



(10) 授权公告号 CN 111683926 B

(45) 授权公告日 2024. 11. 08

(21) 申请号 201980010318.9

(22) 申请日 2019.01.25

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 111683926 A

(43) 申请公布日 2020.09.18

(30) 优先权数据

1801355.7 2018.01.26 GB

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2020.07.27

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/GB2019/050209 2019.01.25

(87) PCT国际申请的公布数据

W02019/145726 EN 2019.08.01

(73) 专利权人 企业治疗学有限公司

地址 英国布赖顿

(72) 发明人 S·科林伍德 C·麦卡锡

J·D·哈格雷夫 D·A·哈伊

T·B·斯科菲尔德 S·埃拉米

C·巴克斯顿 M·哈布古德

P·因格拉姆 马俊仁 S·内皮尔

A·谢赫 M·史密斯 C·史汀生

E·沃克

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

专利代理师 宋卫霞 黄革生

(51) Int.Cl.

C07D 213/72 (2006.01)

C07D 309/10 (2006.01)

C07C 1/00 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

(56) 对比文件

REGISTRY.RN682756-15-6.《STN

Columbus》.2004,

审查员 李虎强

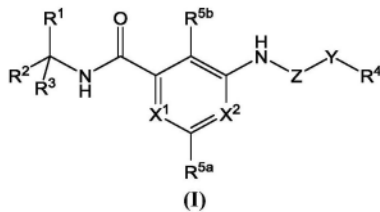
权利要求书11页 说明书267页 附图1页

(54) 发明名称

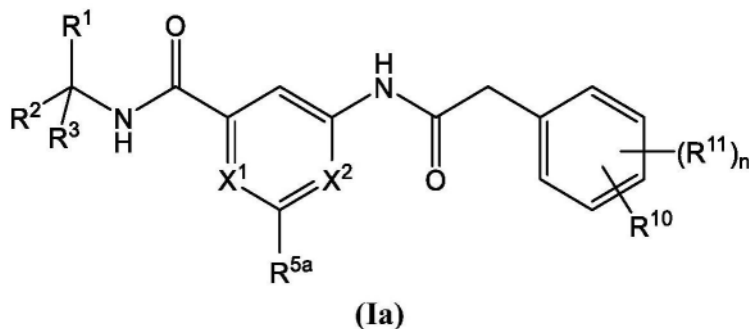
化合物

(57) 摘要

通式(I)化合物:其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 X^1 、 X^2 、Z及Y如本文的定义,其为钙活化氯离子通道(calcium-activated chloride channel, CaCC)正向调节剂,TMEM16A。所述化合物可用于治疗受TMEM16A调节影响的疾病和病症,特别是呼吸系统疾病和病症。



1. 式 (Ia) 化合物或其盐:



其中:

R^1 是 H、CN、 $C(O)OR^{12}$ 、 C_{1-3} 烷基或 C_{2-3} 炔基, 所述烷基或炔基中的任一个是未取代的或被 1 个取代基取代, 所述取代基选自: 氟、 OR^{12} 、 $N(R^{12})_2$ 、 $C(O)OR^{12}$ 、 $C(O)N(R^{12})_2$ 和 $C(O)R^{12}$;

其中 R^{12} 各自独立地选自 H 和 C_{1-6} 烷基;

R^2 是 H 或 C_{1-6} 烷基, 其是未取代的或被 OR^{12} 取代;

R^3 是:

C_{1-10} 烷基或 C_{2-10} 炔基, 其中任一个是未取代的或被 1 个取代基取代, 所述取代基选自氟、CN、 R^{14} 、 OR^{14} 、 OR^{15} 、 $N(R^{15})_2$ 、 $C(O)OR^{15}$ 、 $C(O)N(R^{15})_2$ 、 $N(R^{16})C(O)R^{15}$ 和 $N(R^{15})S(O)_2R^{16}$; 或

3-至7-元非芳族碳环或3-至7-元非芳族杂环环系统或6-至10-元芳基或5-至10-元杂芳基环系统, 其各自是未取代的或被 1 个选自以下的取代基取代: 卤代基、CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 OR^{17} 和 $N(R^{17})_2$;

其中 R^{14} 是 6-至10-元芳基或5-至10-元杂芳基环系统或3-至7-元非芳族碳环或3-至7-元非芳族杂环环系统, 其中任一个是未取代的或被 1 个选自以下的取代基取代: 卤代基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 OR^{17} 和 $N(R^{17})_2$; 其中 R^{17} 各自独立地是 H 或 C_{1-4} 烷基;

R^{15} 和 R^{16} 各自独立地是 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基; 或

R^2 和 R^3 与它们所连接的碳原子一起结合形成 3-至10-元非芳族碳环或3-至10-元非芳族杂环环系统, 其是未取代的或被 1 或 2 个选自以下的取代基取代: 卤代基、CN、 OR^9 、 $N(R^9)_2$ 、 $C(O)OR^9$ 、 $C(O)N(R^9)_2$ 、 $C(O)R^9$ 、 $N(R^9)C(O)R^9$ 和未取代的或被卤代基、 OR^9 或 $N(R^9)_2$ 取代的 C_{1-4} 烷基; 或

R^1 、 R^2 和 R^3 与它们所连接的碳原子一起结合形成桥连的 5-至10-元非芳族碳环或5-至10-元非芳族杂环环系统或苯基, 其中任一个是未取代的或被 1 个选自以下的取代基取代: 卤代基、CN、 OR^9 、 $N(R^9)_2$ 、 $C(O)OR^9$ 、 $C(O)N(R^9)_2$ 、 $C(O)R^9$ 、 $N(R^9)C(O)R^9$ 和未取代的或被卤代基、 OR^9 或 $N(R^9)_2$ 取代的 C_{1-4} 烷基;

R^9 各自独立地选自 H 或 C_{1-6} 烷基;

X^1 是 N;

X^2 是 CR^8 ;

R^8 是 H 或卤代基;

R^{5a} 是 H;

R^{10} 是 H、OH、卤代基、 C_{1-6} 烷基或 $-O(C_{1-6})$ 烷基;

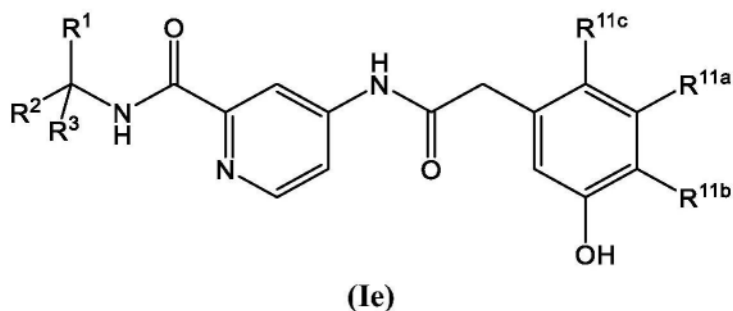
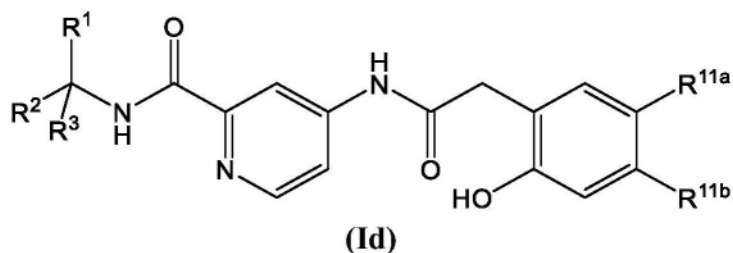
R^{11} 各自独立地是 H、卤代基、OH、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $C(O)O-(C_{1-6})$ 烷基 或 $-O(C_{1-6})$

烷基);且

n为1或2。

2.根据权利要求1的化合物,其中

该式(Ia)化合物为式(Id)或(Ie)化合物:



其中R¹、R²和R³如权利要求1所定义;

R^{11a}是H、卤素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基或C(=O)O(C₁₋₄烷基);

R^{11b}是H、卤素、C₁₋₄烷基或C₁₋₄卤代烷基;且

R^{11c}是H、卤素、CN、C₁₋₄烷基或C₁₋₄卤代烷基。

3.化合物,其选自:

N-叔丁基-4-[[2-(2-羟基苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺;

N-(1-金刚烷基)-4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺;

4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(3-甲氧基-1,1-二甲基-丙基)吡啶-2-甲酰胺;

4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-甲基环丁基)吡啶-2-甲酰胺;

4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-甲基环己基)吡啶-2-甲酰胺;

N-[3-[[4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-羰基]氨基]-3-甲基-丁基]氨基甲酸叔丁基酯;

4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-环己基-吡啶-2-甲酰胺;

N-叔丁基-4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺;

N-(1,1-二甲基丙基)-4-[[2-(4-氟-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺;

N-叔丁基-4-[[2-(4-氟-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺;

N-叔丁基-4-[[2-(2-氯-6-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺;

4-[[2-(4-溴-5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-叔丁基-吡啶-2-甲酰胺;

4-[[2-(5-叔丁基-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-氰基环丁基)吡啶-2-甲酰胺;4-[[2-(5-叔丁基-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-甲基环丁基)吡啶-2-甲酰胺;N-叔丁基-4-[2-(2,5-二溴-3-氟-6-羟基苯基)乙酰氨基]吡啶-2-甲酰胺;

N-叔丁基-4-[[2-[2-羟基-5-(三氟甲基)苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺;
N-叔丁基-4-[[2-(4-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺;
N-叔丁基-4-[[2-[2-羟基-4-(三氟甲基)苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺;
N-叔丁基-4-[[2-(2-羟基-5-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺;
N-叔丁基-4-[[2-(2,5-二溴-3-氯-6-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺;
N-叔丁基-4-[[2-(3-羟基苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺;
N-叔丁基-4-[[2-(2-氟-5-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺;
N-叔丁基-4-[[2-(4-氯-3-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺;
N-叔丁基-4-[[2-(2-氯-3-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺;
N-叔丁基-4-[[2-(2-氯-5-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺;
N-叔丁基-4-[[2-(3-氯-5-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺;
N-叔丁基-4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺;
N-叔丁基-4-[[2-(3-氯苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺;
N-叔丁基-4-[[2-(3,4-二氯苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺;
N-叔丁基-4-[[2-(对甲苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺;
N-叔丁基-4-[[2-(2-氟苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺;
N-叔丁基-4-[[2-(4-氟苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺;
N-叔丁基-4-[[2-(间甲苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺;
N-叔丁基-4-[[2-(2,6-二氯苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺;
N-叔丁基-4-[[2-(4-氯-3-氟-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺;
N-叔丁基-4-[[2-(3,5-二氯苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺;
N-叔丁基-4-[[2-(2-氯苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺;
N-叔丁基-4-[[2-(3-氯-4-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺;
N-叔丁基-4-[[1-(3-氯苯基)环丙烷羰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺;
N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)-4-[[2-[4-(三氟甲基)苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺;
N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)-4-[[2-[3-(三氟甲基)苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺;
N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)-4-[[2-[2-(三氟甲基)苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺;
4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1,1-二甲基丁基)吡啶-2-甲酰胺;
4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1,1,2-三甲基丙基)吡啶-2-甲酰胺;
4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-异丙基-吡啶-2-甲酰胺;
4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(4-甲基四氢吡喃-4-基)吡啶-2-甲酰胺;
4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-四氢吡喃-4-基-吡啶-2-甲酰胺;
4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-仲丁基-吡啶-2-甲酰胺;
4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(2-羟基-1,1,2-三甲基-丙基)吡啶-2-甲酰胺;
N-(3-二环[1.1.1]戊基)-4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺;
4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-氰基环丁基)吡啶-2-甲酰胺;

3-[[4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-羰基]氨基]哌啶-1-甲酸叔丁基酯;

(1r,5s,6s)-6-{4-[2-(5-氯-2-羟基苯基)乙酰氨基]吡啶-2-酰氨基}-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁基酯;

4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1,1-二甲基丙基)吡啶-2-甲酰胺;

N-叔丁基-4-[[2-(5-叔丁基-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺;

N-叔丁基-4-[[2-(2-羟基-5-甲基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺;

N-叔丁基-4-[[2-(3-羟基-2-吡啶基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺;

N-叔丁基-4-[[2-(5-氟-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺;

N-叔丁基-4-[(2-苯基乙酰基)氨基]吡啶-2-甲酰胺;

4-[[2-(4-氯苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-氰基环丙基)吡啶-2-甲酰胺;

4-[[2-(3-氯苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-氰基环丙基)吡啶-2-甲酰胺;

4-[[2-(2-氯-5-氟-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-氰基环丙基)吡啶-2-甲酰胺;

N-叔丁基-4-[[2-[2-(二氟甲氧基)苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺;

N-叔丁基-4-[[2-[2-(二氟甲基)苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺;

N-叔丁基-4-[[2-(3,4-二氟苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺;

N-叔丁基-4-[[2-(3,5-二氟苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺;

N-叔丁基-4-[[2-(2,3-二氟苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺;

4-[[2-(2-氯苯基)乙酰基]氨基]-N-四氢吡喃-4-基-吡啶-2-甲酰胺;

N-叔丁基-4-[[2-[2-(三氟甲基)苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺;

4-[[2-(2-溴苯基)乙酰基]氨基]-N-叔丁基-吡啶-2-甲酰胺;

N-叔丁基-4-[[2-(2-氰基苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺;

4-[[2-(2-氯-5-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-氰基环丙基)吡啶-2-甲酰胺;

N-(3-二环[1.1.1]戊基)-4-[[2-(5-叔丁基-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺;

-[[2-(5-叔丁基-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(4-氰基四氢吡喃-4-基)吡啶-2-甲酰胺;

N-叔丁基-4-[[2-(2-羟基-5-苯基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺;

N-叔丁基-4-[[2-[5-氯-2-羟基-4-(吡咯烷-1-基甲基)苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺;

N-叔丁基-4-[[2-[4-[(叔丁基氨基)甲基]-5-氯-2-羟基-苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺;

N-叔丁基-4-[[2-[5-氯-2-羟基-4-(吗啉代甲基)苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺;

N-叔丁基-4-[[2-[5-氯-4-[(3,3-二氟吡咯烷-1-基)甲基]-2-羟基-苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺;

N-叔丁基-4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-5-氟-吡啶-2-甲酰胺;

N-叔丁基-4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-3-氟-吡啶-2-甲酰胺;

4-[[2-(2-氯苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-氰基环丁基)吡啶-2-甲酰胺;

4-[[2-(2-氯苯基)乙酰基]氨基]-N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)吡啶-2-甲酰胺;

- 4-[[2-(2-氯苯基)乙酰基]氨基]-N-(4-氟-1-二环[2.1.1]己基)吡啶-2-甲酰胺；
- 4-[[2-(2-氯苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-环丙基-1-甲基-乙基)吡啶-2-甲酰胺；
- 4-[[2-(2-氯苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-氰基-1-甲基-乙基)吡啶-2-甲酰胺；
- 4-[[2-(2-氯苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-甲基-3-二环[1.1.1]戊基)吡啶-2-甲酰胺；
- 4-[[2-(2-氯苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-氰基-3-二环[1.1.1]戊基)吡啶-2-甲酰胺；
- 4-[[2-(2-氯苯基)乙酰基]氨基]-N-(2,2-二氟环丙基)吡啶-2-甲酰胺；
- 4-[[2-(2-氯苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-氰基环丙基)吡啶-2-甲酰胺；
- 4-[[2-(2-氯苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-甲基环丙基)吡啶-2-甲酰胺；
- 4-[[2-(2-氯苯基)乙酰基]氨基]-N-(3-氟-1-二环[1.1.1]戊基)吡啶-2-甲酰胺；
- 4-[[2-(2-氯苯基)乙酰基]氨基]-N-(2-氟-1,1-二甲基-乙基)吡啶-2-甲酰胺；
- 4-[[2-(2-氯苯基)乙酰基]氨基]-N-(4-乙炔基四氢吡喃-4-基)吡啶-2-甲酰胺；
- 4-[[2-(2-氯苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-氰基环戊基)吡啶-2-甲酰胺；
- 4-[[2-(2-氯苯基)乙酰基]氨基]-N-(2,2-二氟-1,1-二甲基-乙基)吡啶-2-甲酰胺；
- 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(4-氰基四氢吡喃-4-基)吡啶-2-甲酰胺；
- 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-乙炔基环戊基)吡啶-2-甲酰胺；
- 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]吡啶-2-甲酰胺；
- 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[(1R,2R)-2-羟基环己基]吡啶-2-甲酰胺；
- 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(4-乙炔基四氢吡喃-4-基)吡啶-2-甲酰胺；
- N-[(6-氨基-2-吡啶基)甲基]-4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺；
- 12-[[4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-羰基]氨基]十二酸；
- 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(3-吡啶基甲基)吡啶-2-甲酰胺；
- 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(2-吡啶基甲基)吡啶-2-甲酰胺；
- 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(4-吡啶基甲基)吡啶-2-甲酰胺；
- 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[(2-羟基苯基)甲基]吡啶-2-甲酰胺；
- 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1,1-二甲基-2-吗啉代-乙基)吡啶-2-甲酰胺；
- 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)吡啶-2-甲酰胺；
- 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(3,3-二氟-4-哌啶基)吡啶-2-甲酰胺；
- 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1H-咪唑-2-基)吡啶-2-甲酰胺；
- 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[(1R,2R)-2-羟基环戊基]吡啶-2-甲酰胺；
- 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-氰基-1-甲基-乙基)吡啶-2-甲酰胺；
- 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[3-(羟基甲基)四氢呋喃-3-基]吡啶-2-

甲酰胺；

4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[(3R)-3-(羟基甲基)四氢呋喃-3-基]吡啶-2-甲酰胺；4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[(3S)-3-(羟基甲基)四氢呋喃-3-基]吡啶-2-甲酰胺；

4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(4-羟基-4-甲基-环己基)吡啶-2-甲酰胺，为6:4的立体异构体的混合物；

4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[(1s,2r)-2-(羟基甲基)环己基]吡啶-2-甲酰胺；

4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[(1s,3r)-3-羟基环戊基]吡啶-2-甲酰胺；4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[2-羟基-1-(羟基甲基)-1-甲基-乙基]吡啶-2-甲酰胺；4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(3-羟基环己基)吡啶-2-甲酰胺，为立体异构体的混合物；

4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(3-苯氧基丙基)吡啶-2-甲酰胺；

4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-甲基环丙基)吡啶-2-甲酰胺；

4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[1-甲基-1-(2-吡啶基)乙基]吡啶-2-甲酰胺；

4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(3-苯基丙基)吡啶-2-甲酰胺；

4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[2-羟基-1-(2-吡啶基)乙基]吡啶-2-甲酰胺；

4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[(5-甲氧基-2-吡啶基)甲基]吡啶-2-甲酰胺；

3-[[4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-羰基]氨基]-3-甲基-丁酸乙酯；

4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(3-羟基-1,1-二甲基-丙基)吡啶-2-甲酰胺；

N-苄基-4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺；

4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-苄基-吡啶-2-甲酰胺；

4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[(1S,2S)-2-羟基环戊基]吡啶-2-甲酰胺；

4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[(1R,2S)-2-羟基环戊基]吡啶-2-甲酰胺；

4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[(1S,2R)-2-羟基环戊基]吡啶-2-甲酰胺；

4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-乙炔基环己基)吡啶-2-甲酰胺；

4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[1-(羟基甲基)环丁基]吡啶-2-甲酰胺；

4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[3-(羟基甲基)氧杂环丁烷-3-基]吡啶-2-甲酰胺；

4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-氰基-2-甲氧基-1-甲基-乙基)吡啶-2-甲酰胺；

4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)吡啶-2-甲酰胺;

4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-氰基-1,2-二甲基-丙基)吡啶-2-甲酰胺;

4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-甲基环戊基)吡啶-2-甲酰胺;

N-(4-叔丁基环己基)-4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺;

N-叔丁基-4-[[2-(2-氯-3-氟-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺;

N-叔丁基-4-[[2-(2-氯-5-氟-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺;

4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[4-(2-羟基乙基)四氢吡喃-4-基]吡啶-2-甲酰胺;

4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[1,1-二甲基-3-(2,2,2-三氟乙基氨基)丙基]吡啶-2-甲酰胺;

4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(4-氟-1-二环[2.1.1]己基)吡啶-2-甲酰胺;

4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[3-(2,2-二甲基丙酰基氨基)-1,1-二甲基-丙基]吡啶-2-甲酰胺;

4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-氰基-2-羟基-1-甲基-乙基)吡啶-2-甲酰胺;

4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[(1S)-1-氰基-2-羟基-1-甲基-乙基]吡啶-2-甲酰胺;

4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[(1R)-1-氰基-2-羟基-1-甲基-乙基]吡啶-2-甲酰胺;

4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(3-氰基四氢呋喃-3-基)吡啶-2-甲酰胺;

2-[4-[[4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-羰基]氨基]四氢吡喃-4-基]乙酸甲酯;4-[[4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-羰基]氨基]四氢吡喃-4-甲酸甲酯;

4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(3-氰基氧杂环丁烷-3-基)吡啶-2-甲酰胺;

4-[[2-(5-氟-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-甲基环丁基)吡啶-2-甲酰胺;

N-(4-氰基四氢吡喃-4-基)-4-[[2-(5-氟-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺;

N-[3-(叔丁基氨基)-1,1-二甲基-3-氧代-丙基]-4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺;

4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[3-(甲磺酰氨基)-1,1-二甲基-丙基]吡啶-2-甲酰胺;

N-(3-乙酰氨基-1,1-二甲基-丙基)-4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺;

4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[4-(羟基甲基)四氢吡喃-4-基]吡啶-2-

甲酰胺；

N-叔丁基-4-[[2-[3-(1-羟基乙基)苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺；

N-叔丁基-5-氯-4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺；

N-叔丁基-4-[[2-[5-氯-2-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺；

N-叔丁基-4-[[2-(2-环丙基苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺；

4-[[2-(3-溴-5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-叔丁基-吡啶-2-甲酰胺；

N-(4-氟-1-二环[2.1.1]己基)-4-[[2-(2-氟苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺；

N-(1-氰基-2-羟基-1-甲基-乙基)-4-[[2-(2-氟苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺；

N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)-4-[[2-(2-氟苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺；

N-叔丁基-4-[[2-(5-氯-2-羟基-3-异丙基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺；

N-叔丁基-4-[[2-[5-氯-2-羟基-3-(1-甲氧基乙基)苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺；

N-叔丁基-4-[[2-[2-羟基-5-(1-羟基乙基)苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺；

N-叔丁基-4-[[2-[2-羟基-5-[1-(2,2,2-三氟乙基氨基)乙基]苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺；

N-叔丁基-4-[[2-[3-(氰基甲基)苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺；

N-叔丁基-4-[[2-[3-(甲氧基甲基)苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺；

N-叔丁基-4-[[2-[2-羟基-5-(吗啉代甲基)苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺；

4-[[2-(5-氟-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[3-(羟基甲基)四氢呋喃-3-基]吡啶-2-甲酰胺；

4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[1-(羟基甲基)-2-甲氧基-1-甲基-乙基]吡啶-2-甲酰胺；4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1,1-二甲基丁-2-炔基)吡啶-2-甲酰胺；

N-叔丁基-4-[[2-[2-羟基-5-(3-羟基丙基)苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺；

4-[[2-(5-氯-4-氟-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-甲基环丁基)吡啶-2-甲酰胺；

4-[[2-(2,5-二氟苯基)乙酰基]氨基]-N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)吡啶-2-甲酰胺；

4-[[2-(2,5-二氟苯基)乙酰基]氨基]-N-(4-氟-1-二环[2.1.1]己基)吡啶-2-甲酰胺；

4-[[2-(4-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)吡啶-2-甲酰胺；

N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)-4-[[2-[2-羟基-4-(三氟甲基)苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺；

N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)-4-[[2-[2-羟基-5-(三氟甲基)苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺；

N-(1-氰基-1-甲基-乙基)-4-[[2-(5-氟-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺；

N-(1-氰基-2-羟基-1-甲基-乙基)-4-[[2-(5-氟-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺；

4-[[2-(5-氟-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-异丙基-吡啶-2-甲酰胺；

N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)-4-[[2-(5-氟-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺

胺；

N-(4-氟-1-二环[2.1.1]己基)-4-[[2-(5-氟-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺；

4-[[2-(5-氟-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[1-(羟基甲基)环丁基]吡啶-2-甲酰胺；

4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[1-氰基-2-甲氧基-1-(甲氧基甲基)乙基]吡啶-2-甲酰胺；

4-[[2-(3-氨基-4-叔丁基-苯基)乙酰基]氨基]-N-叔丁基-吡啶-2-甲酰胺；

4-[[2-(2-氨基-4-叔丁基-苯基)乙酰基]氨基]-N-叔丁基-吡啶-2-甲酰胺；

N-叔丁基-4-[[2-(4-叔丁基-3-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺；

N-叔丁基-4-[[2-(4-叔丁基-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺；

N-叔丁基-4-[[2-(4-叔丁基-2-氟-5-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺；

4-[[2-(4-氯-3-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(4-氰基四氢吡喃-4-基)吡啶-2-甲酰胺；

4-[[2-(4-氯-3-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-氰基-1-甲基-乙基)吡啶-2-甲酰胺；

4-[[2-(4-氯-3-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)吡啶-2-甲酰胺；

4-[[2-(4-叔丁基-3-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[(2S)-2-羟基环己基]吡啶-2-甲酰胺；

4-[[2-(4-叔丁基-3-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[(2S)-2-羟基环戊基]吡啶-2-甲酰胺；

4-[[2-(4-叔丁基-3-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(4-氰基四氢吡喃-4-基)吡啶-2-甲酰胺；

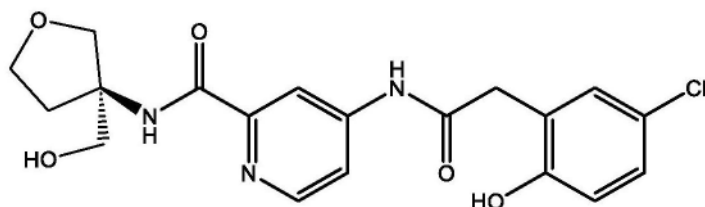
4-[[2-(4-叔丁基-3-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-氰基-1-甲基-乙基)吡啶-2-甲酰胺；

4-[[2-(4-叔丁基-3-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)吡啶-2-甲酰胺；和

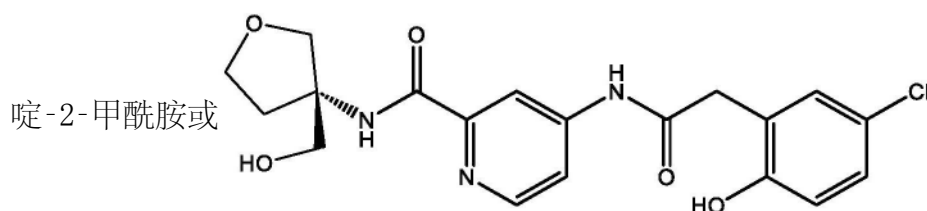
4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-甲基-1-苯基-乙基)吡啶-2-甲酰胺；或其盐。

4. 化合物，其为N-叔丁基-4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺或其盐。

5. 化合物，其为



4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[(3R)-3-(羟基甲基)四氢呋喃-3-基]吡



4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[(3S)-3-(羟基甲基)四氢呋喃-3-基]吡啶-2-甲酰胺或其盐。

6. 化合物, 其为4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)吡啶-2-甲酰胺或其盐。

7. 化合物, 其为N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)-4-[[2-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺或其盐。

8. 权利要求1至7中任一项的化合物或其盐在制备用于治疗或预防受TMEM16A调节影响的疾病和病症的药物中的用途。

9. 如权利要求8所述的用途, 其中所述受TMEM16A调节影响的疾病或病症选自呼吸系统疾病和病症、口干、肠道过度活动、胆汁郁积和眼部症状。

10. 根据权利要求9所述的用途, 其中:

所述呼吸系统疾病和病症选自囊性纤维化, 慢性阻塞性肺病 (COPD)、慢性支气管炎、肺气肿、支气管扩张、气喘和原发性纤毛运动障碍;

所述口干是由舍格伦综合征、放射治疗或引起口腔干燥的药物所造成;

所述肠道过度活动与胃消化不良、胃轻瘫、慢性便秘或肠易激综合征有关;

所述眼部症状为干眼症。

11. 根据权利要求8至10中任一项的用途, 其中所述式 (I) 的化合物与用于治疗或预防呼吸系统病症的另外的活性剂组合使用。

12. 根据权利要求11所述的用途, 其中该用于治疗或预防呼吸系统病症的另外的活性剂选自: β 2肾上腺素受体激动剂, 选自奥西那林、异丙肾上腺素、舒喘宁、沙丁胺醇、福莫特罗、沙美特罗、茚达特罗、特布他林、奥西那林、甲磺酸比托特罗、吡布特罗、奥达特罗、维兰特罗及阿贝特罗;

抗组织胺剂, 选自氯雷他定、西替利嗪、地氯雷他定、左西替利嗪、非索非那定、阿司咪唑、阿司咪唑及氯苯那敏或 H_4 受体拮抗剂;

链道酶 α ;

皮质类固醇, 选自强的松、肾上腺皮质酮、氟尼缩松、曲安奈德、二丙酸倍氯米松、布地奈德、丙酸氟替卡松、糠酸莫米松及糠酸氟替卡松;

白三烯拮抗剂, 选自孟鲁司特及扎鲁司特;

抗胆碱能化合物, 选自异丙托铵、噻托铵、格隆溴铵、阿地溴铵及茛地溴铵;

CFTR修复疗法, 选自依伐卡托、QBW251、VX659、VX445、VX561/CPT-656、VX152、VX440、GLP2737、GLP2222、GLP2451、PTI438、PTI801、PTI808、FDL-169及FDL-176, 及CFTR修正剂, 选自鲁玛卡托及堤扎卡托;

ENaC调节剂, 选自:

阿米洛利、VX-371、AZD5634、QBW276、SPX-101、BI443651、ETD001, 及具有阳离子的化合

物,其选自:

2-[(3-氨基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲酰氨基)乙基]-6-(4-{双[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-五羟基己基]氨基}哌啶-1-羰基)-1,3-二乙基-1H-1,3-苯并二唑-3-鎓;

2-[(3-氨基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲酰氨基)甲基]-6-{[2-(4-{双[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-五羟基己基]氨基}哌啶-1-基)乙基]氨基甲酰基)-1,3-二乙基-1H-1,3-苯并二唑-3-鎓};

2-[(3-氨基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲酰氨基)甲基]-5-[4-{双[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-五羟基己基]氨基)甲基]哌啶-1-羰基]-1,3-二乙基-1H-1,3-苯并二唑-3-鎓;

2-[(3-氨基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲酰氨基)甲基]-6-[(3R)-3-{双[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-五羟基己基]氨基}吡咯烷-1-羰基]-1,3-二乙基-1H-1,3-苯并二唑-3-鎓;

2-[(3-氨基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲酰氨基)甲基]-6-[(3S)-3-{双[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-五羟基己基]氨基}吡咯烷-1-羰基]-1,3-二乙基-1H-1,3-苯并二唑-3-鎓;

2-[(3-氨基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲酰氨基)甲基]-1,3-二乙基-6-{[(1r,4r)-4-{双[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-五羟基己基]氨基}环己基]氨基甲酰基)-1H-1,3-苯并二唑-3-鎓};

2-[(3-氨基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲酰氨基)甲基]-1,3-二乙基-6-{[(1s,4s)-4-{双[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-五羟基己基]氨基}环己基]氨基甲酰基)-1H-1,3-苯并二唑-3-鎓};及阴离子,选自卤化物、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐、甲酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、富马酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、草酸盐、琥珀酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐或对甲苯磺酸盐;

抗生素;

呼吸道保湿剂,选自高渗盐水和甘露醇;及

粘液溶解剂。

13. 药物组合物,其包含根据权利要求1至7中任一项的化合物及药学上可接受的赋形剂。

14. 根据权利要求13的药物组合物,其被配制用于口服、直肠、鼻、支气管、局部、阴道或肠胃外给药。

化合物

[0001] 本发明涉及具有作为钙活化氯离子通道 (calcium-activated chloride channel, CaCC) (TMEM16A) 的正向调节剂活性的新颖化合物。本发明还涉及制备该化合物及含其的药物组合物的方法, 以及这些化合物在治疗由 TMEM16A 调节的疾病和病症、特别是呼吸系统疾病和病症中的用途。

[0002] 人类每天可吸入高达 12,000 升的空气, 也可能跟随吸入空气中的病原体 (细菌、病毒和真菌孢子) 进入呼吸道。为了保护而对抗这些空气中的病原体, 肺部已发展出先天防御机制以尽量降低呼吸道感染与定殖的可能性。此类机制中的一种为粘液清除系统, 通过纤毛的协调摆动及咳嗽的清除力, 将所分泌粘液上推排出呼吸道。肺部这种持续“清除作用”持续排除吸入的颗粒与微生物, 从而降低感染风险。

[0003] 近年来, 已了解粘液凝胶的水合作用对实现粘液清除至关重要 (Boucher 2007; Matsui 等人, 1998)。在正常健康呼吸道中, 粘液凝胶通常为 97% w/v 水与 3% w/v 固体, 在这种条件下, 可藉由粘液纤毛作用来清除粘液。呼吸道粘膜的水合作用受到许多离子通道与转运蛋白的协调活性调节。经由囊性纤维化跨膜传导调节因子 (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)) 与钙活化氯离子传导 (Calcium Activated Chloride Conductance) (CaCC; TMEM16A) 所介导的阴离子 ($\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$) 分泌的平衡及通过上皮 Na^+ 通道 (ENaC) 的 Na^+ 吸收, 决定了呼吸道粘膜的水合状态。当离子被转运通过上皮时, 水随渗透性被迫跟随转运, 因此流体会分泌或被吸收。

[0004] 在呼吸系统疾病中, 如慢性支气管炎与囊性纤维化中, 当水合作用下降且粘液清除下降时, 粘液凝胶中的固体 % 增加 (Boucher, 2007)。在囊性纤维化中, 当出现 CFTR 的功能缺失突变时, 会降低呼吸道分泌流体的能力, 固体 % 会增加至 15%, 这被认为会造成小呼吸道阻塞及失去粘液清除性。提高呼吸道粘液水合作用的策略包括刺激阴离子, 并由此刺激分泌流体或抑制 Na^+ 吸收。为此, 刺激 TMEM16A 通道的活性将增加阴离子分泌, 并因此增加呼吸道粘膜中的流体累积、水合粘液, 并增强粘液清除机制。

[0005] TMEM16A, 也称为钙激活氯通道蛋白 1 (Anoctamin-1, Ano1), 是钙活化氯离子通道的分子识别 (Caputo 等人 2008; Yang 等人, 2008)。TMEM16A 通道响应细胞内钙水平的升高而开启, 并允许氯离子、碳酸氢根和其它阴离子跨越细胞膜双向流动。功能上, 已提出 TMEM16A 通道调节跨上皮的离子转运、胃肠蠕动、伤害感受和细胞迁移/增殖 (Pedemonte & Galletta, 2014)。

[0006] TMEM16A 通道由不同器官的上皮细胞表达, 包括肺、肝、肾、胰腺和唾液腺, 在呼吸道上皮中, TMEM16A 在产生粘液的杯状细胞、纤毛细胞及粘膜下腺中以高水平表现。生理上, TMEM16A 经由使细胞内钙活动的刺激物、特别是嘌呤能激动剂 (ATP, UTP) 激活, 其是由呼吸上皮响应于由呼吸和其它机械刺激如咳嗽引起的周期性剪切应力而释放的。除了增加阴离子分泌导致呼吸道的水合作用增强之外, TMEM16A 的活化在碳酸氢盐分泌中起重要作用。据报导, 碳酸氢盐分泌是粘液性质和控制呼吸道腔室 pH 值的重要调节剂, 因此控制天然抗微生物剂如防御素的活性 (Pezzulo 等人, 2012)。

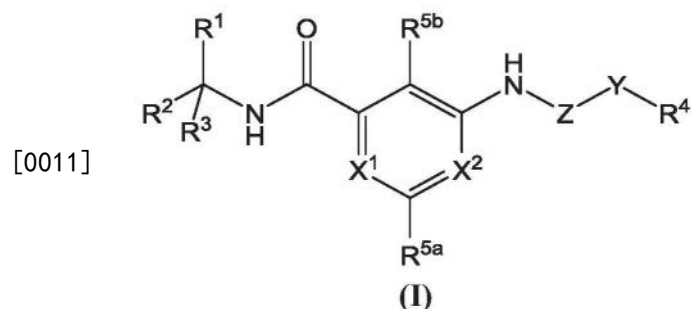
[0007] 通过细胞内钙的升高间接调节 TMEM16A 已在临床上进行了探索, 例如地组福索

(Denufosol) (Kunzelmann&Mall, 2003)。虽然在少数患者群组中观察到令人鼓舞的初步结果,但这种途径并未在较大患者群组中提供临床益处(Accurso等人2011;Kellerman等人2008)。这种临床效果的缺乏仅归因于阴离子分泌的短暂升高(这是地组福素在上皮表面上的短半衰期和受体/通路脱敏作用的结果),以及升高细胞内钙的不良影响,例如来自杯状细胞的粘液释放增加(Moss, 2013)。在低水平的钙升高的情况下,直接作用于TMEM16A以增强通道开放的化合物预期可持久地增强患者的阴离子分泌和粘膜纤毛清除并改善先天的防御力。由于TMEM16A活性不依赖于CFTR功能,因此TMEM16A正向调节剂具有为所有CF患者和特征为粘液充血的非CF呼吸系统疾病(包括慢性支气管炎和严重气喘)提供临床益处的潜力。

[0008] TMEM16A调节已提示用于治疗由舍格伦综合征中的唾液腺功能障碍和放射疗法导致的口干(口干燥症)、干眼症、胆汁郁积和胃肠运动障碍。

[0009] 本发明人已经开发了新的化合物,其为TMEM16A的正向调节剂,因此可用于治疗其中TMEM16A的调节发挥作用的疾病和病症,特别是呼吸系统疾病和病症。

[0010] 本发明第一个方面中,提供了通式(I)化合物,包括其所有互变异构形式、所有对映异构体和同位素变体及其盐和溶剂化物:



[0012] 其中:

[0013] R^1 是H、CN、C(O)OR¹²、C₁₋₃烷基、C₂₋₃烯基或C₂₋₃炔基,所述烷基、烯基或炔基中的任一个任选被一个或多个取代基、合适地被一个取代基取代,所述取代基选自氟、OR¹²、N(R¹²)₂、C(O)OR¹²、C(O)N(R¹²)₂、C(O)R¹²和N(R¹³)C(O)R¹²;

[0014] 其中R¹²和R¹³各自独立地选自H、C₁₋₆烷基和C₁₋₆氟烷基

[0015] R²是H或C₁₋₆烷基,其任选被OR¹²取代;

[0016] R³是:

[0017] C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基或C₂₋₁₀炔基,其中任一个任选被一个或多个取代基、合适地被一个取代基取代,所述取代基选自氟、CN、R¹⁴OR¹⁴、OR¹⁵、N(R¹⁵)₂、C(O)OR¹⁵、C(O)N(R¹⁵)₂、N(R¹⁶)C(O)R¹⁵、N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁴、N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶和N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶;或

[0018] 3-至7-元碳环或杂环环系统或6-至10元芳基或5-至10-元杂芳基环系统,其各自任选被一个或多个选自以下的取代基取代:卤代基、CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、OR¹⁷和N(R¹⁷)₂;

[0019] 其中R¹⁴是6-至10-元芳基或5-至10-元杂芳基环系统或3-至7-元碳环或杂环环系统,其中任一个任选被一个或多个选自以下的取代基取代:卤代基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、OR¹⁷和N(R¹⁷)₂;其中R¹⁷各自独立地是H、C₁₋₄烷基或C₁₋₄卤代烷基;

[0020] R¹⁵和R¹⁶各自独立地是H、C₁₋₆烷基或C₁₋₆卤代烷基;或

[0021] R^2 和 R^3 与它们所连接的碳原子一起结合形成3-至10-元碳环或杂环环系统,其任选被一个或多个选自以下的取代基取代:卤代基、 CN 、 OR^9 、 $N(R^9)_2$ 、 $C(O)OR^9$ 、 $C(O)N(R^9)_2$ 、 $C(O)R^9$ 、 $N(R^9)C(O)R^9$ 和任选被卤代基、 OR^9 或 $N(R^9)_2$ 取代的 C_{1-4} 烷基;或

[0022] R^1 、 R^2 和 R^3 与它们所连接的碳原子一起结合形成桥连的5-至10-元碳环或杂环环系统或苯基,其中任一个任选被一个或多个选自以下的取代基取代:卤代基、 CN 、 OR^9 、 $N(R^9)_2$ 、 $C(O)OR^9$ 、 $C(O)N(R^9)_2$ 、 $C(O)R^9$ 、 $N(R^9)C(O)R^9$ 和任选被卤代基、 OR^9 或 $N(R^9)_2$ 取代的 C_{1-4} 烷基;

[0023] R^9 各自独立地选自 H 、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

[0024] X^1 和 X^2 中的每一个独立地是 N 或 CR^8 ;

[0025] R^8 是 H 、卤代基、 OH 、 $O(C_{1-4}烷基)$ 、 CN 或 NH_2 ;

[0026] Y 是键或直链的 C_{1-6} 亚烷基链,其任选被一个或多个取代基 R^{18} 取代,其中两个取代基 R^{18} 可连接至相同或不同的碳原子;

[0027] 其中 R^{18} 各自独立地是 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 卤代烷基,其中 $-CH_2-$ 任选被 $-NH-$ 或 $-O-$ 替代,且其中两个 R^{18} 基团可与它们所连接的一个或多个原子结合形成3-至6-元碳环或杂环环系统;

[0028] Z 是 $-C(O)-$ 或 $-C(O)NH-$;

[0029] R^4 是6-至14-元芳基、5-至14-元杂芳基或5-至10-元碳环环系统,其中任一个任选被一个或多个选自以下的取代基取代:

[0030] 卤代基、 CN 、硝基、 R^{19} 、 OR^{19} 、 OR^6 、 SR^6 、 NR^6R^7 、 $C(O)R^6$ 、 $C(O)R^{19}$ 、 $C(O)OR^6$ 、 $C(O)N(R^6)(R^7)$ 、 $N(R^7)C(O)R^6$;

[0031] C_{1-6} 烷基或 $O(C_{1-6}烷基)$,其中任一个任选被一个或多个选自以下的取代基取代:卤代基、 CN 、硝基、 R^{19} 、 OR^6 、 SR^6 、 NR^6R^7 、 $C(O)R^6C(O)OR^6$ 、 $C(O)N(R^6)(R^7)$ 和 $N(R^7)C(O)R^6$;和

[0032] 氧代基,当 R^4 在性质上不是完全芳族时如此;

[0033] 其中 R^{19} 是5-或6-元芳基或杂芳基环系统或3-至7-元碳环或杂环环系统,其中任一个任选被一个或多个选自以下的取代基取代:卤代基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 OH 、 $O(C_{1-4}烷基)$ 、 $O(C_{1-4}卤代烷基)$;

[0034] R^6 是 H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、苄基、3-至7-元碳环基或3-至7-元杂环基;

[0035] R^7 是 H 、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;或

[0036] R^6 和 R^7 与它们所连接的氮原子一起可以形成4至7-元杂环,其任选包含一个或多个另外的杂原子且任选被一个或多个选自氧代基和卤代基的取代基取代;且

[0037] R^{5a} 和 R^{5b} 中的每一个独立地是 H 、 C_{1-4} 烷基或卤代基;

[0038] 其用于医药应用。

[0039] 在本说明书中,除非上下文由于表达语言或必要的暗示而另外要求,否则词语“包括”或诸如“包含”或“含有”的变体以包括在内的意义使用,即,说明所述特征的存在,但不排除本发明的各种实施方案中的其他特征的存在或添加。

[0040] 本说明书中,提及的“医药用途”是指用于施用人类或动物,特别是人类或哺乳动物,例如:家养或畜养的哺乳动物,用于治疗或预防疾病或医学症状。术语“药物组合物”是指适合医药用途的组合物,而“药学上可接受的”适用于药物组合物的活性剂,其它类似术语应相应解读。

[0041] 本说明书中,术语“ C_{1-6} ”烷基是指具有1至6个碳原子的直链或支链的完全饱和烃

基团,该术语包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基及叔丁基。其它烷基,例如 C_{1-10} 烷基,是如上述定义,但包含不同碳原子数量。

[0042] 术语“ C_{2-6} 烯基”是指具有1至6个碳原子和至少一个碳-碳双键的直链或支链烃基团,该术语包括乙烯基、丙烯-1-基、丙烯-2-基、丁烯-1-基及丁烯-2-基。其它烯基,例如 C_{2-10} 烯基,定义如上但包含不同碳原子数目。

[0043] 术语“ C_{2-6} 炔基”是指具有1至6个碳原子和至少一个碳-碳参键的直链或支链烃基团,该术语包括乙炔基、丙炔-1-基、丙炔-2-基、丁炔-1-基及丁炔-2-基。其它炔基,例如 C_{2-10} 炔基,定义如上但包含不同碳原子数目。

[0044] 术语“ C_{1-6} 亚烷基”是指具有1至6个碳原子的直链或支链的完全饱和烃链,亚烷基实例包括 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-CH_2-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH(CH_2CH_3)-$ 及 $-CH_2CH(CH_2CH_3)CH_2-$ 。其它亚烷基,例如 C_{1-3} 亚烷基,如上述定义,除了包含指定碳原子数(例如1至3个)外。

[0045] 除非另有指明,术语“碳环”与“碳环基”是指包含3至10个环碳原子的非芳族烃环系统,且可任选地包含一个或多个双键。碳环基团可以是单环或可包含两个或三个可以是稠合或桥连的环,其中桥连中的碳原子被包括在环碳原子数目中。其实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环戊烯基与环己烯基,以及桥连系统,例如二环[1.1.1]戊基、二环-[2.2.1]庚基、二环-[2.2.2]辛基及金刚烷基。

[0046] 本说明书内容中,术语“杂环”与“杂环基”是指含3至10个环原子(含至少一个选自N、O与S的杂原子)的非芳族环系统。该杂环基团可为单环或可包含两个或三个可以是稠合或桥连的环,其中桥连原子被包括在环原子数目中。其实例包括四氢呋喃基、四氢吡喃基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基及硫吗啉基,以及稠合系统,例如环丙基-稠合吡咯烷。

[0047] 本说明书内容中,术语“芳基”与“芳族”是指具有芳族特性的含5至14个环碳原子且包含至多三个环的环系统。当芳基包含超过一个环时,并非所有环都必须完全是芳族特性。芳族基团的实例为苯、萘、茚、四氢萘、茚满与茚。

[0048] 本说明书内容中,术语“杂芳基”与“杂芳族”是指具有芳族特性的含5至14个环原子的环系统,其中至少一个环原子为选自N、O与S的杂原子且包含至多三个环。当杂芳基包含超过一个环时,并非所有环都必须为芳族特性。杂芳基的实例包括吡啶、嘧啶、咪唑、吡唑、噻吩、苯并噻吩、苯并噁唑、苯并呋喃、二氢苯并呋喃、四氢苯并呋喃、苯并咪唑、苯并咪唑啉、喹啉及吲哚啉。

[0049] 术语“氧代”是指C=O取代基,其中碳原子为碳环基、杂环基、或者芳基或杂芳基的不具有芳香性的环的环原子。

[0050] 术语“卤素”是指氟、氯、溴或碘,且术语“卤代”是指氟、氯、溴或碘基团。相似地,“卤化物”是指氟化物、氯化物、溴化物或碘化物。

[0051] 术语“ C_{1-6} 卤代烷基”用于本文中是指如上述定义的 C_{1-6} 烷基,其中一个或多个氢原子被卤基替代。任何数量的氢原子均可被替代,至多可达全卤取代。实例包括三氟甲基、氯乙基及1,1-二氟乙基。氟烷基为其中卤素为氟的卤代烷基。

[0052] 术语“同位素变体”是指同位素标记的化合物,其与式(I)所述的那些相同,但其中一个或多个原子被具有与自然界中最常见的原子质量或质量数不同的原子质量或质量数的原子替代,或其中具有自然界中较不常见的原子质量或质量数的原子的比例增加(后者

的概念称为“同位素富集”)。可纳入本发明化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、氟、碘与氯的同位素,例如 2H (氘)、 3H 、 11C 、 13C 、 14C 、 18F 、 123I 或 125I (例如 3H 、 11C 、 14C 、 18F 、 123I 或 125I),其可为自然存在或非自然存在的同位素。

[0053] 通式(I)化合物为TMEM16A的调节剂,因此,在本发明的另一方面中,提供了如上述定义的通式(I)化合物,其用于治疗或预防受TMEM16A调节影响的疾病和病症。

[0054] 本文还提供了通式(I)化合物在制备用于治疗或预防受TMEM16A调节影响的疾病和病症的药物中的用途。

[0055] 本文还提供了治疗或预防受TMEM16A调节影响的疾病和病症的方法,该方法包含向需要该治疗的患者施用有效量的通式(I)化合物。

[0056] 该受TMEM16A调节影响的疾病和病症包括呼吸系统疾病和病症、口干(口干燥症)、肠道过度活动、胆汁郁积及眼部症状。

[0057] 还提供了:

[0058] • 用于治疗或预防呼吸系统疾病和病症的通式(I)化合物。

[0059] • 用于治疗或预防口干(口干燥症)的通式(I)化合物。

[0060] • 用于治疗或预防肠道过度活动的通式(I)化合物。

[0061] • 用于治疗或预防胆汁郁积的通式(I)化合物。

[0062] • 用于治疗或预防眼部症状的通式(I)化合物。

[0063] 还提供了:

[0064] • 通式(I)化合物在制备用于治疗或预防呼吸系统疾病和病症的药物中的用途。

[0065] • 通式(I)化合物在制备用于治疗或预防口干(口干燥症)的药物中的用途。

[0066] • 通式(I)化合物在制备用于治疗或预防肠道过度活动的药物中的用途。

[0067] • 通式(I)化合物在制备用于治疗或预防胆汁郁积的药物中的用途。

[0068] • 通式(I)化合物在制备用于治疗或预防眼部症状的药物中的用途。

[0069] 进一步提供了:

[0070] • 用于治疗或预防呼吸系统疾病和病症的方法,该方法包括向需要该治疗的患者施用有效量的通式(I)化合物。

[0071] • 用于治疗或预防口干(口干燥症)的方法,该方法包括向需要该治疗的患者施用有效量的通式(I)化合物。

[0072] • 用于治疗或预防肠道过度活动的方法,该方法包括向需要该治疗的患者施用有效量的通式(I)化合物。

[0073] • 用于治疗或预防胆汁郁积的方法,该方法包括向需要该治疗的患者施用有效量的通式(I)化合物。

[0074] • 用于治疗或预防眼部症状的方法,该方法包括向需要该治疗的患者施用有效量的通式(I)化合物。

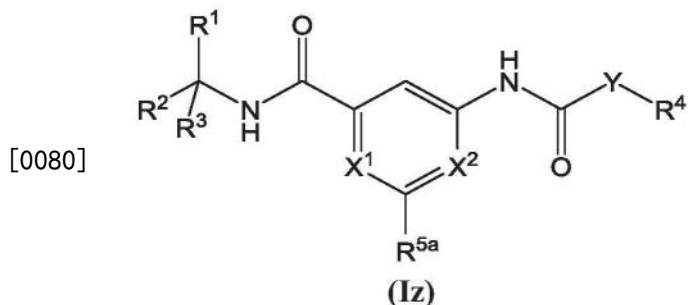
[0075] 可用通式(I)化合物治疗或预防的呼吸系统疾病和病症包括囊性纤维化、慢性阻塞性肺病(COPD)、慢性支气管炎、肺气肿、支气管扩张、包括非囊性纤维化的支气管扩张、哮喘和原发性纤毛运动障碍。

[0076] 可用通式(I)化合物治疗或预防的口干(口干燥症)是由舍格伦综合征、放射治疗或引起口腔干燥的药物(xerogenic drug)所造成。

[0077] 可用通式(I)化合物治疗或预防的肠道过度活动可以与胃消化不良、胃轻瘫(gastroparesis)、慢性便秘或肠易激综合征有关。

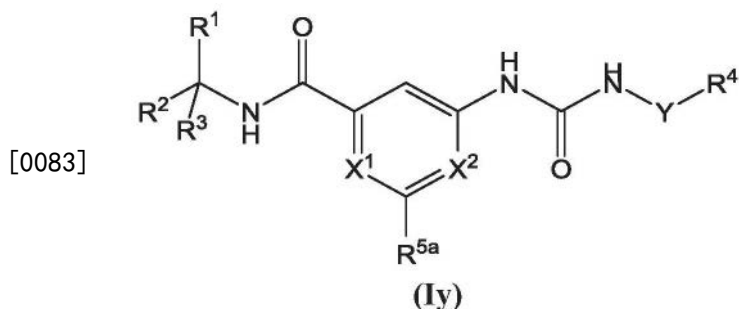
[0078] 可用通式(I)化合物治疗或预防的眼部症状包括干眼症。

[0079] 在一些情况中,在通式(I)化合物中,Z为-C(O)-,且 R^{5b} 是H,使该化合物具有式(Iz):



[0081] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{5a} 及Y如通式(I)中的定义。

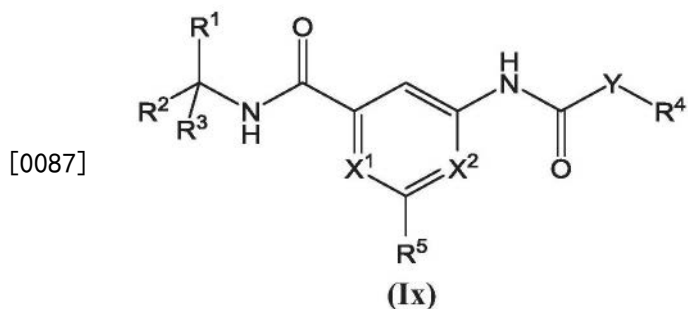
[0082] 在一些情况中,在通式(I)化合物中,Z为-C(O)NH-,且 R^{5b} 是H,使化合物具有通式(Iy):



[0084] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{5a} 及Y如通式(I)中的定义。

[0085] 在一些通式(Iz)化合物中,Y不是键。

[0086] 在一些情况中,通式(I)化合物为通式(Ix)的化合物,包括所有互变异构形式、所有对映异构体和同位素变体及其盐与溶剂化物:



[0088] 其中:

[0089] R^1 是H、CN或 C_{1-3} 烷基,其任选被一个或多个选自以下的取代基取代:卤代基、 OR^{12} 、 $N(R^{12})_2$ 、 $C(O)OR^{12}$ 、 $C(O)N(R^{12})_2$ 、 $C(O)R^{12}$ 和 $N(R^{13})C(O)R^{12}$;

[0090] 其中 R^{12} 和 R^{13} 各自独立地选自H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

[0091] R^2 是 C_{1-6} 烷基;

[0092] R^3 是 C_{1-6} 烷基,其任选被一个或多个选自以下的取代基取代:卤代基、OH、 $O(C_{1-6})$ 烷

基)、C(O)O-(C₁₋₆烷基)和N(H)C(O)O-(C₁₋₆烷基);或

[0093] R²和R³与它们所连接的碳原子一起结合形成3-至10-元碳环或杂环环系统,其任选被一个或多个选自以下的取代基取代:卤代基、OR⁹、N(R⁹)₂、C(O)OR⁹、C(O)N(R⁹)₂、C(O)R⁹和N(R⁹)C(O)R⁹;或

[0094] R¹、R²和R³与它们所连接的碳原子一起结合形成桥连的5-至10-元碳环或杂环环系统,其任选被一个或多个选自以下的取代基取代:卤代基、OR⁹、N(R⁹)₂、C(O)OR⁹、C(O)N(R⁹)₂、C(O)R⁹、N(R⁹)C(O)R⁹;

[0095] R⁹各自独立地选自H、C₁₋₆烷基或C₁₋₆卤代烷基;

[0096] X¹和X²中的每一个独立地是N或CR⁸

[0097] R⁸是H、卤代基、OH、CN或NH₂;

[0098] Y是键或C₁₋₆亚烷基;

[0099] R⁴是6-10-元芳基、5-至10-元杂芳基或5-至10-元碳环或杂环环系统,其中任一个任选被一个或多个选自以下的取代基取代:

[0100] 卤代基、CN、硝基;

[0101] OR⁶、SR⁶、NR⁶R⁷、C(O)R⁶C(O)OR⁶、C(O)N(R⁶)(R⁷)、N(R⁷)C(O)R⁶;

[0102] C₁₋₆烷基,其任选被一个或多个选自以下的取代基取代:卤代基、CN、硝基、OR⁶、SR⁶、NR⁶R⁷、C(O)R⁶C(O)OR⁶、C(O)N(R⁶)(R⁷)和N(R⁷)C(O)R⁶;和

[0103] 氧代基,当R⁴在性质上不是完全芳族时如此;

[0104] 其中R⁶是H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、3-7元碳环基或3-7元杂环基;

[0105] R⁷是H、C₁₋₆烷基或C₁₋₆卤代烷基;或

[0106] R⁶和R⁷与它们所连接的氮原子一起可以形成4至7-元杂环,其任选包含一个或多个另外的杂原子且任选被一个或多个氧代取代基取代;

[0107] R⁵是H、C₁₋₄烷基或卤代基。

[0108] 在本发明一些适合的化合物中,R¹是H、CN、C(O)OR¹²或甲基、乙基或乙炔基,其任选被一个或多个选自以下的取代基取代:氟、OR¹²、N(R¹²)₂、C(O)OR¹²、C(O)N(R¹²)₂、C(O)R¹²和N(R¹³)C(O)R¹²;

[0109] 其中R¹²和R¹³各自独立地如上文所定义,但更适合地是H或C₁₋₄烷基。

[0110] 更适合地,R¹是H、CN、C(O)OH、C(O)OMe或甲基、乙基或乙炔基,其中任一个可未被取代或被一个或多个选自以下的取代基取代:氟、OH、甲氧基、C(O)OC₁₋₄烷基、NHC(O)C₁₋₄烷基、C(O)NHC₁₋₄烷基、NHC₁₋₄烷基和NHC₁₋₄氟烷基。

[0111] 在一些更适合的化合物中,R¹是H、CN、乙烷基或甲基,所述乙炔基或甲基中任一个可未被取代或被OH取代;尤其是H、CN或甲基。

[0112] 在本发明一些适合的化合物中:

[0113] R²是甲基或乙基,特别是甲基;且

[0114] R³是C₁₋₄烷基,或更适合地为C₁₋₃烷基,例如甲基、乙基或异丙基;其中任一个任选被一个或多个选自以下的取代基取代:羟基、甲氧基、乙氧基、-C(O)O-(C₁₋₄烷基)和-N(H)C(O)O-(C₁₋₄烷基)。

[0115] 在该情况下更适合地,R³未被取代或被选自以下的单一取代基取代:甲氧基、乙氧基和-N(H)C(O)O-(C₁₋₄烷基),特别是甲氧基或/和-N(H)C(O)O-(C₁₋₄烷基)。

[0116] 在这些化合物中, R^1 适合地是甲基。

[0117] 在本发明其它适合的化合物中, R^2 是H或 C_{1-4} 烷基, 更适合地是H、甲基或乙基, 尤其是H或甲基。

[0118] 在本发明一些适合的化合物中, R^3 是 C_{1-10} 烷基, 更适合地是 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基, 其中任一个可如上所述任选地被取代。

[0119] 更适合地, R^3 是 C_{1-10} 烷基, 更适合地是 C_{1-6} 烷基或 C_{2-3} 炔基。

[0120] 更适合地, 当 R^3 是烷基、烯基或炔基时, 其未被取代或被选自以下的单一取代基取代: 氟、 $R^{14}OR^{14}$ 、 OR^{15} 、 $C(O)OR^{15}$ 、 $N(R^{16})S(O)_2R^{15}$ 和 $N(R^{16})C(O)OR^{15}$; 其中 R^{14} 、 R^{15} 和 R^{16} 如上文所述。

[0121] 在这些化合物中, 仍更适合地是 R^{14} 选自苯基、吡啶基及5-或6-元杂环, 尤其是含氮环, 且更特别为6-元含氮环, 如吗啉、哌啶或哌嗪。更适合地, R^{15} 选自H或 C_{1-4} 烷基。 R^{16} 适合地是H。

[0122] 所述 R^3 基团的实例包括:

[0123] 甲基或乙基, 其任选地被OH、F、苯基、O-苯基、吗啉、 $NHS(O)_2C_{1-4}$ 烷基或 $NHC(O)C_{1-4}$ 烷基取代;

[0124] 丙炔基, 例如丙-1-炔基及乙炔基。

[0125] 在其它适合化合物中, R^3 是3-至7-元碳环或杂环系统, 特别是 C_{3-7} 环烷基, 例如环丙基, 其可如上文定义被取代, 但更适合是未被取代。

[0126] 在其它适合的通式(I)化合物中, R^3 为6-至10元芳基或5-至10-元杂芳基环系统, 其中任一个如上文所述任选被取代。

[0127] 在该情况下更适合地, R^3 为如上文定义任选被取代的苯基或5-或6-元杂芳基, 特别是苯基或吡啶基。

[0128] 所述 R^3 基团可未被取代或如上文定义被取代, 特别是被选自 OR^{17} 及 $N(R^{17})_2$ 的适合的取代基取代, 其中 R^{17} 各自独立地如上文定义, 但更适合地是H或甲基。

[0129] 在一些特别适合的本发明化合物中, R^1 是甲基或CN, 且 R^2 及 R^3 均是甲基。

[0130] 在本发明一些适合化合物中, R^2 及 R^3 与它们所连接的碳原子结合形成碳环或杂环系统。

[0131] 由 R^2 及 R^3 所形成的适合的碳环包括: 环丙基、环丁基、环戊基、环己基; 和桥连系统, 例如二环[1.1.1]戊基、二环-[2.2.1]庚基、二环-[2.2.2]辛基及金刚烷基, (条件是 R^2 及 R^3 所连接的原子不是桥原子)。

[0132] 由 R^2 及 R^3 所形成的更适合的碳环包括环丙基、环丁基、环戊基及环己基。

[0133] 由 R^2 及 R^3 所形成的适合杂环包括: 四氢吡喃-基, 例如四氢吡喃-4-基; 四氢呋喃基, 例如四氢呋喃-3-基; 氧杂环丁烷基, 例如氧杂环丁烷-3-基; 哌啶基, 例如哌啶-2-基及哌啶-4-基; 吗啉基、哌嗪基及环丙基-稠合吡咯烷。

[0134] 由 R^2 及 R^3 所形成的更适合的杂环包括: 四氢吡喃-基, 例如四氢吡喃-4-基; 四氢呋喃基, 例如四氢呋喃-3-基; 氧杂环丁烷基, 例如氧杂环丁烷-3-基; 哌啶基, 例如哌啶-2-基及哌啶-4-基; 及环丙基-稠合吡咯烷。

[0135] 由 R^2 及 R^3 所形成的任何环系统可如上所述被取代。在一些情况中, 该环系统未被取代或被选自 OR^9 及 $C(O)OR^9$ 的单一取代基取代, 其中 R^9 如上文定义, 但合适地为 C_{1-4} 烷基, 例如

叔丁基。

[0136] 在其它合适的化合物中,由 R^2 及 R^3 所形成的碳环或杂环系统可未被取代或被一个或多个取代基取代,例如1或2个选自卤素、 OR^9 、 $C(O)OR^9$ 、未被取代的 C_{1-4} 烷基和被卤素或 OR^9 取代的 C_{1-4} 烷基的取代基,更适合地被1或2个选自氟、 OR^9 、 $C(O)OR^9$ 、未被取代的 C_{1-4} 烷基和被氟或 OR^9 取代的 C_{1-4} 烷基的取代基取代。

[0137] 特别是,由 R^2 及 R^3 所形成的碳环或杂环系统可未被取代或被一个或多个取代基取代,例如1或2个取代基,其选自氟、OH、 $C(O)O(C_{1-4}烷基)$ 、未被取代的 C_{1-4} 烷基或被OH取代的 C_{1-4} 烷基。

[0138] 在一些化合物中,其中 R^2 及 R^3 形成碳环或杂环系统, R^1 是H。

[0139] 在其它此类化合物中, R^1 为甲基。

[0140] 在其它此类化合物中, R^1 为被OH取代的甲基。

[0141] 在另外其它此类化合物中, R^1 为CN。

[0142] 在另外其它此类化合物中, R^1 为乙炔基。

[0143] 在另外其它此类化合物中, R^1 为 $C(O)OR^{12}$,例如 $C(O)OCH_3$ 。

[0144] 在特别适合的化合物中,其中 R^2 及 R^3 形成碳环或杂环系统: R^1 是H或氰基, R^2 及 R^3 形成5-或6-元碳环或杂环系统,特别是6-元环系统,例如环己基或四氢吡喃基,如四氢吡喃-4-基。

[0145] 在本发明另外其它适合的化合物中, R^1 、 R^2 及 R^3 与其所连接的碳原子结合形成桥连碳环或杂环系统,尤其是碳环系统,例如二环[1.1.1]戊基、二环[2.1.1]己基、二环-[2.2.1]庚基、二环-[2.2.2]辛基或金刚烷基。

[0146] 在一些情况中,该碳环系统可选自3-二环[1.1.1]戊基、二环-[2.2.1]庚基、二环-[2.2.2]辛基及1-金刚烷基。

[0147] 在其它情况中,该碳环系统可选自二环[1.1.1]戊基、二环[2.1.1]己基及金刚烷基,尤其是3-二环[1.1.1]戊基、1-二环[2.1.1]己基及1-金刚烷基。

[0148] 适合地,该环系统未被取代或被选自 OR^9 及 $C(O)OR^9$ 的单一取代基取代,其中 R^9 如上文定义,但适合是H、甲基或乙基,尤其是H或甲基,且更特别是甲基。更适合地,该环系统未被取代。

[0149] 或者,该环系统可未被取代或被一个或多个取代基,适合地被一个或两个取代基且更适合地被单一取代基取代,其选自氟、氰基、 C_{1-4} 烷基、 OR^9 及 $C(O)OR^9$,其中 R^9 如上文定义,但适合是H、甲基或乙基,尤其是H或甲基,且更特别为甲基。

[0150] 在本发明另外其它适合的化合物中, R^1 、 R^2 及 R^3 与其所连接的碳原子结合形成苯基,其可如上文定义被取代,但更适合是未被取代。

[0151] 在一些适合的通式(I)化合物中, X^1 为N,且 X^2 为 CR^8 ,其中 R^8 如上文定义。特别是, X^1 为N且 X^2 为CH。

[0152] 适合地在此类化合物中,当-Z为 $C(O)-$,且Y是键时, R^4 不是5-至10-元杂芳基环系统,该环系统经由环氮原子连接至连接基Y。

[0153] 在其它适合通式(I)化合物中, X^1 及 X^2 均为 CR^8 ,其中 R^8 各自独立地如上文定义。

[0154] 在此类化合物中, R^4 适合地为在2-或3-位上具有OH取代基的苯基,且任选地具有一个或多个如上文定义的另外的取代基。

[0155] 更适合地, R^4 为 2-位上具有 OH 取代基的苯基, 且任选地具有如上文定义的一个或多个另外的取代基。

[0156] 在其它适合通式 (I) 化合物中, X^1 为 CR^8 , 其中 R^8 如上文定义, 且 X^2 为 N。

[0157] 在一些适合的该类型化合物中, Z 为 $-C(O)-$, 且 Y 不是键。因此, Y 可以是任选被一个或多个如上文定义的取代基 R^{18} 取代的直链 C_{1-6} 亚烷基链。

[0158] 在其它化合物中, 其中 X^1 为 CR^8 , X^2 为 N, Z 为 $-C(O)NH-$, 且 Y 是键, R^4 适合地不是 12-元杂芳基环系统。

[0159] 在其它适合通式 (I) 化合物, 其中 X^1 为 CR^8 , 其中 R^8 如上文定义, 且 X^2 为 N: 当 R^1 及 R^2 均是 H 时, R^3 不是如上所述任选被取代的 5-或 6-元芳基或杂芳基环系统; 且其中当 R^1 是 H 时, R^2 及 R^3 并不结合形成环己基环。

[0160] 在另外其它适合的通式 (I) 化合物中, X^1 及 X^2 均是 N。

[0161] 在这些化合物中, 适合地当 R^1 及 R^2 中之一是 H, 且 R^1 及 R^2 的另一个是 H 或甲基时, R^3 不是被取代的或未被取代的苯基。

[0162] 在本发明化合物中, 当 X^1 和/或 X^2 为 CR^8 , R^8 适合地是 H 或卤素, 例如 H 或氟。在其它适合化合物中, R^8 是 H、卤素、OH、甲氧基或乙氧基, 尤其是 H、氟、氯、OH 或甲氧基。

[0163] 如上所述, 在本发明更合适的化合物中, Z 是 $-C(O)-$ 或 $-C(O)NH$, 且该化合物具有通式 (Iz)、(Iy) 或 (Ix)。

[0164] 在一些更适合的本发明化合物中, Y 是 C_{1-3} 亚烷基, 更适合是 $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)CH_2-$ 或 $-CH_2CH_2-$ 。更适合地, Y 是 $-CH_2-$ 或 $-CH_2CH_2-$, 且在特别适合的化合物中, Y 是 $-CH_2-$ 。

[0165] 在本发明其它适合化合物中, Y 是键。

[0166] 在本发明其它适合的化合物中, Y 为任选被一个或多个取代基 R^{18} 取代的直链 C_{1-3} 亚烷基, 其中 R^{18} 如上文定义, 且其中两个取代基 R^{18} 可以连接到相同或不同的碳原子上。

[0167] 适合地, 在此类化合物中, 各 R^{18} 独立地为甲基或乙基, 或两个 R^{18} 基团连接至相同碳原子而结合形成环丙基、环丁基或环戊基环。

[0168] 更适合地, Y 是键或 $-C_{1-3}$ 亚烷基-。

[0169] 连接基 Y 的实例包括键、 $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 和 .

[0170] 在其它适合通式 (I) 化合物中, Y 是 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)CH_2-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)-$ 或 $-CH_2CH_2CH_2-$, 尤其是 $-CH_2-$ 或 $-CH_2CH_2-$, 更尤其是 $-CH_2-$ 。

[0171] 在一些适合的通式 (I) 化合物中, R^{5b} 是 H 或卤素, 例如氟。

[0172] 更通常地, R^{5b} 是 H, 使化合物为上述通式 (Iz)、(Iy) 或 (Ix) 化合物。

[0173] 在一些适合的通式 (I)、(Iz) 及 (Iy) 化合物中, R^{5a} 是 H、 C_{1-4} 烷基或卤素, 例如氟。

[0174] 在一些适合的通式 (I)、(Iz) 及 (Iy) 化合物中, R^{5a} 是甲基或乙基、尤其是甲基。

[0175] 在其它适合通式 (I)、(Iz) 及 (Iy) 化合物中, R^{5a} 是卤素, 尤其是氟。

[0176] 更通常地, 在通式 (I)、(Iz) 及 (Iy) 化合物中, R^{5a} 是 H。

[0177] 在一些适合的通式 (Ix) 化合物中, R^5 是 H。

[0178] 在其它适合的通式 (Ix) 化合物, R^5 是 C_{1-4} 烷基, 更通常为甲基或乙基, 且尤其是甲基。

[0179] 在本发明另外其它适合的化合物中, R^5 是卤素, 尤其是氟。

- [0180] 在典型的通式(I)化合物中, R^{5a} 及 R^{5b} 二者均是H。
- [0181] 在本发明化合物中, R^4 为6-14-元芳基、5-14-元杂芳基或5-至10-元碳环环系统,其中任一个如上定义任选被取代。更适合地, R^4 为6-10-元芳基、5-至10-元杂芳基或5-至10-元碳环或杂环环系统,其中任一个任选被一个或多个如上所述的取代基取代。
- [0182] 在一些更适合的通式(I)化合物中, R^4 为6-至11-元芳基,例如选自苯基、萘基、茚满基、1,2,3,4-四氢萘基及苯并环庚基的基团,其中任一个任选地如上所述被取代。
- [0183] 在其它更适合的通式(I)化合物中, R^4 为5-至10-元杂芳基,例如选自吡啶基、喹啉基、喹喔啉基、吲唑基、吲哚基、苯并噁唑基、二氢苯并呋喃基、呋喃基及噻吩基的基团,其中任一个任选地如上所述被取代。
- [0184] 在其它一些更适合的通式(I)化合物中, R^4 为碳环基,例如选自环己基及金刚烷基的基团,其中任一个未被取代或如上所述被取代。
- [0185] 在本发明一些适合化合物中, R^4 为任选被一个或多个如上所述取代基取代的苯基。
- [0186] 或者, R^4 为任选被一个或多个如上所述取代基取代的5-10-元杂芳基,在这种情况下更适合地 R^4 是吡啶基、吡咯基、噻吩基、呋喃基、苯并噁唑基、咪唑基、吲哚基或吲唑基。
- [0187] 在一些适合化合物中, R^4 被一个或多个选自下列取代基取代:
- [0188] 卤素、CN;
- [0189] OR^6 、 NR^6R^7 、 $C(O)OR^6$ 、 $C(O)N(R^6)(R^7)$;
- [0190] 任选被一个或多个选自以下的取代基取代的 C_{1-6} 烷基:卤素、CN、 OR^6 、 NR^6R^7 、 $C(O)OR^6$ 和 $C(O)N(R^6)(R^7)$;
- [0191] 其中 R^6 是H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、3-7元碳环基或3-7元杂环基;
- [0192] R^7 是H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;或
- [0193] R^6 及 R^7 与它们所连接的氮原子一起可形成5-或6-元杂环,其任选地含有一个或多个另外的杂原子,且任选被一个或多个氧代取代基取代。
- [0194] 在其它适合的化合物中,其中 R^4 为芳基,其更适合为未被取代或被一个或多个选自以下的取代基取代:
- [0195] 卤素、CN、 R^{19} 、 OR^{19} ;
- [0196] OR^6 、 $C(O)OR^6$;
- [0197] C_{1-4} 烷基或 $O(C_{1-4}烷基)$,其任选被一个或多个选自以下的取代基取代:卤素、CN、 R^{19} 、 OR^{19} 、 OR^6 及 NR^6R^7 ;
- [0198] 其中 R^6 、 R^7 和 R^{19} 如上文定义。
- [0199] 然而,更适合地, R^6 是H、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基,或对于 NR^6R^7 , R^6 与 R^7 与其连接的氮原子结合形成5-或6-元杂环,其任选地含有一个或多个另外的杂原子且任选被一个或多个卤取代基取代。
- [0200] R^{19} 更适合为3-至6-元碳环基或苯基,其中任一个任选被一个或多个选自卤素、甲基及甲氧基的取代基取代。
- [0201] 在特别适合的化合物中, R^4 为在2-或3-位上被OH基团取代的苯基,且任选被一个或多个为通式(I)所定义的另外的取代基取代,更适合被一个或多个另外的取代基取代,例如一个选自如紧邻的上文定义的其它取代基。

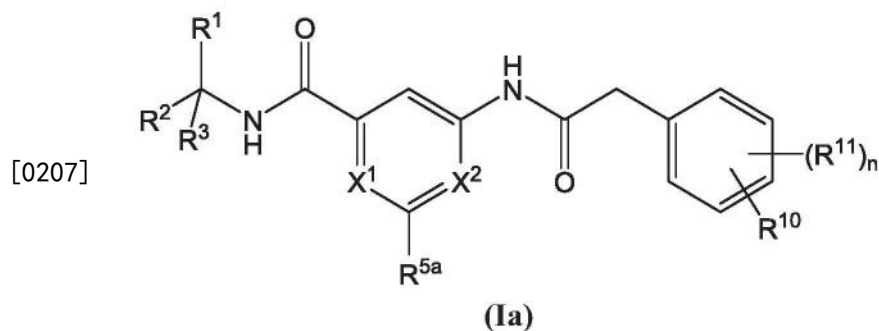
[0202] 当 R^4 为二环芳基时,更适合是未被取代的或被一个或两个选自OH及卤素的取代基取代。

[0203] 当 R^4 为杂芳基时,更适合是未被取代的或被一个或多个选自OH及卤素的取代基取代。

[0204] 当 R^4 为碳环基团时,更适合是未被取代的或被一个或多个选自OH及卤素的取代基取代。

[0205] 更适合地,其是未被取代的。

[0206] 在特别适合的本发明化合物中,Y为 $-\text{CH}_2-$, R^4 为苯基且化合物为通式(Ia)化合物:



[0208] 其中

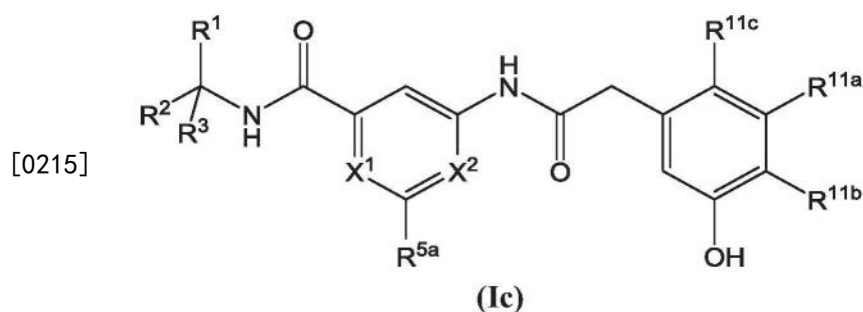
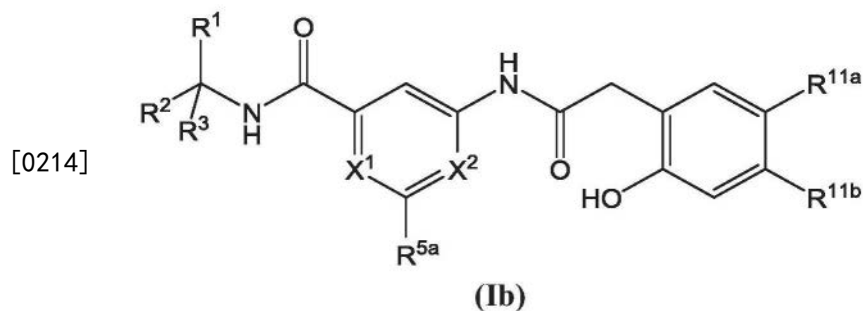
[0209] R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{5a} 、 X^1 及 X^2 如通式(I)中所定义;

[0210] R^{10} 是H、OH、卤代基、 C_{1-6} 烷基、 $-\text{O}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$;

[0211] R^{11} 各自独立地是H、卤素、OH、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-\text{O}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 或 $\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$;且

[0212] n为1或2。

[0213] 更适合地,该化合物是为通式(Ib)或(Ic)化合物:

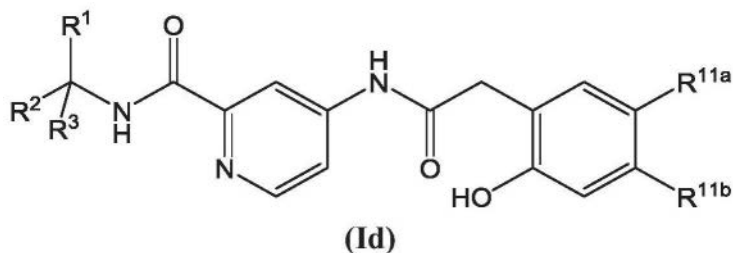


[0216] 其中

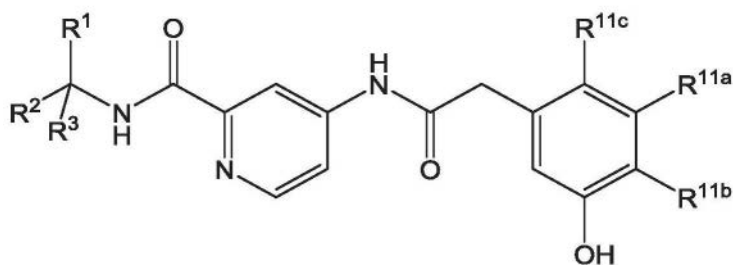
[0217] R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{5a} 、 X^1 及 X^2 如通式(I)中所定义;

[0218] R^{11a} 是H、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基或 $\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$;

- [0219] R^{11b} 是H、卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基；且
- [0220] R^{11c} 是H、卤素、CN、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基。
- [0221] 在特别适合的通式(Ib)化合物中， R^{11a} 及 R^{11b} 中的一个或两个是H。
- [0222] 在一些此类通式(Ib)化合物中， R^{11a} 是H、卤素、 C_{1-4} 烷基或 $C(O)O(C_{1-4}烷基)$ ，且 R^{11b} 是H。
- [0223] 更适合地， R^{11a} 是H、氯、 C_{1-4} 烷基或 $C(O)OCH_3$ ，且 R^{11b} 是H。
- [0224] 在一些通式(Ib)化合物中， R^{11a} 为氯且 R^{11b} 是H。
- [0225] 在其它此类通式(Ib)化合物中， R^{11a} 是H，且 R^{11b} 是H、卤代基或 C_{1-6} 卤代烷基。
- [0226] 更适合地， R^{11a} 是H，且 R^{11b} 是H、氯、溴或三氟甲基。
- [0227] 或者，在其它特别适合的通式(Ib)化合物中， R^{11a} 及 R^{11b} 二者均是卤代基，特别是氯或溴。
- [0228] 在一些特别适合的通式(Ic)化合物中， R^{11a} 是H。
- [0229] 更适合地在通式(Ic)化合物中， R^{11b} 为 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基，例如叔丁基。
- [0230] 在通式(Ia)及(Ib)的化合物中，适合的 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 X^1 及 X^2 基团如上文对通式(I)的化合物所述。然而，更适合地， X^1 为N， X^2 为CH，且 R^{5b} 是H，使该化合物为通式(Id)或(Ie)：



[0231]



[0232]

- [0233] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{11a} 、 R^{11b} 及 R^{11c} 是如上述通式(Ib)及(Ic)化合物中所定义。
- [0234] 通式(Id)中特别适合的基团 R^{11a} 及 R^{11b} 如上述通式(Ib)中所定义，且通式(Ie)中特别适合的基团 R^{11a} 及 R^{11b} 如上述通式(Ic)中所定义。
- [0235] 适合的通式(I)化合物包括：
- [0236] 通式(I)化合物的具体实例包括如下：
- [0237] N-叔丁基-4-[[2-(2-羟基苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物1)；
- [0238] N-(1,1-二甲基丙基)-3-[[2-(2-羟基苯基)乙酰基]氨基]苯甲酰胺(化合物1.1)；
- [0239] N-(1-金刚烷基)-3-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]苯甲酰胺(化合物1.2)；
- [0240] N-(1-金刚烷基)-4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合

物1.3) ;

[0241] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(3-甲氧基-1,1-二甲基-丙基)吡啶-2-甲酰胺(化合物1.4) ;

[0242] 3-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1,1-二甲基丙基)苯甲酰胺(化合物1.5) ;

[0243] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-甲基环丁基)吡啶-2-甲酰胺(化合物1.6) ;

[0244] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-甲基环己基)吡啶-2-甲酰胺(化合物1.7) ;

[0245] N-[3-[[4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-羰基]氨基]-3-甲基-丁基]氨基甲酸叔丁基酯(化合物1.8) ;

[0246] 3-[[2-(2-羟基苯基)乙酰基]氨基]-N-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)苯甲酰胺(化合物1.9) ;

[0247] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-环己基-吡啶-2-甲酰胺(化合物1.10) ;

[0248] N-叔丁基-3-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]苯甲酰胺(化合物2) ;

[0249] N-叔丁基-3-[[2-(5-氟-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]苯甲酰胺(化合物2.1) ;

[0250] N-叔丁基-3-[[2-(3-氟-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]苯甲酰胺(化合物2.2) ;

[0251] N-叔丁基-3-[[2-(4-氟-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]苯甲酰胺(化合物2.3) ;

[0252] N-叔丁基-3-[[2-(2,6-二羟基苯基)乙酰基]氨基]苯甲酰胺(化合物2.4) ;

[0253] N-叔丁基-3-[3-(2-羟基苯基)丙酰氨基]苯甲酰胺(化合物2.5) ;

[0254] N-叔丁基-3-[[2-(2-羟基-6-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]苯甲酰胺(化合物2.6) ;

[0255] N-叔丁基-3-[2-(2-羟基苯基)丙酰氨基]苯甲酰胺(化合物2.7) ;

[0256] N-叔丁基-3-[[2-(2-羟基-3-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]苯甲酰胺(化合物2.8) ;

[0257] N-叔丁基-3-[[2-(3,5-二氟-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]苯甲酰胺(化合物2.9) ;

[0258] 3-[[2-(5-溴-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-叔丁基-苯甲酰胺(化合物2.10) ;

[0259] N-叔丁基-3-[[2-(2,3-二氟-6-羟基-苯基)乙酰基]氨基]苯甲酰胺(化合物2.11) ;

[0260] N-叔丁基-3-[[2-(4,5-二氟-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]苯甲酰胺(化合物2.12) ;

[0261] N-(1,1-二甲基丙基)-3-[[2-(4-氟-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]苯甲酰胺(化合物2.13) ;

[0262] N-叔丁基-3-[[2-(2-羟基-4-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]苯甲酰胺(化合物2.14) ;

[0263] N-叔丁基-3-[[2-(2-氟-6-羟基-苯基)乙酰基]氨基]苯甲酰胺(化合物2.15) ;

[0264] N-叔丁基-3-[[2-(2,3-二羟基苯基)乙酰基]氨基]苯甲酰胺(化合物2.16) ;

[0265] N-叔丁基-3-[[2-[2-羟基-5-(三氟甲基)苯基]乙酰基]氨基]苯甲酰胺(化合物2.17) ;

[0266] 3-[2-[3-(叔丁基氨基甲酰基)苯胺基]-2-氧代-乙基]-4-羟基-苯甲酸甲酯(化合

物2.18) ;

[0267] N-叔丁基-3-[[2-[2-羟基-4-(三氟甲基)苯基]乙酰基]氨基]苯甲酰胺(化合物2.19) ;

[0268] N-叔丁基-4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物3) ;

[0269] N-(1,1-二甲基丙基)-4-[[2-(4-氟-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物3.1a) ;

[0270] N-叔丁基-4-[[2-(4-氟-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物3.2a) ;

[0271] N-叔丁基-4-[[2-(2-氯-6-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物3.3a) ;

[0272] 4-[[2-(4-溴-5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-叔丁基-吡啶-2-甲酰胺(化合物3.4a) ;

[0273] 4-[[2-(5-叔丁基-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-氰基环丁基)吡啶-2-甲酰胺(化合物3.5a) ;

[0274] 4-[[2-(5-叔丁基-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-甲基环丁基)吡啶-2-甲酰胺(化合物3.6a) ;

[0275] N-叔丁基-4-[2-(2,5-二溴-3-氟-6-羟基苯基)乙酰氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物3.7a) ;

[0276] N-叔丁基-4-[[2-[2-羟基-5-(三氟甲基)苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物3.5b) ;

[0277] N-叔丁基-4-[[2-(4-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物3.6b) ;

[0278] N-叔丁基-4-[[2-[2-羟基-4-(三氟甲基)苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物3.7b) ;

[0279] N-叔丁基-4-[[2-(2-羟基-5-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物3.8b) ;

[0280] N-叔丁基-4-[(6-羟基茚满-1-羰基)氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物3.9b) ;

[0281] N-叔丁基-4-[(7-羟基茚满-1-羰基)氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物3.10b) ;

[0282] N-叔丁基-4-[[2-(2,5-二溴-3-氯-6-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物3.11b) ;

[0283] N-叔丁基-4-[[2-(3-羟基苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物3.12b) ;

[0284] N-叔丁基-4-[[2-(2-氟-5-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物3.13b) ;

[0285] N-叔丁基-4-[[2-(4-氯-3-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物3.14b) ;

[0286] N-叔丁基-4-[[2-(2-氯-3-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物3.15b) ;

[0287] N-叔丁基-4-[[2-(2-氯-5-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物3.16b) ;

- [0288] N-叔丁基-4-[[2-(3-氯-5-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物3.17b) ;
- [0289] N-叔丁基-3-[[2-(3-羟基苯基)乙酰基]氨基]苯甲酰胺(化合物4) ;
- [0290] N-叔丁基-3-[[2-(1H-吡唑-3-基)乙酰基]氨基]苯甲酰胺(化合物4.1) ;
- [0291] N-叔丁基-3-[[2-(5-氟-1H-吡唑-3-基)乙酰基]氨基]苯甲酰胺(化合物4.2) ;
- [0292] N-叔丁基-3-[[2-(2-羟基苯基)乙酰基]氨基]苯甲酰胺(化合物4.3) ;
- [0293] N-叔丁基-3-[[2-(7-氟-2-甲基-1H-吡唑-3-基)乙酰基]氨基]苯甲酰胺(化合物4.4) ;
- [0294] N-叔丁基-3-[[2-(1H-吡唑-3-基)乙酰基]氨基]苯甲酰胺(化合物4.5) ;
- [0295] N-叔丁基-3-[(2-苯基乙酰基)氨基]苯甲酰胺(化合物4.6) ;
- [0296] N-叔丁基-3-[[2-(2-氟-6-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]苯甲酰胺(化合物4.7) ;
- [0297] N-叔丁基-3-[[2-(2,3-二氟-6-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]苯甲酰胺(化合物4.8) ;
- [0298] N-叔丁基-3-[[2-[2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙酰基]氨基]苯甲酰胺(化合物4.9) ;
- [0299] N-叔丁基-4-[[2-(2-噻吩基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物5) ;
- [0300] 4-[[2-(2-金刚烷基)乙酰基]氨基]-N-叔丁基-吡啶-2-甲酰胺(化合物5.1) ;
- [0301] N-叔丁基-4-[[2-(4-氟-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物5.2) ;
- [0302] N-叔丁基-4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物5.3) ;
- [0303] N-叔丁基-4-[[2-(2-呋喃基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物5.4) ;
- [0304] N-叔丁基-4-[[2-(3-氯苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物5.5) ;
- [0305] N-叔丁基-4-[[2-(1H-吡唑-3-基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物5.6) ;
- [0306] N-叔丁基-4-[[2-(邻甲苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物5.7) ;
- [0307] N-叔丁基-4-[[2-(3,4-二氯苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物5.8) ;
- [0308] N-叔丁基-4-[[2-(3-氟苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物5.9) ;
- [0309] N-叔丁基-4-[[2-(5-氯-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物5.10) ;
- [0310] N-叔丁基-4-[[2-(对甲苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物5.11) ;
- [0311] N-叔丁基-4-[[2-(2-氟苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物5.12) ;
- [0312] N-叔丁基-4-[[2-(4-氟苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物5.13) ;
- [0313] N-叔丁基-4-[[2-(间甲苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物5.14) ;
- [0314] 4-[[2-(1,3-苯并噁唑-6-基)乙酰基]氨基]-N-叔丁基-吡啶-2-甲酰胺(化合物5.15) ;
- [0315] N-叔丁基-4-[[2-(2-氯-3-吡啶基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物5.16) ;
- [0316] N-叔丁基-4-[[2-(2,6-二氯苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物5.17) ;
- [0317] N-叔丁基-4-[[2-(4-氯-3-氟-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物5.18) ;
- [0318] N-叔丁基-4-[[2-(3,5-二氯苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物5.19) ;
- [0319] N-叔丁基-4-[[2-(2-氯苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物5.20) ;

- [0320] N-叔丁基-4-[[2-(3-氯-4-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物5.21) ;
- [0321] N-叔丁基-4-(茚满-1-羰基氨基)吡啶-2-甲酰胺(化合物5.22) ;
- [0322] N-叔丁基-4-[(2-喹啉-6-基乙酰基)氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物5.23) ;
- [0323] N-叔丁基-4-[[2-(2-萘基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物5.24) ;
- [0324] N-叔丁基-4-(2,3-二氢苯并呋喃-3-羰基氨基)吡啶-2-甲酰胺(化合物5.25) ;
- [0325] N-叔丁基-4-(6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-羰基氨基)吡啶-2-甲酰胺(化合物5.26) ;
- [0326] N-叔丁基-4-(1,2,3,4-四氢化萘-1-羰基氨基)吡啶-2-甲酰胺(化合物5.27) ;
- [0327] N-叔丁基-4-[[2-(6-喹啉基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物5.29) ;
- [0328] N-叔丁基-4-[[1-(3-氯苯基)环丙烷羰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物5.31) ;
- [0329] N-叔丁基-4-[[2-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁烯-6-基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物5.32) ;
- [0330] N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)-4-[(2-异色满-1-基乙酰基)氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物5.33) ;
- [0331] 4-[[2-(4,4-二氟环己基)乙酰基]氨基]-N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)吡啶-2-甲酰胺(化合物5.34) ;
- [0332] N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)-4-[[2-[4-(三氟甲基)苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物5.35) ;
- [0333] N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)-4-[[2-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物5.36) ;
- [0334] N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)-4-[[2-[3-(三氟甲基)苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物5.37) ;
- [0335] N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)-4-[[2-[2-(三氟甲基)苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物5.38) ;
- [0336] 4-[[2-(2,3-二氢-1,4-苯并噁嗪-4-基)乙酰基]氨基]-N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)吡啶-2-甲酰胺(化合物5.39) ;
- [0337] N-叔丁基-4-[[2-(5-氰基-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物6) ;
- [0338] 3-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1,1,2,2-四甲基丙基)苯甲酰胺(化合物7) ;
- [0339] 3-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1,1-二甲基丁基)苯甲酰胺(化合物7.1) ;
- [0340] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1,1-二甲基丁基)吡啶-2-甲酰胺(化合物7.2) ;
- [0341] 3-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-环己基-苯甲酰胺(化合物7.3) ;
- [0342] 3-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-四氢吡喃-4-基-苯甲酰胺(化合物7.4) ;
- [0343] 3-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1,1,2-三甲基丙基)苯甲酰胺(化

合物7.5)；

[0344] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1,1,2-三甲基丙基)吡啶-2-甲酰胺(化合物7.6)；

[0345] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-异丙基-吡啶-2-甲酰胺(化合物7.7)；

[0346] 3-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(4-甲基四氢吡喃-4-基)苯甲酰胺(化合物7.8)；

[0347] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(4-甲基四氢吡喃-4-基)吡啶-2-甲酰胺(化合物7.9)；

[0348] 3-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-甲基环丁基)苯甲酰胺(化合物7.10)；

[0349] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-四氢吡喃-4-基-吡啶-2-甲酰胺(化合物7.11)；

[0350] 4-[2-(5-氯-2-羟基苯基)乙酰氨基]-N-[(1s,4s)-4-羟基环己基]吡啶-2-甲酰胺(化合物7.12)；

[0351] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-仲丁基-吡啶-2-甲酰胺(化合物7.13)；

[0352] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(2-羟基-1,1,2-三甲基-丙基)吡啶-2-甲酰胺(化合物7.14)；

[0353] N-(3-二环[1.1.1]戊基)-4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物7.15)；

[0354] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-氰基环丁基)吡啶-2-甲酰胺(化合物7.16)；

[0355] 3-[[3-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]苯甲酰基]氨基]哌啶-1-甲酸叔丁基酯(化合物8)；

[0356] 3-[[4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-羰基]氨基]哌啶-1-甲酸叔丁基酯(化合物8.1)；

[0357] 4-[[3-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]苯甲酰基]氨基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁基酯(化合物8.2)；

[0358] (1r,5s,6s)-6-{4-[2-(5-氯-2-羟基苯基)乙酰氨基]吡啶-2-酰氨基}-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁基酯(化合物8.3)；

[0359] N-叔丁基-3-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-4-氟-苯甲酰胺(化合物9)；

[0360] N-叔丁基-3-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-5-甲基-苯甲酰胺(化合物9.1)；

[0361] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1,1-二甲基丙基)吡啶-2-甲酰胺(化合物9.2)；

[0362] N-叔丁基-4-[[2-(5-叔丁基-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物10)；

[0363] N-叔丁基-5-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-2-羟基-苯甲酰胺(化合物

- 11) ;
- [0364] N-叔丁基-3-[[2-(5-氰基-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]苯甲酰胺(化合物12) ;
- [0365] 3-[2-[[2-(叔丁基氨基甲酰基)-4-吡啶基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-羟基-苯甲酸甲酯(化合物13) ;
- [0366] N-叔丁基-3-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-4-羟基-苯甲酰胺(化合物14) ;
- [0367] N-叔丁基-4-[[2-(2-羟基-5-甲基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物15) ;
- [0368] N-叔丁基-3-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-4-甲氧基-苯甲酰胺(化合物16) ;
- [0369] N-叔丁基-5-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-2-氟-苯甲酰胺(化合物17) ;
- [0370] N-叔丁基-3-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-5-氟-苯甲酰胺(化合物18) ;
- [0371] N-叔丁基-4-[[2-(3-羟基-2-吡啶基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物19) ;
- [0372] N-叔丁基-4-[[2-(5-氟-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物20) ;
- [0373] N-叔丁基-4-[[(1R) 或 (1S) -茛满-1-羰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物21a) ;
- [0374] N-叔丁基-4-[[(1R) 或 (1S) -茛满-1-羰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物21b) ;
- [0375] N-叔丁基-4-[(2-苯基乙酰基)氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物22) ;
- [0376] 4-(3,3-二甲基丁酰氨基)-N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)吡啶-2-甲酰胺(化合物22.1) ;
- [0377] 4-[(2-环戊基乙酰基)氨基]-N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)吡啶-2-甲酰胺(化合物22.2) ;
- [0378] 4-[[2-(3-氯-4-吡啶基)乙酰基]氨基]-N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)吡啶-2-甲酰胺(化合物22.3) ;
- [0379] 4-[[2-(4-氯苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-氰基环丙基)吡啶-2-甲酰胺(化合物23) ;
- [0380] 4-[[2-(3-氯苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-氰基环丙基)吡啶-2-甲酰胺(化合物23.1) ;
- [0381] 4-[[2-(2-氯-5-氟-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-氰基环丙基)吡啶-2-甲酰胺(化合物23.2) ;
- [0382] N-叔丁基-4-(茛满-2-羰基氨基)吡啶-2-甲酰胺(化合物23.3) ;
- [0383] N-叔丁基-4-[[2-[2-(二氟甲氧基)苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物23.4) ;
- [0384] N-叔丁基-4-[[2-[2-(二氟甲基)苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物23.5) ;
- [0385] N-叔丁基-4-[[2-(3,4-二氟苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物23.6) ;
- [0386] N-叔丁基-4-[[2-(3,5-二氟苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物23.7) ;
- [0387] N-叔丁基-4-[[2-(2,3-二氟苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物23.8) ;
- [0388] 4-[[2-(2-氯苯基)乙酰基]氨基]-N-四氢吡喃-4-基-吡啶-2-甲酰胺(化合物

23.9) ;

[0389] N-(1-氰基环丁基)-4-[[2-(6-喹啉基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物23.11) ;

[0390] N-叔丁基-4-[[2-[2-(三氟甲基)苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物23.12) ;

[0391] 4-[[2-(2-溴苯基)乙酰基]氨基]-N-叔丁基-吡啶-2-甲酰胺(化合物23.13) ;

[0392] N-叔丁基-4-[[2-(2-氰基苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物23.14) ;

[0393] 4-[[2-(2-氯苯基)乙酰基]氨基]-N-(4-氰基四氢吡喃-4-基)吡啶-2-甲酰胺(化合物23.15) ;

[0394] N-(4-氰基四氢吡喃-4-基)-4-[[2-(6-喹啉基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物23.16) ;

[0395] 4-[[2-(2-氯-5-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-氰基环丙基)吡啶-2-甲酰胺(化合物24) ;

[0396] N-(3-二环[1.1.1]戊基)-4-[[2-(5-叔丁基-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物25) ;

[0397] -[[2-(5-叔丁基-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(4-氰基四氢吡喃-4-基)吡啶-2-甲酰胺(化合物25.1) ;

[0398] N-叔丁基-4-[[2-(2-羟基-5-苯基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物26) ;

[0399] N-叔丁基-4-[[2-[5-氯-2-羟基-4-(吡咯烷-1-基甲基)苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物27) ;

[0400] N-叔丁基-4-[[2-[4-[(叔丁基氨基)甲基]-5-氯-2-羟基-苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物27.1) ;

[0401] N-叔丁基-4-[[2-[5-氯-2-羟基-4-(吗啉代甲基)苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物27.2) ;

[0402] N-叔丁基-4-[[2-[5-氯-4-[(3,3-二氟吡咯烷-1-基)甲基]-2-羟基-苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物27.3) ;

[0403] N-叔丁基-4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-5-氟-吡啶-2-甲酰胺(化合物28) ;

[0404] N-叔丁基-4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-3-氟-吡啶-2-甲酰胺(化合物28.1) ;

[0405] 4-[[2-(2-氯苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-氰基环丁基)吡啶-2-甲酰胺(化合物30) ;

[0406] 4-[[2-(2-氯苯基)乙酰基]氨基]-N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)吡啶-2-甲酰胺(化合物30.1) ;

[0407] 4-[[2-(2-氯苯基)乙酰基]氨基]-N-(4-氟-1-二环[2.1.1]己基)吡啶-2-甲酰胺(化合物30.2) ;

[0408] 4-[[2-(2-氯苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-环丙基-1-甲基-乙基)吡啶-2-甲酰胺(化合物30.3) ;

[0409] 4-[[2-(2-氯苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-氰基-1-甲基-乙基)吡啶-2-甲酰胺(化合

物30.3a) ;

[0410] 4-[[2-(2-氯苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-甲基-3-二环[1.1.1]戊基)吡啶-2-甲酰胺(化合物30.4) ;

[0411] 4-[[2-(2-氯苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-氰基-3-二环[1.1.1]戊基)吡啶-2-甲酰胺(化合物30.5) ;

[0412] 4-[[2-(2-氯苯基)乙酰基]氨基]-N-(2,2-二氟环丙基)吡啶-2-甲酰胺(化合物30.6) ;

[0413] 4-[[2-(2-氯苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-氰基环丙基)吡啶-2-甲酰胺(化合物30.7) ;

[0414] 4-[[2-(2-氯苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-甲基环丙基)吡啶-2-甲酰胺(化合物30.8) ;

[0415] 4-[[2-(2-氯苯基)乙酰基]氨基]-N-(3-氟-1-二环[1.1.1]戊基)吡啶-2-甲酰胺(化合物30.9) ;

[0416] 4-[[2-(2-氯苯基)乙酰基]氨基]-N-(2-氟-1,1-二甲基-乙基)吡啶-2-甲酰胺(化合物30.10) ;

[0417] 4-[[2-(2-氯苯基)乙酰基]氨基]-N-(4-乙炔基四氢吡喃-4-基)吡啶-2-甲酰胺(化合物30.11) ;

[0418] 4-[[2-(2-氯苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-氰基环戊基)吡啶-2-甲酰胺(化合物30.12) ;

[0419] 4-[[2-(2-氯苯基)乙酰基]氨基]-N-(2,2-二氟-1,1-二甲基-乙基)吡啶-2-甲酰胺(化合物30.13) ;

[0420] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(4-氰基四氢吡喃-4-基)吡啶-2-甲酰胺(化合物31) ;

[0421] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-乙炔基环戊基)吡啶-2-甲酰胺(化合物31.2) ;

[0422] 4-[2-(5-氯-2-羟基苯基)乙酰氨基]-N-[(1s,2s)-2-羟基环己基]吡啶-2-甲酰胺(化合物31.3) ;

[0423] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]吡啶-2-甲酰胺或4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[(1R,2R)-2-羟基环己基]吡啶-2-甲酰胺(化合物31.3a) ;

[0424] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(4-乙炔基四氢吡喃-4-基)吡啶-2-甲酰胺(化合物31.4) ;

[0425] N-[(6-氨基-2-吡啶基)甲基]-4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物32) ;

[0426] 12-[[4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-羰基]氨基]十二酸(化合物32.1) ;

[0427] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(3-吡啶基甲基)吡啶-2-甲酰胺(化合物32.2) ;

[0428] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(2-吡啶基甲基)吡啶-2-甲酰胺(化

合物32.3)；

[0429] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(4-吡啶基甲基)吡啶-2-甲酰胺(化合物32.4)；

[0430] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[(2-羟基苯基)甲基]吡啶-2-甲酰胺(化合物32.5)；

[0431] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1,1-二甲基-2-吗啉代-乙基)吡啶-2-甲酰胺(化合物32.6)；

[0432] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)吡啶-2-甲酰胺(化合物32.7)；

[0433] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(3,3-二氟-4-哌啶基)吡啶-2-甲酰胺(化合物32.8)；

[0434] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1H-咪唑-2-基)吡啶-2-甲酰胺(化合物32.9)；

[0435] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[(1R,2R)-2-羟基环戊基]吡啶-2-甲酰胺(化合物33)；

[0436] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-氰基-1-甲基-乙基)吡啶-2-甲酰胺(化合物34)；

[0437] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[3-(羟基甲基)四氢呋喃-3-基]吡啶-2-甲酰胺(化合物35)；

[0438] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[(3R)-3-(羟基甲基)四氢呋喃-3-基]吡啶-2-甲酰胺或4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[(3S)-3-(羟基甲基)四氢呋喃-3-基]吡啶-2-甲酰胺(化合物35a)；

[0439] -[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[(3R)-3-(羟基甲基)四氢呋喃-3-基]吡啶-2-甲酰胺或4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[(3S)-3-(羟基甲基)四氢呋喃-3-基]吡啶-2-甲酰胺(化合物35b)；

[0440] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(4-羟基-4-甲基-环己基)吡啶-2-甲酰胺,为6:4的立体异构体的混合物(化合物35.1)；

[0441] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[(1s,2r)-2-(羟基甲基)环己基]吡啶-2-甲酰胺(化合物35.2)；

[0442] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[(1s,3r)-3-羟基环戊基]吡啶-2-甲酰胺(化合物35.3)；

[0443] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[2-羟基-1-(羟基甲基)-1-甲基-乙基]吡啶-2-甲酰胺(化合物35.4)；

[0444] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(3-羟基环己基)吡啶-2-甲酰胺,为立体异构体的混合物(化合物35.6)；

[0445] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(3-苯氧基丙基)吡啶-2-甲酰胺(化合物35.7)；

[0446] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-甲基环丙基)吡啶-2-甲酰胺(化合物35.8)；

- [0447] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[1-甲基-1-(2-吡啶基)乙基]吡啶-2-甲酰胺(化合物35.9) ;
- [0448] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(3-苯基丙基)吡啶-2-甲酰胺(化合物35.10) ;
- [0449] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[2-羟基-1-(2-吡啶基)乙基]吡啶-2-甲酰胺(化合物35.11) ;
- [0450] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[(5-甲氧基-2-吡啶基)甲基]吡啶-2-甲酰胺(化合物35.12) ;
- [0451] 3-[[4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-羰基]氨基]-3-甲基-丁酸乙酯(化合物35.13) ;
- [0452] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(3-羟基-1,1-二甲基-丙基)吡啶-2-甲酰胺(化合物35.14) ;
- [0453] N-苄基-4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物35.15) ;
- [0454] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-苄基-吡啶-2-甲酰胺(化合物35.16) ;
- [0455] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[(1S,2S)-2-羟基环戊基]吡啶-2-甲酰胺(化合物35.17) ;
- [0456] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[(1R,2S)-2-羟基环戊基]吡啶-2-甲酰胺(化合物35.18) ;
- [0457] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[(1S,2R)-2-羟基环戊基]吡啶-2-甲酰胺(化合物35.19) ;
- [0458] 3-[[2-(5-氟-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-甲基环己基)苯甲酰胺(化合物35.20) ;
- [0459] N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)-3-[[2-(5-氟-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]苯甲酰胺(化合物35.21) ;
- [0460] N-环己基-3-[[2-(5-氟-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]苯甲酰胺(化合物35.22) ;
- [0461] 3-[[2-(5-氟-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[3-(羟基甲基)四氢呋喃-3-基]苯甲酰胺(化合物35.23) ;
- [0462] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-乙炔基环己基)吡啶-2-甲酰胺(化合物35.24) ;
- [0463] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[1-(羟基甲基)环丁基]吡啶-2-甲酰胺(化合物35.25) ;
- [0464] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[3-(羟基甲基)氧杂环丁烷-3-基]吡啶-2-甲酰胺(化合物35.26) ;
- [0465] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-氰基-2-甲氧基-1-甲基-乙基)吡啶-2-甲酰胺(化合物35.27) ;
- [0466] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[(1-羟基环丁基)甲基]吡啶-2-甲酰胺(化合物35.28) ;

- [0467] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)吡啶-2-甲酰胺(化合物36)；
- [0468] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-氰基-1,2-二甲基-丙基)吡啶-2-甲酰胺(化合物37)；
- [0469] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-甲基环戊基)吡啶-2-甲酰胺(化合物38)；
- [0470] N-(4-叔丁基环己基)-4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物39)；
- [0471] N-叔丁基-4-[[2-(2-氯-3-氟-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物40)；
- [0472] N-叔丁基-4-[[2-(2-氯-5-氟-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物40.1)；
- [0473] N-(4-氰基四氢吡喃-4-基)-3-[[2-(5-氟-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]苯甲酰胺(化合物41)；
- [0474] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[4-(2-羟基乙基)四氢吡喃-4-基]吡啶-2-甲酰胺(化合物42)；
- [0475] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[1,1-二甲基-3-(2,2,2-三氟乙基氨基)丙基]吡啶-2-甲酰胺(化合物43)；
- [0476] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(4-氟-1-二环[2.1.1]己基)吡啶-2-甲酰胺(化合物44)；
- [0477] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[3-(2,2-二甲基丙酰基氨基)-1,1-二甲基-丙基]吡啶-2-甲酰胺(化合物45)；
- [0478] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-氰基-2-羟基-1-甲基-乙基)吡啶-2-甲酰胺(化合物46)；
- [0479] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[(1S)-1-氰基-2-羟基-1-甲基-乙基]吡啶-2-甲酰胺或4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[(1R)-1-氰基-2-羟基-1-甲基-乙基]吡啶-2-甲酰胺(化合物46a)；
- [0480] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[(1S)-1-氰基-2-羟基-1-甲基-乙基]吡啶-2-甲酰胺或4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[(1R)-1-氰基-2-羟基-1-甲基-乙基]吡啶-2-甲酰胺(化合物46b)；
- [0481] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(3-氰基四氢呋喃-3-基)吡啶-2-甲酰胺(化合物47)；
- [0482] 2-[4-[[4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-羰基]氨基]四氢吡喃-4-基]乙酸甲酯(化合物47.1)；
- [0483] 4-[[4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-羰基]氨基]四氢吡喃-4-甲酸甲酯(化合物47.2)；
- [0484] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(3-氰基氧杂环丁烷-3-基)吡啶-2-甲酰胺(化合物47.3)；
- [0485] 4-[[2-(5-氟-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-甲基环丁基)吡啶-2-甲酰胺(化合物48)；
- [0486] N-(4-氰基四氢吡喃-4-基)-4-[[2-(5-氟-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲

