



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105051029 B

(45)授权公告日 2018.07.31

(21)申请号 201480012783.3

(22)申请日 2014.01.14

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 105051029 A

(43)申请公布日 2015.11.11

(30)优先权数据

61/752,897 2013.01.15 US

61/790,952 2013.03.15 US

61/859,118 2013.07.26 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2015.09.07

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2014/011486 2014.01.14

(87)PCT国际申请的公布数据

W02014/113388 EN 2014.07.24

(73)专利权人 因赛特公司

地址 美国特拉华州

(72)发明人 C-B·薛 Y-L·李 H·冯 J·潘

A·王 K·张 W·姚 F·张

J·卓

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

代理人 郭杰

(51)Int.Cl.

C07D 401/14(2006.01)

C07D 417/14(2006.01)

C07D 471/04(2006.01)

C07D 491/048(2006.01)

C07D 495/04(2006.01)

A61K 31/4355(2006.01)

A61K 31/4365(2006.01)

A61K 31/4427(2006.01)

A61K 31/4709(2006.01)

A61K 31/497(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

(56)对比文件

WO 2009109576 A1,2009.09.11,全文.

WO 2012120428 A1,2012.09.13,全文.

CN 101568527 A,2009.10.28,实施例化合物75,76以及权利要求1.

Xiaohua Huang,et al..Structure-based design and optimization of 2-aminothiazole-4-carboxamide.《Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters》.2013,第23卷2590-2594.

审查员 崔永涛

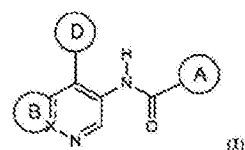
权利要求书19页 说明书174页

(54)发明名称

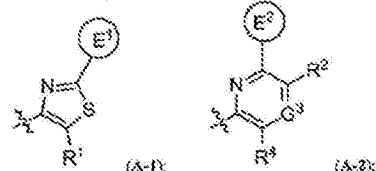
可用作PIM激酶抑制剂的噻唑甲酰胺和吡啶甲酰胺化合物

(57)摘要

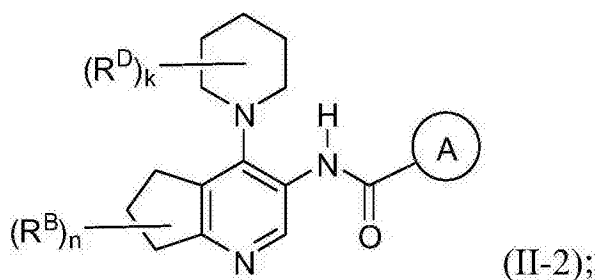
本公开描述了式(I)的噻唑和吡啶甲酰胺衍生物或其药学上可接受的盐,其组合和使用方法,其中:X为C或N;A、B和D为环;该键—表示在含有N和X两者的芳族环中的归一化键,其当X为C时形式上地由C=C键表示且当X为N时由单键表示;环A具有式(A-1)或(A-2);其中E1和E2为环。所述化合物抑制Pim激酶的活性并且因此可用于治疗与Pim激酶活性有关的疾病,包括例如,癌症和其



它疾病。



1. 一种式 (II-2) 化合物:

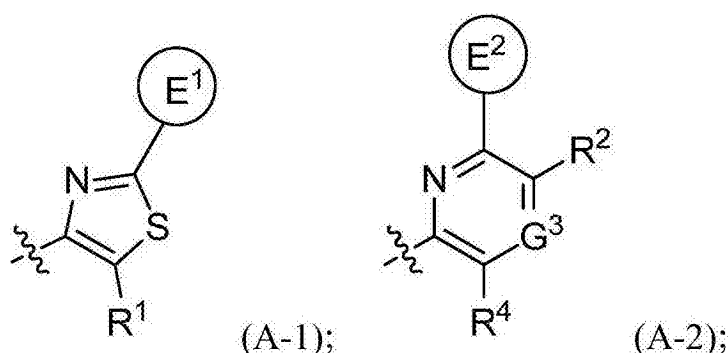


或其药学上可接受的盐, 其中:

n 为 0、1、2 或 3;

k 为 0、1、2 或 3;

环 A 具有式 (A-1) 或 (A-2):



其中 E^1 和 E^2 为环;

环 E^1 为苯基, 其任选地被 1、2 或 3 个独立地选自 R^E 的取代基取代;

环 E^2 为苯基, 其任选地被 1、2 或 3 个独立地选自 R^E 的取代基取代;

G^3 为 N 或 CR^3 ;

R^1 选自 H、F 和 NH_2 ;

R^2 选自 H、卤代和 CN;

R^3 选自 H、卤代和 CN;

R^4 选自 H、F 和 NH_2 ;

每个 R^B 独立地选自卤代、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、CN、 OR^{a1} 、和氧代;

每个 R^D 独立地选自 Cy^D 、卤代、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、CN、 NO_2 、 OR^{a2} 、 SR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)R^{b2}$ 、 $S(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 和 $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$;

每个 R^E 独立地选自卤代、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、CN、 OR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)R^{b3}$ 、 $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 和 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$; 其中 R^E 的所述 C_{1-6} 烷基任选地被 1、2 或 3 个独立地选自以下的取代基取代: 卤代、CN、 NO_2 、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $OC(O)R^{b3}$ 、 $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}S(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)R^{b3}$ 、 $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 和 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

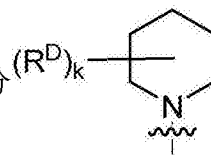
Cy^D 各自独立地选自 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、5-10 元杂芳基和 4-10 元杂环烷基; 且

每个 R^{a1} 、 R^{a2} 、 R^{b2} 、 R^{c2} 、 R^{d2} 、 R^{a3} 、 R^{b3} 、 R^{c3} 和 R^{d3} 独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、5-10 元杂芳基和 4-10 元杂环烷基。

2. 如权利要求 1 所述的化合物、或其药学上可接受的盐, 其中 n 为 0。

3. 如权利要求1所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中n为1。
4. 如权利要求1所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中每个 R^B 独立地选自卤代、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、CN、 OR^{a1} 。
5. 如权利要求1所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中每个 R^B 独立地选自CN、OH、甲氧基和氧代。
6. 如权利要求1所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中每个 R^B 独立地选自CN、OH和甲氧基。
7. 如权利要求1所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中每个 R^D 独立地选自卤代、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、CN、 NO_2 、 OR^{a2} 、 SR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)R^{b2}$ 、 $S(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 和 $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ 。
8. 如权利要求1所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中每个 R^D 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 OR^{a2} 和 $NR^{c2}R^{d2}$ 。
9. 如权利要求1所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中每个 R^D 独立地选自甲基、OH和 NH_2 。

10. 如权利要求1所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中所述部分 $(R^D)_k$

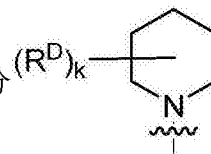


为3-氨基哌啶-1-基、3-氨基-4-羟基哌啶基或3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶基。

11. 如权利要求10所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中在形成环D的哌啶-1-基环的3位处的碳原子的构型为(S)。

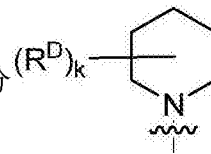
12. 如权利要求10所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中在形成环D的哌啶-1-基环的3位处的碳原子的构型为(R)。

13. 如权利要求1所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中所述部分 $(R^D)_k$



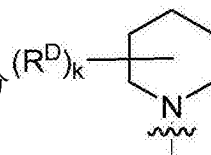
为(3S)-氨基哌啶-1-基、(3R,4R)-3-氨基-4-羟基哌啶基、(3R,4S)-3-氨基-4-羟基哌啶基、(3R,4R,5R)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶基、(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶基、(3R,4S,5R)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶基或(3R,4S,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶基。

14. 如权利要求1所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中所述部分 $(R^D)_k$

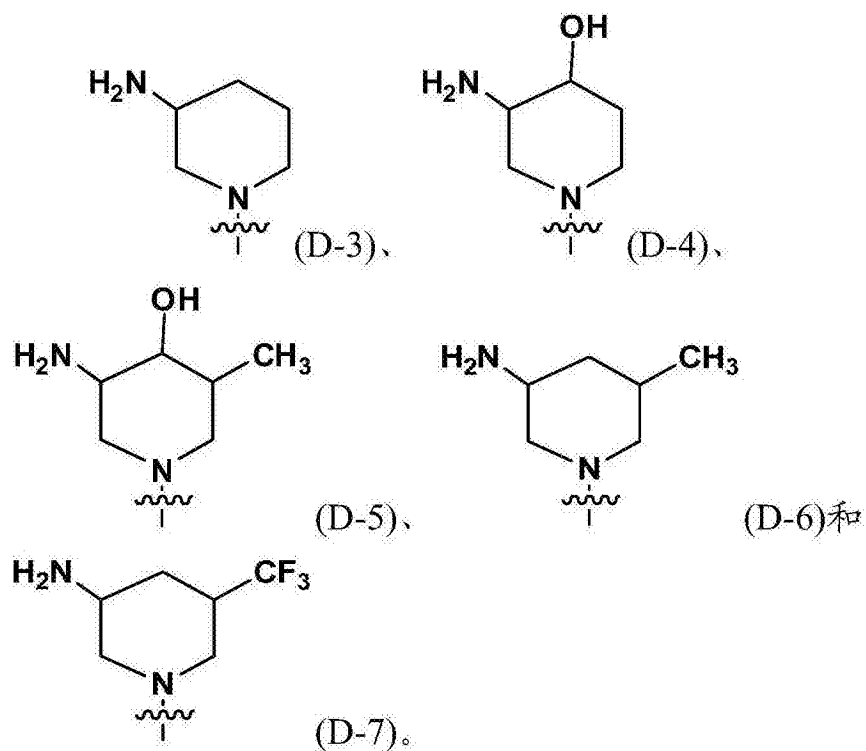


为(3R)-氨基哌啶-1-基、(3S,4S)-3-氨基-4-羟基哌啶基、(3S,4R)-3-氨基-4-羟基哌啶基、(3S,4R,5R)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶基、(3S,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶基、(3S,4S,5R)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶基或(3S,4S,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶基。

15. 如权利要求1所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中所述部分 $(R^D)_k$

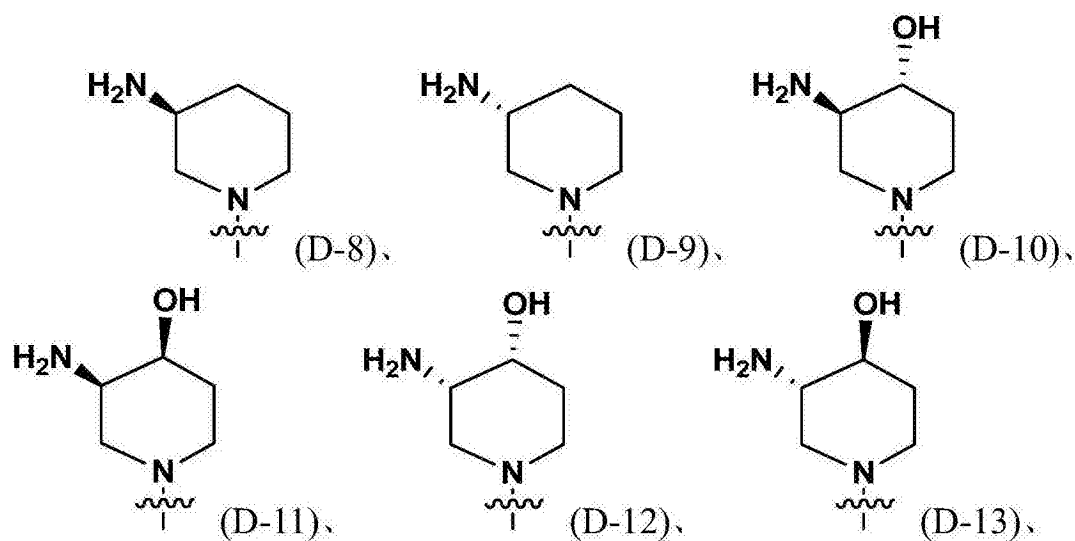


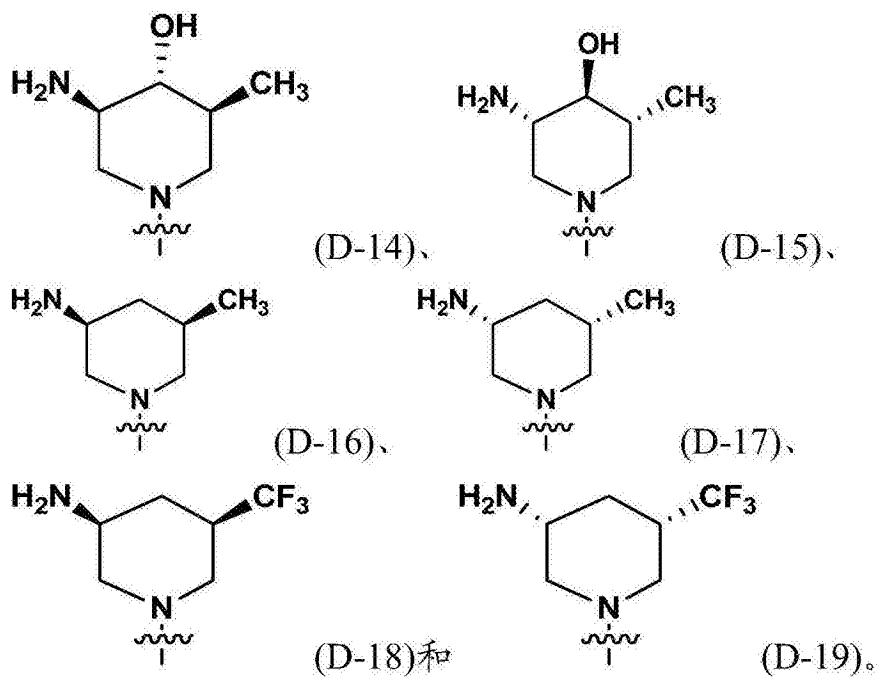
为选自式 (D-3) - (D-7) 的基团:



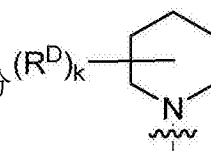
16. 如权利要求1所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中所述部分 $(R^D)_k$ 

为选自式 (D-8) - (D-19) 的基团:

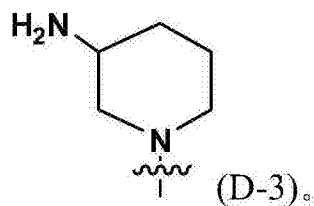




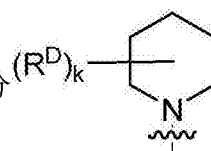
17. 如权利要求1所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中所述部分



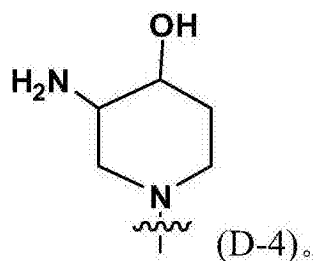
为式 (D-3):



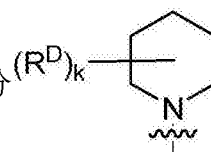
18. 如权利要求1所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中所述部分



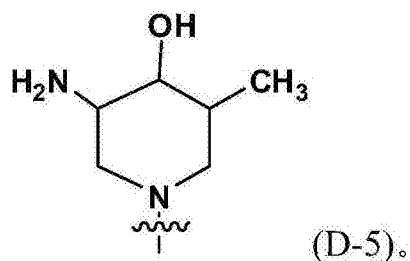
为式 (D-4):



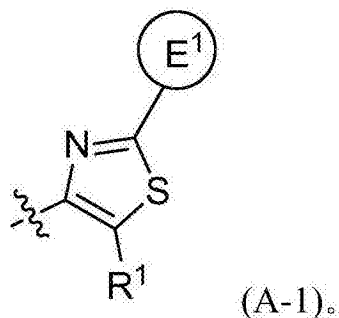
19. 如权利要求1所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中所述部分



为式 (D-5):



20. 如权利要求1所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中环A具有式(A-1):



21. 如权利要求1所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中R¹选自H和NH₂。

22. 如权利要求1所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中环E¹为被独立地选自R^E的取代基2,6-二取代的苯基。

23. 如权利要求22所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中每个R^E独立地选自卤代。

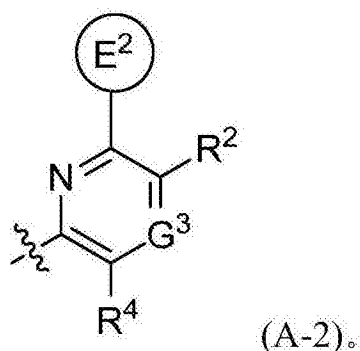
24. 如权利要求23所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中环E¹为2,6-二卤代-取代的苯基。

25. 如权利要求24所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中环E¹为2,6-二氟苯基。

26. 如权利要求1所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中G³为CR³。

27. 如权利要求1所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中G³为N。

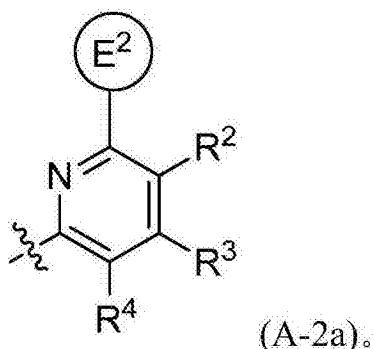
28. 如权利要求1所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中环A具有式(A-2):



29. 如权利要求28所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中G³为CR³。

30. 如权利要求28所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中G³为N。

31. 如权利要求1所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中环A具有式(A-2a):



32. 如权利要求26所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中 R^2 为H或卤素。
33. 如权利要求32所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中 R^2 为F。
34. 如权利要求26所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中 R^3 为H。
35. 如权利要求26所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中 R^4 选自H和 NH_2 。
36. 如权利要求1所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中环 E^2 为被独立地选自 R^E 的取代基2,6-二取代的苯基。
37. 如权利要求36所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中每个 R^E 独立地选自卤代。
38. 如权利要求37所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中环 E^2 为2,6-二卤代-取代的苯基。
39. 如权利要求38所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中环 E^2 为2,6-二氟苯基。
40. 如权利要求1所述的化合物,其中 R^{a1} 、 R^{a2} 、 R^{b2} 、 R^{c2} 、 R^{d2} 、 R^{a3} 、 R^{b3} 、 R^{c3} 和 R^{d3} 各自独立地为H或 C_{1-6} 烷基。
41. 一种化合物,其中所述化合物选自下列化合物、或其药学上可接受的盐:
- 5-氨基-N-{4-[3-氨基哌啶-1-基]喹啉-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;
- N-{4-[3-氨基哌啶-1-基]喹啉-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;
- 5-氨基-N-{4-[3-氨基哌啶-1-基]噻吩并[2,3-b]吡啶-5-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;
- N-{4-[3-氨基哌啶-1-基]噻吩并[2,3-b]吡啶-5-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;
- 5-氨基-N-{7-[3-氨基哌啶-1-基]噻吩并[3,2-b]吡啶-6-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;
- N-{7-[3-氨基哌啶-1-基]噻吩并[3,2-b]吡啶-6-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;
- 5-氨基-N-{4-[3-氨基哌啶-1-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;
- N-{4-[3-氨基哌啶-1-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;
- 5-氨基-N-{4-[3-氨基哌啶-1-基]-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;
- N-{4-[3-氨基哌啶-1-基]-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基}-2-(2,6-二氟苯基)-

1,3-噻唑-4-甲酰胺;

N-{4-[3-氨基哌啶-1-基]-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

3-氨基-N-{4-[3-氨基哌啶-1-基]-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

N-{4-[3-氨基哌啶-1-基]-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

5-氨基-N-{4-[3-氨基哌啶-1-基]-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

5-氨基-N-{4-[3-氨基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

N-{4-[3-氨基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

5-氨基-N-{4-[3-氨基哌啶-1-基]-7-甲氧基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

5-氨基-N-{4-[3-氨基哌啶-1-基]-7-氰基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

5-氨基-N-{4-[3-氨基哌啶-1-基]-7-羟基-7-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

5-氨基-N-{4-[3-氨基哌啶-1-基]-7-氧代-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

N-{4-[3-氨基哌啶-1-基]-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

N-{4-[3-氨基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

3-氨基-N-{4-[3-氨基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

5-氨基-N-{4-[3-氨基-4-羟基哌啶-1-基]-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

5-氨基-N-{4-[3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

5-氨基-N-{7-[3-氨基-4-羟基哌啶-1-基]噻吩并[3,2-b]吡啶-6-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

5-氨基-N-{4-[3-氨基哌啶-1-基]-5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

3-氨基-N-{4-[3-氨基哌啶-1-基]-5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

N-{4-[3-氨基哌啶-1-基]-5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

5-氨基-N-{4-[3-氨基哌啶-1-基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

N-{4-[3-氨基哌啶-1-基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

5-氨基-N-{4-[3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

N-{4-[3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

3-氨基-N-{4-[3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

N-{4-[3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

5-氨基-N-{4-[3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

N-{4-[3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

5-氨基-N-{4-[3-氨基-5-(三氟甲基)哌啶-1-基]-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

N-{4-[3-氨基-5-(三氟甲基)哌啶-1-基]-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

5-氨基-N-{4-[3-氨基-5-(三氟甲基)哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

N-{4-[3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

3-氨基-N-{4-[3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

5-氨基-N-{4-[3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

3-氨基-N-{4-[3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

5-氨基-N-{4-[3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

N-{4-[3-氨基哌啶-1-基]-7-氧代-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

N-{4-[3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(4-乙氧基-2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

N-{4-[3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

5-氨基-N-{4-[3-氨基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-

(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

5-氨基-N-{4-[3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

N-{4-[3-氨基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

N-{4-[3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

5-氨基-N-[4-(3-氨基-3-甲基哌啶-1-基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基]-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

N-{4-[3-氨基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-[2,6-二氟-4-(甲基硫基)苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

N-{4-[3-氨基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-[2,6-二氟-4-(甲基亚磺酰基)苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

N-{4-[3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-[2,6-二氟-4-(甲基亚磺酰基)苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺;和

N-{4-[3-氨基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-[2,6-二氟-4-(甲磺酰)苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

3-氨基-N-{4-[3-氨基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)吡嗪-2-甲酰胺;

N-{4-[3-氨基-4-羟基-4,5-二甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

N-{4-[3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-[2,6-二氟-4-(甲氧基甲基)苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

N-{4-[3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基}-6-[2,6-二氟-4-(1-羟基-1-甲基乙基)苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺

N-{4-[3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-[2,6-二氟-4-(甲氧基甲基)苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

N-{4-[3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-[2,6-二氟-4-(1-羟基-1-甲基乙基)苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺

N-{4-[3-氨基-5-环丙基-4-羟基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺

N-{4-[3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基}-6-[2,6-二氟-4-(四氢-2H-吡喃-3-基氧基)苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

N-{4-[3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-[2,6-二氟-4-(四氢-2H-吡喃-3-基氧基)苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺

3-氨基-N-{4-[3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺

N-{4-[3-氨基-5-(三氟甲基)哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-[2,6-二氟-4-(1-羟基-1-甲基乙基)苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

N-{4-[3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基}-6-(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

N-{4-[3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基}-6-(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

5-氨基-N-{4-[3-氨基-4-羟基-4,5-二甲基哌啶-1-基]-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;和

5-氨基-N-{4-[3-氨基-4-羟基-4,5-二甲基哌啶-1-基]-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺。

42. 一种化合物,其中所述化合物选自下列化合物、或其药学上可接受的盐:

5-氨基-N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]噻啉-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]噻啉-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

5-氨基-N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]噻吩并[2,3-b]吡啶-5-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]噻吩并[2,3-b]吡啶-5-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

5-氨基-N-{7-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]噻吩并[3,2-b]吡啶-6-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

N-{7-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]噻吩并[3,2-b]吡啶-6-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

5-氨基-N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

5-氨基-N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

3-氨基-N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

5-氨基-N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

5-氨基-N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

5-氨基-N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-(7R)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-

3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

5-氨基-N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-(7S)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-(7R)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-(7S)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

5-氨基-N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-7-甲氧基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

5-氨基-N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-(7R)-7-甲氧基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

5-氨基-N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-(7S)-7-甲氧基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

5-氨基-N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-7-氰基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

5-氨基-N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-(7R)-7-氰基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

5-氨基-N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-(7S)-7-氰基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

5-氨基-N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-7-羟基-7-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

5-氨基-N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-(7R)-7-羟基-7-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

5-氨基-N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-(7S)-7-羟基-7-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

5-氨基-N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-7-氧代-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-(7R)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-(7S)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

3-氨基-N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

3-氨基-N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-(7R)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

3-氨基-N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-(7S)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

5-氨基-N-{4-[(3R,4R)-3-氨基-4-羟基哌啶-1-基]-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

5-氨基-N-{4-[(3S,4S)-3-氨基-4-羟基哌啶-1-基]-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

5-氨基-N-{4-[(3R,4S)-3-氨基-4-羟基哌啶-1-基]-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

5-氨基-N-{4-[(3S,4R)-3-氨基-4-羟基哌啶-1-基]-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

5-氨基-N-{4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

5-氨基-N-{7-[(3R,4R)-3-氨基-4-羟基哌啶-1-基]噻吩并[3,2-b]吡啶-6-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

5-氨基-N-{7-[(3R,4S)-3-氨基-4-羟基哌啶-1-基]噻吩并[3,2-b]吡啶-6-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

5-氨基-N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

3-氨基-N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

5-氨基-N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

5-氨基-N-{4-[(3S,5R)-3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

N-{4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

N-{4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-(7R)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

N-{4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-(7S)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

3-氨基-N-{4-[(3S,5R)-3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

N-{4-[(3S,5R)-3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基}-6-

(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

5-氨基-N-{4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

N-{4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

5-氨基-N-{4-[(3S,5R)-3-氨基-5-(三氟甲基)哌啶-1-基]-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

N-{4-[(3S,5R)-3-氨基-5-(三氟甲基)哌啶-1-基]-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

5-氨基-N-{4-[(3S,5R)-3-氨基-5-(三氟甲基)哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

5-氨基-N-{4-[(3S,5R)-3-氨基-5-(三氟甲基)哌啶-1-基]-(7R)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

5-氨基-N-{4-[(3S,5R)-3-氨基-5-(三氟甲基)哌啶-1-基]-(7S)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

N-{4-[(3S,5R)-3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

N-{4-[(3S,5R)-3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-(7R)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

N-{4-[(3S,5R)-3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-(7S)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

3-氨基-N-{4-[(3S,5R)-3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

3-氨基-N-{4-[(3S,5R)-3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-(7R)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

3-氨基-N-{4-[(3S,5R)-3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-(7S)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

5-氨基-N-{4-[(3S,5R)-3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

5-氨基-N-{4-[(3S,5R)-3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-(7R)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

5-氨基-N-{4-[(3S,5R)-3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-(7S)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

3-氨基-N-{4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

3-氨基-N-{4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-(7R)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

3-氨基-N-{4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-(7S)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

5-氨基-N-{4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

5-氨基-N-{4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-(7R)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

5-氨基-N-{4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-(7S)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-7-氧代-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

N-{4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(4-乙氧基-2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

N-{4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-(7R)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(4-乙氧基-2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

N-{4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-(7S)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(4-乙氧基-2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

N-{4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

5-氨基-N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

5-氨基-N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-(7R)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

5-氨基-N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-(7S)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

5-氨基-N-{4-[(3S,5R)-3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

5-氨基-N-{4-[(3S,5R)-3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-(7R)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

5-氨基-N-{4-[(3S,5R)-3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-(7S)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-(7R)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-(7S)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

N-{4-[(3S,5R)-3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

N-{4-[(3S,5R)-3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-(7R)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

N-{4-[(3S,5R)-3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-(7S)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡

啉-3-基}-6-(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

5-氨基-N-[4-((3R)-3-氨基-3-甲基哌啶-1-基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基]-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

5-氨基-N-[4-((3S)-3-氨基-3-甲基哌啶-1-基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基]-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-[2,6-二氟-4-(甲基硫基)苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-(7R)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-[2,6-二氟-4-(甲基硫基)苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-(7S)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-[2,6-二氟-4-(甲基硫基)苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-[2,6-二氟-4-(甲基亚磺酰基)苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-(7R)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-[2,6-二氟-4-(甲基亚磺酰基)苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-(7S)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-[2,6-二氟-4-(甲基亚磺酰基)苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

N-{4-[(3S,5R)-3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-[2,6-二氟-4-(甲基亚磺酰基)苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

N-{4-[(3S,5R)-3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-(7R)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-[2,6-二氟-4-(甲基亚磺酰基)苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

N-{4-[(3S,5R)-3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-(7S)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-[2,6-二氟-4-(甲基亚磺酰基)苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-[2,6-二氟-4-(甲磺酰)苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-(7R)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-[2,6-二氟-4-(甲磺酰)苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-(7S)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-[2,6-二氟-4-(甲磺酰)苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

3-氨基-N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)吡嗪-2-甲酰胺;

3-氨基-N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-(7R)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)吡嗪-2-甲酰胺;

3-氨基-N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-(7S)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)吡嗪-2-甲酰胺;

N-{4-[(3R,5S)-3-氨基-4-羟基-4,5-二甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

N-{4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-4,5-二甲基哌啶-1-基]-(7R)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

N-[4-[(3R,4S,5S)-3-氨基-4-羟基-4,5-二甲基哌啶-1-基]-(7R)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基]-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

N-[4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-4,5-二甲基哌啶-1-基]-(7S)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基]-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

N-[4-[(3R,4S,5S)-3-氨基-4-羟基-4,5-二甲基哌啶-1-基]-(7S)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基]-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

N-[4-[(3S,5R)-3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基]-6-[2,6-二氟-4-(甲氧基甲基)苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

N-[4-[(3S,5R)-3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-(7R)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基]-6-[2,6-二氟-4-(甲氧基甲基)苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

N-[4-[(3S,5R)-3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-(7S)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基]-6-[2,6-二氟-4-(甲氧基甲基)苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

N-[4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基]-6-[2,6-二氟-4-(1-羟基-1-甲基乙基)苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

N-[4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基]-6-[2,6-二氟-4-(甲氧基甲基)苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

N-[4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-(7R)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基]-6-[2,6-二氟-4-(甲氧基甲基)苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

N-[4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-(7S)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基]-6-[2,6-二氟-4-(甲氧基甲基)苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

N-[4-[(3S,5R)-3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基]-6-[2,6-二氟-4-(1-羟基-1-甲基乙基)苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

N-[4-[(3S,5R)-3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-(7R)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基]-6-[2,6-二氟-4-(1-羟基-1-甲基乙基)苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

N-[4-[(3S,5R)-3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-(7S)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基]-6-[2,6-二氟-4-(1-羟基-1-甲基乙基)苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

N-[4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-5-环丙基-4-羟基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基]-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

N-[4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-5-环丙基-4-羟基哌啶-1-基]-(7R)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基]-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

N-[4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-5-环丙基-4-羟基哌啶-1-基]-(7S)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基]-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

N-[4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基]-6-[2,6-二氟-4-(四氢-2H-吡喃-3-基氧基)苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

N-[4-[(3S,5R)-3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基]-6-[2,6-二氟-4-(四氢-2H-吡喃-3-基氧基)苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

N-[4-[(3S,5R)-3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-(7R)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基]-6-[2,6-二氟-4-(四氢-2H-吡喃-3-基氧基)苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

N-[4-[(3S,5R)-3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-(7S)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡

啉-3-基}-6-[2,6-二氟-4-(四氢-2H-吡喃-3-基氧基)苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

3-氨基-N-{4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

N-{4-[(3S,5R)-3-氨基-5-(三氟甲基)哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-[2,6-二氟-4-(1-羟基-1-甲基乙基)苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

N-{4-[(3S,5R)-3-氨基-5-(三氟甲基)哌啶-1-基]-(7R)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-[2,6-二氟-4-(1-羟基-1-甲基乙基)苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

N-{4-[(3S,5R)-3-氨基-5-(三氟甲基)哌啶-1-基]-(7S)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-[2,6-二氟-4-(1-羟基-1-甲基乙基)苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

N-{4-[(3S,5R)-3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基}-6-(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

N-{4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基}-6-(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

5-氨基-N-{4-[(3R,4S,5S)-3-氨基-4-羟基-4,5-二甲基哌啶-1-基]-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;和

5-氨基-N-{4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-4,5-二甲基哌啶-1-基]-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺。

43. 一种化合物或其药学上可接受的盐,所述化合物为N-{4-[3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺。

44. 一种化合物或其药学上可接受的盐,所述化合物为N-{4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺。

45. 一种化合物或其药学上可接受的盐,所述化合物为N-{4-[(3R,4R,5S,7R)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺。

46. 一种化合物或其药学上可接受的盐,所述化合物为N-{4-[(3R,4R,5S,7S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺。

47. 一种组合物,其包含如权利要求43所述的化合物、或其药学上可接受的盐,和至少一种药学上可接受的载体。

48. 一种组合物,其包含如权利要求44所述的化合物、或其药学上可接受的盐,和至少一种药学上可接受的载体。

49. 一种组合物,其包含如权利要求45所述的化合物、或其药学上可接受的盐,和至少一种药学上可接受的载体。

50. 一种组合物,其包含如权利要求46所述的化合物、或其药学上可接受的盐,和至少一种药学上可接受的载体。

51. 一种组合物,其包含如权利要求1至42中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,和至少一种药学上可接受的载体。

52. 如权利要求1至46中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐在制备用于抑制Pim1、Pim2或Pim3酶的药物中的用途。

53. 如权利要求1至46中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐在制备用于治疗与Pim1、Pim2和Pim3中的至少一种的表达或活性的水平升高相关的疾病或疾患的药物中的用途。

54. 如权利要求1至46中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

55. 如权利要求54所述的用途,其中所述癌症为其中Pim1、Pim2和Pim3中的至少一种的表达或活性为上调的癌症。

56. 如权利要求54所述的用途,其中所述癌症为其中致癌基因被活化的癌症。

57. 如权利要求54所述的用途,其中所述癌症为其中Myc或BCL2被活化的癌症。

58. 如权利要求54所述的用途,其中所述癌症为实体肿瘤或血液癌症。

59. 如权利要求54所述的用途,其中所述癌症为前列腺癌、结肠癌、食道癌、子宫内膜癌、卵巢癌、肾癌、肝癌、胰腺癌、胃癌、乳腺癌、肺癌、头颈癌、甲状腺癌、成胶质细胞瘤、肉瘤、膀胱癌、淋巴瘤、白血病、或多发性骨髓瘤。

60. 如权利要求54所述的用途,其中所述癌症为子宫癌、弥散性大B细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、急性成淋巴细胞性白血病、急性骨髓性白血病、慢性淋巴细胞性白血病或慢性骨髓性白血病。

61. 如权利要求54所述的用途,其中所述癌症为乳腺癌。

62. 如权利要求1至46中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐在制备用于治疗骨髓增生性病症的药物中的用途。

63. 如权利要求62所述的用途,其中所述骨髓增生性病症为真性红细胞增多、特发性血小板增多症、慢性骨髓性白血病或骨髓纤维化。

64. 如权利要求62所述的用途,其中所述骨髓增生性病症为原发性骨髓纤维化、伴有髓样化生的骨髓纤维化、后真性红细胞增多/特发性血小板增多症骨髓纤维化、后特发性血小板增多症骨髓纤维化或后真性红细胞增多骨髓纤维化。

65. 如权利要求1至46中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐在制备用于治疗前列腺癌、胰腺癌、急性骨髓性白血病、弥散性大B细胞淋巴瘤或多发性骨髓瘤的药物中的用途。

66. 如权利要求1至46中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐在制备用于治疗前列腺癌的药物中的用途。

67. 如权利要求1至46中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐在制备用于治疗胰腺癌的药物中的用途。

68. 如权利要求1至46中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐在制备用于治疗急性骨髓性白血病的药物中的用途。

69. 如权利要求1至46中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐在制备用于治疗弥散性大B细胞淋巴瘤的药物中的用途。

70. 如权利要求1至46中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐在制备用于治疗多发性骨髓瘤的药物中的用途。

71. 如权利要求1至46中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐在制备用于治疗免疫病症的药物中的用途。

72. 如权利要求71所述的用途,其中所述免疫病症是自身免疫性疾病。

73. 如权利要求71所述的用途,其中所述免疫病症为多发性硬化、类风湿性关节炎、过敏症、哮喘、狼疮、炎症性肠病或溃疡性结肠炎、克罗恩氏病、肠易激综合症、胰腺炎、憩室病、格雷夫斯病、骨关节炎、银屑病性关节炎、强直性脊柱炎、重症肌无力、血管炎、自身免疫性甲状腺炎、皮炎、银屑病、硬皮病、系统性硬化、白癜风、移植物抗宿主疾病、舍格伦综合征、肾小球性肾炎或I型糖尿病。

74. 如权利要求71所述的用途,其中所述免疫病症为食物过敏或幼年型类风湿关节炎。

75. 如权利要求1至46中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐在制备用于治疗动脉粥样硬化的药物中的用途。

76. 如权利要求1至46中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐在制备用于减少血管生成或肿瘤转移的药物中的用途。

可用作PIM激酶抑制剂的噻唑甲酰胺和吡啶甲酰胺化合物

[0001] 相关申请的交叉参考

[0002] 本申请要求2013年1月15日提交的美国临时申请No.61/752,897、2013年3月15日提交的美国临时申请No.61/790,952和2013年7月26日提交的美国临时申请No.61/859,118的权益,其全部公开以引用方式整体并入本文。

技术领域

[0003] 本申请涉及药学上有用的化合物。本公开提供新化合物以及其组合物和使用方法。所述化合物抑制Pim激酶的活性并且因此可用于治疗与Pim激酶活性有关的疾病,包括例如,癌症和其它疾病。

[0004] 背景

[0005] 蛋白激酶调控多种生物过程,包括细胞生长、存活、分化、器官形成、形态发生、新血管化、组织修复和重生等。蛋白激酶也在人疾病(包括癌症)的宿主中起着特殊作用。Pim激酶家族(蛋白激酶家族中的一个例子)的三个成员起初被鉴定为小鼠癌症模型中莫洛尼氏白血病病毒的优先整合位点。尽管单独具有适度的但可测量的致癌活性,但是它们增强促增生性和促存活性致癌基因,例如,导致在Myc-转基因或Bcl2-转基因小鼠中淋巴瘤生成的急剧加速。Mikkers等人,Nature Genet.,2002,32,153-159;Shinto等人,Oncogene,1995,11,1729-35。

[0006] 三种非受体丝氨酸/苏氨酸激酶Pim1、Pim2和Pim3通过影响基因转录和蛋白质翻译来调控细胞增殖和存活。Zippo等人,Nature Cell Biol.,2007,9,932-44;Schatz等人,J.Exp.Med.,2011,208,1799-1807。与需要通过磷酸化来激活的很多其它蛋白激酶相反,Pim激酶被组成性活化并且家族成员具有重叠底物靶和生物功能,家族成员之间的差异部分由它们的组织分布决定。Pim激酶的表达由细胞因子和生长因子诱导。在激活Pim激酶表达的细胞因子中是通过JAK/STAT途径信号传导的细胞因子。Pim激酶并行作用于PI3K/AKT途径,并且它们共享数个磷酸化靶点(例如,pBAD、p4EBP1)。Pim激酶的抑制剂可因此增强方案,包括JAK途径或PI3K/AKT途径的抑制剂。

[0007] 在多种血液和实体癌症中检测出Pim激酶的过表达。在多发性骨髓瘤、AML、胰腺癌和肝细胞癌中注意到多种家族成员的过表达。Claudio等人,Blood 2002,100,2175-86;Amson等人,Proc.Nat.Acad.Sci.USA,1989,86,8857-61;Mizuki等人,Blood,2003,101,3164-73;Li等人,Canc.Res.,2006,66,6741-7;Fujii等人,Int.J.Canc.,2005,114,209-18。Pim1过表达与在套细胞淋巴瘤、食道癌和头颈癌中的不良预后有关。Hsi等人,Leuk.Lymph.,2008,49,2081-90;Liu等人,J.Surg.Oncol.,2010,102,683-88;Peltola等人,Neoplasia,2009,11,629-36。Pim2过表达与在DLBCL患者亚组中的侵袭性临床过程相关。Gomez-Abad等人,Blood,2011,118,5517-27。经常在Myc被过表达的地方观察到过表达并且Pim激酶可向传统化疗剂和辐射传递抵抗。Chen等人,Blood,2009,114,4150-57;Isaac等人,Drug Resis.Updates,2011,14,203-11;Hsu等人,Cancer Lett.,2012,319,214;Peltola等人,Neoplasia,2009,11,629-36。

[0008] 照此,这些数据指示Pim激酶的抑制将对于提供癌症患者中的治疗益处是有用的。

[0009] 来自一种或多种Pim激酶家族成员缺失的小鼠的数据表明泛-Pim抑制剂将具有有利的毒性谱。三重基因敲除小鼠能存活的,但略微少于它们的野生型同窝出生仔。Mikkers等人,Mol.Cell.Biol.,2004,24.6104-15。因为Pim激酶也参与多种免疫性和炎症性响应以及这些指示需要具有较少副作用的药物剂,所以预期Pim激酶抑制剂可用于治疗患有以下病症的患者:结肠炎(Shen等人,Dig.Dis.Sci.,2012,57,1822-31)、花生过敏症(Wang等人,J.All.Clin.Immunol.,2012,130,932-44)、多发性硬化和狼疮(Davis等人,"Small Molecule Dual Antagonist of Pim 1 and 3 Kinases Ameliorate Experimental Autoimmune Encephalomyelitis",欧洲多发性硬化治疗和研究委员会第26次会议(26th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis),2010年10月13-16日,Gothenburg,Sweden,Poster P436;Robinson等人,J.Immunol.,2012,188,119.9)和类风湿性关节炎(Yang等人,Immunol.2010,131,174-182)、以及其他免疫性和炎症性病症。

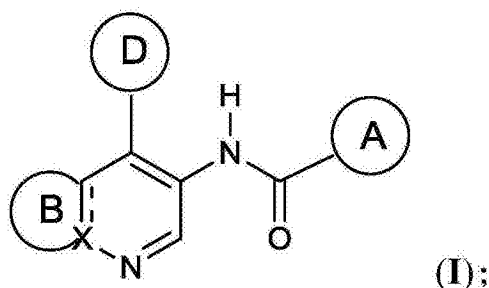
[0010] Pim激酶因此已被鉴定为对于药物研发工作有用的靶标。Swords等人,Curr.Drug Targets,2011,12(14),2059-66;Merkel等人,Exp.Opin.Investig.Drugs,2012,21,425-38;Morwick等人,Exp.Opin.Ther.Patents,2010,20(2),193-212。

[0011] 因此,需要抑制Pim激酶的新化合物。本申请描述了新的Pim激酶抑制剂,其可用于治疗与一种或更多种Pim激酶的表达或活性相关的疾病,例如,癌症和其它疾病。

[0012] 概述

[0013] 本公开尤其提供式(I)化合物:

[0014]



[0015] 或其药学上可接受的盐;其中所述变量如下定义。

[0016] 本公开也提供组合物,其包含式(I)化合物、或其药学上可接受的盐、和至少一种药学上可接受的载体。

[0017] 本公开也提供用于治疗癌症和其它疾病的方法,其包括向患者施用治疗有效量的式(I)化合物、或其药学上可接受的盐。

[0018] 一个或更多个实施方案的细节于下面描述中列出。其它特征、目的和优势将从描述和权利要求是明显的。

[0019] 详述

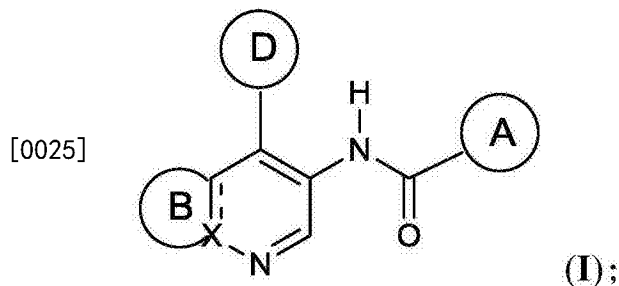
[0020] 对于术语“例如”和“诸如”和其语法等同物,应理解跟随短语“并且但不限于”,除非另有明确说明。

[0021] 如本文所用的,单数形式“一(a)”、“一个(an)”和“该(the)”包括复数指示物,除非上下文另有明确指出。

[0022] 如本文所用的,术语“约”意指“大约”(例如,加或减约10%的指示值)。

[0023] I. 化合物

[0024] 本公开尤其提供式(I)化合物:



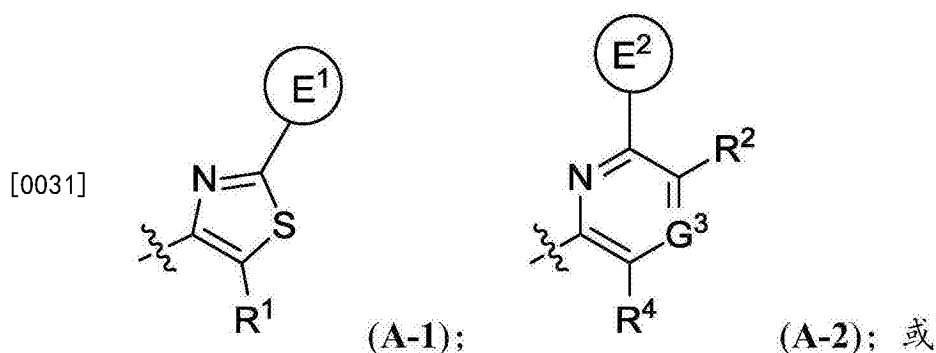
[0026] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0027] X为C或N;

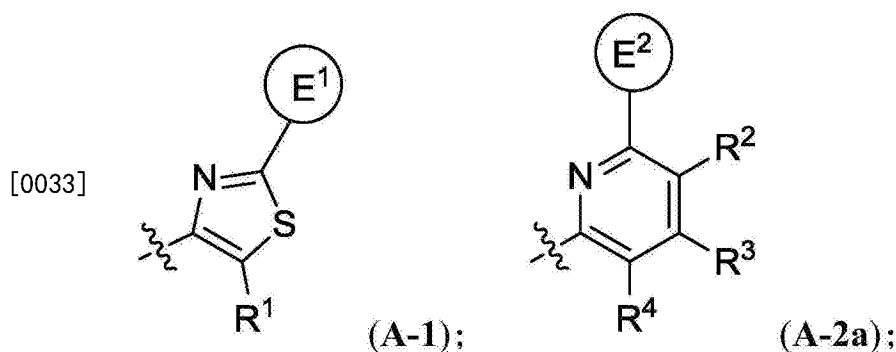
[0028] A、B和D为环;

[0029] 该键表示在含有N和X两者的芳族环中的归一化键(normalized bond),其当X为C时形式上地由C=C键表示且当X为N时由单键表示;

[0030] 环A具有式(A-1)或(A-2):



[0032] 环A具有式(A-1)或(A-2a):



[0034] 其中E¹和E²为环;

[0035] 环B为稠合3-7元碳环或稠合4-7元杂环,其各自被n个独立地选自R^B的取代基取代,其中n为0、1、2或3;

[0036] 环D为C₃₋₇环烷基或4-10元杂环烷基,其各自被k个独立地选自R^D的取代基取代,其中k为0、1、2或3;

[0037] 环E¹选自C₃₋₇环烷基、C₆₋₁₀芳基、4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基,其各自任选地被1、2或3个独立地选自R^E的取代基取代;

[0038] 环E²选自C₃₋₇环烷基、C₆₋₁₀芳基、4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基,其各自任选地被1、2或3个独立地选自R^E的取代基取代;

[0039] R¹选自H、F和NH₂;

[0040] R²选自H、卤代和CN;

[0041] R³选自H、卤代和CN;

[0042] R⁴选自H、F和NH₂;

[0043] 每个R^B独立地选自Cy^B、卤代、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、CN、NO₂、OR^{a1}、SR^{a1}、C(O)R^{b1}、C(O)NR^{c1}R^{d1}、C(O)OR^{a1}、OC(O)R^{b1}、OC(O)NR^{c1}R^{d1}、C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)R^{b1}、NR^{c1}C(O)OR^{a1}、NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}S(O)R^{b1}、NR^{c1}S(O)₂R^{b1}、NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}、S(O)R^{b1}、S(O)NR^{c1}R^{d1}、S(O)₂R^{b1}、S(O)₂NR^{c1}R^{d1}和氧代;其中R^B的所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基和C₂₋₆炔基取代基各自任选地被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代: Cy^B、卤代、CN、NO₂、OR^{a1}、SR^{a1}、C(O)R^{b1}、C(O)NR^{c1}R^{d1}、C(O)OR^{a1}、OC(O)R^{b1}、OC(O)NR^{c1}R^{d1}、C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)R^{b1}、NR^{c1}C(O)OR^{a1}、NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}S(O)R^{b1}、NR^{c1}S(O)₂R^{b1}、NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}、S(O)R^{b1}、S(O)NR^{c1}R^{d1}、S(O)₂R^{b1}和S(O)₂NR^{c1}R^{d1};

[0044] 每个R^D独立地选自Cy^D、卤代、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、CN、NO₂、OR^{a2}、SR^{a2}、C(O)R^{b2}、C(O)NR^{c2}R^{d2}、C(O)OR^{a2}、OC(O)R^{b2}、OC(O)NR^{c2}R^{d2}、C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}C(O)R^{b2}、NR^{c2}C(O)OR^{a2}、NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}S(O)R^{b2}、NR^{c2}S(O)₂R^{b2}、NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}、S(O)R^{b2}、S(O)NR^{c2}R^{d2}、S(O)₂R^{b2}、S(O)₂NR^{c2}R^{d2}和氧代;其中R^D的所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基和C₂₋₆炔基取代基各自任选地被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代: Cy^D、卤代、CN、NO₂、OR^{a2}、SR^{a2}、C(O)R^{b2}、C(O)NR^{c2}R^{d2}、C(O)OR^{a2}、OC(O)R^{b2}、OC(O)NR^{c2}R^{d2}、C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}C(O)R^{b2}、NR^{c2}C(O)OR^{a2}、NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}S(O)R^{b2}、NR^{c2}S(O)₂R^{b2}、NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}、S(O)R^{b2}、S(O)NR^{c2}R^{d2}、S(O)₂R^{b2}和S(O)₂NR^{c2}R^{d2};

[0045] 每个R^E独立地选自Cy^E、卤代、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、CN、NO₂、OR^{a3}、SR^{a3}、C(O)R^{b3}、C(O)NR^{c3}R^{d3}、C(O)OR^{a3}、OC(O)R^{b3}、OC(O)NR^{c3}R^{d3}、C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}C(O)R^{b3}、NR^{c3}C(O)OR^{a3}、NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}S(O)R^{b3}、NR^{c3}S(O)₂R^{b3}、NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}、S(O)R^{b3}、S(O)NR^{c3}R^{d3}、S(O)₂R^{b3}、S(O)₂NR^{c3}R^{d3}和氧代;其中R^E的所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基和C₂₋₆炔基各自任选地被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代: Cy^E、卤代、CN、NO₂、OR^{a3}、SR^{a3}、C(O)R^{b3}、C(O)NR^{c3}R^{d3}、C(O)OR^{a3}、OC(O)R^{b3}、OC(O)NR^{c3}R^{d3}、C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}C(O)R^{b3}、NR^{c3}C(O)OR^{a3}、NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}S(O)R^{b3}、NR^{c3}S(O)₂R^{b3}、NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}、S(O)R^{b3}、S(O)NR^{c3}R^{d3}、S(O)₂R^{b3}和S(O)₂NR^{c3}R^{d3};

[0046] Cy^B、Cy^D和Cy^E各自独立地选自C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基,其各自任选地被1、2、3、4或5个独立地选自以下的取代基取代: 卤代、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、CN、NO₂、OR^{a4}、SR^{a4}、C(O)R^{b4}、C(O)NR^{c4}R^{d4}、C(O)OR^{a4}、OC(O)R^{b4}、OC(O)NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(O)R^{b4}、NR^{c4}C(O)OR^{a4}、NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}、C(=NR^{e4})R^{b4}、C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}S(O)R^{b4}、NR^{c4}S(O)₂R^{b4}、NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}、S(O)R^{b4}、S(O)NR^{c4}R^{d4}、S(O)₂R^{b4}和S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, 其中Cy^B、Cy^D或Cy^E的所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基取代基各自任选地被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代: 卤代、C₁₋₄卤代烷基、CN、NO₂、OR^{a4}、SR^{a4}、C(O)R^{b4}、C(O)NR^{c4}R^{d4}、C(O)OR^{a4}、OC(O)R^{b4}、OC(O)NR^{c4}R^{d4}、C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}S(O)R^{b4}、NR^{c4}S(O)₂R^{b4}、NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}、S(O)R^{b4}、S(O)NR^{c4}R^{d4}、S(O)₂R^{b4}和S(O)₂NR^{c4}R^{d4};

$\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c5}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c5}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c5}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a5}}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e5}})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c5}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e5}})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b5}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c5}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b5}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c5}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ 和 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$;

[0051] 或与同一N原子连接的任何 R^{c4} 和 R^{d4} ,连同它们所连接的N原子,形成任选地被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的4-、5-、6-或7-元杂环烷基: C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、3-7元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、5-6元杂芳基、 C_{1-6} 卤代烷基、卤代、 CN 、 OR^{a5} 、 SR^{a5} 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a5}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c5}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c5}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c5}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a5}}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e5}})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c5}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e5}})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b5}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c5}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b5}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c5}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ 和 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$,其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、3-7元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-6元杂芳基任选地被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代:卤代、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 氰基烷基、 CN 、 OR^{a5} 、 SR^{a5} 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a5}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c5}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c5}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c5}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a5}}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e5}})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c5}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e5}})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b5}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c5}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b5}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c5}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ 和 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$;

[0052] 每个 R^{a5} 、 R^{b5} 、 R^{c5} 和 R^{d5} 独立地选自H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{2-4} 烯基和 C_{2-4} 炔基,其中所述 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基和 C_{2-4} 炔基任选地被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代:OH、CN、氨基、卤代、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基硫基、 C_{1-4} 烷氨基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、 C_{1-4} 卤代烷基和 C_{1-4} 卤代烷氧基;

[0053] 或与同一N原子连接的任何 R^{c5} 和 R^{d5} ,连同它们所连接的N原子,形成任选地被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的3-、4-、5-、6-、或7-元杂环烷基:OH、CN、氨基、卤代、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基硫基、 C_{1-4} 烷氨基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、 C_{1-4} 卤代烷基和 C_{1-4} 卤代烷氧基;并且

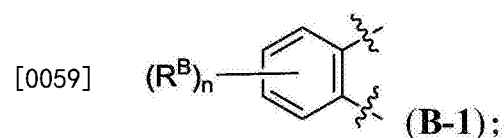
[0054] 每个 R^{e1} 、 R^{e2} 、 R^{e3} 、 R^{e4} 和 R^{e5} 独立地选自H、 C_{1-4} 烷基和CN。

[0055] 在一些实施方案中,X为C。

[0056] 在一些实施方案中,X为N。

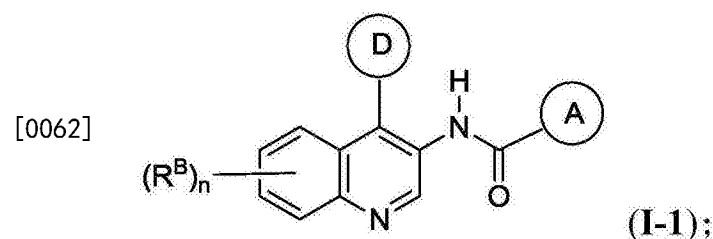
[0057] 在一些实施方案中,环B为任选地被1、2或3个独立地选自 R^{B} 的取代基取代的稠合3-7元碳环。

[0058] 在一些实施方案中,环B为根据式(B-1)的稠合苯并环:



[0060] 其中n为0、1、2或3。

[0061] 在一些实施方案中,所述化合物是根据下列式(I-1):



[0063] 其中n为0、1、2或3。

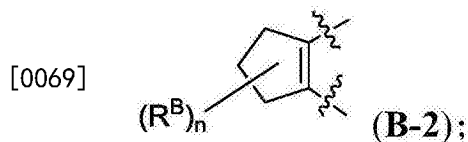
[0064] 在一些此类实施方案中,n为0。

[0065] 在一些此类实施方案中, n 为 1。

[0066] 在一些实施方案中, 环 B 为任选地被 1、2 或 3 个独立地选自 R^B 的取代基取代的稠合 3-7 元环烷基环。

[0067] 在一些实施方案中, 环 B 为任选地被 1、2 或 3 个独立地选自 R^B 的取代基取代的稠合 5-元碳环。

[0068] 在一些实施方案中, 环 B 是根据式 (B-2) :

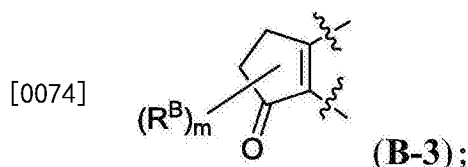


[0070] 其中 n 为 0、1 或 2。

[0071] 在一些此类实施方案中, n 为 0。

[0072] 在一些此类实施方案中, n 为 1。

[0073] 在一些实施方案中, 环 B 是根据式 (B-3) :

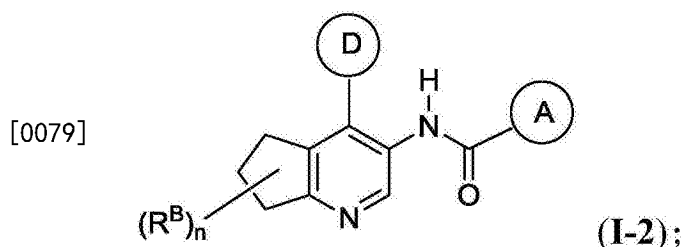


[0075] 其中 m 为 0、1 或 2。

[0076] 在一些此类实施方案中, m 为 0。

[0077] 在一些此类实施方案中, m 为 1。

[0078] 在一些实施方案中, 所述化合物是根据式 (I-2) :

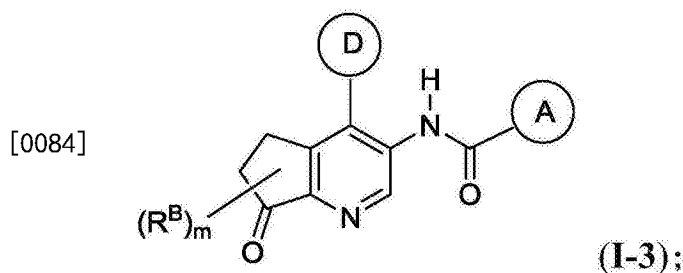


[0080] 其中 n 为 0、1、2 或 3。

[0081] 在一些此类实施方案中, n 为 0。

[0082] 在一些此类实施方案中, n 为 1。

[0083] 在一些实施方案中, 所述化合物是根据式 (I-3) :



[0085] 其中 m 为 0、1 或 2。

[0086] 在一些此类实施方案中, m 为 0。

[0087] 在一些此类实施方案中, m 为 1。

[0088] 在一些实施方案中, 环 B 为任选地被 1、2 或 3 个独立地选自 R^B 的取代基取代的稠合 4-7 元杂环。

[0089] 在一些实施方案中, 环 B 为任选地被 1、2 或 3 个独立地选自 R^B 的取代基取代的稠合 5-6 元杂芳基环。

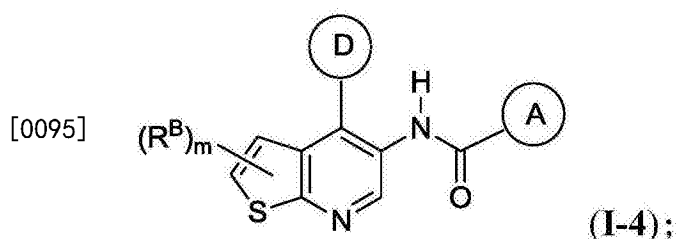
[0090] 在一些实施方案中, 环 B 为任选地被 1、2 或 3 个独立地选自 R^B 的取代基取代的稠合 4-7 元杂环烷基。

[0091] 在一些实施方案中, 环 B 为任选地被 1、2 或 3 个独立地选自 R^B 的取代基取代的稠合 5-元杂环。

[0092] 在一些实施方案中, 环 B 为任选地被 1、2 或 3 个独立地选自 R^B 的取代基取代的稠合 5-元杂芳基。

[0093] 在一些实施方案中, 环 B 为任选地被 1、2 或 3 个独立地选自 R^B 的取代基取代的稠合 5-元杂环烷基。

[0094] 在一些实施方案中, 环 B 选自噻吩并、吡咯并、二氢呋喃并和吡唑并, 其各自任选地被 1、2 或 3 个独立地选自 R^B 的取代基取代。在一些实施方案中, 所述化合物可以是根据式 (I-4) :

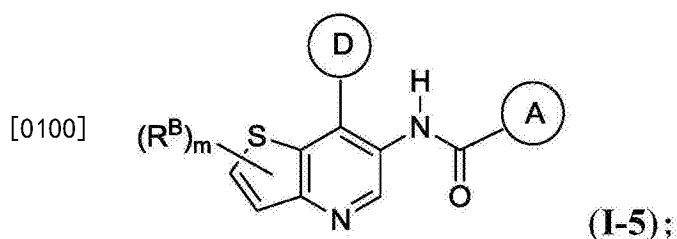


[0096] 其中 m 为 0、1 或 2。

[0097] 在一些此类实施方案中, m 为 0。

[0098] 在一些此类实施方案中, m 为 1。

[0099] 在一些实施方案中, 所述化合物可以是根据式 (I-5) :

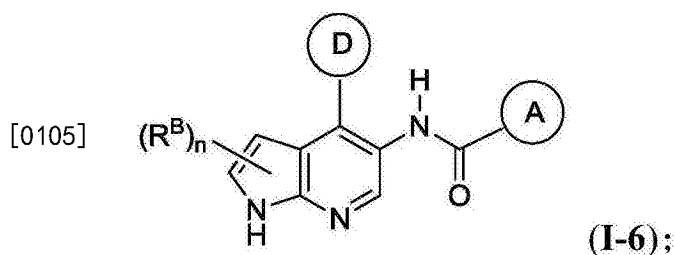


[0101] 其中 m 为 0、1 或 2。

[0102] 在一些此类实施方案中, m 为 0。

[0103] 在一些此类实施方案中, m 为 1。

[0104] 在一些实施方案中, 所述化合物可以是根据式 (I-6) :

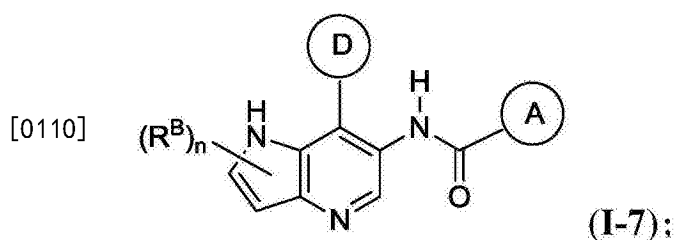


[0106] 其中n为0、1、2或3,且R^B可以在环B的氮上被取代。

[0107] 在一些此类实施方案中,n为0。

[0108] 在一些此类实施方案中,n为1。

[0109] 在一些实施方案中,所述化合物可以是根据式 (I-7) :

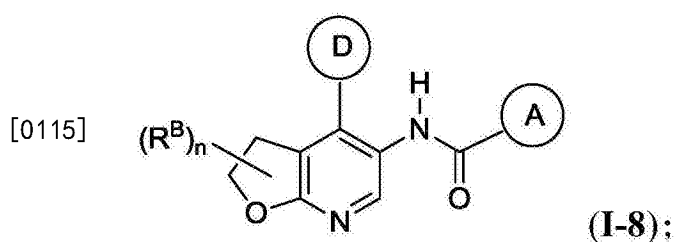


[0111] 其中n为0、1、2或3,且R^B可以在环B的氮上被取代。

[0112] 在一些此类实施方案中,n为0。

[0113] 在一些此类实施方案中,n为1。

[0114] 在一些实施方案中,所述化合物可以是根据式 (I-8) :

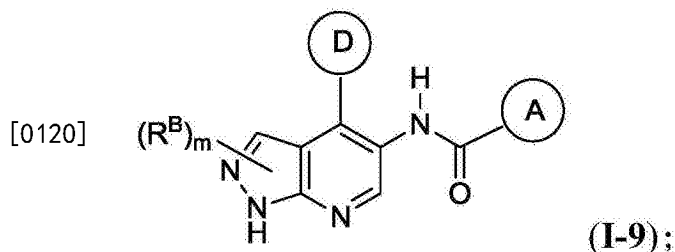


[0116] 其中m为0、1或2。

[0117] 在一些此类实施方案中,n为0。

[0118] 在一些此类实施方案中,n为1。

[0119] 在一些实施方案中,所述化合物可以是根据式 (I-9) :



[0121] 其中m为0、1或2,且R^B可以在环B的氮上被取代。

[0122] 在一些此类实施方案中,m为0。

[0123] 在一些此类实施方案中,m为1。

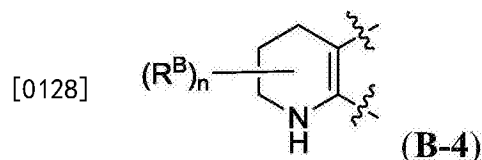
[0124] 在一些实施方案中,环B为稠合6-元杂环,其各自任选地被1、2或3个独立地选自R^B

的取代基取代。

[0125] 在一些实施方案中,环B为任选地被1、2或3个独立地选自 R^B 的取代基取代的稠合6-元杂芳基。

[0126] 在一些实施方案中,环B为任选地被1、2或3个独立地选自 R^B 的取代基取代的稠合6-元杂环烷基。

[0127] 在一些实施方案中,环B是根据式(B-4) :

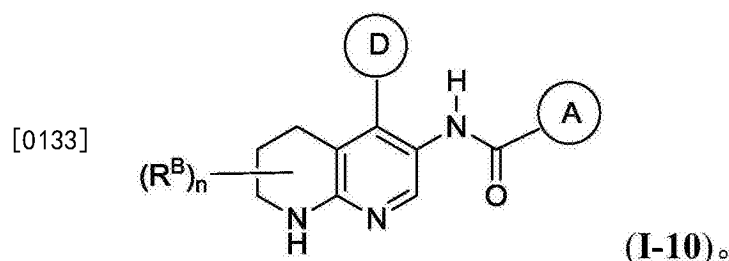


[0129] 其中n为0、1、2或3且 R^B 可以在环B的氮原子上被取代。

[0130] 在一些此类实施方案中,n为0。

[0131] 在一些此类实施方案中,n为1。

[0132] 在一些实施方案中,所述化合物是根据式(I-10) :



[0134] 其中n为0、1、2或3且 R^B 可以在环B的氮原子上被取代。

[0135] 在一些此类实施方案中,n为0。

[0136] 在一些此类实施方案中,n为1。

[0137] 在一些实施方案中,每个 R^B 独立地选自卤代、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、CN、 OR^{a1} 和氧代。

[0138] 在一些实施方案中,每个 R^B 独立地选自卤代、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、CN、 OR^{a1} 。

