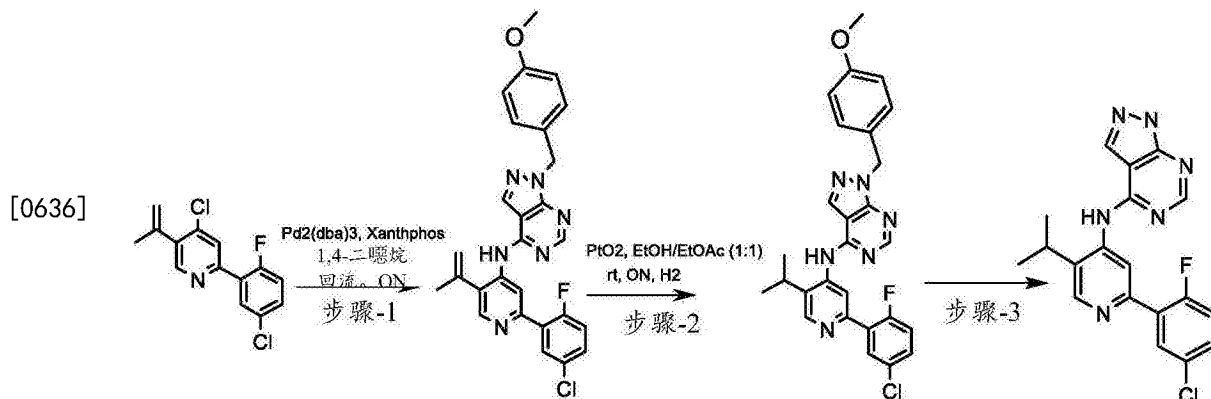
[0632] 将N-[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙基-4-吡啶基]-7-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺 (250mg, 0.5mmol) 溶解在三氟乙酸 (0.8mL) 中,并向其中加入三氟甲磺酸 (0.2mL),并将反应物质在微波中在120℃加热50min。通过LCMS监测反应。将反应物质用冰冷的饱和碳酸氢钠 (20mL) 碱化,并用 DCM (2x20mL) 萃取。将合并的有机物经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到产物,将其通过色谱法(流动相(0-5%的甲醇在DCM中的溶液)纯化以得到产物 (120mg)。将该产物再次用反相HPLC纯化以得到作为游离碱的纯产物 2-(5-氯-2-氟苯基)-5-(丙烷-2-基)-N-{7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}吡啶-4-胺 (15mg)。

[0633] ^1H NMR: (400MHz; DMSO- d_6) δ (ppm): 11.8 (bs, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.2

(s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.6 (s, 1H), 3.4 (m, 1H), 1.2 (d, 6H)。

[0634] 实施例36. 化合物编号36的制备

[0635] 2-(5-氯-2-氟苯基)-5-(丙烷-2-基)-N-{1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基}吡啶-4-胺的合成



[0637] 步骤-1: N-[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙烯基-4-吡啶基]-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺的合成

[0638] 将4-氯-2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙烯基-吡啶 (2.0g, 7.09mmol)、1-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (2.7g, 10.6mmol) 和磷酸钾 (4.5g, 21.2 mmol) 溶解在 1,4-二噁烷 (40mL) 中, 并将混合物用氮气净化 20min。向其中加入三(二亚苄基丙酮)二钯 (0) (324mg, 0.35mmol) 和 xantphos (418mg, 0.72 mmol) 并再次用氮气脱气 20min, 并将反应物质加热至回流过夜。通过 TLC 和 LCMS 监测反应。将反应物质穿过小硅藻土床过滤, 并在减压下浓缩以得到粗产物, 将其通过色谱法 (洗脱液: 20-40% EtOAc 在己烷中的溶液) 纯化以得到纯的 N-[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙烯基-4-吡啶基]-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (1.1g)。

[0639] 步骤-2: N-[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙基-4-吡啶基]-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺的合成

[0640] 将 N-[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙烯基-4-吡啶基]-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (1.0g, 2.0mmol) 溶解在乙醇和 EtOAc (1:1) 的溶液 (20 mL) 中, 并向其中加入氧化铂 (90mg, 0.39mmol), 并将反应物质通过氢气舱用氢气净化 3h 和在氢气氛围下保持过夜。通过 NMR 监测反应。将反应物质穿过小硅藻土床过滤, 并在减压下浓缩以得到产物, 将其通过色谱法 (洗脱液: 50% EtOAc 在己烷中的溶液) 纯化以得到纯形式的 N-[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙基-4-吡啶基]-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (650mg)。

[0641] 步骤-3: 2-(5-氯-2-氟苯基)-5-(丙烷-2-基)-N-{1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基}吡啶-4-胺的合成

[0642] 将 N-[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙基-4-吡啶基]-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (503mg, 1.0mmol) 溶解在三氟乙酸 (0.8mL) 中, 并向其中加入三氟甲磺酸 (0.2mL), 并将反应物质在微波中在 120℃ 加热 50min。通过 LCMS 监测反应。将反应物质用冰冷的饱和碳酸氢钠 (20mL) 碱化, 并用 DCM (2x20mL) 萃取。将合并的有机物经硫酸钠干燥并

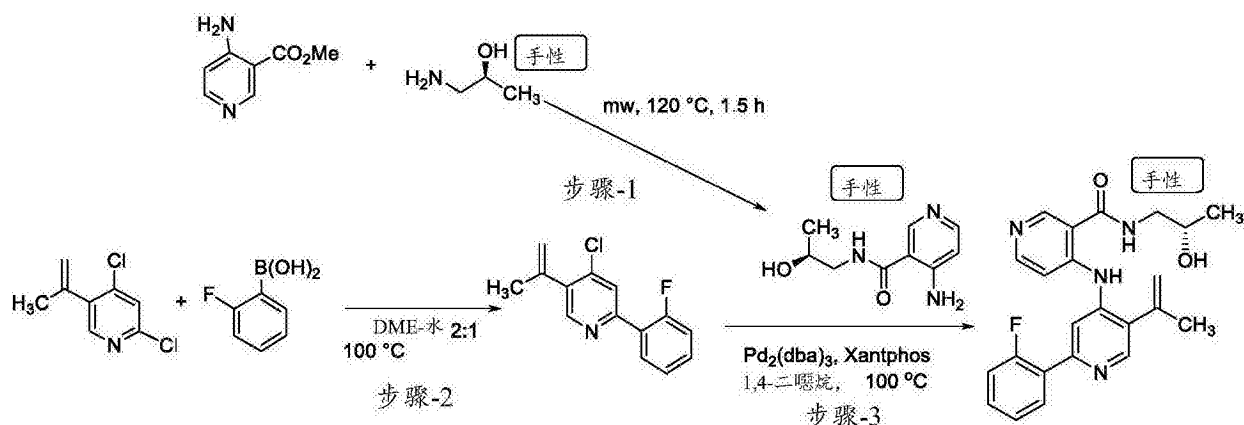
在减压下浓缩以得到产物,将其通过色谱法(流动相(0-5%的甲醇在DCM中的溶液)纯化以得到产物(270mg),将其再次用反相HPLC纯化以得到作为甲酸盐的纯产物2-(5-氯-2-氟苯基)-5-(丙烷-2-基)-N-{1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基}吡啶-4-胺(52 mg)。

[0643] ^1H NMR: (400MHz; DMSO- d_6) δ (ppm): 13.8-13.6 (bs, 1H) 10.0-9.8 (bs, 1H) 8.8 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.14-8.0 (bs, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.6 (m, 1H), 7.4 (m, 1H), 3.2 (m, 1H), 1.2 (d, 6H)。

[0644] 实施例37. 化合物编号37、37a和37b的制备

[0645] 4-[[2-(2-氟苯基)-5-(丙-1-烯-2-基)吡啶-4-基]氨基]-N-[(2S)-2-羟丙基]吡啶-3-甲酰胺的合成

[0646]



[0647] 步骤-1: 4-氨基-N-[(2S)-2-羟丙基]吡啶-3-甲酰胺的合成

[0648] 在微波管中将(S)-1-氨基-2-丙醇(2.0g, 13.1mmol)加入4-氨基烟酸甲酯(3.0g, 39.9mmol)中,并将得到的混合物在微波反应器中在120℃加热1.5h。通过TLC和LCMS证实产物形成。将粗产物通过色谱法纯化以得到1.03g 作为白色晶体的产物4-氨基-N-[(2S)-2-羟丙基]吡啶-3-甲酰胺。

[0649] 步骤-2: 4-氯-2-(2-氟苯基)-5-异丙烯基-吡啶的合成

[0650] 给100mL螺旋帽瓶装入2,4-二氯-5-异丙烯基-吡啶(2.0g, 10.6mmol)、2-氟苯基硼酸(1.1g, 8.0mmol)和碳酸钠(3.4g, 31.8mmol)、DME(20mL)和水(5mL),并用氮气脱气15min。向其中加入Pd(PPh₃)₂.Cl₂(364mg, 0.52mmol)并用氮气脱气另外10min。将得到的混合物在100℃加热3h。通过TLC和LCMS监测反应。然后使反应混合物穿过硅藻土床,用水(25mL)和EtOAc(25mL)稀释。分离各层,并将水层再次用EtOAc(50mL)萃取。将合并的有机物经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到产物,将其通过色谱法(洗脱液:己烷)纯化以得到1.24g作为白色晶体的产物4-氯-2-(2-氟苯基)-5-异丙烯基-吡啶。

[0651] 步骤-3: 4-[[2-(2-氟苯基)-5-异丙烯基-4-吡啶基]氨基]-N-[(2S)-2-羟丙基]吡啶-3-甲酰胺的合成

[0652] 给25mL螺旋帽瓶装入4-氯-2-(2-氟苯基)-5-异丙烯基-吡啶(500mg, 2.0 mmol)、4-氨基-N-[(2S)-2-羟丙基]吡啶-3-甲酰胺(433mg, 2.2mmol)、K₃PO₄(849mg, 4.0mmol)和1,4-二噁烷(10mL)并用氮气脱气20min。然后加入Xantphos(174mg, 0.3mmol)和Pd₂(dba)₃(183mg, 0.2mmol)并再次用氮气脱气另外15min。将得到的混合物在100℃加热过夜。通过LCMS证实产物形成。然后使反应混合物穿过硅藻土床并在减压下浓缩以得到产物,将其用