酰胺(化合物48.1)；

[0487] N-[3-(叔丁基氨基)-1,1-二甲基-3-氧代-丙基]-4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物49)；

[0488] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[3-(甲磺酰氨基)-1,1-二甲基-丙基]吡啶-2-甲酰胺(化合物50)；

[0489] N-(3-乙酰氨基-1,1-二甲基-丙基)-4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物51)；

[0490] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[4-(羟基甲基)四氢吡喃-4-基]吡啶-2-甲酰胺(化合物53)；

[0491] N-叔丁基-4-[[2-[3-(1-羟基乙基)苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物54)；

[0492] N-叔丁基-5-氯-4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物55)；

[0493] N-叔丁基-4-[[2-[5-氯-2-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物56)；

[0494] N-叔丁基-4-[[[(1S)或(1R)-4-氯-7-羟基-茛满-1-羰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺和实施例57b:N-叔丁基-4-[[[(1S)或(1R)-4-氯-7-羟基-茛满-1-羰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物57a)；

[0495] N-叔丁基-4-[[[(1S)或(1R)-4-氯-7-羟基-茛满-1-羰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺和实施例57b:N-叔丁基-4-[[[(1S)或(1R)-4-氯-7-羟基-茛满-1-羰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物57b)；

[0496] N-叔丁基-4-[[2-(2-环丙基苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物58)；

[0497] 4-[[2-(3-溴-5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-叔丁基-吡啶-2-甲酰胺(化合物59)；

[0498] N-(4-氟-1-二环[2.1.1]己基)-4-[[2-(2-氟苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物60)；

[0499] N-(1-氰基-2-羟基-1-甲基-乙基)-4-[[2-(2-氟苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物60.1)；

[0500] N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)-4-[[2-(2-氟苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物60.2)；

[0501] N-叔丁基-4-[[2-(5-氯-2-羟基-3-异丙基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物61)；

[0502] N-叔丁基-4-[[2-[5-氯-2-羟基-3-(1-甲氧基乙基)苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物62)；

[0503] 4-[[2-(6-喹啉基)乙酰基]氨基]-N-四氢吡喃-4-基-吡啶-2-甲酰胺(化合物63)；

[0504] 4-(苄基氨基甲酰基氨基)-N-叔丁基-吡啶-2-甲酰胺(化合物64)；

[0505] N-叔丁基-4-(环己基甲基氨基甲酰基氨基)吡啶-2-甲酰胺(化合物64.1)；

[0506] N-叔丁基-4-(2-苯基乙基氨基甲酰基氨基)吡啶-2-甲酰胺(化合物64.2)；

[0507] N-叔丁基-4-[[[(1R)-1-苯基乙基]氨基甲酰基氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物

64.3) ;

[0508] N-叔丁基-4-[[(1S) -1-苯基乙基]氨基甲酰基氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物64.4) ;

[0509] N-叔丁基-4-[(2-氯苯基)甲基氨基甲酰基氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物64.5) ;

[0510] N-叔丁基-4-(1H-吡啶-3-基氨基甲酰基氨基)吡啶-2-甲酰胺(化合物64.6) ;

[0511] N-叔丁基-4-[(3-氯苯基)甲基氨基甲酰基氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物64.7) ;

[0512] N-叔丁基-4-[(4-氯苯基)甲基氨基甲酰基氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物64.8) ;

[0513] N-叔丁基-4-[(2-羟基苯基)氨基甲酰基氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物65) ;

[0514] N-叔丁基-4-[(2-甲氧基苯基)甲基氨基甲酰基氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物65.1) ;

[0515] N-叔丁基-4-[(2-羟基苯基)甲基氨基甲酰基氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物65.2) ;

[0516] N-叔丁基-4-[(3-羟基苯基)甲基氨基甲酰基氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物65.3) ;

[0517] N-叔丁基-4-[(4-羟基苯基)甲基氨基甲酰基氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物65.4) ;

[0518] N-叔丁基-4-[[2-[2-羟基-5-(1-羟基乙基)苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物66) ;

[0519] N-叔丁基-4-[[2-[2-羟基-5-[1-(2,2,2-三氟乙基氨基)乙基]苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物67) ;

[0520] N-叔丁基-4-[[2-[3-(氰基甲基)苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物68) ;

[0521] N-叔丁基-4-[[2-[3-(甲氧基甲基)苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物69) ;

[0522] N-叔丁基-4-[[2-[2-羟基-5-(吗啉代甲基)苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物70) ;

[0523] 3-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(3-氰基四氢呋喃-3-基)苯甲酰胺(化合物71) ;

[0524] 3-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-甲基环己基)苯甲酰胺(化合物71.1) ;

[0525] 4-[[2-(5-氟-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[3-(羟基甲基)四氢呋喃-3-基]吡啶-2-甲酰胺(化合物72) ;

[0526] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[1-(羟基甲基)-2-甲氧基-1-甲基-乙基]吡啶-2-甲酰胺(化合物73) ;

[0527] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1,1-二甲基丁-2-炔基)吡啶-2-甲酰胺(化合物73.1) ;

[0528] 3-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)苯甲酰胺(化合物74) ;

[0529] 3-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[3-(羟基甲基)四氢呋喃-3-基]苯甲酰胺(化合物74.1) ;

[0530] N-叔丁基-4-[[2-[2-羟基-5-(3-羟基丙基)苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物75) ;

[0531] 4-[[2-(5-氯-4-氟-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-甲基环丁基)吡啶-2-甲酰

胺(化合物76)；

[0532] 4-[[2-(2,5-二氟苯基)乙酰基]氨基]-N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)吡啶-2-甲酰胺(化合物77)；

[0533] 4-[[2-(2,5-二氟苯基)乙酰基]氨基]-N-(4-氟-1-二环[2.1.1]己基)吡啶-2-甲酰胺(化合物77.1)；

[0534] 4-[[2-(4-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)吡啶-2-甲酰胺(化合物78)；

[0535] N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)-4-[[2-[2-羟基-4-(三氟甲基)苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物78.1)；

[0536] N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)-4-[[2-[2-羟基-5-(三氟甲基)苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物78.2)；

[0537] 4-[(2-色满-4-基乙酰基)氨基]-N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)吡啶-2-甲酰胺(化合物79)；

[0538] N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)-4-[[2-(1-异丙基-3,5-二甲基-吡唑-4-基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物79.1)；

[0539] N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)-4-[[2-(1H-吡唑-4-基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物79.2)；

[0540] N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)-4-[[2-(1H-吡啶-7-基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物79.3)；

[0541] 3-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(4-氰基四氢吡喃-4-基)苯甲酰胺(化合物80)；

[0542] N-(1-氰基-1-甲基-乙基)-4-[[2-(5-氟-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物81)；

[0543] N-(1-氰基-2-羟基-1-甲基-乙基)-4-[[2-(5-氟-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物81.1)；

[0544] 4-[[2-(5-氟-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-异丙基-吡啶-2-甲酰胺(化合物81.2)；

[0545] N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)-4-[[2-(5-氟-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物81.3)；

[0546] N-(4-氟-1-二环[2.1.1]己基)-4-[[2-(5-氟-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物81.4)；

[0547] 4-[[2-(5-氟-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[1-(羟基甲基)环丁基]吡啶-2-甲酰胺(化合物81.5)；

[0548] N-叔丁基-6-[[2-(5-氯-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]嘧啶-4-甲酰胺(化合物82)；

[0549] N-(1-氰基-1-甲基-乙基)-4-(噻吩-3-羰基氨基)吡啶-2-甲酰胺(化合物83)；

[0550] N-(1-氰基-1-甲基-乙基)-4-[(2-环己基乙酰基)氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物83.1)；

[0551] N-(1-氰基-1-甲基-乙基)-4-(环己烷羰基氨基)吡啶-2-甲酰胺(化合物83.2)；

- [0552] N-(1-氰基-1-甲基-乙基)-4-[(3,3-二氟环戊烷羰基)氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物83.3)；
- [0553] N-(1-氰基-1-甲基-乙基)-4-[(1-甲基环戊烷羰基)氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物83.4)；
- [0554] N-(1-氰基-1-甲基-乙基)-4-(3-环己基丙酰基氨基)吡啶-2-甲酰胺(化合物83.5)；
- [0555] 4-(2-{二环[2.2.1]庚-2-基}乙酰氨基)-N-(1-氰基-1-甲基乙基)吡啶-2-甲酰胺(化合物83.6)；
- [0556] N-(1-氰基-1-甲基-乙基)-4-[[2-(1-甲基环己基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物83.7)；
- [0557] N-[2-[(1-氰基-1-甲基-乙基)氨基甲酰基]-4-吡啶基]-2-环丙基-嘧啶-5-甲酰胺(化合物83.8)；
- [0558] N-[2-[(1-氰基-1-甲基-乙基)氨基甲酰基]-4-吡啶基]-3-异丁基-异噁唑-5-甲酰胺(化合物83.9)；
- [0559] N-(1-氰基-1-甲基-乙基)-4-[[2-(4,4-二氟环己基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物83.10)；
- [0560] 4-[(1-苄基环丙烷羰基)氨基]-N-(1-氰基-1-甲基-乙基)吡啶-2-甲酰胺(化合物83.11)；
- [0561] N-(1-氰基-1-甲基-乙基)-4-[3-(2-甲氧基-4-吡啶基)丙酰基氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物83.13)；
- [0562] 4-[(5-叔丁基-2-甲基-吡唑-3-羰基)氨基]-N-(1-氰基-1-甲基-乙基)吡啶-2-甲酰胺(化合物83.14)；
- [0563] N-(1-氰基-1-甲基-乙基)-4-[(2-吡唑-1-基苯甲酰基)氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物83.15)；
- [0564] N-[2-[(1-氰基-1-甲基-乙基)氨基甲酰基]-4-吡啶基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺(化合物83.16)；
- [0565] N-[2-[(1-氰基-1-甲基-乙基)氨基甲酰基]-4-吡啶基]-3-氧代-4H-1,4-苯并噁嗪-7-甲酰胺(化合物83.17)；
- [0566] N-[2-[(1-氰基-1-甲基-乙基)氨基甲酰基]-4-吡啶基]-1-乙基-吡咯-2-甲酰胺(化合物83.18)；
- [0567] N-(1-氰基-1-甲基-乙基)-4-[[2-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-3-羰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物83.19)；
- [0568] N-[2-[(1-氰基-1-甲基-乙基)氨基甲酰基]-4-吡啶基]-3-苯基-异噁唑-4-甲酰胺(化合物83.20)；
- [0569] 4-[(1-苄基吡唑-4-羰基)氨基]-N-(1-氰基-1-甲基-乙基)吡啶-2-甲酰胺(化合物83.21)；
- [0570] N-(1-氰基-1-甲基-乙基)-4-[(2-甲基-5-苯基-吡唑-3-羰基)氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物83.22)；
- [0571] N-(1-氰基-1-甲基-乙基)-4-[[2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯甲酰基]氨基]

吡啶-2-甲酰胺(化合物83.23)；

[0572] N-(1-氰基-1-甲基-乙基)-4-[(3-甲基-1-苯基-吡唑-4-羰基)氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物83.24)；

[0573] N-[2-[(1-氰基-1-甲基-乙基)氨基甲酰基]-4-吡啶基]-2-苯氧基-吡啶-3-甲酰胺(化合物83.25)；

[0574] N-(1-氰基-1-甲基-乙基)-4-[[2,5-二甲基-1-(2-噻吩基甲基)吡咯-3-羰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物83.26)；

[0575] N-[2-[(1-氰基-1-甲基-乙基)氨基甲酰基]-4-吡啶基]-5-(2-甲氧基苯基)异噁唑-3-甲酰胺(化合物83.27)；

[0576] N-[2-[(1-氰基-1-甲基-乙基)氨基甲酰基]-4-吡啶基]-4-甲基-2-苯基-噻唑-5-甲酰胺(化合物83.28)；

[0577] 4-[(4-乙酰氨基苯甲酰基)氨基]-N-(1-氰基-1-甲基-乙基)吡啶-2-甲酰胺(化合物83.29)；

[0578] N-[2-[(1-氰基-1-甲基-乙基)氨基甲酰基]-4-吡啶基]-1,3-苯并噻唑-7-甲酰胺(化合物83.30)；

[0579] N-(1-氰基-1-甲基-乙基)-4-[3-(4-氟苯基)丁酰氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物83.31)；

[0580] N-[2-[(1-氰基-1-甲基-乙基)氨基甲酰基]-4-吡啶基]-1-甲基-2-氧代-喹啉-3-甲酰胺(化合物83.32)；

[0581] N-叔丁基-3-[[2-(2-羟基环己基)乙酰基]氨基]苯甲酰胺(化合物84)；

[0582] N-叔丁基-6-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]嘧啶-4-甲酰胺(化合物85)；

[0583] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[1-氰基-2-甲氧基-1-(甲氧基甲基)乙基]吡啶-2-甲酰胺(化合物86)；

[0584] 4-[[2-(3-氨基-4-叔丁基-苯基)乙酰基]氨基]-N-叔丁基-吡啶-2-甲酰胺(化合物87)；

[0585] 4-[[2-(2-氨基-4-叔丁基-苯基)乙酰基]氨基]-N-叔丁基-吡啶-2-甲酰胺(化合物88)；

[0586] N-叔丁基-4-[[2-(4-叔丁基-3-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物89)；

[0587] N-叔丁基-4-[[2-(4-叔丁基-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物90)；

[0588] N-叔丁基-4-[[2-(4-叔丁基-2-氟-5-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物91)；

[0589] 4-[[2-(4-氯-3-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(4-氰基四氢吡喃-4-基)吡啶-2-甲酰胺(化合物92)；

[0590] 4-[[2-(4-氯-3-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-氰基-1-甲基-乙基)吡啶-2-甲酰胺(化合物92.1)；

[0591] 4-[[2-(4-氯-3-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)吡啶-2-甲酰胺(化合物92.2)；

[0592] 4-[[2-(4-氯-3-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[(1s,2s)-2-羟基环戊基]吡啶-2-甲酰胺(化合物92.3);

[0593] 4-[[2-(4-叔丁基-3-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[3-(羟基甲基)四氢呋喃-3-基]吡啶-2-甲酰胺(化合物93);

[0594] 4-[[2-(4-叔丁基-3-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[(2S)-2-羟基环己基]吡啶-2-甲酰胺(化合物93.1);

[0595] 4-[[2-(4-叔丁基-3-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[(2S)-2-羟基环戊基]吡啶-2-甲酰胺(化合物93.2);

[0596] 4-[[2-(4-叔丁基-3-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(4-氰基四氢吡喃-4-基)吡啶-2-甲酰胺(化合物93.3);

[0597] 4-[[2-(4-叔丁基-3-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-氰基-1-甲基-乙基)吡啶-2-甲酰胺(化合物93.4);

[0598] 4-[[2-(4-叔丁基-3-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)吡啶-2-甲酰胺(化合物93.5);

[0599] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-甲基-1-苯基-乙基)吡啶-2-甲酰胺(化合物94);及上述任一个的盐及溶剂化物。

[0600] 一些通式(I)化合物为新颖的,因此在本发明的另一方面中,提供了如上文定义的通式(I)化合物,条件是:

[0601] 当 X^1 为N且 X^2 为 CR^8 ,尤其是当 X^1 为N且 X^2 为CH时, Z 为 $-C(O)-$ 且 Y 是键, R^4 不是经由氮原子连接至 Y 的5-至10-元杂芳基或杂环;且

[0602] 当 X^1 及 X^2 二者均是 CR^8 ,且尤其是当 X^1 及 X^2 二者均是CH时, R^4 为在2-或3-位具有OH的苯基,且任选地具有一个或多个如上文定义另外的取代基;且

[0603] 当 X^1 为 CR^8 且 X^2 为N,尤其是当 X^1 为CH且 X^2 为N时:

[0604] 当 Z 为 $-C(O)-$ 时, Y 不是键;且

[0605] 当 Z 为 $-C(O)NH-$,且 Y 是键时, R^4 不是12-元杂芳基环系统;且

[0606] 当 X^1 及 X^2 二者均是N,且当 R^1 和 R^2 中之一是H且 R^1 和 R^2 中的另一个是H或甲基时, R^3 未被取代或是未被取代的苯基。

[0607] R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 X^1 、 X^2 、 Y 及 Z 的适合值是如上文定义。

[0608] 在本发明一些特别适合的新颖化合物中, X^1 是N且 X^2 是 CR^8 ,尤其是CH。

[0609] 根据本发明的新颖化合物的实例为:

[0610] N-叔丁基-4-[[2-(2-羟基苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物1);

[0611] N-(1,1-二甲基丙基)-3-[[2-(2-羟基苯基)乙酰基]氨基]苯甲酰胺(化合物1.1);

[0612] N-(1-金刚烷基)-3-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]苯甲酰胺(化合物1.2);

[0613] N-(1-金刚烷基)-4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物1.3);

[0614] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(3-甲氧基-1,1-二甲基-丙基)吡啶-2-甲酰胺(化合物1.4);

[0615] 3-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1,1-二甲基丙基)苯甲酰胺(化合

物1.5) ;

[0616] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-甲基环丁基)吡啶-2-甲酰胺(化合物1.6) ;

[0617] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-甲基环己基)吡啶-2-甲酰胺(化合物1.7) ;

[0618] N-[3-[[4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-羰基]氨基]-3-甲基-丁基]氨基甲酸叔丁基酯(化合物1.8) ;

[0619] 3-[[2-(2-羟基苯基)乙酰基]氨基]-N-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)苯甲酰胺(化合物1.9) ;

[0620] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-环己基-吡啶-2-甲酰胺(化合物1.10) ;

[0621] N-叔丁基-3-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]苯甲酰胺(化合物2) ;

[0622] N-叔丁基-3-[[2-(5-氟-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]苯甲酰胺(化合物2.1) ;

[0623] N-叔丁基-3-[[2-(3-氟-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]苯甲酰胺(化合物2.2) ;

[0624] N-叔丁基-3-[[2-(4-氟-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]苯甲酰胺(化合物2.3) ;

[0625] N-叔丁基-3-[[2-(2,6-二羟基苯基)乙酰基]氨基]苯甲酰胺(化合物2.4) ;

[0626] N-叔丁基-3-[3-(2-羟基苯基)丙酰氨基]苯甲酰胺(化合物2.5) ;

[0627] N-叔丁基-3-[[2-(2-羟基-6-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]苯甲酰胺(化合物2.6) ;

[0628] N-叔丁基-3-[2-(2-羟基苯基)丙酰氨基]苯甲酰胺(化合物2.7) ;

[0629] N-叔丁基-3-[[2-(2-羟基-3-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]苯甲酰胺(化合物2.8) ;

[0630] N-叔丁基-3-[[2-(3,5-二氟-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]苯甲酰胺(化合物2.9) ;

[0631] 3-[[2-(5-溴-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-叔丁基-苯甲酰胺(化合物2.10) ;

[0632] N-叔丁基-3-[[2-(2,3-二氟-6-羟基-苯基)乙酰基]氨基]苯甲酰胺(化合物2.11) ;

[0633] N-叔丁基-3-[[2-(4,5-二氟-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]苯甲酰胺(化合物2.12) ;

[0634] N-(1,1-二甲基丙基)-3-[[2-(4-氟-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]苯甲酰胺(化合物2.13) ;

[0635] N-叔丁基-3-[[2-(2-羟基-4-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]苯甲酰胺(化合物2.14) ;

[0636] N-叔丁基-3-[[2-(2-氟-6-羟基-苯基)乙酰基]氨基]苯甲酰胺(化合物2.15) ;

[0637] N-叔丁基-3-[[2-(2,3-二羟基苯基)乙酰基]氨基]苯甲酰胺(化合物2.16) ;

[0638] N-叔丁基-3-[[2-[2-羟基-5-(三氟甲基)苯基]乙酰基]氨基]苯甲酰胺(化合物2.17) ;

[0639] 3-[2-[3-(叔丁基氨基甲酰基)苯胺基]-2-氧代-乙基]-4-羟基-苯甲酸甲酯(化合物2.18) ;

[0640] N-叔丁基-3-[[2-[2-羟基-4-(三氟甲基)苯基]乙酰基]氨基]苯甲酰胺(化合物2.19) ;

[0641] N-叔丁基-4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物3) ;

- [0642] N-(1,1-二甲基丙基)-4-[[2-(4-氟-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物3.1a);
- [0643] N-叔丁基-4-[[2-(4-氟-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物3.2a);
- [0644] N-叔丁基-4-[[2-(2-氯-6-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物3.3a);
- [0645] 4-[[2-(4-溴-5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-叔丁基-吡啶-2-甲酰胺(化合物3.4a);
- [0646] 4-[[2-(5-叔丁基-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-氰基环丁基)吡啶-2-甲酰胺(化合物3.5a);
- [0647] 4-[[2-(5-叔丁基-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-甲基环丁基)吡啶-2-甲酰胺(化合物3.6a);
- [0648] N-叔丁基-4-[2-(2,5-二溴-3-氟-6-羟基苯基)乙酰氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物3.7a);
- [0649] N-叔丁基-4-[[2-[2-羟基-5-(三氟甲基)苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物3.5b);
- [0650] N-叔丁基-4-[[2-(4-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物3.6b);
- [0651] N-叔丁基-4-[[2-[2-羟基-4-(三氟甲基)苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物3.7b);
- [0652] N-叔丁基-4-[[2-(2-羟基-5-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物3.8b);
- [0653] N-叔丁基-4-[(6-羟基茚满-1-羰基)氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物3.9b);
- [0654] N-叔丁基-4-[(7-羟基茚满-1-羰基)氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物3.10b);
- [0655] N-叔丁基-4-[[2-(2,5-二溴-3-氯-6-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物3.11b);
- [0656] N-叔丁基-4-[[2-(3-羟基苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物3.12b);
- [0657] N-叔丁基-4-[[2-(2-氟-5-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物3.13b);
- [0658] N-叔丁基-4-[[2-(4-氯-3-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物3.14b);
- [0659] N-叔丁基-4-[[2-(2-氯-3-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物3.15b);
- [0660] N-叔丁基-4-[[2-(2-氯-5-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物3.16b);
- [0661] N-叔丁基-4-[[2-(3-氯-5-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物3.17b);
- [0662] N-叔丁基-3-[[2-(3-羟基苯基)乙酰基]氨基]苯甲酰胺(化合物4);
- [0663] N-叔丁基-3-[[2-(1H-吡唑-3-基)乙酰基]氨基]苯甲酰胺(化合物4.1);

- [0664] N-叔丁基-3-[[2-(5-氟-1H-吡啶-3-基)乙酰基]氨基]苯甲酰胺(化合物4.2) ;
- [0665] N-叔丁基-3-[[2-(2-羟基苯基)乙酰基]氨基]苯甲酰胺(化合物4.3) ;
- [0666] N-叔丁基-4-[[2-(2-噻吩基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物5) ;
- [0667] 4-[[2-(2-金刚烷基)乙酰基]氨基]-N-叔丁基-吡啶-2-甲酰胺(化合物5.1) ;
- [0668] N-叔丁基-4-[[2-(4-氟-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物5.2) ;
- [0669] N-叔丁基-4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物5.3) ;
- [0670] N-叔丁基-4-[[2-(2-呋喃基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物5.4) ;
- [0671] N-叔丁基-4-[[2-(3-氯苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物5.5) ;
- [0672] N-叔丁基-4-[[2-(1H-吡啶-3-基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物5.6) ;
- [0673] N-叔丁基-4-[[2-(邻甲苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物5.7) ;
- [0674] N-叔丁基-4-[[2-(3,4-二氯苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物5.8) ;
- [0675] N-叔丁基-4-[[2-(3-氟苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物5.9) ;
- [0676] N-叔丁基-4-[[2-(5-氯-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物5.10) ;
- [0677] N-叔丁基-4-[[2-(对甲苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物5.11) ;
- [0678] N-叔丁基-4-[[2-(2-氟苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物5.12) ;
- [0679] N-叔丁基-4-[[2-(4-氟苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物5.13) ;
- [0680] N-叔丁基-4-[[2-(间甲苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物5.14) ;
- [0681] 4-[[2-(1,3-苯并噁唑-6-基)乙酰基]氨基]-N-叔丁基-吡啶-2-甲酰胺(化合物5.15) ;
- [0682] N-叔丁基-4-[[2-(2-氯-3-吡啶基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物5.16) ;
- [0683] N-叔丁基-4-[[2-(2,6-二氯苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物5.17) ;
- [0684] N-叔丁基-4-[[2-(4-氯-3-氟-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物5.18) ;
- [0685] N-叔丁基-4-[[2-(3,5-二氯苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物5.19) ;
- [0686] N-叔丁基-4-[[2-(2-氯苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物5.20) ;
- [0687] N-叔丁基-4-[[2-(3-氯-4-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物5.21) ;
- [0688] N-叔丁基-4-(茚满-1-羰基氨基)吡啶-2-甲酰胺(化合物5.22) ;
- [0689] N-叔丁基-4-[(2-喹啉-6-基乙酰基)氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物5.23) ;
- [0690] N-叔丁基-4-[[2-(2-萘基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物5.24) ;
- [0691] N-叔丁基-4-(2,3-二氢苯并呋喃-3-羰基氨基)吡啶-2-甲酰胺(化合物5.25) ;
- [0692] N-叔丁基-4-(6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-羰基氨基)吡啶-2-甲酰胺(化合物5.26) ;
- [0693] N-叔丁基-4-(1,2,3,4-四氢化萘-1-羰基氨基)吡啶-2-甲酰胺(化合物5.27) ;
- [0694] N-叔丁基-4-[[2-(6-喹啉基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物5.29) ;
- [0695] N-叔丁基-4-[[1-(3-氯苯基)环丙烷羰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物5.31) ;
- [0696] N-叔丁基-4-[[2-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁烯-6-基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物5.32) ;

- [0697] N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)-4-[(2-异色满-1-基乙酰基)氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物5.33) ;
- [0698] 4-[[2-(4,4-二氟环己基)乙酰基]氨基]-N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)吡啶-2-甲酰胺(化合物5.34) ;
- [0699] N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)-4-[[2-[4-(三氟甲基)苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物5.35) ;
- [0700] N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)-4-[[2-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物5.36) ;
- [0701] N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)-4-[[2-[3-(三氟甲基)苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物5.37) ;
- [0702] N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)-4-[[2-[2-(三氟甲基)苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物5.38) ;
- [0703] 4-[[2-(2,3-二氢-1,4-苯并噁嗪-4-基)乙酰基]氨基]-N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)吡啶-2-甲酰胺(化合物5.39) ;
- [0704] N-叔丁基-4-[[2-(5-氰基-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物6) ;
- [0705] 3-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1,1,2,2-四甲基丙基)苯甲酰胺(化合物7) ;
- [0706] 3-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1,1-二甲基丁基)苯甲酰胺(化合物7.1) ;
- [0707] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1,1-二甲基丁基)吡啶-2-甲酰胺(化合物7.2) ;
- [0708] 3-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-环己基-苯甲酰胺(化合物7.3) ;
- [0709] 3-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-四氢吡喃-4-基-苯甲酰胺(化合物7.4) ;
- [0710] 3-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1,1,2-三甲基丙基)苯甲酰胺(化合物7.5) ;
- [0711] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1,1,2-三甲基丙基)吡啶-2-甲酰胺(化合物7.6) ;
- [0712] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-异丙基-吡啶-2-甲酰胺(化合物7.7) ;
- [0713] 3-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(4-甲基四氢吡喃-4-基)苯甲酰胺(化合物7.8) ;
- [0714] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(4-甲基四氢吡喃-4-基)吡啶-2-甲酰胺(化合物7.9) ;
- [0715] 3-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-甲基环丁基)苯甲酰胺(化合物7.10) ;
- [0716] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-四氢吡喃-4-基-吡啶-2-甲酰胺(化合物7.11) ;

- [0717] 4-[2-(5-氯-2-羟基苯基)乙酰氨基]-N-[(1s,4s)-4-羟基环己基]吡啶-2-甲酰胺(化合物7.12)；
- [0718] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-仲丁基-吡啶-2-甲酰胺(化合物7.13)；
- [0719] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(2-羟基-1,1,2-三甲基-丙基)吡啶-2-甲酰胺(化合物7.14)；
- [0720] N-(3-二环[1.1.1]戊基)-4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物7.15)；
- [0721] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-氰基环丁基)吡啶-2-甲酰胺(化合物7.16)；
- [0722] 3-[[3-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]苯甲酰基]氨基]哌啶-1-甲酸叔丁基酯(化合物8)；
- [0723] 3-[[4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-羰基]氨基]哌啶-1-甲酸叔丁基酯(化合物8.1)；
- [0724] 4-[[3-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]苯甲酰基]氨基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁基酯(化合物8.2)；
- [0725] (1r,5s,6s)-6-{4-[2-(5-氯-2-羟基苯基)乙酰氨基]吡啶-2-酰氨基}-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁基酯(化合物8.3)；
- [0726] N-叔丁基-3-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-4-氟-苯甲酰胺(化合物9)；
- [0727] N-叔丁基-3-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-5-甲基-苯甲酰胺(化合物9.1)；
- [0728] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1,1-二甲基丙基)吡啶-2-甲酰胺(化合物9.2)；
- [0729] N-叔丁基-4-[[2-(5-叔丁基-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物10)；
- [0730] N-叔丁基-5-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-2-羟基-苯甲酰胺(化合物11)；
- [0731] N-叔丁基-3-[[2-(5-氰基-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]苯甲酰胺(化合物12)；
- [0732] 3-[2-[[2-(叔丁基氨基甲酰基)-4-吡啶基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-羟基-苯甲酸甲酯(化合物13)；
- [0733] N-叔丁基-3-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-4-羟基-苯甲酰胺(化合物14)；
- [0734] N-叔丁基-4-[[2-(2-羟基-5-甲基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物15)；
- [0735] N-叔丁基-3-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-4-甲氧基-苯甲酰胺(化合物16)；
- [0736] N-叔丁基-5-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-2-氟-苯甲酰胺(化合物17)；
- [0737] N-叔丁基-3-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-5-氟-苯甲酰胺(化合物

- 18) ;
- [0738] N-叔丁基-4-[[2-(3-羟基-2-吡啶基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物19) ;
- [0739] N-叔丁基-4-[[2-(5-氟-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物20) ;
- [0740] N-叔丁基-4-[[2-(1R或1S)-茚满-1-羰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物21a) ;
- [0741] N-叔丁基-4-[[2-(1R或1S)-茚满-1-羰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物21b) ;
- [0742] N-叔丁基-4-[[2-(2-苯基乙酰基)氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物22) ;
- [0743] 4-(3,3-二甲基丁酰氨基)-N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)吡啶-2-甲酰胺(化合物22.1) ;
- [0744] 4-[[2-(2-环戊基乙酰基)氨基]-N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)吡啶-2-甲酰胺(化合物22.2) ;
- [0745] 4-[[2-(3-氯-4-吡啶基)乙酰基]氨基]-N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)吡啶-2-甲酰胺(化合物22.3) ;
- [0746] 4-[[2-(4-氯苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-氰基环丙基)吡啶-2-甲酰胺(化合物23) ;
- [0747] 4-[[2-(3-氯苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-氰基环丙基)吡啶-2-甲酰胺(化合物23.1) ;
- [0748] 4-[[2-(2-氯-5-氟-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-氰基环丙基)吡啶-2-甲酰胺(化合物23.2) ;
- [0749] N-叔丁基-4-(茚满-2-羰基氨基)吡啶-2-甲酰胺(化合物23.3) ;
- [0750] N-叔丁基-4-[[2-[2-(二氟甲氧基)苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物23.4) ;
- [0751] N-叔丁基-4-[[2-[2-(二氟甲基)苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物23.5) ;
- [0752] N-叔丁基-4-[[2-(3,4-二氟苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物23.6) ;
- [0753] N-叔丁基-4-[[2-(3,5-二氟苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物23.7) ;
- [0754] N-叔丁基-4-[[2-(2,3-二氟苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物23.8) ;
- [0755] 4-[[2-(2-氯苯基)乙酰基]氨基]-N-四氢吡喃-4-基-吡啶-2-甲酰胺(化合物23.9) ;
- [0756] N-(1-氰基环丁基)-4-[[2-(6-喹啉基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物23.11) ;
- [0757] N-叔丁基-4-[[2-[2-(三氟甲基)苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物23.12) ;
- [0758] 4-[[2-(2-溴苯基)乙酰基]氨基]-N-叔丁基-吡啶-2-甲酰胺(化合物23.13) ;
- [0759] N-叔丁基-4-[[2-(2-氰基苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物23.14) ;
- [0760] 4-[[2-(2-氯苯基)乙酰基]氨基]-N-(4-氰基四氢吡喃-4-基)吡啶-2-甲酰胺(化合物23.15) ;
- [0761] N-(4-氰基四氢吡喃-4-基)-4-[[2-(6-喹啉基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物23.16) ;
- [0762] 4-[[2-(2-氯-5-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-氰基环丙基)吡啶-2-甲酰胺(化合物24) ;

- [0763] N-(3-二环[1.1.1]戊基)-4-[[2-(5-叔丁基-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物25)；
- [0764] -[[2-(5-叔丁基-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(4-氰基四氢吡喃-4-基)吡啶-2-甲酰胺(化合物25.1)；
- [0765] N-叔丁基-4-[[2-(2-羟基-5-苯基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物26)；
- [0766] N-叔丁基-4-[[2-[5-氯-2-羟基-4-(吡咯烷-1-基甲基)苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物27)；
- [0767] N-叔丁基-4-[[2-[4-[(叔丁基氨基)甲基]-5-氯-2-羟基-苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物27.1)；
- [0768] N-叔丁基-4-[[2-[5-氯-2-羟基-4-(吗啉代甲基)苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物27.2)；
- [0769] N-叔丁基-4-[[2-[5-氯-4-[(3,3-二氟吡咯烷-1-基)甲基]-2-羟基-苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物27.3)；
- [0770] N-叔丁基-4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-5-氟-吡啶-2-甲酰胺(化合物28)；
- [0771] N-叔丁基-4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-3-氟-吡啶-2-甲酰胺(化合物28.1)；
- [0772] 4-[[2-(2-氯苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-氰基环丁基)吡啶-2-甲酰胺(化合物30)；
- [0773] 4-[[2-(2-氯苯基)乙酰基]氨基]-N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)吡啶-2-甲酰胺(化合物30.1)；
- [0774] 4-[[2-(2-氯苯基)乙酰基]氨基]-N-(4-氟-1-二环[2.1.1]己基)吡啶-2-甲酰胺(化合物30.2)；
- [0775] 4-[[2-(2-氯苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-环丙基-1-甲基-乙基)吡啶-2-甲酰胺(化合物30.3)；
- [0776] 4-[[2-(2-氯苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-氰基-1-甲基-乙基)吡啶-2-甲酰胺(化合物30.3a)；
- [0777] 4-[[2-(2-氯苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-甲基-3-二环[1.1.1]戊基)吡啶-2-甲酰胺(化合物30.4)；
- [0778] 4-[[2-(2-氯苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-氰基-3-二环[1.1.1]戊基)吡啶-2-甲酰胺(化合物30.5)；
- [0779] 4-[[2-(2-氯苯基)乙酰基]氨基]-N-(2,2-二氟环丙基)吡啶-2-甲酰胺(化合物30.6)；
- [0780] 4-[[2-(2-氯苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-氰基环丙基)吡啶-2-甲酰胺(化合物30.7)；
- [0781] 4-[[2-(2-氯苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-甲基环丙基)吡啶-2-甲酰胺(化合物30.8)；
- [0782] 4-[[2-(2-氯苯基)乙酰基]氨基]-N-(3-氟-1-二环[1.1.1]戊基)吡啶-2-甲酰胺(化合物30.9)；

- [0783] 4-[[2-(2-氯苯基)乙酰基]氨基]-N-(2-氟-1,1-二甲基-乙基)吡啶-2-甲酰胺(化合物30.10)；
- [0784] 4-[[2-(2-氯苯基)乙酰基]氨基]-N-(4-乙炔基四氢吡喃-4-基)吡啶-2-甲酰胺(化合物30.11)；
- [0785] 4-[[2-(2-氯苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-氰基环戊基)吡啶-2-甲酰胺(化合物30.12)；
- [0786] 4-[[2-(2-氯苯基)乙酰基]氨基]-N-(2,2-二氟-1,1-二甲基-乙基)吡啶-2-甲酰胺(化合物30.13)；
- [0787] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(4-氰基四氢吡喃-4-基)吡啶-2-甲酰胺(化合物31)；
- [0788] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-乙炔基环戊基)吡啶-2-甲酰胺(化合物31.2)；
- [0789] 4-[2-(5-氯-2-羟基苯基)乙酰氨基]-N-[(1s,2s)-2-羟基环己基]吡啶-2-甲酰胺(化合物31.3)；
- [0790] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]吡啶-2-甲酰胺或4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[(1R,2R)-2-羟基环己基]吡啶-2-甲酰胺(化合物31.3a)；
- [0791] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(4-乙炔基四氢吡喃-4-基)吡啶-2-甲酰胺(化合物31.4)；
- [0792] N-[(6-氨基-2-吡啶基)甲基]-4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物32)；
- [0793] 12-[[4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-羰基]氨基]十二酸(化合物32.1)；
- [0794] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(3-吡啶基甲基)吡啶-2-甲酰胺(化合物32.2)；
- [0795] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(2-吡啶基甲基)吡啶-2-甲酰胺(化合物32.3)；
- [0796] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(4-吡啶基甲基)吡啶-2-甲酰胺(化合物32.4)；
- [0797] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[(2-羟基苯基)甲基]吡啶-2-甲酰胺(化合物32.5)；
- [0798] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1,1-二甲基-2-吗啉代-乙基)吡啶-2-甲酰胺(化合物32.6)；
- [0799] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)吡啶-2-甲酰胺(化合物32.7)；
- [0800] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(3,3-二氟-4-哌啶基)吡啶-2-甲酰胺(化合物32.8)；
- [0801] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1H-咪唑-2-基)吡啶-2-甲酰胺(化合物32.9)；

- [0802] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[(1R,2R)-2-羟基环戊基]吡啶-2-甲酰胺(化合物33)；
- [0803] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-氰基-1-甲基-乙基)吡啶-2-甲酰胺(化合物34)；
- [0804] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[3-(羟基甲基)四氢呋喃-3-基]吡啶-2-甲酰胺(化合物35)；
- [0805] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[(3R)-3-(羟基甲基)四氢呋喃-3-基]吡啶-2-甲酰胺或4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[(3S)-3-(羟基甲基)四氢呋喃-3-基]吡啶-2-甲酰胺(化合物35a)；
- [0806] -[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[(3R)-3-(羟基甲基)四氢呋喃-3-基]吡啶-2-甲酰胺或4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[(3S)-3-(羟基甲基)四氢呋喃-3-基]吡啶-2-甲酰胺(化合物35b)；
- [0807] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(4-羟基-4-甲基-环己基)吡啶-2-甲酰胺,为6:4的立体异构体的混合物(化合物35.1)；
- [0808] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[(1s,2r)-2-(羟基甲基)环己基]吡啶-2-甲酰胺(化合物35.2)；
- [0809] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[(1s,3r)-3-羟基环戊基]吡啶-2-甲酰胺(化合物35.3)；
- [0810] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[2-羟基-1-(羟基甲基)-1-甲基-乙基]吡啶-2-甲酰胺(化合物35.4)；
- [0811] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(3-羟基环己基)吡啶-2-甲酰胺,为立体异构体的混合物(化合物35.6)；
- [0812] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(3-苯氧基丙基)吡啶-2-甲酰胺(化合物35.7)；
- [0813] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-甲基环丙基)吡啶-2-甲酰胺(化合物35.8)；
- [0814] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[1-甲基-1-(2-吡啶基)乙基]吡啶-2-甲酰胺(化合物35.9)；
- [0815] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(3-苯基丙基)吡啶-2-甲酰胺(化合物35.10)；
- [0816] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[2-羟基-1-(2-吡啶基)乙基]吡啶-2-甲酰胺(化合物35.11)；
- [0817] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[(5-甲氧基-2-吡啶基)甲基]吡啶-2-甲酰胺(化合物35.12)；
- [0818] 3-[[4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-羰基]氨基]-3-甲基-丁酸乙酯(化合物35.13)；
- [0819] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(3-羟基-1,1-二甲基-丙基)吡啶-2-甲酰胺(化合物35.14)；
- [0820] N-苄基-4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物

35.15) ;

[0821] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-苯基-吡啶-2-甲酰胺(化合物35.16) ;

[0822] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[(1S,2S)-2-羟基环戊基]吡啶-2-甲酰胺(化合物35.17) ;

[0823] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[(1R,2S)-2-羟基环戊基]吡啶-2-甲酰胺(化合物35.18) ;

[0824] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[(1S,2R)-2-羟基环戊基]吡啶-2-甲酰胺(化合物35.19) ;

[0825] 3-[[2-(5-氟-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-甲基环己基)苯甲酰胺(化合物35.20) ;

[0826] N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)-3-[[2-(5-氟-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]苯甲酰胺(化合物35.21) ;

[0827] N-环己基-3-[[2-(5-氟-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]苯甲酰胺(化合物35.22) ;

[0828] 3-[[2-(5-氟-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[3-(羟基甲基)四氢呋喃-3-基]苯甲酰胺(化合物35.23) ;

[0829] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-乙炔基环己基)吡啶-2-甲酰胺(化合物35.24) ;

[0830] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[1-(羟基甲基)环丁基]吡啶-2-甲酰胺(化合物35.25) ;

[0831] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[3-(羟基甲基)氧杂环丁烷-3-基]吡啶-2-甲酰胺(化合物35.26) ;

[0832] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-氰基-2-甲氧基-1-甲基-乙基)吡啶-2-甲酰胺(化合物35.27) ;

[0833] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[(1-羟基环丁基)甲基]吡啶-2-甲酰胺(化合物35.28) ;

[0834] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)吡啶-2-甲酰胺(化合物36) ;

[0835] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-氰基-1,2-二甲基-丙基)吡啶-2-甲酰胺(化合物37) ;

[0836] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-甲基环戊基)吡啶-2-甲酰胺(化合物38) ;

[0837] N-(4-叔丁基环己基)-4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物39) ;

[0838] N-叔丁基-4-[[2-(2-氯-3-氟-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物40) ;

[0839] N-叔丁基-4-[[2-(2-氯-5-氟-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物40.1) ;

[0840] N-(4-氰基四氢吡喃-4-基)-3-[[2-(5-氟-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]苯甲酰胺(化合物41) ;

[0841] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[4-(2-羟基乙基)四氢吡喃-4-基]

吡啶-2-甲酰胺(化合物42)；

[0842] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[1,1-二甲基-3-(2,2,2-三氟乙基氨基)丙基]吡啶-2-甲酰胺(化合物43)；

[0843] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(4-氟-1-二环[2.1.1]己基)吡啶-2-甲酰胺(化合物44)；

[0844] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[3-(2,2-二甲基丙酰基氨基)-1,1-二甲基-丙基]吡啶-2-甲酰胺(化合物45)；

[0845] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-氰基-2-羟基-1-甲基-乙基)吡啶-2-甲酰胺(化合物46)；

[0846] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[(1S)-1-氰基-2-羟基-1-甲基-乙基]吡啶-2-甲酰胺或4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[(1R)-1-氰基-2-羟基-1-甲基-乙基]吡啶-2-甲酰胺(化合物46a)；

[0847] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[(1S)-1-氰基-2-羟基-1-甲基-乙基]吡啶-2-甲酰胺或4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[(1R)-1-氰基-2-羟基-1-甲基-乙基]吡啶-2-甲酰胺(化合物46b)；

[0848] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(3-氰基四氢呋喃-3-基)吡啶-2-甲酰胺(化合物47)；

[0849] 2-[4-[[4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-羰基]氨基]四氢吡喃-4-基]乙酸甲酯(化合物47.1)；

[0850] 4-[[4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-羰基]氨基]四氢吡喃-4-甲酸甲酯(化合物47.2)；

[0851] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(3-氰基氧杂环丁烷-3-基)吡啶-2-甲酰胺(化合物47.3)；

[0852] 4-[[2-(5-氟-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-甲基环丁基)吡啶-2-甲酰胺(化合物48)；

[0853] N-(4-氰基四氢吡喃-4-基)-4-[[2-(5-氟-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物48.1)；

[0854] N-[3-(叔丁基氨基)-1,1-二甲基-3-氧代-丙基]-4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物49)；

[0855] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[3-(甲磺酰氨基)-1,1-二甲基-丙基]吡啶-2-甲酰胺(化合物50)；

[0856] N-(3-乙酰氨基-1,1-二甲基-丙基)-4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物51)；

[0857] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[4-(羟基甲基)四氢吡喃-4-基]吡啶-2-甲酰胺(化合物53)；

[0858] N-叔丁基-4-[[2-[3-(1-羟基乙基)苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物54)；

[0859] N-叔丁基-5-氯-4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物55)；

- [0860] N-叔丁基-4-[[2-[5-氯-2-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物56)；
- [0861] N-叔丁基-4-[[[(1S)或(1R)-4-氯-7-羟基-茛满-1-羰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺和实施例57b:N-叔丁基-4-[[[(1S)或(1R)-4-氯-7-羟基-茛满-1-羰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物57a)；
- [0862] N-叔丁基-4-[[[(1S)或(1R)-4-氯-7-羟基-茛满-1-羰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺和实施例57b:N-叔丁基-4-[[[(1S)或(1R)-4-氯-7-羟基-茛满-1-羰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物57b)；
- [0863] N-叔丁基-4-[[2-(2-环丙基苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物58)；
- [0864] 4-[[2-(3-溴-5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-叔丁基-吡啶-2-甲酰胺(化合物59)；
- [0865] N-(4-氟-1-二环[2.1.1]己基)-4-[[2-(2-氟苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物60)；
- [0866] N-(1-氰基-2-羟基-1-甲基-乙基)-4-[[2-(2-氟苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物60.1)；
- [0867] N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)-4-[[2-(2-氟苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物60.2)；
- [0868] N-叔丁基-4-[[2-(5-氯-2-羟基-3-异丙基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物61)；
- [0869] N-叔丁基-4-[[2-[5-氯-2-羟基-3-(1-甲氧基乙基)苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物62)；
- [0870] 4-[[2-(6-喹啉基)乙酰基]氨基]-N-四氢吡喃-4-基-吡啶-2-甲酰胺(化合物63)；
- [0871] 4-(苄基氨基甲酰基氨基)-N-叔丁基-吡啶-2-甲酰胺(化合物64)；
- [0872] N-叔丁基-4-(环己基甲基氨基甲酰基氨基)吡啶-2-甲酰胺(化合物64.1)；
- [0873] N-叔丁基-4-(2-苯基乙基氨基甲酰基氨基)吡啶-2-甲酰胺(化合物64.2)；
- [0874] N-叔丁基-4-[[[(1R)-1-苯基乙基]氨基甲酰基氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物64.3)；
- [0875] N-叔丁基-4-[[[(1S)-1-苯基乙基]氨基甲酰基氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物64.4)；
- [0876] N-叔丁基-4-[(2-氯苯基)甲基氨基甲酰基氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物64.5)；
- [0877] N-叔丁基-4-(1H-吡啶-3-基氨基甲酰基氨基)吡啶-2-甲酰胺(化合物64.6)；
- [0878] N-叔丁基-4-[(3-氯苯基)甲基氨基甲酰基氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物64.7)；
- [0879] N-叔丁基-4-[(4-氯苯基)甲基氨基甲酰基氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物64.8)；
- [0880] N-叔丁基-4-[(2-羟基苯基)氨基甲酰基氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物65)；
- [0881] N-叔丁基-4-[(2-甲氧基苯基)甲基氨基甲酰基氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物65.1)；
- [0882] N-叔丁基-4-[(2-羟基苯基)甲基氨基甲酰基氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物65.2)；
- [0883] N-叔丁基-4-[(3-羟基苯基)甲基氨基甲酰基氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物65.3)；
- [0884] N-叔丁基-4-[(4-羟基苯基)甲基氨基甲酰基氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物65.4)；

- [0885] N-叔丁基-4-[[2-[2-羟基-5-(1-羟基乙基)苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物66)；
- [0886] N-叔丁基-4-[[2-[2-羟基-5-[1-(2,2,2-三氟乙基氨基)乙基]苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物67)；
- [0887] N-叔丁基-4-[[2-[3-(氰基甲基)苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物68)；
- [0888] N-叔丁基-4-[[2-[3-(甲氧基甲基)苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物69)；
- [0889] N-叔丁基-4-[[2-[2-羟基-5-(吗啉代甲基)苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物70)；
- [0890] 3-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(3-氰基四氢呋喃-3-基)苯甲酰胺(化合物71)；
- [0891] 3-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-甲基环己基)苯甲酰胺(化合物71.1)；
- [0892] 4-[[2-(5-氟-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[3-(羟基甲基)四氢呋喃-3-基]吡啶-2-甲酰胺(化合物72)；
- [0893] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[1-(羟基甲基)-2-甲氧基-1-甲基-乙基]吡啶-2-甲酰胺(化合物73)；
- [0894] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1,1-二甲基丁-2-炔基)吡啶-2-甲酰胺(化合物73.1)；
- [0895] 3-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)苯甲酰胺(化合物74)；
- [0896] 3-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[3-(羟基甲基)四氢呋喃-3-基]苯甲酰胺(化合物74.1)；
- [0897] N-叔丁基-4-[[2-[2-羟基-5-(3-羟基丙基)苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物75)；
- [0898] 4-[[2-(5-氯-4-氟-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-甲基环丁基)吡啶-2-甲酰胺(化合物76)；
- [0899] 4-[[2-(2,5-二氟苯基)乙酰基]氨基]-N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)吡啶-2-甲酰胺(化合物77)；
- [0900] 4-[[2-(2,5-二氟苯基)乙酰基]氨基]-N-(4-氟-1-二环[2.1.1]己基)吡啶-2-甲酰胺(化合物77.1)；
- [0901] 4-[[2-(4-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)吡啶-2-甲酰胺(化合物78)；
- [0902] N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)-4-[[2-[2-羟基-4-(三氟甲基)苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物78.1)；
- [0903] N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)-4-[[2-[2-羟基-5-(三氟甲基)苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物78.2)；
- [0904] 4-[(2-色满-4-基乙酰基)氨基]-N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)吡啶-2-甲酰胺(化合物79)；

- [0905] N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)-4-[[2-(1-异丙基-3,5-二甲基-吡唑-4-基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物79.1);
- [0906] N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)-4-[[2-(1H-吡唑-4-基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物79.2);
- [0907] N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)-4-[[2-(1H-吡唑-7-基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物79.3);
- [0908] 3-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(4-氰基四氢吡喃-4-基)苯甲酰胺(化合物80);
- [0909] N-(1-氰基-1-甲基-乙基)-4-[[2-(5-氟-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物81);
- [0910] N-(1-氰基-2-羟基-1-甲基-乙基)-4-[[2-(5-氟-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物81.1);
- [0911] 4-[[2-(5-氟-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-异丙基-吡啶-2-甲酰胺(化合物81.2);
- [0912] N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)-4-[[2-(5-氟-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物81.3);
- [0913] N-(4-氟-1-二环[2.1.1]己基)-4-[[2-(5-氟-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物81.4);
- [0914] 4-[[2-(5-氟-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[1-(羟基甲基)环丁基]吡啶-2-甲酰胺(化合物81.5);
- [0915] N-叔丁基-6-[[2-(5-氯-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]嘧啶-4-甲酰胺(化合物82);
- [0916] N-(1-氰基-1-甲基-乙基)-4-(噻吩-3-羰基氨基)吡啶-2-甲酰胺(化合物83);
- [0917] N-(1-氰基-1-甲基-乙基)-4-[(2-环己基乙酰基)氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物83.1);
- [0918] N-(1-氰基-1-甲基-乙基)-4-(环己烷羰基氨基)吡啶-2-甲酰胺(化合物83.2);
- [0919] N-(1-氰基-1-甲基-乙基)-4-[(3,3-二氟环戊烷羰基)氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物83.3);
- [0920] N-(1-氰基-1-甲基-乙基)-4-[(1-甲基环戊烷羰基)氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物83.4);
- [0921] N-(1-氰基-1-甲基-乙基)-4-(3-环己基丙酰基氨基)吡啶-2-甲酰胺(化合物83.5);
- [0922] 4-(2-{二环[2.2.1]庚-2-基}乙酰氨基)-N-(1-氰基-1-甲基乙基)吡啶-2-甲酰胺(化合物83.6);
- [0923] N-(1-氰基-1-甲基-乙基)-4-[[2-(1-甲基环己基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物83.7);
- [0924] N-[2-[(1-氰基-1-甲基-乙基)氨基甲酰基]-4-吡啶基]-2-环丙基-嘧啶-5-甲酰胺(化合物83.8);
- [0925] N-[2-[(1-氰基-1-甲基-乙基)氨基甲酰基]-4-吡啶基]-3-异丁基-异噁唑-5-甲

酰胺(化合物83.9)；

[0926] N-(1-氰基-1-甲基-乙基)-4-[[2-(4,4-二氟环己基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物83.10)；

[0927] 4-[(1-苄基环丙烷羰基)氨基]-N-(1-氰基-1-甲基-乙基)吡啶-2-甲酰胺(化合物83.11)；

[0928] N-(1-氰基-1-甲基-乙基)-4-[3-(2-甲氧基-4-吡啶基)丙酰基氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物83.13)；

[0929] 4-[(5-叔丁基-2-甲基-吡唑-3-羰基)氨基]-N-(1-氰基-1-甲基-乙基)吡啶-2-甲酰胺(化合物83.14)；

[0930] N-(1-氰基-1-甲基-乙基)-4-[(2-吡唑-1-基苯甲酰基)氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物83.15)；

[0931] N-[2-[(1-氰基-1-甲基-乙基)氨基甲酰基]-4-吡啶基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺(化合物83.16)；

[0932] N-[2-[(1-氰基-1-甲基-乙基)氨基甲酰基]-4-吡啶基]-3-氧代-4H-1,4-苯并噁嗪-7-甲酰胺(化合物83.17)；

[0933] N-[2-[(1-氰基-1-甲基-乙基)氨基甲酰基]-4-吡啶基]-1-乙基-吡啶-2-甲酰胺(化合物83.18)；

[0934] N-(1-氰基-1-甲基-乙基)-4-[[2-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-3-羰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物83.19)；

[0935] N-[2-[(1-氰基-1-甲基-乙基)氨基甲酰基]-4-吡啶基]-3-苯基-异噁唑-4-甲酰胺(化合物83.20)；

[0936] 4-[(1-苄基吡唑-4-羰基)氨基]-N-(1-氰基-1-甲基-乙基)吡啶-2-甲酰胺(化合物83.21)；

[0937] N-(1-氰基-1-甲基-乙基)-4-[(2-甲基-5-苯基-吡唑-3-羰基)氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物83.22)；

[0938] N-(1-氰基-1-甲基-乙基)-4-[[2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯甲酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物83.23)；

[0939] N-(1-氰基-1-甲基-乙基)-4-[(3-甲基-1-苯基-吡唑-4-羰基)氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物83.24)；

[0940] N-[2-[(1-氰基-1-甲基-乙基)氨基甲酰基]-4-吡啶基]-2-苯氧基-吡啶-3-甲酰胺(化合物83.25)；

[0941] N-(1-氰基-1-甲基-乙基)-4-[[2,5-二甲基-1-(2-噻吩基甲基)吡咯-3-羰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物83.26)；

[0942] N-[2-[(1-氰基-1-甲基-乙基)氨基甲酰基]-4-吡啶基]-5-(2-甲氧基苯基)异噁唑-3-甲酰胺(化合物83.27)；

[0943] N-[2-[(1-氰基-1-甲基-乙基)氨基甲酰基]-4-吡啶基]-4-甲基-2-苯基-噁唑-5-甲酰胺(化合物83.28)；

[0944] 4-[(4-乙酰氨基苯甲酰基)氨基]-N-(1-氰基-1-甲基-乙基)吡啶-2-甲酰胺(化合物83.29)；

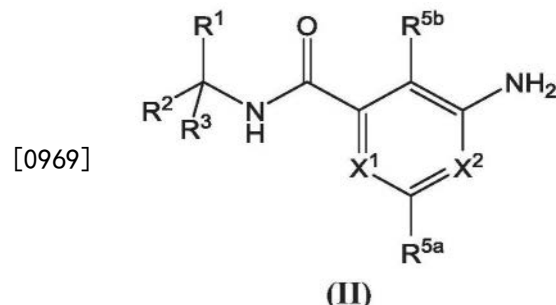
- [0945] N-[2-[(1-氰基-1-甲基-乙基)氨基甲酰基]-4-吡啶基]-1,3-苯并噻唑-7-甲酰胺(化合物83.30);
- [0946] N-(1-氰基-1-甲基-乙基)-4-[3-(4-氟苯基)丁酰氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物83.31);
- [0947] N-[2-[(1-氰基-1-甲基-乙基)氨基甲酰基]-4-吡啶基]-1-甲基-2-氧代-喹啉-3-甲酰胺(化合物83.32);
- [0948] N-叔丁基-3-[[2-(2-羟基环己基)乙酰基]氨基]苯甲酰胺(化合物84);
- [0949] N-叔丁基-6-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]嘧啶-4-甲酰胺(化合物85);
- [0950] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[1-氰基-2-甲氧基-1-(甲氧基甲基)乙基]吡啶-2-甲酰胺(化合物86);
- [0951] 4-[[2-(3-氨基-4-叔丁基-苯基)乙酰基]氨基]-N-叔丁基-吡啶-2-甲酰胺(化合物87);
- [0952] 4-[[2-(2-氨基-4-叔丁基-苯基)乙酰基]氨基]-N-叔丁基-吡啶-2-甲酰胺(化合物88);
- [0953] N-叔丁基-4-[[2-(4-叔丁基-3-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物89);
- [0954] N-叔丁基-4-[[2-(4-叔丁基-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物90);
- [0955] N-叔丁基-4-[[2-(4-叔丁基-2-氟-5-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(化合物91);
- [0956] 4-[[2-(4-氯-3-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(4-氰基四氢吡喃-4-基)吡啶-2-甲酰胺(化合物92);
- [0957] 4-[[2-(4-氯-3-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-氰基-1-甲基-乙基)吡啶-2-甲酰胺(化合物92.1);
- [0958] 4-[[2-(4-氯-3-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)吡啶-2-甲酰胺(化合物92.2);
- [0959] 4-[[2-(4-氯-3-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[(1s,2s)-2-羟基环戊基]吡啶-2-甲酰胺(化合物92.3);
- [0960] 4-[[2-(4-叔丁基-3-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[3-(羟基甲基)四氢呋喃-3-基]吡啶-2-甲酰胺(化合物93);
- [0961] 4-[[2-(4-叔丁基-3-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[(2S)-2-羟基环己基]吡啶-2-甲酰胺(化合物93.1);
- [0962] 4-[[2-(4-叔丁基-3-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[(2S)-2-羟基环戊基]吡啶-2-甲酰胺(化合物93.2);
- [0963] 4-[[2-(4-叔丁基-3-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(4-氰基四氢吡喃-4-基)吡啶-2-甲酰胺(化合物93.3);
- [0964] 4-[[2-(4-叔丁基-3-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-氰基-1-甲基-乙基)吡啶-2-甲酰胺(化合物93.4);
- [0965] 4-[[2-(4-叔丁基-3-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)吡啶-

2-甲酰胺(化合物93.5) ;

[0966] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-甲基-1-苯基-乙基)吡啶-2-甲酰胺(化合物94) ;及上述任一个的盐及溶剂化物。

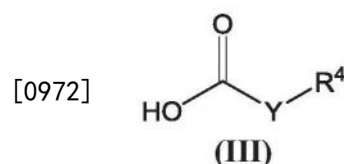
[0967] 通式(I)化合物可如下所述制备,且其制备方法构成本发明的另一方面。

[0968] 其中Z为-C(O)-的通式(I)化合物的制备通过将通式(II)化合物:



[0970] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{5a} 和 R^{5b} 、 X^1 及 X^2 如通式(I)中所定义;

[0971] 与通式(III)化合物反应来进行:



[0973] 其中 R^4 及Y如通式(I)中所定义。

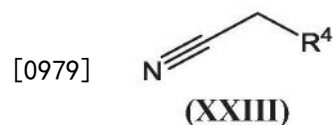
[0974] 该反应适合在偶联剂存在下进行,且此方法特别适于其中 X^1 及 X^2 各自独立为N或 CR^8 的通式(I)化合物,其中 R^8 为卤代基,且Y是键或亚烷基。

[0975] 一个适合的偶联剂的实例为碳二亚胺,例如1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDCI)和三唑,如1-羟基-7-氮杂苯并三唑(HOAt)或羟基苯并三唑(HOBT)。适合地,该反应在碱性条件下,例如在胺(例如二异丙基乙胺(DIPEA))的存在下及在有机溶剂(例如DMF)中进行。

[0976] 或者,偶联剂可以是丙基膦酸酐(T3P)。当T3P用作偶联剂时,该反应可以在碱性条件下,例如在胺(例如二异丙基乙胺(DIPEA)或三乙胺(TEA))存在下及在有机溶剂(例如二噁烷)中进行。

[0977] 还可使用其它已知的肽偶联剂,例如O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(HBTU)、O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐(TBTU)、O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(HATU)、O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐(TATU)、(苯并三唑-1-基氧基)三(二甲基胺基)磷六氟磷酸盐(BOP)、(苯并三唑-1-基氧基)三吡咯烷磷六氟磷酸盐(PyBOP)等。

[0978] 通式(III)化合物可以是商购可得的,或可通过本领域技术人员已知的方法制备。例如,其Y为-CH₂-的通式(III)化合物的合成可将通式(XXIII)的腈类:

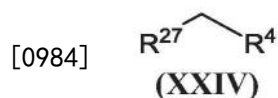


[0980] 其中 R^4 如通式(I)中所定义;

[0981] 与含水碱反应,例如金属氢氧化物如氢氧化锂,然后再酸化例如用盐酸来进行。

[0982] 该反应适合在水溶液中进行,并加热至回流温度。

[0983] 制备通式 (XXIII) 的腈可通过将通式 (XXIV) 化合物:

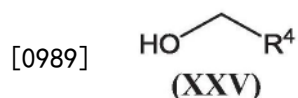


[0985] 其中R⁴如通式 (I) 中所定义且R²⁷为卤素,例如氟、氯或溴,尤其是氯;

[0986] 与氰化物盐反应来进行,例如氰化钠。

[0987] 反应可在约15至25℃的温度下,通常在室温下,在有机溶剂(例如N,N-二甲基甲酰胺)中进行。

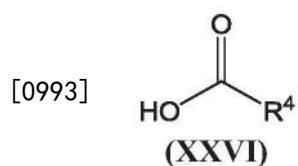
[0988] 通式 (XXIV) 化合物可通过用卤化剂卤化通式 (XXV) 化合物来制备:



[0990] 其中R⁴如通式 (I) 中所定义。

[0991] 用于反应的适合卤化剂取决于需要何种卤基R²⁷。例如,当R²⁷为氯时,卤化剂可以是亚硫酸氯。反应可在约15至25℃的温度、通常在室温、在有机溶剂(例如二氯甲烷)中进行。

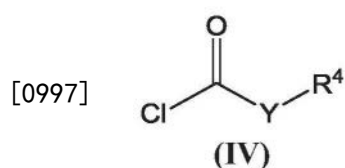
[0992] 通式 (XXV) 化合物可通过还原其中Y是键的通式 (III) 化合物(即,其具有下式) 而获得:



[0994] 其中R⁴如通式 (I) 中所定义。

[0995] 可使用任何适合的还原剂进行还原,例如硼烷-THF,且适合地在高温下进行,例如30-60℃,通常约50℃。

[0996] 在另一制备通式 (I) 化合物方法中,如上文定义通式 (II) 化合物可与通式 (IV) 的酰氯反应:



[0998] 其中R⁴及Y如通式 (I) 中所定义。

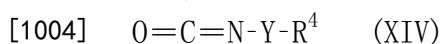
[0999] 该反应适合在碱性条件下进行,例如在胺如DIPEA存在下。

[1000] 此方法特别适于其中Y是键或亚烷基的化合物。

[1001] 该通式 (IV) 的酰氯可以是商购可得的,或可通过自通式 (III) 的羧酸与氯化剂(例如亚硫酸氯)反应获得。

[1002] 通式 (III) 化合物可以是已知,且为商购可得的或可通过本领域技术人员已知的方法制备。

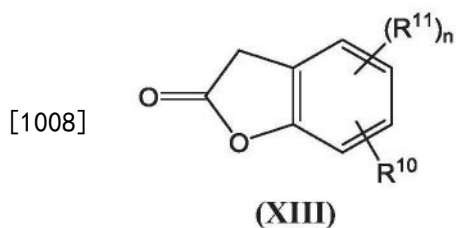
[1003] 或者,对于其中Z为-C(O)NH-的通式(I)化合物,可将该通式(II)化合物与通式(XIV)化合物反应:



[1005] 其中 R^4 及Y如通式(I)中所定义。

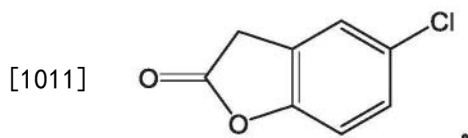
[1006] 适合地,该反应在无水有机溶剂(例如N,N-二甲基甲酰胺)中于升高的温度下进行,例如约70至85°C。

[1007] 另一用于制备通式(Ia)或(Ib)化合物的方法是通过将通式(II)化合物与通式(XIII)化合物反应:



[1009] 其中 R^{10} 、 R^{11} 及n如通式(Ia)中所定义。

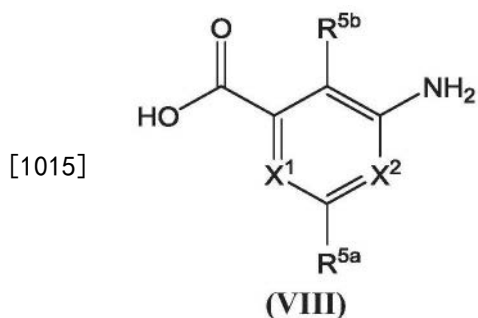
[1010] 例如,为了制备其中 R^{11a} 为Cl且 R^{11b} 是H的通式(Ib)化合物,通式(XIII)化合物可以是5-氯-2(3H)-苯并呋喃酮,其具有以下结构:



[1012] 该反应可在有机溶剂如甲苯中、通常在升高的温度例如约90至120°C如约100至110°C、且在加压条件下例如在密封管中进行。

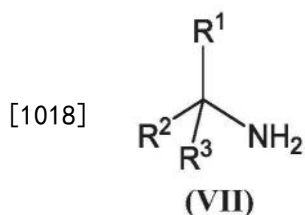
[1013] 通式(XIII)及(XIV)化合物可以是已知,且为商购可得的可可通过本领域技术人员已知的方法制备。

[1014] 通式(II)化合物可通过将通式(VIII)化合物:



[1016] 其中 R^{5a} 、 R^{5b} 、 X^1 及 X^2 如通式(I)中所定义;

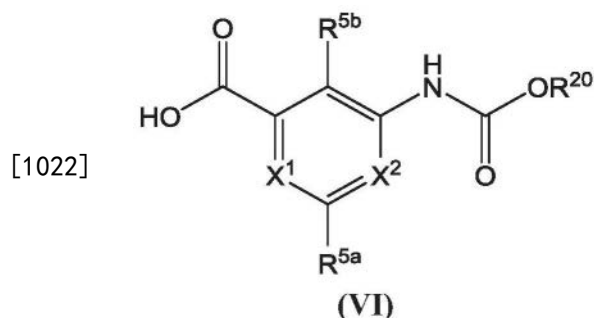
[1017] 与通式(VII)化合物反应而形成:



[1019] 其中 R^1 、 R^2 及 R^3 如通式(I)中所定义。

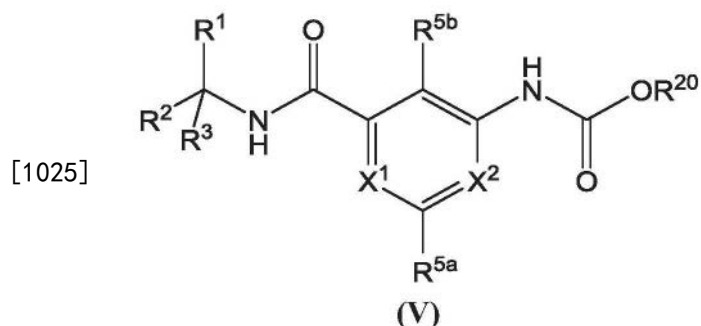
[1020] 适合地,在用于通式(II)和(III)化合物之间反应的如上所述偶联剂存在下进行反应。尽管还可使用EDCI和HOAt或HOBt,但TBTU是此反应特别适合偶联剂。

[1021] 在一些情况中,通式(VIII)化合物可被保护成为通式(VI)的氨基甲酸酯:



[1023] 其中 R^{5a} 、 R^{5b} 、 X^1 及 X^2 如通式(I)中所定义;且 R^{20} 为 C_{1-8} 烷基或苄基。

[1024] 在此情况中,与通式(VII)化合物反应生成通式(V)的氨基甲酸酯:



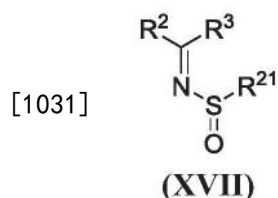
[1026] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 X^1 及 X^2 如通式(I)中所定义;且 R^{20} 如通式(VI)中所定义。

[1027] 该氨基甲酸酯保护基可通过水解、适合地酸水解,例如使用盐酸移除,且可在例如二氯甲烷的有机溶剂中进行。

[1028] 通式(VI)、(VII)及(VIII)化合物为已知的,且为商购可得的或可通过本领域技术人员已知的方法制备。

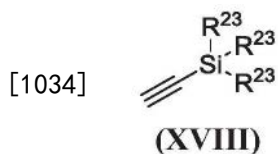
[1029] 例如,其中 X^2 为C-Cl的通式(VIII)化合物可通过将其中 X^2 为CH的通式(VIII)化合物与氯化剂(例如N-氯琥珀酰亚胺)反应来制备。适合地,该反应可在有机溶剂(例如N,N-二甲基甲酰胺)中,于升高的温度(例如约50至70℃)进行。

[1030] 再者,其中 R^1 为乙炔基且 R^2 与 R^3 一起形成碳环或杂环的通式(VII)化合物可通过将通式(XVII)化合物:



[1032] 其中 R^2 与 R^3 形成碳环或杂环,且 R^{21} 为 C_{3-8} 烷基,例如叔丁基;

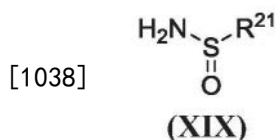
[1033] 与通式(XVIII)化合物反应,适合地在铝催化剂及碱存在下反应:



[1035] 其中R²³各自独立地为C₁₋₃烷基;然后使用酸脱保护来制备。

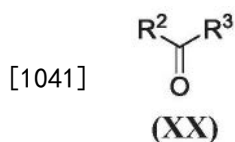
[1036] 适合的碱包括强碱,例如正丁基锂,且用于脱保护步骤的适合的酸为盐酸,适合地在例如二噁烷的有机溶剂中。

[1037] 通式 (XVII) 化合物可通过将通式 (XIX) 化合物:



[1039] 其中R²¹如通式 (XVII) 中所定义;

[1040] 与通式 (XX) 化合物反应来制备:

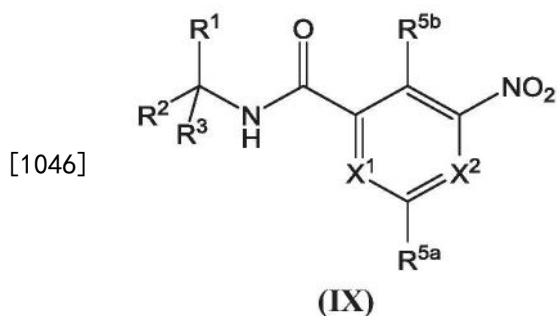


[1042] 其中R²与R³形成碳环或杂环。

[1043] 适合地,该反应用钛 (IV) 催化剂催化,例如乙醇钛 (IV)。

[1044] 通式 (XIX) 及 (XX) 化合物为已知的且容易获得。

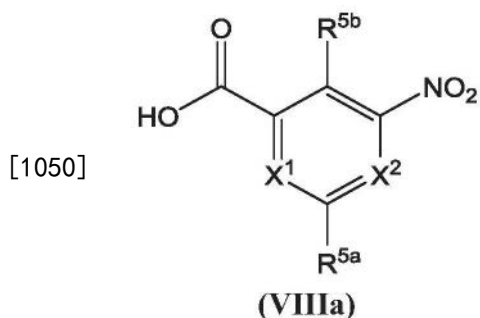
[1045] 用于制备通式 (II) 化合物的备选方法是通过将通式 (IX) 化合物还原来进行,例如通过在钯催化剂上氢化:



[1047] 其中R¹、R²、R³、R^{5a}、R^{5b}、X¹及X²如通式 (I) 中所定义。

[1048] 氢化通常在例如乙醇的醇溶剂中在约15至25℃的温度、例如在室温进行。

[1049] 通式 (IX) 化合物可通过将通式 (VIIIa) 化合物:

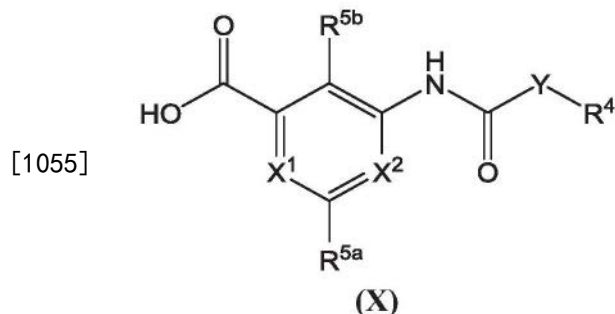


[1051] 其中 R^{5a} 、 R^{5b} 、 X^1 及 X^2 如通式(I)中所定义；

[1052] 与通式(VII)的胺反应而获得。

[1053] 该反应可在偶联剂存在下进行,例如用于通式(II)及(III)化合物之间反应的上述偶联剂之一。

[1054] 用于制备通式(I)化合物的备选方法是将通式(X)化合物:



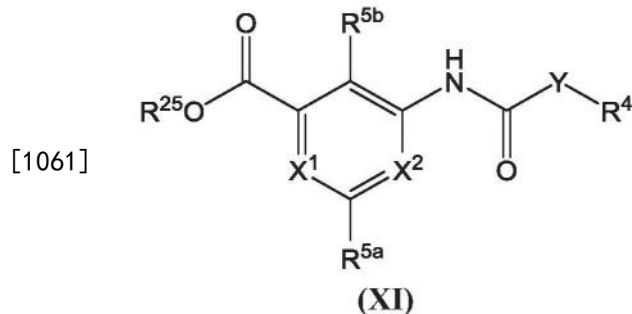
[1056] 其中 X^1 、 X^2 、 Y 、 R^4 、 R^{5a} 及 R^{5b} 如通式(I)中所定义；

[1057] 与如上文定义的通式(VII)化合物反应。

[1058] 此方法特别适用于其中 X^1 为N或 CR^8 的化合物,其中 R^8 是H或卤素,和/或 X^2 为N或 CR^8 ,其中 R^8 是H、OH或 $O(C_{1-4}$ 烷基),和/或 R^{5a} 是H或F。

[1059] 适合地,反应在碱性条件下,例如在胺(例如DIPEA或TEA)的存在下,且在用于通式(II)及(III)化合物之间反应的上述偶联剂的存在下进行。EDCI及HOAt或HOBt是用于该反应的适合偶联剂,HATU、TBTU和HBTU也是如此。

[1060] 通式(X)化合物可通过将通式(XI)化合物脱保护来制备:



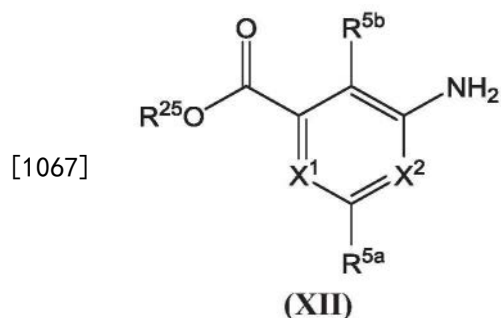
[1062] 其中 X^1 、 X^2 、 Y 、 R^4 、 R^{5a} 及 R^{5b} 如通式(I)中所定义;且 R^{25} 为 C_{1-8} 烷基或苄基。

[1063] 尽管羧酸脱保护的其它方法是本领域已知的和/或在下文中讨论,适合的脱保护剂的一个实例为三溴化硼。

[1064] 当目标化合物为其中 R^4 为被OH取代的通式(I)化合物,例如通式(Ib)、(Ic)、(d)或(Ie)化合物或其中 R^{10} 和/或一个或多个 R^{11} 基为OH的通式(Ia)化合物,该使用三溴化硼于脱保护的方法特别适合。在此类化合物中,在通式(XI)化合物 R^4 结构部分上的OH基团可被保护,如 OR^{26} 基团,其中 R^{26} 为 C_{1-8} 烷基或苄基。该保护基还可使用三溴化硼移除。相似地,三溴化硼脱保护还适用于制备其中 X^1 和/或 X^2 为 CR^8 的通式(X)化合物,其中 R^8 为OH。

[1065] 另一方面,若在所需的通式(I)化合物为包含烷氧基的化合物,例如其中 R^4 被例如 $O(C_{1-6}$ 烷基)的基团取代或其中 X^1 和/或 X^2 为 $C(OC_{1-4}$ 烷基)的化合物,则优选通过水解进行脱保护,特别是碱水解,例如使用碱金属氢氧化物如氢氧化锂。这确保 $C(O)OR^{25}$ 基团水解成 $C(O)OH$ 而不影响分子其他部分中的烷氧基取代基。

[1066] 通式 (XI) 化合物可通过将通式 (XII) 化合物:



[1068] 其中 X^1 及 X^2 、 R^{5a} 及 R^{5b} 如通式 (I) 中所定义;且 R^{25} 如通式 (XI) 中所定义;

[1069] 与如上文定义的通式 (III) 化合物反应来制备,或与如上文定义的通式 (IV) 化合物反应来制备,或与通式 (XIII) 化合物(例如5-氯-2(3H)-苯并呋喃酮)反应来制备,得到其中 R^{11a} 为氯且 R^{11b} 是H的通式 (Ib) 化合物。

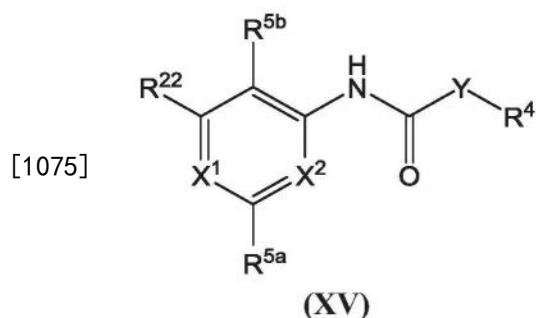
[1070] 与通式 (III) 化合物的反应适合地在碱性条件下,例如在例如DIPEA或TEA的胺的存在下,且在用于通式 (II) 及 (III) 化合物之间反应的上述偶联剂存在下进行。EDCI与HOAt或HOBt为特别适合的偶联剂。

[1071] 与通式 (IV) 化合物的反应通常在例如二氯甲烷的有机溶剂中进行。通式 (IV) 化合物可通过将通式 (III) 化合物与亚硫酸氯反应而原位生成。

[1072] 与通式 (XIII) 化合物的反应可在有机溶剂如甲苯中进行,通常在升高的温度、例如约90至120℃如约100至110℃,且在加压条件下,例如在密封管中。

[1073] 通式 (XII) 化合物为已知的,且为商购可得的或可通过本领域技术人员已知的方法制备。

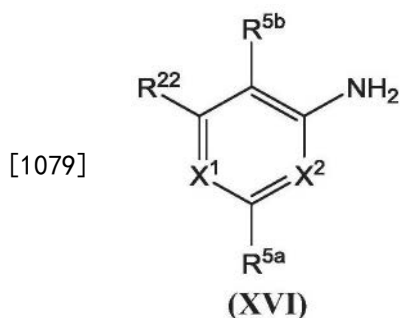
[1074] 在另一个备选方法中,通式 (I) 化合物可通过在磷配体例如XantPhos及钯催化剂存在下,将通式 (XV) 化合物:



[1076] 其中 X^1 、 X^2 、Y、 R^4 、 R^{5a} 及 R^{5b} 如通式 (I) 中所定义,且 R^{22} 为卤素,适合地为氯或溴;

[1077] 与如上文定义的通式 (VII) 的胺及一氧化碳反应来制备。

[1078] 通式 (XV) 化合物可通过在例如HATU的偶联剂存在下,将通式 (XVI) 化合物:



[1080] 其中 X^1 、 X^2 、 R^{5a} 及 R^{5b} 如通式(I)中所定义,且 R^{22} 如通式(XV)中所定义;

[1081] 与如上文定义的通式(IV)化合物或与上述通式(III)化合物反应来制备。

[1082] 反应可在惰性气氛下、在例如N,N-二甲基甲酰胺的有机溶剂中、在约15至25℃的温度下、适合地在室温下进行。

[1083] 当使用通式(IV)化合物时,其可通过将通式(III)化合物与亚硫酰氯反应而原位产生。

[1084] 或者,通式(XVI)化合物可与通式(XIII)的内酯反应。

[1085] 通式(XVI)化合物为众所周知的,且为商购可得的可通过本领域技术人员熟悉的方法制备。

[1086] 通式(I)化合物可被制备为受保护的衍生物。例如,其中 R^4 具有OH取代基的通式(I)化合物可由其中OH被保护(例如被保护为 C_{1-6} 烷氧基、苄基氧基或被取代的苄基氧基)的等效的通式(I)化合物制备,其中所述所苄基氧基可被 C_{1-6} 烷氧基或卤代基取代。该保护基可存在于通式(III)、(IV)、(X)、(XI)、(XIII)、(XIV)及(XV)的前体中,并可使用例如盐酸水溶液的含水酸移除,或者通过氢化移除,例如在氢气压下,在例如钨碳的金属催化剂存在下。

[1087] 通式(I)化合物还可转化为其他通式(I)化合物。

[1088] 其中 R^4 为被一个或多个-O(C_{1-6} 烷基)取代基取代的芳基或杂芳基环系统的通式(I)或(Ia)的化合物可通过与三溴化硼反应转化为其中-O(C_{1-6} 烷基)取代基被OH取代基替代的通式(I)或(Ia)的化合物,此方法可用于制备通式(Ib)、(Ic)、(Id)及(Ie)化合物。

[1089] 其中 R^4 为被OH取代的芳基或杂芳基环系统的通式(I)或(Ia)化合物还可通过将等效的其中 R^4 为经 NH_2 取代的芳基或杂芳基环系统的通式(I)化合物与亚硝酸(由亚硝酸钠和例如硫酸的强酸原位产生)经重氮化反应来制备。所产生的重氮化合物盐在适合地由铜(I)(例如以氧化铜(I)形式)催化的反应中与水反应,在 R^4 基团上形成OH取代基。

[1090] 其中 R^4 为被 NH_2 取代的芳基或杂芳基环系统的通式(I)或(Ia)化合物可通过还原其中 R^4 为被硝基取代的芳基或杂芳基环系统的等效的通式(I)化合物来制备。通常,通过氢化来达成还原,适合地用钨催化。

[1091] 其中 R^4 为被硝基取代的芳基或杂芳基环系统的通式(I)或(Ia)化合物可通过硝基化等效的通式(I)化合物来制备,例如使用与硫酸混合的浓硝酸。或者,硝化可在该方法的早期阶段进行。例如,硝化可在通式(III)或通式(IV)化合物上进行,然后这些硝化衍生物可转化为通式(I)化合物。

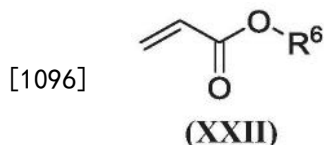
[1092] 通过使用钨催化的碳-碳偶联反应,例如Heck、Suzuki-Miyaura、Stille、Hiyama或Songoshira反应,可将其中 R^4 为具有卤化物取代基的芳基或杂芳基的通式(I)化合物转化

为通式 (I) 化合物, 其中卤化物取代基被 CN 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)$ 、 $\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 、 R^{19} 或 C_{1-6} 烷基替代, 其任选被一个或多个选自以下的取代基取代: 卤素、 CN 、硝基、环烷基、 OR^6 、 SR^6 、 NR^6R^7 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)$ 及 $\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, 其中 R^6 及 R^7 如上述通式 (I) 中所定义。如果需要, 可通过进一步的方法, 例如氢化来还原烯基成为烷基。

[1093] 例如, 其中 R^4 具有卤代取代基的通式 (I) 化合物可通过与例如锌化氰的金属氰化物盐反应而转化为其中 R^4 具有氰基取代基的类似物, 该反应适合地通过例如四(三苯基膦)钯 (0) 的钯/膦复合物催化。

[1094] 其中 R^4 具有 $\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 取代基的通式 (I) 化合物可通过将被卤素取代的等效的化合物与 1-乙烯氧基烷烃或乙烯基氧基硅烷经钯/膦催化反应来制备。适合地, 该与乙烯氧基烷烃的反应可于碱 (例如三乙胺) 存在下进行, 并在升高的温度 (例如约 90 至 120°C), 于加压条件 (例如在密封管中) 下进行。与乙烯基氧基硅烷的反应可于氟化锌存在下, 并于无水溶剂 (例如 N,N -二甲基甲酰胺) 中, 在升高的温度 (例如约 60 至 80°C) 下, 在加压条件 (例如在密封管中) 下进行。如果需要, 可将羰基还原为 OH 基, 例如使用例如硼氢化钠的氢化物还原剂。

[1095] 类似地, 其中 R^4 具有卤素取代基的通式 (I) 化合物可通过与通式 (XXII) 化合物进行钯/膦催化反应、然后经催化氢化而转化为其中 R^4 被 $\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 取代的化合物:



[1097] 其中 R^6 如通式 (I) 中所定义, 但更适合地不是氢。

[1098] 与通式 (XXII) 化合物的反应可在氮气压下、在例如三乙胺的碱存在下并在升高的温度下如约 60 至 80°C 进行。

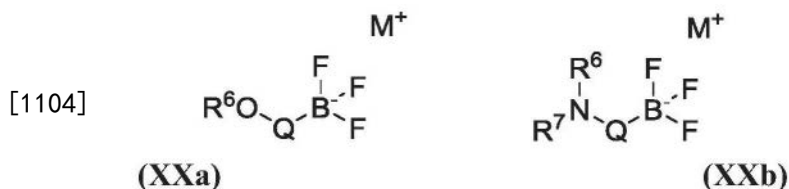
[1099] 氢化可通过钯或钯/碳催化。

[1100] 所获得的 R^6 不是氢的化合物可通过水解转化为其中 R^6 为氢的化合物, 通常通过碱水解, 例如使用碱金属氢氧化物水溶液, 例如氢氧化锂。

[1101] 可将其中 R^4 被 $\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 取代的通式 (I) 的产物还原得到其中 R^4 被 $\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{OH}$ 取代的通式 (I) 化合物。适合地, 首先可将该酸用适合的氯甲酸烷基酯试剂 (例如氯甲酸甲酯) 转化为混合的酸酐, 然后以适合的还原剂 (例如硼氢化钠) 原位还原成所需的醇。该反应可在例如三乙胺的碱存在下进行。

[1102] 其中 R^4 具有 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 取代基 (其中 R^6 不是 H) 的通式 (I) 化合物可由其中 R^4 被卤素取代的通式 (I) 化合物与一氧化碳及适合醇类在钯/膦催化反应中制备。该催化剂可由预催化剂制备, 适合地, 为第三代 Buchwald 预催化剂, 如 XantPhos。一氧化碳可通过将甲酸与试剂如甲磺酰氯和碱如三乙胺反应来制备。该 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 基团可通过水解转化为 $\text{C}(\text{O})\text{OH}$, 例如使用如氢氧化锂的碱金属氢氧化物进行碱水解。

[1103] 在钯催化反应中用式 (XXa) 或 (XXb) 化合物可将其中 R^4 具有卤素取代基的通式 (I) 化合物转化为其中 R^4 被 C_{1-6} 烷基取代的通式 (I) 化合物, 所述 C_{1-6} 烷基被 OR^6 或 NR^6R^7 取代, 其中 R^6 及 R^7 如通式 (I) 中所定义:



[1105] 其中 R^6 及 R^7 如通式(I)中所定义, M^+ 为金属离子,适合地为钾离子,且 Q 为 C_{1-6} 亚烷基,适合地为 $-\text{CH}_2-$ 。

[1106] 适合地,该反应在温和的碱性条件下例如在碳酸钠的存在下、在升高的温度如约70至90℃进行。

[1107] 其中 R^4 为被卤素取代的芳基的通式(I)化合物可通过与适合的芳基硼酸反应而转化为其中 R^4 为被芳基取代的芳基的通式(I)化合物。该反应适合地由钯/膦催化剂(例如1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯(II)催化。适合地,该反应可在有机溶剂如1,4-二噁烷中进行,并在例如约90至120℃的升高的温度及在例如在密封管中的加压条件下进行。

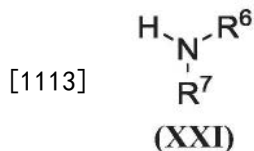
[1108] 其中 R^4 为苯基的通式(I)化合物可使用Friedel Crafts型烷基化通过在强路易斯酸催化剂(例如硫酸)的存在下与适合的醇或烷基卤化物反应来烷基化。烷基化的位置将取决于环中其他取代基的位置。例如,当 R^4 为2-氟-5-羟基苯基,烷基化将在4-位发生,如实施例91中所示。

[1109] 在通式(I)化合物中,用甲基取代卤素可经由Suzuki-Miyaura偶联反应达成(Grey等人,Tetrahedron Letters,41(32),6237-6240;2000);可如Willardsen等人在Journal of Medicinal Chemistry,47(16),4089-4099;2004中所述来实现腈的配置。酯和酰胺的配置可通过通过羰基化来达成,如Veryser等人在React.Chem.Eng.,2016,1,142-146中所述。

[1110] 其中 R^4 为被 OR^6 取代的芳基或杂芳基环系统的通式(I)化合物中, R^4 基团可通过与卤化剂反应而卤化,例如与N-卤琥珀酰亚胺或溴反应。

[1111] 与N-卤琥珀酰亚胺的反应在极性有机溶剂(例如乙腈)中和升高的温度(例如约50至70℃)下进行。该与溴的反应可在溶剂例如乙酸中和降低的温度(例如约-5至5℃)下发生。

[1112] 其中 R^4 被 $\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 取代(其中 R^6 为 C_{1-6} 烷基或卤代烷基)的通式(I)化合物可通过在还原条件下如在硼氢化物(例如三乙酰氧基硼氢化钠)的存在下,与以下式(XXI)化合物反应而被转化为通式(I)化合物,其中 R^4 被 $\text{C}(\text{R}^6)-\text{NR}^7$ 取代,其中 R^6 及 R^7 如通式(I)中所定义:



[1114] 其中 R^6 及 R^7 如通式(I)中所定义。该反应可在有机溶剂中,例如卤化溶剂(例如二氯乙烷或二氯甲烷)中,在适合的酸(例如乙酸)催化剂的存在下进行,且该反应温度可以是约15至25℃,通常为室温。

[1115] 其中 R^4 被卤代烷基取代的通式(I)化合物可在四丁基溴化铵存在下,通过与I族或II族金属氰化物盐(如氰化钠)反应,而被转化为其中 R^4 被氰基烷基取代的类似物。该反应适合地在约15至80℃的温度进行。在一些情况中,该反应可能需要室温。反应溶剂可以是含水溶剂,通常是水和例如二氯甲烷的有机溶剂的混合物。

[1116] 使 R^4 上的取代基相互转化的反应还可在所述方法的早期阶段进行。例如,通式(III)、(IV)、(VI)、(X)、(XI)或(XV)化合物还可以以与通式(I)化合物相同的方式进行相互转化。

[1117] 在其中 R^1 为 $C(O)OH$ 或 R^1 或 R^3 被 $C(O)OH$ 取代或其中 R^4 具有包含 $C(O)OH$ 基团的取代基的化合物中,可使用任何适合方法将该 $C(O)OH$ 基还原成 OH 基。氢化物还原剂如氢化铝锂是特别适合的。

[1118] 在包含被伯或仲氨基 $N(R)_2$ 取代的烷基的通式(I)化合物中,氨基可通过在偶联剂存在下与羧酸反应,或与碱然后与酸酐反应,而转化为基团 $-N(R)-C(O)-$ 烷基(其中 R 是基团 R^6 、 R^{12} 或 R^{15} ,取决于分子中氨基的位置)。

[1119] 这些化合物中的伯和仲胺可通过与羧酸酐反应而转化为基团 $-N(R)-C(O)O-$ 烷基。通过用酸或用三溴化硼处理含烷基氧基羰基氨基取代基的化合物,可逆转该过程以产生伯和仲胺。

[1120] 其中 R^3 为 $N(R^{15})S(O)_2R^{14}$ 或 $N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 的通式(I)化合物可通过将其中 R^3 为 $N(R^{15})_2$ 的通式(I)化合物与磺酰基卤化物 $W-S(O)_2R^{14}$ 或 $W-S(O)_2R^{16}$ 反应来制备,其中 W 为卤化物,尤其是氯化物,且 R^{14} 、 R^{15} 及 R^{16} 如上文定义。

[1121] 其中 R^1 、 R^3 或 R^4 包含 $C(O)OR'$ 的通式(I)化合物(其中 R' 适合地为 R^6 、 R^7 、 R^{12} 或 R^{15})可通过在偶联剂存在下与适合胺反应而转化为含基团 $C(O)N(R')_2$ 的化合物。

[1122] 各种取代基团的其他相互转化可通过本领域技术人员熟悉的方法进行。

[1123] 本发明化合物通常作为药物组合物的一部分给药,因此本发明进一步提供了药物组合物,其包含通式(I)、(Iz)、(Iy)、(Ix)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)或(Ie)以及药学上可接受的赋形剂。

[1124] 药物组合物可配制用于口服、直肠、鼻、支气管(吸入)、局部(包括皮肤、透皮、滴眼剂、口颊与舌下)、阴道或肠胃外(包括皮下、肌肉内、静脉内与皮内)给药,且可以药学领域熟知的任何方法制备。

[1125] 该组合物可通过将上述定义的活性剂与赋形剂结合来制备。通常而言,制剂通过将活性剂与液体载体或细分的固体载体或两者均匀且紧密地结合,然后在必要时将产物成型来制备。本发明还涉及制备药物组合物的方法,其包括将通式(I)化合物与医药上可接受载体或媒剂结合或组合。

[1126] 本发明用于口服施用的制剂可呈离散单元,如:各包含预定量活性剂的胶囊、小药囊或片剂;粉末或颗粒剂;在水性液体或非水性液体中的活性剂溶液或混悬液;或水包油乳液或油包水乳液;或大丸剂(bolus),等等。

[1127] 经口施用的组合物(例如片剂及胶囊)中,术语“可接受的载体”包括载体,例如常见的赋形剂,例如粘合剂,例如:糖浆、阿拉伯胶、明胶、山梨糖醇、黄蓍胶、聚乙烯吡咯烷酮(聚维酮)、甲基纤维素、乙基纤维素、羧基甲基纤维素钠、羟基丙基甲基纤维素、蔗糖与淀粉;填充剂与载体,例如:玉米淀粉、明胶、乳糖、蔗糖、微晶纤维素、高岭土、甘露糖醇、磷酸二钙、氯化钠与藻酸;及润滑剂,如:硬脂酸镁、硬脂酸钠与其他金属硬脂酸盐、硬脂酸甘油酯、硬脂酸、硅油、滑石、蜡类、油类与胶态硅石。还可使用矫味剂,如:薄荷、冬青油、樱桃香料及类似物。可能需要添加着色剂使剂型容易辨识。片剂也可以通过本领域公知的方法包衣。

[1128] 片剂任选地与一或多种助剂通过压制或模制来制备。压制片可以通过在合适的机器中压制自由流动形式的活性剂,例如粉末或颗粒,任选地与粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、表面活性剂或分散剂混合来制备。模制片剂可以通过在合适的机器中模制用惰性液体稀释剂润湿的粉末状化合物的混合物来制备。片剂可以任选地被包衣或刻痕,并且可以被配制以提供活性剂的缓慢或受控释放。

[1129] 其它适于口服给药的制剂包括在矫味基质(通常是蔗糖和阿拉伯胶或黄蓍胶)中含有活性剂的锭剂;在惰性基质(如明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯胶)中包含活性剂的软锭剂;和在合适的液体载体中包含活性剂的漱口水。

[1130] 对于皮肤局部应用,通式(I)化合物可以制成霜剂、软膏剂、胶冻剂、溶液剂或混悬剂等。可用于该药物的霜剂或软膏制剂是本领域公知的常规制剂,例如,如在药物学标准教科书如英国药典中所述。

[1131] 可使用气雾剂制剂局部施用至肺部。气雾剂制剂通常包含混悬或溶解于适合气雾剂推进剂(例如氯氟碳(CFC)或氢氟碳(HFC))中的活性成份。适合的CFC推进剂包括三氯单氟甲烷(推进剂11)、二氯四氟甲烷(推进剂114)与二氯二氟甲烷(推进剂12)。适合的HFC推进剂包括四氟乙烷(HFC-134a)与七氟丙烷(HFC-227)。推进剂通常占总吸入式组合物重量的40%-99.5%,例如:40%-90%。制剂可包含赋形剂,包括共溶剂(例如乙醇)与表面活性剂(例如卵磷脂、三油酸山梨糖醇酐酯等)。其他可能的赋形剂包括聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮、甘油等。气雾剂制剂是包装于罐中,并利用计量阀(例如由Bespak、Valois或3M供应者或由Aptar、Coster或Vari供应者)的方式递送适合剂量。

[1132] 还可使用非加压式制剂如水溶液或混悬液来实现局部施用至肺部。这些可利用喷雾器的方式施用,例如其可以是手持式及可携带式或可家庭用或医院用(还可以是非可携带式)。制剂可包含赋形剂,例如水、缓冲剂、张力调整剂、pH调整剂、表面活性剂与共溶剂。混悬液体与气雾剂制剂(不论加压或不加压)通常均包含细粉形式的本发明化合物,例如 D_{50} 为0.5-10 μm ,例如约1-5 μm 。粒度分布可采用 D_{10} 、 D_{50} 与 D_{90} 值代表。粒度分布的 D_{50} 中间值的定义为将分布切成一半时的微米粒度。从激光粒径分析仪的测定值将以体积分布更精确说明,因此采用此过程得到的 D_{50} 值更有意义地以 Dv_{50} 值表示(体积分布的中间值)。本文所采用 Dv 值是指采用激光粒径分析仪测定的粒度分布。同样地,上下文中激光粒径分析仪所采用的 D_{10} 与 D_{90} 值是取平均 Dv_{10} 与 Dv_{90} 值,且分别意指在 D_{10} 值以下的10%分布粒度,及在 D_{90} 值以下的90%分布粒度。

[1133] 还可使用干粉制剂局部施用至肺部。干粉制剂将包含细粉型的本公开的化合物,通常质量平均直径(MMAD)为1-10 μm 或 D_{50} 为0.5-10 μm ,例如约1-5 μm 。呈细粉型的本发明化合物粉末可由微粉化制程或类似的细磨法制备。可使用喷射气流磨粉机进行微粉化,例如用Hosokawa Alpine制造的那些。可使用激光粒径分析仪(例如Malvern Mastersizer 2000S仪器)测量所得的粒度分布。制剂通常包含局部用可接受的稀释剂,例如乳糖、葡萄糖或甘露糖醇(优选为乳糖),通常粒度相对大,例如质量平均直径(MMAD)为50 μm 或以上,例如100 μm 或以上或 D_{50} 为40-150 μm 。本文所采用的术语“乳糖”是指含乳糖的组份,包括 α -乳糖单水合物、 β -乳糖单水合物、 α -乳糖无水物、 β -乳糖无水物与无定形乳糖。乳糖组份可采用微粉化、过筛、研磨、压缩、附聚或喷雾干燥来加工。还包括可商购可得的各种不同乳糖形式,例如**Lactohale®**(吸入级乳糖;DFE Pharma)、**InhaLac®70**(用于干粉吸入器的过筛乳糖;

Meggle)、**Pharmatose®** (DFE Pharma) 与 **Respitose®** (过筛的吸入级乳糖; DFE Pharma) 等产品。在一个实施方案中, 乳糖组份选自 α -乳糖单水合物、 α -乳糖无水物与无定形乳糖, 优选地, 乳糖为 α -乳糖单水合物。

[1134] 干粉制剂还可包含其他赋形剂。因此在一个实施方案中, 根据本公开的干粉制剂包含硬脂酸镁或硬脂酸钙。所述制剂可具有优异的化学和/或物理稳定性, 尤其当所述制剂还包含乳糖时。

[1135] 干粉制剂通常使用干粉吸药 (DPI) 装置递送, 干粉递送系统的实例包括 **SPINHALER®**、**DISKHALER®**、**TURBOHALER®**、**DISKUS®**、**SKYEHALER®**、**ACCUHALER®** 及 **CLICKHALER®**。其他干粉递送系统的实例包括 ECLIPSE、NEXT、ROTAHALER、HANDIHALER、AEROLISER、CYCLOHALER、BREEZHALER/NEOHALER、MONODOSE、FLOWCAPS、TWINCAPS、X-CAPS、TURBOSPIN、ELPENHALER、MIATHALER、TWISTHALER、NOVOLIZER、PRESSAIR、ELLIPTA、ORIEL 干粉吸入器、MICRODOSE、PULVINAL、EASYHALER、ULTRAHALER、TAIFUN、PULMOJET、OMNIHALER、GYROHALER、TAPER、CONIX、XCELOVAIR 及 PROHALER。

[1136] 在一个实施方案中, 通式 (I) 化合物是以微粉化干粉制剂提供, 例如包含适合等级的乳糖。

[1137] 因此, 本发明一方面是提供药物组合物, 其包含呈颗粒形式的通式 (I) 化合物与颗粒乳糖, 所述组合物任选地包含硬脂酸镁。

[1138] 在一个实施方案中, 通式 (I) 化合物是以微粉化的干粉制剂的形式提供, 其包含适合等级的乳糖与硬脂酸镁, 填充到例如 DISKUS 的装置中。适合地, 所述装置为多剂量装置, 例如将制剂充填到用于多单位剂量装置如 DISKUS 的泡罩中。

[1139] 在另一个实施方案中, 通式 (I) 化合物是以呈微粉化的干粉制剂提供, 例如包含适合等级的乳糖, 充填入硬壳胶囊中, 用于单剂量装置, 例如 AEROLISER。

[1140] 在另一个实施方案中, 通式 (I) 化合物是以呈微粉化的干粉制剂提供, 包含适合等级的乳糖与硬脂酸镁, 充填入硬壳胶囊中, 用于单剂量装置, 例如 AEROLISER。

[1141] 在另一个实施方案中, 提供用于吸入剂型的呈细粉状的通式 (I) 化合物, 其中该粉末是 D_{50} 为 0.5-10 μm 例如约 1-5 μm 的细颗粒, 其通过细磨法而非喷射气流磨粉机微粉化制得, 例如喷雾干燥、喷雾冷冻、微流化、高压均质化、超临界流体结晶法、超音波结晶法或这些方法的组合, 或可使用本领域已知的其他适合颗粒形成法以产生空气动力粒度为 0.5-10 μm 的细颗粒。所产生的粒度分布可采用激光粒径分析仪 (例如: Malvern Mastersizer 2000S 仪器) 测定。所述颗粒可仅包含化合物或与有助于加工的其他适合赋形剂组合。所产生的细颗粒可形成最终制剂用于递送至人类或任选地进一步与其他适合赋形剂配制以促进以可接受的剂型递送。

[1142] 本发明化合物还可直肠施用, 例如以栓剂或灌肠剂的形式, 其包括水性或油性溶液及混悬液与乳液及泡沫状物。所述组合物通过本领域技术人员所熟知的标准方法制备。例如栓剂可通过混合活性成份与常规栓剂基质 (例如可可脂或其他甘油酯) 来制备。在这种情况下, 药物与适合无刺激性赋形剂混合, 所述赋形剂在常温下为固体, 但在直肠温度下则为液体, 因此将在直肠中融化而释出药物。所述物质为可可脂与聚乙二醇。

[1143] 通常, 对于以滴眼剂或眼膏形式局部施用于眼的组合物, 通式 (I) 化合物的总量将

约为0.0001至低于4.0% (w/w)。

[1144] 优选地,于局部眼部给药,根据通式(I)给药的组合物将被配制成溶液、混悬剂、乳液和其它剂型。通常优选水溶液,因为其易于配制,且患者能够通过将一至两滴溶液滴至受影响的眼睛的方式而容易地施用这种组合物。然而,该组合物还可以是混悬剂、粘性或半粘性凝胶剂、或其他型态的固体或半固体组合物。对难溶于水的化合物而言,可能混悬剂是优选的。

[1145] 眼睛的另一种施用方法是在玻璃体内注射通式(I)化合物的溶液或混悬剂。此外,还可利用眼睛植入物或插入物递送通式(I)化合物。

[1146] 施用根据通式(I)的组合物还可包括各种不同其他成份,包括但不限于:张力剂、缓冲剂、表面活性剂、稳定聚合物、防腐剂、共溶剂与粘度形成剂。适合的通式(I)的药物组合物包括以张力剂与缓冲剂一起配制的本发明化合物。通式(I)的药物组合物可进一步任选地包括表面活性剂和/或缓和剂与/或稳定聚合物。

[1147] 可使用各种不同张力剂来调整组合物的张力,优选是将眼用组合物调节至天然泪液的张力。例如可将氯化钠、氯化钾、氯化镁、氯化钙、单糖如右旋糖、果糖、半乳糖、和/或简单多元醇,如糖醇类、甘露糖醇、山梨糖醇、木糖醇、乳糖醇、异麦芽糖醇、麦芽糖醇、及氢化淀粉水解物添加至组合物中以接近生理张力。张力剂用量将根据所添加的特定药剂而定。然而通常组合物的张力剂含量将足以使最终组合物具有眼科可接受的渗透压(通常约150-450mOsm,优选为250-350mOsm,且最佳为约290mOsm)。一般而言,本发明张力剂的含量将存在于2至4%w/w的范围内。本发明优选的张力剂包括简单糖或糖醇类,如D-甘露糖醇。

[1148] 可添加适合缓冲剂系统(例如磷酸钠、乙酸钠、柠檬酸钠、硼酸钠或硼酸)至组合物中,以防止pH在储存条件下偏移。特定的浓度将依据所采用的药剂而定。然而优选是选择可使目标pH维持在pH 5至8范围内的缓冲剂,更优选地保持在目标pH为pH 5至7。

[1149] 可任选地使用表面活性剂以递送较高浓度的通式(I)化合物。表面活性剂功能在于溶解化合物及稳定胶体分散液,例如胶束溶液、微乳液、乳液与混悬液。任选地使用的表面活性剂实例包括聚山梨酯、泊洛沙姆、polyosyl 40硬脂酸酯、聚氧基蓖麻油、泰洛沙泊、Triton及单月桂酸山梨糖醇酐酯。本发明使用的优选表面活性剂为亲水性/亲脂性/平衡“HLB”在12.4至13.2范围的,且是眼用可接受的,例如TritonX114与泰洛沙泊。

[1150] 可以加入到通式(I)化合物的眼用组合物中的其它试剂是起稳定聚合物作用的缓和剂。稳定聚合物应为离子/带电荷的实例,优先用于局部眼部使用,更具体而言,在其表面上带有负电荷的聚合物,因此可呈现 ζ 电位(-)10-50mV的物理稳定性,可以形成在水中的分散液(即水可溶)。本发明优选的稳定聚合物是聚电解质,或如果有超过一种,则是交联聚丙烯酸酯家族中的聚电解质,例如卡波姆(carbomer)与Pemulen(R),具体而言,为Carbomer 974p(聚丙烯酸),0.1-0.5%w/w。

[1151] 还可在通式(I)化合物的眼用组合物中添加其他化合物以提高载体的粘度,粘度增强剂的实例包括但不限于多醣类,如透明质酸与其盐、硫酸软骨素与其盐、葡聚糖、纤维素家族的各种不同聚合物;乙烯基聚合物;及丙烯酸聚合物。

[1152] 局部眼用产品通常为多剂量型包装,因此需要防腐剂来预防使用期间的微生物污染。适合的防腐剂包括:苯扎氯铵、氯丁醇、苯度溴铵、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、苯基乙醇、乙二胺四乙酸二钠、山梨酸、聚季铵盐-1(polyquaternium-1)或本领域技术

人员所熟知的其他试剂。这些防腐剂的用量通常为0.001至1.0%w/v。通式(I)的单位剂量组合物为无菌,但通常不防腐。因此,这样的组合物通常不含防腐剂。

[1153] 肠胃外的制剂通常为无菌的。

[1154] 执业医师或其他技术人员能够确定通式(I)、(Ia)或(Ib)化合物的合适剂量,并因此确定本发明化合物在任何特定药物制剂中(无论是单位剂型或其他形式)应包括的量。

[1155] 通式(I)化合物可与一或多种其他可用于治疗或预防呼吸系统疾病和病症的活性剂组合使用。

[1156] 此类的另外的活性剂可包含在上述药物组合物中,但是作为选择,其还可分开施用,不论与通式(I)化合物同时或提早或延后均可。

[1157] 因此,本发明另一方面是提供包含通式(I)化合物与用于治疗或预防呼吸病症的另外的活性剂的产品,该产品作为组合制剂用于同时、相继或分别用于治疗受TMEM16A调节影响的疾病或病症,尤其是呼吸系统疾病或病症,例如上述的疾病与病症之一。

[1158] 还提供了通式(I)化合物与用于治疗或预防呼吸系统病症的另外的活性剂的组合,其作为组合制剂用于同时、相继或分别用于治疗受TMEM16A调节影响的疾病或病症,尤其是呼吸系统疾病或病症,例如上述的疾病与病症之一。

[1159] 可以包含在具有通式(I)的化合物的药物组合物或组合制剂中的合适的另外的活性剂包括:

[1160] β 2肾上腺素受体激动剂,例如奥西那林(metaproterenol)、异丙肾上腺素(isoproterenol)、异丙基肾上腺素(isoprenaline)、舒喘宁(albuterol)、沙丁胺醇(salbutamol)、福莫特罗(formoterol)、沙美特罗(salmeterol)、茚达特罗(indacaterol)、特布他林(terbutaline)、奥西那林(orciiprenaline)、甲磺酸比托特罗(bitolterol mesylate)、吡布特罗(pirbuterol)、奥达特罗(olodaterol)、维兰特罗(vilanterol)及阿贝特罗(abediterol);

[1161] 抗组织胺剂,例如组织胺 H_1 受体拮抗剂,例如氯雷他定(loratadine)、西替利嗪(cetirizine)、地氯雷他定(desloratadine)、左西替利嗪(levocetirizine)、非索非那定(fexofenadine)、阿司咪唑(astemizole)、阿司咪唑(astemizole)及氯苯那敏(chlorpheniramine),或 H_4 受体拮抗剂;链道酶 α (dornase alpha);

[1162] 皮质类固醇,例如强体松、肾上腺皮质酮、氟尼缩松(flunisolide)、曲安奈德(triamcinolone acetonide)、二丙酸倍氯米松(beclomethasone dipropionate)、布地奈德(budesonide)、丙酸氟替卡松(fluticasone propionate)、糠酸莫米松(mometasone furoate)及糠酸氟替卡松(fluticasone furoate);

[1163] 白三烯(Leukotriene)拮抗剂,例如孟鲁司特(montelukast)及扎鲁司特(zafirlukast);

[1164] 抗胆碱能化合物,特别是蕈毒碱拮抗剂,例如异丙托铵(ipratropium)、噻托铵(tiotropium)、格隆溴铵(glycopyrrolate)、阿地溴铵(aclidinium)及茛地溴铵(umeclidinium);

[1165] CFTR修复疗法(例如CFTR增效剂、修正剂或增幅剂),例如依伐卡托(Ivacaftor)、QBW251、VX659、VX445、VX561/CPT-656、VX152、VX440、GLP2737、GLP2222、GLP2451、PTI438、PTI801、PTI808、FDL-169及FDL-176,及CFTR修正剂,例如鲁玛卡托(Lumacaftor)及堤扎卡

托(Tezacaftor);

[1166] ENaC调节剂,特别是ENaC抑制剂;

[1167] 抗生素;

[1168] 呼吸道保湿剂(渗透剂(osmolytes)),例如高渗盐水和甘露醇(**Bronchitol®**);及

[1169] 粘液溶解剂(mucolytic agent),例如N-乙酰基半胱氨酸。

[1170] 当另外的活性剂为ENaC调节剂时,其可以是ENaC抑制剂,例如阿米洛利(amiloride)、VX-371、AZD5634、QBW276、SPX-101、BI443651及ETD001。其他适合的EnaC阻断剂叙述于我们的申请W0 2017/221008、W0 2018/096325、PCT/GB2018/052982和GB 1808093.7,且这些申请的任何示例化合物皆可与通式(I)化合物组合使用。特别适合与通式(I)化合物组合使用的化合物包括具有阳离子的化合物,其选自:

[1171] 2-[(3-氨基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲酰氨基)乙基]-6-(4-{双[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-五羟基己基]氨基}哌啶-1-羰基)-1,3-二乙基-1H-1,3-苯并二唑-3-鎓;

[1172] 2-[(3-氨基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲酰氨基)甲基]-6-{[2-(4-{双[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-五羟基己基]氨基}哌啶-1-基)乙基]氨基甲酰基}-1,3-二乙基-1H-1,3-苯并二唑-3-鎓;

[1173] 2-[(3-氨基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲酰氨基)甲基]-5-[4-({双[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-五羟基己基]氨基)甲基]哌啶-1-羰基)-1,3-二乙基-1H-1,3-苯并二唑-3-鎓;

[1174] 2-[(3-氨基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲酰氨基)甲基]-6-[(3R)-3-{双[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-五羟基己基]氨基}吡咯烷-1-羰基)-1,3-二乙基-1H-1,3-苯并二唑-3-鎓;

[1175] 2-[(3-氨基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲酰氨基)甲基]-6-[(3S)-3-{双[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-五羟基己基]氨基}吡咯烷-1-羰基)-1,3-二乙基-1H-1,3-苯并二唑-3-鎓;

[1176] 2-[(3-氨基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲酰氨基)甲基]-1,3-二乙基-6-{[(1r,4r)-4-{双[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-五羟基己基]氨基}环己基]氨基甲酰基}-1H-1,3-苯并二唑-3-鎓;

[1177] 2-[(3-氨基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲酰氨基)甲基]-1,3-二乙基-6-{[(1s,4s)-4-{双[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-五羟基己基]氨基}环己基]氨基甲酰基}-1H-1,3-苯并二唑-3-鎓;

[1178] 及适合的阴离子,例如卤化物、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐、甲酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、富马酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、草酸盐、琥珀酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐或对甲苯磺酸盐。

[1179] 通过以下非限制性实施例和附图说明本发明,其中:

[1180] 图1为来自生物学实施例95中使用的全细胞膜片钳(whole-cell patch clamp; Qpatch)TMEM16A增效剂测定的实例迹线,且说明了测定中使用的方法。在图1中:S是盐水;V是介质;#1是测试化合物浓度#1;#2是测试化合物浓度2;#3是测试化合物浓度3;#4是测试化合物浓度4;#5是测试化合物浓度5;R是参比。V列中的箭头表示基线电流, I_{BL} 。#1、#2、#3、#

4、#5和R列中各自的箭头表示 $I_{\text{[#1]}}$ 、 $I_{\text{[#2]}}$ 、 $I_{\text{[#3]}}$ 、 $I_{\text{[#4]}}$ 、 $I_{\text{[#5]}}$ 和 $I_{\text{[Ref]}}$,其为测试化合物浓度#1至#5和参比在孵育期间的峰值电流。

实施例

[1181] 本发明以下列实施例说明。

[1182] 通用条件:

[1183] 使用电喷雾电离在LC-MS系统上进行质谱,这些使用具有Waters PDA和ELS检测器的Waters Acquity uPLC系统或Shimadzu LCMS-2010EV系统运行。 $[M+H]^+$ 意指单同位素分子量。

[1184] NMR波谱在具有5mm Broad Band Inverse探针的Bruker Avance III HD 500MHz、Bruker Avance III HD 250MHz或配有5mm Broad Band Observed SmartProbe的SmartProbe 400MHz Avance III HD Nanobay上记录,其使用溶剂作为内部氘锁。除非另有说明,否则在室温记录波谱,并使用溶剂峰参考。

[1185] 参考下列实施例,优选实施方案的化合物使用本文所述的方法或本领域已知的其它方法合成。

[1186] 在适当的情况下,可以使用常规技术如沉淀、过滤、结晶、蒸发、蒸馏和色谱法分离和纯化优选实施方案的各种原料、中间体和化合物。除非另有说明,所有原料均从商业供应商获得,并且无需进一步纯化即可使用。盐可以通过已知的成盐方法由化合物制备。

[1187] 通过在 **Biotage**[®] Isolera系统的正相硅胶上使用适合的SNAP滤罐和梯度进行快速柱色谱纯化化合物。或者,使用具有适合SNAP C18滤罐和反相洗脱液的 **Biotage**[®] Isolera系统或通过制备型HPLC(如果另有说明),在反相硅胶上纯化化合物。

[1188] 使用酸性pH的制备型HPLC,早期洗脱方法

[1189] 在Gilson LC系统使用Waters Sunfire C18柱(30mm x 100mm,10 μ m;温度:RT)进行纯化,梯度为10-95%B(A=含0.1%甲酸的水;B=含0.1%甲酸的乙腈)历经14.44分钟,然后以95%B进行2.11分钟,注射体积为1500 μ L,流速为40mL/min,使用Gilson检测器在215nm记录UV光谱。

[1190] 使用酸性pH的制备型HPLC,标准洗脱方法

[1191] 通过制备型HPLC(酸性pH,标准洗脱方法)的纯化在Gilson LC系统使用Waters Sunfire C18柱(30mm x 100mm,10 μ m;温度:RT)进行,梯度为30-95%B(A=含0.1%甲酸的水;B=含0.1%甲酸的乙腈)历经11分钟,然后以95%B进行2.11分钟,注射体积为1500 μ L且流速为40mL/min,使用Gilson检测器在215nm记录UV光谱。

[1192] 使用碱性pH的制备型HPLC,早期洗脱方法

[1193] 通过制备型HPLC(碱性pH,早期洗脱方法)的纯化进行于Gilson LC系统,其使用Waters Xbridge C18柱(30mm x 100mm,10 μ m;温度:RT)且梯度为10-95%(A=含0.2%氢氧化铵的水;B=含0.2%氢氧化铵的乙腈)历经14.44分钟,然后以95%B进行2.11分钟,注射体积为1500 μ L且流速为40mL/min,使用Gilson检测器在215nm记录UV光谱。

[1194] 使用碱性pH的制备型HPLC,标准洗脱方法

[1195] 通过制备型HPLC(碱性pH,标准洗脱方法)的纯化在Gilson LC系统使用Waters

Xbridge C18柱(30mm x 100mm,10 μ M;温度:RT),进行,梯度为30-95%(A=含0.2%氢氧化铵的水;B=含0.2%氢氧化铵的乙腈)历经11分钟,然后以95%B进行2.11分钟,注射体积为1500 μ L且流速为40mL/min,使用Gilson检测器在215nm记录UV光谱。

[1196] 若无另外说明,分析HPLC条件如下:

[1197] 方法A

[1198] 柱: Phenomenex Kinetix-XB C18 2.1x 100mm,1.7 μ m

[1199] 柱温 40 $^{\circ}$ C

[1200] 洗脱液: A:H₂O 0.1%甲酸,B:乙腈,0.1%甲酸

[1201] 流速: 0.6mL/min

[1202] 梯度: 0-5.3 分钟 5-100%B,5.3-5.8分钟 100%B,5.8-5.82 分钟 100-5% B,5.82-7.00 分钟 5%B

[1203] 方法B

[1204] 柱: Waters **UPLC**® CSH™ C182.1x 100mm 1.7 μ m

[1205] 柱温 40 $^{\circ}$ C

[1206] 洗脱液: A:2mM碳酸氢铵,缓冲至pH10,B:乙腈

[1207] 流速: 0.6mL/min

[1208] 梯度: 0-5.3 分钟 5-100% B,5.3-5.8 分钟 100% B,5.8-5.82 分钟 100-5% B,5.82-7.00 分钟 5% B

[1209] 方法C

[1210] 柱: Waters **UPLC**® BEH™ C18 2.1x 100mm 1.7 μ m

[1211] 柱温 40 $^{\circ}$ C

[1212] 洗脱液: A:2mM碳酸氢铵,缓冲至pH10,B:乙腈

[1213] 流速: 0.6mL/min

[1214] 梯度: 0-5.3 分钟 5-100% B,5.3-5.8 分钟 100% B,5.8-5.82 分钟 100-5% B,5.82-7.00 分钟 5% B

[1215] 方法D

[1216] 柱: Waters Atlantis dC18 2.1 x 100mm 3 μ m

[1217] 柱温 40 $^{\circ}$ C

[1218] 洗脱液: A:H₂O+0.1%甲酸,B:乙腈+0.1%甲酸

[1219] 流速: 0.6mL/min

[1220] 梯度: 0-5分钟 5-100% B,5-5.4 分钟 100% B,5.4-5.42 分钟 100-5% B,5.42-7.00分钟 5% B

[1221] 方法E

[1222] 柱: Kinetex Core-Shell C182.1x 50mm 5 μ m

[1223] 柱温 40 $^{\circ}$ C

[1224] 洗脱液: A:H₂O+0.1% 甲酸,B:乙腈+0.1% 甲酸

[1225] 流速: 1.2mL/min

[1226] 梯度: 0-1.20分钟 5-100% B,1.20-1.30 分钟 100% B,1.30-1.31 分钟 100-5% B

- [1227] 方法F
- [1228] 柱: Phenomenex Gemini-NX C18 2x 50mm 3 μ m
- [1229] 柱温 40 $^{\circ}$ C
- [1230] 洗脱液: A:2mM碳酸氢铵,缓冲至pH10,B:乙腈
- [1231] 流速: 1mL/min
- [1232] 梯度: 0-1.80分钟 1-100% B,1.80-2.10 分钟 100% B,2.10-2.30 分钟 100-1% B
- [1233] 下列实施例意在说明本发明,而不应被解释为对其的限制。温度以摄氏度给出。若无另有提及,所有蒸发都在真空下进行,优选在约15mm Hg和100mm Hg(=20-133mbar)之间。最终产物、中间体和起始原料的结构通过标准分析方法确认,例如微量分析和波谱特征,例如MS、IR和NMR。所用缩写是本领域常规的那些。若无定义,这些术语具有它们通常接受的含义。
- [1234] 缩写
- [1235] aq. 含水的
- [1236] br 宽
- [1237] d 双重峰
- [1238] dd 双双峰
- [1239] DCM 二氯甲烷
- [1240] DIPEA 二异丙基乙胺
- [1241] DMF N,N-二甲基甲酰胺
- [1242] EDC1 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亚胺
- [1243] EtOAc 乙酸乙酯
- [1244] HOAt 1-羟基-7-氮杂苯并三唑
- [1245] HATU 2-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脒鎓六氟磷酸盐
- [1246] HPLC 高压液相色谱法
- [1247] MeCN 乙腈
- [1248] MeOH 甲醇
- [1249] MS 质谱法
- [1250] m 多重峰
- [1251] min 分钟
- [1252] mL 毫升
- [1253] m/z 质荷比
- [1254] NCS N-氯琥珀酰亚胺
- [1255] NMR 核磁共振
- [1256] PTFE 聚四氟乙烯
- [1257] Rt 保留时间
- [1258] s 单峰
- [1259] t 三重峰
- [1260] TBME 甲基叔丁基醚

[1261] TBTU N,N,N',N'-四甲基-0-(苯并三唑-1-基)脲四氟硼酸盐

[1262] TEA 三乙胺

[1263] TFA 三氟乙酸

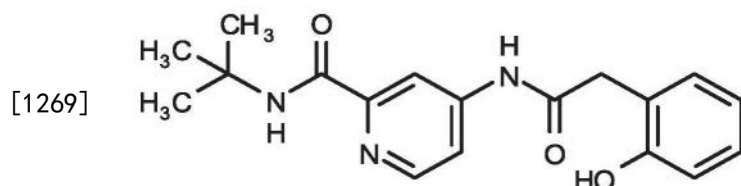
[1264] THF 四氢呋喃

[1265] **T3P®** 1,2-丙基膦酸酐

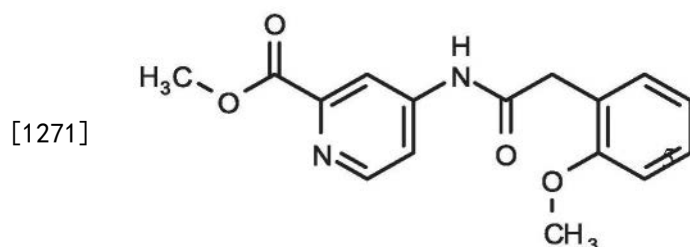
[1266] 实施例的制备

[1267] 实施例1

[1268] N-叔丁基-4-[[2-(2-羟基苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺



[1270] 步骤1:4-[[2-(2-甲氧基苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酸甲酯

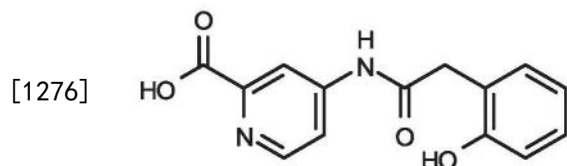


[1272] 在含2-(2-甲氧基苯基)乙酸(218mg,1.31mmol)的DMF(4mL)溶液中添加HOAt(179mg,1.31mmol)、EDCI(328mg,1.71mmol)、DIPEA(574μL,3.29mmol)及4-氨基吡啶-2-甲酸甲酯(200mg,1.31mmol),并将混合物在室温搅拌6小时15分钟,将得到的混合物分配于H₂O(30mL)与DCM(30mL)之间,并将二相分离。该水相进一步用DCM(30mL)萃取,并将合并的有机萃取物用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并在真空下浓缩。将粗产物经硅胶色谱纯化,用含EtOAc的庚烷洗脱,得到标题化合物,为淡黄色胶状物。

[1273] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ8.58(d,J=5.5Hz,1H),8.10(s,1H),7.92(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),7.84(d,J=2.1Hz,1H),7.37-7.32(m,1H),7.29(dd,J=7.4,1.5Hz,1H),7.04-6.97(m,2H),3.98(s,3H),3.97(s,3H),3.75(s,2H)。

[1274] LC-MS(方法E):Rt 0.96min;MS m/z 301.1=[M+H]⁺(99%@215nm)

[1275] 步骤2:4-[[2-(2-羟基苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酸



[1277] 将4-[[2-(2-甲氧基苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酸甲酯(步骤1)(119mg,0.4mmol)在DCM(1.2mL)中的溶液冷却至0℃,用含1M BBr₃的DCM(2.38mL,2.38mmol)处理超过15分钟,并在0℃搅拌1小时。温热至室温后,将反应进一步搅拌19小时。在室温添加另一部分的含1M BBr₃的DCM(1.19mL,1.19mmol),并持续搅拌另72小时。缓慢添加水(25mL)至反应混合物中,然后将双相溶液在真空下浓缩,得到标题化合物的棕色固体。

[1278] ^1H NMR (500MHz, 甲醇- d_4) δ 8.68-8.60 (m, 2H), 8.39 (dd, $J=6.7, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.18 (dd, $J=7.7, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.15-7.10 (m, 1H), 6.85-6.79 (m, 2H), 3.84 (s, 2H). (化合物纯度 85%)。

[1279] LC-MS (方法E): Rt 0.74min; MS m/z 273.0 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (92% @215nm)

[1280] 步骤3: N-叔丁基-4-[[2-(2-羟基苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺

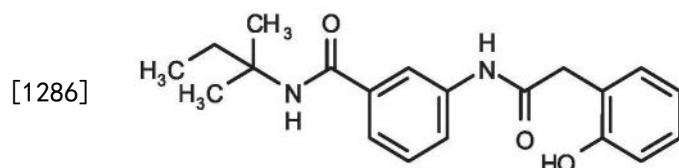
[1281] 将4-[[2-(2-羟基苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酸 (步骤2) (138mg, 0.43mmol) 在 DMF (1.5mL) 中的溶液用 EDCI (107mg, 0.56mmol)、HOAt (59mg, 0.43mmol)、DIPEA (113 μ L, 0.65mmol) 和 2-甲基丙-2-胺 (45 μ L, 0.43mmol) 处理。将反应混合物在室温搅拌 21 小时, 然后在真空下浓缩。将粗制残余物经制备型 HPLC (酸性 pH, 早期洗脱方法) 纯化, 将含级分的产物冷冻干燥, 得到标题化合物的白色固体。

[1282] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.65 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.43 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 8.18 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.82 (dd, $J=5.5, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.13 (dd, $J=7.5, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.07 (td, $J=7.8, 1.7\text{Hz}$, 1H), 6.79 (dd, $J=8.0, 0.9\text{Hz}$, 1H), 6.75 (td, $J=7.4, 1.1\text{Hz}$, 1H), 3.65 (s, 2H), 1.39 (s, 9H)。

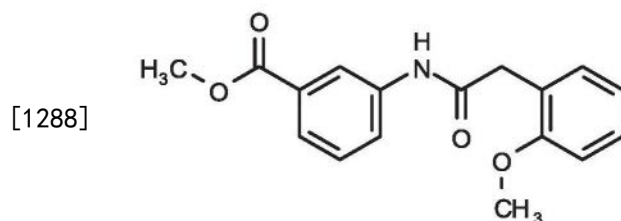
[1283] LC-MS (方法A): Rt 2.86min; MS m/z 328.2 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100% @215nm)

[1284] 实施例 1.1

[1285] N-(1,1-二甲基丙基)-3-[[2-(2-羟基苯基)乙酰基]氨基]苯甲酰胺



[1287] 步骤1: 3-[[2-(2-甲氧基苯基)乙酰基]氨基]苯甲酸甲酯

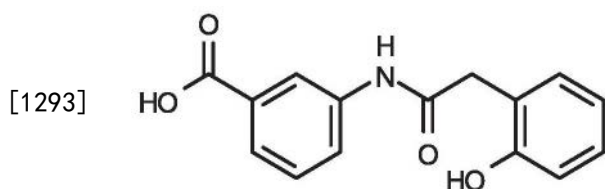


[1289] 将在 DMF (1.5mL) 中的 2-(2-甲氧基苯基)乙酸 (1.09g, 6.62mmol) 用 HOAt (900mg, 6.62mmol)、EDCI (1.65g, 8.6mmol)、DIPEA (2.89mL, 16.54mmol) 及 3-氨基苯甲酸甲酯 (1.0g, 6.62mmol) 处理, 将混合物在室温搅拌 3.5 小时, 将得到的混合物分配于 H_2O (30mL) 与 DCM (30mL) 之间, 将二相分离。将水相进一步用 DCM (30mL) 萃取, 将合并的有机萃取物用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并在真空下浓缩。将粗产物经硅胶色谱纯化, 用含 EtOAc 的庚烷洗脱, 得到标题化合物的米黄色结晶固体。

[1290] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.28 (s, 1H), 8.30 (t, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.86-7.80 (m, 1H), 7.62 (dt, $J=7.7, 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.44 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.28-7.19 (m, 2H), 6.98 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 6.90 (td, $J=7.4, 0.9\text{Hz}$, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.64 (s, 2H)。

[1291] LC-MS (方法E): Rt 1.10min; MS m/z 300.0 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100% @215nm)

[1292] 步骤2: 3-[[2-(2-羟基苯基)乙酰基]氨基]苯甲酸



[1294] 将3-[[2-(2-甲氧基苯基)乙酰基]氨基]苯甲酸甲酯(步骤1)(1.21g,4.04mmol)在DCM(15mL)中的溶液冷却至0℃,并历经15分钟用含1M BBr₃的DCM(16.17mL,16.17mmol)处理。添加完成后,将混合物在0℃搅拌1小时,然后在室温搅拌19小时。将水(50mL)缓慢添加至混合物,并于真空中浓缩DCM。将含水残余物用EtOAc(2x 50mL)萃取,将合并的有机萃取物用盐水洗涤(15mL),经Na₂SO₄干燥,过滤,并在真空下浓缩。将回收的物质混悬于DCM(7.5mL)中,冷却至0℃,并用含1M BBr₃的DCM(7.0mL,7.0mmol)处理超过10分钟。将反应混合物在0℃搅拌1小时,然后在室温搅拌4小时。缓慢添加水(100mL)至反应混合物中,并在真空下浓缩DCM。将得到的混合物用EtOAc(2x 100mL)萃取,将合并的有机萃取物用盐水洗涤(15mL),经Na₂SO₄干燥,过滤,并在真空下浓缩,得到标题化合物的稻草色固体。

[1295] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ12.89(s,1H),10.22(s,1H),9.47(s,1H),8.24(t,J=1.7Hz,1H),7.86-7.80(m,1H),7.60(dt,J=7.7,1.2Hz,1H),7.41(t,J=7.9Hz,1H),7.14(dd,J=7.5,1.4Hz,1H),7.07(td,J=7.8,1.7Hz,1H),6.80(dd,J=8.0,0.9Hz,1H),6.75(td,J=7.4,1.1Hz,1H),3.61(s,2H)。

[1296] LC-MS(方法E):Rt 0.93min;MS m/z 272.1=[M+H]⁺(92%@215nm)

[1297] 步骤3:N-(1,1-二甲基丙基)-3-[[2-(2-羟基苯基)乙酰基]氨基]苯甲酰胺

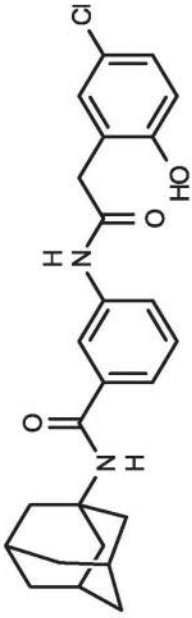
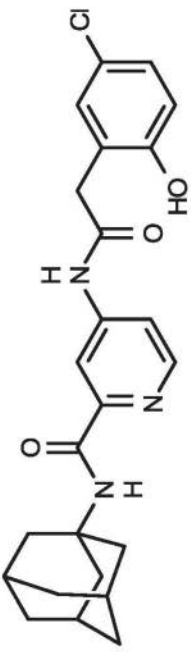
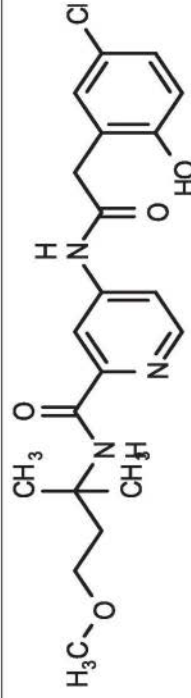
[1298] 向3-[[2-(2-羟基苯基)乙酰基]氨基]苯甲酸(步骤2)(70mg,0.24mmol)在DMF(1mL)中的溶液中加入EDCI(59mg,0.31mmol)、HOAt(32mg,0.24mmol)、DIPEA(62.2μL,0.36mmol)及2-甲基丁-2-胺(36.1μL,0.31mmol),将混合物在室温搅拌17小时。将得到的混合物分配于水(5mL)与DCM(5mL)之间,使用疏水性玻璃料收集有机层,并在真空下浓缩。残余物经由制备型HPLC(酸性pH,早期洗脱方法)纯化,将产物级分冻干过夜,得到标题化合物的类白色粉末。

[1299] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ10.15(s,1H),9.49(s,1H),7.89(t,J=1.8Hz,1H),7.80-7.74(m,1H),7.54(s,1H),7.40(dt,J=7.7,1.2Hz,1H),7.33(t,J=7.9Hz,1H),7.14(dd,J=7.5,1.6Hz,1H),7.06(td,J=7.8,1.7Hz,1H),6.80(dd,J=8.0,1.0Hz,1H),6.75(td,J=7.4,1.1Hz,1H),3.60(s,2H),1.77(q,J=7.5Hz,2H),1.30(s,6H),0.80(t,J=7.5Hz,3H)。LC-MS(方法A):Rt 2.96min;MS m/z 341.2=[M+H]⁺(99%@215nm)。

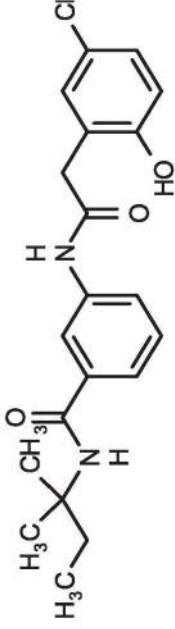
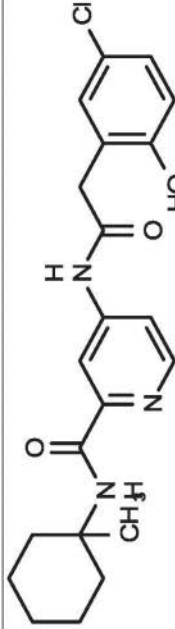
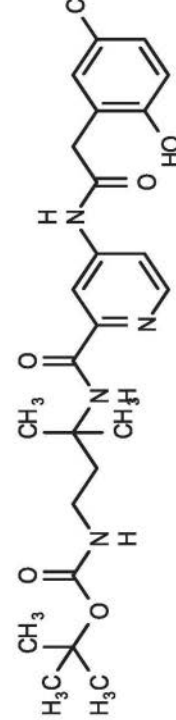
[1300] 类似于实施例1,通过用适合的商业上可获得的酸和胺替代2-(2-甲氧基苯基)乙酸(步骤1)及4-氨基吡啶-2-甲酸甲酯(步骤1)及通过用适合的胺替代2-甲基丙-2-胺(步骤3),制备以下表所列实施例(表1)的化合物。

[1301]

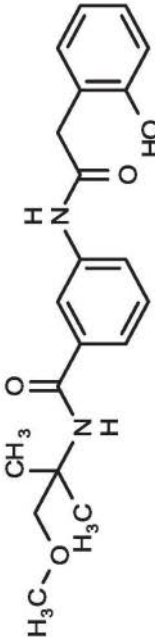
表 1

实施例	结构及名称	¹ H NMR, LCMS 保留时间, [M+H] ⁺ ,
1.2	 N-(1-(金刚烷基)-3-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]苯甲酰胺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.20 (br. s, 1H), 9.81 (br. s, 1H), 7.87 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.78 – 7.72 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.44 – 7.37 (m, 1H), 7.32 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.05 (s, 9H), 1.65 (s, 6H). LC-MS (方法 A): Rt 3.86 min; MS m/z 439.3/441.3 = [M+H] ⁺ (100% @ 215nm)
1.3	 N-(1-(金刚烷基)-4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.70 (br. s, 1H), 9.83 (br. s, 1H), 8.44 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.82 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 2.06 (s, 9H), 1.67 (s, 6H). LC-MS (方法 A): Rt 4.12 min; MS m/z 440.3/442.3 = [M+H] ⁺ (100% @ 215nm)
1.4	 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(3-甲氧基-1,1-二甲基-丙基)吡啶-2-甲酰胺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.63 (br. s, 1H), 9.82 (br. s, 1H), 8.47 – 8.41 (m, 2H), 8.18 – 8.13 (m, 1H), 7.80 (dd, J = 5.5, 2.0 Hz, 1H), 7.24 – 7.18 (m, 1H), 7.14 – 7.08 (m, 1H), 6.82 – 6.77 (m, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.44 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 1.95 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 1.40 (s, 6H). LC-MS (方法 A): Rt 3.15 min; MS m/z 406.3/408.3 = [M+H] ⁺ (100% @ 215nm)
1.5		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.19 (s, 1H), 9.78 (br. s, 1H),

[1302]

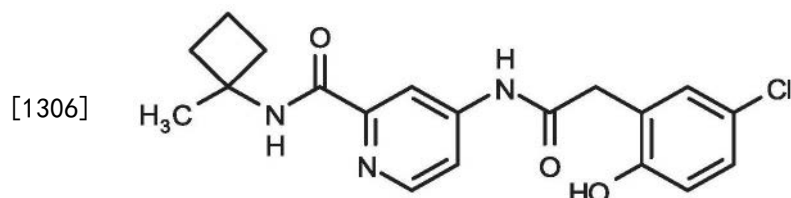
	 3-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰胺基]-N-(1,1-二甲基丙基)苯甲酰胺	7.88 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.82 – 7.70 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.43 – 7.39 (m, 1H), 7.33 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.61 (s, 2H), 1.77 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.30 (s, 6H), 0.80 (t, J = 7.5 Hz, 3H). LC-MS (方法 A): Rt 3.31 min; MS m/z 375.2/377.2 = [M+H] ⁺ (100% @ 215nm)
1.6	合成细节在表格末端提供	
1.7	 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰胺基]-N-(1-甲基环己基)吡啶-2-甲酰胺	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.74 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.82 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 2.18 – 2.08 (m, 2H), 1.55 – 1.32 (m, 10H), 1.32 – 1.20 (m, 1H). LC-MS (方法 A): Rt 3.78 min; MS m/z 402.3/404.3 = [M+H]⁺ (100% @ 215nm)
1.8	 N-[3-[[4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰胺基]-N-(1-甲基环己基)吡啶-2-羧基]氧基]-3-甲基-丁基]氧基甲酸叔丁基酯	¹H NMR (500 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.43 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.13 – 8.11 (m, 1H), 7.90 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.15 – 3.09 (m, 2H), 2.06 – 2.01 (m, 2H), 1.46 (s, 6H), 1.37 (s, 9H). LC-MS (方法 A): Rt 3.44 min; MS m/z 491.3/493.3 = [M+H]⁺ (100% @ 215nm)

[1303]

1.9	 3-[[2-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)苯基]乙酰基]-N-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)苯甲酰胺	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.15 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 7.90 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.81 – 7.73 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.43 – 7.38 (m, 1H), 7.33 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.06 (td, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 6.75 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.27 (s, 3H), 1.32 (s, 6H). LC-MS (方法 A): Rt 2.70 min; MS m/z 357.2 = [M+H]⁺ (99% @ 215nm)
-----	--	---

[1304] 实施例1.6

[1305] 4-[[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-甲基环丁基)吡啶-2-甲酰胺



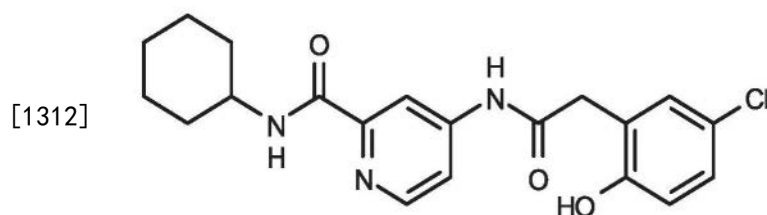
[1307] 向4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酸(实施例31步骤1)(800mg, 2.61mmol)、1-甲基环丁胺盐酸盐(381mg, 3.13mmol)和TEA(800 μ L, 5.74mmol)在DMF(15mL)中的溶液中加入HATU(1.19g, 3.13mmol),将混合物在室温搅拌过夜。得到的混合物在真空下浓缩,将残余物溶于EtOAc中,并依次用1M HCl水溶液、NaHCO₃水溶液、盐水和1M NaOH溶液洗涤。将有机萃取物经Na₂SO₄干燥,并在真空下浓缩。经硅胶色谱纯化粗产物,用含50-100%乙酸乙酯的庚烷洗脱,产生淡黄色泡沫。通过溶解在甲醇(15mL)中并加热至回流直至所有固体溶解,将分离的物质重结晶,使混合物缓慢冷却至室温,将得到的结晶过滤,得到标题化合物的浅黄色固体。

[1308] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.67 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.45 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.15 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.82 (dd, J=5.5, 2.2Hz, 1H), 7.22 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.12 (dd, J=8.6, 2.7Hz, 1H), 6.80 (d, J=8.6Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 2.42-2.36 (m, 2H), 2.02-1.96 (m, 2H), 1.84-1.77 (m, 2H), 1.47 (s, 3H)。

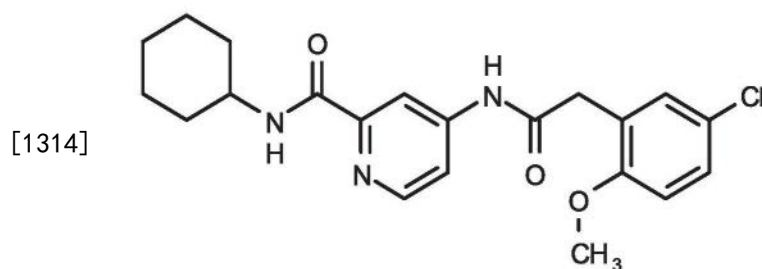
[1309] LC-MS(方法A): Rt 3.24min; MS m/z 374.3/376.3 = [M+H]⁺ (100% @215nm)

[1310] 实施例1.10

[1311] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-环己基-吡啶-2-甲酰胺



[1313] 步骤1: 4-[[2-(5-氯-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]-N-环己基-吡啶-2-甲酰胺



[1315] 将含4-[[2-(5-氯-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酸(实施例8.1步骤2)(3.0g, 9.07mmol)、环己胺(1.25mL, 10.89mmol)、EDCI(2.09g, 10.89mmol)、H₃At(1.48g, 10.89mmol)及DIPEA(3.17mL, 18.15mmol)在DMF(30mL)中的溶液在室温搅拌19.5小时,将得到的混合物在真空下浓缩,将残余物分配于EtOAc(200mL)与水(200mL)之间。分离有机部分,将水层以EtOAc(2x 100mL)再次萃取。将合并的有机萃取物用水(2x 100mL)、盐水(2x 100mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,并在真空下浓缩,得到标题化合物的红/棕色固体。

[1316] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.69 (s, 1H), 8.47 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.38 (d, J=

8.6Hz, 1H), 8.18 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.81 (dd, J=5.5, 2.2Hz, 1H), 7.35-7.27 (m, 2H), 7.05-6.98 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 1.85-1.67 (m, 4H), 1.64-1.53 (m, 1H), 1.45-1.27 (m, 4H), 1.25-1.03 (m, 2H) .

[1317] LC-MS(方法E): Rt 1.26min; MS m/z 402.0/404.1 = [M+H]⁺ (89% @215nm)

[1318] 步骤2: 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-环己基-吡啶-2-甲酰胺

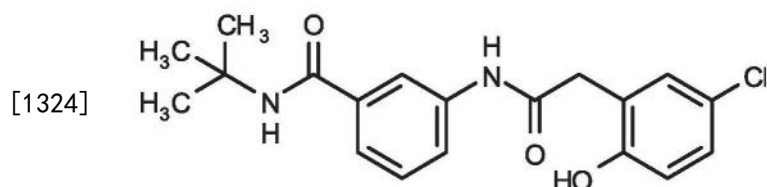
[1319] 将含1M BBr₃的DCM (21.26mL, 21.26mmol) 在0℃添加至搅拌中的4-[[2-(5-氯-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]-N-环己基-吡啶-2-甲酰胺(步骤1) (3.2g, 7.09mmol) 在DCM (50mL) 中的混悬液中。添加后, 移除冰浴, 将反应在室温搅拌2小时。通过缓慢添加水 (~70mL) 以终止反应, 将混合物在真空下部分浓缩以移除挥发性溶剂。添加EtOAc (200mL), 然后添加水 (100mL), 分离有机部分, 将水层用EtOAc (100mL) 萃取, 合并的有机物用饱和NaHCO₃ (2x 150mL)、盐水 (100mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并在真空下浓缩。粗产物物质以C18反相色谱纯化, 用含10-100% MeCN的水及0.1% 甲酸洗脱, 得到深棕色/橘色固体。将固体溶于最小体积的沸腾MeCN (~100mL) 中, 并静置过夜。通过真空过滤收集得到的晶体, 并在40℃的真空烘箱中干燥5小时, 得到标题化合物的浅米黄色针状物。

[1320] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.68 (br s, 1H), 9.81 (br s, 1H), 8.46 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.38 (d, J=8.6Hz, 1H), 8.18 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.82 (dd, J=5.5, 2.2Hz, 1H), 7.21 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.12 (dd, J=8.6, 2.7Hz, 1H), 6.80 (d, J=8.6Hz, 1H), 3.83-3.70 (m, 1H), 3.66 (s, 2H), 1.85-1.75 (m, 2H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.63-1.54 (m, 1H), 1.45-1.25 (m, 4H), 1.21-1.07 (m, 1H) .

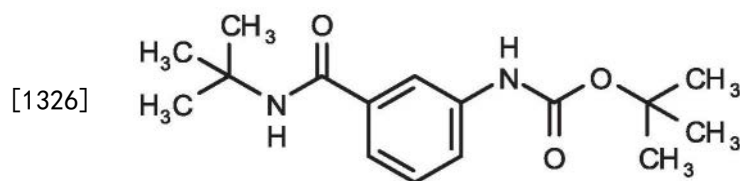
[1321] LC-MS(方法A): Rt 3.46min; MS m/z 388.2/390.1 = [M+H]⁺ (100% @215nm)

[1322] 实施例2

[1323] N-叔丁基-3-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]苯甲酰胺



[1325] 步骤1a: N-[3-(叔丁基氨基甲酰基)苯基]氨基甲酸叔丁基酯

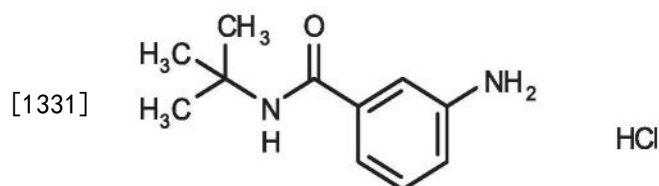


[1327] 将含商业上可获得的3-(叔丁氧基羰基氨基)苯甲酸 (2.5g, 10.54mmol) 的DMF (40mL) 用HOAt (1.43g, 10.54mmol)、EDCI (2.63g, 13.7mmol)、TEA (1.9mL, 13.7mmol) 及2-甲基丙-2-胺 (1.44mL, 13.7mmol) 处理, 并在室温搅拌2小时, 得到的混合物用水 (100mL) 搅拌稀释, 并过滤收集得到的白色混悬液。将滤饼用水 (3x 15mL) 洗涤, 并烘箱干燥, 得到标题化合物的类白色固体。

[1328] ¹H NMR (500MHz, 甲醇-d₄) δ 7.78-7.70 (m, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.38-7.28 (m, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.45 (s, 9H) .

[1329] LC-MS(方法E):Rt 1.17min;MS m/z 293.0=[M+H]⁺(100%@215nm)

[1330] 步骤1b:3-氨基-N-叔丁基-苯甲酰胺盐酸盐

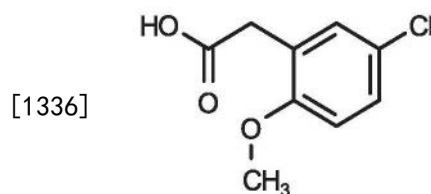


[1332] 将N-[3-(叔丁基氨基甲酰基)苯基]氨基甲酸叔丁基酯(步骤1a)(5.3g, 18.13mmol)混悬于1,4-二噁烷(20mL)中,然后添加含4M HCl的二噁烷(9.59mL, 271.92mmol)。在室温搅拌24小时后,将得到的混合物在真空下浓缩,并与甲醇共沸。在真空烘箱中将得到的泡沫状物在40℃干燥另3小时,得到标题化合物的淡橘色泡沫状物。

[1333] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ10.25(br s,2H),7.91(s,1H),7.76(d,J=7.1Hz,1H),7.71-7.68(m,1H),7.50(t,J=7.8Hz,1H),7.47-7.43(m,1H),1.37(s,9H)。

[1334] LC-MS(方法E):Rt 0.73min;MS m/z 193.1=[M+H]⁺(99%@215nm)

[1335] 步骤2:2-(5-氯-2-甲氧基-苯基)乙酸



[1337] 历经15分钟向2-(2-甲氧基苯基)乙酸(2.0g,12.04mmol)在THF(34.8mL)中的冷却(-10℃)搅拌的溶液中滴加磺酰氯(1.37mL,16.85mmol),并持续搅拌1小时。将反应用冰冷水(34.8mL)淬灭,并在EtOAc(3x 50mL)中萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,并在在真空下浓缩,得到标题化合物的粉红色固体。

[1338] ¹H NMR(250MHz,DMSO-d₆) δ12.24(s,1H),7.30(d,J=2.7Hz,2H),6.99(d,J=8.8Hz,1H),3.76(s,3H),3.51(s,2H)。

[1339] LC-MS(方法E):Rt 1.01min;MS m/z没有观察到特征质量离子

[1340] 步骤3:N-叔丁基-3-[[2-(5-氯-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]苯甲酰胺



[1342] 向在DMF(3mL)中的2-(5-氯-2-甲氧基-苯基)乙酸(步骤2)(114mg,0.57mmol)中添加HOAt(77mg,0.57mmol)、EDCI(142mg,0.74mmol)、DIPEA(248μL,1.42mmol)及3-氨基-N-叔丁基-苯甲酰胺盐酸盐(步骤1b)(130mg,0.57mmol)。将反应混合物在室温搅拌1小时,将得到的混合物分配于水(8mL)及DCM(8mL)之间,并使用PTFE-烧结相分离器将各相分离。将有机层在真空下浓缩,将粗产物经硅胶色谱纯化,用含EtOAc的庚烷洗脱,将产物级分置于真空中,得到标题化合物的白色固体。

[1343] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ7.76-7.64(m,3H),7.41-7.37(m,1H),7.36-7.31(m,

1H), 7.30-7.26 (m, 2H), 6.88 (d, J=8.6Hz, 1H), 5.97 (br. s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 1.45 (s, 9H).

[1344] LC-MS (方法E): Rt 1.20min; MS m/z 375.0/377.0 = [M+H]⁺ (94% @215nm)

[1345] 步骤4: N-叔丁基-3-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]苯甲酰胺

[1346] 将N-叔丁基-3-[[2-(5-氯-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]苯甲酰胺 (步骤3) (3.83g, 10.2mmol) 在DCM (80mL) 中的溶液冷却至0℃, 并添加含1M BBr₃的DCM (20.4mL, 20.4mmol)。使反应混合物温热至室温并搅拌4小时。将得到的混合物用水 (10mL) 稀释, 将挥发性溶剂于真空中移除, 得到粘胶状残余物。将该残余物溶于溶于EtOAc (60mL) 饱和碳酸氢钠 (60mL) 中, 并搅拌1小时以确保完全溶解。将该双相混合物分离, 将有机部分用饱和碳酸氢钠溶液 (80mL)、盐水 (80mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并在真空下浓缩, 得到浓稠米黄色油状物。经硅胶色谱纯化粗产物, 用含0-100% EtOAc的庚烷洗脱, 产生白色泡沫状物。将该物质与MeCN (2x 80mL) 共沸, 然后溶于沸腾的MeCN (~30mL) 中, 使其冷却至室温。3小时后, 过滤收集得到的结晶固体, 并再次由沸腾的MeCN (40mL) 重结晶, 得到标题化合物的白色结晶固体。

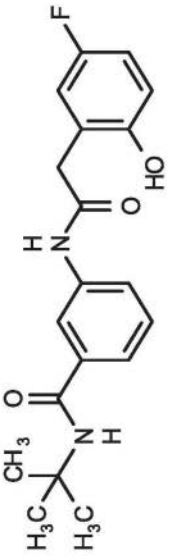
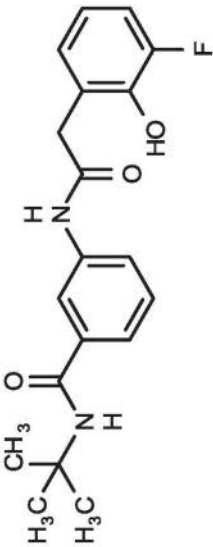
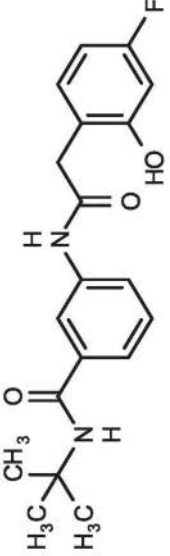
[1347] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.22 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 7.90 (t, J=1.7Hz, 1H), 7.78-7.72 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.42 (dt, J=7.8, 1.1Hz, 1H), 7.33 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.20 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.10 (dd, J=8.6, 2.7Hz, 1H), 6.80 (d, J=8.6Hz, 1H), 3.61 (s, 2H), 1.36 (s, 9H).

[1348] LC-MS (方法A): Rt 3.19min; MS m/z 361.1/363.2 = [M+H]⁺ (100% @215nm)

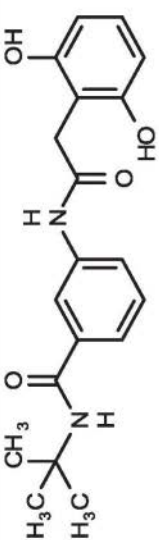
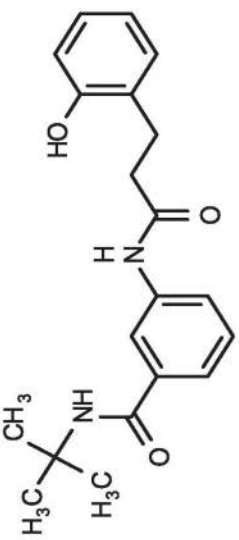
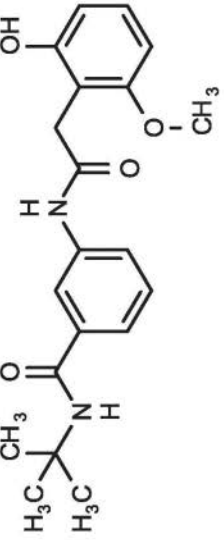
[1349] 类似于实施例2, 通过用适合的商业上可获得的酸替代2-(5-氯-2-甲氧基-苯基)乙酸 (步骤2), 制备以下表所列实施例 (表2) 的化合物。

[1350]

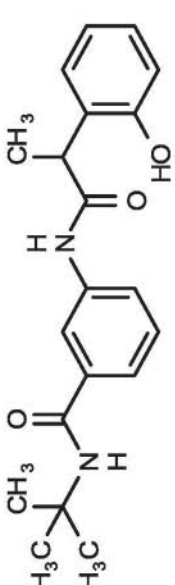
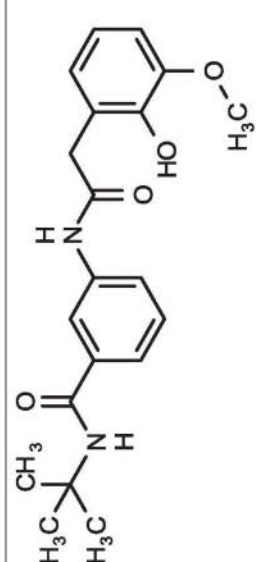
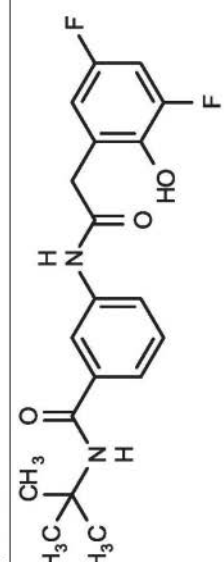
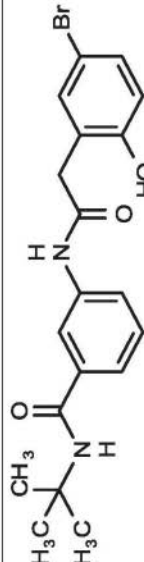
表 2

实施例	结构及名称	1H NMR, LCMS 保留时间, [M+H] ⁺ ,
2.1	 N-叔丁基-3-[[2-(5-氟-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]苯甲酰胺	1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.17 (br. s, 1H), 9.49 (br. s, 1H), 7.94 – 7.86 (m, 1H), 7.79 – 7.73 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.44 – 7.37 (m, 1H), 7.33 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 9.4, 3.2 Hz, 1H), 6.89 (td, J = 8.6, 3.2 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 8.8, 4.9 Hz, 1H), 3.61 (s, 2H), 1.36 (s, 9H). LC-MS (方法 A): Rt 2.83 min; MS m/z 345.2 = [M+H]⁺ (99% @ 215nm)
2.2	 N-叔丁基-3-[[2-(3-氟-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]苯甲酰胺	1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.25 (br. s, 1H), 9.65 (br. s, 1H), 7.90 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.79 – 7.73 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.47 – 7.39 (m, 1H), 7.33 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.09 – 7.01 (m, 1H), 7.01 – 6.94 (m, 1H), 6.81 – 6.69 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 1.36 (s, 9H). LC-MS (方法 A): Rt 2.80 min; MS m/z 345.2 = [M+H]⁺ (99% @ 215nm)
2.3	 N-叔丁基-3-[[2-(4-氟-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]苯甲酰胺	1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.15 (s, 1H), 10.03 (br. s, 1H), 7.90 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.4-3679 – 7.73 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.47 – 7.38 (m, 1H), 7.32 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.20 – 7.11 (m, 1H), 6.62 – 6.52 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 1.36 (s, 9H). LC-MS (方法 A): Rt 2.87 min; MS m/z 345.2 = [M+H]⁺ (100% @ 215nm)

[1351]

2.4	 N-叔丁基-3-[[2-(2,6-二羟基苯基)乙酰胺基]羰基]苯甲酰胺	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.98 (s, 1H), 9.29 (br. s, 2H), 7.88 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.77 – 7.71 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.42 – 7.36 (m, 1H), 7.31 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.84 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 3.59 (s, 2H), 1.36 (s, 9H). LC-MS (方法 A): Rt 2.36 min; MS m/z 343.2 = [M+H]⁺ (99% @ 215nm)
2.5	 N-叔丁基-3-[[3-(2-羟基苯基)丙酰胺基]羰基]苯甲酰胺	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.99 (br. s, 1H), 9.35 (br. s, 1H), 7.92 – 7.85 (m, 1H), 7.80 – 7.73 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.44 – 7.38 (m, 1H), 7.32 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 7.4, 1.3 Hz, 1H), 7.00 (td, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 6.81 – 6.77 (m, 1H), 6.70 (td, J = 7.4, 0.9 Hz, 1H), 2.87 – 2.79 (m, 2H), 2.61 – 2.55 (m, 2H), 1.37 (s, 9H). LC-MS (方法 A): Rt 2.83 min; MS m/z 341.2 = [M+H]⁺ (100% @ 215nm)
2.6	 N-叔丁基-3-[[2-(2-羟基-6-甲氧基-苯基)乙酰胺基]羰基]苯甲酰胺	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.00 (s, 1H), 9.44 (br. s, 1H), 7.89 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.76 – 7.70 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.43 – 7.36 (m, 1H), 7.31 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.49 – 6.43 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 1.36 (s, 9H). LC-MS (方法 A): Rt 2.76 min; MS m/z 357.2 = [M+H]⁺ (100% @ 215nm)

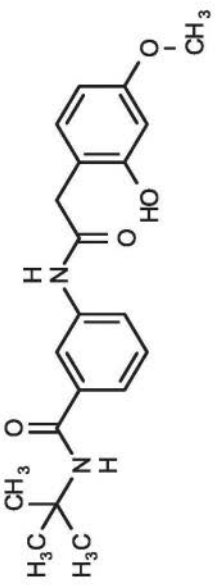
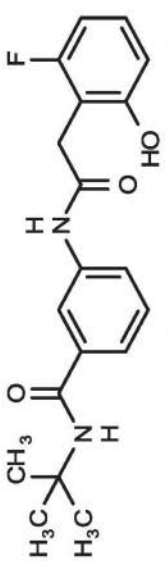
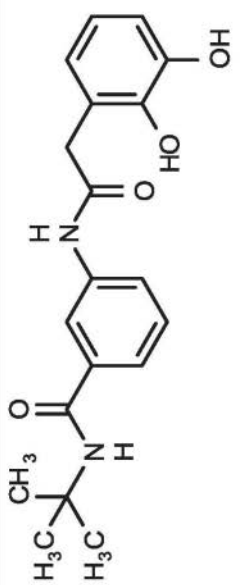
[1352]

2.7	 N-叔丁基-3-[2-(2-羟基苯基)丙酰胺基]苯甲酰胺	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.03 (s, 1H), 9.67 (br. s, 1H), 7.97 – 7.86 (m, 1H), 7.80 – 7.74 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.43 – 7.38 (m, 1H), 7.31 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.05 (td, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 6.84 – 6.79 (m, 1H), 6.79 – 6.72 (m, 1H), 4.10 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 1.49 – 1.21 (m, 12H). LC-MS (方法 A): Rt 2.96 min; MS m/z 341.2 = [M+H]⁺ (100% @ 215nm)
2.8	 N-叔丁基-3-[2-(2-羟基-3-甲氧基-苯基)乙酰胺基]苯甲酰胺	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.15 (s, 1H), 8.72 (br. s, 1H), 7.94 – 7.86 (m, 1H), 7.80 – 7.73 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.44 – 7.38 (m, 1H), 7.32 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 6.80 – 6.75 (m, 1H), 6.75 – 6.68 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 1.36 (s, 9H). LC-MS (方法 A): Rt 2.79 min; MS m/z 357.3 = [M+H]⁺ (98% @ 215nm)
2.9	 N-叔丁基-3-[2-(3,5-二氟-2-羟基-苯基)乙酰胺基]苯甲酰胺	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.26 (s, 1H), 9.60 (br. s, 1H), 7.90 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.78 – 7.73 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.45 – 7.40 (m, 1H), 7.33 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.14 – 7.06 (m, 1H), 6.95 – 6.88 (m, 1H), 3.70 (s, 2H), 1.36 (s, 9H). LC-MS (方法 A): Rt 2.91 min; MS m/z 363.2 = [M+H]⁺ (98% @ 215nm)
2.10		¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.18 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 7.90 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.80 – 7.73 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.45–7.39 (m, 1H), 7.37 – 7.29 (m, 2H), 7.23 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.61 (s, 2H), 1.36 (s, 9H).

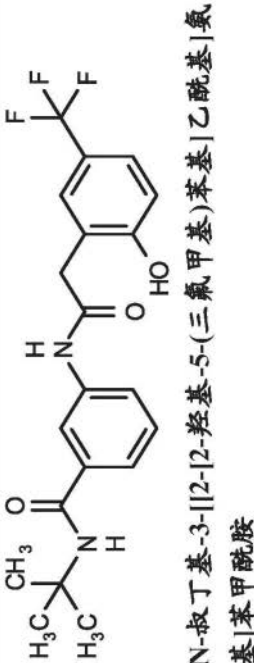
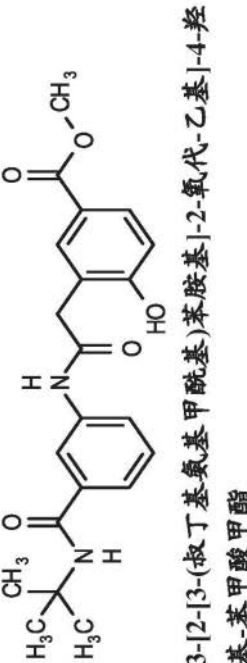
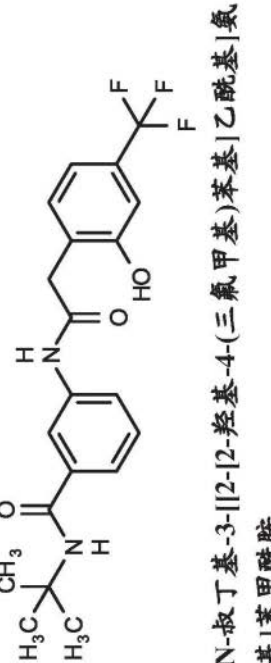
[1353]

	3-[2-(5-溴-2-羟基-苯基)乙酰基]苯胺 酰胺	LC-MS (方法 A): Rt 3.14 min; MS m/z 405.2/407.2 = [M+H] ⁺ (100% @ 215nm) 1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.29 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 7.89 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.76 – 7.68 (m, 2H), 7.42 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.12 (q, J = 9.4 Hz, 1H), 6.61 (ddd, J = 8.9, 3.9, 1.6 Hz, 1H), 3.69 (s, 2H), 1.36 (s, 9H). LC-MS (方法 A): Rt 2.91 min; MS m/z 363.2 = [M+H] ⁺ (100% @ 215nm)
2.11	N-叔丁基-3-[2-(2,3-二氟-6-羟基-苯基)乙酰基]苯胺 甲酰胺	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.20 (s, 1H), 7.89 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.78 – 7.73 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.44 – 7.39 (m, 1H), 7.33 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 11.4, 9.5 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 12.3, 7.2 Hz, 1H), 3.59 (s, 2H), 1.36 (s, 9H). LC-MS (方法 A): Rt 2.99 min; MS m/z 363.2 = [M+H] ⁺ (100% @ 215nm)
2.12	N-叔丁基-3-[2-(4,5-二氟-2-羟基-苯基)乙酰基]苯胺 甲酰胺	1H NMR (500 MHz, 甲醇-d ₄) δ 7.88 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.67 (ddd, J = 8.0, 2.1, 1.1 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.47 – 7.41 (m, 1H), 7.36 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.1, 6.9 Hz, 1H), 6.59 – 6.50 (m, 2H), 3.66 (s, 2H), 1.86 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.38 (s, 6H), 0.90 (t, J = 7.5 Hz, 3H). LC-MS (方法 A): Rt 3.08 min; MS m/z 359.2 = [M+H] ⁺ (100% @ 215nm)
2.13	N-(1,1-二甲基丙基)-3-[2-(4-氟-2-羟基-苯基)乙酰基]苯胺 基]苯甲酰胺	

[1354]

2.14	 N-叔丁基-3-[[2-(2-羟基-4-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]苯甲酰胺	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.08 (s, 1H), 9.58 (br. s, 1H), 7.90 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.80 – 7.73 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.46 – 7.38 (m, 1H), 7.32 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 8.3, 2.5 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.52 (s, 2H), 1.36 (s, 9H). LC-MS (方法 A): Rt 2.78 min; MS m/z 357.3 = [M+H]⁺ (100% @ 215nm)
2.15	 N-叔丁基-3-[[2-(2-氟-6-羟基-苯基)乙酰基]氨基]苯甲酰胺	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.25 (s, 1H), 10.15 (br. s, 1H), 7.94 – 7.86 (m, 1H), 7.76 – 7.72 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.44 – 7.38 (m, 1H), 7.33 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.12 – 7.05 (m, 1H), 6.66 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.60 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 1.36 (s, 9H). LC-MS (方法 A): Rt 2.82 min; MS m/z 345.2 = [M+H]⁺ (97% @ 215nm)
2.16	 N-叔丁基-3-[[2-(2,3-二羟基-苯基)乙酰基]氨基]苯甲酰胺	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.14 (s, 1H), 9.21 (br. s, 1H), 8.50 (br. s, 1H), 7.89 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.79 – 7.73 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.41 (dt, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 6.57 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.59 (s, 2H), 1.36 (s, 9H). LC-MS (方法 A): Rt 2.48 min; MS m/z 343.2 = [M+H]⁺ (100% @ 215nm)

[1355]

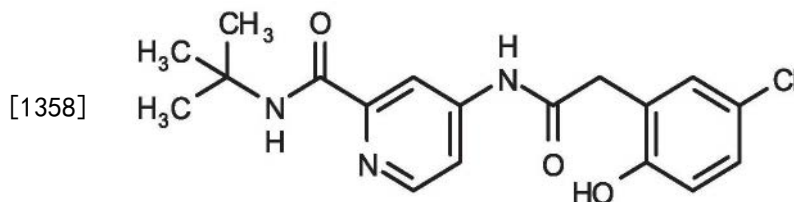
 N-叔丁基-3-[[2-[2-羟基-5-(三氟甲基)苯基]乙酰基]氨基]苯甲酰胺	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.12 – 9.35 (m, 2H), 7.90 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.77 – 7.72 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.52 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.46 – 7.38 (m, 2H), 7.33 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.69 (s, 2H), 1.36 (s, 9H). LC-MS (方法 A): Rt 3.27 min; MS m/z 395.2 = [M+H]⁺ (100% @ 215nm)
 3-[2-[3-(叔丁基氨基)苯甲酰基]-2-氧代-乙基]-4-羧基-苯甲酸甲酯	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.48 (br s, 1H), 10.22 (s, 1H), 7.90 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.79 – 7.74 (m, 1H), 7.73 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.46 – 7.39 (m, 1H), 7.33 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 1.36 (s, 9H). LC-MS (方法 A): Rt 2.78 min; MS m/z 385.2 = [M+H]⁺ (98% @ 215nm)
 N-叔丁基-3-[[2-[2-羟基-4-(三氟甲基)苯基]乙酰基]氨基]苯甲酰胺	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.27 (s, 2H), 7.90 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.80 – 7.73 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.47 – 7.40 (m, 1H), 7.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.12 – 7.08 (m, 1H), 7.08 – 7.05 (m, 1H), 3.69 (s, 2H), 1.36 (s, 9H). LC-MS (方法 A): Rt 3.30 min; MS m/z 395.2 = [M+H]⁺ (100% @ 215nm)

[1356]

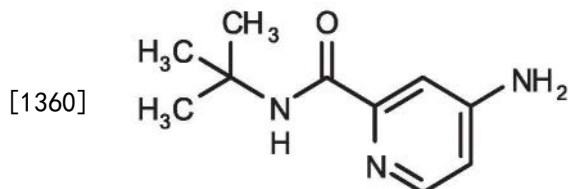
实施例3

[1357]

N-叔丁基-4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺



[1359] 步骤1: 4-氨基-N-叔丁基-吡啶-2-甲酰胺

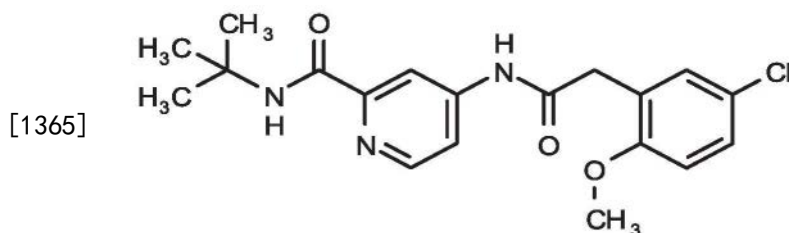


[1361] 向4-氨基吡啶-2-甲酸(8.0g, 57.92mmol)、TBTU(22.32g, 69.5mmol)和TEA(24.22mL, 173.76mmol)在DMF(100mL)中的混合物中加入2-甲基丙-2-胺(7.30mL, 69.5mmol), 将得到的混合物在室温搅拌22小时, 然后在真空下浓缩。将粗制物质经硅胶色谱纯化, 用含3.5M甲醇氨的DCM洗脱, 将产物级分合并, 并在真空下浓缩, 产生标题化合物的淡黄色固体。

[1362] ^1H NMR(500MHz, 甲醇- d_4) δ 7.99(d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 7.23(d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 6.62(dd, $J=5.6, 2.4\text{Hz}$, 1H), 1.45(s, 9H)。

[1363] LC-MS(方法F): Rt 1.47min; MS m/z 194.3 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100% @ 215nm)

[1364] 步骤2: N-叔丁基-4-[[2-(5-氯-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺



[1366] 将2-(5-氯-2-甲氧基-苯基)乙酸(2.26g, 11.27mmol)在亚硫酸基氯(8.13mL, 92.21mmol)中的溶液在70℃加热30分钟。冷却至室温后, 将过量亚硫酸基氯于真空中移除, 与甲苯共沸。将得到的残余物溶于DCM(5mL)中, 并添加至含4-氨基-N-叔丁基-吡啶-2-甲酰胺(步骤1)(2.0g, 10.25mmol)和DIPEA(2.15mL, 12.29mmol)的DCM(25mL)溶液中。将混合物在室温搅拌1小时, 然后用水(50mL)稀释, 并用DCM萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤(50mL), 经 Na_2SO_4 干燥, 并在真空下浓缩。将粗制残余物经硅胶色谱纯化, 用含0-50% EtOAc的庚烷洗脱, 得到标题化合物的淡橘色粉末。

[1367] ^1H NMR(500MHz, 氯仿- d) δ 8.39(d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 8.20(dd, $J=5.6, 2.2\text{Hz}$, 1H), 8.10(br s, 1H), 7.98(br s, 1H), 7.56(d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 7.29-7.26(m, 2H), 6.89(d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 3.94(s, 3H), 3.70(s, 2H), 1.47(s, 9H)。

[1368] LC-MS(方法E): Rt 1.21min; MS m/z 376.1/378.1 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (92% @ 215nm)

[1369] 步骤3: N-叔丁基-4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺

[1370] 在0℃向N-叔丁基-4-[[2-(5-氯-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(步骤2)(2.7g, 6.82mmol, 95%)在DCM(10mL)中的溶液中滴加含1M BBr_3 的DCM(27.3mL,

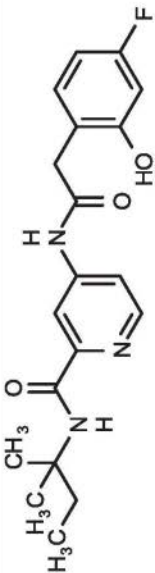
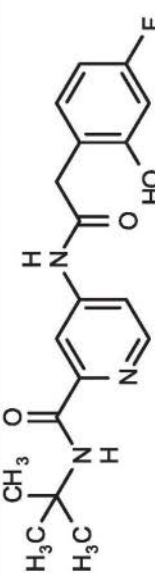
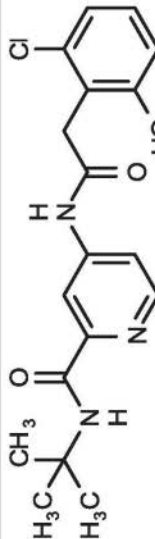
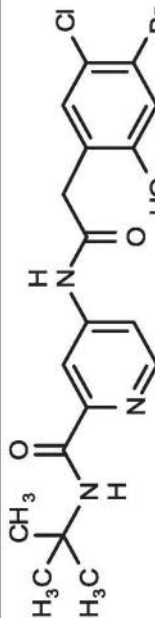
27.3mmol)。一旦添加完成,使混合物温热至室温并搅拌1小时。通过缓慢添加水(10mL)淬灭反应并于真空中移除DCM。将得到的残余物溶于EtOAc,并用饱和NaHCO₃溶液(50mL)和盐水(50mL)洗涤。分离有机部分,以Na₂SO₄干燥,并在真空下浓缩。粗制残余物经硅胶色谱纯化,用含0-70%EtOAc的庚烷洗脱,得到橘色粉末状的产物。将其进一步经反相色谱纯化,用含0-100%MeCN的水及0.1%甲酸洗脱,得到无色粉末状的产物。将产物从MeCN重结晶,得到标题化合物,通过滴加水至MeCN滤液中然后加热并冷却混合物来分离第二批产物。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ10.69(br s, 1H), 9.82(br s, 1H), 8.44(d, J=5.5Hz, 1H), 8.17(d, J=1.9Hz, 1H), 8.03(s, 1H), 7.82(dd, J=5.5, 2.2Hz, 1H), 7.22(d, J=2.7Hz, 1H), 7.12(dd, J=8.6, 2.7Hz, 1H), 6.80(d, J=8.6Hz, 1H), 3.67(s, 2H), 1.40(s, 9H)。

[1371] LC-MS(方法A): Rt 3.28min; MS m/z 362.1/364.1 = [M+H]⁺ (99% @215nm)

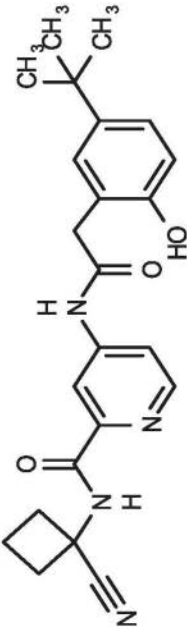
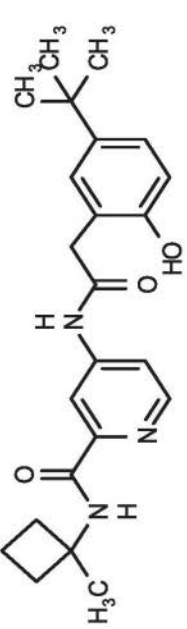
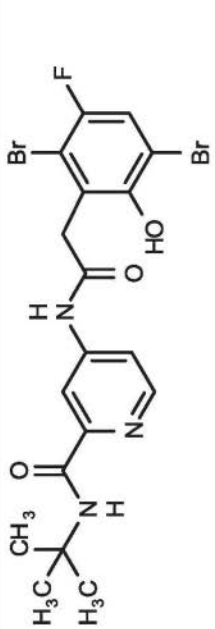
[1372] 类似于实施例3,通过用适合胺替代2-甲基丙-2-胺(步骤1)及通过用适合的商业上可获得的酸替代2-(5-氯-2-甲氧基-苯基)乙酸(步骤2),制备以下表所列实施例(表3a)的化合物。

[1373]

表 3a

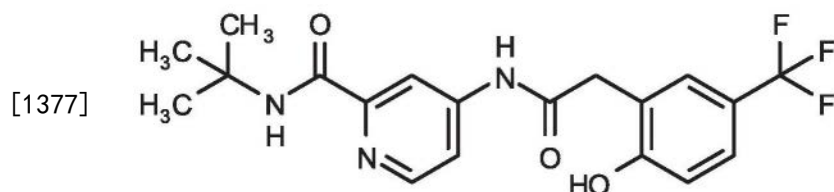
实施例	结构及名称	¹ H NMR, LCMS 保留时间, [M+H] ⁺ ,
3.1a	 N-(1,1-二甲基丙基)-4-[[2-(4-氟-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.69 (s, 1H), 10.05 (br. s, 1H), 8.49 – 8.40 (m, 1H), 8.20 – 8.14 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.21 – 7.09 (m, 1H), 6.65 – 6.49 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 1.77 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.34 (s, 6H), 0.81 (t, J = 7.5 Hz, 3H). LC-MS (方法 A): Rt 3.25 min; MS m/z 360.3 = [M+H] ⁺ (100% @ 215nm)
3.2a	 N-叔丁基-4-[[2-(4-氟-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.34 – 9.82 (m, 2H), 9.28 – 9.21 (m, 1H), 9.00 – 8.96 (m, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.62 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 8.01 – 7.92 (m, 1H), 7.43 – 7.35 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 2.20 (s, 9H). LC-MS (方法 A): Rt 3.00 min; MS m/z 346.2 = [M+H] ⁺ (100% @ 215nm)
3.3a	 N-叔丁基-4-[[2-(2-氯-6-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺	¹ H NMR (500 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.44 – 8.39 (m, 1H), 8.11 – 8.07 (m, 1H), 7.91 (dd, J = 5.6, 2.2 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 1.47 (s, 9H). LC-MS (方法 A): Rt 3.17 min; MS m/z 362.2/364.2 = [M+H] ⁺ (98% @ 215nm)
3.4a		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.70 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 8.44 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 3.67 (s, 2H), 1.40 (s, 9H). LC-MS (方法 A): Rt 3.59 min; MS m/z 440.0/441.9/443.9 = [M+H] ⁺

[1374]

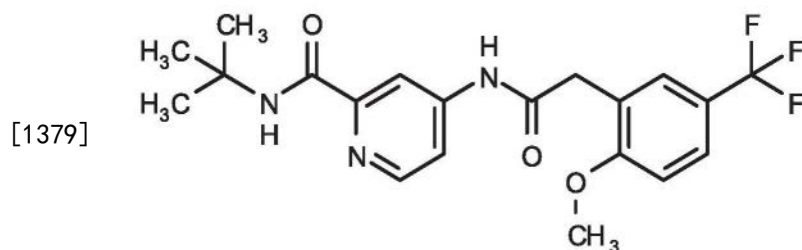
	4-[[2-(4-溴-5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-叔丁基-吡啶-2-甲酰胺	(95% @ 215nm)
3.5a	 4-[[2-(5-叔丁基-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-氧基环丁基)吡啶-2-甲酰胺	¹H NMR (500 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.48 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.72 (s, 2H), 2.84 – 2.75 (m, 2H), 2.63 – 2.53 (m, 2H), 2.28 – 2.16 (m, 1H), 2.18 – 2.06 (m, 1H), 1.28 (s, 9H). LC-MS (方法 A): Rt 3.40 min; MS m/z 407.4 = [M+H]⁺ (98% @ 215nm)
3.6a	 4-[[2-(5-叔丁基-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-甲基环丁基)吡啶-2-甲酰胺	¹H NMR (500 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.43 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 5.5, 2.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.72 (s, 2H), 2.50 – 2.39 (m, 2H), 2.17 – 2.07 (m, 2H), 1.97 – 1.85 (m, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.28 (s, 9H). LC-MS (方法 A): Rt 3.77 min; MS m/z 396.4 = [M+H]⁺ (100% @ 215nm)
3.7a	 N-叔丁基-4-[2-(2,5-二溴-3-氟-6-羟基苯基)乙酰基]吡啶-2-甲酰胺	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.87 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.03 (s, 2H), 1.40 (s, 9H). LC-MS (方法 A): Rt 3.61 min; MS m/z 502.1/504.1/506.1 = [M+H]⁺ (99% @ 215nm)

[1375] 实施例3.5b

[1376] N-叔丁基-4-[[2-[2-羟基-5-(三氟甲基)苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺



[1378] 步骤1:N-叔丁基-4-[[2-[2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺



[1380] 向4-氨基-N-叔丁基-吡啶-2-甲酰胺(实施例3步骤1)(70mg,0.36mmol)、TEA(127 μ L,0.72mmol)及2-[2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]乙酸(102mg,0.43mmol)在1,4-二噁烷(1mL)中的溶液中,添加含50% **T3P®**在EtOAc中的溶液(948 μ L,0.8mmol),将反应混合物在室温搅拌1小时,将得到的混合物分配于水(25mL)与EtOAc(25mL)之间。分离有机层,用水(20mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,并在真空下浓缩。将粗制残余物经硅胶色谱纯化,用在庚烷中的EtOAc洗脱,得到标题化合物的淡黄色固体。

[1381] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 10.75(s,1H),8.44(d,J=5.5Hz,1H),8.17(d,J=2.1Hz,1H),8.03(s,1H),7.80(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),7.69-7.61(m,2H),7.18(d,J=8.5Hz,1H),3.83(s,3H),3.81(s,2H),1.40(s,9H)。

[1382] LC-MS(方法E):Rt 1.23min;MS m/z 410.0=[M+H]⁺(93%@215nm)

[1383] 步骤2:N-叔丁基-4-[[2-[2-羟基-5-(三氟甲基)苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺

[1384] 类似于实施例3步骤3,由N-叔丁基-4-[[2-[2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(步骤2)制备标题化合物。

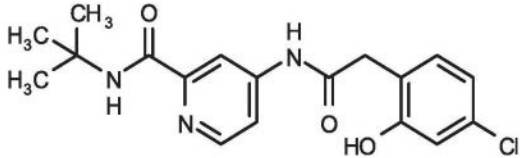
[1385] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 11.32-9.82(m,2H),8.44(d,J=5.5Hz,1H),8.17(d,J=2.0Hz,1H),8.03(s,1H),7.82(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),7.54(d,J=2.0Hz,1H),7.45(dd,J=8.5,2.1Hz,1H),6.95(d,J=8.4Hz,1H),3.76(s,2H),1.40(s,9H)。

[1386] LC-MS(方法A):Rt 3.41min;MS m/z 396.2=[M+H]⁺(100%@215nm)

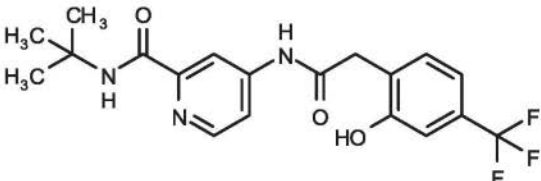
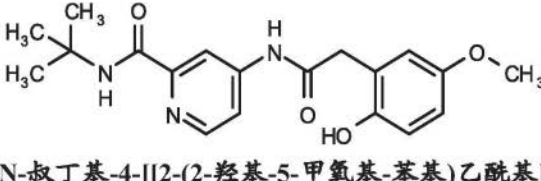
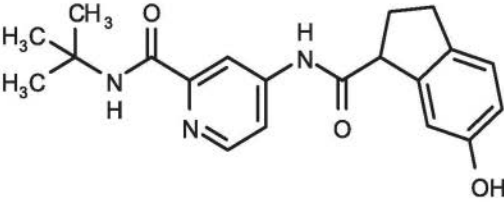
[1387] 类似于实施例3.5b,通过用适合的商业上可获得的酸替代2-[2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]乙酸(步骤1),制备以下表所列实施例(表3b)的化合物。

[1388] 表3b

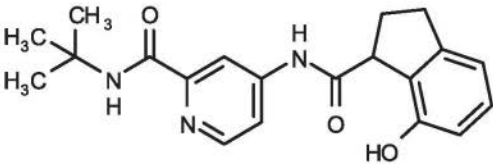
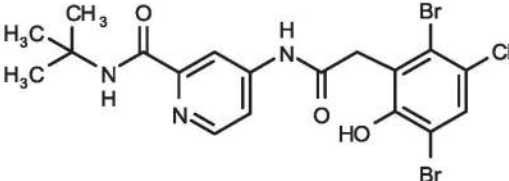
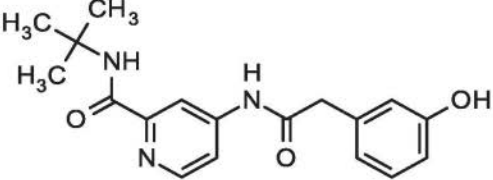
[1389]

实施例	结构及名称	¹ H NMR LCMS 保留时间, [M+H] ⁺ ,
3.6b		¹ H NMR (500 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.42 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.84

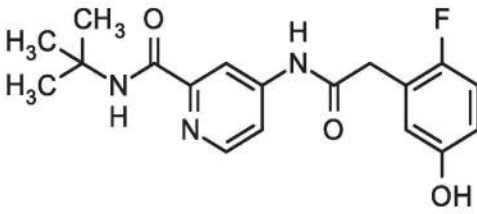
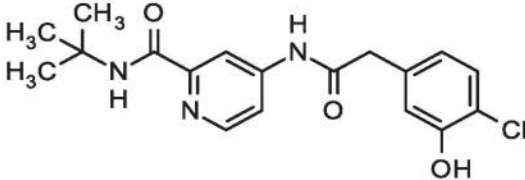
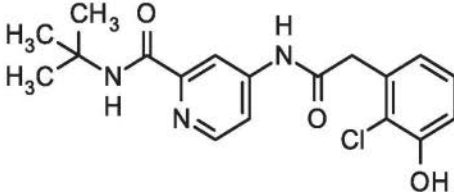
[1390]

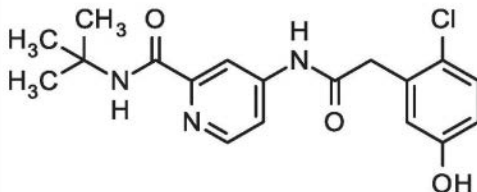
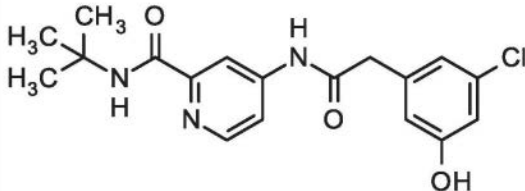
	N-叔丁基-4-[[2-(4-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺	- 6.77 (m, 2H), 3.70 (s, 2H), 1.47 (s, 9H). LC-MS (方法 A): Rt 3.33 min; MS m/z 362.1/364.1 = [M+H] ⁺ (98% @ 215nm)
3.7b	 N-叔丁基-4-[[2-[2-羟基-4-(三氟甲基)苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.81 (br s, 1H), 10.30 (br s, 1H), 8.44 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.16 – 7.00 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 1.40 (s, 9H) LC-MS (方法 A): Rt 3.44 min ; MS m/z 396.2 = [M+H] ⁺ (100% @ 215nm)
3.8b	 N-叔丁基-4-[[2-(2-羟基-5-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.64 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.82 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 8.7, 3.0 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 1.40 (s, 9H). LC-MS (方法 A): Rt 2.87 min ; MS m/z 358.2 = [M+H] ⁺ (99% @ 215nm)
3.9b	 N-叔丁基-4-[[6-羟基茚满-1-羰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.83 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.90 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 4.07 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 2.98 – 2.90 (m, 1H), 2.83 – 2.73 (m, 1H), 2.39 – 2.23 (m, 2H), 1.41 (s, 9H).

[1391]

		LC-MS (方法 A): Rt 3.00 min ; MS m/z 354.2 = [M+H] ⁺ (100% @ 215nm)
3.10b	 N-叔丁基-4-[(7-羟基茚满-1-羧基)氨基]吡啶-2-甲酰胺	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.64 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.44 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.11 (dd, J = 8.6, 5.3 Hz, 1H), 3.06 – 2.98 (m, 1H), 2.89 – 2.81 (m, 1H), 2.36 – 2.29 (m, 1H), 2.25 – 2.17 (m, 1H), 1.41 (s, 9H). LC-MS (方法 A): Rt 3.26 min ; MS m/z 354.2 = [M+H]⁺ (96% @ 215nm)
3.11b	 N-叔丁基-4-[[2-(2,5-二溴-3-氯-6-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.93 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 1.40 (s, 9H). LC-MS (方法 A): Rt 3.84 min ; MS m/z 518.0/520.0/522.1 = [M+H]⁺ (98% @ 215nm)
3.12b	 N-叔丁基-4-[[2-(3-羟基苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.71 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.44 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.76 – 6.72 (m, 2H), 6.68 – 6.62 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 1.39 (s, 9H). LC-MS (方法 A): Rt 2.68 min ; MS m/z 328.2 =

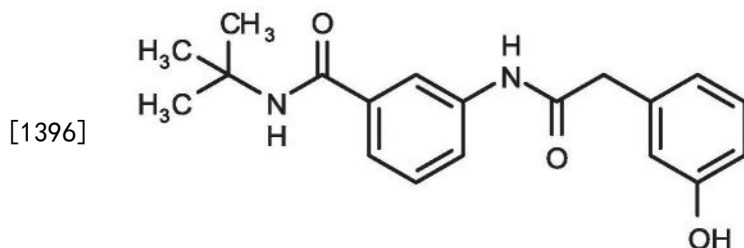
[1392]

		[M+H] ⁺ (99% @ 215nm).
3.13b	 N-叔丁基-4-[[2-(2-氟-5-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.77 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 6.2, 3.0 Hz, 1H), 6.65 (ddd, J = 8.8, 4.0, 3.2 Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 1.40 (s, 9H). LC-MS (方法 A): Rt 2.74 min ; MS m/z 346.2 = [M+H]⁺ (100% @ 215nm)
3.14b	 N-叔丁基-4-[[2-(4-氯-3-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.74 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 3.62 (s, 2H), 1.40 (s, 9H). LC-MS (方法 A): Rt 3.01 min; MS m/z 362.2/364.2 = [M+H]⁺ (100% @ 215nm)
3.15b	 N-叔丁基-4-[[2-(2-氯-3-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.77 (s, 1H), 10.10 (br s, 1H), 8.44 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 3.85 (s, 2H), 1.39 (s, 9H). LC-MS (方法 A): Rt 2.97 min; MS m/z 362.2/364.2 = [M+H]⁺ (100% @ 215nm)

[1393]	 N-叔丁基-4-[[2-(2-氯-5-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.78 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 3.79 (s, 2H), 1.40 (s, 9H). LC-MS (方法 A): Rt 2.98 min; MS m/z 362.2/364.2 = [M+H]⁺ (100% @ 215nm)
	 N-叔丁基-4-[[2-(3-氯-5-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.75 (s, 1H), 9.96 (br. s, 1H), 8.46 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 6.83 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 6.73 – 6.68 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 1.40 (s, 9H). LC-MS (方法 A): Rt 3.12 min; MS m/z 362.2/364.2 = [M+H]⁺ (100% @ 215nm)

[1394] 实施例4

[1395] N-叔丁基-3-[[2-(3-羟基苯基)乙酰基]氨基]苯甲酰胺



[1397] 将3-氨基-N-叔丁基-苯甲酰胺盐酸盐(实施例2步骤1b) (50mg, 0.22mmol)、EDCI (50mg, 0.26mmol)、HOAt (36mg, 0.26mmol)、DIPEA (0.09mL, 0.52mmol) 在DCM (1.25mL) 中的混合物用2-(3-羟基苯基)乙酸 (33mg, 0.22mmol) 处理, 并在室温搅拌1小时, 将得到的混合物用水 (5mL) 稀释, 并用DCM (3x 5mL) 萃取。将合并的有机物通过PTFE相分离器并在真空下浓缩, 通过制备型HPLC (酸性pH, 早期洗脱方法) 纯化粗产物, 将产物级分浓缩, 并在真空下干燥, 得到标题化合物的白色固体。

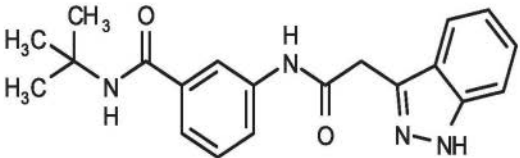
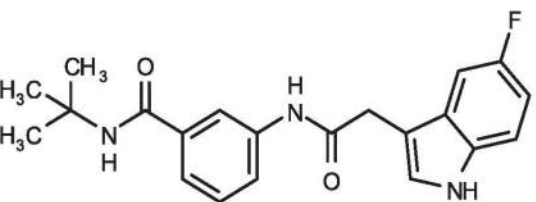
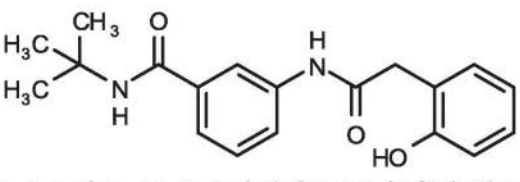
[1398] ¹H NMR (500MHz, 甲醇-d₄) δ 7.90 (t, J = 1.8Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.69 (ddd, J = 8.0, 2.1, 1.1Hz, 1H), 7.49-7.45 (m, 1H), 7.39 (t, J = 7.9Hz, 1H), 7.19-7.13 (m, 1H), 6.87-6.81 (m, 2H), 6.73-6.68 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 1.46 (s, 9H)。

[1399] LC-MS (方法B): Rt 2.56min; MS m/z 344.3 = [M+NH₃]⁺ (99% @ 215nm)

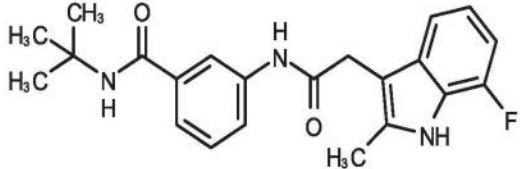
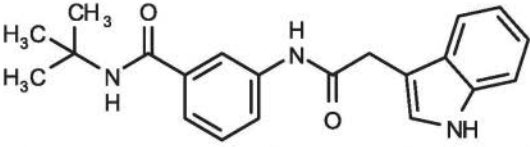
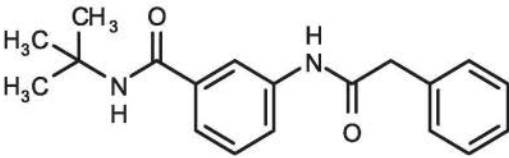
[1400] 类似于实施例4, 通过用适合的商业上可获得的酸替代2-(3-羟基苯基)乙酸, 制备

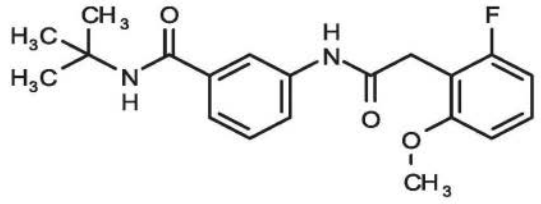
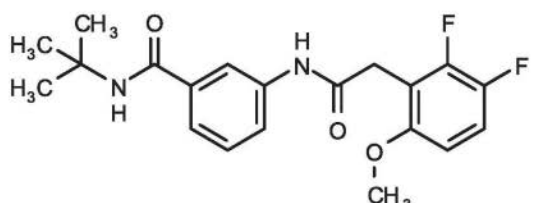
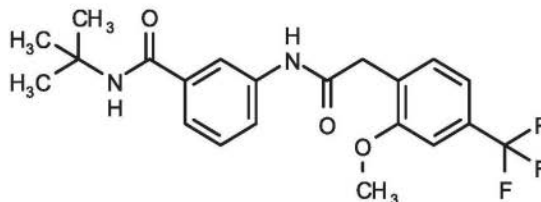
以下表所列实施例(表4)的化合物。

[1401] 表4

实施 例	结构及名称	¹ H NMR LCMS 保留时间, [M+H] ⁺ ,
4.1	 N-叔丁基-3-[[2-(1H-吲唑-3-基)乙酰基]氨基]苯甲酰胺	¹ H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 10.12 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.83 – 7.75 (m, 3H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.47 – 7.43 (m, 1H), 7.40 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.14 (s, 2H), 1.46 (s, 9H). LC-MS (方法 A): Rt 2.64 min; MS m/z 351.2 = [M+H] ⁺ (100% @ 215nm)
4.2	 N-叔丁基-3-[[2-(5-氟-1H-吲唑-3-基)乙酰基]氨基]苯甲酰胺	¹ H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.67 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.61 – 7.57 (m, 2H), 7.35 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.34 – 7.27 (m, 2H), 7.22 (dd, J = 9.5, 2.1 Hz, 2H), 6.98 (td, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 3.82 (s, 2H), 1.44 (s, 9H). LC-MS (方法 A): Rt 2.97 min; MS m/z 368.2 = [M+H] ⁺ (100% @ 215nm)
4.3	 N-叔丁基-3-[[2-(2-羟基苯基)乙酰基]氨基]苯甲酰胺	¹ H NMR (500 MHz, 甲醇-d ₄) δ 7.86 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.70-7.63 (m, 1H), 7.44 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.11 (td, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.89 – 6.75 (m, 2H), 3.70 (s, 2H), 1.44 (s, 9H). LC-MS (方法 A): Rt 2.72

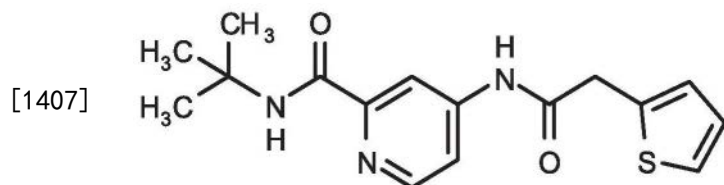
[1403]

		min; MS m/z 327.3 = [M+H] ⁺ (100% @ 215nm)
4.4	 N-叔丁基-3-[[2-(7-氟-2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙酰基]氨基]苯甲酰胺	¹H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.35 (s, 1H), 7.71 (ddd, J = 8.0, 2.0, 1.1 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.35 (dt, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.04 (td, J = 7.9, 4.7 Hz, 1H), 6.90 (ddd, J = 11.0, 7.9, 0.6 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 3.81 (s, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.43 (s, 9H). LC-MS (方法 A): Rt 3.15 min; MS m/z 382.2 = [M+H]⁺ (100% @ 215nm)
4.5	 N-叔丁基-3-[[2-(1H-吲哚-3-基)乙酰基]氨基]苯甲酰胺	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.91 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 7.89 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.81 – 7.75 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.61 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.41 (dt, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.07 (td, J = 8.0, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 6.98 (td, J = 7.5, 7.1, 0.9 Hz, 1H), 3.73 (s, 2H), 1.36 (s, 9H). LC-MS (方法 A): Rt 2.91 min; MS m/z 350.2 = [M+H]⁺ (100% @ 215nm)
4.6	 N-叔丁基-3-[(2-苯基乙酰基)氨基]苯甲酰胺	¹H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 7.72 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.44 – 7.38 (m, 3H), 7.38 – 7.31 (m, 4H), 7.13 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 3.76 (s, 2H), 1.45 (s, 9H). LC-MS (方法 A): Rt 2.96 min; MS m/z 311.2 = [M+H]⁺ (99% @ 215nm)

4.7	 N-叔丁基-3-[[2-(2-氟-6-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]苯甲酰胺	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.24 (s, 1H), 7.92 – 7.87 (m, 1H), 7.75 – 7.67 (m, 2H), 7.41 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.35 – 7.25 (m, 2H), 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.80 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 1.36 (s, 9H). LC-MS (方法 A): Rt 3.01 min; MS m/z 359.1 = [M+H]⁺ (100% @ 215nm)
[1404] 4.8	 N-叔丁基-3-[[2-(2,3-二氟-6-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]苯甲酰胺	¹H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 7.75 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.40 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.10 (q, J = 9.2 Hz, 1H), 6.65 (ddd, J = 9.2, 3.4, 2.0 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.79 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H). LC-MS (方法 A): Rt 3.19 min; MS m/z 377.3 = [M+H]⁺ (98% @ 215nm)
4.9	 N-叔丁基-3-[[2-[2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙酰基]氨基]苯甲酰胺	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.24 (s, 1H), 7.90 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.79 – 7.68 (m, 2H), 7.44 (dd, J = 14.6, 7.8 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 1.36 (s, 9H). LC-MS (方法 A): Rt 3.45 min; MS m/z 409.2 = [M+H]⁺ (100% @ 215nm)

[1405] 实施例5

[1406] N-叔丁基-4-[[2-(2-噻吩基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺



[1408] 将含4-氨基-N-叔丁基-吡啶-2-甲酰胺(实施例3步骤1) (50mg, 0.26mmol)、2-(2-噻吩基)乙酸 (37mg, 0.26mmol) 和TEA (0.09mL, 0.52mmol) 在1,4-二噁烷 (2mL) 中的溶液用50% **T3P**®在EtOAc中的溶液 (617μL, 0.97mmol) 处理,并在室温在惰性气氛下搅拌1小时。将得到的混合物用EtOAc (10mL) 稀释,并用水 (10mL) 洗涤。分离有机部分并在真空下浓缩,通

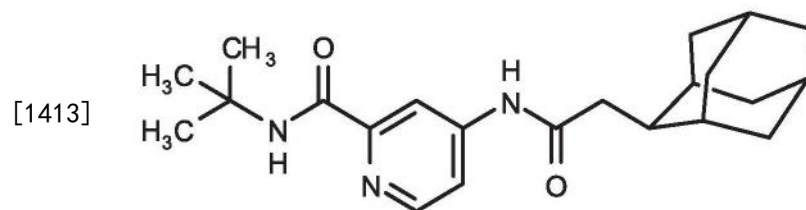
过制备型HPLC(酸性pH,标准洗脱方法)纯化,并冷冻干燥产物级分,得到标题化合物的白色固体。

[1409] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.80 (s, 1H), 8.46 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 8.19 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.80 (dd, $J=5.5, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.41 (dd, $J=5.0, 1.4\text{Hz}$, 1H), 7.03-6.94 (m, 2H), 3.95 (s, 2H), 1.40 (s, 9H)

[1410] LC-MS(方法A): Rt 3.19min; MS m/z 318.2 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (99% @215nm).

[1411] 实施例5.1

[1412] 4-[[2-(2-金刚烷基)乙酰基]氨基]-N-叔丁基-吡啶-2-甲酰胺



[1414] 将2-(2-金刚烷基)乙酸(40mg, 0.21mmol)在亚硫酰基氯(160 μL , 1.82mmol)中的溶液在70 $^{\circ}\text{C}$ 加热30分钟,在真空下移除过量亚硫酰基氯(与DCM共沸干燥),将残余物用4-氨基-N-叔丁基-吡啶-2-甲酰胺(实施例3步骤1)(40mg, 0.21mmol)和DIPEA(43 μL , 0.25mmol)在DCM(1.5mL)中的混合物处理,并在室温搅拌1小时。将得到的混合物分配于水(5mL)及DCM(5mL)。经由PTFE-烧结分离器将各相分离,将有机层在真空下浓缩,粗产物用制备型HPLC(酸性pH,标准洗脱方法)纯化,将产物级分在真空下浓缩,得到标题化合物的白色结晶固体。

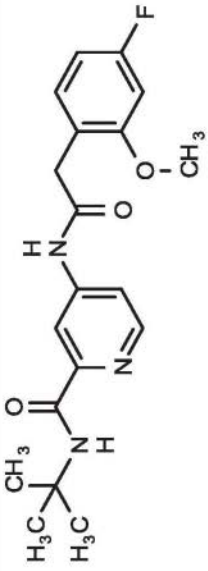
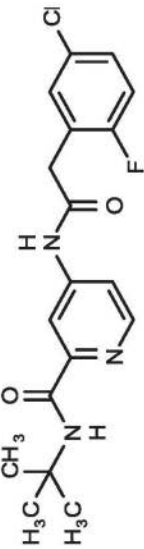
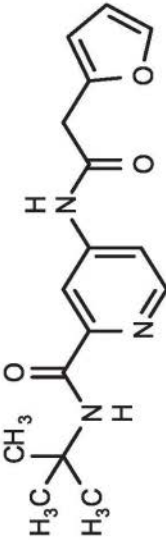
[1415] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.50 (s, 1H), 8.42 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 8.19 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.79 (dd, $J=5.5, 2.2\text{Hz}$, 1H), 2.54-2.51 (m, 2H), 2.27-2.19 (m, 1H), 1.94-1.87 (m, 2H), 1.87-1.83 (m, 1H), 1.83-1.77 (m, 3H), 1.77-1.71 (m, 2H), 1.71-1.65 (m, 4H), 1.54-1.49 (m, 2H), 1.39 (s, 9H).

[1416] LC-MS(方法A): Rt 4.29min; MS m/z 370.3 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100% @215nm)

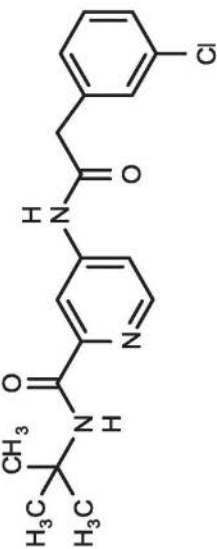
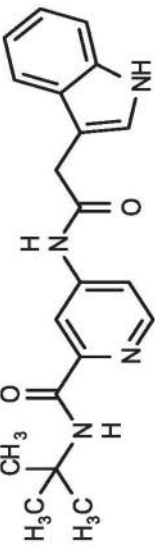
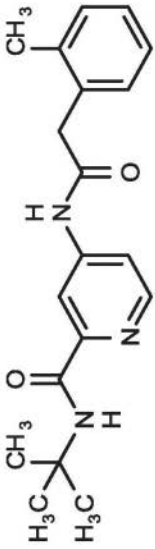
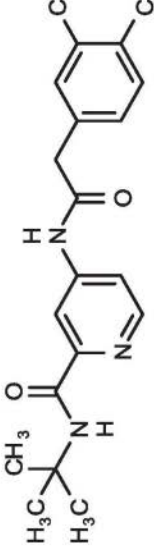
[1417] 类似于实施例5(使用**T3P**[®])或实施例5.1(使用亚硫酰基氯),由4-氨基-N-叔丁基-吡啶-2-甲酰胺(实施例3步骤1)及适合的商业上可获得的酸制备以下表所列实施例(表5)的化合物。

[1418]

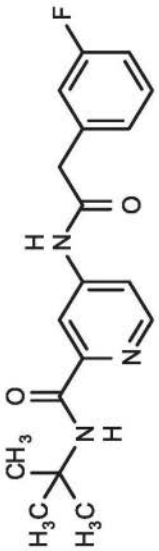
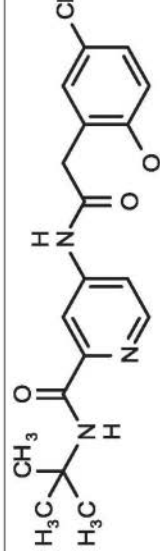
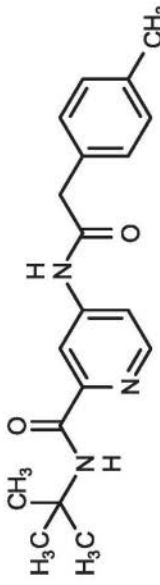
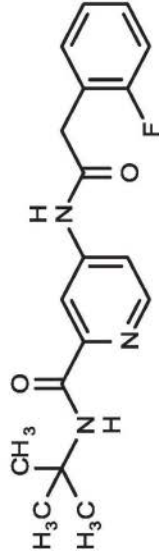
表 5

实施例	结构及名称	活化试剂	¹ H NMR LC-MS 保留时间, [M+H] ⁺ ,
5.2	 N-叔丁基-4-[[2-(4-氟-苯基)乙基]氨基]吡啶-2-甲酰胺	亚硫酸基氯	¹ H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.39 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 5.6, 2.2 Hz, 1H), 8.01-7.93 (m, 2H), 7.55 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.9, 6.5 Hz, 1H), 6.74 – 6.67 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 1.47 (s, 9H). LC-MS (方法 A): Rt 3.31 min; MS m/z 360.2 = [M+H] ⁺ (97% @ 215nm)
5.3	 N-叔丁基-4-[[2-(5-氯-2-氟-苯基)乙基]氨基]吡啶-2-甲酰胺	亚硫酸基氯	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.84 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 6.4, 2.7 Hz, 1H), 7.40 (ddd, J = 8.7, 4.4, 2.8 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 1.40 (s, 9H). LC-MS (方法 A): Rt 3.61 min; MS m/z 364.2/366.2 = [M+H] ⁺ (97% @ 215nm)
5.4	 N-叔丁基-4-[[2-(2-呋喃基)乙基]氨基]吡啶-2-甲酰胺	T3P®	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.77 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 1.8, 0.7 Hz, 1H), 6.41 (dd, J = 3.1, 1.9 Hz, 1H), 6.36 – 6.24 (m, 1H), 3.81 (s, 2H), 1.40 (s, 9H). LC-MS (方法 A): Rt 2.97 min; MS m/z 302.2 = [M+H] ⁺ (100% @ 215nm)

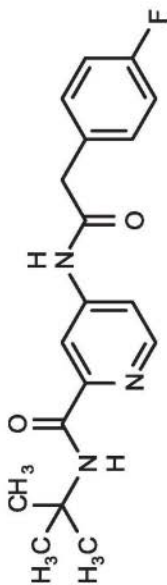
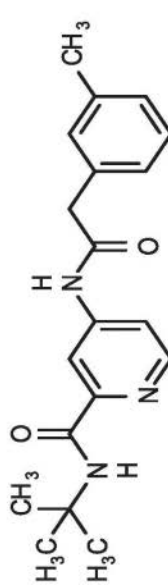
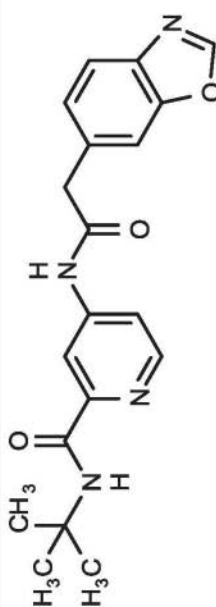
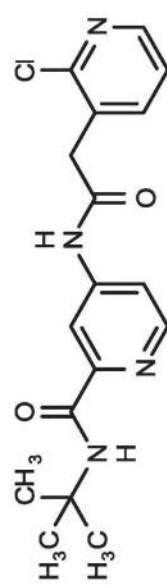
[1419]

5.5	 N-叔丁基-4-[[2-(3-氯苯基)乙基]羰基]吡啶-2-甲酰胺	T3P®	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.78 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.43-7.41 (m, 1H), 7.39 – 7.31 (m, 2H), 7.31-7.27 (m, 1H), 3.75 (s, 2H), 1.39 (s, 9H) LC-MS (方法 A): Rt 3.60 min; MS m/z 346.2, 348.2 = [M+H]⁺ (100%) @ 215nm)
5.6	 N-叔丁基-4-[[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]羰基]吡啶-2-甲酰胺	T3P®	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.95 (s, 1H), 10.71 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.82 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.10 – 7.05 (m, 1H), 7.01 – 6.96 (m, 1H), 3.80 (s, 2H), 1.39 (s, 9H). LC-MS (方法 A): Rt 3.19 min; MS m/z 351.2 = [M+H]⁺ (97%) @ 215nm)
5.7	 N-叔丁基-4-[[2-(邻甲基苯基)乙基]羰基]吡啶-2-甲酰胺	T3P®	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.76 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.27 – 7.22 (m, 1H), 7.20 – 7.12 (m, 3H), 3.75 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.39 (s, 9H). LC-MS (方法 A): Rt 3.46 min; MS m/z 326.2 = [M+H]⁺ (98%) @ 215nm)
5.8	 N-叔丁基-4-[[2-(3,4-二氯苯基)乙基]羰基]吡啶-2-甲酰胺	T3P®	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.62 (s, 1H), 9.26 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.98 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.61 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 2.20 (s, 9H). LC-MS (方法 A): Rt 3.86 min; MS m/z 380.1/ 382.1/ 384.1 = [M+H]⁺ (100%) @ 215nm)

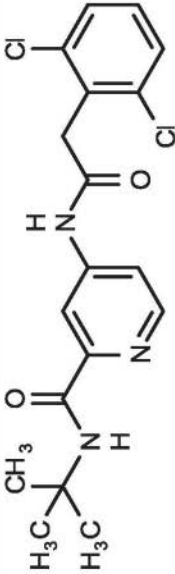
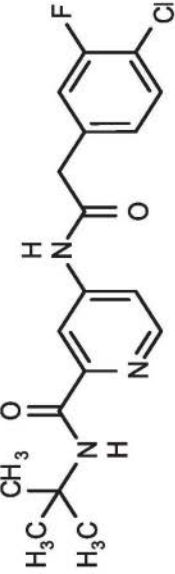
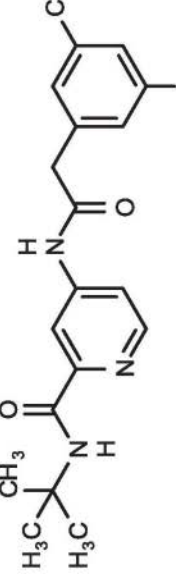
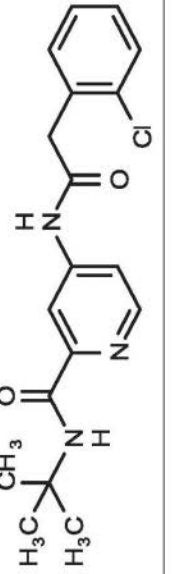
[1420]

5.9	 N-叔丁基-4-[[2-(3-氟苯基)乙酰胺基]吡啶-2-甲酰胺	T3P®	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.79 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 5.5, 2.1 Hz, 1H), 7.42 – 7.33 (m, 1H), 7.21 – 7.14 (m, 2H), 7.12 – 7.05 (m, 1H), 3.76 (s, 2H), 1.39 (s, 9H). LC-MS (方法 A): Rt 3.39 min; MS m/z 330.2 = [M+H]⁺ (99%) @ 215nm)
5.10	 N-叔丁基-4-[[2-(5-氯-2-甲氧基-苯基)乙酰胺基]吡啶-2-甲酰胺	亚硫酸基氯	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.70 (s, 1H), 8.44 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.33 – 7.28 (m, 2H), 7.03 – 6.99 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 1.40 (s, 9H). LC-MS (方法 A): Rt 3.61 min; MS m/z 376.2/378.2 = [M+H]⁺ (98%) @ 215nm)
5.11	 N-叔丁基-4-[[2-(对甲基苯基)乙酰胺基]吡啶-2-甲酰胺	T3P®	¹H NMR (500 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.42 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.47 (s, 9H). LC-MS (方法 A): Rt 3.52 min; MS m/z 326.2 = [M+H]⁺ (98%) @ 215nm)
5.12	 N-叔丁基-4-[[2-(2-氟苯基)乙酰胺基]吡啶-2-甲酰胺	T3P®	¹H NMR (500 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.43 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.36 (td, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.31 (tdd, J = 7.4, 5.3, 1.8 Hz, 1H), 7.16 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.10 (ddd, J = 9.5, 8.3, 1.0 Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 1.47 (s, 9H). LC-MS (方法 A): Rt 3.30 min; MS m/z 330.2 = [M+H]⁺ (98%) @ 215nm)

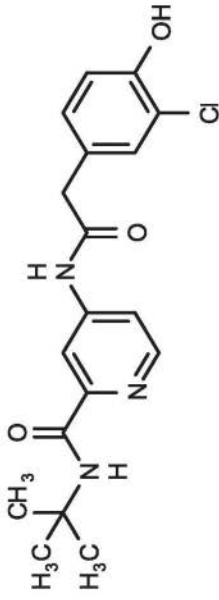
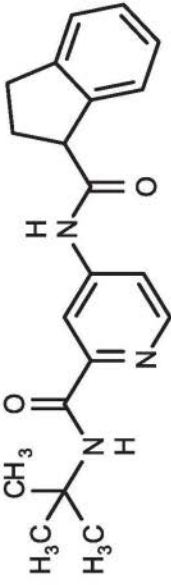
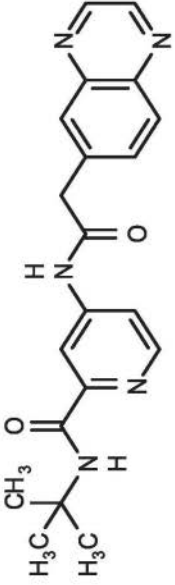
[1421]

5.13	 N-叔丁基-4-[[2-(4-氟苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺	T3P®	¹H NMR (500 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.43 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.7, 5.4 Hz, 2H), 7.10 – 7.01 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 1.47 (s, 9H). LC-MS (方法 A): Rt 3.34 min; MS m/z 330.2 = [M+H]⁺ (98% @ 215nm)
5.14	 N-叔丁基-4-[[2-(间甲基苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺	T3P®	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.74 (s, 1H), 8.44 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 5.5, 2.1 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.12 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.66 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.39 (s, 9H). LC-MS (方法 A): Rt 3.58 min; MS m/z 326.2 = [M+H]⁺ (98% @ 215nm)
5.15	 4-[[2-(1,3-苯并噁唑-6-基)乙酰基]氨基]-N-叔丁基-吡啶-2-甲酰胺	T3P®	¹H NMR (500 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.46 (s, 1H), 8.42 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 5.6, 2.2 Hz, 1H), 7.79 – 7.73 (m, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 3.88 (s, 2H), 1.47 (s, 9H). LC-MS (方法 A): Rt 2.82 min; MS m/z 353.1 = [M+H]⁺ (98% @ 215nm)
5.16	 N-叔丁基-4-[[2-(2-氯-3-吡啶基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺	T3P®	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.89 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.35 (dd, J = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.90 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 7.5, 4.8 Hz, 1H), 3.95 (s, 2H), 1.40 (s, 9H). LC-MS (方法 A): Rt 2.76 min; MS m/z 347.1, 349.1 = [M+H]⁺

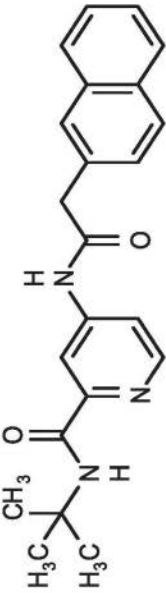
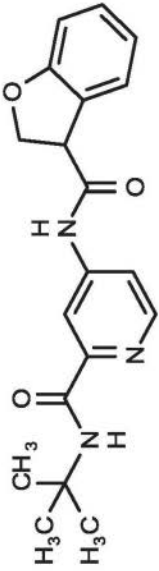
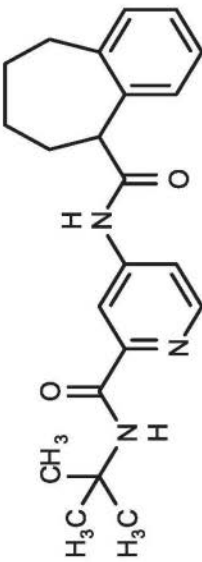
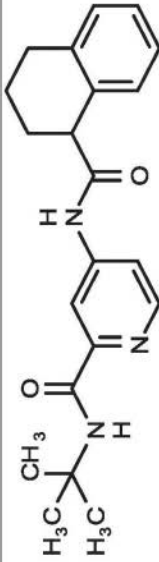
[1422]

	酰胺		(97% @ 215nm)
5.17	 N-叔丁基-4-[[2-(2,6-二氯苯基)乙酰胺基]氨基]吡啶-2-甲酰胺	T3P®	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.95 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.78 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.40 – 7.32 (m, 1H), 4.11 (s, 2H), 1.40 (s, 9H). LC-MS (方法 A): Rt 3.66 min; MS m/z 380.1 / 382.1 / 384.1 = [M+H]⁺ (98% @ 215nm)
5.18	 N-叔丁基-4-[[2-(4-氯-3-氟苯基)乙酰胺基]氨基]吡啶-2-甲酰胺	T3P®	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.78 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 10.5, 1.8 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 1.40 (s, 9H). LC-MS (方法 A): Rt 3.67 min; MS m/z 364.1 / 366.1 = [M+H]⁺ (97% @ 215nm)
5.19	 N-叔丁基-4-[[2-(3,5-二氯苯基)乙酰胺基]氨基]吡啶-2-甲酰胺	T3P®	¹H NMR (250 MHz, DMSO-d₆) δ 10.78 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 1.40 (s, 9H). LC-MS (方法 A): Rt 3.99 min; MS m/z 380.1 / 382.1 / 384.1 = [M+H]⁺ (94% @ 215nm)
5.20		T3P®	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.84 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 5.5, 2.1 Hz, 1H), 7.50 – 7.40 (m, 2H), 7.36 – 7.28 (m, 2H), 3.92 (s, 2H), 1.40 (s, 9H).