[0139] 在一些实施方案中,每个 R^B 独立地选自CN、OH、甲氧基和氧代。

[0140] 在一些实施方案中,每个 R^B 独立地选自CN、OH和甲氧基。

[0141] 在一些实施方案中,环B为未取代的或被1个选自 R^B 的取代基取代。

[0142] 在一些实施方案中,环B为未取代的。

[0143] 在一些实施方案中,环D为任选地被1、2或3个独立地选自 R^D 的取代基取代的 C_{3-7} 环烷基。

[0144] 在一些实施方案中,环D为任选地被1、2或3个独立地选自 R^D 的取代基取代的4-10元杂环烷基。

[0145] 在一些实施方案中,环D为任选地被1、2或3个独立地选自 R^D 的取代基取代的5-元或6-元杂环烷基。

[0146] 在一些实施方案中,环D为任选地被1、2或3个独立地选自 R^D 的取代基取代的吡咯烷、哌啶或氮杂环庚烷环。

[0147] 在一些实施方案中,环D为任选地被1、2或3个独立地选自 R^D 的取代基取代的哌啶

环。

[0148] 在一些实施方案中,环D的氮原子与该分子的其余部分形成键。

[0149] 在一些实施方案中,每个 R^D 独立地选自卤代、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、CN、 NO_2 、 OR^{a2} 、 SR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)R^{b2}$ 、 $S(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 和 $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ 。

[0150] 在一些实施方案中,每个 R^D 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 OR^{a2} 和 $NR^{c2}R^{d2}$ 。

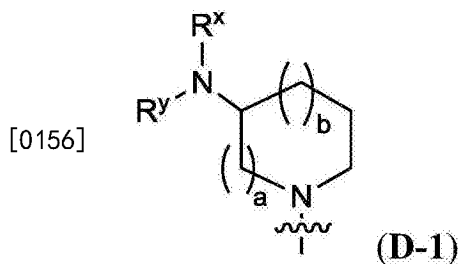
[0151] 在一些实施方案中,每个 R^D 独立地选自甲基、OH和 NH_2 。

[0152] 在一些实施方案中,环D为在3位被氨基取代的哌啶-1-基环。环D可以为,例如,3-氨基哌啶-1-基、3-氨基-4-羟基哌啶基或3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶基。

[0153] 在一些实施方案中,当在形成环D的哌啶-1-基环的2位处的碳原子具有比在4位处的碳原子高的Cahn-Ingold-Prelog优先级时在形成环D的哌啶-1-基环的3位处的碳原子的构型为(S)并且当在形成环D的哌啶-1-基环的4位处的碳原子具有比在4位处的碳原子高的Cahn-Ingold-Prelog优先级时所述构型为(R)。环D可以为,例如,(3S)-氨基哌啶-1-基、(3R,4R)-3-氨基-4-羟基哌啶基、(3R,4S)-3-氨基-4-羟基哌啶基、(3R,4R,5R)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶基、(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶基、(3R,4S,5R)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶基或(3R,4S,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶基。

[0154] 在一些实施方案中,当在形成环D的哌啶-1-基环的2位处的碳原子具有比在4位处的碳原子高的Cahn-Ingold-Prelog优先级时在形成环D的哌啶-1-基环的3位处的碳原子的构型为(R)并且当在形成环D的哌啶-1-基环的4位处的碳原子具有比在4位处的碳原子高的Cahn-Ingold-Prelog优先级时所述构型为(S)。环D可以为,例如,(3R)-氨基哌啶-1-基、(3S,4S)-3-氨基-4-羟基哌啶基、(3S,4R)-3-氨基-4-羟基哌啶基、(3S,4R,5R)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶基、(3S,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶基、(3S,4S,5R)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶基或(3S,4S,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶基。

[0155] 在一些实施方案中,环D为下列式(D-1)的基团:



[0157] 其中:

[0158] R^x 为H、 C_{1-6} 烷基或 $OC(=O)C_{1-6}$ 烷基;

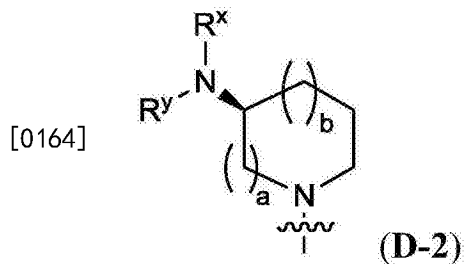
[0159] R^y 为H或 C_{1-6} 烷基;

[0160] a为1或2;

[0161] b为0、1或2;并且

[0162] a和b的总和为1、2或3。

[0163] 在一些实施方案中,环D为下列式(D-2)的基团:



[0165] 其中 R^x 、 R^y 、 a 和 b 如对于式 (D-1) 所定义。

[0166] 在一些实施方案中,当环D为式 (D-1) 或 (D-2) 的基团时, R^x 为H。

[0167] 在一些实施方案中,当环D为式 (D-1) 或 (D-2) 的基团时, R^y 为H。

[0168] 在一些实施方案中,当环D为式 (D-1) 或 (D-2) 的基团时, a 为1。

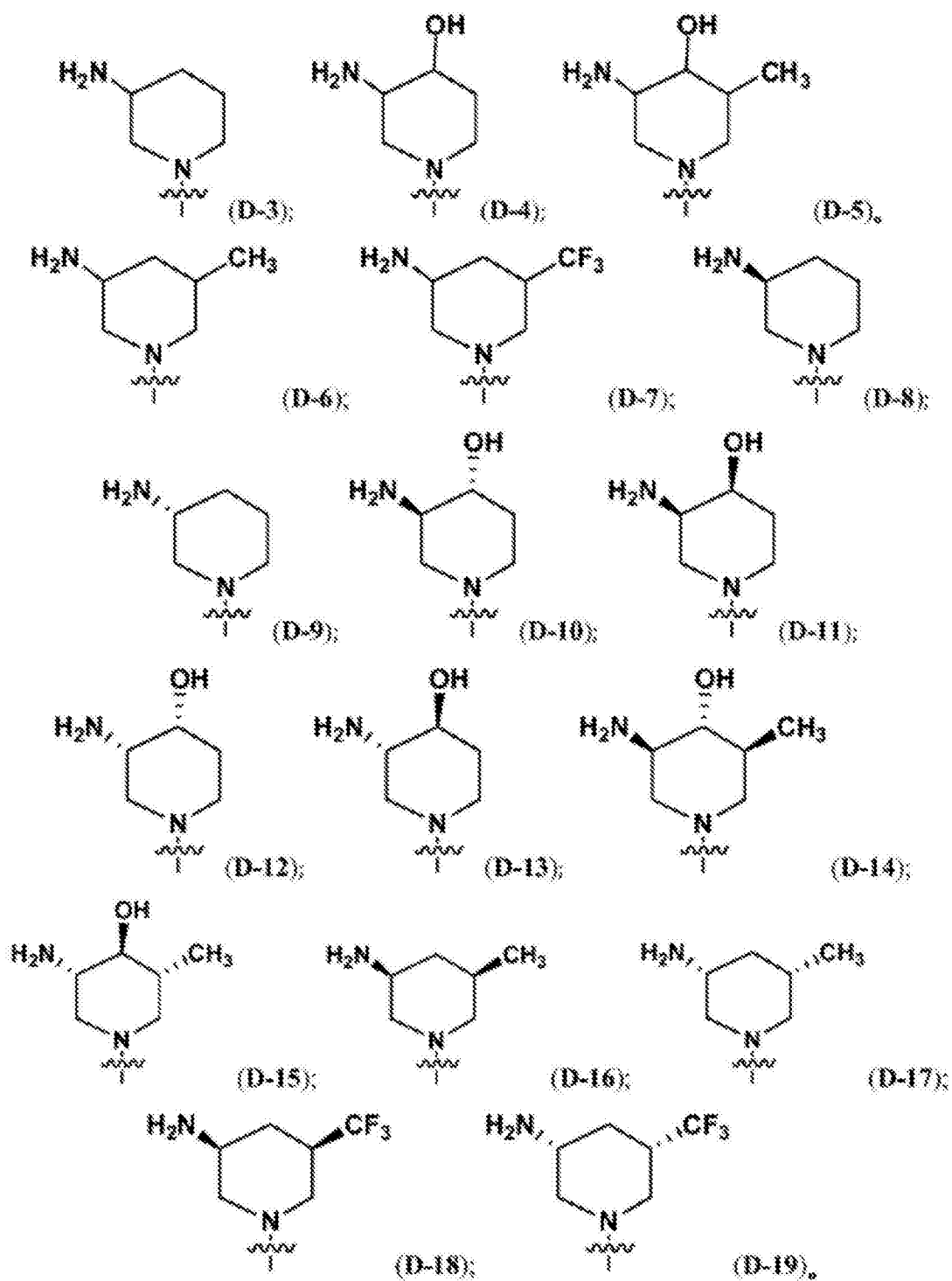
[0169] 在一些实施方案中,当环D为式 (D-1) 或 (D-2) 的基团时, b 为1。

[0170] 在一些实施方案中,环D为式 (D-2) 的基团时,其中 R^x 为H、 C_{1-6} 烷基或 $OC(=O)C_{1-6}$ 烷基; R^y 为H或 C_{1-6} 烷基; a 为1或2; b 为0、1或2; a 和 b 的总和为1、2或3;且环D任选地被1或2个独立地选自 C_{1-6} 烷基、OH和 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代。

[0171] 在一些实施方案中,环D为式 (D-2) 的基团,其中: R^x 为H、 C_{1-6} 烷基; R^y 为H或 C_{1-6} 烷基; a 为1; b 为1;且环D任选地被1或2个独立地选自 C_{1-6} 烷基、OH和 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代。

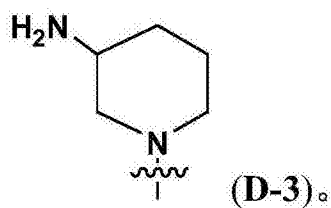
[0172] 在一些实施方案中,环D为选自式 (D-3) – (D-19) 的基团:

[0173]



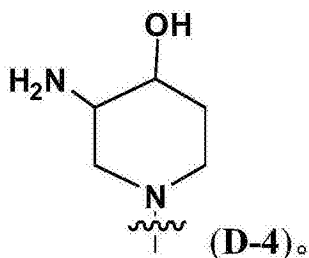
[0174] 在一些实施方案中,环D为式(D-3)的基团:

[0175]



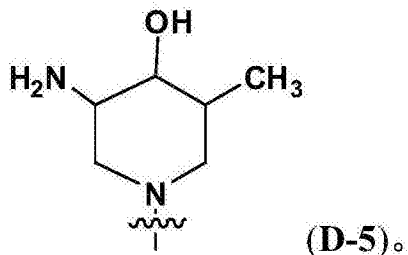
[0176] 在一些实施方案中,环D为式(D-4)的基团:

[0177]



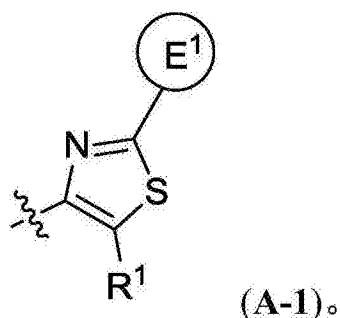
[0178] 在一些实施方案中,环D为式(D-5)的基团:

[0179]



[0180] 在一些实施方案中,环A具有式(A-1):

[0181]

[0182] 在一些实施方案中, R^1 选自H和 NH_2 。[0183] 在一些实施方案中,环 E^1 为 C_{6-10} 芳基,其任选地被1、2或3个独立地选自 R^E 的取代基取代。[0184] 在一些实施方案中,环 E^1 为任选地被1、2或3个独立地选自 R^E 的取代基取代的苯基。[0185] 在一些实施方案中,环 E^1 为被独立地选自 R^E 的取代基2,6-二取代的苯基。[0186] 在一些实施方案中,环 E^1 为5-10元杂芳基,其任选地被1、2或3个独立地选自 R^E 的取代基取代。[0187] 在一些实施方案中,每个 R^E 独立地选自卤代、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、CN、 OR^{a3} 、C(O) R^{b3} 、C(O) $NR^{c3}R^{d3}$ 、C(O) OR^{a3} 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、S(O) R^{b3} 、S(O) $NR^{c3}R^{d3}$ 、S(O) $_2R^{b3}$ 和S(O) $_2NR^{c3}R^{d3}$ 。[0188] 在一些实施方案中,每个 R^E 独立地选自卤代。[0189] 在一些实施方案中,环 E^1 为2,6-二卤代-取代的苯基。[0190] 在一些实施方案中,环 E^1 为2,6-二氟苯基。[0191] 在一些实施方案中,环 E^1 为2,6-二卤代-取代的且进一步被一个另外的取代基、优选在4位处取代的苯基。[0192] 在一些实施方案中,环 E^1 为2,6-二卤代-取代的(例如,2,4-二氟取代的)且进一步被一个另外的取代基(例如,在4位处)取代的苯基,其中所述另外的取代基为,例如,选自 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 甲烷硫烷基、 C_{1-6} 甲烷亚磺酰基、 C_{1-6} 甲烷磺酰基、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烯基、羟基- C_{1-6} 亚烷基、或四氢-2H-吡喃-3-基氧基,例如,甲氧基、乙氧基、甲烷磺酰基、甲磺酰基、甲

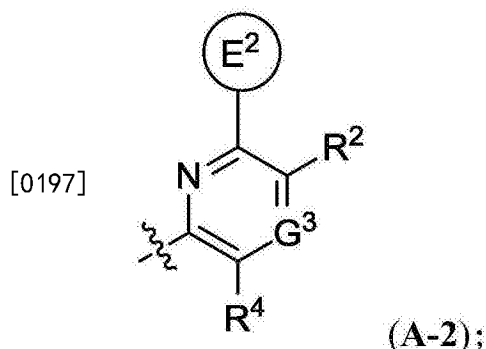
烷磺酰基、或甲氧基甲基、或2-羟基丙-2-基。

[0193] 在一些实施方案中,环 E^1 为2,6-二氟苯基、2,6-二氟-4-(2-羟基-2-丙基)苯基、2,6-二氟-4-甲硫烷基苯基、2,6-二氟-4-甲磺酰基苯基、2,6-二氟-4-甲磺酰基苯基、2,6-二氟-3-甲氧基苯基、2,6-二氟-4-甲氧基苯基、2,6-二氟-4-(甲氧基甲基)苯基、或2,6-二氟-4-(四氢-2H-吡喃-3-基氧基)苯基。

[0194] 在一些实施方案中, G^3 为 CR^3 。

[0195] 在一些实施方案中, G^3 为N。

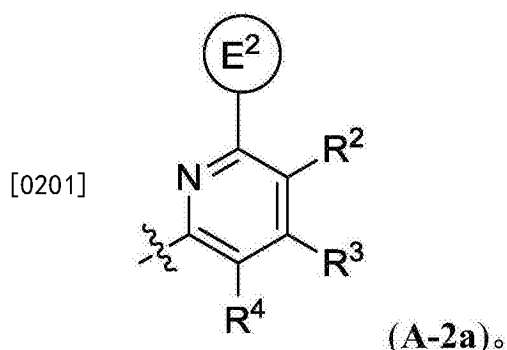
[0196] 在一些实施方案中,环A具有式(A-2):



[0198] 在一些此类实施方案中, G^3 为 CR^3 。

[0199] 在一些此类实施方案中, G^3 为N。

[0200] 在一些实施方案中,环A具有式(A-2):



[0202] 在一些实施方案中, R^2 为H或卤素。

[0203] 在一些实施方案中, R^2 为F。

[0204] 在一些实施方案中, R^3 为H。

[0205] 在一些实施方案中, R^4 选自H和 NH_2 。

[0206] 在一些实施方案中,环 E^2 为 C_{6-10} 芳基,其任选地被1、2或3个独立地选自 R^E 的取代基取代。

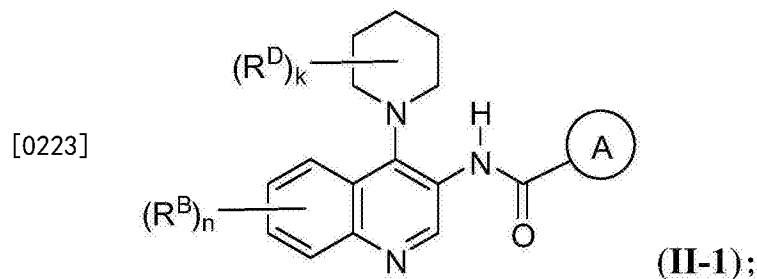
[0207] 在一些实施方案中,环 E^2 为任选地被1、2或3个独立地选自 R^E 的取代基取代的苯基。

[0208] 在一些实施方案中,环 E^2 为被独立地选自 R^E 的取代基2,6-二取代的苯基。

[0209] 在一些实施方案中,环 E^2 为5-10元杂芳基,其任选地被1、2或3个独立地选自 R^E 的取代基取代。

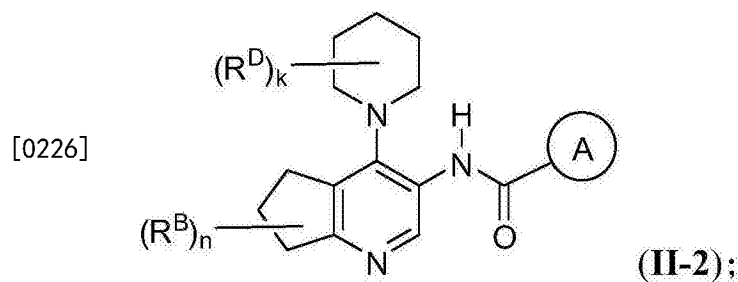
[0210] 在一些实施方案中,每个 R^E 独立地选自卤代、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、CN、 OR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)R^{b3}$ 、 $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 和 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 。

- [0211] 在一些实施方案中,每个 R^E 独立地选自卤代。
- [0212] 在一些实施方案中,环 E^2 为2,6-二卤代-取代的苯基。
- [0213] 在一些实施方案中,环 E^2 为2,6-二氟苯基。
- [0214] 在一些实施方案中,环 E^2 为2,6-二卤代-取代的且进一步被一个另外的取代基、优选在4位处取代的苯基。
- [0215] 在一些实施方案中,环 E^2 为2,6-二卤代-取代的(例如,2,4-二氟取代的)且进一步被一个另外的取代基(例如,在4位处)取代的苯基,其中所述另外的取代基为,例如,选自 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 甲烷硫烷基、 C_{1-6} 甲烷亚磺酰基、 C_{1-6} 甲烷磺酰基、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烯基、羟基- C_{1-6} 亚烷基、或四氢-2H-吡喃-3-基氧基,例如,甲氧基、乙氧基、甲烷磺酰基、甲烷磺酰基、甲烷磺酰基、或甲氧基甲基、或2-羟基丙-2-基。
- [0216] 在一些实施方案中,环 E^2 为2,6-二氟苯基、2,6-二氟-4-(2-羟基-2-丙基)苯基、2,6-二氟-4-甲烷硫烷基苯基、2,6-二氟-4-甲烷亚磺酰基苯基、2,6-二氟-4-甲烷磺酰基苯基、2,6-二氟-3-甲氧基苯基、2,6-二氟-4-甲氧基苯基、2,6-二氟-4-(甲氧基甲基)苯基、或2,6-二氟-4-(四氢-2H-吡喃-3-基氧基)苯基。
- [0217] 在一些实施方案中, R^{a1} 、 R^{b1} 、 R^{c1} 、 R^{d1} 、 R^{a2} 、 R^{b2} 、 R^{c2} 、 R^{d2} 、 R^{a3} 、 R^{b3} 、 R^{c3} 和 R^{d3} 各自独立地为H或 C_{1-6} 烷基。
- [0218] 在一些实施方案中, R^{a4} 、 R^{b4} 、 R^{c4} 和 R^{d4} 各自独立地为H或 C_{1-6} 烷基。
- [0219] 在一些实施方案中, R^{a5} 、 R^{b5} 、 R^{c5} 和 R^{d5} 各自独立地为H或 C_{1-6} 烷基。
- [0220] 在一些实施方案中, R^{e1} 、 R^{e2} 、 R^{e3} 、 R^{e4} 和 R^{e5} 各自独立地为H或 C_{1-6} 烷基。
- [0221] 在一些实施方案中, R^{e1} 、 R^{e2} 、 R^{e3} 、 R^{e4} 和 R^{e5} 各自为H。
- [0222] 在一些实施方案中,所述化合物是根据下列式(II-1):



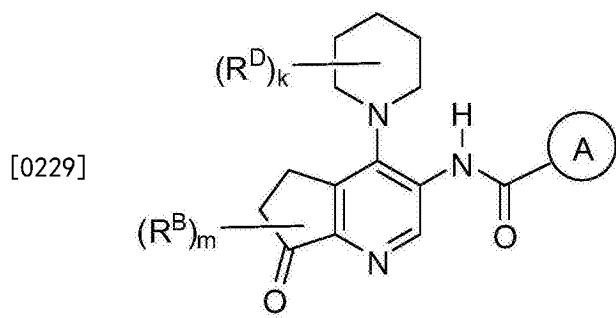
[0224] 其中n为0、1、2或3;k为0、1、2或3,并且 R^B 、 R^D 和环A如上文对于式(I)化合物、或其任何实施方案所定义。

[0225] 在一些实施方案中,所述化合物是根据下列式(II-2):



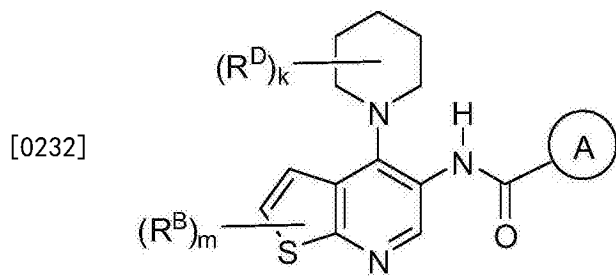
[0227] 其中n为0、1、2或3;且k为0、1、2或3,并且 R^B 、 R^D 和环A如上文对于式(I)化合物、或其任何实施方案所定义。

[0228] 在一些实施方案中,所述化合物是根据下列式(II-3):



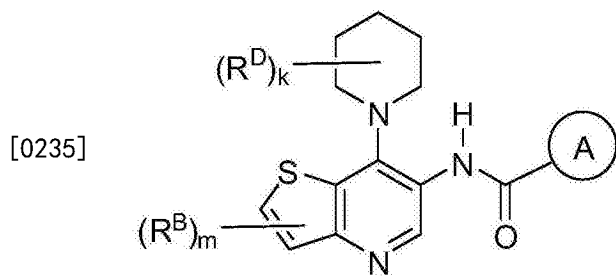
[0230] 其中m为0或1;且k为0、1、2或3,并且R^B、R^D和环A如上文对于式(I)化合物、或其任何实施方案所定义。

[0231] 在一些实施方案中,所述化合物是根据下列式(II-4):



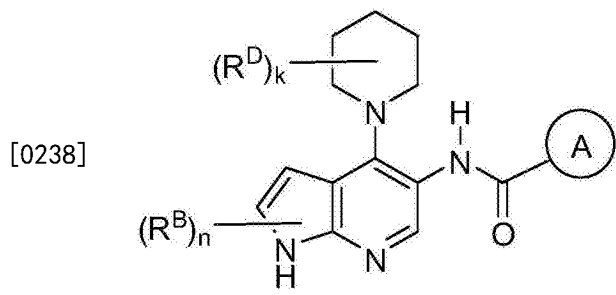
[0233] 其中m为0、1或2;且k为0、1、2或3,并且R^B、R^D和环A如上文对于式(I)化合物、或其任何实施方案所定义。

[0234] 在一些实施方案中,所述化合物是根据下列式(II-5):



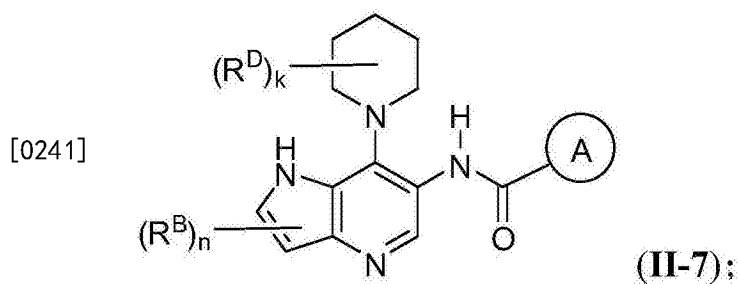
[0236] 其中m为0、1或2;且k为0、1、2或3,并且R^B、R^D和环A如上文对于式(I)化合物、或其任何实施方案所定义。

[0237] 在一些实施方案中,所述化合物是根据下列式(II-6):



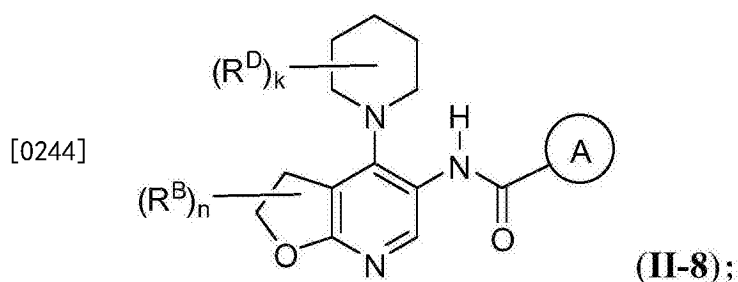
[0239] 其中n为0、1、2或3;且k为0、1、2或3,并且R^B、R^D和环A如上文对于式(I)化合物、或其任何实施方案所定义。

[0240] 在一些实施方案中,所述化合物是根据下列式(II-7):



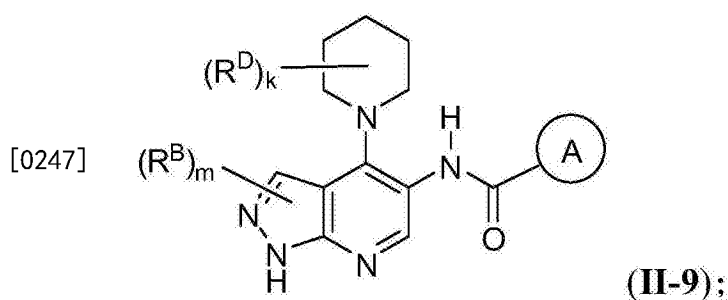
[0242] 其中n为0、1、2或3;且k为0、1、2或3,并且R^B、R^D和环A如上文对于式(I)化合物、或其任何实施方案所定义。

[0243] 在一些实施方案中,所述化合物是根据下列式(II-8):



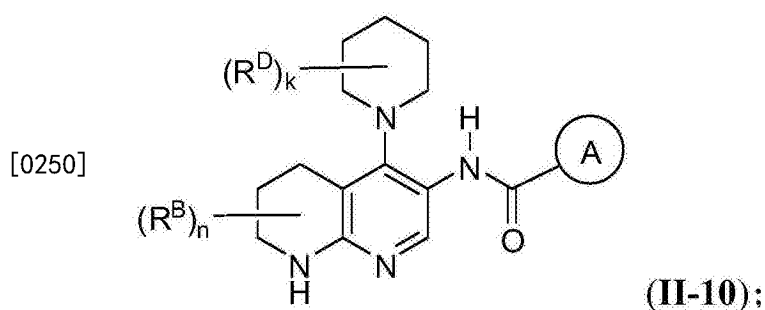
[0245] 其中m为0、1或2;且k为0、1、2或3,并且R^B、R^D和环A如上文对于式(I)化合物、或其任何实施方案所定义。

[0246] 在一些实施方案中,所述化合物是根据下列式(II-9):



[0248] 其中m为0、1或2;且k为0、1、2或3,并且R^B、R^D和环A如上文对于式(I)化合物、或其任何实施方案所定义。

[0249] 在一些实施方案中,所述化合物是根据下列式(II-10):



[0251] 其中n为0、1、2或3;且k为0、1、2或3,并且R^B、R^D和环A如上文对于式(I)化合物、或其任何实施方案所定义。

[0252] 在一些实施方案中,所述化合物可选自下列化合物:

- [0253] 5-氨基-N-{4-[3-氨基哌啶-1-基]喹啉-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;
- [0254] N-{4-[3-氨基哌啶-1-基]喹啉-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;
- [0255] 5-氨基-N-{4-[3-氨基哌啶-1-基]噻吩并[2,3-b]吡啶-5-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;
- [0256] N-{4-[3-氨基哌啶-1-基]噻吩并[2,3-b]吡啶-5-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;
- [0257] 5-氨基-N-{7-[3-氨基哌啶-1-基]噻吩并[3,2-b]吡啶-6-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;
- [0258] N-{7-[3-氨基哌啶-1-基]噻吩并[3,2-b]吡啶-6-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;
- [0259] 5-氨基-N-{4-[3-氨基哌啶-1-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;
- [0260] N-{4-[3-氨基哌啶-1-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;
- [0261] 5-氨基-N-{4-[3-氨基哌啶-1-基]-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;
- [0262] N-{4-[3-氨基哌啶-1-基]-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;
- [0263] N-{4-[3-氨基哌啶-1-基]-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;
- [0264] 3-氨基-N-{4-[3-氨基哌啶-1-基]-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;
- [0265] N-{4-[3-氨基哌啶-1-基]-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;
- [0266] 5-氨基-N-{4-[3-氨基哌啶-1-基]-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;
- [0267] 5-氨基-N-{4-[3-氨基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;
- [0268] N-{4-[3-氨基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;
- [0269] 5-氨基-N-{4-[3-氨基哌啶-1-基]-7-甲氧基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;
- [0270] 5-氨基-N-{4-[3-氨基哌啶-1-基]-7-氰基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;
- [0271] 5-氨基-N-{4-[3-氨基哌啶-1-基]-7-羟基-7-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;
- [0272] 5-氨基-N-{4-[3-氨基哌啶-1-基]-7-氧代-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

- [0273] N-{4-[3-氨基哌啶-1-基]-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;
- [0274] N-{4-[3-氨基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;
- [0275] 3-氨基-N-{4-[3-氨基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;
- [0276] 5-氨基-N-{4-[3-氨基-4-羟基哌啶-1-基]-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;
- [0277] 5-氨基-N-{4-[3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;
- [0278] 5-氨基-N-{7-[3-氨基-4-羟基哌啶-1-基]噻吩并[3,2-b]吡啶-6-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;
- [0279] 5-氨基-N-{4-[3-氨基哌啶-1-基]-5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;
- [0280] 3-氨基-N-{4-[3-氨基哌啶-1-基]-5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;
- [0281] N-{4-[3-氨基哌啶-1-基]-5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;
- [0282] 5-氨基-N-{4-[3-氨基哌啶-1-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;
- [0283] N-{4-[3-氨基哌啶-1-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;
- [0284] 5-氨基-N-{4-[3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;
- [0285] N-{4-[3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;
- [0286] 3-氨基-N-{4-[3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;
- [0287] N-{4-[3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;
- [0288] 5-氨基-N-{4-[3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;
- [0289] N-{4-[3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;
- [0290] 5-氨基-N-{4-[3-氨基-5-(三氟甲基)哌啶-1-基]-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;
- [0291] N-{4-[3-氨基-5-(三氟甲基)哌啶-1-基]-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;
- [0292] 5-氨基-N-{4-[3-氨基-5-(三氟甲基)哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并

- [b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;
- [0293] N-{4-[3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;
- [0294] 3-氨基-N-{4-[3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;
- [0295] 5-氨基-N-{4-[3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;
- [0296] 3-氨基-N-{4-[3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;
- [0297] 5-氨基-N-{4-[3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;
- [0298] N-{4-[3-氨基哌啶-1-基]-7-氧代-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;
- [0299] N-{4-[3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(4-乙氧基-2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;
- [0300] N-{4-[3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;
- [0301] 5-氨基-N-{4-[3-氨基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;
- [0302] 5-氨基-N-{4-[3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;
- [0303] N-{4-[3-氨基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;
- [0304] N-{4-[3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;
- [0305] 5-氨基-N-[4-(3-氨基-3-甲基哌啶-1-基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基]-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;
- [0306] N-{4-[3-氨基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-[2,6-二氟-4-(甲基硫基)苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺;
- [0307] N-{4-[3-氨基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-[2,6-二氟-4-(甲基亚磺酰基)苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺;
- [0308] N-{4-[3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-[2,6-二氟-4-(甲基亚磺酰基)苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺;和
- [0309] N-{4-[3-氨基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-[2,6-二氟-4-(甲磺酰)苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺;
- [0310] 3-氨基-N-{4-[3-氨基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)吡嗪-2-甲酰胺;
- [0311] N-{4-[3-氨基-4-羟基-4,5-二甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

[0312] N-{4-[3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-[2,6-二氟-4-(甲氧基甲基)苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

[0313] N-{4-[3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基}-6-[2,6-二氟-4-(1-羟基-1-甲基乙基)苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺

[0314] N-{4-[3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-[2,6-二氟-4-(甲氧基甲基)苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

[0315] N-{4-[3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-[2,6-二氟-4-(1-羟基-1-甲基乙基)苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺

[0316] N-{4-[3-氨基-5-环丙基-4-羟基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺

[0317] N-{4-[3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基}-6-[2,6-二氟-4-(四氢-2H-吡喃-3-基氧基)苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

[0318] N-{4-[3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-[2,6-二氟-4-(四氢-2H-吡喃-3-基氧基)苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺

[0319] 3-氨基-N-{4-[3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺

[0320] N-{4-[3-氨基-5-(三氟甲基)哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-[2,6-二氟-4-(1-羟基-1-甲基乙基)苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

[0321] N-{4-[3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基}-6-(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

[0322] N-{4-[3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基}-6-(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

[0323] 5-氨基-N-{4-[3-氨基-4-羟基-4,5-二甲基哌啶-1-基]-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;和

[0324] 5-氨基-N-{4-[3-氨基-4-羟基-4,5-二甲基哌啶-1-基]-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺。

[0325] 在一些实施方案中,所述化合物可选自下列化合物:

[0326] 5-氨基-N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]喹啉-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

[0327] N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]喹啉-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

[0328] 5-氨基-N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]噻吩并[2,3-b]吡啶-5-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

[0329] N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]噻吩并[2,3-b]吡啶-5-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

[0330] 5-氨基-N-{7-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]噻吩并[3,2-b]吡啶-6-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

[0331] N-{7-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]噻吩并[3,2-b]吡啶-6-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

- [0332] 5-氨基-N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;
- [0333] N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;
- [0334] 5-氨基-N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;
- [0335] N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;
- [0336] N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;
- [0337] 3-氨基-N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;
- [0338] N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;
- [0339] 5-氨基-N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;
- [0340] 5-氨基-N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;
- [0341] 5-氨基-N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-(7R)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;
- [0342] 5-氨基-N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-(7S)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;
- [0343] N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;
- [0344] N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-(7R)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;
- [0345] N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-(7S)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;
- [0346] 5-氨基-N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-7-甲氧基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;
- [0347] 5-氨基-N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-(7R)-7-甲氧基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;
- [0348] 5-氨基-N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-(7S)-7-甲氧基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;
- [0349] 5-氨基-N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-7-氰基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;
- [0350] 5-氨基-N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-(7R)-7-氰基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;
- [0351] 5-氨基-N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-(7S)-7-氰基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]

吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

[0352] 5-氨基-N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-7-羟基-7-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

[0353] 5-氨基-N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-(7R)-7-羟基-7-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

[0354] 5-氨基-N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-(7S)-7-羟基-7-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

[0355] 5-氨基-N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-7-氧代-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

[0356] N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

[0357] N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

[0358] N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-(7R)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

[0359] N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-(7S)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

[0360] 3-氨基-N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

[0361] 3-氨基-N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-(7R)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

[0362] 3-氨基-N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-(7S)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

[0363] 5-氨基-N-{4-[(3R,4R)-3-氨基-4-羟基哌啶-1-基]-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

[0364] 5-氨基-N-{4-[(3S,4S)-3-氨基-4-羟基哌啶-1-基]-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

[0365] 5-氨基-N-{4-[(3R,4S)-3-氨基-4-羟基哌啶-1-基]-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

[0366] 5-氨基-N-{4-[(3S,4R)-3-氨基-4-羟基哌啶-1-基]-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

[0367] 5-氨基-N-{4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

[0368] 5-氨基-N-{7-[(3R,4R)-3-氨基-4-羟基哌啶-1-基]噻吩并[3,2-b]吡啶-6-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

[0369] 5-氨基-N-{7-[(3R,4S)-3-氨基-4-羟基哌啶-1-基]噻吩并[3,2-b]吡啶-6-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

[0370] 5-氨基-N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

- [0371] 3-氨基-N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;
- [0372] N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;
- [0373] 5-氨基-N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;
- [0374] N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;
- [0375] 5-氨基-N-{4-[(3S,5R)-3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;
- [0376] N-{4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;
- [0377] N-{4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-(7R)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;
- [0378] N-{4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-(7S)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;
- [0379] 3-氨基-N-{4-[(3S,5R)-3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;
- [0380] N-{4-[(3S,5R)-3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;
- [0381] 5-氨基-N-{4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;
- [0382] N-{4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;
- [0383] 5-氨基-N-{4-[(3S,5R)-3-氨基-5-(三氟甲基)哌啶-1-基]-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;
- [0384] N-{4-[(3S,5R)-3-氨基-5-(三氟甲基)哌啶-1-基]-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;
- [0385] 5-氨基-N-{4-[(3S,5R)-3-氨基-5-(三氟甲基)哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;
- [0386] 5-氨基-N-{4-[(3S,5R)-3-氨基-5-(三氟甲基)哌啶-1-基]-(7R)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;
- [0387] 5-氨基-N-{4-[(3S,5R)-3-氨基-5-(三氟甲基)哌啶-1-基]-(7S)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;
- [0388] N-{4-[(3S,5R)-3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;
- [0389] N-{4-[(3S,5R)-3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-(7R)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;
- [0390] N-{4-[(3S,5R)-3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-(7S)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并

- [b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;
- [0391] 3-氨基-N-{4-[(3S,5R)-3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;
- [0392] 3-氨基-N-{4-[(3S,5R)-3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-(7R)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;
- [0393] 3-氨基-N-{4-[(3S,5R)-3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-(7S)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;
- [0394] 5-氨基-N-{4-[(3S,5R)-3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;
- [0395] 5-氨基-N-{4-[(3S,5R)-3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-(7R)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;
- [0396] 5-氨基-N-{4-[(3S,5R)-3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-(7S)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;
- [0397] 3-氨基-N-{4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;
- [0398] 3-氨基-N-{4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-(7R)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;
- [0399] 3-氨基-N-{4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-(7S)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;
- [0400] 5-氨基-N-{4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;
- [0401] 5-氨基-N-{4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-(7R)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;
- [0402] 5-氨基-N-{4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-(7S)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;
- [0403] N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-7-氧代-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;
- [0404] N-{4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(4-乙氧基-2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;
- [0405] N-{4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-(7R)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(4-乙氧基-2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;
- [0406] N-{4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-(7S)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(4-乙氧基-2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;
- [0407] N-{4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;
- [0408] 5-氨基-N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;
- [0409] 5-氨基-N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-(7R)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

- [0410] 5-氨基-N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-(7S)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;
- [0411] 5-氨基-N-{4-[(3S,5R)-3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;
- [0412] 5-氨基-N-{4-[(3S,5R)-3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-(7R)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;
- [0413] 5-氨基-N-{4-[(3S,5R)-3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-(7S)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;
- [0414] N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;
- [0415] N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-(7R)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;
- [0416] N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-(7S)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;
- [0417] N-{4-[(3S,5R)-3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;
- [0418] N-{4-[(3S,5R)-3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-(7R)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;
- [0419] N-{4-[(3S,5R)-3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-(7S)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;
- [0420] 5-氨基-N-[4-((3R)-3-氨基-3-甲基哌啶-1-基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基]-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;
- [0421] 5-氨基-N-[4-((3S)-3-氨基-3-甲基哌啶-1-基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基]-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;
- [0422] N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-[2,6-二氟-4-(甲基硫基)苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺;
- [0423] N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-(7R)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-[2,6-二氟-4-(甲基硫基)苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺;
- [0424] N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-(7S)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-[2,6-二氟-4-(甲基硫基)苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺;
- [0425] N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-[2,6-二氟-4-(甲基亚磺酰基)苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺;
- [0426] N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-(7R)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-[2,6-二氟-4-(甲基亚磺酰基)苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺;
- [0427] N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-(7S)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-[2,6-二氟-4-(甲基亚磺酰基)苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺;
- [0428] N-{4-[(3S,5R)-3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-[2,6-二氟-4-(甲基亚磺酰基)苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺;
- [0429] N-{4-[(3S,5R)-3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-(7R)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并

- [b]吡啶-3-基}-6-[2,6-二氟-4-(甲基亚磺酰基)苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺;
- [0430] N-{4-[(3S,5R)-3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]}-(7S)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-[2,6-二氟-4-(甲基亚磺酰基)苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺;
- [0431] N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]}-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-[2,6-二氟-4-(甲磺酰)苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺;
- [0432] N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]}-(7R)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-[2,6-二氟-4-(甲磺酰)苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺;
- [0433] N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]}-(7S)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-[2,6-二氟-4-(甲磺酰)苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺;
- [0434] 3-氨基-N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]}-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)吡嗪-2-甲酰胺;
- [0435] 3-氨基-N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]}-(7R)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)吡嗪-2-甲酰胺;
- [0436] 3-氨基-N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]}-(7S)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)吡嗪-2-甲酰胺;
- [0437] N-{4-[(3R,5S)-3-氨基-4-羟基-4,5-二甲基哌啶-1-基]}-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;
- [0438] N-{4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-4,5-二甲基哌啶-1-基]}-(7R)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;
- [0439] N-{4-[(3R,4S,5S)-3-氨基-4-羟基-4,5-二甲基哌啶-1-基]}-(7R)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;
- [0440] N-{4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-4,5-二甲基哌啶-1-基]}-(7S)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;
- [0441] N-{4-[(3R,4S,5S)-3-氨基-4-羟基-4,5-二甲基哌啶-1-基]}-(7S)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;
- [0442] N-{4-[(3S,5R)-3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]}-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-[2,6-二氟-4-(甲氧基甲基)苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺;
- [0443] N-{4-[(3S,5R)-3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]}-(7R)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-[2,6-二氟-4-(甲氧基甲基)苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺;
- [0444] N-{4-[(3S,5R)-3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]}-(7S)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-[2,6-二氟-4-(甲氧基甲基)苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺;
- [0445] N-{4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]}-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基}-6-[2,6-二氟-4-(1-羟基-1-甲基乙基)苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺;
- [0446] N-{4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]}-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-[2,6-二氟-4-(甲氧基甲基)苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺;
- [0447] N-{4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]}-(7R)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-[2,6-二氟-4-(甲氧基甲基)苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺;
- [0448] N-{4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]}-(7S)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-[2,6-二氟-4-(甲氧基甲基)苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

[0449] N-{4-[(3S,5R)-3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-[2,6-二氟-4-(1-羟基-1-甲基乙基)苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

[0450] N-{4-[(3S,5R)-3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-(7R)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-[2,6-二氟-4-(1-羟基-1-甲基乙基)苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

[0451] N-{4-[(3S,5R)-3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-(7S)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-[2,6-二氟-4-(1-羟基-1-甲基乙基)苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

[0452] N-{4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-5-环丙基-4-羟基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

[0453] N-{4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-5-环丙基-4-羟基哌啶-1-基]-(7R)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

[0454] N-{4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-5-环丙基-4-羟基哌啶-1-基]-(7S)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

[0455] N-{4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基}-6-[2,6-二氟-4-(四氢-2H-吡喃-3-基氧基)苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

[0456] N-{4-[(3S,5R)-3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-[2,6-二氟-4-(四氢-2H-吡喃-3-基氧基)苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

[0457] N-{4-[(3S,5R)-3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-(7R)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-[2,6-二氟-4-(四氢-2H-吡喃-3-基氧基)苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

[0458] N-{4-[(3S,5R)-3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-(7S)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-[2,6-二氟-4-(四氢-2H-吡喃-3-基氧基)苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

[0459] 3-氨基-N-{4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

[0460] N-{4-[(3S,5R)-3-氨基-5-(三氟甲基)哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-[2,6-二氟-4-(1-羟基-1-甲基乙基)苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

[0461] N-{4-[(3S,5R)-3-氨基-5-(三氟甲基)哌啶-1-基]-(7R)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-[2,6-二氟-4-(1-羟基-1-甲基乙基)苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

[0462] N-{4-[(3S,5R)-3-氨基-5-(三氟甲基)哌啶-1-基]-(7S)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-[2,6-二氟-4-(1-羟基-1-甲基乙基)苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

[0463] N-{4-[(3S,5R)-3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基}-6-(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

[0464] N-{4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基}-6-(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

[0465] 5-氨基-N-{4-[(3R,4S,5S)-3-氨基-4-羟基-4,5-二甲基哌啶-1-基]-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;和

[0466] 5-氨基-N-{4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-4,5-二甲基哌啶-1-基]-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺。

[0467] 应进一步理解,为明确起见在单独实施方案的情形下描述的本发明的某些特征也可于单一实施方案中组合提供(尽管实施方案意图是组合的,如同以多个独立形式书写)。相反,为简洁起见在单一实施方案的情形下描述的本发明的各种特征也可单独或以任何适

合子组合提供。因此,应设想,如式(I)化合物的实施方案所述的特征可以任何适合组合组合。

[0468] 在本说明书中的各处,化合物的某些特征是以群组或范围形式公开。明确意图此类公开包括所述群组和范围的成员的各个和每一个别子组合。例如,术语“C₁₋₆烷基”明确意图个别地公开(但不限于)甲基、乙基、C₃烷基、C₄烷基、C₅烷基和C₆烷基。

[0469] 术语“n元”(其中n是整数)通常描述某一部分中的成环原子数,其中成环原子数是n。例如,哌啶基是6元杂环烷基环的一实例,吡唑基是5元杂芳基环的一实例,吡啶基是6元杂芳基环的一实例,且1,2,3,4-四氢-萘是10元环烷基的一实例。

[0470] 在本说明书中的各处,描述了限定二价连接基团的变量。明确意图每个连接取代基包括连接取代基的前面和后面的形式。例如,-NR(CR'R'')_n-包括-NR(CR'R'')_n-和-(CR'R'')_nNR-两者并且意图个别地公开每一个形式。在该结构需要连接基团时,对于该基团所列出的马库什变量应被理解为连接基团。例如,如果该结构需要连接基团和马库什组对于变量表“烷基”或“芳基”的定义,则应理解“烷基”或“芳基”分别表示连接亚烷基或亚芳基。

[0471] 术语“取代的”意指当“取代基”连接至另一基团时原子或原子群组形式上替换氢。除非另有指示,否则术语“取代的”是指任何取代度,例如,单-、二-、三-、四-或五-取代,其中允许此类取代。取代基被独立地选择,并且取代可以处于任何化学可及的位置。应理解,在给定原子处的取代受价数限制。短语“任选取代的”意指未取代的或取代的。术语“取代的”意指氢原子被除去且被取代基替换。单个二价取代基,例如氧代,可替换两个氢原子。

[0472] 术语“C_{n-m}”指示包括端点的范围,其中n和m为整数且指示碳数量。实例包括C₁₋₄、C₁₋₆等。

[0473] 单独地或与其它术语组合采用的术语“烷基”是指可以为直链或支链的饱和烃基团。术语“C_{n-m}烷基”是指具有n至m个碳原子的烷基。烷基形式上对应于其中一个C-H键被烷基与化合物其余部分的连接点替换的烷烃。在一些实施方案中,烷基含有1至6个碳原子、1至4个碳原子、1至3个碳原子、或1至2个碳原子。烷基部分的实例包括但不限于,化学基团诸如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基;高级同系物诸如2-甲基-1-丁基、正戊基、3-戊基、正己基、1,2,2-三甲基丙基等。

[0474] 术语“烯基”单独地或与其它术语组合采用的是指对应于具有一个或多个碳-碳双键的烷基的直链或支链烃基团。烯基形式上对应于其中一个C-H键被烯基与化合物其余部分的连接点替换的烯烃。术语“C_{n-m}烯基”是指具有n至m个碳的烯基。在一些实施方案中,烯基部分含有2至6、2至4、或2至3个碳原子。示例性烯基包括但不限于,乙烯基、正丙烯基、异丙烯基、正丁烯基、仲丁烯基等。

[0475] 单独地或与其它术语组合采用的术语“炔基”是指对应于具有一个或多个碳-碳三键的烷基的直链或支链烃。炔基形式上对应于其中一个C-H键被炔基与化合物其余部分的连接点替换的炔烃。术语“C_{n-m}炔基”是指具有n至m个碳的炔基。示例性炔基包括但不限于,乙炔基、丙炔-1-基、丙炔-2-基等。在一些实施方案中,炔基部分含有2至6、2至4、或2至3个碳原子。

[0476] 单独地或与其它术语组合采用的术语“亚烷基”是指二价烷基连接基团。亚烷基形式上对应于其中两个C-H键被亚烷基与化合物其余部分的连接点替换的烷烃。术语“C_{n-m}亚烷基”是指具有n至m个碳的亚烷基。亚烷基的实例包括但不限于,乙-1,2-二基、丙-1,3-二

基、丙-1,2-二基、丁-1,4-二基、丁-1,3-二基、丁-1,2-二基、2-甲基-丙-1,3-二基等。

[0477] 单独地或与其它术语组合采用的术语“烷氧基”是指式-O-烷基的基团,其中该烷基如上文所定义。术语“C_{n-m}烷氧基”是指烷氧基,它的烷基具有n至m个碳。示例性烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基(例如,正丙氧基和异丙氧基)、叔丁氧基等。在一些实施方案中,烷基具有1至6、1至4、或1至3个碳原子。

[0478] 单独地或与其它术语组合采用的术语“卤代”或“卤素”是指氟、氯、溴和碘。

[0479] 如本文所用的术语“卤代烷基”是指一个或多个氢原子已被卤素原子替换的烷基。术语“C_{n-m}卤代烷基”是指具有n至m个碳原子和至少一个至{2(n至m)+1}个可以相同或不同的卤素原子的C_{n-m}烷基。在一些实施方案中,卤素原子为氟原子。在一些实施方案中,卤代烷基具有1至6个或1至4个碳原子。示例性卤代烷基包括CF₃、C₂F₅、CHF₂、CCl₃、CHCl₂、C₂Cl₅等。在一些实施方案中,卤代烷基为氟烷基。

[0480] 单独地或与其它术语组合采用的术语“卤代烷氧基”是指式-O-卤代烷基的基团,其中该卤代烷基如上文所定义。术语“C_{n-m}卤代烷氧基”是指卤代烷氧基,它的卤代烷基具有n至m个碳。示例性卤代烷氧基包括三氟甲氧基等。在一些实施方案中,卤代烷氧基具有1至6个、1至4个或1至3个碳原子。

[0481] 术语“氨基”是指式-NH₂的基团。

[0482] 术语“氨基甲酰基”是指式-C(=O)NH₂的基团。

[0483] 单独地或与其它术语组合采用的术语“羰基”是指-C(=O)-基团,其也可被写成C(O)。

[0484] 术语“羧基”是指式-C(=O)OH的基团。

[0485] 术语“氧代”是指作为二价取代基的氧形成羰基或连接至杂原子形成亚砷或砷基团、或N-氧化物基团。

[0486] 术语“芳族”是指具有一个或多个多不饱和环的碳环或杂环,所述多不饱和环具有芳族特征(即,具有(4n+2)离域π(pi)电子,其中n是整数)。

[0487] 单独地或与其它术语组合采用的术语“芳基”是指芳族烃基团,其可以为单环或多环(例如,具有2、3或4个稠环)。术语“C_{n-m}芳基”是指具有n至m个环碳原子的芳基。芳基包括,例如,苯基、萘基、蒽基、菲基、茚满基、茚基等。在一些实施方案中,芳基具有6至约20个碳原子、6至约15个碳原子、或6至约10个碳原子。在一些实施方案中,芳基为苯基。

[0488] 单独地或与其它术语组合采用的术语“杂芳基”或“杂芳族”是指具有至少一个选自硫、氧和氮的杂原子环成员的单环或多环芳族杂环。在一些实施方案中,杂芳基环具有1、2、3或4个独立地选自氮、硫和氧的杂原子环成员。在一些实施方案中,杂芳基部分中的任何成环N可以为N-氧化物。在一些实施方案中,杂芳基具有5-10个环原子,所述环原子包括碳原子和1、2、3或4个独立地选自氮、硫和氧的杂原子环成员。在一些实施方案中,杂芳基具有5-6个环原子和1或2个独立地选自氮、硫和氧的杂原子环成员。在一些实施方案中,杂芳基为五-元或六-元杂芳基环。示例性杂芳基包括但不限于,吡啶、嘧啶、吡嗪、哒嗪、吡咯、吡唑、唑基、噁唑、噻唑、咪唑、呋喃、噻吩、喹啉、异喹啉、吲哚、苯并噻吩、苯并呋喃、苯并异噻唑、咪唑并[1,2-b]噻唑、咪唑并[1,2-b]哒嗪、嘌呤、呋喃并吡啶(例如,呋喃并[3,2-b]吡啶)、噻吩并吡啶(例如噻吩并[3,2-b]吡啶)等。

[0489] 五-元杂芳基环为具有五个环原子的杂芳基,其中一个或多个(例如,1、2或3)环原

子独立地选自N、O和S。示例性的五-元环杂芳基包括噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡唑基、异噻唑基、异噁唑基、1,2,3-三唑基、四唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-三唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-三唑基、1,3,4-噻二唑基和1,3,4-噁二唑基。

[0490] 六元杂芳基环为具有六个环原子的杂芳基,其中一个或多个(例如,1、2或3)环原子独立地选自N、O和S。示例性的六-元环杂芳基为吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、三嗪基和哒嗪基。

[0491] 单独地或与其它术语组合采用的术语“环烷基”是指非芳族、饱和的、单环、双环或多环烃环系统,包括环化烷基和烯基。术语“C_{n-m}环烷基”是指具有n至m个环成员碳原子的环烷基。环烷基可包括单环或多环(例如,具有2、3或4个稠环)基团或螺环。环烷基可具有3、4、5、6或7个成环碳(C₃₋₇)。在一些实施方案中,环烷基具有3至6个环成员、3至5个环成员、或3至4个环成员。在一些实施方案中,环烷基为单环。在一些实施方案中,环烷基为单环或双环。在一些实施方案中,环烷基为C₃₋₆单环环烷基。环烷基的成环碳原子可任选地被氧代或硫代取代。环烷基也包括亚环烷基。示例性环烷基包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环戊烯基、环己烯基、环己二烯基、降冰片烷基、降蒎烷基(norpinyl)、二环并[2.1.1]己烷基、二环并[1.1.1]戊烷基等。在一些实施方案中,环烷基为环丙基、环丁基、环戊基或环己基。环烷基的定义中也包括具有一个或多个与环烷基环稠合(即,具有共用的键)的芳族环的部分,例如,环戊烷、环己烷等的苯并或噻吩基衍生物。含有稠合芳族环的环烷基可通过任何成环原子(包括稠合芳族环的成环原子)连接。

[0492] 单独地或与其它术语组合采用的术语“杂环烷基”是指非芳族环或环系统,其可任选地含有一个或多个亚烯基作为环结构的部分,其具有至少一个独立地选自氮、硫、氧和磷的杂原子环成员,并且其具有4-10环成员4-7个环成员或4-6个环成员。杂环烷基中包括单环4-、5-、6-和7-元杂环烷基。杂环烷基可包括单环或双环(例如,具有两个稠合的或桥接的环)环系统。在一些实施方案中,杂环烷基为具有1、2或3个独立地选自氮、硫和氧的杂原子的单环基团。杂环烷基的成环碳原子和杂原子可任选地被氧代或硫代(例如,C(=O)、S(=O)、C(=S)、或S(=O)₂等)取代或氮原子可被季铵化。杂环烷基可通过成环碳原子或成环杂原子连接。在一些实施方案中,杂环烷基含有0至3个双键。在一些实施方案中,杂环烷基含有0至2个双键。杂环烷基的定义中也包括具有一个或多个与环烷基环稠合(即,具有共用的键)的芳族环的部分,例如,哌啶、吗啉、氮杂莰等的苯并或噻吩基衍生物。含有稠合芳族环的杂环烷基可通过任何成环原子(包括稠合芳族环的成环原子)连接。杂环烷基的实例包括氮杂环庚烷、氮杂环丁烷、二氮杂环庚烷(例如,1,4-二氮杂环庚烷)、二氢苯并呋喃、二氢呋喃、二氢吡喃、哌嗪、哌啶、吡咯烷、吡喃、吗啉、四氢吡喃、四氢呋喃、1,2,3,4-四氢喹啉、硫代吗啉等。

[0493] 术语“碳环”是指芳基或环烷基。

[0494] 术语“杂环”是指杂芳基或杂环烷基。

[0495] 在某些位置处,定义或实施方案是指特定环(例如,氮杂环丁烷环、吡啶环等)。除非另有指示,否则这些环可连接至任何环成员,前提条件是不超过原子的价数。例如,氮杂环丁烷环可以在环的任何位置处连接,其中氮杂环丁烷-3-基环在3位连接。

[0496] 本文所述的化合物可为不对称的(例如具有一个或多个立体中心)。除非另外指

示,否则意指所有立体异构体,如对映异构体和非对映异构体。含有不对称取代的碳原子的本发明化合物可以光学活性或外消旋形式分离。如何自非光学活性起始物质制备光学活性形式的方法在本领域中是已知的,如通过拆分外消旋混合物或通过立体选择性合成。烯烃、C=N双键等的许多几何异构体也可存在于本文所述的化合物中,且所有所述稳定异构体都设想在本发明中。描述本发明化合物的顺式和反式几何异构体且其可以异构体的混合物形式或以分离异构形式分离。

[0497] 可通过本领域中已知的众多方法中的任一者对化合物的外消旋混合物进行拆分。一种方法包括使用是光学活性成盐有机酸的手性拆分酸进行分步再结晶。适于分步再结晶方法的拆分剂是例如光学活性酸,如D型和L型酒石酸、二乙酰基酒石酸、二苯甲酰基酒石酸、杏仁酸(mandelic acid)、苹果酸、乳酸或各种光学活性樟脑磺酸诸如β-樟脑磺酸。适于分步结晶方法的其它拆分剂包括α-甲基苯甲基胺的立体异构纯形式(例如S和R形式,或非对映异构纯形式)、2-苯基甘氨酸、去甲麻黄碱(norephedrine)、麻黄碱、N-甲基麻黄碱、环己基乙胺、1,2-二氨基环己烷等。

[0498] 也可通过在装填有光学活性拆分剂(例如二硝基苯甲酰基苯基甘氨酸)的柱上洗脱来拆分外消旋混合物。适合的洗脱溶剂组成可由本领域技术人员确定。

[0499] 在一些实施方案中,本发明化合物具有(R)-构型。在其它实施方案中,化合物具有(S)-构型。除非另外指示,否则在具有一个以上的手性中心的化合物中,化合物中的每个手性中心可独立地为(R)或(S)。

[0500] 本发明化合物也包括互变异构形式。互变异构形式由单键与相邻双键交换并伴随质子迁移所产生。互变异构形式包括质子移变互变异构体,其是具有相同经验式和总电荷的异构质子化状态。示例性质子移变互变异构体包括酮-烯醇对、酰胺-亚氨酸对、内酰胺-内酰亚胺对、烯胺-亚胺对和质子可占据杂环系统的两个或更多个位置的环形式,例如,1H-和3H-咪唑、1H-、2H-和4H-1,2,4-三唑、1H-和2H-异吡唑,以及1H-和2H-吡唑。互变异构形式可处于平衡状态或通过适当取代在空间上锁定为一种形式。

[0501] 本发明化合物也可包括中间体或最终化合物中存在的原子的所有同位素。同位素包括原子序数相同但质量数不同的那些原子。例如,氢的同位素包括氕和氘。

[0502] 如本文所用的术语“化合物”意图包括所述结构的所有立体异构体、几何异构体、互变异构体和同位素。

[0503] 所有化合物及其药学上可接受的盐可连同如水和溶剂的其它物质一起获得(例如呈水合物和溶剂合物形式)或可被分离。当呈固体状态时,本文所述的化合物及其盐可以各种形式存在并且可以例如采用溶剂合物(包括水合物)的形式。化合物可以呈任何固体状态形式,诸如多晶型物或溶剂合物,所以除非另有清楚指出,否则说明书中对化合物及其盐的提及应理解为涵盖任何固体状态形式的化合物。

[0504] 在一些实施方案中,本发明化合物或其盐是大体上分离的。所谓的“大体上分离的”意指化合物至少部分或大体上分离自形成或检测其的环境中。部分分离可包括,例如富含本发明化合物的组合物。大体上分离可包括含有按重量计至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%、至少约95%、至少约97%、或至少约99%的本发明化合物或其盐的组合物。

[0505] 短语“药学上可接受的”在本文中用于指在合理医学判断的范围内适用于与人类

和动物的组织接触而无过度毒性、刺激、过敏反应或其它问题或并发症,与合理益处/风险比相称的那些化合物、物质、组合物和/或剂型。

[0506] 如本文所用的表述“环境温度”和“室温”为本领域中所理解,且通常指温度(例如反应温度)约为进行反应所处的房间的温度,例如约20℃至约30℃的温度。

[0507] 本发明也包括本文所述的化合物的药学上可接受的盐。术语“药学上可接受的盐”是指公开的化合物的衍生物,其中母体化合物是通过使现存酸或碱部分转化成它的盐形式来改性。药学上可接受的盐的实例包括但不限于碱性残基(如胺)的矿物酸或有机酸盐;酸性残基(如羧酸)的碱盐或有机盐;等。本发明的药学上可接受的盐包括例如自无毒无机酸或有机酸形成的母体化合物的无毒盐。本发明的药学上可接受的盐可通过常规化学方法自含有碱性或酸性部分的母体化合物合成。通常,所述盐可通过使这些化合物的游离酸或碱形式与化学计算量的适当碱或酸在水或有机溶剂或两者的混合物中反应来制备;通常,如醚、乙酸乙酯、醇(例如甲醇、乙醇、异丙醇或丁醇)或乙腈(MeCN)的非水性介质是优选的。适合盐的清单见于Remington's Pharmaceutical Sciences,第17版,(Mack Publishing Company,Easton,1985),第1418页,Berge等人,J.Pharm.Sci.,1977,66(1),1-19和Stahl等人,Handbook of Pharmaceutical Salts:Properties,Selection,and Use,(Wiley,2002)。在一些实施方案中,本文所述的化合物包括N-氧化物形式。

[0508] 在本文可使用下列缩写:AcOH(乙酸);Ac₂O(乙酸酐);aq.(水性);atm.(大气压);Boc(叔丁氧基羰基);BOP((苯并三唑-1-基氧基)三(二甲氨基)磷六氟磷酸盐);br(宽);Cbz(羧基苄基);calc.(计算);d(双重峰);dd(双重双峰);DCM(二氯甲烷);DIAD(N,N'-二异丙基偶氮二羧酸酯);DIC(N,N'-二异丙基碳二酰亚胺);DIPEA(N,N-二异丙基乙胺);DMAP(4-二甲氨基氨基吡啶);DMF(N,N-二甲基甲酰胺);Et(乙基);EtOAc(乙酸乙酯);EtOH(乙醇);Fmoc(9-苄基甲基甲氧基羰基);g(克);h(小时);HATU(N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)脲鎓六氟磷酸盐);HCl(盐酸);HPLC(高效液相色谱);Hz(赫兹);i-Pr(异丙基);J(耦合常数);K₃PO₄(磷酸钾);LCMS(液相色谱-质谱法);m(多重峰);M(摩尔);mCPBA(3-氯过氧苯甲酸);Me(甲基);MeCN(乙腈);MeOH(甲醇);mg(毫克);MgSO₄(硫酸镁);min.(分钟);mL(毫升);mmol(毫摩尔);MS(质谱法);N(正相);NaHCO₃(碳酸氢钠);NaOH(氢氧化钠);Na₂SO₄(硫酸钠);Na₂S₂O₃(硫代硫酸钠);n-Bu(正丁基);n-BuLi(正丁基锂);NH₄Cl(氯化铵);NH₄OH(氢氧化铵);nM(纳摩尔);NMR(核磁共振光谱法);Pd(钯);pM(皮摩尔);POCl₃(磷酰氯);PTFE(聚四氟乙烯);RP-HPLC(反相高效液相色谱);s(单重峰);t(三重峰或叔);tert(叔);tt(三重三重峰);t-Bu(叔丁基);TFA(三氟乙酸);THF(四氢呋喃);三(三(羟甲基)氨基甲烷);μg(微克);μL(微升);μm(微米);μM(微摩尔);wt%(重量百分比)。

[0509] II. 合成

[0510] 本发明化合物(包括其盐)可使用已知有机合成技术制备且可根据众多可能的合成途径中的任一者来合成,诸如下面方案中的那些。

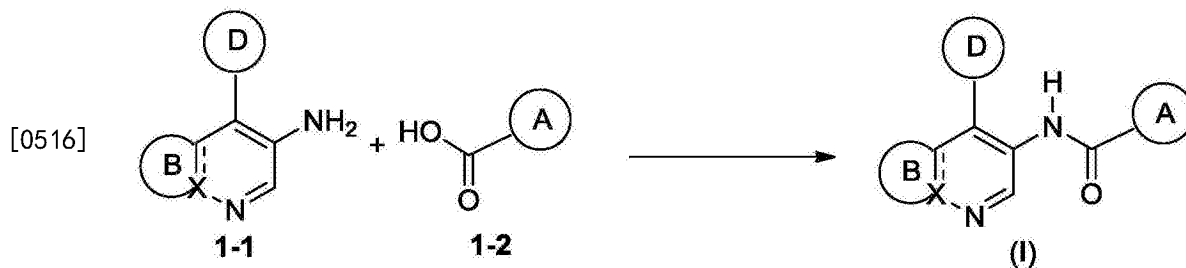
[0511] 用于制备本发明化合物的反应可在可易于由有机合成领域技术人员选择的适合溶剂中进行。适合溶剂可实质上不与起始物质(反应物)、中间体或产物在进行反应所处的温度(例如可在溶剂的冷冻温度至溶剂的沸腾温度的范围内的温度)下反应。给定反应可在一种溶剂或一种以上溶剂的混合物中进行。视特定反应步骤而定,适于特定反应步骤的溶剂可由本领域技术人员选择。

[0512] 制备本发明化合物可涉及各种化学基团的保护和脱保护。对保护和脱保护的需要以及对适当保护基的选择可易于由本领域技术人员确定。保护基的化学可例如描述于 Kocienski, *Protecting Groups*, (Thieme, 2007); Robertson, *Protecting Group Chemistry*, (Oxford University Press, 2000); Smith 等人, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 第6版 (Wiley, 2007); Petursson 等人, "Protecting Groups in Carbohydrate Chemistry," *J. Chem. Educ.*, 1997, 74 (11), 1297; 和 Wuts 等人, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第4版, (Wiley, 2006)。

[0513] 可根据本领域中已知的任何适合方法监测反应。例如, 产物形成可通过光谱手段, 如核磁共振光谱法 (例如 ^1H 或 ^{13}C)、红外光谱法、分光光度测定法 (例如紫外-可见光) 或质谱; 或通过色谱方法, 如高效液相色谱 (HPLC) 或薄层色谱 (TLC) 来监测。