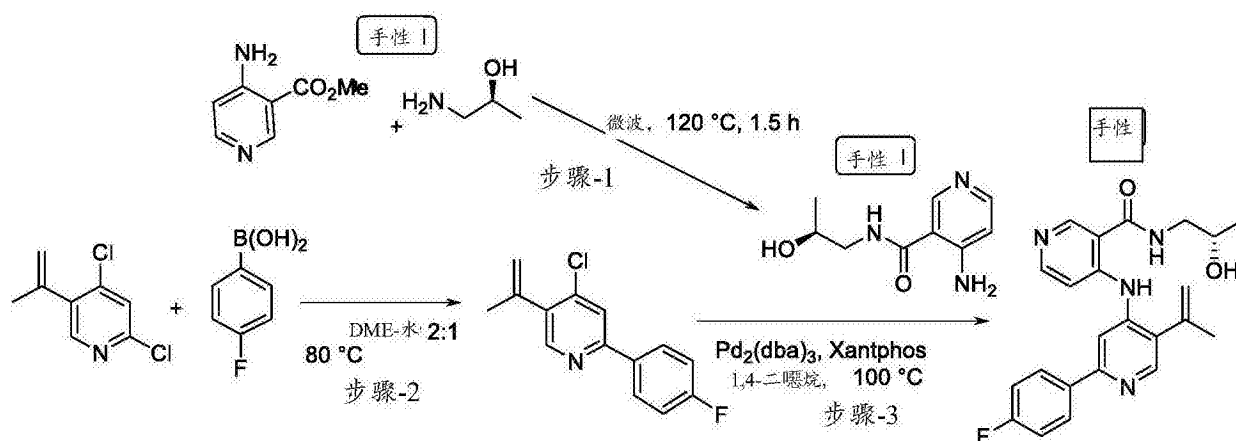
反相HPLC纯化以得到85mg作为白色固体的产物4-[[2-(2-氟苯基)-5-异丙烯基-4-吡啶基]氨基]-N-[(2S)-2-羟丙基]吡啶-3-甲酰胺。在步骤-1中利用(R)-1-氨基丙烷-2-醇可以合成(R)对映异构体。

[0653] $^1\text{H NMR}$: (400MHz, DMSO) : δ (ppm) : 10.43 (bs, 1H) , 8.83-8.81 (m, 2H) , 8.47 (m, 1H) , 7.99 (m, 1H) , 7.78 (s, 1H) , 7.42 (d, 1H) , 7.30 (m, 1H) , 7.08 (t, 1H) , 6.92 (bs, 1H) , 4.08 (m, 1H) , 3.70 (m, 1H) , 3.32 (m, 1H) , 1.88 (m, 1H) , 1.30 (d, 3H) , 1.18 (m, 2H) , 0.75 (m, 2H) 。

[0654] 实施例38. 化合物编号38、38a和38b的制备

[0655] 4-[[2-(4-氟苯基)-5-(丙-1-烯-2-基)吡啶-4-基]氨基]-N-[(2S)-2-羟丙基]吡啶-3-甲酰胺的合成

[0656]



[0657] 步骤-1: 4-氨基-N-[(2S)-2-羟丙基]吡啶-3-甲酰胺的合成

[0658] 参见实施例37。

[0659] 步骤-2: 4-氯-2-(4-氟苯基)-5-异丙烯基-吡啶的合成

[0660] 给100mL螺旋帽瓶装入在DME (20mL) 和水 (5mL) 的混合物中的2,4-二氯-5-异丙烯基-吡啶 (2.0g, 10.6mmol)、2-氟苯基硼酸 (1.1g, 8.0mmol) 和碳酸钠 (3.4g, 31.8mmol), 并用氮气脱气15min。然后加入Pd(PPh₃)₂.Cl₂ (364 mg, 0.52mmol), 并再次用氮气脱气另外10min。将得到的混合物在100℃加热3h。通过LCMS形成、TLC和LCMS监测反应。然后使反应混合物穿过硅藻土床, 用水 (25mL) 稀释, 并用EtOAc (2x50mL) 萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩。使粗产物通过CombiFlash®色谱法以得到1.41g作为白色晶体的产物4-氯-2-(4-氟苯基)-5-异丙烯基-吡啶。

[0661] 步骤-3: 4-[[2-(4-氟苯基)-5-(丙-1-烯-2-基)吡啶-4-基]氨基]-N-[(2S)-2-羟丙基]吡啶-3-甲酰胺的合成

[0662] 给25mL螺旋帽瓶装入4-氯-2-(4-氟苯基)-5-异丙烯基-吡啶 (500mg, 2.0 mmol) 和4-氨基-N-[(2S)-2-羟丙基]吡啶-3-甲酰胺 (433mg, 2.2mmol) 和K₃PO₄ (849mg, 4.0mmol) 和1,4-二噁烷 (10mL), 并用氮气脱气30min。然后加入 Xantphos (174mg, 0.3mmol) 和Pd₂(dba)₃ (183mg, 0.2mmol), 并用氮气净化另外15min。将得到的混合物在100℃加热过夜。通过LCMS监测反应。然后使反应混合物穿过硅藻土床, 并用EtOAc (2x50mL) 萃取, 并在减压下浓缩以得到产物, 将其用反相HPLC纯化以得到169mg作为白色固体的产物 4-[[2-(2-氟苯基)-5-异丙烯基-4-吡啶基]氨基]-N-[(2S)-2-羟丙基]吡啶-3-甲酰胺。在步骤-1中利用(R)-1-氨

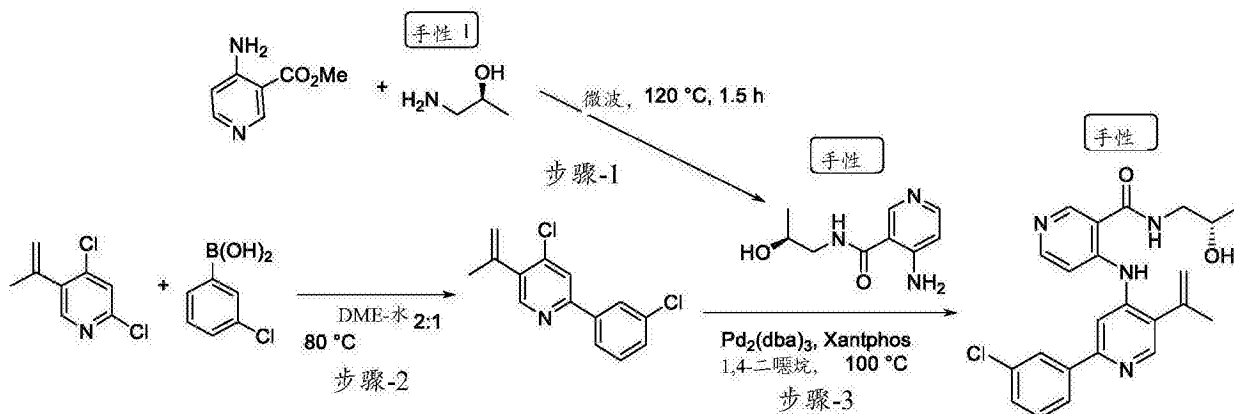
基丙烷-2-醇可以合成(R)对映异构体。

[0663] ^1H NMR: (400MHz, CDCl_3): δ (ppm): 10.58 (bs, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.42 (m, 2H), 7.99 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.08 (t, 1H), 6.92 (bs, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.30 (d, 3H), 1.18 (m, 2H), 0.75 (m, 2H)。

[0664] 实施例39. 化合物编号39、39a和39b的制备

[0665] 4-[[2-(3-氯苯基)-5-(丙-1-烯-2-基)吡啶-4-基]氨基]-N-[(2S)-2-羟丙基]吡啶-3-甲酰胺的合成

[0666]



[0667] 步骤-1: 4-氨基-N-[(2S)-2-羟丙基]吡啶-3-甲酰胺的合成

[0668] 参见实施例37。

[0669] 步骤-2: 4-氯-2-(3-氯苯基)-5-异丙烯基-吡啶的合成

[0670] 给100mL螺旋帽瓶装入在DME (20mL) 和水 (5mL) 的混合物中的2,4-二氯-5-异丙烯基-吡啶 (1.5g, 8.0mmol)、2-氟苯基硼酸 (837mg, 6.0mmol) 和碳酸钠 (2.5g, 24.0mmol), 并用氮气脱气15min。然后加入Pd(PPh₃)₂.Cl₂ (280 mg, 0.40mmol) 并再次用氮气脱气另外10min。将得到的混合物在100℃加热 3h。通过LCMS监测反应。然后使反应混合物穿过硅藻土床, 用水 (25mL) 稀释, 并用EtOAc (2x50mL) 萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩。使粗产物通过CombiFlash®色谱法以得到935mg作为无色浓稠液体的产物4-氯-2-(3-氯苯基)-5-异丙烯基-吡啶。

[0671] 步骤-3: 4-[[2-(3-氯苯基)-5-(丙-1-烯-2-基)吡啶-4-基]氨基]-N-[(2S)-2-羟丙基]吡啶-3-甲酰胺的合成

[0672] 给25mL螺旋帽瓶装入4-氯-2-(3-氯苯基)-5-异丙烯基-吡啶 (500mg, 2.0 mmol) 和4-氨基-N-[(2S)-2-羟丙基]吡啶-3-甲酰胺 (433mg, 2.2mmol) 和K₃PO₄ (849mg, 4.0mmol) 和1,4-二噁烷 (10mL), 并用氮气脱气15min。然后加入 xantphos (174mg, 0.3mmol) 和Pd₂(dba)₃ (183mg, 0.2mmol), 并用氮气脱气另外15min。将得到的混合物在100℃加热过夜。通过LCMS证实产物形成。然后使反应混合物穿过硅藻土床, 并用EtOAc (2x50mL) 萃取, 并在减压下浓缩以得到产物, 将其用反相HPLC纯化以得到52mg作为白色固体的4-[[2-(3-氯苯基)-5-异丙烯基-4-吡啶基]氨基]-N-[(2S)-2-羟丙基]吡啶-3-甲酰胺。在步骤-1中利用(R)-1-氨基丙烷-2-醇可以合成(R)对映异构体。