[1423]

	N-叔丁基-4-[[2-(2-氯苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺		LC-MS (方法 A): Rt 3.44 min; MS m/z 346.1/348.1 = [M+H] ⁺ (100% @ 215nm)
5.21	 N-叔丁基-4-[[2-(3-氯-4-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺	T3P®	¹H NMR (500 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.42 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.62 (s, 2H), 1.47 (s, 9H). LC-MS (方法 A): Rt 3.03 min; MS m/z 362.1/ 364.1 = [M+H]⁺ (99% @ 215nm)
5.22	 N-叔丁基-4-[[2-(茚满-1-羧基氨基)吡啶-2-甲酰胺	亚硫酸基氯	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.86 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.87 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 19.3, 7.3 Hz, 2H), 7.20 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 4.16 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 3.10-3.03 (m, 1H), 2.94-2.86 (m, 1H), 2.39 – 2.27 (m, 2H), 1.40 (s, 9H). LC-MS (方法 A): Rt 3.58 min; MS m/z 338.2 = [M+H]⁺ (100% @ 215nm)
5.23	 N-叔丁基-4-[[2-(喹啉-6-基乙酰基)氨基]吡啶-2-甲酰胺	T3P®	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.89 (s, 1H), 8.96 – 8.91 (m, 2H), 8.45 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.09-8.06 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.87 – 7.81 (m, 2H), 4.04 (s, 2H), 1.39 (s, 9H). LC-MS (方法 A): Rt 2.66 min; MS m/z 364.2 = [M+H]⁺ (100% @ 215nm)

[1424]

5.24	 N-叔丁基-4-([2-(2-叔基)乙酰基]氨基)吡啶-2-甲酰胺	T3P®	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.86 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.92 – 7.86 (m, 3H), 7.86 – 7.84 (m, 1H), 7.84 – 7.81 (m, 1H), 7.54 – 7.45 (m, 3H), 3.90 (s, 2H), 1.39 (s, 9H). LC-MS (方法 A): Rt 3.74 min; MS m/z 362.2 = [M+H]⁺ (99%) @ 215nm
5.25	 N-叔丁基-4-(2,3-二氢苯并呋喃-3-羧基氨基)吡啶-2-甲酰胺	T3P®	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.99 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.87 (dd, J = 5.5, 2.1 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.85 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.85 (dd, J = 9.0, 6.0 Hz, 1H), 4.70 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 4.51 (dd, J = 9.3, 6.0 Hz, 1H), 1.40 (s, 9H). LC-MS (方法 A): Rt 3.32 min; MS m/z 340.2 = [M+H]⁺ (98%) @ 215nm
5.26	 N-叔丁基-4-(6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-羧基氨基)吡啶-2-甲酰胺	T3P®	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.62 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.82 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.12 (dtd, J = 14.9, 7.3, 1.6 Hz, 2H), 7.00 – 6.97 (m, 1H), 4.06 – 4.01 (m, 1H), 2.93 – 2.80 (m, 2H), 2.06 – 2.00 (m, 1H), 1.91 – 1.63 (m, 4H), 1.43 – 1.32 (m, 10H). LC-MS (方法 A): Rt 4.09 min; MS m/z 366.2 = [M+H]⁺ (96%) @ 215nm
5.27	 N-叔丁基-4-(1,2,3,4-四氢化萘-1-羧基氨基)吡啶-2-甲酰胺	T3P®	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.79 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 5.5, 2.1 Hz, 1H), 7.17 – 7.06 (m, 4H), 3.92 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 2.84 – 2.69 (m, 2H), 2.11 – 1.95 (m, 3H), 1.73 – 1.63 (m, 1H), 1.40 (s, 9H).

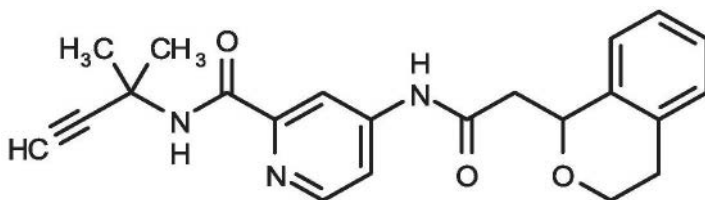
[1425]

胺			LC-MS (方法 A): Rt 3.73 min; MS m/z 352.2 = [M+H] ⁺ (99% @ 215nm)
			¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.87 (s, 1H), 8.87 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.37 – 8.32 (m, 1H), 8.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 3.95 (s, 2H), 1.39 (s, 9H). LC-MS (方法 A): Rt 1.98 min; MS m/z 363.2 = [M+H] ⁺ (97% @ 215nm)
5.29	N-叔丁基-4-[[2-(6-喹啉基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺	T3P®	
			¹ H NMR (500 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.41 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 5.6, 2.2 Hz, 1H), 7.52 – 7.47 (m, 1H), 7.40 (dd, J = 5.2, 2.7 Hz, 2H), 7.37 (ddt, J = 6.7, 4.4, 2.5 Hz, 1H), 1.66 – 1.60 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.28 – 1.22 (m, 2H). LC-MS (方法 A): Rt 4.01 min; MS m/z 372.2/374.2 = [M+H] ⁺ (100% @ 215nm)
5.31	N-叔丁基-4-[[1-(3-氯苯基)环丙烷羰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺	T3P®	
		亚硫酸基氯	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.67 (s, 1H), 8.44 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 4.21 (s, 4H), 3.57 (s, 2H), 1.39 (s, 9H). LC-MS (方法 A): Rt 3.23 min; MS m/z 370.3/371.3 = [M+H] ⁺ (98% @ 215nm)
5.32	N-叔丁基-4-[[2-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁烯-6-基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺		

[1426] 实施例5.33

[1427] N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)-4-[(2-异色满-1-基乙酰基)氨基]吡啶-2-甲酰胺

[1428]



[1429] 类似于实施例5.1,由4-氨基-N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)吡啶-2-甲酰胺(实施例78步骤1)及2-异色满-1-基乙酸制备标题化合物。

[1430] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.60 (s, 1H), 8.49 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.22 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.87 (dd, $J=5.5, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.19 (tdd, $J=12.4, 9.2, 5.5\text{Hz}$, 4H), 5.19 (dd, $J=10.0, 3.1\text{Hz}$, 1H), 4.08-4.01 (m, 1H), 3.72 (ddd, $J=11.4, 9.0, 4.1\text{Hz}$, 1H), 3.21 (s, 1H), 3.09 (dd, $J=14.6, 3.4\text{Hz}$, 1H), 2.92-2.84 (m, 1H), 2.75-2.67 (m, 2H), 1.65 (s, 6H).

[1431] LC-MS(方法A): Rt 3.22min; MS m/z 378.3 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100% @215nm)

[1432] 实施例5.34

[1433] 4-[[2-(4,4-二氟环己基)乙酰基]氨基]-N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)吡啶-2-甲酰胺

[1434]



[1435] 类似于实施例5.1,由4-氨基-N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)吡啶-2-甲酰胺(实施例78步骤1)和2-(4,4-二氟环己基)乙酸制备标题化合物。

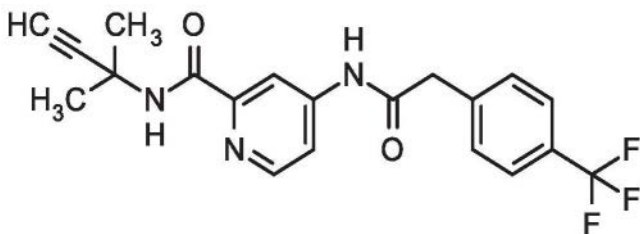
[1436] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.52 (s, 1H), 8.46 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.20 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.80 (dd, $J=5.5, 2.2\text{Hz}$, 1H), 3.21 (s, 1H), 2.34 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 2.05-1.90 (m, 3H), 1.90-1.82 (m, 1H), 1.82-1.75 (m, 3H), 1.64 (s, 6H), 1.32-1.18 (m, 2H).

[1437] LC-MS(方法A): Rt 3.26min; MS m/z 364.3 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (97% @215nm)

[1438] 实施例5.35

[1439] N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)-4-[[2-[4-(三氟甲基)苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺

[1440]



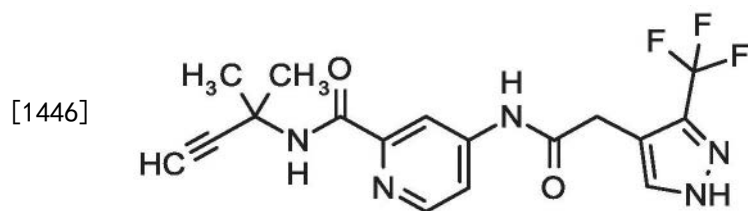
[1441] 类似于实施例5,由4-氨基-N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)吡啶-2-甲酰胺(实施例78步骤1)和2-[4-(三氟甲基)苯基]乙酸制备标题化合物。

[1442] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.84 (s, 1H), 8.47 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.19 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.82 (dd, $J=5.5, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.56 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.20 (s, 1H), 1.64 (s, 6H).

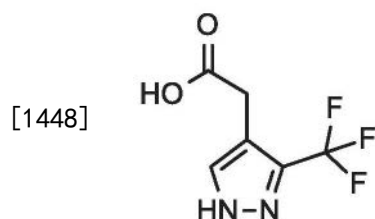
[1443] LC-MS(方法A):Rt 3.53min;MS m/z 390.2=[M+H]⁺(100%@215nm)

[1444] 实施例5.36

[1445] N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)-4-[[2-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺



[1447] 步骤1:2-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]乙酸



[1449] 将过碘酸(278mg,1.22mmol)添加至MeCN(4.5mL)中,并在室温搅拌20分钟。在此溶液中添加在MeCN(0.93mL)中的2-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]乙醇(100mg,0.56mmol),将混合物冷却至0℃。添加氯铬酸吡啶盐(8mg,0.04mmol),将混合物逐渐温热至室温并搅拌90小时,将得到的混合物用过量的水稀释,用3M硫酸酸化,并用饱和硫代硫酸钠水溶液淬灭。3田后,将混合物过滤,并用水洗涤,得到标题化合物的浅黄色固体。

[1450] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ13.44(s,1H),12.38(s,1H),7.85(s,1H),3.53(s,2H)。

[1451] LC-MS(方法E):Rt 0.77min;MS m/z 195.0=[M+H]⁺(95%@215nm)

[1452] 步骤2:N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)-4-[[2-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺

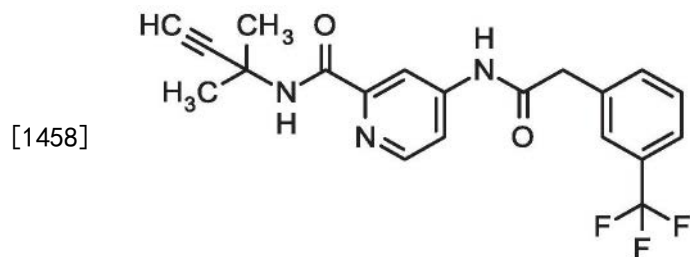
[1453] 类似于实施例5,由4-氨基-N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)吡啶-2-甲酰胺(实施例78步骤1)和2-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]乙酸(步骤1)制备标题化合物。

[1454] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ13.50(s,1H),10.74(s,1H),8.48(d,J=5.5Hz,1H),8.32(s,1H),8.20(d,J=2.1Hz,1H),7.91(s,1H),7.80(dd,J=5.5,2.1Hz,1H),3.73(s,2H),3.21(s,1H),1.64(s,6H)。

[1455] LC-MS(方法A):Rt 2.69min;MS m/z 380.2=[M+H]⁺(100%@215nm)

[1456] 实施例5.37

[1457] N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)-4-[[2-[3-(三氟甲基)苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺



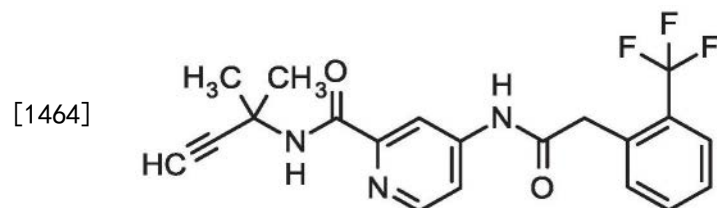
[1459] 类似于实施例5,由4-氨基-N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)吡啶-2-甲酰胺(实施例78步骤1)和2-[3-(三氟甲基)苯基]乙酸制备标题化合物。

[1460] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.84 (s, 1H), 8.48 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.19 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.83 (dd, $J=5.5, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.72-7.69 (m, 1H), 7.66-7.61 (m, 2H), 7.61-7.55 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.21 (s, 1H), 1.64 (s, 6H) .

[1461] LC-MS(方法A): Rt 3.51min; MS m/z 390.2 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100% @215nm)

[1462] 实施例5.38

[1463] N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)-4-[[2-[2-(三氟甲基)苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺



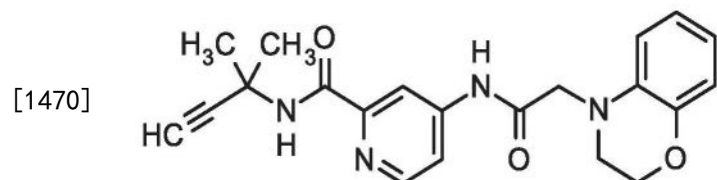
[1465] 类似于实施例5,由4-氨基-N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)吡啶-2-甲酰胺(实施例78步骤1)和2-[2-(三氟甲基)苯基]乙酸制备标题化合物。

[1466] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.84 (s, 1H), 8.48 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.18 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.80 (dd, $J=5.5, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.73 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.67 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.52 (dd, $J=18.5, 7.7\text{Hz}$, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.21 (s, 1H), 1.64 (s, 6H) .

[1467] LC-MS(方法A): Rt 3.53min; MS m/z 390.2 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100% @215nm)

[1468] 实施例5.39

[1469] 4-[[2-(2,3-二氢-1,4-苯并噁嗪-4-基)乙酰基]氨基]-N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)吡啶-2-甲酰胺



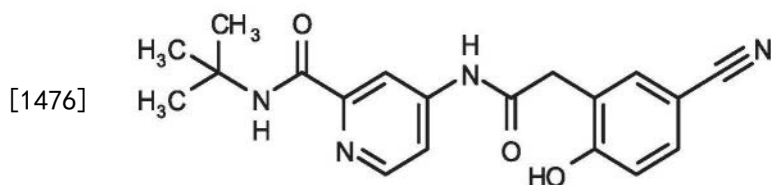
[1471] 类似于实施例5,由4-氨基-N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)吡啶-2-甲酰胺(实施例78步骤1)和2-(2,3-二氢-1,4-苯并噁嗪-4-基)乙酸制备标题化合物。

[1472] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.65 (s, 1H), 8.48 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.20 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 7.86 (dd, $J=5.5, 2.2\text{Hz}$, 1H), 6.74-6.67 (m, 2H), 6.59-6.52 (m, 2H), 4.26-4.21 (m, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.52-3.47 (m, 2H), 3.21 (s, 1H), 1.64 (s, 6H) .

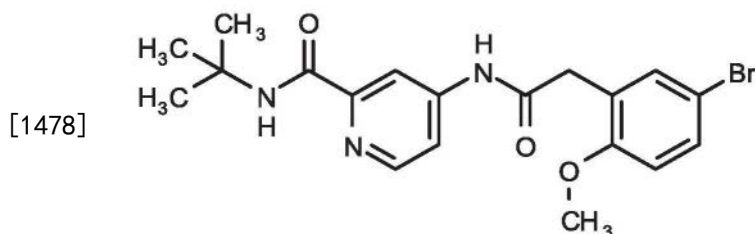
[1473] LC-MS(方法A): Rt 3.32min; MS m/z 379.2 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (90% @215nm)

[1474] 实施例6

[1475] N-叔丁基-4-[[2-(5-氰基-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺



[1477] 步骤1:4-[[2-(5-溴-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]-N-叔丁基-吡啶-2-甲酰胺

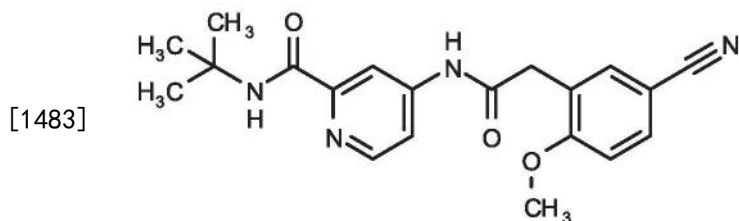


[1479] 将在亚硫酸基氯(1.25mL, 14.2mmol)中的2-(5-溴-2-甲氧基-苯基)乙酸(348mg, 1.42mmol)在70℃在惰性气氛下搅拌1小时,得到的溶液冷却至室温并在真空下浓缩(与甲苯及DCM共沸)。将干酰基氯溶于无水DCM(10mL)中,并滴加至4-氨基-N-叔丁基-吡啶-2-甲酰胺(实施例3步骤1)(274mg, 1.42mmol)及DIPEA(0.5mL, 2.84mmol)在无水DCM(10mL)中的溶液中。将该反应混合物在惰性气氛下在室温搅拌。1小时后,将混合物用DCM(25mL)稀释,并用水(2x 25mL)洗涤。将有机萃取物经Na₂SO₄干燥,并在真空下浓缩。将得到的粗制油状物经硅胶色谱纯化,用在庚烷中的EtOAc洗脱,将该柱用甲醇冲洗。并收集洗脱液,并在真空下浓缩,得到米黄色固体,将该固体再次经硅胶色谱色谱纯化,用含0-10%MeOH的DCM洗脱,将产物级分在真空下浓缩,并在真空烘箱中于40℃干燥2小时,得到标题化合物。

[1480] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.70 (s, 1H), 8.44 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.17 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.80 (dd, J=5.5, 2.2Hz, 1H), 7.47-7.38 (m, 2H), 7.01-6.92 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 1.40 (s, 9H) .

[1481] LC-MS (方法A) :Rt 3.62min; MS m/z 420.2, 422.2 = [M+H]⁺ (100% @215nm)

[1482] 步骤2:N-叔丁基-4-[[2-(5-氰基-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺



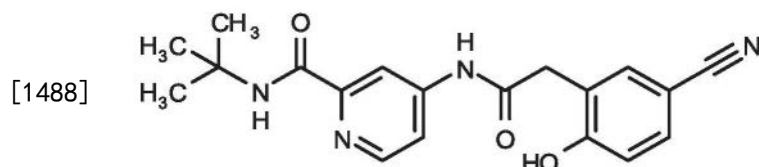
[1484] 将4-[[2-(5-溴-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]-N-叔丁基-吡啶-2-甲酰胺(步骤1)(75mg, 0.18mmol)在DMF(2mL)中的溶液在添加四(三苯基膦)钯(0)(21mg, 0.02mmol)之前,用氮气脱气5分钟。将混合物用氮气净化另外5分钟,然后用氰化锌(27mg, 0.23mmol)处理,将得到的混合物在100℃搅拌16小时。添加另一部分的氰化锌(27mg, 0.23mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(21mg, 0.02mmol),将混合物用氮气清洗并在100℃持续搅拌另外24小时。将混合物用EtOAc(20mL)稀释,并用水(20mL)、NaHCO₃(sat.)水溶液(20mL)和盐水(20mL)洗涤。将有机物经Na₂SO₄干燥,并在真空下浓缩。将粗制物质经硅胶色谱纯化,用在庚烷中的EtOAc洗脱,产物级分在真空下浓缩并在真空烘箱中干燥,得到标题化合物的黄色固体。

[1485] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 8.40 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.39 (br. s, 1H), 8.20 (dd, J=

5.6, 2.2Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.75-7.69 (m, 1H), 7.63 (dd, J=8.6, 2.1Hz, 1H), 7.58 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.99 (d, J=8.6Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 1.47 (s, 9H).

[1486] LC-MS(方法E): Rt 1.13min; MS m/z 367.1 = [M+H]⁺ (95% @215nm)

[1487] 步骤3: N-叔丁基-4-[[2-(5-氰基-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺



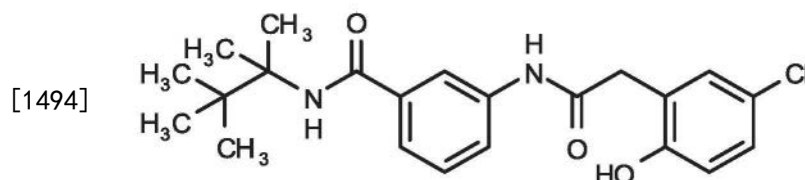
[1489] 向N-叔丁基-4-[[2-(5-氰基-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(步骤2) (20mg, 0.05mmol) 在DCM(2mL) 中的溶液中添加含1M BBr₃的DCM(164μL, 0.16mmol), 将得到的混合物在惰性气氛下搅拌2小时。添加另外的含1M BBr₃的DCM(164μL, 0.16mmol), 将混合物在室温搅拌另16小时。添加另外的含1M BBr₃的DCM(164μL, 0.16mmol), 将混合物在室温在氮气下搅拌24小时。将混合物用DCM(20mL) 稀释, 并用水(2x 20mL) 洗涤, 将有机部分经Na₂SO₄干燥, 并在真空下浓缩。将粗产物通过C18反相色谱纯化, 用含0-100% MeCN的水及0.1% 甲酸洗脱, 冷冻干燥产物级分, 得到标题化合物的白色固体。

[1490] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.78 (br s, 1H), 10.75 (s, 1H), 10.90-10.60 (m, 2H), 8.44 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.16 (d, J=1.9Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.81 (dd, J=5.5, 2.2Hz, 1H), 7.63 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.57 (dd, J=8.4, 2.2Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.4Hz, 1H), 3.72 (s, 2H), 1.40 (s, 9H).

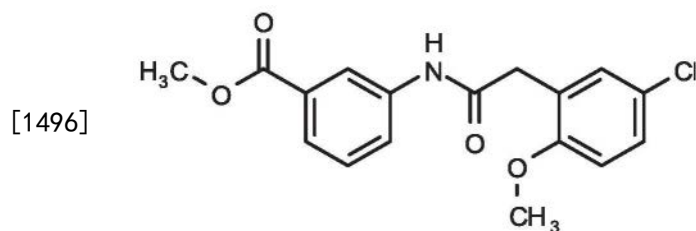
[1491] LC-MS(方法A): Rt 2.84min; MS m/z 353.3 = [M+H]⁺ (94% @215nm)

[1492] 实施例7

[1493] 3-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1,1,2,2-四甲基丙基)苯甲酰胺



[1495] 步骤1: 3-[[2-(5-氯-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]苯甲酸甲酯



[1497] 将2-(5-氯-2-甲氧基-苯基)乙酸(1200mg, 5.98mmol)、EDCI(1376mg, 7.18mmol)、HOAt(814mg, 5.98mmol)、DIPEA(2.61mL, 14.95mmol)和3-氨基苯甲酸甲酯(904mg, 5.98mmol)在DMF(5mL)中的溶液在室温搅拌17小时, 将反应混合物用水(35mL)稀释, 并用EtOAc(2x 40mL)萃取。将合并的有机部分用水(2x 40mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并在真空下浓缩。将粗制物质经硅胶色谱纯化, 用含10-70% EtOAc的庚烷洗脱, 将产物级分在真空下浓缩, 得到标题化合物的类白色固体。

[1498] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.32 (s, 1H), 8.29 (t, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.82 (ddd, $J=8.1, 2.1, 1.0\text{Hz}$, 1H), 7.63 (dt, $J=7.7, 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.45 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.05-6.95 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.66 (s, 2H).

[1499] LC-MS (方法E): Rt 1.21min; MS m/z 334.1/336.1 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (96% @215nm)

[1500] 步骤2: 3-[[2-(5-氯-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]苯甲酸

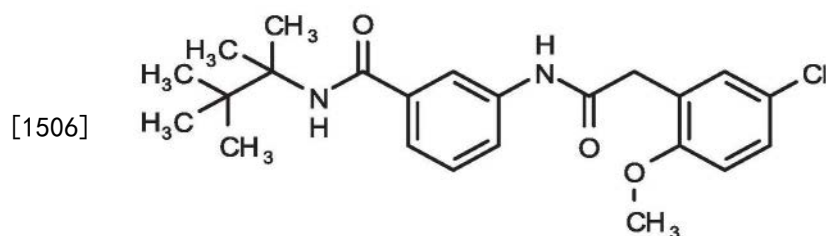


[1502] 将2M LiOH (7.71mL, 15.42mmol) 添加3-[[2-(5-氯-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]苯甲酸甲酯 (步骤1) (1751mg, 5.14mmol) 在THF (8mL) 中的溶液中。将反应混合物在室温搅拌7小时, 将得到的混合物在真空下浓缩, 用水 (8mL) 稀释, 并用2M HCl 水溶液酸化至pH 2。通过真空过滤收集所形成的沉淀, 并用Et₂O (2x 20mL) 洗涤, 将固体在真空烘箱中在40℃干燥3小时, 得到标题化合物的淡米黄色固体。

[1503] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.32 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.87-7.74 (m, 1H), 7.61 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.41 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.03-6.95 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.66 (s, 2H)。

[1504] LC-MS (方法E): Rt 1.07min; MS m/z 320.1/322.1 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100% @215nm)

[1505] 步骤3: 3-[[2-(5-氯-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1,1,2,2-四甲基丙基)苯甲酰胺



[1507] 将3-[[2-(5-氯-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]苯甲酸 (步骤2) (70mg, 0.22mmol), EDCI (50mg, 0.26mmol), HOAt (36mg, 0.26mmol), DIPEA (0.11mL, 0.66mmol) 和2,3,3-三甲基丁-2-胺盐酸盐 (33mg, 0.22mmol) 在DMF (0.5mL) 中的溶液在室温搅拌3小时。将得到的混合物用EtOAc (5mL) 和水 (5mL) 稀释, 将水层用EtOAc (5mL) 萃取, 将合并的有机萃取物用水 (5mL)、盐水 (5mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并在真空下浓缩。将粗制残余物通过制备型HPLC (酸性pH, 早期洗脱方法) 纯化, 将产物级分在真空下浓缩, 得到标题化合物的类白色粉末。

[1508] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.19 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.74 (dt, $J=6.8, 2.1\text{Hz}$, 1H), 7.37-7.32 (m, 2H), 7.32-7.26 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.02-6.98 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 1.39 (s, 6H), 0.97 (s, 9H)。

[1509] LC-MS (方法E): Rt 1.32min; MS m/z 417.2/419.2 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (97% @215nm)

[1510] 步骤4: 3-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1,1,2,2-四甲基丙基)苯甲酰胺

[1511] 向3-[[2-(5-氯-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1,1,2,2-四甲基丙基)苯甲酰胺(步骤3)(53mg,0.13mmol)在DCM(0.5mL)中的冷却(0℃)溶液中,添加含1M BBr_3 的DCM(0.38mL,0.38mmol),将混合物在室温搅拌1小时,将得到的混合物用水(5mL)稀释,并用EtOAc(2x 8mL)萃取,将合并的有机萃取物经 Na_2SO_4 干燥,并在真空下浓缩。将粗制残余物通过制备型HPLC(酸性pH,早期洗脱方法)纯化,将产物级分在真空下浓缩,得到标题化合物的类白色粉末。

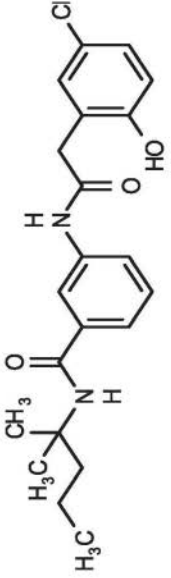
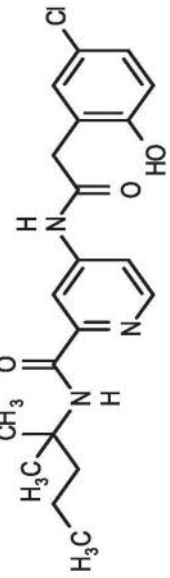
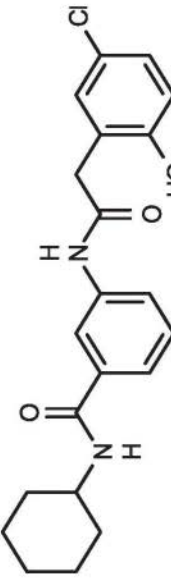
[1512] ^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6) δ 10.19(s,1H),9.81(br s,1H),7.86(s,1H),7.75(dt, $J=6.6,2.2\text{Hz}$,1H),7.38-7.31(m,2H),7.20(d, $J=2.7\text{Hz}$,1H),7.13-7.05(m,2H),6.80(d, $J=8.6\text{Hz}$,1H),3.61(s,2H),1.39(s,6H),0.97(s,9H)。

[1513] LC-MS(方法D):Rt 4.52min;MS m/z 403.2/405.2=[M+H] $^+$ (100%@215nm)。

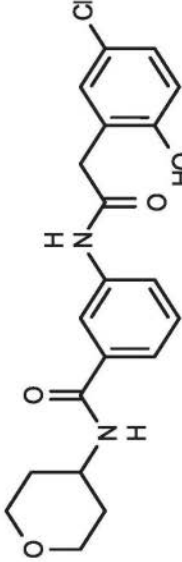
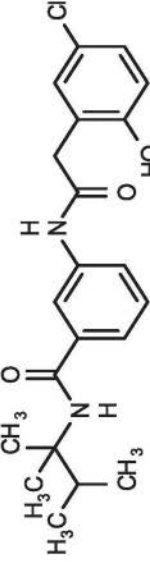
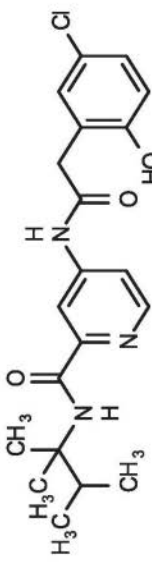
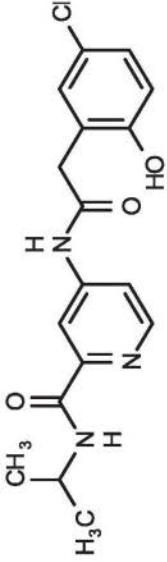
[1514] 类似于实施例7,由适合的氨基酯和酸(步骤1)并通过用适合的商业上可获得的胺替代2,3,3-三甲基丁-2-胺盐酸盐(步骤3),制备以下表所列实施例(表6)的化合物。使用(i)EDC1/HOAt/DIPEA或(ii)TBTU/TEA或(iii) **T3P®**/TEA进行酰胺偶联步骤。

[1515]

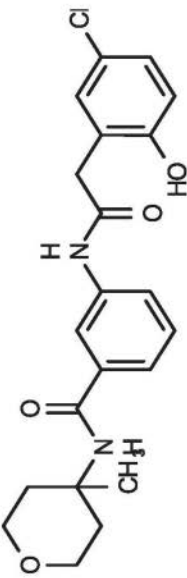
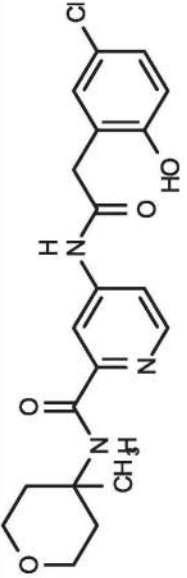
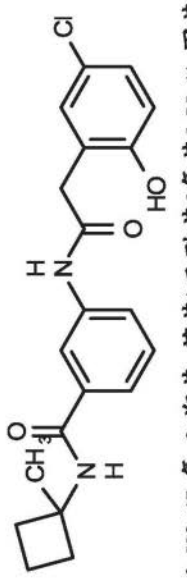
表 6

实施例	结构及名称	偶联剂	¹ H NMR LCMS 保留时间, [M+H] ⁺
7.1	 3-[(2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰胺基)乙酰基]-N-(1,1-二甲基-3-丁基)苯甲酰胺	EDCI/HOAt/ DIPEA	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.19 (s, 1H), 9.74 (br s, 1H), 7.87 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.84 – 7.71 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.40 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.61 (s, 2H), 1.78 – 1.64 (m, 2H), 1.37 – 1.20 (m, 8H), 0.86 (t, J = 7.3 Hz, 3H). LC-MS (方法 D): Rt 4.40min; MS m/z 389.2/ 391.2 = [M+H] ⁺ (98% @ 215nm)
7.2	 4-[(2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰胺基)乙酰基]-N-(1,1-二甲基-4-基)吡啶-2-甲酰胺	EDCI/HOAt/ DIPEA	¹ H NMR (250 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.69 (br s, 1H), 9.86 (br s, 1H), 8.44 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 1.80 – 1.63 (m, 2H), 1.35 (s, 6H), 1.32 – 1.16 (m, 2H), 0.87 (t, J = 7.3 Hz, 3H). LC-MS (方法 A): Rt 3.79 min; MS m/z 390.2/392 = [M+H] ⁺ (100% @ 215nm)
7.3	 3-[(2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰胺基)乙酰基]-N-环己基-苯甲酰胺	EDCI/HOAt/ DIPEA	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.23 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.96 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.80 – 7.75 (m, 1H), 7.48 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.79 – 3.69 (m, 1H), 3.61 (s, 2H), 1.84 – 1.68 (m, 4H), 1.64 – 1.57 (m, 1H), 1.36 – 1.23 (m, 4H), 1.17 – 1.06 (m, 1H). LC-MS (方法 A): Rt 3.31 min; MS m/z 387.2/ 389.2 = [M+H] ⁺ (100% @ 215nm)

[1516]

7.4	 3-[(2-(5-氯-2-羟基-乙基)氨基)苯基]乙酰胺 -4-基-苯甲酰胺	EDCI/HOAt/ DIPEA	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.22 (s, 1H), 9.80 (br s, 1H), 8.29 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.99 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.87 – 7.69 (m, 1H), 7.49 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.92 – 3.80 (m, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.41 – 3.36 (m, 2H), 1.80 – 1.65 (m, 2H), 1.63 – 1.51 (m, 2H). LC-MS (方法 A): Rt 2.57 min; MS m/z 389.2/ 391.2 = [M+H]⁺ (100% @ 215nm)
7.5	 3-[(2-(5-氯-2-羟基-乙基)氨基)苯基]乙酰胺 N-(1,1,2-三甲基丙基)苯甲酰胺	EDCI/HOAt/ DIPEA	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.19 (s, 1H), 9.80 (br s, 1H), 7.87 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.81 – 7.71 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.39 (dd, J = 6.5, 1.3 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.61 (s, 2H), 1.27 (s, 6H), 0.85 (d, J = 6.9 Hz, 6H). LC-MS (方法 A): Rt 3.52 min; MS m/z 389.3/ 391.3 = [M+H]⁺ (100% @ 215nm)
7.6	 4-[(2-(5-氯-2-羟基-乙基)氨基)苯基]乙酰胺 N-(1,1,2-三甲基丙基)吡啶-2-甲酰胺	EDCI/HOAt/ DIPEA	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.71 (br s, 1H), 9.86 (br s, 1H), 8.44 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.66 (s, 2H), 2.36 – 2.28 (m, 1H), 1.32 (s, 6H), 0.88 (d, J = 6.9 Hz, 6H). LC-MS (方法 A): Rt 3.74 min; MS m/z 390.2/ 392.2 = [M+H]⁺ (99% @ 215nm)
7.7	 4-[(2-(5-氯-2-羟基-乙基)氨基)苯基]乙酰胺 N-(1,1,2-三甲基丙基)苯甲酰胺	TBTU/TEA	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.69 (br s, 1H), 9.77 (br s, 1H), 8.46 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.16 – 4.03 (m, 1H), 3.66 (s, 2H), 1.18 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

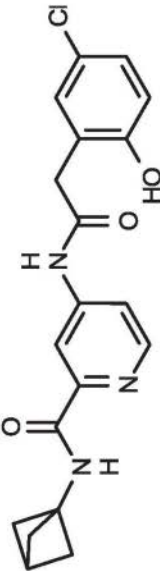
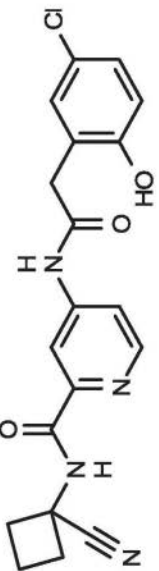
[1517]

	吡啶-2-甲酰胺			LC-MS (方法 A): Rt 2.89 min; MS m/z 348.1/ 350.1 = [M+H] ⁺ (99% @ 215nm)
7.8	 3-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰胺基]乙酰基]-N-(4-甲基-4-吡喃-4-基)苯甲酰胺	EDCI/HOAt/ DIPEA		¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.21 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 7.99 – 7.84 (m, 1H), 7.80 – 7.60 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.44 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.67 – 3.52 (m, 6H), 2.26 – 2.19 (m, 2H), 1.58 – 1.49 (m, 2H), 1.38 (s, 3H). LC-MS (方法 A): Rt 2.79 min; MS m/z 403.2/ 405.2 = [M+H]⁺ (100% @ 215nm)
7.9	 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰胺基]乙酰基]-N-(4-甲基-4-吡喃-4-基)吡啶-2-甲酰胺	T3P®/TEA		¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.72 (br s, 1H), 9.74 (br s, 1H), 8.47 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.82 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.70 – 3.60 (m, 4H), 3.55 – 3.46 (m, 2H), 2.23 – 2.14 (m, 2H), 1.67-1.58 (m, 2H), 1.42 (s, 3H). LC-MS (方法 A): Rt 2.90 min; MS m/z 404.2/ 406.2 = [M+H]⁺ (96% @ 215nm)
7.10	 3-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰胺基]乙酰基]-N-(1-甲基-4-丁基)苯甲酰胺	EDCI/HOAt/ DIPEA		¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.20 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.95 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.77-7.42 (m, 1H), 7.49-7.44 (m, 1H), 7.34 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.34 – 2.28 (m, 2H), 2.00 – 1.92 (m, 2H), 1.84 – 1.75 (m, 2H), 1.45 (s, 3H). LC-MS (方法 A): Rt 3.15 min; MS m/z 373.2/ 375.1 = [M+H]⁺ (99% @ 215nm)

[1518]

7.11		TBTU/TEA	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.69 (br s, 1H), 9.86 (br s, 1H), 8.58 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.06 – 3.95 (m, 1H), 3.89 – 3.83 (m, 2H), 3.66 (s, 2H), 1.75 – 1.61 (m, 4H). LC-MS (方法 A): Rt 2.57 min; MS m/z 390.2/ 392.2 = [M+H]⁺ (98% @ 215nm)
7.12		EDCI/HOAt/ DIPEA	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.68 (s, 1H), 9.82 (br s, 1H), 8.47 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 3.87 – 3.76 (m, 1H), 3.74 – 3.68 (m, 1H), 3.66 (s, 2H), 1.83 – 1.66 (m, 2H), 1.65 – 1.47 (m, 6H). LC-MS (方法 A): Rt 2.45min; MS m/z 404.2/ 406.2 = [M+H]⁺ (100% @ 215nm)
7.13		T3P®/TEA	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.69 (br s, 1H), 9.82 (br s, 1H), 8.47 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.96-3.85 (m, 1H), 3.66 (s, 2H), 1.64 – 1.44 (m, 2H), 1.15 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.84 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LC-MS (方法 A): Rt 3.16 min; MS m/z 362.1/ 364.1 = [M+H]⁺ (98% @ 215nm)
7.14		T3P®/TEA	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.67 (s, 1H), 9.81 (br s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.44 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.99 (s, 1H), 3.67 (s, 2H), 1.39

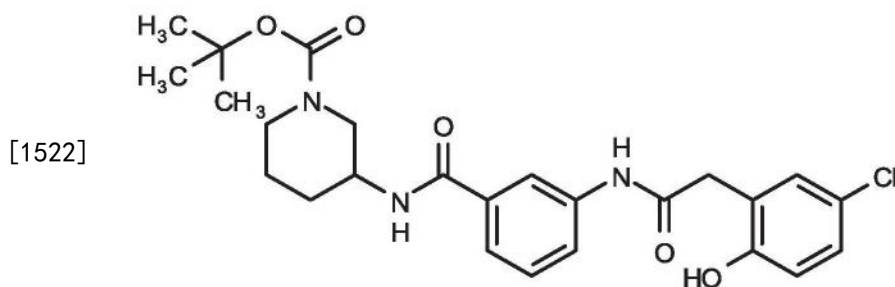
[1519]

4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(2-羟基-1,1,2-三甲基-丙基)吡啶-2-甲酰胺		(s, 6H), 1.16 (s, 6H). LC-MS (方法 A): Rt 3.01 min; MS m/z 406.2/ 408.2 = [M+H] ⁺ (99% @ 215nm)
 N-(3-二环[1.1.1]戊基)-4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺	T3P®/TEA	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.71 (br s, 1H), 9.82 (br s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 2.45 (s, 1H), 2.10 (s, 6H). LC-MS (方法 A): Rt 3.21 min; MS m/z 372.1/ 374.1 = [M+H] ⁺ (98% @ 215nm)
 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-氧基环丁基)吡啶-2-甲酰胺	*T3P®/TEA	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.73 (s, 1H), 9.82 (br s, 1H), 9.59 (s, 1H), 8.52 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 2.69 – 2.62 (m, 2H), 2.59 – 2.53 (m, 2H), 2.11 – 1.93 (m, 2H). LC-MS (方法 A): Rt 2.89 min; MS m/z 385.1/ 387.1 = [M+H] ⁺ (95% @ 215nm)

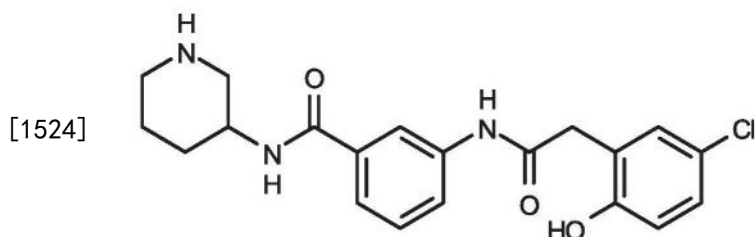
[1520] 实施例8

[1521] 3-[[[3-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]苯甲酰基]氨基]哌啶-1-甲酸叔丁

基酯



[1523] 步骤1: 3-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(3-哌啶基)苯甲酰胺



[1525] 类似于实施例7,通过用3-氨基哌啶-1-甲酸叔丁基酯替代2,3,3-三甲基丁-2-胺盐酸盐(步骤3)制备标题化合物。

[1526] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.22 (s, 1H), 8.15 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.82-7.70 (m, 1H), 7.50-7.46 (m, 1H), 7.36 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.20 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.11 (dd, $J=8.6, 2.7\text{Hz}$, 1H), 6.80 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 3.88-3.80 (m, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.02-2.95 (m, 1H), 2.88-2.80 (m, 1H), 2.48-2.42 (m, 2H), 1.90-1.77 (m, 1H), 1.74-1.59 (m, 1H), 1.54-1.37 (m, 2H)。

[1527] LC-MS (方法A): R_t 1.66min; MS m/z 388.2/390.2 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (96% @ 215nm)

[1528] 步骤2: 3-[[3-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]苯甲酰基]氨基]哌啶-1-甲酸叔丁基酯

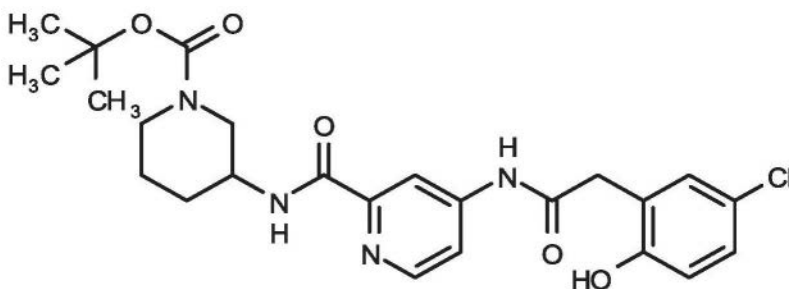
[1529] 向3-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(3-哌啶基)苯甲酰胺(步骤1) (19mg, 0.05mmol) 在THF (0.5mL) 中的溶液中,添加BOC酐 (12mg, 0.06mmol), 将得到的混合物在室温搅拌3小时。添加另外的BOC酐 (12mg, 0.06mmol), 并持续搅拌另1小时。将该反应混合物在真空下浓缩, 并经硅胶色谱纯化粗产物, 用在庚烷中的EtOAc洗脱, 得到标题化合物的类白色粉末。

[1530] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.26 (br s, 1H), 9.81 (br s, 1H), 8.24 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.83-7.74 (m, 1H), 7.49 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.20 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.11 (dd, $J=8.6, 2.7\text{Hz}$, 1H), 6.80 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 4.05-3.67 (m, 3H), 3.61 (s, 2H), 3.03-2.70 (m, 2H), 1.91-1.81 (m, 1H), 1.76-1.67 (m, 1H), 1.60-1.46 (m, 1H), 1.45-1.31 (m, 10H). LC-MS (方法A): R_t 3.41min; MS m/z 488.3/490.4 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (99% @ 215nm)

[1531] 实施例8.1

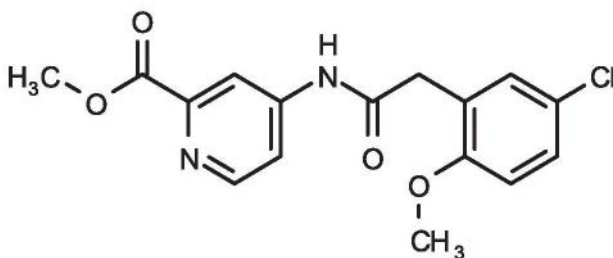
[1532] 3-[[4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-羰基]氨基]哌啶-1-甲酸叔丁基酯

[1533]



[1534] 步骤1: 4-[[2-(5-氯-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酸甲酯

[1535]



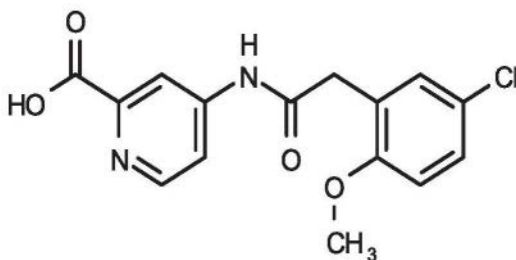
[1536] 将2-(5-氯-2-甲氧基-苯基)乙酸(24.19g, 120.59mmol)混悬于亚硫酰基氯(103.68mL, 1427.48mmol)中,并在70℃加热1.5小时。冷却至室温后,将混合物在真空下浓缩,然后将残余物溶于DCM(135mL)中,并再次浓缩。将得到的棕色粘稠油状物溶于DCM(135mL),并滴加至4-氨基吡啶-2-甲酸甲酯(17.9g, 117.65mmol)及DIPEA(30.82mL, 176.47mmol)在DCM(225mL)中的冷却(冰浴)混悬液中。使反应混合物温热至室温并搅拌过夜。将得到的混合物用水(180mL)稀释,并搅拌10分钟。分离有机部分,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并在真空下浓缩。残余物经硅胶色谱纯化,用EtOAc洗脱,得到标题化合物的橘色玻璃状固体。

[1537] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.72 (s, 1H), 8.54 (d, J = 5.5Hz, 1H), 8.30 (d, J = 1.9Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 5.5, 2.2Hz, 1H), 7.32-7.29 (m, 2H), 7.02-6.99 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.71 (s, 2H)。

[1538] LC-MS (方法E): Rt 1.04min; MS m/z 335.0/337.0 = [M+H]⁺ (98% @ 215nm)

[1539] 步骤2: 4-[[2-(5-氯-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酸

[1540]



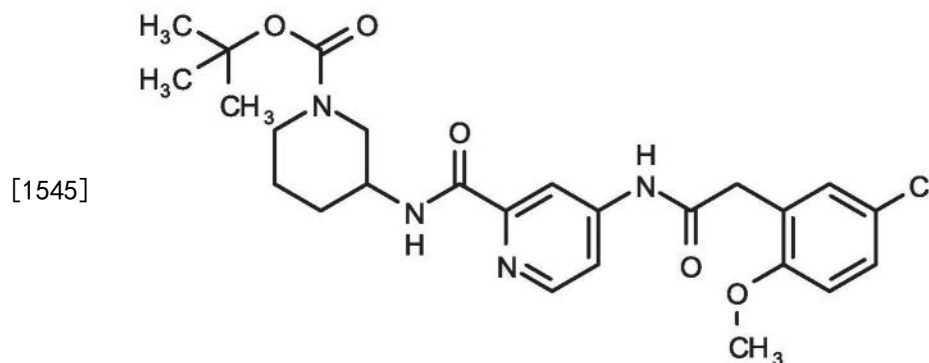
[1541] 向4-[[2-(5-氯-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酸甲酯(步骤1) (95%, 38.09g, 108.1mmol)在THF(200mL)中的溶液中加入2M氢氧化锂水合物的水溶液(162.15mL, 324.29mmol),将得到的混合物在室温搅拌1小时,在真空下移除挥发性有机物,将含水残余物冷却(冰浴),并用缓慢添加的3M HCl(150mL)水溶液处理,过滤得到的混悬液,用水(3x 200mL)、乙醚(2x 250mL)洗涤,抽气干燥,然后在40℃的高真空烘箱中进一步干燥,得到标题化合物的米黄色固体。

[1542] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.78 (s, 1H), 8.53 (d, J = 5.6Hz, 1H), 8.27 (d, J =

2.0Hz, 1H), 7.81 (dd, J=5.6, 2.2Hz, 1H), 7.34-7.28 (m, 2H), 7.04-6.98 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.72 (s, 2H)。

[1543] LC-MS(方法E): Rt 0.88min; MS m/z 320.9/323.0 = [M+H]⁺ (97% @215nm)

[1544] 步骤3: 3-[[4-[[2-(5-氯-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-羰基]氨基]哌啶-1-甲酸叔丁基酯



[1546] 将4-[[2-(5-氯-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酸(步骤2)(70mg, 0.22mmol)、EDCI(50mg, 0.26mmol)、HOAt(36mg, 0.26mmol)、DIPEA(0.08mL, 0.44mmol)和3-氨基哌啶-1-甲酸叔丁基酯(27.2μL, 0.26mmol)在DMF(0.5mL)中的溶液在室温搅拌20小时, 将得到的混合物用EtOAc(5mL)和水(5mL)稀释, 将水层用EtOAc(5mL)萃取, 将合并的有机萃取物用水(5mL)、盐水(5mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并在真空下浓缩。残余物通过制备型HPLC(酸性pH, 早期洗脱方法)纯化, 得到标题化合物的类白色固体。

[1547] ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 10.71 (br s, 1H), 8.52 (br s, 1H), 8.46 (m, 1H), 8.19 (brs, 1H), 7.87-7.79 (m, 1H), 7.35-7.26 (m, 2H), 7.08-6.93 (m, 1H), 3.87-3.78 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 3.17-2.83 (m, 2H), 1.87-1.77 (m, 1H), 1.77-1.58 (m, 2H), 1.57-1.20 (m, 10H)。

[1548] LC-MS(方法E): Rt 1.28min; MS m/z 503.3/505.2 = [M+H]⁺ (93% @215nm)

[1549] 步骤4及5: 3-[[4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-羰基]氨基]哌啶-1-甲酸叔丁基酯

[1550] 类似于实施例8, 由3-[[4-[[2-(5-氯-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-羰基]氨基]哌啶-1-甲酸叔丁基酯(步骤3)制备标题化合物。

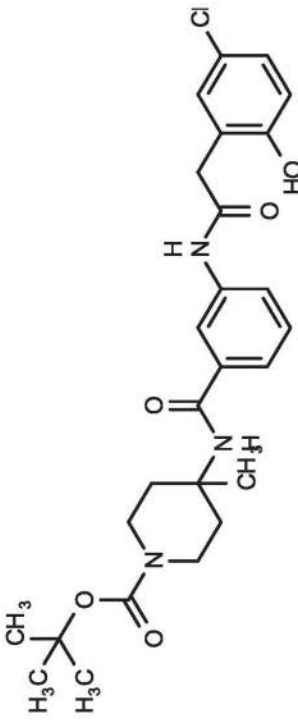
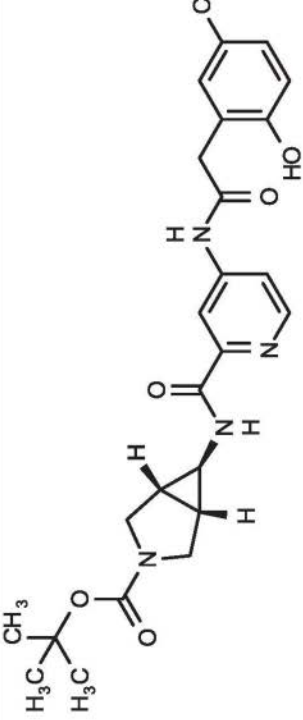
[1551] ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 10.71 (br s, 1H), 9.83 (br s, 1H), 8.61-8.40 (m, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.83 (dd, J=5.5, 2.0Hz, 1H), 7.21 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.12 (dd, J=8.6, 2.7Hz, 1H), 6.80 (d, J=8.6Hz, 1H), 3.90-3.76 (m, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.57-3.49 (m, 1H), 3.11-2.80 (m, 1H), 1.87-1.76 (m, 1H), 1.75-1.57 (m, 2H), 1.45-1.27 (m, 10H)。

[1552] LC-MS(方法A): Rt 3.51min; MS m/z 489.3/491.3 = [M+H]⁺ (99% @215nm)

[1553] 类似于实施例8, 由适合的芳基酸并通过用适合的商业上可获得的胺替代3-氨基哌啶-1-甲酸叔丁基酯(实施例8, 步骤1), 制备以下表所列实施例(表7)的化合物。

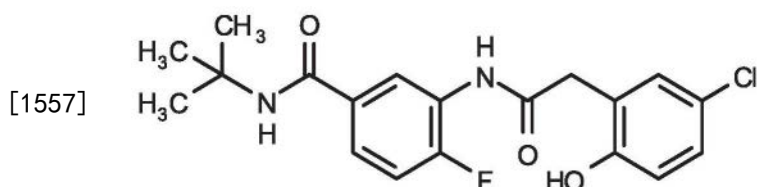
[1554]

表 7

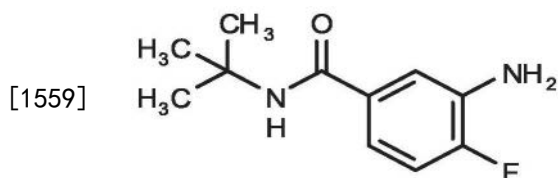
实施例	结构及名称	¹ H NMR; LCMS 保留时间, [M+H] ⁺ ,
8.2	 4-[[3-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]苯甲酰基]氨基]-4-甲基-吡啶-1-甲酸叔丁基酯	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.20 (s, 1H), 9.81 (br s, 1H), 7.92 – 7.85 (m, 1H), 7.81–7.77 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.42 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.66 – 3.54 (m, 4H), 3.08 (m, 2H), 2.29–2.21 (m, 2H), 1.45 – 1.36 (m, 11H), 1.35 (s, 3H). LC-MS (方法 A): Rt 3.61 min; MS m/z 524.2/ 526.2 = [M+Na] ⁺ (99% @ 215nm)
8.3	 (1r,5s,6s)-6-{4-[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-酰氨基}-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁基酯	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.74 (br s, 1H), 9.86 (br s, 1H), 8.85 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.52 (m, 2H), 2.54 – 2.52 (m, 1H), 1.95 – 1.82 (m, 2H), 1.40 (s, 9H). LC-MS (方法 A): Rt 3.44 min; MS m/z 487.2/ 489.2 = [M+H] ⁺ (99% @ 215nm)

[1555] 实施例9

[1556] N-叔丁基-3-[[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-4-氟-苯甲酰胺



[1558] 步骤1:3-氨基-N-叔丁基-4-氟-苯甲酰胺



[1560] 向3-氨基-4-氟-苯甲酸 (205mg, 1.32mmol) 在DCM (5mL) 中的溶液中,依次添加2-甲基丙-2-胺 (306 μ L, 2.91mmol)、DIPEA (0.92mL, 5.29mmol) 及HATU (553mg, 1.46mmol),将混合物在室温震荡过夜。将得到的混合物用2M HCl (5mL) 及饱和的NaHCO₃溶液 (5mL) 洗涤,经通过疏水性玻璃料分离有机相,并在真空下浓缩,通过快速色谱纯化在硅胶上纯化,用含0-100% EtOAc的庚烷洗脱,得到标题化合物的类白色固体。

[1561] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 7.25-7.19 (m, 1H), 6.99-6.95 (m, 2H), 5.82 (s, 1H), 3.82 (s, 2H), 1.45 (s, 9H) .

[1562] LC-MS (方法E) :Rt 0.95min;MS m/z 211.1 = [M+H]⁺ (97% @215nm)

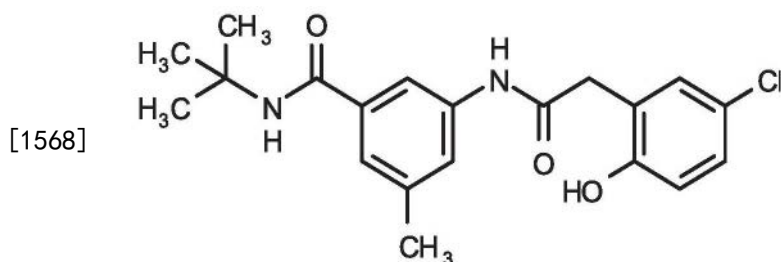
[1563] 步骤2:N-叔丁基-3-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-4-氟-苯甲酰胺

[1564] 3-氨基-N-叔丁基-4-氟-苯甲酰胺 (步骤1) (105mg, 0.5mmol) 和5-氯-3H-苯并呋喃-2-酮 (84mg, 0.5mmol) 在甲苯 (3mL) 中的混悬液在密封式管中加热至110 $^{\circ}$ C 4天。冷却至室温后,将该混合物在真空下浓缩,将粗制残余物通过制备型HPLC (酸性pH, 早期洗脱方法) 纯化,得到标题化合物的类白色粉末。

[1565] ¹H NMR (500MHz, MeOD) δ 8.28 (dd, J=7.4, 2.1Hz, 1H), 7.56-7.49 (m, 1H), 7.24-7.18 (m, 2H), 7.10 (dd, J=8.6, 2.6Hz, 1H), 6.81 (d, J=8.6Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 1.43 (s, 9H). LC-MS (方法A) :Rt 3.18min;MS m/z 379.1/381.1 = [M+H]⁺ (97% @215nm)

[1566] 实施例9.1

[1567] N-叔丁基-3-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-5-甲基-苯甲酰胺

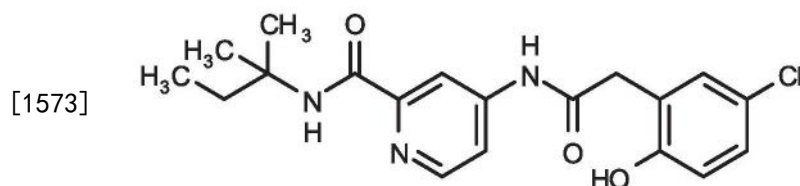


[1569] 类似于实施例9,通过用3-氨基-5-甲基-苯甲酸替代3-氨基-4-氟-苯甲酸 (步骤1) 制备标题化合物。

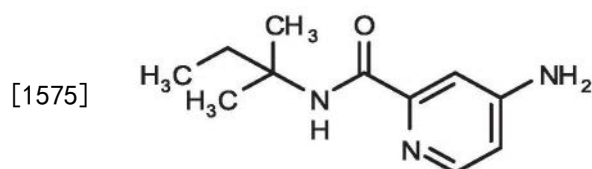
[1570] ¹H NMR (500MHz, 甲醇-d₄) δ 7.67 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.19 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.08 (dd, J=8.6, 2.6Hz, 1H), 6.78 (d, J=8.6Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.44 (s, 9H). LC-MS (方法A) :Rt 3.32min;MS m/z 375.2/377.2 = [M+H]⁺ (99% @215nm) .

[1571] 实施例9.2

[1572] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1,1-二甲基丙基)吡啶-2-甲酰胺



[1574] 步骤1:4-氨基-N-(1,1-二甲基丙基)吡啶-2-甲酰胺



[1576] 向2-甲基丁-2-胺(1.69mL, 14.48mmol)、TBTU(1023mg, 3.19mmol)和TEA(0.81mL, 5.79mmol)的混合物中加入添加4-氨基吡啶-2-甲酸(400mg, 2.9mmol), 将混合物在室温搅拌5小时。

[1577] 将得到的混合物分配于水(40mL)及DCM(40mL)之间, 分离各相, 将有机部分在真空下浓缩, 粗产物通过C18反相色谱纯化, 用含MeCN的H₂O及0.1%氢氧化铵洗脱, 得到标题化合物的白色固体。

[1578] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7.97 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.17 (d, J=2.3Hz, 1H), 6.56 (dd, J=5.6, 2.4Hz, 1H), 6.32 (s, 2H), 1.74 (q, J=7.5Hz, 2H), 1.31 (s, 6H), 0.80 (t, J=7.5Hz, 3H).

[1579] LC-MS (方法F): Rt 1.55min; MS m/z 208.3 = [M+H]⁺ (100% @ 215nm)

[1580] 步骤2:4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1,1-二甲基丙基)吡啶-2-甲酰胺

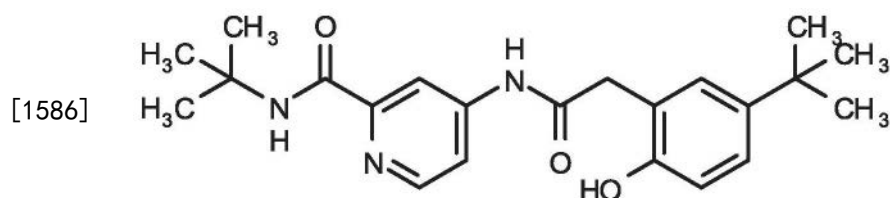
[1581] 类似于实施例9 (步骤2), 由4-氨基-N-(1,1-二甲基丙基)吡啶-2-甲酰胺和5-氯-3H-苯并呋喃-2-酮制备标题化合物。

[1582] ¹H NMR (500MHz, 甲醇-d₄) δ 8.42 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.13-8.08 (m, 1H), 7.91 (dd, J=5.5, 2.2Hz, 1H), 7.19 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.09 (dd, J=8.6, 2.6Hz, 1H), 6.77 (d, J=8.6Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 1.86 (q, J=7.5Hz, 2H), 1.42 (s, 6H), 0.91 (t, J=7.5Hz, 3H).

[1583] LC-MS (方法A): Rt 3.50min; MS m/z 376.0/378.0 = [M+H]⁺ (98% @ 215nm).

[1584] 实施例10

[1585] N-叔丁基-4-[[2-(5-叔丁基-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺



[1587] 步骤1:N-叔丁基-4-[[2-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺



[1589] 类似于实施例4,由4-氨基-N-叔丁基-吡啶-2-甲酰胺(实施例3步骤1)及商业上可获得的2-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)乙酸制备标题化合物。

[1590] ^1H NMR (500MHz, 氯仿- d) δ 8.45 (br s, 1H), 8.38 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 8.29 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 8.16 (br s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.34 (dd, $J=8.6, 2.5\text{Hz}$, 1H), 7.28 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 6.92 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.30 (s, 9H).

[1591] LC-MS(方法E): R_t 1.31min; MS m/z 398.2 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (85% @215nm)

[1592] 步骤2: N-叔丁基-4-[[2-(5-叔丁基-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺

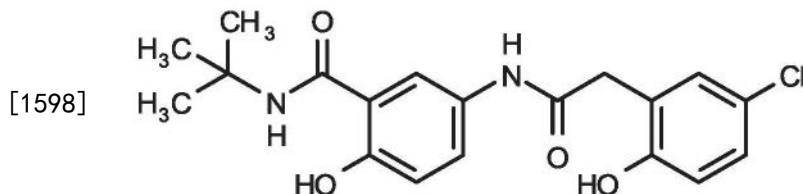
[1593] 类似于实施例3(步骤3),由N-叔丁基-4-[[2-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺制备标题化合物。

[1594] ^1H NMR (500MHz, 甲醇- d_4) δ 8.42 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 8.09 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.91 (dd, $J=5.5, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.21 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 7.15 (dd, $J=8.4, 2.5\text{Hz}$, 1H), 6.75 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 3.72 (s, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.28 (s, 9H).

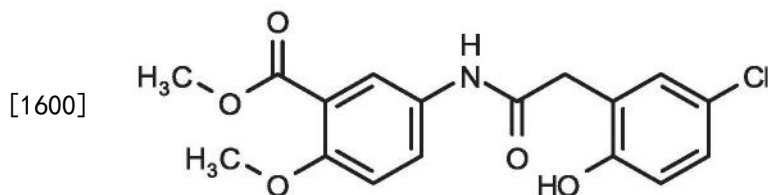
[1595] LC-MS(方法A): R_t 3.81min; MS m/z 384.3 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (97% @215nm)

[1596] 实施例11

[1597] N-叔丁基-5-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-2-羟基-苯甲酰胺



[1599] 步骤1: 5-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-2-甲氧基-苯甲酸甲酯

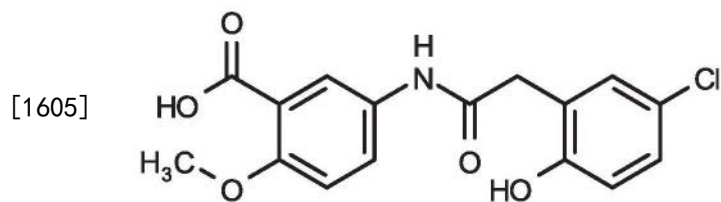


[1601] 将5-氯-3H-苯并呋喃-2-酮(75mg, 0.44mmol)和5-氨基-2-甲氧基-苯甲酸甲酯(81mg, 0.44mmol)在甲苯(2mL)中的混合物在密封管中在100℃搅拌2小时,使得到的混合物冷却至室温,添加甲苯,并过滤混悬液,用甲苯洗涤,在真空下干燥固体,得到标题化合物的类白色固体。

[1602] ^1H NMR (500MHz, 氯仿- d) δ 7.79 (s, 1H), 7.77 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 7.72 (dd, $J=9.0, 2.8\text{Hz}$, 1H), 7.14 (dd, $J=8.6, 2.6\text{Hz}$, 1H), 7.08 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 6.93 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 6.90 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.67 (s, 2H).

[1603] LC-MS(方法E): R_t 1.05min; MS m/z 350.0/351.9 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (98% @215nm)

[1604] 步骤2:5-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-2-甲氧基-苯甲酸

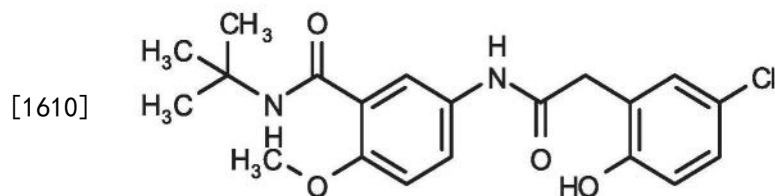


[1606] 向5-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-2-甲氧基-苯甲酸甲酯(步骤1)(105mg, 0.29mmol)在1,4-二噁烷(2mL)中的溶液中,添加2M LiOH(0.29mL, 0.59mmol)水溶液,将混合物在室温震荡5小时,添加另一当量2M LiOH(0.15mL, 0.29mmol)水溶液,并持续震荡1小时。在真空下移除二噁烷,将得到的混合物用1M HCl(1mL)酸化至pH 1。将混合物用EtOAc(2x 5mL)萃取,将合并的萃取物经Na₂SO₄干燥,并在真空下浓缩,得到标题化合物的类白色固体。

[1607] ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ12.60(br s, 1H), 10.05(s, 1H), 9.79(s, 1H), 7.89(d, J=2.7Hz, 1H), 7.70(dd, J=9.0, 2.8Hz, 1H), 7.19(d, J=2.7Hz, 1H), 7.10(dd, J=8.6, 2.7Hz, 1H), 7.07(d, J=9.1Hz, 1H), 6.80(d, J=8.6Hz, 1H), 3.77(s, 3H), 3.57(s, 2H) .

[1608] LC-MS(方法E): Rt 0.99min; MS m/z 336.0/338.0=[M+H]⁺(99%@215nm)

[1609] 步骤3:N-叔丁基-5-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-2-甲氧基-苯甲酰胺



[1611] 类似于实施例1步骤3,由5-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-2-甲氧基-苯甲酸(步骤2)制备标题化合物。

[1612] ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ10.13(s, 1H), 9.80(s, 1H), 7.90(d, J=2.8Hz, 1H), 7.85(s, 1H), 7.74(dd, J=8.9, 2.8Hz, 1H), 7.18(d, J=2.7Hz, 1H), 7.09(dd, J=8.6, 2.7Hz, 1H), 7.07(d, J=9.0Hz, 1H), 6.79(d, J=8.6Hz, 1H), 3.86(s, 3H), 3.56(s, 2H), 1.36(s, 9H) .

[1613] LC-MS(方法A): Rt 3.34min; MS m/z 391.2/393.2=[M+H]⁺(99%@215nm)

[1614] 步骤4:N-叔丁基-5-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-2-羟基-苯甲酰胺

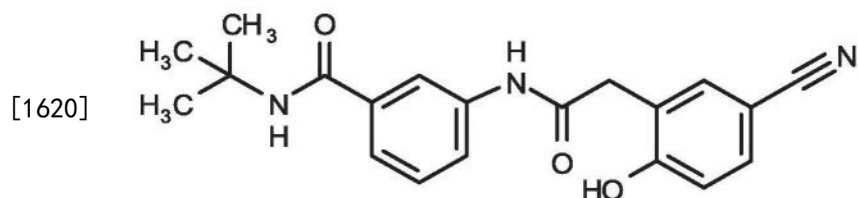
[1615] 类似于实施例3步骤3,由N-叔丁基-5-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-2-甲氧基-苯甲酰胺(步骤3)制备标题化合物。

[1616] ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ11.50(br s, 1H), 9.94(s, 1H), 9.82(s, 1H), 8.24(s, 1H), 7.98-7.88(m, 1H), 7.60-7.53(m, 1H), 7.19(d, J=2.6Hz, 1H), 7.10(dd, J=8.6, 2.7Hz, 1H), 6.83(d, J=8.7Hz, 1H), 6.80(d, J=8.6Hz, 1H), 3.56(s, 2H), 1.38(s, 9H) .

[1617] LC-MS(方法A): Rt 3.29min; MS m/z 377.2/379.2=[M+H]⁺(95%@215nm)

[1618] 实施例12

[1619] N-叔丁基-3-[[2-(5-氰基-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]苯甲酰胺



[1621] 步骤1: 3-[[2-(5-溴-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]-N-叔丁基-苯甲酰胺



[1623] 类似于实施例4,由3-氨基-N-叔丁基-苯甲酰胺盐酸盐(实施例2步骤1b)和2-(5-溴-2-甲氧基-苯基)乙酸制备标题化合物。

[1624] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.19 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.44-7.40 (m, 3H), 7.33 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 6.99-6.92 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 1.36 (s, 9H) .

[1625] LC-MS(方法A): Rt 3.41min; MS m/z 419.2, 421.2 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100% @ 215nm)

[1626] 步骤2-3: N-叔丁基-3-[[2-(5-氰基-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]苯甲酰胺

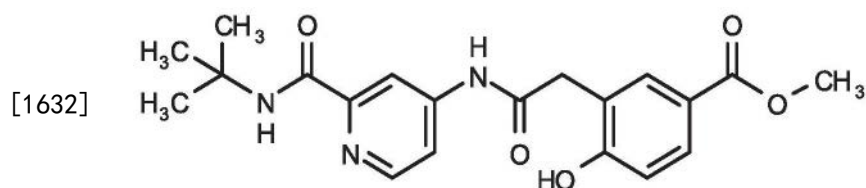
[1627] 类似于实施例6步骤2和3,由3-[[2-(5-溴-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]-N-叔丁基-苯甲酰胺(步骤1)制备标题化合物。

[1628] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.76 (br. s, 1H), 10.23 (s, 1H), 7.89 (t, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.80-7.72 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.61 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 7.56 (dd, $J=8.4, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.42 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.33 (m, 1H), 6.93 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 3.66 (s, 2H), 1.36 (s, 9H) .

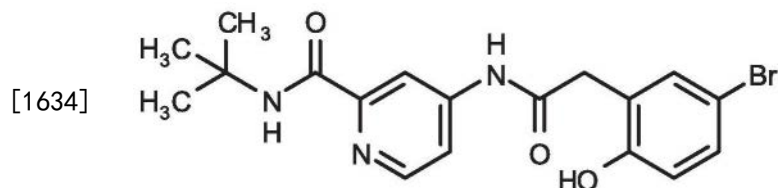
[1629] LC-MS(方法A): Rt 2.66min; MS m/z 352.2 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (98% @ 215nm)

[1630] 实施例13

[1631] 3-[2-[[2-(叔丁基氨基甲酰基)-4-吡啶基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-羟基-苯甲酸甲酯



[1633] 步骤1: 4-[[2-(5-溴-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-叔丁基-吡啶-2-甲酰胺



[1635] 将4-[[2-(5-溴-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]-N-叔丁基-吡啶-2-甲酰胺(实施例6, 步骤1) (500mg, 1.19mmol) 在DCM (25mL) 中的溶液用含1M BBr_3 的DCM (3.57mL,

3.57mmol)处理,并在室温于氮气中搅拌过夜,将得到的混合物用DCM(50mL)稀释,并用水(25mL x2)洗涤,将有机萃取物经 Na_2SO_4 干燥,并在真空下浓缩。将粗制固体通过C18反相色谱纯化,用含0-100%MeCN的水及0.1%甲酸洗脱,得到标题化合物的淡黄色固体。

[1636] ^1H NMR(500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.69(s, 1H), 9.86(s, 1H), 8.44(d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 8.17(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.03(s, 1H), 7.81(dd, $J=5.5, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.34(d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 7.24(dd, $J=8.6, 2.6\text{Hz}$, 1H), 6.76(d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 3.67(s, 2H), 1.40(s, 9H)。

[1637] LC-MS(方法A): R_t 3.34min; MS m/z 406.1/408.1 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (90% @215nm)

[1638] 步骤2: 3-[2-[[2-(叔丁基氨基甲酰基)-4-吡啶基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-羟基-苯甲酸甲酯

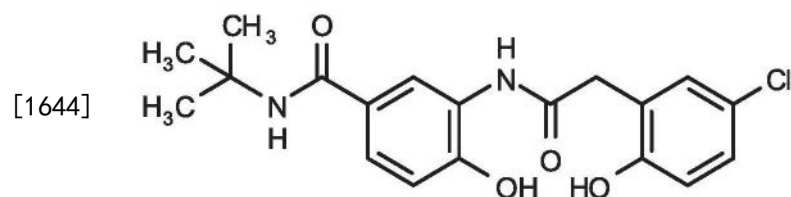
[1639] 根据以下程序将所有试剂充填至Covare设备(一氧化碳产生系统);向腔室A中添加碳酸钠(53mg, 0.50mmol)、4-[[2-(5-溴-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-叔丁基-吡啶-2-甲酰胺(步骤1)(75mg, 0.16mmol)、XantPhos Pd-G3(第三代(G3) Buchwald预催化剂)(8mg, 0.01mmol)及甲苯(2mL)。将反应混合物脱气5分钟,并添加MeOH(0.25mL)。向腔室B中添加含甲酸(19 μL , 0.50mmol)的甲苯(2mL),然后添加甲磺酰氯(39 μL , 0.50mmol)。将二个腔室密封,将TEA(139 μL , 0.99mmol)添加至腔室B以生成一氧化碳。将该Covare设备在75 $^\circ\text{C}$ 加热7小时,将得到的混合物在真空下浓缩,溶于EtOAc(20mL)中,并用水(2x 20mL)洗涤。在真空下浓缩有机部分,并用制备型HPLC(酸性pH, 早期洗脱方法)纯化。分离该产物级分并冷冻干燥,得到标题化合物的类白色固体。

[1640] ^1H NMR(500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.78(br s, 1H), 10.55(br s, 1H), 8.44(d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 8.17(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.03(s, 1H), 7.83-7.80(m, 2H), 7.74(dd, $J=8.5, 2.2\text{Hz}$, 1H), 6.88(d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 3.79(s, 3H), 3.72(s, 2H), 1.40(s, 9H)。

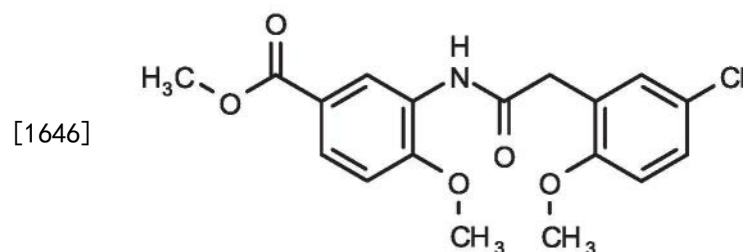
[1641] LC-MS(方法A): R_t 2.94min; MS m/z 386.3 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (95% @215nm)

[1642] 实施例14

[1643] N-叔丁基-3-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-4-羟基-苯甲酰胺



[1645] 步骤1: 3-[[2-(5-氯-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]-4-甲氧基-苯甲酸甲酯



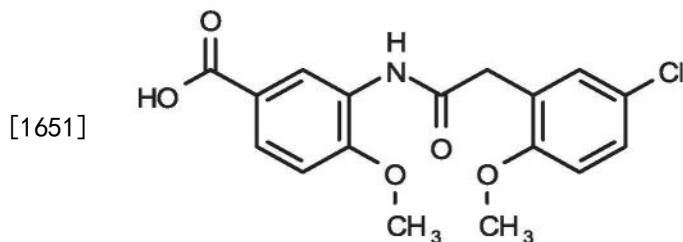
[1647] 类似于实施例6(步骤1),由3-氨基-4-甲氧基-苯甲酸甲酯和2-(5-氯-2-甲氧基-苯基)乙酸制备标题化合物。

[1648] ^1H NMR(500MHz, 氯仿- d) δ 8.98(m, 1H), 8.28(s, 1H), 7.77(dd, $J=8.6, 2.1\text{Hz}$, 1H), 7.31(d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 7.24(dd, $J=8.7, 2.6\text{Hz}$, 1H), 6.86(dd, $J=8.7, 6.1\text{Hz}$, 2H), 3.90(s,

3H), 3.90 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.71 (s, 2H) .

[1649] LC-MS (方法E) :Rt 1.20min;MS m/z 364.1/366.1 = [M+H]⁺ (72% @215nm)

[1650] 步骤2: 3-[[2-(5-氯-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]-4-甲氧基-苯甲酸

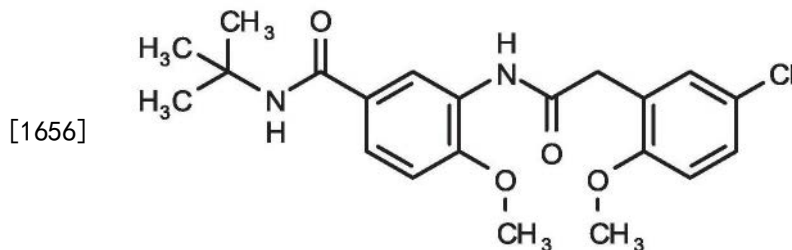


[1652] 向3-[[2-(5-氯-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]-4-甲氧基-苯甲酸甲酯(步骤1) (301mg, 0.83mmol) 在1,4-二噁烷(4mL) 中的溶液中, 添加2M LiOH水溶液(1.24mL, 2.48mmol), 将混合物在室温震荡过夜, 在真空下移除二噁烷, 将得到的混合物用1M HCl酸化至pH 1。将混合物用EtOAc (2x 5mL) 洗涤, 在真空下浓缩水相, 将得到的固体与MeOH (20mL) 超音波处理, 过滤混悬液, 用另外的MeOH (5mL) 洗涤, 将合并的滤液在真空下浓缩, 得到类白色固体。

[1653] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ9.26 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.68 (dd, J=8.5, 2.1Hz, 1H), 7.35-7.20 (m, 3H), 7.13 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.03 (d, J=8.5Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 3.80 (s, 3H) .

[1654] LC-MS (方法E) :Rt 1.08min;MS m/z 350.1/352.1 = [M+H]⁺ (85% @215nm)

[1655] 步骤3: N-叔丁基-3-[[2-(5-氯-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]-4-甲氧基-苯甲酰胺



[1657] 向3-[[2-(5-氯-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]-4-甲氧基-苯甲酸(步骤2) (201mg, 0.57mmol) 在DMF (2mL) 中的溶液中, 添加EDCI (110mg, 0.57mmol)、HOAt (78mg, 0.57mmol)、DIPEA (251μL, 1.44mmol) 及2-甲基丙-2-胺 (79μL, 0.75mmol)。将反应混合物在室温震荡过夜, 然后分配于DCM (6mL) 与水 (6mL) 之间。使用疏水性玻璃料收集有机层, 并在真空下浓缩, 在硅胶上色谱分离, 用在庚烷中的EtOAc洗脱, 得到标题化合物的无色玻璃状物。

[1658] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ8.63 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.64 (dd, J=8.6, 2.3Hz, 1H), 7.30 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.25 (dd, J=8.8, 2.6Hz, 1H), 6.87 (dd, J=10.9, 8.7Hz, 2H), 5.99 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 1.43 (s, 9H) .

[1659] LC-MS (方法E) :Rt 1.20min;MS m/z 405.1/407.1 = [M+H]⁺ (62% @215nm)

[1660] 步骤4: N-叔丁基-3-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-4-羟基-苯甲酰胺

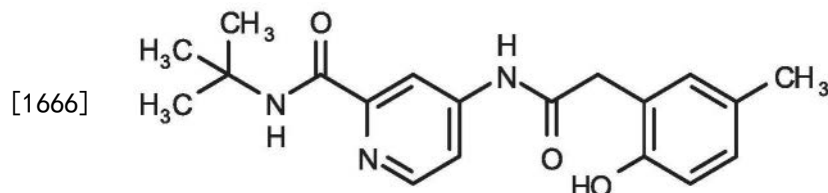
[1661] 类似于实施例3步骤3, 由N-叔丁基-3-[[2-(5-氯-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]-4-甲氧基-苯甲酰胺(步骤3) 制备标题化合物。

[1662] ^1H NMR (500MHz, 甲醇- d_4) δ 8.23 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.39 (dd, $J=8.4$, 2.2Hz, 1H), 7.24 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 7.11 (dd, $J=8.6$, 2.6Hz, 1H), 6.86 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.82 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 3.72 (s, 2H), 1.43 (s, 9H).

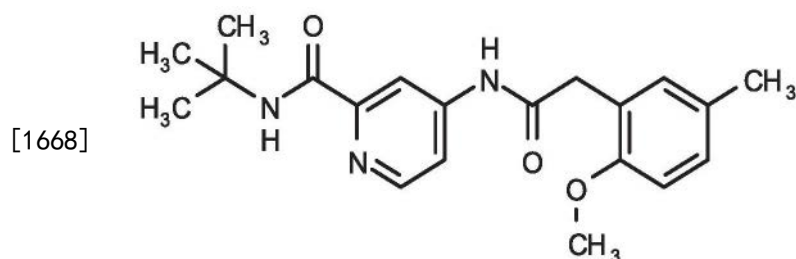
[1663] LC-MS (方法A): Rt 2.93min; MS m/z 377.3/379.2 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (99% @215nm).

[1664] 实施例15

[1665] N-叔丁基-4-[[2-(2-羟基-5-甲基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺



[1667] 步骤1: N-叔丁基-4-[[2-(2-甲氧基-5-甲基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺



[1669] 向4-[[2-(5-溴-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]-N-叔丁基-吡啶-2-甲酰胺 (实施例6步骤1) (200mg, 0.48mmol) 及碳酸钾 (132mg, 0.95mmol) 在二甘醇二甲醚 (5mL) 中的溶液中, 添加 $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ (17mg, 0.02mmol), 然后添加含2,4,6-三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三硼环己烷的THF (50%, 0.16mL, 0.57mmol)。将得到的混合物用氮气脱气5分钟, 然后在压力管中在100℃搅拌16小时, 将得到的混合物用EtOAc (25mL) 稀释, 并用水 (2x 25mL) 和盐水 (2x 25mL) 洗涤, 将有机部分经 Na_2SO_4 干燥, 在真空下浓缩, 并经硅胶色谱纯化, 用在庚烷中的EtOAc洗脱。在真空下浓缩产物级分, 得到标题化合物的米黄色固体。

[1670] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.65 (s, 1H), 8.43 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 8.18 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.81 (dd, $J=5.5$, 2.2Hz, 1H), 7.06-7.01 (m, 2H), 6.86 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.40 (s, 9H).

[1671] LC-MS (方法E): Rt 1.22min; MS m/z 356.2 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (97% @215nm)

[1672] 步骤2: N-叔丁基-4-[[2-(2-羟基-5-甲基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺

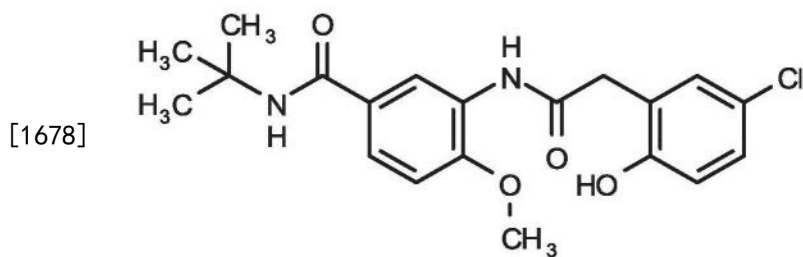
[1673] 类似于实施例3 (步骤3), 由N-叔丁基-4-[[2-(2-甲氧基-5-甲基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺 (步骤1) 制备标题化合物。

[1674] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.63 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.43 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 8.18 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.82 (dd, $J=5.5$, 2.2Hz, 1H), 6.94 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 6.87 (dd, $J=8.1$, 1.9Hz, 1H), 6.68 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.40 (s, 9H).

[1675] LC-MS (方法A): Rt 3.19min; MS m/z 342.3 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100% @215nm)

[1676] 实施例16

[1677] N-叔丁基-3-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-4-甲氧基-苯甲酰胺



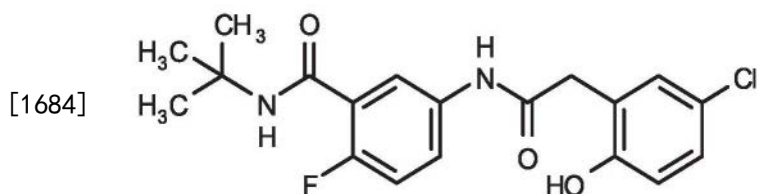
[1679] 类似于实施例11步骤1-3,由3-氨基-4-甲氧基-苯甲酸甲酯和5-氯-3H-苯并呋喃-2-酮制备标题化合物。

[1680] ^1H NMR (500MHz, 甲醇- d_4) δ 8.36 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 7.51 (dd, $J=8.6, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.24 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 7.12 (dd, $J=8.6, 2.6\text{Hz}$, 1H), 7.03 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 6.83 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 1.43 (s, 9H).

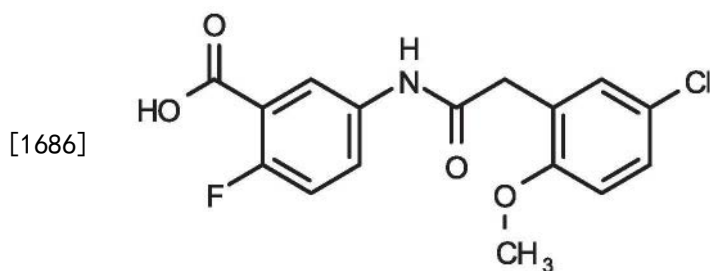
[1681] LC-MS (方法A): R_t 3.18min; MS m/z 391.2/393.2 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (95% @215nm)

[1682] 实施例17

[1683] N-叔丁基-5-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-2-氟-苯甲酰胺



[1685] 步骤1-2: 5-[[2-(5-氯-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]-2-氟-苯甲酸



[1687] 类似于实施例7步骤1及2,由5-氨基-2-氟-苯甲酸酯和2-(5-氯-2-甲氧基-苯基)乙酸制备标题化合物。

[1688] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 13.25 (br s, 1H), 10.29 (s, 1H), 8.14 (dd, $J=6.6, 2.8\text{Hz}$, 1H), 7.83-7.76 (m, 1H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.25 (dd, $J=10.5, 9.0\text{Hz}$, 1H), 7.03-6.98 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.65 (s, 2H).

[1689] LC-MS (方法E): R_t 1.04min; MS m/z 338.0, 340.1 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (95% @215nm)

[1690] 步骤3: N-叔丁基-5-[[2-(5-氯-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]-2-氟-苯甲酰胺



[1692] 向5-[[2-(5-氯-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]-2-氟-苯甲酸 (步骤2) (100mg,

0.28mmol)、TBTU(108mg,0.34mmol)和TEA(0.08mL,0.56mmol)在DMF(1.5mL)中的混合物中,添加2-甲基丙-2-胺(35 μ L,0.34mmol),将混合物在室温搅拌3小时。在真空下浓缩得到的混合物,将残余物分配于水(10mL)及DCM(10mL)之间,分离有机相,并在真空下浓缩,经硅胶色谱纯化粗产物,用在庚烷中的EtOAc洗脱,得到标题化合物的白色固体。

[1693] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.21 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.73 (dd, $J=6.3, 2.7\text{Hz}$, 1H), 7.65 (ddd, $J=8.8, 4.4, 2.8\text{Hz}$, 1H), 7.32-7.29 (m, 1H), 7.29-7.27 (m, 1H), 7.17 (t, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 7.02-6.98 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 1.34 (s, 9H) .

[1694] LC-MS (方法E): Rt 1.22min; MS m/z 393.2, 395.1 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (99% @215nm)

[1695] 步骤4: N-叔丁基-5-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-2-氟-苯甲酰胺

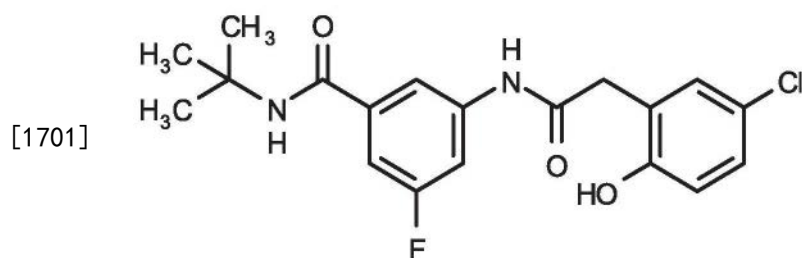
[1696] 类似于实施例7步骤4,由N-叔丁基-5-[[2-(5-氯-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]-2-氟-苯甲酰胺(步骤3)制备标题化合物。

[1697] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.21 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.73 (dd, $J=6.3, 2.7\text{Hz}$, 1H), 7.66 (ddd, $J=8.9, 4.4, 2.8\text{Hz}$, 1H), 7.24-7.13 (m, 2H), 7.11 (dd, $J=8.6, 2.7\text{Hz}$, 1H), 6.80 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 3.59 (s, 2H), 1.34 (s, 9H) .

[1698] LC-MS (方法A): Rt 3.30min; MS m/z 379.2/381.1 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (99% @215nm)

[1699] 实施例18

[1700] N-叔丁基-3-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-5-氟-苯甲酰胺



[1702] 步骤1: 3-氨基-N-叔丁基-5-氟-苯甲酰胺

[1703] 类似于实施例9步骤1,由3-氨基-5-氟-苯甲酸制备标题化合物。

[1704] ^1H NMR (500MHz, 氯仿- d) δ 6.85-6.80 (m, 1H), 6.69 (dt, $J=9.1, 1.8\text{Hz}$, 1H), 6.45 (dt, $J=10.2, 2.2\text{Hz}$, 1H), 5.81 (s, 1H), 3.89 (s, 2H), 1.45 (s, 9H) .

[1705] LC-MS (方法E): Rt 0.96min; MS m/z 211.1 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100% @215nm)

[1706] 步骤2-3: N-叔丁基-3-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-5-氟-苯甲酰胺

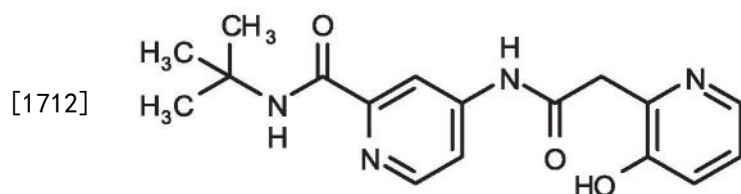
[1707] 类似于实施例3步骤2和3,由3-氨基-N-叔丁基-5-氟-苯甲酰胺(步骤1)制备标题化合物。

[1708] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.41 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.75 (dt, $J=11.2, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.32-7.24 (m, 1H), 7.20 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.11 (dd, $J=8.6, 2.7\text{Hz}$, 1H), 6.80 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 3.62 (s, 2H), 1.36 (s, 9H) .

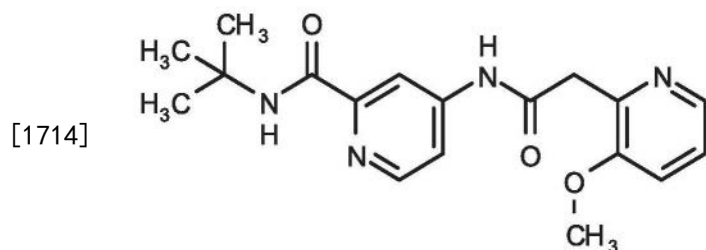
[1709] LC-MS (方法A): Rt 3.34min; MS m/z 379.1/381.1 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (97% @215nm)

[1710] 实施例19

[1711] N-叔丁基-4-[[2-(3-羟基-2-吡啶基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺



[1713] 步骤1:N-叔丁基-4-[[2-(3-甲氧基-2-吡啶基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺



[1715] 类似于实施例5,由4-氨基-N-叔丁基-吡啶-2-甲酰胺(实施例3步骤1)和2-(3-甲氧基-2-吡啶基)乙酸制备标题化合物。

[1716] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.75 (s, 1H), 8.44 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 8.18 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 8.07 (dd, $J=4.7, 1.3\text{Hz}$, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.80 (dd, $J=5.5, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.42 (dd, $J=8.3, 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.30 (dd, $J=8.3, 4.7\text{Hz}$, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 1.40 (s, 9H).

[1717] LC-MS(方法A): R_t 2.11min; MS m/z 343.2 = $[M+H]^+$ (100% @ 215nm)

[1718] 步骤2:N-叔丁基-4-[[2-(3-羟基-2-吡啶基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺

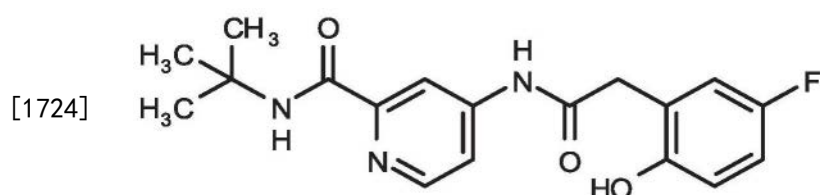
[1719] 类似于实施例7步骤4,由N-叔丁基-4-[[2-(3-甲氧基-2-吡啶基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(步骤1)制备标题化合物。

[1720] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.73 (s, 1H), 10.01 (br s, 1H), 8.44 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 8.18 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.95 (dd, $J=4.4, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.81 (dd, $J=5.5, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.20-7.09 (m, 2H), 3.84 (s, 2H), 1.40 (s, 9H).

[1721] LC-MS(方法A): R_t 1.60min; MS m/z 329.1 = $[M+H]^+$ (98% @ 215nm)

[1722] 实施例20

[1723] N-叔丁基-4-[[2-(5-氟-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺



[1725] 步骤1:N-叔丁基-4-[[2-(5-氟-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺



[1727] 将2-(5-氟-2-甲氧基-苯基)乙酸(57mg, 0.31mmol)在亚硫酰氯(246 μ L, 2.79mmol)中的溶液在70℃加热1小时。在真空下移除过量的亚硫酰基氯,与DCM共沸。将残余物添加至含4-氨基-N-叔丁基-吡啶-2-甲酰胺(实施例3步骤1)(60mg, 0.31mmol)及DIPEA(65 μ L, 0.37mmol)的DCM(30mL)混合物中,将该混合物在室温搅拌。1小时后,将混合物分配于水(25mL)及DCM(25mL)之间。分离有机层,经Na₂SO₄干燥,过滤,并在真空下浓缩,经硅胶色谱纯化粗制残余物,用在庚烷中的EtOAc洗脱,然后冷冻干燥产物级分,得到标题化合物的白色固体。

[1728] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.68 (s, 1H), 8.44 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.17 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.81 (dd, J=5.5, 2.2Hz, 1H), 7.12 (dd, J=9.2, 3.2Hz, 1H), 7.08 (td, J=8.6, 3.2Hz, 1H), 6.98 (dd, J=9.0, 4.6Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 1.40 (s, 9H)。

[1729] LC-MS(方法E): Rt 1.16min; MS m/z 360.1 = [M+H]⁺ (98% @215nm)

[1730] 步骤2: N-叔丁基-4-[[2-(5-氟-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺

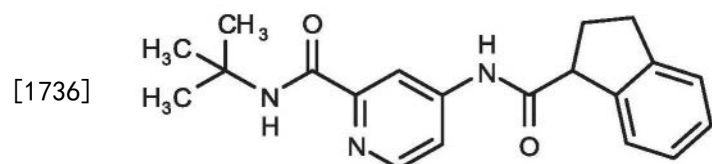
[1731] 向N-叔丁基-4-[[2-(5-氟-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(步骤1)(54.1mg, 0.15mmol)在DCM(1.3mL)中的溶液,在室温缓慢添加含1M BBr₃的DCM(452 μ L, 0.45mmol)。反应在室温搅拌2.5小时,然后在真空下浓缩。将残余物分配于H₂O(10mL)与EtOAc(10mL)之间,分离有机部分,并在真空下浓缩。将粗产物通过制备型HPLC(酸性pH,早期洗脱方法)纯化,得到标题化合物的白色固体。

[1732] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.67 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.44 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.18 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.82 (dd, J=5.5, 2.2Hz, 1H), 7.01 (dd, J=9.4, 3.2Hz, 1H), 6.91 (td, J=8.6, 3.2Hz, 1H), 6.77 (dd, J=8.8, 4.9Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 1.40 (s, 9H)。

[1733] LC-MS(方法A): Rt 3.01min; MS m/z 346.1 = [M+H]⁺ (98% @215nm)

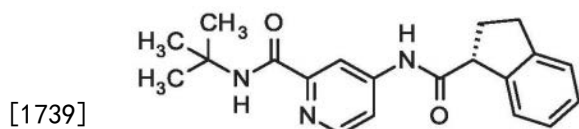
[1734] 实施例21

[1735] 外消旋N-叔丁基-4-[[(-)-茚满-1-羰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺

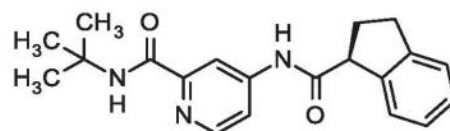


[1737] 将4-氨基-N-叔丁基-吡啶-2-甲酰胺(实施例3步骤1)(100mg, 0.52mmol)和茚满-1-甲酸(84mg, 0.52mmol)在1,4-二噁烷(1mL)中的混合物用含50% **T3P**®溶液的EtOAc(616 μ L, 1.03mmol)和TEA(181 μ L, 1.03mmol)处理,并在室温搅拌1.5小时。将得到的混合物用EtOAc(20mL)和水(20mL)稀释,分离有机部分,经Na₂SO₄干燥,过滤,并在真空下浓缩,将粗产物经硅胶色谱纯化,用在庚烷中的EtOAc洗脱,得到外消旋N-叔丁基-4-[[(-)-茚满-1-羰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺。

[1738] 实施例21a: N-叔丁基-4-[[(1R) 或 (1S) -茚满-1-羰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺和实施例21b: N-叔丁基-4-[[(1R) 或 (1S) -茚满-1-羰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺



(R)-异构体



(S)-异构体

[1740] 使用超临界流体色谱法 (Supercritical Fluid Chromatography) [手性柱 (25% IPA:75%CO₂, 经Chiralcel OD-H 25cm柱, 在15ml/min)] 手性分离外消旋N-叔丁基-4-[[[-茛满-1-羰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺, 得到单个的对映异构体:

[1741] 实施例21a: 第一洗脱峰: N-叔丁基-4-[[[(1R)-茛满-1-羰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺或N-叔丁基-4-[[[(1S)-茛满-1-羰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺

[1742] SFC保留时间: 5.46min, MS m/z 338.3 = [M+H]⁺ (100% @215nm)

[1743] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.85 (s, 1H), 8.46 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.23 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.87 (dd, J=5.5, 2.2Hz, 1H), 7.32 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.28 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.11-3.03 (m, 1H), 2.95-2.87 (m, 1H), 2.40-2.27 (m, 2H), 1.40 (s, 9H).

[1744] e.e 100%

[1745] 实施例21b: 第二洗脱峰: N-叔丁基-4-[[[(1R)-茛满-1-羰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺或N-叔丁基-4-[[[(1S)-茛满-1-羰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺

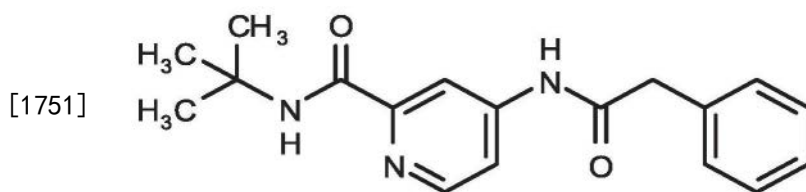
[1746] SFC保留时间: 8.00min, MS m/z 338.3 = [M+H]⁺ (91% @215nm)

[1747] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.85 (s, 1H), 8.46 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.23 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.87 (dd, J=5.5, 2.2Hz, 1H), 7.32 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.28 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.11-3.03 (m, 1H), 2.95-2.87 (m, 1H), 2.39-2.27 (m, 2H), 1.40 (s, 9H).

[1748] e.e 88%

[1749] 实施例22

[1750] N-叔丁基-4-[(2-苯基乙酰基)氨基]吡啶-2-甲酰胺



[1752] 向4-氨基-N-叔丁基-吡啶-2-甲酰胺 (实施例3步骤1) (50mg, 0.26mmol) 在DCM (2.59mL) 中的混合物中加入, 添加TEA (113 μ L, 0.65mmol) 及2-苯基乙酰基氯 (41 μ L, 0.31mmol), 将混合物搅拌16小时。将得到的混合物用DCM (10mL) 稀释, 并用水 (2x 10mL) 然后用NaHCO₃饱和水溶液 (10mL) 洗涤。分离有机层, 并经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并在真空下浓缩。将粗制残余物溶于DMSO:MeCN (800 μ L, 1:1) 的混合物中, 过滤, 并用制备型HPLC (酸性pH, 早期洗脱方法) 纯化。合并产物级分, 使用NaHCO₃饱和水溶液 (20mL) 将混合物的pH调整至pH 7, 并用DCM (3x 20mL) 萃取。将合并的有机萃取物经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并在真空下浓缩, 得到标题化合物的类白色固体。

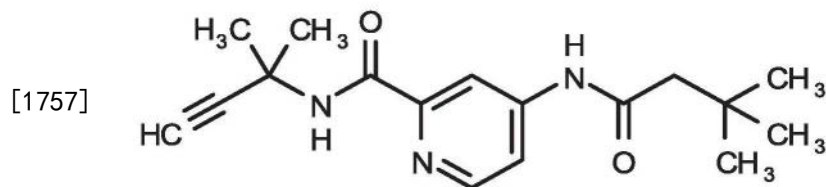
[1753] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.75 (s, 1H), 8.44 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.18 (d, J=

1.9Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.81 (dd, J=5.5, 2.2Hz, 1H), 7.33 (d, J=4.4Hz, 4H), 7.29-7.23 (m, 1H), 3.71 (s, 2H), 1.39 (s, 9H).

[1754] LC-MS(方法A): Rt 3.23min; MS m/z 312.2 = [M+H]⁺ (100% @215nm)

[1755] 实施例22.1

[1756] 4-(3,3-二甲基丁酰基胺基)-N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)吡啶-2-甲酰胺

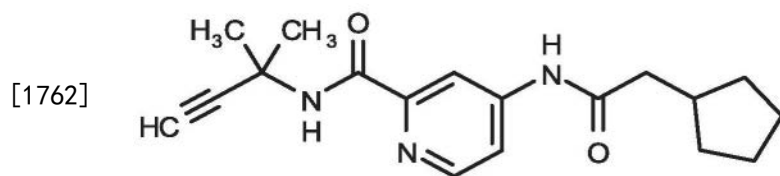


[1758] 类似于实施例22,由4-氨基-N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)吡啶-2-甲酰胺(实施例78步骤1)和3,3-二甲基丁酰氯制备标题化合物。

[1759] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.41 (s, 1H), 8.45 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.22 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.81 (dd, J=5.5, 2.2Hz, 1H), 3.21 (s, 1H), 2.25 (s, 2H), 1.64 (s, 6H), 1.02 (s, 9H). LC-MS(方法A): Rt 3.22min; MS m/z 302.2 = [M+H]⁺ (100% @215nm)

[1760] 实施例22.2

[1761] 4-[(2-环戊基乙酰基)氨基]-N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)吡啶-2-甲酰胺



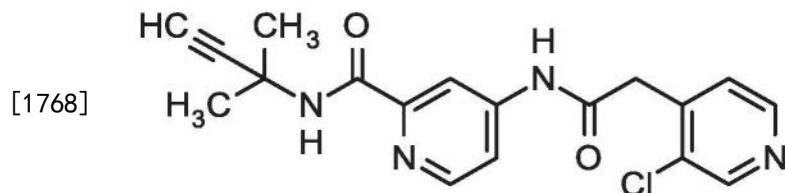
[1763] 类似于实施例22,由4-氨基-N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)吡啶-2-甲酰胺(实施例78步骤1)和2-环戊基乙酰氯制备标题化合物。

[1764] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.47 (s, 1H), 8.45 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.21 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.81 (dd, J=5.5, 2.2Hz, 1H), 3.21 (s, 1H), 2.39-2.35 (m, 2H), 2.28-2.19 (m, 1H), 1.80-1.72 (m, 2H), 1.64 (s, 6H), 1.63-1.56 (m, 2H), 1.56-1.47 (m, 2H), 1.23-1.13 (m, 2H).