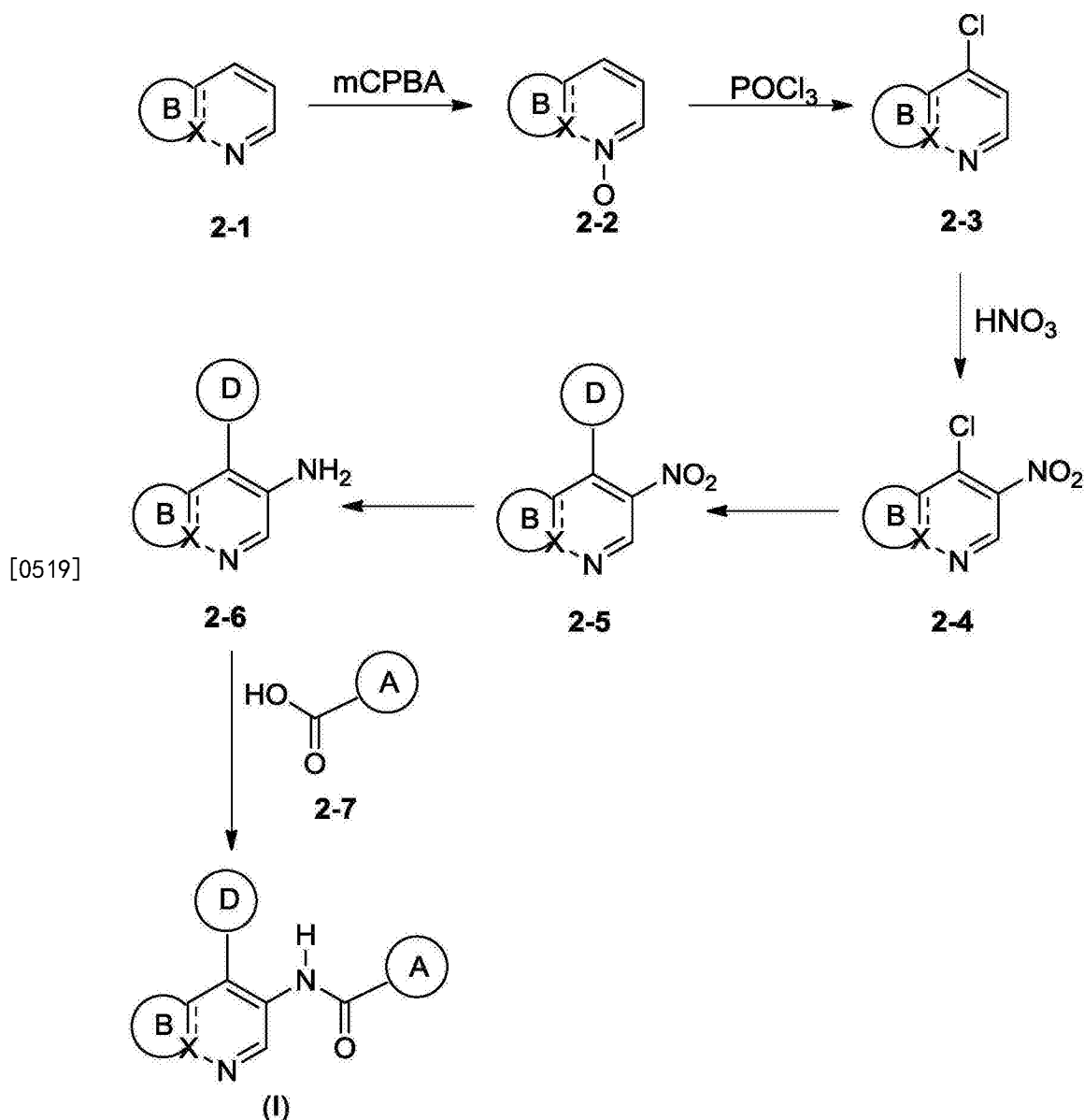
[0514] 下面方案提供了与制备本发明化合物有关的一般指南。本领域技术人员将理解, 可使用有机化学的一般知识对方案中所示的制备进行改进或优化以制备各种本发明化合物。

[0515] 式 (I) 化合物可例如使用方案1中阐述的工艺来制备。在方案1中描述的工艺中, 使适合的式1-1的芳族胺与式1-2的酸在适用于形成酰胺键的条件下反应以提供式 (I) 化合物。适用于形成酰胺键的组合包括, 例如用于形成肽中的酰胺键的方法, 如例如描述于 Jones, *Amino Acid and Peptide Synthesis*, 第2版, Oxford University Press, 2002; 和 Jones, *The Chemical Synthesis of Peptides* (International Series of Monographs on Chemistry) (Oxford University Press, 1994) 中。适合的偶联剂的实例为 HATU/DIPEA。



[0517] 方案1

[0518] 式 (I) 化合物可例如使用方案2中所阐述的工艺来制备。



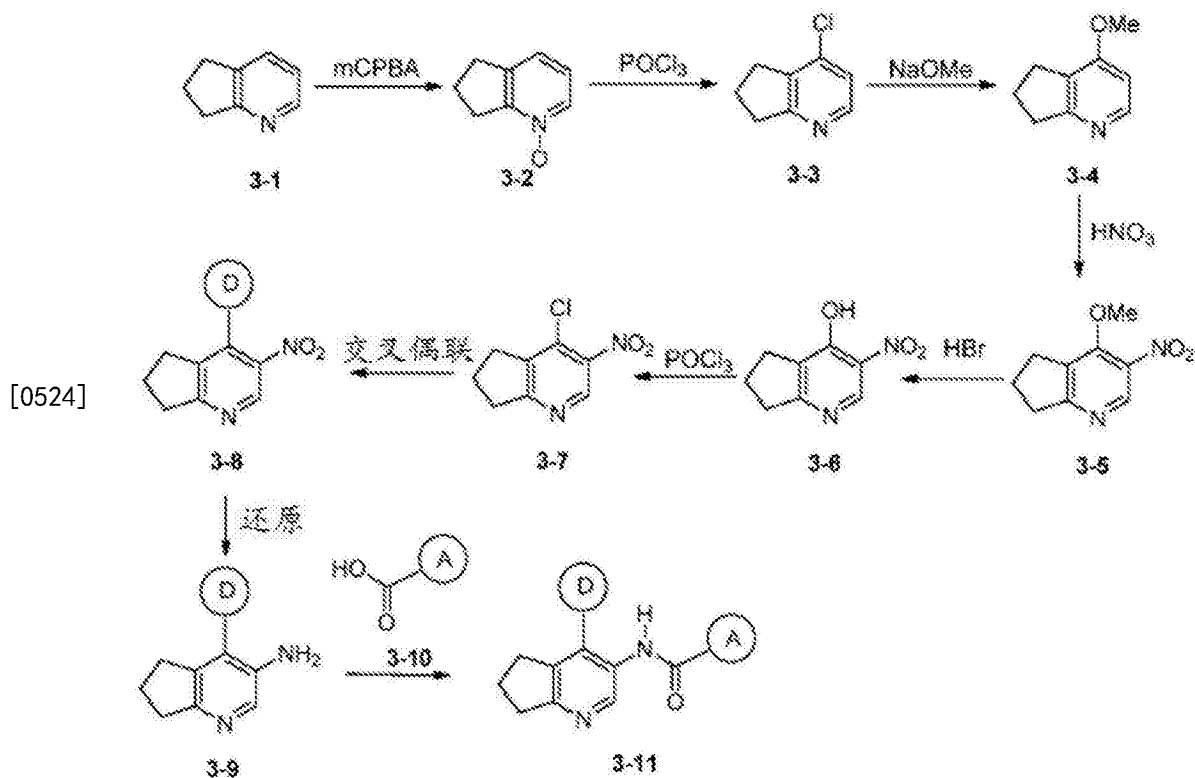
[0520] 方案2

[0521] 在方案2中描绘的工艺中,可将适合的式2-1的芳族稠合的芳族化合物氧化以得到N-氧化物2-2。适合的氧化剂的实例包括过酸诸如mCPBA。然后将N-氧化物基团用于含有N-氧化物的环的4位的直接官能化,例如通过与适合的亲电子试剂反应或与适合的酰基氯或酸酐化合物反应,经由起始的N-氧化物与酰基氯或酸酐的亲核反应,接着亲核添加至芳族环来进行。适合的酰基氯或酸酐的实例为POCl₃,其可与N-氧化物反应以将氯引入4位。因此,可将N-氧化物2-2与POCl₃反应以生成4-氯取代的化合物2-3。通过适合的交叉偶联化学例如氯的亲核取代或适合的金属-催化的交叉偶联反应,4-氯取代基提供官能化以使环D能够引入式(I)化合物中。为了引入形成式(I)的酰胺键的氨基,可通过在3位处的亲电子硝化且然后还原至所需的胺基团而引入硝基。因此,氯化合物2-4可与适合硝化剂反应以提供式2-5的芳族硝基化合物。适合的硝化剂的实例包括硝酸。因为硝基激活在4位处的氯以发生亲核偶联反应,所以通过3-硝基-4-氯化化合物的反应引入环D(特别是当环D为经由氮原子连接的杂环时)可能是方便的。因此,化合物2-4与适合的环D前体的反应可提供式2-5的硝

基化合物。当环D为经由氮原子连接的杂环时,可通过在存在适合碱例如氢化钠或叔丁醇钠下亲核取代来进行反应。也可通过适合的金属催化的交叉偶联反应诸如Buchwald-Hartwig交叉偶联化学来进行反应。当环D未经由氮连接时,其它适合的交叉偶联反应,例如,Stille或Suzuki交叉偶联反应。在其它情况下,适合的官能团诸如脒可被引入并且作为用于合成环D的前体使用。

[0522] 可使用使用适合的还原剂将化合物2-5的硝基还原为氨基。适合的还原剂的实例包括氢气,其可在存在适合的催化剂,例如钯(诸如呈钯碳的形式的钯)下与硝基化合物反应。适合的还原剂也包括金属诸如铁和锌。因此,硝基-化合物2-5的还原提供氨基-化合物2-6,其然后可与式2-7的适合酸经受酰胺键偶联以提供式(I)化合物。

[0523] 方案3中阐述了将上文所述的一般方案应用于制备式(I)化合物,其中式(I)化合物含有二氢环戊并吡啶环。作为上文所述的方案的变化,而不是被直接硝化,将氯吡啶化合物3-3转化为甲氧基吡啶3-4以利用甲氧基在激活吡啶环进行亲电子取代以及将取代指向3位方面的卓越功效。

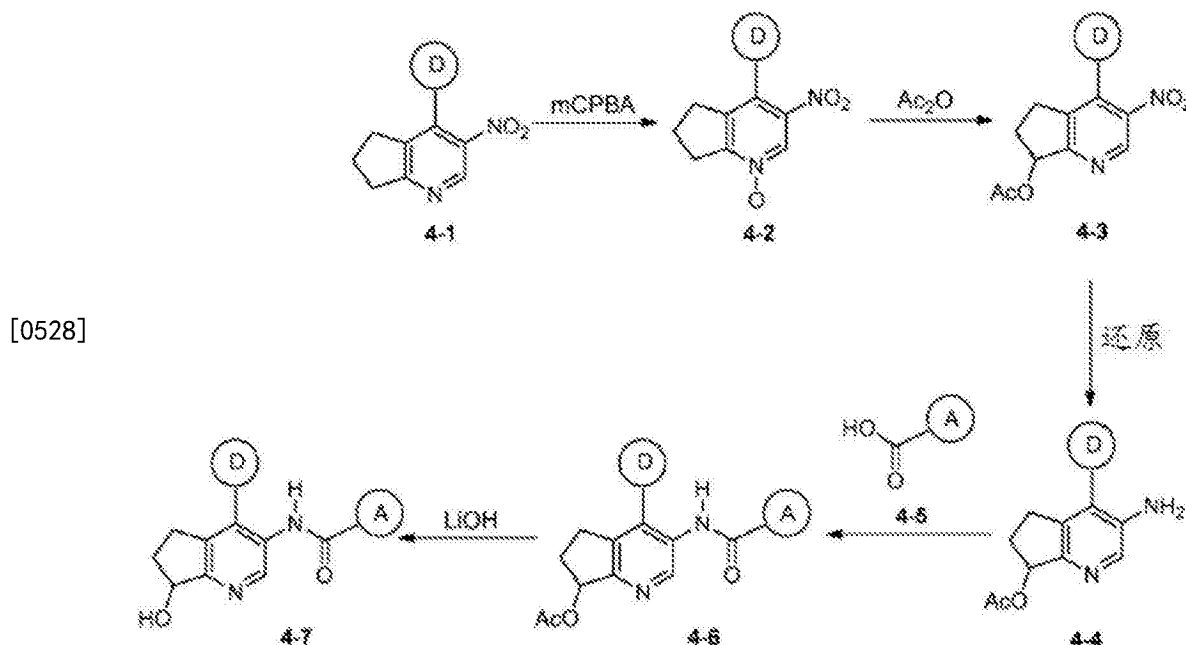


[0525] 方案3

[0526] 因此,在由方案3阐述的工艺中,可用mCPBA氧化商购可得环戊并吡啶3-1以得到相应的N-氧化物3-2,其随后可与POCl₃反应以产生氯吡啶3-3。可通过与甲醇钠一起加热而将化合物3-3转化为甲氧基化合物3-4。然后可用适合硝化剂将甲氧基吡啶3-4硝化。适用于硝化的条件包括与硝酸钾和硫酸一起加热。可将所得硝基化合物3-5经受去甲基化反应以提供羟基吡啶3-6。适用于去甲基化的条件包括,例如与HBr一起加热。然后可通过与适合的酰基氯化物诸如POCl₃反应将羟基吡啶3-6转化回到氯吡啶3-7。然后,如上所论述,可通过将取决于环D性质的适合程序,诸如通过亲核取代、或交叉偶联反应诸如Buchwald-Hartwig、Stille或Suzuki交叉偶联反应使氯化物3-7反应以引入环D。然后可通过用适合

的还原剂诸如氢在存在催化剂(例如Pd碳)下处理、或通过与铁在存在氯化铵下反应,将硝基化合物3-8还原为氨基吡啶3-9。然后可将所得氨基-吡啶与式3-10的羧酸经受酰胺偶联以提供式3-11的酰胺,其对应于式(I)化合物,其中环B为稠合环戊烷环。

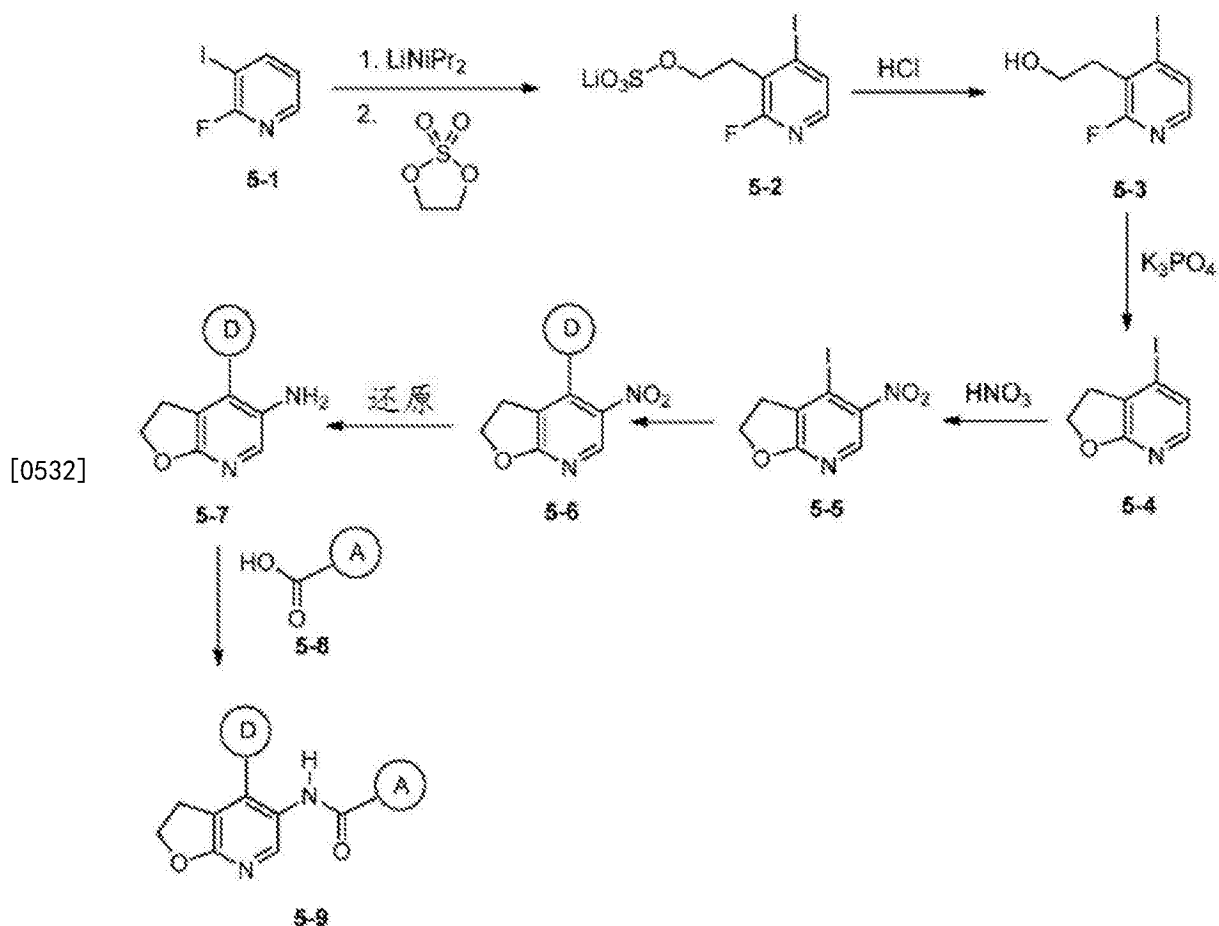
[0527] 可如方案4中所示进行方案3中所示的工艺的变化以生成其中环B为官能化环戊烷环的化合物。



[0529] 方案4

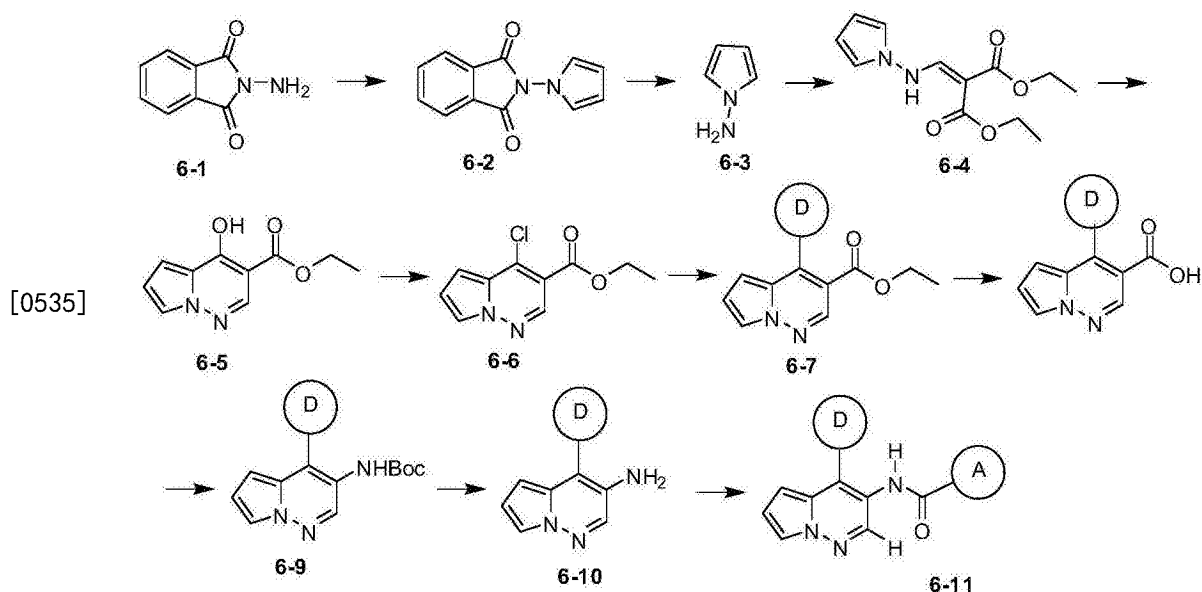
[0530] 因此,在偶联以引入环D后,可用适合的氧化剂诸如mCPBA将化合物4-1(对应于方案3的化合物3-8)氧化成N-氧化物4-2。然后通过N-氧化物4-2与适合的亲电子剂诸如乙酸酐的反应来实现环戊烷环的官能化,所述亲电子剂起初将N-氧化物乙酰基化,然后N-氧化物经历重排以提供乙酸酯化合物4-3。然后,以与上述相同的方式,使用适合的还原剂诸如氢/Pd碳或铁将硝基化合物还原成氨基化合物4-4,然后与式4-5的适合酸进行酰胺偶联以提供式4-6的酰胺。然后可将化合物4-6的乙酰基除去,例如通过用适合的碱,例如碳酸钾或氢氧化锂水解。然后可通过本领域技术人员已知的以及如实施例4中阐述的方法将化合物4-7的羟基进一步转化成其它官能团。

[0531] 方案5中示出对上文所述的合成其中环B为稠合二氢呋喃环的化合物的一般方案的改进。在方案5的工艺中,可用LDA、接着用硫酸乙烯酯处理商购可得的氟碘吡啶5-1以经由重排反应(“卤素摇摆”)提供化合物5-2。可通过用酸例如HCl处理将化合物5-2水解成醇5-3。然后可通过在适合的碱性条件下反应,例如与于二噁烷中的磷酸钾一起加热,来实现醇5-3至二氢呋喃并吡啶5-4的环化。然后可用适合的硝化剂诸如于硫酸中的硝酸硝化二氢呋喃并吡啶化合物5-4以得到硝基吡啶化合物5-5。然后可使用上述讨论的方法诸如通过亲核取代、或交叉偶联反应诸如Buchwald-Hartwig、Stille或Suzuki交叉偶联反应,来偶联化合物5-5以引入环D。然后,类似于上文所述的程序,可使用适合的还原剂诸如氢/Pd碳或铁将所得硝基化合物5-6还原至氨基吡啶5-7,然后与式5-8的适合酸进行酰胺偶联以提供式5-9的酰胺,其对应于式(I)化合物,其中环B为稠合二氢呋喃环。



[0533] 方案5

[0534] 可如方案6中阐述来进一步合成式(I)化合物。可将商购可得的N-氨基邻苯二甲酰亚胺6-1用2,5-二甲氧基四氢呋喃在升高的温度下处理以提供异吲哚啉二酮化合物6-2。当用酰肼一水合物处理时,可使6-2水解以得到1-氨基-吡咯6-3。可通过与二乙基-2-(乙氧基亚甲基)丙二酸酯浓缩以及除去产生的乙醇将氨基吡咯6-3转化成6-4。可将化合物6-4在高沸点溶剂诸如Dowtherm A中在升高的温度下环化以产生吡咯并吡嗪化合物6-5。可将化合物6-5与 POCl_3 反应以提供相应的氯吡咯并吡嗪6-6。可用本领域技术人员已知的方法,诸如直接偶联或Buchwald-Hartwig偶联(当环D通过氮与吡咯并吡嗪连接时);或Suzuki偶联(当环D通过碳与吡咯并吡嗪连接时)来实现6-6与适当的环D化合物的偶联。使化合物6-7的酯基团皂化以提供羧酸6-8,接着Curtius重排以得到Boc保护的氨基化合物6-9以及使脱保护Boc基团,然后可得到氨基吡咯并吡嗪6-10。最后,6-10与适合的环A酸进行的酰胺偶联可得到期望的式6-11的化合物。使用本领域技术人员已知的方法,在最终产品中或在任何合成步骤中,可进一步将在6-11上的取代转化为所需的官能团。



[0536] 方案6

[0537] 对于合成特定化合物,可对上文所述的一般方案进行修改。例如,可修饰产物或中间体以引入特定官能团。可选地,通过本领域技术人员已知的方法,例如如由Larock, Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations (Wiley, 1999); 和Katritzky等人(编辑), Comprehensive Organic Functional Group Transformations (Pergamon Press 1996) 所述的方法,可在总合成的任何步骤修饰取代基。

[0538] 原料、试剂和中间体(它们的合成未在本文描述)为商购可得的,在文献中已知的,或可通过本领域技术人员已知的方法来制备。

[0539] 本领域技术人员应理解,所描述的工艺不是唯一的可以合成本发明化合物的方法,以及可利用可能在合成本发明化合物中采用的广泛的多种合成有机反应。本领域技术人员已知如何选择和实施适当的合成途径。可通过参考文献来鉴定适合的原料、中间体和产物的合成方法,所述文献包括参考文献来源诸如: Advances in Heterocyclic Chemistry, 第1-107卷 (Elsevier, 1963-2012); Journal of Heterocyclic Chemistry 第1-49卷 (Journal of Heterocyclic Chemistry, 1964-2012); Carreira等人(编辑) Science of Synthesis, 第1-48卷 (2001-2010) 和 Knowledge Updates KU2010/1-4; 2011/1-4; 2012/1-2 (Thieme, 2001-2012); Katritzky等人(编辑) Comprehensive Organic Functional Group Transformations, (Pergamon Press, 1996); Katritzky等人(编辑); Comprehensive Organic Functional Group Transformations II (Elsevier, 第2版, 2004); Katritzky等人(编辑), Comprehensive Heterocyclic Chemistry (Pergamon Press, 1984); Katritzky等人, Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, (Pergamon Press, 1996); Smith等人, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 第6版 (Wiley, 2007); Trost等人(编辑), Comprehensive Organic Synthesis (Pergamon Press, 1991)。

[0540] III. 化合物的用途

[0541] 本发明化合物可抑制Pim激酶家族的一个或多个成员的活性,且因此可用于治疗

与Pim激酶相关的疾病和病症活性。对于本文所述的用途,可以使用任何本发明化合物,包括其任何实施方案。

[0542] 本发明化合物可抑制Pim1、Pim2和Pim3中的一者或多者。在一些实施方案中,化合物对一种Pim激酶的选择性优于另一种Pim激酶。在该上下文中的“选择性”意指与参照酶诸如另一种Pim激酶相比,化合物分别以更大的亲和力或效能结合于或抑制Pim激酶。例如,化合物对Pim1的选择性可优于Pim2和Pim3,对Pim2的选择性优于Pim1和Pim3,或对Pim3的选择性优于Pim1和Pim2。在一些实施方案中,化合物抑制所有Pim家族成员(例如,Pim1、Pim2和Pim3)。在一些实施方案中,化合物对Pim的选择性可优于其它激酶诸如受体和非受体Ser/Thr激酶诸如Akt1、Akt2、Akt3、TGF- β R、PKA、PKG、PKC、CaM-激酶、磷酸化酶激酶、MEKK、ERK、MAPK和mTOR;受体Tyr激酶诸如EGFR、HER2、HER3、HER4、INS-R、IGF-1R、IR-R、PDGF α R、PDGF β R、CSF1R、KIT、FLK-II、KDR/FLK-1、FLK-4、f1t-1、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、c-Met、Ron、Sea、TRKA、TRKB、TRKC、FLT3、VEGFR/F1t2、F1t4、EphA1、EphA2、EphA3、EphB2、EphB4、Tie2;和非受体Tyr激酶诸如Src、Fyn、Lck、Fgr、Btk、Fak、SYK、FRK、JAK或ABL。通常,选择性可以为至少约5倍、至少约10倍、至少约20倍、至少约50倍、至少约100倍、至少约200倍、至少约500倍或至少约1000倍。抑制Pim1、Pim2或Pim3激酶的方法包括使适当的酶与式(I)化合物、或其任何实施方案、或其药学上可接受的盐接触。

[0543] 因此,本公开提供了治疗个体(例如,患者)的Pim激酶相关疾病或病症的方法,其方式是向需要此类治疗的个体施用治疗有效量或剂量的式(I)化合物、或其任何实施方案、或其药物组合物。本公开也提供了用于治疗Pim激酶相关疾病或病症的式(I)化合物、或其任何实施方案、或其药物组合物。也提供了式(I)化合物、或其任何实施方案、或其药物组合物在制造用于治疗Pim激酶相关疾病或病症的药品中的用途。

[0544] Pim激酶相关疾病可包括与Pim激酶的表达或活性(包括过表达和/或异常活性水平)直接或间接关联的任何疾病、病症或疾患。异常活性水平可通过使正常、健康组织或细胞中的活性水平与患病细胞中的活性水平相比较来确定。Pim激酶相关疾病也可包括任何疾病、病症或疾患,其可通过调节Pim激酶活性来预防、改善、抑制或治愈。在一些实施方案中,该疾病的特征在于一种或多种Pim1、Pim2和Pim3的异常活性或表达(例如,过表达)。在一些实施方案中,该疾病的特征在于突变型Pim1、Pim2或Pim3。Pim激酶相关疾病也可以是指任何疾病、病症或疾患,其中调节一种或多种Pim激酶的表达或活性是有益的。

[0545] 可用本发明化合物治疗的Pim激酶相关疾病包括癌症,包括特别是,其中Pim激酶被上调或致癌基因例如Myc或BCL2被活化的癌症。Pim激酶相关疾病包括实体瘤,例如前列腺癌、结肠癌、食道癌、子宫内膜癌、卵巢癌、子宫癌、肾癌、肝癌、胰腺癌、胃癌、乳腺癌、肺癌、头颈癌、甲状腺癌、成胶质细胞瘤、肉瘤、膀胱癌等。Pim激酶相关疾病也包括血液癌症,例如,淋巴瘤、白血病诸如急性成淋巴细胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、套细胞淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤(包括复发性非霍奇金淋巴瘤、难治性非霍奇金淋巴瘤和复发性滤泡性非霍奇金淋巴瘤)、霍奇金淋巴瘤和多发性骨髓瘤。

[0546] 可用本发明化合物治疗的Pim激酶相关疾病也包括骨髓增生性病症诸如真性红细胞增多(PV)、特发性血小板增多症(ET)、慢性骨髓性白血病(CML)等。骨髓增生性病症可以为骨髓纤维化诸如原发性骨髓纤维化(PMF)、伴有髓样化生的骨髓纤维化(MMM)、真性红细

胞增多后/特发性血小板增多症骨髓纤维化 (Post-PV/ET MF)、特发性血小板增多症后骨髓纤维化 (Post-ET MF) 或真性红细胞增多后骨髓纤维化 (Post-PV MF)。

[0547] 可用根据本发明的化合物治疗的Pim激酶相关疾病也包括免疫病症诸如自身免疫性疾病。免疫病症包括多发性硬化、类风湿性关节炎、过敏症、食物过敏、哮喘、狼疮、炎症性肠病和溃疡性结肠炎。

[0548] 可用根据本发明的化合物治疗的Pim激酶相关疾病也包括动脉粥样硬化。

[0549] 本发明化合物也可用于抑制其中涉及Pim-激酶的疾病进程 (包括血管生成和肿瘤转移)。

[0550] 由于Pim激酶由JAK/STAT途径调控这一事实,本发明化合物可用于治疗其中调节JAK/STAT信号是有益的的疾病。因此,可用本发明化合物治疗的其它疾病包括克罗恩氏病、肠易激综合症、胰腺炎、憩室病、格雷夫斯病、幼年型类风湿性关节炎、骨关节炎、银屑病性关节炎、强直性脊柱炎、重症肌无力、血管炎、自身免疫性甲状腺炎、皮炎、银屑病、硬皮病、系统性硬化、白癜风、移植物抗宿主疾病、舍格伦综合征、肾小球性肾炎和糖尿病(I型)。

[0551] 据信式(I)化合物、或其任何实施方案可具有令人满意的药理学特性和有前途的生物制药性质,诸如毒理学特性、代谢和药动学性质、溶解度和渗透性。应理解,对适当的生物制药性质的测定在本领域技术人员知识范围之内,例如,测定HEK-293细胞中的细胞毒性或抑制hERG钾离子通道以确定潜在毒性。

[0552] 可交换使用的术语“个体”或“患者”是指任何动物,包括哺乳动物,优选小鼠、大鼠、其它啮齿类动物、兔、狗、猫、猪、牛、马或灵长类动物,且最优选为人。

[0553] 短语“治疗有效量”是指活性化合物或医药剂引发由研究人员、兽医、医学医生或其它临床医师在组织、系统、动物、个体或人中所寻求的生物或医学响应的量。

[0554] 术语“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”是指以下的一者或多者:(1)抑制疾病;例如,抑制正经历或显示疾病、疾患或病症的病变或症状的个体的疾病、疾患或病症(即,阻止病变和/或症状进一步发展);和(2)改善疾病;例如,改善正经历或显示疾病、疾患或病症的病变或症状的个体的疾病、疾患或病症(即逆转病变和/或症状)诸如降低疾病的严重程度。在一个实施方案中,治疗(treating)或治疗(treatment)包括预防或减少形成疾病的风险;例如,预防或减少形成可能易患疾病、疾患或病症但尚未经历或显示疾病的病变或症状的个体的疾病、疾患或病症的风险。

[0555] 组合疗法

[0556] 癌细胞生长和存活可受多种信号传导途径影响。因此,其可用于组合不同激酶抑制剂,展现出激酶中的不同优先性,它们可调节该激酶的活性以治疗此类疾患。靶向一种以上信号传导途径(或一种以上的涉及给定信号传导途径的生物分子)可减少在细胞群体中产生耐药性的可能性,和/或减少治疗的毒性。

[0557] 因此,本发明的Pim抑制剂可与一种或多种其它激酶抑制剂组合用于治疗受多种信号传导途径影响的疾病,诸如癌症。例如,本发明化合物可与下列激酶的一种或多种抑制剂组合用于治疗癌症: Akt1、Akt2、Akt3、TGF- β R、PKA、PKG、PKC、CaM-激酶、磷酸化酶激酶、MEKK、ERK、MAPK、mTOR、EGFR、HER2、HER3、HER4、INS-R、IGF-1R、IR-R、PDGF α R、PDGF β R、CSF1R、KIT、FLK-II、KDR/FLK-1、FLK-4、Flt-1、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、c-Met、Ron、Sea、TRKA、TRKB、TRKC、FLT3、VEGFR/Flt2、Flt4、EphA1、EphA2、EphA3、EphB2、EphB4、Tie2、Src、Fyn、

Lck、Fgr、Btk、Fak、SYK、FRK、JAK、ABL、ALK和B-Raf。此外，本发明的Pim抑制剂可与与PIK3/Akt/mTOR信号传导途径相关的激酶诸如PI3K、Akt (包括Akt1、Akt2和Akt3) 和mTOR激酶的抑制剂组合。

[0558] 本发明的Pim抑制剂可进一步与其它治疗癌症的方法 (例如通过化学疗法、辐射或手术) 组合使用。化合物可以与一种或多种抗癌药诸如化治剂组合施用。示例性化治剂包括以下的任一种: 阿巴瑞克、阿地白介素、阿仑单抗、阿利维A酸 (alitretinoin)、别嘌呤醇、六甲密胺、阿那曲唑、三氧化二砷、天门冬酰胺酶、阿扎胞苷、贝伐单抗、蓓萨罗丁、博来霉素、硼替佐米 (bortezomib)、硼替佐米、静脉内白消安、口服白消安、卡普罗酮、卡培他滨、卡铂、卡莫司汀、西妥昔单抗、苯丁酸氮芥、顺铂、克拉屈滨、氯法拉滨、环磷酰胺、阿糖胞苷、达卡巴嗪、放线菌素D、达肝素钠、达沙替尼、道诺霉素、地西他滨、地尼白介素 (denileukin)、地尼白介素融合毒素 (denileukin diftotox)、右雷佐生、多西他赛、多柔比星、丙酸甲雄烷酮、依库珠单抗、表柔比星、埃罗替尼、雌莫司汀、磷酸依托泊苷、依托泊苷、依西美坦、柠檬酸芬太尼、非格司亭 (filgrastim)、氟尿苷、氟达拉滨、氟尿嘧啶、氟维司群、吉非替尼、吉西他滨、吉妥珠单抗奥佐米星 (ozogamicin)、乙酸戈舍瑞林、乙酸组氨瑞林、替伊莫单抗 (ibritumomab tiuxetan)、伊达比星、异环磷酰胺、甲磺酸伊马替尼、干扰素 α 2a、伊立替康、二甲苯磺酸拉帕替尼、来那度胺、来曲唑、甲酰四氢叶酸、乙酸亮丙瑞林、左旋咪唑、洛莫司汀、氮芥 (meclorothamine)、乙酸甲地孕酮、美法仑、巯嘌呤、甲氨蝶呤、甲氧沙林、丝裂霉素C、米托坦、米托蒽醌、苯丙酸诺龙、奈拉滨、若莫单抗 (nofetumomab)、奥利沙铂、紫杉醇、帕米膦酸盐、帕尼单抗、培门冬酶、聚乙二醇化非格司亭 (pegfilgrastim)、培美曲塞二钠、喷司他丁、哌泊溴烷、普卡霉素、丙卡巴肼、奎纳克林 (quinacrine)、拉布立酶 (rasburicase)、利妥昔单抗、酪氨酸蛋白激酶抑制剂 (ruxolitinib)、索拉非尼、链佐星、舒尼替尼、马来酸舒尼替尼、他莫昔芬、替莫唑胺、替尼泊苷、睾内酯、沙利度胺、硫鸟嘌呤、塞替派、拓扑替康、托瑞米芬、托西莫单抗、曲妥珠单抗、维甲酸、尿嘧啶氮芥、伐柔比星、长春碱、长春新碱、长春瑞滨、伏立诺他和唑来膦酸盐。

[0559] 本发明的Pim抑制剂可进一步与一种或多种抗炎剂、类固醇、免疫抑制剂或治疗性抗体组合。

[0560] 当向患者施用一种以上的医药剂时，它们可同时、相继或组合 (例如，对于两种以上试剂) 施用。

[0561] IV. 配制物、剂型和施用

[0562] 当用作医药时，本发明化合物可以药物组合物形式施用。因此本公开提供组合物，其包含式(I)化合物、或其药学上可接受的盐、或其任何实施方案、和至少一种药学上可接受的载体。这些组合物可以药学领域中熟知的方式制备，且根据是否指示局部或全身性治疗以及待治疗的区域可通过多种途径来施用。施用可为局部的 (包括经皮、表皮、经眼和向粘膜，包括鼻内、阴道和直肠递送)、经肺 (例如通过吸入或吹入粉末或气溶胶，包括通过喷雾器；气管内或鼻内)、经口或胃肠外。胃肠外施用包括静脉内、动脉内、皮下、腹膜内、肌内或注射或输注；或颅内，例如鞘内或室内施用。胃肠外施用可呈单次推注剂量形式，或可例如通过连续灌注泵来达成。用于局部施用的药物组合物和配制物可包括经皮贴片、软膏剂、洗剂、霜剂、凝胶剂、滴剂、栓剂、喷雾剂、液体和粉末。常规药用载体、水性、粉末状或油性基质、增稠剂等可为必需的或合乎需要的。

[0563] 本发明也包括含有作为活性成分的本发明化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种药学上可接受的载体(赋形剂)组合的药物组合物。在一些实施方案中,组合物适用于局部施用。在制备本发明组合物中,通常将活性成分与赋形剂混合,通过赋形剂稀释或封闭在呈例如胶囊、囊片、纸或其它容器形式的这种载体内。当赋形剂用作稀释剂时,其可以为充当活性成分的媒介物、载体或介质的固体、半固体或液体物质。因此,组合物可呈片剂、丸剂、锭剂、锭剂、囊片、扁囊剂(cachet)、酏剂、混悬液、乳液、溶液、糖浆、气溶胶(呈固体形式或于液体介质中)、含有例如多达10重量%活性化合物的软膏剂、软和硬明胶胶囊、栓剂、无菌可注射溶液和无菌包装粉末形式。

[0564] 在制备配制物中,活性化合物可在与其它成分组合之前被研磨以提供适当颗粒尺寸。如果活性化合物基本上不可溶,那么它可被研磨成小于200目的颗粒尺寸。如果活性化合物基本上为水溶性,那么颗粒尺寸可通过碾磨调整以提供在配制物中的基本上均匀分布,例如约40目。

[0565] 本发明化合物可使用已知的碾磨程序诸如湿法碾磨进行碾磨以获得适用于片剂配制和其它配制物类型的粒度。本发明化合物的细粒(纳米微粒)制剂可通过本领域中已知的工艺(参见例如WO 2002/000196)制备。

[0566] 适合赋形剂的一些实例包括乳糖、葡萄糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇、淀粉、阿拉伯胶(gum acacia)、磷酸钙、藻酸盐、黄蓍胶、明胶、硅酸钙、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素、水、糖浆和甲基纤维素。配制物可另外包括:润滑剂,如滑石、硬脂酸镁和矿物油;润湿剂;乳化剂和助悬剂;防腐剂,如羟基苯甲酸甲酯和羟基苯甲酸丙酯;和甜味剂以及调味剂。本发明组合物可被配制以在通过采用本领域中已知的程序向患者施用之后提供活性成分的快速、持续或延迟释放。

[0567] 在一些实施方案中,药物组合物包含硅化微晶纤维素(SMCC)和至少一种本文所述的化合物、或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,硅化微晶纤维素包含约98w/w%微晶纤维素和约2w/w%二氧化硅。

[0568] 在一些实施方案中,组合物为持续释放组合物,其包含至少一种本文所述的化合物、或其药学上可接受的盐、和至少一种药学上可接受的载体。在一些实施方案中,组合物包含至少一种本文所述的化合物、或其药学上可接受的盐、和至少一种选自微晶纤维素、乳糖一水合物、羟丙基甲基纤维素和聚氧化乙烯的组分。在一些实施方案中,组合物包含至少一种本文所述的化合物、或其药学上可接受的盐,和微晶纤维素、乳糖一水合物和羟丙基甲基纤维素。在一些实施方案中,组合物包含至少一种本文所述的化合物、或其药学上可接受的盐,和微晶纤维素、乳糖一水合物和聚氧化乙烯。在一些实施方案中,组合物还包含硬脂酸镁或二氧化硅。在一些实施方案中,微晶纤维素为Avicel PH102™。在一些实施方案中,乳糖一水合物为Fast-flo 316™。在一些实施方案中,羟丙基甲基纤维素为羟丙基甲基纤维素2208K4M(例如,Methocel K4M Premier™)和/或羟丙基甲基纤维素2208K100LV(例如,Methocel K00LV™)。在一些实施方案中,聚氧化乙烯为聚氧化乙烯WSR 1105(例如,Polyox WSR 1105™)。

[0569] 在一些实施方案中,使用湿法制粒工艺来产生组合物。在一些实施方案中,使用干法制粒工艺来产生组合物。

[0570] 组合物可以单位剂型配制,各剂量含有约5至约1,000mg(1g),更通常约100mg至约

500mg活性成分。在一些实施方案中,各剂量含有约10mg活性成分。在一些实施方案中,各剂量含有约50mg活性成分。在一些实施方案中,各剂量含有约25mg活性成分。术语“单位剂型”是指适合作为用于人受试者和其它哺乳动物的单一剂量的物理个别单元,各单元含有被计算来产生所需治疗效果的预定量的活性物质以及适合的药用赋形剂。

[0571] 用于配制药物组合物的组分具有高纯度并且大致上不含潜在有害的污染物(例如,至少国家食品级,一般至少分析级,且更通常至少医药级)。特别是对于人食用,组合物优选根据美国食品和药品管理局(U.S. Food and Drug Administration)的适用法规中定义的良好生产规范标准(Good Manufacturing Practice standards)来生产或配制。例如,适合的配制物可以为无菌和/或大致上等渗的和/或完全遵照美国食品和药品管理局的良好生产规范标准。

[0572] 活性化合物可在历经广泛剂量范围内有效且通常是以治疗有效量施用。然而,应理解实际施用的化合物的量将通常由医师根据相关情况来确定,所述情况包括待治疗的病状、所选施用途径、施用的实际化合物、个别患者的年龄、重量和响应、患者的症状的严重性等。

[0573] 本发明化合物的治疗剂量可根据例如进行治疗的特定用途、化合物的施用方式、患者的健康和状况、以及处方医师的判断而变化。药物组合物中本发明化合物的比例或浓度可根据包括剂量、化学特征(例如疏水性)和施用途径的许多因素而变化。例如,本发明化合物可以含有约0.1至约10%w/v的化合物的水性生理缓冲液溶液形式提供用于胃肠外施用。一些典型剂量范围为约1 μ g/kg至约1g/kg体重/天。在一些实施方案中,剂量范围为约0.01mg/kg至约100mg/kg体重/天。剂量有可能取决于诸如以下的变量:疾病或病症的进展的类型和程度、特定患者的整体健康状态、所选的化合物的相对生物功效、赋形剂的配制、及其施用途径。可通过由体外或动物模型试验系统得到的剂量-响应曲线外推出有效剂量。

[0574] 对于制备如片剂的固体组合物,使主要活性成分与药用赋形剂混合以形成含有本发明化合物的均质混合物的固体预配制组合物。当提及这些预配制组合物为均质时,活性成分通常均匀分散在整个组合物中以使组合物可易于再分成等效单位剂型,如片剂、丸剂和胶囊。这个固体预配制物接着被再分成上述类型的单位剂型,所述单位剂型含有例如0.1至约1000mg本发明活性成分。

[0575] 本发明的片剂或丸剂可被包衣或另外混配以提供给予作用延长优势的剂型。例如,片剂或丸剂可包含内部剂量组分和外部剂量组分,后者呈位于前者之上的包膜形式。两种组分可由用于抵抗胃中的崩解且允许内部组分完整进入十二指肠或延迟释放的肠溶层分隔开。多种物质可用于所述肠溶层或包衣,所述物质包括多种聚合酸以及聚合酸与如虫胶(shellac)、鲸蜡醇和乙酸纤维素的物质的混合物。

[0576] 其中可掺入本发明的化合物和组合物以用于经口或通过注射施用的液体形式包括水溶液、经适合调味的糖浆、水性或油性混悬液、以及用如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油的可食用油调味的乳液以及酞剂和类似药用媒介物。

[0577] 用于吸入或吹入的组合物包括于药学上可接受的水性或有机溶剂或其混合物中的溶液和混悬液、以及粉末。液体或固体组合物可含有如上所述的适合的药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,组合物是通过经口或经鼻呼吸途径施用以达成局部或全身作用。组合物可通过使用惰性气体来喷雾。喷雾溶液可直接自喷雾装置呼吸,或喷雾装置可连

接于面罩(face mask)、帷罩(tent)或间歇性正压呼吸机。溶液、混悬液或粉末组合物可经口或经鼻自以适当方式递送配制物的装置施用。

[0578] 局部用配制物可含有一种或多种常规载体。在一些实施方案中,软膏剂可含有水和一种或多种疏水性载体,所述疏水性载体选自例如液体石蜡、聚氧乙烯烷基醚、丙二醇、白色凡士林(Vaseline)[®](矿脂)等。霜剂的载体组合物可以基于水与甘油和一种或多种其它组分例如单硬脂酸甘油酯、PEG-单硬脂酸甘油酯和鲸蜡硬脂醇的组合。可使用异丙醇和水,适合地与其它组分诸如(例如)甘油、羟乙基纤维素等组合来配制凝胶剂。在一些实施方案中,局部用配制物含有至少约0.1、至少约0.25、至少约0.5、至少约1、至少约2、或至少约5重量%的本发明化合物。局部用配制物可适合地包装于例如100g的管中,所述管任选地与用于治疗选择的适应症例如银屑病或其它皮肤疾患的说明关联。

[0579] 向患者施用的化合物或组合物的量将根据所施用的物质、施用目的(如防治或治疗)、患者状态、施用方式等而变化。在治疗应用中,组合物可以足以治愈或至少部分阻止疾病和其并发症的症状的量向已罹患所述疾病的患者施用。有效剂量将取决于所治疗的疾病状况以及由主治临床医师依据如疾病的严重度、患者的年龄、重量和一般状况等的因素进行的判断。

[0580] 向患者施用的组合物可呈上述药物组合物形式。这些组合物可通过常规灭菌技术灭菌,或可加以无菌过滤。水溶液可被包装以按原样使用或可被冻干,其中冻干制剂在施用之前与无菌水性载体组合。化合物制剂的pH通常将在3与11之间、更优选是5至9且最优选是7至8。应理解使用某些前述赋形剂、载体或稳定剂将导致形成药用盐。

[0581] 本发明化合物的治疗剂量可根据例如进行治疗的特定用途、化合物的施用方式、患者的健康和状况、以及处方医师的判断而变化。药物组合物中本发明化合物的比例或浓度可根据包括剂量、化学特征(例如疏水性)和施用途径的许多因素而变化。例如,本发明化合物可以含有约0.1至约10%w/v的化合物的水性生理缓冲液溶液形式提供用于胃肠外施用。一些典型剂量范围为约1 μ g/kg至约1g/kg体重/天。在一些实施方案中,剂量范围为约0.01mg/kg至约100mg/kg体重/天。剂量有可能取决于诸如以下的变量:疾病或病症的进展的类型和程度、特定患者的整体健康状态、所选的化合物的相对生物功效、赋形剂的配制、及其施用途径。可通过由体外或动物模型试验系统得到的剂量-响应曲线外推出有效剂量。

[0582] V. 标记的化合物和测定方法

[0583] 本发明化合物可进一步用于正常和异常组织中的生物过程(包括激酶信号传导)的研究。因此,本发明的另一方面涉及标记的本发明化合物(放射性标记的、荧光标记的),其将不仅适用于成像技术中而且也适用于用于定位和定量组织样本(包括人)中的Pim激酶以及通过抑制标记的化合物的结合来鉴定Pim激酶配体的体外测定与体内测定两者中。因此,本发明包括含有所述标记的化合物的Pim激酶测定。

[0584] 本发明进一步包括同位素标记的本发明化合物。“同位素”或“放射性标记的”化合物是其中一个或多个原子被原子质量或质量数不同于在自然界中通常所见(即天然存在)的原子质量或质量数的原子置换或取代的本发明化合物。可掺入本发明化合物中的适合放射性核素包括但不限于³H(对于氚,也写作T)、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹³N、¹⁵N、¹⁵O、¹⁷O、¹⁸O、¹⁸F、³⁵S、³⁶Cl、⁸²Br、⁷⁵Br、⁷⁶Br、⁷⁷Br、¹²³I、¹²⁴I、¹²⁵I和¹³¹I。掺入本发明放射性标记化合物中的放射性核素将取决于该放射性标记化合物的特定应用。例如,对于体外Pim激酶标记和竞争测定,掺有³H

¹⁴C、⁸²Br、¹²⁵I、¹³¹I或³⁵S的化合物将通常最适用。对于放射成像应用，¹¹C、¹⁸F、¹²⁵I、¹²³I、¹²⁴I、¹³¹I、⁷⁵Br、⁷⁶Br或⁷⁷Br将通常最适用。

[0585] 应理解“放射性标记的”或“标记的化合物”是已掺有至少一种放射性核素的化合物。在一些实施方案中，放射性核素选自³H、¹⁴C、¹²⁵I、³⁵S和⁸²Br组成的组。在一些实施方案中，化合物掺有1、2或3个氘原子。用于将放射同位素掺入有机化合物中的合成方法为本领域中已知的。

[0586] 尤其是，标记的本发明化合物可用于筛选测定，以鉴定和/或评价化合物。例如，通过监测其与Pim激酶接触时的浓度变化，通过标记的示踪，可以评价标记的新合成的或鉴定的化合物（即，试验化合物）结合Pim-激酶的能力。例如，可以评价试验化合物（标记的）减少另一个已知结合于Pim激酶的化合物（即，标准化合物）的结合的能力。因此，试验化合物与标准化合物竞争与Pim激酶结合的能力直接与其结合亲和力相关。相反地，在一些其它筛选测定中，标准化合物被标记，而试验化合物为未标记的。因此，监测标记的标准化合物的浓度，以评价标准化合物与试验化合物之间的竞争，由此确定试验化合物的相对结合亲和力。

[0587] VI. 试剂盒

[0588] 本公开也包括例如适用于治疗或预防Pim激酶相关的疾病或病症诸如癌症的医药试剂盒，其包括一个或多个含有药物组合物的容器，所述药物组合物包含治疗有效量的式(I)化合物、或其任何实施方案。所述试剂盒可进一步包括各种常规医药试剂盒组分（例如像具有一种或多种药学上可接受的载体的容器、其它容器等）的一者或多者，如将易于为本领域技术人员显而易见。指示待施用的组分的量、施用指导方针、和/或用于混合组分的指导方针的呈插页或标签形式的说明书也可包括在试剂盒中。

[0589] 本发明将通过具体实施例的方式更详细地描述。下列实施例是出于说明性目的而提供，且不意图以任何方式限制本发明。本领域技术人员将易于认识到可被改变或修改以产生基本上相同结果的多种非关键参数。根据至少一种本文所述的测定，发现实施例的化合物是Pim-激酶抑制剂。

实施例

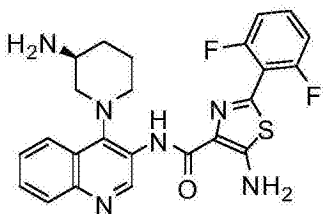
[0590] 以下提供本发明化合物的实验程序。在Waters质量定向的分级分离系统上对制备的一些化合物进行开放式入口 (Open Access) 制备型LC-MS纯化。用于操作这些系统的基本设备设置、方案和控制软体已在文献中详述。参见，例如，Blom, "Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS", K.Blom, J.Combi.Chem., 2002, 4, 295-301; Blom等人, "Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification", J.Combi.Chem., 2003, 5, 670-83; 和Blom等人, "Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", J.Combi.Chem., 2004, 6, 874-883。

[0591] 在分离出非对映异构体的情况下，HPLC保留时间获自分析型LCMS (Waters SunFire™柱, 2.1mm x 50mm, 5μm粒度, 用MeOH/含有0.025% TFA的水的梯度洗脱)。

[0592] 实施例1

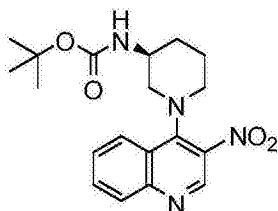
[0593] 5-氨基-N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]喹啉-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺

[0594]



[0595] 步骤1. [(3S)-1-((3-硝基喹啉-4-基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯]

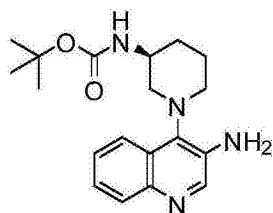
[0596]



[0597] 向含有4-氯-3-硝基喹啉 (Ark Pharm, 312.9mg, 1.500mmol) 和 (3S)-哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 (Combi-Blocks, 358.9mg, 1.792mmol) 的5mL微波小瓶加入1-丁醇 (3.00mL), 然后加入DIPEA (405.1mg, 3.134mmol)。将反应混合物在微波辐射下于100℃加热2h。然后在减压下浓缩反应物。通过硅胶色谱 (含0-100% EtOAc的己烷) 纯化所得残余物以得到为黄色油状物的子标题化合物 (293.5mg, 53%)。LCMS $C_{19}H_{25}N_4O_4$ (M+H)⁺ 的计算值: m/z = 373.2; 实测值 373.2。

[0598] 步骤2. [(3S)-1-((3-氨基喹啉-4-基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯]

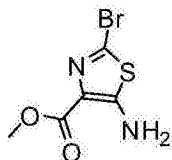
[0599]



[0600] 将EtOH (5.00mL)、接着水 (1.00mL) 加入至含有 [(3S)-1-((3-硝基喹啉-4-基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯 (118.9mg, 0.3193mmol)、铁粉 (199.0mg, 3.563mmol) 和NH₄Cl (288.9mg, 5.401mmol) 的小瓶。将混合物在80℃搅拌1h。将反应混合物滤过硅藻土垫。垫用10% K₃PO₄水溶液 (20mL) 和EtOAc (20mL) 洗脱。将有机层用盐水 (20mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并在减压下浓缩。通过硅胶色谱 (含0-100% EtOAc的己烷) 纯化所得残余物以得到为淡黄色固体的子标题化合物 (36.9mg, 34%)。LCMS $C_{19}H_{27}N_4O_2$ (M+H)⁺ 的计算值: m/z = 343.2; 实测值 343.2。

[0601] 步骤3. 5-氨基-2-溴-1,3-噻唑-4-羧酸甲酯

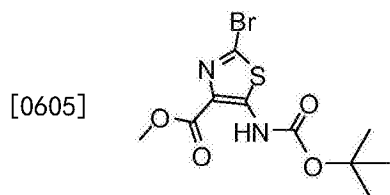
[0602]



[0603] 向5-氨基-1,3-噻唑-4-羧酸甲酯 (J&W PharmLab, 10.0g, 63.2mmol) 于THF (100mL) 中的溶液分批加入N-溴琥珀酰亚胺 (12.0g, 67.4mmol)。在室温搅拌1h后, 将混合物反应过滤以得到为粉红色固体的第一批产物 (9.8g)。将滤液在减压下浓缩。所得残余物用EtOAc (15mL) 磨碎并过滤以得到为粉红色固体的第二批产物 (5.0g, 总收率: 99%)。LCMS

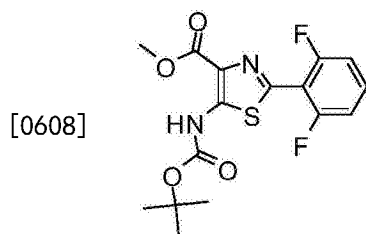
$C_5H_6BrN_2O_2S (M+H)^+$ 的计算值: $m/z = 236.9$; 实测值 237.0。

[0604] 步骤4. 2-溴-5-[(叔丁氧基羰基)氨基]-1,3-噻唑-4-羧酸甲酯



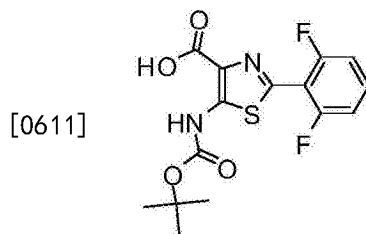
[0606] 向5-氨基-2-溴-1,3-噻唑-4-羧酸甲酯 (14.8g, 62.4mmol) 于THF (100mL) 中的溶液加入二碳酸二叔丁酯 (18.0g, 82.2mmol)、DMAP (1.5g, 13mmol) 和三乙胺 (17.6mL, 126mmol)。在室温搅拌16h后, 将反应混合物用EtOAc (400mL) 稀释并用水洗涤 (2x 250mL)。将有机层用盐水 (250mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 并在减压下浓缩。通过硅胶色谱 (含0-50% EtOAc的己烷) 纯化所得残余物以得到为白色固体的子标题化合物 (15.1g, 72%)。LCMS $C_{10}H_{14}BrN_2O_4S (M+H)^+$ 的计算值: $m/z = 337.0$; 实测值 337.0。

[0607] 步骤5. 5-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-羧酸甲酯



[0609] 向配备有磁力搅拌棒的圆瓶烧瓶加入2-溴-5-[(叔丁氧基羰基)氨基]-1,3-噻唑-4-羧酸甲酯 (9.60g, 28.5mmol), 然后加入2-(2,6-二氟苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 (Combi-Blocks, 8.88g, 37.0mmol) 和双(三-叔丁基膦) 钯 (2.30g, 4.50mmol)。将烧瓶用橡胶隔片密封, 抽空并用氮气回填三次。经由注射器加入1,4-二噁烷 (40.0mL), 接着加入DIPEA (9.6mL, 55mmol) 和脱氧水 (2.0mL)。将所得混合物在100℃加热1h。冷却至室温后, 将混合物用EtOAc (200mL) 稀释并用水 (100mL) 和盐水 (200mL) 洗涤, 然后经 Na_2SO_4 干燥, 并在减压下浓缩。通过硅胶色谱 (含0-100% EtOAc的己烷) 纯化所得残余物以得到为白色固体的子标题化合物 (9.80g, 93%)。LCMS $C_{16}H_{17}F_2N_2O_4S (M+H)^+$ 的计算值: $m/z = 371.1$; 实测值 371.0。

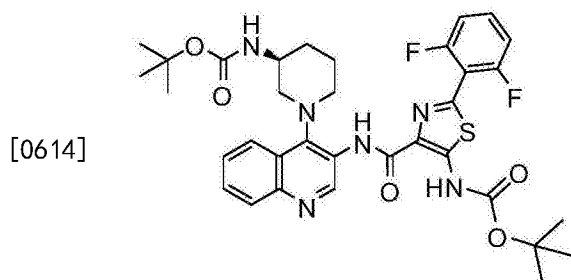
[0610] 步骤6. 5-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-羧酸



[0612] 向5-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-羧酸甲酯 (6.99g, 18.9mmol) 于MeOH (50.0mL) 中的悬浮液加入氢氧化锂一水合物 (5.24g, 125mmol), 接着加入水 (50.0mL)。将混合物在60℃加热5h。然后将反应混合物冷却至0℃, 并缓慢加入6M HCl直至pH达到2。通过过滤收集所得固体并将滤饼用水 (50mL) 和MeOH/水 (1:1, 50mL) 洗涤以提供为黄色固体的子标题化合物 (6.59g, 98%)。LCMS $C_{15}H_{15}F_2N_2O_4S (M+H)^+$ 的计算值: $m/z =$

357.1;实测值357.0。

[0613] 步骤7. { (3S)-1-[3-({[5-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-基]羰基}氨基)喹啉-4-基]哌啶-3-基}氨基甲酸叔丁酯



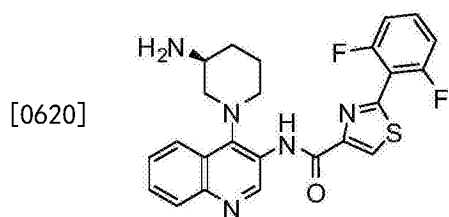
[0615] 向5-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-羧酸 (81.1mg, 0.228mmol) 于THF (0.5mL) 中的溶液加入1-氯-N,N,2-三甲基丙基胺 (Aldrich, 80.5mg, 0.602mmol) 于THF (1.0mL) 中的溶液。将混合物在室温搅拌5h。向上述混合物加入[(3S)-1-(3-氨基喹啉-4-基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯 (63.8mg, 0.186mmol) 于THF (2.0mL) 中的溶液,接着加入吡啶 (146.4mg, 1.851mmol)。将混合物在室温搅拌2h,然后在减压下浓缩。通过硅胶色谱 (含0-100% EtOAc的己烷) 纯化所得残余物以提供为黄色固体的子标题化合物 (115.8mg, 91%)。LCMS $C_{34}H_{39}F_2N_6O_5S$ (M+H)⁺ 的计算值:m/z=681.3;实测值681.3。

[0616] 步骤8. 5-氨基-N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]喹啉-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺

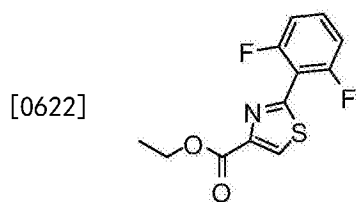
[0617] 向[(3S)-1-[3-({[5-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-基]羰基}氨基)喹啉-4-基]哌啶-3-基}氨基甲酸叔丁酯 (115.8mg, 0.17mmol) 于DCM (2.0mL) 中的溶液加入TFA (2.0mL)。将混合物在室温搅拌30min,然后在减压下浓缩。使用RP-HPLC (XBridge™ C18柱,用MeCN/含有0.15% NH₄OH的水的梯度以30mL/min的流速洗脱) 纯化所得残余物以提供为白色固体的标题化合物 (20.5mg, 25%)。LCMS $C_{24}H_{23}F_2N_6OS$ (M+H)⁺ 的计算值:m/z=481.2;实测值481.2。

[0618] 实施例2

[0619] N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]喹啉-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺



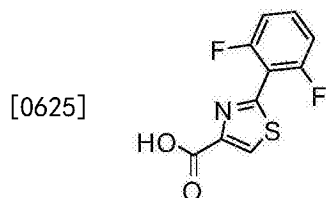
[0621] 步骤1. 2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-羧酸乙酯



[0623] 向配备有磁力搅拌棒的螺旋盖小瓶加入2-溴-1,3-噻唑-4-羧酸乙酯 (Ark Pharm,

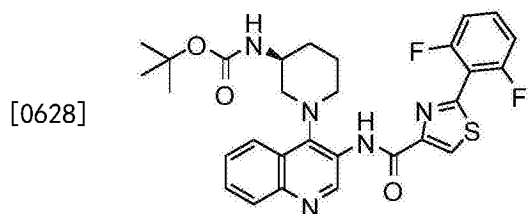
2.026g, 8.582mmol), 接着加入2-(2,6-二氟苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(Combi-Blocks, 2.47g, 10.3mmol)和双(三-叔丁基膦)钯(781.8mg, 1.530mmol)。将小瓶用PTFE内衬的隔片密封, 然后排空并用氮气回填三次。经由注射器加入1,4-二噁烷(10.0mL), 接着加入DIPEA(2.41g, 18.6mmol)和脱氧水(0.60mL)。将反应混合物在120℃搅拌3h。冷却至室温后, 将混合物滤过硅胶塞(用EtOAc洗脱)。将滤液在减压下浓缩, 并通过硅胶色谱(含0-100% EtOAc的己烷)纯化残余物以得到为淡黄色油状物的标题化合物(1.739g, 75%)。LCMS $C_{12}H_{10}F_2NO_2S$ (M+H)⁺的计算值:m/z=270.0; 实测值270.0。

[0624] 步骤2. 2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-羧酸



[0626] 向2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-羧酸乙酯(1.72g, 6.39mmol)于THF(40.0mL)中的溶液加入氢氧化锂一水合物(1.51g, 36.0mmol), 接着加入水(10.0mL)。将混合物在60℃搅拌5h。然后将反应混合物冷却至0℃, 并缓慢加入6M HCl直至pH达到2。将混合物用EtOAc(250mL)稀释, 用盐水(200mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。通过硅胶色谱(含0-30% MeOH的DCM)纯化残余物以得到为白色固体的标题化合物(1.49g, 97%)。LCMS $C_{10}H_6F_2NO_2S$ (M+H)⁺的计算值:m/z=242.0; 实测值242.0。

[0627] 步骤3. { (3S)-1-[3-({[2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-基]羰基}氨基)喹啉-4-基]哌啶-3-基}氨基甲酸叔丁酯



[0629] 向2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-羧酸(28.5mg, 0.118mmol)于DCM(0.5mL)中的悬浮液缓慢加入1-氯-N,N,2-三甲基丙烯基胺(45.0mg, 0.337mmol)于DCM(1.0mL)中的溶液。将混合物在室温搅拌2h。加入[(3S)-1-(3-氨基喹啉-4-基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯(来自实施例1中的步骤2, 36.9mg, 0.108mmol)于DCM(2.0mL)中的溶液, 接着加入吡啶(93.2mg, 1.18mmol)。将混合物在室温再搅拌2h, 然后在减压下浓缩。通过硅胶色谱(含0-100% EtOAc的己烷)纯化所得残余物以得到为淡黄色油状物的标题化合物(57.4mg, 94%)。LCMS $C_{29}H_{30}F_2N_5O_3S$ (M+H)⁺的计算值:m/z=566.2; 实测值566.2。

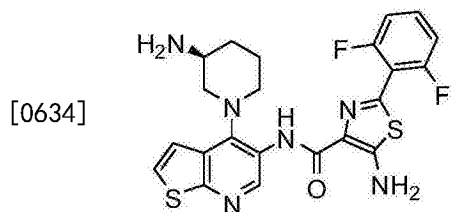
[0630] 步骤4. N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]喹啉-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺

[0631] 将TFA(2.0mL)加入至[(3S)-1-[3-({[2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-基]羰基}氨基)喹啉-4-基]哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯(57.4mg, 0.101mmol)于DCM(2.0mL)中的溶液。将混合物在室温搅拌30min, 然后在减压下浓缩。使用RP-HPLC(XBridgeTM C18柱, 用MeCN/含有0.15% NH₄OH的水以30mL/min的流速洗脱)纯化所得残余物以提供为白色固体的

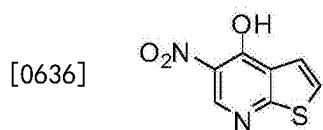
标题化合物 (25.4mg, 54%)。LCMS $C_{24}H_{22}F_2N_5OS$ (M+H)⁺ 的计算值:m/z=466.1;实测值466.2。

[0632] 实施例3

[0633] 5-氨基-N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]噻吩并[2,3-b]吡啶-5-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺

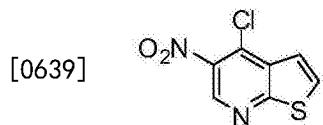


[0635] 步骤1. 5-硝基噻吩并[2,3-b]吡啶-4-醇



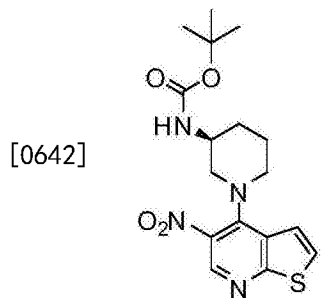
[0637] 在-10℃向噻吩并[2,3-b]吡啶-4-醇(J&W PharmLab,1.015g,6.714mmol)于DCM(15mL)中的溶液加入N,N,N-三丁基丁-1-硝酸铵(3.125g,10.26mmol)于DCM(20mL)中的溶液。滴加三氟乙酸酐(2.334g,11.11mmol)。在-10℃搅拌30min后,将混合物升温至室温并搅拌24h。在减压下浓缩反应混合物。所得残余物用醚(50mL)磨碎,并过滤。滤饼用水(100mL)和乙醚/MeOH(1:1,80mL)洗涤,然后干燥以得到为黄色固体的子标题化合物(937.2mg, 71%)。LCMS $C_7H_5N_2O_3S$ (M+H)⁺ 的计算值:m/z=197.0;实测值197.0。

[0638] 步骤2. 4-氯-5-硝基噻吩并[2,3-b]吡啶



[0640] 向5-硝基噻吩并[2,3-b]吡啶-4-醇(607.9mg,3.099mmol)加入POCl₃(6.00mL),然后将混合物在110℃搅拌1h。然后在减压下浓缩反应混合物。将所得残余物溶解于DCM(50mL)中,并缓慢加入饱和NaHCO₃水溶液(50mL)。将有机层用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤,然后经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。通过硅胶色谱(含0至50%EtOAc的己烷)纯化残余物以提供为淡黄色固体的子标题化合物(605.3mg,91%)。LCMS $C_7H_4ClN_2O_2S$ (M+H)⁺ 的计算值:m/z=215.0;实测值215.0。

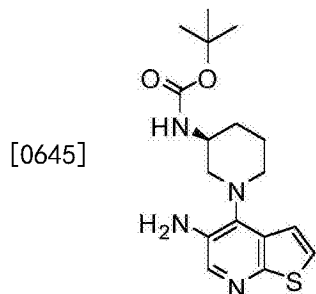
[0641] 步骤3. [(3S)-1-(5-硝基噻吩并[2,3-b]吡啶-4-基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯



[0643] 向含有4-氯-5-硝基噻吩并[2,3-b]吡啶(138.2mg,0.6439mmol)和(3S)-哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯(Combi-Blocks,325.5mg,1.625mmol)的小瓶加入1-丁醇(3.00mL),接着

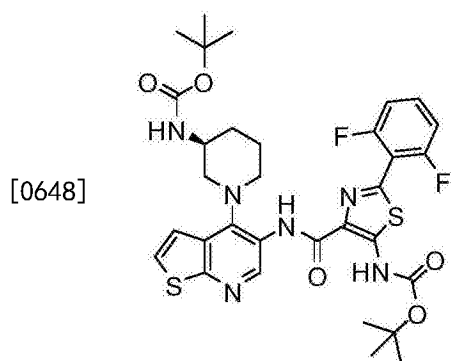
加入DIPEA (201.4mg, 1.558mmol), 然后将混合物在110℃搅拌12h。冷却至室温后, 在减压下浓缩反应混合物。通过硅胶色谱(含0-100%EtOAc的己烷)纯化所得残余物以得到为黄色固体的标题化合物(228.4mg, 94%)。LCMS $C_{17}H_{23}N_4O_4S$ (M+H)⁺的计算值:m/z=379.1; 实测值379.2。

[0644] 步骤4. [(3S)-1-(5-氨基噻吩并[2,3-b]吡啶-4-基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯



[0646] 向含有[(3S)-1-(5-硝基噻吩并[2,3-b]吡啶-4-基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯(228.4mg, 0.6035mmol)的小瓶加入铁粉(357.7mg, 6.405mmol)和NH₄Cl(567.8mg, 10.61mmol)、EtOH(5.00mL), 接着加入水(1.00mL)。将混合物在80℃搅拌1h。然后将反应混合物滤过硅藻土垫。硅藻土垫用10%K₃PO₄水溶液(30mL)和EtOAc(30mL)洗脱。将有机层用盐水(30mL)洗涤, 然后经Na₂SO₄干燥, 并在减压下浓缩。所得残余物(212.9mg)不经进一步纯化即可用于下一步骤。LCMS $C_{17}H_{25}N_4O_2S$ (M+H)⁺的计算值:m/z=349.2; 实测值349.2。

[0647] 步骤5. {[(3S)-1-[5-({[5-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-基]羰基}氨基)噻吩并[2,3-b]吡啶-4-基]哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯



[0649] 向5-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-羧酸(实施例1, 步骤6, 176.4mg, 0.4950mmol)于THF(0.5mL)中的溶液缓慢加入1-氯-N,N,2-三甲基丙烯基胺(169.8mg, 1.271mmol)于THF(1.0mL)中的溶液。将混合物在室温搅拌5h。然后将[(3S)-1-(5-氨基噻吩并[2,3-b]吡啶-4-基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯(139.6mg, 0.4006mmol)于THF(2.0mL)中的溶液加入至所得混合物, 接着加入吡啶(316.1mg, 3.996mmol), 并将混合物在室温再搅拌2h。然后在减压下浓缩混合物并通过硅胶色谱(含0-100%EtOAc的己烷)纯化所得残余物以提供为深色半固体的子标题化合物(230.7mg, 84%)。LCMS $C_{32}H_{37}F_2N_6O_5S_2$ (M+H)⁺的计算值:m/z=687.2; 实测值687.2。

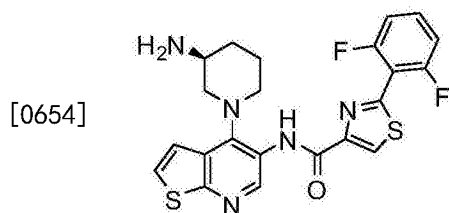
[0650] 步骤6. 5-氨基-N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]噻吩并[2,3-b]吡啶-5-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺

[0651] 将TFA(2.0mL)加入至{[(3S)-1-[5-({[5-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-基]羰基}氨基)噻吩并[2,3-b]吡啶-4-基]哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯

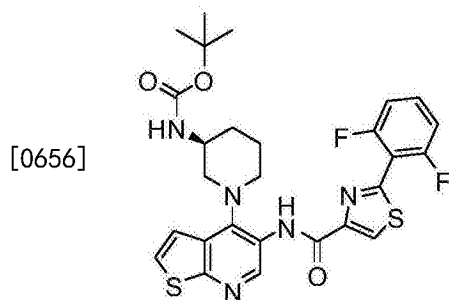
基)-1,3-噻唑-4-基]羰基}氨基)噻吩并[2,3-b]吡啶-4-基]哌啶-3-基}氨基甲酸叔丁酯(230.7mg, 0.3359mmol)于DCM(2.0mL)中的溶液。将混合物在室温搅拌30min,然后在减压下浓缩。使用RP-HPLC(XBridge™ C18柱,用MeCN/含有0.1%NH₄OH的水以30mL/min的流速的梯度洗脱)纯化所得残余物以提供为白色固体的标题化合物(55.3mg, 34%)。LCMS C₂₂H₂₁F₂N₆O₂S₂(M+H)⁺的计算值:m/z=487.1;实测值487.1。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ9.42(s, 1H), 7.82(d, J=6.1Hz, 1H), 7.65(s, 2H), 7.60(d, J=6.2Hz, 1H), 7.57-7.50(m, 1H), 7.28(t, J=8.7Hz, 2H), 3.23-3.16(m, 1H), 3.07-3.01(m, 2H), 2.99-2.91(m, 1H), 2.90-2.82(m, 1H), 1.91-1.66(m, 3H), 1.30-1.13(m, 1H) ppm.