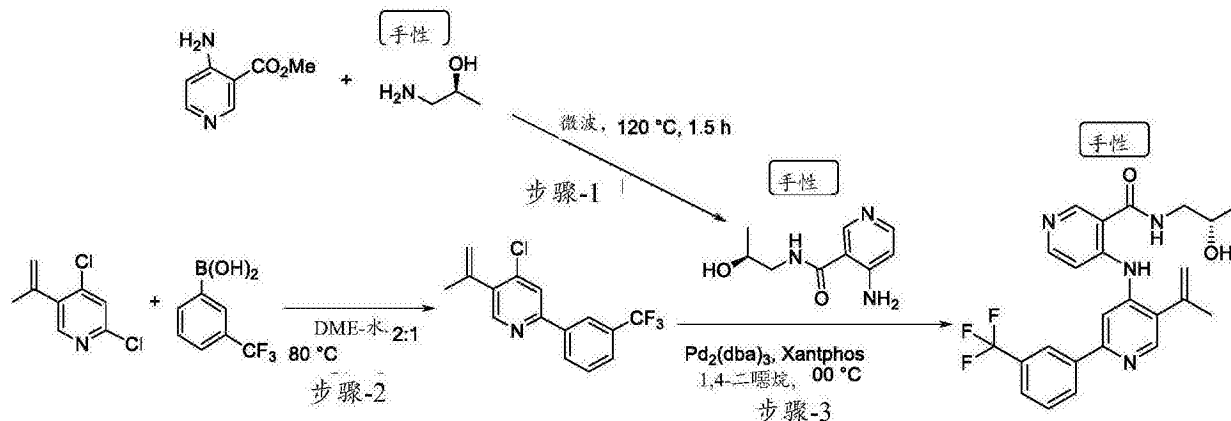
[0673] ^1H NMR: (400MHz, CDCl_3): δ (ppm): 10.58 (bs, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.42 (m, 2H), 7.99 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.08 (t, 1H), 6.92 (bs, 1H), 4.08 (m, 1H),

3.70 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.30 (d, 3H), 1.18 (m, 2H), 0.75 (m, 2H)。

[0674] 实施例40. 化合物编号40、40a和40b的制备

[0675] N-[(2S)-2-羟丙基]-4-{[5-(丙-1-烯-2-基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]吡啶-4-基]氨基}吡啶-3-甲酰胺的合成

[0676]



[0677] 步骤-1: 4-氨基-N-[(2S)-2-羟丙基]吡啶-3-甲酰胺的合成

[0678] 参见实施例37。

[0679] 步骤-2: 4-氯-5-异丙烯基-2-[3-(三氟甲基)苯基]吡啶的合成

[0680] 给100mL螺旋帽瓶装入在DME (5mL) 和水 (2.5mL) 的混合物中的2,4-二氯-5-异丙烯基-吡啶 (800mg, 4.26mmol)、[3-(三氟甲基)苯基]硼酸 (606mg, 3.19mmol) 和碳酸钠 (1.3g, 12.8mmol), 并用氮气脱气15min。然后加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2 \cdot \text{Cl}_2$ (147mg, 0.21mmol) 并再次用氮气脱气另外10min。将得到的混合物在100℃加热3h。通过LCMS监测反应。然后使反应混合物穿过硅藻土床, 用水 (25mL) 稀释, 并用EtOAc (2x50mL) 萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到产物, 将其通过色谱法纯化以得到作为油的产物 (250mg)。

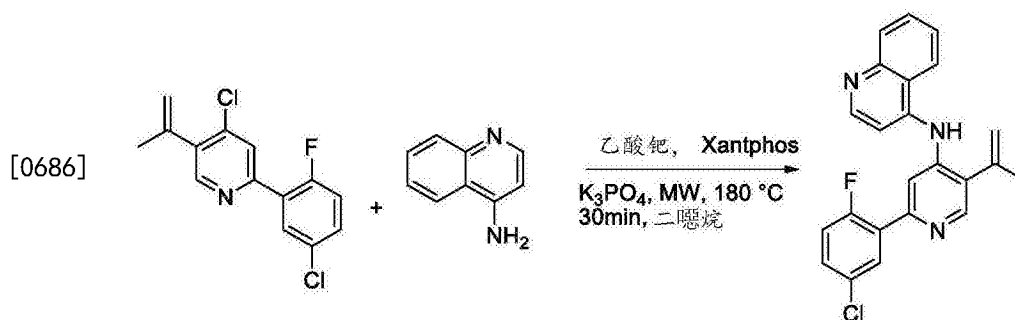
[0681] 步骤-3: N-[(2S)-2-羟丙基]-4-{[5-(丙-1-烯-2-基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]吡啶-4-基]氨基}吡啶-3-甲酰胺的合成

[0682] 给25mL螺旋帽瓶装入4-氯-5-异丙烯基-2-[3-(三氟甲基)苯基]吡啶 (250 mg, 0.84mmol) 和4-氨基-N-[(2S)-2-羟丙基]吡啶-3-甲酰胺 (180mg, 0.92mmol) 和 K_3PO_4 (356mg, 1.7mmol) 和1,4-二噁烷 (10mL) 并用氮气脱气15min。然后加入xantphos (73mg, 0.13mmol) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (77mg, 0.08mmol) 并用氮气脱气另外15min。将得到的混合物在100℃加热过夜。通过LCMS证实产物形成。然后使反应混合物穿过硅藻土床, 并用EtOAc (2x50mL) 萃取, 并在减压下浓缩以得到产物, 将其用反相HPLC纯化以得到作为白色固体的产物 4-[[2-(3-氯苯基)-5-异丙烯基-4-吡啶基]氨基]-N-[(2S)-2-羟丙基]吡啶-3-甲酰胺 (40mg)。在步骤-1中利用(R)-1-氨基丙烷-2-醇可以合成(R)对映异构体。

[0683] ^1H NMR: (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ (ppm) : 10.47 (bs, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.48 (m, 2H), 8.4-8.3 (m, 2H), 8.0 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.74-7.720 (m, 1H), 7.44 (d, 1H), 5.44 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.78 (d, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.07 (d, 3H)。

[0684] 实施例41. 化合物编号41的制备

[0685] N-[2-(5-氯-2-氟苯基)-5-(丙-1-烯-2-基)吡啶-4-基]喹啉-4-胺的合成

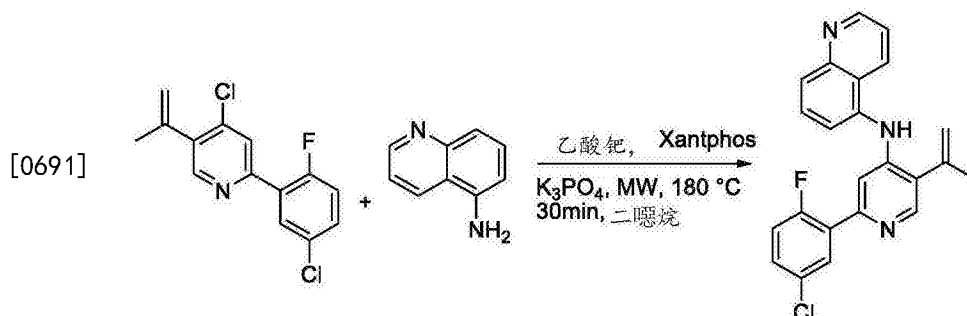


[0687] 将喹啉-4-胺(500mg, 3.47mmol)和4-氯-2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙烯基-吡啶(1.1g, 3.82mmol)溶解在5mL二噁烷中。用N₂气净化10min。加入乙酸钾(78mg, 0.347mmol)、xantphos(200mg, 0.347mmol)、K₃PO₄(2.2g, 10.41mmol)。再次用N₂气净化10min。将反应物在180℃温度照射30min。通过LCMS监测反应的进展。反应结束以后,在减压下除去溶剂。将残余物用30mL水稀释,并用DCM(3x50mL)萃取。将合并的有机层用水(2x20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩。将粗产物通过反相HPLC纯化以得到150mg N-[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙烯基-4-吡啶基]喹啉-4-胺的游离碱。

[0688] ¹HNMR:(游离碱, CD₃OD): δ (ppm): 8.50 (m, 2H), 8.20 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.80 (t, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 6.95 (bs, 1H), 5.30 (s, 2H), 2.05 (s, 3H)。

[0689] 实施例42. 化合物编号42的制备

[0690] N-[2-(5-氯-2-氟苯基)-5-(丙-1-烯-2-基)吡啶-4-基]喹啉-5-胺的合成



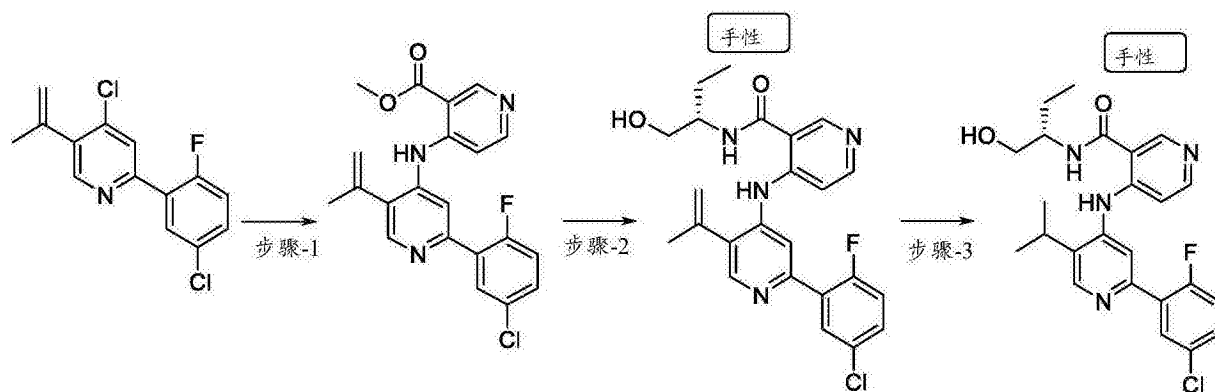
[0692] 将喹啉-5-胺(300mg, 2.10mmol)和4-氯-2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙烯基-吡啶(644mg, 2.30mmol)溶解在5mL二噁烷中。用N₂气净化10min。加入乙酸钾(47mg, 0.21mmol)、xantphos(127mg, 0.21mmol)、K₃PO₄(1.34g, 6.30mmol)。再次用N₂气净化10min。将反应物在180℃温度照射30min。通过LCMS监测反应的进展。反应结束以后,在减压下除去溶剂。将残余物用30mL水稀释,并用DCM(3x50mL)萃取。将合并的有机层用水(2x20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩。将粗产物通过反相HPLC纯化以得到25mg N-[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙烯基-4-吡啶基]喹啉-5-胺的游离碱。