[1765] LC-MS(方法A): Rt 3.33min; MS m/z 314.2 = [M+H]⁺ (97% @215nm)

[1766] 实施例22.3

[1767] 4-[[2-(3-氯-4-吡啶基)乙酰基]氨基]-N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)吡啶-2-甲酰胺



[1769] 类似于实施例22,由4-氨基-N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)吡啶-2-甲酰胺(实施例78步骤1)和2-(3-氯-4-吡啶基)乙酸盐制备标题化合物。

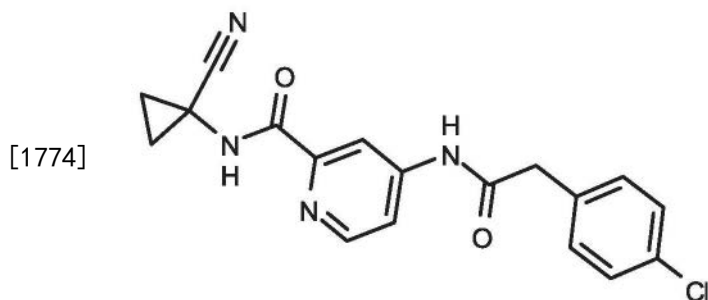
[1770] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.95 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.49 (t, J=5.3Hz, 2H), 8.32 (s, 1H), 8.19 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.81 (dd, J=5.5, 2.2Hz, 1H), 7.51 (d, J=4.9Hz, 1H),

3.99(s, 2H), 3.21(s, 1H), 1.64(s, 6H) .

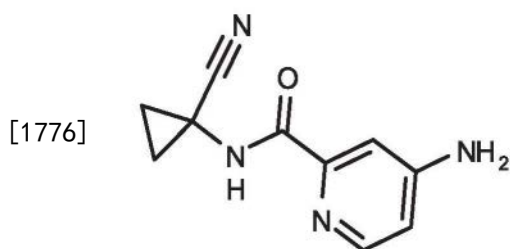
[1771] LC-MS(方法A): Rt 2.53min; MS m/z 357.1/359.1 = [M+H]⁺ (100% @215nm)

[1772] 实施例23

[1773] 4-[[2-(4-氯苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-氰基环丙基)吡啶-2-甲酰胺



[1775] 步骤1: 4-氨基-N-(1-氰基环丙基)吡啶-2-甲酰胺



[1777] 向4-氨基吡啶-2-甲酸(1g, 7.24mmol)、TBTU(2.79g, 8.69mmol)和TEA(1.21mL, 8.69mmol)在DMF(8mL)中的混合物中, 添加1-氨基环丙烷甲腈(22.82mL, 8.69mmol), 将混合物在40℃搅拌2天。将得到的混合物在真空下浓缩, 将粗制残余物溶于EtOAc(15mL), 将混合物用水(20mL)、NaHCO₃(15mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并在真空下浓缩, 得到标题化合物的橘色固体。

[1778] ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 9.41(s, 1H), 8.01(d, J=5.6Hz, 1H), 7.22(d, J=2.3Hz, 1H), 6.62(dd, J=5.6, 2.4Hz, 1H), 6.37(s, 2H), 1.51-1.47(m, 2H), 1.31-1.27(m, 2H) .

[1779] LC-MS(方法E): Rt 0.25min; MS m/z 203.1 = [M+H]⁺

[1780] 步骤2: 4-[[2-(4-氯苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-氰基环丙基)吡啶-2-甲酰胺

[1781] 向4-氨基-N-(1-氰基环丙基)吡啶-2-甲酰胺(步骤1)(100mg, 0.45mmol)、2-(4-氯苯基)乙酸(83.52mg, 0.49mmol)和TEA(155μL, 0.89mmol)在1,4-二噁烷(2mL)中的溶液中, 缓慢添加含50% **T3P®**溶液的EtOAc(529.41μL, 0.89mmol)。将反应混合物在室温搅拌1小时并在真空下浓缩。将粗制残余物溶于EtOAc(10mL)中, 用NaHCO₃(15mL)、盐水(15mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并在真空下浓缩, 通过制备型HPLC(酸性pH, 早期洗脱方法)纯化, 得到标题化合物的类白色固体。

[1782] ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ = 10.80(s, 1H), 9.65(s, 1H), 8.49(d, J=5.5, 1H), 8.21(d, J=1.9, 1H), 7.86(dd, J=5.5, 2.2, 1H), 7.41-7.34(m, 4H), 3.74(s, 2H), 1.55-1.51(m, 2H), 1.34-1.30(m, 2H) .

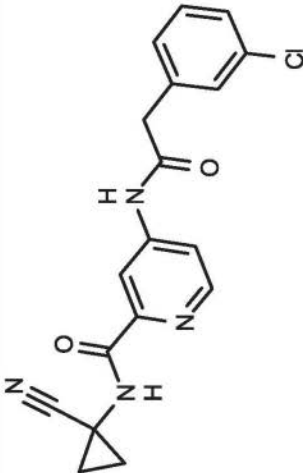
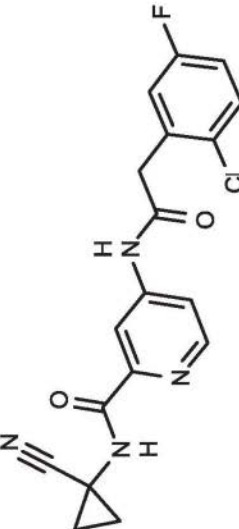
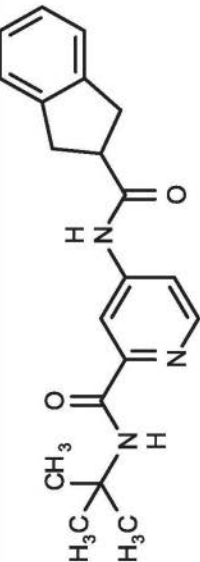
[1783] LC-MS(方法A): Rt 2.92min; MS m/z 355.3 = [M+H]⁺ (98% @215nm)

[1784] 类似于实施例23, 通过用适合的胺替代1-氨基环丙烷(步骤1), 及通过用适合的商

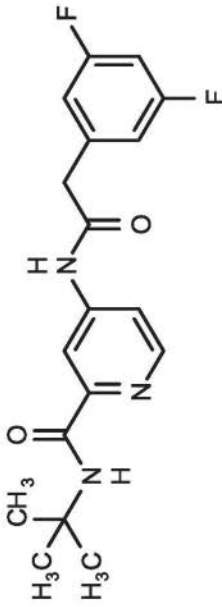
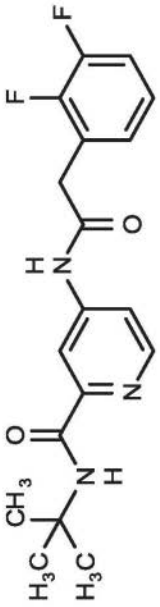
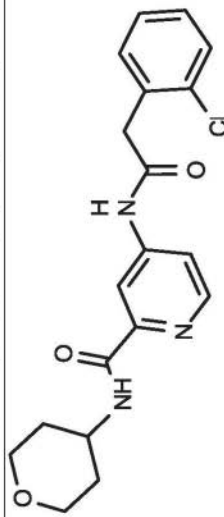
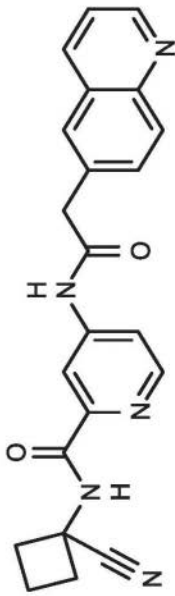
业上可获得的酸替代2-(4-氯苯基)乙酸(步骤2),制备以下表所列实施例(表8)的化合物。

[1785]

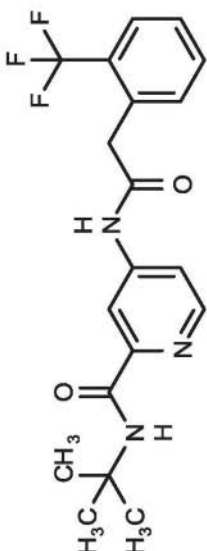
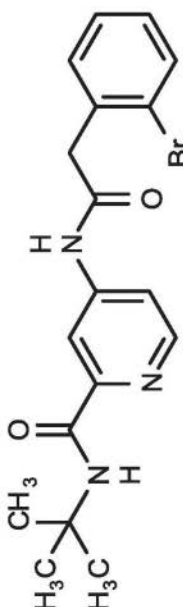
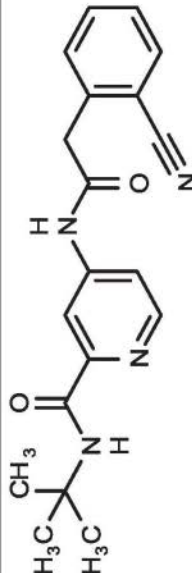
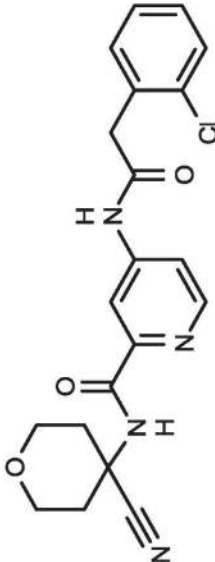
表 8

实施例	结构及名称	1H NMR LCMS 保留时间, [M+H] ⁺ ,
23.1	 4-[[2-(3-氯苯基)乙酰基]-N-(1-氧基环丙基)吡啶-2-甲酰胺	1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ = 10.81 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.50 (d, J=5.5, 1H), 8.21 (d, J=2.0, 1H), 7.86 (dd, J=5.5, 2.2, 1H), 7.42 – 7.41 (m, 1H), 7.39 – 7.28 (m, 3H), 3.76 (s, 2H), 1.55 – 1.51 (m, 2H), 1.34 – 1.31 (m, 2H). LC-MS (方法 A): Rt 2.92 min; MS m/z 355.3/357.3 = [M+H]⁺ (96% @ 215nm)
23.2	 4-[[2-(2-氯-5-氟-苯基)乙酰基]-N-(1-氧基环丙基)吡啶-2-甲酰胺	1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ = 10.89 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.50 (d, J=5.5, 1H), 8.21 (d, J=2.0, 1H), 7.85 (dd, J=5.5, 2.2, 1H), 7.51 (dd, J=8.8, 5.3, 1H), 7.37 (dd, J=9.4, 3.1, 1H), 7.21 (td, J=8.5, 3.1, 1H), 3.94 LC-MS (方法 A): Rt 2.86 min; MS m/z 373.3/375.3 = [M+H]⁺ (99% @ 215nm)
23.3		1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.64 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.86 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.25 – 7.20 (m, 2H), 7.17 – 7.13 (m, 2H), 3.45 (p, J = 8.4 Hz, 1H), 3.25 – 3.13 (m, 4H), 1.40 (s, 9H). LC-MS (Method A): Rt 3.62 min; MS m/z 338.2 = [M+H]⁺ (3.62%)

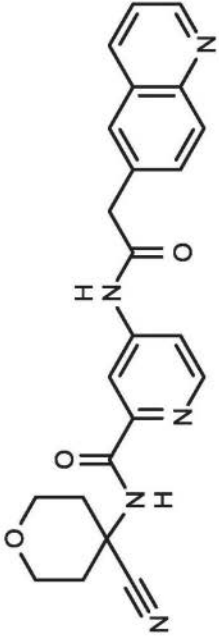
[1787]

23.7	 N-(叔丁基-4-[[2-(3,5-二氟苯基)乙酰胺]乙酰胺]吡啶-2-基)甲酰胺	¹H NMR (500 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.45 (dd, J = 5.7, 0.5 Hz, 1H), 8.15 (dd, J = 2.2, 0.5 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.03 – 6.95 (m, 2H), 6.88 (tt, J = 9.2, 2.3 Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 1.49 (s, 9H). LC-MS (方法 A): Rt 3.46 min; MS m/z 348.3 = [M+H]⁺ (97% @ 215nm)
23.8	 N-(叔丁基-4-[[2-(2,3-二氟苯基)乙酰胺]乙酰胺]吡啶-2-基)甲酰胺	¹H NMR (500 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.45 (dd, J = 5.5, 0.4 Hz, 1H), 8.15 (dd, J = 2.2, 0.5 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.25 – 7.12 (m, 3H), 3.89 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 1.49 (s, 9H). LC-MS (方法 A): Rt 3.36 min; MS m/z 348.2 = [M+H]⁺ (98% @ 215nm)
23.9	 4-[[2-(2-氯苯基)乙酰胺]乙酰胺]-N-四氢吡喃-4-基-吡啶-2-基)甲酰胺	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.83 (s, 1H), 8.59 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.48 – 7.42 (m, 2H), 7.35 – 7.31 (m, 2H), 4.06 – 3.97 (m, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.89 – 3.84 (m, 2H), 3.43 – 3.36 (m, 2H), 1.72 – 1.63 (m, 4H). LC-MS (方法 A): Rt 2.64 min; MS m/z 374.2/376.2 = [M+H]⁺ (100% @ 215nm)
23.11	 N-(1-氧基环丁基)-4-[[2-(6-喹啉基)乙酰胺]乙酰胺]吡啶-2-基)甲酰胺	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.90 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 8.88 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.39 – 8.32 (m, 1H), 8.22 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.93 – 7.84 (m, 2H), 7.75 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 2.73 – 2.61 (m, 2H), 2.59 – 2.51 (m, 2H), 2.09 – 1.94 (m, 2H). LC-MS (方法 A): Rt 1.65 min; MS m/z 386.3 = [M+H]⁺ (98% @ 215nm)

[1788]

23.12	 N-叔丁基-4-[[2-[2-(三氟甲基)苯基]乙基]吡啶-2-甲酰胺	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.81 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.78 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.69 – 7.63 (m, 1H), 7.57 – 7.47 (m, 2H), 4.00 (s, 2H), 1.40 (s, 9H). LC-MS (方法 A): Rt 3.58 min; MS m/z 380.2 = [M+H]⁺ (100%) @ 215nm
23.13	 4-[[2-(2-溴苯基)乙基]吡啶-2-甲酰胺	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.83 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.41 – 7.30 (m, 1H), 7.27 – 7.20 (m, 1H), 3.92 (s, 2H), 1.40 (s, 9H). LC-MS (方法 A): Rt 3.49 min; MS m/z 390.2/392.2 = [M+H]⁺ (99%) @ 215nm
23.14	 N-叔丁基-4-[[2-(2-氰基苯基)乙基]吡啶-2-甲酰胺	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.92 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.72 – 7.66 (m, 1H), 7.57 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.53 – 7.44 (m, 1H), 4.03 (s, 2H), 1.40 (s, 9H). LC-MS (方法 A): Rt 3.06 min; MS m/z 337.3 = [M+H]⁺ (100%) @ 215nm
23.15	 4-[[2-(2-氯苯基)乙基]吡啶-2-甲酰胺	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.89 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.54 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.49 – 7.42 (m, 2H), 7.36 – 7.28 (m, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.87 (dt, J = 12.2, 3.8 Hz, 2H), 3.62 – 3.54 (m, 2H), 2.39–2.34 (m, 2H), 2.12–2.03 (m, 2H). LC-MS (方法 A): Rt 2.83 min; MS m/z 399.2/401.3 = [M+H]⁺ (100%) @ 215nm

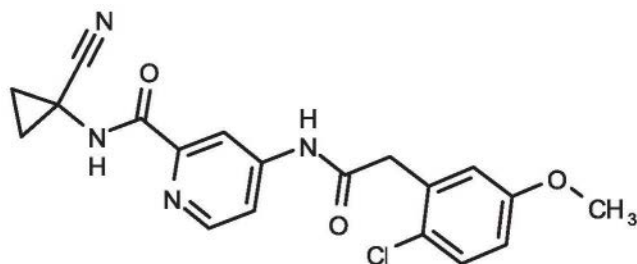
[1789]

-2-甲酰胺	 N-(4-(4-氰基四氢吡喃-4-基)-4-[[2-(6-喹啉基)乙酰胺]氨基]吡啶-2-甲酰胺
23.16	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.91 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.88 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.36 – 8.33 (m, 1H), 8.26 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.86 (dt, J = 12.2, 3.8 Hz, 2H), 3.61 – 3.56 (m, 2H), 2.37 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 2.07 (td, J = 10.1, 5.2 Hz, 2H) LC-MS (方法 A): Rt 1.52 min; MS m/z 416.3 = [M+H]⁺ (100% @ 215nm)

[1790] 实施例24

[1791] 4-[[2-(2-氯-5-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-氰基环丙基)吡啶-2-甲酰胺

[1792]



[1793] 步骤1及2:N-(1-氰基环丙基)-4-[[2-(3-甲氧基苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺

[1794] 类似于实施例23,通过用2-(3-甲氧基苯基)乙酸替代2-(4-氯苯基)乙酸(步骤2)制备标题化合物。

[1795] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ = 10.77 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.49 (d, J = 5.5, 1H), 8.21 (d, J = 2.1, 1H), 7.86 (dd, J = 5.5, 2.2, 1H), 7.24 (t, J = 7.8, 1H), 6.92-6.88 (m, 2H), 6.83 (dd, J = 8.0, 2.1, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 1.55-1.51 (m, 2H), 1.34-1.30 (m, 2H).

[1796] LC-MS (方法E): R_t 1.03min; MS m/z 351.0 = $[M+H]^+$ (97% @ 215nm)

[1797] 步骤2:4-[[2-(2-氯-5-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-氰基环丙基)吡啶-2-甲酰胺

[1798] 向N-(1-氰基环丙基)-4-[[2-(3-甲氧基苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(步骤1) (81mg, 0.23mmol) 在MeCN (33.7mL) 中的溶液中加入NCS (77mg, 0.58mmol), 将混合物在60℃搅拌16小时, 将得到的混合物在真空下浓缩, 得到粗制干燥残余物, 将该干燥残余物溶于EtOAc (10mL) 中, 用水 (10mL)、NaHCO₃ (10mL) 洗涤, 并在真空下浓缩, 经制备型HPLC (酸性pH, 标准洗脱方法) 纯化, 得到标题化合物的类白色固体。

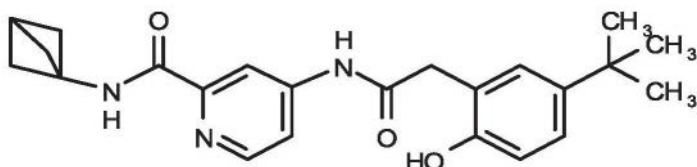
[1799] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.84 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.50 (d, J = 5.5Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.0Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 5.5, 2.2Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.04 (d, J = 3.1Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 8.8, 3.1) Hz, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 1.55-1.51 (m, 2H), 1.35-1.30 (m, 2H)。

[1800] LC-MS (方法A): R_t 2.84min; MS m/z 385.2/387.2 = $[M+H]^+$ (100% @ 215nm)

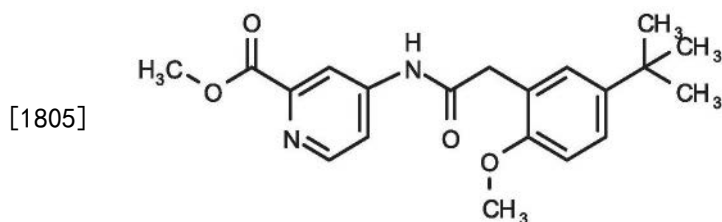
[1801] 实施例25

[1802] N-(3-二环[1.1.1]戊基)-4-[[2-(5-叔丁基-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺

[1803]



[1804] 步骤1:4-[[2-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酸甲酯

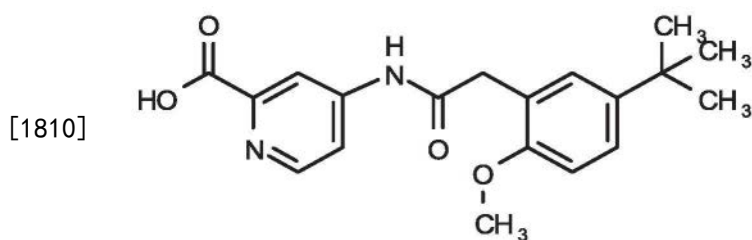


[1806] 将2-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)乙酸(700mg, 3.15mmol)溶于亚硫酸基氯(2.5mL, 28.37mmol)中,并在70℃搅拌30分钟,将得到的混合物在真空下浓缩,并与甲苯(3x 5mL)共沸。将残余物溶于DCM(15mL)以形成酰基氯溶液,并添加至搅拌的含4-氨基吡啶-2-甲酸甲酯(527mg, 3.46mmol)的DCM(15mL)溶液中。搅拌10分钟后,将混合物在真空下浓缩,得到棕色胶状物,将该胶状物经硅胶色谱纯化,用含25-100% EtOAc的庚烷洗脱,得到标题化合物的深黄色玻璃状物。

[1807] ^1H NMR (250MHz, DMSO- d_6) δ 10.68 (s, 1H), 8.54 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 8.31 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.77 (dd, $J=5.5, 2.1\text{Hz}$, 1H), 7.29-7.20 (m, 2H), 6.89 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 1.26 (s, 9H) .

[1808] LC-MS (方法E) :Rt 1.17min; MS m/z 357 = $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1809] 步骤2: 4-[[2-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酸

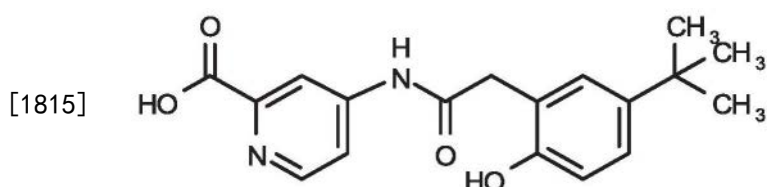


[1811] 向4-[[2-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酸甲酯(步骤1)(594mg, 1.55mmol)在THF(12mL)中的溶液中,添加1M氢氧化钠溶液(1.86mL, 1.86mmol),将混合物搅拌30分钟,将得到的混合物的pH值通过添加盐酸调整至pH 4。将混合物分配于EtOAc(20mL)和水(20mL)之间,此时在有机层中形成沉淀物。有机混悬液用水(20mL)、盐水(20mL)洗涤,通过相分离器过滤,并干燥,得到标题化合物的细粉末。

[1812] ^1H NMR (250MHz, DMSO- d_6) δ 10.70 (s, 1H), 8.52 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 8.28 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 7.80 (dd, $J=5.6, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.29-7.20 (m, 2H), 6.89 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 1.26 (s, 9H) .

[1813] LC-MS (方法E) :Rt 0.98min; MS m/z 343 = $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1814] 步骤3: 4-[[2-(5-叔丁基-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酸



[1816] 将4-[[2-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酸(步骤2)(330mg, 0.93mmol)在DCM(9mL)中的冰冷的混悬液用含1M BBr_3 的DCM(1.85mL, 1.85mmol)处理,并搅拌70分钟。该反应用甲醇(1mL)淬灭,将混合物分配于EtOAc(20mL)与水(20mL)之间,导致形

成细白色沉淀,过滤该沉淀物并干燥,得到标题化合物的固体。

[1817] ^1H NMR (250MHz, DMSO- d_6) δ 11.51 (s, 1H), 8.65 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 8.51 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 8.14 (dd, $J=6.4, 2.3\text{Hz}$, 1H), 7.18 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.10 (dd, $J=8.4, 2.5\text{Hz}$, 1H), 6.74 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 3.75 (s, 2H), 1.23 (s, 9H)。

[1818] LC-MS (方法E): Rt 0.97min; MS m/z 329 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (91% @215nm)

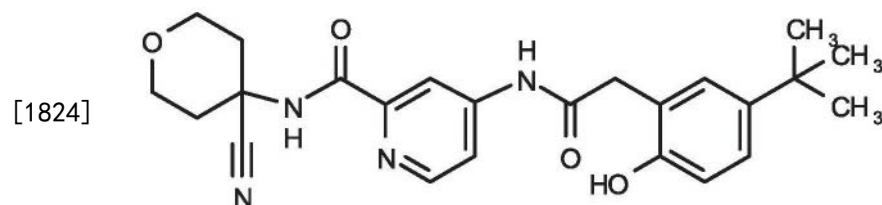
[1819] 步骤4: N-(3-二环[1.1.1]戊基)-4-[[2-(5-叔丁基-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺

[1820] 向4-[[2-(5-叔丁基-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酸(步骤3) (25mg, 0.08mmol) 在DMF (0.5mL) 中的混悬液中, 添加二环[1.1.1]戊-3-胺盐酸盐 (11mg, 0.09mmol)、DIPEA (0.05mL, 0.3mmol) 及HATU (43mg, 0.11mmol)。在室温搅拌18小时后, 将混合物分配于EtOAc (10mL) 与水 (10mL) 之间, 将水溶液部分用EtOAc (2x 20mL) 萃取, 将合并的有机萃取物用水 (20mL)、盐水 (20mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 并在真空下浓缩。将粗制残余物通过C18反相色谱纯化, 用含45-65% MeCN的水和0.1% 甲酸洗脱, 得到标题化合物的白色粉末。

[1821] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.70 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.44 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 8.16 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 7.84 (dd, $J=5.5, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.16 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 7.08 (dd, $J=8.4, 2.5\text{Hz}$, 1H), 6.72 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 3.65 (s, 2H), 2.44 (s, 1H), 2.09 (s, 6H), 1.23 (s, 9H)。LC-MS (方法A): Rt 3.71min; MS m/z 394 = $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1822] 实施例25.1

[1823] 4-[[2-(5-叔丁基-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(4-氰基四氢吡喃-4-基)吡啶-2-甲酰胺



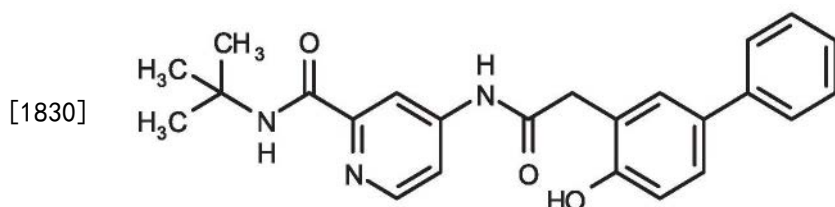
[1825] 类似于实施例25步骤4, 由4-[[2-(5-叔丁基-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酸(实施例25, 步骤3)和4-氨基四氢吡喃-4-甲腈制备标题化合物。

[1826] ^1H NMR (500MHz, 甲醇- d_4) δ 8.47 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 8.17 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.94 (dd, $J=5.5, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.22 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.15 (dd, $J=8.4, 2.5\text{Hz}$, 1H), 6.75 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 3.96 (dt, $J=12.5, 4.0\text{Hz}$, 2H), 3.80-3.74 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 2.49-2.43 (m, 2H), 2.14-2.07 (m, 2H), 1.28 (s, 9H)。

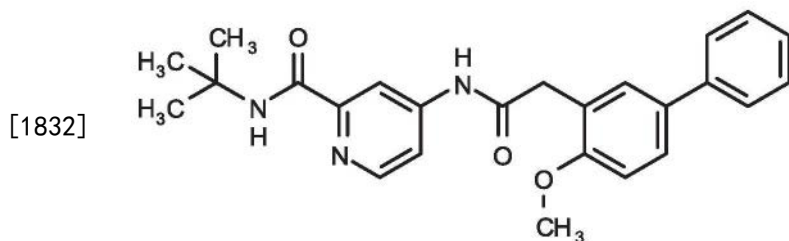
[1827] LC-MS (方法A): Rt 3.22min; MS m/z 437 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100% @215nm)

[1828] 实施例26

[1829] N-叔丁基-4-[[2-(2-羟基-5-苯基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺



[1831] 步骤1:N-叔丁基-4-[[2-(2-甲氧基-5-苯基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺



[1833] 将压力管充填含4-[[2-(5-溴-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]-N-叔丁基-吡啶-2-甲酰胺(实施例6,步骤1)(250mg,0.59mmol)、磷酸三钾(379mg,1.78mmol)、苯基硼酸(80mg,0.65mmol)的1,4-二噁烷(4mL),将该混悬液用氮气脱气。在氮气氛下添加双[3-(二苯基膦基)环戊-2,4-二烯-1-基]铁;二氯甲烷;二氯钼(24mg,0.03mmol),将密封管加热至80℃ 23小时。在真空下浓缩反应混合物,将粗制残余物再溶于EtOAc,将混合物通过**Celite®**(滤材)过滤,将滤液在真空下浓缩,得到棕色油状物,将该油状物经硅胶色谱纯化,用含25-100% EtOAc的庚烷洗脱,得到标题化合物的白色固体。

[1834] ^1H NMR(250MHz,氯仿-d) δ 8.38(d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 8.26-8.14(m, 2H), 7.97(s, 1H), 7.59-7.50(m, 5H), 7.46-7.37(m, 2H), 7.37-7.28(m, 1H), 7.05(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 4.01(s, 3H), 3.80(s, 2H), 1-47(s, 9H)。

[1835] LC-MS(方法E):Rt 1.29min;MS m/z 418=[M+H]⁺

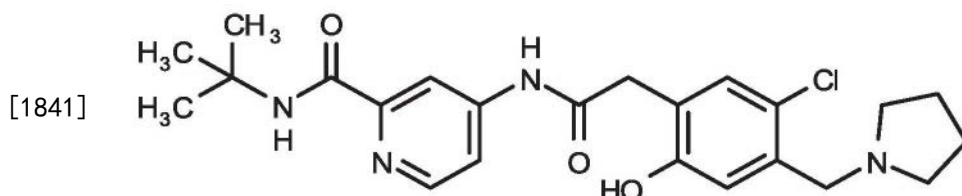
[1836] 步骤2:N-叔丁基-4-[[2-(2-羟基-5-苯基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺

[1837] 在含N-叔丁基-4-[[2-(2-甲氧基-5-苯基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(步骤1)(160mg,0.38mmol)的DCM(2.5mL)的冰冷溶液中,滴加含1M BBr_3 的DCM(1.92mL, 1.92mmol)。搅拌10分钟后,通过添加甲醇(1mL)淬灭反应,将得到的混合物在真空下浓缩,将残余物分配于EtOAc(20mL)和水(20mL)之间,分离有机层,将水性部分用EtOAc(2x 20mL)再次萃取。将合并的有机萃取物用水(20mL)、盐水(20mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,并在真空下浓缩,得到标题化合物的琥珀色玻璃状物。

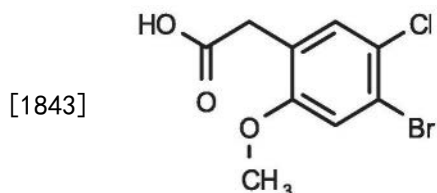
[1838] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 10.14-9.39(m, 2H), 8.32(d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 8.16(s, 1H), 8.04(dd, $J=5.6, 1.9\text{Hz}$, 1H), 7.94(s, 1H), 7.42(d, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 7.39(d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 7.36-7.29(m, 3H), 7.25(t, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.00(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 3.83(s, 2H), 1.49(s, 9H)。LC-MS(方法A):Rt 3.64min;MS m/z 404=[M+H]⁺

[1839] 实施例27

[1840] N-叔丁基-4-[[2-[5-氯-2-羟基-4-(吡咯烷-1-基甲基)苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺



[1842] 步骤1: 2-(4-溴-5-氯-2-甲氧基-苯基)乙酸

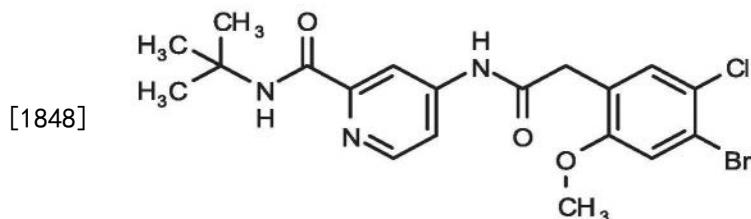


[1844] 将2-(4-溴-2-甲氧基-苯基)乙酸 (2g, 8.16mmol) 及NCS (1.14g, 8.57mmol) 溶于MeCN (40.8mL) 中, 并在50℃搅拌22小时, 将得到的混合物在真空下浓缩, 将残余物经硅胶色谱纯化, 用含20-100% EtOAc的庚烷洗脱。通过溶于EtOAc (100mL) 并在NaHCO₃ (3x 100mL) 饱和水溶液中萃取而进一步纯化产物。将合并的水性萃取物用1M HCl酸化, 并用EtOAc (3x 150mL) 萃取, 将合并的有机萃取物经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并在真空下浓缩, 得到标题化合物的无色固体。

[1845] ¹H NMR (250MHz, DMSO-d₆) δ 11.97 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.50 (s, 2H) .

[1846] LC-MS (方法E) : Rt 1.07min; MS m/z 未观测到 = [M+H]⁺

[1847] 步骤2: 4-[[2-(4-溴-5-氯-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]-N-叔丁基-吡啶-2-甲酰胺

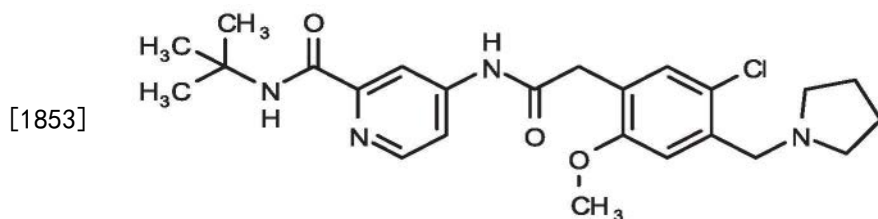


[1849] 类似于实施例3.5b步骤1, 由4-氨基-N-叔丁基-吡啶-2-甲酰胺和2-(4-溴-5-氯-2-甲氧基-苯基)乙酸 (步骤1) 制备标题化合物。

[1850] ¹H NMR (250MHz, DMSO-d₆) δ 10.70 (s, 1H), 8.44 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.16 (d, J=1.9Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.79 (dd, J=5.5, 2.2Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 1.40 (s, 9H) .

[1851] LC-MS (方法E) : Rt 1.28min; MS m/z 454 = [M+H]⁺ + 97% @ 215nm

[1852] 步骤3: N-叔丁基-4-[[2-[5-氯-2-甲氧基-4-(吡咯烷-1-基甲基)苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺



[1854] 将管中充填4-[[2-(4-溴-5-氯-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]-N-叔丁基-吡啶-2-甲酰胺(步骤2)(100mg,0.21mmol)、三氟吡咯啉-1-基甲基)硼酸钾(45mg,0.23mmol)、Xphos(6mg,0.01mmol)、Pd(Oac)₂(1.4mg,0.01mmol)及Cs₂CO₃(209mg,0.64mmol),并置于将氮气氛下。添加THF:水(1mL的10:1混合物),将混合物在80℃加热20小时,将得到的混合物用水(2mL)稀释,并用DCM(3x 10mL)萃取,将合并的有机萃取物经Na₂SO₄干燥,过滤,并在真空下浓缩。残余物经硅胶色谱纯化,用含0-100%EtOAc的庚烷洗脱,得到标题化合物的无色固体。

[1855] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ10.68(s,1H),8.44(d,J=5.5Hz,1H),8.16(dd,J=6.4,2.0Hz,1H),8.03(s,1H),7.80(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),7.29(s,1H),7.07(s,1H),3.75(s,3H),3.69(s,2H),3.65(s,2H),2.51-2.49(obscured m,4H),1.73-1.71(m,4H),1.40(s,9H)。

[1856] LC-MS(方法E):Rt 1.04min;MS m/z 459/461=[M+H]⁺(78%@215nm)

[1857] 步骤4:N-叔丁基-4-[[2-[5-氯-2-羟基-4-(吡咯烷-1-基甲基)苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺

[1858] 类似于实施例26步骤2,由N-叔丁基-4-[[2-[5-氯-2-甲氧基-4-(吡咯烷-1-基甲基)苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(步骤3)制备标题化合物。

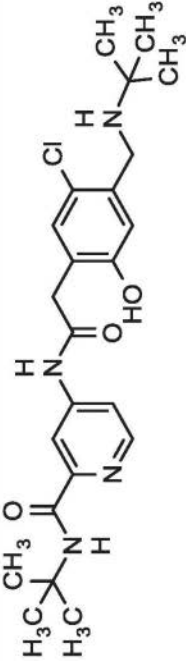
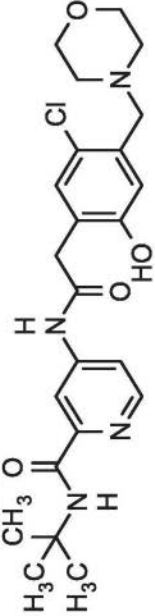
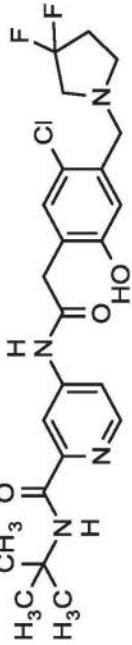
[1859] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ10.72(s,1H),9.70(s,1H),8.44(d,J=5.5Hz,1H),8.17(d,J=2.0Hz,1H),8.03(s,1H),7.81(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),7.18(s,1H),6.97(s,1H),3.64(s,2H),3.57(s,2H),2.51-2.49(obscured m,4H),1.72-1.70(m,4H),1.40(s,9H)。

[1860] LC-MS(方法A):Rt 2.08min;MS m/z 445.3/447.3=[M+H]⁺(99%@215nm)

[1861] 类似于实施例27,通过用适合硼酸化物(boranuide)替代三氟吡咯啉1-基甲基)硼酸钾(步骤3),制备以下表所列实施例(表9)的化合物。

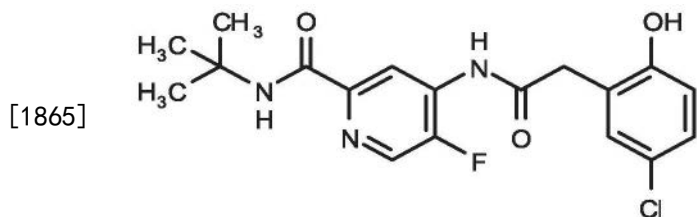
[1862]

表 9

实施例	结构及名称	1H NMR LCMS 保留时间, [M+H] ⁺ ,
27.1	 N-叔丁基-4-[[2-[4-[(叔丁基氨基)甲基]-5-氯-2-羟基-苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.67 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 3.63-3.61 (m, 4H), 1.40 (s, 9H), 1.09 (s, 9H). LC-MS (方法 A): Rt 2.08 min; MS m/z 445.4/447.4 = [M+H] ⁺ (99% @ 215nm)
27.2	 N-叔丁基-4-[[2-[5-氯-2-羟基-4-(吗啉代甲基)苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.68 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.44 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.62 - 3.56 (m, 4H), 3.46 (s, 2H), 2.42-2.40 (m, 4H), 1.40 (s, 9H). LC-MS (方法 A): Rt 1.91 min; MS m/z 459.3/460.3 = [M+H] ⁺ (100% @ 215nm)
27.3	 N-叔丁基-4-[[2-[5-氯-4-[(3,3-二氟吡咯烷-1-基)甲基]-2-羟基-苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.70 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.44 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 3.64 (s, 2H), 2.93 (t, J = 13.3 Hz, 2H), 2.76 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.31-2.22 (m, 2H), 1.40 (s, 9H). LC-MS (方法 A): Rt 2.6 min; MS m/z 481.3/483.3 = [M+H] ⁺ (98% @ 215nm)

[1863] 实施例28

[1864] N-叔丁基-4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-5-氟-吡啶-2-甲酰胺



[1866] 步骤1:N-(2-氯-5-氟-4-吡啶基)-2-(5-氯-2-甲氧基-苯基)乙酰胺

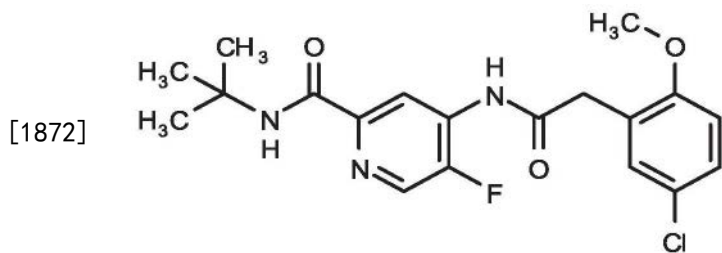


[1868] 将含2-(5-氯-2-甲氧基-苯基)乙酸(753mg, 3.75mmol)的亚硫酸基氯(6.01mL, 68.24mmol)溶液在70℃搅拌1小时,将得到的混合物浓缩至干燥,并与甲苯(2x 10mL)共沸。将粗制残余物溶于DMF(10mL),并用含2-氯-5-氟-吡啶-4-胺(500mg, 3.41mmol)的DMF(3mL)溶液逐滴处理,然后用DIPEA(1.49mL, 8.53mmol)处理。在室温在惰性气氛下搅拌16小时后,将混合物用EtOAc(100mL)稀释,并用水(2x 50mL)和盐水(2x50 mL)洗涤。有机部分经Na₂SO₄干燥,并在真空下浓缩,将粗制物质通过C18反相色谱纯化,用含0-100%MeCN的水及0.1%甲酸改质剂洗脱,得到标题化合物的淡黄色固体。

[1869] ¹H NMR (250MHz, DMSO-d₆) δ10.58 (s, 1H), 8.41 (d, J=2.7Hz, 1H), 8.24 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.33-7.28 (m, 2H), 7.01 (d, J=9.5Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.75 (s, 3H) .

[1870] LC-MS(方法E):Rt 1.25min;MS m/z 328.9, 330.9=[M+H]⁺

[1871] 步骤2:N-叔丁基-4-[[2-(5-氯-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]-5-氟-吡啶-2-甲酰胺



[1873] 根据以下程序将所有试剂充填至Covare设备(一氧化碳产生系统);向腔室A中添加N-(2-氯-5-氟-4-吡啶基)-2-(5-氯-2-甲氧基-苯基)乙酰胺(步骤1)(170mg, 0.52mmol)、碳酸钠(164mg, 1.55mmol)、XantPhos Pd-G3(第三代(G3) Buchwald预催化剂)(49mg, 0.05mmol)及甲苯(5mL),然后添加2-甲基丙-2-胺(64mg, 0.88mmol)。将得到的溶液用氮气脱气5分钟。向腔室B中添加含甲酸(49/μL, 1.29mmol)的甲苯(5mL),然后添加甲磺酰氯(100 μL, 1.29mmol)。将容器密封,将TEA(288μL, 2.07mmol)添加至腔室B以生成一氧化碳。将该Covare设备在100℃加热过夜,并使其冷却至室温。将得到的混合物在真空下浓缩,溶于EtOAc(30mL)并用水(2x 25mL)洗涤,将有机部分经Na₂SO₄干燥,并在真空下浓缩。通过制备型HPLC(酸性pH,早期洗脱方法)纯化粗制残余物,得到标题化合物的米黄色固体。

[1874] ¹H NMR (250MHz, 甲醇-d₄) δ8.91 (d, J=6.5Hz, 1H), 8.41 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.29-

7.23 (m, 2H), 7.00-6.94 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 1.45 (s, 9H).

[1875] LC-MS (方法E): Rt 1.25min; MS m/z 394.1, 396.1 = [M+H]⁺ (97% @215nm)

[1876] 步骤3: N-叔丁基-4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-5-氟-吡啶-2-甲酰胺

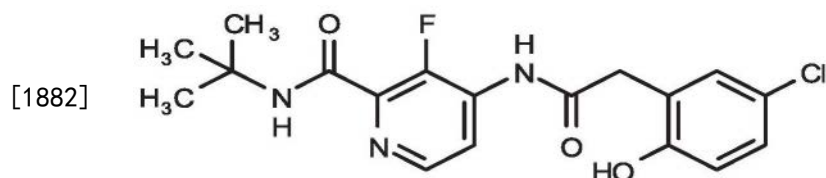
[1877] 向冷却(0℃)的含N-叔丁基-4-[[2-(5-氯-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]-5-氟-吡啶-2-甲酰胺(步骤2)(30mg, 0.08mmol)的DCM(2mL)溶液中添加含1M BBr₃的DCM(190μL, 0.19mmol), 使反应混合物温热至室温, 并持续搅拌另1小时。添加水(0.5mL)将反应淬灭, 并在真空下浓缩。将粗制物质再溶于EtOAc(2mL)并用饱和NaHCO₃(2mL)洗涤。将有机部分在真空下浓缩, 并通过C18反相色谱(含0-100% MeCN的水及0.1% 甲酸改质剂)进行粗制残余物的纯化, 将产物级分在真空下浓缩并冷冻干燥, 得到标题化合物的白色固体。

[1878] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.02 (br. s, 1H), 8.82 (d, J=6.6Hz, 1H), 8.54 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.22 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.12 (dd, J=8.6, 2.7Hz, 1H), 6.81 (d, J=8.6Hz, 1H), 3.79-3.74 (m, 2H), 1.38 (s, 9H)。

[1879] LC-MS (方法A): Rt 3.37min; MS m/z 380.3/381.3/382.3 = [M+H]⁺ (99% @215nm)

[1880] 实施例28.1

[1881] N-叔丁基-4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-3-氟-吡啶-2-甲酰胺



[1883] 类似于实施例28步骤1-3, 由2-氯-3-氟-吡啶-4-胺和2-(5-氯-2-甲氧基-苯基)乙酸制备标题化合物。

[1884] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.29-8.25 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.21 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.12 (dd, J=8.6, 2.7Hz, 1H), 6.81 (d, J=8.6Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 1.38 (s, 9H)。

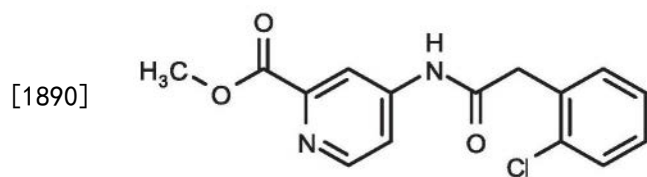
[1885] LC-MS (方法A): Rt 3.30min; MS m/z 380.2/382.2 = [M+H]⁺

[1886] 实施例30

[1887] 4-[[2-(2-氯苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-氰基环丁基)吡啶-2-甲酰胺



[1889] 步骤1: 4-[[2-(2-氯苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酸甲酯



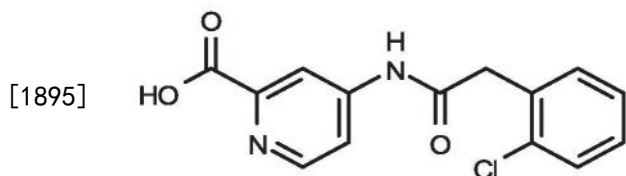
[1891] 在含2-(2-氯苯基)乙酸(3.08g, 18.07mmol)、4-氨基吡啶-2-甲酸甲酯(2.5g, 16.43mmol)和TEA(4.3mL, 24.65mmol)的1,4-二噁烷(40mL)的搅拌的溶液中, 添加含50%

T3P®溶液的EtOAc (14.68mL, 24.65mmol)。将得到的混合物在室温搅拌2小时,然后用EtOAc (100mL) 和水 (100mL) 稀释,分离有机层,经Na₂SO₄干燥,并在真空下浓缩。将该粗制残余物经硅胶色谱纯化,用含10-100%EtOAc的庚烷洗脱,得到标题化合物的淡橘色固体。

[1892] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ10.85 (s, 1H), 8.55 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.31 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.77 (dd, J=5.5, 2.2Hz, 1H), 7.48-7.40 (m, 2H), 7.36-7.28 (m, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.86 (s, 3H)。

[1893] LC-MS (方法E): Rt 1.00min; MS m/z 305.0/307.0 = [M+H]⁺ (96% @215nm)

[1894] 步骤2: 4-[[2-(2-氯苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酸



[1896] 将2M LiOH (16.07mL, 32-13mmol) 添加至含4-[[2-(2-氯苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酸甲酯 (步骤2) (3.4g, 10.71mmol) 的THF (40mL) 的搅拌的溶液,并在室温搅拌20分钟。将得到的混合物在真空下部分浓缩以移除挥发性溶剂,并用2M aq HCl酸化至pH 2。过滤得到的混悬液并在真空烘箱中在40℃干燥,得到标题化合物的类白色固体。

[1897] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ10.89 (s, 1H), 8.53 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.27 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.79 (dd, J=5.5, 2.2Hz, 1H), 7.49-7.41 (m, 2H), 7.35-7.29 (m, 2H), 3.92 (s, 2H)。

[1898] LC-MS (方法E): Rt 0.89min; MS m/z 290.9/292.9 = [M+H]⁺ (100% @215nm)

[1899] 步骤3: 4-[[2-(2-氯苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-氰基环丁基)吡啶-2-甲酰胺

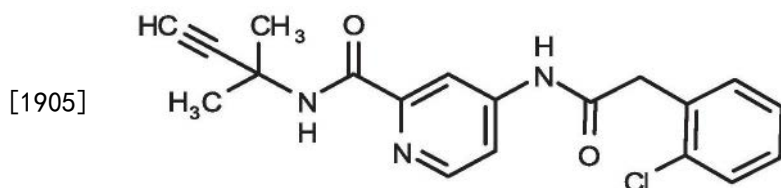
[1900] 将1-氨基环丁烷甲腈 (33mg, 0.34mmol)、DIPEA (0.07mL, 0.41mmol)、HATU (131mg, 0.34mmol) 和4-[[2-(2-氯苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酸 (步骤2) (100mg, 0.34mmol) 在DMF (2mL) 中的溶液在室温搅拌2小时,将得到的混合物在真空下浓缩,将残余物分配于EtOAc (10mL) 与水 (10mL) 之间,分离有机层,经Na₂SO₄干燥,并在真空下浓缩。残余物通过制备型HPLC (酸性pH, 早期洗脱方法) 纯化,将产物级分冻干过夜,得到标题化合物的类白色粉末。

[1901] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ10.87 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.53 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.20 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.87 (dd, J=5.5, 2.2Hz, 1H), 7.52-7.38 (m, 2H), 7.38-7.24 (m, 2H), 3.92 (s, 2H), 2.70-2.62 (m, 2H), 2.59-2.52 (m, 2H), 2.09-1.93 (m, 2H)。

[1902] LC-MS (方法A): Rt 3.02min; MS m/z 369.2 = [M+H]⁺ (100% @215nm)

[1903] 实施例30.1

[1904] 4-[[2-(2-氯苯基)乙酰基]氨基]-N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)吡啶-2-甲酰胺



[1906] 将含2-甲基丁-3-炔-2-胺 (14mg, 0.17mmol)、DIPEA (0.08mL, 0.43mmol)、HATU

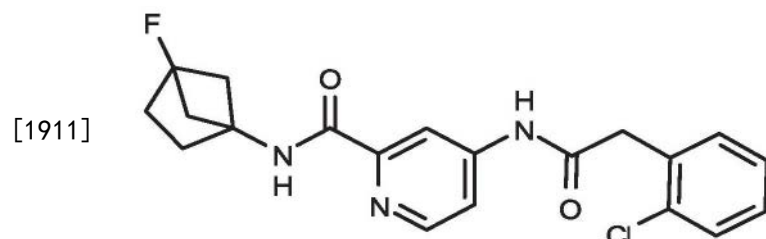
(65mg, 0.17mmol) 及 4-[[2-(2-氯苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酸(实施例30, 步骤2) (50mg, 0.17mmol) 的DMF (1mL) 溶液在室温搅拌2小时。将得到的混合物在真空下浓缩, 然后将残余物分配于EtOAc (10mL) 与水 (10mL) 之间, 分离有机层, 经Na₂SO₄干燥, 并在真空下浓缩。残余物通过制备型HPLC (酸性pH, 早期洗脱方法) 纯化, 将产物级分合并, 并冻干过夜, 得到标题化合物的类白色粉末。

[1907] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ10.85 (s, 1H), 8.48 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.19 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.83 (dd, J=5.5, 2.2Hz, 1H), 7.49-7.39 (m, 2H), 7.37-7.29 (m, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.21 (s, 1H), 1.64 (s, 6H) .

[1908] LC-MS (方法A): Rt 3.25min; MS m/z 356.3/358.2 = [M+H]⁺ (100% @215nm)

[1909] 实施例30.2

[1910] 4-[[2-(2-氯苯基)乙酰基]氨基]-N-(4-氟-1-二环[2.1.1]己基)吡啶-2-甲酰胺



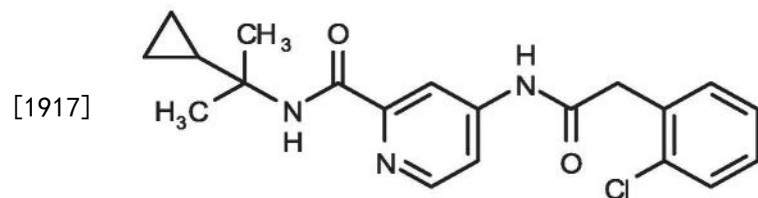
[1912] 将4-氟二环[2.1.1]己-1-胺盐酸盐 (26mg, 0.17mmol)、DIPEA (0.08mL, 0.43mmol)、HATU (65mg, 0.17mmol) 和 4-[[2-(2-氯苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酸(实施例30, 步骤2) (50mg, 0.17mmol) 在DMF (1mL) 中的溶液在室温搅拌2小时, 将得到的混合物在真空下浓缩, 将残余物分配于EtOAc (10mL) 与水 (10mL) 之间, 分离有机层, 经Na₂SO₄干燥, 并在真空下浓缩。残余物通过制备型HPLC (酸性pH, 早期洗脱方法) 纯化, 将产物级分合并及冻干过夜, 得到标题化合物的类白色粉末。

[1913] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ10.83 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.48 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.16 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.83 (dd, J=5.5, 2.2Hz, 1H), 7.54-7.40 (m, 2H), 7.40-7.25 (m, 2H), 3.91 (s, 2H), 2.14-2.08 (m, 2H), 2.08-2.04 (m, 2H), 2.00-1.94 (m, 2H), 1.87-1.81 (m, 2H) .

[1914] LC-MS (方法A): Rt 3.39min; MS m/z 388.3/390.3 = [M+H]⁺ (99% @215nm)

[1915] 实施例30.3

[1916] 4-[[2-(2-氯苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-环丙基-1-甲基-乙基)吡啶-2-甲酰胺



[1918] 类似于实施例30步骤3, 由4-[[2-(2-氯苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酸(实施例30步骤2) 和 2-环丙基丙-2-胺制备标题化合物。

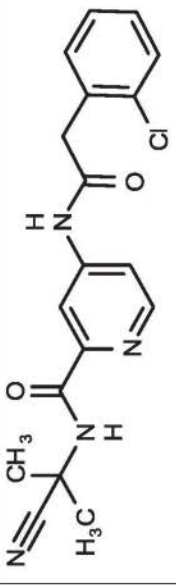
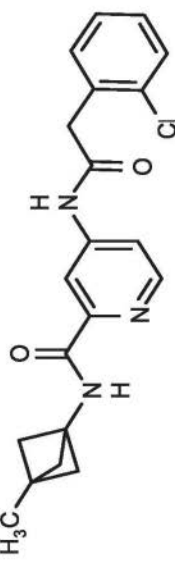
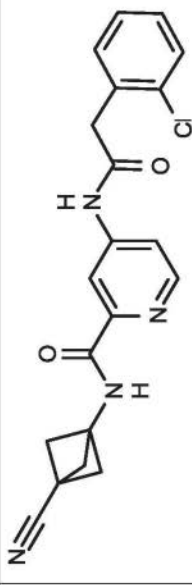
[1919] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ10.84 (s, 1H), 8.47 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.20 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.81 (dd, J=5.5, 2.2Hz, 1H), 7.49-7.42 (m, 2H), 7.35-7.31 (m, 2H), 3.92 (s, 2H), 1.41-1.34 (m, 1H), 1.31 (s, 6H), 0.43-0.36 (m, 4H) .

[1920] LC-MS (方法A): Rt 3.73min; MS m/z 372.2/374.2 = [M+H]⁺ (100% @215nm)

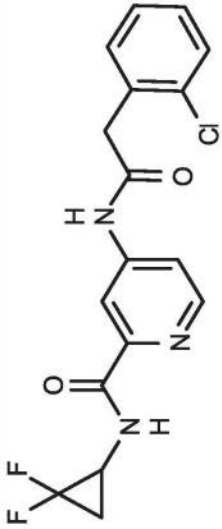
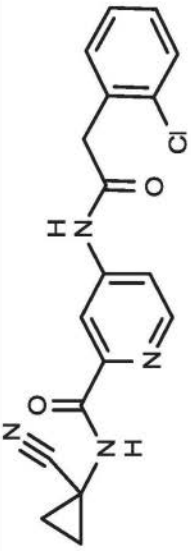
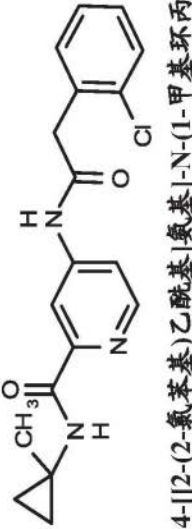
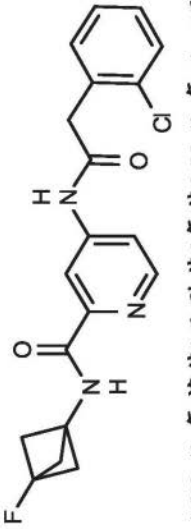
[1921] 类似于实施例30,通过用适合的商业上可获得的胺替代1-胺基环丁烷甲腈(步骤3)制备以下表所列实施例(表9a)的化合物。

[1922]

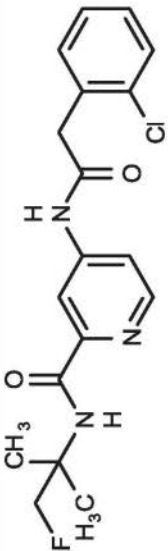
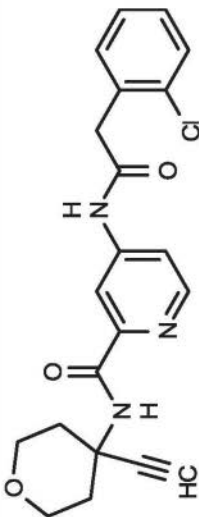
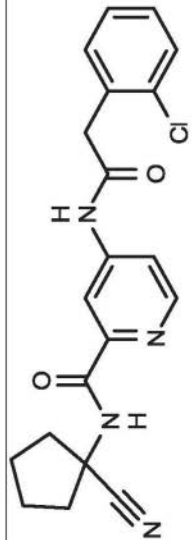
表 9a

实施例	结构及名称	¹ H NMR LCMS 保留时间, [M+H] ⁺ ,
30.3a	 4-[(2-(2-氯苯基)乙酰基)-N-(1-氧基-1-甲基-乙基)吡啶-2-甲酰胺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.89 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.53 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.50 – 7.42 (m, 2H), 7.38 – 7.29 (m, 2H), 3.93 (s, 2H), 1.73 (s, 6H). LC-MS (方法 A): Rt 2.96 min; MS m/z 357.2/359.3 = [M+H] ⁺ (99% @ 215nm)
30.4	 4-[(2-(2-氯苯基)乙酰基)-N-(1-甲基-3-二氢[1.1.1]戊基)吡啶-2-甲酰胺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.82 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.49 – 7.40 (m, 2H), 7.36 – 7.29 (m, 2H), 3.91 (s, 2H), 1.96 (s, 6H), 1.22 (s, 3H). LC-MS (方法 A): Rt 3.65 min; MS m/z 370.3/372.3 = [M+H] ⁺ (97% @ 215nm)
30.5	 4-[(2-(2-氯苯基)乙酰基)-N-(1-氧基-3-二氢[1.1.1]戊基)吡啶-2-甲酰胺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.84 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.49 – 7.38 (m, 2H), 7.36 – 7.28 (m, 2H), 3.91 (s, 2H), 2.57 (s, 6H). LC-MS (方法 A): Rt 3.08 min; MS m/z 381.2/383.2 = [M+H] ⁺ (100% @ 215nm)

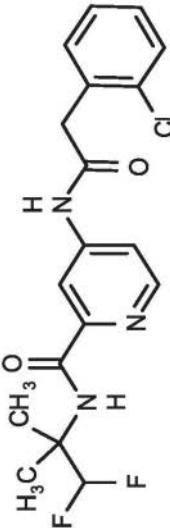
[1923]

30.6	 4-[[2-(2-氟苯基)乙酰胺]氨基]-N-(2,2-二氟环丙基)吡啶-2-甲酰胺	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.85 (s, 1H), 9.07 (t, J = 3.3 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.56 – 7.40 (m, 2H), 7.40 – 7.25 (m, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.57 – 3.42 (m, 1H), 2.03 – 1.80 (m, 2H). LC-MS (方法 A): Rt 3.04 min; MS m/z 366.1/368.2 = [M+H]⁺ (99% @ 215nm)
30.7	 4-[[2-(2-氟苯基)乙酰胺]氨基]-N-(1-(1-氯基环丙基)吡啶-2-甲酰胺	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.87 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.50 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.50 – 7.40 (m, 2H), 7.36 – 7.27 (m, 2H), 3.92 (s, 2H), 1.59 – 1.46 (m, 2H), 1.37 – 1.28 (m, 2H). LC-MS (方法 A): Rt 2.77 min; MS m/z 355.2/357.2 = [M+H]⁺ (98% @ 215nm)
30.8	 4-[[2-(2-氟苯基)乙酰胺]氨基]-N-(1-(1-甲基环丙基)吡啶-2-甲酰胺	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.81 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.44 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.36 – 7.17 (m, 2H), 3.91 (s, 2H), 1.36 (s, 3H), 0.91 – 0.72 (m, 2H), 0.72 – 0.57 (m, 2H). LC-MS (方法 A): Rt 3.02 min; MS m/z 344.2/346.2 = [M+H]⁺ (100% @ 215nm)
30.9	 4-[[2-(2-氟苯基)乙酰胺]氨基]-N-(3-氟-1,1-二环[1.1.1]戊基)吡啶-2-甲酰胺	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.84 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.48 – 7.40 (m, 2H), 7.35 – 7.30 (m, 2H), 3.91 (s, 2H), 2.41 (d, J = 2.2 Hz, 6H). LC-MS (方法 A): Rt 3.30 min; MS m/z 374.3/376.2 = [M+H]⁺ (100% @ 215nm)

[1924]

	吡啶-2-甲酰胺	@ 215nm
30.10	 4-[[2-(2-氯苯基)乙酰胺基]-N-(2-氯-1,1-二甲基-乙基)吡啶-2-甲酰胺	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.85 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 7.35 – 7.31 (m, 2H), 4.58 (d, J = 47.5 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 1.39 (d, J = 1.9 Hz, 6H). LC-MS (方法 A): Rt 3.32 min; MS m/z 364.2/366.2 = [M+H]⁺ (100% @ 215nm)
30.11*	 4-[[2-(2-氯苯基)乙酰胺基]-N-(4-乙炔基四氢吡喃-4-基)吡啶-2-甲酰胺。	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.86 (s, 1H), 8.50 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.20 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.48 – 7.41 (m, 2H), 7.35 – 7.30 (m, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.76 (dt, J = 11.7, 3.9 Hz, 2H), 3.67 – 3.59 (m, 2H), 3.38 (s, 1H), 2.19–2.13 (m, 2H), 2.09–2.01 (m, 2H). LC-MS (方法 A): Rt 2.95 min; MS m/z 398.2/400.2 = [M+H]⁺ (100% @ 215nm)
30.12	 4-[[2-(2-氯苯基)乙酰胺基]-N-(1-氧基环戊基)吡啶-2-甲酰胺	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.88 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.52 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.48 – 7.42 (m, 2H), 7.35 – 7.30 (m, 2H), 3.92 (s, 2H), 2.33 – 2.27 (m, 4H), 1.79 – 1.72 (m, 4H). LC-MS (方法 A): Rt 3.24 min; MS m/z 383.2/385.2 = [M+H]⁺ (99% @ 215nm)

[1925]

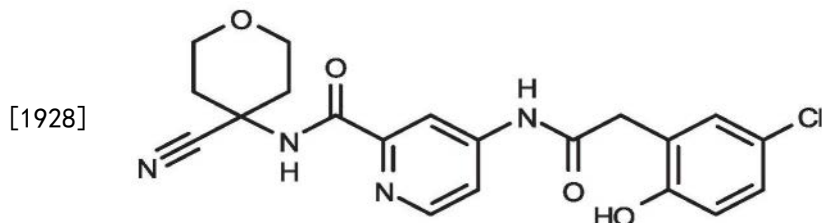
30.13  4-[[2-(2-氯苯基)乙基]氨基]-N-(2,2,2-三氟-1,1,1-三甲基-乙基)吡啶-2-甲酰胺	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.86 (s, 1H), 8.49 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.22 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.47 – 7.41 (m, 2H), 7.34 – 7.30 (m, 2H), 6.46 (t, J = 57.0 Hz, 1H), 3.92 (s, 2H), 1.44 (s, 6H) LC-MS (方法 A): Rt 3.53 min; MS m/z 382.2/384.2 = [M+H]⁺
---	--

*实施例 30.11: 胺, 4-乙炔基四氢吡喃-4-胺盐酸盐是根据 Journal of Organic Chemistry, 71(18), 7110-7112; 2006 中所述程序制备。

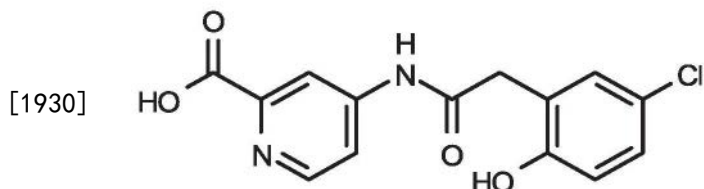
[1926] 实施例31

[1927] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(4-氰基四氢吡喃-4-基)吡啶-2-甲

酰胺



[1929] 步骤1: 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酸

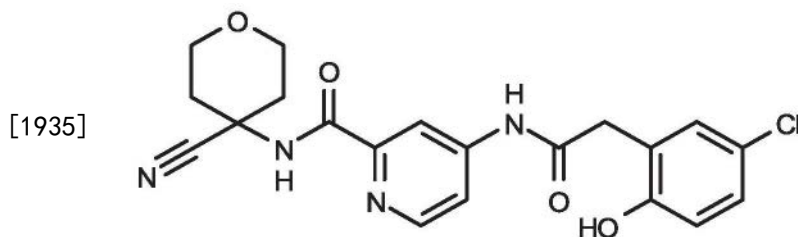


[1931] 将含1M BBr_3 的DCM(308.67mL, 308.67mmol)在0-5℃在 N_2 惰性气氛下,历经1小时时间缓慢添加至4-[[2-(5-氯-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酸(实施例8.1,步骤2)(25.0g, 77.17mmol, 99%)在DCM(500mL)中的混悬液中。使混合物温热至室温并搅拌另1小时。将该反应混合物在真空下浓缩,将残余物混悬于在0℃的EtOAc(500mL)和水(500mL)中,使得到的混合物温热至室温,将水层分批添加 NaHCO_3 饱和水溶液(350mL)调整至pH 4。过滤收集沉淀,用水(2x100 mL)、EtOAc(2x100 mL)、乙醚(2x 150mL)洗涤,并在高真空烘箱中在40℃干燥,得到标题化合物的米黄色固体。

[1932] ^1H NMR(500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.72(s, 1H), 9.82(br.s, 1H), 8.53(d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 8.27(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.80(dd, $J=5.6, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.22(d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.13(dd, $J=8.6, 2.7\text{Hz}$, 1H), 6.80(d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 3.67(s, 2H)。

[1933] LC-MS(方法E): R_t 0.86min; MS m/z 306.9/308.9 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (97% @215nm)

[1934] 步骤2: 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(4-氰基四氢吡喃-4-基)吡啶-2-甲酰胺



[1936] 将HATU(19.34g, 50.86mmol)添加至4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酸(实施例31步骤1)(13g, 42.39mmol)、4-氨基四氢吡喃-4-甲腈(8.02g, 63.58mmol)及DIPEA(18.51mL, 105.97mmol)在DMF(150mL)中的搅拌的溶液中,将反应混合物在室温搅拌2小时,将得到的混合物用0.5M aq. NaOH(100mL)稀释,并在室温搅拌30分钟。添加水(500mL)及EtOAc(500mL),并过滤移除得到的沉淀。将水溶液部分用EtOAc(250mL)萃取,将合并的有机物用水(2x 750mL)、饱和 NaHCO_3 (500mL)、盐水(700mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,并在真空下浓缩,得到黄色油状物。将该物质经硅胶色谱纯化,用含0-100% EtOAc的庚烷洗脱,然后用含0-15% MeOH的EtOAc洗脱。合并产物级分,并在真空下浓缩,随后将残余物经KP-NH硅胶纯化,用含50-100% EtOAc的庚烷洗脱,然后用含0-15% MeOH的EtOAc洗脱,合

并澄清的产物级分,并在真空下浓缩,并与MeCN(3x 500mL)共沸,得到标题化合物。

[1937] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.74 (br s, 1H), 9.83 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.52 (d, J = 5.5Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.1Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 5.5, 2.2Hz, 1H), 7.22 (d, J = 2.7Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.6, 2.7Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.6Hz, 1H), 3.86 (td, J = 12.5Hz, 3.9Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.64-3.53 (m, 2H), 2.41-2.32 (m, 2H), 2.12-2.00 (m, 2H) .

[1938] LC-MS (方法A) :Rt 2.67min; MS m/z 415.2/417.2 = $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1939] 步骤3:重结晶4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(4-氰基四氢吡喃-4-基)吡啶-2-甲酰胺

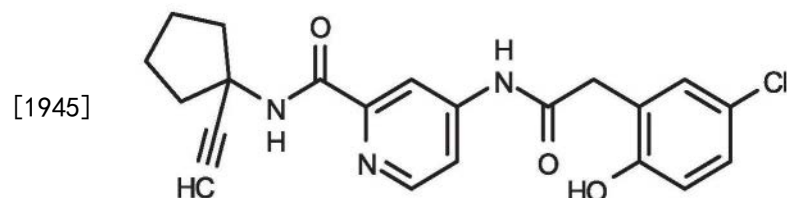
[1940] 将4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(4-氰基四氢吡喃-4-基)吡啶-2-甲酰胺(步骤2) (1881mg, 4.44mmol) 混悬于MeCN (16mL) 中,并加热回流10分钟。添加另外的MeCN (2mL),将混合物加热回流30分钟,此时观察到所有物质都已溶于溶液中。将加热温度降低至55℃,并将混合物用4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(4-氰基四氢吡喃-4-基)吡啶-2-甲酰胺结晶播种,将混合物的温度维持于55℃ 1小时,然后使其缓慢冷却至室温过夜,过滤收集得到的结晶,以最少量的冰冷MeCN (~5mL) 洗涤,并在真空烘箱中在40℃干燥2小时,得到标题化合物的类白色结晶固体。

[1941] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.74 (br s, 1H), 9.82 (br s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.53 (d, J = 5.5Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.0Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 5.5, 2.2Hz, 1H), 7.22 (d, J = 2.7Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.6, 2.7Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.6Hz, 1H), 3.86 (td, J = 12.5Hz, 3.9Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.63-3.54 (m, 2H), 2.40-2.34 (m, 2H), 2.12-2.03 (m, 2H) .

[1942] LC-MS (方法A) :Rt 2.68min; MS m/z 415.3/417.2 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (99% @215nm)

[1943] 实施例31.2

[1944] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-乙炔基环戊基)吡啶-2-甲酰胺



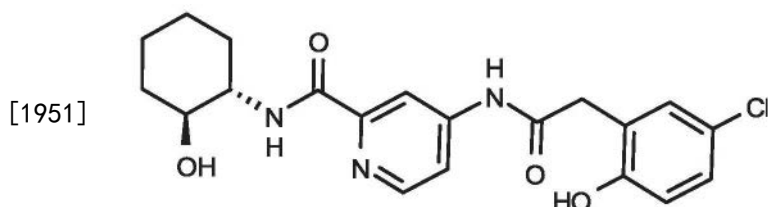
[1946] 类似于实施例31步骤2,由4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酸(实施例31步骤1)和1-乙炔基环戊胺盐酸盐制备标题化合物。

[1947] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.70 (s, 1H), 9.82 (br. s, 1H), 8.48-8.45 (m, 2H), 8.17 (d, J = 1.9Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 5.5, 2.2Hz, 1H), 7.22 (d, J = 2.7Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.6, 2.7Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.6Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.16 (s, 1H), 2.30-2.22 (m, 2H), 2.14-2.05 (m, 2H), 1.77-1.66 (m, 4H) .

[1948] LC-MS (方法A) :Rt 3.34min; MS m/z 398.2/400.2 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100% @215nm)

[1949] 实施例31.3

[1950] 4-[2-(5-氯-2-羟基苯基)乙酰氨基]-N-[(1s,2s)-2-羟基环己基]吡啶-2-甲酰胺



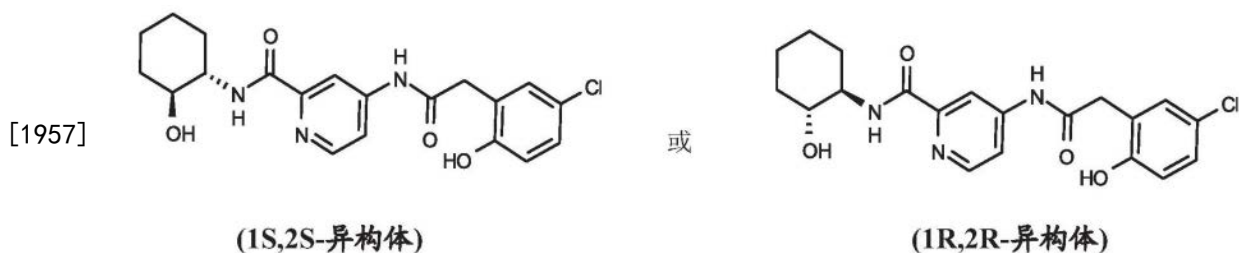
[1952] 类似于实施例31步骤2,由4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酸(实施例31步骤1)及反式-2-氨基环己醇制备4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(2-羟基环己基)吡啶-2-甲酰胺。

[1953] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.74 (s (br), 1H), 9.82 (s (br), 1H), 8.47 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 8.34 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 8.19 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 7.82 (dd, $J=5.5, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.21 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 7.11 (dd, $J=8.6, 2.7\text{Hz}$, 1H), 6.79 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 4.68 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.60-3.53 (m, 1H), 3.45-3.41 (m, 1H), 1.94-1.85 (m, 2H), 1.67-1.57 (m, 2H), 1.30-1.18 (m, 4H).

[1954] LC-MS(方法A): Rt 2.64min; MS m/z 404.3/406.3 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (97% @215nm)

[1955] 实施例31.3a

[1956] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]吡啶-2-甲酰胺或4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[(1R,2R)-2-羟基环己基]吡啶-2-甲酰胺



[1958] 使用超临界流体色谱法SFC(Supercritical Fluid Chromatography) (15%甲醇+0.2%DEA:85%CO₂,经Chiralcel OJ-H 25cm柱,在4ml/min),手性分离4-[2-(5-氯-2-羟基苯基)乙酰氨基]-N-[(1s,2s)-2-羟基环己基]吡啶-2-甲酰胺(实施例31.3),得到标题化合物。

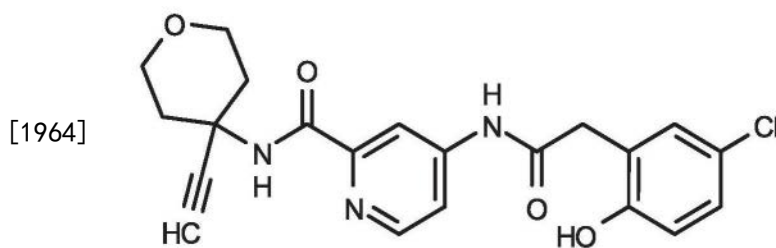
[1959] SFC保留时间(第二个洗脱峰)=23.32min MS(ESIPos): $m/z=404.1$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[1960] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.47 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 8.34 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 8.18 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 7.82 (dd, $J=5.5, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.20 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 7.10 (dd, $J=8.6, 2.6\text{Hz}$, 1H), 6.78 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 4.69 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.61-3.53 (m, 1H), 3.47-3.41 (m, 1H), 1.95-1.86 (m, 2H), 1.68-1.58 (m, 2H), 1.28-1.23 (m, 4H).

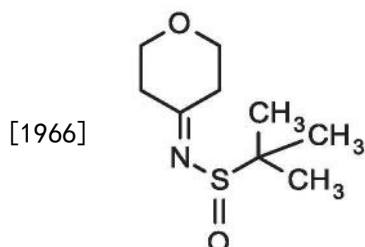
[1961] LC-MS(方法A): Rt 2.64min; MS m/z 404.2/406.2 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100% @215nm)

[1962] 实施例31.4

[1963] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(4-乙炔基四氢吡喃-4-基)吡啶-2-甲酰胺



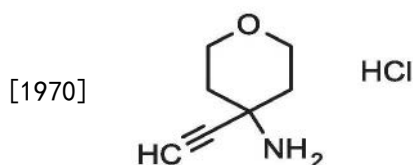
[1965] 步骤1: 2-甲基-N-四氢吡喃-4-亚基-丙烷-2-亚磺酰胺



[1967] 将含四氢吡喃-4-酮 (2.4g, 23.97mmol) 的THF (50mL) 溶液在惰性气氛下用四乙氧基钛 (9.57g, 41.95mmol) 处理, 然后用2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (2.91g, 23.97mmol) 处理, 将反应混合物在室温搅拌过夜。将混合物倾入NaHCO₃饱和水溶液 (100mL) 并搅拌5分钟, 过滤得到的混悬液, 将固体进一步用水 (50mL) 和EtOAc (100mL) 洗涤。分离滤液, 将水层用EtOAc (50mL) 洗涤一次以上。将合并的有机部分用盐水洗涤 (50mL), 经Na₂SO₄干燥, 并在真空下浓缩, 得到粗制油状物。将该油状物经硅胶色谱纯化, 用含0-100% EtOAc的庚烷洗脱, 得到标题化合物的无色油状物。

[1968] LC-MS (方法E): Rt 0.74min; MS m/z 204.0 = [M+H]⁺ (100% @ 215nm)

[1969] 步骤2: 4-乙炔基四氢吡喃-4-胺盐酸盐



[1971] 将冷却 (-78°C) 的含乙炔基 (三甲基) 硅烷 (725mg, 7.38mmol) 的甲苯 (10mL) 溶液在氮气下用n-BuLi (1.6M在己烷中) (3.38mL, 5.41mmol) 逐滴处理。在78°C搅拌15分钟后, 将混合物经由导管用冷却 (-78°C) 的2-甲基-N-四氢吡喃-4-亚基-丙烷-2-亚磺酰胺 (500mg, 2.46mmol) 在甲苯 (5mL) 中的溶液和三甲基铝 (1.48mL, 2.95mmol) 处理。在-78°C持续搅拌2小时, 然后使溶液温热至室温, 并搅拌过夜。将得到的混合物冷却至0°C, 并用Na₂SO₄饱和水溶液 (~20mL) 淬灭, 过滤混合物, 并用EtOAc (~50mL) 洗涤。分离双相滤液, 将有机部分进一步用水 (25mL) 洗涤, 将水层用EtOAc (50mL) 反萃取, 将合并的有机萃取物用盐水 (25mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并在真空下浓缩, 得到类白色固体。将该固体溶于无水二噁烷 (2mL) 中, 并用4M HCl (2mL) 处理。在室温搅拌4小时后, 过滤得到的沉淀, 并用冷二噁烷洗涤, 得到标题化合物的米黄色固体。

[1972] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.98 (s, 3H), 3.91 (s, 1H), 3.91-3.86 (m, 2H), 3.48 (td, J=11.9, 2.0Hz, 2H), 1.95 (td, J=12.4, 4.5Hz, 2H), 1.89-1.84 (m, 2H).

[1973] LC-MS (方法E): Rt 0.2min; MS m/z 126.0 = [M+H]⁺

[1974] 步骤3: 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(4-乙炔基四氢吡喃-4-基)

吡啶-2-甲酰胺

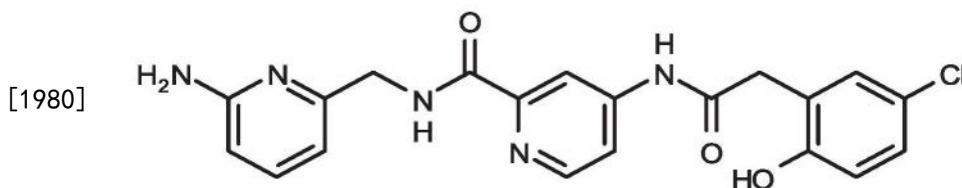
[1975] 类似于实施例31步骤2,由4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酸(Ex 31步骤1)和4-乙炔基四氢吡喃-4-胺盐酸盐(步骤2)制备标题化合物。

[1976] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.70 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.48 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.19 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 7.85 (dd, $J=5.5, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.22 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.12 (dd, $J=8.6, 2.7\text{Hz}$, 1H), 6.80 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 3.76 (dt, $J=7.7, 4.0\text{Hz}$, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.66-3.60 (m, 2H), 3.38 (s, 1H), 2.18-2.13 (m, 2H), 2.09-2.01 (m, 2H).

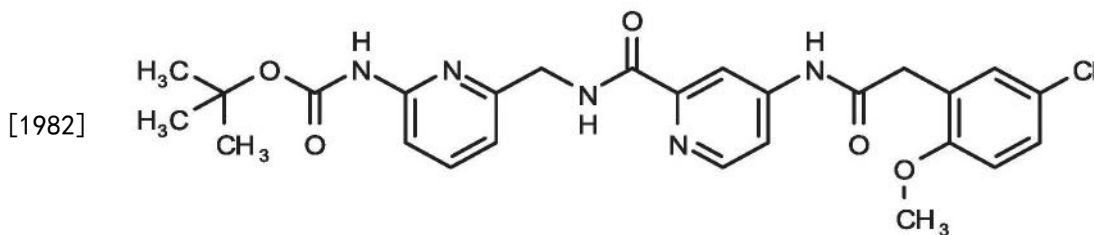
[1977] LC-MS(方法A): R_t 2.80min; MS m/z 414.2/416.2 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (99% @215nm)

[1978] 实施例32

[1979] N-[(6-氨基-2-吡啶基)甲基]-4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺



[1981] 步骤1: N-[6-[[[4-[[2-(5-氯-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-羰基]氨基]甲基]-2-吡啶基]氨基甲酸叔丁基酯



[1983] 向4-[[2-(5-氯-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酸(实施例8.1步骤2)(100mg, 0.3mmol)在DMF(1mL)中的溶液中,添加N-[6-(氨基甲基)-2-吡啶基]氨基甲酸叔丁基酯(68mg, 0.3mmol),然后添加DIPEA(63 μ L, 0.36mmol),将混合物在室温搅拌15分钟。添加HATU(126mg, 0.33mmol),并在室温持续搅拌1小时,将得到的混合物用 H_2O (2mL)稀释,并通过添加 NH_4Cl 饱和水溶液将pH调整至pH 6。将混合物用EtOAc(2x 5mL)萃取,并将合并的有机萃取物用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,并在真空下浓缩。将粗制残余物与MeCN和水研磨,得到标题化合物的白色固体。

[1984] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.71 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 9.23 (t, $J=6.1\text{Hz}$, 1H), 8.52 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 8.22 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 7.84 (dd, $J=5.5, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.69-7.63 (m, 2H), 7.32-7.29 (m, 2H), 7.03-7.00 (m, 1H), 6.91 (dd, $J=6.9, 1.2\text{Hz}$, 1H), 4.49 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 1.46 (s, 9H).

[1985] LC-MS(方法A): R_t 3.78min; MS m/z 526.3/528.2 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100% @215nm)

[1986] 步骤2: N-[(6-氨基-2-吡啶基)甲基]-4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺

[1987] 将N-[6-[[[4-[[2-(5-氯-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-羰基]氨基]甲基]-2-吡啶基]氨基甲酸叔丁基酯(步骤1)(107mg, 0.2mmol)添加至冷却(0-5 $^{\circ}\text{C}$)的含1M

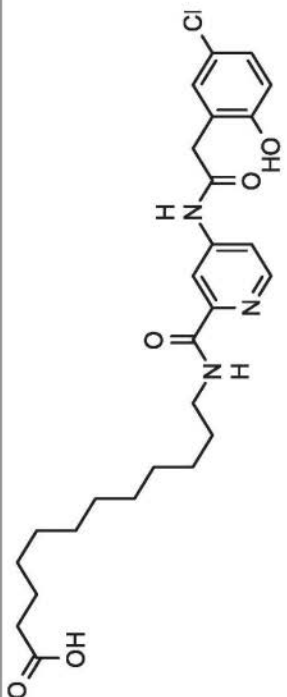
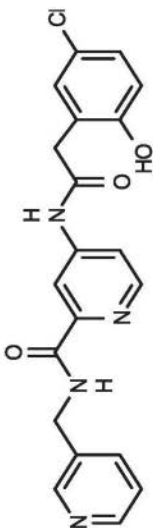
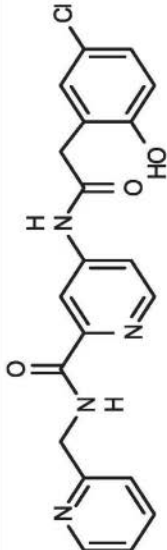
BBr₃的DCM (895μL, 0.9mmol) 的DCM (1.1mL) 混悬液中。移除冰浴, 将混合物在室温搅拌2小时, 将得到的混合物在真空下浓缩, 将残余物分配于EtOAc (5mL) 与水 (4mL) 之间。通过添加NaHCO₃饱和水溶液使水层pH至pH 7, 并分离有机层, 经Na₂SO₄干燥, 并在真空下浓缩。将粗制残余物在MeCN:H₂O (4:1) 中研磨, 过滤, 用MeCN洗涤, 并在高真空烘箱中干燥, 得到标题化合物的淡黄褐色固体。

[1988] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.68 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 9.05 (t, J=5.9Hz, 1H), 8.50 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.22 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.84 (dd, J=5.5, 2.1Hz, 1H), 7.31 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.22 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.12 (dd, J=8.6, 2.7Hz, 1H), 6.80 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.40 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.32 (d, J=8.2Hz, 1H), 5.93 (br. s, 2H), 4.36 (d, J=5.9Hz, 2H), 3.67 (s, 2H). LC-MS (方法A): Rt 1.70min; MS m/z 412.2/414.4 = [M+H]⁺ (97% @ 215nm)

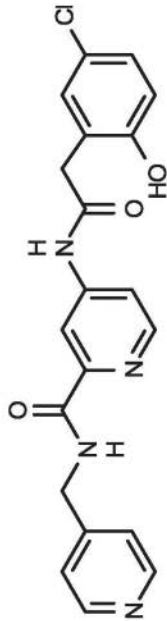
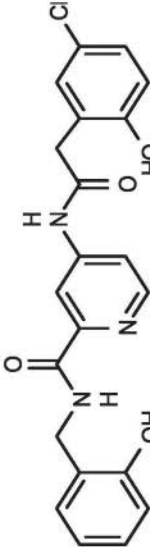
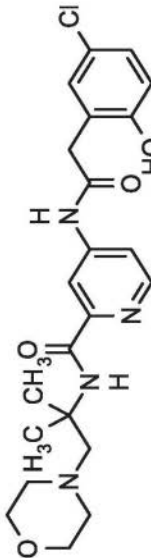
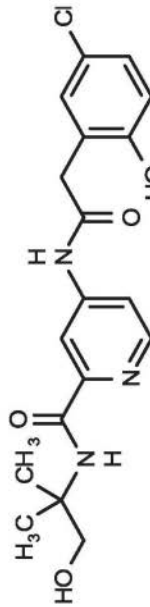
[1989] 类似于实施例32, 通过用适合的商业上可获得的胺替代N-[6-(氨基甲基)-2-吡啶基]氨基甲酸叔丁基酯 (步骤1), 制备以下表所列实施例 (表10) 的化合物。

[1990]

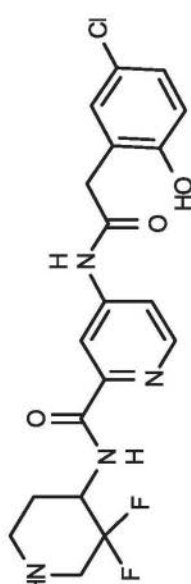
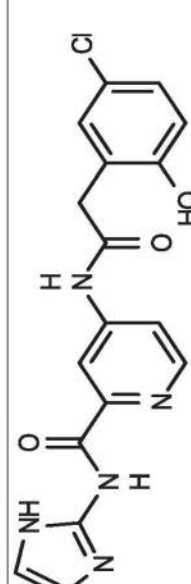
表 10

实例	结构及名称	1H NMR LCMS 保留时间, [M+H] ⁺ ,
32.1	 12-[4-[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]吡啶-2-基]吡啶-2-基]羧基 十二酸	1H NMR (500 MHz, 甲醇-d4) δ 8.47 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.24 – 8.17 (m, 1H), 7.93 – 7.89 (m, 1H), 7.19 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.40 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.27 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.67-1.55 (m, 4H), 1.42-1.26 (m, 14H). LC-MS (方法 A): Rt 3.71 min; MS m/z 504.4/506.4 = [M+H]⁺
32.2	 4-[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]吡啶-2-基]-N-(3-吡啶基甲基)吡啶-2-基]甲酰胺	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.84 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 9.40 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.45 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.73 (dt, J = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.67 (s, 2H). LC-MS (方法 A): Rt 1.80 min; MS m/z 397.2/399.2 = [M+H]⁺ (96% @ 215nm)
32.3	 4-[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]吡啶-2-基]-N-(2-吡啶基甲基)吡啶-2-基]甲酰胺	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.70 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 9.33 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.56-8.50 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 7.86 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.31 – 7.25 (m, 1H), 7.25 – 7.20 (m, 1H), 7.13 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.68 (s, 2H). LC-MS (方法 A): Rt 1.98 min; MS m/z 397.2/399.2 = [M+H]⁺ (97%)

[1991]

32.4	 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰胺]氨基]-N-(4-吡啶基甲基)吡啶-2-甲酰胺	@ 215nm) ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.74 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 9.43 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.52 – 8.46 (m, 2H), 8.22 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.68 (s, 2H). LC-MS (方法 A): Rt 1.63 min; MS m/z 397.2/399.2 = [M+H]⁺ (96% @ 215nm)
32.5	 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰胺]氨基]-N-[(2-羟基苯基)甲基]吡啶-2-甲酰胺	@ 215nm) ¹H NMR (500 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.35 dd, J = 5.01, 0.52 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 1.71, 0.49, 1H), 7.80 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.04 – 6.96 (m, 2H), 6.74 – 6.70 (m, 1H), 6.69 – 6.65 (m, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.60 (s, 2H). LC-MS (方法 A): Rt 3.01min; MS m/z 412.2/414.2 = [M+H]⁺ (97% @ 215nm)
32.6	 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰胺]氨基]-N-(1,1-二甲基-2-吗啉代-乙基)吡啶-2-甲酰胺	@ 215nm) ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.66 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.44 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.17 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.58 – 3.54 (m, 4H), 2.57 (s, 2H), 1.37 (s, 6H), 1.24 (s, 2H). LC-MS (方法 A): Rt 1.80 min; MS m/z 447.3/449.3 = [M+H]⁺ (100% @ 215nm)
32.7	 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰胺]氨基]-N-(2-羟基-1,1-二甲基-2-吗啉代-乙基)吡啶-2-甲酰胺	@ 215nm) ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.67 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.44 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.17 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.12 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.44 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 1.33 (s, 6H). LC-MS (方法 A): Rt 2.56 min; MS m/z 378.2/380.2 = [M+H]⁺ (100% @ 215nm)

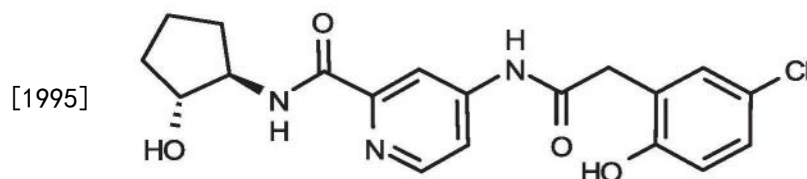
[1992]

	乙基)吡啶-2-甲酰胺	@ 215nm
32.8	 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(3,3-二氟-4-咪唑基)吡啶-2-甲酰胺	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.71 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 8.51 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.60 – 4.32 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.18 – 3.07 (m, 1H), 2.97 – 2.79 (m, 2H), 2.69 – 2.62 (m, 1H), 1.90 – 1.79 (m, 1H), 1.78 – 1.63 (m, 1H). LC-MS (方法 A): Rt 1.95 min; MS m/z 425.2/427.2 = [M+H]⁺ (99%)
32.9	 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1H-咪唑-2-基)吡啶-2-甲酰胺	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.88 (s, 1H), 10.89 – 10.63 (m, 2H), 9.86 (s, 1H), 8.56 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 6.91 (m, 3H), 3.69 (s, 2H). LC-MS (方法 A): Rt 1.65 min; MS m/z 372.2/374.2 = [M+H]⁺ (97%)

[1993] 实施例33

[1994] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[(1R,2R)-2-羟基环戊基]吡啶-2-

甲酰胺

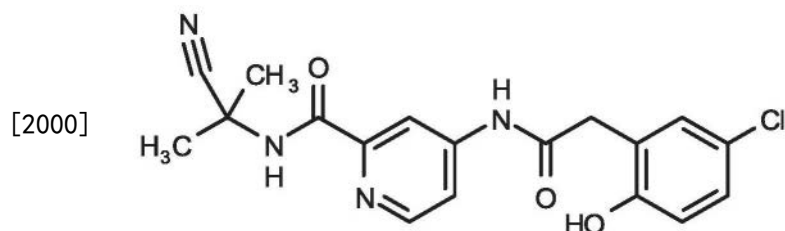


[1996] 向4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酸(实施例31步骤1)(100mg, 0.33mmol)、(1R,2R)-2-氨基环戊醇盐酸盐(45mg, 0.33mmol)和DIPEA(228 μ L, 1.3mmol)在DMF(2mL)中的溶液中,添加HATU(149mg, 0.39mmol),将混合物在室温搅拌1小时,将得到的混合物分配于EtOAc(10mL)和水(15mL)之间,然后用NaHCO₃饱和水溶液(10mL)洗涤。将合并的洗液用EtOAc(2x 10mL)萃取,将合并的有机萃取物经Na₂SO₄干燥,并在真空下浓缩,使用Biotage Isolera 11g KP-NH系统,通过在硅胶上色谱分离纯化粗制残余物,用含0-15%MeOH的EtOAc洗脱,得到标题化合物的类白色固体。

[1997] ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 10.75(s, 1H), 9.83(s, 1H), 8.47(d, J=5.5Hz, 1H), 8.43(d, J=7.6Hz, 1H), 8.19(d, J=2.1Hz, 1H), 7.82(dd, J=5.5, 2.2Hz, 1H), 7.21(d, J=2.7Hz, 1H), 7.12(dd, J=8.6, 2.7Hz, 1H), 6.79(d, J=8.6Hz, 1H), 4.80(s, 1H), 4.03-3.94(m, 2H), 3.66(s, 2H), 2.03-1.96(m, 1H), 1.89-1.81(m, 1H), 1.71-1.58(m, 2H), 1.54-1.42(m, 2H). LC-MS(方法A): Rt 2.50min; MS m/z 390.3/392.3 = [M+H]⁺ (99% @215nm)

[1998] 实施例34

[1999] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-氰基-1-甲基-乙基)吡啶-2-甲酰胺



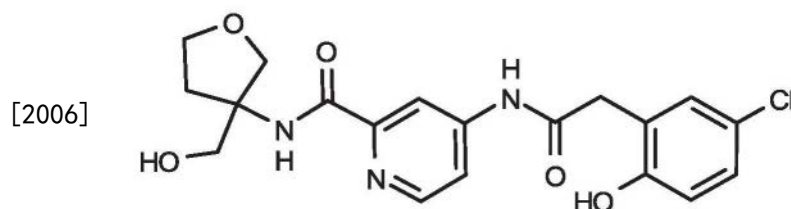
[2001] 将4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酸(实施例31步骤1)(4.0g, 13.04mmol)及2-氨基-2-甲基-丙腈盐酸盐(3.15g, 26.08mmol)混悬于DMF(40mL)中,并用DIPEA(9.11mL, 52.17mmol)处理,并搅拌以形成溶液。添加HATU(5.95g, 15.65mmol),将反应混合物在室温搅拌3小时,将得到的混合物用水(60mL)及4:1的EtOAc/庚烷(100mL)稀释,使用极少量EtOAc过滤双相混悬液,并分离有机部分,用水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并在真空下浓缩。经硅胶色谱纯化残余物,用含0-100%EtOAc的庚烷洗脱,然后用含0-100%MeOH的EtOAc洗脱,提供黄色玻璃状固体。添加TBME(10mL)至该固体,将混合物加热至回流(90 $^{\circ}$ C),并逐渐添加另外的TBME(90mL)。将MeCN加入0.5mL等分样品中直至完全溶解(9mL),将混合物冷却至60 $^{\circ}$ C,然后冷却至0 $^{\circ}$ C达3小时,使得到的混合物置于在室温4天,然后过滤,并在真空烘箱中干燥,得到标题化合物的白色结晶固体。

[2002] ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 10.88(s, 1H), 9.87(s, 1H), 8.82(s, 1H), 8.50(d, J=5.5Hz, 1H), 8.21(d, J=1.9Hz, 1H), 7.86(dd, J=5.5, 2.2Hz, 1H), 7.21(d, J=2.7Hz, 1H), 7.11(dd, J=8.6, 2.7Hz, 1H), 6.79(d, J=8.6Hz, 1H), 3.67(s, 2H), 1.72(s, 6H)。

[2003] LC-MS(方法A):Rt 2.81min;MS m/z 373.2/375.2=[M+H]⁺(98%@215nm)

[2004] 实施例35

[2005] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[3-(羟基甲基)四氢呋喃-3-基]吡啶-2-甲酰胺



[2007] 将4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酸(实施例31步骤1)(150mg,0.49mmol)和DIPEA(256.27μL,1.47mmol)混悬于DMF(2mL)中,并用(3-氨基四氢呋喃-3-基)甲醇(69mg,0.59mmol)和HATU(223mg,0.59mmol)处理。将反应混合物在室温搅拌30分钟,然后分配于EtOAc(15mL)与水(15mL)之间,将有机部分用NaHCO₃饱和水溶液(10mL)洗涤。将合并的水溶液洗液用EtOAc(2x 10mL)萃取,将合并的有机萃取物经Na₂SO₄干燥,并在真空下浓缩。使用Biotage Isolera 11g KP-NH系统,经硅胶色谱纯化,以0-15%DCM/MeOH洗脱,得到标题化合物的类白色固体。

[2008] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ=10.73(s,1H),9.82(s,1H),8.46(d,J=5.5Hz,1H),8.41(s,1H),8.19(d,J=2.0Hz,1H),7.82(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),7.21(d,J=2.7Hz,1H),7.12(dd,J=8.6,2.7Hz,1H),6.80(d,J=8.6Hz,1H),5.17(s,1H),3.88-3.77(m,4H),3.67(s,2H),3.62-3.59(m,2H),2.34-2.28(m,1H),2.00-1.94(m,1H)。

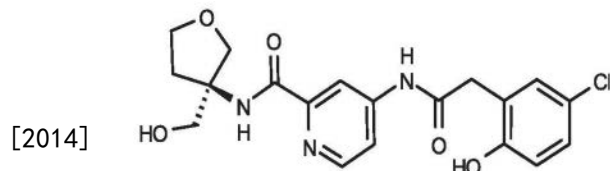
[2009] LC-MS(方法A):Rt 2.36min;MS m/z 406.3/408.3=[M+H]⁺(97%@215nm)

[2010] 实施例35a及35b

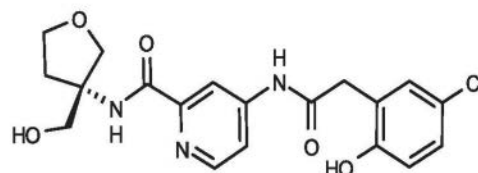
[2011] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-3-(羟基甲基)四氢呋喃-3-基吡啶-2-甲酰胺的对映异构体

[2012] 使用超临界流体色谱法[手性柱(5μL在1mg/mL MeOH+95/5%CO₂/(IPOH)+0.5%IPAm,以Chiralpak IG(300mm x 4.6)20μm柱,于2.4mL/min)],手性分离外消旋4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-3-(羟基甲基)四氢呋喃-3-基吡啶-2-甲酰胺(实施例35),提供单个的对映异构体:

[2013] 实施例35a:4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[(3R)-3-(羟基甲基)四氢呋喃-3-基]吡啶-2-甲酰胺或4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[(3S)-3-(羟基甲基)四氢呋喃-3-基]吡啶-2-甲酰胺



(R)-异构体



(S)-异构体

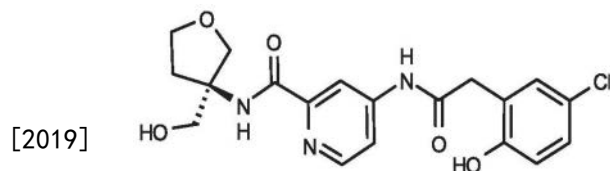
[2015] 第一洗脱峰:SFC保留时间=6.10min

[2016] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ10.71(s,1H),9.76(s,1H),8.46(d,J=5.5Hz,1H),

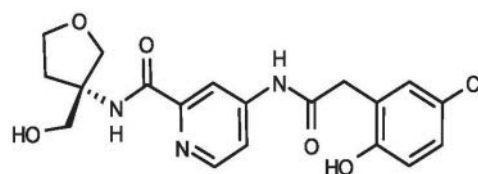
8.41 (s, 1H), 8.19 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.82 (dd, J=5.5, 2.2Hz, 1H), 7.21 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.12 (dd, J=8.6, 2.7Hz, 1H), 6.80 (d, J=8.6Hz, 1H), 5.16 (t, J=5.3Hz, 1H), 3.88-3.77 (m, 4H), 3.67 (s, 2H), 3.61 (m, 2H), 2.34-2.29 (m, 1H), 2.00-1.94 (m, 1H).

[2017] LC-MS(方法A): Rt 2.23min; MS m/z 406.2/408.2 = [M+H]⁺ (97% @215nm)

[2018] 实施例35b: 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[(3R)-3-(羟基甲基)四氢呋喃-3-基]吡啶-2-甲酰胺或4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[(3S)-3-(羟基甲基)四氢呋喃-3-基]吡啶-2-甲酰胺



(R)-异构体



(S)-异构体

[2020] 第二洗脱峰: SFC保留时间=7.70min

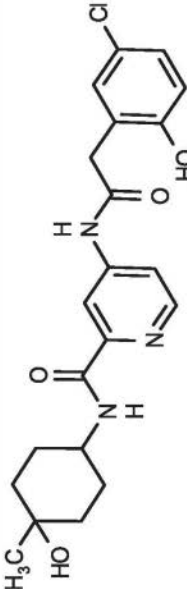
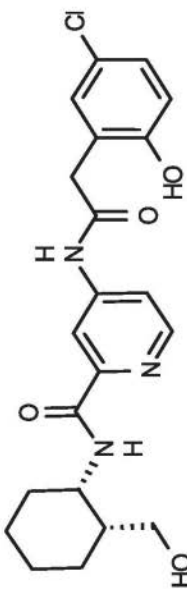
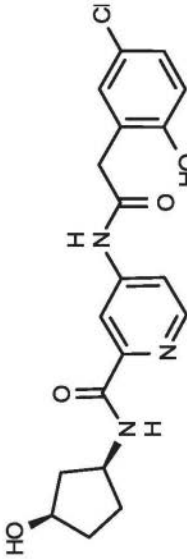
[2021] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.72 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.46 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.19 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.82 (dd, J=5.5, 2.2Hz, 1H), 7.21 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.12 (dd, J=8.6, 2.7Hz, 1H), 6.80 (d, J=8.6Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 3.89-3.76 (m, 4H), 3.67 (s, 2H), 3.61 (d, J=3.0Hz, 2H), 2.35-2.28 (m, 1H), 2.01-1.93 (m, 1H).

[2022] LC-MS(方法A): Rt 2.23min; MS m/z 406.2/408.2 = [M+H]⁺ (97% @215nm)

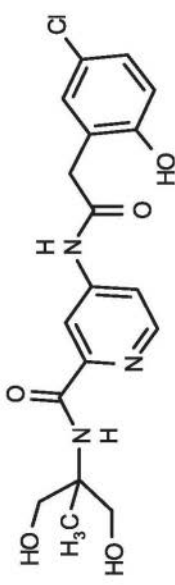
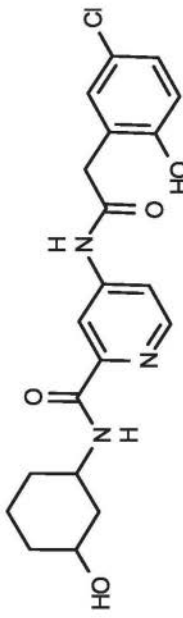
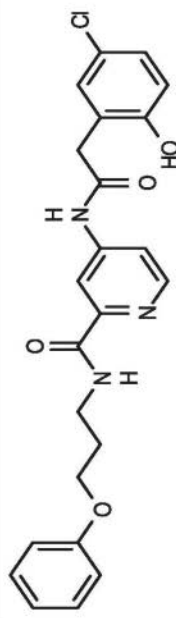
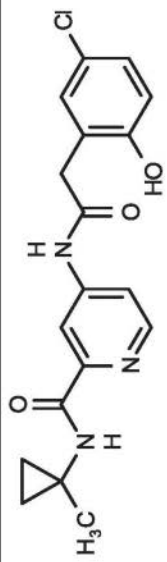
[2023] 类似于实施例35, 由4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酸(实施例31步骤1)或3-[[2-(5-氟-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]苯甲酸(实施例41步骤3)及适合的商业上可获得的胺, 制备以下表所列实施例(表11)的化合物。

[2024]

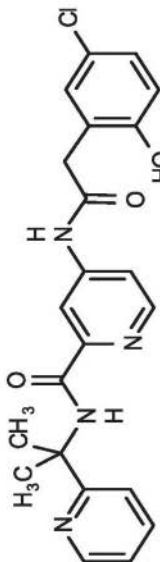
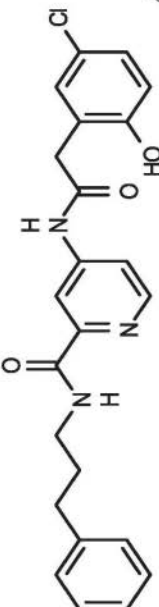
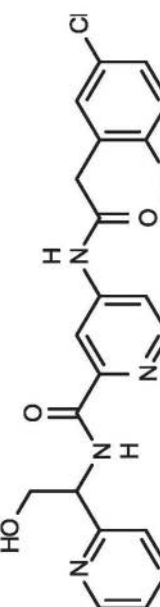
表 11

实施例	结构及名称	1H NMR LCMS 保留时间, [M+H] ⁺ ,
35.1	 4-[(2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基)-N-(4-羟基-2-甲基-环己基)吡啶-2-甲酰胺, 为 6:4 的立体异构体的混合物	1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.46 (dd, J = 5.6, 2.1 Hz, 1H), 8.43 – 8.23 (m, 1H), 8.18 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 7.83 – 7.80 (m, 1H), 7.21 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.35 – 4.00 (m, 1H), 3.84 – 3.67 (m, 1H), 3.66 (s, 2H), 1.77 – 1.67 (m, 2H), 1.61 – 1.50 (m, 4H), 1.49 – 1.34 (m, 2H), 1.17 – 1.10 (m, 3H). LC-MS (方法 A): Rt 2.52 min; MS m/z 418.3/420.3 = [M+H]⁺ (96% @ 215nm)
35.2	 4-[(2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基)-N-[(1S,2R)-2-(羟基甲基)环己基]吡啶-2-甲酰胺	1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ = 10.78 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.67 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 5.5 Hz, 2.2, 1H), 7.21 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.63 (t, J = 4.3 Hz, 1H), 4.19 – 4.13 (m, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.51 – 3.45 (m, 2H), 1.84 (s, 1H), 1.76 – 1.69 (m, 1H), 1.61 – 1.53 (m, 3H), 1.51 – 1.44 (m, 2H), 1.36 – 1.28 (m, 2H). LC-MS (方法 A): Rt 3.03 min; MS m/z 418.3/420.3 = [M+H]⁺ (99% @ 215nm)
35.3	 4-[(2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基)-N-[(1S,3R)-3-羟基戊基]吡啶-2-甲酰胺	1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ = 10.70 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.6 Hz, 2.7, 1H), 6.80 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.40 – 4.33 (m, 1H), 4.23 – 4.17 (m, 1H), 3.67 (s, 2H), 2.01 – 1.93 (m, 2H), 1.75 – 1.65 (m, 3H), 1.61 – 1.55 (m, 1H). LC-MS (方法 A): Rt 2.36 min; MS m/z 390.3/392.3 = [M+H]⁺ (98% @ 215nm)

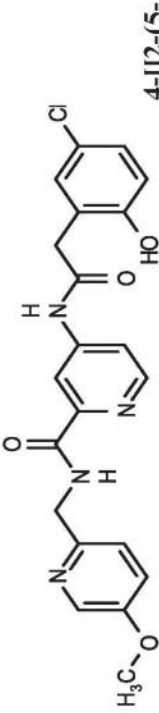
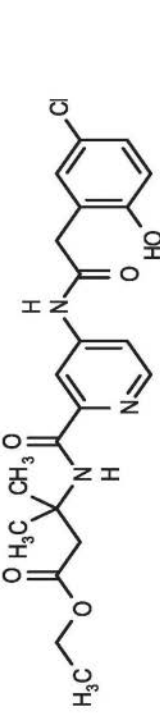
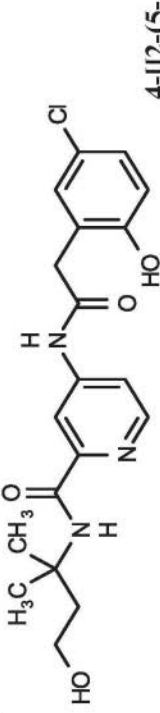
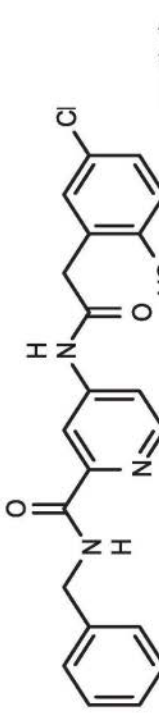
[2025]

35.4	 4-[[2-(5-氯-2-羟基-2-甲基-丙基)-N-(吡啶-2-基)乙酰基]乙基]苯基]乙酰胺	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.43 (d, J = 5.6, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.17 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 5.4, 2.1 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.08 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.96 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.59 – 3.62 (m, 2H), 3.48 – 3.51 (m, 2H), 1.29 (s, 3H), LC-MS (方法 A): Rt 2.21 min; MS m/z 394.3/337.3 = [M+H]⁺ (95% @ 215nm)
35.6	 4-[[2-(5-氯-2-羟基-2-甲基-丙基)-N-(吡啶-2-基)乙酰基]乙基]苯基]乙酰胺	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.52 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.31 – 4.21 (m, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.72 (s, 2H), 1.82 – 1.74 (m, 3H), 1.75 – 1.64 (m, 1H), 1.62 – 1.55 (m, 1H), 1.55 – 1.49 (m, 1H), 1.49 – 1.39 (m, 2H), LC-MS (方法 A): Rt 2.56 min; MS m/z 404.2/406.2 = [M+H]⁺ (100% @ 215nm)
35.7	 4-[[2-(5-氯-2-羟基-2-甲基-丙基)-N-(吡啶-2-基)乙酰基]乙基]苯基]乙酰胺	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.40 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 8.87 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.30 – 7.25 (m, 2H), 7.21 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 6.96 – 6.89 (m, 3H), 6.79 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.02 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.46 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 2.02 – 1.94 (m, 2H), LC-MS (方法 A): Rt 3.45 min; MS m/z 440.3/442.3 = [M+H]⁺ (98% @ 215nm)
35.8	 4-[[2-(5-氯-2-羟基-2-甲基-丙基)-N-(吡啶-2-基)乙酰基]乙基]苯基]乙酰胺	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.66 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 1.36 (s, 3H), 0.80 – 0.75 (m, 2H), 0.64 – 0.57 (m, 2H).