[0652] 实施例4

[0653] N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]噻吩并[2,3-b]吡啶-5-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺



[0655] 步骤1. { (3S)-1-[5-({[2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-基]羰基}氨基)噻吩并[2,3-b]吡啶-4-基]哌啶-3-基}氨基甲酸叔丁酯



[0657] 将1-氯-N,N,2-三甲基丙烯基胺(88.5mg, 0.662mmol)于DCM(1.0mL)中的溶液缓慢地加入至2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-羧酸(来自实施例2中的步骤2, 56.9mg, 0.236mmol)于DCM(0.5mL)中的悬浮液。将混合物在室温搅拌2h。然后加入[(3S)-1-(5-氨基噻吩并[2,3-b]吡啶-4-基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯(73.3mg, 0.210mmol)于DCM(2.0mL)中的溶液,接着加入吡啶(162.6mg, 2.056mmol)并将混合物在室温再搅拌2h。然后在减压下浓缩反应混合物并通过硅胶色谱(含0-100%EtOAc的己烷)纯化所得残余物以得到为深色油状物的子标题化合物(118.2mg, 98%)。LCMS C₂₇H₂₈F₂N₅O₃S₂(M+H)⁺的计算值:m/z=572.2;实测值572.2。

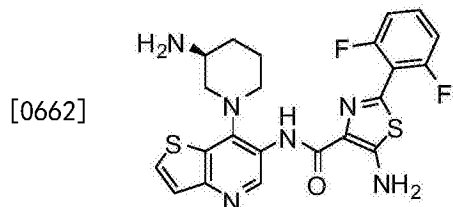
[0658] 步骤2. N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]噻吩并[2,3-b]吡啶-5-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺

[0659] 将TFA(2.0mL)加入至{(3S)-1-[5-({[2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-基]羰基}氨基)噻吩并[2,3-b]吡啶-4-基]哌啶-3-基}氨基甲酸叔丁酯(118.2mg, 0.2068mmol)于DCM(2.0mL)中的溶液。将混合物在室温搅拌30min,然后在减压下浓缩。使用RP-HPLC(XBridge™ C18柱,用MeCN/含有0.1%NH₄OH的水的梯度以30mL/min的流速洗脱)纯化所得残余物以提

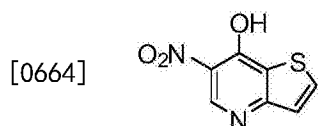
供为白色固体的标题化合物 (33.5mg, 34%)。LCMS $C_{22}H_{20}F_2N_5OS_2$ (M+H)⁺ 的计算值: m/z = 472.1; 实测值 472.1。

[0660] 实施例5

[0661] 5-氨基-N-{7-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]噻吩并[3,2-b]吡啶-6-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺

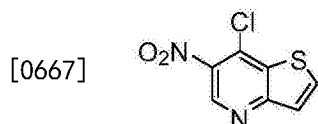


[0663] 步骤1. 6-硝基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-醇



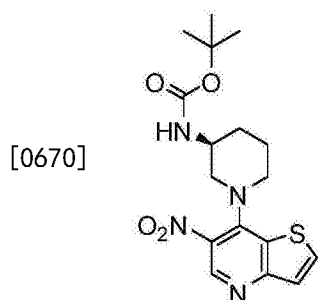
[0665] 在-10℃将N,N,N-三丁基丁-1-硝酸铵 (4.780g, 15.70mmol) 于DCM (20mL) 中的溶液加入至噻吩并[3,2-b]吡啶-7-醇 (Aldrich, 1.545g, 10.22mmol) 于DCM (15mL) 中的溶液。然后滴加三氟乙酸酐 (3.524g, 16.78mmol)。在-10℃搅拌30min后, 将混合物升温至室温并搅拌24h。在减压下浓缩反应混合物。所得残余物用醚 (50mL) 磨碎, 并过滤。滤饼用水 (100mL) 和乙醚/MeOH (1:1, 80mL) 洗涤, 然后干燥以得到为黄色固体的子标题化合物 (1.56g, 78%)。LCMS $C_7H_5N_2O_3S$ (M+H)⁺ 的计算值: m/z = 197.0; 实测值 197.0。

[0666] 步骤2. 7-氯-6-硝基噻吩并[3,2-b]吡啶



[0668] 将POCl₃ (20.0mL) 加入至6-硝基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-醇 (1.56g, 7.95mmol)。将混合物在110℃搅拌3h。然后在减压下浓缩反应混合物。将所得残余物溶解于DCM (150mL) 中, 并缓慢加入饱和NaHCO₃水溶液 (150mL)。将有机层用水 (100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤, 然后经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。通过硅胶色谱 (含0至30% EtOAc的己烷) 纯化残余物以提供为淡黄色固体的子标题化合物 (1.39g, 82%)。LCMS $C_7H_4ClN_2O_2S$ (M+H)⁺ 的计算值: m/z = 215.0; 实测值 215.0。

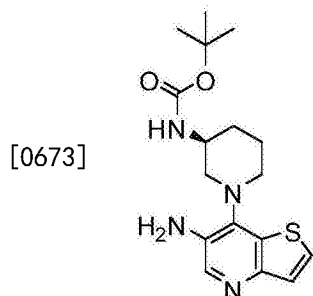
[0669] 步骤3. [(3S)-1-(6-硝基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯



[0671] 向含有7-氯-6-硝基噻吩并[3,2-b]吡啶 (128.7mg, 0.5996mmol) 和 (3S)-哌啶-3-

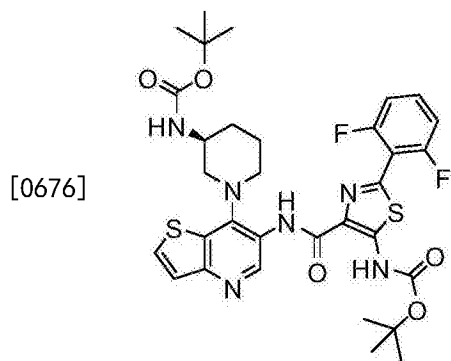
基氨基甲酸叔丁酯 (Combi-Blocks, 297.6mg, 1.486mmol) 的小瓶加入1-丁醇 (3.00mL), 接着加入DIPEA (179.9mg, 1.392mmol)。将混合物在110℃搅拌12h。冷却至室温后, 在减压下浓缩反应混合物。通过硅胶色谱 (含0-30% EtOAc的己烷) 纯化所得残余物以得到为黄色固体的子标题化合物 (210.1mg, 93%)。LCMS $C_{17}H_{23}N_4O_4S$ (M+H)⁺ 的计算值: m/z = 379.1; 实测值 379.2。

[0672] 步骤4. [(3S)-1-(6-氨基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯



[0674] 向含有[(3S)-1-(6-硝基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯 (210.1mg, 0.5552mmol)、铁粉 (306.1mg, 5.481mmol) 和NH₄Cl (491.9mg, 9.196mmol) 的小瓶加入EtOH (5.00mL), 接着加入水 (1.00mL)。将混合物在80℃搅拌2h。然后将反应混合物滤过硅藻土垫。硅藻土垫用10% K₃PO₄水溶液 (30mL) 和EtOAc (30mL) 洗脱。将有机层用盐水 (30mL) 洗涤, 然后经Na₂SO₄干燥, 并在减压下浓缩。子标题化合物的所得残余物 (197.9mg) 不经进一步纯化即可用于下一步骤。LCMS $C_{17}H_{25}N_4O_2S$ (M+H)⁺ 的计算值: m/z = 349.2; 实测值 349.2。

[0675] 步骤5. { (3S)-1-[6-({[5-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-基]羰基}氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基]哌啶-3-基}氨基甲酸叔丁酯



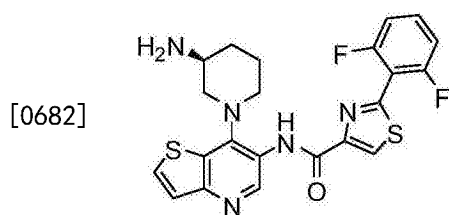
[0677] 将于THF (1.0mL) 中的1-氯-N,N,2-三甲基丙烯基胺 (76.1mg, 0.570mmol) 缓慢地加入至5-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-羧酸 (实施例1, 步骤6, 76.1mg, 0.214mmol) 于THF (0.5mL) 中的溶液。将混合物在室温搅拌5h。然后加入于THF (2.0mL) 中的[(3S)-1-(6-氨基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯 (62.3mg, 0.179mmol), 接着加入吡啶 (135.3mg, 1.710mmol), 并将混合物在室温再搅拌2h。然后在减压下浓缩混合物并通过硅胶色谱 (含0-100% EtOAc的己烷) 纯化残余物以提供为深色半固体的子标题化合物 (78.5mg, 64%)。LCMS $C_{32}H_{37}F_2N_6O_5S_2$ (M+H)⁺ 的计算值: m/z = 687.2; 实测值 687.2。

[0678] 步骤6. 5-氨基-N-{7-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]噻吩并[3,2-b]吡啶-6-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺

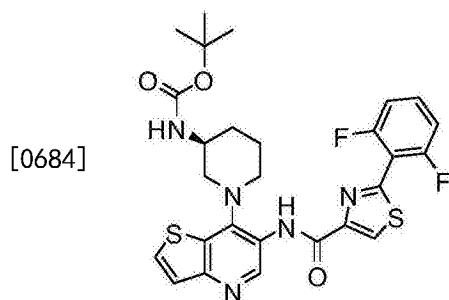
[0679] 将TFA (2.0mL) 加入至{(3S)-1-[6-({[5-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-基]羰基}氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基]哌啶-3-基}氨基甲酸叔丁酯(78.5mg, 0.114mmol)于DCM (2.0mL)中的溶液。将混合物在室温搅拌30min,然后在减压下浓缩。使用RP-HPLC (XBridge™ C18柱,用MeCN/含有0.1%NH₄OH的水以30mL/min的流速洗脱)纯化所得残余物以提供为白色固体的标题化合物(28.5mg, 51%)。LCMS C₂₂H₂₁F₂N₆O₂S₂ (M+H)⁺的计算值:m/z=487.1;实测值487.1。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.56 (s, 1H), 7.95 (d, J=5.5Hz, 1H), 7.66 (s, 2H), 7.57-7.50 (m, 1H), 7.49 (d, J=5.5Hz, 1H), 7.28 (t, J=8.8Hz, 2H), 3.24-3.16 (m, 1H), 3.08-3.01 (m, 1H), 3.01-2.91 (m, 2H), 2.83-2.74 (m, 1H), 1.90-1.67 (m, 3H), 1.24-1.10 (m, 1H) ppm.

[0680] 实施例6

[0681] N-{7-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]噻吩并[3,2-b]吡啶-6-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺



[0683] 步骤1. {(3S)-1-[6-({[2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-基]羰基}氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基]哌啶-3-基}氨基甲酸叔丁酯



[0685] 将1-氯-N,N,2-三甲基丙烯基胺(68.8mg, 0.515mmol)于DCM (1.0mL)中的溶液缓慢地加入至2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-羧酸(实施例2,步骤2, 45.4mg, 0.188mmol)于DCM (0.5mL)中的悬浮液。将混合物在室温搅拌2h。然后加入[(3S)-1-(6-氨基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯(58.8mg, 0.169mmol)于DCM (2.0mL)中的溶液,接着加入吡啶(123.7mg, 1.564mmol)并将混合物在室温再搅拌2h。在减压下浓缩混合物并通过硅胶色谱(含0-100%EtOAc的己烷)纯化所得残余物以得到为淡黄色油状物的子标题化合物(92.2mg, 96%)。LCMS C₂₇H₂₈F₂N₅O₃S₂ (M+H)⁺的计算值:m/z=572.2;实测值572.2。

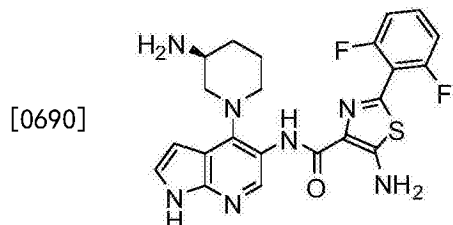
[0686] 步骤2. N-{7-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]噻吩并[3,2-b]吡啶-6-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺

[0687] 将TFA (2.0mL) 加入至{(3S)-1-[6-({[2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-基]羰基}氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基]哌啶-3-基}氨基甲酸叔丁酯(92.2mg, 0.161mmol)于DCM (2.0mL)中的溶液。将混合物在室温搅拌30min,然后在减压下浓缩。使用RP-HPLC (XBridge™ C18柱,用MeCN/含有0.15%NH₄OH的水的梯度以30mL/min的流速洗脱)纯化所得残余物以提

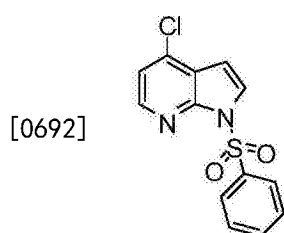
供为白色固体的标题化合物 (43.9mg, 58%)。LCMS $C_{22}H_{20}F_2N_5OS_2$ (M+H)⁺ 的计算值: m/z = 472.1; 实测值 472.1。

[0688] 实施例7

[0689] 5-氨基-N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺

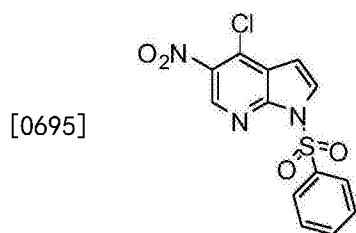


[0691] 步骤1. 4-氯-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶



[0693] 向4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (Ark Pharm, 5.023g, 32.92mmol) 于DCM (150mL) 中的溶液加入DMAP (418.1mg, 3.422mmol), 接着加入三乙胺 (4.984g, 49.25mmol) 和苯磺酰氯 (6.904g, 39.09mmol)。在室温搅拌15h后, 将混合物用1M HCl (100mL) 洗涤。将有机层用饱和NaHCO₃水溶液 (100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤, 然后经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。通过硅胶色谱 (含0-100% EtOAc的己烷) 纯化所得残余物以得到为淡黄色固体的子标题化合物 (9.39g, 97%)。LCMS $C_{13}H_{10}ClN_2O_2S$ (M+H)⁺ 的计算值: m/z = 293.0; 实测值 293.0。

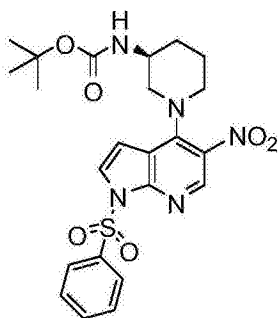
[0694] 步骤2. 4-氯-5-硝基-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶



[0696] 在-10℃将N,N,N-三丁基丁-1-硝酸铵 (4.895g, 16.08mmol) 于DCM (20mL) 中的溶液加入至4-氯-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (3.038g, 10.38mmol) 于DCM (40mL) 中的溶液。然后缓慢加入三氟乙酸酐 (3.890g, 18.52mmol)。在-10℃搅拌30min后, 将反应混合物升温至室温并搅拌24h。然后将反应混合物用DCM (50mL) 稀释, 用水 (2x 75mL) 和盐水 (75mL) 洗涤, 然后用Na₂SO₄干燥, 并在减压下浓缩。通过硅胶色谱 (含0-100% EtOAc的己烷) 纯化所得残余物以得到为淡黄色固体的子标题化合物 (3284.5mg, 94%)。LCMS $C_{13}H_9ClN_3O_4S$ (M+H)⁺ 的计算值: m/z = 338.0; 实测值 338.0。

[0697] 步骤3. { (3S)-1-[5-硝基-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]哌啶-3-基} 氨基甲酸叔丁酯

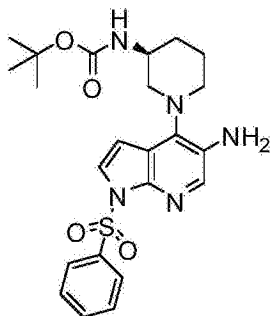
[0698]



[0699] 向含有4-氯-5-硝基-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(714.2mg, 2.115mmol)和(3S)-哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯(Combi-Blocks, 645.9mg, 3.225mmol)的小瓶加入1-丁醇(8.00mL),接着加入DIPEA(582.8mg, 4.509mmol)。将反应混合物在110℃搅拌12h。冷却至室温后,在减压下浓缩反应混合物。通过硅胶色谱(含0-50%EtOAc的己烷)纯化所得残余物以得到为黄色固体的子标题化合物(719.5mg, 68%)。LCMS $C_{23}H_{28}N_5O_6S$ (M+H)⁺的计算值:m/z=502.2;实测值502.2。

[0700] 步骤4. {(3S)-1-[5-氨基-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]哌啶-3-基}氨基甲酸叔丁酯

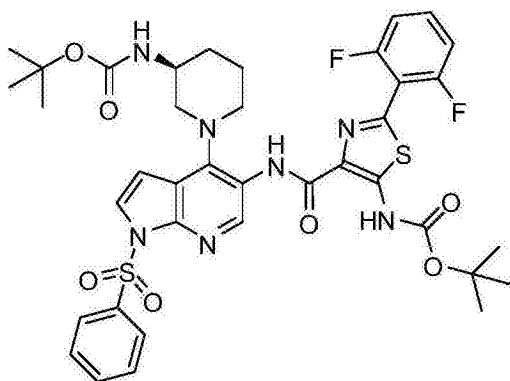
[0701]



[0702] 向含有{(3S)-1-[5-硝基-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]哌啶-3-基}氨基甲酸叔丁酯(719.5mg, 1.434mmol)、铁粉(793.6mg, 14.21mmol)和NH₄Cl(1147.6mg, 21.454mmol)的小瓶加入EtOH(10.00mL),接着加入水(2.00mL)。将混合物在80℃搅拌2h。然后将反应混合物滤过硅藻土垫。垫用10%K₃PO₄水溶液(50mL)和EtOAc(50mL)洗脱。将有机层用盐水(50mL)洗涤,然后经Na₂SO₄干燥,并在减压下浓缩。通过硅胶色谱(含0-100%EtOAc的己烷)纯化残余物以得到为深色固体的子标题化合物(491.8mg, 73%)。LCMS $C_{23}H_{30}N_5O_4S$ (M+H)⁺的计算值:m/z=472.2;实测值472.2。

[0703] 步骤5. {(3S)-1-[5-({[5-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-基]羰基}氨基)-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]哌啶-3-基}氨基甲酸叔丁酯

[0704]



[0705] 将1-氯-N,N,2-三甲基丙烯基胺(115.7mg,0.8659mmol)于THF(1.0mL)中的溶液缓慢地加入至5-[(叔丁氧基羰基) 氨基]-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-羧酸(实施例1,步骤6,120.4mg,0.3379mmol)于THF(1.0mL)中的溶液。将混合物在室温搅拌5h。然后加入{(3S)-1-[5-氨基-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]哌啶-3-基}氨基甲酸叔丁酯(127.3mg,0.2699mmol)于THF(2.0mL)中的溶液,接着加入吡啶(227.6mg,2.877mmol)并将混合物在室温再搅拌12h。然后浓缩混合物并通过硅胶色谱(含0-100%EtOAc的己烷)纯化残余物以提供为黄色固体的子标题化合物(194.4mg,89%)。LCMS $C_{38}H_{42}F_2N_7O_7S_2$ (M+H)⁺的计算值:m/z=810.2;实测值810.2。

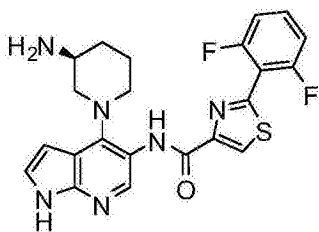
[0706] 步骤6. 5-氨基-N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺

[0707] 向{(3S)-1-[5-({[5-[(叔丁氧基羰基) 氨基]-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-基]羰基}氨基)-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]哌啶-3-基}氨基甲酸叔丁酯(194.4mg,0.2400mmol)于MeOH(2.0mL)中的溶液加入NaOH水溶液(1.0M,2.0mL),接着加入THF(2.0mL)。在室温搅拌5h后,将反应混合物用EtOAc(50mL)稀释,用盐水(50mL)洗涤,然后经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。将所得残余物溶解于DCM(2.0mL)中,并加入TFA(2.0mL)。将混合物在室温搅拌30min,然后在减压下浓缩。使用RP-HPLC(XBridge™ C18柱,用MeCN/含有0.15%NH₄OH的水的梯度以30mL/min的流速洗脱)纯化所得残余物以提供为白色固体的标题化合物(46.6mg,41%)。LCMS $C_{22}H_{22}F_2N_7OS$ (M+H)⁺的计算值:m/z=470.1;实测值470.2。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ11.49(s,1H),9.49(s,1H),9.04(s,1H),7.64-7.47(m,3H),7.35(d,J=3.3Hz,1H),7.27(t,J=8.8Hz,2H),6.57(d,J=3.4Hz,1H),3.29-3.23(m,1H),3.10-3.03(m,1H),3.00-2.86(m,2H),2.85-2.77(m,1H),1.87-1.79(m,1H),1.79-1.65(m,2H),1.24-1.10(m,1H)ppm。

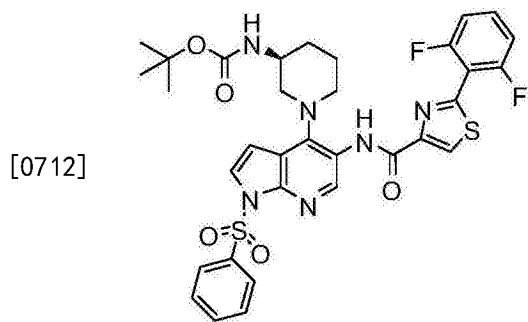
[0708] 实施例8

[0709] N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺

[0710]



[0711] 步骤1. { (3S)-1-[5-({[2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-基]羰基}氨基)-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]哌啶-3-基}氨基甲酸叔丁酯



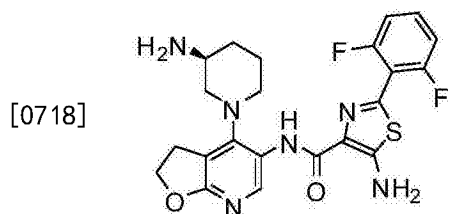
[0713] 将1-氯-N,N,2-三甲基丙烯基胺 (114.1mg, 0.8539mmol) 于DCM (1.0mL) 中的溶液缓慢地加入至2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-羧酸 (实施例2, 步骤2, 74.2mg, 0.308mmol) 于DCM (1.0mL) 中的悬浮液。将混合物在室温搅拌2h。加入 { (3S)-1-[5-氨基-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]哌啶-3-基}氨基甲酸叔丁酯 (125.1mg, 0.2653mmol) 于DCM (2.0mL) 中的溶液, 接着加入吡啶 (217.3mg, 2.747mmol), 然后将混合物在室温搅拌12h。在减压下浓缩反应混合物并通过硅胶色谱 (含0-100% EtOAc的己烷) 纯化所得残余物以得到为深色油状物的子标题化合物 (175.3mg, 95%)。LCMS $C_{33}H_{33}F_2N_6O_5S_2$ (M+H)⁺ 的计算值: m/z = 695.2; 实测值695.2。

[0714] 步骤2. N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺

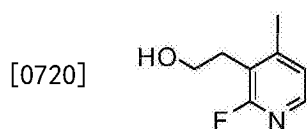
[0715] 向 { (3S)-1-[5-({[2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-基]羰基}氨基)-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]哌啶-3-基}氨基甲酸叔丁酯 (175.3mg, 0.2523mmol) 于MeOH (2.0mL) 中的溶液加入NaOH水溶液 (1.0M, 2.0mL), 接着加入THF (2.0mL)。在室温搅拌5h后, 将反应混合物用EtOAc (50mL) 稀释, 用盐水 (50mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。将残余物溶解于DCM (2.0mL) 中, 并加入TFA (2.0mL)。将混合物在室温搅拌30min, 然后在减压下浓缩。使用RP-HPLC (XBridge™ C18柱, 用MeCN/含有0.15% NH₄OH的水的梯度以30mL/min的流速洗脱) 纯化所得残余物以提供为白色固体的标题化合物 (59.1mg, 52%)。LCMS $C_{22}H_{22}F_2N_6OS$ (M+H)⁺ 的计算值: m/z = 455.1; 实测值455.1。

[0716] 实施例9

[0717] 5-氨基-N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺

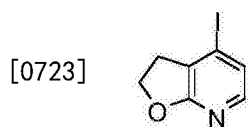


[0719] 步骤1. 2-(2-氟-4-碘吡啶-3-基)乙醇



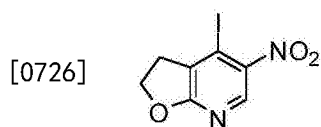
[0721] 在-78℃将2.0M二异丙基氨基锂于庚烷/THF/乙基苯(8.10mL, 16.2mmol)中的溶液加入至2-氟-3-碘吡啶(Ark Pharm, 2.989g, 13.40mmol)于THF(50mL)中的溶液,然后将混合物在-78℃搅拌90min。在温度保持在-78℃时,在20min的时间内缓慢加入1,3,2-二氧杂硫杂戊环2,2-二氧化物(2.206g, 17.77mmol)于THF(30mL)中的溶液,将溶液在-78℃再搅拌20min,然后升温至室温并搅拌2h。然后将混合物冷却至0℃,并加入12.0M HCl水溶液(5.0mL, 60.0mmol)。将反应混合物升温至室温并搅拌3h。加入饱和NaHCO₃水溶液(250mL),然后混合物用EtOAc萃取(3x 150mL)。将合并的萃取液用盐水(250mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。通过硅胶色谱(含0-100%EtOAc的己烷)纯化残余物以得到为白色固体的子标题化合物(3.13g, 87%)。LCMS C₇H₈FINO (M+H)⁺的计算值:m/z=268.0;实测值268.0。

[0722] 步骤2. 4-碘-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶



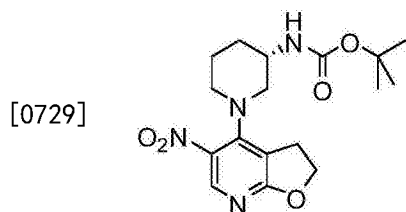
[0724] 将磷酸钾(10.0g, 47.1mmol)加入至2-(2-氟-4-碘吡啶-3-基)乙醇(3.13g, 11.7mmol)于1,4-二噁烷(100mL)中的溶液。将混合物在回流下加热36h。过滤反应混合物,并将滤饼用EtOAc洗涤。在减压下浓缩合并的滤液。将残余物溶解于DCM(100mL)中,用盐水(2x 100mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。含有子标题化合物的所得残余物(2.55g)不经进一步纯化即可直接用于下一步骤。LCMS C₇H₇INO (M+H)⁺的计算值:m/z=247.9;实测值248.0。

[0725] 步骤3. 4-碘-5-硝基-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶



[0727] 在-10℃在15min的时间内将发烟硝酸(15.0mL, 358mmol)于浓硫酸(15.0mL, 281mmol)中的溶液缓慢加入至4-碘-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶(2.237g, 9.055mmol)于硫酸(10.0mL, 188mmol)中的搅拌溶液。将反应混合物升温至室温,并再搅拌16h。通过倒入碎冰上将反应混合物淬灭,然后用EtOAc萃取(6x 100mL)。将有机萃取液合并,并用饱和NaHCO₃水溶液(2x 300mL)和盐水(300mL)洗涤,然后经Na₂SO₄干燥,并在减压下浓缩。通过硅胶色谱(含0-100%EtOAc的己烷)纯化残余物以得到为淡黄色固体的子标题化合物(2.43g, 92%)。LCMS C₇H₆IN₂O₃ (M+H)⁺的计算值:m/z=292.9;实测值293.0。

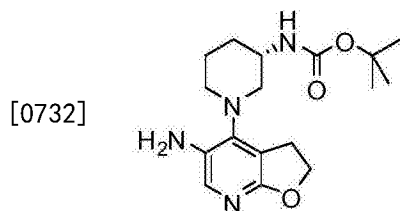
[0728] 步骤4. [(3S)-1-(5-硝基-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-4-基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯



[0730] 将EtOH(12.00mL)加入至含有4-碘-5-硝基-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶(2.05g, 7.02mmol)、(3S)-哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯(Combi-Blocks, 1.489g, 7.435mmol)和DIPEA

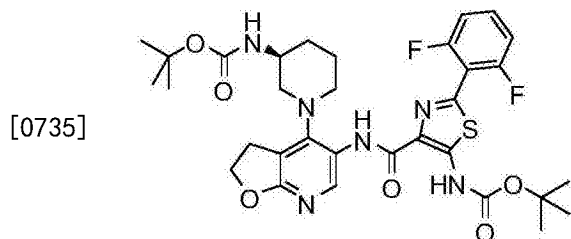
(1.836g, 14.20mmol) 的微波小瓶。将小瓶密封并将混合物与100℃在微波辐射下加热2h。在减压下浓缩反应混合物并通过硅胶色谱(含0-100%EtOAc的己烷)纯化所得残余物以得到为黄色固体的标题化合物(2.46g, 96%)。LCMS $C_{17}H_{25}N_4O_5$ (M+H)⁺ 的计算值:m/z=365.2; 实测值365.1。

[0731] 步骤5. [(3S)-1-(5-氨基-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-4-基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯



[0733] 在氮气气氛下将10%Pd碳(108.7mg, 0.1021mmol)加入至[(3S)-1-(5-硝基-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-4-基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯(411.2mg, 1.128mmol)于MeOH(5.00mL)中的溶液。将反应混合物用氢气吹扫并在氢气(1个大气压)下搅拌14h。然后将反应混合物滤过硅藻土垫。垫进一步用MeOH洗脱。将滤液在减压下浓缩以得到为灰白色固体的子标题化合物(387.9mg), 其不经进一步纯化即可直接用于下一步骤。LCMS $C_{17}H_{27}N_4O_3$ (M+H)⁺ 的计算值:m/z=335.2; 实测值335.2。

[0734] 步骤6. {[(3S)-1-[5-({[5-(叔丁氧基羰基)氨基]-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-基]羰基)氨基]-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-4-基]哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯



[0736] 向5-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-羧酸(实施例1, 步骤6, 418.2mg, 1.174mmol)、[(3S)-1-(5-氨基-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-4-基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯(377.4mg, 1.128mmol)和HATU(1308mg, 3.440mmol)中的混合物加入DMF(15.0mL), 接着加入DIPEA(1.00mL, 5.74mmol)。将混合物在室温搅拌2h。然后将反应混合物用EtOAc(150mL)稀释, 用饱和NaHCO₃水溶液(150mL)和盐水(2x 75mL)洗涤, 然后经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。通过硅胶色谱(含0-100%EtOAc的己烷)纯化残余物以得到为黄色固体的子标题化合物(720.2mg, 95%)。LCMS $C_{32}H_{39}F_2N_6O_6S$ (M+H)⁺ 的计算值:m/z=673.3; 实测值673.2。

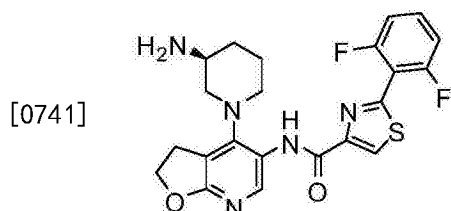
[0737] 步骤7. 5-氨基-N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺

[0738] 将TFA(3.0mL)加入至{[(3S)-1-[5-({[5-(叔丁氧基羰基)氨基]-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-基]羰基)氨基]-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-4-基]哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯(720.2mg, 1.070mmol)于DCM(3.0mL)中的溶液。将混合物在室温搅拌30min, 然后在减压下浓缩。使用RP-HPLC(XBridge™ C18柱, 用MeCN/含有0.15%NH₄OH的水的梯度以30mL/min的流速洗脱)纯化所得残余物以得到为白色固体的标题化合物(187.7mg, 37%)。

LCMS $C_{22}H_{23}F_2N_6O_2S$ (M+H)⁺ 的计算值: $m/z=473.1$; 实测值 473.2。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.74 (s, 1H), 7.68-7.39 (m, 3H), 7.26 (t, J=8.8Hz, 2H), 4.48 (t, J=8.9Hz, 2H), 3.37 (t, J=8.5Hz, 2H), 3.14-3.01 (m, 1H), 3.00-2.90 (m, 1H), 2.89-2.81 (m, 1H), 2.77-2.69 (m, 1H), 2.55-2.50 (m, 1H), 1.83-1.59 (m, 3H), 1.12-1.00 (m, 1H) ppm.

[0739] 实施例10

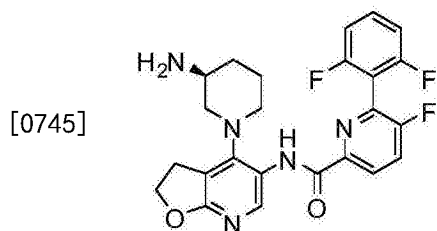
[0740] N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺



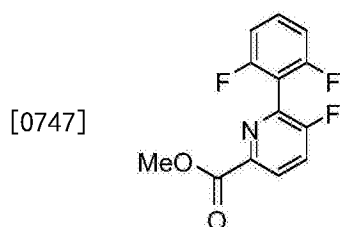
[0742] 向2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-羧酸(实施例2,步骤2,14.5mg,0.0601mmol)、[(3S)-1-(5-氨基-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-4-基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯(19.2mg,0.0574mmol)和HATU(72.5mg,0.191mmol)的混合物加入DMF(1.50mL),接着加入DIPEA(79.6mg,0.616mmol)。将反应混合物在室温搅拌2h,然后在减压下浓缩。向残余物加入DCM(2.0mL),接着加入TFA(2.0mL)。将混合物在室温搅拌30min,然后在减压下浓缩。使用RP-HPLC(XBridge™ C18柱,用MeCN/含有0.15%NH₄OH的水的梯度以30mL/min的流速洗脱)纯化所得残余物以提供为白色固体的标题化合物(5.3mg,20%)。LCMS $C_{22}H_{22}F_2N_5O_2S$ (M+H)⁺ 的计算值: $m/z=458.1$; 实测值 458.1。

[0743] 实施例11

[0744] N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺



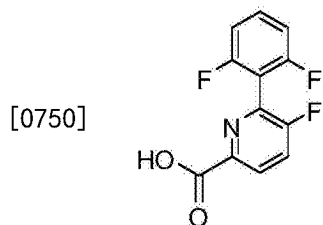
[0746] 步骤1. 6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-羧酸甲酯



[0748] 向配备有磁力搅拌棒的螺旋盖小瓶加入6-溴-5-氟吡啶-2-羧酸甲酯(Frontier Scientific,200.2mg,0.8555mmol),接着加入2-(2,6-二氟苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(Combi-Blocks,310.2mg,1.292mmol)和双(三-叔丁基膦)钯(87.5mg,0.171mmol)。将小瓶用PTFE内衬的隔片密封,抽空并用氮气回填三次。经由注射器加入1,4-

二噁烷 (3.0mL), 接着加入DIPEA (0.30mL, 1.7mmol) 和脱氧水 (0.1mL)。将混合物在100℃加热2h, 然后冷却至室温。将混合物用EtOAc (40mL) 稀释, 用水 (40mL) 和盐水 (40mL) 洗涤, 然后经Na₂SO₄干燥, 并在减压下浓缩。通过硅胶色谱 (含0-50% EtOAc的己烷) 纯化所得残余物以得到为白色固体的子标题化合物 (210.2mg, 92%)。LCMS C₁₃H₉F₃N₂O₂ (M+H)⁺的计算值:m/z = 268.1; 实测值268.0。

[0749] 步骤2. 6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-羧酸



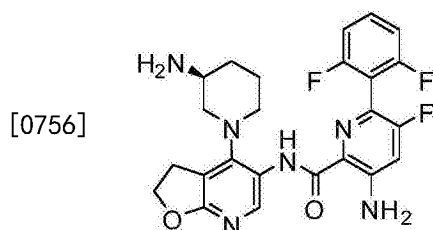
[0751] 向6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-羧酸甲酯 (210.2mg, 0.7867mmol) 和氢氧化锂一水合物 (162mg, 3.86mmol) 的混合物加入THF (3.0mL), 接着加入水 (1.0mL)。将混合物在50℃加热3h。然后将反应混合物冷却至0℃, 并缓慢加入1M HCl直至pH达到2。然后将反应混合物用水 (20mL) 稀释, 用EtOAc萃取 (3x 20mL) 并将合并的有机层用盐水 (30mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并在减压下浓缩以得到为白色固体的子标题化合物 (162.1mg, 81%)。LCMS C₁₂H₇F₃N₂O₂ (M+H)⁺的计算值:m/z = 254.0; 实测值254.0。

[0752] 步骤3. N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺

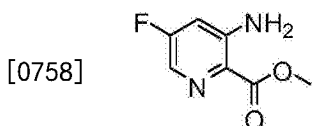
[0753] 向6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-羧酸 (15.0mg, 0.0592mmol)、[(3S)-1-(5-氨基-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-4-基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯 (19.1mg, 0.0571mmol) 和HATU (73.6mg, 0.194mmol) 中的混合物加入DMF (1.50mL), 接着加入DIPEA (84.8mg, 0.656mmol)。将反应混合物在室温搅拌2h, 然后在减压下浓缩。将DCM (2.0mL) 加入至残余物, 接着加入TFA (2.0mL)。将混合物在室温搅拌30min, 然后在减压下浓缩。使用RP-HPLC (XBridge™ C18柱, 用MeCN/含有0.15% NH₄OH的水的梯度以30mL/min的流速洗脱) 纯化所得残余物以提供为白色固体的标题化合物 (5.9mg, 22%)。LCMS C₂₄H₂₃F₃N₅O₂ (M+H)⁺的计算值:m/z = 470.2; 实测值470.2。

[0754] 实施例12

[0755] 3-氨基-N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺

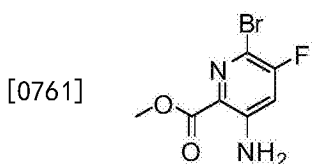


[0757] 步骤1. 3-氨基-5-氟吡啶-2-羧酸甲酯



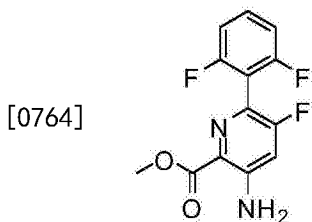
[0759] 将二氯化锡 (45g, 230mmol) 加入至5-氟-3-硝基吡啶-2-甲腈 (ArkPharm, 7.2g, 43mmol) 于EtOH (80mL) 中的溶液。将混合物在90℃搅拌2h, 然后在减压下浓缩。然后加入HCl水溶液 (10M; 40mL, 400mmol) 并将混合物在回流下加热6h。然后在减压下浓缩反应混合物并将所得残余物溶解于MeOH (120mL) 中。加入亚硫酸氯 (7.2mL, 99mmol)。然后将溶液在90℃搅拌24h。将反应混合物在减压下浓缩, 用EtOAc (300mL) 稀释, 用饱和NaHCO₃水溶液 (300mL) 和盐水 (200mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥并再次在减压下浓缩。通过硅胶色谱 (含0-100% EtOAc的己烷) 纯化所得残余物以提供子标题化合物 (4.6g, 63%)。LCMS C₇H₈FN₂O₂ (M+H)⁺的计算值:m/z = 171.0; 实测值171.1。

[0760] 步骤2. 3-氨基-6-溴-5-氟吡啶-2-羧酸甲酯



[0762] 向3-氨基-5-氟吡啶-2-羧酸甲酯 (3.6g, 21mmol) 于MeCN (60mL) 中的溶液分批加入N-溴琥珀酰亚胺 (4.1g, 23mmol)。在室温搅拌2h后, 将反应混合物用EtOAc (200mL) 稀释, 用饱和NaHCO₃水溶液 (200mL) 和盐水 (200mL) 洗涤, 然后经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。通过硅胶色谱 (含0-100% EtOAc的己烷) 纯化所得残余物以提供为淡黄色固体的子标题化合物 (4.0g, 76%)。LCMS C₇H₇BrFN₂O₂ (M+H)⁺的计算值:m/z = 249.0; 实测值249.0。

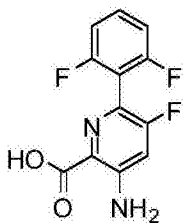
[0763] 步骤3. 3-氨基-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-羧酸甲酯



[0765] 向配备有磁力搅拌棒的螺旋盖小瓶加入3-氨基-6-溴-5-氟吡啶-2-羧酸甲酯 (99.6mg, 0.400mmol), 接着加入2-(2,6-二氟苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 (Combi-Blocks, 190mg, 0.80mmol) 和双(三-叔丁基膦) 钯 (40.9mg, 0.080mmol)。将小瓶用PTFE内衬的隔片密封, 抽空并用氮气回填三次。经由注射器加入1,4-二噁烷 (2.0mL), 接着加入DIPEA (0.14mL, 0.80mmol) 和脱氧水 (0.05mL)。将混合物在100℃加热2h。冷却至室温后, 将混合物用EtOAc (40mL) 稀释并用水 (40mL) 和盐水 (40mL) 洗涤, 然后经Na₂SO₄干燥, 并在减压下浓缩。通过硅胶色谱 (含0-50% EtOAc的己烷) 纯化所得残余物以得到为白色固体的子标题化合物 (84.0mg, 74%)。LCMS C₁₃H₁₀F₃N₂O₂ (M+H)⁺的计算值:m/z = 283.1; 实测值283.1。

[0766] 步骤4. 3-氨基-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-羧酸

[0767]



[0768] 向3-氨基-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-羧酸甲酯(84.0mg, 0.298mmol)和氢氧化锂一水合物(40.2mg, 0.958mmol)的混合物加入THF(2.0mL),接着加入水(1.0mL)。将混合物在50℃加热3h。然后将反应冷却至0℃,并缓慢加入1M HCl直至pH达到2。然后将反应混合物用水(20mL)稀释,用EtOAc萃取(3x 20mL),并将合并的有机萃取液用盐水(30mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,并在减压下浓缩以得到为白色固体的子标题化合物(68.5mg, 86%)。LCMS C₁₂H₈F₃N₂O₂ (M+H)⁺的计算值:m/z=269.0;实测值269.0。

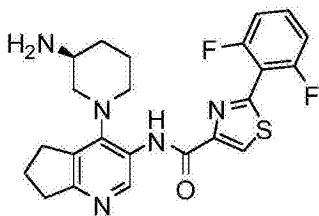
[0769] 步骤5. 3-氨基-N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺

[0770] 向3-氨基-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-羧酸(15.9mg, 0.0592mmol)、[(3S)-1-(5-氨基-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-4-基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯(19.8mg, 0.0592mmol)和HATU(72.9mg, 0.192mmol)的混合物加入DMF(1.50mL),接着加入DIPEA(84.1mg, 0.651mmol)。将反应混合物在室温搅拌2h,然后在减压下浓缩。将DCM(2.0mL)加入至残余物,接着加入TFA(2.0mL)。将混合物在室温搅拌30min,然后在减压下浓缩。使用RP-HPLC(XBridge™ C18柱,用MeCN/含有0.15%NH₄OH的水的梯度以30mL/min的流速洗脱)纯化所得残余物以提供为白色固体的标题化合物(4.9mg, 17%)。LCMS C₂₄H₂₄F₃N₆O₂ (M+H)⁺的计算值:m/z=485.2;实测值485.2。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ10.29(br s, 1H), 8.86(s, 1H), 7.60(tt, J=8.3, 6.8Hz, 1H), 7.40(br s, 2H), 7.26(t, J=8.2Hz, 2H), 7.21(d, J=11.5Hz, 1H), 4.47(t, J=9.0Hz, 2H), 3.34(t, J=8.5Hz, 2H), 3.04-2.93(m, 1H), 2.88-2.78(m, 1H), 2.69-2.57(m, 1H), 2.54-2.46(m, 1H), 2.46-2.37(m, 1H), 1.50-1.17(m, 3H), 0.95-0.78(m, 1H) ppm。

[0771] 实施例13

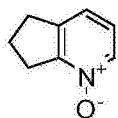
[0772] N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺

[0773]



[0774] 步骤1: 6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶1-氧化物

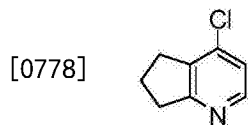
[0775]



[0776] 将mCPBA(10.0g, 44.6mmol)缓慢地加入至6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶(来自Aldrich, 5.0g, 42mmol)于DCM(50mL)中的混合物。将反应混合物在室温搅拌2h。然后溶液用

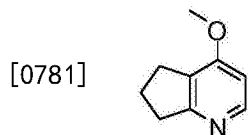
Na₂S₂O₃水溶液(50mL)和1MNaOH(50mL)洗涤。水层用DCM萃取(5x 70mL)。将合并的有机层干燥,过滤并在减压下浓缩以得到子标题化合物(4.5g,79%)。LCMS C₈H₁₀NO (M+H)⁺的计算值:m/z=136.1。实测值:136.2。

[0777] 步骤2: 4-氯-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶



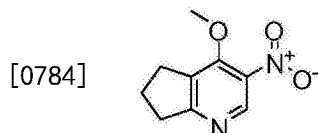
[0779] 将6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶1-氧化物(2.5g,18mmol)与POCl₃(20mL)混合。将反应混合物在120℃搅拌3h。在减压下除去过量POCl₃。将残余物于EtOAc(80mL)中稀释并用Na₂CO₃水溶液中和。过滤后,水层用EtOAc萃取两次。将合并的有机层干燥,过滤并在减压下浓缩以得到子标题化合物(2.6g,93%)。LCMS C₈H₉ClN (M+H)⁺的计算值:m/z=154.0。实测值:154.3。

[0780] 步骤3: 4-甲氧基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶



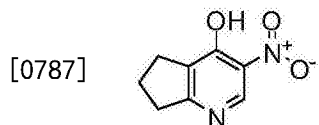
[0782] 将4-氯-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶(2.8g,18mmol)、MeOH(20mL)和甲醇钠(3.0g,56mmol)的混合物于加压烧瓶中密封并在110℃加热18h。将混合物用EtOAc稀释并用HCl中和至pH=1。在减压下除去有机溶剂。所得混合物用乙醚洗涤两次,然后用Na₂CO₃溶液中和。水层用EtOAc萃取两次。将合并的有机层干燥,过滤并在减压下浓缩以得到子标题化合物(1.20g,44%)。LCMS C₉H₁₂NO (M+H)⁺的计算值:m/z=150.1。实测值:150.2。

[0783] 步骤4: 4-甲氧基-3-硝基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶



[0785] 在0℃将4-甲氧基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶(2.90g,19.4mmol)与浓硫酸(17.0g,173mmol)混合,然后缓慢加入硝酸钾(5.3g,52mmol)于另一部分的浓硫酸(26.5g,270mmol)中的混合物。将反应混合物在80℃加热4h。将粗混合物缓慢地倒入碎冰(50g)上,用50%NaOH水溶液小心地中和至pH 8-9。将所得混合物用EtOAc萃取五次。将合并的有机萃取液干燥并在减压下浓缩以得到为褐色胶状物的粗子标题化合物(1.56g,41%),其不经进一步纯化即可使用。LCMS C₉H₁₁N₂O₃ (M+H)⁺的计算值:m/z=195.1。实测值:195.2。

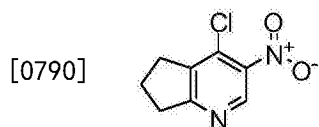
[0786] 步骤5: 3-硝基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-醇



[0788] 将4-甲氧基-3-硝基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶(1.535g,7.905mmol)于AcOH(2.6mL)中的混合物用48%HBr水溶液(2.6mL,23mmol)纯化。将含有混合物的烧瓶密封并在130℃加热40min,然后冷却。在减压下浓缩所得混合物,在冷却下使用50%NaOH将残余物中

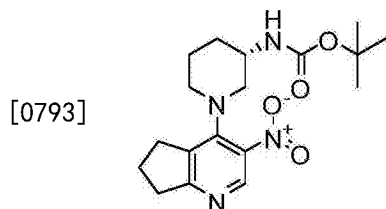
和至pH=7-8。进一步浓缩后,残余物用MeOH和THF稀释,干燥,过滤并浓缩以得到为浅褐色粉末的粗子标题化合物,其不经进一步纯化即可使用。LCMS $C_8H_9N_2O_3$ (M+H)⁺的计算值:m/z=181.1。实测值:181.2。

[0789] 步骤6: 4-氯-3-硝基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶



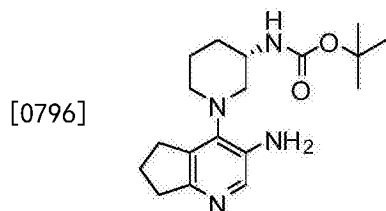
[0791] 将3-硝基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-醇(1.424g,7.904mmol)于POCl₃(11.0mL)中的溶液在110℃于密封的烧瓶中在N₂下加热2h。将粗混合物冷却至室温,并在减压下浓缩。用冰小心淬灭残余物,并用50%NaOH中和至pH 7。所得混合物用EtOAc萃取三次。将合并的有机层干燥,过滤并在减压下浓缩以得到为褐色固体的粗子标题化合物(0.82g,52%),其不经进一步纯化即可使用。LCMS $C_8H_8N_2O_2$ (M+H)⁺的计算值:m/z=199.0。实测值:199.2。

[0792] 步骤7:[(3S)-1-(3-硝基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯



[0794] 将4-氯-3-硝基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶(40mg,0.20mmol)、(3S)-哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯(81mg,0.40mmol)和三乙胺(84μL,0.60mmol)于异丙醇(0.46mL)中的混合物在100℃搅拌30min。在减压下浓缩反应混合物并通过硅胶柱色谱(用含0-40%EtOAc的己烷洗脱)纯化以得到为浅黄色粉末的子标题化合物(43mg,59%)。LCMS $C_{18}H_{27}N_4O_4$ (M+H)⁺的计算值:m/z=363.2。实测值:363.2。

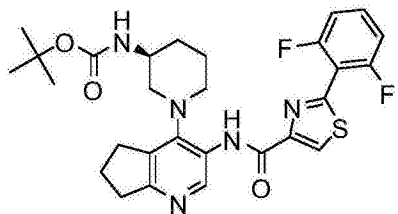
[0795] 步骤8:[(3S)-1-(3-氨基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯



[0797] 将[(3S)-1-(3-硝基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯(43mg,0.12mmol)、铁粉(106mg,1.90mmol)和NH₄Cl(127mg,2.37mmol)于EtOH(0.69mL)和水(0.11mL)中的混合物于密封管中在80℃加热1h。将混合物用EtOAc稀释并将所得溶液用饱和的Na₂CO₃水溶液洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩以得到为棕橘色粉末的子标题化合物(51mg,100%)。LCMS $C_{18}H_{29}N_4O_2$ (M+H)⁺的计算值:m/z=333.2。实测值:333.1。

[0798] 步骤9:{(3S)-1-[3-({[2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-基]羰基}氨基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基]哌啶-3-基}氨基甲酸叔丁酯

[0799]



[0800] 将[(3S)-1-(3-氨基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯(5.0mg,0.015mmol)与2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-羧酸(实施例2,步骤2,4.4mg,0.018mmol)、HATU(14mg,0.038mmol)、DMF(0.035mL)和DIPEA(5.8mg,0.045mmol)混合。将反应混合物在室温搅拌1h。将混合物过滤,浓缩并通过制备型LC-MS(XBridge™制备型C18 5μm 30x10mm OBD™柱,流速60mL/min,用MeCN和含有0.15%NH₄OH的水的梯度洗脱)纯化以得到为无色胶状物的标题化合物(4.1mg,49%)。LCMS C₂₈H₃₂F₂N₅O₃S(M+H)⁺的计算值:m/z=556.2。实测值:556.1。

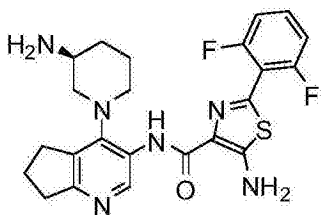
[0801] 步骤10:N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺

[0802] 将{(3S)-1-[3-({2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-基}羰基)氨基]-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基]哌啶-3-基}氨基甲酸叔丁酯(4mg,0.007mmol)溶解于DCM(0.02mL)中,然后加入TFA(0.03mL,0.4mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌30min,然后浓缩以得到残余物,其用MeOH稀释并用少量NH₄OH中和。将混合物过滤并通过制备型LC-MS(XBridge™制备型C18 30x10mm,5m OBD™柱,用MeCN和含有0.15%NH₄OH的水的梯度以60mL/min的流速洗脱)纯化以提供标题化合物(1.9mg,58%)。LCMS C₂₃H₂₄F₂N₅O₃S(M+H)⁺的计算值:m/z=456.2。实测值:456.1。

[0803] 实施例14

[0804] 5-氨基-N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺

[0805]

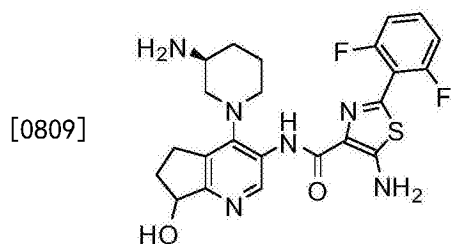


[0806] 将[(3S)-1-(3-氨基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯(15mg,0.045mmol)、5-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-羧酸(19mg,0.054mmol)、HATU(43mg,0.11mmol)和DIPEA(24μL,0.14mmol)于干燥DMF(0.11mL)中的混合物在室温搅拌16h。在减压下浓缩反应混合物以得到中间体,其用TFA(0.070mL,0.90mmol)处理。将所得反应混合物在室温搅拌1h,然后在减压下浓缩。残余物用MeOH稀释并用少量NH₄OH中和。将混合物过滤并通过制备型LC-MS(XBridge™制备型C18 5μm 30x10mm OBD™柱,流速60mL/min,用MeCN和含有1.5%NH₄OH的水的梯度洗脱)纯化以得到为白色粉末的标题化合物(7.5mg,35%)。LCMS C₂₃H₂₅F₂N₆O₃S(M+H)⁺的计算值:m/z=471.2。实测值:471.1。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ9.24(s,1H),7.61(s,2H),7.57-7.45(m,1H),7.36-7.17(m,2H),3.12-2.96(m,3H),2.91(t,J=9.8Hz,1H),2.88-2.70(m,4H),2.66-2.55(m,1H),

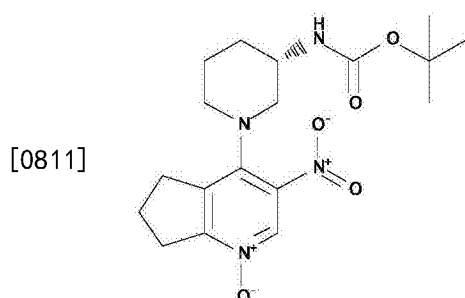
2.07-1.99 (m, 2H), 1.86-1.56 (m, 3H), 1.18-1.01 (m, 1H) ppm.