[0693] ¹HNMR:(游离碱, CD₃OD): δ (ppm): 8.95 (s, 1H), 8.30 (m, 3H), 7.90 (m, 2H), 7.75 (t, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.20 (t, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 2.15 (s, 3H)。

[0694] 实施例43. 化合物编号43、43a和43b的制备

[0695] 4-{[2-(5-氯-2-氟苯基)-5-(丙烷-2-基)吡啶-4-基]氨基}-N-[(2S)-1-羟基丁-2-基]吡啶-3-甲酰胺的合成

[0696]



[0697] 步骤-1: 2-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙烯基-4-吡啶基]氨基]吡啶-3-甲酸甲酯的合成

[0698] 给250mL螺旋帽瓶装入4-氯-2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙烯基-吡啶(5g, 17.7mmol)、2-氨基吡啶-3-甲酸甲酯(4.0g, 26.5mmol)、磷酸三钾(11.2g, 53.1mmol)和1, 4-二噁烷(60mL)。将得到的混合物用氮气脱气15min。向其中加入Pd₂dba₃(811mg, 0.88mmol)和xantphos(1.02g, 1.77mmol)并再次用氮气脱气15min。将反应物质在100℃加热12h。通过LCMS监测反应。将反应物质冷却至室温,用DCM(20mL)稀释,穿过小硅藻土床过滤并在减压下浓缩以得到产物,将其通过色谱法(洗脱液:30%EtOAc在己烷中的溶液)纯化以得到纯的2-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙烯基-4-吡啶基]氨基]吡啶-3-甲酸甲酯(2.1g)。

[0699] 步骤-2: 2-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙烯基-4-吡啶基]氨基]-N-[(1S)-1-(羟甲基)丙基]吡啶-3-甲酰胺的合成

[0700] 将2-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙烯基-4-吡啶基]氨基]吡啶-3-甲酸甲酯(1g, 2.5mmol)和(S)-2-氨基丁-1-醇的异质混合物在120℃用微波照射1h。反应物质变成同质溶液。通过LCMS和TLC监测反应。将反应物质使用combi flash(洗脱液:5%的甲醇在DCM中的溶液)通过色谱法纯化以得到2-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙烯基-4-吡啶基]氨基]-N-[(1S)-1-(羟甲基)丙基]吡啶-3-甲酰胺(500mg)。

[0701] 步骤-3: 4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-(丙烷-2-基)吡啶-4-基]氨基]-N-[(2S)-1-羟基丁-2-基]吡啶-3-甲酰胺的合成

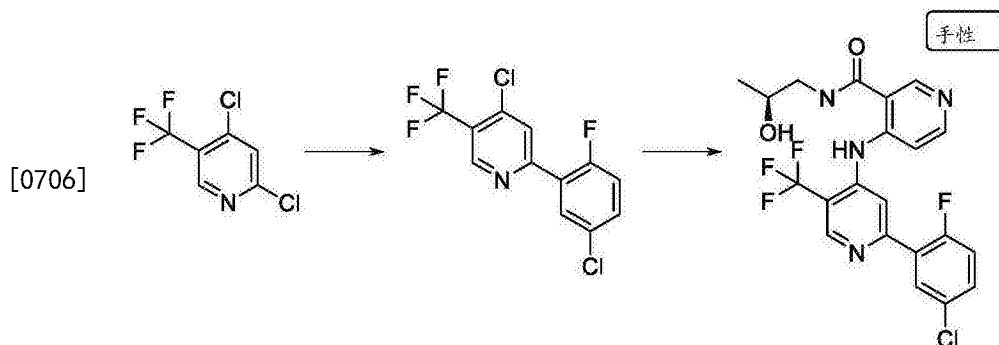
[0702] 向2-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙烯基-4-吡啶基]氨基]-N-[1-(羟甲基)丙基]吡啶-3-甲酰胺(500mg, 1.09mmol)在EtOAc(10mL)和乙醇(5mL)中的溶液中加入氧化铂(90mg 0.3mmol),并用氢气在室温鼓泡3h。通过¹H NMR和TLC监测反应。将反应物质穿过硅藻土床过滤并在减压下浓缩以得到产物,将其通过色谱法(洗脱液:3%的甲醇在DCM中的溶液)纯化两次以得到纯的4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-(丙烷-2-基)吡啶-4-基]氨基]-N-[(2S)-1-羟基丁-2-基]吡啶-3-甲酰胺(50mg)。将该化合物转化成HCl盐(46mg)。在步骤-2中利用(R)-2-氨基丁-1-醇可以合成(R)对映异构体。

[0703] ¹HNMR: (400MHz, DMSO-d₆): δ (ppm): 11.5 (bs, 1H), 9.0 (s, 1H), 8.9 (d, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.24 (d, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 1.7 (m, 1H), 1.5 (m, 1H), 1.30 (d, 6H), 0.9 (t, 3H)。

[0704] 实施例44. 化合物编号44、44a和44b的制备

[0705] 4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基]氨基]-N-[(2S)-2-羟丙基]

吡啶-3-甲酰胺的合成



[0707] 步骤-1: 4-氯-2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-(三氟甲基)吡啶的合成

[0708] 给两颈圆底烧瓶(100mL)装入2,4-二氯-5-(三氟甲基)吡啶(2.16g, 10 mmol)、(5-氯-2-氟-苯基)硼酸(1.04g, 6.0mmol)、碳酸钠(3.18g, 30mmol)、1,2-二甲氧基乙烷(20mL)和水(4mL),用氮气脱气15min。向其中加入双(三苯基膦)二氯化钯(II)(140mg, 0.2mmol),再次用氮气脱气10min。将反应物质在90℃加热90min。通过LCMS监测反应。将反应物质冷却至室温,穿过小硅藻土床过滤,并用EtOAc(50mL)和水(50mL)稀释。分离各层,将水层再用EtOAc(50mL)萃取,将合并的有机物经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到产物,将其通过色谱法(洗脱液:己烷)纯化以得到1.2g纯的4-氯-2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-(三氟甲基)吡啶。

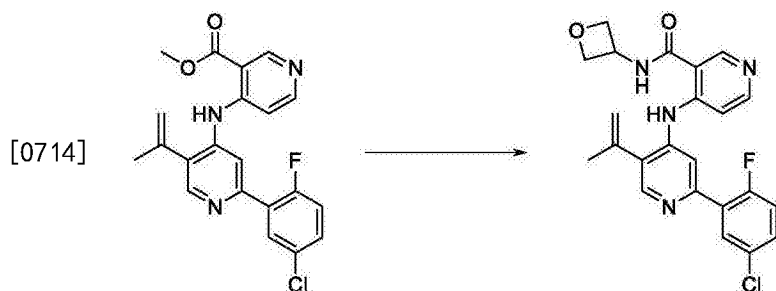
[0709] 步骤-2: 4-([2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基]氨基)-N-[(2S)-2-羟丙基]吡啶-3-甲酰胺的合成

[0710] 给25mL螺旋帽瓶装入4-氯-2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-(三氟甲基)吡啶(500 mg, 1.60mmol)、(S)-2-氨基-N-(2-羟丙基)苯甲酰胺(469mg, 2.4mmol)、磷酸三钾(1.02g, 4.89mmol)和1,4-二噁烷(20mL)。将得到的混合物用氮气脱气 15min。向其中加入Pd₂dba₃(74mg, 0.08mmol)和xantphos(93mg, 0.160 mmol)并再次用氮气脱气15min。将反应物质在100℃加热12h。通过LCMS 监测反应。将反应物质冷却至室温,用DCM(20mL)稀释,穿过小硅藻土床过滤并在减压下浓缩以得到产物,将其通过色谱法并用反相HPLC纯化以得到纯的4-([2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基]氨基)-N-[(2S)-2-羟丙基]吡啶-3-甲酰胺(50mg)。在该步骤中利用(R)-2-氨基-N-(2-羟丙基)苯甲酰胺可以合成(R)对映异构体。

[0711] ¹HNMR: (400MHz, CD₃OD): δ (ppm): 8.86-8.84 (d, 1H), 8.4 (d, 1H), 8.0 (s, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.50 (bs, 1H), 7.28 (t, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.43-3.41 (m, 2H), 1.25 (d, 3H)。

[0712] 实施例45. 化合物编号45的制备

[0713] 4-([2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-(丙-1-烯-2-基)吡啶-4-基]氨基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)吡啶-3-甲酰胺的合成



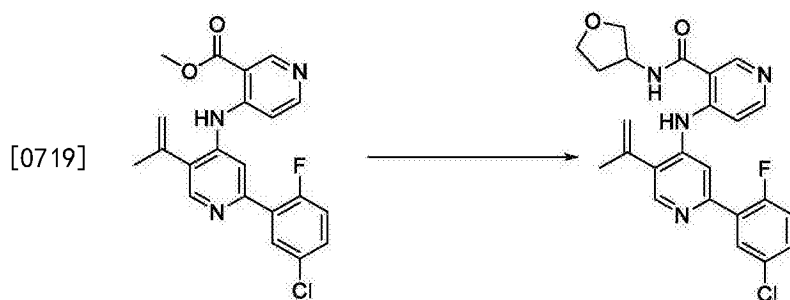
[0715] 将2-([2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙烯基-4-吡啶基]氨基)吡啶-3-甲酸甲酯