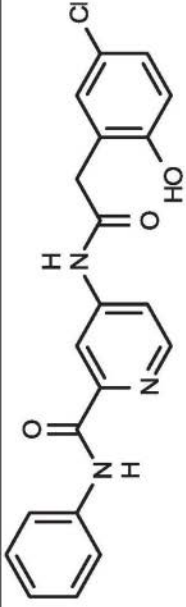
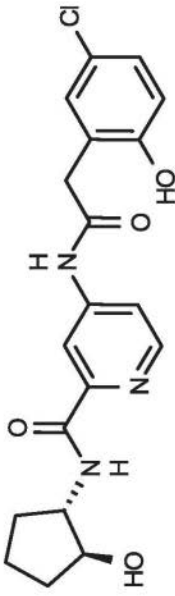
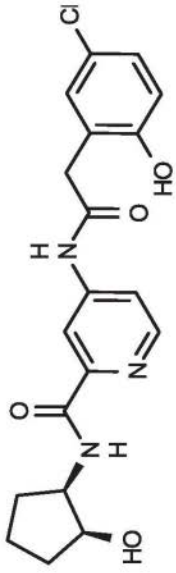
[2026]

	吡啶-2-甲酰胺	LC-MS (方法 A): Rt 2.85 min; MS m/z 360.1/362.1 = [M+H] ⁺ 1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.68 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.60 (m, 1H), 8.53 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.90 – 7.80 (m, 2H), 7.60 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.39 – 7.27 (m, 1H), 7.22 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 1.76 (s, 6H). LC-MS (方法 A): Rt 2.34 min; MS m/z 425.3/427.2 = [M+H] ⁺ (98% @ 215nm)
35.9	 4-[[2-(5-氯-2-吡啶基)乙酰胺基]-N-(1-甲基-1-(2-吡啶基)乙基)吡啶-2-甲酰胺	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.81 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.78 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.31 – 7.25 (m, 2H), 7.25 – 7.20 (m, 3H), 7.20 – 7.15 (m, 1H), 7.14–7.09 (m, 1H), 6.80 (d, 1H), 3.66 (s, 2H), 2.61 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.85 (p, J = 7.6 Hz, 2H). LC-MS (方法 A): Rt 3.53 min; MS m/z 424.3/426.3 = [M+H] ⁺ (98% @ 215nm)
35.10	 4-[[2-(5-氯-2-吡啶基)乙酰胺基]-N-(3-苯基丙基)吡啶-2-甲酰胺	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.72 (br. s, 1H), 9.80 (br. s, 1H), 9.08 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.60 – 8.55 (m, 1H), 8.53 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.76 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.41 – 7.38 (m, 1H), 7.31 – 7.28 (m, 1H), 7.21 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.10 (dt, J = 8.2, 5.5 Hz, 1H), 5.03 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.87 – 3.80 (m, 1H), 3.76 – 3.70 (m, 1H), 3.67 (s, 2H). LC-MS (方法 A): Rt 2.09 min; MS m/z 427.2/429.2 = [M+H] ⁺ (98% @ 215nm)
35.11	 4-[[2-(5-氯-2-吡啶基)乙酰胺基]-N-[2-羟基-1-(2-吡啶基)乙基]吡啶-2-甲酰胺	

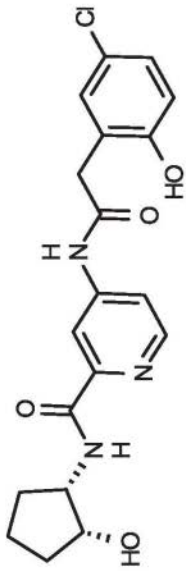
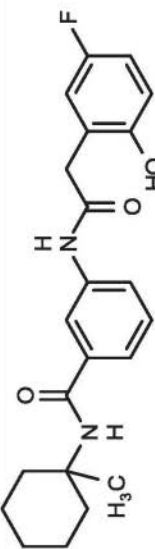
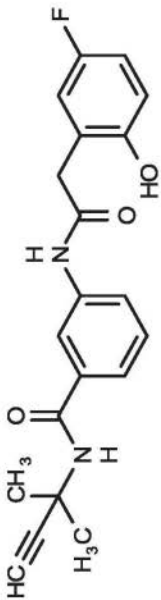
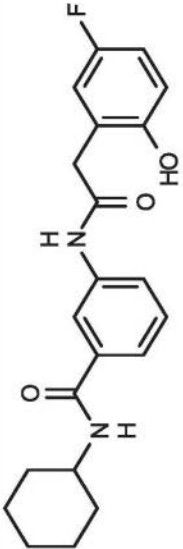
[2027]

35.12	 氯-2-羟基-苯基)乙酰胺 氨基 N-(5-甲氧基-2-吡啶基)甲 基 吡啶-2-甲酰胺	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.74 (br. s, 1H), 9.82 (br. s, 1H), 9.23 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 9.5, 2.5 Hz, 2H), 7.84 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.6, 3.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.67 (s, 2H). LC-MS (方法 A): Rt 2.39 min; MS m/z 427.2/429.2 = [M+H]⁺ (100% @ 215nm)
35.13	 3-[[4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰胺 氨基 吡啶-2-羧基 氨基 3-甲氧基-丁酸乙酯	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.74 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.18 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.03 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.81 (s, 2H), 1.47 (s, 6H), 1.11 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LC-MS (方法 A): Rt 3.39 min; MS m/z 434.3/436.3 = [M+H]⁺ (92% @ 215nm)
35.14	 氯-2-羟基-苯基)乙酰胺 氨基 N-(3-羟基-1,1-二甲基-丙基) 吡啶-2-甲酰胺	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.71 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.42 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.63 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.56 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 1.86 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.41 (s, 6H). LC-MS (方法 A): Rt 2.56 min; MS m/z 392.2/394.2 = [M+H]⁺ (100% @ 215nm)
35.15	 -4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰胺 氨基 吡啶-2-甲酰胺 N-苄基	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.70 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 9.25 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.31 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 7.26 - 7.21 (m, 1H), 7.20 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.66 (s, 2H). LC-MS (方法 A): Rt 3.23 min; MS m/z 396.4/398.4 = [M+H]⁺ (100% @ 215nm)

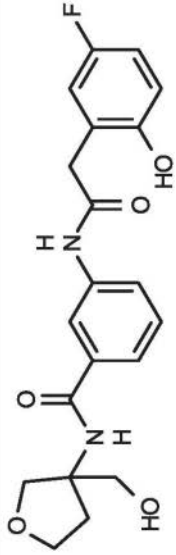
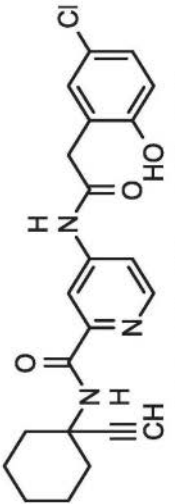
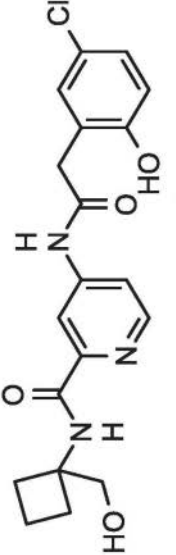
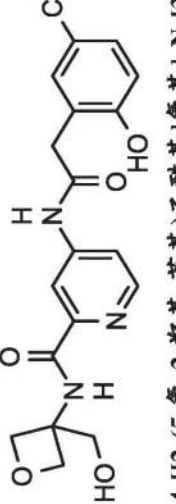
[2028]

35.16	 4-[[2-(5-氯-2-羟基-2-苯基-乙酰胺基)-N-苯基-吡啶-2-甲酰胺基]吡啶-2-甲酰胺	215nm) ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.78 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.58 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.92 – 7.86 (m, 3H), 7.39 – 7.33 (m, 2H), 7.23 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.16 – 7.08 (m, 2H), 6.81 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.69 (s, 2H). LC-MS (方法 A): Rt 3.41 min; MS m/z 382.3/384.3 = [M+H]⁺ (100% @ 215nm)
35.17	 4-[[2-(5-氯-2-羟基-2-苯基-乙酰胺基)-N-[(1S,2S)-2-羟基-2-苯基]吡啶-2-甲酰胺基]吡啶-2-甲酰胺	215nm) ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.70 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.02 – 3.94 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.03 – 1.95 (m, 1H), 1.90 – 1.81 (m, 1H), 1.71 – 1.59 (m, 2H), 1.54 – 1.42 (m, 2H). LC-MS (方法 A): Rt 2.50 min; MS m/z 390.2/392.2 = [M+H]⁺ (99% @ 215nm)
35.18	 4-[[2-(5-氯-2-羟基-2-苯基-乙酰胺基)-N-[(1R,2S)-2-羟基-2-苯基]吡啶-2-甲酰胺基]吡啶-2-甲酰胺	215nm) ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.75 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.43 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.05 – 3.98 (m, 2H), 3.66 (s, 2H), 1.99 – 1.88 (m, 1H), 1.88 – 1.79 (m, 1H), 1.79 – 1.71 (m, 1H), 1.64 – 1.57 (m, 1H), 1.56 – 1.46 (m, 2H). LC-MS (方法 A): Rt 2.58 min; MS m/z 390.3/392.3 = [M+H]⁺ (100% @ 215nm)

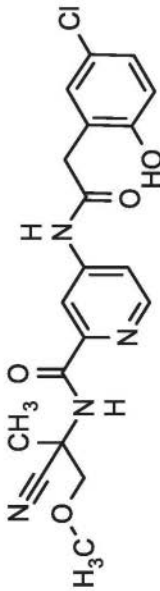
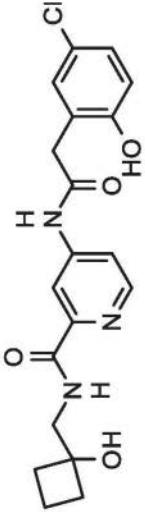
[2029]

35.19	 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰胺]羧基]吡啶-2-甲酰胺 N-[(1S,2R)-2-羟基-5-氯-1-苯基]乙酰胺	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.73 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.06 – 3.97 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.01 – 1.90 (m, 1H), 1.89 – 1.79 (m, 1H), 1.80 – 1.71 (m, 1H), 1.65 – 1.58 (m, 1H), 1.57 – 1.46 (m, 2H). LC-MS (方法 A): Rt 2.63 min; MS m/z 390.3/392.3 = [M+H]⁺ (99% @ 215nm)
35.20	 3-[[2-(5-氟-2-羟基-苯基)乙酰胺]羧基]环己烷-1-甲酰胺 N-(1-甲基环己基)苯甲酰胺	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.17 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 7.90 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.43 – 7.40 (m, 2H), 7.34 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 9.4, 3.2 Hz, 1H), 6.89 (td, J = 8.6, 3.2 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 8.8, 4.9 Hz, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.21 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 1.54 – 1.41 (m, 5H), 1.38 – 1.29 (m, 2H), 1.32 (s, 3H), 1.28 – 1.22 (m, 1H). LC-MS (方法 A): Rt 3.36 min; MS m/z 385.3 = [M+H]⁺ (98% @ 215nm)
35.21	 N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)-3-[[2-(5-氟-2-羟基-苯基)乙酰胺]羧基]苯甲酰胺	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.19 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.94 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.79 – 7.75 (m, 1H), 7.44 (dt, J = 7.8, 1.29 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 9.4, 3.2 Hz, 1H), 6.89 (td, J = 8.6, 3.2 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 8.8, 4.9 Hz, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.08 (s, 1H), 1.59 (s, 6H). LC-MS (方法 A): Rt 2.67 min; MS m/z 355.3 = [M+H]⁺ (97% @ 215nm)
35.22	 N-环己基-3-[[2-(5-氟-2-羟基-苯基)乙酰胺]羧基]苯甲酰胺	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.18 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.15 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.96 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.79 – 7.75 (m, 1H), 7.47 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 9.4, 3.2 Hz, 1H), 6.89 (td, J = 8.6, 3.2 Hz, 1H), 6.79 – 6.75 (m, 1H), 3.78 – 3.68 (m, 1H), 3.61 (s, 2H), 1.85 – 1.68 (m, 4H), 1.60 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.31 (q, J = 10.7, 8.8 Hz, 4H), 1.18 – 1.06 (m, 1H).

[2030]

		LC-MS (方法 A): Rt 3.03 min; MS m/z 371.3 = [M+H] ⁺ (98% @ 215nm)
		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.18 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.95 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.81 – 7.75 (m, 1H), 7.50 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 9.4, 3.2 Hz, 1H), 6.89 (td, J = 8.6, 3.2 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 8.8, 4.9 Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 3.89 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.81 – 3.73 (m, 3H), 3.69 – 3.61 (m, 4H), 2.22 (dt, J = 12.8, 6.4 Hz, 1H), 2.05 (dt, J = 12.9, 7.7 Hz, 1H).
35.23	3-[[2-(5-氟-2-羟基-1-苯基乙氧基)-2-氧基]苯基]-N-[3-(羟基甲基)四氢呋喃-3-基]苯甲酰胺	LC-MS (方法 A): Rt 1.98 min; MS m/z 389.2 = [M+H] ⁺ (98% @ 215nm)
		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.72 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.19 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.27 (s, 1H), 2.15 – 2.08 (m, 2H), 1.95 – 1.86 (m, 2H), 1.62 – 1.50 (m, 5H), 1.34 – 1.23 (m, 1H).
35.24	4-[[2-(5-氯-2-羟基-1-苯基乙氧基)-2-氧基]苯基]-N-(1-乙炔基环己基)吡啶-2-甲酰胺	LC-MS (方法 A): Rt 3.62 min; MS m/z 412.1/414.1 = [M+H] ⁺ (98% @ 215nm)
		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.68 (s, 1H), 9.82 (br s, 1H), 8.45 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.21 – 8.14 (m, 1H), 7.82 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.00 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.61 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 2.07 – 2.01 (m, 2H), 1.89 – 1.78 (m, 1H), 1.78 – 1.66 (m, 1H).
35.25	4-[[2-(5-氯-2-羟基-1-苯基乙氧基)-2-氧基]苯基]-N-[1-(羟基甲基)环丁基]吡啶-2-甲酰胺	LC-MS (方法 A): Rt 2.53 min; MS m/z 390.2/392.2 = [M+H] ⁺ (98% @ 215nm)
		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.69 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.49 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.18 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 4.53 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.70 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.67 (s, 2H).
35.26	4-[[2-(5-氯-2-羟基-1-苯基乙氧基)-2-氧基]苯基]-N-[3-(羟基甲基)氧杂	

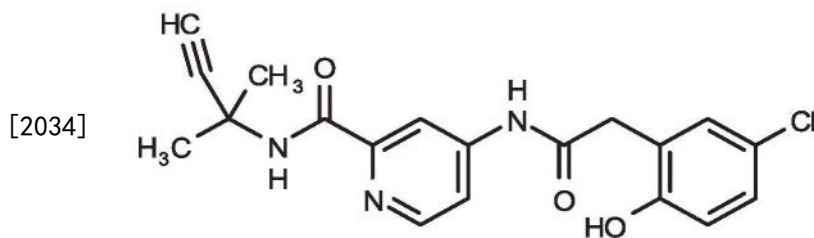
[2031]

环丁烷-3-基]吡啶-2-甲酰胺		LC-MS (方法 A): Rt 2.11 min; MS m/z 392.2/394.2 = [M+H] ⁺ (98% @ 215nm)
 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-氧基-2-甲氧基-1-甲基-乙基)吡啶-2-甲酰胺	35.27	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.78 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.52 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.67 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 1.71 (s, 3H). LC-MS (方法 A): Rt 3.02 min; MS m/z 403.2/405.2 = [M+H]⁺ (98% @ 215nm)
 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-羟基环丁基)吡啶-2-甲酰胺	35.28	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.68 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.42 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.38 (s, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.43 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.00 – 1.86 (m, 4H), 1.70 – 1.57 (m, 1H), 1.57 – 1.41 (m, 1H). LC-MS (方法 A): Rt 2.59 min; MS m/z 390.1/392.1 = [M+H]⁺ (95% @ 215nm)

[2032] 实施例36

[2033] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)吡啶-2-甲

酰胺

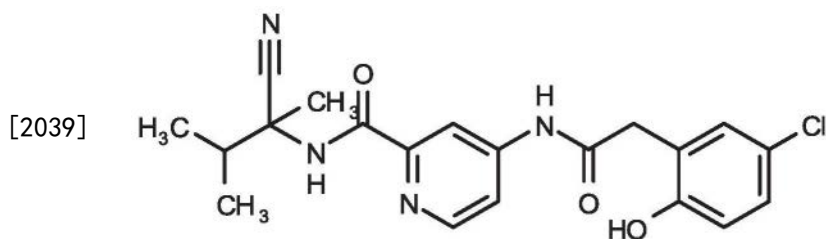


[2035] 向4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酸(实施例31步骤1)(20g, 63.25mmol, 97%)、2-甲基丁-3-炔-2-胺(7.99mL, 75.9mmol)及DIPEA(16.57mL, 94.88mmol)在DMF(315mL)中的溶液中,添加HATU(28.86g, 75.9mmol),将混合物在室温搅拌1小时。将得到的混合物在真空下浓缩,将残余物溶于EtOAc中,并用1M HCl、1M NaOH和盐水依次洗涤。将酸性洗液用EtOAc再萃取,将合并的有机萃取物用1M NaOH、盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并在真空下浓缩,得到黄色泡沫状物。将该泡沫状物吸附于硅胶,并用色谱纯化,用含0-100% EtOAc的庚烷洗脱,将分离物质混悬于MeCN(50mL)中,并加热至回流直至所有固体溶解,使得到的溶液冷却至室温,并保持8小时,得到结晶。过滤该结晶,用冰冷MeCN洗涤并在真空烘箱中干燥过夜,得到标题化合物的第一批。将来自的滤液与来自色谱的不纯级分合并,并经硅胶色谱再纯化,用含0-100% EtOAc的庚烷洗脱。将分离的物质与第一批合并,并通过在MeCN中回流加热再次重结晶。使溶液冷却,并置于室温下,得到结晶,将其过滤,用冰冷MeCN洗涤,并在真空烘箱中干燥,得到标题化合物的结晶固体。

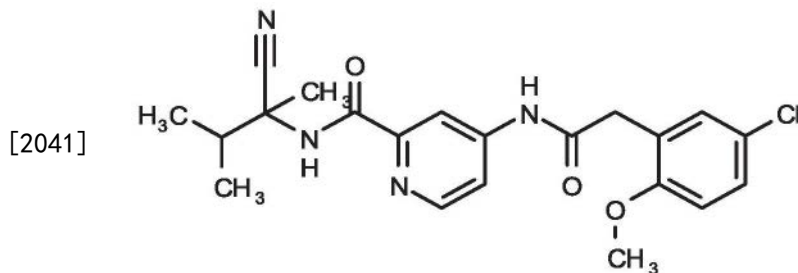
[2036] ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ10.71(br s, 1H), 9.82(br s, 1H), 8.46(d, J=5.5Hz, 1H), 8.31(s, 1H), 8.19(d, J=1.9Hz, 1H), 7.84(dd, J=5.5, 2.2Hz, 1H), 7.22(d, J=2.7Hz, 1H), 7.12(dd, J=8.6, 2.7Hz, 1H), 6.81(d, J=8.6Hz, 1H), 3.68(s, 2H), 3.20(s, 1H), 1.64(s, 6H). LC-MS(方法A): Rt 3.07min; MS m/z 372.1/374.1=[M+H]⁺(99%@215nm)

[2037] 实施例37

[2038] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-氰基-1,2-二甲基-丙基)吡啶-2-甲酰胺



[2040] 步骤1: 4-[[2-(5-氯-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-氰基-1,2-二甲基-丙基)吡啶-2-甲酰胺



[2042] 向4-[[2-(5-氯-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酸(实施例8.1步骤2)(100mg, 0.31mmol)在DMF(2mL)中的溶液中,添加DIPEA(0.06mL, 0.33mmol)及HATU(124mg, 0.33mmol),将混合物搅拌15分钟。将得到的混合物用2-氨基-2,3-二甲基-丁腈(37mg, 0.33mmol)处理,并持续搅拌55分钟。将混合物用水(10mL)稀释,并用EtOAc(3x 10mL)萃取,将合并的有机萃取物用水(10mL)、盐水(10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,并在真空下浓缩,得到粗制油状物。将该粗制油状物吸附于硅胶上,并经硅胶色谱纯化,用含10-100%EtOAc的庚烷洗脱,得到油状物,将该油状物与醚研磨,得到标题化合物的白色固体。

[2043] ¹H NMR (250MHz, DMSO-d₆) δ10.75 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.51 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.21 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.86 (dd, J=5.5, 2.2Hz, 1H), 7.37-7.25 (m, 2H), 7.07-6.95 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 2.63-2.53 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.08 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.97 (d, J=6.8Hz, 3H) .

[2044] LC-MS(方法E): Rt 1.21min; MS m/z 415.1/417.1 = [M+H]⁺ (95% @215nm)

[2045] 步骤2: 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-氰基-1,2-二甲基-丙基)吡啶-2-甲酰胺

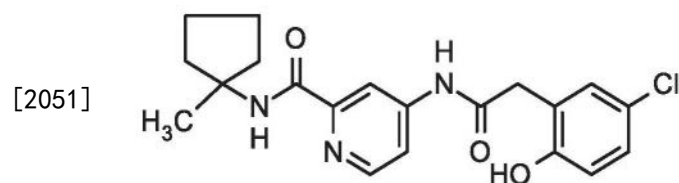
[2046] 将含4-[[2-(5-氯-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-氰基-1,2-二甲基-丙基)吡啶-2-甲酰胺(步骤1)(84mg, 0.19mmol)的DCM(2mL)的冰冷(0℃)溶液用含1M BBr₃的DCM(962μL, 0.96mmol)处理,并在室温搅拌15分钟。将反应用甲醇(1mL)淬灭,将得到的混合物在真空下还原。将残余物再溶于EtOAc中,并用饱和NaHCO₃和盐水洗涤。分离有机层,经Na₂SO₄干燥,并在真空下浓缩。将残余物溶于DMSO:MeOH(800μL, 1:1)中,过滤,并经由制备型HPLC(酸性pH,标准洗脱方法)醇化,合并产物级分,在真空下浓缩,将残余物再溶于MeCN:H₂O(5mL, 1:2),并冷冻干燥,得到标题化合物的白色粉末。

[2047] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ10.76 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.51 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.21 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.87 (dd, J=5.5, 2.2Hz, 1H), 7.22 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.12 (dd, J=8.6, 2.7Hz, 1H), 6.81 (d, J=8.6Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 2.56 (hept, J=6.8Hz, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.08 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.97 (d, J=6.8Hz, 3H) .

[2048] LC-MS(方法A): Rt 3.25min; MS m/z 401.2/403.2 = [M+H]⁺ (100% @215nm)

[2049] 实施例38

[2050] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-甲基环戊基)吡啶-2-甲酰胺



[2052] 将4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酸(实施例31步骤1)(100mg, 0.33mmol)及DIPEA(0.23mL, 1.3mmol)混悬于DMF(2.1mL)中,并用1-甲基环戊胺盐酸盐(66mg, 0.49mmol)处理,然后用HATU(149mg, 0.39mmol)处理,且该混合物在室温搅拌24小时,将得到的混合物用EtOAc(10mL)稀释,并用NaHCO₃饱和水溶液(10mL)、水(10mL)、盐水(10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,并在真空下浓缩。将该残余物溶于MeOH(800μL),过滤,并通过制备型HPLC(酸性pH,早期洗脱方法)纯化,得到标题化合物的白色固体。

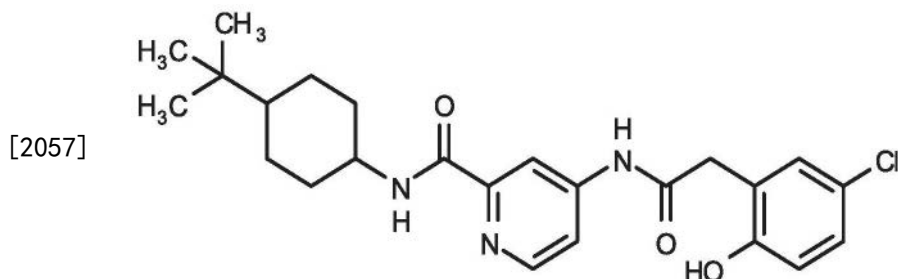
[2053] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ10.69 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 8.44 (d, J=5.5Hz, 1H),

8.17 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.81 (dd, J=5.5, 2.2Hz, 1H), 7.21 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.12 (dd, J=8.6, 2.7Hz, 1H), 6.80 (d, J=8.6Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 2.14-2.05 (m, 2H), 1.70-1.60 (m, 6H), 1.43 (s, 3H) .

[2054] LC-MS(方法A): Rt 3.54min; MS m/z 388.2/390.2 = [M+H]⁺ (100% @215nm)

[2055] 实施例39

[2056] N-(4-叔丁基环己基)-4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺 (1:1顺式/反式混合物)



[2058] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酸(实施例31步骤1) (150mg, 0.49mmol) 及DIPEA (0.26mL, 1.47mmol) 混悬于DMF (1.95mL) 中,并用4-叔丁基环己胺 (1:1顺式/反式混合物) (91mg, 0.59mmol) 及HATU (223mg, 0.59mmol) 处理,将混合物搅拌3小时。将该混合物用EtOAc (10mL) 稀释,将有机物用NaHCO₃饱和水溶液 (2x 10mL) 洗涤,将有机层经Na₂SO₄干燥,过滤,并在真空下浓缩。将残余物溶于DMSO:MeCN (800μl, 1:1), 过滤,并通过制备型HPLC(酸性pH, 早期洗脱方法) 纯化,合并产物级分,用饱和碳酸氢钠中和并用EtOAc (3x 20mL) 萃取,将合并的有机萃取物在真空下浓缩,得到标题化合物的淡黄色固体。

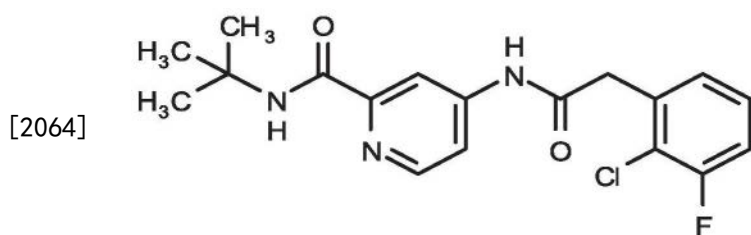
[2059] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.95-10.61 (m, 2H), 9.93-9.68 (m, 2H), 8.49 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.46 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.36 (d, J=8.7Hz, 1H), 8.28 (d, J=7.6Hz, 1H), 8.21 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.19 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.83 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.81 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.24-7.19 (m, 2H), 7.13 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.12 (d, J=2.7Hz, 1H), 6.80 (d, J=8.6Hz, 2H), 4.13-4.07 (m, 1H), 3.68-3.65 (m, 4H), 1.93-1.83 (m, 4H), 1.81-1.73 (m, 2H), 1.69-1.60 (m, 2H), 1.60-1.51 (m, 2H), 1.42-1.33 (m, 2H), 1.24 (s, 1H), 1.17-1.03 (m, 5H), 1.03-0.97 (m, 1H), 0.89-0.83 (m, 18H)。含有顺式和反式产物的1:1混合物。

[2060] LC-MS(方法A): Rt 4.34min; MS m/z 444.4/446.4 = [M+H]⁺ (42% @215nm)

[2061] LC-MS(方法A): Rt 4.36min; MS m/z 444.4/446.4 = [M+H]⁺ (52% @215nm)

[2062] 实施例40

[2063] N-叔丁基-4-[[2-(2-氯-3-氟-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺



[2065] 向2-(2-氯-3-氟-苯基)乙酸 (146mg, 0.78mmol) 在THF (3mL) 中的溶液中,添加DIPEA (271μL, 1.55mmol)、4-氨基-N-叔丁基-吡啶-2-甲酰胺(实施例3步骤1) (100mg,

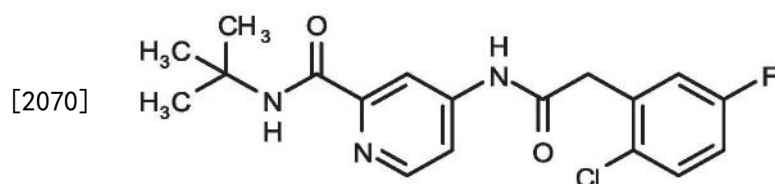
0.52mmol) 及 HATU (236mg, 0.62mmol), 将混合物在室温搅拌 90 分钟, 将得到的混合物分配于 EtOAc (20mL) 与水 (20mL) 之间, 将水溶液部分用 EtOAc (2x 20mL) 萃取。将合并的有机萃取物用水 (20mL)、盐水 (20mL) 洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 并在真空下浓缩。残余物经硅胶色谱纯化, 用在庚烷中的 EtOAc 洗脱, 得到标题化合物的白色无定形固体。

[2066] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 8.40 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.18 (dd, J=5.5, 2.1Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.75 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.30-7.23 (m, 1H), 7.21-7.10 (m, 2H), 3.94 (s, 2H), 1.47 (s, 9H)。

[2067] LC-MS (方法 A): Rt 3.49min; MS m/z 364.2/366.2 = [M+H]⁺ (100% @ 215)

[2068] 实施例 40.1

[2069] N-叔丁基-4-[[2-(2-氯-5-氟-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺



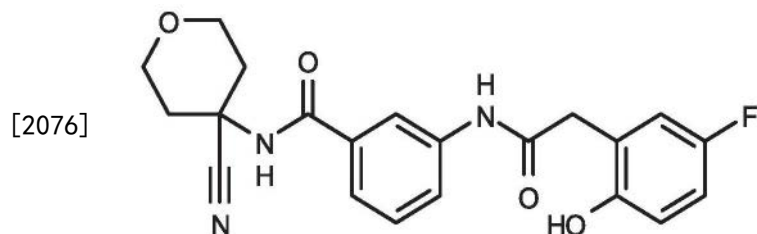
[2071] 类似于实施例 40, 由 4-氨基-N-叔丁基-吡啶-2-甲酰胺 (实施例 3 步骤 1) 和 2-(2-氯-5-氟-苯基) 乙酸制备标题化合物。

[2072] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.90 (s, 1H), 8.46 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.18 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.80 (dd, J=5.5, 2.2Hz, 1H), 7.51 (dd, J=8.8, 5.3Hz, 1H), 7.36 (dd, J=9.4, 3.1Hz, 1H), 7.20 (td, J=8.5, 3.1Hz, 1H), 3.93 (s, 2H), 1.40 (s, 9H)。

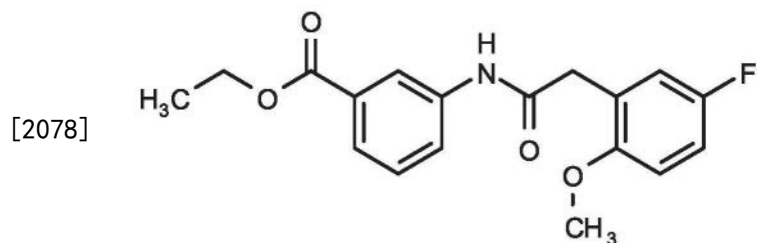
[2073] LC-MS (方法 A): Rt 3.51min; MS m/z 364 = [M+H]⁺

[2074] 实施例 41

[2075] N-(4-氰基四氢吡喃-4-基)-3-[[2-(5-氟-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]苯甲酰胺



[2077] 步骤 1: 3-[[2-(5-氟-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]苯甲酸乙酯

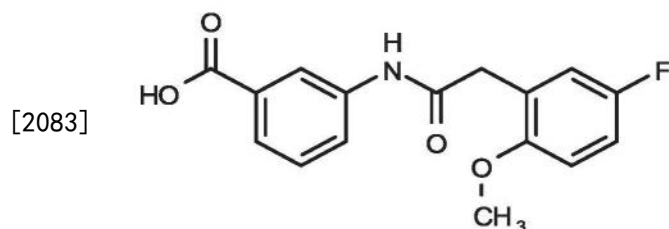


[2079] 将 3-氨基苯甲酸乙酯 (300mg, 1.82mmol) 及 2-(5-氟-2-甲氧基-苯基) 乙酸 (334mg, 1.82mmol) 在 1,4-二噁烷 (5mL) 中的混合物用含 50% **T3P**® 溶液的 EtOAc (2.31mL, 1.82mmol) 和 TEA (634μL, 3.63mmol) 处理。在室温搅拌 2 小时后, 将混合物分配于水 (20mL) 与 EtOAc (20mL) 之间, 分离有机层, 经 Na₂SO₄ 干燥, 并在真空下浓缩。经硅胶色谱纯化粗制残余物, 用在庚烷中的 EtOAc 洗脱, 得到标题化合物的白色固体。

[2080] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.31 (s, 1H), 8.26 (t, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.86-7.82 (m, 1H), 7.63 (dt, $J=7.79, 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.45 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.11 (dd, $J=9.2, 3.1\text{Hz}$, 1H), 7.07 (td, $J=8.6, 3.2\text{Hz}$, 1H), 6.98 (dd, $J=9.0, 4.6\text{Hz}$, 1H), 4.31 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 1.31 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H).

[2081] LC-MS (方法E): Rt 1.20min; MS m/z 332.1 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100% @215nm)

[2082] 步骤2: 3-[[2-(5-氟-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]苯甲酸

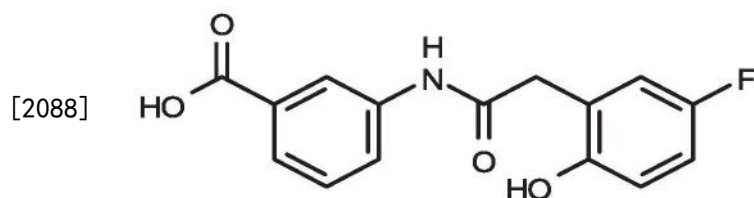


[2084] 将含3-[[2-(5-氟-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]苯甲酸乙酯(步骤1) (470mg, 1.42mmol) 的THF (3mL) 及MeOH (1mL) 用2M LiOH水溶液 (2.84mL, 5.67mmol) 处理, 将反应混合物在室温搅拌2小时。在真空下移除挥发性溶剂, 将水溶液部用水 (100mL) 稀释, 并用2M HCl 溶液酸化至pH 2, 过滤收集得到的沉淀, 用水 (30mL) 洗涤, 并在真空下, 得到标题化合物的白色固体。

[2085] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 12.92 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 8.23 (t, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 7.84-7.78 (m, 1H), 7.63-7.58 (m, 1H), 7.42 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.11 (dd, $J=9.2, 3.1\text{Hz}$, 1H), 7.07 (td, $J=8.6, 3.2\text{Hz}$, 1H), 6.98 (dd, $J=9.0, 4.7\text{Hz}$, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.66 (s, 2H).

[2086] LC-MS (方法E): Rt 1.02min; MS m/z 304.0 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (98% @215nm)

[2087] 步骤3: 3-[[2-(5-氟-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]苯甲酸



[2089] 向3-[[2-(5-氟-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]苯甲酸(步骤2) (400mg, 1.29mmol) 在DCM (5mL) 中的溶液中, 添加含1M BBr_3 的DCM (5.17mL, 5.17mmol)。将反应混合物在室温搅拌3小时, 将得到的混合物在真空下浓缩, 将粗制残余物分配于水 (60mL) 与EtOAc (60mL) 之间。分离有机层, 经 Na_2SO_4 干燥, 并在真空下浓缩, 得到标题化合物的灰紫色固体。

[2090] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 12.91 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.24 (t, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 7.87-7.79 (m, 1H), 7.62-7.59 (m, 1H), 7.42 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.00 (dd, $J=9.4, 3.1\text{Hz}$, 1H), 6.89 (td, $J=8.6, 3.2\text{Hz}$, 1H), 6.77 (dd, $J=8.8, 4.9\text{Hz}$, 1H), 3.62 (s, 2H).

[2091] LC-MS (方法E): Rt 0.98min; MS m/z 290.0 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (89% @215nm)

[2092] 步骤4: N-(4-氰基四氢吡喃-4-基)-3-[[2-(5-氟-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]苯甲酰胺

[2093] 类似于实施例1.1步骤3, 由3-[[2-(5-氟-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]苯甲酸(步骤3) 和4-氨基四氢吡喃-4-甲腈制备标题化合物。

[2094] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.27 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.05 (t, $J=$

1.8Hz, 1H), 7.86-7.79 (m, 1H), 7.52 (d, J=7.8, 1.3Hz, 1H), 7.42 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.00 (dd, J=9.4, 3.2Hz, 1H), 6.89 (td, J=8.6, 3.2Hz, 1H), 6.78 (dd, J=8.8, 4.9Hz, 1H), 3.87 (dt, J=12.2, 4.0Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.62-3.56 (m, 2H), 2.35-2.28 (m, 2H), 2.04-1.97 (m, 2H).

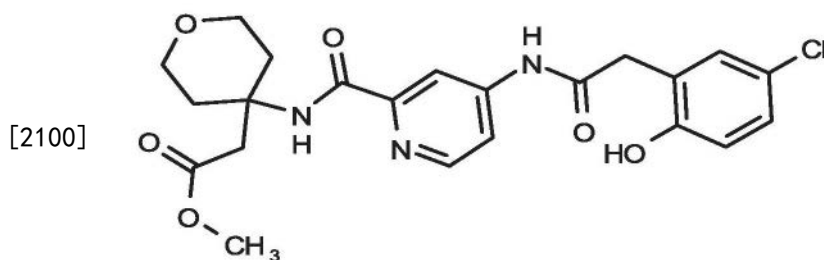
[2095] LC-MS(方法A): Rt 2.41min; MS m/z 398.2 = [M+H]⁺ (97% @215nm)

[2096] 实施例42

[2097] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[4-(2-羟基乙基)四氢吡喃-4-基]吡啶-2-甲酰胺



[2099] 步骤1: 2-[4-[[4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-羰基]氨基]四氢吡喃-4-基]乙酸甲酯



[2101] 类似于实施例33, 由2-(4-氨基四氢吡喃-4-基)乙酸甲酯和4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酸(实施例31步骤1)制备标题化合物。

[2102] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.47 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.19-8.17 (m, 2H), 7.81 (dd, J=5.5, 2.2Hz, 1H), 7.20 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.10 (dd, J=8.6, 2.7Hz, 1H), 6.78 (d, J=8.6Hz, 1H), 3.71-3.66 (m, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.53-3.45 (m, 5H), 2.91 (s, 2H), 2.33-2.27 (m, 2H), 1.79-1.72 (m, 2H)。

[2103] LC-MS(方法E): Rt 1.06min; MS m/z 462.1 = [M+H]⁺ (87% @215nm)

[2104] 步骤2: 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[4-(2-羟基乙基)四氢吡喃-4-基]吡啶-2-甲酰胺

[2105] 将含2-[4-[[4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-羰基]氨基]四氢吡喃-4-基]乙酸甲酯(步骤1) (50mg, 0.11mmol) 的无水THF (2mL) 的冷却(-78℃) 溶液用含2.4M 氢化铝锂的THF (90μL, 0.22mmol) 处理, 并在-78℃ 搅拌10分钟。添加另一部分的含2.4M 氢化铝锂的THF (45μL, 0.11mmol), 并在-78℃ 持续搅拌5分钟, 使得到的混合物温热至室温, 并搅拌16小时, 添加2M NaOH (3mL), 将混合物用EtOAc (10mL) 萃取, 有机相以罗谢尔盐(Rochelle Salt) 溶液(2x 10mL) 洗涤, 经Na₂SO₄ 干燥, 并在真空下浓缩, 通过制备型HPLC(酸性pH, 标准洗脱方法) 纯化, 得到标题化合物的类白色固体。

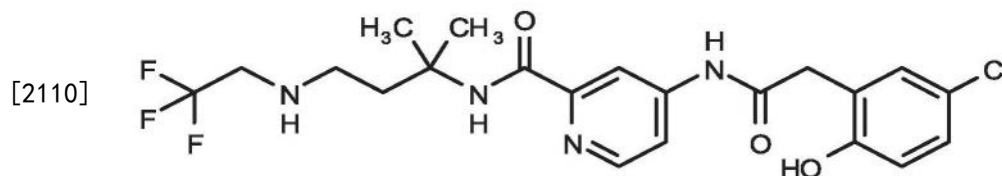
[2106] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.70 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.47 (d, J=5.5Hz, 1H),

8.18 (d, J=1.9Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.83 (dd, J=5.5, 2.2Hz, 1H), 7.22 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.12 (dd, J=8.6, 2.7Hz, 1H), 6.81 (d, J=8.6Hz, 1H), 4.38 (s, 1H), 3.68-3.62 (m, 4H), 3.51-3.45 (m, 4H), 2.31-2.24 (m, 2H), 1.99 (t, J=7.0Hz, 2H), 1.68-1.61 (m, 2H)。

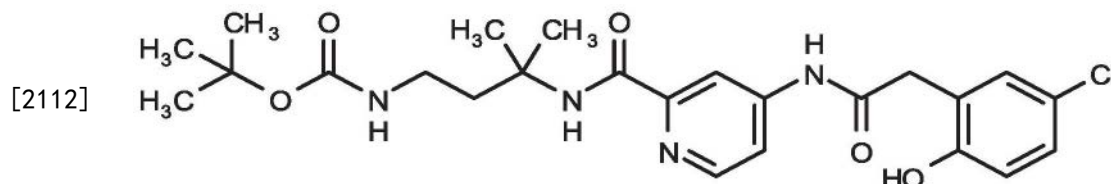
[2107] LC-MS(方法A): Rt 2.32min; MS m/z 434.2/434.6 = [M+H]⁺ (100% @215nm)

[2108] 实施例43

[2109] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[1,1-二甲基-3-(2,2,2-三氟乙基)氨基]吡啶-2-甲酰胺



[2111] 步骤1: N-[3-[[4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-羰基]氨基]-3-甲基-丁基]氨基甲酸叔丁基酯

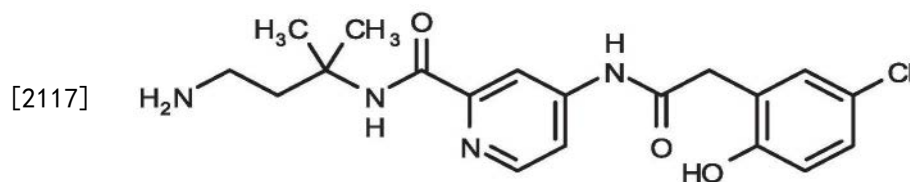


[2113] 类似于实施例33,由N-(3-氨基-3-甲基-丁基)氨基甲酸叔丁基酯和4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酸(实施例31步骤1)制备标题化合物。

[2114] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ=1.33 (s, 9H), 1.37 (s, 6H), 1.85-1.93 (m, 2H), 2.91-2.98 (m, 2H), 3.66 (s, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.79 (d, J=8.6, 1H), 7.11 (dd, J=8.6, 2.7, 1H), 7.20 (d, J=2.7, 1H), 7.81 (dd, J=5.5, 2.2, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.17 (d, J=2.0, 1H), 8.44 (d, J=5.5, 1H), 10.84 (s, 1H)。

[2115] LC-MS(方法E): Rt 1.18min; MS m/z 491/493 = [M+H]⁺ (92% @215nm)

[2116] 步骤2: N-(3-氨基-1,1-二甲基-丙基)-4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺

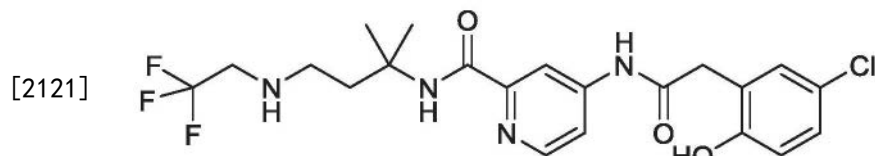


[2118] 将N-[3-[[4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-羰基]氨基]-3-甲基-丁基]氨基甲酸叔丁基酯(步骤1) (302mg, 0.62mmol)溶于含20% TFA的DCM (2.0mL)中,将混合物在室温搅拌18小时,将得到的混合物在重力作用下装载于2g **Isolute®** SCX-2滤罐上,以1:1 DCM/MeOH (100mL)洗涤柱,将产物用在MeOH (100mL)中的1:1的DCM/1M NH₃洗脱,得到标题化合物的白色结晶固体。

[2119] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ11.13 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.42 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.15 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.79 (dd, J=5.5, 2.2Hz, 1H), 7.18 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.09 (dd, J=8.6, 2.7Hz, 1H), 6.76 (d, J=8.6Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 2.65-2.63 (m, 2H), 1.83-1.77 (m, 2H),

1.39(s,6H).LC-MS(方法E):Rt 0.86min;MS m/z 391.1/393.1=[M+H]⁺(99%@215nm)

[2120] 步骤3:4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[1,1-二甲基-3-(2,2,2-三氟乙基氨基)丙基]吡啶-2-甲酰胺



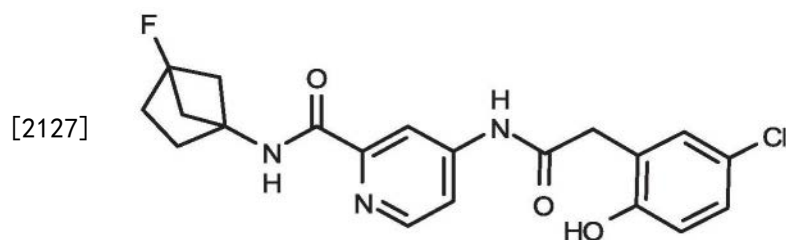
[2122] 将N-(3-氨基-1,1-二甲基-丙基)-4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(步骤2)(39mg,0.1mmol)在THF(1mL)中的溶液用三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙酯(0.015mL,0.10mmol)处理,并在室温搅拌16小时。添加另一部分的三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙酯(0.015mL,0.10mmol),将混合物搅拌另2小时。将该反应混合物在真空下浓缩,并经硅胶色谱纯化粗产物,用含75%EtOAc的庚烷(等梯度)洗脱,得到标题化合物的白色固体。

[2123] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ10.74(s,1H),9.83(s,1H),8.42(d,J=5.5Hz,1H),8.36(s,1H),8.15(d,J=2.1Hz,1H),7.80(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),7.21(d,J=2.7Hz,1H),7.11(dd,J=8.6,2.7Hz,1H),6.79(d,J=8.6Hz,1H),3.66(s,2H),3.22-3.15(m,2H),2.67-2.64(m,2H),2.35-2.31(m,1H),1.90-1.85(m,2H),1.38(s,6H)。

[2124] LC-MS(方法A):Rt 2.10min;MS m/z 473.2/475.2=[M+H]⁺(100%@215nm)

[2125] 实施例44

[2126] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(4-氟-1-二环[2.1.1]己基)吡啶-2-甲酰胺



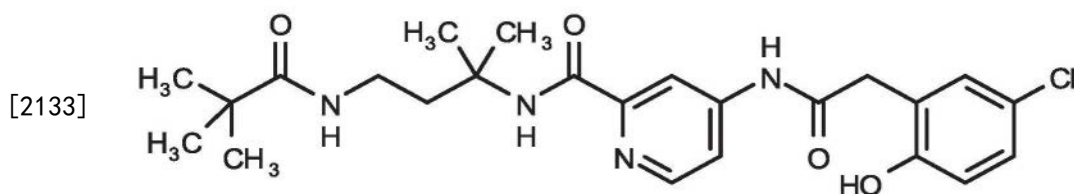
[2128] 向4-氟二环[2.1.1]己-1-胺盐酸盐(21mg,0.14mmol)、DIPEA(0.09mL,0.52mmol)和4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酸(实施例31步骤1)(40mg,0.13mmol)在DMF(1mL)中的溶液中,添加HATU(55mg,0.14mmol),将反应混合物在室温搅拌2小时,将得到的混合物用EtOAc(10mL)和水(10mL)稀释,分离有机层,经Na₂SO₄干燥,并在真空下浓缩。将残余物溶于DMSO:MeCN:H₂O(1.4mL,3:3:1)中,过滤,并通过制备型HPLC(碱性pH,早期洗脱方法)纯化,得到标题化合物的类白色固体。

[2129] ¹H NMR(500MHz,甲醇-d₄) δ8.47(dd,J=5.5,0.5Hz,1H),8.14(dd,J=1.7,0.5Hz,1H),7.91(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),7.20(d,J=2.6Hz,1H),7.11(dd,J=8.6,2.6Hz,1H),6.79(d,J=8.6Hz,1H),3.73(s,2H),2.22-2.11(m,4H),2.09-2.05(dd,2H),1.96-1.89(m,2H)。

[2130] LC-MS(方法A):Rt 3.21min;MS m/z 404.3/406.3=[M+H]⁺(100%@215nm)

[2131] 实施例45

[2132] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[3-(2,2-二甲基丙酰基氨基)-1,1-二甲基-丙基]吡啶-2-甲酰胺



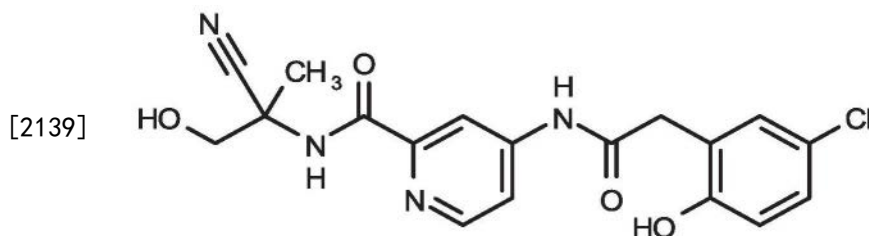
[2134] 类似于实施例33,由N-(3-氨基-1,1-二甲基-丙基)-4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(实施例43步骤2)和2,2-二甲基丙酸制备标题化合物。

[2135] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.68 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.45 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 8.19 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.81 (dd, $J=5.5, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.40 (t, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 7.22 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.12 (dd, $J=8.6, 2.7\text{Hz}$, 1H), 6.80 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.12-3.02 (m, 2H), 1.95-1.87 (m, 2H), 1.39 (s, 6H), 1.04 (s, 9H)。

[2136] LC-MS(方法A): Rt 3.0min; MS m/z 475.4/477.4 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100% @215nm)

[2137] 实施例46

[2138] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-氰基-2-羟基-1-甲基-乙基)吡啶-2-甲酰胺



[2140] 将4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酸(实施例31步骤1)(120mg, 0.39mmol)和DIPEA(273 μL , 1.57mmol)混悬于THF(2mL)中,并用2-氨基-3-羟基-2-甲基-丙腈盐酸盐(64mg, 0.47mmol)处理,然后用HATU(179mg, 0.47mmol)处理。在室温搅拌18小时后,将得到的混合物分配于DCM(10mL)与水(10mL)之间,分离有机部分,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并在真空下浓缩。将残余物经硅胶色谱纯化,用含0-100% TBME的庚烷、含0-100% TBME的MeOH洗脱。将得到的残余物溶于DMSO:MeOH(1200 μL , 1:1),并通过制备型HPLC(酸性pH, 早期洗脱方法)纯化,将产物级分在真空下浓缩以移除挥发性有机物。将得到的水性混合物用 NaHCO_3 饱和水溶液(3mL)及DCM(5mL)处理,并搅拌直至澄清。通过疏水性PTFE烧结管以过滤分离有机部分,并在真空下浓缩,得到标题化合物的白色结晶固体。

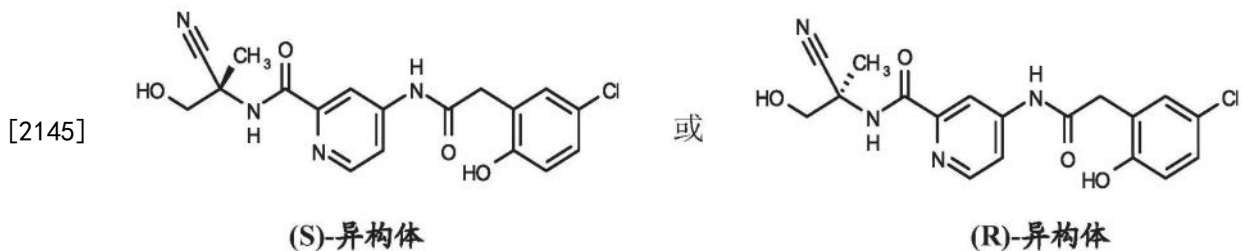
[2141] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.80 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.50 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 8.23 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.87 (dd, $J=5.5, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.22 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.12 (dd, $J=8.6, 2.7\text{Hz}$, 1H), 6.80 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 5.90 (t, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 3.81 (dd, $J=10.9, 5.4\text{Hz}$, 1H), 3.73 (dd, $J=10.9, 5.2\text{Hz}$, 1H), 3.68 (s, 2H), 1.66 (s, 3H)。

[2142] LC-MS(方法A): Rt 2.47min; MS m/z 389.3/391.2 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (99% @215nm)

[2143] 使用超临界流体色谱法[手性柱:25%乙醇:75% CO_2 , 经Chiralpak IC 25cm柱, 4mL/min], 手性分离外消旋4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-氰基-2-羟基-1-甲基-乙基)吡啶-2-甲酰胺, 提供单个的对映异构体:

[2144] 实施例46a: 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[(1S)-1-氰基-2-羟基-1-甲基-乙基]吡啶-2-甲酰胺或4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[(1R)-1-氰

基-2-羟基-1-甲基-乙基]吡啶-2-甲酰胺

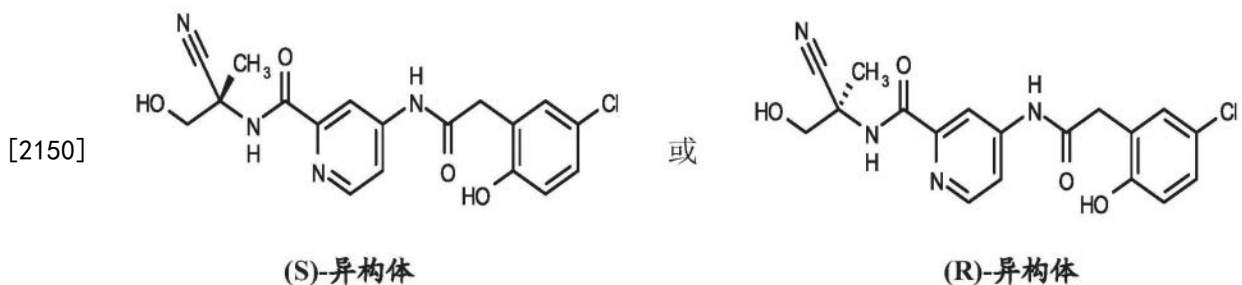


[2146] 第一洗脱峰:SFC保留时间=8.89min;MS m/z 389.0/391.0

[2147] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.86 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.50 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.22 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.86 (dd, J=5.5, 2.2Hz, 1H), 7.21 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.11 (dd, J=8.6, 2.7Hz, 1H), 6.79 (d, J=8.6Hz, 1H), 5.90 (t, J=5.1Hz, 1H), 3.81 (dd, J=11.0, 4.6Hz, 1H), 3.73 (dd, J=11.3, 4.7Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 1.66 (s, 3H).

[2148] 100% e.e

[2149] 实施例46b:4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[(1S)-1-氰基-2-羟基-1-甲基-乙基]吡啶-2-甲酰胺或4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[(1R)-1-氰基-2-羟基-1-甲基-乙基]吡啶-2-甲酰胺



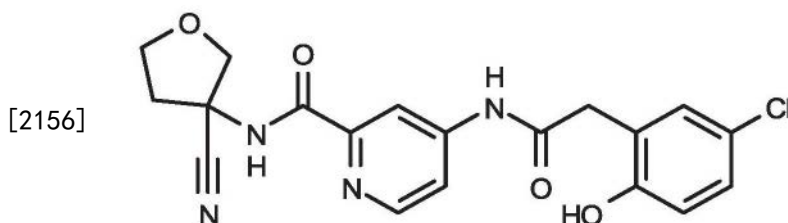
[2151] 第二洗脱峰:SFC保留时间=10.84min;MS m/z 389.0/391.0

[2152] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.50 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.22 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.86 (dd, J=5.5, 2.1Hz, 1H), 7.20 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.10 (dd, J=8.5, 2.7Hz, 1H), 6.78 (d, J=8.7Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 3.82 (dd, J=10.7, 3.3Hz, 1H), 3.73 (dd, J=10.4, 2.9Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 1.66 (s, 3H).

[2153] 88% e.e.

[2154] 实施例47

[2155] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(3-氰基四氢呋喃-3-基)吡啶-2-甲酰胺



[2157] 向含3-氨基四氢呋喃-3-甲腈盐酸盐 (31mg, 0.21mmol) 和4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酸 (实施例31步骤1) (60mg, 0.18mmol, 90%) 的DMF (2mL) 混合物中, 添加EDCI (74mg, 0.39mmol)、HOAt (53mg, 0.39mmol) 及DIPEA (123 μ L, 0.7mmol)。将反应混

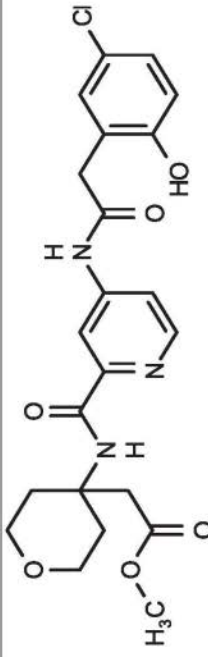
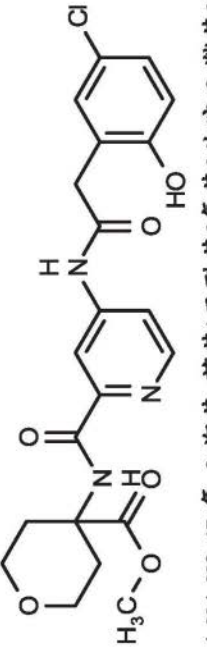
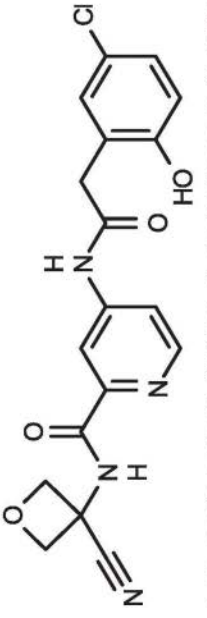
合物在室温搅拌30分钟,将得到的混合物用水(10mL)稀释,然后用10%柠檬酸水溶液酸化至pH 4,并用DCM(10mL)萃取。使用PTFE烧结管分离有机层,并在真空下浓缩,将粗制残余物用制备型HPLC(酸性pH,早期洗脱方法)纯化,将产物级分冷冻干燥,得到标题化合物的白色固体。

[2158] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.75 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.53 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 8.22 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 7.88 (dd, $J=5.5, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.22 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.13 (dd, $J=8.6, 2.7\text{Hz}$, 1H), 6.81 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 4.27 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 4.04 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 3.97-3.91 (m, 1H), 3.90-3.84 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 2.74-2.67 (m, 1H), 2.65-2.58 (m, 1H). LC-MS(方法A): R_t 2.68min; MS m/z 401.1/403.1 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (98% @215nm)

[2159] 类似于实施例47,通过用适合的商业上可获得的胺替代3-氨基四氢呋喃-3-甲腈盐酸盐,制备以下表所列实施例(表12)的化合物。

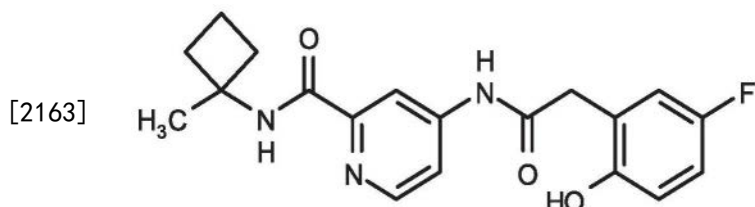
[2160]

表 12

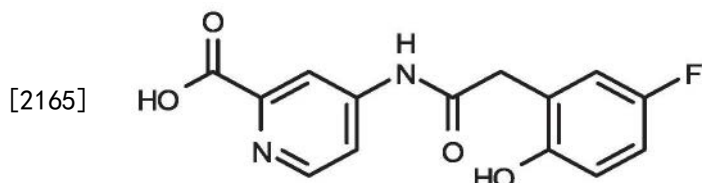
实例	结构及名称	¹ H NMR LCMS 保留时间, [M+H] ⁺ ,
47.1	 2-[4-[[4-[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-羧基]氨基]四氢吡喃-4-基]乙酸甲酯	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.71 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.49 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.19 (m, 2H), 7.83 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.72 – 3.67 (m, 4H), 3.54 – 3.48 (m, 5H), 2.92 (s, 2H), 2.35 – 2.28 (m, 2H), 1.80 – 1.72 (m, 2H). LC-MS (方法 A): Rt 2.80 min; MS m/z 462.2/464.1 = [M+H]⁺ (98% @ 215nm)
47.2	 4-[[4-[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-羧基]氨基]四氢吡喃-4-甲酸甲酯	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.69 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.52 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 5.5, 2.1 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.71 (dt, J = 11.7, 4.1 Hz, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.60 – 3.55 (m, 2H), 2.13 – 2.08 (m, 2H), 2.06 – 1.99 (m, 2H). LC-MS (方法 A): Rt 2.72 min; MS m/z 448.2/450.2 = [M+H]⁺ (100% @ 215nm)
47.3	 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(3-氨基氧杂环丁烷-3-基)吡啶-2-甲酰胺	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.77 (br. s, 1H), 10.07 (s, 1H), 9.84 (br. s, 1H), 8.54 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 4.84 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.68 (s, 2H). LC-MS (方法 A): Rt 2.59 min; MS m/z 387.1/389.1 = [M+H]⁺ (98% @ 215nm)

[2161] 实施例48

[2162] 4-[[2-(5-氟-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-甲基环丁基)吡啶-2-甲酰胺



[2164] 步骤1-3:4-[[2-(5-氟-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酸



[2166] 类似于实施例41步骤1-3,由4-氨基吡啶-2-甲酸甲酯和2-(5-氟-2-甲氧基-苯基)乙酸制备标题化合物。

[2167] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.72 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.52 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 8.28 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 7.81 (dd, $J=5.5, 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.02 (dd, $J=9.2, 3.0\text{Hz}$, 1H), 6.91 (td, $J=8.6, 3.1\text{Hz}$, 1H), 6.77 (dd, $J=8.8, 4.9\text{Hz}$, 1H), 3.67 (s, 2H).

[2168] LC-MS (方法E): R_t 0.76min; MS m/z 291.0 = $[M+H]^+$ (84% @215nm)

[2169] 步骤4:4-[[2-(5-氟-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-甲基环丁基)吡啶-2-甲酰胺

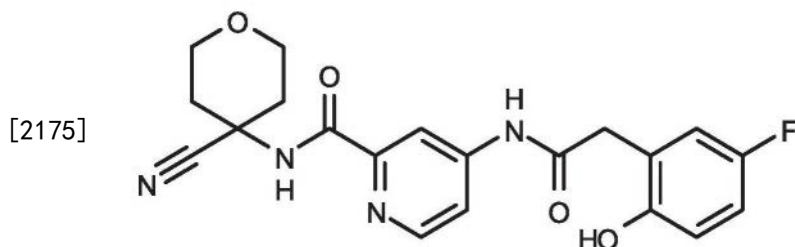
[2170] 类似于实施例47,由4-[[2-(5-氟-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酸(步骤1-3)及1-甲基环丁胺盐酸盐制备标题化合物。

[2171] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.67 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.45 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 8.16 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 7.83 (dd, $J=5.5, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.01 (dd, $J=9.4, 3.2\text{Hz}$, 1H), 6.91 (td, $J=8.6, 3.2\text{Hz}$, 1H), 6.77 (dd, $J=8.8, 4.9\text{Hz}$, 1H), 3.67 (s, 2H), 2.43-2.35 (m, 2H), 2.03-1.96 (m, 2H), 1.84-1.77 (m, 2H), 1.47 (s, 3H).

[2172] LC-MS (方法A): R_t 3.00min; MS m/z 358.2/359.2 = $[M+H]^+$ (95% @215nm)

[2173] 实施例48.1

[2174] N-(4-氰基四氢吡喃-4-基)-4-[[2-(5-氟-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺



[2176] 类似于实施例47,由4-[[2-(5-氟-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酸(实施例48,步骤1-3)及4-氨基四氢吡喃-4-甲腈制备标题化合物。

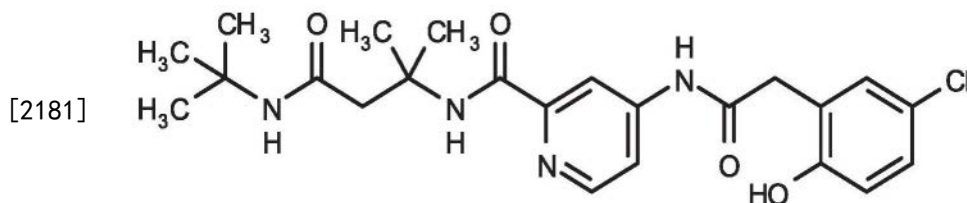
[2177] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.75 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.53 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 8.24 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.88 (dd, $J=5.5, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.03 (dd, $J=9.4, 3.2\text{Hz}$, 1H), 6.92 (td, $J=8.6, 3.2\text{Hz}$, 1H), 6.78 (dd, $J=8.8, 4.9\text{Hz}$, 1H), 3.87 (dt, $J=12.2, 3.8\text{Hz}$,

2H), 3.69 (s, 2H), 3.63-3.56 (m, 2H), 2.41-2.35 (m, 2H), 2.12-2.04 (m, 2H).

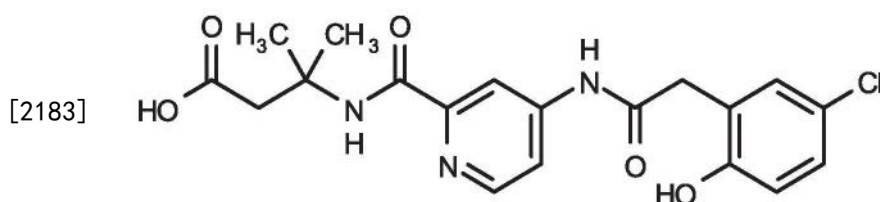
[2178] LC-MS(方法A): Rt 2.45min; MS m/z 399.2/400.2 = [M+H]⁺ (99% @215nm)

[2179] 实施例49

[2180] N-[3-(叔丁基氨基)-1,1-二甲基-3-氧代-丙基]-4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺



[2182] 步骤1: 3-[[4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-羰基]氨基]-3-甲基-丁酸



[2184] 将含3-[[4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-羰基]氨基]-3-甲基-丁酸乙酯(实施例35.13) (688mg, 1.57mmol) 的THF (7.5mL) 溶液用2M氢氧化钠水溶液 (1.57mL, 3.14mmol) 处理, 将反应混合物在室温搅拌2小时, 将得到的混合物分配于DCM (25mL) 与水 (10mL) 之间, 并添加2MKHSO₄水溶液 (10mL)。将该双相溶液搅拌直至溶液澄清, 分离有机层, 经Na₂SO₄干燥, 并在真空下浓缩, 得到标题化合物的黄色粘性凝胶。

[2185] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ = 12.21 (s, 1H), 10.67 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.44 (d, J = 5.5, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.17 (d, J = 2.0, 1H), 7.81 (dd, J = 5.5, 2.2, 1H), 7.22 (d, J = 2.7, 1H), 7.12 (dd, J = 8.6, 2.7, 1H), 6.79 (t, J = 8.6, 1H), 3.67 (s, 2H), 2.73 (s, 2H), 1.48 (s, 6H)。

[2186] LC-MS(方法E): Rt 1.04min; MS m/z 406.2/408.1 = [M+H]⁺ (83% @215nm)

[2187] 步骤2: N-[3-(叔丁基氨基)-1,1-二甲基-3-氧代-丙基]-4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺

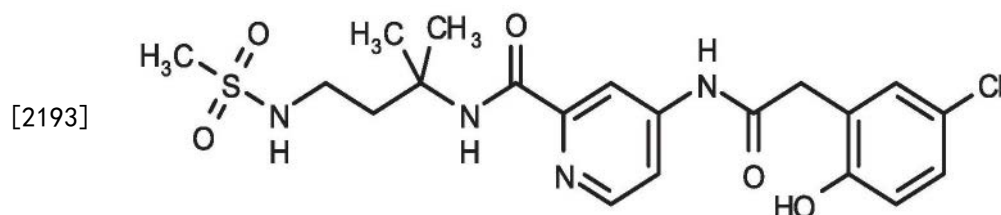
[2188] 将3-[[4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-羰基]氨基]-3-甲基-丁酸(步骤1) (120mg, 0.39mmol) 及DIPEA (205μL, 1.17mmol) 混悬于THF (2mL) 中, 并用2-甲基丙-2-胺 (62μL, 0.59mmol) 处理, 然后用HATU (179mg, 0.47mmol) 处理, 将得到的混合物在室温搅拌42小时, 然后分配于DCM (10mL) 与水 (10mL) 之间。通过疏水性PTFE烧结管过滤分离有机部分, 并在真空下浓缩。通过制备型HPLC (酸性pH, 早期洗脱方法) 纯化残余物, 得到标题化合物的白色结晶固体。

[2189] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.68 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.5Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.19 (d, J = 2.0Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 5.5, 2.2Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.22 (d, J = 2.7Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.6, 2.7Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.6Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 2.38 (s, 2H), 1.45 (s, 6H),

[2190] LC-MS(方法A): Rt 3.16min; MS m/z 461.3/463.3 = [M+H]⁺ (99% @215nm)

[2191] 实施例50

[2192] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[3-(甲磺酰氨基)-1,1-二甲基-丙基]吡啶-2-甲酰胺



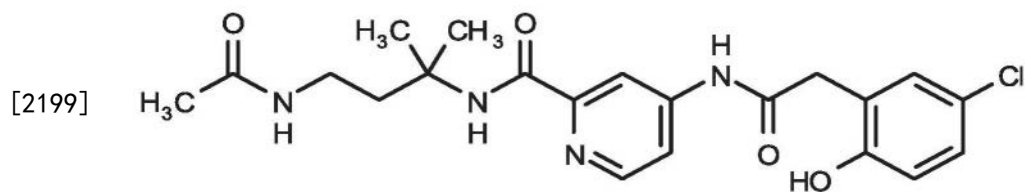
[2194] 将含N-(3-氨基-1,1-二甲基-丙基)-4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(实施例43,步骤2)(76mg,0.19mmol)的THF(0.5mL)溶液用 K_2CO_3 (54mg,0.39mmol)处理,将反应混合物在室温搅拌。制备甲磺酰氯(63.2 μ L,在1000 μ L THF中)溶液,将250 μ L等分试样滴加至反应混合物,并在室温搅拌1小时。将得到的混合物分配于DCM与水(8mL 1:1)之间,并通过疏水性PTFE烧结管过滤分离有机部分,并在真空下浓缩。将残余物溶于DMSO:MeOH(1200 μ L,1:1)中,并纯化(酸性pH,早期洗脱方法),将第一个主产物峰级分在真空下浓缩。将得到的混浊水性混合物用 $NaHCO_3$ 饱和水溶液(3mL)和DCM(5mL)处理,将双相溶液搅拌直至获得澄清的双相溶液。通过疏水性PTFE烧结管过滤分离有机部分,并在真空下浓缩,得到标题化合物的白色结晶固体。

[2195] ^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6) δ =10.79(s,1H),9.82(s,1H),8.45(d,J=5.5,1H),8.18(d,J=1.9,1H),8.04(s,1H),7.81(dd,J=5.5,2.2,1H),7.21(d,J=2.7,1H),7.12(dd,J=8.6,2.7,1H),6.92(t,J=5.8,1H),6.79(d,J=8.6,1H),3.66(s,2H),2.95(dt,J=10.9,5.9,2H),2.86(s,3H),1.97-2.06(m,2H),1.38(s,6H)。

[2196] LC-MS(方法A): R_t 2.73min;MS m/z 469.2/471.2=[M+H] $^+$ (99%@215nm)

[2197] 实施例51

[2198] N-(3-乙酰氨基-1,1-二甲基-丙基)-4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺



[2200] 将N-(3-氨基-1,1-二甲基-丙基)-4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺;2,2,2-三氟乙酸(实施例43步骤2的TFA盐)(100mg,0.16mmol)在THF(2.5mL)中的溶液用DIPEA(113 μ L,0.65mmol)处理,然后用乙酸酐(17 μ L,0.18mmol)处理,将混合物在室温搅拌6小时。添加1M NaOH水溶液(0.5mL)并在室温持续搅拌1小时。添加另外的1MNaOH水溶液(0.5mL),然后添加MeOH(~0.25mL),将混合物搅拌过夜。将得到的混合物分配于DCM(5mL)与水(3mL)之间,并分离有机部分。将水层在真空下浓缩,将粗制残余物溶在1:1的DCM/MeOH中,并经硅胶色谱纯化,用含0-100%TBME的庚烷洗脱,然后用含MeOH的TBME洗脱,得到标题化合物的澄清白色结晶固体。

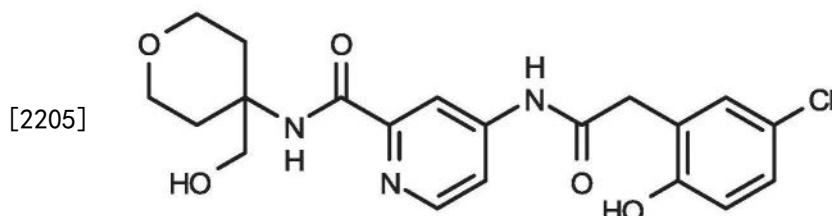
[2201] ^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6) δ =8.40(d,J=5.5,1H),8.11(d,J=1.8,1H),8.02(s,1H),7.81-7.79(m,1H),7.75(dd,J=5.5,2.1,1H),7.08(s,1H),7.00(d,J=8.2,1H),6.64

(d, J=8.1, 1H), 4.09 (s, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.00-3.09 (m, 2H), 1.88-1.95 (m, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.38 (s, 6H).

[2202] LC-MS(方法A): Rt 2.51min; MS m/z 433.3/435.3 = [M+H]⁺ (97% @215nm)

[2203] 实施例53

[2204] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[4-(羟基甲基)四氢吡喃-4-基]吡啶-2-甲酰胺



[2206] 在氮气氛下向4-[[4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-羰基]氨基]四氢吡喃-4-甲酸甲酯(实施例47.2) (52mg, 0.1161mmol) 在THF (1.5mL) 中的冷却(-78℃) 溶液中滴加含2.4M氢化铝锂的THF (97μL, 0.23mmol) 溶液。在-78℃搅拌45分钟后, 使混合物温热至室温, 并搅拌1小时, 在真空下移除溶剂, 并通过制备型HPLC (酸性pH, 早期洗脱方法) 纯化, 得到标题化合物的白色固体。

[2207] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.70 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.47 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.19 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.82 (dd, J=5.5, 2.2Hz, 1H), 7.22 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.12 (dd, J=8.6, 2.7Hz, 1H), 6.81 (d, J=8.6Hz, 1H), 4.89 (s, 1H), 3.71-3.65 (m, 4H), 3.62 (s, 2H), 3.54-3.47 (m, 2H), 2.23-2.16 (m, 2H), 1.66 (ddd, J=14.0, 10.2, 4.2Hz, 2H).

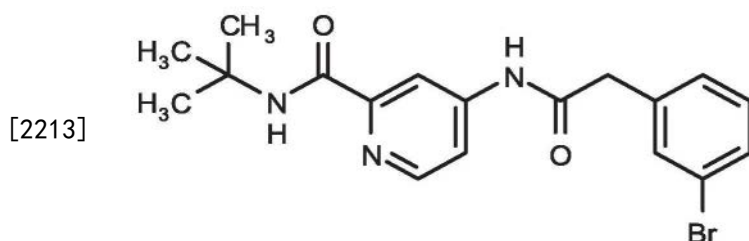
[2208] LC-MS(方法A): Rt 2.33min; MS m/z 420.1/422.1 = [M+H]⁺ (98% @215nm)

[2209] 实施例54

[2210] N-叔丁基-4-[[2-[3-(1-羟基乙基)苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺



[2212] 步骤1: 4-[[2-(3-溴苯基)乙酰基]氨基]-N-叔丁基-吡啶-2-甲酰胺



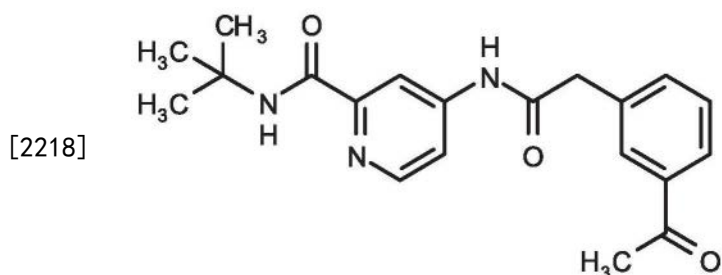
[2214] 类似于实施例21, 由2-(3-溴苯基)乙酸和4-氨基-N-叔丁基-吡啶-2-甲酰胺(实施例3步骤1) 制备标题化合物。

[2215] ¹H NMR (250MHz, DMSO-d₆) δ 10.77 (s, 1H), 8.45 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.17 (d, J=

1.9Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.80 (dd, J=5.5, 2.2Hz, 1H), 7.57-7.54 (m, 1H), 7.47 (dt, J=6.9, 2.1Hz, 1H), 7.36-7.27 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 1.39 (s, 9H).

[2216] LC-MS (方法E): Rt 1.23min; MS m/z 390.1/392.1 = [M+H]⁺ (98% @215nm)

[2217] 步骤2: 4-[[2-(3-乙酰基苯基)乙酰基]氨基]-N-叔丁基-吡啶-2-甲酰胺



[2219] 将4-[[2-(3-溴苯基)乙酰基]氨基]-N-叔丁基-吡啶-2-甲酰胺 (步骤1) (200mg, 0.51mmol)、1-乙烯氧基丁烷 (332μL, 2.56mmol)、三苯基膦 (27mg, 0.1mmol) 和 TEA (107μL, 0.61mmol) 在 MeCN (1mL) 中的溶液用氮气脱气, 并用 Pd(OAc)₂ (12mg, 0.05mmol) 处理。将混合物密封, 并在 100℃ 加热过夜。添加另一部分的 1-乙烯氧基丁烷 (332μL, 2.56mmol)、TEA (107μL, 0.61mmol)、三苯基膦 (27mg, 0.1mmol) 及 Pd(OAc)₂ (12mg, 0.05mmol), 并在 100℃ 持续加热另 8 小时, 通过 **Celite®** 过滤得到的混合物, 并用 EtOAc 洗涤, 将滤液吸附于硅胶, 并通过色谱纯化, 用含 0-100% EtOAc 的庚烷洗脱, 得到标题化合物的橘色玻璃状固体。

[2220] ¹H NMR (250MHz, 氯仿-d) δ 8.34 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.11 (dd, J=5.5, 2.3Hz, 1H), 7.90-7.84 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.50-7.43 (m, 2H), 3.77 (s, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.39 (s, 9H).

[2221] LC-MS (方法E): Rt 1.13min; MS m/z 354.1 = [M+H]⁺ (93% @215nm)

[2222] 步骤3: N-叔丁基-4-[[2-[3-(1-羟基乙基)苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺

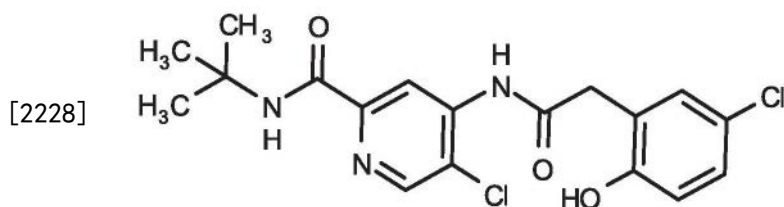
[2223] 在 0℃ 向 4-[[2-(3-乙酰基苯基)乙酰基]氨基]-N-叔丁基-吡啶-2-甲酰胺 (步骤2) (45mg, 0.12mmol) 在甲醇 (1mL) 中的溶液中添加 NaBH₄ (4.5mg, 0.12mmol), 并使混合物温热至室温。在搅拌 1 小时后, 通过添加 3 滴 NaHCO₃ 饱和溶液将反应淬灭, 并通过制备型 HPLC (酸性 pH, 标准洗脱方法) 纯化, 得到标题化合物的无色粉末。

[2224] ¹H NMR (500MHz, 甲醇-d₄) δ 8.42 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.14 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.89 (dd, J=5.5, 2.2Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.33-7.22 (m, 3H), 4.85-4.79 (m, 1H), 3.74 (s, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.43 (d, J=6.5Hz, 3H).

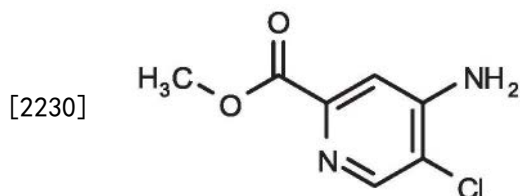
[2225] LC-MS (方法A): Rt 2.77min; MS m/z 356.3 = [M+H]⁺

[2226] 实施例 55

[2227] N-叔丁基-5-氯-4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺



[2229] 步骤1: 4-氨基-5-氯-吡啶-2-甲酸甲酯

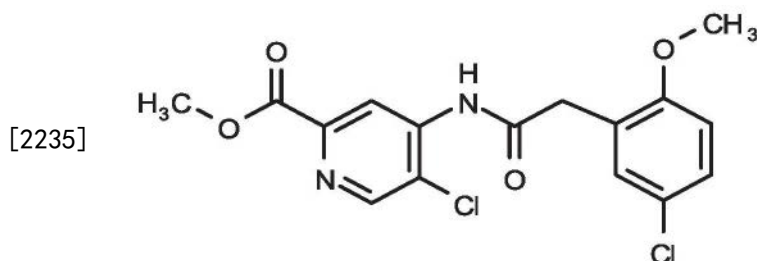


[2231] 将NCS(483mg, 3.61mmol)添加至4-氨基吡啶-2-甲酸甲酯(500mg, 3.29mmol)在DMF(10mL)中的溶液中,将反应混合物在60℃搅拌过夜。将得到的混合物用EtOAc(50mL)稀释,并用水(2x 50mL)、盐水(2x 50mL)洗涤,在硫酸钠上干燥,并在真空下浓缩。将得到的粗制残余物经由色谱纯化,在KP-NH硅胶上用含0-10%MeOH的DCM洗脱。合并混合级分,并在真空下浓缩,将得到的粗制残余物进一步经由色谱纯化,在KP-NH硅胶上用含0-100%EtOAc的庚烷洗脱,得到标题化合物的淡粉红色固体。

[2232] ^1H NMR(250MHz, DMSO- d_6) δ 8.22(s, 1H), 7.42(s, 1H), 6.68(s, 2H), 3.82(s, 3H) .

[2233] LC-MS(方法C): Rt 1.61min; MS m/z 186.8/188.8 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (90% @215nm)

[2234] 步骤2: 5-氯-4-[[2-(5-氯-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酸甲酯

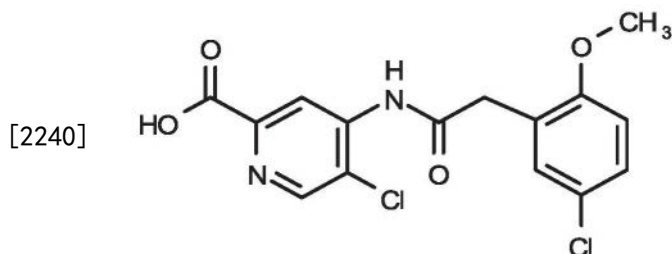


[2236] 向2-(5-氯-2-甲氧基-苯基)乙酸(106mg, 0.53mmol)和4-氨基-5-氯-吡啶-2-甲酸甲酯(步骤1)(100. mg, 0.48mmol)在1,4-二噁烷(5mL)中的溶液中加入TEA(0.17mL, 0.96mmol),然后添加含50% **T3P®**溶液的EtOAc(0.57mL, 0.96mmol)。将得到的混合物在室温在惰性气氛下搅拌过夜,将该反应混合物用EtOAc(20mL)稀释,并用水(2x 10mL)和盐水(10mL)洗涤,将有机部分经 Na_2SO_4 干燥,并在真空下浓缩。将粗制残余物经硅胶色谱纯化,用含0-100%EtOAc的庚烷洗脱,得到标题化合物的白色固体。

[2237] ^1H NMR(250MHz, DMSO- d_6) δ 9.94(s, 1H), 8.77(s, 1H), 8.72(s, 1H), 7.36-7.29(m, 2H), 7.06-6.99(m, 1H), 3.88(s, 2H), 3.86(s, 3H), 3.78(s, 3H) .

[2238] LC-MS(方法E): Rt 1.15min; MS m/z 369.0/371.0 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (91% @215nm)

[2239] 步骤3: 5-氯-4-[[2-(5-氯-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酸



[2241] 将5-氯-4-[[2-(5-氯-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酸甲酯(步骤2)(106mg, 0.26mmol)在THF(3mL)中的溶液用1M NaOH(392 μ L, 0.39mmol)处理,并在室温搅拌2小时。将得到的混合物在真空下浓缩,将残余物溶于水(15mL)中,通过添加1M HCl将其的pH调整至pH 5,并过滤得到的沉淀,且在真空烘箱中在40℃干燥,得到标题化合物的白色固

体。¹H NMR (250MHz, DMSO-d₆) δ13.33 (br. s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.36-7.30 (m, 2H), 7.07-7.01 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.79 (s, 3H)。

[2242] LC-MS (方法E): Rt 1.05min; MS m/z 355.0/357.0 = [M+H]⁺ (79% @215nm)

[2243] 步骤4-5: N-叔丁基-5-氯-4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺

[2244] 类似于实施例32步骤1及2, 由5-氯-4-[[2-(5-氯-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酸 (步骤3) 和2-甲基丙-2-胺制备标题化合物。

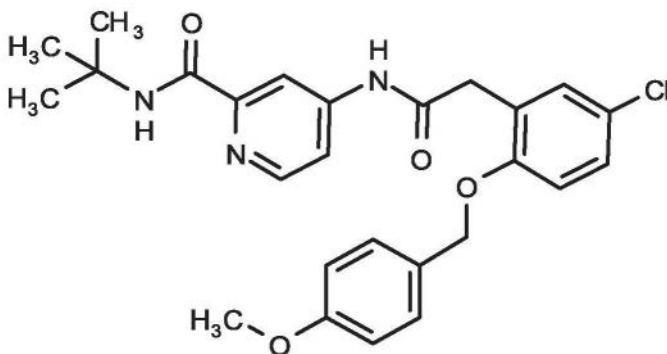
[2245] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ10.30-9.70 (m, 2H), 8.74 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.26 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.15 (dd, J=8.6, 2.7Hz, 1H), 6.84 (d, J=8.6Hz, 1H), 3.81 (s, 2H), 1.39 (s, 9H)。

[2246] LC-MS (方法A): Rt 3.64min; MS m/z 396.2/398.2 = [M+H]⁺ (97% @215nm)

[2247] 实施例56

[2248] N-叔丁基-4-[[2-[5-氯-2-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺

[2249]

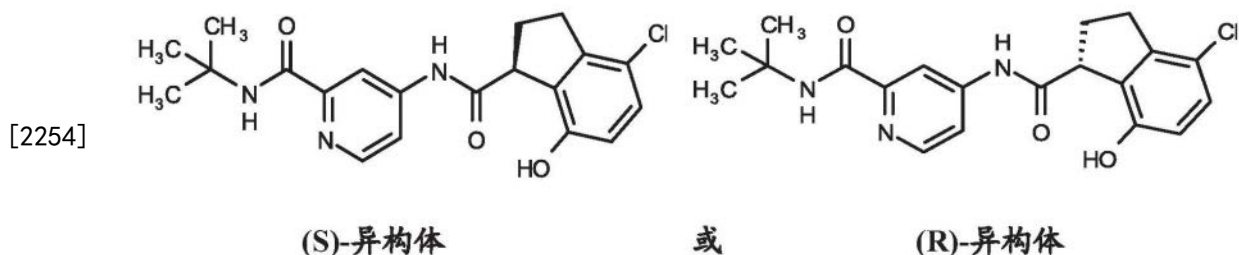


[2250] 将N-叔丁基-4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺 (实施例3) (164mg, 0.45mmol) 混悬于无水丙酮 (10mL) 中, 并用K₂CO₃ (94mg, 0.68mmol) 处理, 然后用1-(溴甲基)-4-甲氧基-苯 (100mg, 0.5mmol) 处理。将该反应混合物在压力管中在50℃加热过夜, 将得到的混合物在真空下浓缩, 然后再次溶于EtOAc (25mL) 中。将混合物用水 (25mL) 和盐水 (25mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并在真空下浓缩。将固体溶于EtOAc/MeOH (2:1 ~ 15mL) 中, 并过滤混悬液, 并用EtOAc (20mL) 洗涤, 得到标题化合物的白色固体。

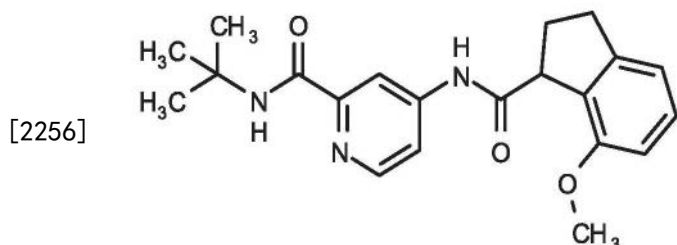
[2251] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ10.65 (s, 1H), 8.45 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.11 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.82 (dd, J=5.5, 2.2Hz, 1H), 7.34 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.30 (dd, J=8.7, 2.7Hz, 1H), 7.22 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.09 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.67-6.63 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 1.41 (s, 9H)。

[2252] LC-MS (方法A): Rt 4.13min; MS m/z 482.3/484.3 = [M+H]⁺ (91% @215nm)

[2253] 实施例57a: N-叔丁基-4-[[(1S) 或 (1R) -4-氯-7-羟基-茚满-1-羧基]氨基]吡啶-2-甲酰胺和实施例57b: N-叔丁基-4-[[(1S) 或 (1R) -4-氯-7-羟基-茚满-1-羧基]氨基]吡啶-2-甲酰胺



[2255] 步骤1:N-叔丁基-4-[(7-甲氧基茚满-1-羰基)氨基]吡啶-2-甲酰胺

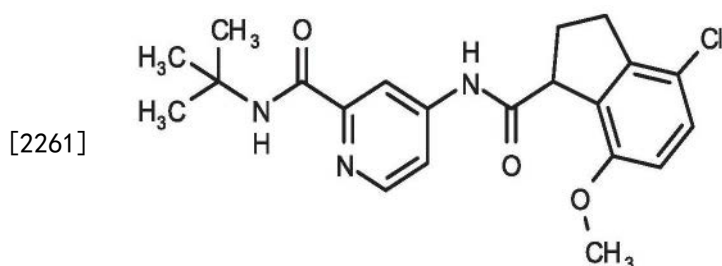


[2257] 向4-氨基-N-叔丁基-吡啶-2-甲酰胺(实施例3步骤1)(200mg,1.03mmol)和7-甲氧基茚满-1-甲酸(199mg,1.03mmol)在1,4-二噁烷(5mL)中的混合物中,添加含50% **T3P®** 溶液的EtOAc(1231 μ L,2.07mmol)和TEA(362 μ L,2.07mmol)。将反应混合物在室温在惰性气氛下搅拌16小时,将得到的混合物用EtOAc(20mL)稀释,将有机混合物用水(20mL)、饱和NaHCO₃(20mL)和盐水(20mL)洗涤,将有机部分经Na₂SO₄干燥,并在真空下浓缩。将粗制残余物经由色谱在KP-NH硅胶上用含0-80%庚烷的EtOAc洗脱纯化,得到标题化合物的淡粉红色泡沫状物。

[2258] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.67 (s, 1H), 8.44 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.22 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.83 (dd, J=5.5, 2.2Hz, 1H), 7.20 (t, J=7.8Hz, 1H), 6.87 (d, J=7.4Hz, 1H), 6.77 (d, J=8.1Hz, 1H), 4.12 (dd, J=8.8, 5.4Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.09-2.99 (m, 1H), 2.92-2.85 (m, 1H), 2.41-2.34 (m, 1H), 2.24-2.15 (m, 1H), 1.40 (s, 9H)。

[2259] LC-MS(方法E): Rt 1.21min; MS m/z 368.1 = [M+H]⁺ (100% @ 215nm)

[2260] 步骤2:N-叔丁基-4-[(4-氯-7-甲氧基-茚满-1-羰基)氨基]吡啶-2-甲酰胺



[2262] 类似于实施例24步骤2,由N-叔丁基-4-[(7-甲氧基茚满-1-羰基)氨基]吡啶-2-甲酰胺(步骤1)制备标题化合物。

[2263] ¹H NMR (250MHz, 氯仿-d) δ 8.83 (s, 1H), 8.37 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.20 (dd, J=5.6, 2.2Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.58 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.19 (d, J=8.7Hz, 1H), 6.74 (d, J=8.7Hz, 1H), 4.22 (d, J=7.5Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.23-2.77 (m, 3H), 2.32-2.15 (m, 1H), 1.47 (s, 9H)。

[2264] LC-MS(方法E): Rt 1.27min; MS m/z 402.1/404.1 = [M+H]⁺

[2265] 步骤3:实施例57a:N-叔丁基-4-[[(1S) 或 (1R) -4-氯-7-羟基-茚满-1-羰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺和实施例57b:N-叔丁基-4-[[(1S) 或 (1R) -4-氯-7-羟基-茚满-1-羰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺

[2266] 向N-叔丁基-4-[(4-氯-7-甲氧基-茚满-1-羰基)氨基]吡啶-2-甲酰胺(步骤2)(50mg, 0.12mmol)在DCM(2mL)中的溶液中加入含1M BBr₃的DCM(249μL, 0.25mmol)。将得到的混合物在室温在惰性气氛下搅拌1小时。添加另外含1M BBr₃的DCM(249μL, 0.25mmol), 将混合物搅拌另24小时。反应用水(1mL)淬灭, 并在真空下浓缩, 将粗制物质溶于EtOAc(20mL), 且有机混合物用饱和NaHCO₃(20mL)、水(20mL)和盐水(20mL)洗涤, 将有机部分在真空下浓缩, 得到外消旋混合物。

[2267] 使用超临界流体色谱法[手性柱(15%乙醇:95%CO₂, 经Chiralpak IC 25cm柱, 在15ml/min)], 手性分离外消旋N-叔丁基-4-[[4-氯-7-羟基-茚满-1-羰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺, 提供单一的对映异构体:

[2268] 实施例57a:N-叔丁基-4-[[(1S) 或 (1R) -4-氯-7-羟基-茚满-1-羰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺

[2269] SFC保留时间:6.00min

[2270] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ10.77 (br. s, 1H), 9.76 (br. s, 1H), 8.44 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.19 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.83 (dd, J=5.5, 2.2Hz, 1H), 7.07 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.61 (d, J=8.5Hz, 1H), 4.18 (dd, J=8.9, 5.2Hz, 1H), 3.05-2.96 (m, 1H), 2.93-2.84 (m, 1H), 2.43-2.36 (m, 1H), 2.27-2.19 (m, 1H), 1.40 (s, 9H) .

[2271] LC-MS(方法A):Rt 3.58min;MS m/z 388.2/390.2=[M+H]⁺(96%@215nm)

[2272] 实施例57b:N-叔丁基-4-[[(1S) 或 (1R) -4-氯-7-羟基-茚满-1-羰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺

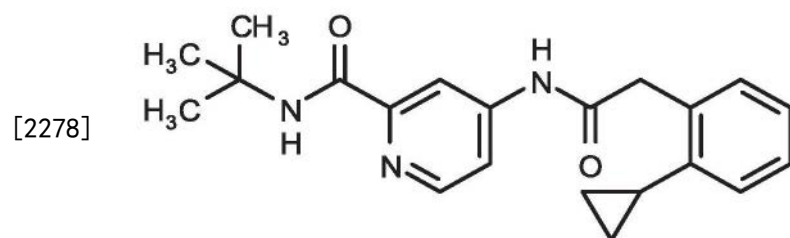
[2273] SFC保留时间:7.84min

[2274] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ10.89 (br. s, 1H), 9.76 (br. s, 1H), 8.43 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.19 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.82 (dd, J=5.5, 2.1Hz, 1H), 7.06 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.60 (d, J=8.5Hz, 1H), 4.18 (dd, J=8.9, 5.1Hz, 1H), 3.04-2.95 (m, 1H), 2.94-2.84 (m, 1H), 2.42-2.36 (m, 1H), 2.29-2.21 (m, 1H), 1.40 (s, 9H) .

[2275] LC-MS(方法A):Rt 3.58min;MS m/z 388.2/390.2=[M+H]⁺(95%@215nm)

[2276] 实施例58

[2277] N-叔丁基-4-[[2-(2-环丙基苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺



[2279] 将含4-[[2-(2-溴苯基)乙酰基]氨基]-N-叔丁基-吡啶-2-甲酰胺(实施例23.13)(100mg, 0.25mmol)、环丙基硼酸(44mg, 0.51mmol)、磷酸三钾(215mg, 1.01mmol)的甲苯(5mL)和水(0.5mL)混合物用氮气脱气10分钟, 并用Pd(OAc)₂(11mg, 0.05mmol)及P(Cy)₃(28mg, 0.1mmol)处理, 将反应混合物密封并在100℃加热5小时。冷却至室温后, 该混合物通

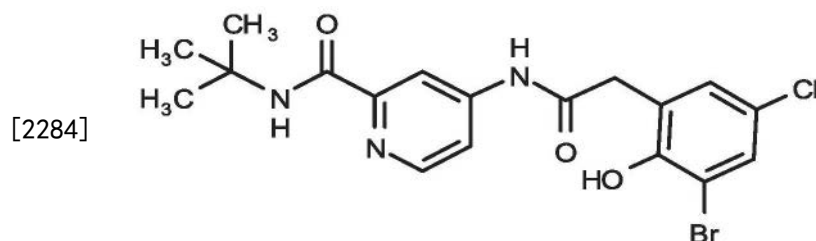
过 **Celite®** 过滤, 将滤液用 EtOAc (10mL) 和水 (10mL) 稀释, 分离有机层, 经 Na_2SO_4 干燥, 并在真空下浓缩。将粗制物质通过制备型 HPLC (碱性 pH, 早期洗脱方法) 纯化, 然后用制备型 HPLC (酸性 pH, 早期洗脱方法) 纯化。经硅胶色谱用含 0-100% EtOAc 的庚烷洗脱进一步纯化, 得到标题化合物的类白色固体。

[2280] ^1H NMR (500MHz, 甲醇- d_4) δ 8.43 (dd, $J=5.6, 0.4\text{Hz}$, 1H), 8.13 (dd, $J=2.2, 0.4\text{Hz}$, 1H), 7.92 (dd, $J=5.5, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.23 (dd, $J=7.3, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.21-7.13 (m, 2H), 7.07 (dd, $J=7.3, 1.2\text{Hz}$, 1H), 3.98 (s, 2H), 2.01-1.91 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 0.95-0.82 (m, 2H), 0.67-0.58 (m, 2H) .

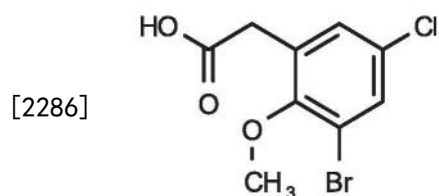
[2281] LC-MS (方法A): Rt 3.69min; MS m/z 352.3 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (99% @215nm)

[2282] 实施例59

[2283] 4-[[2-(3-溴-5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-叔丁基-吡啶-2-甲酰胺



[2285] 步骤1: 2-(3-溴-5-氯-2-甲氧基-苯基)乙酸

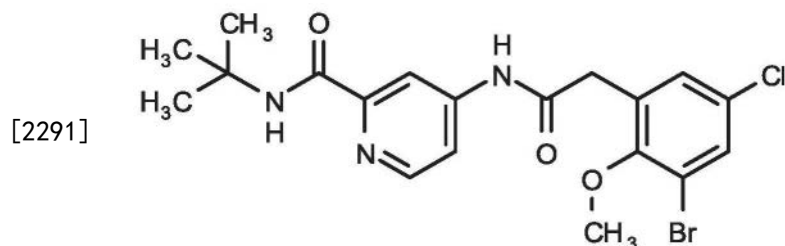


[2287] 将溴 (8mL, 139.34mmol) 添加至 2-(5-氯-2-甲氧基-苯基)乙酸 (1g, 4.98mmol) 在乙酸 (8mL) 中的搅拌溶液中, 将混合物在室温搅拌1小时, 将反应混合物冷却至 0°C , 并用 EtOAc (50mL) 处理, 然后用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 饱和水溶液 (约30mL) 处理。分离有机层, 并在真空下浓缩, 获得黄色粘胶状固体, 将该固体通过 C18 反相色谱纯化, 用 10-100% (含 0.1% 甲酸的水: 含 0.1% 甲酸的 MeCN) 洗脱, 得到标题化合物的类白色固体。

[2288] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 12.53 (s, 1H), 7.67 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 7.41 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.65 (s, 2H) .

[2289] LC-MS (方法E): Rt 1.08min; MS m/z 未观测到 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100% @215nm)

[2290] 步骤2: 4-[[2-(3-溴-5-氯-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]-N-叔丁基-吡啶-2-甲酰胺



[2292] 向 2-(3-溴-5-氯-2-甲氧基-苯基)乙酸 (步骤1) (755mg, 2.7mmol)、4-氨基-N-叔丁

基-吡啶-2-甲酰胺(实施例3步骤1)(475.mg,2.46mmol)和TEA(644 μ L,3.69mmol)在1,4-二噁烷(10mL)中的搅拌溶液中,添加含50% **T3P**[®]溶液的EtOAc(2.19mL,3.69mmol)。将得到的混合物在室温搅拌2小时,然后用水(40mL)及EtOAc(50mL)稀释。分离有机层,用水(50mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,并在真空下浓缩。将粗制物质经硅胶色谱纯化,用含0-100%EtOAc的庚烷洗脱,得到标题化合物的类白色固体。

[2293] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.83 (s, 1H), 8.47 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.18 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.82 (dd, J=5.5, 2.2Hz, 1H), 7.71 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.48 (d, J=2.6Hz, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 1.41 (s, 9H)。

[2294] LC-MS(方法E): Rt 1.29min; MS m/z 454.0/456.0/458.0 = [M+H]⁺ (99% @215nm)

[2295] 步骤3: 4-[[2-(3-溴-5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-叔丁基-吡啶-2-甲酰胺

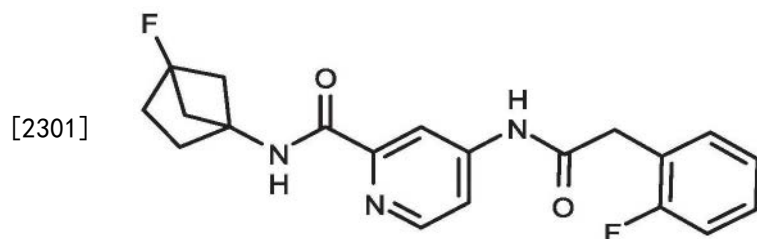
[2296] 在0℃将含1M BBr₃的DCM(0.2mL,0.2mmol)添加至含4-[[2-(3-溴-5-氯-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]-N-叔丁基-吡啶-2-甲酰胺(步骤2)(30mg,0.07mmol)的DCM(1mL)的搅拌的混悬液中。使混合物温热至室温,并搅拌1小时,将反应通过添加饱和NaHCO₃(20mL)淬灭,然后用EtOAc(20mL)稀释,分离有机层,经Na₂SO₄干燥,并在真空下浓缩。粗产物通过制备型HPLC(酸性pH,早期洗脱方法)纯化,将含级分的产物合并,并冻干过夜,得到标题化合物的类白色粉末。

[2297] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.93 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.45 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.15 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.81 (dd, J=5.5, 2.2Hz, 1H), 7.52 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.28 (d, J=2.5Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 1.40 (s, 9H)。

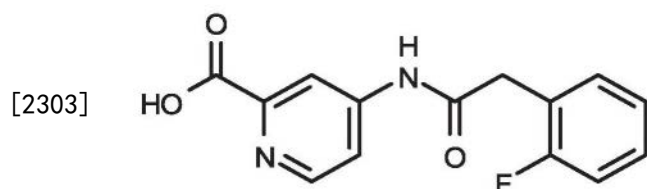
[2298] LC-MS(方法A): Rt 3.81min; MS m/z 440.1/442.1 = [M+H]⁺ (99% @215nm)

[2299] 实施例60

[2300] N-(4-氟-1-二环[2.1.1]己基)-4-[[2-(2-氟苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺



[2302] 步骤1-2: 4-[[2-(2-氟苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酸



[2304] 类似于实施例30步骤1-2,由2-(2-氟苯基)乙酸和4-氨基吡啶-2-甲酸甲酯制备标题化合物。

[2305] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.82 (s, 1H), 8.51 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.23 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.78 (dd, J=5.5, 2.1Hz, 1H), 7.39 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.36-7.31 (m, 1H), 7.21-7.15 (m, 2H), 3.81 (s, 2H)。

[2306] LC-MS(方法E):Rt 0.81min;MS m/z 275.0=[M+H]⁺(100%@215nm)

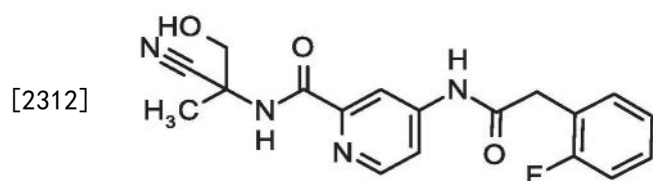
[2307] 步骤3:N-(4-氟-1-二环[2.1.1]己基)-4-[[2-(2-氟苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺

[2308] 类似于实施例30步骤3,由4-[[2-(2-氟苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酸(步骤1-2)和4-氟二环[2.1.1]己-1-胺盐酸盐制备标题化合物。

[2309] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ10.82(s,1H),9.05(s,1H),8.47(d,J=5.5Hz,1H),8.16(d,J=2.0Hz,1H),7.83(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),7.40(td,J=7.6,1.6Hz,1H),7.36-7.31(m,1H),7.21-7.15(m,2H),3.81(s,2H),2.13-2.05(m,4H),1.99-1.95(m,2H),1.87-1.82(m,2H).LC-MS(方法A):Rt 3.22min;MS m/z 372.3=[M+H]⁺(98%@215nm)

[2310] 实施例60.1

[2311] N-(1-氰基-2-羟基-1-甲基-乙基)-4-[[2-(2-氟苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺



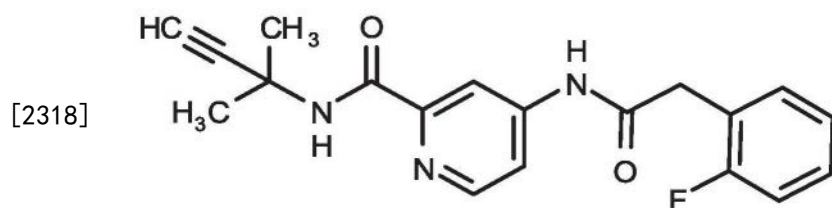
[2313] 类似于实施例30步骤3,由4-[[2-(2-氟苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酸(步骤1-2)和2-氨基-3-羟基-2-甲基-丙腈盐酸盐制备标题化合物。

[2314] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ10.86(s,1H),8.72(s,1H),8.51(d,J=5.5Hz,1H),8.23(d,J=2.1Hz,1H),7.86(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),7.43-7.37(m,1H),7.37-7.28(m,1H),7.22-7.14(m,2H),5.99-5.79(m,1H),3.86-3.78(m,3H),3.72(dd,J=10.9,4.7Hz,1H),1.65(s,3H).