[0807] 实施例15

[0808] 5-氨基-N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺

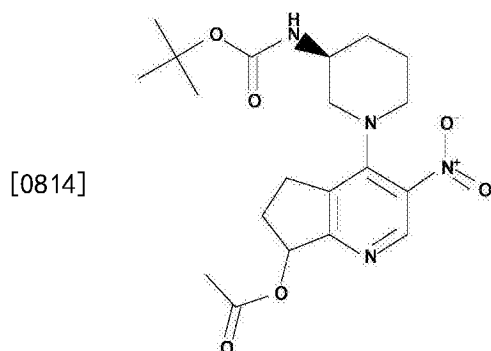


[0810] 步骤1: [(3S)-1-(3-硝基-1-氧代-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯



[0812] 在0℃将mCPBA (198mg, 0.883mmol) 缓慢地加入至[(3S)-1-(3-硝基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯 (301mg, 0.83mmol) 于DCM (1.1mL) 中的溶液。然后将反应混合物在室温搅拌67h。将混合物用Na₂S₂O₃水溶液和1M NaOH处理,然后在室温搅拌30min。将反应混合物用DCM萃取三次。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩以得到为浅橙色粉末的子标题化合物 (277mg, 88%), 其不经进一步纯化即可使用。LCMS C₁₈H₂₇N₄O₅ (M+H)⁺的计算值:m/z=379.2。实测值:379.2。

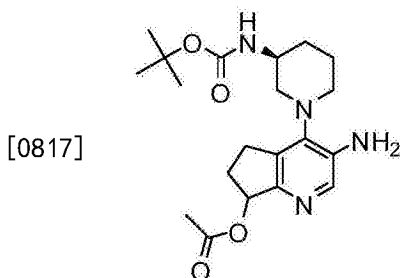
[0813] 步骤2: 乙酸4-[(3S)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]哌啶-1-基]-3-硝基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-基酯



[0815] 将Ac₂O (0.90g, 8.8mmol) 和[(3S)-1-(3-硝基-1-氧代-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯 (270mg, 0.714mmol) 的混合物密封且在90℃加热1h, 然后冷却至室温。将过量Ac₂O在减压下除去。将残余物溶解于DCM中,然后倾入冰冷的Na₂CO₃水溶液。将混合物用DCM萃取两次。将合并的萃取液干燥,过滤并在减压下浓缩以得到粗产物,其通过制备型LC-MS (XBridge™制备型C18 5μm 30x10mm OBD™柱,流速60mL/min,用

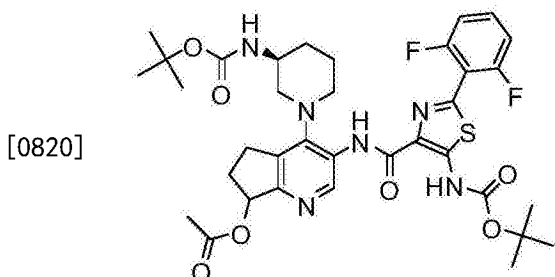
MeCN和含有0.15%NH₄OH的水的梯度洗脱)纯化以提供为黄色粉末的子标题化合物(65mg, 22%)。LCMS C₂₀H₂₉N₄O₆ (M+H)⁺的计算值:m/z=421.2。实测值:421.3。

[0816] 步骤3: 乙酸3-氨基-4-[(3S)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]哌啶-1-基]-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-基酯



[0818] 将乙酸4-[(3S)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]哌啶-1-基]-3-硝基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-基酯(64mg, 0.15mmol)、AcOH(0.90mL)、水(0.10mL)和铁粉(149mg, 2.66mmol)的混合物在室温搅拌20min。将混合物用EtOAc稀释且通过短硅胶塞过滤。将滤液在减压下浓缩,用EtOAc稀释并用Na₂CO₃水溶液洗涤。干燥有机层,过滤并在减压下浓缩以得到为黄色固体的子标题化合物(66mg),其不经进一步纯化即可使用。LCMS C₂₀H₃₁N₄O₄ (M+H)⁺的计算值:m/z=391.2。实测值:391.1。

[0819] 步骤4: 乙酸3-([5-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-基]羰基)氨基-4-[(3S)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]哌啶-1-基]-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-基酯



[0821] 乙酸3-氨基-4-[(3S)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]哌啶-1-基]-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-基酯(20mg, 0.051mmol)、(5-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-羧酸(实施例1,步骤6,22mg, 0.062mmol)、HATU(49mg, 0.13mmol)、DMF(0.12mL)和DIPEA(20mg, 0.15mmol)混合在一起并在室温搅拌16h。在减压下浓缩混合物并通过硅胶柱色谱(用含0-100%EtOAc的己烷洗脱)纯化以得到为无色胶状物的子标题化合物(30mg, 80%)。LCMS C₃₅H₄₃F₂N₆O₇S (M+H)⁺的计算值:m/z=729.3。实测值:729.1。

[0822] 步骤5: 5-氨基-N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺

[0823] 将含乙酸3-([5-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-基]羰基)氨基-4-[(3S)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]哌啶-1-基]-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-基酯(30mg, 0.041mmol)的MeOH(0.59mL)与1.0M NaOH(0.30mL, 0.30mmol)和THF(0.3mL)混合。将反应混合物在室温搅拌25min。在减压下除去有机溶剂。水层用EtOAc萃取两次。将合并的有机层干燥,过滤并在减压下浓缩以得到中间体(19mg)。将中间体用冰冷的于DCM中

的TFA (4.0M; 1.0mL, 4.0mmol) 粗粒。在室温搅拌20min后,在减压下浓缩反应混合物。残余物用MeOH稀释并用少量NH₄OH中和。将所得混合物过滤并通过制备型LC-MS (XBridge™制备型C18 5μm 30x10mm OBD™柱,流速60mL/min,用MeCN和含有0.15%NH₄OH的水的梯度洗脱) 纯化以提供为两种非对映异构体的标题化合物。

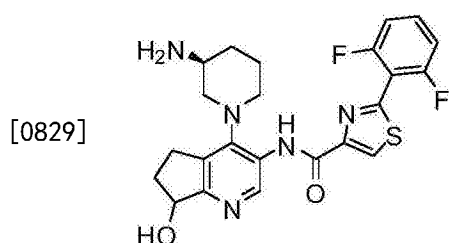
[0824] 非对映异构体1.第一峰。保留时间1.786min,LCMS C₂₃H₂₅F₂N₆O₂S (M+H)⁺的计算值:m/z=487.2;实测值:487.1。

[0825] 非对映异构体2.第二峰。保留时间1.875min,LCMS C₂₃H₂₅F₂N₆O₂S (M+H)⁺的计算值:m/z=487.2;实测值:487.1。

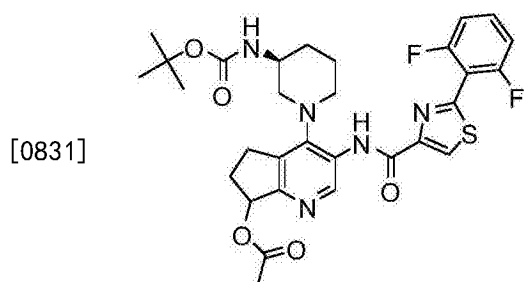
[0826] 非对映异构体对应于标题化合物的 (7R) 和 (7S) 非对映异构体。

[0827] 实施例16

[0828] N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺



[0830] 步骤1:乙酸4-{(3S)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]哌啶-1-基}-3-({[2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-基]羰基}氨基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-基酯



[0832] 将乙酸3-氨基-4-{(3S)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]哌啶-1-基}-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-基酯 (7.0mg, 0.018mmol)、2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-羧酸 (5.2mg, 0.022mmol)、HATU (17mg, 0.045mmol)、DMF (0.042mL) 和DIPEA (7.0mg, 0.054mmol) 混合在一起并将混合物在室温搅拌1h。将混合物过滤,浓缩并通过制备型LC-MS (XBridge™制备型C18 5μm 30x10mm OBD™柱,流速60mL/min,用MeCN和含有0.15%NH₄OH的水的梯度洗脱) 纯化以得到为浅黄色粉末的纯子标题化合物 (3.7mg, 34%)。LCMS C₃₀H₃₄F₂N₅O₅S (M+H)⁺的计算值:m/z=614.2。实测值:614.1。

[0833] 步骤2:N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺

[0834] 将乙酸4-{(3S)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]哌啶-1-基}-3-({[2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-基]羰基}氨基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-基酯 (4.0mg, 0.0065mmol) 与MeOH (77μL)、THF (39μL) 和1.0M NaOH (42μL, 0.042mmol) 混合。将反应混合物在室温搅拌30min。在减压下除去有机溶剂。所得水溶液用NH₄Cl水溶液稀释并用EtOAc萃取两次。将合

并的有机层干燥,过滤并浓缩以得到中间体。将中间体溶解于DCM (0.066mL) 和TFA (0.066mL, 0.86mmol) 的混合物中。将所得溶液在室温搅拌30min,然后在减压下浓缩。将残余物用MeOH稀释,用NH₄OH中和,过滤并通过制备型LC-MS (XBridge™制备型C18 5μm 30x10mm OBD™柱,流速60mL/min,用MeCN和含有0.15%NH₄OH的水的梯度洗脱) 纯化以得到为白色粉末的标题化合物的两种非对映异构体。

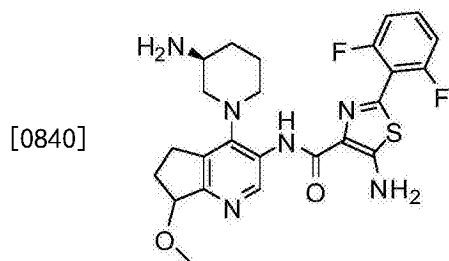
[0835] 非对映异构体1。第一峰。保留时间1.685min, LCMS C₂₃H₂₄F₂N₅O₂S (M+H)⁺的计算值: m/z=472.2。实测值:471.1。

[0836] 非对映异构体2。第二峰。保留时间1.797min, LCMS C₂₃H₂₄F₂N₅O₂S (M+H)⁺的计算值: m/z=472.2。实测值:471.1。

[0837] 非对映异构体对应于标题化合物的 (7R) 和 (7S) 非对映异构体。

[0838] 实施例17

[0839] 5-氨基-N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-7-甲氧基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺



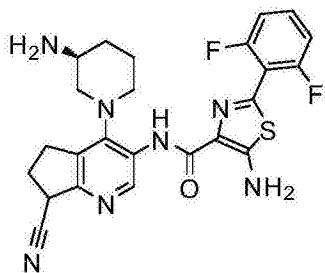
[0841] 在0℃将NaH (0.35mg, 0.014mmol) 加入至 { (3S)-1-[3-({[5-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-基]羰基}氨基)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基]哌啶-3-基} 氨基甲酸叔丁酯 (4.0mg, 0.0058mmol) 于THF (0.024mL) 中的溶液。将反应混合物在0℃搅拌1h,然后加入甲基碘 (2.1mg, 0.015mmol)。将反应混合物在0℃搅拌1h并用NH₄Cl水溶液淬灭。将混合物用EtOAc萃取三次。干燥有机层,过滤并在减压下浓缩。通过制备型LC-MS (XBridge™制备型C18 5μm 30x10mm OBD™柱,流速60mL/min,用MeCN和含有0.15%NH₄OH的水的梯度洗脱) 纯化残余物以得到中间体。

[0842] 将中间体溶解于TFA (0.0090mL, 0.12mmol) 于DCM (0.018mL) 中的混合物并将所得混合物在室温反应1h。在减压下浓缩反应混合物,然后用MeOH稀释,并用NH₄OH中和。过滤后,通过制备型LC-MS (XBridge™制备型C18 5μm 30x10mm OBD™柱,流速60mL/min,用MeCN和含有0.15%NH₄OH的水的梯度洗脱) 纯化粗产物以得到为非对映异构体混合物的标题化合物 (1.6mg, 55%)。LCMS C₂₄H₂₇F₂N₆O₂S (M+H)⁺的计算值: m/z=501.2。实测值:501.1。产物为标题化合物的 (7R) 和 (7S) 非对映异构体的混合物。

[0843] 实施例18

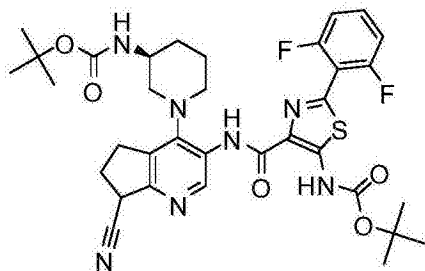
[0844] 5-氨基-N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-7-氰基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺

[0845]



[0846] 步骤1: {(3S)-1-[3-({[5-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-基]羰基}氨基)-7-氰基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基]哌啶-3-基}氨基甲酸叔丁酯

[0847]



[0848] 在0℃向{(3S)-1-[3-({[5-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-基]羰基}氨基)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基]哌啶-3-基}氨基甲酸叔丁酯(12.0mg, 0.0175mmol)和三乙胺(7.3μL, 0.052mmol)于DCM(0.12mL)中的混合物加入甲磺酰氯(20.0mg, 0.175mmol)。将反应混合物升温至室温并搅拌3h,然后在减压下浓缩至干。将所得粗甲磺酸酯溶解于DMF(48μL)中,加入氰化钠(50mg, 1mmol),并将混合物在室温搅拌2h。过滤后,将粗品通过制备型LC-MS(XBridge™制备型C18 5μm 30x10mm OBD™柱,流速60mL/min,用MeCN和含有0.15%NH₄OH的水的梯度洗脱)纯化以得到为两种非对映异构体混合物的子标题化合物(5mg, 40%)。LCMS C₃₄H₄₀F₂N₇O₅S (M+H)⁺的计算值:m/z=696.3。实测值:696.1。

[0849] 步骤2: 5-氨基-N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-7-氰基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺

[0850] 将TFA(0.02mL, 0.3mmol)加入至{(3S)-1-[3-({[5-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-基]羰基}氨基)-7-氰基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基]哌啶-3-基}氨基甲酸叔丁酯(5.0mg, 0.0072mmol)于DCM(0.009mL)中的溶液。将反应混合物在室温搅拌15min,然后在减压下蒸发。所得混合物用MeOH稀释并用少量NH₄OH中和。过滤后,通过制备型LC-MS(XBridge™制备型C18 5μm 30x10mm OBD™柱,流速60mL/min,用MeCN和含有0.15%NH₄OH的水的梯度洗脱)纯化粗产物以得到为两种非对映异构体混合物的标题化合物(4mg),其进一步通过手性制备型LC(Phenomenex Lux®纤维素-1柱, 21.2x250mm, 5μm颗粒,流速18mL/min,用含45%EtOH的己烷等度洗脱)纯化以得到为两种分离非对映异构体的标题化合物。

[0851] 非对映异构体1。第一峰(0.5mg)。保留时间1.579min。LCMS C₂₄H₂₄F₂N₇O₅S (M+H)⁺的计算值:m/z=496.2。实测值:496.1。

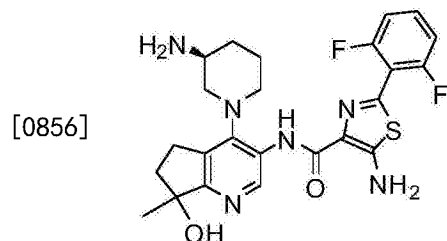
[0852] 非对映异构体2。第二峰(0.8mg)。保留时间1.617min。LCMS C₂₄H₂₄F₂N₇O₅S (M+H)⁺的

计算值: $m/z=496.2$ 。实测值:496.1。

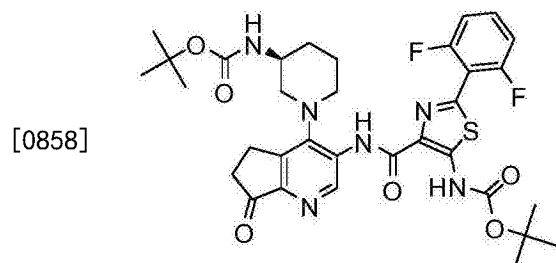
[0853] 非对映异构体对应于标题化合物的 (7R) 和 (7S) 非对映异构体。

[0854] 实施例19

[0855] 5-氨基-N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-7-羟基-7-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺

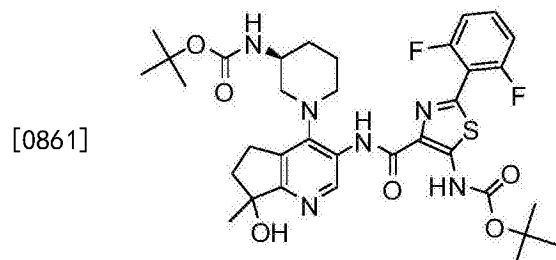


[0857] 步骤1: { (3S)-1-[3-({[5-[(叔丁氧基羰基) 氨基]-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-基]羰基} 氨基)-7-氧代-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基]哌啶-3-基} 氨基甲酸叔丁酯



[0859] 将戴斯-马丁过碘烷 (12mg, 0.028mmol) 加入至 (3S)-1-[3-({[5-[(叔丁氧基羰基) 氨基]-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-基]羰基} 氨基)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基]哌啶-3-基} 氨基甲酸叔丁酯 (15mg, 0.022mmol) 于DCM (0.098mL) 中的溶液。将反应混合物在室温搅拌1h。将溶液用1M NaOH中和, 用MeOH稀释并过滤。然后在减压下浓缩混合物并通过制备型LC-MS (XBridge™制备型C18 5μm 30x10mm OBD™柱, 流速60mL/min, 用MeCN和含有0.15% NH₄OH的水的梯度洗脱) 纯化粗产物以得到为灰白色粉末的子标题化合物 (7.5mg, 50%)。LCMS C₃₃H₃₉F₂N₆O₆S (M+H)⁺的计算值: $m/z=685.3$ 。实测值:685.1。

[0860] 步骤2: { (3S)-1-[3-({[5-[(叔丁氧基羰基) 氨基]-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-基]羰基} 氨基)-7-羟基-7-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基]哌啶-3-基} 氨基甲酸叔丁酯



[0862] 将于THF中的甲基溴化镁 (3.0M, 5.8μL, 0.018mmol) 加入至 { (3S)-1-[3-({[5-[(叔丁氧基羰基) 氨基]-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-基]羰基} 氨基)-7-氧代-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基]哌啶-3-基} 氨基甲酸叔丁酯 (3.0mg, 0.0044mmol) 于THF

(0.068mL)中的溶液,将其在N₂下搅拌并于冰浴中冷却。在1h时间内将反应混合物缓慢升温至室温。将EtOAc加入至反应混合物,然后将1M HCl缓慢加入以调节pH至7。水层用EtOAc萃取两次。将有机萃取液合并,经Na₂SO₄干燥,然后过滤并在减压下浓缩以得到标题化合物。LCMS C₃₄H₄₃F₂N₆O₆S (M+H)⁺的计算值:m/z=701.3。实测值:701.1。

[0863] 步骤3: 5-氨基-N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-7-羟基-7-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺

[0864] 将TFA (0.02mL, 0.2mmol) 加入至{(3S)-1-[3-({[5-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-基]羰基}氨基)-7-羟基-7-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基]哌啶-3-基}氨基甲酸叔丁酯(4.0mg, 0.0044mmol)于DCM (0.01mL)中的溶液。将反应混合物在室温搅拌30min,然后用MeOH稀释并用NH₄OH中和。过滤后,通过制备型LC-MS (Waters SunFire™制备型C18 5μm 30x10mm柱,流速60mL/min,用MeCN和含有0.1%TFA的水的梯度洗脱)纯化粗品以得到为两种非对映异构体的标题化合物三-三氟乙酸盐。

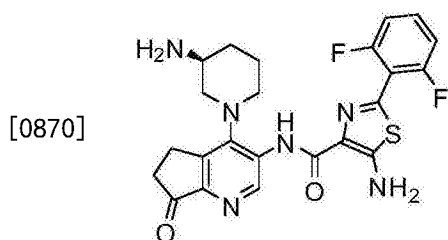
[0865] 非对映异构体1。第一峰。保留时间1.282min。LCMS C₂₄H₂₇F₂N₆O₂S (M+H)⁺的计算值:m/z=501.2。实测值:501.1。

[0866] 非对映异构体2。第二峰。保留时间1.381min。LCMS C₂₄H₂₇F₂N₆O₂S (M+H)⁺的计算值:m/z=501.2。实测值:501.1。

[0867] 非对映异构体对应于标题化合物的(7R)和(7S)非对映异构体。

[0868] 实施例20

[0869] 5-氨基-N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-7-氧代-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺

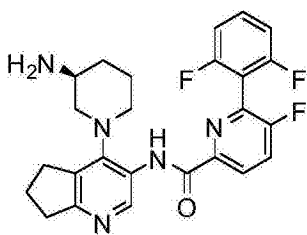


[0871] 将{(3S)-1-[3-({[5-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-基]羰基}氨基)-7-氧代-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基]哌啶-3-基}氨基甲酸叔丁酯(2.0mg, 0.0029mmol)于DCM (0.009mL)中的溶液用TFA (0.01mL, 0.1mmol)处理。将反应混合物在室温搅拌1h,浓缩,然后用MeOH稀释并用NH₄OH中和。过滤后,通过制备型LC-MS (XBridge™制备型C18 5μm 30x10mm OBD™柱,流速60mL/min,用MeCN和含有0.15%NH₄OH的水的梯度洗脱)纯化粗品以得到为白色粉末的标题化合物(1.3mg, 92%)。LCMS C₂₃H₂₃F₂N₆O₂S (M+H)⁺的计算值:m/z=485.2。实测值:485.1。

[0872] 实施例21

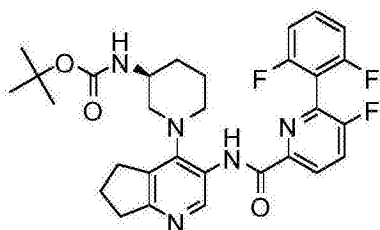
[0873] N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺

[0874]



[0875] 步骤1: { (3S)-1-[3-({[6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-基]羰基}氨基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基]哌啶-3-基}氨基甲酸叔丁酯

[0876]



[0877] 将[(3S)-1-(3-氨基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯(5.0mg, 0.015mmol)、6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-羧酸(4.6mg, 0.018mmol)、HATU(14mg, 0.038mmol)、DMF(0.035mL)和DIPEA(5.8mg, 0.045mmol)混合在一起并在室温搅拌1h。将混合物过滤,在减压下浓缩并通过制备型LC-MS(XBridge™制备型C18 30x10mm 5μm OBD™柱,流速60mL/min,用MeCN和含有0.15%NH₄OH的水的梯度洗脱)纯化以得到为无色胶状物的子标题化合物(4.1mg, 48%)。LCMS C₃₀H₃₃F₃N₅O₃ (M+H)⁺的计算值:m/z=568.3。实测值:568.1。

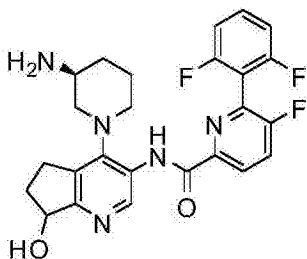
[0878] 步骤2:N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺

[0879] 将{(3S)-1-[3-({[6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-基]羰基}氨基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基]哌啶-3-基}氨基甲酸叔丁酯(4.0mg, 0.0070mmol)于DCM(0.02mL)中的溶液用TFA(0.03mL, 0.4mmol)处理。将所得反应混合物在室温搅拌30min,然后浓缩以得到残余物,其用MeOH稀释并用少量NH₄OH中和。过滤后,通过制备型LC-MS(XBridge™制备型C18 5μm 30x10mm OBD™柱,流速60mL/min,用MeCN和含有0.15%NH₄OH的水的梯度洗脱)纯化粗品以提供标题化合物(2.2mg, 67%)。LCMS C₂₅H₂₅F₃N₅O (M+H)⁺的计算值:m/z=468.2。实测值:468.1。

[0880] 实施例22

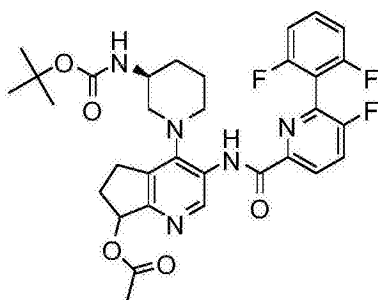
[0881] N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺

[0882]



[0883] 步骤1:乙酸4-{(3S)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]哌啶-1-基}-3-({[6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-基]羰基}氨基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-基酯

[0884]



[0885] 将乙酸3-氨基-4-[(3S)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]哌啶-1-基]-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-基酯(6.0mg,0.015mmol)、6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-羧酸(4.7mg,0.018mmol)、HATU(15.0mg,0.038mmol)、DMF(0.036mL)和DIPEA(6.0mg,0.046mmol)混合在一起并在室温搅拌1h。将混合物过滤,在减压下浓缩,并通过制备型LC-MS(XBridge™制备型C18,30x10mm 5μm OBD™柱,流速60mL/min,用MeCN和含有NH₄OH的水的梯度洗脱)纯化以得到为无色胶状物的标题化合物(4.0mg,42%)。LCMS C₃₂H₃₅F₃N₅O₅ (M+H)⁺的计算值:m/z=626.3。实测值:626.1。

[0886] 步骤2:N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺

[0887] 将乙酸4-[(3S)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]哌啶-1-基]-3-({[6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-基]羰基}氨基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-基酯(4.0mg,0.0064mmol)与MeOH(76μL)、THF(38μL)和1.0M NaOH(42μL,0.042mmol)混合。将反应混合物在室温搅拌30min。在减压下除去有机溶剂。水层用NH₄Cl水溶液稀释,然后用EtOAc萃取两次。将合并的有机层干燥,过滤并在减压下浓缩以得到中间体,其用DCM(0.065mL)和TFA(0.065mL,0.84mmol)处理。将混合物在室温搅拌30min,然后在减压下浓缩。残余物用MeOH稀释并用少量NH₄OH中和。将所得混合物过滤并通过制备型LC-MS(XBridge™制备型C18 5μm 30x10mm OBD™柱,流速60mL/min,用MeCN和含有0.15%NH₄OH的水的梯度洗脱)纯化以得到为白色粉末的标题化合物的两种非对映异构体。

[0888] 非对映异构体1。第一峰。保留时间2.138min,LCMS C₂₅H₂₅F₃N₅O₂ (M+H)⁺的计算值:m/z=484.2。实测值:484.0。

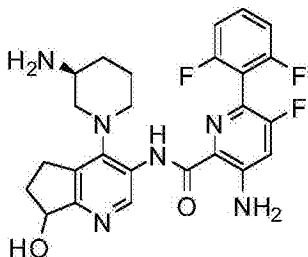
[0889] 非对映异构体2。第二峰。保留时间2.219min,LCMS C₂₅H₂₅F₃N₅O₂ (M+H)⁺的计算值:m/z=484.2。实测值:484.0。¹H NMR(500MHz,CD₃CN):δ10.80(br,2H),9.52(s,1H),8.39(dd,J=8.0,4.0Hz,1H),7.93(t,J=8.0Hz,1H),4.92(m,1H),3.14(m,1H),3.01(m,2H),2.87(m,1H),2.82(m,2H),2.66(m,1H),2.53(m,2H),2.45(m,2H),1.95(m,1H),1.54(m,1H),1.43(m,1H),0.95(m,1H) ppm。

[0890] 非对映异构体对应于标题化合物的(7R)和(7S)非对映异构体。

[0891] 实施例23

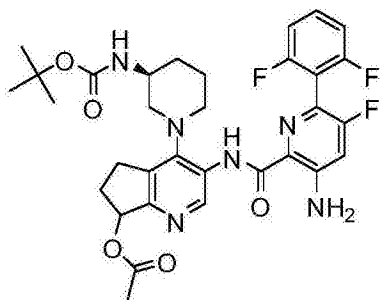
[0892] 3-氨基-N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺

[0893]



[0894] 步骤1: 乙酸3-({[3-氨基-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-基]羰基}氨基)-4-((3S)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]哌啶-1-基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-基酯

[0895]



[0896] 将乙酸3-氨基-4-((3S)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]哌啶-1-基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-基酯 (6.0mg, 0.015mmol)、3-氨基-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-羧酸 (4.9mg, 0.018mmol)、HATU (15mg, 0.038mmol)、DMF (0.036mL) 和DIPEA (6.0mg, 0.046mmol) 混合在一起并在室温搅拌16h。将混合物过滤,在减压下浓缩,并通过制备型LC-MS (XBridge™ 制备型C18 5μm 30x10mm OBD™柱,流速60mL/min,用MeCN和含有0.15%NH₄OH的水的梯度洗脱) 纯化以得到为无色胶状物的子标题化合物 (4mg, 41%)。LCMS C₃₂H₃₆F₃N₆O₅ (M+H)⁺ 的计算值:m/z=641.3。实测值:641.0。

[0897] 步骤2: 3-氨基-N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺

[0898] 将乙酸3-({[3-氨基-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-基]羰基}氨基)-4-((3S)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]哌啶-1-基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-基酯 (4.0mg, 0.0062mmol) 与MeOH (74μL)、THF (37μL) 和1.0M NaOH (41μL, 0.041mmol) 混合。将反应混合物在室温搅拌30min。在减压下除去有机溶剂。水层用NH₄Cl水溶液稀释,然后用EtOAc萃取两次。将合并的有机层干燥,过滤并在减压下浓缩以得到中间体,其用DCM (0.064mL) 和TFA (0.064mL, 0.82mmol) 处理。将所得混合物在室温搅拌30min,然后在减压下浓缩。残余物用MeOH稀释并用NH₄OH中和。将所得混合物过滤并通过制备型LC-MS (XBridge™ 制备型C18 5μm 30x10mm OBD™柱,流速60mL/min,用MeCN和含有0.15%NH₄OH的水的梯度洗脱) 纯化以得到为白色粉末的标题化合物的两种非对映异构体。

[0899] 非对映异构体1。第一峰。保留时间1.703min。LCMS C₂₅H₂₆F₃N₆O₂ (M+H)⁺ 的计算值:m/z=499.2。实测值:499.0。

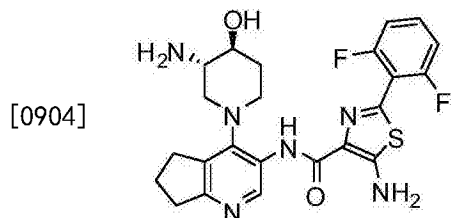
[0900] 非对映异构体2。第二峰。保留时间1.947min。LCMS C₂₅H₂₆F₃N₆O₂ (M+H)⁺ 的计算值:m/z=499.2。实测值:499.0。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ10.58 (br, 2H), 9.37 (s, 1H), 7.56 (t, J=8.01H), 7.52 (br, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.75 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.78 (m, 2H), 2.43 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.24 (m, 1H),

1.75 (m, 1H), 1.40 (m, 1H), 1.22 (m, 2H), 0.79 (m, 1H) ppm.

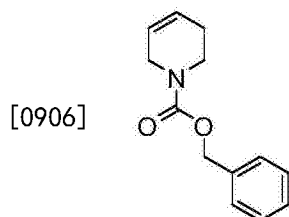
[0901] 非对映异构体对应于标题化合物的 (7R) 和 (7S) 非对映异构体。

[0902] 实施例24

[0903] 5-氨基-N-{4-[3,4-反式-3-氨基-4-羟基哌啶-1-基]-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺 (对映异构体1)

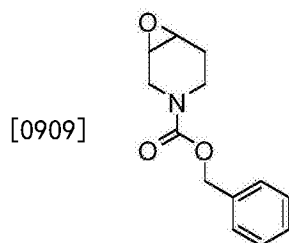


[0905] 步骤1: 3,6-二羟基吡啶-1 (2H)-羧酸苄酯



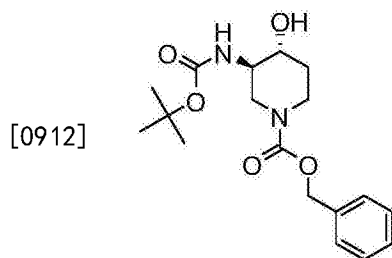
[0907] 将1,2,3,6-四氢吡啶 (4.90g, 58.9mmol)、DCM (40mL)、N-(苄基氧羰基氧基)琥珀酰亚胺 (15.2g, 61.0mmol) 和三乙胺 (10.0mL, 71.7mmol) 混合在一起并在室温搅拌16h。将反应混合物用EtOAc和水稀释。干燥有机层, 过滤并在减压下浓缩。通过用含EtOAc的己烷 (0至40%) 洗脱的硅胶色谱纯化所得残余物以得到为透明油状物的子标题化合物。LCMS $C_{13}H_{16}NO_2$ (M+H)⁺ 的计算值: m/z = 218.1。实测值: 218.0。

[0908] 步骤2: 7-氧杂-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷-3-羧酸苄酯



[0910] 将mCPBA (14.6g, 63.3mmol) 缓慢地加入至3,6-二羟基吡啶-1 (2H)-羧酸苄酯 (12.50g, 57.5mmol) 于DCM (80mL) 中的搅拌溶液, 将其于冰浴中冷却。将反应混合物升温至室温并搅拌16h。然后用Na₂CO₃水溶液淬灭反应混合物并将有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到子标题化合物。LCMS $C_{13}H_{16}NO_3$ (M+H)⁺ 的计算值: m/z = 234.1。实测值: 234.0。

[0911] 步骤3: (3R,4R)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-4-羟基哌啶-1-羧酸苄酯和(3S,4S)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-4-羟基哌啶-1-羧酸苄酯



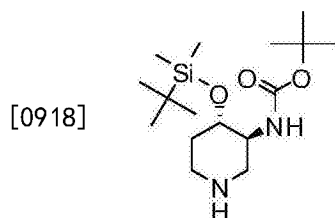
[0913] 将7-氧杂-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷-3-羧酸苄酯(13.4g, 57.4mmol)、14.8M NH_4OH 水溶液(200mL, 2.9mol)和EtOH(200mL)于密封的烧瓶中混合在一起并在70℃加热5h。在减压下除去溶剂。将残余物用DCM(80mL)稀释,然后加入二碳酸二叔丁酯(12.5g, 57.4mmol)和三乙胺(8.0mL, 57mmol)。将反应混合物在室温搅拌2h。然后在减压下除去溶剂并通过用含EtOAc的己烷(0-80%)洗脱的硅胶柱色谱纯化残余物以得到子标题化合物,其经受手性LC-MS分离(Phenomenex Lux[®]纤维素-1柱, 21.2x250mm, 5微米颗粒, 流速18mL/min, 用含45% EtOH的己烷等度洗脱)以提供两种对映异构体。

[0914] 3,4-反式-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-4-羟基哌啶-1-羧酸苄酯对映异构体1。第一峰保留时间7.163min, LCMS $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$)⁺的计算值: $m/z=373.2$ 。实测值:373.1。(暂时被称为3S, 4S对映异构体)。

[0915] 3,4-反式-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-4-羟基哌啶-1-羧酸苄酯对映异构体2。第二峰保留时间9.247min, LCMS $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$)⁺的计算值: $m/z=373.2$ 。实测值:373.1。(暂时被称为3R, 4R对映异构体)。

[0916] LCMS $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$)⁺的计算值: $m/z=373.2$ 。实测值:373.1。

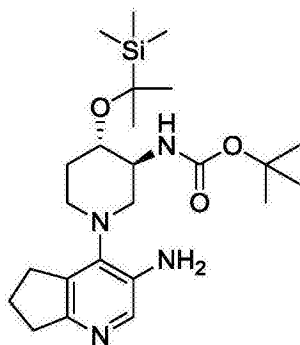
[0917] 步骤4: (3,4-反式-4-{[(叔丁基(二甲基)甲硅烷基)氧基]哌啶-3-基}氨基甲酸叔丁酯(对映异构体1)



[0919] 将获自手性分离(步骤3, 峰1)的3,4-反式-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-4-羟基哌啶-1-羧酸苄酯(0.50g, 1.4mmol)(对映异构体1)与1H-咪唑(0.11g, 1.6mmol)、DMAP(0.017g, 0.14mmol)、DCM(15mL)和叔丁基二甲基氯甲硅烷(0.24g, 1.6mmol)混合。将反应混合物在室温搅拌16h。真空过滤后,将滤液在减压下浓缩,并通过使用含EtOAc的己烷(0-30%)的硅胶柱色谱纯化以得到中间体(0.50g)。将中间体溶解于EtOAc(5mL)和MeOH(5mL)中,加入10%Pd碳(0.10g)并将反应混合物在25psi氢化2h。真空过滤后,在真空下浓缩滤液以得到子标题化合物。LCMS $\text{C}_{16}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺的计算值: $m/z=331.2$ 。实测值:331.3。产物的立体化学暂时被称为(3S, 4S)。

[0920] 步骤5: (1-(3-氨基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)-3,4-反式-4-{[(叔丁基(二甲基)甲硅烷基)氧基]哌啶-3-基}氨基甲酸叔丁酯(对映异构体1)

[0921]



[0922] 将4-氯-3-硝基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶(40mg,0.20mmol)、(3,4-反式-4-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(80mg,0.24mmol)(对映异构体1)和三乙胺(0.084mL,0.60mmol)于异丙醇(0.50mL)中的混合物在70℃搅拌18h。在减压下浓缩反应混合物并通过硅胶柱色谱(用含0-40%EtOAc的己烷洗脱)纯化以得到为浅黄色粉末的中间体(81mg)。将中间体溶解于AcOH(0.90mL)和水(0.10mL)中。加入铁粉(51mg,0.91mmol)并将反应混合物在室温搅拌1h。在减压下除去溶剂并将残余物用EtOAc稀释并用NaHCO₃水溶液中和。将有机萃取液经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩以得到子标题化合物。LCMS C₂₄H₄₃N₄O₃Si (M+H)⁺的计算值:m/z=463.3。实测值:463.1。产物的立体化学暂时被称为(3S,4S)。

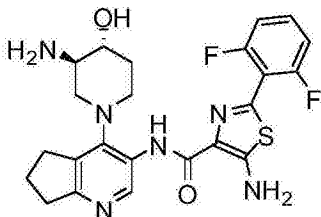
[0923] 步骤6: 5-氨基-N-{4-[(3,4-反式-3-氨基-4-羟基哌啶-1-基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基]-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺(对映异构体1)

[0924] 将含有(1-(3-氨基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)-3,4-反式-4-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(对映异构体1)(0.010g,0.022mmol)、5-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-羧酸(0.0085g,0.024mmol)、HATU(0.033g,0.086mmol)、DMF(0.15mL)和DIPEA(0.011g,0.088mmol)的混合物在室温搅拌18h。将反应混合物用EtOAc稀释并用NaOH水溶液洗涤。将有机萃取液在减压下浓缩,并通过硅胶柱色谱(用含0-100%EtOAc的己烷洗脱)纯化残余物以得到中间体(8mg)。将中间体用于二噁烷中的HCl(4.0M;2.5mL,10mmol)处理并在室温搅拌1h,然后在减压下浓缩。将残余物溶解于MeOH中,用NH₄OH水溶液中和,并通过制备型LC-MS(XBridgeTM制备型C18 5μm 30x10mm OBDTM柱,流速60mL/min,用MeCN和含有0.15%NH₄OH的水的梯度洗脱)纯化以提供标题化合物。LCMS C₂₃H₂₅F₂N₆O₂S (M+H)⁺的计算值:m/z=487.2。实测值:487.1。产物的立体化学暂时被称为(3S,4S)。

[0925] 实施例25

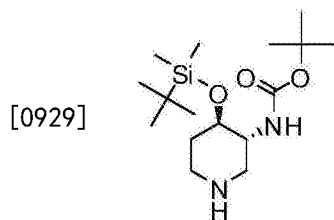
[0926] 5-氨基-N-{4-[3,4-反式-3-氨基-4-羟基哌啶-1-基]-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺(对映异构体2)

[0927]



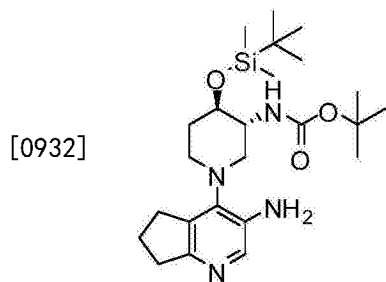
[0928] 步骤1: (3,4-反式-4-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]哌啶-3-基)氨基甲酸叔

丁酯(对映异构体2)



[0930] 将获自手性分离(实施例24,步骤3,峰2)的3,4-反式-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-4-羟基哌啶-1-羧酸苄酯(0.50g,1.4mmol)(对映异构体2)与1H-咪唑(0.11g,1.6mmol)、DMAP(0.017g,0.14mmol)、DCM(15mL)和叔丁基二甲基氯甲硅烷(0.24g,1.6mmol)混合。将反应混合物在室温搅拌16h,然后通过真空过滤进行过滤,并在减压下浓缩。通过用含EtOAc的己烷(0-30%)洗脱的硅胶柱色谱纯化残余物以得到中间体(0.55g)。将中间体溶解于EtOAc(5mL)和MeOH(5mL)的混合物中,加入10%Pd碳(0.10g),并将反应混合物在25psi氢化2h。然后通过真空过滤将反应混合物滤过硅藻土,在减压下浓缩滤液以得到子标题化合物。LCMS $C_{16}H_{35}N_2O_3Si$ (M+H)⁺的计算值:m/z=331.2。实测值:331.3。产物的立体化学暂时被称为(3R,4R)。

[0931] 步骤2: 1-(3-氨基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)-3,4-反式-4-{[(叔丁基(二甲基)甲硅烷基)氧基]哌啶-3-基}氨基甲酸叔丁酯(对映异构体2)



[0933] 将4-氯-3-硝基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶(40mg,0.20mmol)、(3,4-反式-4-{[(叔丁基(二甲基)甲硅烷基)氧基]哌啶-3-基}氨基甲酸叔丁酯(对映异构体2)(80mg,0.24mmol)和三乙胺(0.084mL,0.60mmol)于异丙醇(0.5mL)中的混合物在70℃搅拌16h。将反应混合物在真空下浓缩并通过硅胶柱色谱(含0-40%EtOAc的己烷)纯化以得到为浅黄色粉末的中间体(69.8mg)。将中间体溶解于AcOH(0.90mL)和水(0.10mL)中。加入铁粉(51mg,0.91mmol)并将反应混合物在室温搅拌1h。在真空下除去溶剂,将残余物用EtOAc稀释并用NaHCO₃水溶液中和。将有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩以得到子标题化合物。LCMS $C_{24}H_{43}N_4O_3Si$ (M+H)⁺的计算值:m/z=463.3。实测值:463.1。产物的立体化学暂时被称为(3R,4R)。

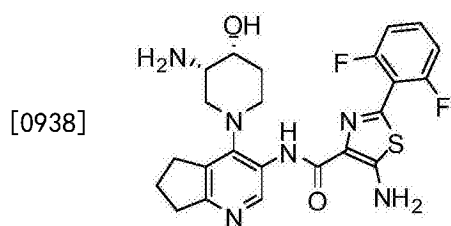
[0934] 步骤3: 5-氨基-N-{4-[3,4-反式-3-氨基-4-羟基哌啶-1-基]-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺(对映异构体2)

[0935] 将含有1-(3-氨基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)-3,4-反式-4-{[(叔丁基(二甲基)甲硅烷基)氧基]哌啶-3-基}氨基甲酸叔丁酯(对映异构体2)(0.010g,0.022mmol)、5-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-羧酸(0.0085g,0.024mmol)、HATU(0.033g,0.086mmol)、DMF(0.15mL)和DIPEA(0.011g,0.088mmol)的混合物在室温搅拌16h。将反应混合物用EtOAc稀释并用NaOH水溶液洗涤。将有机萃取液在真空

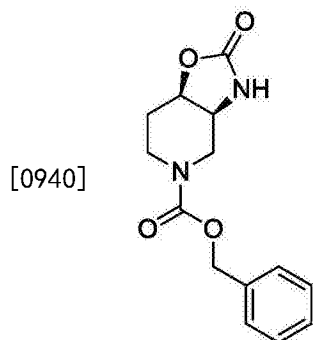
下浓缩,并通过硅胶柱色谱(用含0-100%EtOAc的己烷洗脱)纯化残余物以得到中间体(8mg),将其用于二噁烷中的HCl(4.0M;2.5mL,10mmol)处理。将所得混合物在室温搅拌1h,然后在减压下浓缩。将残余物溶解于MeOH中,用NH₄OH水溶液中和,并通过制备型LC-MS(XBridge™制备型C18 5μm 30x10mm OBD™柱,流速60mL/min,用MeCN和含有0.15%NH₄OH的水的梯度洗脱)纯化以提供标题化合物。LCMS C₂₃H₂₅F₂N₆O₂S(M+H)⁺的计算值:m/z=487.2。实测值:487.1。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆)δ9.22(s,1H),7.60(s,2H),7.54-7.44(m,1H),7.22(t,J=8.7Hz,2H),6.49(s,1H),4.61(d,J=2.9Hz,1H),3.18-3.07(m,1H),3.02(m,3H),2.94-2.86(m,2H),2.79(t,J=7.7Hz,2H),2.72-2.59(m,2H),2.06-1.98(m,2H),1.84-1.74(m,1H),1.70-1.57(m,1H)ppm。产物的立体化学暂时被称为(3R,4R)。

[0936] 实施例26

[0937] 5-氨基-N-{4-[(3,4-顺式-3-氨基-4-羟基哌啶-1-基]-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺(对映异构体1)



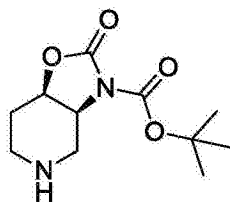
[0939] 步骤1: 3,7-顺式-2-氧代六氢[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-5(4H)-羧酸苄酯(对映异构体1)



[0941] 将获自手性分离(实施例24,步骤3,峰1)的3,4-反式-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-4-羟基哌啶-1-羧酸苄酯(对映异构体1)(0.50g,1.4mmol)与DCM(12mL)、三乙胺(0.30mL,2.1mmol)和甲磺酰氯(0.21g,1.8mmol)混合。将反应混合物在室温搅拌18h,然后用NaHCO₃水溶液淬灭。水层用DCM萃取三次。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并在真空下浓缩以得到甲磺酸酯中间体。然后将甲磺酸酯与吡啶(10mL)混合并在120℃加热2h。在真空下浓缩后,将所得残余物通过硅胶柱色谱(用含50-100%EtOAc的己烷洗脱)纯化以得到子标题化合物。LCMS C₁₄H₁₇N₂O₄(M+H)⁺的计算值:m/z=277.1。实测值:277.1。产物的立体化学暂时被称为(3aS,7aR)。

[0942] 步骤2: 3,7-顺式2-氧代六氢[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-羧酸叔丁酯(对映异构体1)

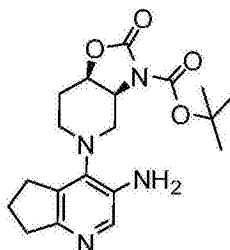
[0943]



[0944] 将3,7-顺式-2-氧代六氢[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-5(4H)-羧酸苄酯(对映异构体1)(0.35g,1.3mmol)溶解于DCM(6.0mL)中,然后添加三乙胺(0.50mL,3.6mmol)、DMAP(0.016g,0.13mmol)和二碳酸二叔丁酯(0.31g,1.4mmol)。将反应混合物在室温搅拌18h,然后在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱(用含0-80%EtOAc的己烷洗脱)纯化残余物以得到中间体。将中间体与EtOAc(10mL)和MeOH(10mL)混合,并与10%Pd碳(0.20g)混合。将所得混合物在25psi氢化1h。通过真空过滤除去催化剂。将透明滤液在真空下浓缩以得到子标题化合物。LCMS $C_{11}H_{19}N_2O_4$ (M+H)⁺的计算值:m/z=243.1。实测值:243.1。产物的立体化学暂时被称为(3aS,7aR)。

[0945] 步骤3: 3,7-顺式-(3-氨基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)-2-氧代六氢[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-羧酸叔丁酯(对映异构体1)

[0946]



[0947] 将4-氯-3-硝基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶(40mg,0.20mmol)、3,7-顺式-2-氧代六氢[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-羧酸叔丁酯(58mg,0.24mmol)(对映异构体1)和三乙胺(0.084mL,0.60mmol)于异丙醇(0.50mL)中的混合物在70℃搅拌18h。将混合物浓缩并通过硅胶柱色谱(用含20-80%EtOAc的己烷洗脱)纯化以得到为黄色粉末的中间体(31mg)。将中间体溶解于AcOH(0.90mL,16mmol)和水(0.10mL)中。加入铁粉(51mg,0.91mmol),并将反应混合物在室温搅拌1h。在真空下除去溶剂,将残余物用EtOAc稀释并用NaHCO₃水溶液中和。将有机萃取液经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩以得到子标题化合物。LCMS $C_{19}H_{27}N_4O_4$ (M+H)⁺的计算值:m/z=375.2。实测值:375.1。产物的立体化学暂时被称为(3aS,7aR)。

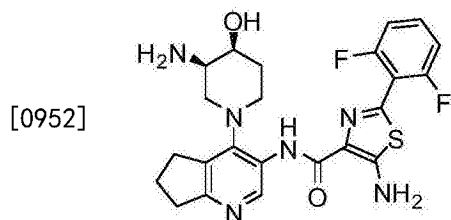
[0948] 步骤4: 5-氨基-N-{4-[3,4-顺式-3-氨基-4-羟基哌啶-1-基]-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺(对映异构体1)

[0949] 将含有3,7-顺式-5-(3-氨基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)-2-氧代六氢[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-羧酸叔丁酯(0.010g,0.027mmol)、5-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-羧酸(0.010g,0.029mmol)、HATU(0.041g,0.11mmol)、DMF(0.15mL)和DIPEA(0.014g,0.11mmol)的混合物在室温搅拌18h。将反应混合物用EtOAc稀释并用NaOH水溶液洗涤。将合并的有机萃取液在减压下浓缩,并通过硅胶柱色谱(用含0-100%EtOAc的己烷洗脱)纯化残余物以得到中间体(7mg)。将中间体溶解于MeOH(0.38mL)中并加入碳酸铯(0.050g,0.15mmol)。将所得混合物在80℃加热30min,然后过滤并在减压下浓缩。将残余物溶解于TFA(0.50mL,6.5mmol)中并将反应混合物在室温搅拌1h。在减压下除

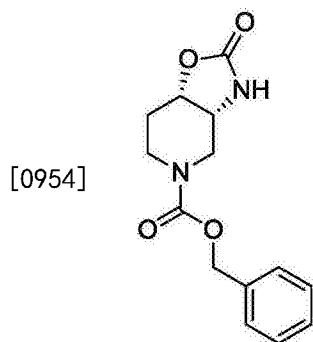
去溶剂,并将残余物溶解于MeOH中,用NH₄OH水溶液中和。通过制备型LC-MS (XBridge™制备型C18 5μm 30x10mm OBD™柱,流速60mL/min,用MeCN和含有0.15%NH₄OH的水的梯度洗脱)纯化粗产物以提供标题化合物。LCMS C₂₃H₂₅F₂N₆O₂S (M+H)⁺的计算值:m/z=487.2。实测值:487.1。产物的立体化学暂时被称为(3S,4R)。

[0950] 实施例27

[0951] 5-氨基-N-{4-[3,4-顺式-3-氨基-4-羟基哌啶-1-基]-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺(对映异构体2)

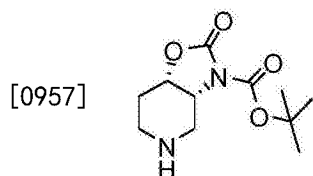


[0953] 步骤1: 3,7-顺式-2-氧代六氢[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-5(4H)-羧酸苄酯(对映异构体2)



[0955] 将获自手性分离(实施例24,步骤3,峰2)的3,4-反式-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-4-羟基哌啶-1-羧酸苄酯(0.50g,1.4mmol)(对映异构体2)与DCM(12mL)、三乙胺(0.30mL,2.1mmol)和甲磺酰氯(0.21g,1.8mmol)混合并将反应混合物在室温搅拌18h。用NaHCO₃水溶液淬灭混合物。水层用DCM萃取三次。将合并的有机萃取液经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩以得到甲磺酸酯中间体。然后将甲磺酸酯与吡啶(10mL,100mmol)混合并在120℃加热2h,然后将反应混合物在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱(用含50-100%EtOAc的己烷洗脱)纯化残余物以得到子标题化合物。LCMS C₁₄H₁₇N₂O₄ (M+H)⁺的计算值:m/z=277.1。实测值:277.1。产物的立体化学暂时被称为(3aR,7aS)。

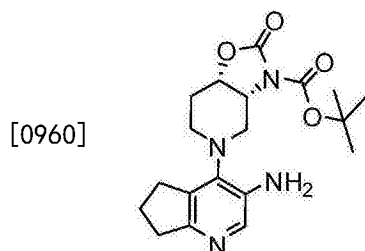
[0956] 步骤2: 3,7-顺式-2-氧代六氢[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-羧酸叔丁酯(对映异构体2)



[0958] 将含有3,7-顺式-2-氧代六氢[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-5(4H)-羧酸苄酯(0.32g,1.2mmol)(对映异构体2)、DCM(10mL)、三乙胺(0.18mL,1.3mmol)、DMAP(0.014g)和二碳酸二叔丁酯(0.28g,1.3mmol)的混合物在室温搅拌18h,然后在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱(用

含0-80%EtOAc的己烷洗脱)纯化混合物以得到中间体。将中间体与EtOAc (10mL) 和MeOH (10mL) 以及10%Pd碳(0.20g)混合。将所得混合物在25psi氢化1h。通过真空过滤除去催化剂。将透明滤液在真空下浓缩以得到子标题化合物。LCMS $C_{11}H_{19}N_2O_4$ (M+H)⁺的计算值:m/z=243.1。实测值:243.1。产物的立体化学暂时被称为(3aR,7aS)。

[0959] 步骤3: 3,7-顺式-5-(3-氨基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)-2-氧代六氢[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-羧酸叔丁酯(对映异构体2)



[0961] 将4-氯-3-硝基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶(40mg,0.20mmol)、3,7-顺式-2-氧代六氢[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-羧酸叔丁酯(58mg,0.24mmol)(对映异构体2)和三乙胺(0.084mL,0.60mmol)于异丙醇(0.50mL)中的混合物在70℃搅拌18h。在减压下浓缩反应混合物并通过硅胶柱色谱(用0-80%EtOAc/己烷洗脱)纯化所得残余物以得到为浅黄色粉末的中间体。将中间体溶解于AcOH(0.90mL,16mmol)和水(0.10mL)中,加入铁粉(51mg,0.91mmol)。将反应混合物在室温搅拌1h。在减压下除去溶剂,将残余物用EtOAc稀释并用NaHCO₃水溶液中和。将有机萃取液经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩以得到子标题化合物。LCMS $C_{19}H_{27}N_4O_4$ (M+H)⁺的计算值:m/z=375.2。实测值:375.1。产物的立体化学暂时被称为(3aR,7aS)。

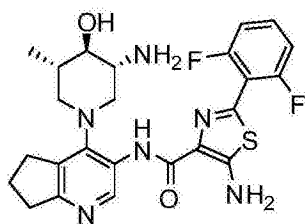
[0962] 步骤4: 5-氨基-N-{4-[3,4-顺式-3-氨基-4-羟基哌啶-1-基]-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺(对映异构体2)

[0963] 将含有3,7-顺式-5-(3-氨基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)-2-氧代六氢[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-羧酸叔丁酯(对映异构体2)(0.010g,0.027mmol)、5-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-羧酸(0.010g,0.029mmol)、HATU(0.041g,0.11mmol)、DMF(0.15mL)和DIPEA(0.014g,0.11mmol)的混合物在室温搅拌18h。将反应混合物用EtOAc稀释并用NaOH水溶液洗涤。将有机萃取液在减压下浓缩,并通过硅胶柱色谱(用含0-100%EtOAc的己烷洗脱)纯化所得残余物以得到中间体(7mg)。将中间体溶解于MeOH(0.38mL)中并加入碳酸铯(0.050g,0.15mmol)。将所得混合物在80℃加热30min,然后过滤并在减压下浓缩。将残余物溶解于TFA(0.50mL,6.5mmol)中并将所得混合物在室温搅拌1h。在减压下除去溶剂,并将残余物溶解于MeOH中,用NH₄OH水溶液中和,然后通过制备型LC-MS(XBridge™制备型C18 5μm 30x10mm OBD™柱,流速60mL/min,用MeCN和含有0.15% NH₄OH的水的梯度洗脱)纯化以提供标题化合物。LCMS $C_{23}H_{25}F_2N_6O_2S$ (M+H)⁺的计算值:m/z=487.2。实测值:487.1。产物的立体化学暂时被称为(3S,4R)。

[0964] 实施例28

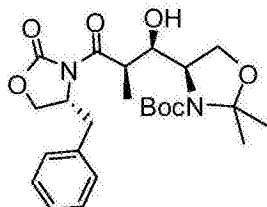
[0965] 5-氨基-N-{4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺

[0966]



[0967] 步骤1. (4R)-4-((1R,2R)-3-[(4R)-4-苄基-2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基]-1-羟基-2-甲基-3-氧代丙基)-2,2-二甲基-1,3-噁唑烷-3-羧酸叔丁酯

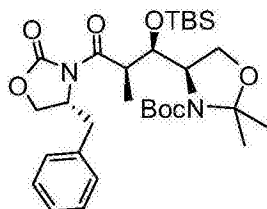
[0968]



[0969] 在-40℃向(R)-3-(1-氧代丙基)-4-苄基-2-噁唑烷酮(Aldrich,2.0g,8.6mmol)于DCM(60mL)中的溶液加入TiCl₄于DCM(1.0M,10.0mL,10.0mmol)中的溶液。将混合物在-40℃搅拌10min,然后加入DIPEA(3.7mL,21mmol)。将反应混合物升温至0℃并搅拌20min。然后将(4R)-4-甲酰基-2,2-二甲基-1,3-噁唑烷-3-羧酸叔丁酯(Aldrich,2.0g,8.7mmol)于DCM(20mL)中的溶液滴加并将所得混合物搅拌1.5h。通过添加饱和NH₄Cl水溶液淬灭反应并将混合物用EtOAc萃取。将有机萃取液用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,并在减压下浓缩。通过硅胶色谱(含0-40%EtOAc的己烷)纯化残余物以得到为主要产物(5:2)的子标题化合物,收率87%(3.44g)。LCMS C₂₄H₃₄N₂NaO₇(M+Na)⁺的计算值:m/z=485.2;实测值485.1。

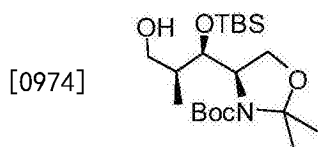
[0970] 步骤2. (4R)-4-((1R,2R)-3-[(4R)-4-苄基-2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基]-1-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-2-甲基-3-氧代丙基)-2,2-二甲基-1,3-噁唑烷-3-羧酸叔丁酯

[0971]



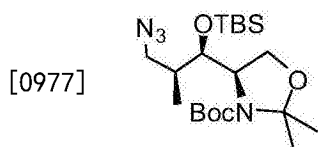
[0972] 在-40℃向(4R)-4-((1R,2R)-3-[(4R)-4-苄基-2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基]-1-羟基-2-甲基-3-氧代丙基)-2,2-二甲基-1,3-噁唑烷-3-羧酸叔丁酯(2.0g,4.3mmol)于DCM(40mL)中的溶液加入2,6-卢剔啶(0.90mL,7.8mmol),接着加入三氟甲烷磺酸叔丁基二甲基甲硅烷基酯(1.4mL,6.0mmol)。将混合物在-40℃搅拌2h。将反应混合物用EtOAc稀释,用饱和NaHCO₃水溶液和盐水洗涤,然后经MgSO₄干燥,并在减压下浓缩。通过硅胶色谱(含0-20%EtOAc的己烷)纯化残余物以提供子标题化合物(2.2g,88%)。LCMS C₃₀H₄₉N₂O₇Si(M+H)⁺的计算值:m/z=577.3;实测值577.3。

[0973] 步骤3. (4R)-4-((1R,2S)-1-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-3-羟基-2-甲基丙基)-2,2-二甲基-1,3-噁唑烷-3-羧酸叔丁酯



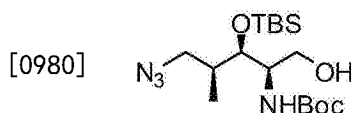
[0975] 在 -30°C 将 LiBH_4 (0.25g, 11mmol) 加入至 (4R)-4-((1R,2R)-3-[(4R)-4-苄基-2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基]-1-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-2-甲基-3-氧代丙基)-2,2-二甲基-1,3-噁唑烷-3-羧酸叔丁酯 (2.2g, 3.8mmol) 和 EtOH (0.67mL, 11mmol) 于 THF (40mL) 中的混合物。将混合物升温至 0°C 并搅拌3h。然后将反应混合物用乙醚稀释并加入1N NaOH。将所得混合物用 EtOAc 萃取。将有机萃取液用盐水洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 并在减压下浓缩。通过硅胶色谱 (含0-20% EtOAc 的己烷) 纯化残余物以提供子标题化合物 (1.2g, 78%)。LCMS $\text{C}_{15}\text{H}_{34}\text{NO}_3\text{Si}$ ($\text{M}+\text{H}-\text{Boc}$) $^{+}$ 的计算值: $m/z=304.2$; 实测值304.2。

[0976] 步骤4. (4R)-4-((1R,2S)-3-叠氮基-1-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-2-甲基丙基)-2,2-二甲基-1,3-噁唑烷-3-羧酸叔丁酯



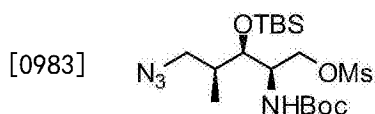
[0978] 向 (4R)-4-((1R,2S)-1-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-3-羟基-2-甲基丙基)-2,2-二甲基-1,3-噁唑烷-3-羧酸叔丁酯 (1.2g, 3.0mmol)、DIAD (1.2mL, 5.9mmol) 和 PPh_3 (1.6g, 5.9mmol) 于 THF (20mL) 中的混合物加入二苯基膦酰基叠氮化物 (1.3mL, 5.9mmol)。将混合物在室温搅拌过夜。在减压下浓缩反应混合物。通过硅胶色谱 (含0-15% EtOAc 的己烷) 纯化残余物以提供子标题化合物 (1.09g, 86%)。LCMS $\text{C}_{15}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_2\text{Si}$ ($\text{M}+\text{H}-\text{Boc}$) $^{+}$ 的计算值: $m/z=329.2$; 实测值329.2。

[0979] 步骤5. [(1R,2R,3S)-4-叠氮基-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-1-(羟甲基)-3-甲基丁基]氨基甲酸叔丁酯



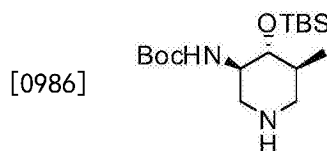
[0981] 向 (4R)-4-((1R,2S)-3-叠氮基-1-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-2-甲基丙基)-2,2-二甲基-1,3-噁唑烷-3-羧酸叔丁酯 (1.09g, 2.6mmol) 于 EtOH (15mL) 中的溶液加入吡啶鎓对甲苯磺酸盐 (1.3g, 5.2mmol)。将混合物在回流下加热2天。冷却至室温后, 在减压下浓缩反应混合物。将残余物溶解于 DCM (25mL) 中并加入 DIPEA (0.67mL, 3.8mmol), 接着加入二碳酸二叔丁酯 (0.67g, 3.1mmol)。将混合物在室温搅拌5h, 然后在减压下浓缩。通过硅胶色谱 (含0-25% EtOAc 的己烷) 纯化残余物以提供子标题化合物 (0.56g, 56%)。LCMS $\text{C}_{12}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_2\text{Si}$ ($\text{M}+\text{H}-\text{Boc}$) $^{+}$ 的计算值: $m/z=289.2$; 实测值289.2。

[0982] 步骤6. (2R,3R,4S)-甲磺酸5-叠氮基-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-3-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-4-甲基戊酯



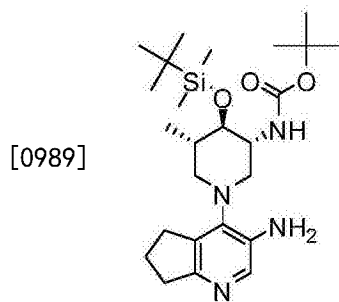
[0984] 在0℃向[(1R,2R,3S)-4-叠氮基-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-1-(羟甲基)-3-甲基丁基]氨基甲酸叔丁酯(0.56g,1.4mmol)于吡啶(7.3mL)中的溶液加入甲磺酰氯(0.14mL,1.9mmol),接着加入DMAP(0.04g,0.3mmol)。在0℃搅拌1h后,将混合物用EtOAc稀释,用饱和NaHCO₃水溶液和盐水洗涤,然后经MgSO₄干燥并在减压下浓缩。通过硅胶色谱(含0-25%EtOAc的己烷)纯化残余物以提供子标题化合物(0.59g,88%)。LCMS C₁₃H₃₁N₄O₄SSi (M+H-Boc)⁺的计算值:m/z=367.2;实测值367.2。

[0985] 步骤7: ((3R,4R,5S)-4-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-5-甲基哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯



[0987] 将(2R,3R,4S)-甲磺酸5-叠氮基-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-3-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-4-甲基戊酯(0.59g,1.3mmol)于MeOH(10mL)中的溶液用N₂进行脱氧20min。加入DIPEA(0.55mL,3.2mmol),接着加入10重量%Pd碳(0.1g,0.1mmol)。将混合物在1个大气压氢化2h,然后过滤。将滤液浓缩以提供子标题化合物(0.43g,98%)。LCMS C₁₇H₃₇N₂O₃Si (M+H)⁺的计算值:m/z=345.3;实测值345.2。¹H NMR(500MHz,CDCl₃) δ4.35(bs,1H),3.32(dt,J=13.1,6.3Hz,1H),3.25(d,J=12.3Hz,1H),3.04(t,J=8.8Hz,1H),2.94(ddd,J=13.1,4.1,1.5Hz,1H),2.33(dd,J=12.6,10.5Hz,1H),2.24(dd,J=13.1,10.9Hz,1H),1.76(bs,1H),1.55(tdd,J=8.9,6.7,4.2Hz,1H),1.41(s,9H),0.92(d,J=6.6Hz,3H),0.87(s,9H),0.07(d,J=10.3Hz,6H)ppm。

[0988] 步骤8: ((3R,4R,5S)-1-(3-氨基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)-4-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-5-甲基哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯



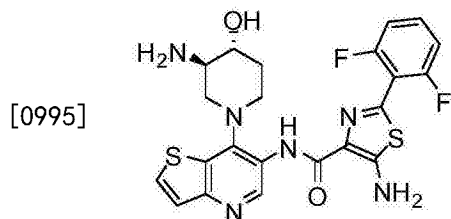
[0990] 将4-氯-3-硝基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶(40mg,0.20mmol)、((3R,4R,5S)-4-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-5-甲基哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(83mg,0.24mmol)和三乙胺(0.084mL,0.60mmol)于异丙醇(0.50mL)中的混合物在70℃搅拌18h。在减压下浓缩反应混合物并通过硅胶柱色谱(用含20-80%EtOAc的己烷洗脱)纯化以得到为黄色粉末的中间体(43mg)。将中间体溶解于EtOH(1.0mL)和水(0.10mL)中。加入铁粉(51mg,0.91mmol)和NH₄Cl(54mg,1.0mmol)并将反应混合物在80℃搅拌1h。在减压下除去溶剂并将残余物用EtOAc和DCM稀释。真空过滤后,将透明滤液在减压下浓缩以得到子标题化合物。LCMS C₂₅H₄₅N₄O₃Si (M+H)⁺的计算值:m/z=477.3。实测值:477.1。

[0991] 步骤9: 5-氨基-N-{4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺

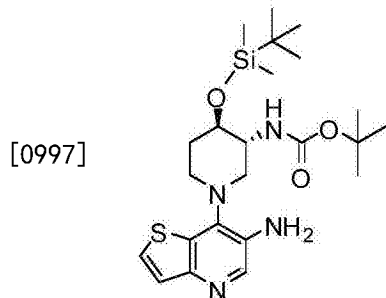
[0992] 将含有((3R,4R,5S)-1-(3-氨基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)-4-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-5-甲基哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(0.020g,0.042mmol)、5-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-羧酸(0.016g,0.046mmol)、HATU(0.064g,0.17mmol)、DMF(0.29mL)和DIPEA(0.022g,0.17mmol)的混合物在室温搅拌18h。将反应混合物用EtOAc稀释并用NaOH溶液洗涤。将合并的有机萃取液在减压下浓缩,并通过硅胶柱色谱(用含0-100%EtOAc的己烷洗脱)纯化残余物以得到中间体(8mg)。将中间体用于二噁烷中的HCl(4.0M;4.8mL,19mmol)在室温处理1h。在减压下浓缩反应混合物并将残余物溶解于MeOH中,用NH₄OH中和溶液,并通过制备型LC-MS(XBridge™制备型C18 5μm 30x10mm OBD™柱,流速60mL/min,用MeCN和含有0.15%NH₄OH的水的梯度洗脱)纯化以得到标题化合物。LCMS C₂₄H₂₇F₂N₆O₂S (M+H)⁺的计算值:m/z=501.2。实测值:501.1。

[0993] 实施例29

[0994] 5-氨基-N-{7-[3,4-反式-3-氨基-4-羟基哌啶-1-基]噻吩并[3,2-b]吡啶-6-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺(对映异构体2)



[0996] 步骤1: (1-(6-氨基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)-3,4-反式-4-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(对映异构体2)



[0998] 将7-氯-6-硝基噻吩并[3,2-b]吡啶(实施例5,步骤2,43mg,0.20mmol)、((3R,4R)-4-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(对映异构体2)(实施例25,步骤1,80mg,0.24mmol)和三乙胺(0.084mL,0.60mmol)于异丙醇(0.50mL)中的混合物在70℃搅拌18h。将反应混合物浓缩并通过硅胶柱色谱(用含20-40%EtOAc的己烷洗脱)纯化以得到为浅黄色粉末的中间体。将中间体溶解于AcOH(0.90mL,16mmol)和水(0.10mL)中。加入铁粉(51mg,0.91mmol)并将反应混合物在室温搅拌1h。在减压下除去溶剂,将残余物用EtOAc稀释并用NaHCO₃水溶液中和。将有机萃取液经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩以得到子标题化合物。LCMS C₂₃H₃₉N₄O₃SSi (M+H)⁺的计算值:m/z=479.2。实测值:479.1。产物的立体化学暂时被称为(3R,4R)。

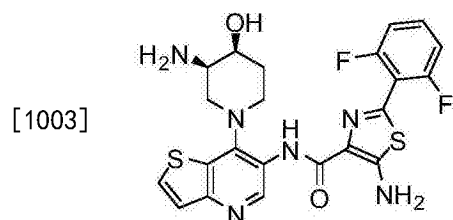
[0999] 步骤2: 5-氨基-N-{7-[3,4-反式-3-氨基-4-羟基哌啶-1-基]噻吩并[3,2-b]吡啶-6-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺(对映异构体2)

[1000] 将含有((3R,4R)-1-(6-氨基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)-4-{[叔丁基(二甲基)甲

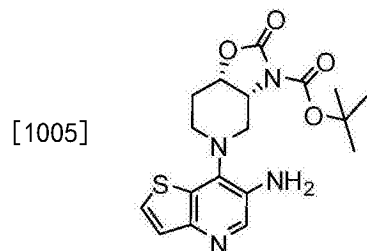
硅烷基]氧基}哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(对映异构体2) (0.010g, 0.022mmol)、5-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-羧酸(0.0085g, 0.024mmol)、HATU (0.033g, 0.086mmol)、DMF (0.15mL) 和DIPEA (0.011g, 0.088mmol) 的混合物在室温搅拌18h。将反应混合物用EtOAc稀释并用NaOH水溶液洗涤。将合并的有机萃取液在减压下浓缩, 并通过硅胶柱色谱(用含0-100%EtOAc的己烷洗脱)纯化残余物以得到中间体(8mg)。将中间体用于二噁烷中的HCl (4.0M; 2.5mL, 10mmol) 处理并在室温搅拌1h。将溶液在减压下蒸发, 将残余物溶解于MeOH中, 用NH₄OH水溶液中和, 并通过制备型LC-MS (XBridge™制备型C18 5μm 30x10mm OBD™柱, 流速60mL/min, 用MeCN和含有0.15%NH₄OH的水的梯度洗脱) 纯化以提供标题化合物。LCMS C₂₂H₂₁F₂N₆O₂S₂ (M+H)⁺ 的计算值: m/z = 503.1。实测值: 503.1。立体化学暂时被称为(3R, 4R)。

[1001] 实施例30

[1002] 5-氨基-N-{7-[3,4-顺式-3-氨基-4-羟基哌啶-1-基]噻吩并[3,2-b]吡啶-6-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺(对映异构体2)