(500mg, 1.25mmol) 和3-氧杂环丁烷胺(1mL)的异质混合物在120℃用微波照射1h。反应物质变成同质溶液。通过LCMS和TLC监测反应。将反应物质使用combi flash(洗脱液:5%的甲醇在DCM中的溶液)通过色谱法纯化以得到产物,将其与EtOAc一起研磨以得到纯的4-{{2-(5-氯-2-氟苯基)-5-(丙-1-烯-2-基)吡啶-4-基}氨基}-N-(氧杂环丁烷-3-基)吡啶-3-甲酰胺(35mg)。

[0716] $^1\text{H NMR}$: (400MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 10.3 (s, 1H), 9.47 (d, 1H), 8.9 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.8 (s, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 5.46 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 5.0 (m, 1H), 4.7 (m, 2H), 4.6 (m, 2H), 2.0 (s, 3H)。

[0717] 实施例46. 化合物编号46、46a和46b的制备

[0718] 4-{{2-(5-氯-2-氟苯基)-5-(丙-1-烯-2-基)吡啶-4-基}氨基}-N-(氧杂环戊烷-3-基)吡啶-3-甲酰胺的合成



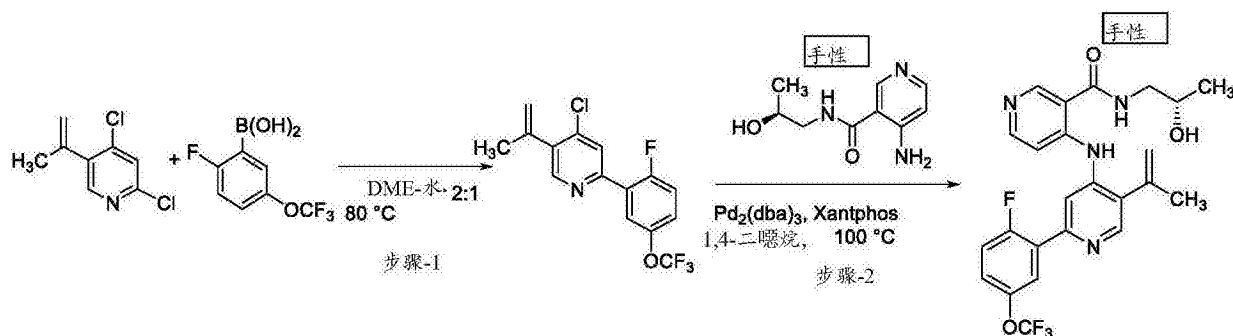
[0720] 将2-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙烯基-4-吡啶基]氨基]吡啶-3-甲酸甲酯(250mg, 0.62mmol)和四氢呋喃-3-胺的异质混合物在120℃用微波照射1h。反应物质变成同质溶液。通过LCMS和TLC监测反应。将反应物质使用combi flash(洗脱液:5%的甲醇在DCM中的溶液)通过色谱法纯化以得到产物,将其与EtOAc一起研磨以得到作为外消旋体的纯的4-{{2-(5-氯-2-氟苯基)-5-(丙-1-烯-2-基)吡啶-4-基}氨基}-N-(氧杂环戊烷-3-基)吡啶-3-甲酰胺(17mg)。手性 HPLC将对映异构体拆分成单独的(R)和(S)形式。

[0721] $^1\text{H NMR}$: (400MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 10.3 (s, 1H), 8.96 (d, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.8 (s, 1H), 7.5 (m, 1H), 7.4 (m, 2H), 5.48 (s, 1H), 5.2 (s, 1H), 4.46 (bs, 1H), 3.86-3.84 (m, 2H), 3.7 (m, 1H), 3.6 (m, 1H), 2.1 (m, 1H), 2.0 (s, 3H), 1.9 (m, 1H)。

[0722] 实施例47. 化合物编号47、47a和47b的制备

[0723] 4-({2-[2-氟-5-(三氟甲氧基)苯基]-5-(丙-1-烯-2-基)吡啶-4-基}氨基)-N-[(2S)-2-羟丙基]吡啶-3-甲酰胺的合成

[0724]



[0725] 步骤-1: 4-氯-2-[2-氟-5-(三氟甲氧基)苯基]-5-异丙烯基-吡啶的合成

[0726] 给100mL螺旋帽瓶装入在DME (5mL) 和水 (2.5mL) 的混合物中的2,4-二氯-5-异丙烯基-吡啶 (800mg, 4.26mmol)、[4-氟-3-(三氟甲氧基)苯基]硼酸 (606mg, 3.1mmol) 和碳酸钠 (1.3g, 12.8mmol), 并用氮气脱气15min。然后加入Pd (PPh₃)₂.Cl₂ (147mg, 0.21mmol) 并再次用氮气脱气另外10min。将得到的混合物在100℃加热3h。通过LCMS监测反应。然后使反应混合物穿过硅藻土床, 用水 (25mL) 稀释, 并用EtOAc (2x50mL) 萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到产物, 将其通过色谱法纯化以得到作为油的4-氯-2-[2-氟-5-(三氟甲氧基)苯基]-5-异丙烯基-吡啶 (250mg)。

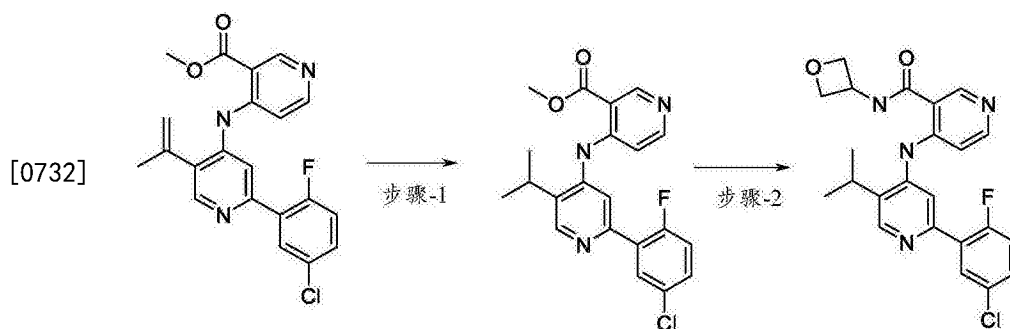
[0727] 步骤-2: 4-({2-[2-氟-5-(三氟甲氧基)苯基]-5-(丙-1-烯-2-基)吡啶-4-基}氨基)-N-[(2S)-2-羟丙基]吡啶-3-甲酰胺的合成

[0728] 给25mL螺旋帽瓶装入4-氯-2-[2-氟-5-(三氟甲氧基)苯基]-5-异丙烯基-吡啶 (250mg, 0.84mmol)、4-氨基-N-[(2S)-2-羟丙基]吡啶-3-甲酰胺 (180mg, 0.92mmol)、K₃PO₄ (356mg, 1.7mmol) 和1,4-二噁烷 (10mL) 并用氮气脱气15 min。然后加入Xantphos (73mg, 0.13mmol) 和Pd₂(dba)₃ (77mg, 0.08mmol), 并将混合物用氮气脱气15min。将得到的混合物在100℃加热过夜。通过LCMS证实产物形成。使反应混合物穿过硅藻土床, 并用EtOAc (2x50mL) 萃取, 并在减压下浓缩以得到产物, 将其用反相HPLC纯化以得到作为游离碱的4-({2-[2-氟-5-(三氟甲氧基)苯基]-5-(丙-1-烯-2-基)吡啶-4-基}氨基)-N-[(2S)-2-羟丙基]吡啶-3-甲酰胺 (15mg)。在该步骤中利用(R)-2-氨基丁-1-醇可以合成(R)对映异构体。

[0729] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-D₆) : δ (ppm) : 10.42 (bs, 1H), 8.86 (m, 2H), 8.5 (s, 1H), 8.4 (d, 2H), 8.0 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.40 (d, 1H), 5.44 (s, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.78 (d, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.07 (d, 3H)。

[0730] 实施例48. 化合物编号48的制备

[0731] 4-({2-[5-氯-2-氟苯基]-5-(丙烷-2-基)吡啶-4-基}氨基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)吡啶-3-甲酰胺的合成



[0733] 步骤-1: 4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙基-4-吡啶基]氨基]吡啶-3-甲酸甲酯的合成

[0734] 向4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙烯基-4-吡啶基]氨基]吡啶-3-甲酸甲酯 (398mg, 1.0mmol) 在EtOAc (10mL) 和乙醇 (5mL) 中的溶液中加入氧化铂 (60 mg, 0.2mmol), 并用氢气在室温鼓泡3h。通过¹H NMR和TLC监测反应。将反应物质穿过硅藻土床过滤并在减压下浓缩以得到产物, 将其通过色谱法 (5%MeOH在DCM中的溶液) 纯化以得到4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙基-4-吡啶基]氨基]吡啶-3-甲酸甲酯 (180mg)。

[0735] 步骤-2: 4-{{2-[5-氯-2-氟苯基]-5-(丙烷-2-基)吡啶-4-基}氨基}-N-(氧杂环丁

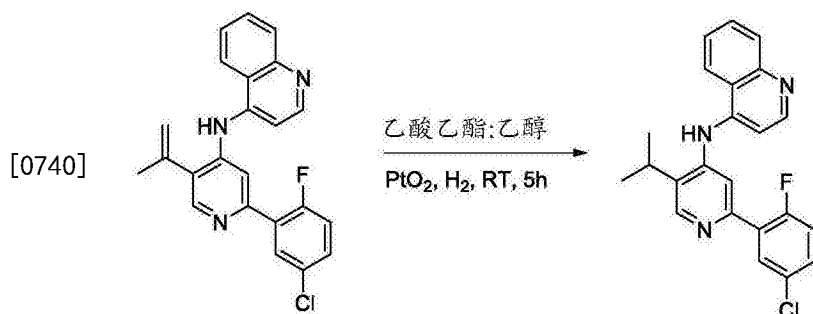
烷-3-基)吡啶-3-甲酰胺的合成

[0736] 将4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙基-4-吡啶基]氨基]吡啶-3-甲酸甲酯(180 mg, 0.45mmol)和3-oxitane胺(1mL)的异质混合物在120℃用微波照射1h。反应物质变成同质溶液。通过LCMS和TLC监测反应。将反应物质通过色谱法(洗脱液:5% MeOH在DCM中的溶液)纯化以得到产物,将其与EtOAc 一起研磨以得到4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-(丙烷-2-基)吡啶-4-基]氨基]-N-(氧杂环丁烷-3-基)吡啶-3-甲酰胺(10mg)。