[2315] LC-MS(方法A):Rt 2.41min;MS m/z 357.2=[M+H]⁺(99%@215nm)

[2316] 实施例60.2

[2317] N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)-4-[[2-(2-氟苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺



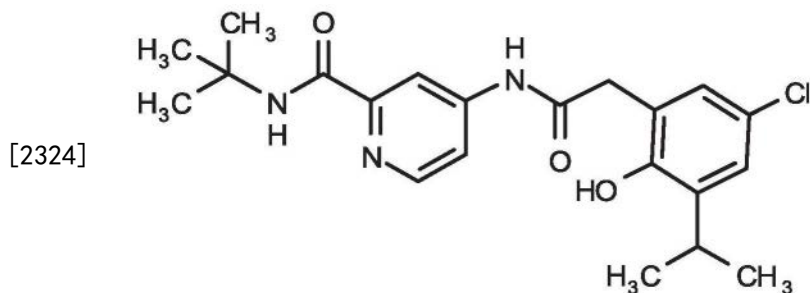
[2319] 类似于实施例30步骤3,由4-[[2-(2-氟苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酸(步骤1-2)和2-甲基丁-3-炔-2-胺制备标题化合物。

[2320] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ10.83(s,1H),8.48(d,J=5.5Hz,1H),8.32(s,1H),8.19(d,J=2.1Hz,1H),7.83(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),7.43-7.37(m,1H),7.37-7.30(m,1H),7.22-7.15(m,2H),3.82(s,2H),3.21(s,1H),1.64(s,6H).

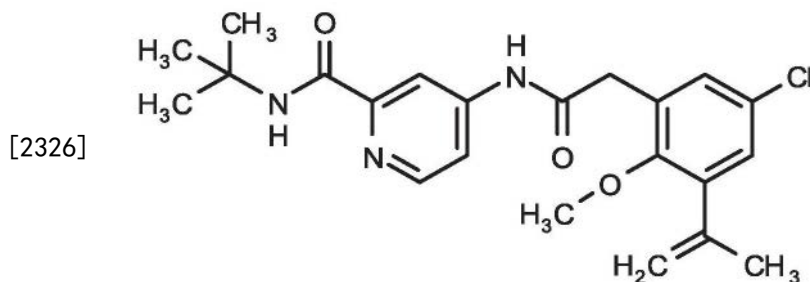
[2321] LC-MS(方法A):Rt3.08min;MS m/z 340.2=[M+H]⁺(99%@215nm)

[2322] 实施例61

[2323] N-叔丁基-4-[[2-(5-氯-2-羟基-3-异丙基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺



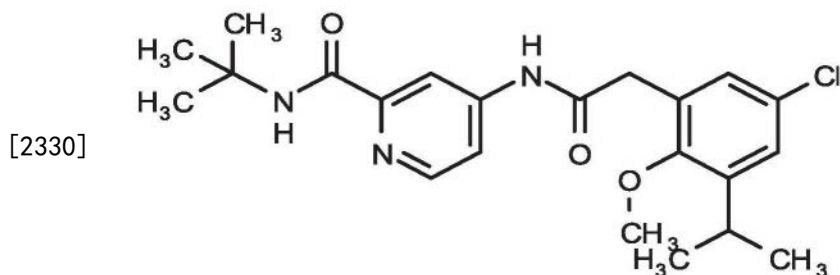
[2325] 步骤1:N-叔丁基-4-[[2-(5-氯-3-异丙基-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺



[2327] 类似于实施例58,由4-[[2-(3-溴-5-氯-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]-N-叔丁基-吡啶-2-甲酰胺(实施例59步骤2)和2-异丙基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷制备标题化合物。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ10.84-10.75 (m, 1H), 8.48-8.42 (m, 1H), 8.23-8.17 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.84-7.79 (m, 1H), 7.33 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.17 (d, J=2.7Hz, 1H), 5.25-5.22 (m, 1H), 5.17-5.15 (m, 1H), 3.77 (d, J=2.8Hz, 2H), 3.58 (s, 3H), 2.14-2.04 (m, 3H), 1.40 (s, 9H) .

[2328] LC-MS (方法E) :R_t 1.33min;MS m/z 416.1=[M+H]⁺ (86%@215nm)

[2329] 步骤2:N-叔丁基-4-[[2-(5-氯-3-异丙基-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺



[2331] 将10%Pd/C (9mg, 0.01mmol)添加至N-叔丁基-4-[[2-(5-氯-3-异丙基-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(步骤1) (120mg, 0.17mmol)在EtOH(10mL)中的搅拌的溶液中。将得到的混合物置于氢气压下,并在搅拌16小时后,将混合物通过 **Celite®** 过滤,并用EtOH(15mL)洗涤,将滤液在真空下浓缩,并通过制备型HPLC(酸性pH, 早期洗脱方法)纯化,得到标题化合物的淡黄色固体。

[2332] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ10.80 (s, 1H), 8.46 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.19 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.82 (dd, J=5.5, 2.2Hz, 1H), 7.26 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.22 (d, J=2.7Hz, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.21 (hept, J=6.9Hz, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.18 (d, J=6.9Hz, 6H) .LC-MS (方法E) :R_t 1.34min;MS m/z 418.2=[M+H]⁺ (99%@215nm)

[2333] 步骤3:N-叔丁基-4-[[2-(5-氯-2-羟基-3-异丙基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺

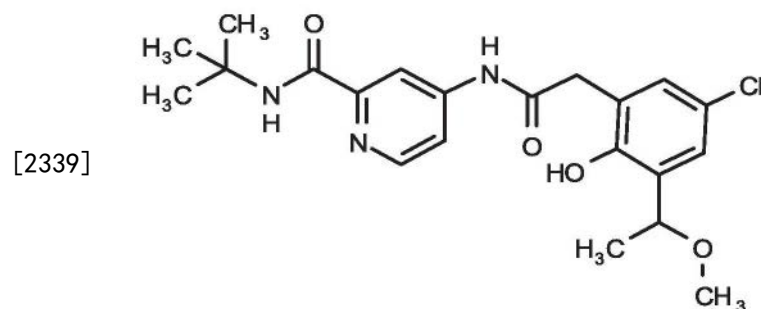
[2334] 将含1M BBr_3 的DCM(0.34mL,0.34mmol)添加至N-叔丁基-4-[[2-(5-氯-3-异丙基-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(步骤2)(48mg,0.11mmol)在DCM(2mL)中的搅拌的混悬液中。将得到的混合物在室温搅拌1小时。用MeOH(5mL)淬灭反应,将混合物在真空下浓缩,将得到的残余物用EtOAc(5mL)稀释,用饱和 NaHCO_3 (5mL)洗涤,将有机部分经 Na_2SO_4 干燥,并在真空下浓缩。通过制备型HPLC(酸性pH,早期洗脱方法)纯化粗制物质,将产物级分合并,冻干过夜,得到标题化合物的类白色粉末。

[2335] ^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6) δ 10.73(s,1H),8.75(s,1H),8.45(d,J=5.5Hz,1H),8.18(d,J=1.9Hz,1H),8.03(s,1H),7.82(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),7.10-7.01(m,2H),3.74(s,2H),3.29-3.22(m,1H),1.40(s,9H),1.14(d,J=6.8Hz,6H)。

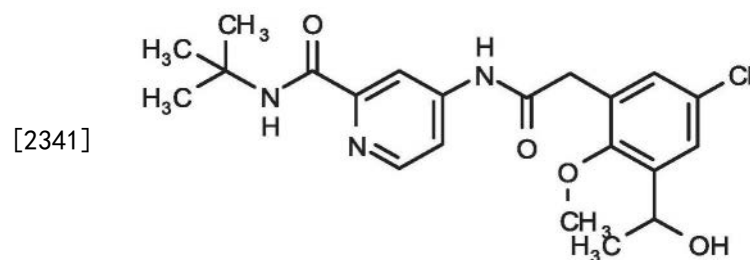
[2336] LC-MS(方法A):Rt 3.25min;MS m/z 356.3=[M+H]⁺(100%@215nm)

[2337] 实施例62

[2338] N-叔丁基-4-[[2-[5-氯-2-羟基-3-(1-甲氧基乙基)苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺



[2340] 步骤1:N-叔丁基-4-[[2-[5-氯-3-(1-羟基乙基)-2-甲氧基-苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺



[2342] 类似于实施例54步骤2-3,由4-[[2-(3-溴-5-氯-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]-N-叔丁基-吡啶-2-甲酰胺(实施例59,步骤2)和1-乙烯氧基丁烷制备标题化合物。

[2343] ^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6) δ 10.80(s,1H),8.45(d,J=5.5Hz,1H),8.19(d,J=2.1Hz,1H),8.03(s,1H),7.81(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),7.39(d,J=2.7Hz,1H),7.27(d,J=2.7Hz,1H),5.23(d,J=4.5Hz,1H),5.06-4.87(m,1H),3.77(d,J=2.6Hz,2H),3.68(s,3H),1.40(s,9H),1.31(d,J=6.4Hz,3H)。

[2344] LC-MS(方法E):Rt 1.18min;MS m/z 420.2/422.2=[M+H]⁺(100%@215nm)

[2345] 步骤2:N-叔丁基-4-[[2-[5-氯-2-羟基-3-(1-甲氧基乙基)苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺

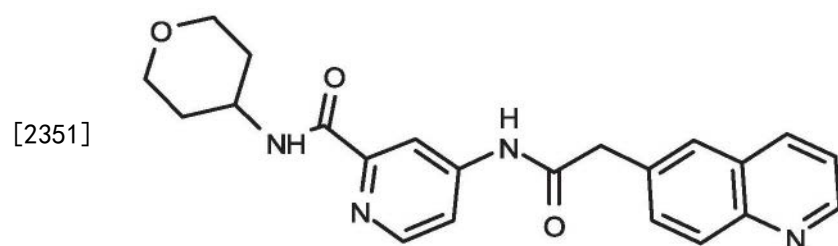
[2346] 将含1M BBr₃的DCM(0.5mL,0.5mmol)添加至N-叔丁基-4-[[2-[5-氯-3-(1-羟基乙基)-2-甲氧基-苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(70mg,0.17mmol)在DCM(2mL)中的冷的(0℃)混悬液中,并在室温搅拌1小时,通过添加饱和NaHCO₃(1mL)淬灭反应,然后用DCM(7mL)稀释,分离有机层,在真空下浓缩,并通过制备型HPLC(酸性pH,早期洗脱方法)纯化粗制残余物,得到标题化合物的类白色粉末。

[2347] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ10.76(s,1H),8.87(s,1H),8.45(d,J=5.5Hz,1H),8.18(d,J=1.9Hz,1H),8.03(s,1H),7.81(dd,J=5-5,2.2Hz,1H),7.15(d,J=2.7Hz,1H),7.11(d,J=2.7Hz,1H),4.68(q,J=6.3Hz,1H),3.76(s,2H),3.17(s,3H),1.40(s,9H),1.29(d,J=6.4Hz,3H)。

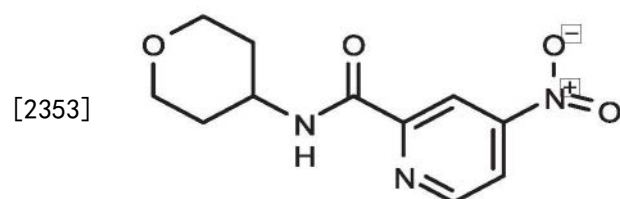
[2348] LC-MS(方法A):Rt 3.80min;MS m/z 420.3=[M+H]⁺(100%@215nm)

[2349] 实施例63

[2350] 4-[[2-(6-喹啉基)乙酰基]氨基]-N-四氢吡喃-4-基-吡啶-2-甲酰胺



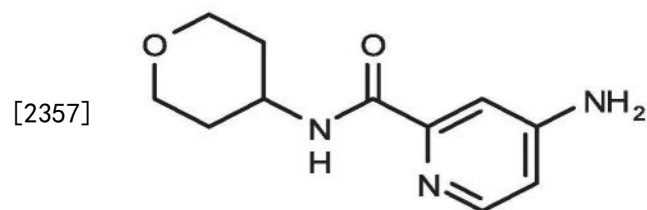
[2352] 步骤1:4-硝基-N-四氢吡喃-4-基-吡啶-2-甲酰胺



[2354] 向HATU(724mg,1.9mmol)在DMF(1mL)中的搅拌溶液中,添加DIPEA(363μL,2.08mmol)及4-硝基吡啶-2-甲酸(320mg,1.9mmol),将混合物搅拌15分钟。一次性添加四氢吡喃-4-胺(0.18mL,1.73mmol),将混合物在室温搅拌1小时,将得到的混合物用水(10mL)、NaHCO₃(10mL)洗涤,并用EtOAc(2x 10mL)萃取,将合并的有机萃取物经Na₂SO₄干燥,并在真空下浓缩,得到标题化合物的淡橘色固体。

[2355] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ=1.70-1.75(m,4H),3.37-3.44(m,2H),3.88(dt,J=11.2,3.2,2H),4.05(s,1H),8.33(dd,J=5.3,2.3,1H),8.53(dd,J=2.3,0.5,1H),8.92(d,J=8.2,1H),9.02(dd,J=5.3,0.5,1H)。

[2356] 步骤2:4-氨基-N-四氢吡喃-4-基-吡啶-2-甲酰胺



[2358] 将含4-硝基-N-四氢吡喃-4-基-吡啶-2-甲酰胺(步骤1)(338mg,1.35mmol)和10% Pd-C(29mg,0.13mmol)的EtOH(4mL)混合物在氢气压下搅拌16小时,过滤得到的混合物,将

滤液用EtOAc (2x 10mL) 洗涤。将合并的有机萃取物在真空下浓缩,并经硅胶色谱纯化粗制残余物,用含0-100%EtOAc的庚烷洗脱,得到标题化合物的淡橘色固体。

[2359] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ = 1.57-1.67 (m, 2H), 1.67-1.73 (m, 2H), 3.38 (td, J = 11.6, 2.3, 2H), 3.81-3.88 (m, 2H), 3.90-3.99 (m, 1H), 6.30 (s, 2H), 6.58 (dd, J = 5.6, 2.4, 1H), 7.21 (d, J = 2.3, 1H), 8.01 (d, J = 5.5, 1H), 8.37 (d, J = 8.4, 1H)。

[2360] LC-MS (方法C): Rt 0.32min; MS m/z 222.0 = $[M+H]^+$ (98% @215nm)

[2361] 步骤3: 4-[[2-(6-喹啉基)乙酰基]氨基]-N-四氢吡喃-4-基-吡啶-2-甲酰胺

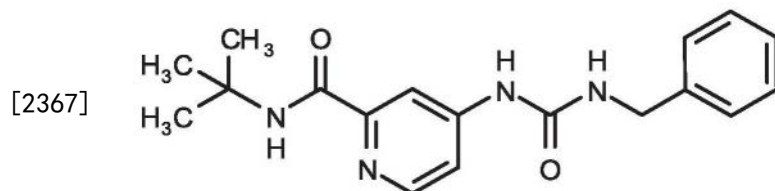
[2362] 将4-氨基-N-四氢吡喃-4-基-吡啶-2-甲酰胺(步骤2) (104mg, 0.47mmol) 和2-(6-喹啉基)乙酸 (87.99mg, 0.47mmol) 1,4-二噁烷 (2mL) 中的混合物用含50% **T3P**®溶液的EtOAc (1118 μ L, 0.94mmol) 和TEA (164 μ L, 0.94mmol) 处理。在室温搅拌1.5小时后,将混合物在真空下浓缩,将粗制残余物用水 (15mL)、NaHCO₃ (10mL) 洗涤,并用EtOAc (2x 10mL) 萃取,将合并的有机萃取物经Na₂SO₄干燥,并在真空下浓缩。经硅胶色谱纯化,用0-20%EtOAc/MeOH洗脱,得到标题化合物的类白色固体。

[2363] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ = 1.64-1.73 (m, 4H), 3.38 (td, J = 11.4, 3.2, 2H), 3.83-3.89 (m, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.97-4.05 (m, 1H), 7.50-7.55 (m, 1H), 7.74 (dd, J = 8.7, 2.0, 1H), 7.84 (dd, J = 5.5, 2.2, 1H), 7.90 (d, J = 1.7, 1H), 7.99 (d, J = 8.6, 1H), 8.22 (d, J = 2.0, 1H), 8.35 (d, J = 7.4, 1H), 8.49 (d, J = 5.5, 1H), 8.58 (d, J = 8.4, 1H), 8.88 (dd, J = 4.2, 1.7, 1H), 10.86 (s, 1H)。

[2364] LC-MS (方法A): Rt 1.51min; MS m/z 391.0 = $[M+H]^+$ (99% @215nm)

[2365] 实施例64

[2366] 4-(苄基氨基甲酰基氨基)-N-叔丁基-吡啶-2-甲酰胺



[2368] 将异氰酸基甲基苯 (72 μ L, 0.52mmol) 和4-氨基-N-叔丁基-吡啶-2-甲酰胺(实施例3步骤1) (100mg, 0.52mmol) 在无水DMF (1mL) 中的混合物在80℃搅拌过夜,将得到的混合物在真空下浓缩,将残余物分配于EtOAc (2mL) 与盐水 (2mL) 之间。分离有机部分,将水层用EtOAc (2mL) 再次萃取。合并的有机萃取物经Na₂SO₄干燥,过滤,并在真空下浓缩。将残余物溶于DMSO:MeCN:H₂O (1.1mL, 5:4:1) 中,过滤,并通过制备型HPLC (酸性pH, 早期洗脱方法) 纯化,得到标题化合物的类白色固体。

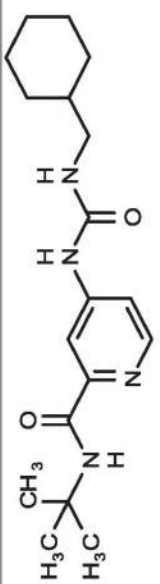
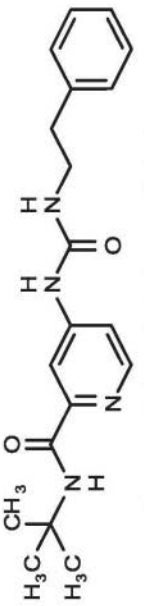
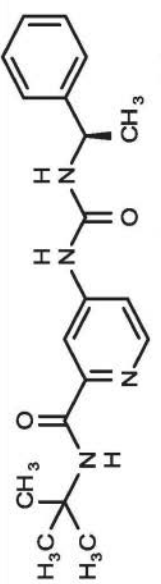
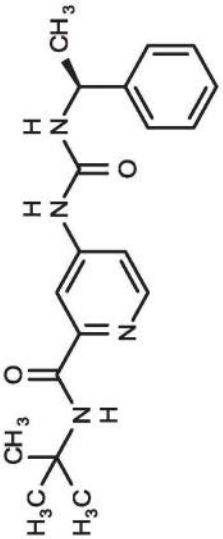
[2369] ^1H NMR (250MHz, DMSO- d_6) δ 9.34 (s, 1H), 8.31 (d, J = 5.6Hz, 1H), 8.05-7.97 (m, 2H), 7.62 (dd, J = 5.6, 2.3Hz, 1H), 7.38-7.20 (m, 5H), 6.97 (t, J = 5.9Hz, 1H), 4.32 (d, J = 5.9Hz, 2H), 1.39 (s, 9H)。

[2370] LC-MS (方法A): Rt 2.74min; MS m/z 327.3 = $[M+H]^+$ (98% @215nm)

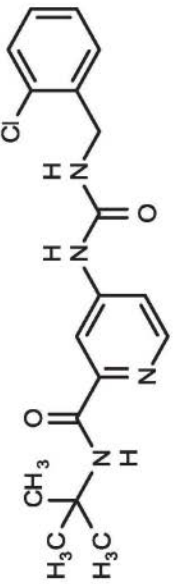
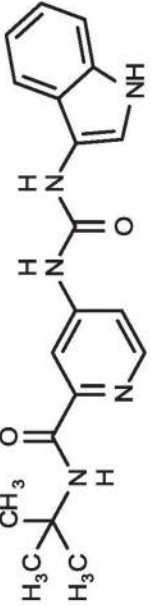
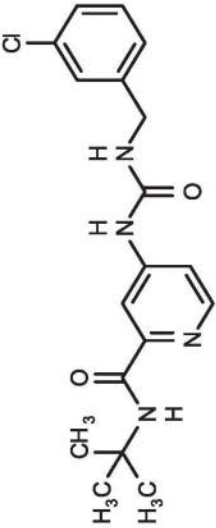
[2371] 类似于实施例64,由4-氨基-N-叔丁基-吡啶-2-甲酰胺(实施例3步骤1)及适合异氰酸酯制备以下表所列实施例(表13)的化合物。

[2372]

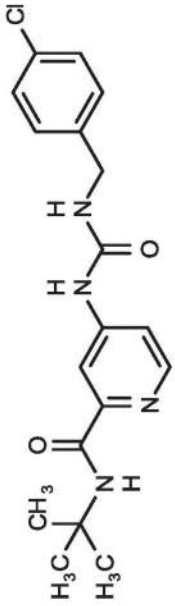
表 13

实施例	结构及名称	¹ H NMR LCMS 保留时间, [M+H] ⁺ ,
64.1	 N-叔丁基-4-(环己基甲基氨基)吡啶-2-甲酰胺	¹ H NMR (250 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.10 (s, 1H), 8.30 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.96 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 5.6, 2.3 Hz, 1H), 6.43 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 2.96 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 1.75 – 1.55 (m, 5H), 1.48 – 1.31 (m, 10H), 1.29 – 1.08 (m, 3H), 0.99 – 0.80 (m, 2H). LC-MS (方法 A): Rt 3.21 min; MS m/z 333.3 = [M+H] ⁺ (98% @ 215nm)
64.2	 N-叔丁基-4-(2-苯基乙基氨基)吡啶-2-甲酰胺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.23 (s, 1H), 8.30 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.97 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 5.6, 2.2 Hz, 1H), 7.33 – 7.29 (m, 2H), 7.26 – 7.17 (m, 3H), 6.42 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.39 – 3.34 (m, 2H), 2.77 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.39 (s, 9H). LC-MS (方法 A): Rt 2.91 min; MS m/z 341.3 = [M+H] ⁺ (95% @ 215nm)
64.3	 N-叔丁基-4-[(1R)-1-苯基乙基氨基]吡啶-2-甲酰胺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.10 (s, 1H), 8.30 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.95 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 5.6, 2.3 Hz, 1H), 7.37 – 7.33 (m, 4H), 7.26-7.22 (m, 1H), 6.93 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.84 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 1.41 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.38 (s, 9H). LC-MS (方法 A): Rt 2.92 min; MS m/z 341.4 = [M+H] ⁺ (98% @ 215nm)
64.4	 N-叔丁基-4-(1-苯基乙基氨基)吡啶-2-甲酰胺	¹ H NMR (500 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.34 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.94 – 7.89 (m, 1H), 7.75 (dd, J = 5.7, 2.1 Hz, 1H), 7.41 – 7.31 (m, 4H), 7.30 – 7.22 (m, 1H), 4.95 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 1.51 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.48 (s, 9H). LC-MS (方法 A): Rt 2.91 min; MS m/z 341.3 = [M+H] ⁺ (99% @ 215nm)

[2373]

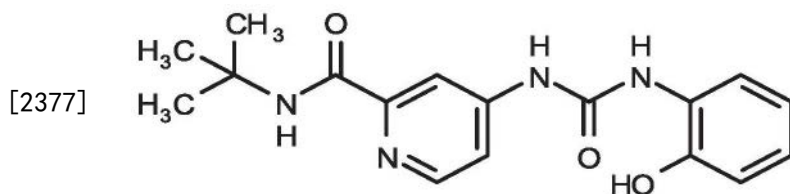
	N-叔丁基-4-[(1S)-1-苯基乙基]氨基甲酰基吡啶-2-甲酰胺	
64.5	 N-叔丁基-4-[(2-氯苯基) 甲基氨基甲酰基]吡啶-2-甲酰胺	¹H NMR (500 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.34 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.79 – 7.73 (m, 1H), 7.45 (dd, J = 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.35 – 7.24 (m, 2H), 4.52 (s, 2H), 1.48 (s, 9H). LC-MS (方法 A): Rt 3.07 min; MS m/z 361.2/363.2 = [M+H]⁺ (100% @ 215nm)
64.6	 N-叔丁基-4-(1H-吲哚-3-基氨基甲酰基)吡啶-2-甲酰胺	¹H NMR (500 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.38 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.99 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 5.6, 2.2 Hz, 1H), 7.55 (dt, J = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.40 – 7.35 (m, 1H), 7.19 – 7.12 (m, 1H), 7.11 – 7.03 (m, 1H), 1.50 (s, 9H). LC-MS (方法 A): Rt 2.68 min; MS m/z 352.3 = [M+H]⁺ (99% @ 215nm)
64.7	 N-叔丁基-4-[(3-氯苯基) 甲基氨基甲酰基]吡啶-2-甲酰胺	¹H NMR (500 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.38 – 8.33 (m, 1H), 7.96 – 7.91 (m, 1H), 7.77 (dd, J = 5.6, 2.3 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.38 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 7.31 – 7.25 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 1.49 (s, 9H). LC-MS (方法 A): Rt 3.12 min; MS m/z 361.3/363.3 = [M+H]⁺ (100% @ 215nm)

[2374]

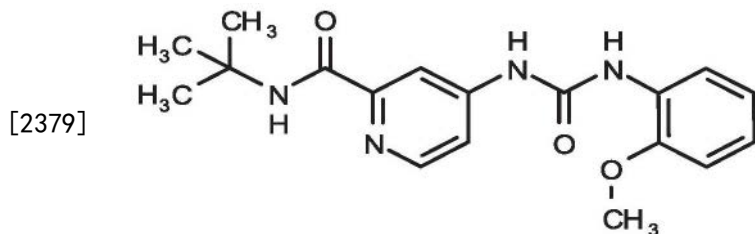
64.8	 N-叔丁基-4-[(4-氯苯基)氨基甲酰基氨基]吡啶-2-甲酰胺	¹H NMR (500 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.37 – 8.32 (m, 1H), 7.95 – 7.91 (m, 1H), 7.77 (dd, J = 5.6, 2.3 Hz, 1H), 7.35 (s, 4H), 4.41 (s, 2H), 1.49 (s, 9H). LC-MS (方法 A): Rt 3.12 min; MS m/z 361.3/363.2 = [M+H]⁺ (100% @ 215nm)
------	---	---

[2375] 实施例65

[2376] N-叔丁基-4-[(2-羟基苯基)氨基甲酰基氨基]吡啶-2-甲酰胺



[2378] 步骤1:N-叔丁基-4-[(2-甲氧基苯基)氨基甲酰基氨基]吡啶-2-甲酰胺



[2380] 类似于实施例64,由1-异氰酸基-2-甲氧基-苯和4-氨基-N-叔丁基-吡啶-2-甲酰胺(实施例3步骤1)制备标题化合物。

[2381] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.95 (s, 1H), 8.43-8.37 (m, 2H), 8.11 (dd, $J=8.0$, 1.6Hz, 1H), 8.06-8.03 (m, 2H), 7.63 (dd, $J=5.5$, 2.3Hz, 1H), 7.06-6.98 (m, 2H), 6.92 (td, $J=7.8$, 1.5Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 1.41 (s, 9H)。

[2382] LC-MS(方法A):Rt 3.21min;MS m/z 343.2=[M+H] $^+$ (100%@215nm)

[2383] 步骤2:N-叔丁基-4-[(2-羟基苯基)氨基甲酰基氨基]吡啶-2-甲酰胺

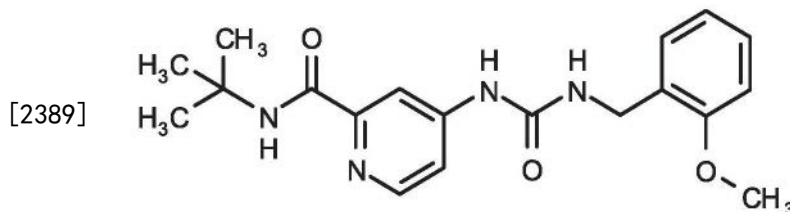
[2384] 在0℃-5℃,将N-叔丁基-4-[(2-甲氧基苯基)氨基甲酰基氨基]吡啶-2-甲酰胺(步骤1)(41mg, 0.12mmol)添加至含1M BBr_3 的DCM(532 μL , 0.53mmol)在DCM(1mL)中的混悬液中。在室温搅拌2.5小时后,将混合物在真空下浓缩,将残余物分配于EtOAc(4mL)与水(4mL)之间。将水层的pH用 NaHCO_3 饱和水溶液调整至pH 5-6,并分离有机层,用盐水洗涤(2mL),经 Na_2SO_4 干燥,并在真空下浓缩。将残余物溶于MeCN:H $_2$ O(1.1mL, 4:1)中,过滤,并通过制备型HPLC(酸性pH,早期洗脱方法)纯化,得到标题化合物的米黄色固体。

[2385] ^1H NMR (250MHz, DMSO- d_6) δ 10.38-9.64 (m, 2H), 8.50-8.26 (m, 2H), 8.07-7.99 (m, 3H), 7.63 (dd, $J=5.6$, 2.3Hz, 1H), 6.89-6.72 (m, 3H), 1.40 (s, 9H)。

[2386] LC-MS(方法A):Rt 2.72min;MS m/z 329.3=[M+H] $^+$ (100%@215nm)

[2387] 实施例65.1

[2388] N-叔丁基-4-[(2-甲氧基苯基)甲基氨基甲酰基氨基]吡啶-2-甲酰胺



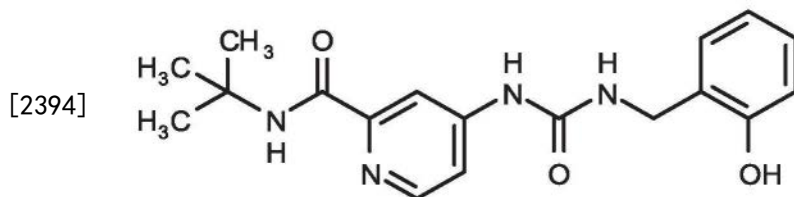
[2390] 类似于实施例65步骤1,由4-氨基-N-叔丁基-吡啶-2-甲酰胺(实施例3步骤1)和1-(异氰酸基甲基)-2-甲氧基-苯制备标题化合物。

[2391] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.33 (s, 1H), 8.31 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.98 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J=5.6$, 2.3Hz, 1H), 7.29-7.21 (m, 2H), 7.03-6.99 (m, 1H), 6.94-6.88 (m, 1H), 6.75 (t, $J=5.9$ Hz, 1H), 4.28 (d, $J=5.9$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 1.40 (s,

9H). LC-MS (方法A): Rt 2.86min; MS m/z 357.3 = [M+H]⁺ (99% @215nm)

[2392] 实施例65.2

[2393] N-叔丁基-4-[(2-羟基苯基)甲基氨基甲酰基氨基]吡啶-2-甲酰胺



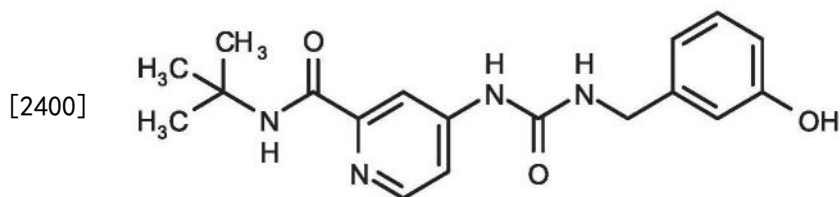
[2395] 类似于实施例65步骤2,由N-叔丁基-4-[(2-甲氧基苯基)甲基氨基甲酰基氨基]吡啶-2-甲酰胺(实施例65.1)制备标题化合物。

[2396] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.60 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.31 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.96 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.60 (dd, J=5.6, 2.3Hz, 1H), 7.16 (dd, J=7.5, 1.5Hz, 1H), 7.08 (td, J=7.8, 1.7Hz, 1H), 6.82 (dd, J=8.0, 1.0Hz, 1H), 6.76 (td, J=7.4, 1.1Hz, 1H), 6.72 (t, J=5.9Hz, 1H), 4.24 (d, J=5.8Hz, 2H), 1.39 (s, 9H).

[2397] LC-MS (方法A): Rt 2.56min; MS m/z 343.2 = [M+H]⁺ (97% @215nm)

[2398] 实施例65.3

[2399] N-叔丁基-4-[(3-羟基苯基)甲基氨基甲酰基氨基]吡啶-2-甲酰胺



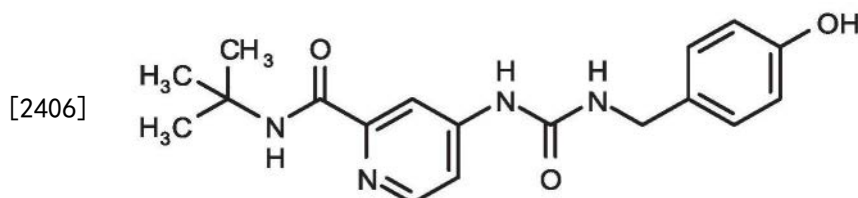
[2401] 类似于实施例65步骤1及2,由4-氨基-N-叔丁基-吡啶-2-甲酰胺(实施例3步骤1)和1-(异氰酸基甲基)-3-甲氧基-苯制备标题化合物。

[2402] ¹H NMR (500MHz, 甲醇-d₄) δ 8.34 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.92 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.77 (dd, J=5.6, 2.2Hz, 1H), 7.16 (t, J=7.8Hz, 1H), 6.83-6.77 (m, 2H), 6.72-6.65 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 1.48 (s, 9H).

[2403] LC-MS (方法A): Rt 2.24min; MS m/z 343.3 = [M+H]⁺ (96% @215nm)

[2404] 实施例65.4

[2405] N-叔丁基-4-[(4-羟基苯基)甲基氨基甲酰基氨基]吡啶-2-甲酰胺



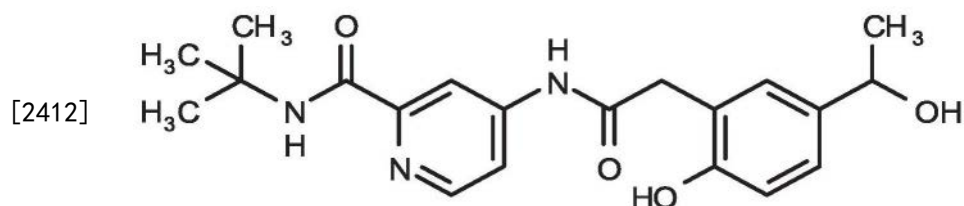
[2407] 类似于实施例65步骤1及2,由4-氨基-N-叔丁基-吡啶-2-甲酰胺(实施例3步骤1)和1-(异氰酸基甲基)-4-甲氧基-苯制备标题化合物。

[2408] ¹H NMR (500MHz, 甲醇-d₄) δ 8.34 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.91 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.77 (dd, J=5.6, 2.3Hz, 1H), 7.21-7.14 (m, 2H), 6.80-6.73 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 1.48 (s, 9H).

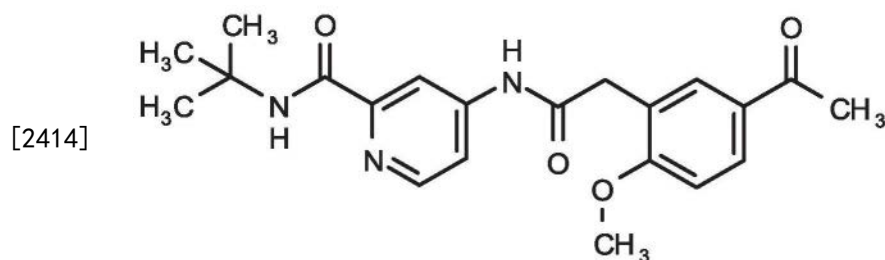
[2409] LC-MS (方法A): Rt 2.16min; MS m/z 343.3 = [M+H]⁺ (98% @215nm)

[2410] 实施例66

[2411] N-叔丁基-4-[[2-[2-羟基-5-(1-羟基乙基)苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺



[2413] 步骤1:4-[[2-(5-乙酰基-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]-N-叔丁基-吡啶-2-甲酰胺

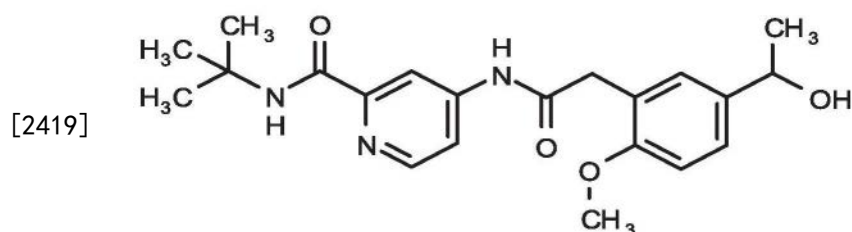


[2415] 将4-[[2-(5-溴-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]-N-叔丁基-吡啶-2-甲酰胺(实施例6,步骤1)(985mg,2.34mmol)、 ZnF_2 (218mg,1.87mmol)及 $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (135mg,0.23mmol)在室温溶于无水DMF(10mL)中,并在密封的压力小瓶中用 N_2 脱气。将混合物中添加三-叔丁基膦(1M,在甲苯中,0.47mL,0.47mmol),然后添加三甲基(乙烯氧基)硅烷(0.42mL,2.81mmol),将小瓶在70℃加热过夜。添加另外的三甲基(乙烯氧基)硅烷(105 μL ,0.70mmol),将混合物在70℃加热另外4小时。冷却至室温后,将混合物用TBME(40mL)稀释,并通过硅藻土垫过滤,将滤液在真空下浓缩,并经硅胶色谱纯化残余物用含0-100%TBME的庚烷洗脱,得到标题化合物的黄色固体。

[2416] ^1H NMR(500MHz,氯仿- d) δ 8.40-8.37(m,1H),8.21(dd, J =5.6,2.2Hz,1H),7.99-7.92(m,3H),7.83(s,1H),7.53(d, J =2.2Hz,1H),7.02(d, J =8.6Hz,1H),4.02(s,3H),3.78(s,2H),2.58(s,3H),1.47(s,9H)。

[2417] LC-MS(方法E): R_t 1.11min;MS m/z 384.1=[$M+H$]+(78%@215nm)

[2418] 步骤2:N-叔丁基-4-[[2-[5-(1-羟基乙基)-2-甲氧基苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺



[2420] 将含4-[[2-(5-乙酰基-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]-N-叔丁基-吡啶-2-甲酰胺(步骤1)(45mg,0.09mmol)的MeOH(1mL)溶液用 NaBH_4 (4mg,0.1mmol)处理,并在室温搅拌2小时,通过添加10% H_3PO_4 水溶液(1mL)淬灭反应,将混合物用EtOAc(2x 2mL)萃取,将合并的有机萃取物用水(2mL)和盐水(2mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,并在真空下浓缩,得到标题化合物的类白色固体。

[2421] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.66 (s, 1H), 8.44 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 8.19 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.81 (dd, $J=5.5, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.23-7.17 (m, 2H), 6.94-6.89 (m, 1H), 4.65 (q, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.29 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H)

[2422] LC-MS (方法E): Rt 1.06min; MS m/z 386.1 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (97% @215nm)

[2423] 步骤3: N-叔丁基-4-[[2-[2-羟基-5-(1-羟基乙基)苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺

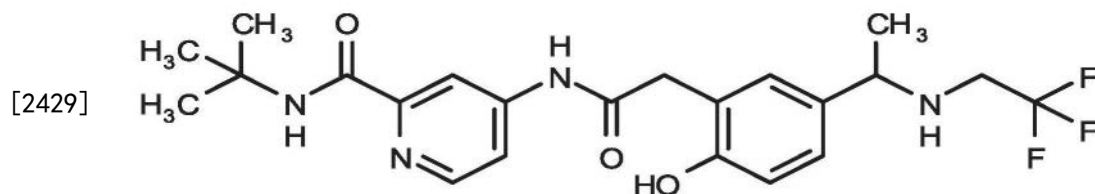
[2424] 在0-5℃, 将N-叔丁基-4-[[2-[5-(1-羟基乙基)-2-甲氧基-苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(步骤2) (39mg, 0.09mmol) 添加至含1M BBr_3 的DCM (303 μL , 0.3mmol) 的DCM (1mL) 混悬液中。在室温搅拌2小时后, 将混合物在真空下浓缩, 将残余物分配于EtOAc (4mL) 与水 (4mL) 之间。将水层的pH用饱和水溶液 NaHCO_3 调整至pH 5-6, 并分离有机层, 用盐水洗涤 (2mL), 经 Na_2SO_4 干燥, 并在真空下浓缩, 将残余物溶于MeCN:H₂O (1.1mL, 4:1) 中, 过滤, 并通过制备型HPLC (酸性pH, 早期洗脱方法) 纯化, 得到标题化合物的米黄色粉末。

[2425] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.64 (br. s, 1H), 9.34 (br. s, 1H), 8.43 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 8.18 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.82 (dd, $J=5.5, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.12 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 7.03 (dd, $J=8.2, 2.2\text{Hz}$, 1H), 6.73 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 4.93 (d, $J=4.1\text{Hz}$, 1H), 4.63-4.57 (m, 1H), 3.64 (s, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.27 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H).

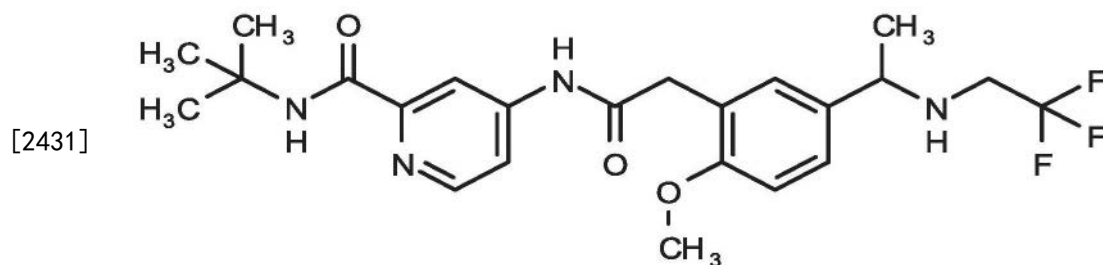
[2426] LC-MS (方法A): Rt 2.45min; MS m/z 372.3 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (99% @215nm)

[2427] 实施例67

[2428] N-叔丁基-4-[[2-[2-羟基-5-[1-(2,2,2-三氟乙基氨基)乙基]苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺



[2430] 步骤1: N-叔丁基-4-[[2-[2-甲氧基-5-[1-(2,2,2-三氟乙基氨基)乙基]苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺



[2432] 向4-[[2-(5-乙酰基-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]-N-叔丁基-吡啶-2-甲酰胺 (实施例66步骤1) (73mg, 0.15mmol) 在二氯乙烷 (1.5mL) 中的溶液中, 添加2,2,2-三氟乙胺 (14 μL , 0.18mmol) 和乙酸 (17 μL , 0.3mmol), 将混合物在室温搅拌30分钟。添加三乙酰氧基硼氢化钠 (40mg, 0.19mmol), 将反应混合物在室温搅拌过夜。将得到的混合物在真空下浓缩, 并将残余物溶于EtOAc (4mL) 中。将混合物用饱和水溶液 NaHCO_3 (4mL)、盐水 (4mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 并在真空下浓缩, 通过制备型HPLC (酸性pH, 早期洗脱方法) 纯化残余物, 并合并

产物级分,且使用 NaHCO_3 饱和水溶液将pH调整至pH 8。混合物使用疏水性相分离器用DCM萃取,将滤液在真空下浓缩,得到标题化合物的类白色固体。

[2433] LC-MS(方法E):Rt 1.07min;MS m/z 467.2=[M+H]⁺(99%@215nm)

[2434] 步骤2:N-叔丁基-4-[[2-[2-羟基-5-[1-(2,2,2-三氟乙基氨基)乙基]苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺

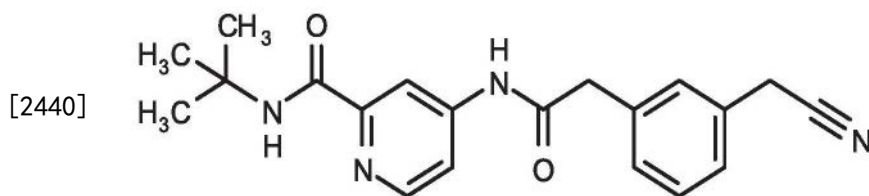
[2435] 类似于实施例66步骤3,由N-叔丁基-4-[[2-[2-甲氧基-5-[1-(2,2,2-三氟乙基氨基)乙基]苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(步骤1)制备标题化合物。

[2436] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.63 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.43 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.18 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.82 (dd, J=5.5, 2.2Hz, 1H), 7.08 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.04 (dd, J=8.2, 2.2Hz, 1H), 6.75 (d, J=8.2Hz, 1H), 3.71-3.62 (m, 3H), 3.03-2.91 (m, 2H), 2.67 (q, J=8.7, 8.1Hz, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.23 (d, J=6.6Hz, 3H) .

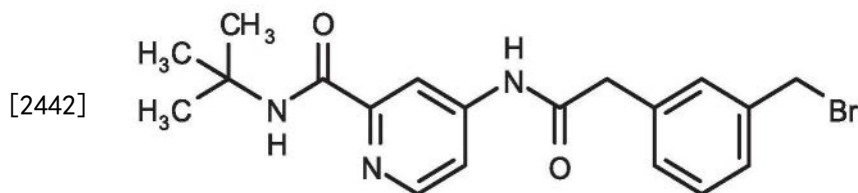
[2437] LC-MS(方法A):Rt 2.22min;MS m/z 453.3=[M+H]⁺(97%@215nm)

[2438] 实施例68

[2439] N-叔丁基-4-[[2-[3-(氰基甲基)苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺



[2441] 步骤1:4-[[2-[3-(溴甲基)苯基]乙酰基]氨基]-N-叔丁基-吡啶-2-甲酰胺



[2443] 类似于实施例3.5b步骤1,由2-[3-(溴甲基)苯基]乙酸和4-氨基-N-叔丁基-吡啶-2-甲酰胺(实施例3步骤1)制备标题化合物。

[2444] LC-MS(方法E):Rt 1.20min;MS m/z 404.0/406.0=[M+H]⁺(44%@215nm)

[2445] 步骤2:N-叔丁基-4-[[2-[3-(氰基甲基)苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺

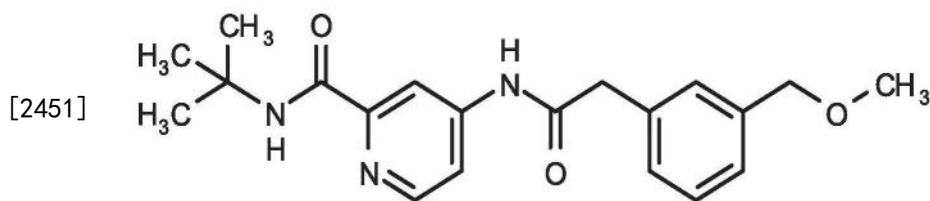
[2446] 将4-[[2-[3-(溴甲基)苯基]乙酰基]氨基]-N-叔丁基-吡啶-2-甲酰胺(步骤1)(50mg, 0.05mmol)用含氰化钠(5mg, 0.11mmol)及溴化四丁基铵(2mg, 0.01mmol)在DCM:水(2mL)中的1:1混合物处理,并在室温搅拌18小时,将得到的混合物用饱和水溶液 NaHCO_3 (5mL)稀释,并于DCM (3x 5mL)中萃取,将合并的有机萃取物在真空下浓缩,将残余物溶于DMSO:MeCN (800 μ l, 1:1),过滤,并通过制备型HPLC(酸性pH,早期洗脱方法)纯化,得到标题化合物的无色玻璃状固体。

[2447] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.78 (s, 1H), 8.45 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.18 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.81 (dd, J=5.5, 2.2Hz, 1H), 7.36 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.33-7.28 (m, 2H), 7.24 (d, J=7.7Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 1.39 (s, 9H) .

[2448] LC-MS(方法A):Rt 3.04min;MS m/z 351.2=[M+H]⁺(96%@215nm)

[2449] 实施例69

[2450] N-叔丁基-4-[[2-[3-(甲氧基甲基)苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺



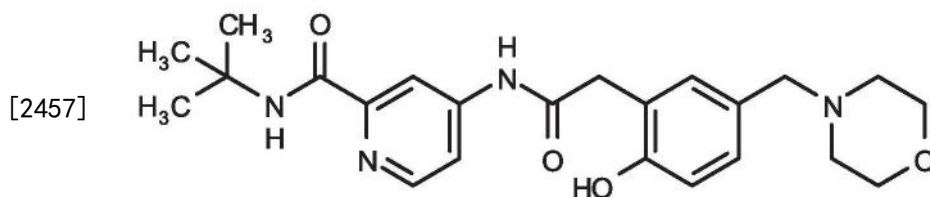
[2452] 将容器充填4-[[2-(3-溴苯基)乙酰基]氨基]-N-叔丁基-吡啶-2-甲酰胺(实施例54步骤1)(50mg,0.13mmol)PdCl₂dppf(3mg)、三氟(甲氧基甲基)硼酸钾(0.45mL,0.26mmol)和2M碳酸钠水溶液(0.26mL,0.51mmol),并在80℃加热16小时。使混合物冷却至室温,倾入水(20mL)中,并萃取至EtOAc(3x 20mL)中,将合并的有机萃取物用盐水洗涤(50mL),经Na₂SO₄干燥,并在真空下浓缩。将残余物溶于DMSO:MeCN(800μl,1:1)中,过滤,并通过制备型HPLC(酸性pH,早期洗脱方法)纯化,得到标题化合物的类白色固体。

[2453] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ10.76(s,1H),8.44(d,J=5.5Hz,1H),8.18(d,J=2.1Hz,1H),8.02(s,1H),7.81(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),7.34-7.27(m,2H),7.25(d,J=7.7Hz,1H),7.20(d,J=7.5Hz,1H),4.40(s,2H),3.71(s,2H),3.29(s,3H),1.39(s,9H)。

[2454] LC-MS(方法C):Rt 3.18min;MS m/z 356.3=[M+H]⁺(94%@215nm)

[2455] 实施例70

[2456] N-叔丁基-4-[[2-[2-羟基-5-(吗啉代甲基)苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺



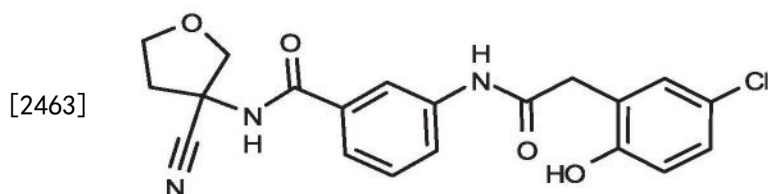
[2458] 类似于实施例27步骤3及4,由4-[[2-(5-溴-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]-N-叔丁基-吡啶-2-甲酰胺(实施例6步骤1)和三氟(吗啉代甲基)硼酸钾制备标题化合物。

[2459] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ10.64(br s,1H),9.43(br s,1H),8.43(d,J=5.5Hz,1H),8.18(d,J=2.1Hz,1H),8.03(s,1H),7.81(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),7.06(d,J=2.0Hz,1H),6.99(dd,J=8.1,2.1Hz,1H),6.74(d,J=8.1Hz,1H),3.64(s,2H),3.55-3.51(m,4H),2.34-2.25(m,4H),1.40(s,9H)。

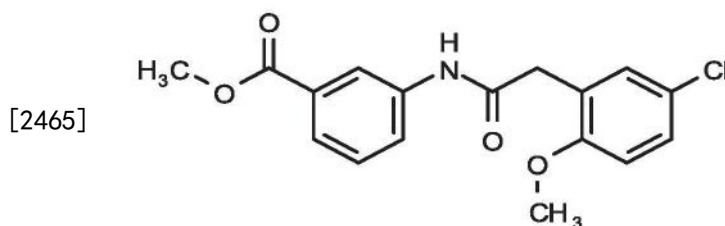
[2460] LC-MS(方法A):Rt 1.66min;MS m/z 427.4=[M+H]⁺(98%@215nm)

[2461] 实施例71

[2462] 3-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(3-氰基四氢呋喃-3-基)苯甲酰胺



[2464] 步骤1:3-[[2-(5-氯-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]苯甲酸甲酯

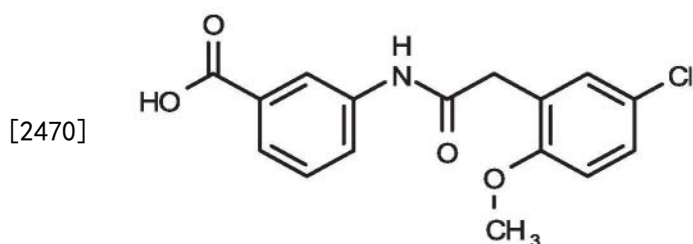


[2466] 将含3-氨基苯甲酸甲酯(1g,6.62mmol)和2-(5-氯-2-甲氧基-苯基)乙酸(1.39g,6.95mmol)在DMF(10mL)中的溶液用DIPEA(1.73mL,9.92mmol)处理,然后用HATU(3019mg,7.94mmol)处理,并在室温搅拌1小时。将得到的混合物用水(50mL)及EtOAc(60mL)稀释以形成双相溶液。添加庚烷(15mL)并分离有机部分,用水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,并在真空下浓缩。将残余物用TBME(50mL)处理,将得到的混悬液过滤,用TBME洗涤,并在真空下干燥,得到标题化合物的类白色粉末状固体。

[2467] ^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6) δ 10.31(s,1H),8.28(t, J =1.8Hz,1H),7.84-7.80(m,1H),7.63(dt, J =7.7,1.2Hz,1H),7.45(t, J =7.9Hz,1H),7.29(dd, J =6.5,2.9Hz,2H),7.03-6.98(m,1H),3.84(s,3H),3.76(s,3H),3.66(s,2H)。

[2468] LC-MS(方法E):Rt 1.17min;MS m/z 334.0/336.0=[M+H] $^+$ (98%@215nm)

[2469] 步骤2:3-[[2-(5-氯-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]苯甲酸

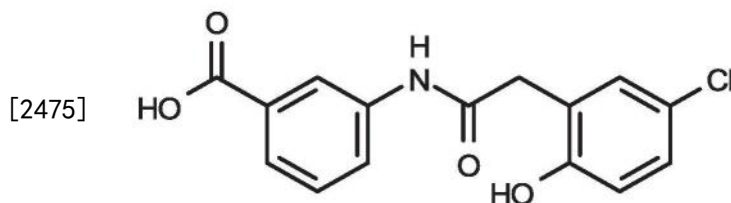


[2471] 类似于实施例41步骤2,由3-[[2-(5-氯-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]苯甲酸甲酯(步骤1)制备标题化合物。

[2472] ^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6) δ 12.82(s,1H),10.26(s,1H),8.22(s,1H),7.81(dd, J =8.1,1.1Hz,1H),7.61(dt, J =7.7,1.2Hz,1H),7.41(t, J =7.9Hz,1H),7.29(dd, J =6.9,2.7Hz,2H),7.03-6.98(m,1H),3.76(s,3H),3.66(s,2H)。

[2473] LC-MS(方法E):Rt 1.06min;MS m/z 319.9/321.7=[M+H] $^+$ (99%@215nm)

[2474] 步骤3:3-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]苯甲酸



[2476] 类似于实施例41步骤3,由3-[[2-(5-氯-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]苯甲酸(步骤2)制备标题化合物。

[2477] ^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6) δ 12.91(br s,1H),10.25(s,1H),9.78(s,1H),8.23(t, J =1.8Hz,1H),7.82(dd, J =8.1,1.1Hz,1H),7.61(dt, J =7.7,1.2Hz,1H),7.42(t, J =7.9Hz,1H),7.21(d, J =2.7Hz,1H),7.11(dd, J =8.6,2.7Hz,1H),6.80(d, J =8.6Hz,1H),3.62(s,2H)。LC-MS(方法E):Rt1.01min;MS m/z 305.9/308.0=[M+H] $^+$ (99%@215nm)

[2478] 步骤4: 3-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(3-氰基四氢呋喃-3-基)苯甲酰胺

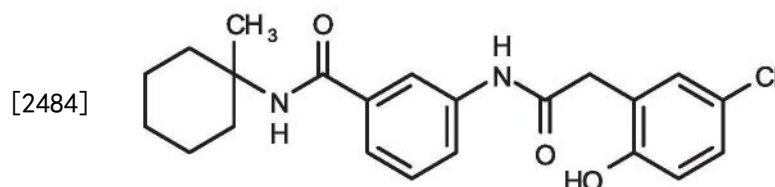
[2479] 向3-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]苯甲酸(步骤3)(150mg, 0.49mmol)、3-氨基四氢呋喃-3-甲腈盐酸盐(73mg, 0.49mmol)和DIPEA(343 μ L, 1.96mmol)在DMF(1.5mL)中的溶液中加入HATU(224mg, 0.59mmol), 将反应混合物在室温搅拌16小时。将得到的混合物用EtOAc稀释, 并用1M NaOH(3x 20mL)洗涤, 将水层用EtOAc(2x 10mL)萃取, 然后用1M HCl酸化, 将剩余产物萃取到EtOAc(3x 30mL)中, 将合并的有机萃取物经Na₂SO₄干燥, 并在真空下浓缩, 通过制备型HPLC(酸性pH, 早期洗脱方法)纯化, 得到标题化合物的类白色固体。

[2480] ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 10.29(s, 1H), 9.82(br s, 1H), 9.21(s, 1H), 8.08(t, J=1.8Hz, 1H), 7.81(dd, J=8.1, 1.1Hz, 1H), 7.53(d, J=8.0Hz, 1H), 7.43(t, J=7.9Hz, 1H), 7.21(d, J=2.7Hz, 1H), 7.11(dd, J=8.6, 2.7Hz, 1H), 6.81(d, J=8.6Hz, 1H), 4.26(d, J=9.5Hz, 1H), 3.96(d, J=9.5Hz, 1H), 3.94-3.86(m, 2H), 3.62(s, 2H), 2.62-2.55(m, 2H)。

[2481] LC-MS(方法A): Rt 2.64min; MS m/z 400.3/402.2 = [M+H]⁺ (99% @215nm)

[2482] 实施例71.1

[2483] 3-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-甲基环己基)苯甲酰胺



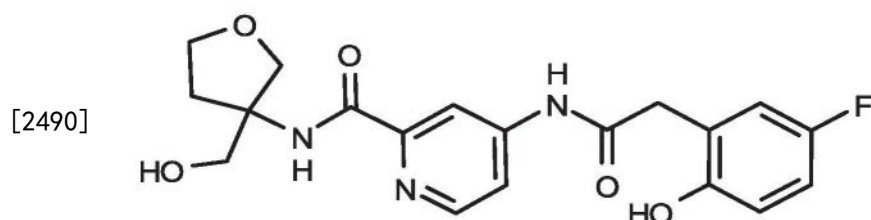
[2485] 类似于实施例71, 由3-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]苯甲酸(实施例71步骤3)和1-甲基环己胺制备标题化合物。

[2486] ¹H NMR(500MHz, 甲醇-d₄) δ 7.94(t, J=1.8Hz, 1H), 7.75-7.72(m, 1H), 7.51-7.47(m, 1H), 7.42(t, J=7.9Hz, 1H), 7.24(d, J=2.6Hz, 1H), 7.12(dd, J=8.6, 2.6Hz, 1H), 6.83(s, 1H), 3.72(s, 2H), 2.27(d, J=13.1Hz, 2H), 1.68-1.56(m, 5H), 1.54-1.47(m, 2H), 1.46(s, 3H), 1.45-1.36(m, 1H)。

[2487] LC-MS(方法A): Rt 3.58min; MS m/z 401.2/403.2 = [M+H]⁺ (96% @215nm)

[2488] 实施例72

[2489] 4-[[2-(5-氟-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[3-(羟基甲基)四氢呋喃-3-基]吡啶-2-甲酰胺



[2491] 类似于实施例35, 由4-[[2-(5-氟-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酸(实施例49步骤1-3)和(3-氨基四氢呋喃-3-基)甲醇制备标题化合物。

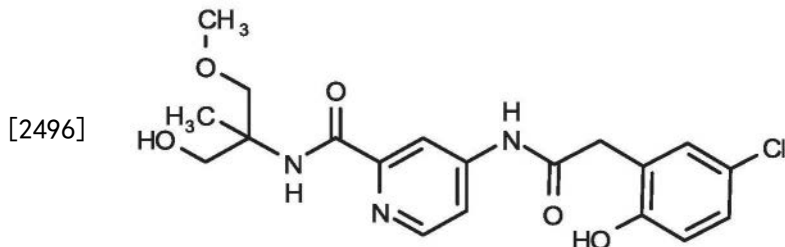
[2492] ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 9.52(br s, 1H), 8.47(d, J=5.5Hz, 1H), 8.42(s, 1H), 8.20(d, J=2.1Hz, 1H), 7.83(dd, J=5.5, 2.2Hz, 1H), 7.02(dd, J=9.4, 3.2Hz, 1H), 6.91(td, J=8.6, 3.2Hz, 1H), 6.79-6.75(m, 1H), 5.17(s, 1H), 3.90-3.77(m, 4H), 3.67(s, 2H),

3.62 (s, 2H), 2.35-2.29 (m, 1H), 2.01-1.95 (m, 1H)。

[2493] LC-MS(方法A): Rt 1.99min; MS m/z 390.2/392.3 = [M+H]⁺ (100% @215nm)

[2494] 实施例73

[2495] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[1-(羟基甲基)-2-甲氧基-1-甲基-乙基]吡啶-2-甲酰胺



[2497] 类似于实施例35,由4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酸(实施例31,步骤1)和2-氨基-3-甲氧基-2-甲基-丙-1-醇盐酸盐(根据Tetrahedron,第56卷,第23期,2June2000,第3799-3816页制备)制备标题化合物。

[2498] ¹H NMR (500MHz, 甲醇-d₄) δ 8.45 (dd, J=5.5, 0.5Hz, 1H), 8.19-8.14 (m, 1H), 7.91 (dd, J=5.5, 2.2Hz, 1H), 7.20 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.10 (dd, J=8.6, 2.6Hz, 1H), 6.79 (d, J=8.6Hz, 1H), 3.83 (d, J=11.1Hz, 1H), 3.76-3.69 (m, 3H), 3.65 (d, J=9.1Hz, 1H), 3.59 (d, J=9.1Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 1.44 (s, 3H)。

[2499] LC-MS(方法A): Rt 2.63min; MS m/z 408.2 = [M+H]⁺ (99% @215nm)

[2500] 实施例73.1

[2501] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1,1-二甲基丁-2-炔基)吡啶-2-甲酰胺

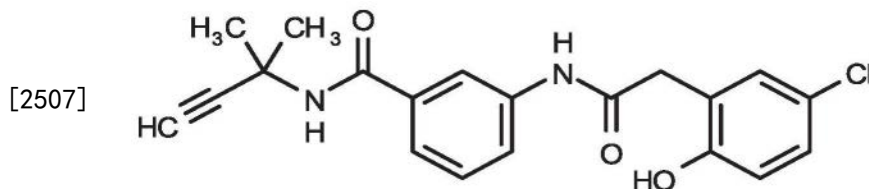


[2503] 类似于实施例73,由4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酸(实施例31步骤1)和2-甲基戊-3-炔-2-胺盐酸盐(根据W0 03048128 A1第55页制备)制备标题化合物。

[2504] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.70 (br s, 1H), 9.81 (br s, 1H), 8.46 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.18 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.82 (dd, J=5.5, 2.2Hz, 1H), 7.22 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.12 (dd, J=8.6, 2.7Hz, 1H), 6.80 (d, J=8.6Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.63 (s, 6H). LC-MS(方法A): Rt 3.31min; MS m/z 386.3/388.2 = [M+H]⁺ (97% @215nm)

[2505] 实施例74

[2506] 3-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)苯甲酰胺

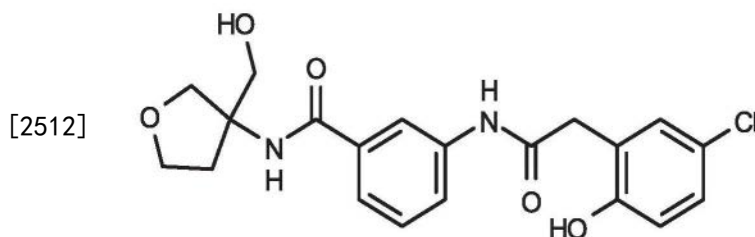


[2508] 将2-甲基丁-3-炔-2-胺(49mg, 0.59mmol)和3-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]苯甲酸(实施例71步骤3)(150mg, 0.49mmol)溶于DMF(1mL)中,并用TEA(0.26mL, 1.47mmol)处理,然后用HATU(224mg, 0.59mmol)处理,并搅拌2小时。将得到的混合物用EtOAc稀释,并用Na₂CO₃饱和水溶液(10mL)洗涤,将水层用EtOAc(2x 10mL)萃取,将合并的有机萃取物用1M NaOH(3x 20mL)洗涤,将水层用1M HCl酸化,将剩余产物萃取到EtOAc(3x 30mL)中,将合并的有机萃取物用碳酸氢钠饱和水溶液中和,洗涤,经Na₂SO₄干燥,并在真空下浓缩。将粗制残余物通过制备型HPLC(酸性pH,早期洗脱方法)醇化,得到标题化合物的类白色泡沫状固体。

[2509] ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ10.21(s, 1H), 9.79(s, 1H), 8.20(s, 1H), 7.94(t, J=1.8Hz, 1H), 7.80-7.74(m, 1H), 7.47-7.42(m, 1H), 7.36(t, J=7.9Hz, 1H), 7.20(d, J=2.7Hz, 1H), 7.11(dd, J=8.6, 2.7Hz, 1H), 6.80(d, J=8.6Hz, 1H), 3.61(s, 2H), 3.08(s, 1H), 1.59(s, 6H). LC-MS(方法A): Rt 2.92min; MS m/z 371.2/373.2=[M+H]⁺(97%@215nm)

[2510] 实施例74.1

[2511] 3-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[3-(羟基甲基)四氢呋喃-3-基]苯甲酰胺



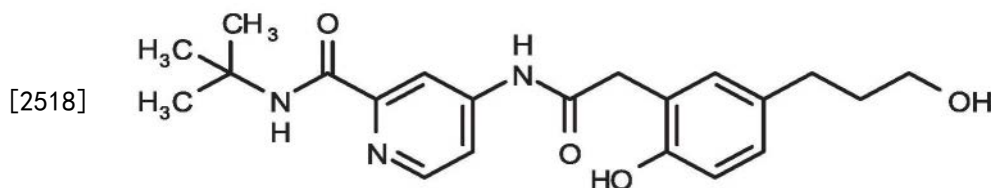
[2513] 类似于实施例74,由3-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]苯甲酸(实施例71步骤3)和(3-氨基四氢呋喃-3-基)甲醇制备标题化合物。

[2514] ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ10.20(s, 1H), 9.80(s, 1H), 8.12(s, 1H), 7.95(t, J=1.8Hz, 1H), 7.81-7.74(m, 1H), 7.53-7.47(m, 1H), 7.36(t, J=7.9Hz, 1H), 7.20(d, J=2.7Hz, 1H), 7.11(dd, J=8.6, 2.7Hz, 1H), 6.80(d, J=8.6Hz, 1H), 4.97(t, J=5.8Hz, 1H), 3.89(d, J=9.2Hz, 1H), 3.81-3.73(m, 3H), 3.67(dd, J=10.8, 5.7Hz, 1H), 3.64-3.59(m, 3H), 2.23(dt, J=12.8, 6.4Hz, 1H), 2.05(dt, J=12.9, 7.7Hz, 1H).

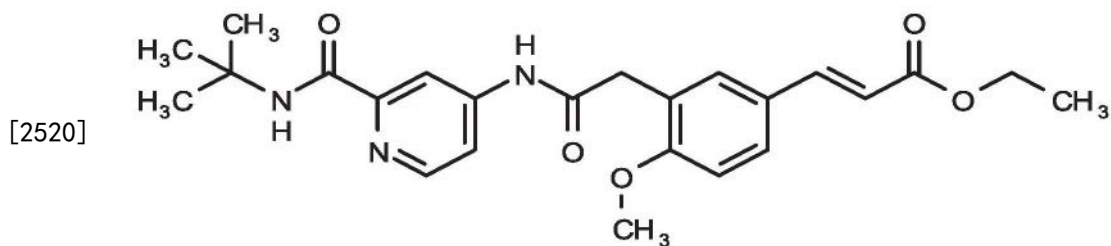
[2515] LC-MS(方法A): Rt 2.24min; MS m/z 405.2/407.2=[M+H]⁺(100%@215nm)

[2516] 实施例75

[2517] N-叔丁基-4-[[2-[2-羟基-5-(3-羟基丙基)苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺



[2519] 步骤1: (E)-3-[3-[2-[[2-(叔丁基氨基甲酰基)-4-吡啶基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-甲氧基-苯基]丙-2-烯酸乙酯

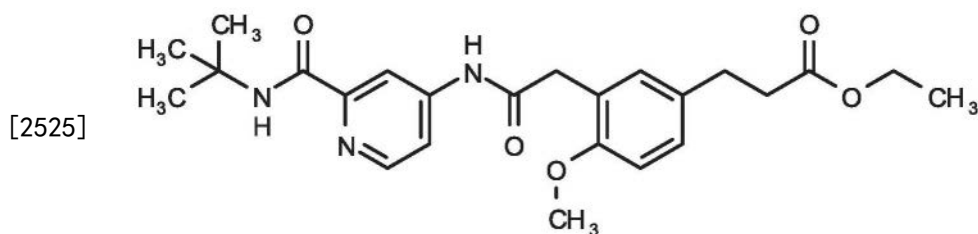


[2521] 将含4-[[2-(5-溴-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]-N-叔丁基-吡啶-2-甲酰胺(实施例6步骤1)(500mg, 1.19mmol)、丙-2-烯酸乙酯(0.52mL, 4.76mmol)、Pd₂(dba)₃(109mg, 0.12mmol)、三-邻甲苯基膦(109mg, 0.36mmol)、TEA(1.04mL, 5.95mmol)的DMF(10mL)混合物在氮气氛围下在90℃搅拌18小时, 过滤得到的混合物、用EtOAc(10mL)稀释, 并用盐水(1x 10mL)洗涤。将盐水用EtOAc(2x 10mL)再次萃取, 将合并的有机萃取物经Na₂SO₄干燥, 并在真空下浓缩。将残余物经硅胶色谱纯化, 用含0-100%EtOAc的庚烷洗脱, 得到标题化合物的橘色/棕色固体。

[2522] ¹H NMR (250MHz, DMSO-d₆) δ 10.69 (s, 1H), 8.44 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.19-8.16 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.81 (dd, J=5.5, 2.2Hz, 1H), 7.67-7.60 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.04 (d, J=9.2Hz, 1H), 6.46 (d, J=16.0Hz, 1H), 4.17 (q, J=7.1Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.25 (t, J=7.1Hz, 3H)。

[2523] LC-MS(方法E): Rt 1.23min; MS m/z 440.0 = [M+H]⁺ (65% @215nm)

[2524] 步骤2: 3-[3-[2-[[2-(叔丁基氨基甲酰基)-4-吡啶基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-甲氧基-苯基]丙酸乙酯



[2526] 在氮气下, 将含(E)-3-[3-[2-[[2-(叔丁基氨基甲酰基)-4-吡啶基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-甲氧基-苯基]丙-2-烯酸乙酯(步骤1)(625mg, 0.92mmol)的EtOH(9.24mL)用10%Pd-C(50%w/w, 20mg, 0.09mmol)处理, 并置于氢气下。在室温搅拌19小时后, 通过硅藻土(硅藻土)过滤混合物, 并经由EtOAc洗涤, 将滤液在真空下浓缩, 得到标题化合物的类白色固体。

[2527] ¹H NMR (250MHz, DMSO-d₆) δ 10.64 (s, 1H), 8.43 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.18 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.81 (dd, J=5.5, 2.2Hz, 1H), 7.13-7.04 (m, 2H), 6.89 (d, J=8.3Hz, 1H), 4.02 (qd, J=7.1, 1.1Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 2.78 (t, J=7.4Hz, 2H), 2.60-2.52 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.14 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[2528] LC-MS(方法E): Rt 1.23min; MS m/z 442.3 = [M+H]⁺ (61% @215nm)

[2529] 步骤3: 3-[3-[2-[[2-(叔丁基氨基甲酰基)-4-吡啶基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-甲氧基-苯基]丙酸

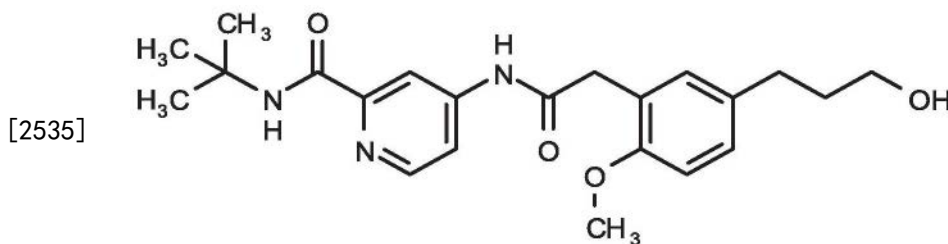


[2531] 向3-[3-[2-[[2-(叔丁基氨基甲酰基)-4-吡啶基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-甲氧基-苯基]丙酸乙酯(步骤2)(332mg, 0.75mmol)在THF(4.3mL)/水(1mL)中的溶液中,添加1M LiOH(631mg, 15.04mmol),将反应混合物在室温搅拌5.5小时。将得到的混合物用EtOAc萃取,将水层用水稀释,并用6M HCl酸化至pH 3-4。将得到的混合物用EtOAc(3x 25mL)萃取,并过滤合并的有机萃取物,经Na₂SO₄干燥,并在真空下浓缩,得到标题化合物的黄色油状物。

[2532] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.64 (s, 1H), 8.43 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.18 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.81 (dd, J=5.5, 2.2Hz, 1H), 7.11-7.06 (m, 2H), 6.89 (d, J=8.3Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 2.75 (t, J=7.7Hz, 2H), 1.40 (s, 9H)。

[2533] LC-MS(方法E): Rt 1.08min; MS m/z 414.2 = [M+H]⁺ (79% @215nm)

[2534] 步骤4: N-叔丁基-4-[[2-[5-(3-羟基丙基)-2-甲氧基-苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺



[2536] 在含3-[3-[2-[[2-(叔丁基氨基甲酰基)-4-吡啶基]氨基]-2-氧代-乙基]-4-甲氧基-苯基]丙酸(步骤3)(196mg, 0.47mmol)的THF(3.96mL)的冷的(0℃)溶液中,添加TEA(0.17mL, 1.19mmol),然后滴加氯甲酸甲酯(0.09mL, 1.19mmol)。将该反应混合物在0℃搅拌30分钟,然后用NaBH₄(90mg, 2.37mmol)处理,然后滴加MeOH(0.5mL)。在0℃搅拌另外90分钟后,将混合物用水稀释,并用EtOAc(3x 20mL)萃取。将合并的有机萃取物用饱和NaHCO₃(10mL)、盐水(20mL)洗涤,然后经Na₂SO₄干燥,并在真空下浓缩。将残余物经硅胶色谱纯化,用含0-100% EtOAc的庚烷洗脱,得到标题化合物的类白色固体。

[2537] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.64 (s, 1H), 8.43 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.18 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.81 (dd, J=5.5, 2.2Hz, 1H), 7.08-7.03 (m, 2H), 6.88 (d, J=8.3Hz, 1H), 4.42 (t, J=5.1Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 3.40 (q, J=6.4Hz, 2H), 1.71-1.64 (m, 2H), 1.40 (s, 9H)。

[2538] LC-MS(方法E): Rt 1.09min; MS m/z 400.1 = [M+H]⁺ (100% @215nm)

[2539] 步骤5: N-叔丁基-4-[[2-[2-羟基-5-(3-羟基丙基)苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺

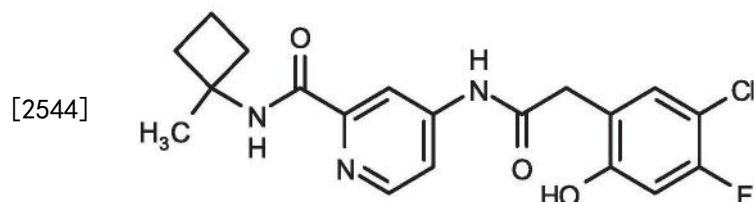
[2540] 类似于实施例41步骤3,由N-叔丁基-4-[[2-[5-(3-羟基丙基)-2-甲氧基-苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(步骤4)制备标题化合物。

[2541] ¹H NMR (500MHz, 甲醇-d₄) δ 8.41 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.10 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.90

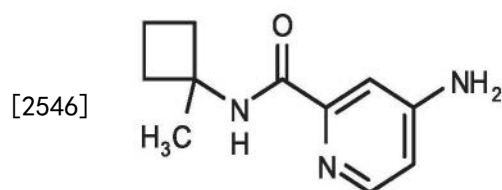
(dd, $J=5.5, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.02 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 6.96 (dd, $J=8.2, 2.2\text{Hz}$, 1H), 6.74 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.55 (t, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 2.63-2.54 (m, 2H), 1.84-1.75 (m, 2H), 1.47 (s, 9H). LC-MS (方法A): Rt 2.57min; MS m/z 386.3 = $[M+H]^+$ (97% @215nm)

[2542] 实施例76

[2543] 4-[[2-(5-氯-4-氟-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-甲基环丁基)吡啶-2-甲酰胺



[2545] 步骤1: 4-氨基-N-(1-甲基环丁基)吡啶-2-甲酰胺

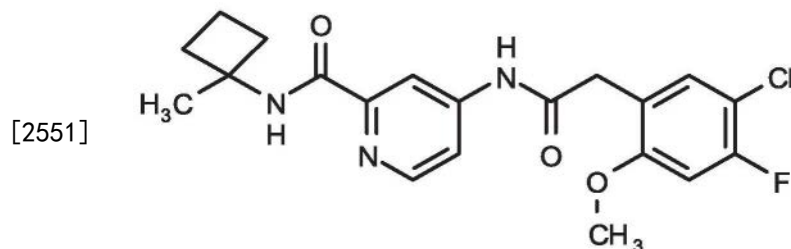


[2547] 将4-氨基吡啶-2-甲酸 (700mg, 5.07mmol) 及DIPEA (3.54mL, 20.27mmol) 混悬于DMF (39mL) 中, 并用1-甲基环丁胺盐酸盐 (924mg, 7.6mmol) 及HATU (2312mg, 6.08mmol) 处理。在室温搅拌4天后, 过滤反应混合物, 将固体以DMF (2x 2mL) 洗涤, 将滤液在真空下浓缩, 将粗制残余物溶于EtOAc (20mL) 中, 并用饱和NaHCO₃溶液 (20mL) 洗涤。水层用EtOAc (20mL) 再次萃取, 将合并的有机层用盐水 (2x 20mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并在真空下浓缩, 通过C18反相色谱纯化粗制残余物, 用含5-100% MeCN的水洗脱, 得到标题化合物的白色固体

[2548] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.42 (s, 1H), 7.99 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 7.17 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 6.60 (dd, $J=5.7, 2.3\text{Hz}$, 1H), 6.53 (br s, 2H), 2.40-2.32 (m, 2H), 2.00-1.94 (m, 2H), 1.83-1.76 (m, 2H), 1.45 (s, 3H).

[2549] LC-MS (方法E): Rt 0.62min; MS m/z 206.0 = $[M+H]^+$ (99% @215nm)

[2550] 步骤2: 4-[[2-(5-氯-4-氟-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-甲基环丁基)吡啶-2-甲酰胺



[2552] 将4-氨基-N-(1-甲基环丁基)吡啶-2-甲酰胺 (步骤1) (81mg, 0.4mmol) 和2-(5-氯-4-氟-2-甲氧基-苯基)乙酸 (100mg, 0.36mmol) 在DMF (1.9mL) 中的溶液用TEA (0.16mL, 0.9mmol) 及T3P® (50%溶液于EtOAc中) (0.21mL, 0.72mmol) 处理, 并在室温搅拌17小时。用饱和NaHCO₃ (2mL) 淬灭反应, 并用EtOAc (3x 5mL) 萃取, 将合并的有机萃取物用盐水 (5mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并在真空下浓缩, 将残余物经硅胶色谱纯化, 用含0-100% EtOAc的庚烷洗

脱,得到标题化合物的类白色固体。

[2553] ^1H NMR (500MHz, 甲醇- d_4) δ 8.49-8.47 (m, 1H), 8.15 (dd, $J=2.2, 0.4\text{Hz}$, 1H), 7.92 (dd, $J=5.5, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.37 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.97 (d, $J=11.2\text{Hz}$, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 2.49 (dd, $J=9.7, 2.4\text{Hz}$, 2H), 2.19-2.13 (m, 2H), 1.99-1.93 (m, 2H), 1.59 (s, 3H)。

[2554] LC-MS (方法E): Rt 1.22min; MS m/z 406.1/408.2 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (79% @215nm)

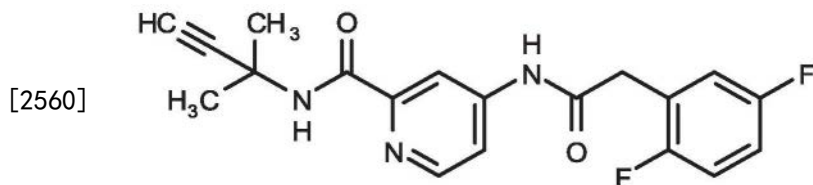
[2555] 步骤3: 4-[[2-(5-氯-4-氟-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-甲基环丁基)吡啶-2-甲酰胺

[2556] 类似于实施例41步骤3, 由4-[[2-(5-氯-4-氟-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-甲基环丁基)吡啶-2-甲酰胺 (步骤2) 制备标题化合物。

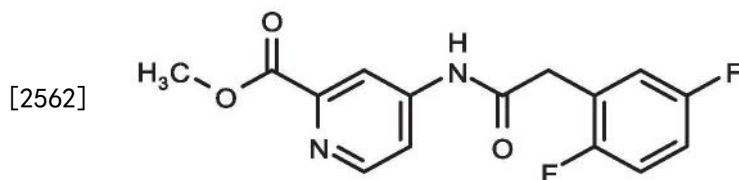
[2557] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.76 (br s, 1H), 10.32 (br s, 1H), 8.48-8.43 (m, 2H), 8.13 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 7.81 (dd, $J=5.5, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.35 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 6.75 (d, $J=11.0\text{Hz}$, 1H), 3.65 (s, 2H), 2.43-2.38 (m, 2H), 2.03-1.96 (m, 2H), 1.85-1.77 (m, 2H), 1.47 (s, 3H)。LC-MS (方法A): Rt 3.34min; MS m/z 392.2/394.2 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100% @215nm)

[2558] 实施例77

[2559] 4-[[2-(2,5-二氟苯基)乙酰基]氨基]-N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)吡啶-2-甲酰胺



[2561] 步骤1: 4-[[2-(2,5-二氟苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酸甲酯

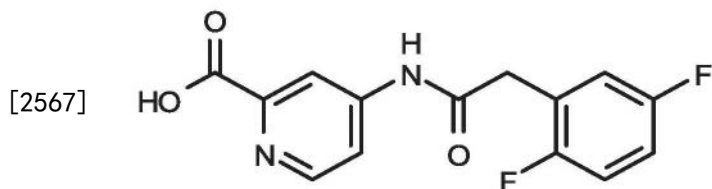


[2563] 将2-(2,5-二氟苯基)乙酸 (407mg, 2.37mmol) 溶于亚硫酸基氯 (1.8mL, 20.43mmol) 中, 将混合物在70℃加热1小时。将得到的混合物在真空下浓缩, 将残余物与甲苯共沸干燥, 将粗制酰基氯溶于DCM (4mL) 中, 并滴加至冷的 (0℃) 含4-氨基吡啶-2-甲酸甲酯 (300mg, 1.97mmol) 及DIPEA (0.69mL, 3.94mmol) 的DCM (6mL) 溶液。使混合物温热至室温, 并搅拌过夜, 将得到的混合物转移到分液漏斗中, 并用水 (10mL) 及 NaHCO_3 饱和溶液 (10mL) 依次洗涤。分离有机部分, 经 Na_2SO_4 干燥, 并在真空下浓缩, 经硅胶色谱纯化粗制物质, 用含50-100% EtOAc的庚烷洗脱, 得到标题化合物的无色玻璃状物。

[2564] ^1H NMR (500MHz, 氯仿- d) δ 8.56 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.89-7.81 (m, 2H), 7.12-7.06 (m, 2H), 7.04-6.99 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.76-3.74 (m, 2H)

[2565] LC-MS (方法E): Rt 0.99min; MS m/z 307.0 = $[\text{M}+\text{H}]^+$

[2566] 步骤2: 4-[[2-(2,5-二氟苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酸



[2568] 向4-[[2-(2,5-二氟苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酸甲酯(步骤1)(364mg, 1.07mmol)在THF(2mL)/MeOH(2mL)/水(2mL)中的溶液中,添加1M LiOH(31mg, 1.28mmol),将混合物在室温搅拌过夜。添加另外0.5当量的1M LiOH,并持续搅拌2小时,将得到的混合物使用1M HCl溶液(2mL)酸化至pH 2导致沉淀形成,将水(5mL)加入该混合物中,搅拌5分钟并过滤固体,并在真空烘箱中干燥,得到标题化合物的无色粉末。

[2569] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.87 (s, 1H), 8.55 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 8.27 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.79 (dd, $J=5.6, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.26-7.22 (m, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 3.83 (s, 2H)。

[2570] LC-MS(方法E): Rt 0.83min; MS m/z 293.0 = $[\text{M}+\text{H}]^+$

[2571] 步骤3: 4-[[2-(2,5-二氟苯基)乙酰基]氨基]-N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)吡啶-2-甲酰胺

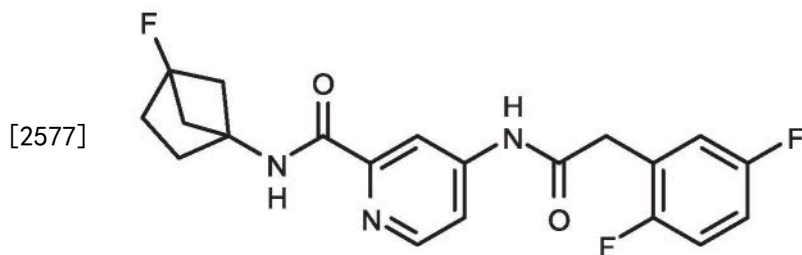
[2572] 向4-[[2-(2,5-二氟苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酸(步骤2)(50mg, 0.16mmol)和DIPEA(60 μL , 0.34mmol)在DMF(1mL)中的溶液中加入HATU(68mg, 0.18mmol),将混合物搅拌5分钟,然后用2-甲基丁-3-炔-2-胺(19 μL , 0.18mmol)处理,将得到的混合物在室温搅拌1小时,然后用EtOAc稀释,将混合物用1M HCl溶液、盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,并在真空下浓缩,通过制备型HPLC纯化粗制残余物,得到标题化合物的无色粉末。

[2573] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.85 (s, 1H), 8.48 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.18 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 7.82 (dd, $J=5.5, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.24 (dt, $J=9.1, 4.6\text{Hz}$, 1H), 7.21-7.14 (m, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.21 (s, 1H), 1.64 (s, 6H)。

[2574] LC-MS(方法A): Rt 3.16min; MS m/z 358.2 = $[\text{M}+\text{H}]^+$

[2575] 实施例77.1

[2576] 4-[[2-(2,5-二氟苯基)乙酰基]氨基]-N-(4-氟-1-二环[2.1.1]己基)吡啶-2-甲酰胺



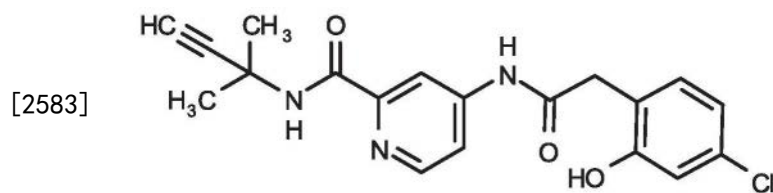
[2578] 类似于实施例77步骤3,由4-[[2-(2,5-二氟苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酸(实施例77步骤2)和4-氟二环[2.1.1]己-1-胺盐酸盐制备标题化合物。

[2579] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.83 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.48 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 8.14 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 7.82 (dd, $J=5.5, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.27-7.22 (m, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 3.83 (s, 2H), 2.13-2.09 (m, 2H), 2.08-2.04 (m, 2H), 1.99-1.95 (m, 2H), 1.86-1.82 (m, 2H)。

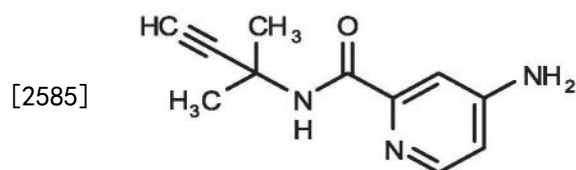
[2580] LC-MS(方法A):Rt 3.28min;MS m/z 390.2=[M+H]⁺

[2581] 实施例78

[2582] 4-[[2-(4-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)吡啶-2-甲酰胺



[2584] 步骤1:4-氨基-N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)吡啶-2-甲酰胺

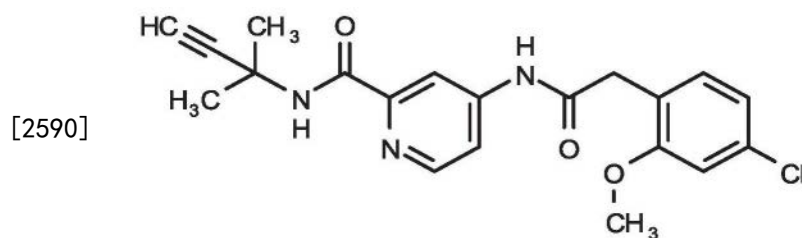


[2586] 向4-氨基吡啶-2-甲酸(2g,14.48mmol)、TBTU(5.58g,17.38mmol)和TEA(2.42mL,17.38mmol)在DMF(36mL)中的混合物中,添加2-甲基丁-3-炔-2-胺(22.82mL,17.38mmol),将混合物在室温搅拌3天。过滤反应混合物,将滤液在真空下浓缩。将粗制残余物溶于EtOAc(40mL)并用NaHCO₃饱和溶液(40mL)洗涤,将水溶液进一步用EtOAc(40mL)萃取,将合并的有机部分用盐水洗涤(2x 40mL),经无水Na₂SO₄干燥,并在真空下浓缩。将粗制物质与最少量的醚在0℃研磨,得到标题化合物的类白色结晶固体。

[2587] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ8.23(s,1H),7.99(d,J=5.6Hz,1H),7.19(d,J=2.3Hz,1H),6.59(dd,J=5.6,2.4Hz,1H),6.36(s,2H),3.19(s,1H),1.62(s,6H)。

[2588] LC-MS(方法F):Rt 1.28min;MS m/z 204.3=[M+H]⁺

[2589] 步骤2:4-[[2-(4-氯-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)吡啶-2-甲酰胺



[2591] 类似于实施例3.5b,由4-氨基-N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)吡啶-2-甲酰胺(步骤1)和2-(4-氯-2-甲氧基-苯基)乙酸制备标题化合物。

[2592] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ10.71(s,1H),8.47(d,J=5.5Hz,1H),8.32(s,1H),8.19(d,J=2.1Hz,1H),7.83(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),7.25(d,J=8.1Hz,1H),7.07(d,J=2.0Hz,1H),6.99(dd,J=8.0,2.0Hz,1H),3.79(s,3H),3.70(s,2H),3.21(s,1H),1.65(s,6H)。

[2593] LC-MS(方法A):Rt 3.44min;MS m/z 386.2/388.2=[M+H]⁺(96%@215nm)

[2594] 步骤3:4-[[2-(4-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)吡啶-2-甲酰胺

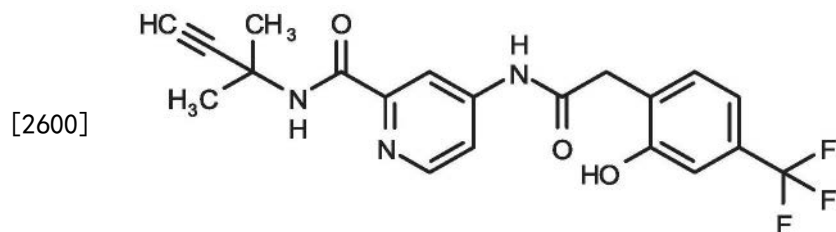
[2595] 类似于实施例3步骤3,由4-[[2-(4-氯-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)吡啶-2-甲酰胺(步骤2)制备标题化合物。

[2596] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.71 (br s, 1H), 10.04 (br s, 1H), 8.46 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.18 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 7.83 (dd, $J=5.5, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.17 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 6.83-6.79 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.20 (s, 1H), 1.64 (s, 6H) .

[2597] LC-MS (方法A): Rt 3.09min; MS m/z 372.2/374.2 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (99% @215nm)

[2598] 实施例78.1

[2599] N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)-4-[[2-[2-羟基-4-(三氟甲基)苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺



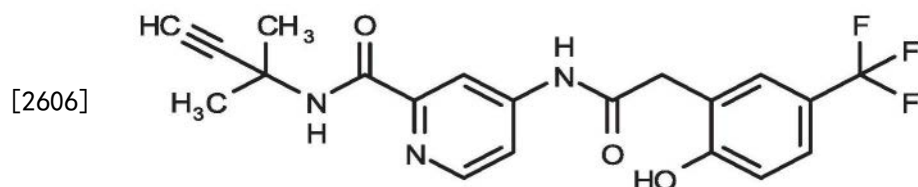
[2601] 类似于实施例78步骤2和3,由4-氨基-N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)吡啶-2-甲酰胺(实施例78,步骤1)和2-[2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙酸制备标题化合物。

[2602] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.79 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 8.47 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.19 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.83 (dd, $J=5.5, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.38 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.10 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.07 (s, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.21 (s, 1H), 1.64 (s, 6H) .

[2603] LC-MS (方法A): Rt 3.27min; MS m/z 406.2 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (98% @215nm)

[2604] 实施例78.2

[2605] N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)-4-[[2-[2-羟基-5-(三氟甲基)苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺



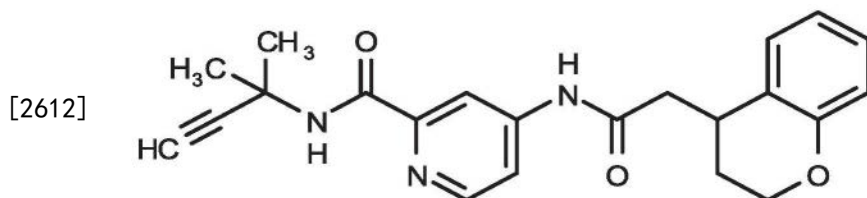
[2607] 类似于实施例78步骤2和3,由4-氨基-N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)吡啶-2-甲酰胺(实施例78,步骤1)和2-[2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]乙酸制备标题化合物。

[2608] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.79 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 8.47 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.19 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.84 (dd, $J=5.5, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.54 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.45 (dd, $J=8.5, 2.1\text{Hz}$, 1H), 6.96 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.21 (s, 1H), 1.65 (s, 6H) .

[2609] LC-MS (方法A): Rt 3.25min; MS m/z 406.2 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (98% @215nm)

[2610] 实施例79

[2611] 4-[(2-色满-4-基乙酰基)氨基]-N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)吡啶-2-甲酰胺



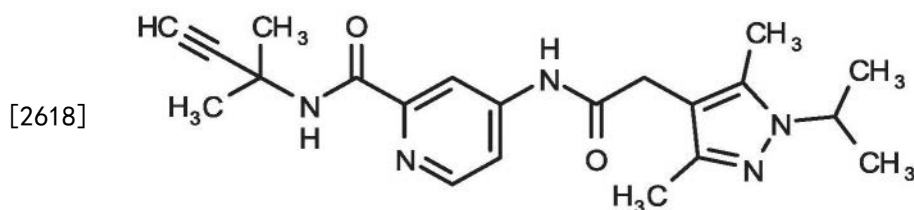
[2613] 类似于实施例3.5b,由4-氨基-N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)吡啶-2-甲酰胺(实施例78,步骤1)和2-色满-4-基乙酸制备标题化合物。

[2614] ^1H NMR (500MHz, 甲醇- d_4) δ 8.46 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 8.19 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 7.92 (dd, $J=5.5, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.16 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.09-7.04 (m, 1H), 6.81 (td, $J=7.5, 1.2\text{Hz}$, 1H), 6.75 (dd, $J=8.2, 1.1\text{Hz}$, 1H), 4.22-4.18 (m, 2H), 3.44 (dq, $J=10.4, 5.1\text{Hz}$, 1H), 2.92 (dd, $J=14.7, 5.7\text{Hz}$, 1H), 2.73 (s, 1H), 2.62 (dd, $J=14.7, 9.3\text{Hz}$, 1H), 2.20-2.11 (m, 1H), 1.94-1.84 (m, 1H), 1.73 (s, 6H).

[2615] LC-MS(方法A): Rt 3.38min; MS m/z 378.3 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (98% @215nm)

[2616] 实施例79.1

[2617] N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)-4-[[2-(1-异丙基-3,5-二甲基-吡唑-4-基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺



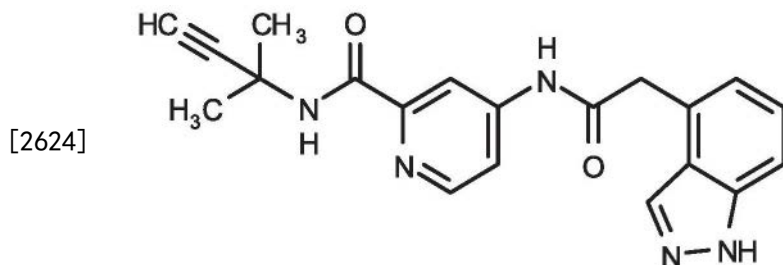
[2619] 类似于实施例3.5b,由4-氨基-N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)吡啶-2-甲酰胺(实施例78步骤1)和2-(1-异丙基-3,5-二甲基-吡唑-4-基)乙酸制备标题化合物。

[2620] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.62 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.19 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 7.84 (dd, $J=5.5, 2.2\text{Hz}$, 1H), 4.43-4.34 (m, 1H), 3.43 (s, 2H), 3.21 (s, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.64 (s, 6H), 1.31 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 6H).

[2621] LC-MS(方法A): Rt 2.54min; MS m/z 382.3 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100% @215nm)

[2622] 实施例79.2

[2623] N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)-4-[[2-(1H-吡唑-4-基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺



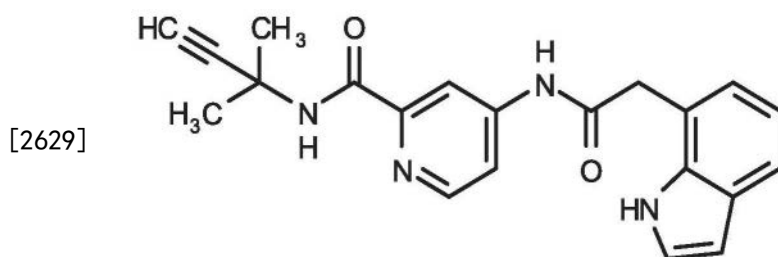
[2625] 类似于实施例3.5b,由4-氨基-N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)吡啶-2-甲酰胺(实施例78,步骤1)和2-(1H-吡唑-4-基)乙酸制备标题化合物。

[2626] ^1H NMR (500MHz, 甲醇- d_4) δ 8.44 (dd, $J=5.4, 0.5\text{Hz}$, 1H), 8.19 (d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 8.17 (dd, $J=2.3, 0.5\text{Hz}$, 2H), 7.93 (dd, $J=5.6, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.47 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.36

(dd, $J=8.4, 7.0\text{Hz}$, 1H), 7.13-7.10(m, 1H), 4.56(br s, 1H), 4.08(s, 2H), 2.72(s, 1H), 1.72(s, 6H). LC-MS(方法A): Rt 2.51min; MS m/z 362.2 = $[M+H]^+$

[2627] 实施例79.3

[2628] N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)-4-[[2-(1H-吡啶-7-基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺

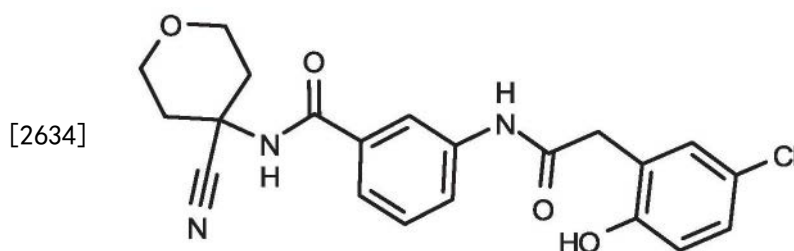


[2630] 类似于实施例3.5b,由4-氨基-N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)吡啶-2-甲酰胺(实施例78,步骤1)和2-(1H-吡啶-7-基)乙酸制备标题化合物。

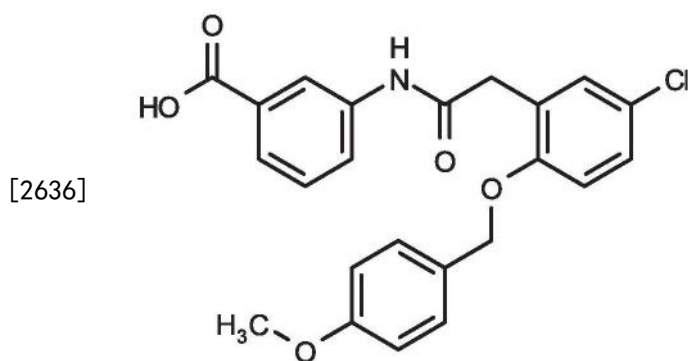
[2631] ^1H NMR(500MHz, DMSO- d_6) δ 11.05(br s, 1H), 10.82(s, 1H), 8.48(d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 8.32(s, 1H), 8.21(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.86(dd, $J=5.5, 2.1\text{Hz}$, 1H), 7.46(d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.36(t, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.02-6.94(m, 2H), 6.48-6.42(m, 1H), 4.01(s, 2H), 3.21(s, 1H), 1.65(s, 6H). LC-MS(方法A): Rt 3.19min; MS m/z 361.2 = $[M+H]^+$

[2632] 实施例80

[2633] 3-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(4-氰基四氢吡喃-4-基)苯甲酰胺



[2635] 步骤1: 3-[[2-[5-氯-2-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]苯基]乙酰基]氨基]苯甲酸



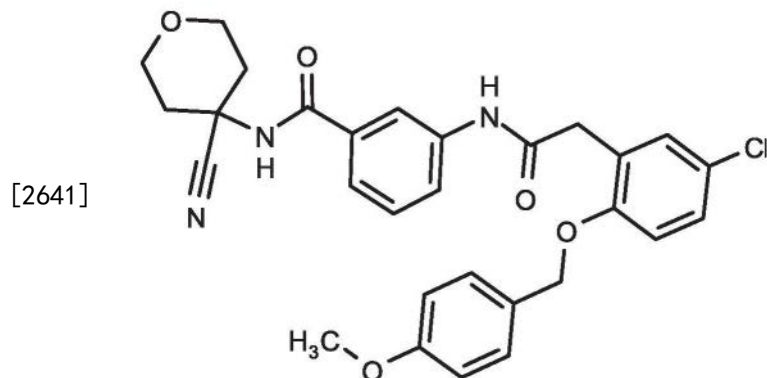
[2637] 向3-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]苯甲酸(实施例71步骤3)(464mg, 1.046mmol)在DMF(5mL)中的溶液中,添加 K_2CO_3 (619mg, 4.48mmol)及1-(溴甲基)-4-甲氧基-苯(751mg, 3.73mmol),将反应混合物在室温搅拌1小时。将得到的混合物用水(10mL)稀释以形成沉淀,将其过滤,并用水洗涤。将固体溶于THF(7mL)中,并用1M LiOH水溶液(8.96mL, 8.96mmol)处理,在室温搅拌20小时。在真空下移除挥发性溶剂造成沉淀产生,将混合物用水(50mL)稀释,并用3M HCl水溶液中和,过滤沉淀并用水洗涤,得到标题化合物的类白色固

体。

[2638] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.24 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.82 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 7.62 (dt, $J=7.7, 1.1\text{Hz}$, 1H), 7.42 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.32 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.30-7.24 (m, 3H), 7.08 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 6.70-6.66 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.66 (s, 3H) .

[2639] LC-MS (方法E): Rt 1.18min; MS m/z 448.0/450.1 = $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (96% @215nm)

[2640] 步骤23-[[2-[5-氯-2-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]苯基]乙酰基]氨基]-N-(4-氰基四氢吡喃-4-基)苯甲酰胺



[2642] 类似于实施例31步骤2,由3-[[2-[5-氯-2-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]苯基]乙酰基]氨基]苯甲酸(步骤1)和4-氨基四氢吡喃-4-甲腈制备标题化合物。

[2643] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.26 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.04 (t, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 7.83 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 7.56 (dt, $J=7.6, 1.1\text{Hz}$, 1H), 7.44 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.32 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.30-7.26 (m, 3H), 7.08 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 6.73-6.70 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 3.90-3.84 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.63-3.57 (m, 2H), 2.33 (d, $J=13.5\text{Hz}$, 2H), 2.04-1.97 (m, 2H) .

[2644] LC-MS (方法E): Rt 1.20min; MS m/z 556.1/558.0 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (95% @215nm)

[2645] 步骤3:3-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(4-氰基四氢吡喃-4-基)苯甲酰胺

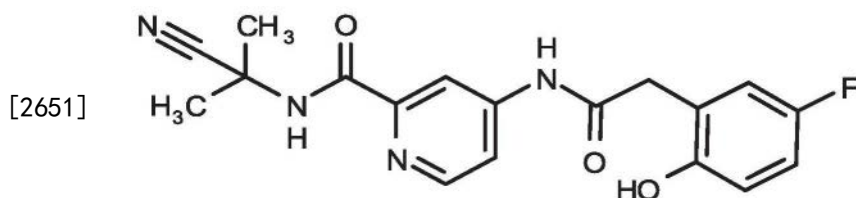
[2646] 将3-[[2-[5-氯-2-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]苯基]乙酰基]氨基]-N-(4-氰基四氢吡喃-4-基)苯甲酰胺(步骤2) (70mg, 0.13mmol) 溶于含1M HCl的二噁烷(1.97mL, 1.97mmol),并在室温搅拌4小时,将反应混合物用EtOAc (5mL) 和水(5mL) 稀释,分离有机部分,经 Na_2SO_4 干燥,并在真空下浓缩,通过制备型HPLC (酸性pH,标准洗脱方法) 纯化粗制物质,得到标题化合物的类白色固体。

[2647] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.27 (s, 1H), 9.66 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.04 (t, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.84-7.79 (m, 1H), 7.52 (dt, $J=7.6, 1.0\text{Hz}$, 1H), 7.42 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.21 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.11 (dd, $J=8.6, 2.7\text{Hz}$, 1H), 6.80 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 3.91-3.83 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.62-3.57 (m, 2H), 2.35-2.29 (m, 2H), 2.04-1.97 (m, 2H) .

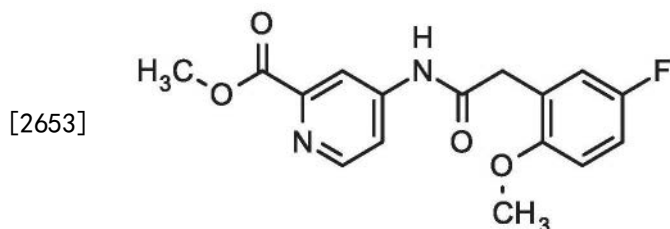
[2648] LC-MS (方法A): Rt 2.66min; MS m/z 414.2/416.2 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100% @215nm)

[2649] 实施例81

[2650] N-(1-氰基-1-甲基-乙基)-4-[[2-(5-氟-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺



[2652] 步骤1: 4-[[2-(5-氟-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酸甲酯

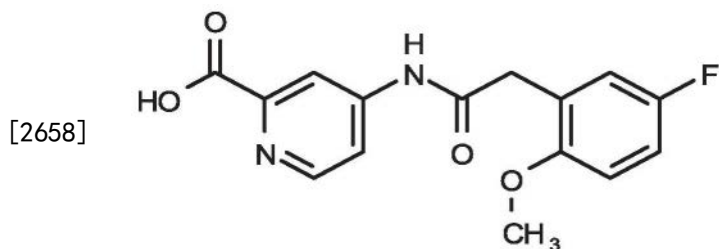


[2654] 类似于实施例8步骤1, 由4-氨基吡啶-2-甲酸甲酯和2-(5-氟-2-甲氧基-苯基)乙酸制备标题化合物。

[2655] ^1H NMR (250MHz, DMSO- d_6) δ 10.71 (s, 1H), 8.54 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 8.30 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 7.77 (dd, $J=5.5, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.15-7.03 (m, 2H), 7.02-6.93 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.71 (s, 2H)。

[2656] LC-MS (方法E): Rt 0.99min; MS m/z 319.0 (83% @215nm)

[2657] 步骤2: 4-[[2-(5-氟-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酸

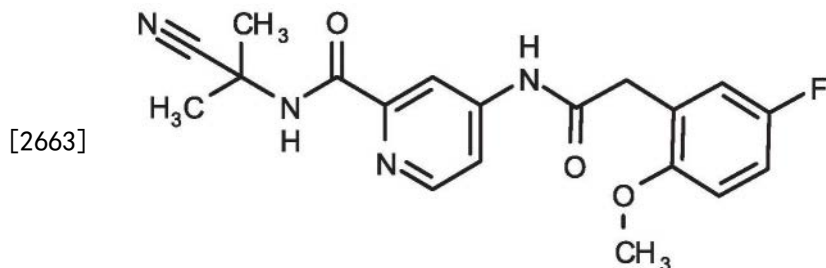


[2659] 类似于实施例7步骤2, 由4-[[2-(5-氟-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酸甲酯 (步骤1) 制备标题化合物。

[2660] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.77 (s, 1H), 8.53 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 8.27 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.80 (dd, $J=5.6, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.14-7.05 (m, 2H), 6.98 (dd, $J=9.0, 4.6\text{Hz}$, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.72 (s, 2H)。

[2661] LC-MS (方法A): Rt 0.87min; MS m/z 305.0 = $[M+H]^+$

[2662] 步骤3: N-(1-氰基-1-甲基-乙基)-4-[[2-(5-氟-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺



[2664] 类似于实施例77步骤3, 由4-[[2-(5-氟-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲

酸(步骤2)和2-氨基-2-甲基-丙腈盐酸盐制备标题化合物。

[2665] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.74 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.51 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 8.22 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 7.86 (dd, $J=5.5, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.17-7.05 (m, 2H), 6.99 (dd, $J=9.0, 4.6\text{Hz}$, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 1.72 (s, 6H).