[1004] 步骤1: 3,7-顺式-5-(6-氨基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)-2-氧代六氢[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-羧酸叔丁酯(对映异构体2)



[1006] 在70℃将7-氯-6-硝基噻吩并[3,2-b]吡啶(43.2mg, 0.201mmol)、3,7-顺式-2-氧代六氢[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-羧酸叔丁酯(对映异构体2) (实施例27步骤2, 58mg, 0.24mmol) 和三乙胺(0.084mL, 0.60mmol) 于异丙醇(0.50mL) 中的混合物搅拌18h。在减压下浓缩反应混合物并通过硅胶柱色谱(用含0-80%EtOAc的己烷洗脱)纯化以得到为浅黄色粉末的中间体(81mg)。将中间体溶解于AcOH(0.90mL, 16mmol) 和水(0.10mL) 中。加入铁粉(51mg, 0.91mmol) 并将反应混合物在室温搅拌1h。在减压下除去溶剂并将残余物用EtOAc稀释, 然后用NaHCO₃水溶液中和。将有机萃取液经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到子标题化合物。LCMS C₁₈H₂₃N₄O₄S (M+H)⁺ 的计算值: m/z = 391.1。实测值: 391.1。产物的立体化学暂时被称为(3aR, 7aS)。

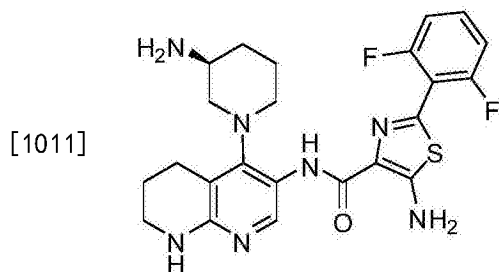
[1007] 步骤2: 5-氨基-N-{7-[(3R, 4S)-3-氨基-4-羟基哌啶-1-基]噻吩并[3,2-b]吡啶-6-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺(对映异构体2)

[1008] 将含有(3aR, 7aS)-5-(6-氨基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)-2-氧代六氢[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-羧酸叔丁酯(对映异构体2) (0.010g, 0.027mmol)、5-[(叔丁氧基羰基

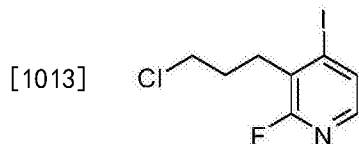
基)氨基]-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-羧酸(0.010g,0.029mmol)、HATU(0.041g,0.11mmol)、DMF(0.15mL)和DIPEA(0.014g,0.11mmol)的混合物在室温搅拌18h。将反应混合物用EtOAc稀释并用NaOH水溶液洗涤。将合并的有机萃取液在减压下浓缩,并通过硅胶柱色谱(用含0-100%EtOAc的己烷洗脱)纯化残余物以得到中间体(8mg)。将中间体溶解于MeOH(0.38mL)中并加入碳酸铯(0.050g,0.15mmol)。将所得混合物在80℃加热30min,然后过滤并在减压下浓缩。将残余物溶解于TFA(0.50mL,6.5mmol)中并将所得混合物在室温搅拌1h。在减压下除去溶剂,并将残余物溶解于MeOH中,用NH₄OH中和溶液,然后通过制备型LC-MS(XBridge™制备型C18 5μm 30x10mm OBD™柱,流速60mL/min,用MeCN和含有0.15%NH₄OH的水的梯度洗脱)纯化以得到标题化合物。LCMS C₂₆H₂₁F₂N₆O₂S₂ (M+H)⁺的计算值:m/z=503.1。实测值:503.1。产物的立体化学暂时被称为(3R,4S)。

[1009] 实施例31

[1010] 5-氨基-N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺

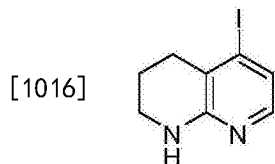


[1012] 步骤1. 3-(3-氯丙基)-2-氟-4-碘吡啶



[1014] 在-78℃将于THF中的二异丙基氨基锂(2.0M;12mL,24mmol)加入至2-氟-3-碘吡啶(Alfa Aesar,5.0g,22mmol)于THF(50mL)中的混合物。将溶液在-78℃搅拌1h,然后滴加1-氯-3-碘-丙烷(5.0g,24mmol)于15mL THF中的溶液。将反应混合物在-78℃搅拌30min,然后升温至室温。将反应混合物用NH₄Cl水溶液淬灭并用EtOAc萃取。将合并的有机萃取液经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。通过使用CombiFlash®装置用0至50%EtOAc/己烷洗脱的柱硅胶色谱纯化残余物以得到子标题化合物(6.2g,92%)。LCMS C₈H₉ClFIN (M+H)⁺的计算值:m/z=299.9。实测值:300.1。

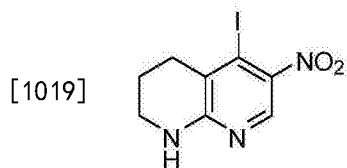
[1015] 步骤2. 5-碘-1,2,3,4-四氢-1,8-萘啶



[1017] 将3-(3-氯丙基)-2-氟-4-碘吡啶(5.0g,17mmol)、NH₄OH(100mL,800mmol)、醋酸铵(18g,230mmol)、碘化钾(5.5g,33mmol)、碳酸钾(12g,87mmol)和DMF(26mL)的混合物在60℃加热8h。将混合物冷却,并用EtOAc稀释。将层分离并将有机层用盐水洗涤,用MgSO₄干燥,然

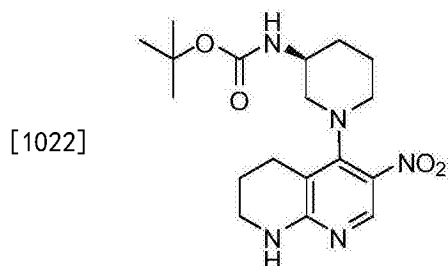
后在减压下浓缩。通过使用CombiFlash®装置用含0至50%EtOAc的己烷洗脱的柱硅胶色谱纯化残余物以得到子标题化合物(3.0g, 69%收率)。LCMS $C_8H_{10}IN_2 (M+H)^+$ 的计算值: $m/z=261.0$;实测值:261.1。

[1018] 步骤3. 5-碘-6-硝基-1,2,3,4-四氢-1,8-萘啶



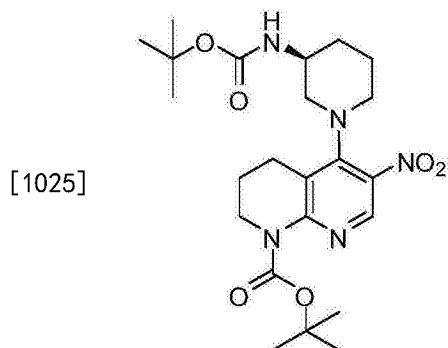
[1020] 在0℃将发烟硝酸(0.5mL, 10mmol)加入至5-碘-1,2,3,4-四氢-1,8-萘啶(1.0g, 3.8mmol)于硫酸(10mL)中的混合物。将反应升温至室温并搅拌30min。将混合物倾入冰水中并用3M NaOH水溶液中和。将所得固体沉淀通过过滤收集,用水洗涤并干燥以得到子标题化合物(0.50g, 43%)。LCMS $C_8H_9IN_3O_2 (M+H)^+$ 的计算值: $m/z=306.0$;实测值:306.1。

[1021] 步骤4. [(3S)-1-(3-硝基-5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-4-基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯



[1023] 将5-碘-6-硝基-1,2,3,4-四氢-1,8-萘啶(0.50g, 1.6mmol)、(3S)-哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯(0.39g, 2.0mmol)、DIPEA(0.64g, 5.0mmol)和1-丁醇(6mL)的混合物在140℃加热14h,然后冷却。在减压下除去溶剂,然后将残余物用EtOAc稀释并用 Na_2CO_3 水溶液洗涤。将有机层用水和盐水洗涤,干燥并在减压下浓缩。通过使用CombiFlash®装置用含10至90%EtOAc的己烷洗脱的柱硅胶色谱纯化残余物以得到子标题化合物(0.55g, 89%)。LCMS $C_{18}H_{28}N_5O_4 (M+H)^+$ 的计算值: $m/z=378.2$;实测值:378.1。

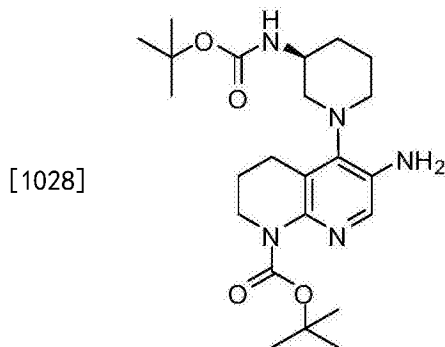
[1024] 步骤5. 5-[(3S)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]哌啶-1-基]-6-硝基-3,4-二氢-1,8-萘啶-1(2H)-羧酸叔丁酯



[1026] 将[(3S)-1-(3-硝基-5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-4-基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯(0.55g, 1.4mmol)、二碳酸二叔丁酯(0.35g, 1.6mmol)、DMAP(0.18g, 1.4mmol)和MeCN(10mL)

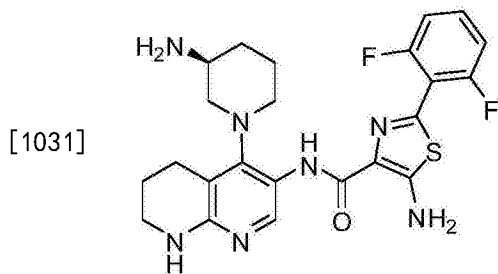
的混合物在室温搅拌2h。在减压下浓缩反应混合物。通过使用CombiFlash®装置用含20-100%EtOAc的己烷洗脱的柱硅胶色谱纯化残余物以得到0.60g (86%) 为白色固体的子标题化合物。LCMS $C_{23}H_{36}N_5O_6$ (M+H)⁺的计算值:m/z=478.3;实测值:478.1。

[1027] 步骤6. 6-氨基-5-[(3S)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]哌啶-1-基]-3,4-二氢-1,8-萘啶-1(2H)-羧酸叔丁酯



[1029] 将铁粉(0.26g, 4.6mmol)加入至含有5-[(3S)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]哌啶-1-基]-6-硝基-3,4-二氢-1,8-萘啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(0.60g, 1.2mmol)、AcOH(9mL)和水(1mL)的混合物。将反应混合物在室温搅拌2h。过滤溶液并将滤液在减压下浓缩。残余物用EtOAc(50mL)稀释并过滤。将滤液用饱和NaHCO₃水溶液中和。将有机层用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩以得到子标题化合物(0.51g, 90%)。LCMS $C_{23}H_{38}N_5O_4$ (M+H)⁺的计算值:m/z=448.3;实测值:448.1。

[1030] 步骤7. 5-氨基-N-[4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-3-基]-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺

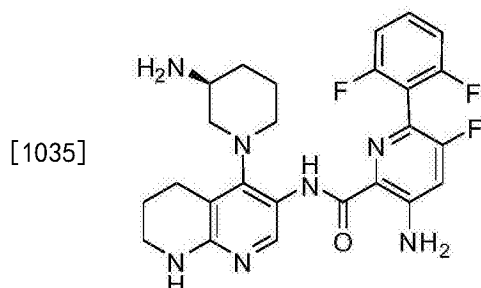


[1032] 将6-氨基-5-[(3S)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]哌啶-1-基]-3,4-二氢-1,8-萘啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(0.049g, 0.11mmol)、5-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-羧酸(0.039g, 0.11mmol)和含HATU(0.063g, 0.16mmol)的DMF(2mL), 和DIPEA(0.021g, 0.16mmol)的混合物在50℃搅拌2h。将反应混合物用EtOAc稀释并用NaHCO₃水溶液、水和盐水洗涤。将有机萃取液用Na₂SO₄干燥,浓缩并通过制备型LC-MS (XBridge™制备型C18 5μm 30x10mm OBD™柱,流速60mL/min,用MeCN和含有0.1%TFA的水的梯度洗脱)纯化所得残余物以得到Boc保护的中间体,LCMS (M+1):786.1。将中间体用50%于DCM(2mL)中的TFA处理并将所得混合物在室温搅拌1h。在减压下除去溶剂。通过制备型LC-MS (XBridge™制备型C18 5μm 30x10mm OBD™柱,流速60mL/min,用MeCN和含有0.15%NH₄OH的水的梯度洗脱)纯化残余物以提供标题化合物(5mg, 10%)。LCMS $C_{23}H_{26}F_2N_7OS$ (M+H)⁺的计算值:m/z=486.2;实测值:486.1。¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz): δ9.24 (s, 1H), 7.99 (s, 3H), 7.56 (m, 3H), 7.28 (t, J=8.4Hz, 2H), 6.63 (br s, 1H), 3.35-3.65 (m, 5H), 3.20 (m, 4H), 2.70 (m, 2H), 2.00

(m, 1H), 1.78 (m, 3H), 1.42 (m, 1H) ppm.

[1033] 实施例32

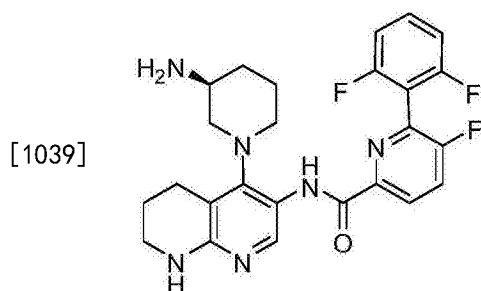
[1034] 3-氨基-N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺



[1036] 将含有6-氨基-5-[(3S)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]哌啶-1-基]-3,4-二氢-1,8-萘啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(0.030g, 0.067mmol)、3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-羧酸(0.022g, 0.060mmol)、HATU(0.04g, 0.1mmol)、DMF(2mL)和DIPEA(0.021g, 0.16mmol)的混合物在50℃搅拌2h。将反应混合物用EtOAc稀释并用NaHCO₃水溶液、水和盐水洗涤。将有机萃取液用Na₂SO₄干燥,然后在减压下浓缩。通过制备型LC-MS(XBridgeTM制备型C18 5μm 30x10mm OBDTM柱,流速60mL/min,用MeCN和含有0.1%TFA的水的梯度洗脱)纯化所得残余物以得到Boc保护的中间体,LCMS(M+H)⁺:798.1。将中间体用50%于DCM(2mL)中的TFA处理并在室温搅拌1h。在减压下除去溶剂。使用制备型LC-MS(XBridgeTM制备型C18 5μm 30x10mm OBDTM柱,流速60mL/min,用MeCN和含有0.15%NH₄OH的水的梯度洗脱)纯化所得残余物以提供标题化合物(4mg, 13%)。LCMS C₂₅H₂₇F₃N₇O(M+H)⁺的计算值:m/z=498.2;实测值:498.2。¹H NMR(DMSO-d₆, 300MHz):δ10.31(s, 1H), 8.80(s, 1H), 7.60(m, 1H), 7.35(br s, 2H), 7.20(m, 2H), 6.23(s, 1H), 3.33(s, 3H), 3.09(m, 2H), 2.82(m, 2H), 2.62(m, 2H), 1.66(m, 2H), 1.17(m, 2H), 1.05(m, 1H), 0.80(m, 1H) ppm.

[1037] 实施例33

[1038] N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺

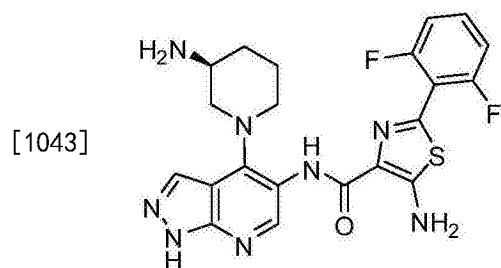


[1040] 将含有6-氨基-5-[(3S)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]哌啶-1-基]-3,4-二氢-1,8-萘啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(0.049g, 0.11mmol)、6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-羧酸(0.028g, 0.11mmol)和HATU(0.063g, 0.16mmol) DIPEA(0.021g, 0.16mmol)和DMF(2mL)的混合物在50℃搅拌2h。将反应混合物用EtOAc稀释并用NaHCO₃水溶液、水和盐水洗涤。将有机萃取液用Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。通过制备型LC-MS(XBridgeTM制备型C18 5μm 30x10mm OBDTM柱,流速60mL/min,用MeCN和含有0.1%TFA的水的梯度洗脱)纯化所得残余物以得到Boc保

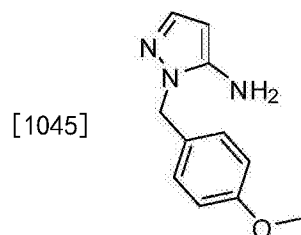
护的中间体, LCMS (M+H)⁺: 782.1。将中间体用50%于DCM (2mL) 中的TFA处理并在室温搅拌1h。在减压下除去溶剂。使用制备型LC-MS (XBridge™制备型C18 5μm 30x10mm OBD™柱, 流速60mL/min, 用MeCN和含有0.15% NH₄OH的水的梯度洗脱) 纯化所得残余物以提供标题化合物 (5mg, 10%)。LCMS C₂₅H₂₆F₃N₆O (M+H)⁺的计算值: m/z = 483.2; 实测值: 483.1。¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz): δ 10.23 (s, 1H), 8.35 (m, 1H), 8.23 (t, J = 9.0Hz, 1H), 8.06 (br s, 4H), 7.70 (m, 1H), 7.37 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.90-3.10 (m, 4H), 2.67 (m, 2H), 1.77 (m, 3H), 1.54 (m, 2H), 1.29 (m, 1H) ppm。

[1041] 实施例34

[1042] 5-氨基-N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺

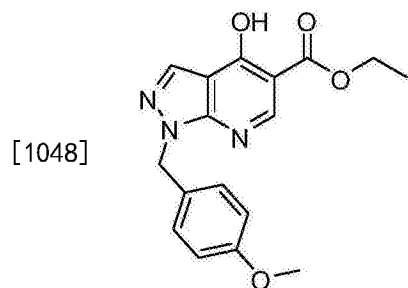


[1044] 步骤1. 1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-5-胺



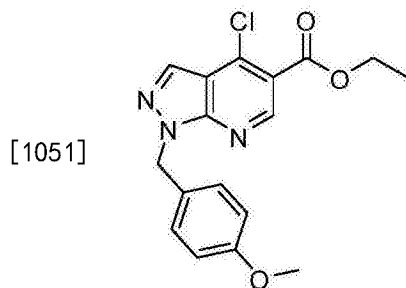
[1046] 在10min内将酰肼 (10mL, 320mmol) 加入至剧烈搅拌的2-丙烯腈 (22.3mL, 339mmol) 于EtOH (100mL) 中的溶液, 将其在冰冷水浴中冷却至20℃以下。在搅拌20h后, 将反应混合物于冰冷水浴中冷却, 并缓慢加入4-甲氧基苯甲醛 (41.1mL, 338mmol)。将反应混合物在室温搅拌60h。将溶液在减压下浓缩并将残余物溶解于异丙醇 (100mL) 中。加入NaOH (7g, 200mmol) 并将所得混合物在120℃加热2h。将溶液在减压下浓缩并将残余物用水和EtOAc稀释。将层分离, 然后将水层再用EtOAc萃取。将合并的有机萃取液用1M HCl洗涤。将HCl层合并, 使用NaOH将pH调节至14。所得浆料用DCM萃取。将DCM层经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩以提供21g子标题化合物 (30%)。LCMS C₁₁H₁₄N₃O (M+H)⁺的计算值: m/z = 204.1; 实测值: 204.2。

[1047] 步骤2. 4-羟基-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-羧酸乙酯



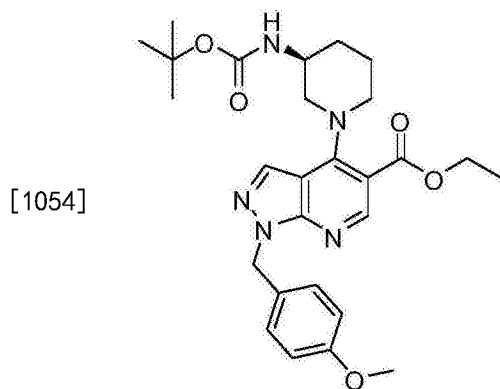
[1049] 将1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-5-胺 (3g, 10mmol) 和 (乙氧基亚甲基) 丙二酸二乙酯 (3.8g, 18mmol) 的混合物在120℃加热1.5h, 然后允许冷却。冷却后, 将混合物浓缩并通过用含0-30% EtOAc的己烷洗脱的 **CombiFlash**® 纯化所得残余物以得到中间体, LCMS (M+H)⁺: 374.1。将中间体溶解于二苯基醚 (5mL) 中。将所得的溶液于微波反应器中在240℃加热1h 20min。冷却后, 将压碎的固体过滤并用己烷洗涤以提供4.0g (80%) 的子标题化合物。LCMS C₁₇H₁₈N₃O₄ (M+H)⁺的计算值: m/z=328.1; 实测值: 328.1。

[1050] 步骤3. 4-氯-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-羧酸乙酯



[1052] 向1-(4-甲氧基苄基)-4-氧代-4,7-二氢-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-羧酸乙酯 (4.0g, 13mmol) 于1,2-二氯乙烷 (9.8mL) 中的溶液加入POCl₃ (2.4mL, 26mmol)。将所得混合物在90℃加热3h。冷却后, 通过真空除去大多数挥发物, 并将残余物用EtOAc稀释并用Na₂CO₃水溶液洗涤。将有机层用水和盐水洗涤, 干燥并在减压下浓缩。通过使用**CombiFlash**® 装置用含10至60% EtOAc的己烷洗脱的柱硅胶色谱纯化残余物以得到子标题化合物 (3.9g, 95%)。LCMS C₁₇H₁₇ClN₃O₃ (M+H)⁺的计算值: m/z=346.1; 实测值: 346.1。

[1053] 步骤4. 4-[(3S)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]哌啶-1-基]-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-羧酸乙酯

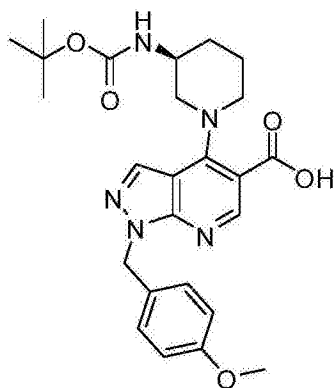


[1055] 将4-氯-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-羧酸乙酯 (1.5g, 4.3mmol)、(3S)-哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 (1.0g, 5.0mmol) 和DIPEA (0.84g, 6.5mmol) 于1-丁醇 (10mL) 中的混合物加热至140℃达14h, 然后冷却。将混合物在减压下浓缩, 并将所得残余物用EtOAc稀释, 用NaHCO₃水溶液洗涤。将有机萃取液用水和盐水洗涤, 干燥并在减压下浓缩。通过使用**CombiFlash**® 装置用含20-100% EtOAc的己烷洗脱的柱硅胶色谱纯化残余物以得到子标题化合物 (1.9g, 86%)。LCMS C₂₇H₃₆N₅O₅ (M+H)⁺的计算值: m/z=510.3; 实测值: 510.2。

[1056] 步骤5. 4-[(3S)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]哌啶-1-基]-1-(4-甲氧基苄基)-1H-

吡唑并[3,4-b]吡啶-5-羧酸

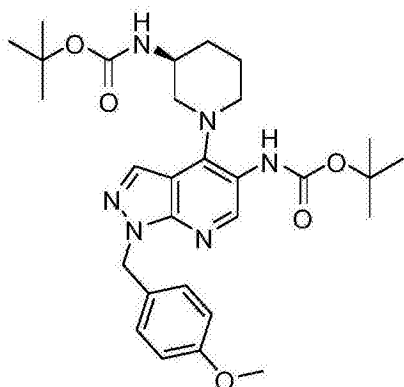
[1057]



[1058] 将水 (5mL) 和氢氧化锂 (1.5g, 6.3mmol) 加入至 4-((3S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)吡咯啉-1-基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-羧酸乙酯 (1.9g, 3.7mmol) 于 MeOH (5mL) 和 THF (5mL) 中的溶液。将混合物于 50℃ 在搅拌下加热 2h。将混合物冷却至室温并在减压下浓缩。将残余物用 2N HCl 中和并用 EtOAc 萃取两次。将有机萃取液用 Na₂SO₄ 干燥并在减压下浓缩以得到子标题化合物 (1.6g (89%)。LCMS C₂₅H₃₂N₅O₅ (M+H)⁺ 的计算值: m/z = 482.2; 实测值: 482.1。

[1059] 步骤 6. { (3S)-1-[5-[(叔丁氧基羰基)氨基]-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]吡咯啉-3-基} 氨基甲酸叔丁酯

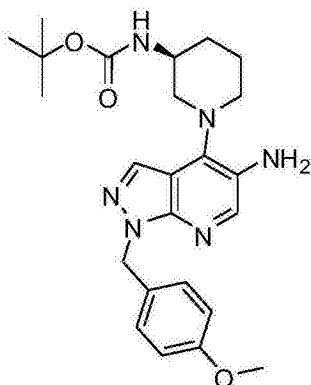
[1060]



[1061] 将 4-((3S)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]吡咯啉-1-基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-羧酸 (1.0g, 2.1mmol)、二苯基磷酰基叠氮化物 (0.58mL, 2.7mmol) 和 DIPEA (0.72mL, 4.2mmol) 于叔丁醇 (20mL) 中的混合物在回流下加热过夜。然后将溶液在减压下蒸发。将所得残余物溶解于 DCM 中, 用 1M NaOH 水溶液和盐水洗涤, 然后经 Na₂SO₄ 干燥并在减压下蒸发。通过使用 CombiFlash[®] 装置用 0 至 50% EtOAc/己烷洗脱的柱硅胶色谱纯化残余物以得到为褐色油状物的子标题化合物 (0.50g, 44%)。LCMS C₂₉H₄₁N₆O₅ (M+H)⁺ 的计算值: m/z = 553.3; 实测值: 553.2。

[1062] 步骤 7. { (3S)-1-[5-氨基-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]吡咯啉-3-基} 氨基甲酸叔丁酯

[1063]



[1064] 将{(3S)-1-[5-[(叔丁氧基羰基)氨基]-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]哌啶-3-基}氨基甲酸叔丁酯(0.50g, 0.90mmol)和HCl于二噁烷(4.0M; 10mL, 40mmol)中的混合物在室温搅拌2h。然后将溶液在减压下蒸发。将所得残余物溶解于THF(10mL)中,并加入含二碳酸二叔丁酯(0.20g, 0.92mmol)的THF(5mL)和三乙胺(0.37g, 3.6mmol)。将混合物在室温搅拌3h。然后将反应混合物用EtOAc稀释并将所得溶液用NaHCO₃水溶液和盐水洗涤。然后将有机层经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。通过使用CombiFlash[®]装置用含20至100%EtOAc的己烷洗脱的柱硅胶色谱纯化残余物以得到0.30g(73%)子标题化合物。LCMS C₂₄H₃₃N₆O₃(M+H)⁺的计算值:m/z=453.3;实测值:453.1。

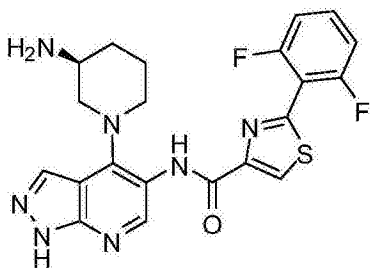
[1065] 步骤8. 5-氨基-N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺

[1066] 将含有{(3S)-1-[5-氨基-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]哌啶-3-基}氨基甲酸叔丁酯(0.050g, 0.11mmol)、5-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-羧酸(0.043g, 0.12mmol)、HATU(0.063g, 0.16mmol)、DIPEA(0.021g, 0.16mmol)和DMF(2mL)的混合物在50℃搅拌2h,然后冷却。将反应混合物用EtOAc稀释并将所得溶液用NaHCO₃水溶液、水和盐水洗涤,然后用Na₂SO₄干燥,并在减压下浓缩通过制备型LC-MS(XBridgeTM制备型C18 5μm 30x10mm OBDTM柱,流速60mL/min,用MeCN和含有0.1%TFA的水的梯度洗脱)。纯化残余物以得到Boc保护的中间体(15mg),LCMS(M+H):791.1。将中间体用50%于DCM(2mL)中的TFA处理并在室温搅拌1h。在减压下除去溶剂。通过制备型LC-MS(XBridgeTM制备型C18 5μm 30x10mm OBDTM柱,流速60mL/min,用MeCN和含有0.15%NH₄OH的水的梯度洗脱)纯化残余物以提供标题化合物(5mg, 10%)。LCMS C₂₁H₂₁F₂N₈O₃(M+H)⁺的计算值:m/z=471.1;实测值:471.1。

[1067] 实施例35

[1068] N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺

[1069]



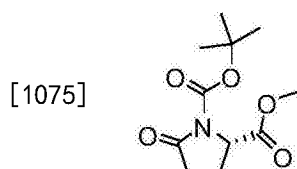
[1070] 将含有{(3S)-1-[5-氨基-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]哌啶-3-基}氨基甲酸叔丁酯(0.050g,0.11mmol)、2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-羧酸(0.029g,0.12mmol)、HATU(0.063g,0.16mmol)、DIPEA(0.021g,0.16mmol)和DMF(2mL)的混合物在50℃搅拌2h。将反应混合物用EtOAc稀释并将所得溶液用NaHCO₃水溶液、水和盐水洗涤,然后用Na₂SO₄干燥,并在减压下浓缩。通过制备型LC-MS(XBridgeTM制备型C18 5μm 30x10mm OBDTM柱,流速60mL/min,用MeCN和含有0.1%TFA的水的梯度洗脱)纯化所得残余物以得到Boc保护的中间体(10mg),LCMS(M+H):676.1。将中间体用TFA(2mL)处理并在50℃搅拌2h。然后将溶剂在减压下蒸发并通过制备型LC-MS(XBridgeTM制备型C18 5μm 30x10mm OBDTM柱,流速60mL/min,用MeCN和含有0.15%NH₄OH的水的梯度洗脱)纯化所得残余物以提供标题化合物(4mg,10%)。LCMS C₂₁H₂₀F₂N₇OS(M+H)⁺的计算值:m/z=456.1;实测值:456.1。¹H NMR(DMSO-d₆,300MHz):δ8.67(s,1H),8.57(s,1H),8.14(s,1H),7.62(m,1H),7.32(m,2H),3.53(d,J=8.2Hz,1H),3.40(m,2H),3.27(m,2H),3.00(t,J=9.3Hz,1H),2.85(m,2H),1.76(d,J=9.3Hz,1H),1.56(m,2H),1.14(m,1H)ppm。

[1071] 实施例36

[1072] 5-氨基-N-{4-[(3S,5R)-3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺



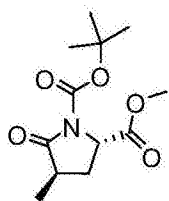
[1074] 步骤1. (2S)-5-氧代吡咯烷-1,2-二羧酸1-叔丁基2-甲基酯



[1076] 在0℃在10min内将亚硫酸氯(5.6mL,77mmol)滴加至(2S)-5-氧代吡咯烷-2-羧酸(Aldrich,5.0g,39mmol)于MeOH(30.0mL)中的溶液。将混合物升温至室温并搅拌2h。将反应在减压下浓缩并将所得残余物溶解于EtOAc(25mL)中。在缓慢添加三乙胺(5.4mL,39mmol)后,将混合物过滤。将DMAP(0.48g,3.9mmol)加入至滤液,接着加入二碳酸二叔丁酯(8.4g,39mmol)并将混合物在室温搅拌2h。然后将反应混合物用EtOAc(25mL)稀释并冷却至0℃。缓慢加入1N HCl(50mL)。将有机层分离,用饱和NaHCO₃水溶液(50mL)和盐水(50mL)洗涤,然后经Na₂SO₄干燥并浓缩以得到为白色固体的子标题化合物(8.08g,86%)。LCMS C₁₁H₁₇NNaO₅(M+Na)⁺的计算值:m/z=266.1;实测值266.1。

[1077] 步骤2. (2S,4R)-4-甲基-5-氧代吡咯烷-1,2-二羧酸1-叔丁基2-甲基酯

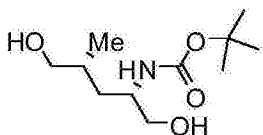
[1078]



[1079] 该化合物如Gu等人, *Tetrahedron Lett.*, 2003, 44, 3203-3205所述地进行制备。在-78℃在30min内将于THF中的六甲基二硅烷重氮锂(1.0M; 8.47mL, 8.47mmol)滴加至(2S)-5-氧代吡咯烷-1,2-二羧酸1-叔丁基2-甲基酯(2.0g, 8.2mmol)于THF(20mL)中的溶液。将所得混合物在-78℃搅拌1h。然后在10min内滴加甲基碘(1.30mL, 20.9mmol)。在-78℃搅拌2h后,将反应混合物升温至室温并搅拌14h。然后通过添加AcOH(1.00mL, 17.6mmol)淬灭反应,并在减压下浓缩反应混合物。将残余物用EtOAc(100mL)稀释,用盐水(100mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,并在减压下浓缩。通过硅胶色谱(含0-50%EtOAc的己烷)纯化所得残余物以得到子标题化合物(0.47g, 22%)。LCMS C₁₂H₁₉NNaO₅ (M+Na)⁺的计算值:m/z=280.1;实测值280.1。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ4.57(1H, dd, J=1.6和9.6Hz), 3.77(3H, s), 2.68(1H, m), 2.27(1H, m), 1.93(1H, m), 1.49(9H, s), 1.21(3H, d, J=6.8Hz) ppm。

[1080] 步骤3. [(1S, 3R)-4-羟基-1-(羟甲基)-3-甲基丁基]氨基甲酸叔丁酯

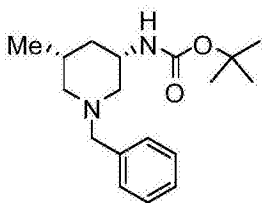
[1081]



[1082] 在-10℃向(2S, 4R)-4-甲基-5-氧代吡咯烷-1,2-二羧酸1-叔丁基2-甲基酯(0.47g, 1.8mmol)于THF(4.0mL)中的溶液加入NaBH₄(0.207g, 5.48mmol),接着加入EtOH(1.0mL)。在-10℃搅拌1h后,将混合物升温至室温并搅拌15h。然后将反应混合物用EtOAc(50mL)稀释,用水(25mL)和盐水(30mL)洗涤,然后经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。所得粗产物(0.39g, 92%)不经进一步纯化即可直接用于下一步骤。LCMS C₁₁H₂₄N₂O₄ (M+H)⁺的计算值:m/z=234.2;实测值无离子化。

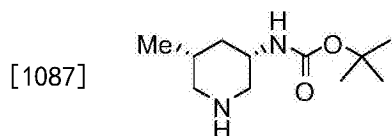
[1083] 步骤4. [(3S, 5R)-1-苄基-5-甲基哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯

[1084]



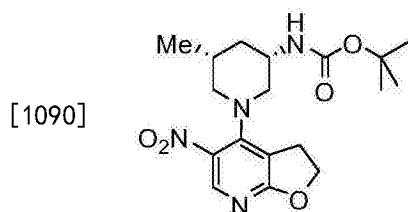
[1085] 在0℃将三乙胺(0.932mL, 6.69mmol)加入至[(1S, 3R)-4-羟基-1-(羟甲基)-3-甲基丁基]氨基甲酸叔丁酯(0.39g, 1.7mmol)于DCM(7.5mL)中的溶液。然后将甲磺酰氯(0.388mL, 5.01mmol)滴加至所得溶液。在0℃搅拌1h后,将混合物用DCM(50mL)稀释,用饱和NaHCO₃水溶液(50mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。将苄基胺(3.65mL, 33.4mmol)加入至所得残余物并将混合物在70℃搅拌18h,然后冷却至室温。将反应混合物用EtOAc(100mL)稀释,用10%K₃PO₄水溶液(50mL)和盐水(50mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,并在减压下浓缩。通过硅胶色谱(含0-30%EtOAc的己烷)纯化残余物以得到为白色固体的标题化合物(0.34g, 67%)。LCMS C₁₈H₂₉N₂O₂ (M+H)⁺的计算值:m/z=305.2;实测值305.2。

[1086] 步骤5. [(3S,5R)-5-甲基哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯



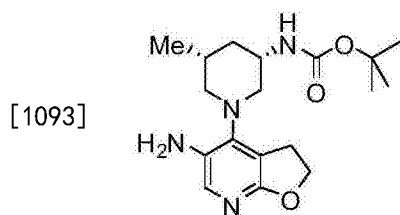
[1088] 将10重量%Pd碳(120mg,0.11mmol)加入至[(3S,5R)-1-苄基-5-甲基哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯(0.34g,1.1mmol)于MeOH(15.0mL)中的溶液。将混合物在氢气气氛(1个大气压)下在室温搅拌15h。将反应滤过硅藻土垫(用MeOH洗脱),然后在减压下浓缩。所得粗产物不经进一步纯化即可直接用于下一步骤(0.21g,88%)。LCMS $C_{11}H_{23}N_2O_2$ (M+H)⁺的计算值:m/z=215.2;实测值215.2。¹H NMR(CDCl₃,400MHz) δ4.33(1H,m),3.46(1H,m),3.25(1H,m),2.94(1H,dd,J=3.6和12.8Hz),2.18-2.02(3H,m),1.60(1H,m),1.43(9H,s),0.85(3H,d,J=6.8Hz)ppm.

[1089] 步骤6. [(3S,5R)-5-甲基-1-(5-硝基-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-4-基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯



[1091] 将含有4-碘-5-硝基-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶(来自实施例9,步骤3)(47.8mg,0.164mmol)和[(3S,5R)-5-甲基哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯(33.7mg,0.157mmol)的微波小瓶加入EtOH(1.00mL),接着加入DIPEA(41.5mg,0.321mmol)。将混合物在微波辐射下于100℃加热2h。冷却至室温后,在减压下浓缩反应混合物。通过硅胶色谱(含0-100% EtOAc的己烷)纯化所得残余物以得到为黄色固体的标题化合物(44.5mg,75%)。LCMS $C_{18}H_{27}N_4O_5$ (M+H)⁺的计算值:m/z=379.2;实测值379.2。

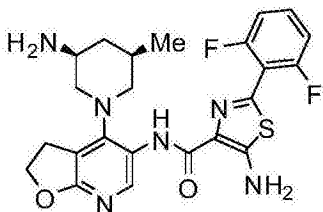
[1092] 步骤7. [(3S,5R)-1-(5-氨基-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-4-基)-5-甲基哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯



[1094] 在氮气气氛下向[(3S,5R)-5-甲基-1-(5-硝基-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-4-基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯(44.5mg,0.118mmol)于MeOH(2.00mL)中的溶液加入10重量%Pd碳(9.3mg,0.0087mmol)。然后将混合物氢化(1个大气压)4h。然后将反应混合物滤过硅藻土垫(用MeOH洗脱)。将滤液在减压下浓缩以得到为红色半固体的粗产物(41.0mg)。粗产物不经进一步纯化即可直接用于下一步骤。LCMS $C_{18}H_{29}N_4O_3$ (M+H)⁺的计算值:m/z=349.2;实测值349.2。

[1095] 步骤8. 5-氨基-N-{4-[(3S,5R)-3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺

[1096]

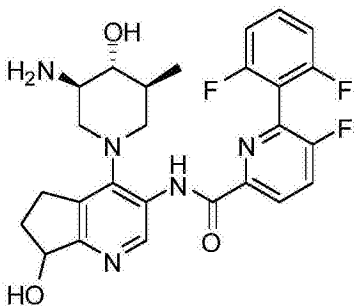


[1097] 向5-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-羧酸(实施例1,步骤6)(47.3mg,0.133mmol)、[(3S,5R)-1-(5-氨基-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-4-基)-5-甲基哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯(41.0mg,0.118mmol)和HATU(142.3mg,0.3742mmol)的混合物加入DMF(2.0mL),接着加入DIPEA(115.8mg,0.8960mmol)。将反应混合物在室温搅拌2h,然后在减压下浓缩。将DCM(2.0mL)加入至残余物,接着加入TFA(2.0mL)。将混合物在室温搅拌30min,然后在减压下浓缩。使用RP-HPLC(XBridge™ C18柱,用MeCN/含有0.1%NH₄OH的水以30mL/min的流速洗脱)纯化所得残余物以提供为白色固体的标题化合物(25.2mg,44%)。LCMS C₂₃H₂₅F₂N₆O₂S(M+H)⁺的计算值:m/z=487.2;实测值487.2。

[1098] 实施例37

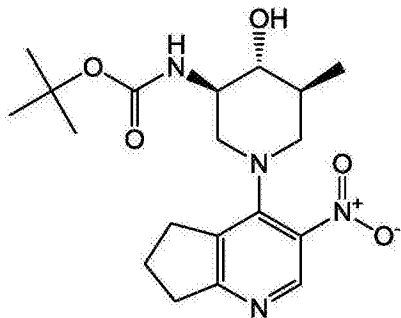
[1099] N-{4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺

[1100]



[1101] 步骤1: [(3R,4R,5S)-4-羟基-5-甲基-1-(3-硝基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯

[1102]

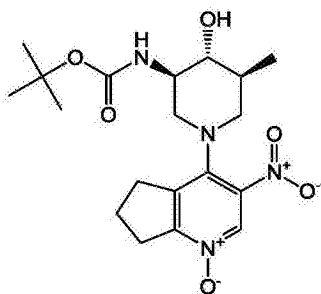


[1103] 将含有4-氯-3-硝基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶(410mg,2.1mmol)、[(3R,4R,5S)-4-羟基-5-甲基哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯(240mg,1.0mmol)和三乙胺(0.5mL,4mmol)于异丙醇(3.0mL)中的混合物在100℃搅拌2h。在减压下浓缩反应混合物并通过柱硅胶色谱使用CombiFlash®装置(用含0至80%EtOAc的己烷洗脱)纯化所得残余物以得到为淡黄色粉末的子标题化合物(200mg,50%)。LCMS C₁₉H₂₉N₄O₅(M+H)⁺的计算值:m/z=393.2。实测值:393.2。

[1104] 步骤2: [(3R,4R,5S)-4-羟基-5-甲基-1-(3-硝基-1-氧代-6,7-二氢-5H-环戊并

[b]吡啶-4-基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯

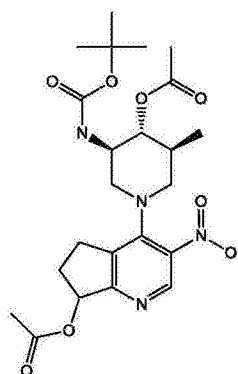
[1105]



[1106] 在室温将mCPBA (0.420g, 1.87mmol) 缓慢加入至[(3R,4R,5S)-4-羟基-5-甲基-1-(3-硝基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯 (0.200g, 0.510mmol) 于DCM (3.0mL) 中的溶液。将反应混合物在室温搅拌1h。然后将混合物用Na₂S₂O₃水溶液,接着用1M NaOH洗涤。将有机层分离,干燥并在减压下浓缩。所得残余物通过硅胶柱色谱(用含0-30% MeOH的EtOAc洗脱)进一步纯化以得到为浅橙色粉末的子标题化合物 (90mg, 43%)。LCMS C₁₉H₂₉N₄O₆ (M+H)⁺的计算值:m/z=409.2。实测值:409.2。

[1107] 步骤3:乙酸4-[(3R,4R,5S)-4-(乙酰基氧基)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-5-甲基哌啶-1-基]-3-硝基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-基酯

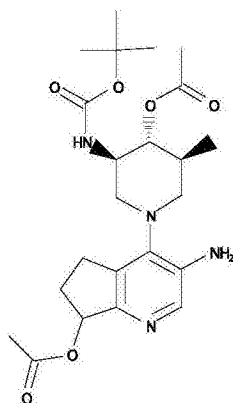
[1108]



[1109] 于管中将Ac₂O (2.0mL, 21mmol) 加入至[(3R,4R,5S)-4-羟基-5-甲基-1-(3-硝基-1-氧代-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯 (0.090g, 0.22mmol), 然后将管密封。将反应混合物于密封管中在搅拌下于90℃油浴中加热。将反应混合物冷却至室温,然后加入乙酰氯 (0.10mL) 和DIPEA (0.2mL)。将所得混合物在室温搅拌15min。在减压下除去溶剂后,将所得残余物用EtOAc和Na₂CO₃水溶液稀释并在室温搅拌30min。将有机层分离,干燥并在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱(用含0-70% EtOAc的己烷洗脱)纯化所得残余物以得到为泡沫状褐色粉末的子标题化合物 (86mg, 79%)。LCMS C₂₃H₃₃N₄O₈ (M+1)⁺的计算值:m/z=493.2。实测值:493.2。

[1110] 步骤4:乙酸(3R,4R,5S)-1-[7-(乙酰基氧基)-3-氨基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基]-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-5-甲基哌啶-4-基酯

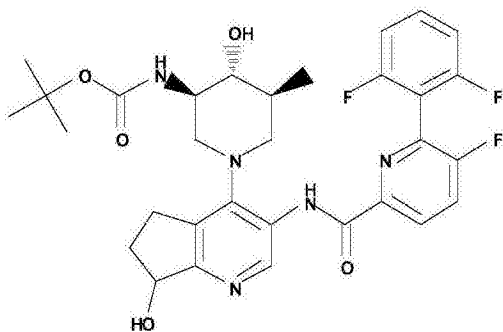
[1111]



[1112] 将乙酸4-[(3R,4R,5S)-4-(乙酰基氧基)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-5-甲基哌啶-1-基]-3-硝基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-基酯(0.086g,0.17mmol)、水(0.10mL)、AcOH(3.0mL)和铁粉(0.200g,3.58mmol)的混合物在室温搅拌3h。将反应混合物用EtOAc(10mL)稀释,然后过滤。将滤液在减压下浓缩。将EtOAc(20mL)和Na₂CO₃水溶液(10mL)加入至残余物并将混合物在室温搅拌30min。将有机层分离,经Na₂SO₄干燥,然后过滤并在减压下浓缩以得到为褐色泡沫状粉末的子标题化合物(80mg,92%)。LCMS C₂₃H₃₅N₄O₆ (M+H)⁺的计算值:m/z=463.3。实测值:463.3。

[1113] 步骤5: [(3R,4R,5S)-1-[3-({[6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-基]羰基}氨基)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基]-4-羟基-5-甲基哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯

[1114]



[1115] 将(3R,4R,5S)-乙酸1-[7-(乙酰基氧基)-3-氨基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基]-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-5-甲基哌啶-4-基酯(11mg,0.024mmol)、6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-羧酸(9.0mg,0.036mmol)、HATU(33mg,0.086mmol)、DMF(0.090mL)和DIPEA(23mg,0.18mmol)的混合物在室温搅拌16h。将反应混合物用1M NaOH(1.0mL)和MeOH(1.0mL)稀释并将混合物在室温再搅拌1h,然后在减压下浓缩。在减压下浓缩后,水层用DCM萃取三次。将合并的有机萃取液干燥,过滤并在减压下浓缩以得到粗产物,其进一步通过制备型LCMS(pH=10方法;XBridgeTM制备型C18 5μm OBDTM柱,30x10mm,60mL/min,用MeCN和含有0.15%NH₄OH的水的梯度洗脱)以得到为无色胶状物的子标题化合物。LCMS C₃₁H₃₅F₃N₅O₅ (M+H)⁺的计算值:m/z=614.3。实测值:614.2。

[1116] 步骤6: N-{4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺

[1117] 将[(3R,4R,5S)-1-[3-({[6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-基]羰基}氨基)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基]-4-羟基-5-甲基哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯(6mg,0.01mmol)和TFA于DCM(4.0M;2.0mL,8.0mmol)中的混合物在室温搅拌1h。除去溶剂后,然后

将残余物用MeOH (4mL) 和NH₄OH溶液 (0.5mL) 稀释并过滤。通过制备型LCMS (pH=10方法; XBridgeTM制备型C18 5μm OBDTM柱, 30x10mm, 60mL/min, 用MeCN和含有0.15% NH₄OH的水的梯度洗脱) 纯化滤液以得到为白色粉末的标题化合物的两种非对映异构体。

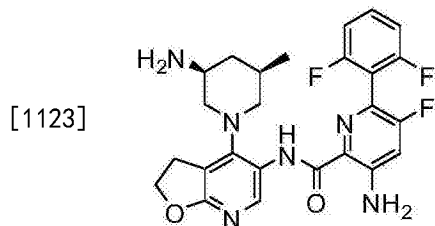
[1118] 非对映异构体1.第一峰。保留时间1.223min,LCMS $C_{26}H_{27}F_3N_5O_3 (M+H)^+$ 的计算值:m/z=514.2;实测值:514.2。 1H NMR (DMSO- d_6 ,500MHz) δ 10.47 (1H,s),9.31 (1H,s),8.38 (1H,dd,J=8.5和4.0Hz),8.20 (1H,dd,J=8.5和8.5Hz),7.64 (1H,m),7.29 (2H,dd,J=8.5和8.5Hz),5.24 (1H,d,J=5.0Hz),4.84 (1H,m),4.40 (1H,d,J=4.0Hz),3.06 (1H,m),2.94 (1H,m),2.85 (2H,m),2.72 (1H,m),2.63 (1H,m),2.58 (1H,m),2.46 (1H,m),2.31 (1H,m),1.80 (1H,m),1.49 (1H,m),1.41 (1H,m),0.71 (3H,d,J=6.5Hz) ppm.

[1119] 非对映异构体2。第二峰。保留时间1.288min, LCMS $C_{26}H_{27}F_3N_5O_3 (M+H)^+$ 的计算值:m/z=514.2。实测值:514.2。 1H NMR (DMSO- d_6 , 500MHz) δ 10.49 (1H, s), 9.31 (1H, s), 8.39 (1H, dd, J=8.5和4.0Hz), 8.21 (1H, dd, J=8.5和8.5Hz), 7.65 (1H, m), 7.29 (2H, dd, J=8.5和8.5Hz), 5.24 (1H, d, J=5.5Hz), 4.82 (1H, m), 4.39 (1H, d, J=4.0Hz), 3.06 (1H, m), 2.96 (1H, m), 2.85 (2H, m), 2.72 (1H, m), 2.63 (1H, m), 2.59 (1H, m), 2.48 (1H, m), 2.29 (1H, m), 1.82 (1H, m), 1.48 (1H, m), 1.41 (1H, m), 0.71 (3H, d, J=6.5Hz) ppm.

[1120] 非对映异构体对应于标题化合物的 (7R) 和 (7S) 非对映异构体。

[1121] 实施例38

[1122] 3-氨基-N-{4-[(3S,5R)-3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-2,3-二氢咪喃并[2,3-b]吡啶-5-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺

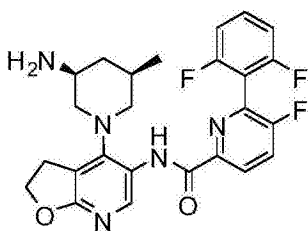


[1124] 向3-[(叔丁氧基羰基) 氨基]-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-羧酸(16.1mg, 0.0437mmol)、[(3S,5R)-1-(5-氨基-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-4-基)-5-甲基哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯(14.0mg, 0.0402mmol)和HATU(53.1mg, 0.140mmol)的混合物加入DMF(1.0mL),接着加入DIPEA(70.1μL, 0.402mmol)。将反应混合物在室温搅拌2h,然后在减压下浓缩。向所得残余物加入DCM(2.0mL),接着加入TFA(2.0mL)。将混合物在室温搅拌30min,然后在减压下浓缩。使用RP-HPLC(XBridge™ C18柱,用MeCN/含有0.1%NH₄OH的水的梯度以30mL/min的流速洗脱)纯化所得残余物以提供为白色固体的标题化合物(5.9mg, 29%)。LCMS C₂₅H₂₆F₃N₆O₂ (M+H)⁺的计算值:m/z=499.2;实测值499.2。

[1125] 实施例39

[1126] N-{4-[(3S,5R)-3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-2,3-二氢咪喃并[2,3-b]吡啶-5-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺

[1127]

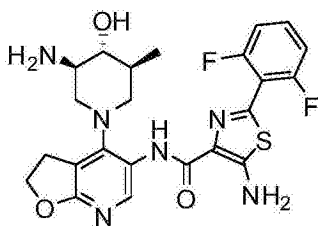


[1128] 向6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-羧酸(13.7mg, 0.0541mmol)、[(3S,5R)-1-(5-氨基-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-4-基)-5-甲基哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯(15.9mg, 0.0456mmol)、HATU(59.1mg, 0.155mmol)的混合物加入DMF(1.0mL),接着加入DIPEA(70.1μL, 0.402mmol)。将反应混合物在室温搅拌2h,然后在减压下浓缩。向所得残余物加入DCM(2.0mL),接着加入TFA(2.0mL)。将混合物在室温搅拌30min,然后在减压下浓缩。使用RP-HPLC(XBridge™ C18柱,用MeCN/含有0.1%NH₄OH的水的梯度以30mL/min的流速洗脱)纯化所得残余物以提供为白色固体的标题化合物(8.5mg, 38%)。LCMS C₂₅H₂₅F₃N₅O₂ (M+H)⁺的计算值:m/z=484.2;实测值484.2。

[1129] 实施例40

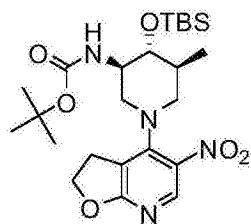
[1130] 5-氨基-N-{4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺

[1131]



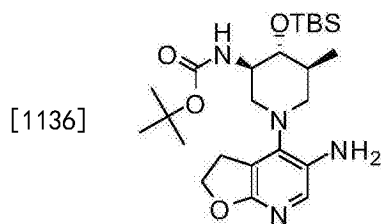
[1132] 步骤1. [(3R,4R,5S)-4-{{叔丁基(二甲基)甲硅烷基}氧基}-5-甲基-1-(5-硝基-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-4-基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯

[1133]



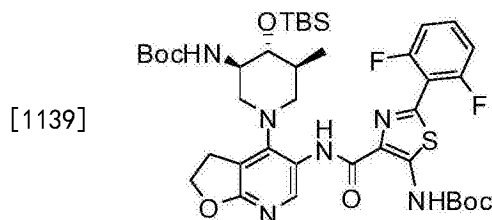
[1134] 向4-碘-5-硝基-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶(110.4mg, 0.3780mmol)和((3R,4R,5S)-4-{{叔丁基(二甲基)甲硅烷基}氧基}-5-甲基哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(来自实施例28,步骤7,100.0mg, 0.2902mmol)的混合物加入EtOH(2.0mL),接着加入DIPEA(163.8mg, 1.267mmol)。将反应混合物在100℃加热15h,然后在减压下浓缩。通过硅胶色谱(含0-50% EtOAc的己烷)纯化残余物以提供为黄色固体的子标题化合物(118.2mg, 80%)。LCMS C₂₄H₄₁N₄O₆Si (M+H)⁺的计算值:m/z=509.3;实测值509.3。

[1135] 步骤2. ((3R,4R,5S)-1-(5-氨基-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-4-基)-4-{{叔丁基(二甲基)甲硅烷基}氧基}-5-甲基哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯



[1137] 向[(3R,4R,5S)-4-{{叔丁基(二甲基)甲硅烷基}氧基}-5-甲基-1-(5-硝基-2,3-二氢咪喃并[2,3-b]吡啶-4-基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯(73.4mg, 0.144mmol)、铁粉(89.0mg, 1.59mmol)和氯化铵(151.4mg, 2.830mmol)的混合物加入EtOH(2.0mL),接着加入水(0.50mL, 28mmol)。将混合物在80℃搅拌1h。将反应混合物滤过硅藻土垫。硅藻土垫用K₃PO₄(20mL)和EtOAc(20mL)的10%水溶液洗脱。将有机层用盐水(20mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,并浓缩以得到粗子标题化合物(67.8mg)。粗产物不经进一步纯化即可直接用于下一步骤。LCMS C₂₄H₄₃N₄O₄Si (M+H)⁺的计算值:m/z=479.3;实测值479.3。

[1138] 步骤3. [4-({[4-((3R,4R,5S)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-4-{{叔丁基(二甲基)甲硅烷基}氧基}-5-甲基哌啶-1-基)-2,3-二氢咪喃并[2,3-b]吡啶-5-基]氨基}羰基)-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-5-基]氨基甲酸叔丁酯



[1140] 向((3R,4R,5S)-1-(5-氨基-2,3-二氢咪喃并[2,3-b]吡啶-4-基)-4-{{叔丁基(二甲基)甲硅烷基}氧基}-5-甲基哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(67.8mg, 0.142mmol)、5-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-羧酸(65.4mg, 0.184mmol)和HATU(168.1mg, 0.4421mmol)的混合物加入DMF(2.0mL),接着加入DIPEA(144.5mg, 1.118mmol)。将反应混合物在室温搅拌3h,然后在减压下浓缩。通过硅胶色谱(含0-50%EtOAc的己烷)纯化残余物以提供为褐色固体的子标题化合物(29.2mg, 25%)。LCMS C₃₉H₅₅F₂N₆O₇SSi (M+H)⁺的计算值:m/z=817.4;实测值817.3。

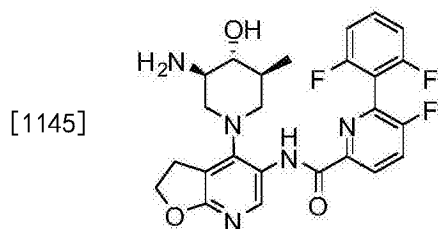
[1141] 步骤4. 5-氨基-N-{4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-2,3-二氢咪喃并[2,3-b]吡啶-5-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺

[1142] 向[4-({[4-((3R,4R,5S)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-4-{{叔丁基(二甲基)甲硅烷基}氧基}-5-甲基哌啶-1-基)-2,3-二氢咪喃并[2,3-b]吡啶-5-基]氨基}羰基)-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-5-基]氨基甲酸叔丁酯(29.2mg, 0.0357mmol)于MeCN(2.0mL)中的溶液加入1.7M于水中的二氢六氟硅酸盐溶液(0.5mL, 0.8mmol)。将混合物在50℃搅拌2h。冷却至室温后,将反应混合物用14.8M于水中的NH₄OH溶液(300μL, 4.44mmol)中和,并使用RP-HPLC(XBridge™ C18柱,用MeCN/含有0.1%NH₄OH的水的梯度以30mL/min的流速洗脱)纯化以提供为白色固体的标题化合物(6.0mg, 33%)。LCMS C₂₃H₂₅F₂N₆O₃S (M+H)⁺的计算值:m/z=503.2;实测值503.2。

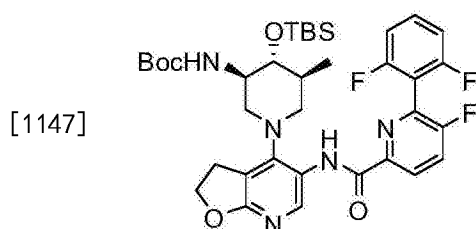
[1143] 实施例41

[1144] N-{4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-2,3-二氢咪喃并[2,3-b]

吡啶-5-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺



[1146] 步骤1. { (3R,4R,5S)-4-[(叔丁基(二甲基)甲硅烷基)氧基]-1-[5-({[6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-基]羰基}氨基)-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-4-基]-5-甲基哌啶-3-基}氨基甲酸叔丁酯



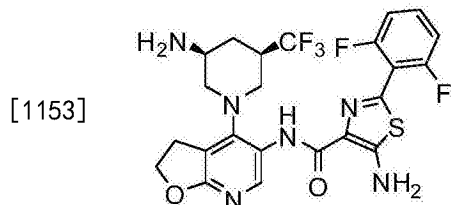
[1148] 向6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-羧酸(13.3mg, 0.0525mmol)、((3R,4R,5S)-1-(5-氨基-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-4-基)-4-[(叔丁基(二甲基)甲硅烷基)氧基]-5-甲基哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(16.7mg, 0.0349mmol)和HATU(46.2mg, 0.122mmol)的混合物加入DMF(2.0mL),接着加入DIPEA(70.0μL, 0.402mmol)。将反应混合物在室温搅拌3h,然后在减压下浓缩。通过硅胶色谱(含0-100%EtOAc的己烷)纯化残余物以提供为褐色固体的子标题化合物(24.9mg)。LCMS $C_{36}H_{47}F_3N_5O_5Si$ (M+H)⁺的计算值:m/z=714.3;实测值714.3。

[1149] 步骤2. N-{4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺

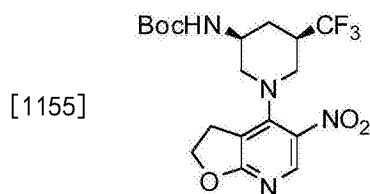
[1150] 向{ (3R,4R,5S)-4-[(叔丁基(二甲基)甲硅烷基)氧基]-1-[5-({[6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-基]羰基}氨基)-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-4-基]-5-甲基哌啶-3-基}氨基甲酸叔丁酯(24.9mg, 0.0349mmol)于MeCN(2.0mL)中的溶液加入1.7M于水中的二氢六氟硅酸盐溶液(200μL, 0.340mmol)。将混合物在50℃搅拌2h。冷却至室温后,将反应混合物用14.8M于水中的NH₄OH溶液(200μL, 2.96mmol)中和,并使用RP-HPLC(XBridge™ C18柱,用MeCN/含有0.1%NH₄OH的水的梯度以30mL/min的流速洗脱)纯化以提供为白色固体的标题化合物(2.8mg, 16%)。LCMS $C_{25}H_{25}F_3N_5O_3$ (M+H)⁺的计算值:m/z=500.2;实测值500.1。

[1151] 实施例42

[1152] 5-氨基-N-{4-[(3S,5R)-3-氨基-5-(三氟甲基)哌啶-1-基]-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺

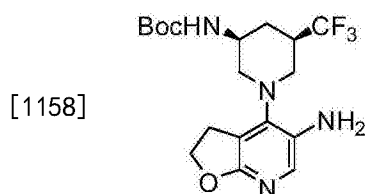


[1154] 步骤1. [(3S,5R)-1-(5-硝基-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯



[1156] 向4-碘-5-硝基-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶 (238.2mg, 0.8157mmol) 和[(3S, 5R)-5-(三氟甲基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯(来自MolBridge, 203.9mg, 0.7600mmol)的混合物加入EtOH (3.0mL), 接着加入DIPEA (539.5mg, 4.174mmol)。将混合物在120℃搅拌18h。冷却至室温后, 将反应物在减压下浓缩。通过硅胶色谱(含0-50% EtOAc的己烷)纯化残余物以提供为黄色固体的子标题化合物 (227.1mg, 69%)。LCMS $C_{18}H_{24}F_3N_4O_5$ (M+H)⁺的计算值:m/z=433.2; 实测值433.2。

[1157] 步骤2. [(3S, 5R)-1-(5-氨基-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯



[1159] 向[(3S, 5R)-1-(5-硝基-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯 (227.1mg, 0.5252mmol)、铁粉 (289.6mg, 5.186mmol) 和氯化铵 (462.4mg, 8.644mmol) 的混合物加入EtOH (5.0mL), 接着加入水 (2.5mL)。将混合物在80℃搅拌1h。将反应混合物滤过硅藻土垫。硅藻土垫用10% K_3PO_4 水溶液 (50mL) 和EtOAc (50mL) 洗脱。将分离的有机层用盐水 (50mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 并浓缩以得到粗子标题化合物 (211.5mg)。粗产物不经进一步纯化即可直接用于下一步骤。LCMS $C_{18}H_{26}F_3N_4O_3$ (M+H)⁺的计算值:m/z=403.2; 实测值403.2。

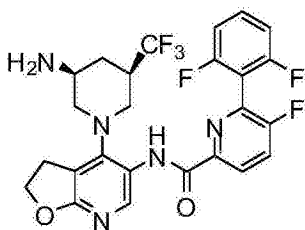
[1160] 步骤3. 5-氨基-N-{4-[(3S, 5R)-3-氨基-5-(三氟甲基)哌啶-1-基]-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺

[1161] 向5-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-羧酸 (58.2mg, 0.163mmol)、[(3S, 5R)-1-(5-氨基-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯 (55.3mg, 0.137mmol) 和HATU (180.9mg, 0.4758mmol) 的混合物加入DMF (2.0mL), 接着加入DIPEA (162.2mg, 1.255mmol)。将反应混合物在室温搅拌3h, 然后在减压下浓缩。向所得残余物加入DCM (2.0mL), 接着加入TFA (2.0mL)。将混合物在室温搅拌30min, 然后在减压下浓缩。使用RP-HPLC (XBridge™ C18柱, 用MeCN/含有0.1% NH_4OH 的水的梯度以30mL/min的流速洗脱) 纯化所得残余物以提供为白色固体的标题化合物 (9.7mg, 13%)。LCMS $C_{23}H_{22}F_5N_6O_2S$ (M+H)⁺的计算值:m/z=541.1; 实测值541.1。

[1162] 实施例43

[1163] N-{4-[(3S, 5R)-3-氨基-5-(三氟甲基)哌啶-1-基]-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺

[1164]

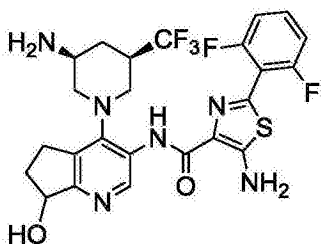


[1165] 向6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-羧酸(38.7mg,0.153mmol)、[(3S,5R)-1-(5-氨基-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯(51.4mg,0.128mmol)和HATU(178.7mg,0.4700mmol)的混合物加入DMF(2.0mL),接着加入DIPEA(159.5mg,1.234mmol)。将反应混合物在室温搅拌3h,然后在减压下浓缩。向所得残余物加入DCM(2.0mL),接着加入TFA(2.0mL)。将混合物在室温搅拌30min,然后在减压下浓缩。使用RP-HPLC(XBridge™ C18柱,用MeCN/含有0.1%NH₄OH的水的梯度以30mL/min的流速洗脱)纯化所得残余物以提供为白色固体的标题化合物(13.5mg,20%)。LCMS C₂₅H₂₂F₆N₅O₂ (M+H)⁺的计算值:m/z=538.2;实测值538.2。

[1166] 实施例44

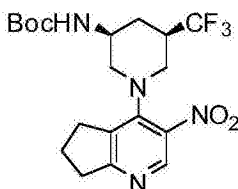
[1167] 5-氨基-N-{4-[(3S,5R) -3-氨基-5-(三氟甲基)哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺

[1168]



[1169] 步骤1. [(3S,5R)-1-(3-硝基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯

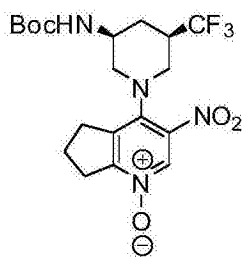
[1170]



[1171] 向4-氯-3-硝基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶(144.2mg,0.7260mmol)和[(3S,5R)-5-(三氟甲基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯(来自MolBridge,179.9mg,0.6706mmol)的混合物加入1-丁醇(3.0mL),接着加入DIPEA(493.7mg,3.820mmol)。将混合物在150℃搅拌6h。冷却至室温后,在减压下浓缩反应混合物。通过硅胶色谱(含0-50%EtOAc的己烷)纯化残余物以提供为淡黄色固体的子标题化合物(179.2mg,62%)。LCMS C₁₉H₂₆F₃N₄O₄ (M+H)⁺的计算值:m/z=431.2;实测值431.2。

[1172] 步骤2. [(3S,5R)-1-(3-硝基-1-氧代-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯

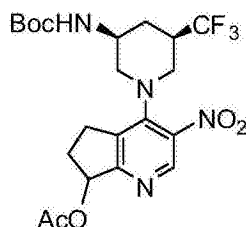
[1173]