[0737] ^1H NMR: (400MHz, DMSO- D_6): δ (ppm): 10.5 (s, 1H), 9.47 (d, 1H), 8.9 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.8 (s, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.30 (d, 1H), 5.0 (m, 1H), 4.8 (t, 2H), 4.60 (t, 2H), 3.10 (m, 1H), 1.24 (d, 6H)。

[0738] 实施例49. 化合物编号49的制备

[0739] N-[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-(丙烷-2-基)吡啶-4-基]喹啉-4-胺的合成

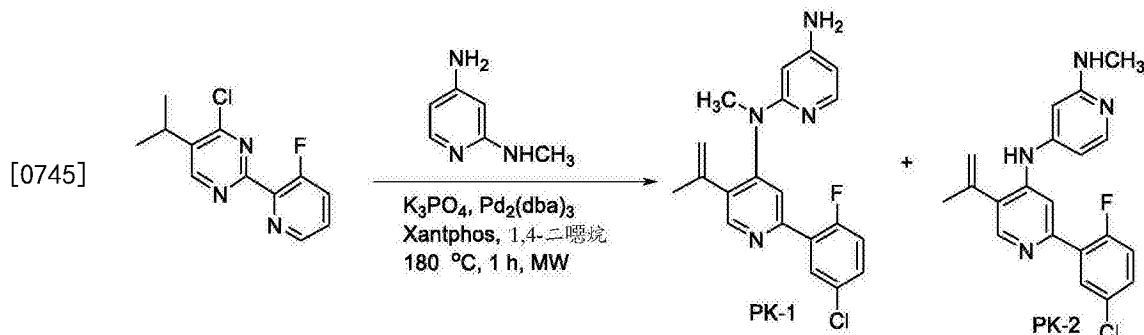


[0741] 将N-[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙烯基-4-吡啶基]喹啉-4-胺(100mg, 0.257mmol)溶解在EtOAc:EtOH(10mL)中,并用 N_2 气净化10min。加入 PtO_2 (20mg),现在将混合物用 H_2 气净化10min。将反应物在室温搅拌5h。通过 LCMS监测反应的进展。反应结束以后,将 PtO_2 通过过滤除去,并在减压下除去溶剂。将残余物使用MeOH:DCM通过快速色谱法纯化,以得到70mg N-[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙基-4-吡啶基]喹啉-4-胺的游离碱。

[0742] ^1H NMR: (游离碱, CD_3OD): δ (ppm): 8.65 (m, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.75 (t, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.20 (t, 1H), 6.80 (s, 1H), 3.45 (m, 1H), 1.19 (m, 6H)。

[0743] 实施例50. 化合物编号50的制备

[0744] 2-N-[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-(丙-1-烯-2-基)吡啶-4-基]-2-N-甲基吡啶-2,4-二胺的合成



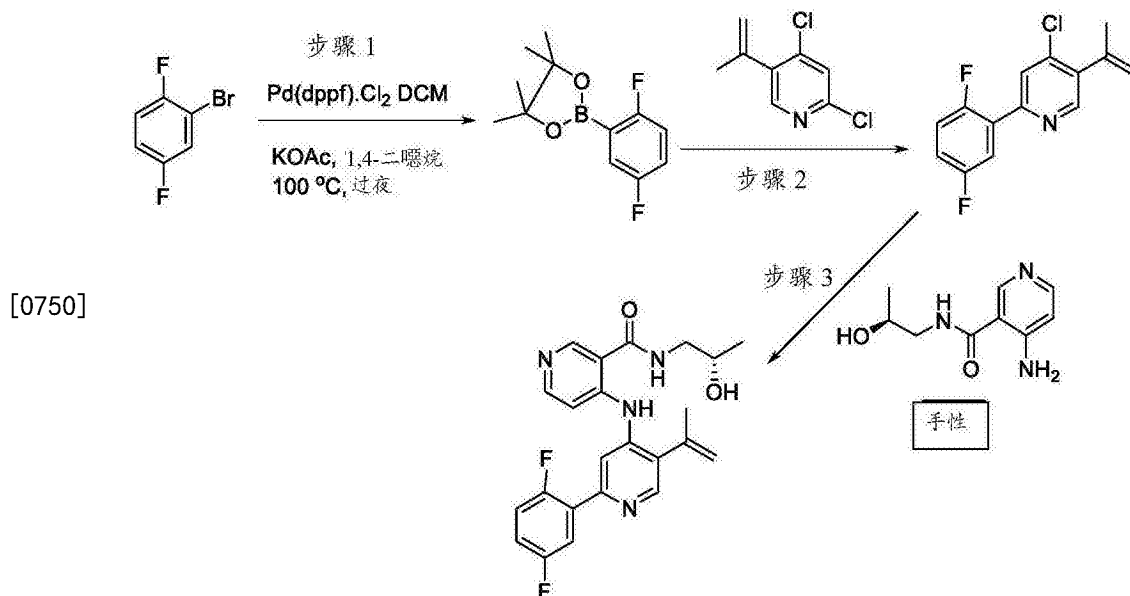
[0746] 用氮气在4-氯-2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙烯基-吡啶(300mg, 1.06mmol)、N-2-甲基吡啶-2,4-二胺(157mg, 1.27mmol)和磷酸钾(三碱的)(449mg, 2.12mmol)在1,4-二噁烷(15mL)的混合物中净化15min。然后将三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(97mg, 0.12mmol)和

Xantphos (92mg, 0.16mmol) 加入反应混合物中。用氮气在其中净化另外5min。将反应混合物在180℃用微波照射1h。通过TLC和LCMS监测反应。反应结束以后,将混合物用EtOAc (100 mL) 稀释并穿过硅藻土床过滤。将滤液用水 (25mL) 洗涤,并将有机层分离,经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗产物,将其通过反相纯化进行纯化以得到作为半固体的N-2-[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙烯基-4-吡啶基]-N-2-甲基-吡啶-2,4-二胺(峰1) (26mg) 和作为白色固体的N4-[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-异丙烯基-4-吡啶基]-N2-甲基-吡啶-2,4-二胺(峰2) (44mg)。

[0747] ^1H NMR: (400MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 8.59 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.38 (m, 1H), 6.00 (d, 1H), 5.70 (m, 3H), 5.15 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 1.90 (s, 3H)。

[0748] 实施例51. 化合物编号51、51a和51b的制备

[0749] 4-{[2-(2,5-二氟苯基)-5-(丙-1-烯-2-基)吡啶-4-基]氨基}-N-[(2S)-2-羟丙基]吡啶-3-甲酰胺的合成



[0751] 步骤-1: 2-(2,5-二氟苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷的合成

[0752] 给250mL螺旋帽瓶装入在1,4-二噁烷 (20mL) 中的2-溴-1,4-二氟-苯 (1.0 g, 5.18mmol)、双戊酰二硼碳酸盐和乙酸钾 (1.52g, 15.54mmol), 并用氮气脱气20min。然后加入Pd (dppf) Cl₂·DCM (634mg, 0.77mmol), 并将混合物再次用氮气脱气另外10min。将得到的混合物在100℃加热过夜。通过TLC和 LCMS监测反应。使反应混合物穿过硅藻土床,用水 (100mL) 稀释,并用 EtOAc (3x50mL) 萃取和用水 (2x50mL) 洗涤。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到产物,将其通过色谱法纯化以得到作为半固体的 2-(2,5-二氟苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷 (500mg)。

[0753] 步骤-2: 4-氯-2-(2,5-二氟苯基)-5-异丙烯基-吡啶的合成

[0754] 给100mL螺旋帽瓶装入2,4-二氯-5-异丙烯基-吡啶 (1.5g, 7.97mmol), 并向其中加入在DME (15mL) 和水 (7mL) 的混合物中的2-(2,5-二氟苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷 (2.29mg, 9.57mmol) 和碳酸钠 (2.53g, 23.91mmol), 并将混合物用氮气脱气20min。然后加入Pd (PPh₃)₂·Cl₂ (279mg, 0.398mmol), 并将混合物再次用氮气脱气另外10min。将得到的混合物在100℃加热3h。通过TLC和LCMS监测反应。然后使反应混合物穿过

硅藻土床,用水(50mL)稀释,并用EtOAc(4x150mL)萃取。将合并的有机层用水(2x150mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到产物,将其用combiflash色谱法纯化以得到作为半固体的4-氯-2-(2,5-二氟苯基)-5-异丙烯基-吡啶(1.0g)。

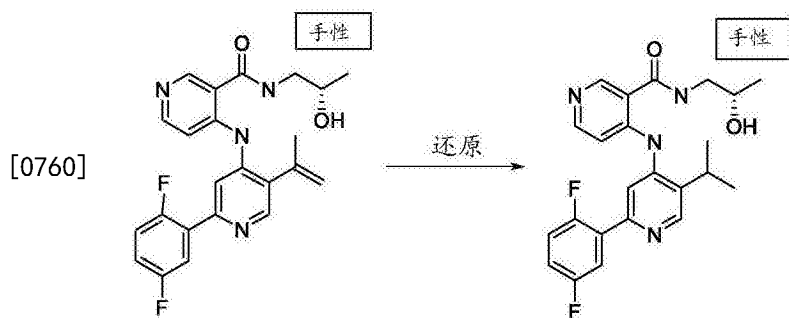
[0755] 步骤-3:4-[[2-(2,5-二氟苯基)-5-(丙-1-烯-2-基)吡啶-4-基]氨基]-N-[(2S)-2-羟丙基]吡啶-3-甲酰胺的合成