[2666] LC-MS(方法E): Rt 1.09min; MS m/z 371.1 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (87% @215nm)

[2667] 步骤4: N-(1-氰基-1-甲基-乙基)-4-[[2-(5-氟-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺

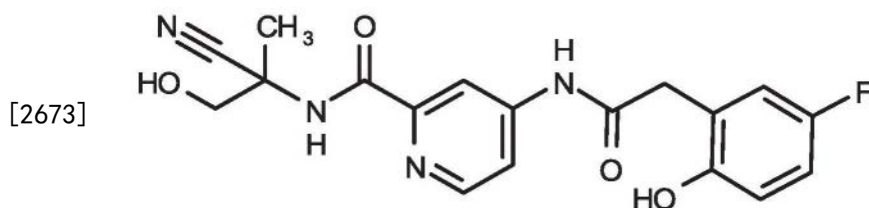
[2668] 类似于实施例3步骤3, 由N-(1-氰基-1-甲基-乙基)-4-[[2-(5-氟-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(步骤3)制备标题化合物。

[2669] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.72 (br s, 1H), 9.52 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.50 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 8.22 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.87 (dd, $J=5.5, 2.1\text{Hz}$, 1H), 7.02 (dd, $J=9.4, 3.1\text{Hz}$, 1H), 6.91 (td, $J=8.6, 3.2\text{Hz}$, 1H), 6.77 (dd, $J=8.8, 4.9\text{Hz}$, 1H), 3.68 (s, 2H), 1.72 (s, 6H).

[2670] LC-MS(方法A): Rt 2.53min; MS m/z 357.2 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (99% @215nm)

[2671] 实施例81.1

[2672] N-(1-氰基-2-羟基-1-甲基-乙基)-4-[[2-(5-氟-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺



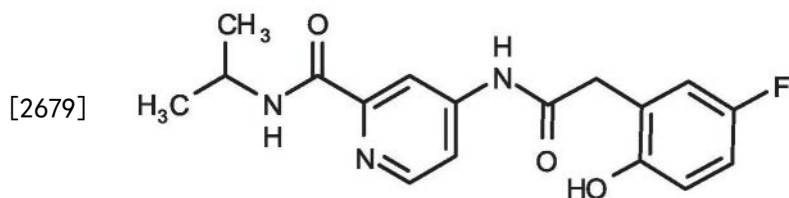
[2674] 类似于实施例81步骤3及4, 由4-[[2-(5-氟-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酸(实施例81步骤2)和2-氨基-3-羟基-2-甲基-丙腈制备标题化合物。

[2675] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.76 (br s, 1H), 9.53 (br s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.50 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 8.24 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 7.87 (dd, $J=5.5, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.02 (dd, $J=9.3, 3.2\text{Hz}$, 1H), 6.95-6.87 (m, 1H), 6.78 (dd, $J=8.8, 4.9\text{Hz}$, 1H), 5.91 (t, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 3.82 (dd, $J=11.1, 5.2\text{Hz}$, 1H), 3.73 (dd, $J=10.9, 4.9\text{Hz}$, 1H), 3.68 (s, 2H), 1.66 (s, 3H).

[2676] LC-MS(方法A): Rt 2.20min; MS m/z 373.3 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100% @215nm)

[2677] 实施例81.2

[2678] 4-[[2-(5-氟-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-异丙基-吡啶-2-甲酰胺



[2680] 类似于实施例81步骤3及4, 由4-[[2-(5-氟-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酸(实施例81步骤2)制备标题化合物。

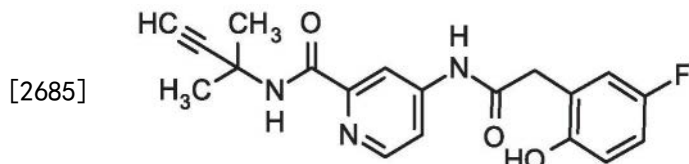
[2681] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.65 (br s, 1H), 9.50 (br s, 1H), 8.45 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 8.37 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 8.18 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 7.81 (dd, $J=5.5, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.00 (dd,

$J=9.4, 3.2\text{Hz}, 1\text{H}$), $6.95-6.86\text{ (m}, 1\text{H})$, $6.76\text{ (dd}, J=8.8, 4.9\text{Hz}, 1\text{H})$, $4.16-4.02\text{ (m}, 1\text{H})$, $3.66\text{ (s}, 2\text{H})$, $1.17\text{ (d}, J=6.6\text{Hz}, 6\text{H})$.

[2682] LC-MS(方法A): Rt 2.56min; MS m/z 322.2 = $[M+H]^+$ (100% @215nm)

[2683] 实施例81.3

[2684] N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)-4-[[2-(5-氟-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺



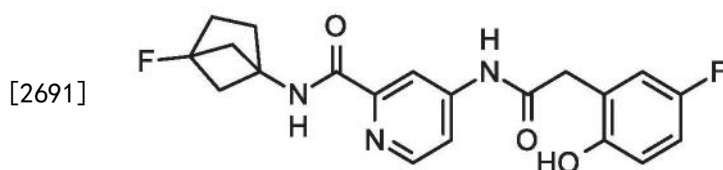
[2686] 类似于实施例81步骤3及4,由4-[[2-(5-氟-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酸(实施例81步骤2)和2-甲基丁-3-炔-2-胺制备标题化合物。

[2687] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.70 (br s, 1H), 9.52 (br s, 1H), 8.46 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.18 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.83 (dd, $J=5.5, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.01 (dd, $J=9.4, 3.2\text{Hz}$, 1H), 6.90 (td, $J=8.6, 3.2\text{Hz}$, 1H), 6.77 (dd, $J=8.8, 4.9\text{Hz}$, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.20 (s, 1H), 1.64 (s, 6H).

[2688] LC-MS(方法A): Rt 2.84min; MS m/z 356.2 = $[M+H]^+$ (97% @215nm)

[2689] 实施例81.4

[2690] N-(4-氟-1-二环[2.1.1]己基)-4-[[2-(5-氟-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺



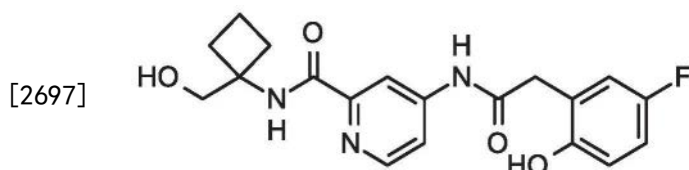
[2692] 类似于实施例81步骤3及4,由4-[[2-(5-氟-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酸(实施例81步骤2)和4-氟二环[2.1.1]己-1-胺盐酸盐制备标题化合物。

[2693] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.68 (s, 1H), 9.51 (br s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.46 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 8.15 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 7.84 (dd, $J=5.5, 2.1\text{Hz}$, 1H), 7.01 (dd, $J=9.3, 3.1\text{Hz}$, 1H), 6.91 (td, $J=8.6, 3.1\text{Hz}$, 1H), 6.77 (dd, $J=8.8, 4.9\text{Hz}$, 1H), 3.67 (s, 2H), 2.16-2.02 (m, 4H), 2.00-1.91 (m, 2H), 1.89-1.79 (m, 2H).

[2694] LC-MS(方法A): Rt 2.97min; MS m/z 388.2 = $[M+H]^+$ (98% @215nm)

[2695] 实施例81.5

[2696] 4-[[2-(5-氟-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[1-(羟基甲基)环丁基]吡啶-2-甲酰胺



[2698] 类似于实施例81步骤3及4,由4-[[2-(5-氟-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-

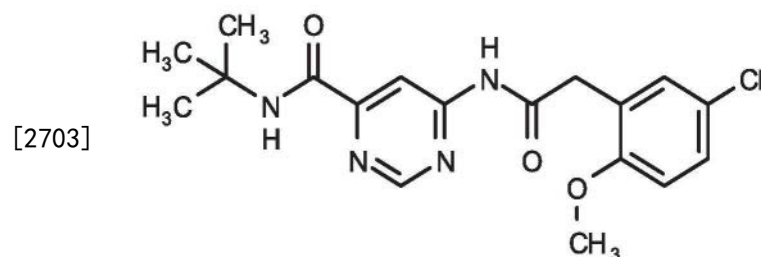
2-甲酸(实施例81步骤2)和(1-氨基环丁基)甲醇盐酸盐制备标题化合物。

[2699] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.68 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.45 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.18 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 7.82 (dd, $J=5.5, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.01 (dd, $J=9.4, 3.2\text{Hz}$, 1H), 6.91 (td, $J=8.6, 3.2\text{Hz}$, 1H), 6.77 (dd, $J=8.8, 4.9\text{Hz}$, 1H), 5.00 (s, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 2.09-2.01 (m, 2H), 1.88-1.79 (m, 1H), 1.78-1.67 (m, 1H)。

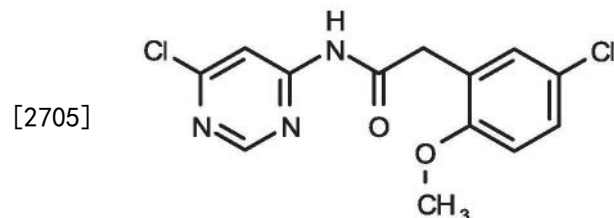
[2700] LC-MS(方法A): Rt 2.33min; MS m/z 374.2 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (96% @215nm)

[2701] 实施例82

[2702] N-叔丁基-6-[[2-(5-氯-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]嘧啶-4-甲酰胺



[2704] 步骤1: 2-(5-氯-2-甲氧基-苯基)-N-(6-氯嘧啶-4-基)乙酰胺



[2706] 将6-氯嘧啶-4-胺(250mg, 1.93mmol)和2-(5-氯-2-甲氧基-苯基)乙酸(0.14mL, 2.03mmol)在1,4-二噁烷(2.5mL)中的混悬液用DIPEA(1.01mL, 5.79mmol)处理,然后用**T3P®**(50%于EtOAc中)(2754 μL , 2.32mmol)处理,将混合物在室温搅拌2小时。将得到的混合物分配于EtOAc(10mL)与 NaHCO_3 饱和水溶液(10mL)之间,并分离有机部分,用水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,并在真空下浓缩。将残余物经硅胶色谱纯化,用含0至100%EtOAc的庚烷的梯度洗脱,然后用含0至100%MeOH的EtOAc的梯度洗脱,得到标题化合物的橘色粉末状固体。

[2707] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 11.40 (s, 1H), 8.77 (d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 8.07 (d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 7.33-7.29 (m, 2H), 7.03-6.98 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.74 (s, 3H)。

[2708] LC-MS(方法E): Rt 1.14min; MS m/z 311.9/313.9 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100% @215nm)

[2709] 步骤2: N-叔丁基-6-[[2-(5-氯-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]嘧啶-4-甲酰胺

[2710] 以下程序基于参考文献: CA 2915356第131页。所有试剂填充至C0ware设备(一氧化碳产生系统):

[2711] 腔室A: 芳基氯、2-甲基丙-2-胺、BINAP、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、TEA 1,4-二噁烷;

[2712] 腔室B: 甲酸、 MsCl 、TEA、1,4-二噁烷。

[2713] 向腔室A中添加2-(5-氯-2-甲氧基-苯基)-N-(6-氯嘧啶-4-基)乙酰胺(步骤1)(202mg, 0.65mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (15mg, 0.06mmol)、2-甲基丙-2-胺(95mg, 1.29mmol)及BINAP(81mg, 0.13mmol)。将反应容器用氮气灌洗,然后添加1,4-二噁烷(2.5mL)。向腔室B中添加1,4-二噁烷(2.5mL),然后添加甲磺酰氯(125 μL , 1.62mmol)及甲酸(61 μL , 1.62mmol),并搅拌混合物。向腔室A中添加三乙胺(283 μL , 1.94mmol),并向腔室B中添加三乙胺(361 μL ,

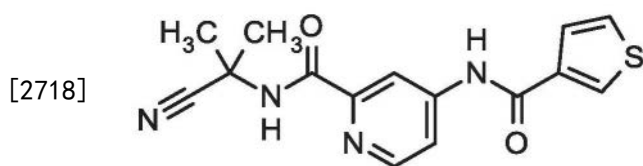
2.59mmol), 其快速释放CO气体。将COware设备在80℃加热22小时, 并使其冷却至室温。将来自腔室A的混合物分配于DCM(5mL) 与水(5mL) 之间, 通过疏水性PTFE烧结管过滤分离有机部分, 在真空下浓缩滤液, 并通过制备型HPLC(酸性pH, 标准洗脱方法) 纯化残余物。合并产物级分, 并在真空下浓缩移除挥发性溶剂。将含水残余物用DCM(10mL) 和饱和NaHCO₃水溶液(10mL) 处理, 并通过疏水性PTFE烧结管过滤分离有机部分, 在真空下浓缩滤液, 得到标题化合物的桃色结晶固体。

[2714] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 11.29 (s, 1H), 8.95 (d, J=1.2Hz, 1H), 8.53 (d, J=1.2Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.33-7.29 (m, 2H), 7.03-6.99 (m, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 1.39 (s, 9H)。

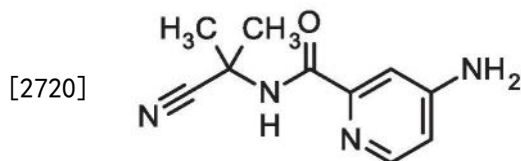
[2715] LC-MS(方法A): Rt 3.56min; MS m/z 377.2/379.2 = [M+H]⁺ (97% @215nm)

[2716] 实施例83

[2717] N-(1-氰基-1-甲基-乙基)-4-(噻吩-3-羰基氨基)吡啶-2-甲酰胺



[2719] 步骤1: 4-氨基-N-(1-氰基-1-甲基-乙基)吡啶-2-甲酰胺



[2721] 向4-氨基吡啶-2-甲酸(15g, 108.6mmol), TBTU(41.84g, 130.32mmol) 和三乙胺(37.84mL, 271.5mmol) 在DMF(271.52mL) 中的混合物中加入2-氨基-2-甲基-丙腈盐酸盐(14.4g, 119.46mmol), 将混合物在室温搅拌3天。过滤反应混合物, 将固体以DMF(2x 30mL) 洗涤, 合并的滤液在真空下浓缩, 将粗制残余物溶于EtOAc(300mL), 并用NaHCO₃饱和溶液(2x300mL) 洗涤, 将水性部份用EtOAc(30mL) 再次萃取, 将有机层合并, 用盐水洗涤(160mL x2), 经无水Na₂SO₄干燥, 并在真空下浓缩, 经硅胶色谱纯化得到的固体, 用含0-100% EtOAc的庚烷洗脱, 产生固体, 将其与冰冷TBME:庚烷(3:1混合物) 研磨, 得到标题化合物的无色结晶固体。

[2722] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.60 (s, 1H), 8.03 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.21 (d, J=2.3Hz, 1H), 6.62 (dd, J=5.6, 2.4Hz, 1H), 6.40 (s, 2H), 1.70 (s, 6H)。

[2723] LCMS(方法E) Rt 0.35min; MS m/z 205.0 = [M+H]⁺

[2724] 步骤2: N-(1-氰基-1-甲基-乙基)-4-(噻吩-3-羰基氨基)吡啶-2-甲酰胺

[2725] 将草酰基氯(29μL, 0.331mmol) 添加至搅拌中的含溶于DMF(1滴, ~5μL) 的噻吩-3-甲酸(47mg, 0.368mmol) 在1,4-二噁烷(1mL) 中的溶液中。将混合物密封并在室温搅拌1小时, 将得到的酰基氯混合物用4-氨基-N-(1-氰基-1-甲基-乙基)吡啶-2-甲酰胺(步骤1)(45mg, 0.22mmol) 储备液(1.6mL) 及含TEA(100μL, 0.72mmol) 的1,4-二噁烷(1.5mL) 处理。将混合物再密封, 并在室温搅拌过夜, 将得到的混合物在真空下浓缩, 并通过制备型HPLC(酸性pH, 标准洗脱方法) 纯化粗制残余物, 得到标题化合物的类白色粉末。

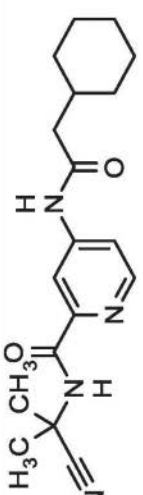
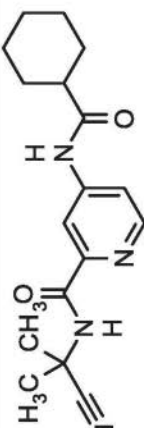
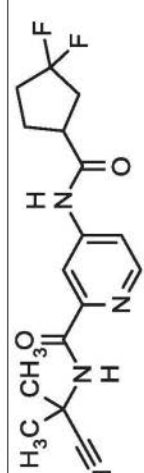
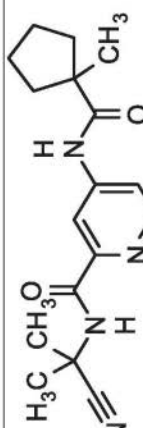
[2726] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.63 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.56 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 8.49-8.46 (m, 1H), 8.44 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 8.09 (dd, $J=5.5, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.71-7.69 (m, 1H), 7.68-7.66 (m, 1H), 1.74 (s, 6H).

[2727] LCMS (方法A) Rt 2.60min; MS m/z 315.2 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (99% @ 215nm)

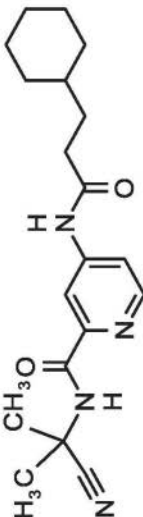
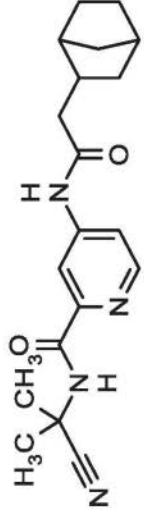
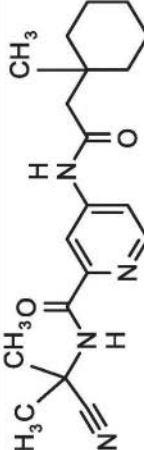
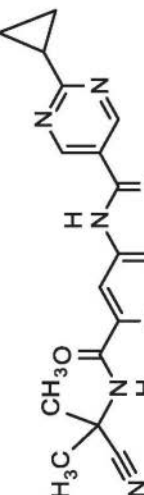
[2728] 类似于实施例83步骤2, 通过用适合的商业上可获得的酸替代噻吩-3-甲酸, 由4-氨基-N-(1-氰基-1-甲基-乙基)吡啶-2-甲酰胺 (实施例83步骤1) 制备以下表所列实施例 (表14) 的化合物。

[2729]

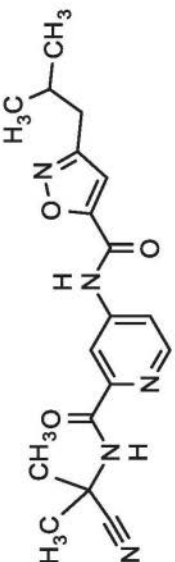
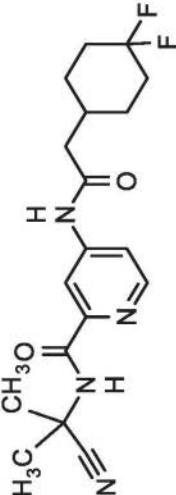
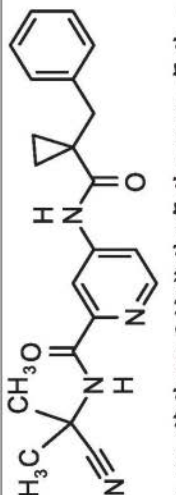
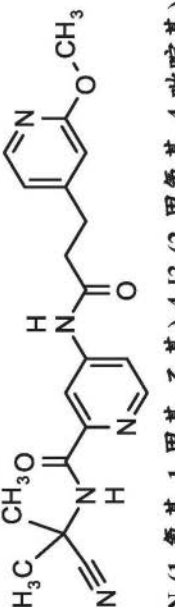
表 14

实施例	结构及名称	1H NMR, LCMS 保留时间, [M+H] ⁺ , 1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.50 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.49 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 2.26 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 1.83 – 1.75 (m, 1H), 1.72 (s, 6H), 1.71 – 1.64 (m, 4H), 1.63 – 1.58 (m, 1H), 1.28 – 1.09 (m, 3H), 1.03 – 0.93 (m, 2H).
83.1	 N-(1-(1-氧基-1-甲基-2-氧基-2-(环己基乙基)氨基)吡啶-2-甲酰胺)	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.46 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.49 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 2.41 – 2.34 (m, 1H), 1.87 – 1.80 (m, 2H), 1.79 – 1.74 (m, 2H), 1.72 (s, 6H), 1.68 – 1.62 (m, 1H), 1.41 (qd, J = 12.4, 2.8 Hz, 2H), 1.33 – 1.14 (m, 3H).
83.2	 N-(1-(1-氧基-1-甲基-2-氧基-2-(环己基乙基)氨基)吡啶-2-甲酰胺)	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.65 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.52 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.26 – 8.21 (m, 1H), 7.87 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 3.16 (p, J = 8.6 Hz, 1H), 2.43 – 2.31 (m, 2H), 2.27 – 2.05 (m, 3H), 1.98 – 1.90 (m, 1H), 1.73 (s, 6H). LCMS (方法 A) Rt 2.74 min; MS m/z 337.3 = [M+H] ⁺ (97% @ 215 nm)
83.3	 N-(1-(1-氧基-1-甲基-2-氧基-2-(3,3-二氟环戊基)氨基)吡啶-2-甲酰胺)	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.92 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.49 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 2.18 – 2.07 (m, 2H), 1.73 (s, 6H), 1.70 – 1.56 (m, 4H), 1.55 – 1.49 (m, 2H), 1.32 (s, 3H). LCMS (方法 A) Rt 3.08 min; MS m/z 315.3 = [M+H] ⁺ (100% @ 215 nm)
83.4	 N-(1-(1-氧基-1-甲基-2-氧基-2-(1-甲基环戊基)氨基)吡啶-2-甲酰胺)	

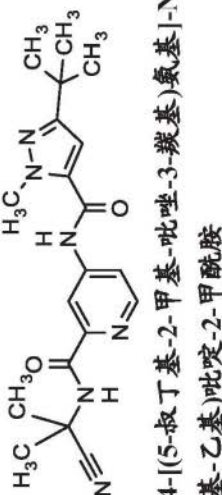
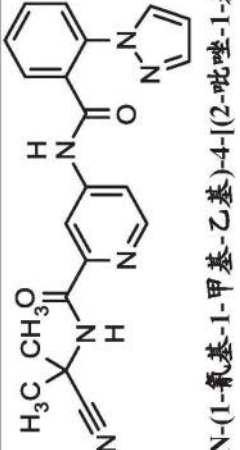
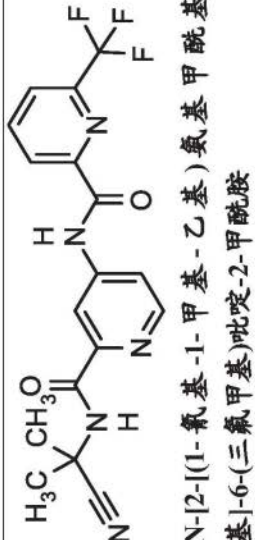
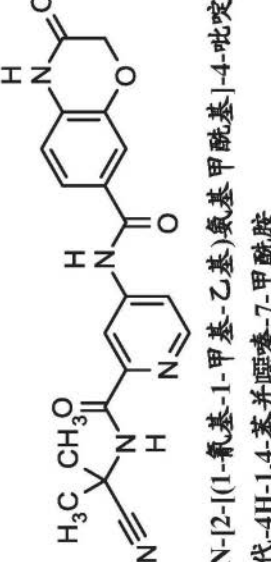
[2730]

83.5	 N-(1-(1-氧基-1-甲基-2-甲基-2-氮杂环丙基)-4-(3-环己基丙基)丙酰基氨基)吡啶-2-甲酰胺	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.51 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.49 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 2.41 – 2.36 (m, 2H), 1.75 – 1.64 (m, 10H), 1.63 – 1.57 (m, 1H), 1.54 – 1.47 (m, 2H), 1.28 – 1.07 (m, 4H), 0.94 – 0.85 (m, 2H). LCMS (方法 A) Rt 3.64 min; MS m/z 343.3 = [M+H]⁺ (100% @ 215 nm)
83.6	 4-(2-((2,2,1-庚-2-基)乙酰氨基)-N-(1-(1-氧基-1-甲基-2-甲基-2-氮杂环丙基)吡啶-2-甲酰胺	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.50 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.49 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 2.38 – 2.32 (m, 1H), 2.24 – 2.18 (m, 2H), 2.00 – 1.97 (m, 1H), 1.94 – 1.87 (m, 1H), 1.72 (s, 6H), 1.52 – 1.40 (m, 3H), 1.38 – 1.33 (m, 1H), 1.21 – 1.06 (m, 4H). LCMS (方法 A) Rt 3.39 min; MS m/z 341.3 = [M+H]⁺ (99% @ 215 nm)
83.7	 N-(1-(1-氧基-1-甲基-2-甲基-2-氮杂环丙基)-4-((2-(1-甲基环己基)乙酰氨基)基)吡啶-2-甲酰胺	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.45 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.49 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 2.29 (s, 2H), 1.72 (s, 6H), 1.52 – 1.36 (m, 7H), 1.36 – 1.27 (m, 3H), 1.02 (s, 3H). LCMS (方法 A) Rt 3.56 min; MS m/z 343.3 = [M+H]⁺ (100% @ 215 nm)
83.8	 N-(2-((1-(1-氧基-1-甲基-2-甲基-2-氮杂环丙基)-4-吡啶基)-2-环丙基)丙酰基氨基)-5-甲酰胺	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.02 (s, 1H), 9.13 (s, 2H), 8.88 (s, 1H), 8.60 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 2.35 – 2.29 (m, 1H), 1.74 (s, 6H), 1.20 – 1.15 (m, 2H), 1.13 – 1.09 (m, 2H). LCMS (方法 A) Rt 2.56 min; MS m/z 351.3 = [M+H]⁺ (99% @ 215 nm)

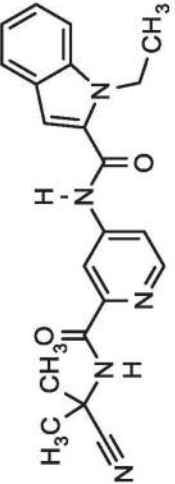
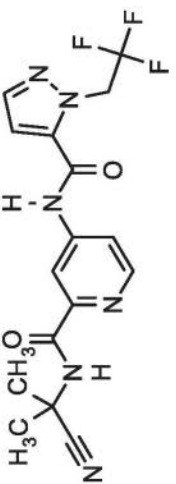
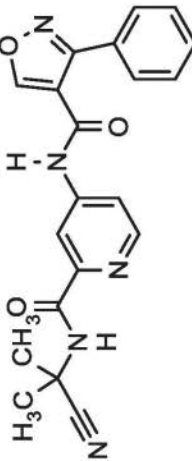
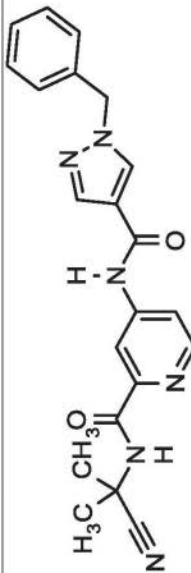
[2731]

83.9	 N-[2-[(1-氧基-1-甲基-乙基)氨基甲酰基]-4-吡啶基]-3-异丁基-异噁唑-5-甲酰胺	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.28 (br. s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.60 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 2.61 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.05 – 1.96 (m, 1H), 1.74 (s, 6H), 0.94 (d, J = 6.7 Hz, 6H). LCMS (方法 A) Rt 3.23 min; MS m/z 356.3 = [M+H]⁺ (100% @ 215 nm)
83.10	 N-(1-氧基-1-甲基-乙基)-4-[[2-(4,4-二氟环己基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.57 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.50 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 2.35 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.03 – 1.92 (m, 3H), 1.90 – 1.83 (m, 1H), 1.82 – 1.75 (m, 3H), 1.72 (s, 6H), 1.31 – 1.21 (m, 2H). LCMS (方法 A) Rt 2.99 min; MS m/z 365.3 = [M+H]⁺ (100% @ 215 nm)
83.11	 4-[(1-苄基环丙烷羰基)氨基]-N-(1-氧基-1-甲基-乙基)吡啶-2-甲酰胺	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.94 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 5.6, 2.2 Hz, 1H), 7.28 – 7.23 (m, 4H), 7.20 – 7.14 (m, 1H), 3.12 (s, 2H), 1.72 (s, 6H), 1.24 (q, J = 4.2 Hz, 2H), 0.87 (q, J = 4.4 Hz, 2H). LCMS (方法 A) Rt 3.26 min; MS m/z 363.3 = [M+H]⁺ (100% @ 215 nm)
83.13	 N-(1-氧基-1-甲基-乙基)-4-[3-(2-甲氧基-4-吡啶基)丙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.61 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.51 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 5.3, 1.3 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.91 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.73 (s, 6H). LCMS (方法 A) Rt 2.29 min; MS m/z 368.3 = [M+H]⁺ (97% @ 215 nm)

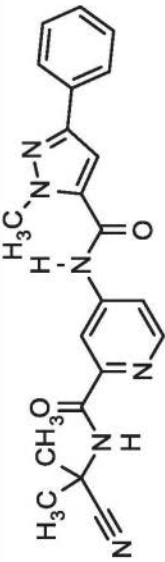
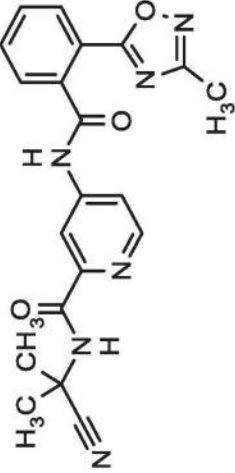
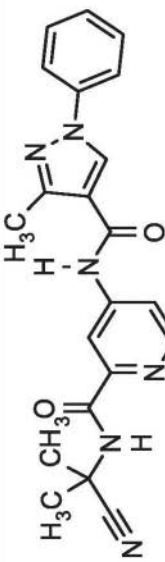
[2732]

83.14	 4-[(5-叔丁基-2-甲基-吡唑-3-羰基)氨基]-N-(1-氧基-1-甲基-乙基)吡啶-2-甲酰胺	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.66 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.58 – 8.55 (m, 1H), 8.45 – 8.41 (m, 1H), 8.05 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.05 (s, 3H), 1.74 (s, 6H), 1.29 (s, 9H). LCMS (方法 A) Rt 3.32 min; MS m/z 369.3 = [M+H]⁺ (100% @ 215 nm)
83.15	 N-(1-氧基-1-甲基-乙基)-4-[(2-吡啶-1-基苯甲酰基)氨基]吡啶-2-甲酰胺	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.86 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.51 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.82 – 7.79 (m, 1H), 7.71 – 7.65 (m, 3H), 7.59 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.55 – 7.51 (m, 1H), 6.47 – 6.45 (m, 1H), 1.73 (s, 6H). LCMS (方法 A) Rt 2.50 min; MS m/z 375.30 = [M+H]⁺ (98% @ 215 nm)
83.16	 N-[2-[(1-氧基-1-甲基-乙基)氨基]甲酰基]-4-吡啶基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.05 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.64 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.38 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.18 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 1.75 (s, 6H). LCMS (方法 A) Rt 3.23 min; MS m/z 378.20 = [M+H]⁺ (100% @ 215 nm)
83.17	 N-[2-[(1-氧基-1-甲基-乙基)氨基]甲酰基]-4-吡啶基]-3-氧代-4H-1,4-苯并噁嗪-7-甲酰胺	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.04 (s, 1H), 10.68 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.56 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.67 – 7.64 (m, 2H), 7.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 1.74 (s, 6H). LCMS (方法 A) Rt 2.32 min; MS m/z 380.20 = [M+H]⁺ (94% @ 215 nm)

[2733]

83.18	 N-[2-[(1-氧基-1-甲基-乙基)氨基甲酰基]-4-吡啶基]-1-乙基-3-吡啶-2-甲酰胺	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.86 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.57 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.37 – 7.33 (m, 1H), 7.18 – 7.14 (m, 1H), 4.61 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.75 (s, 6H), 1.34 (t, J = 7.0 Hz, 3H). LCMS (方法 A) Rt 3.64 min; MS m/z 376.3 = [M+H]⁺ (94% @ 215 nm)
83.19	 N-(1-氧基-1-甲基-乙基)-4-[[2-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-3-羧基]氨基]吡啶-2-甲酰胺	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.92 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.60 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.53 (q, J = 8.9 Hz, 2H), 1.74 (s, 6H). LCMS (方法 A) Rt 2.85 min; MS m/z 381.3 = [M+H]⁺ (100% @ 215 nm)
83.20	 N-[2-[(1-氧基-1-甲基-乙基)氨基甲酰基]-4-吡啶基]-3-苯基-异噁唑-4-甲酰胺	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.07 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.57 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.75 – 7.71 (m, 2H), 7.54 – 7.49 (m, 3H), 1.73 (s, 6H). LCMS (方法 A) Rt 3.02 min; MS m/z 376.3 = [M+H]⁺ (99% @ 215 nm)
83.21	 4-[(1-苄基吡啶-4-羧基)氨基]-N-(1-氧基-1-甲基-乙基)吡啶-2-甲酰胺	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.42 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.53 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 8.36 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.03 (dd, J = 5.6, 2.2 Hz, 1H), 7.40 – 7.36 (m, 2H), 7.34 – 7.28 (m, 3H), 5.41 (s, 2H), 1.73 (s, 6H). LCMS (方法 A) Rt 2.89 min; MS m/z 389.3 = [M+H]⁺ (100% @ 215 nm)

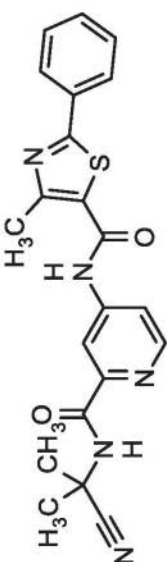
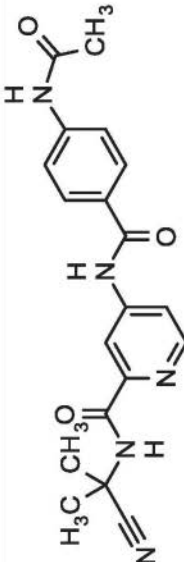
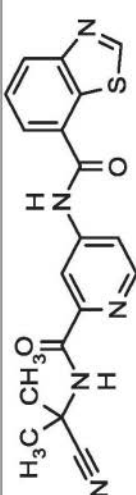
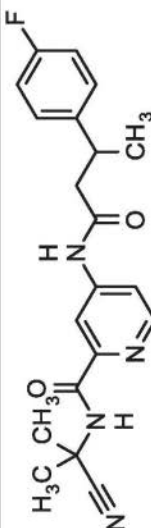
[2734]

吡啶-2-甲酰胺	
 N-(1-(1-氧基-1-甲基-5-苯基-吡唑-3-氨基)吡啶-2-甲酰胺)	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.86 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.60 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.85 – 7.80 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.47 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.16 (s, 3H), 1.75 (s, 6H). LCMS (方法 A) Rt 3.44 min; MS m/z 389.3 = [M+H]⁺ (100% @ 215 nm)
83.22	
 N-(1-(1-氧基-1-甲基-5-苯基-吡唑-3-氨基)吡啶-2-甲酰胺)	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.16 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.58 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.11 – 8.07 (m, 1H), 7.89 (dd, J = 5.5, 2.0 Hz, 1H), 7.85 – 7.76 (m, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.74 (s, 6H). LCMS (方法 A) Rt 2.61 min; MS m/z 391.3 = [M+H]⁺ (96% @ 215 nm)
83.23	
 N-(1-(1-氧基-1-甲基-5-苯基-吡唑-3-氨基)吡啶-2-甲酰胺)	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.43 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.56 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.83 – 7.79 (m, 2H), 7.59 – 7.54 (m, 2H), 7.39 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 1.74 (s, 6H). 吡唑 CH₃ 在 DMSO 峰(在 2.50)之后。 LCMS (方法 A) Rt 3.32 min; MS m/z 389.3 = [M+H]⁺ (99% @ 215 nm)
83.24	

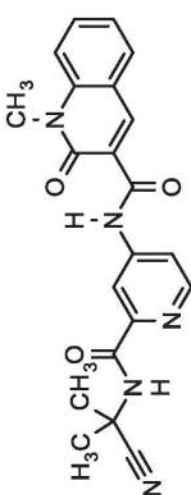
[2735]

83.25	N-[2-[(1-氧基-1-甲基-2-吡啶基]-4-吡啶基]-2-苯 氧基-吡啶-3-甲酰胺	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.11 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.58 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 4.9, 1.9 Hz, 1H), 8.15 (dd, J = 7.4, 1.9 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 5.5, 2.1 Hz, 1H), 7.45 – 7.40 (m, 2H), 7.29 (dd, J = 7.4, 4.9 Hz, 1H), 7.25 – 7.20 (m, 3H), 1.73 (s, 6H). LCMS (方法 A) Rt 3.24 min; MS m/z 402.3 = [M+H]⁺ (100% @ 215 nm)
83.26	N-(1-氧基-1-甲基-2-吡啶基)-4-{[2,5-二甲基-1-(2-噻吩基) 基]吡咯-3-羰基}氮基吡啶-2-甲酰胺	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.90 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 5.6, 2.2 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 5.1, 3.5 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 3.4, 1.0 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.73 (s, 6H). LCMS (方法 A) Rt 3.47 min; MS m/z 422.3 = [M+H]⁺ (100% @ 215 nm)
83.27	N-[2-[(1-氧基-1-甲基-2-吡啶基]-4-吡啶基]-5-(2-甲 氧基苯基)异噁唑-3-甲酰胺	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.39 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.62 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.59 – 7.55 (m, 1H), 7.30 – 7.28 (m, 2H), 7.19 – 7.14 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 1.75 (s, 6H). LCMS (方法 A) Rt 3.58 min; MS m/z 406.2 = [M+H]⁺ (77% @ 215 nm)

[2736]

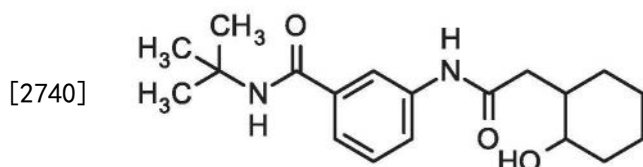
83.28	 N-[2-[(1-氧基-1-甲基-2-氧基-1H-吡啶-4-基)氨基甲酰基]-4-吡啶基]-4-甲基-2-苯基-噁唑-5-甲酰胺	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.85 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.58 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.02 – 7.97 (m, 3H), 7.58 – 7.54 (m, 3H), 2.69 (s, 3H), 1.74 (s, 6H). LCMS (方法 A) Rt 3.52 min; MS m/z 406.2 = [M+H]⁺ (100% @ 215 nm)
83.29	 4-[(4-乙基-2-氧基-1H-吡啶-4-基)氨基甲酰基]-N-(1-氧基-1-甲基-2-氧基-1H-吡啶-4-基)氨基甲酰基	LCMS (方法 A) Rt 2.29 min; MS m/z 366.2 = [M+H]⁺ (94% @ 215 nm)
83.30	 N-[2-[(1-氧基-1-甲基-2-氧基-1H-吡啶-4-基)氨基甲酰基]-4-吡啶基]-1,3-苯并噁唑-7-甲酰胺	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.13 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.62 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.41 – 8.38 (m, 1H), 8.15 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.81 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 1.75 (s, 6H). LCMS (方法 A) Rt 2.71 min; MS m/z 366.2 = [M+H]⁺ (94% @ 215 nm)
83.31	 N-(1-氧基-1-甲基-2-氧基-1H-吡啶-4-基)氨基甲酰基-4-[3-(4-氟苯基)丁基]-2-甲酰胺	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.52 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.34 – 7.28 (m, 2H), 7.15 – 7.07 (m, 2H), 3.30 – 3.26 (m, 1H), 2.68 – 2.62 (m, 2H), 1.72 (s, 6H), 1.25 (d, J = 7.0 Hz, 3H). LCMS (方法 A) Rt 3.21 min; MS m/z 369.3 = [M+H]⁺ (97% @ 215 nm)

[2737]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.52 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.60 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.11 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.85 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 1.75 (s, 6H). LCMS (方法 A) Rt 3.33 min; MS m/z 390.2 = [M+H]⁺ (99% @ 215 nm)	 N-[2-[(1-氨基-1-甲基-乙基)-噻咪-3-甲酰胺基]-4-吡啶基]-1-甲基-2-氧代-噻咪-3-甲酰胺	83.32
---	--	-------

[2738] 实施例84

[2739] N-叔丁基-3-[[2-(2-羟基环己基)乙酰基]氨基]苯甲酰胺



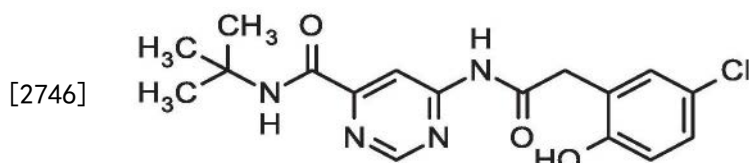
[2741] 将HATU (268mg, 0.7mmol) 添加至搅拌中的含2-(2-氧代环己基) 乙酸 (100mg, 0.64mmol)、3-氨基-N-叔丁基-苯甲酰胺盐酸盐 (146mg, 0.64mmol) 及DIPEA (0.28mL, 1.6mmol) 的DMF (2mL) 溶液中, 将得到的混合物在室温搅拌1小时。将该反应混合物用EtOAc (10mL) 和水 (10mL) 稀释。将水层用EtOAc (10mL) 萃取, 将合并的有机萃取物用水 (2x 20mL)、盐水 (15mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并在真空下浓缩。然后将粗制物质溶于MeOH (2mL) 中, 并用NaBH₄ (36mg, 0.96mmol) 处理, 将得到的混合物在室温搅拌10分钟, 然后在真空下浓缩, 将粗制残余物分配于水 (20mL) 与EtOAc (20mL) 之间, 分离有机层, 经Na₂SO₄干燥, 并在真空下浓缩。通过制备型HPLC (酸性pH, 早期洗脱方法) 纯化, 得到标题化合物的类白色粉末的7:3非对映异构体混合物。

[2742] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.93 (s, 1H), 7.93-7.81 (m, 1H), 7.82-7.73 (m, 1H), 7.71-7.63 (m, 1H), 7.43-7.36 (m, 1H), 7.31 (t, J=7.8Hz, 1H), 4.70-4.18 (m, 1H), 3.74-2.93 (m, 1H), 2.87-2.35 (m, 1H), 2.27-1.97 (m, 1H), 1.96-1.77 (m, 1H), 1.76-0.88 (m, 17H) .

[2743] LCMS (方法A) Rt 2.63min; MS m/z 333.3 = [M+H]⁺ (61% @215nm); Rt 2.65min; MS m/z 333.3 = [M+H]⁺ (38% @215nm)

[2744] 实施例85

[2745] N-叔丁基-6-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]嘧啶-4-甲酰胺



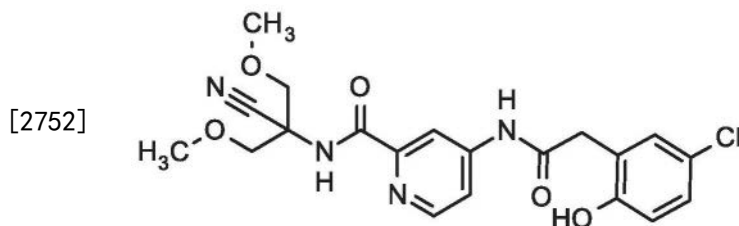
[2747] 类似于实施例1步骤2, 由N-叔丁基-6-[[2-(5-氯-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]嘧啶-4-甲酰胺 (实施例82) 制备标题化合物。

[2748] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 11.30 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.94 (d, J=1.2Hz, 1H), 8.54 (d, J=1.2Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.21 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.11 (dd, J=8.6, 2.7Hz, 1H), 6.79 (d, J=8.6Hz, 1H), 3.75 (s, 2H), 1.39 (s, 9H) .

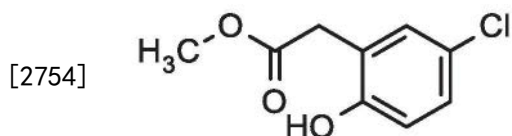
[2749] LCMS (方法A) Rt 3.16min; MS m/z 363.2 = [M+H]⁺ (98% @215nm)

[2750] 实施例86

[2751] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[1-氰基-2-甲氧基-1-(甲氧基甲基)吡啶-2-甲酰胺]



[2753] 步骤1: 2-(5-氯-2-羟基-苯基) 乙酸甲酯

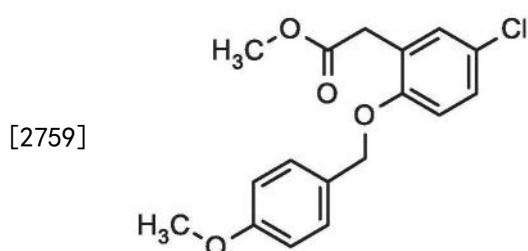


[2755] 将2-(2-羟基苯基)乙酸甲酯(1.68g,10.11mmol)、NCS(1.35g,10.11mmol)及硫化三苯基磷(298mg,1.01mmol)溶于氯仿(40mL)中,并在室温搅拌1小时,将得到的混合物在真空下浓缩,将残余物溶于EtOAc(50mL)中。将混合物用水(2x 50mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,并在真空下浓缩,将残余物经硅胶色谱纯化,用含0-50%EtOAc的庚烷洗脱,得到标题化合物的无色粘稠性油状物,其置于室温时固化。

[2756] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ9.81(br.s,1H),7.18(d,J=2.7Hz,1H),7.11(dd,J=8.6,2.7Hz,1H),6.79(d,J=8.6Hz,1H),3.59(s,3H),3.56(s,2H)。

[2757] LC-MS(方法E):Rt 1.02min;MS m/z未观察到离子化

[2758] 步骤2:2-[5-氯-2-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]苯基]乙酸甲酯

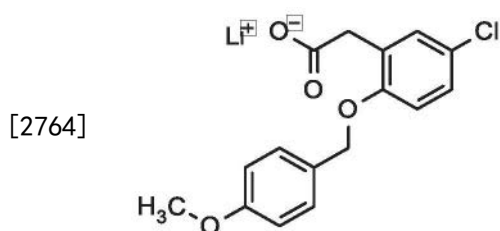


[2760] 将2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酸甲酯(步骤1)(1.83mL,7.76mmol)混悬于无水丙酮(50mL)中,并用K₂CO₃(1.61g,11.64mmol)处理,然后用1-(溴甲基)-4-甲氧基-苯(1.2mL,8.55mmol)处理。在回流下(60℃)加热2小时后,将混合物在真空下浓缩,将残余物溶于EtOAc(50mL)中,并用水(50mL)、盐水(50mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,并在真空下浓缩。将得到的粗制残余物经硅胶色谱纯化,用0-25%EtOAc的庚烷洗脱,得到标题化合物的粘稠性黄色油状物。

[2761] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ7.32-7.27(m,4H),7.07(d,J=8.6Hz,1H),6.96-6.92(m,2H),5.01(s,2H),3.75(s,3H),3.62(s,2H),3.55(s,3H)。

[2762] LC-MS(方法E):Rt 1.23min;MS m/z未观察到离子化=[M+H]⁺

[2763] 步骤3:2-[5-氯-2-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]苯基]乙酸锂



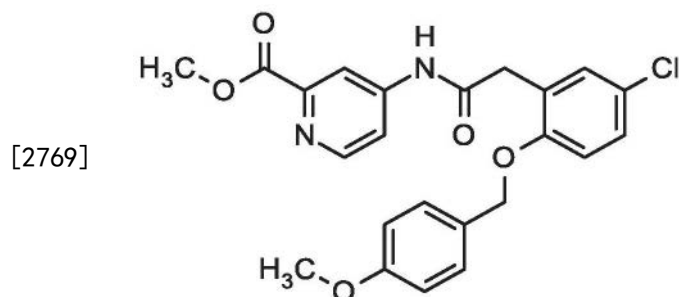
[2765] 将2-[5-氯-2-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]苯基]乙酸甲酯(步骤2)(2.4g,6.57mmol)溶于THF(5mL)中,并用2M氢氧化锂水合物水溶液(3.45mL,6.9mmol)处理。在室温搅拌1小时后,将MeOH(5mL)添加至双相混合物中,并在室温持续搅拌1小时。添加另外的氢氧化锂水合物(13.8mg,0.33mmol,0.05当量),将溶液再搅拌一小时。添加另一部分的氢氧化锂水合物(13.8mg,0.33mmol,0.05当量),并持续搅拌1小时,将得到的混合物在真空下浓缩,并与MeCN(3x 50mL)共沸。将固体混悬于乙醚(50mL)中,过滤,用乙醚(2x 25mL)洗涤,并在抽气

下干燥,得到标题化合物的白色粉末状固体。

[2766] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.40-7.36 (m, 2H), 7.22 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.07 (dd, $J=8.7, 2.8\text{Hz}$, 1H), 6.94-6.89 (m, 3H), 4.97 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.17 (s, 2H).

[2767] LC-MS (方法E): Rt 1.17min; MS m/z 260.9 = $[\text{M}-\text{H}]^-$ (95% @ 215nm) [观察到去羧基离子片段的主要质量离子]

[2768] 步骤4: 4-[[2-[5-氯-2-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酸甲酯

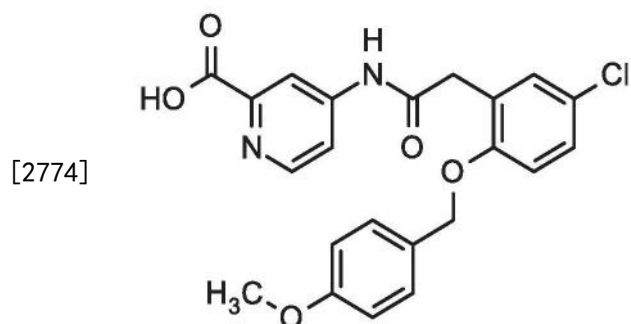


[2770] 向2-[5-氯-2-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]苯基]乙酸锂(步骤3) (1.5g, 4.8mmol) 和 4-氨基吡啶-2-甲酸甲酯 (0.8g, 5.28mmol) 在无水1,4-二噁烷 (50mL) 中的混合物中,同时添加含50% **T3P®** 溶液的EtOAc (5.71mL, 9.59mmol) 和TEA (3.35mL, 19.19mmol)。将反应混合物在室温搅拌1小时,然后通过小心添加 NaHCO_3 (50mL) 淬灭。将 H_2O (10mL) 添加以溶解过量的盐,将混合物用EtOAc (2x 50mL) 萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤 (50mL),经 Na_2SO_4 干燥,并在真空下浓缩,通过色谱在NH-硅胶上纯化,用含0-100% EtOAc的庚烷的梯度洗脱,得到标题化合物的类白色固体。

[2771] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.65 (s, 1H), 8.54 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 8.21 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.75 (dd, $J=5.5, 2.1\text{Hz}$, 1H), 7.33 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.30 (dd, $J=8.7, 2.7\text{Hz}$, 1H), 7.22 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 7.09 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 6.65-6.61 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.64 (s, 3H).

[2772] LC-MS (方法F): Rt 1.63min; MS m/z 441.2/443.2 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100% @ 215nm)

[2773] 步骤5: 4-[[2-[5-氯-2-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酸



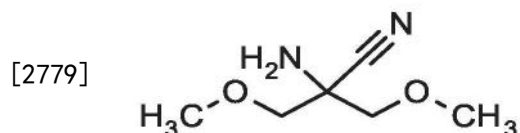
[2775] 将4-[[2-[5-氯-2-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酸甲酯(步骤4) (1.98g, 4.49mmol) 溶于THF (2.5mL) 和MeOH (2.5mL), 用2M氢氧化锂水合物水溶液 (2.47mL, 4.94mmol) 处理,并在室温搅拌1小时。添加另外的THF (2.5mL)、MeOH (2.5mL) 和水 (2.5mL),并在室温持续搅拌过夜。将得到的混合物用EtOAc (50mL) 和水 (50mL) 稀释。使用2M

KHSO₄ (2mL) 调整pH至pH 5, 并过滤沉淀, 将滤饼用水 (20mL)、EtOAc (20mL)、乙醚 (20mL) 洗涤, 在真空下干燥, 得到标题化合物的白色固体。

[2776] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.61 (s, 1H), 8.43 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.11 (d, J=1.7Hz, 1H), 7.75 (dd, J=5.6, 2.1Hz, 1H), 7.33 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.30 (dd, J=8.7, 2.6Hz, 1H), 7.23 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.08 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.68-6.64 (m, 2H), 4.98 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.65 (s, 3H) [OH未观测到]。

[2777] LC-MS (方法E): Rt 1.04min; MS m/z 427.0/429.0 = [M+H]⁺ (98% @215nm)

[2778] 步骤6: 2-氨基-3-甲氧基-2-(甲氧基甲基)丙腈



[2780] 向1,3-二甲氧基丙-2-酮 (400mg, 3.39mmol) 在含7M氨的MeOH (4.84mL, 33.86mmol) 中的混悬液中, 添加氯化铵 (226mg, 4.23mmol), 然后添加氰化钠 (207mg, 4.23mmol)。在室温搅拌15分钟后, 添加水 (2.4mL) 并持续搅拌3小时。将混合物用EtOAc (30mL) 稀释, 并用碳酸钠饱和溶液 (3x 20mL) 和盐水 (2x 20mL) 洗涤, 分离有机部分, 经Na₂SO₄干燥, 并在真空下浓缩, 得到标题化合物的无色油状物。

[2781] ¹H NMR (500MHz, 甲醇-d₄) δ 3.55 (d, J=9.5Hz, 2H), 3.45 (d, J=9.5Hz, 2H), 3.45 (s, 6H) LC-MS (方法E): Rt 0.66min; MS m/z 145.1 = [M+H]⁺ (67% @215nm)

[2782] 步骤7: 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[1-氰基-2-甲氧基-1-(甲氧基甲基)乙基]吡啶-2-甲酰胺

[2783] 向DIPEA (0.25mL, 1.41mmol), 4-[[2-[5-氯-2-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]苯基]乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酸 (步骤5) (200mg, 0.47mmol) 和含50% **T3P**® 溶液的EtOAc (0.6mL, 0.94mmol) 在DMF (2mL) 中的溶液中加入2-氨基-3-甲氧基-2-(甲氧基甲基)丙腈 (步骤6) (101mg, 0.7mmol), 将反应混合物在室温搅拌6小时。将得到的混合物用EtOAc (10mL) 稀释, 并用盐水洗涤 (10mL), 将水层用EtOAc (10mL) 再次萃取, 将合并的有机萃取物经Na₂SO₄干燥, 并在真空下浓缩。将粗制残余物溶于二噁烷 (2mL) 中, 并用含4N HCl的二噁烷 (2mL, 8.0mmol) 处理。在室温搅拌2小时后, 将混合物在真空下浓缩, 并通过制备型HPLC (酸性pH, 早期洗脱方法) 纯化粗产物, 得到标题化合物的类白色固体。

[2784] ¹H NMR (500MHz, 甲醇-d₄) δ 8.48 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.21 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.96 (dd, J=5.5, 2.2Hz, 1H), 7.21 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.11 (dd, J=8.6, 2.6Hz, 1H), 6.80 (d, J=8.6Hz, 1H), 4.00 (d, J=9.5Hz, 2H), 3.83 (d, J=9.5Hz, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.50 (s, 6H)。

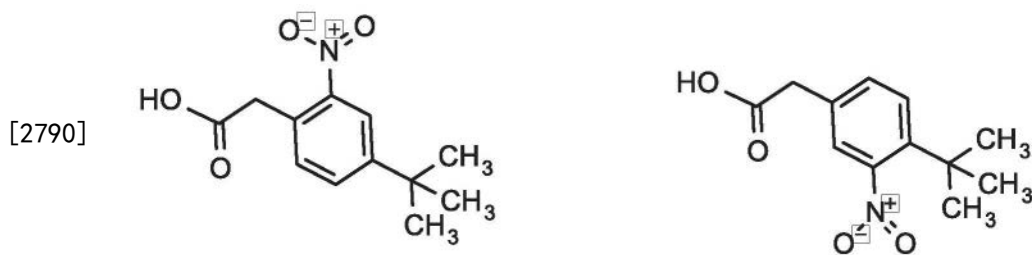
[2785] LC-MS (方法A): Rt 3.09min; MS m/z 433.1 = [M+H]⁺ (98% @215nm)

[2786] 实施例87

[2787] 4-[[2-(3-氨基-4-叔丁基-苯基)乙酰基]氨基]-N-叔丁基-吡啶-2-甲酰胺和

[2788] 实施例88 4-[[2-(2-氨基-4-叔丁基-苯基)乙酰基]氨基]-N-叔丁基-吡啶-2-甲酰胺

[2789] 步骤1: 2-(4-叔丁基-2-硝基-苯基)乙酸和2-(4-叔丁基-3-硝基-苯基)乙酸的混合物

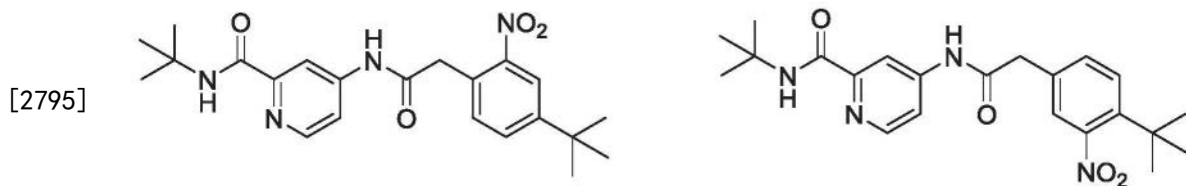


[2791] 将搅拌中的含2-(4-叔丁基苯基)乙酸(1.0g, 5.2mmol)的水(5mL)溶液用逐滴的硝酸(0.65mL, 15.6mmol)及硫酸(0.55mL, 10.4mmol)处理,将混合物在室温搅拌10小时,将得到的混合物用EtOAc(10mL)稀释,并用盐水(10mL)洗涤。分离有机部分,用盐水(2mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,并在真空下浓缩,经硅胶色谱纯化,用含0-100%EtOAc的庚烷洗脱,得到标题混合物的黄色油状物。

[2792] ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ8.01(d, J=2.1Hz, 1H), 7.76(dd, J=8.0, 2.1Hz, 1H), 7.61(d, J=8.1Hz, 1H), 7.48(d, J=8.1Hz, 1H), 7.48-7.42(m, 2H), 3.95(s, 2H), 3.66(s, 2H), 1.34(s, 9H), 1.33(s, 9H)。

[2793] LC-MS(方法E): Rt 1.13min; MS m/z=未观察到离子化

[2794] 步骤2: N-叔丁基-4-[[2-(4-叔丁基-2-硝基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺和N-叔丁基-4-[[2-(4-叔丁基-3-硝基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺的混合物



[2796] 向DIPEA(1.36mL, 7.76mmol), 50% **T3P**®的EtOAc溶液(0.6mL, 5.17mmol)和2-(4-叔丁基-2-硝基-苯基)乙酸和2-(4-叔丁基-3-硝基-苯基)乙酸(步骤1)(720mg, 3.03mmol)的混合物在DMF(5mL)中的溶液中加入4-氨基-N-叔丁基-吡啶-2-甲酰胺(645mg, 3.34mmol),将反应混合物在室温搅拌6小时,将得到的混合物用EtOAc(10mL)稀释,并用盐水洗涤(10mL),将水层用EtOAc(10mL)再次萃取,将合并的萃取物经Na₂SO₄干燥,并在真空下浓缩,得到标题化合物的黄色油状物。

[2797] ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ10.81(m, 2H), 8.46(m, 2H), 8.16(m, 2H), 8.03(m, 3H), 7.84-7.74(m, 3H), 7.64(d, J=8.1Hz, 1H), 7.55-7.47(m, 3H), 4.15(s, 2H), 3.81(s, 2H), 1.40(s, 18H), 1.34(s, 18H)。

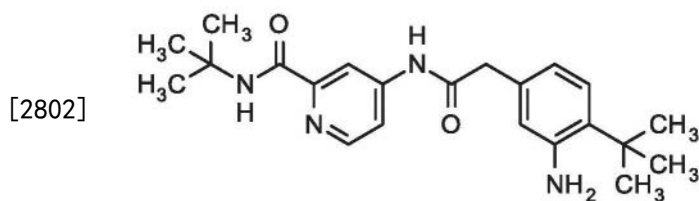
[2798] LC-MS(方法E): Rt 1.29min; MS m/z 413.5=[M+H]⁺(100% @215nm)

[2799] 步骤3: 4-[[2-(3-氨基-4-叔丁基-苯基)乙酰基]氨基]-N-叔丁基-吡啶-2-甲酰胺和4-[[2-(2-氨基-4-叔丁基-苯基)乙酰基]氨基]-N-叔丁基-吡啶-2-甲酰胺

[2800] 向N-叔丁基-4-[[2-(4-叔丁基-2-硝基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺和N-叔丁基-4-[[2-(4-叔丁基-3-硝基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(步骤2)(950mg, 2.3mmol)在EtOH(5mL)中的混合液中,添加10%Pd-C(123mg, 1.15mmol),将混合物在氢气压下搅拌18小时。通过**Celite**®过滤得到的混合物,并用甲醇洗涤。将滤液在真空下浓缩,并通过制备型HPLC(碱性pH,早期洗脱方法)纯化粗产物,提供以下化合物的白色固体:

[2801] 实施例87: 4-[[2-(3-氨基-4-叔丁基-苯基)乙酰基]氨基]-N-叔丁基-吡啶-2-甲

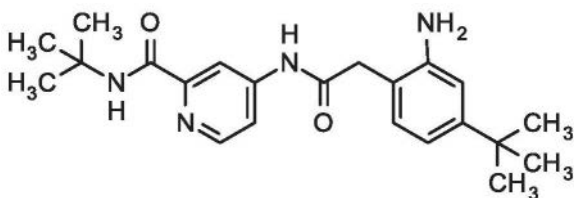
酰胺



[2803] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.67 (s, 1H), 8.44 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 8.19 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.82 (dd, $J=5.5, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.00 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.59 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 6.48 (dd, $J=8.0, 1.9\text{Hz}$, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.31 (s, 9H)。

[2804] LC-MS (方法A): R_t 3.56min; MS m/z 383.3 = $[M+H]^+$ (100% @215nm)

[2805] 实施例88: 4-[[2-(2-氨基-4-叔丁基-苯基)乙酰基]氨基]-N-叔丁基-吡啶-2-甲酰胺



[2806] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.69 (s, 1H), 8.45 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 8.18 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.81 (dd, $J=5.5, 2.2\text{Hz}$, 1H), 6.97 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.73 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 6.59 (dd, $J=7.9, 2.0\text{Hz}$, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.52 (s, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.22 (s, 9H)。

[2807] LC-MS (方法A): R_t 3.58min; MS m/z 383.3 = $[M+H]^+$ (99% @215nm)

[2808] 实施例89

[2809] N-叔丁基-4-[[2-(4-叔丁基-3-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺



[2811] 在冷却的(0℃)含4-[[2-(3-氨基-4-叔丁基-苯基)乙酰基]氨基]-N-叔丁基-吡啶-2-甲酰胺(实施例87)(100mg, 0.26mmol)的水(0.2mL)溶液中, 添加含硫酸(0.02mL, 0.29mmol)的水(0.3mL), 然后添加含亚硝酸钠(20mg, 0.29mmol)的水(0.5mL)。在5℃搅拌3小时后, 添加含硫酸铜五水合物(326mg, 1.31mmol)及氧化亚铜(I)(112.23mg, 0.78mmol)的水(0.5mL), 将混合物在室温搅拌12小时。将得到的混合物用EtOAc(10mL)和水(10mL)稀释, 分离有机层, 经 Na_2SO_4 干燥, 并在真空下浓缩, 通过制备型HPLC(酸性pH早期洗脱方法)纯化粗制物质, 得到标题化合物的白色固体。

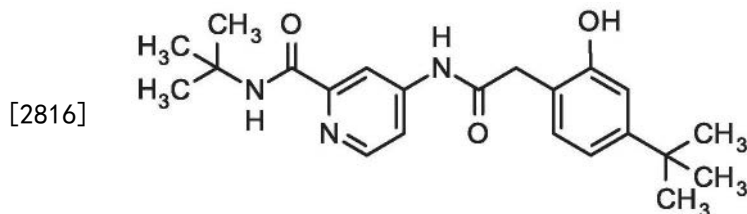
[2812] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.71 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.45 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 8.20 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.81 (dd, $J=5.5, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.08 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.76 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 6.68 (dd, $J=7.9, 1.7\text{Hz}$, 1H), 3.56 (s, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.32 (s,

9H) .

[2813] LC-MS(方法A) :Rt 3.76min;MS m/z 384.2 = [M+H]⁺ (99% @215nm)

[2814] 实施例90

[2815] N-叔丁基-4-[[2-(4-叔丁基-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺



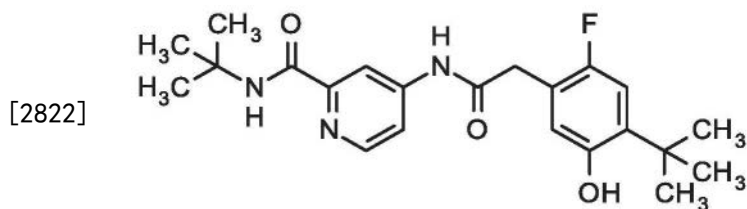
[2817] 类似于实施例89,由4-[[2-(2-氨基-4-叔丁基-苯基)乙酰基]氨基]-N-叔丁基-吡啶-2-甲酰胺(实施例88)制备标题化合物。

[2818] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.64 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.44 (d, J = 5.5Hz, 1H), 8.18 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.83 (dd, J = 5.5, 2.2Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.9Hz, 1H), 6.84 (d, J = 1.9Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 7.9, 1.9Hz, 1H), 3.61 (s, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.25 (s, 9H) .

[2819] LC-MS(方法A) :Rt 3.76min;MS m/z 384.2 = [M+H]⁺ (100% @215nm)

[2820] 实施例91

[2821] N-叔丁基-4-[[2-(4-叔丁基-2-氟-5-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺



[2823] 向N-叔丁基-4-[[2-(2-氟-5-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺(实施例3.13b) (300mg, 0.87mmol) 在DCM (12mL) 中的溶液中加入叔丁醇 (332μL, 3.47mmol) 及H₂SO₄ (250μL, 0.87mmol), 将混合物在室温搅拌1小时。将得到的混合物在真空下浓缩, 并分配于EtOAc (20mL) 与水 (20 mL) 之间。分离有机部分, 用盐水洗涤 (20mL) 并在真空下浓缩, 通过制备型HPLC(酸性pH, 标准洗脱方法) 纯化残余物, 得到标题化合物的白色固体。

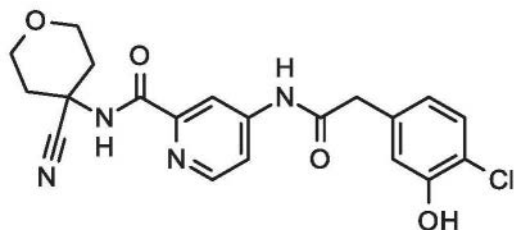
[2824] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.78 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.5Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 5.5, 2.2Hz, 1H), 6.87 (d, J = 11.9Hz, 1H), 6.74 (d, J = 7.0Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.32 (s, 9H) .

[2825] LC-MS(方法A) :Rt 3.89min;MS m/z 402.3 = [M+H]⁺ (96% @215nm)

[2826] 实施例92

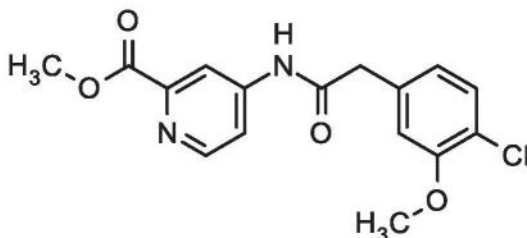
[2827] 4-[[2-(4-氯-3-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(4-氰基四氢吡喃-4-基)吡啶-2-甲酰胺

[2828]



[2829] 步骤1: 4-[[2-(4-氯-3-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酸甲酯

[2830]

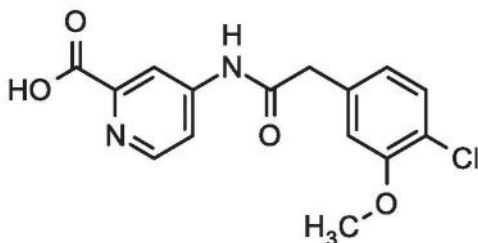


[2831] 类似于实施例41步骤1, 由2-(4-氯-3-甲氧基-苯基)乙酸和4-氨基吡啶-2-甲酸甲酯制备标题化合物。

[2832] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.77 (s, 1H), 8.55 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 8.29 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.78 (dd, $J=5.5, 2.1\text{Hz}$, 1H), 7.36 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.12 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 6.91 (dd, $J=8.1, 1.7\text{Hz}$, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.73 (s, 2H).[2833] LC-MS (方法E): R_t 1.03min; MS m/z 335.0/337.0 = $[M+H]^+$ (95% @215nm)

[2834] 步骤2: 4-[[2-(4-氯-3-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酸

[2835]

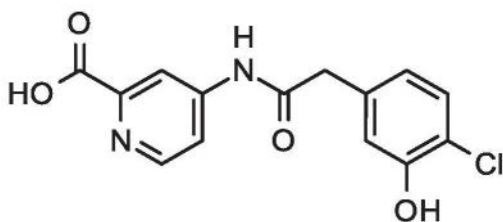


[2836] 类似于实施例41步骤2, 由4-[[2-(4-氯-3-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酸甲酯 (步骤1) 制备标题化合物。

[2837] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.77 (s, 1H), 8.53 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 8.26 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.79 (dd, $J=5.5, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.36 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.13 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 6.91 (dd, $J=8.1, 1.9\text{Hz}$, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.73 (s, 2H).[2838] LC-MS (方法E): R_t 0.88min; MS m/z 321.0/322.9 = $[M+H]^+$ (100% @215nm)

[2839] 步骤3: 4-[[2-(4-氯-3-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酸

[2840]

[2841] 类似于实施例31步骤1, 由4-[[2-(4-氯-3-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酸 (步骤2) 和 BBr_3 制备标题化合物。

[2842] LC-MS(方法E):Rt 0.80min;MS m/z 306.9/308.9=[M+H]⁺(62%@215nm)

[2843] 步骤4:4-[[2-(4-氯-3-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(4-氰基四氢吡喃-4-基)吡啶-2-甲酰胺

[2844] 向4-[[2-(4-氯-3-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酸(步骤3)(65%,50mg,0.11mmol),4-氨基四氢吡喃-4-甲腈(16mg,0.13mmol)和DIPEA(0.04mL,0.21mmol)在DMF(0.5mL)中的溶液中,添加HATU(48mg,0.13mmol),将得到的混合物在室温搅拌1小时,将该反应混合物用0.5M NaOH(水溶液,0.4mL)稀释,搅拌5分钟,然后用2M HCl水溶液酸化至pH 5,将水层用EtOAc(2x 5mL)萃取,将合并的有机萃取物用水(5mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,并在真空下浓缩,通过制备型HPLC(酸性pH,早期洗脱方法)纯化,然后冻干澄清级分,得到标题化合物的灰白色粉末。

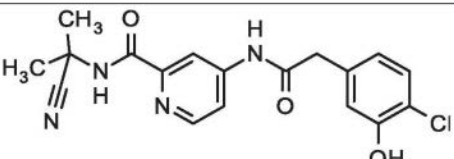
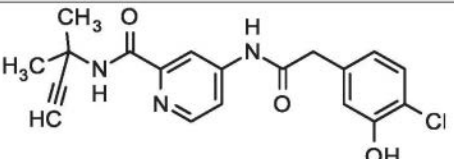
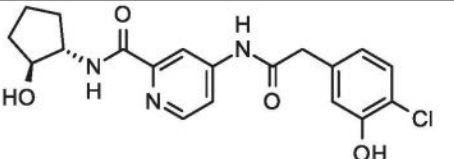
[2845] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ10.79(s,1H),10.11(br s,1H),9.00(s,1H),8.53(d,J=5.5Hz,1H),8.23(d,J=2.1Hz,1H),7.85(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),7.26(d,J=8.1Hz,1H),6.94(d,J=1.9Hz,1H),6.76(dd,J=8.2,1.9Hz,1H),3.90-3.82(m,2H),3.63(s,2H),3.62-3.53(m,2H),2.39-2.33(m,2H),2.13-2.00(m,2H).

[2846] LC-MS(方法A):Rt 2.50min;MS m/z 415.1/417.1=[M+H]⁺(100%@215nm)

[2847] 类似于实施例92步骤4,通过用适合的商业上可获得的胺替代4-氨基四氢吡喃-4-甲腈,由4-[[2-(4-氯-3-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酸(实施例92步骤3)制备以下表所列实施例(表15)的化合物。

[2848] 表15

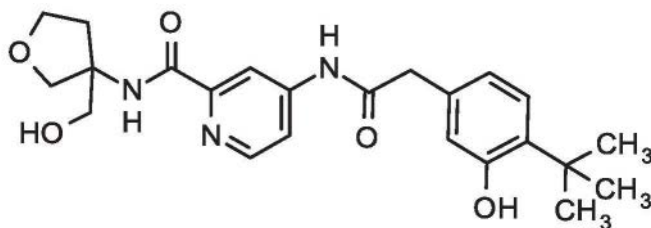
[2849]

实 施 例	结构及名称	¹ H NMR LCMS 保留时间, [M+H] ⁺ ,
92.1	 4-[[2-(4-氯-3-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-氰基-1-甲基-乙基)吡啶-2-甲酰胺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.79 (s, 1H), 10.14 (br s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.51 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.76 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.63 (s, 2H), 1.72 (s, 6H). LC-MS (方法 A): Rt 2.63 min; MS m/z 373.1/375.1 = [M+H] ⁺ (95% @ 215nm)
92.2	 4-[[2-(4-氯-3-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)吡啶-2-甲酰胺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.76 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.21 (s, 1H), 1.64 (s, 6H). LC-MS (方法 A): Rt 2.90 min; MS m/z 372.1/374.1 = [M+H] ⁺ (97% @ 215nm)
92.3	 4-[[2-(4-氯-3-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[(1s,2s)-2-羟基环戊基]吡啶-2-甲酰胺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.73 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 3.98 (dq, J = 13.1, 7.2, 6.4 Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.05 – 1.93 (m, 1H), 1.92 – 1.79 (m, 1H), 1.72
[2850]		– 1.57 (m, 2H), 1.57 – 1.38 (m, 2H). LC-MS (方法 A): Rt 2.37 min; MS m/z 390.1/392.1 = [M+H] ⁺ (99% @ 215nm)

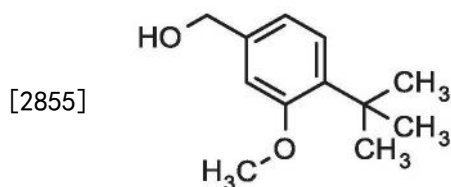
[2851] 实施例93

[2852] 4-[[2-(4-叔丁基-3-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[3-(羟基甲基)四氢呋喃-3-基]吡啶-2-甲酰胺

[2853]



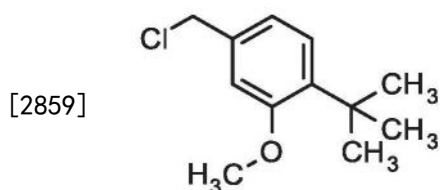
[2854] 步骤1: (4-叔丁基-3-甲氧基-苯基) 甲醇



[2856] 向搅拌中的4-叔丁基-3-甲氧基-苯甲酸(1.9g, 9.12mmol)在THF(20mL)中的溶液中,添加1M硼烷-THF(25.55mL, 25.55mmol),将混合物在50℃搅拌1小时。冷却至室温后,用甲醇(10mL)淬灭反应,并在真空下移除挥发性溶剂。添加更多量的甲醇(10mL),在真空下移除挥发物,将该方法再次重复一次,得到标题化合物的淡黄色油状物。

[2857] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.14 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.81 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 1.32 (s, 9H) .

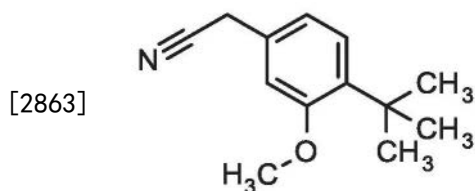
[2858] 步骤2: 1-叔丁基-4-(氯甲基)-2-甲氧基-苯



[2860] 将搅拌中的(4-叔丁基-3-甲氧基-苯基)甲醇(步骤1)(1.56g, 8.03mmol)及DMF(0.59mL, 8.03mmol)在DCM(20mL)中的溶液用亚硫酰基氯(1.42mL, 16.06mmol)逐滴处理,将混合物在室温搅拌1小时。将得到的混合物在真空下浓缩,将残余物用EtOAc(10mL)稀释,并用饱和 NaHCO_3 (10mL)洗涤。分离有机部分,用盐水洗涤(2mL),经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并在真空下浓缩,得到标题化合物的黄色油状物。

[2861] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.21 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.05 (d, $J=1.4\text{Hz}$, 1H), 6.94 (dd, $J=7.9, 1.6\text{Hz}$, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 1.33 (s, 9H) .

[2862] 步骤3: 2-(4-叔丁基-3-甲氧基-苯基)乙腈

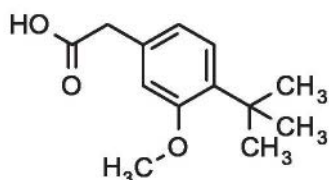


[2864] 将1-叔丁基-4-(氯甲基)-2-甲氧基-苯(步骤2)(1.7g, 7.99mmol)在DMF(10mL)中的溶液用氰化钠(0.78g, 15.98mmol)处理,将得到的混合物在室温搅拌8小时,将混合物用EtOAc(30mL)稀释,并用饱和碳酸钠(3x 20mL)和盐水(2x 20mL)洗涤,分离有机层,在硫酸钠上干燥,并在真空下浓缩,得到标题化合物的黄色油状物。

[2865] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.22 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 6.95 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 6.86 (dd, $J=7.9, 1.7\text{Hz}$, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 1.32 (s, 9H) .

[2866] 步骤4: 2-(4-叔丁基-3-甲氧基-苯基)乙酸

[2867]



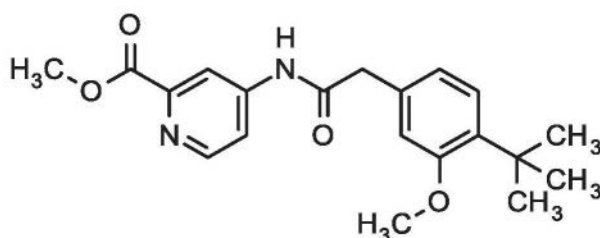
[2868] 向2-(4-叔丁基-3-甲氧基-苯基)乙腈(步骤3)(1.52g,7.48mmol)在H₂O(5mL)中的溶液中,添加氢氧化锂水合物(1.76mL,37.39mmol),将反应混合物于回流加热10小时。冷却至室温后,以浓缩HCl溶液酸化混合物。将混合物用DCM(10mL)萃取,将合并的有机萃取物经硫酸钠干燥,并在真空下浓缩,得到标题化合物的淡黄色固体。

[2869] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ12.13(s,1H),7.13(d,J=7.9Hz,1H),6.87(d,J=1.6Hz,1H),6.76(dd,J=7.9,1.7Hz,1H),3.79(s,3H),3.51(s,2H),1.32(s,9H)。

[2870] LC-MS(方法E):Rt 1.14min;MS m/z 220.9=[M+H]⁺(99%@215nm)

[2871] 步骤5:4-[[2-(4-叔丁基-3-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酸甲酯

[2872]



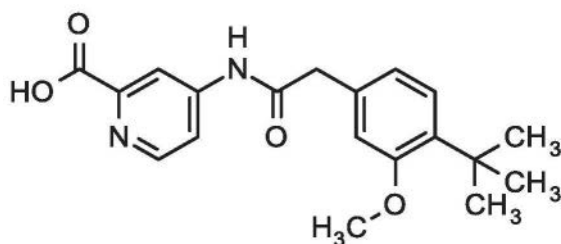
[2873] 类似于实施例30步骤1,由2-(4-叔丁基-3-甲氧基-苯基)乙酸(步骤4)和4-氨基吡啶-2-甲酸甲酯制备标题化合物。

[2874] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ10.78(s,1H),8.55(d,J=5.5Hz,1H),8.31(d,J=2.0Hz,1H),7.80(dd,J=5.5,2.1Hz,1H),7.16(d,J=7.9Hz,1H),6.96(d,J=1.5Hz,1H),6.84(dd,J=7.9,1.6Hz,1H),3.87(s,3H),3.81(s,3H),3.66(s,2H),1.31(s,9H)。

[2875] LC-MS(方法E):Rt 1.19min;MS m/z 357.0=[M+H]⁺(97%@215nm)

[2876] 步骤6:4-[[2-(4-叔丁基-3-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酸

[2877]

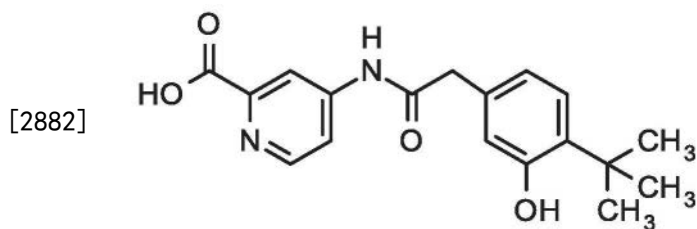


[2878] 类似于实施例30步骤2,由4-[[2-(4-叔丁基-3-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酸甲酯(步骤5)和氢氧化锂水合物制备标题化合物。

[2879] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ10.87(s,1H),8.54(d,J=5.6Hz,1H),8.30(d,J=2.0Hz,1H),7.84(dd,J=5.6,2.2Hz,1H),7.16(d,J=7.9Hz,1H),6.97(d,J=1.6Hz,1H),6.84(dd,J=7.9,1.6Hz,1H),3.81(s,3H),3.68(s,2H),1.31(s,9H)

[2880] LC-MS(方法E):Rt 1.03min;MS m/z 343.1=[M+H]⁺(94%@215nm)

[2881] 步骤7:4-[[2-(4-叔丁基-3-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酸



[2883] 类似于实施例31步骤1,由4-[[2-(4-叔丁基-3-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酸(步骤6)和 BBr_3 制备标题化合物。

[2884] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.12 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.60 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 8.38 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.98 (dd, $J=5.9, 2.1\text{Hz}$, 1H), 7.08 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 6.76 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 6.71-6.66 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 1.32 (s, 9H) .

[2885] LC-MS(方法E): R_t 0.97min; MS m/z 329 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (76% @215nm)

[2886] 步骤8: 4-[[2-(4-叔丁基-3-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-[3-(羟基甲基)四氢呋喃-3-基]吡啶-2-甲酰胺

[2887] 类似于实施例31步骤2,由4-[[2-(4-叔丁基-3-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酸(步骤7)和(3-氨基四氢呋喃-3-基)甲醇制备标题化合物。

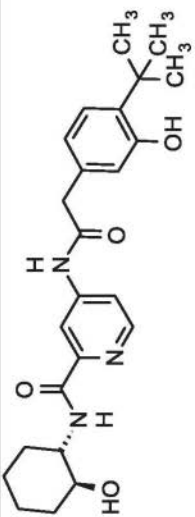
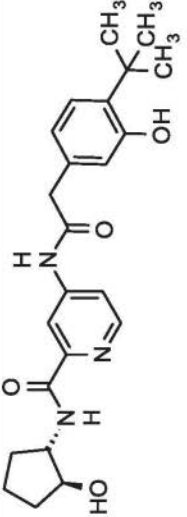
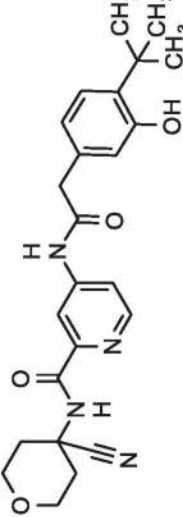
[2888] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.72 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.48 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.22 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 7.82 (dd, $J=5.5, 2.1\text{Hz}$, 1H), 7.08 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.76 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 6.68 (dd, $J=7.9, 1.6\text{Hz}$, 1H), 5.17 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 3.90-3.76 (m, 4H), 3.61 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.32 (ddd, $J=12.6, 7.6, 5.0\text{Hz}$, 1H), 1.98 (dt, $J=12.8, 7.8\text{Hz}$, 1H), 1.32 (s, 9H) .

[2889] LC-MS(方法A): R_t 2.91min; MS m/z 428.3 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (96% @215nm)

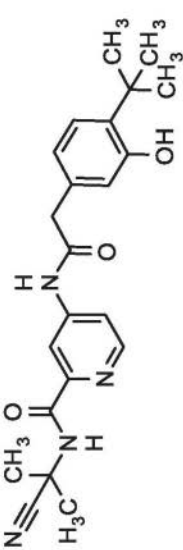
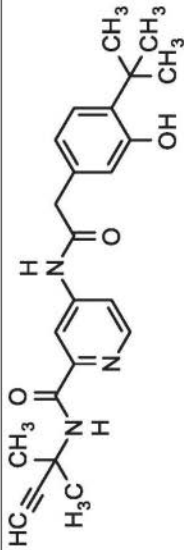
[2890] 类似于实施例93步骤8,通过用适合的胺替代(3-氨基四氢呋喃-3-基)甲醇,由4-[[2-(4-叔丁基-3-羟基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酸(实施例93步骤7)制备以下表所列实施例(表16)的化合物。

[2891]

表 16

实施例	结构及名称	1H NMR LCMS 保留时间, [M+H] ⁺ ,
93.1	 4-[2-(4-叔丁基-3-羟基苯基)乙酰胺基]-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]吡啶-2-甲酰胺	1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.74 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.61 – 3.52 (m, 3H), 3.48 – 3.39 (m, 1H), 1.96 – 1.84 (m, 2H), 1.69 – 1.58 (m, 2H), 1.32 (s, 9H), 1.32 – 1.20 (m, 4H). LC-MS (方法 A): Rt 3.24 min; MS m/z 426.3 = [M+H]⁺ (100% @ 215nm)
93.2	 4-[2-(4-叔丁基-3-羟基苯基)乙酰胺基]-N-[(1S,2S)-2-羟基环戊基]吡啶-2-甲酰胺	1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.76 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.05 – 3.93 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.05 – 1.95 (m, 1H), 1.91 – 1.80 (m, 1H), 1.74 – 1.58 (m, 2H), 1.56 – 1.42 (m, 2H), 1.32 (s, 9H). LC-MS (方法 A): Rt 3.12 min; MS m/z 412.3 = [M+H]⁺ (100% @ 215nm)
93.3	 4-[2-(4-叔丁基-3-羟基苯基)乙酰胺基]-N-(4-氧基-4-氢吡喃-2-基)吡啶-2-甲酰胺	1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.77 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.54 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 3.87 (dt, J = 12.2, 3.8 Hz, 2H), 3.64 – 3.55 (m, 4H), 2.41 – 2.33 (m, 2H), 2.08 (ddd, J = 13.8, 10.3, 3.9 Hz, 2H), 1.32 (s, 9H). LC-MS (方法 A): Rt 3.30 min; MS m/z 437.2 = [M+H]⁺ (98% @ 215nm)

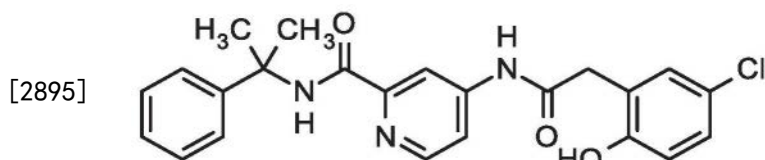
[2892]

93.4	 4-[[2-(4-叔丁基-3-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-氧基-1-甲基-乙基)吡啶-2-甲酰胺	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.76 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.52 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 3.57 (s, 2H), 1.73 (s, 6H), 1.33 (s, 9H). LC-MS (方法 A): Rt 3.41 min; MS m/z 395.2 = [M+H]⁺ (99% @ 215nm)
93.5	 4-[[2-(4-叔丁基-3-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1,1-二甲基-2-炔基)吡啶-2-甲酰胺	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.74 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.21 (s, 1H), 1.65 (s, 6H), 1.32 (s, 9H). LC-MS (方法 A): Rt 3.64 min; MS m/z 394.2 = [M+H]⁺ (96% @ 215nm)

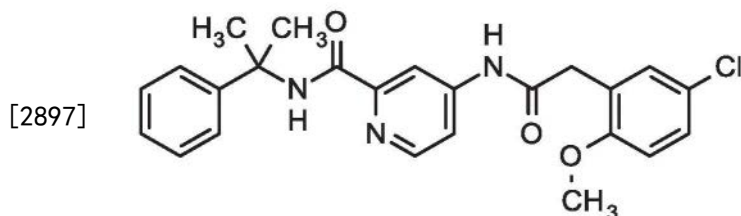
[2893] 实施例94

[2894] 4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-甲基-1-苯基-乙基)吡啶-2-甲

酰胺



[2896] 步骤1:4-[[2-(5-氯-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-甲基-1-苯基-乙基)吡啶-2-甲酰胺



[2898] 类似于实施例86步骤7,由4-[[2-(5-氯-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]吡啶-2-甲酸(实施例8.1步骤2)和2-苯基丙-2-胺制备标题化合物。

[2899] 步骤2:4-[[2-(5-氯-2-羟基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-甲基-1-苯基-乙基)吡啶-2-甲酰胺

[2900] 类似于实施例3步骤3,由4-[[2-(5-氯-2-甲氧基-苯基)乙酰基]氨基]-N-(1-甲基-1-苯基-乙基)吡啶-2-甲酰胺(步骤1)和BBr₃制备标题化合物。

[2901] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.77 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.49 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.10 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.84 (dd, J=5.6, 2.2Hz, 1H), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.33-7.28 (m, 2H), 7.23-7.18 (m, 2H), 7.11 (dd, J=8.6, 2.7Hz, 1H), 6.79 (d, J=8.6Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 1.72 (s, 6H) .

[2902] LC-MS (方法A): Rt 3.88min; MS m/z 424.2/426.2 = [M+H]⁺ (99% @215nm)

[2903] 生物学实施例95

[2904] 用于检测重组细胞中TMEM16A活性的自动化全细胞膜片钳测定

[2905] 细胞培养和制备

[2906] 将稳定表达人TMEM16A (TMEM16Aabc变体; Dr Luis Galiotta, Insituto Giannina, Italy) 的Fisher大鼠甲状腺 (Fisher rat thyroid; FRT) 细胞培养于T-75瓶中的具有库恩氏改良 (Coon's modification) 的Hams F-12培养基 (Sigma) 中, 该培养基补充10% (v/v) 胎牛血清、青霉素-链霉素 (10,000U/mL/10000μg/mL)、G-418 (750μg/mL)、L-谷氨酰胺 (2mM) 及碳酸氢钠溶液 (7.5% v/v)。通过用Detachin (BMS Biotechnology) 和0.25% (w/v) 胰蛋白酶-EDTA的2:1 (v/v) 混合物分离收获~90%融合的细胞用于实验。用由CHO-S-SFM II (Sigma)、25mM HEPES (Sigma) 及大豆胰蛋白酶抑制剂 (Sigma) 组成的培养基将细胞稀释至密度为3.5-4.5×10⁶个细胞/mL。

[2907] 全细胞膜片钳记录

[2908] 使用自动平面膜片钳系统 (Qpatch, Sophion) 对FRT-TMEM16A细胞进行全细胞膜片钳。简而言之, 一旦在细胞和平面记录阵列之间建立高电阻 (GΩ) 密封, 则使用抽吸脉冲使膜片破裂以建立膜片钳技术的全细胞记录构型。该测定使用以下溶液 (所有试剂来自Sigma):

[2909] 细胞内溶液 (mM) :N-甲基-D-葡萄糖胺 (glucamine) 130、CaCl₂ 18.2、MgCl₂ 1、HEPES 10、EGTA 10、BAPTA 20、Mg-ATP 2、pH 7.25, 325mOsm(用蔗糖)。

[2910] 细胞外的溶液 (mM) :N-甲基-D-葡萄糖胺130、CaCl₂ 2、MgCl₂ 1、HEPES 10、pH 7.3, 320mOsm(用蔗糖)。

[2911] 细胞内溶液以产生 ~ 20% 最大TMEM16A调节电流 (钙离子的EC₂₀) 的活化所需的水平来缓冲细胞内钙。将细胞电压钳制在 -70mV 的保持电位, 并以 0.05Hz 施加组合电压阶跃 (至 +70mV) / 斜坡 (-90mV 至 +90mV)。在电流稳定一段时间后, 应用溶解在 100% (v/v) DMSO 中并随后稀释到细胞外溶液中的测试化合物以产生累积浓度响应曲线。在加入下一个浓度之前, 将每个浓度的测试化合物孵育 5 分钟。在测试最终浓度后, 加入超最大浓度的已知活性正向调节剂或 TMEM16A 抑制剂 CaCCinhA01 (Del La Fuente 等人, 2008) 以定义测定的上限和下限。

[2912] 通过测量加入化合物时电流的增加并将其表示为基线 TMEM16A 电流水平增加的百分数来量化化合物活性。测定每个浓度的电流增加百分比, 并使用 Qpatch 软件或 Graphpad Prism v6.05 将数据作为浓度的函数作图, 其提供产生 50% 的最大作用 (EC₅₀) 和最大效力 (基线增加的百分比) 的浓度。

[2913] 计算结果的方法在图 1 中示出, 其显示来自 Qpatch TMEM16A 测定的实例迹线。在图 1 中, I_{BL} 等于基线电流, I_[#1] 等于在测试化合物浓度 1 孵育期期间的峰值电流, 等等。

[2914] 将在 +70mV 的 TMEM16A 峰值电流作为测定期间的时间的函数作图。在稳定一段时间后测量基线电流 (I_{BL})。通过在孵育期间获取峰值电流并从中减去先前记录期间的电流, 然后将其表示为基线电流的百分比, 来确定每个化合物添加的电流增加。对于图 1 中的测试化合物浓度 1, 其为:

$$[2915] \quad (I_{[#1]} - I_{BL}) / I_{BL} \times 100$$

[2916] 对于每个另外的测试浓度, 通过减去来自先前孵育期的电流, 并标准化基线值来确定电流的增加-对于图 1 中的测试浓度 2, 其为:

$$[2917] \quad (I_{[#2]} - I_{[#1]} / I_{BL}) \times 100$$

[2918] 将每个测试浓度的值作为浓度的累积函数作图, 例如对于测试浓度 2, 其将是在浓度 1 加浓度 2 期间测量的峰值变化的总和。

[2919] 实施例化合物所获得的结果显示于表 8 中, 由此可看出本发明化合物能够显著增加 TMEM16A 电流水平。

[2920] 表 17- 由测试化合物的 3.33μM 溶液所示的增强 % 和计算的 EC₅₀ 值

实施例	增强 % @ 3.33 μM Avg	EC ₅₀ Avg (μM)
1	203	0.21
1.1	182	0.56
[2921] 1.2	170	0.54
1.3	233	0.24
1.4	195	0.40
1.5	149	0.34

[2922]

实施例	增强% @ 3.33 μ M Avg	EC ₅₀ Avg (μ M)
1.6	255	0.06
1.7	239	0.15
1.8	300	0.41
1.9	79	4.20
1.10	200	0.08
2	262	0.27
2.1	216	0.49
2.2	158	1.61
2.3	203	0.59
2.4	53	
2.5	51	1.34
2.6	140	2.91
2.7	51	8.19
2.8	74	4.55
2.9	148	0.99
2.10	133	0.46
2.11	126	0.43
2.12	111	0.31
2.13	126	0.46
2.14	100	1.78
2.15	163	0.49
2.16	60	4.27
2.17	172	0.27
2.18	118	1.41
2.19	249	0.46
3	287	0.11
3.1a	128	0.18
3.2a	116	0.16
3.3a	91	0.07
3.4a	206	0.14
3.5a	311	0.50
3.6a	546	0.37
3.7a	135	0.28
3.5b	150	0.20
3.6b	205	0.12
3.7b	160	0.18
3.8b	203	0.30
3.9b	144	0.96
3.10b	159	0.46
3.11b	168	0.41

[2923]

实施例	增强% @ 3.33 μ M Avg	EC ₅₀ Avg (μ M)
3.12b	143	0.34
3.13b	179	0.25
3.14b	251	0.04
3.15b	127	
3.16b	167	0.17
3.17b	227	0.12
4	96	1.50
4.1	79	2.17
4.2	116	0.66
4.3	151	1.53
4.4	61	4.19
4.5	138	0.70
4.6	53	3.86
4.7	68	
4.8	55	2.07
4.9	60	4.66
5	78	0.80
5.1	140	0.87
5.2	63	
5.3	152	0.88
5.4	57	
5.5	132	0.72
5.6	101	0.15
5.7	131	1.23
5.8	116	0.46
5.9	126	1.13
5.10	78	3.77
5.11	89	0.17
5.12	100	0.76
5.13	94	1.14
5.14	128	0.76
5.15	87	
5.16	110	
5.17	94	0.65
5.18	79	0.46
5.19	75	1.85
5.20	221	0.57
5.21	172	0.51
5.22	94	
5.23	144	1.20

[2924]

实施例	增强% @ 3.33 μ M Avg	EC ₅₀ Avg (μ M)
5.24	189	0.14
5.25	67	
5.26	110	1.20
5.27	84	
5.29	190	0.86
5.31	145	
5.32	285	
5.33	49	
5.34	185	0.64
5.35	106	0.18
5.36	44	0.06
5.37	117	0.15
5.38	231	0.15
5.39	147	
6	162	1.14
7	153	0.65
7.1	241	0.34
7.2	203	0.26
7.3	125	0.20
7.4	52	0.65
7.5	239	0.28
7.6	285	0.10
7.7	234	0.13
7.8	231	0.92
7.9	288	0.23
7.10	218	0.36
7.11	167	0.32
7.12	101	2.11
7.13	212	0.09
7.14	225	0.15
7.15	230	0.05
7.16	354	0.13
8	88	3.02
8.1	155	0.59
8.2	169	1.96
8.3	238	0.23
9	149	0.23
9.1	77	4.62
9.2	196	0.19
10	250	0.22

实施例	增强% @ 3.33 μ M Avg	EC ₅₀ Avg (μ M)
11	76	0.90
12	112	1.76
13	245	1.00
14	58	
15	200	0.13
16	63	
17	173	1.49
18	405	0.45
19	57	
20	111	0.22
21a	99	1.57
21b	164	1.08
22.1	114	
22.2	157	0.26
22.3	132	
23	93	
23.1	150	
23.2	87	
23.3	59	0.47
23.4	115	
23.5	110	
23.6	108	
23.7	98	
23.8	122	
23.9	47	
23.11	101	
23.12	197	0.33
23.13	169	0.57
23.14	33	
23.15	147	1.19
23.16	68	1.40
24	68	
25	330	0.37
25.1	393	0.14
26	108	
27	90	
27.1	52	
27.2	300	
27.3	166	0.29
28	318	0.40

[2925]

[2926]

实施例	增强% @ 3.33 μ M Avg	EC ₅₀ Avg (μ M)
28.1	68	
30	113	1.22
30.1	245	0.14
30.2	221	0.18
30.3	100	0.25
30.3a	221	
30.4	95	0.75
30.5	63	
30.6	80	
30.7	124	0.34
30.8	121	0.70
30.9	100	0.47
30.10	265	
30.11	125	0.22
30.12	314	
30.13	205	0.38
31	223	0.12
31.2	110	0.01
31.3	205	0.21
31.3a	238	0.55
31.4	186	0.02
32	171	
32.1	246	
32.2	183	0.34
32.3	288	0.29
32.4	187	0.71
32.5	177	0.59
32.6	153	0.82
32.7	111	0.20
32.8	79	
32.9	31	
33	245	0.24
34	245	0.09
35	180	0.19
35a	137	0.10
35b	190	0.31
35.1	51	
35.2	300	0.61
35.3	144	
35.4	138	

[2927]

实施例	增强% @ 3.33 μ M Avg	EC ₅₀ Avg (μ M)
35.6	53	
35.7	97	
35.8	250	0.18
35.9	455	0.54
35.10	223	0.28
35.11	107	
35.12	158	0.42
35.13	191	0.35
35.14	172	0.27
35.15	158	0.15
35.16	85	0.33
35.17	153	0.15
35.18	147	0.43
35.19	248	0.47
35.20	240	0.42
35.21	200	0.41
35.22	104	0.22
35.24	120	0.01
35.25	126	0.10
35.26	157	
35.27	496	0.33
36	199	0.02
37	352	0.12
38	307	0.05
39	262	0.06
40	153	0.70
40.1	91	0.87
41	38	
42	143	0.76
43	174	0.70
44	377	0.05
45	151	
46	275	0.25
46a	249	0.11
46b	215	
47	237	0.18
47.1	156	1.92
47.2	212	0.23
47.3	237	0.35
48	195	0.10

[2928]

实施例	增强% @ 3.33 μ M Avg	EC ₅₀ Avg (μ M)
48.1	185	0.42
49	226	0.68
50	65	
51	54	
53	184	0.39
54	62	
55	114	
56	76	
57a	285	0.51
57b	162	0.67
58	217	
59	175	
60	126	0.35
60.1	60	
60.2	169	0.20
61	85	
62	99	
63	37	
64	55	
64.1	78	
64.2	61	
64.3	70	
64.4	2	
64.5	143	0.45
64.6	0	
64.7	83	
64.8	97	
65	55	
65.1	75	0.47
65.2	73	0.48
65.3	33	
65.4	10	
66	130	
67	158	1.10
68	39	
69	47	
70	138	
71	162	
71.1	256	0.25
72	53	

[2929]

实施例	增强% @ 3.33 μ M Avg	EC ₅₀ Avg (μ M)
73	196	0.31
73.1	389	0.28
74	337	0.18
74.1	49	
75	34	
76	366	0.22
77	139	0.41
77.1	151	0.54
78	98	0.02
78.1	238	0.05
78.2	86	0.02
79	60	
79.1	45	
79.2	211	
79.3	64	0.24
80	130	
81	151	0.37
81.1	108	
81.2	103	0.42
81.3	129	0.04
81.4	122	0.04
81.5	74	
82	88	0.72
83	6	
83.1	159	
83.2	41	
83.3	16	
83.4	58	
83.5	185	
83.6	248	
83.7	147	
83.8	35	
83.9	18	
83.10	62	
83.11	13	
83.13	-1	
83.14	70	
83.15	-10	
83.16	60	
83.17	8	

[2930]

实施例	增强% @ 3.33 μ M Avg	EC ₅₀ Avg (μ M)
83.18	16	
83.19	28	
83.20	9	
83.21	70	
83.22	85	
83.23	-11	
83.24	55	
83.25	-8	
83.26	95	
83.27	-11	
83.28	20	
83.29	-9	
83.30	93	
83.31	78	
83.32	-16	
85	155	0.35
86	593	0.35
87	332	0.22
88	270	0.24
89	366	0.09
90	219	0.12
92	133	0.11
92.1	151	0.14
92.2	71	0.01
93.1	207	0.05
93.2	220	0.04
93.3	130	0.06
93.4	476	0.07
93.5	136	0.02
94	516	0.34

[2931] 参考文献

[2932] Accurso FJ, Moss RB, Wilmott RW, Anbar RD, Schaberg AE, Durham TA, Ramsay BW; TIGER-1 Investigator Study Group (2011) Denufosol tetrasodium in patients with cystic fibrosis and normal to mildly impaired lung function. Am J Respir Crit Care Med, 183(5):627-634.

[2933] Boucher RC (2007) Evidence for airway surface dehydration as the initiating event in CF airway disease. J Intern Med., 261(1):5-16.

[2934] Caputo A, Caci E, Ferrera L, Pedemonte N, Barsanti C, Sondo E, Pfeffer U, Ravazzolo R, Zegarra-Moran O & Galiotta LJ (2008) TMEM16A, a membrane protein associated with calcium-dependent chloride channel activity. Science, 322

(5901):590-594.

[2935] Del La Fuente R,Namkung W,Mills A&Verkman AS(2008)Small molecule screen identifies inhibitors of a human intestinal calcium-activated chloride channel.Mol Pharmacol,73(3):758-768.

[2936] Kellerman D,Rossi Mospan A,Engels J,Schaberg A,Gorden J&Smiley L (2008)Denufosol;a review of studies with inhaled P2Y(2)agonists that led to Phase 2.Pulm Pharmacol Ther,21(4):600-607.

[2937] Kunzelmann K&Mall M(2003)Pharmacotherapy of the ion transport defect in cystic fibrosis;role of purinergic receptor agonists and other potential therapeutics.Am J Respir Med,2(4):299-309.

[2938] Matsui H,Grubb BR,Tarran R,Randell SH,Gatzy JT,Davis CW and Boucher RC(1998)Evidence for periciliary liquid layer depletion,not abnormal ion composition,in the pathogenesis of cystic fibrosis airways disease.Cell,95(7):1005-15.

[2939] Moss RB(2013)Pitfalls of drug development:lessons learned from trials of denufosol in cystic fibrosis.J Pediatr,162(4):676-680.

[2940] Pedemonte N&Galiotta LJ(2014)Structure and function of TMEM16 proteins(anoctamins).Physiol Rev,94(2):419-459.

[2941] Pezullo AA,Tang XX,Hoegger MJ,Abou Alaiwa MH,Ramachandran S,Moninger TO,Karp PH,Wohlford-Lenan CL,Haagsman HP,van Eijk M,Banfi B,Horswill AR, Stoltz DA,McCray PB Jr,Welsh MJ&Zabner J(2012)redcued airway surface pH impairs bacterial killing in the porcine cystic fibrosis lung.Nature,487(7405):109-113.

[2942] Yang YD,Cho H,Koo JY,Tak MH,Cho Y,Shim WS,Park SP,Lee J,Lee B,Kim BM, Raouf R,Shin YK&Oh U(2008)TMEM16 confers receptor-activated calcium-dependent chloride conductance.Nature,455(7217):1210-1215.

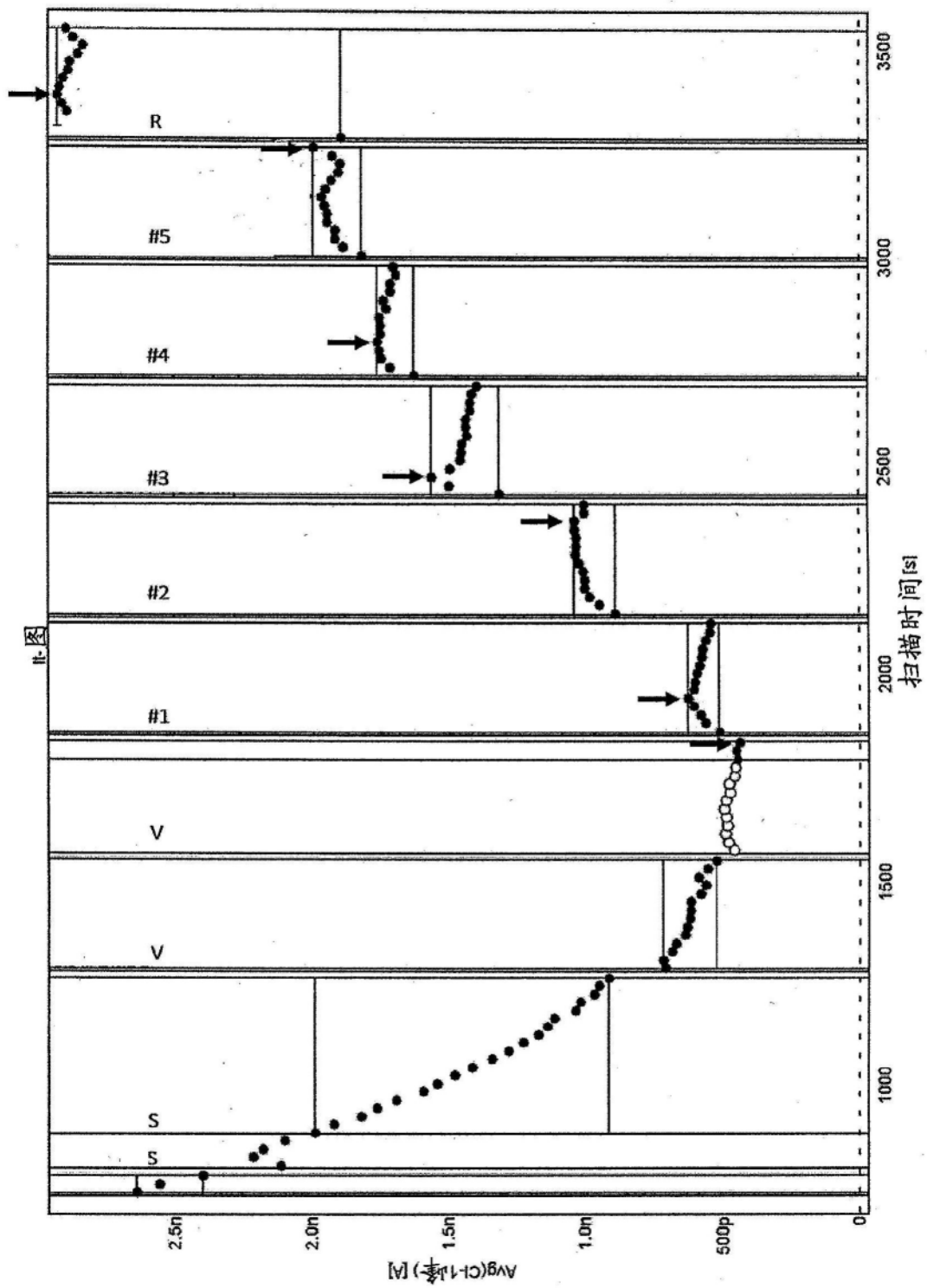


图1