[1174] 向[(3S,5R)-1-(3-硝基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯(179.2mg,0.4163mmol)和mCPBA(210.6mg,0.9397mmol)的混合物加入DCM(2.00mL)。将反应混合物在室温搅拌13h。将混合物用DCM(30mL)稀释,用1M NaOH水溶液洗涤。将分离的水层用DCM萃取(3x 30mL)。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,并在减压下浓缩。通过硅胶色谱(含0-30%MeOH的DCM)纯化所得残余物以得到子标题化合物(114.7mg,62%)。LCMS C₁₉H₂₆F₃N₄O₅ (M+H)⁺的计算值:m/z=447.2;实测值447.2。

[1175] 步骤3.乙酸4-[(3S,5R)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-5-(三氟甲基)哌啶-1-基]-3-硝基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-基酯

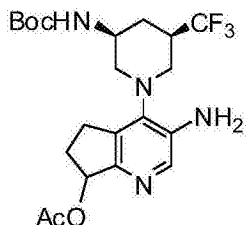
[1176]



[1177] 向[(3S,5R)-1-(3-硝基-1-氧代-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯(114.7mg,0.2569mmol)加入Ac₂O(2.0mL,21mmol)。将反应混合物在90℃加热1h。冷却至室温后,在减压下浓缩反应混合物。将残余物用DCM稀释,并在0℃倾入饱和Na₂CO₃水溶液。将分离的水层进一步用DCM萃取(3次)。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并在减压下浓缩。通过硅胶色谱(含0-100%EtOAc的己烷)纯化所得残余物以得到为褐色泡沫状固体的子标题化合物(92.3mg,74%)。LCMS C₂₁H₂₈F₃N₄O₆ (M+H)⁺的计算值:m/z=489.2;实测值489.2。

[1178] 步骤4.乙酸3-氨基-4-[(3S,5R)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-5-(三氟甲基)哌啶-1-基]-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-基酯

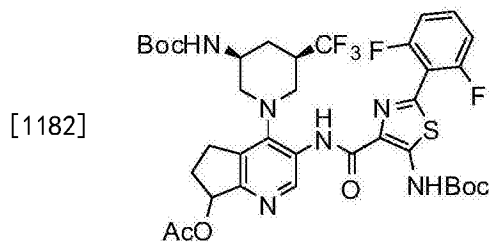
[1179]



[1180] 向乙酸4-[(3S,5R)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-5-(三氟甲基)哌啶-1-基]-3-硝基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-基酯(92.3mg,0.189mmol)和铁粉(295.6mg,5.293mmol)的混合物加入AcOH(2.0mL)。将混合物在室温搅拌3h。将反应混合物用EtOAc稀释,滤过硅藻土垫(用EtOAc洗脱)。将滤液用饱和Na₂CO₃水溶液洗涤,经Na₂SO₄干燥,并浓缩以得到为深色半固体的粗子标题化合物(86.6mg)。粗产物不经进一步纯化即可直接用于下

一步骤。LCMS $C_{21}H_{30}F_3N_4O_4$ (M+H)⁺ 的计算值: m/z=459.2; 实测值459.2。

[1181] 步骤5. 乙酸3-([5-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-基]羰基)氨基)-4-[(3S,5R)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-5-(三氟甲基)哌啶-1-基]-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-基酯



[1183] 向乙酸3-氨基-4-[(3S,5R)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-5-(三氟甲基)哌啶-1-基]-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-基酯(86.6mg, 0.189mmol)、5-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-羧酸(89.5mg, 0.251mmol)和HATU(221.8mg, 0.5833mmol)的混合物加入DMF(2.0mL),接着加入DIPEA(164.3mg, 1.271mmol)。将反应混合物在45℃搅拌14h,然后在减压下浓缩。通过硅胶色谱(含0-100%EtOAc的己烷)纯化所得残余物以得到为深色半油状物的子标题化合物(110.3mg, 73%)。LCMS $C_{36}H_{42}F_5N_6O_7S$ (M+H)⁺ 的计算值: m/z=797.3; 实测值797.3。

[1184] 步骤6. 5-氨基-N-{4-[(3S,5R)-3-氨基-5-(三氟甲基)哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺

[1185] 向乙酸3-([5-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-基]羰基)氨基)-4-[(3S,5R)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-5-(三氟甲基)哌啶-1-基]-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-基酯(110.3mg, 0.1384mmol)于THF(1.0mL)中的溶液加入1.0M于水中的NaOH溶液(1.00mL, 1.00mmol),接着加入MeOH(2.0mL)。将反应混合物在室温搅拌1h,然后在减压下浓缩。向所得残余物加入DCM(2.0mL),接着加入TFA(2.0mL)。将混合物在室温搅拌30min,然后在减压下浓缩。使用RP-HPLC(XBridge™ C18柱,用MeCN/含有0.1%NH₄OH的水的梯度以30mL/min的流速洗脱)纯化所得残余物以提供为白色固体的标题化合物的两种非对映异构体(各为9.3mg, 总收率24%)。

[1186] 非对映异构体1. 第一峰。保留时间2.044min, LCMS $C_{24}H_{24}F_5N_6O_2S$ (M+H)⁺ 的计算值: m/z=555.2; 实测值555.0。

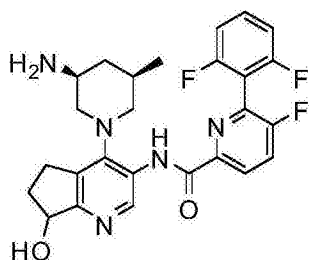
[1187] 非对映异构体2. 第二峰。保留时间2.163min, LCMS $C_{24}H_{24}F_5N_6O_2S$ (M+H)⁺ 的计算值: m/z=555.2; 实测值555.0。

[1188] 非对映异构体对应于标题化合物的(7R)和(7S)非对映异构体。

[1189] 实施例45

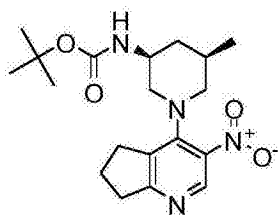
[1190] N-{4-[(3S,5R)-3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺

[1191]



[1192] 步骤1: [(3S,5R)-5-甲基-1-(3-硝基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯

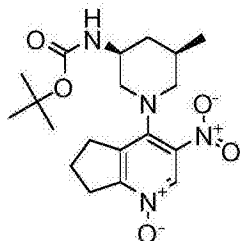
[1193]



[1194] 将4-氯-3-硝基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶 (19.4mg, 0.10mmol)、[(3S,5R)-5-甲基哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯 (22.0mg, 0.10mmol) 和三乙胺 (40.9μL, 0.29mmol) 于异丙醇 (0.224mL) 中的混合物在100℃搅拌40min。将反应混合物在真空下浓缩并通过使用 **CombiFlash[®]** (含0至50%EtOAc的己烷) 的硅胶柱色谱纯化残余物以得到为淡黄色粉末的子标题化合物 (36.8mg, 100%)。LCMS C₁₉H₂₉N₄O₄ (M+H)⁺ 的计算值: m/z = 377.1。实测值: 377.1。

[1195] 步骤2: [(3S,5R)-5-甲基-1-(3-硝基-1-氧代-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯

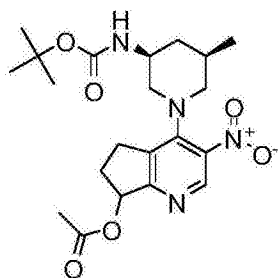
[1196]



[1197] 向[(3S,5R)-5-甲基-1-(3-硝基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯 (32.3mg, 0.086mmol) 于DCM (0.50mL) 中的溶液在0℃加入mCPBA (25.0mg, 0.112mmol)。将反应混合物在室温搅拌1h。将混合物用Na₂S₂O₃溶液,接着用1N NaOH处理,并在室温搅拌30min。将有机层分离,干燥,过滤并在真空下浓缩以得到粗N-氧化物产物。通过制备型LC-MS (XBridge[™]制备型C18 5μm OBD[™]柱, 30x10mm, 60mL/min, 用MeCN和含有0.1% NH₄OH的水的梯度洗脱) 纯化粗产物以提供子标题化合物 (20mg, 40%)。LCMS C₁₉H₂₉N₄O₅ (M+H)⁺ 的计算值: m/z = 393.2。实测值: 393.1。

[1198] 步骤3: 乙酸4-{(3S,5R)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-5-甲基哌啶-1-基}-3-硝基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-基酯

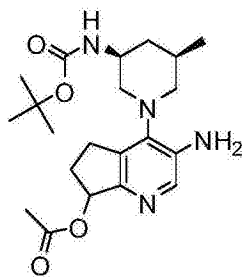
[1199]



[1200] 于密封管中将Ac₂O (15.6mg, 0.153mmol) 加入至N-氧化物[(3S,5R)-5-甲基-1-(3-硝基-1-氧代-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯(10.0mg, 0.026mmol)。将反应混合物在90℃加热30min,然后将溶液在减压下浓缩。然后将残余物溶解于DCM中,倾入冰冷的Na₂CO₃溶液。水层用DCM萃取两次。将合并的有机层干燥,过滤并在减压下浓缩以得到为灰白色粉末的子标题化合物(11.2mg, 95%)。LCMS C₂₁H₃₁N₄O₆ (M+H)⁺的计算值:m/z=435.2。实测值:435.1。

[1201] 步骤4:乙酸3-氨基-4-[(3S,5R)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-5-甲基哌啶-1-基]-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-基酯

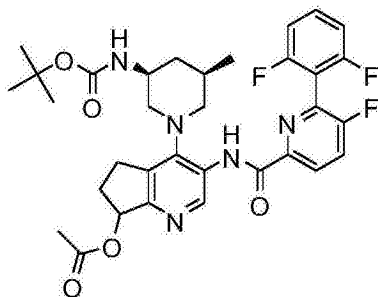
[1202]



[1203] 将乙酸4-[(3S,5R)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-5-甲基哌啶-1-基]-3-硝基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-基酯(11.2mg, 0.026mmol)、AcOH (73.3μL) 和铁粉(14.4mg, 0.26mmol)的混合物在室温搅拌3h。将反应混合物用EtOAc稀释,过滤并用更多的EtOAc洗涤。将滤液在真空下浓缩,并将残余物用EtOAc稀释并用Na₂CO₃溶液中和。将混合物在室温搅拌30min。将有机层分离,经Na₂SO₄干燥,过滤并在真空下浓缩以得到为黄色固体的子标题化合物(10.0mg, 96%)。LCMS C₂₁H₃₃N₄O₄ (M+H)⁺的计算值:m/z=405.2。实测值:405.1。

[1204] 步骤5:乙酸4-[(3S,5R)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-5-甲基哌啶-1-基]-3-([6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-基]羰基)氨基]-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-基酯

[1205]



[1206] 将乙酸3-氨基-4-[(3S,5R)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-5-甲基哌啶-1-基]-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-基酯(12.0mg, 0.030mmol)、6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-羧酸(9.0mg, 0.036mmol)、HATU (28.2mg, 0.074mmol) 于DMF (0.07mL) 和DIPEA (11.5mg, 0.089mmol) 中的混合物在室温搅拌2h。过滤反应混合物,浓缩并通过制备型LC-MS

(XBridge™制备型C18 5μm OBD™柱,30x10mm,60mL/min,用MeCN和含有0.1%NH₄OH的水的梯度洗脱)纯化以提供标题化合物(11mg,58%)。LCMS C₃₃H₃₇F₃N₅O₅ (M+H)⁺的计算值:m/z=640.3。实测值:640.1。

[1207] 步骤6:N-{4-[(3S,5R)-3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺

[1208] 将乙酸4-{(3S,5R)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-5-甲基哌啶-1-基}-3-([6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-基]羰基)氨基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-基酯(10.2mg, 0.0159mmol)、MeOH(0.2mL)、THF(0.1mL)和1.0M NaOH水溶液(0.10mL,0.10mmol)的混合物在室温搅拌30min,然后在减压下蒸发。

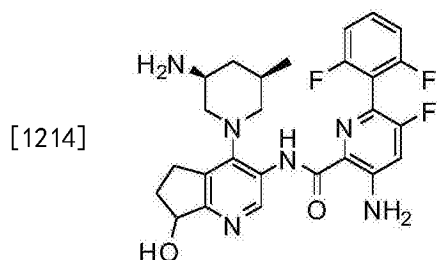
[1209] 将所得粗中间体溶解于DCM(0.2mL)中,加入TFA(0.16mL,2.1mmol)。将反应混合物在室温搅拌30min。在减压下除去溶剂。将残余物用4mL MeOH稀释,过滤并通过制备型LC-MS (XBridge™制备型C18 5μm OBD™柱,30x10mm,60mL/min,用MeCN和含有0.1%NH₄OH的水的梯度洗脱)纯化以得到为白色粉末的标题化合物的两种非对映异构体。经过分析HPLC(Waters SunFire™ C18,2.1x 50mm,5μm;流速3mL/min;注入体积2μL;在3分钟内2至80%B的梯度(A=含有0.025%TFA的水,B=MeCN)),非对映异构体具有下列性质:

[1210] 非对映异构体1。第一峰。保留时间1.805min,LCMS C₂₆H₂₇F₃N₅O₂ (M+H)⁺的计算值:m/z=498.2。实测值:498.1。

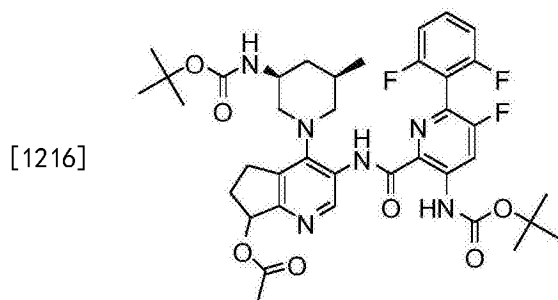
[1211] 非对映异构体2。第二峰。保留时间1.942min,LCMS C₂₆H₂₇F₃N₅O₂ (M+H)⁺的计算值:m/z=498.2。实测值:498.1。

[1212] 实施例46

[1213] 3-氨基-N-{4-[(3S,5R)-3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺



[1215] 步骤1:乙酸3-([3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-基]羰基)氨基)-4-[(3S,5R)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-5-甲基哌啶-1-基]-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-基酯



[1217] 将乙酸3-氨基-4-[(3S,5R)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-5-甲基哌啶-1-基]-6,7-

二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-基酯(13.0mg, 0.032mmol)、3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-羧酸(14.2mg, 0.039mmol)、HATU(30.5mg, 0.080mmol)于DMF(0.09mL)和DIPEA(0.019mL, 0.096mmol)中的混合物在室温搅拌16h。反应混合物用MeOH稀释并通过制备型LC-MS(XBridge™制备型C18 5μm OBD™柱, 30x10mm, 60mL/min, 用MeCN和含有0.1% NH₄OH的水的梯度洗脱)纯化以得到为白色粉末的子标题化合物(14.2mg, 59%)。LCMS C₃₈H₄₆F₃N₆O₇ (M+H)⁺的计算值:m/z=755.3。实测值:755.1。

[1218] 步骤2: 3-氨基-N-{4-[(3S,5R)-3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺

[1219] 将乙酸3-({[3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-基]羰基}氨基)-4-{ (3S,5R)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-5-甲基哌啶-1-基}-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-基酯(14.2mg, 0.019mmol)、MeOH(0.22mL)、THF(0.12mL)和1.0M NaOH水溶液(0.12mL, 0.12mmol)的混合物在室温搅拌20min。然后将溶剂在减压下蒸发。

[1220] 将粗中间体溶解于DCM(0.19mL)中,加入TFA(0.19mL, 2.5mmol)。将反应混合物在室温搅拌20min,然后在减压下蒸发。将残余物用MeOH稀释,过滤并通过制备型LC-MS(XBridge™制备型C18 5μm OBD™柱, 30x10mm, 60mL/min, 用MeCN和含有0.1% NH₄OH的水的梯度洗脱)纯化以得到为白色粉末的标题化合物的两种非对映异构体。经过分析HPLC(Waters SunFire™ C18, 2.1x 50mm, 5μm; 流速3mL/min; 注入体积2μL; 在3分钟内2至80%B的梯度(A=含有0.025% TFA的水, B=MeCN)),非对映异构体具有下列性质:

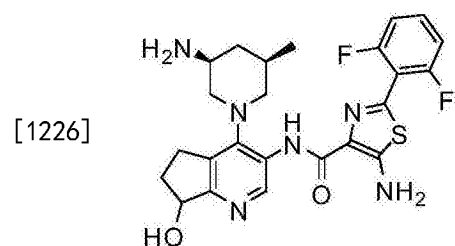
[1221] 非对映异构体1.第一峰。保留时间1.775min, LCMS C₂₆H₂₈F₃N₆O₂ (M+H)⁺的计算值:m/z=513.2。实测值:513.1。

[1222] 非对映异构体2.第二峰。保留时间1.853min, LCMS C₂₆H₂₈F₃N₆O₂ (M+H)⁺的计算值:m/z=513.2。实测值:513.1。

[1223] 非对映异构体对应于标题化合物的(7R)和(7S)非对映异构体。

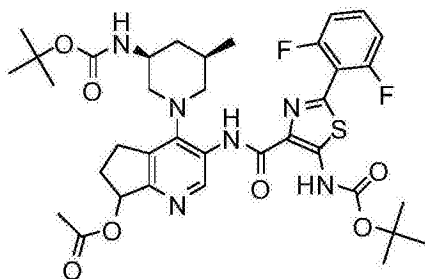
[1224] 实施例47

[1225] 5-氨基-N-{4-[(3S,5R)-3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺



[1227] 步骤1: 乙酸3-({[5-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-基]羰基}氨基)-4-{ (3S,5R)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-5-甲基哌啶-1-基}-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-基酯

[1228]



[1229] 将乙酸3-氨基-4-[(3S,5R)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-5-甲基哌啶-1-基]-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-基酯(13.0mg,0.032mmol)、5-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-羧酸(13.7mg,0.040mmol)、HATU(30.5mg,0.080mmol)于DMF(0.09mL)和DIPEA(12.5mg,0.096mmol)中的混合物在室温搅拌16h。将反应混合物用MeOH稀释并通过制备型LC-MS(XBridge™制备型C18 5μm OBD™柱,30x10mm,60mL/min,用MeCN和含有0.1%NH₄OH的水的梯度洗脱)纯化以得到为白色粉末的子标题化合物(12.4mg,52%)。LCMS C₃₆H₄₅F₂N₆O₇S(M+H)⁺的计算值:m/z=743.3。实测值:743.3。

[1230] 步骤2: 5-氨基-N-{4-[(3S,5R)-3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺

[1231] 将乙酸3-({[5-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-基]羰基)氨基)-4-[(3S,5R)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-5-甲基哌啶-1-基]-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-基酯(12.4mg,0.0167mmol)、MeOH(0.2mL)、THF(0.1mL)和1.0M NaOH水溶液(0.11mL,0.11mmol)的混合物在室温搅拌20min。将有机溶剂和水在减压下除去以得到粗中间体,将其溶解于DCM(0.2mL)中,接着添加TFA(0.17mL,2.2mmol)。将反应混合物在室温搅拌20min。在减压下除去溶剂后,将残余物用MeOH稀释,过滤并通过制备型LC-MS(XBridge™制备型C18 5μm OBD™柱,30x10mm,60mL/min,用MeCN和含有0.1%NH₄OH的水的梯度洗脱)纯化以得到为白色粉末的标题化合物的两种非对映异构体。经过分析HPLC(Waters SunFire™ C18,2.1x 50mm,5μm;流速3mL/min;注入体积2μL;在3分钟内2至80%B的梯度(A=含有0.025%TFA的水,B=MeCN)),非对映异构体具有下列性质:

[1232] 非对映异构体1。第一峰。保留时间1.693min,LCMS C₂₄H₂₇F₂N₆O₂S(M+H)⁺的计算值:m/z=501.2。实测值:501.1。

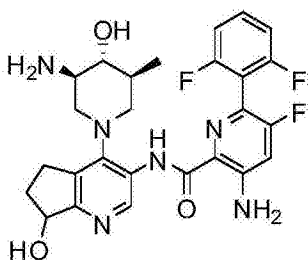
[1233] 非对映异构体2。第二峰。保留时间1.824min,LCMS C₂₄H₂₇F₂N₆O₂S(M+H)⁺的计算值:m/z=501.2。实测值:501.1。

[1234] 非对映异构体对应于标题化合物的(7R)和(7S)非对映异构体。

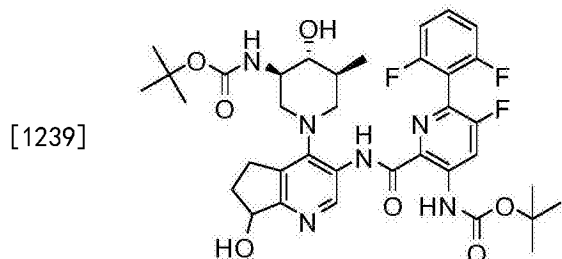
[1235] 实施例48

[1236] 3-氨基-N-{4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺

[1237]



[1238] 步骤1: {(3R,4R,5S)-1-[3-({[3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-基]羰基}氨基)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基]-4-羟基-5-甲基哌啶-3-基}氨基甲酸叔丁酯



[1240] 将乙酸(3R,4R,5S)-1-[7-(乙酰基氧基)-3-氨基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基]-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-5-甲基哌啶-4-基酯(11.0mg, 0.024mmol)、3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-羧酸(12mg, 0.03mmol)、HATU(33mg, 0.09mmol)于DMF(0.09mL)和DIPEA(23mg, 0.18mmol)中的混合物在室温搅拌16h。将反应混合物用1N NaOH溶液(0.5mL)和MeOH(0.5mL)稀释。将反应混合物在室温搅拌1h。在真空下浓缩,水层用DCM萃取三次。将合并的有机层干燥,过滤并在减压下浓缩以得到粗产物,其通过制备型LC-MS(XBridge™制备型C18 5μm OBD™柱,30x10mm,60mL/min,用MeCN和含有0.1% NH₄OH的水的梯度洗脱)纯化以得到为白色粉末的子标题化合物。LCMS C₃₆H₄₄F₃N₆O₇ (M+H)⁺的计算值:m/z=729.3;实测值:729.4。

[1241] 步骤2: 3-氨基-N-{4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺

[1242] 将{(3R,4R,5S)-1-[3-({[3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-基]羰基}氨基)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基]-4-羟基-5-甲基哌啶-3-基}氨基甲酸叔丁酯(7.0mg, 0.01mmol)和4.0M TFA于DCM(2.0mL)中的混合物在室温搅拌1h。在减压下除去溶剂后,将残余物用MeOH稀释,过滤并通过制备型LC-MS(XBridge™制备型C18 5μm OBD™柱,30x10mm,60mL/min,用MeCN和含有0.1% NH₄OH的水的梯度洗脱)纯化以得到为白色粉末的标题化合物的两种非对映异构体。经过分析HPLC(Waters SunFire™ C18, 2.1x 50mm, 5μm;流速3mL/min;注入体积2μL;在3分钟内2至80%B的梯度(A=含有0.025% TFA的水,B=MeCN)),非对映异构体具有下列性质:

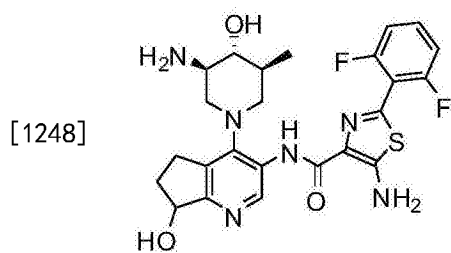
[1243] 非对映异构体1。第一峰。保留时间1.450min,LCMS C₂₆H₂₈F₃N₆O₃ (M+H)⁺的计算值:m/z=529.2。实测值:529.2。

[1244] 非对映异构体2。第二峰。保留时间1.506min,LCMS C₂₆H₂₈F₃N₆O₃ (M+H)⁺的计算值:m/z=529.2。实测值:529.2。

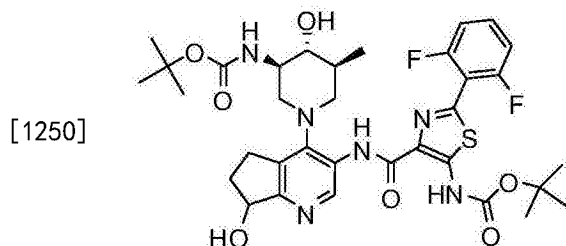
[1245] 非对映异构体对应于标题化合物的(7R)和(7S)非对映异构体。

[1246] 实施例49

[1247] 5-氨基-N-{4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺



[1249] 步骤1: {(3R,4R,5S)-1-[3-({[5-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-基]羰基}氨基)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基]-4-羟基-5-甲基哌啶-3-基}氨基甲酸叔丁酯



[1251] 将乙酸(3R,4R,5S)-1-[7-(乙酰基氧基)-3-氨基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基]-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-5-甲基哌啶-4-基酯(11.0mg,0.024mmol)、5-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-羧酸(12mg,0.032mmol)、HATU(33mg,0.09mmol)于DMF(0.09mL)和DIPEA(23mg,0.18mmol)中的混合物在室温搅拌16h。将反应混合物用1M NaOH溶液(0.5mL)和MeOH(0.5mL)稀释。将反应混合物在室温搅拌1h,然后在减压下浓缩。将所得水层用DCM萃取三次。将合并的有机层干燥,过滤并在减压下浓缩以得到粗产物,其通过制备型LC-MS(XBridge™制备型C18 5μm OBD™柱,30x10mm,60mL/min,用MeCN和含有0.1%NH₄OH的水的梯度洗脱)纯化以得到为白色粉末的子标题化合物。LCMS C₃₄H₄₃F₂N₆O₇S(M+H)⁺的计算值:m/z=717.3。实测值:717.3。

[1252] 步骤2: 5-氨基-N-{4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺

[1253] 将{(3R,4R,5S)-1-[3-({[5-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-基]羰基}氨基)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基]-4-羟基-5-甲基哌啶-3-基}氨基甲酸叔丁酯(7.0mg,0.01mmol)和4.0M TFA于DCM(2.0mL)中的混合物在室温搅拌1h。在减压下除去溶剂后,将残余物用MeOH稀释,过滤并通过制备型LC-MS(XBridge™制备型C18 5μm OBD™柱,30x10mm,60mL/min,用MeCN和含有0.1%NH₄OH的水的梯度洗脱)纯化以得到为白色粉末的标题化合物的两种非对映异构体。经过分析HPLC(Waters SunFire™ C18, 2.1x 50mm,5μm;流速3mL/min;注入体积2μL;在3分钟内2至80%B的梯度(A=含有0.025%TFA的水,B=MeCN)),非对映异构体具有下列性质:

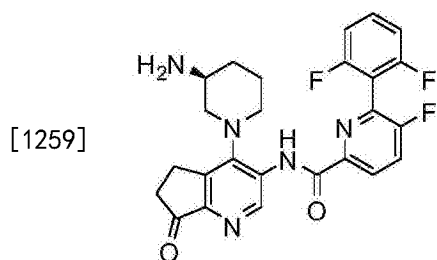
[1254] 非对映异构体1。第一峰。保留时间1.325min,LCMS C₂₄H₂₇F₂N₆O₃S(M+H)⁺的计算值:m/z=517.2。实测值:517.2。

[1255] 非对映异构体2。第二峰。保留时间1.378min,LCMS C₂₄H₂₇F₂N₆O₃S(M+H)⁺的计算值:m/z=517.2。实测值:517.2。

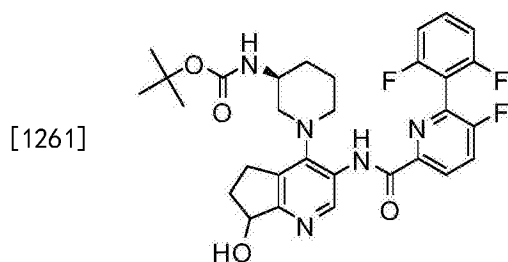
[1256] 非对映异构体对应于标题化合物的(7R)和(7S)非对映异构体。

[1257] 实施例50

[1258] N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-7-氧代-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺

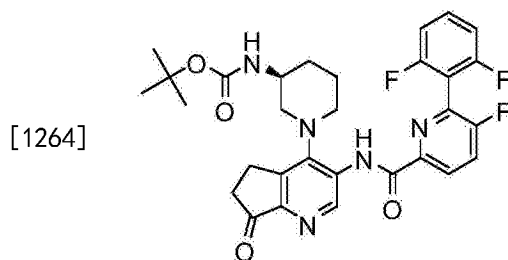


[1260] 步骤1: {(3S)-1-[3-({[6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-基]羰基}氨基)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基]哌啶-3-基}氨基甲酸叔丁酯



[1262] 将乙酸4-{(3S)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]哌啶-1-基}-3-({[6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-基]羰基}氨基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-基酯(174mg, 0.28mmol)、MeOH(0.7mL)、THF(0.7mL)和1.0M NaOH水溶液(1.1mL, 1.1mmol)的混合物在室温搅拌20min。在减压下除去有机溶剂。水层用EtOAc稀释和NH₄Cl(水溶液),用EtOAc萃取两次。将合并的有机层干燥,过滤并在减压下浓缩以得到子标题化合物(151mg, 93%)。LCMS C₃₀H₃₃F₃N₅O₄ (M+H)⁺的计算值:m/z=584.2。实测值:584.2。

[1263] 步骤2: {(3S)-1-[3-({[6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-基]羰基}氨基)-7-氧代-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基]哌啶-3-基}氨基甲酸叔丁酯



[1265] 向{(3S)-1-[3-({[6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-基]羰基}氨基)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基]哌啶-3-基}氨基甲酸叔丁酯(100mg, 0.17mmol)于DCM(0.8mL)中的溶液缓慢加入戴斯-马丁过碘烷(95mg, 0.22mmol)。将反应混合物在室温搅拌40min。将反应混合物用1M NaOH中和,用MeOH稀释、滤器并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱使用CombiFlash[®](含0至100%EtOAc的己烷)纯化粗产物以得到为浅褐色粉末的子标题化合物(41mg, 41%)。LCMS C₃₀H₃₁F₃N₅O₄ (M+H)⁺的计算值:m/z=582.2。实测值:582.2。

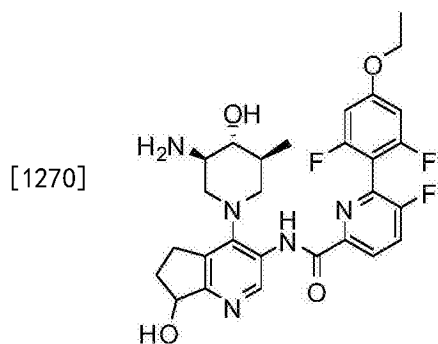
[1266] 步骤3: N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-7-氧代-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺

[1267] 将{(3S)-1-[3-({[6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-基]羰基}氨基)-7-氧代-6,7-

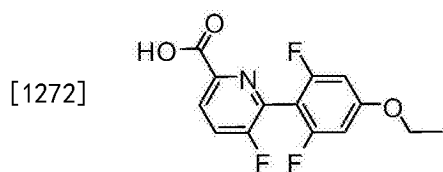
二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基]哌啶-3-基}氨基甲酸叔丁酯(6.0mg, 0.010mmol)于DCM(0.05mL)和TFA(0.052mL, 0.68mmol)中的混合物在室温搅拌20min。然后将溶液在减压下浓缩。将残余物用MeOH稀释, 过滤并通过制备型LC-MS(XBridge™制备型C18 5μm OBD™柱, 30x10mm, 60mL/min, 用MeCN和含有0.1%NH₄OH的水的梯度洗脱)纯化以得到为白色粉末的标题化合物(2.2mg, 44%)。LCMS C₂₅H₂₃F₃N₅O₂ (M+H)⁺的计算值:m/z=482.2; 实测值:482.3。

[1268] 实施例51

[1269] N-{4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(4-乙氧基-2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺

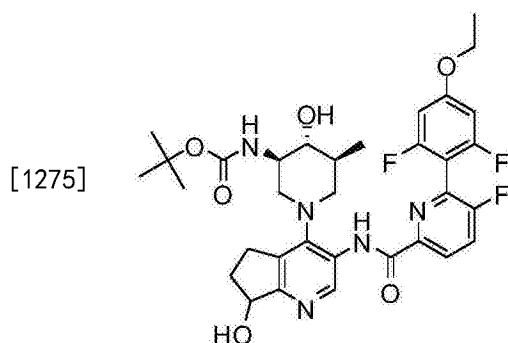


[1271] 步骤1: 6-(4-乙氧基-2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-羧酸



[1273] 将(4-乙氧基-2,6-二氟苯基)硼酸(0.11g, 0.54mmol)、6-溴-5-氟吡啶-2-羧酸甲酯(0.14g, 0.60mmol)、1,4-二噁烷(1.3mL)、DIPEA(0.19mL, 1.1mmol)和水(0.03mL)的混合物用氮气冲洗5min, 然后加入双(三-叔丁基膦)钯(0.056g, 0.11mmol)。将反应混合物在130℃加热2h。将混合物过滤并在真空下浓缩, 并通过硅胶柱色谱使用CombiFlash®(含0-50%EtOAc的己烷)纯化残余物以得到所需酯(0.27g, 60%)。将该酯溶解于THF(1.0mL)和MeOH(1.0mL)中, 接着添加1.0M NaOH水溶液(2.0mL, 2.0mmol)。将反应混合物在室温搅拌1h, 在减压下除去有机溶剂后, 将残余物用HCl中和。水层用EtOAc萃取两次。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并在真空下浓缩以得到子标题化合物。LCMS C₁₄H₁₁F₃NO₃ (M+H)⁺的计算值:m/z=298.1。实测值:298.1。

[1274] 步骤2: { (3R,4R,5S)-1-[3-({[6-(4-乙氧基-2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-基]羰基}氨基)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基]-4-羟基-5-甲基哌啶-3-基}氨基甲酸叔丁酯



[1276] 将乙酸(3R,4R,5S)-1-[7-(乙酰基氧基)-3-氨基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基]-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-5-甲基哌啶-4-基酯(12.4mg,0.027mmol)、6-(4-乙氧基-2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-羧酸(8.0mg,0.027mmol)、HATU(37mg,0.098mmol)于DMF(0.1mL)和DIPEA(26mg,0.20mmol)中的混合物在室温搅拌16h。将反应混合物用1MNaOH溶液(0.5mL)和MeOH(0.5mL)稀释。将反应混合物在室温搅拌1h。在减压下浓缩后,水层用DCM萃取三次。将合并的有机层干燥,过滤并在真空下浓缩以得到粗产物,其通过制备型LC-MS(XBridge™制备型C18 5μm OBD™柱,30x10mm,60mL/min,用MeCN和含有0.1%NH₄OH的水的梯度洗脱)纯化以得到为白色粉末的子标题化合物。LCMS C₃₃H₃₉F₃N₅O₆ (M+H)⁺的计算值:m/z=658.3。实测值:658.3。

[1277] 步骤3:N-{4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(4-乙氧基-2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺

[1278] 将{(3R,4R,5S)-1-[3-({[6-(4-乙氧基-2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-基]羰基}氨基)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基]-4-羟基-5-甲基哌啶-3-基}氨基甲酸叔丁酯(6mg,0.01mmol)和4.0M TFA于DCM(2.0mL)中的混合物在室温搅拌1h。在减压下除去溶剂后,将残余物用MeOH稀释,过滤并通过制备型LC-MS(XBridge™制备型C18 5μm OBD™柱,30x10mm,60mL/min,用MeCN和含有0.1%NH₄OH的水的梯度洗脱)纯化以得到为白色粉末的两种非对映异构体。经过分析HPLC(Waters SunFire™ C18,2.1 x 50mm,5μm;流速3mL/min;注入体积2μL;在3分钟内2至80%B的梯度(A=含有0.025%TFA的水,B=MeCN)),非对映异构体具有下列性质:

[1279] 非对映异构体1。第一峰。保留时间1.551min,LCMS C₂₈H₃₁F₃N₅O₄ (M+H)⁺的计算值:m/z=558.2。实测值:558.2。

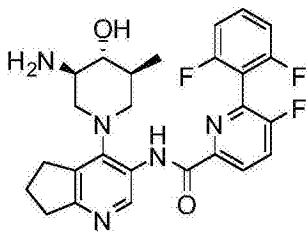
[1280] 非对映异构体2。第二峰。保留时间1.608min,LCMS C₂₈H₃₁F₃N₅O₄ (M+H)⁺的计算值:m/z=558.2。实测值:558.2。

[1281] 非对映异构体对应于标题化合物的(7R)和(7S)非对映异构体。

[1282] 实施例52

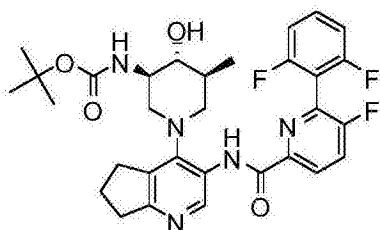
[1283] N-{4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺

[1284]



[1285] 步骤1: {(3R,4R,5S)-1-[3-({[6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-基]羰基}氨基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基]-4-羟基-5-甲基哌啶-3-基}氨基甲酸叔丁酯

[1286]



[1287] 将[(3R,4R,5S)-1-(3-氨基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)-4-羟基-5-甲基哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯(6.0mg, 0.017mmol)、6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-羧酸(5.0mg, 0.02mmol)、HATU(15.7mg, 0.041mmol)于DMF(0.05mL)和DIPEA(0.01mL, 0.05mmol)中的混合物在室温搅拌1h。将反应混合物用EtOAc和Na₂CO₃(水溶液)稀释。水层用EtOAc萃取两次。将合并的有机层干燥, 过滤并在真空下浓缩。所得粗产物直接用于下一步骤。LCMS C₃₁H₃₅F₃N₅O₄ (M+H)⁺的计算值:m/z=598.3。实测值:598.2。

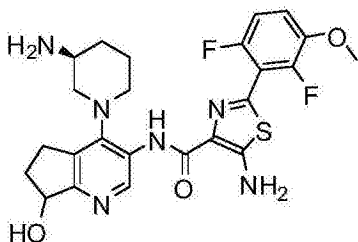
[1288] 步骤2:N-{4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺

[1289] 将{(3R,4R,5S)-1-[3-({[6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-基]羰基}氨基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基]-4-羟基-5-甲基哌啶-3-基}氨基甲酸叔丁酯(6.0mg, 0.010mmol)、DCM(0.09mL)和TFA(0.085mL, 1.1mmol)的混合物在室温搅拌20min。浓缩后, 将残余物用MeOH稀释, 过滤并通过制备型LC-MS(XBridgeTM制备型C18 5μm OBDTM柱, 30x10mm, 60mL/min, 用MeCN和含有0.1% NH₄OH的水的梯度洗脱)纯化以得到为白色粉末的标题化合物(4.6mg, 92%)。LCMS C₂₆H₂₇F₃N₅O₂ (M+H)⁺的计算值:m/z=498.2。实测值:498.3。

[1290] 实施例53

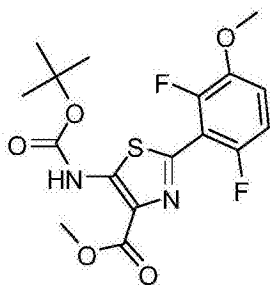
[1291] 5-氨基-N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺

[1292]



[1293] 步骤1. 5-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)-1,3-噻唑-4-羧酸甲酯

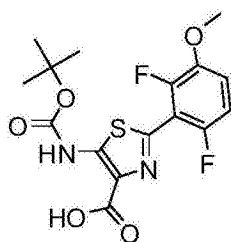
[1294]



[1295] 向小瓶加入2-溴-5-[(叔丁氧基羰基)氨基]-1,3-噻唑-4-羧酸甲酯(来自实施例1步骤3, 104mg, 0.309mmol)、(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)硼酸(来自Aldrich, 207mg, 1.10mmol)、二环己基(2',4',6'-三异丙基联苯基-2-基)膦-(2'-氨基联苯基-2-基)(氯)钯(1:1)(37.5mg, 0.0477mmol)和磷酸钾(276mg, 1.30mmol)。然后将用PTFE螺旋盖密封的小瓶用氮气吹扫三次。加入1,4-二噁烷(4.0mL),接着加入脱氧水(2.0mL)。将混合物在40℃加热1h。将反应混合物冷却至室温。加入另外的(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)硼酸(262mg, 1.39mmol)和二环己基(2',4',6'-三异丙基联苯基-2-基)膦-(2'-氨基联苯基-2-基)(氯)钯(1:1)(40.2mg, 0.0511mmol)。将混合物在室温搅拌15h。将混合物滤过硅藻土垫(用EtOAc洗脱)并浓缩。通过硅胶(用含0至50%EtOAc的己烷洗脱)纯化残余物以得到为白色固体的子标题化合物(48.5mg, 39%)。LCMS $C_{17}H_{19}F_2N_2O_5S (M+H)^+$ 的计算值: $m/z=401.1$;实测值:401.1。

[1296] 步骤2. 5-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)-1,3-噻唑-4-羧酸

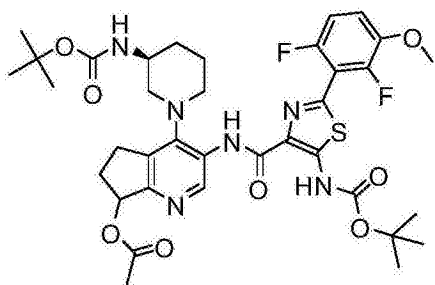
[1297]



[1298] 向5-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)-1,3-噻唑-4-羧酸甲酯(48.5mg, 0.121mmol)和氢氧化锂一水合物(37mg, 0.89mmol)的混合物加入MeOH(1.5mL),接着加入水(1.5mL)。将反应混合物在60℃搅拌3.5h。将反应混合物冷却至室温并加入4.0M于水中的氯化氢(0.25mL, 0.99mmol)以将pH调节至1-2。将混合物用EtOAc(50mL)和盐水(50mL)稀释。水层进一步用EtOAc萃取(2x 50mL)。将合并的有机萃取液经 Na_2SO_4 干燥并在减压下浓缩以得到为白色固体的子标题化合物,其不经进一步纯化即可直接用于下一步骤(52.2mg)。LCMS $C_{16}H_{17}F_2N_2O_5S (M+H)^+$ 的计算值: $m/z=387.1$ 。实测值:387.1。

[1299] 步骤3:乙酸3-([5-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)-1,3-噻唑-4-基]羰基)氨基)-4-{(3S)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]哌啶-1-基}-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-基酯

[1300]



[1301] 将乙酸3-氨基-4-[(3S)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]哌啶-1-基]-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-基酯(10.0mg, 0.0256mmol)、5-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)-1,3-噻唑-4-羧酸(9.9mg, 0.026mmol)和HATU(24.3mg, 0.064mmol)于DMF(0.06mL)和DIPEA(0.014mL, 0.077mmol)中的混合物在室温搅拌4h。将混合物用MeOH稀释并通过制备型LC-MS(XBridge™制备型C18 5μm OBD™柱, 30x10mm, 60mL/min, 用MeCN和含有0.1% NH₄OH的水的梯度洗脱)纯化以得到为白色粉末的子标题化合物(3.2mg, 16%)。LCMS C₃₆H₄₅F₂N₆O₈S (M+H)⁺的计算值:m/z=759.3。实测值:759.3。

[1302] 步骤4: 5-氨基-N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺

[1303] 将乙酸3-({[5-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)-1,3-噻唑-4-基]羰基}氨基)-4-[(3S)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]哌啶-1-基]-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-基酯(3.2mg, 0.0042mmol)、MeOH(50μL)、THF(25μL)和1.0M NaOH水溶液(27μL, 0.027mmol)的混合物在室温搅拌20min。在减压下除去有机溶剂以得到粗中间体, 将其溶解于DCM(0.04mL)中, 然后加入TFA(0.043mL, 0.56mmol)。将反应混合物在室温搅拌20min。在减压下浓缩后, 将残余物用MeOH稀释, 过滤并通过制备型LC-MS(XBridge™制备型C18 5μm OBD™柱, 30x10mm, 60mL/min, 用MeCN和含有0.1% NH₄OH的水的梯度洗脱)纯化以得到为白色粉末的标题化合物的两种非对映异构体。经过分析HPLC(Waters SunFire™ C18, 2.1x50mm, 5μm; 流速3mL/min; 注入体积2μL; 在3分钟内2至80%B的梯度(A=含有0.025% TFA的水, B=MeCN)), 非对映异构体具有下列性质:

[1304] 非对映异构体1。第一峰。保留时间1.855min, LCMS C₂₄H₂₇F₂N₆O₃S (M+H)⁺的计算值:m/z=517.2。实测值:517.2。

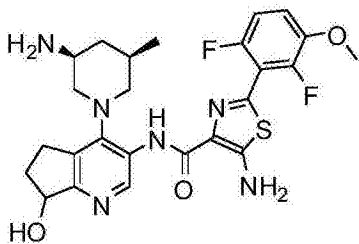
[1305] 非对映异构体2。第二峰。保留时间1.841min, LCMS C₂₄H₂₇F₂N₆O₃S (M+H)⁺的计算值:m/z=517.2。实测值:517.2。

[1306] 非对映异构体对应于标题化合物的(7R)和(7S)非对映异构体。

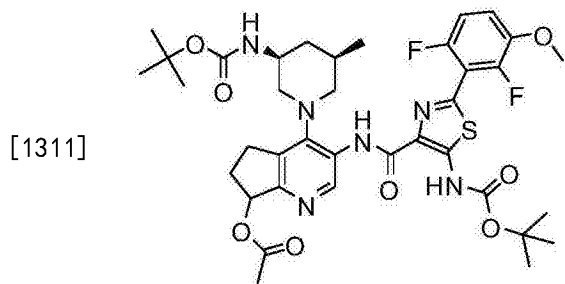
[1307] 实施例54

[1308] 5-氨基-N-{4-[(3S,5R)-3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺

[1309]



[1310] 步骤1: 乙酸3-({[5-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)-1,3-噻唑-4-基]羰基}氨基)-4-[(3S,5R)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-5-甲基哌啶-1-基]-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-基酯



[1312] 将乙酸3-氨基-4-[(3S,5R)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-5-甲基哌啶-1-基]-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-基酯(10.0mg, 0.025mmol)、5-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)-1,3-噻唑-4-羧酸(9.6mg, 0.025mmol)、HATU(23.5mg, 0.062mmol)于DMF(0.06mL)和DIPEA(0.013mL, 0.074mmol)中的混合物在室温搅拌3h。将混合物用MeOH稀释并通过制备型LC-MS(XBridge™制备型C18 5μm OBD™柱, 30x10mm, 60mL/min, 用MeCN和含有0.1% NH₄OH的水的梯度洗脱)纯化以得到为白色粉末的子标题化合物(5.5mg, 29%)。LCMS C₃₇H₄₇F₂N₆O₈S (M+H)⁺的计算值:m/z=773.3。实测值:773.3。

[1313] 步骤2: 5-氨基-N-{4-[(3S,5R)-3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-2-(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺

[1314] 将乙酸3-({[5-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)-1,3-噻唑-4-基]羰基}氨基)-4-[(3S,5R)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-5-甲基哌啶-1-基]-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-基酯(5.5mg, 0.007mmol)、MeOH(84μL)、THF(42μL)和1.0M NaOH水溶液(46μL, 0.046mmol)的混合物在室温搅拌20min。在减压下除去溶剂以得到粗中间体, 将其溶解于DCM(0.07mL)中, 然后加入TFA(0.072mL, 0.94mmol)。将反应混合物在室温搅拌20min。然后将溶液在减压下浓缩并将残余物用MeOH稀释, 过滤并通过制备型LC-MS(XBridge™制备型C18 5μm OBD™柱, 30x10mm, 60mL/min, 用MeCN和含有0.1% NH₄OH的水的梯度洗脱)纯化以得到为白色粉末的两种非对映异构体。经过分析HPLC(Waters SunFire™ C18, 2.1x 50mm, 5μm; 流速3mL/min; 注入体积2μL; 在3分钟内2至80%B的梯度(A=含有0.025% TFA的水, B=MeCN)), 非对映异构体具有下列性质:

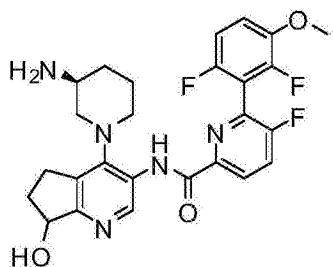
[1315] 非对映异构体1. 第一峰。保留时间2.140min, LCMS C₂₅H₂₉F₂N₆O₃S (M+H)⁺的计算值:m/z=531.2。实测值:531.2。

[1316] 非对映异构体2. 第二峰。保留时间2.267min, LCMS C₂₅H₂₉F₂N₆O₃S (M+H)⁺的计算值:m/z=531.2。实测值:531.2。

[1317] 实施例55

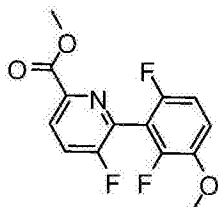
[1318] N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺

[1319]



[1320] 步骤1: 6-(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)-5-氟吡啶-2-羧酸甲酯

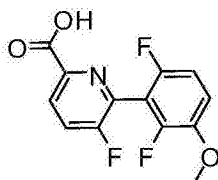
[1321]



[1322] 于密封管中向6-溴-5-氟吡啶-2-羧酸甲酯(374mg, 1.60mmol)和(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)硼酸(150mg, 0.798mmol)于THF(6.0mL)和水(0.6mL)中的混合物加入氟化钾(153mg, 2.64mmol)。将反应混合物用N₂吹扫5min, 随后加入三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(180mg, 0.20mmol)和三叔丁基膦(81mg, 0.40mmol)。然后将反应混合物在100℃加热30min。在减压下过滤和浓缩溶液后, 通过硅胶柱色谱使用 **CombiFlash**[®] (含0至40% EtOAc的己烷) 纯化残余物以得到为白色粉末的子标题化合物(83.3mg, 35%)。LCMS C₁₄H₁₁F₃NO₃ (M+H)⁺ 的计算值: m/z=298.1。实测值: 298.2。

[1323] 步骤2: 6-(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)-5-氟吡啶-2-羧酸

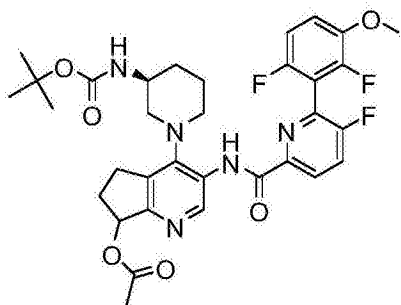
[1324]



[1325] 向6-(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)-5-氟吡啶-2-羧酸甲酯(82.9mg, 0.279mmol)于THF(0.3mL)和MeOH(0.3mL)中的混合物加入1.0M NaOH水溶液(1.39mL, 1.39mmol)。将反应混合物在室温搅拌40min, 用HCl(12M)中和至pH=7并在减压下浓缩以除去溶剂。将残余物溶解于THF中, 干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到为白色粉末的子标题化合物(53.4mg, 68%)。LCMS C₁₃H₉F₃NO₃ (M+H)⁺ 的计算值: m/z=284.1。实测值: 284.2。

[1326] 步骤3: 乙酸4-{(3S)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]哌啶-1-基}-3-({[6-(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)-5-氟吡啶-2-基]羰基}氨基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-基酯

[1327]



[1328] 将乙酸3-氨基-4-{(3S)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]哌啶-1-基}-6,7-二氢-5H-环

戊并[b]吡啶-7-基酯(13.6mg, 0.035mmol)、6-(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)-5-氟吡啶-2-羧酸(9.0mg, 0.032mmol)、HATU(30.2mg, 0.080mmol)于DMF(0.07mL)和DIPEA(0.017mL, 0.095mmol)中的混合物在室温搅拌16h。将混合物用MeOH稀释并通过制备型LC-MS(XBridge™制备型C18 5μm OBD™柱, 30x10mm, 60mL/min, 用MeCN和含有0.1%NH₄OH的水的梯度洗脱)纯化以得到为白色粉末的子标题化合物(5.0mg, 24%)。LCMS C₃₃H₃₇F₃N₅O₆ (M+H)⁺的计算值:m/z=656.3。实测值:656.3。

[1329] 步骤4:N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺

[1330] 将乙酸4-[(3S)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]哌啶-1-基]-3-({[6-(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)-5-氟吡啶-2-基]羰基}氨基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-基酯(5.0mg, 0.008mmol)、MeOH(90μL)、THF(45μL)和1.0M NaOH水溶液(50μL, 0.050mmol)的混合物在室温搅拌20min。在减压下除去溶剂以得到粗中间体, 将其溶解于DCM(0.08mL)中, 接着添加TFA(0.078mL, 1.0mmol)。将反应混合物在室温搅拌20min。在减压下浓缩溶液, 将残余物用MeOH稀释, 过滤并通过制备型LC-MS(XBridge™制备型C18 5μm OBD™柱, 30x10mm, 60mL/min, 用MeCN和含有0.1%NH₄OH的水的梯度洗脱)纯化以得到为白色粉末的标题化合物的两种非对映异构体。

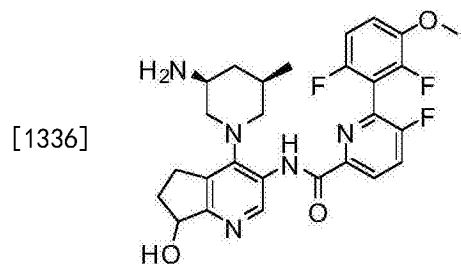
[1331] 非对映异构体1。第一峰。保留时间1.908min, LCMS C₂₆H₂₇F₃N₅O₃ (M+H)⁺的计算值:m/z=514.2; 实测值:514.2。

[1332] 非对映异构体2。第二峰。保留时间1.962min, LCMS C₂₆H₂₇F₃N₅O₃ (M+H)⁺的计算值:m/z=514.2; 实测值:514.2。

[1333] 非对映异构体对应于标题化合物的(7R)和(7S)非对映异构体。

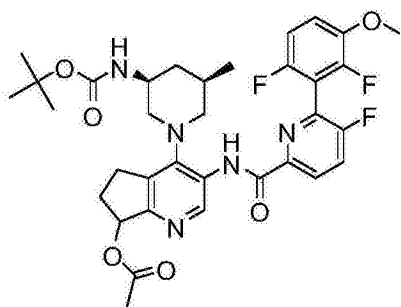
[1334] 实施例56

[1335] N-{4-[(3S,5R)-3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺



[1337] 步骤1:乙酸4-[(3S,5R)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-5-甲基哌啶-1-基]-3-({[6-(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)-5-氟吡啶-2-基]羰基}氨基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-基酯

[1338]



[1339] 将乙酸3-氨基-4-[(3S,5R)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-5-甲基哌啶-1-基]-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-基酯(14.1mg,0.035mmol)、6-(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)-5-氟吡啶-2-羧酸(9.0mg,0.032mmol)、HATU(30.2mg,0.08mmol)于DMF(0.07mL)和DIPEA(0.017mL,0.095mmol)中的混合物在室温搅拌16h。将混合物用MeOH稀释并通过制备型LC-MS(XBridge™制备型C18 5μm OBD™柱,30x10mm,60mL/min,用MeCN和含有0.1%NH₄OH的水的梯度洗脱)纯化以得到为白色粉末的子标题化合物(8.0mg,38%)。LCMS C₃₄H₃₉F₃N₅O₆ (M+H)⁺的计算值:m/z=670.3。实测值:670.3。

[1340] 步骤2:N-{4-[(3S,5R)-3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺

[1341] 将乙酸4-[(3S,5R)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-5-甲基哌啶-1-基]-3-({[6-(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)-5-氟吡啶-2-基]羰基}氨基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-基酯(8.0mg,0.012mmol)、MeOH(140μL)、THF(71μL)和1.0M NaOH水溶液(78μL,0.078mmol)的混合物在室温搅拌20min。将有机溶剂在真空下除去并干燥以得到粗中间体,将其溶解于DCM(0.1mL)中,接着添加TFA(0.12mL,1.6mmol)。将反应混合物在室温搅拌20min。然后将溶液在减压下浓缩并将残余物用MeOH稀释,过滤并通过制备型LC-MS(XBridge™制备型C18 5μm OBD™柱,30x10mm,60mL/min,用MeCN和含有0.1%NH₄OH的水的梯度洗脱)纯化以得到为白色粉末的标题化合物的两种非对映异构体。经过分析HPLC(Waters SunFire™ C18,2.1x50mm,5μm;流速3mL/min;注入体积2μL;在3分钟内2至80%B的梯度(A=含有0.025%TFA的水,B=MeCN)),非对映异构体具有下列性质:

[1342] 非对映异构体1。第一峰。保留时间1.969min,LCMS C₂₇H₂₉F₃N₅O₃ (M+H)⁺的计算值:m/z=528.2。实测值:528.2。

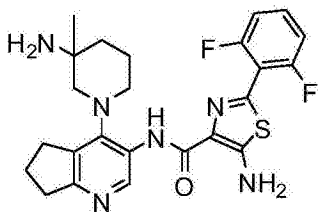
[1343] 非对映异构体2。第二峰。保留时间2.079min,LCMS C₂₇H₂₉F₃N₅O₃ (M+H)⁺的计算值:m/z=528.2。实测值:528.2。

[1344] 非对映异构体对应于标题化合物的(7R)和(7S)非对映异构体。

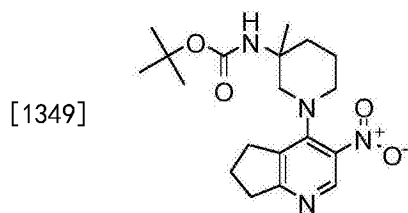
[1345] 实施例57

[1346] 5-氨基-N-[4-(3-氨基-3-甲基哌啶-1-基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基]-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺

[1347]

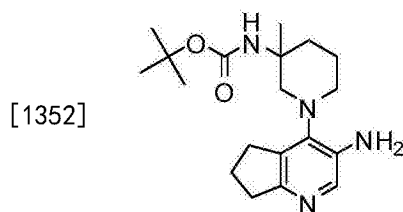


[1348] 步骤1: [3-甲基-1-(3-硝基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯



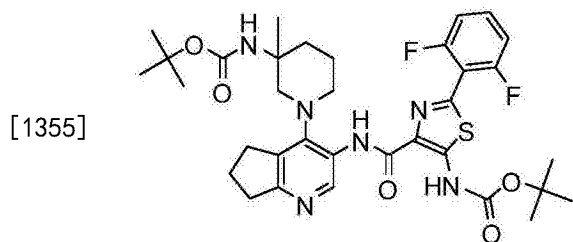
[1350] 将4-氯-3-硝基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶 (200mg, 1.01mmol)、(3-甲基哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯 (227mg, 1.06mmol) 和三乙胺 (281μL, 2.01mmol) 于异丙醇 (1.2mL) 中的混合物在100℃搅拌20min。冷却后, 沉淀出子标题化合物并通过真空过滤收集, 接着用冷乙醚洗涤以得到为浅黄色粉末的子标题化合物。LCMS $C_{19}H_{29}N_4O_4$ (M+H)⁺ 的计算值: m/z = 377.2。实测值: 377.2。

[1351] 步骤2: [1-(3-氨基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯



[1353] 将[3-甲基-1-(3-硝基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯 (100.0mg, 0.27mmol)、AcOH (1.44mL) 和铁粉 (222mg, 3.98mmol) 的混合物在室温搅拌1h。将反应混合物用EtOAc稀释, 通过短硅胶塞过滤。将残余物用新鲜EtOAc漂洗并过滤。将滤液在减压下浓缩, 用EtOAc稀释并用Na₂CO₃溶液中和。真空过滤以除去不溶性杂质后, 将水层用EtOAc萃取三次。将合并的有机层干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到为灰白色粉末的子标题化合物 (80mg, 90%)。LCMS $C_{19}H_{31}N_4O_2$ (M+H)⁺ 的计算值: m/z = 347.2。实测值: 347.2。

[1354] 步骤3: {1-[3-({[5-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-基]羰基}氨基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基]-3-甲基哌啶-3-基}氨基甲酸叔丁酯



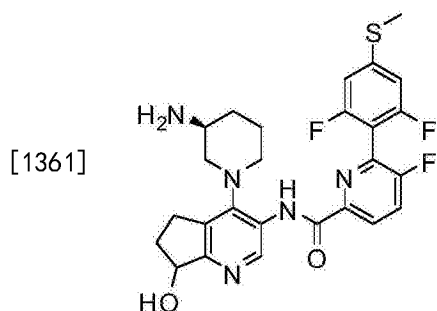
[1356] 将[1-(3-氨基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯 (8.0mg, 0.023mmol)、5-[(叔丁氧基羰基) 氨基]-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-羧酸 (9.1mg, 0.025mmol)、HATU (21.9mg, 0.058mmol) 于DMF (0.05mL) 和DIPEA (0.012mL, 0.069mmol) 中的混合物在室温搅拌2h。将反应混合物用MeOH稀释并通过制备型LC-MS (XBridgeTM制备型C18 5μm OBDTM柱, 30x10mm, 60mL/min, 用MeCN和含有0.1% NH₄OH的水的梯度洗脱) 纯化以得到为白色粉末的子标题化合物 (8.4mg, 53%)。LCMS $C_{34}H_{43}F_2N_6O_5S$ (M+H)⁺ 的计算值: m/z = 685.3。实测值: 685.3。

[1357] 步骤4: 5-氨基-N-[4-(3-氨基-3-甲基哌啶-1-基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基]-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺

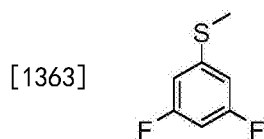
[1358] 将{1-[3-({[5-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-基]羰基}氨基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基]-3-甲基哌啶-3-基}氨基甲酸叔丁酯(8.4mg, 0.012mmol)、DCM(0.12mL)和TFA(0.12mL, 1.6mmol)的混合物在室温搅拌30min。然后将溶液在减压下浓缩并将残余物用MeOH稀释, 过滤并通过制备型LC-MS (XBridge™制备型C18 5μm OBD™柱, 30x10mm, 60mL/min, 用MeCN和含有0.1% NH₄OH的水的梯度洗脱) 纯化以得到为白色粉末的标题化合物(3.5mg, 59%)。LCMS C₂₄H₂₇F₂N₆O₂ (M+H)⁺的计算值: m/z = 485.2。实测值: 485.2。

[1359] 实施例58

[1360] N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-[2,6-二氟-4-(甲基硫基)苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺

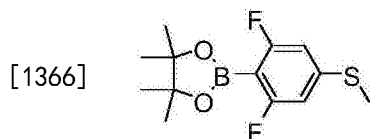


[1362] 步骤1: 1,3-二氟-5-(甲基硫基)苯



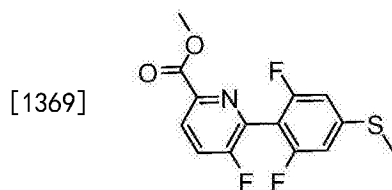
[1364] 在室温将甲基碘(2.91g, 20.5mmol)滴加至3,5-二氟苯硫醇(2.00g, 13.7mmol)和碳酸钾(5.67g, 41.0mmol)于干燥MeCN(24mL)中的搅拌混合物。将反应混合物在80℃搅拌2h。冷却后, 将混合物过滤在真空下, 用MeCN洗涤并在减压下浓缩以得到子标题化合物, 其不经进一步纯化即可直接用于下一步骤(1.74g, 80%)。

[1365] 步骤2: 2-[2,6-二氟-4-(甲基硫基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷



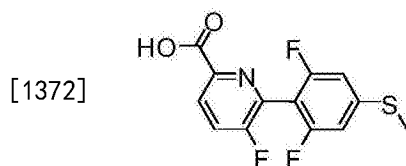
[1367] 在氮气下在-78℃向1,3-二氟-5-(甲基硫基)苯(0.800g, 4.99mmol)于干燥THF(25mL)中的溶液缓慢加入含n-BuLi的THF(1.6M; 3.28mL, 5.24mmol), 同时使内部温度保持在-65℃以下。将反应混合物在-78℃搅拌2h。然后加入2-异丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(1.07g, 5.74mmol)。将反应混合物升温至室温达2h, 然后用NaHCO₃水溶液淬灭并用EtOAc萃取。将有机萃取液用盐水洗涤, 干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到为粘稠液体的粗子标题化合物(1.42g, 99%)。

[1368] 步骤3: 6-[2,6-二氟-4-(甲基硫基)苯基]-5-氟吡啶-2-羧酸甲酯



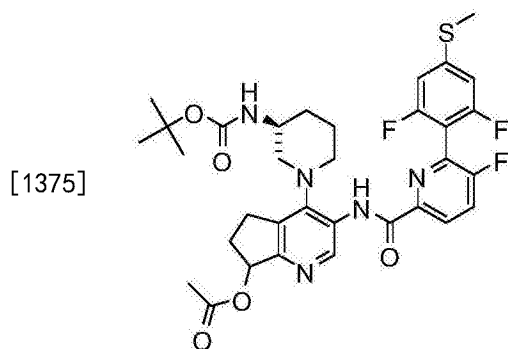
[1370] 于密封管中将2-[2,6-二氟-4-(甲基硫基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(1.00g, 3.49mmol)、6-溴-5-氟吡啶-2-羧酸甲酯(1.23g, 5.24mmol)和DIPEA(1.83mL, 10.5mmol)于1,4-二噁烷(15mL)和水(0.51mL)的混合溶剂中的混合物搅拌并用氮气鼓泡冲洗5min,之后加入双(三-叔丁基膦)钯(360mg, 0.70mmol)。将反应混合物在120℃加热30min。冷却后,过滤反应混合物,滤器用THF洗涤。将滤液浓缩,然后通过硅胶柱色谱使用CombiFlash®(含0至20%EtOAc的己烷)纯化以得到为粉末的子标题化合物(442mg, 40%)。LCMS $C_{14}H_{11}F_3NO_2S$ (M+H)⁺的计算值:m/z=314.1。实测值:314.2。

[1371] 步骤4: 6-[2,6-二氟-4-(甲基硫基)苯基]-5-氟吡啶-2-羧酸



[1373] 将6-[2,6-二氟-4-(甲基硫基)苯基]-5-氟吡啶-2-羧酸甲酯(80.0mg, 0.255mmol)溶解于THF(0.3mL)和MeOH(0.3mL)中,然后加入1.0MNaOH水溶液(1.28mL, 1.28mmol)。将反应混合物在室温搅拌50min,然后用HCl(12M)中和至pH=7并在减压下浓缩以除去所有溶剂。将残余物溶解于THF中,干燥,过滤并在真空下浓缩以得到为白色粉末的子标题化合物(42mg, 55%)。LCMS $C_{13}H_9F_3NO_2S$ (M+H)⁺的计算值:m/z=300.0。实测值:300.2。

[1374] 步骤5: 乙酸4-[(3S)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]哌啶-1-基]-3-[(6-[2,6-二氟-4-(甲基硫基)苯基]-5-氟吡啶-2-基)羰基]氨基]-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-基酯



[1376] 将乙酸3-氨基-4-[(3S)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]哌啶-1-基]-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-基酯(12.0mg, 0.031mmol)、6-[2,6-二氟-4-(甲基硫基)苯基]-5-氟吡啶-2-羧酸(11.0mg, 0.037mmol)、HATU(29.2mg, 0.077mmol)于DMF(0.07mL)和DIPEA(11.9mg, 0.092mmol)的混合物在室温搅拌16h。过滤反应混合物,浓缩并通过制备型LC-MS(XBridge™制备型C18 5μm OBD™柱, 30x10mm, 60mL/min, 用MeCN和含有0.1%NH₄OH的水的梯度洗脱)纯化以得到为无色胶状物的子标题化合物(6.3mg, 30%)。LCMS $C_{33}H_{37}F_3N_5O_5S$ (M+H)⁺的计算值:m/z=672.2。实测值:672.2。