[0756] 给30mL微波瓶装入4-氯-2-(2,5-二氟苯基)-5-异丙烯基-吡啶(500mg, 1.886mmol)、4-氨基-N-[(2S)-2-羟丙基]吡啶-3-甲酰胺(400mg, 2.07mmol)、K₃PO₄(797mg, 3.76mmol)和1,4-二噁烷(10mL),并将混合物用氮气脱气20 min。然后加入Xantphos(163mg, 0.28mmol)和Pd₂(dba)₃(172mg, 0.188 mmol),并用氮气脱气另外10min。将得到的混合物在微波中在140℃加热。通过TLC和LCMS证实产物形成。使反应混合物穿过硅藻土床,用水(50mL)稀释,用EtOAc(2x100mL)萃取,并用水(2x50mL)洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩以得到产物,将其通过反相HPLC纯化以得到作为游离碱的4-[[2-(2,5-二氟苯基)-5-(丙-1-烯-2-基)吡啶-4-基]氨基]-N-[(2S)-2-羟丙基]吡啶-3-甲酰胺(70mg)。在该步骤中利用(R)-对映异构的试剂可以合成(R)对映异构体。

[0757] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-D₆): δ (ppm): 10.45 (bs, 1H), 8.82 (m, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.78 (bs, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.39 (m, 1H), 5.43 (s, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.78 (d, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.19 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.12 (d, 3H)。

[0758] 实施例52. 化合物编号52、52a和52b的制备

[0759] 4-[[2-(2,5-二氟苯基)-5-(丙烷-2-基)吡啶-4-基]氨基]-N-[(2S)-2-羟丙基]吡啶-3-甲酰胺的合成

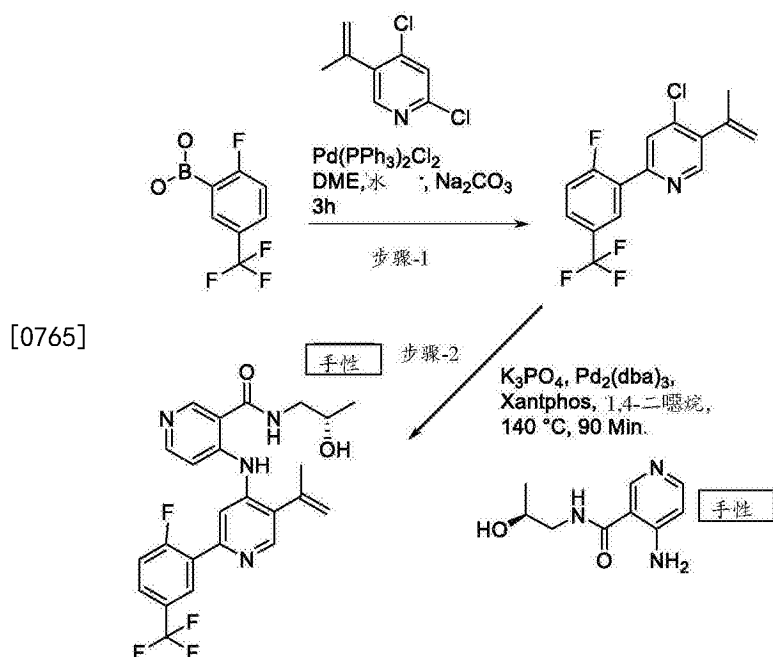


[0761] 向4-[[2-(2,5-二氟苯基)-5-异丙烯基-4-吡啶基]氨基]-N-[(2S)-2-羟丙基]吡啶-3-甲酰胺(50mg, 0.117mmol)在EtOAc(5mL)和乙醇(5mL)中的溶液中加入氧化铂(20mg, 0.2mmol),并用氢气在室温鼓泡4h。通过¹H NMR和TLC监测反应。将反应物质穿过硅藻土床过滤并在减压下浓缩以得到产物,将其通过色谱法(5%MeOH在DCM中的溶液)纯化以得到4-[[2-(2,5-二氟苯基)-5-异丙基-4-吡啶基]氨基]-N-[(2S)-2-羟基丙基]吡啶-3-甲酰胺(20mg)。在该步骤中利用(R)-2-氨基丁-1-醇可以合成(R)对映异构体。

[0762] ¹H NMR: (400MHz, CDCl₃): δ (ppm): 10.39 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 7.79 (m, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.15 (m, 2H), 6.98 (bs, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 1.40 (d, 6H), 1.21 (d, 3H)。

[0763] 实施例53. 化合物编号53、53a和53b的制备

[0764] 4-({2-[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]-5-(丙-1-烯-2-基)吡啶-4-基}氨基)-N-[(2S)-2-羟丙基]吡啶-3-甲酰胺的合成



[0766] 步骤-1: 4-氯-2-[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]-5-异丙烯基-吡啶的合成

[0767] 给100mL螺旋帽瓶装入在DME (10mL) 和水 (5mL) 的混合物中的2,4-二氯-5-异丙烯基-吡啶 (1.0g, 5.31mmol)、[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]硼酸 (1.65g, 7.97mmol) 和碳酸钠 (1.68g, 15.93mmol), 并将混合物用氮气脱气20 min。然后加入 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (186mg, 0.265mmol), 并再次用氮气脱气另外 10min。将得到的混合物在100℃加热3h。通过TLC和LCMS监测反应。然后使反应混合物穿过硅藻土床, 用水 (50mL) 稀释, 并用EtOAc (3x100mL) 萃取。将合并的有机层用水 (2x150mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到产物, 将其通过色谱法纯化以得到作为半固体的4-氯-2-[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]-5-异丙烯基-吡啶 (500mg)。

[0768] 步骤-2: 4-({2-[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]-5-(丙-1-烯-2-基)吡啶-4-基}氨基)-N-[(2S)-2-羟丙基]吡啶-3-甲酰胺的合成

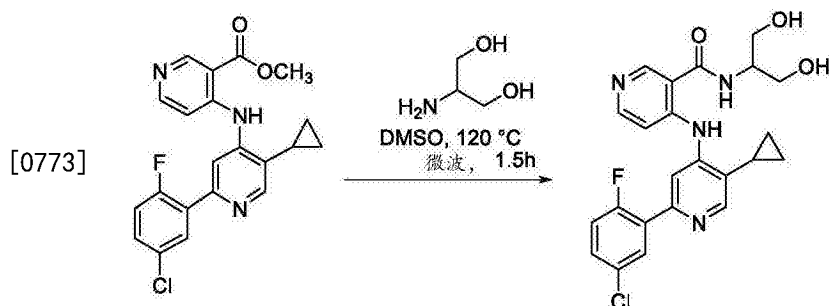
[0769] 给30mL微波瓶装入4-氯-2-[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]-5-异丙烯基-吡啶 (500mg, 1.58mmol) 和4-氨基-N-[(2S)-2-羟基丙基]吡啶-3-甲酰胺 (340mg, 1.74mmol) 和 K_3PO_4 (669mg, 3.16mmol) 和1,4-二噁烷 (5mL), 并用氮气脱气 20min。然后加入Xantphos (137mg, 0.237mmol) 和 $Pd_2(dba)_3$ (144mg, 0.158 mmol), 并用氮气脱气另外10min。将得到的混合物在140℃用微波加热。通过TLC和LCMS证实产物形成。然后使反应混合物穿过硅藻土床并用水 (50mL) 稀释, 用EtOAc (2x100mL) 萃取, 并用水 (2x50mL) 洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到产物, 将其通过HPLC纯化以得到作为游离碱的4-({2-[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]-5-(丙-1-烯-2-基)吡啶-4-基}氨基)-N-[(2S)-2-羟丙基]吡啶-3-甲酰胺 (30mg)。在该步骤中利用(R)-2-氨基丁-1-醇可以合成(R)对映异构体。

[0770] 1H NMR: (400MHz, DMSO- D_6): δ (ppm): 10.45 (bs, 1H), 8.82 (m, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.82 (bs, 2H), 7.61 (t, 1H), 7.41 (d, 1H), 5.42 (s, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.78 (d, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.19 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.12 (d, 3H)。

[0771] 实施例54. 化合物编号54的制备

[0772] 4-{{2-[5-氯-2-氟苯基]-5-环丙基吡啶-4-基}氨基}-N-(1,3-二羟基丙烷-2-基)

吡啶-3-甲酰胺的合成



[0774] 将4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-环丙基-4-吡啶基]氨基]吡啶-3-甲酸甲酯(100 mg, 0.251 mmol)和2-氨基丙烷-1,3-二醇(92 mg, 1.00 mmol)溶解在1 mL DMSO中,并在120 °C在微波中加热1.5 h。通过LCMS证实产物形成。然后将反应混合物用水(50 mL)稀释,并将得到的沉淀物过滤和干燥。将该粗产物通过色谱法纯化以得到20 mg 4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-环丙基-4-吡啶基]氨基]-N-[2-羟基-1-(羟甲基)乙基]吡啶-3-甲酰胺。

[0775] ^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 10.78 (bs, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.40 (m, 2H), 7.98 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.55-7.42 (m, 2H), 7.40 (t, 1H), 4.70 (t, 2H), 4.00 (m, 1H), 3.58 (m, 4H), 1.80 (m, 1H), 1.05 (m, 2H), 0.75 (m, 2H)。

[0776] 实施例P1. 化合物编号2.1-2.35的制备

[0777] 根据本文中呈现的方法,使用适当地官能化的起始原料和试剂,可以制备化合物编号2.1-2.35。

[0778] 实施例B1: p-SMAD2抑制

[0779] 使用蛋白质印迹分析,使用下述方案,针对p-SMAD2的抑制筛选本发明的化合物。在第1天,使用DMEM+抗生素(青霉素/链霉素)+FBS 10%,将MDA-MB-231细胞以150,000个细胞/孔接种在12-孔板中。在第2天,将培养基换成无血清培养基(DMEM+Ab)并放置过夜。在第3天,将细胞用0.1 μM 和0.5 μM 两种浓度的本发明的化合物(用无血清培养基制备)处理30 min(预处理)。然后,加入TGF β 至2 ng/mL的终浓度保持1.5 h。

[0780] 蛋白质印迹分析:将裂解缓冲液+蛋白酶和phosphatase抑制剂加给细胞(100 μL),然后将细胞用细胞刮器收集并放在Eppendorf试管中。将样品超声处理3 min,然后在13,000 rpm在4 °C离心15 min。将蛋白用BCA Protein Assay Kit(Pierce, #23225)定量,并使用用10%丙烯酰胺凝胶的SDS-PAGE电泳分离样品(加载20 μg 蛋白)。将蛋白在PDVF膜中在50 mA和4 °C转移过夜,然后将膜用5%奶溶液封闭1 h。加入第一抗体(p-SMAD2, cell signalling #3108; SMAD2, cell signalling #3103; 或 β -肌动蛋白, Sigma #A5441)在4 °C过夜,或在室温保持2 h。将膜用TBS-TWEEN®(0.1%)历时10 min洗涤3次。加入第二抗体在室温保持1 h,然后将膜再次用TBS-TWEEN®(0.1%)洗涤10 min。使用ECL Western Blotting Substrate(Pierce #32106)执行信号形成,并使用Gel Logic 6000 Pro获得图像。使用ImageJ软件执行定量,得到平均%抑制并呈现在表B1中。

[0781] 表B1. p-SMAD的抑制(一式三份地运行样品)

[0782]

化合物编号	在 0.1 μ M 的平均 p-SMAD2 抑制(%抑制)	在 0.5 μ M 的平均 p-SMAD2 抑制(%抑制)
CE-1	15.67	17.00
1a	31.33	64.33
2a	26.33	77.67
3a	45.67	78.00
4a	72.67	99.67
5a	14.33	41.33

[0783]

6a	53.67	98.33
7a	74.33	99.33
7b	36.33	78.67
8	58.67	94.33
9	6.00	12.67
10a	0	64.33
11a	44.67	96.00
12a	64.33	93.00
13a	59.00	93.67
14	45.00	92.33
15	80.33	97.33
16a	58.33	88.00
17a	25.33	81.67
18	31.33	82.67
19	74.67	93.00
20a	0	3.67
21a	4.67	7.67
22	50.00	93.67
23a	46.33	93.67
24a	17.00	68.33
25a	15.33	18.67
25b	14.33	12.67
26	64.00	89.00
27	29.33	81.33
28	2.33	51.33
29	58.00	67.67
30	59.67	70.33

[0784] 实施例B2:体外激酶测定-ALK1/2/3/4/5/6激酶的抑制

[0785] 针对Ser/Thr激酶的TGF β 家族的几个成员在体外激酶测定中筛选了本发明的化合物。试验的激酶是ALK1 (ACVRL1)、ALK2 (ACVR1)、ALK3 (BMPRI1A)、ALK4 (ACVR1B)、ALK5

(TGFB β 1) 和 ALK6 (BMP β 1B)。采用标准激酶试验条件和技术。对于每种情况,在反应缓冲液中制备特定激酶/底物对以及所需的辅因子。将本发明的化合物递送进反应中,随后在15-20 min以后加入ATP和 ^{33}P ATP的混合物至10 μM 的终浓度。在室温进行反应 120min,随后将反应物印迹在P81离子交换滤纸上。通过将过滤器在0.75%磷酸中充分洗涤,除去未结合的磷酸盐。将激酶活性数据表达为试验样品中的残余激酶活性相对于媒介物的百分比。从在多个浓度执行的活性值产生 IC_{50} 值,并将结果呈现在表B2中。

[0786] 表B2. 体外激酶测定

[0787]

化合物编号	ALK1 的抑制 (IC_{50} μM)	ALK2 的抑制 (IC_{50} μM)	ALK3 的抑制 (IC_{50} μM)	ALK4 的 抑制 (IC_{50} μM)	ALK5 的 抑制 (IC_{50} μM)	ALK6 的抑制 (IC_{50} μM)
CE-1	>100	>100	>100	>100	>100	>100
1a	>100	>100	>100	93.2	0.25	>100
2a	10	>100	>100	0.0325	0.0204	>100
3a	8.41	>100	>100	0.0315	0.0452	>100
4a	3.44	10.6	>100	0.0424	0.0281	-
6a	5.01	10.4	>100	0.0086	0.0157	-
7a	6.57	10.9	>100	0.0130	0.0162	-
7b	16.50	>100	>100	0.1710	0.0539	>100
8	>100	>100	>100	0.5020	0.0992	-
11a	6.75	>100	>100	0.0868	0.0335	-
12a	1.53	9.97	>100	0.0304	0.0175	-
13a	9.12	>100	>100	0.0235	0.0715	-
14	5.85	>100	>100	0.0451	0.0239	-
15	4.59	11.4	15.4	0.0117	0.0155	-
16a	7.3	>1000	>1000	0.1140	0.0422	>1000
17a	4.67	>1000	>1000	0.0401	0.0508	>1000
18	6.92	>1000	>1000	0.1050	0.0345	>1000
19	2.13	>1000	>1000	0.0110	0.0068	>1000

[0788]

化合物编号	ALK1 的抑制 (IC ₅₀ μM)	ALK2 的抑制 (IC ₅₀ μM)	ALK3 的抑制 (IC ₅₀ μM)	ALK4 的 抑制 (IC ₅₀ μM)	ALK5 的 抑制 (IC ₅₀ μM)	ALK6 的抑制 (IC ₅₀ μM)
20a	>100	>1000	>1000	>1000	>100	>1000
21a	>100	>1000	>1000	>1000	>100	>1000
22	7.29	>1000	>1000	0.0567	0.0247	>1000
23a	5.67	>100	>100	0.0331	0.0169	>100
24a	>100	>100	>100	0.2300	0.0653	>100
25a	>100	>100	>100	>100	2.8000	>100
25b	>100	>100	>100	5.02	0.9880	>100
26	5.20	>100	>100	0.0115	0.0103	>100
27	13.10	>100	>100	0.0402	0.0281	>100
28	>100	>1000	>1000	1.1000	0.5510	>1000
29	8.20	60.60	>10	0.0105	0.0164	15.30
30	5.90	73.00	>10	0.0237	0.0264	13.50
31	>10	>10	>10	0.0048	0.0105	>10
32	2.54	5.84	3.33	0.0027	0.0061	>10
33	>10	>10	>10	0.0896	0.0788	>10
34	>10	>10	>10	0.1490	0.0773	>10
35	1.94	5.45	8.71	0.0037	0.0082	9.62
36	3.7	8.93	>10	0.0037	0.0177	>10

[0789] 实施例B3:本发明的化合物的药代动力学和生物利用度

[0790] 静脉内地 (2mg/kg) 或口服地 (10mg/kg) 施用的单次剂量以后,确定化合物在雄性小鼠中的药代动力学和生物利用度。将化合物在50%PEG-400或 20%HPBCD中以1mg/mL配制。使用无加权的WinNonlin无房室分析产生参数,并呈现在表B3a和B3b中。

[0791] 表B3a. 静脉内施用, 2mg/kg, n=3个小鼠/时间点。

[0792]

化合物编号	C _{max} (μM)	AUC _{last} (μM*h)	终末 t _{1/2} (h)	CL (L/h/kg)	V (L/kg)
-------	-----------------------	-------------------------------	----------------------------	----------------	----------

[0793]

化合物编号	C _{max} (μM)	AUC _{last} (μM*h)	终末 t _{1/2} (h)	CL (L/h/kg)	V (L/kg)
2a	0.544	1.19	1.80	1.60	4.14
3a	0.602	2.56	3.86	0.77	1.29
8	1.24	0.709	1.68	6.15	14.9
11a	3.61	3.15	1.02	1.48	2.17
12a	2.15	3.69	1.63	1.19	2.80
13a	1.42	1.56	2.09	1.24	3.72
14	3.01	1.57	0.987	2.71	3.86
16a	3.40	4.41	0.655	1.02	0.967
19	0.52	1.19	6.12	2.39	21.1
22	2.46	3.77	1.53	1.10	2.43
23a	2.56	1.11	0.607	3.96	3.47
26	3.00	1.76	1.62	2.66	6.21

[0794] 表B3b. 口服施用, 10mg/kg

[0795]

化合物编号	C _{max} (μM)	T _{max} (h)	AUC _{last} (μM*h)	终末 t _{1/2} (h)	生物利用度
2a	1.57	0.5	5.25	2.57	88%
3a	1.65	0.25	10.5	3.85	82%
8	1.06	0.25	1.31	1.26	36.9%
11a	3.48	0.25	9.79	1.65	62.2%
12a	4.28	0.5	14.5	1.72	78.3%
13a	1.60	0.25	5.64	2.85	72.3%
14	1.88	0.5	2.54	1.60	32.5%
16a	3.42	0.5	7.50	2.36	34.1%
19	0.198	1	0.927	4.19	15.5%
22	7.07	0.5	16.2	2.09	86.6%
23a	0.612	0.25	0.907	0.822	16.4%
26	1.29	0.5	2.36	1.66	26.9%

[0796] 还分析了在0.5和1h的化合物的血浆和脑浓度,并呈现在表B3c和B3d 中。

[0797] 表B3c. 血浆和脑浓度 (ng/mL)

[0798]

化合物 编号	时间 (h)	IV (2 mg/kg)			PO (10 mg/kg)		
		血浆	脑	%脑	血浆	脑	%脑
2a	0.5	310	73.2	24	1570	202	13
	1	366	82.4	23	905	114	13
3a	0.5	432	173	40	1280	305	24
	1	365	168	46	1250	406	32

[0799] 表B3d. 血浆和脑浓度 (μM)。

[0800]

化合物 编号	途径	时间(h)	脑浓度(μM)	血浆浓度 μM	%血浆
16a	IV	0.5	0.048	3.04	1.58%
		1	0.019	1.23	1.52%
	PO	0.5	0.048	3.42	1.40%
		1	0.025	1.69	1.50%
19	IV	0.5	0.004	0.280	1.49%
		1	0.003	0.183	1.80%
	PO	0.5	BLQ	0.164	na
		1	BLQ	0.198	na
22	IV	0.5	0.007	1.69	0.41%
		1	0.005	0.967	0.48%
	PO	0.5	0.020	7.07	0.29%
		1	0.015	3.53	0.43%

[0801] 应当理解,上面描述的前述实施例和实施方案仅仅用于例证目的,并且将考虑到它们而将不同修改或变化提示给本领域技术人员,且要包括在本申请的精神和范围以及所附权利要求的范围内。