[1377] 步骤6: N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-[2,6-二氟-4-(甲基亚磺酰基)苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺

[1378] 将乙酸4-{ (3S)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]哌啶-1-基}-3-[(6-[2,6-二氟-4-(甲基亚磺酰基)苯基]-5-氟吡啶-2-基)羰基)氨基]-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-基酯(6.3mg, 0.009mmol)溶解于MeOH(0.1mL)和THF(0.06mL)中,然后加入1.0M NaOH水溶液(0.038mL, 0.038mmol)。将反应混合物在室温搅拌20min。将有机溶剂和痕量水在减压下除去以得到粗中间体。将残余物溶解于DCM(0.1mL)中,然后加入TFA(0.095mL, 1.2mmol)。将反应混合物在室温搅拌20min,然后将溶液在减压下蒸发。将残余物用MeOH稀释,过滤并通过制备型LC-MS (XBridge™制备型C18 5μm OBD™柱, 30x10mm, 60mL/min, 用MeCN和含有0.1%NH₄OH的水的梯度洗脱)纯化以得到为白色粉末的标题化合物的两种非对映异构体。经过分析HPLC (Waters SunFire™ C18, 2.1x 50mm, 5μm; 流速3mL/min; 注入体积2μL; 在3分钟内2至80%B的梯度(A=含有0.025%TFA的水, B=MeCN)), 产物的非对映异构体具有下列性质:

[1379] 非对映异构体1. 第一峰。保留时间2.471min, LCMS C₂₆H₂₇F₃N₅O₂S (M+H)⁺的计算值: m/z=530.2。实测值: 530.2。

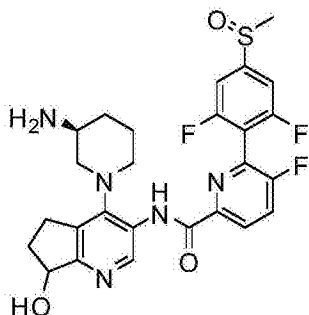
[1380] 非对映异构体2. 第二峰。保留时间2.551min, LCMS C₂₆H₂₇F₃N₅O₂S (M+H)⁺的计算值: m/z=530.2。实测值: 530.2。

[1381] 非对映异构体对应于标题化合物的(7R)和(7S)非对映异构体。

[1382] 实施例59

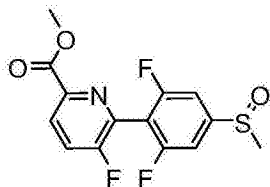
[1383] N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-[2,6-二氟-4-(甲基亚磺酰基)苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺

[1384]



[1385] 步骤1: 6-[2,6-二氟-4-(甲基亚磺酰基)苯基]-5-氟吡啶-2-羧酸甲酯

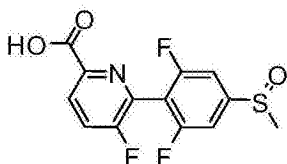
[1386]



[1387] 向6-[2,6-二氟-4-(甲基亚磺酰基)苯基]-5-氟吡啶-2-羧酸甲酯(150mg, 0.479mmol)于DCM(3.0mL)中的溶液加入过一硫酸钾(147mg, 0.958mmol)在室温。将反应混合物在室温搅拌2h。将溶液在EtOAc与水之间分配。干燥有机层,过滤。将滤液浓缩,然后通过硅胶柱色谱使用CombiFlash®(含0至100%EtOAc的己烷)纯化以得到为白色粉末的子标题化合物(37mg, 23%)。LCMS C₁₄H₁₁F₃N₃O₃S (M+H)⁺的计算值: m/z=330.0。实测值: 330.2。

[1388] 步骤2: 6-[2,6-二氟-4-(甲基亚磺酰基)苯基]-5-氟吡啶-2-羧酸

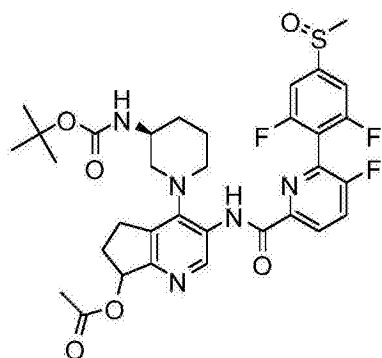
[1389]



[1390] 将6-[2,6-二氟-4-(甲基亚磺酰基)苯基]-5-氟吡啶-2-羧酸甲酯(37.0mg, 0.112mmol)溶解于THF(0.12mL)和MeOH(0.12mL)中,然后加入1.0M NaOH水溶液(0.56mL, 0.56mmol)。将反应混合物在室温搅拌50min。然后将混合物用HCl(12M)中和至pH=7并在减压下浓缩以除去所有溶剂。将残余物溶解于THF中,干燥,过滤并在减压下浓缩以得到为白色粉末的子标题化合物。LCMS $C_{13}H_9F_3NO_3S$ (M+H)⁺的计算值:m/z=316.0。实测值:316.2。

[1391] 步骤3:乙酸4-[(3S)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]哌啶-1-基]-3-[(6-[2,6-二氟-4-(甲基亚磺酰基)苯基]-5-氟吡啶-2-基)羰基]氨基]-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-基酯

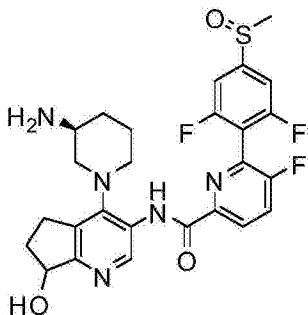
[1392]



[1393] 将乙酸3-氨基-4-[(3S)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]哌啶-1-基]-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-基酯(12.0mg, 0.031mmol)、6-[2,6-二氟-4-(甲基亚磺酰基)苯基]-5-氟吡啶-2-羧酸(11.6mg, 0.037mmol)、HATU(29.2mg, 0.077mmol)于DMF(0.07mL)和DIPEA(11.9mg, 0.092mmol)中的混合物在室温搅拌16h。过滤反应混合物,在减压下浓缩并通过制备型LC-MS (XBridge™制备型C18 5μm OBD™柱, 30x10mm, 60mL/min, 用MeCN和含有0.1% NH₄OH的水的梯度洗脱)纯化以得到为无色胶状物的子标题化合物(3.0mg, 14%)。LCMS $C_{33}H_{37}F_3N_5O_6S$ (M+H)⁺的计算值:m/z=688.2。实测值:688.2。

[1394] 步骤4:N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-[2,6-二氟-4-(甲基亚磺酰基)苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺

[1395]



[1396] 将乙酸4-[(3S)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]哌啶-1-基]-3-[(6-[2,6-二氟-4-(甲基亚磺酰基)苯基]-5-氟吡啶-2-基)羰基]氨基]-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-基酯(3.0mg, 0.0044mmol)溶解于MeOH(0.01mL)和THF(0.05mL)中,然后加入1.0M NaOH水溶液

(0.017mL, 0.017mmol)。将反应混合物在室温搅拌60min。将有机溶剂和痕量水在减压下除去以得到粗中间体。将残余物溶解于DCM (0.04mL) 中, 然后加入TFA (0.044mL, 0.58mmol)。将反应混合物在室温搅拌16h。然后将溶液再次在减压下浓缩。将残余物用MeOH稀释, 过滤并通过制备型LC-MS (XBridge™制备型C18 5μm OBD™柱, 30x10mm, 60mL/min, 用MeCN和含有0.1% NH₄OH的水的梯度洗脱) 纯化以得到标题化合物的两种非对映异构体混合物, 为白色粉末。经过分析HPLC (Waters SunFire™ C18, 2.1x 50mm, 5μm; 流速3mL/min; 注入体积2μL; 在3分钟内2至80%B的梯度 (A=含有0.025% TFA的水, B=MeCN)), 非对映异构体具有下列性质:

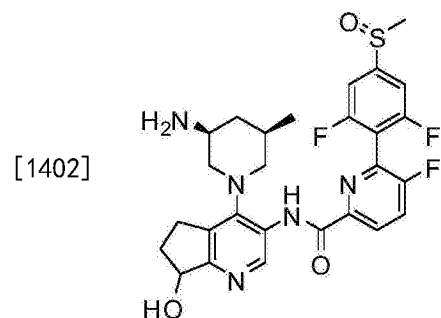
[1397] 非对映异构体1. 第一峰。保留时间1.371min, LCMS C₂₆H₂₇F₃N₅O₃S (M+H)⁺的计算值: m/z=546.2。实测值: 546.2。

[1398] 非对映异构体2. 第二峰。保留时间1.440min, LCMS C₂₆H₂₇F₃N₅O₃S (M+H)⁺的计算值: m/z=546.2。实测值: 546.2。

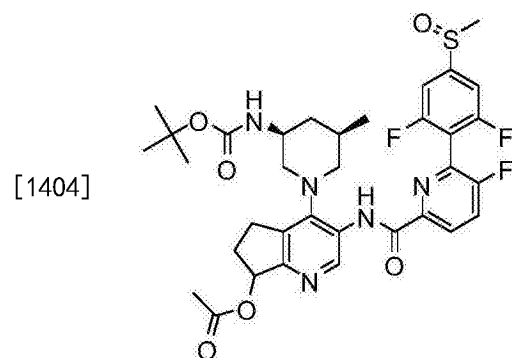
[1399] 非对映异构体暂时被称为分离的标题化合物的 (7R) 和 (7S) 非对映异构体, 各自为具有亚磺硫原子的 (R) 和 (S) 构型的非对映异构体的混合物。

[1400] 实施例60

[1401] N-{4-[(3S, 5R) -3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6, 7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-[2, 6-二氟-4-(甲基亚磺酰基) 苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺



[1403] 步骤1: 乙酸4-{ (3S, 5R) -3-[(叔丁氧基羰基) 氨基]-5-甲基哌啶-1-基}-3-[(6-[2, 6-二氟-4-(甲基亚磺酰基) 苯基]-5-氟吡啶-2-基) 羰基) 氨基]-6, 7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-基酯



[1405] 将乙酸3-氨基-4-{ (3S, 5R) -3-[(叔丁氧基羰基) 氨基]-5-甲基哌啶-1-基}-6, 7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-基酯 (10.0mg, 0.025mmol)、6-[2, 6-二氟-4-(甲基亚磺酰基) 苯基]-5-氟吡啶-2-羧酸 (9.4mg, 0.03mmol)、HATU (23.5mg, 0.062mmol) 于DMF (0.06mL) 和 DIPEA (9.6mg, 0.074mmol) 中的混合物在室温搅拌16h。将混合物过滤, 浓缩并通过制备型

LC-MS (XBridge™制备型C18 5μm OBD™柱, 30x10mm, 60mL/min, 用MeCN和含有0.1% NH₄OH的水的梯度洗脱) 纯化以得到为无色胶状物的标题化合物 (3.0mg, 17%)。LCMS C₃₄H₃₉F₃N₅O₆S (M+H)⁺的计算值: m/z=702.3。实测值: 702.2。

[1406] 步骤2: N-{4-[(3S, 5R) -3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-[2,6-二氟-4-(甲基亚磺酰基) 苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺

[1407] 将乙酸4-{ (3S, 5R) -3-[(叔丁氧基羰基) 氨基]-5-甲基哌啶-1-基}-3-[(6-[2,6-二氟-4-(甲基亚磺酰基) 苯基]-5-氟吡啶-2-基) 羰基] 氨基}-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-基酯 (3.0mg, 0.0043mmol) 溶解于MeOH (0.02mL) 和THF (0.08mL) 中, 接着添加1.0M NaOH水溶液 (0.017mL, 0.017mmol)。将反应混合物在室温搅拌20min。将有机溶剂和痕量水在真空下除去以得到粗中间体, 将其溶解于DCM (0.044mL) 中, 接着添加TFA (0.044mL, 0.56mmol)。将反应混合物在室温搅拌20min。浓缩后, 将残余物用MeOH稀释, 过滤并通过制备型LC-MS (XBridge™制备型C18 5μm OBD™柱, 30x10mm, 60mL/min, 用MeCN和含有0.1% NH₄OH的水的梯度洗脱) 纯化以得到标题化合物的两种非对映异构体混合物, 为白色粉末。经过分析HPLC (Waters SunFire™ C18, 2.1x50mm, 5μm; 流速3mL/min; 注入体积2μL; 在3分钟内2至80%B的梯度 (A=含有0.025% TFA的水, B=MeCN)), 非对映异构体具有下列性质:

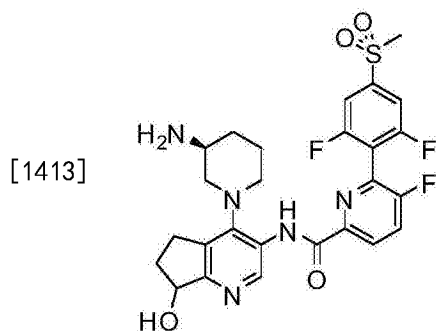
[1408] 非对映异构体1。第一峰。保留时间1.858min, LCMS C₂₇H₂₉F₃N₅O₃S (M+H)⁺的计算值: m/z=560.2。实测值: 560.2。

[1409] 非对映异构体2。第二峰。保留时间1.975min, LCMS C₂₇H₂₉F₃N₅O₃S (M+H)⁺的计算值: m/z=560.2。实测值: 560.2。

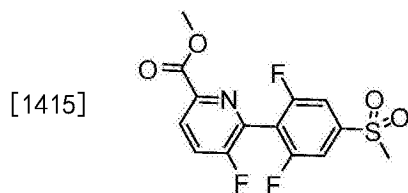
[1410] 非对映异构体暂时被称为分离的标题化合物的 (7R) 和 (7S) 非对映异构体, 各自为具有亚砷硫原子的 (R) 和 (S) 构型的非对映异构体的混合物。

[1411] 实施例61

[1412] N-{4-[(3S) -3-氨基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-[2,6-二氟-4-(甲磺酰) 苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺



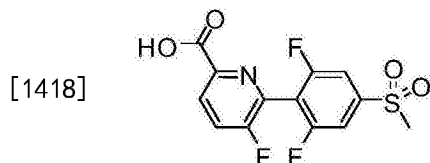
[1414] 步骤1: 6-[2,6-二氟-4-(甲磺酰) 苯基]-5-氟吡啶-2-羧酸甲酯



[1416] 向6-[2,6-二氟-4-(甲基硫基) 苯基]-5-氟吡啶-2-羧酸甲酯 (81.0mg, 0.258mmol) 于DCM (1.2mL) 中的溶液在0℃加入mCPBA (185mg, 0.827mmol)。将反应混合物在0℃搅拌2h,

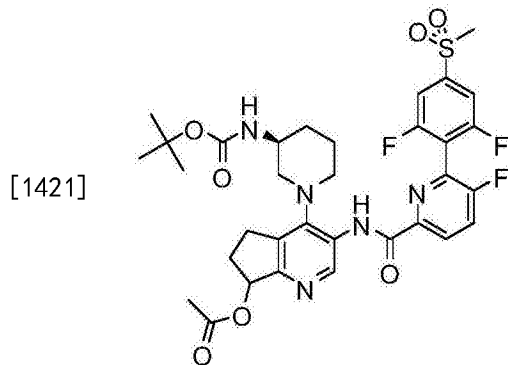
接着添加 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液,然后加入1M NaOH 。将反应混合物在室温搅拌20min。然后用DCM萃取三次。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩以得到子标题化合物(78mg, 87%)。LCMS $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{NO}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺的计算值: $m/z=346.0$;实测值:346.2。

[1417] 步骤2: 6-[2,6-二氟-4-(甲磺酰)苯基]-5-氟吡啶-2-羧酸



[1419] 将6-[2,6-二氟-4-(甲磺酰)苯基]-5-氟吡啶-2-羧酸甲酯(78.0mg, 0.226mmol)溶解于THF (0.2mL) 和MeOH (0.2mL) 中,然后加入1.0M NaOH 水溶液(0.90mL, 0.90mmol)。将反应混合物在室温搅拌40min。然后将溶液用HCl (12M) 中和至pH=7并在减压下浓缩以除去所有溶剂。将残余物溶解于THF和MeOH中,干燥,过滤并在减压下浓缩以得到为白色粉末的子标题化合物。LCMS $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{F}_3\text{NO}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺的计算值: $m/z=332.0$ 。实测值:332.2。

[1420] 步骤3: 乙酸4-[(3S)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]哌啶-1-基]-3-[(6-[2,6-二氟-4-(甲磺酰)苯基]-5-氟吡啶-2-基)羰基]氨基]-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-基酯



[1422] 将乙酸3-氨基-4-[(3S)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]哌啶-1-基]-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-基酯(15.0mg, 0.0384mmol)、6-[2,6-二氟-4-(甲磺酰)苯基]-5-氟吡啶-2-羧酸(15.3mg, 0.0461mmol)、HATU(36.5mg, 0.0960mmol)于DMF (0.09mL) 和DIPEA(14.9mg, 0.115mmol)的混合物在室温搅拌16h。将混合物过滤,在减压下浓缩并通过制备型LC-MS(方法;XBridge™制备型C18 5μm OBD™柱,30x10mm,60mL/min,用MeCN和含有0.1% NH_4OH 的水的梯度洗脱)纯化以得到为无色胶状物的子标题化合物(11.0mg, 41%)。LCMS $\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_7\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺的计算值: $m/z=704.2$ 。实测值:704.2。

[1423] 步骤4: N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-[2,6-二氟-4-(甲磺酰)苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺

[1424] 将乙酸4-[(3S)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]哌啶-1-基]-3-[(6-[2,6-二氟-4-(甲磺酰)苯基]-5-氟吡啶-2-基)羰基]氨基]-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-基酯(11.0mg, 0.0156mmol)溶解于MeOH (0.04mL) 和THF (0.20mL) 中,然后加入1.0M NaOH 水溶液(0.062mL, 0.062mmol)。将反应混合物在室温搅拌30min。将有机溶剂和痕量水在真空下除去以得到粗中间体。将中间体溶解于DCM (0.16mL) 中,然后加入TFA (0.16mL, 2.1mmol)。将反应混合物在室温搅拌30min。将溶液在减压下浓缩并将残余物用MeOH稀释,过滤并通过制备型LC-MS(XBridge™制备型C18 5μm OBD™柱,30x10mm,60mL/min,用MeCN和含有0.1% NH_4OH 的水的梯

度洗脱)纯化以得到为白色粉末的标题化合物的两种非对映异构体。经过分析HPLC (Waters SunFire™ C18, 2.1x 50mm, 5μm; 流速3mL/min; 注入体积2μL; 在3分钟内2至80%B的梯度 (A = 含有0.025% TFA的水, B=MeCN)), 非对映异构体具有下列性质:

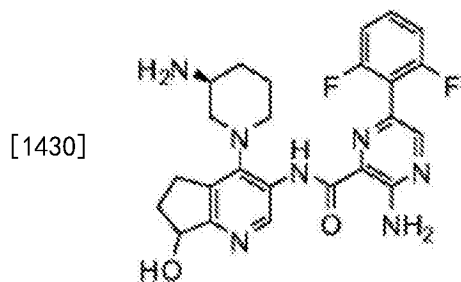
[1425] 非对映异构体1。第一峰。保留时间1.542min, LCMS $C_{26}H_{27}F_3N_5O_4S$ (M+H)⁺的计算值: m/z=562.2。实测值:562.2。

[1426] 非对映异构体2。第二峰。保留时间1.611min, LCMS $C_{26}H_{27}F_3N_5O_4S$ (M+H)⁺的计算值: m/z=562.2。实测值:562.2。

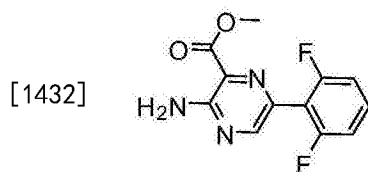
[1427] 非对映异构体对应于标题化合物的 (7R) 和 (7S) 非对映异构体。

[1428] 实施例62

[1429] 3-氨基-N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)吡嗪-2-甲酰胺

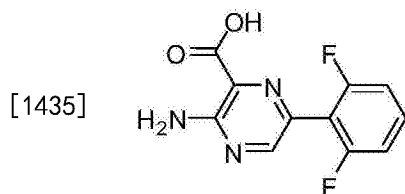


[1431] 步骤1. 3-氨基-6-(2,6-二氟苯基)吡嗪-2-羧酸甲酯



[1433] 于小瓶中将 (2,6-二氟苯基) 硼酸 (270mg, 1.7mmol)、3-氨基-6-溴吡嗪-2-羧酸甲酯 (来自Ark Pharm, 250mg, 1.1mmol)、双 (三-叔丁基膦) 钯 (82mg, 0.16mmol) 和DIPEA (370μL, 2.1mmol) 于1,4-二噁烷 (4mL) 和水 (320μL) 中的溶液脱氧并用氮气吹扫数次。将小瓶密封并将反应混合物于密封小瓶中在100℃加热14h。将粗反应混合物滤过硅藻土垫并将无机物用EtOAc彻底洗涤。将滤液在减压下浓缩并通过快速色谱 (40g硅胶柱, 用含0至50% EtOAc的己烷洗脱) 纯化残余物以提供子标题化合物 (258mg, 91% 收率)。LC/MS (ESI) $C_{12}H_{10}F_2N_3O_2$ (M+H)⁺的计算值: m/z=266.1; 实测值:266.0。

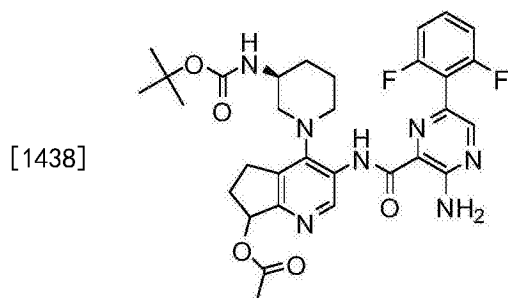
[1434] 步骤2. 3-氨基-6-(2,6-二氟苯基)吡嗪-2-羧酸



[1436] 将3-氨基-6-(2,6-二氟苯基)吡嗪-2-羧酸甲酯 (258mg, 0.973mmol) 和氢氧化锂一水合物 (200mg, 4.8mmol) 于THF (4.0mL) 和水 (2.0mL) 中的溶液于密封小瓶中在60℃加热2h。将反应混合物冷却至室温并通过添加1.0M于水中的氯化氢 (4.8mL, 4.8mmol) 进行中和以形成沉淀。将沉淀通过过滤收集, 用EtOAc (5mL) 洗涤, 并在真空下干燥以提供子标题化合物

(170mg)。将滤液用EtOAc (15mL) 稀释并将层分离。将有机层用H₂O (3mL) 洗涤并将合并的水相用EtOAc (3mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (3mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩以提供另外的子标题化合物。粗产物不经进一步纯化即可用于后续反应 (70mg)。LC/MS (ESI) C₁₁H₈F₂N₃O₂ (M+H)⁺的计算值:m/z=252.1; 实测值:251.9。

[1437] 步骤3. 乙酸3-({[3-氨基-6-(2,6-二氟苯基)吡嗪-2-基]羰基}氨基)-4-{(3S)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]哌啶-1-基}-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-基酯



[1439] 向预搅拌的3-氨基-6-(2,6-二氟苯基)吡嗪-2-羧酸 (18mg, 0.070mmol)、HATU (32mg, 0.084mmol) 和DIPEA (36μL, 0.21mmol) 于1,2-二氯乙烷 (0.3mL) 中的溶液加入乙酸3-氨基-4-{(3S)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]哌啶-1-基}-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-基酯 (38mg, 0.097mmol) 于1,2-二氯乙烷 (0.5mL) 中的溶液。将所得溶液在室温搅拌3h。将粗反应混合物在减压下浓缩并通过快速色谱 (20g硅胶柱, 用含0-10% MeOH的DCM洗脱) 纯化残余物以提供子标题化合物 (18mg, 41%)。LC/MS (ESI) C₃₁H₃₆F₂N₇O₅ (M+H)⁺的计算值:m/z=624.3; 实测值:624.1。

[1440] 步骤4. 3-氨基-N-{4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)吡嗪-2-甲酰胺

[1441] 将乙酸3-({[3-氨基-6-(2,6-二氟苯基)吡嗪-2-基]羰基}氨基)-4-{(3S)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]哌啶-1-基}-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-基酯 (18mg, 0.029mmol) 和氢氧化锂[1.0]-水 (11.1mg, 0.264mmol) 于MeOH (300μL) 和水 (300μL) 中的溶液在室温搅拌1.5h。将反应混合物用EtOAc (20mL) 稀释并用1.0M于水中的氯化氢 (260μL, 0.26mmol) 中和。将层分离并将有机层用H₂O (3mL) 洗涤, 将合并的水相用EtOAc萃取 (3mL x 3)。将合并的有机层用盐水 (3mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩以提供中间体 (13mg, 87%)。将粗中间体溶解于1,2-二氯乙烷 (300μL) 和TFA (300μL, 3.89mmol) 中并将所得溶液在室温搅拌1.5h。将粗反应混合物在减压下浓缩并通过制备型HPLC (XBridge™制备型C18 5μm OBD™柱, 30x10mm, 60mL/min, 用MeCN和含有0.05% TFA的水的梯度洗脱) 纯化残余物以提供标题化合物的三(三氟乙酸盐), 为两种非对映异构体。经过分析HPLC (Waters SunFire™ C18, 2.1x 50mm, 5μm; 流速3mL/min; 注入体积2μL; 在3分钟内2至80%B的梯度 (A=含有0.025% TFA的水, B=MeCN)), 非对映异构体具有下列性质:

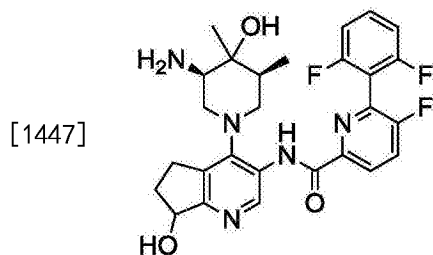
[1442] 非对映异构体1。第一峰。保留时间0.88min, LC/MS (ESI) C₂₄H₂₆F₂N₇O₂ (M+H)⁺的计算值:m/z=482.2; 实测值:482.0。

[1443] 非对映异构体2。第二峰。保留时间0.94min, LC/MS (ESI) C₂₄H₂₆F₂N₇O₂ (M+H)⁺的计算值:m/z=482.2; 实测值:482.0。

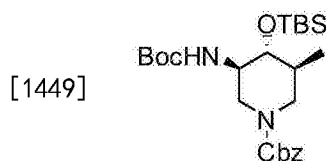
[1444] 非对映异构体对应于标题化合物的 (7R) 和 (7S) 非对映异构体。

[1445] 实施例63

[1446] N-{4-[(3R,5S)-3-氨基-4-羟基-4,5-二甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺

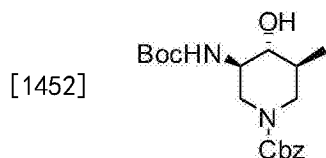


[1448] 步骤1. 苄基-(3R,4R,5S)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-4-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-5-甲基哌啶-1-羧酸酯



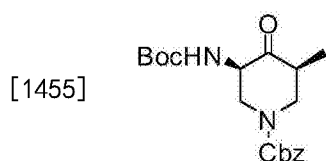
[1450] 向叔丁基-((3R,4R,5S)-4-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-5-甲基哌啶-3-基)氨基甲酸酯(3.2g, 9.4mmol) (40%纯度)于DCM(25mL)中的溶液加入N-(苄基氧羰基氧基)琥珀酰亚胺(2.6g, 10mmol),接着加入三乙胺(1.4mL, 10mmol)。将混合物在室温搅拌16h。然后将反应混合物用EtOAc稀释,用水和盐水洗涤并经Na₂SO₄干燥。将溶剂在减压下蒸发并所得粗产物通过用含25%EtOAc的己烷洗脱的硅胶色谱纯化以得到为白色固体的子标题化合物(1.71g, 38%)。LCMS C₂₅H₄₂N₂O₅SiNa (M+Na)⁺的计算值m/z=501.3;实测值501.0。

[1451] 步骤2. 苄基-(3R,4R,5S)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-4-羟基-5-甲基哌啶-1-羧酸酯



[1453] 将苄基-(3R,4R,5S)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-5-甲基-4-(1,1,2,2-四甲基丙氧基)哌啶-1-羧酸酯(1.88g, 4.06mmol)溶解于THF(20mL)中并加入1.0M四正丁基氟化铵于THF中的溶液(4.7mL, 4.7mmol)。将反应混合物在室温搅拌30min,然后用EtOAc稀释。将混合物用盐水洗涤2次,然后干燥并在减压下浓缩。通过用含25-75%EtOAc的己烷洗脱的硅胶色谱纯化粗产物以得到为白色固体的子标题化合物(1.48g, 82%)。LCMS C₁₉H₂₈N₂NaO₅ (M+Na)⁺的计算值m/z=387.2;实测值387.0。

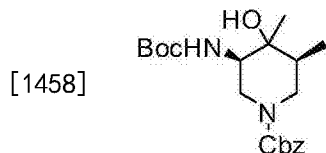
[1454] 步骤3. 苄基-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-5-甲基-4-氧代哌啶-1-羧酸酯



[1456] 在0℃将吡啶(0.8mL, 10mmol)和戴斯-马丁过碘烷(1.8g, 4.4mmol)加入至苄基-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-4-羟基-5-甲基哌啶-1-羧酸酯(1.22g, 3.35mmol)于DCM(20mL)中

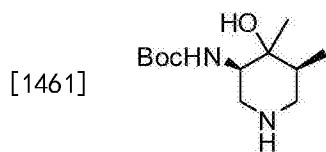
的搅拌溶液。将反应混合物在室温搅拌16h。加入含有NaHCO₃和Na₂S₂O₃的混合物的溶液并将所得混合物搅拌30min。然后将混合物用DCM萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。通过用含40%EtOAc的己烷洗脱的硅胶色谱纯化所得残余物以得到为无色油状物的子标题化合物(1.15g, 95%)。LCMS C₁₉H₂₆N₂NaO₅ (M+Na)⁺的计算值m/z=385.2;实测值385.0。

[1457] 步骤4. 苄基-(3R,5S)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-4-羟基-4,5-二甲基哌啶-1-羧酸酯



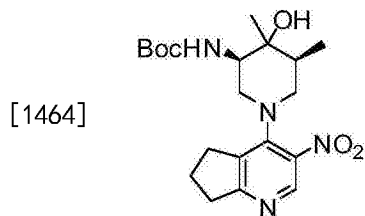
[1459] 在-78℃向苄基-(3R,5S)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-5-甲基-4-氧代哌啶-1-羧酸酯(1.61g, 4.44mmol)于THF(30mL)中的溶液加入甲基溴化镁在乙醚中的溶液(3.0M, 4.4mL, 13mmol)。然后通过加入NH₄Cl水溶液淬灭反应,将所得混合物用EtOAc萃取。将合并的有机萃取液干燥并在减压下浓缩。通过用含20-80%EtOAc的己烷洗脱的硅胶色谱纯化残余物以得到子标题化合物的两种非对映异构体的混合物,为无色油状物(0.95g, 56%)。LCMS C₂₀H₃₀N₂NaO₅ (M+Na)⁺的计算值m/z=401.2;实测值401.0。也分离出40%未反应的原料。

[1460] 步骤5. 叔丁基-[(3R,5S)-4-羟基-4,5-二甲基哌啶-3-基]氨基甲酸酯



[1462] 于小瓶中将苄基-(3R,4R,5S)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-4-羟基-4,5-二甲基哌啶-1-羧酸酯(414mg, 1.09mmol)溶解于MeOH(10mL)中加入10%钯碳(100mg)。将小瓶用隔片密封并连接至填满氢气的气囊。将反应混合物在室温搅拌过夜。过滤溶液以除去钯碳并在减压下蒸发溶剂以得到为无色油状物的子标题化合物(245mg, 92%),其不经进一步纯化即可用于下一步骤。LCMS C₁₂H₂₅N₂O₃ (M+H)⁺的计算值m/z=245.2;实测值245.1。

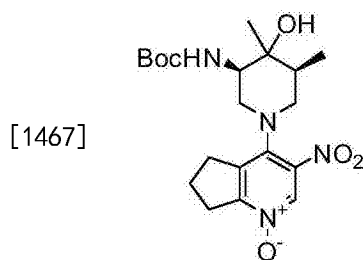
[1463] 步骤6. [(3R,5S)-4-羟基-4,5-二甲基-1-(3-硝基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯



[1465] 将4-氯-3-硝基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶(210mg, 1.0mmol)、[(3R,5S)-4-羟基-4,5-二甲基哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯(255mg, 1.04mmol)和三乙胺(296μL, 2.12mmol)于异丙醇(1mL)中的混合物在80℃搅拌2h。将溶剂在减压下蒸发并通过用含25%EtOAc的己烷洗脱的硅胶色谱纯化所得残余物以得到为黄色油状物的子标题化合物(318mg, 74%)。LCMS C₂₀H₃₁N₄O₅ (M+H)⁺的计算值m/z=407.2;实测值407.2。

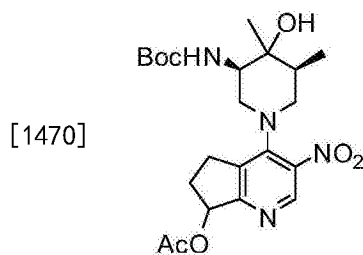
[1466] 步骤7. [(3R,5S)-4-羟基-4,5-二甲基-1-(3-硝基-1-氧代-6,7-二氢-5H-环戊并

[b]吡啶-4-基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯



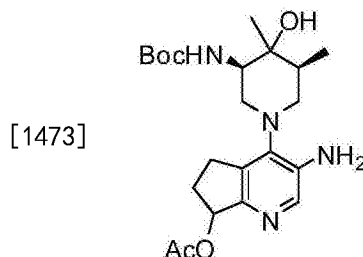
[1468] 将mCPBA (260mg, 1.5mmol) 加入至[(3R,5S)-4-羟基-4,5-二甲基-1-(3-硝基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯(312mg, 0.768mmol)于DCM (3.2mL)中的混合物。2h后,LCMS显示仅30%原料转化。加入mCPBA数次(至约10当量的总量)直至LCMS显示完全消耗原料(约7h后)。然后将饱和NaHCO₃溶液加入至混合物并将所得混合物用DCM萃取。将合并的有机萃取液干燥,然后在减压下浓缩至干。将粗产物标题化合物不经进一步纯化即可用于下一步骤。LCMS C₂₀H₃₁N₄O₆ (M+H)⁺的计算值m/z=423.2;实测值423.2。

[1469] 步骤8. 乙酸4-[(3R,5S)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-4-羟基-4,5-二甲基哌啶-1-基]-3-硝基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-基酯



[1471] 将[(3R,5S)-4-羟基-4,5-二甲基-1-(3-硝基-1-氧代-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯(390mg, 0.92mmol)和Ac₂O (2mL)的混合物在90℃搅拌1h。将反应混合物冷却至室温,然后在减压下浓缩。将混合物用NaHCO₃水溶液中和,然后用EtOAc萃取。将合并的有机萃取液干燥并在减压下浓缩。通过用含20-80%EtOAc的己烷洗脱的硅胶色谱纯化所得残余物以得到为黄色油状物的期望产物(196mg, 于2个步骤中为55%)。LCMS C₂₂H₃₃N₄O₇ (M+H)⁺的计算值m/z=465.2;实测值465.1。

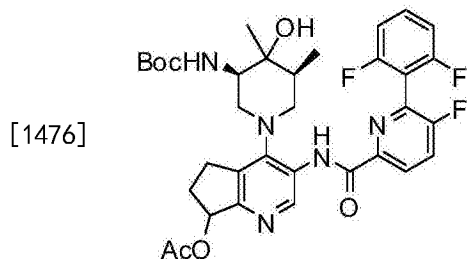
[1472] 步骤9. 乙酸3-氨基-4-[(3R,5S)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-4-羟基-4,5-二甲基哌啶-1-基]-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-基酯



[1474] 将乙酸4-[(3R,5S)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-4-羟基-4,5-二甲基哌啶-1-基]-3-硝基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-基酯(198mg, 0.426mmol)溶解于乙酸(2.8mL)中,并将铁粉(0.36g, 6.4mmol)加入至溶液。将反应在室温搅拌2h。将混合物用30mL EtOAc稀释,滤过硅藻土。将滤液在减压下浓缩并将所得残余物溶解于EtOAc中,用NaHCO₃中和。将层分离,并将水层用更多EtOAc萃取。将合并的有机层干燥并在减压下浓缩以得到为白色固体

的子标题化合物 (176mg, 95%), 其不经进一步纯化即可用于下一步骤。LCMS $C_{22}H_{35}N_4O_5$ (M+H)⁺ 的计算值 $m/z = 435.3$; 实测值 435.1。

[1475] 步骤10. 乙酸4-{(3R,5S)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-4-羟基-4,5-二甲基哌啶-1-基}-3-({[6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-基]羰基}氨基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-基酯



[1477] 将乙酸3-氨基-4-{(3R,5S)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-4-羟基-4,5-二甲基哌啶-1-基}-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-基酯 (153mg, 0.352mmol)、6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-羧酸 (107mg, 0.422mmol)、HATU (330mg, 0.88mmol) 和 DIPEA (180μL, 1.0mmol) 溶解于 DMF (4.9mL) 中并将所得混合物在室温搅拌 2h。反应混合物用 MeCN 稀释并通过 RP-HPLC (Waters SunFire™ C18 柱, 19mm x 100mm, 5μm 粒度, 用 MeCN/含有 0.1% TFA 的水的梯度以 30mL/min 的流速洗脱) 纯化以得到为白色固体的子标题化合物 (118mg, 50%)。LCMS $C_{34}H_{39}F_3N_5O_6$ (M+H)⁺ 的计算值 $m/z = 670.3$; 实测值 670.3。

[1478] 步骤11. N-{4-[(3R,5S)-3-氨基-4-羟基-4,5-二甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺

[1479] 将乙酸4-{(3R,5S)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-4-羟基-4,5-二甲基哌啶-1-基}-3-({[6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-基]羰基}氨基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-基酯 (118mg, 0.176mmol) 溶解于 MeOH (1mL) 和 THF (1mL) 的混合物中并加入 0.5M NaOH 水溶液 (1mL, 0.5mmol)。将反应搅拌 1h, 然后在减压下浓缩至干。向残余物加入 4.0M 氯化氢于二噁烷中的溶液 (3mL, 10mmol)。将反应混合物搅拌 1h, 然后蒸发至干。将所得残余物溶解于 MeCN 中并通过 RP-HPLC (Water SunFire™ C18 柱, 19mm x 100mm, 5μm 粒度, 用 MeCN/含有 0.1% TFA 的水的梯度以 30mL/min 的流速洗脱) 纯化以得到标题化合物的双(三氟乙酸盐)的四种不同非对映异构体, 为白色固体。

[1480] 非对映异构体1. 第一峰。保留时间 1.402min。LCMS $C_{27}H_{29}F_3N_5O_3$ (M+H)⁺ 的计算值 $m/z = 528.2$; 实测值: 528.2。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.49 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.36 (dd, J = 8.7, 4.0Hz, 1H), 8.21 (t, J = 8.8Hz, 1H), 8.14 (s, 3H), 7.71-7.61 (m, 1H), 7.31 (t, J = 8.3Hz, 2H), 5.16 (t, J = 6.9Hz, 1H), 3.55 (d, J = 9.7Hz, 1H), 3.33 (t, J = 12.1Hz, 1H), 3.25 (d, J = 11.3Hz, 1H), 3.14 (dq, J = 12.0, 4.2 和 3.4Hz, 1H), 3.05 (s, 1H), 2.97-2.80 (m, 2H), 1.97-1.83 (m, 1H), 1.73 (dt, J = 11.4 和 6.6Hz, 1H), 0.98 (s, 3H), 0.63 (d, J = 6.8Hz, 3H) ppm。

[1481] 非对映异构体2. 第二峰。保留时间 1.445min。LCMS $C_{27}H_{29}F_3N_5O_3$ (M+H)⁺ 的计算值 $m/z = 528.2$; 实测值: 528.2。

[1482] 非对映异构体3. 第三峰。保留时间 1.587min。LCMS $C_{27}H_{29}F_3N_5O_3$ (M+H)⁺ 的计算值 $m/z = 528.2$; 实测值: 528.2。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.48 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.37 (dd, J = 8.6 和 3.9Hz, 1H), 8.22 (t, J = 8.8Hz, 1H), 8.03 (s, 2H), 7.67 (p, J = 8.1Hz, 1H), 7.31 (t, J =

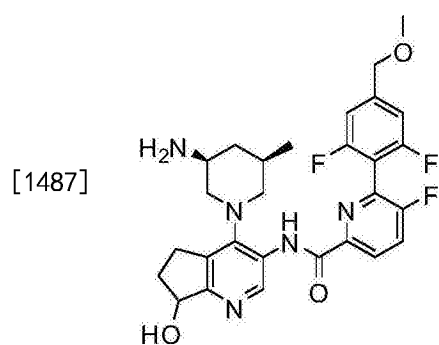
8.2Hz, 2H), 5.13-5.05 (m, 1H), 3.41 (d, J=10.7Hz, 1H), 3.24 (t, J=12.1Hz, 1H), 3.13-3.02 (m, 1H), 3.03-2.81 (m, 2H), 2.46-2.38 (m, 1H), 1.91 (dq, J=13.2, 7.1Hz, 1H), 1.80-1.66 (m, 1H), 0.97 (s, 3H), 0.67 (d, J=6.7Hz, 3H)。

[1483] 非对映异构体4.第四峰。保留时间1.658min。LCMS $C_{27}H_{29}F_3N_5O_3$ (M+H)⁺的计算值m/z=528.2;实测值:528.2。

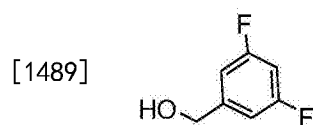
[1484] 非对映异构体对应于标题化合物的 (3R,4R,5R,7R)、(3R,4S,5R,7R)、(3R,4R,5R,7S) 和 (3R,4S,5R,7S) 非对映异构体。

[1485] 实施例64

[1486] N-{4-[(3S,5R)-3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-[2,6-二氟-4-(甲氧基甲基)苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺

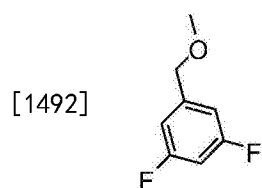


[1488] 步骤1. (3,5-二氟苯基) 甲醇



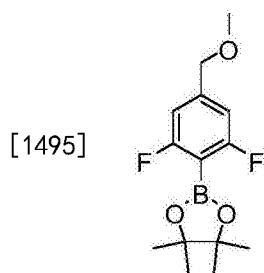
[1490] 在0-5℃向3,5-二氟苯甲醛 (2.00g, 14.1mmol) 于MeOH (20mL) 中的溶液分批加入NaBH₄ (1.06g, 28.1mmol)。将混合物在0-5℃搅拌1h,用盐水淬灭,然后用EtOAc萃取 (2x)。将合并的有机相用水和盐水洗涤,然后经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩以得到为无色油状物的子标题化合物。%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ6.88 (m, 2H), 6.70 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 1.88 (br s, 1H) ppm。

[1491] 步骤2. 1,3-二氟-5-(甲氧基甲基) 苯



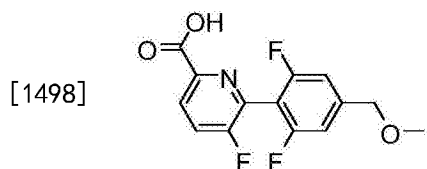
[1493] 在0℃向 (3,5-二氟苯基) 甲醇 (1.98g, 13.7mmol) 于THF (20mL) 中的溶液分批加入氢化钠 (1.0g, 25mmol)。将混合物在0-5℃搅拌1h,然后加入甲基碘 (4.3mL, 69mmol)。将反应混合物在室温搅拌2h。将混合物用水淬灭并用EtOAc萃取。将合并的有机萃取液浓缩并通过用含0-40%EtOAc的己烷洗脱的40g硅胶纯化所得残余物,以得到无色油状物 (2.1g, 97%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ6.86 (m, 2H), 6.71 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.38 (s, 3H) ppm。

[1494] 步骤3. 2-[2,6-二氟-4-(甲氧基甲基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷



[1496] 在-78℃通过滴液漏斗向1,3-二氟-5-(甲氧基甲基)苯(0.970g,6.13mmol)于THF(24mL)中的溶液缓慢加入含n-BuLi的己烷(1.6M,9.58mL,15.3mmol)。当完成添加时,将混合物在-78℃保持1h。然后一次性加入2-异丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(3.75mL,18.4mmol)。将反应混合物升温至室温并搅拌1h。将混合物用NaHCO₃水溶液淬灭并用EtOAc萃取。合并的有机萃取液用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并在减压下浓缩以得到为无色油状物的子标题化合物。¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ6.82(m,2H),4.43(s,2H),3.38(s,3H),1.37(s,12H) ppm.

[1497] 步骤4. 6-[2,6-二氟-4-(甲氧基甲基)苯基]-5-氟吡啶-2-羧酸



[1499] 将2-[2,6-二氟-4-(甲氧基甲基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(0.364g,1.28mmol)、6-溴-5-氟吡啶-2-羧酸甲酯(0.300g,1.28mmol)和DIPEA(0.67mL,3.8mmol)于1,4-二噁烷(6mL)和水(0.30mL)中的混合物用氮气吹扫。将双(三-叔丁基膦)钯(65.5mg,0.128mmol)加入至混合物。然后将所得反应混合物在120℃加热40min。将混合物滤过硅藻土垫并将滤液在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱(用含0至50%EtOAc的己烷洗脱)纯化粗产物以得到为白色粉末的6-[2,6-二氟-4-(甲氧基甲基)苯基]-5-氟吡啶-2-羧酸甲酯。

[1500] 将6-[2,6-二氟-4-(甲氧基甲基)苯基]-5-氟吡啶-2-羧酸甲酯用THF(2mL)、MeOH(2mL)和1.0M NaOH水溶液(2mL,2mmol)在室温处理1h。将挥发性溶剂在减压下除去。将残余物用1N HCl中和至pH约5-6。将沉淀的固体通过过滤收集,用水漂洗,并干燥以得到为白色固体的子标题化合物(374mg,98.2%)。LCMS C₁₄H₁₁F₃NO₃(M+H)⁺的计算值m/z=298.1;实测值:298.0。

[1501] 步骤5.N-{4-[(3S,5R)-3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-[2,6-二氟-4-(甲氧基甲基)苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺

[1502] 将乙酸3-氨基-4-[(3S,5R)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-5-甲基哌啶-1-基]-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-基酯(256mg,0.633mmol)、6-[2,6-二氟-4-(甲氧基甲基)苯基]-5-氟吡啶-2-羧酸(188mg,0.633mmol)、HATU(481mg,1.26mmol)于DMF(1mL)和DIPEA(0.330mL,1.90mmol)中的混合物在室温搅拌2h。将反应混合物用水淬灭,然后用EtOAc萃取(2次)。将合并的有机萃取液用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并在减压下浓缩。通过使用CombiFlash®装置用EtOAc/己烷(50-100%)洗脱的柱硅胶色谱纯化所得残余物以得到乙酸4-[(3S,5R)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-5-甲基哌啶-1-基]-3-[(6-[2,6-二氟-4-(甲氧基

基甲基) 苯基]-5-氟吡啶-2-基) 羰基) 氨基]-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-基酯,为中间体。

[1503] 向酰胺中间体加入THF (6mL)、MeOH (6mL) 和1.0M NaOH水溶液 (6.32mL, 6.32mmol)。将混合物在室温搅拌20min。将挥发性溶剂在减压下除去。所得残余物用EtOAc萃取 (2x)。将合并的有机相用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,然后浓缩至干以得到((3S,5R)-1-{3-[(6-[2,6-二氟-4-(甲氧基甲基) 苯基]-5-氟吡啶-2-基) 羰基) 氨基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基}-5-甲基哌啶-3-基) 氨基甲酸叔丁酯,为第二中间体。

[1504] 将醇中间体用TFA (6mL) 和DCM (6mL) 处理。将混合物在室温搅拌2h,然后在减压下浓缩。通过制备型LCMS (Waters SunFire™ C18柱,19mm x 100mm,5μm粒度,用MeCN/含有0.1%NH₄OH的水的梯度以30mL/min的流速洗脱) 纯化所得残余物以提供为白色粉末的标题化合物的两种非对映异构体。

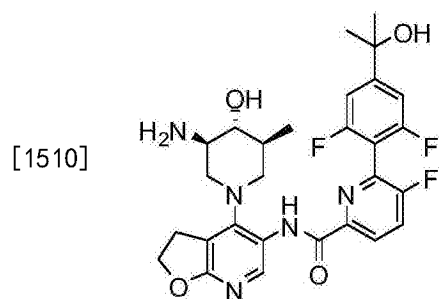
[1505] 非对映异构体1。第一峰。保留时间1.48min。LCMS C₂₈H₃₁F₃N₅O₃ (M+H)⁺的计算值m/z=542.2;实测值:542.1。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ10.72 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.31 (m, 1H), 8.17 (m, 1H), 7.26 (d, J=9.0Hz, 2H), 5.23 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.99 (m, 1H), 2.84 (m, 2H), 2.71 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.49 (m, 2H), 1.28 (m, 1H), 0.53 (d, J=6.0Hz, 3H) ppm。

[1506] 非对映异构体2。第二峰:保留时间1.56min。LCMS C₂₈H₃₁F₃N₅O₃ (M+H)⁺的计算值m/z=542.2;实测值:542.1。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ10.71 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.31 (m, 1H), 8.17 (m, 1H), 7.26 (d, J=9.0Hz, 2H), 5.24 (m, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.97 (m, 1H), 2.83 (m, 2H), 2.71 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.51 (m, 2H), 1.28 (m, 1H), 0.52 (d, J=6.6Hz, 3H) ppm。

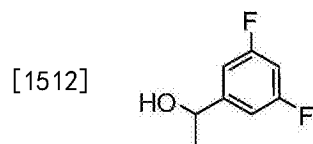
[1507] 非对映异构体对应于标题化合物的 (7R) 和 (7S) 非对映异构体。

[1508] 实施例65

[1509] N-{4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基}-6-[2,6-二氟-4-(1-羟基-1-甲基乙基) 苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺



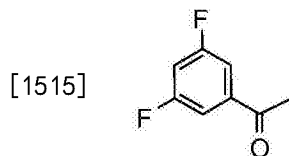
[1511] 步骤1. 1-(3,5-二氟苯基) 乙醇



[1513] 在0-5℃向3,5-二氟苯甲醛 (3.00g, 21.1mmol) 于THF (30mL) 中的溶液逐滴加入含甲基溴化镁的THF (3.0M; 8.44mL, 25.3mmol)。将混合物在0-5℃搅拌1h,用盐水淬灭,然后用EtOAc萃取 (2次)。将合并的有机相用水和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并在减压下浓缩以得到

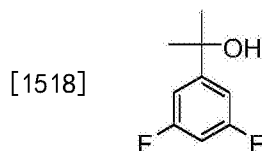
为无色油状物的子标题化合物 (3.02g, 90.4%)。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 6.89 (m, 2H), 6.69 (m, 1H), 4.88 (q, $J=6.3\text{Hz}$, 1H), 1.47 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 3H) ppm.

[1514] 步骤2. 1-(3,5-二氟苯基) 乙酮



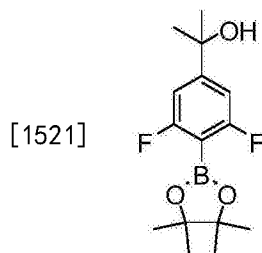
[1516] 将戴斯-马丁过碘烷 (9.66g, 22.8mmol) 分批加入至 1-(3,5-二氟苯基) 乙醇 (3.00g, 19.0mmol) 于 DCM (40mL) 中的溶液于冰浴中冷却。将混合物在室温搅拌 2h, 然后在减压下浓缩。通过使用 **CombiFlash**[®] 装置用 EtOAc/己烷 (0-40%) 洗脱的柱硅胶色谱纯化残余物。纯化得到 2.06g (69.6%) 为无色油状物的子标题化合物。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.45 (m, 2H), 7.01 (m, 1H), 2.59 (s, 3H) ppm.

[1517] 步骤3. 2-(3,5-二氟苯基) 丙-2-醇



[1519] 在 0-5°C 向 1-(3,5-二氟苯基) 乙酮 (2.00g, 12.8mmol) 于 THF (20mL) 中的溶液滴加含甲基溴化镁的 THF (3.0M; 5.12mL, 15.4mmol)。将混合物在 0-5°C 搅拌 1h, 然后用盐水淬灭, 用 EtOAc 萃取 (2次)。将合并的有机相用水和盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 并在减压下浓缩以得到为无色油状物的子标题化合物 (2.12g, 96.1%)。

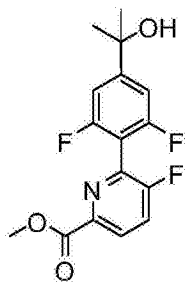
[1520] 步骤4. 2-[3,5-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 苯基] 丙-2-醇



[1522] 在 -78°C 通过滴液漏斗向 2-(3,5-二氟苯基) 丙-2-醇 (2.00g, 11.6mmol) 于 THF (46mL) 中的混合物缓慢加入含 n-BuLi 的己烷 (1.6M; 18.2mL, 29.0mmol)。当添加完成时, 将混合物在 -78°C 保持 1h。然后一次性加入 2-异丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 (7.11mL, 34.8mmol)。将混合物升温至室温并搅拌 1h, 然后将反应物用水淬灭并用 EtOAc 萃取溶液。将合并的有机萃取液用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 并在减压下浓缩以得到为无色油状物的子标题化合物。LCMS 的 $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{BF}_2\text{O}_3\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ 计算值 $m/z = 321.2$; 实测值: 321.0。

[1523] 步骤5. 6-[2,6-二氟-4-(1-羟基-1-甲基乙基) 苯基]-5-氟吡啶-2-羧酸甲酯

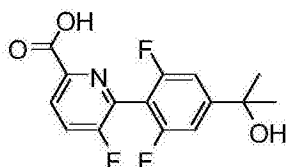
[1524]



[1525] 向经氮气吹扫的2-[3,5-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基]丙-2-醇(1.53g, 5.13mmol)、6-溴-5-氟吡啶-2-羧酸甲酯(1.20g, 5.13mmol)和DIPEA(2.7mL, 15mmol)于1,4-二噁烷(20mL)和水(1.2mL)中的混合物加入双(三-叔丁基膦)钯(262mg, 0.513mmol)。将反应混合物在120℃加热40min, 然后冷却并滤过硅藻土垫。将滤液在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱(含0-50%EtOAc的己烷)纯化粗残余物以得到为白色粉末的6-[2,6-二氟-4-(1-羟基-1-甲基乙基)苯基]-5-氟吡啶-2-羧酸甲酯, 其不经进一步纯化即可使用。

[1526] 步骤6. 6-[2,6-二氟-4-(1-羟基-1-甲基乙基)苯基]-5-氟吡啶-2-羧酸

[1527]



[1528] 将如步骤5中所述制备的6-[2,6-二氟-4-(1-羟基-1-甲基乙基)苯基]-5-氟吡啶-2-羧酸甲酯用THF(8mL)、MeOH(8mL)和1.0M NaOH水溶液(8mL, 8mmol)在室温处理1h。将挥发性溶剂在减压下除去。用1M HCl将残余物中和至约6-7的pH。将沉淀过滤, 用水漂洗并干燥以得到为白色固体的子标题化合物(0.332g, 20.8%)。LCMS $C_{15}H_{13}F_3NO_3$ (M+H)⁺的计算值m/z = 312.1; 实测值: 312.1。

[1529] 步骤7. N-{4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基}-6-[2,6-二氟-4-(1-羟基-1-甲基乙基)苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺

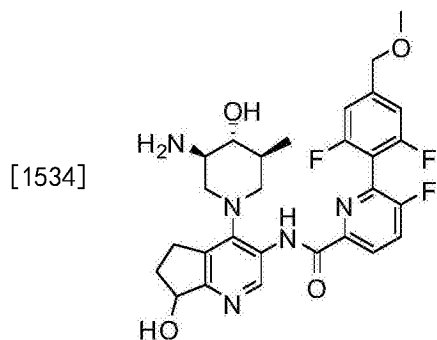
[1530] 将((3R,4R,5S)-1-(5-氨基-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-4-基)-4-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-5-甲基哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(200mg, 0.418mmol)、6-[2,6-二氟-4-(1-羟基-1-甲基乙基)苯基]-5-氟吡啶-2-羧酸(130mg, 0.418mmol)、HATU(318mg, 0.836mmol)于DMF(1.5mL)和DIPEA(218μL, 1.25mmol)中的混合物在室温搅拌2h。用水淬灭后, 将混合物用EtOAc萃取(2x)。将合并的有机相用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并浓缩。通过使用CombiFlash®装置用EtOAc/己烷(50-100%)洗脱的柱硅胶色谱纯化残余物以得到酰胺中间体((3R,4R,5S)-4-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-1-{5-[(6-[2,6-二氟-4-(1-羟基-1-甲基乙基)苯基]-5-氟吡啶-2-基)羰基]氨基}-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-4-基}-5-甲基哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯。

[1531] 将如上所述制备的酰胺中间体用含4.0M HCl的二噁烷(8mL, 30mmol)在室温处理过夜。在减压下浓缩反应混合物。通过制备型LCMS(Waters SunFire™ C18柱, 19mm x 100mm, 5μm粒度, 用MeCN/含有0.1%NH₄OH的水的梯度以30mL/min的流速洗脱)纯化所得残余物以得到为白色粉末的标题化合物。LCMS $C_{28}H_{31}F_3N_5O_4$ (M+H)⁺的计算值m/z = 558.2; 实测

值:558.0。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10.17 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.32 (m, 1H), 8.16 (m, 1H), 7.32 (d, J=9.0Hz, 2H), 5.27 (br s, 1H), 4.49 (m, 3H), 3.05 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 2.66-2.42 (m, 5H), 1.47 (s, 6H), 0.68 (d, J=6.6Hz, 3H) ppm.

[1532] 实施例66

[1533] N-{4-[(3R,4R,5S) -3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-[2,6-二氟-4-(甲氧基甲基) 苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺



[1535] 将乙酸3-氨基-4-((3R,4R,5S)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-4-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-5-甲基哌啶-1-基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-基酯(324mg, 0.606mmol)、6-[2,6-二氟-4-(甲氧基甲基) 苯基]-5-氟吡啶-2-羧酸(180mg, 0.606mmol)和HATU(0.460g, 1.21mmol)于DMF(3.0mL)和DIPEA(0.316mL, 1.82mmol)中的混合物在室温搅拌2h。用水淬灭反应后,将混合物用EtOAc萃取(2次)。合并的有机萃取液用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并在减压下浓缩。通过使用CombiFlash[®]装置用EtOAc/己烷(50-100%)洗脱的柱硅胶色谱纯化残余物以得到酰胺中间体乙酸4-((3R,4R,5S)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-4-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-5-甲基哌啶-1-基)-3-[(6-[2,6-二氟-4-(甲氧基甲基) 苯基]-5-氟吡啶-2-基)羰基)氨基]-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-基酯。

[1536] 向如上所述制备的酰胺中间体加入THF(5mL)、MeOH(5mL)和1.0M NaOH水溶液(5mL, 5mmol)。将混合物在室温搅拌20min。将挥发性有机溶剂在减压下除去。将残余物用EtOAc萃取(2次)。然后将合并的有机相用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并在减压下浓缩以得到醇中间体((3R,4R,5S)-4-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-1-{3-[(6-[2,6-二氟-4-(甲氧基甲基) 苯基]-5-氟吡啶-2-基)羰基)氨基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基}-5-甲基哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯。

[1537] 将如上所述制备的醇中间体用含4.0M HCl的二噁烷(10mL, 40mmol)在室温处理过夜。在减压下浓缩反应混合物。通过制备型LCMS(Waters SunFire[™] C18柱, 19mm x 100mm, 5 μm粒度, 用MeCN/含有0.1% NH₄OH的水的梯度以30mL/min的流速洗脱)纯化残余物以提供为白色粉末的标题化合物的两种非对映异构体。

[1538] 非对映异构体1。第一峰。保留时间:1.452min。LCMS C₂₈H₃₁F₃N₅O₄ (M+H)⁺的计算值m/z=558.2;实测值:558.0。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.53 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.35 (m, 1H), 8.19 (m, 1H), 7.20 (d, J=10.2Hz, 2H), 5.29 (m, 1H), 4.82 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.49 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.04 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.84 (m, 2H), 2.71 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.45 (m, 2H), 0.68 (d, J=6.4Hz, 3H) ppm.

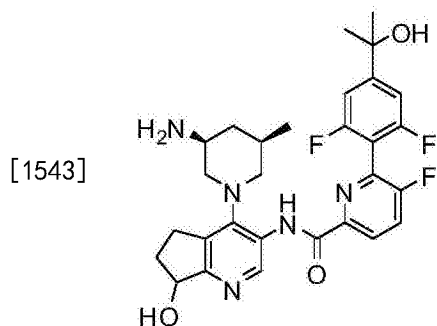
[1539] 非对映异构体2。第二峰。保留时间:1.563min。LCMS C₂₈H₃₁F₃N₅O₄ (M+H)⁺的计算值m/

$z=558.2$; 实测值: 558.0。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.54 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.35 (m, 1H), 8.19 (m, 1H), 7.19 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 5.28 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.49 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.04 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.84 (m, 2H), 2.70 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.44 (m, 2H), 0.69 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H) ppm.

[1540] 非对映异构体对应于标题化合物的 (7R) 和 (7S) 非对映异构体。

[1541] 实施例67

[1542] N-{4-[(3S, 5R) -3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6, 7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-[2, 6-二氟-4-(1-羟基-1-甲基乙基) 苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺



[1544] 将乙酸3-氨基-4-{ (3S, 5R) -3-[(叔丁氧基羰基) 氨基]-5-甲基哌啶-1-基}-6, 7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-基酯 (299mg, 0.739mmol)、6-[2, 6-二氟-4-(1-羟基-1-甲基乙基) 苯基]-5-氟吡啶-2-羧酸 (230mg, 0.739mmol) 和HATU (562mg, 1.48mmol) 于DMF (0.7mL) 和DIPEA (0.386mL, 2.22mmol) 中的混合物在室温搅拌2h。将反应混合物用水淬灭, 将混合物用EtOAc萃取 (2次)。将合并的有机相用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并在减压下浓缩。通过使用CombiFlash®装置用EtOAc/己烷 (50-100%) 洗脱的柱硅胶色谱纯化残余物以得到酰胺中间体乙酸4-{ (3S, 5R) -3-[(叔丁氧基羰基) 氨基]-5-甲基哌啶-1-基}-3-[(6-[2, 6-二氟-4-(1-羟基-1-甲基乙基) 苯基]-5-氟吡啶-2-基) 羰基) 氨基]-6, 7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-基酯。

[1545] 将如上所述制备的酰胺中间体用THF (6mL)、MeOH (6mL) 和1.0M NaOH水溶液 (7.39mL, 7.39mmol) 在室温处理20min。将挥发性溶剂在减压下除去。将残余物用EtOAc萃取 (2次)。将合并的有机相用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 在减压下浓缩以得到醇中间体 ((3S, 5R) -1-{3-[(6-[2, 6-二氟-4-(1-羟基-1-甲基乙基) 苯基]-5-氟吡啶-2-基) 羰基) 氨基]-7-羟基-6, 7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基}-5-甲基哌啶-3-基) 氨基甲酸叔丁酯。

[1546] 将如上所述制备的醇中间体用TFA (6mL) 和DCM (6mL) 处理。将溶液在室温搅拌2h, 浓缩。通过制备型LCMS (Waters SunFire™ C18柱, 19mm x 100mm, 5 μm 粒度, 用MeCN/含有0.1% NH_4OH 的水的梯度以30mL/min的流速洗脱) 纯化残余物以提供为白色粉末的两种非对映异构体。

[1547] 非对映异构体1。第一峰。保留时间: 1.505min。LCMS $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$ (M+H) $^+$ 的计算值 $m/z=556.3$; 实测值: 556.0。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.77 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.21 (m, 1H), 7.41 (d, $J=10.2\text{Hz}$, 1H), 5.47 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 4.84 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.50 (s, 6H), 1.37 (m, 1H), 0.56 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H) ppm.

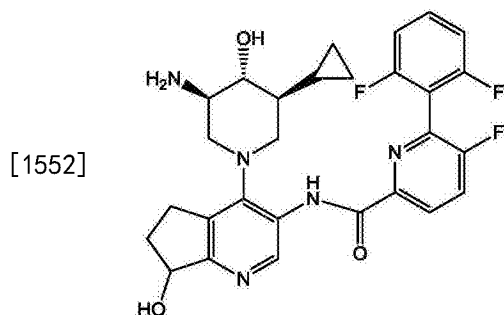
[1548] 非对映异构体2。第二峰。保留时间: 1.599min。LCMS $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$ (M+H) $^+$ 的计算值 $m/z=556.3$; 实测值: 556.0。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.77 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.21 (m, 1H), 7.41 (d, $J=10.2\text{Hz}$, 1H), 5.47 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 4.84 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.50 (s, 6H), 1.37 (m, 1H), 0.56 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H) ppm.

$z=556.3$; 实测值: 556.0. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.79 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.35 (m, 1H), 8.21 (m, 1H), 7.40 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 5.47 (m, 1H), 5.28 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.50 (s, 6H), 1.35 (m, 1H), 0.57 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H) ppm.

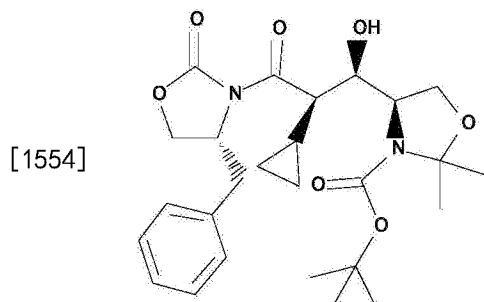
[1549] 非对映异构体对应于标题化合物的 (7R) 和 (7S) 非对映异构体。

[1550] 实施例68

[1551] N-{4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-5-环丙基-4-羟基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺



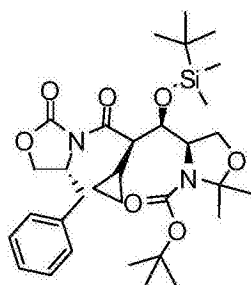
[1553] 步骤1. (4R)-4-{(1R,2R)-3-[(4R)-4-苄基-2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基]-2-环丙基-1-羟基-3-氧代丙基}-2,2-二甲基-1,3-噁唑烷-3-羧酸叔丁酯



[1555] 在氮气气氛下向 -40°C 的(4R)-4-苄基-3-(环丙基乙酰基)-1,3-噁唑烷-2-酮(2.0g, 7.7mmol)于无水DCM(45mL)中的溶液逐滴加入1.0M四氯化钛在DCM(9.3mL)中的溶液以形成黄色浆料。10min后,逐滴加入DIPEA(3.36mL, 19.3mmol),颜色从黄色变为深紫色。将反应混合物升温至逐渐至 -20°C ,同时搅拌1h。将反应混合物再次冷却至 -40°C ,并逐滴加入(4R)-4-甲酰基-2,2-二甲基-1,3-噁唑烷-3-羧酸叔丁酯(1.8g, 7.85mmol)(Aldrich)于无水DCM(5mL)中的溶液。将反应混合物逐渐升温至 0°C ,持续1h,然后在 0°C 再搅拌1.5h。通过添加饱和 NH_4Cl (水溶液)(15mL)淬灭反应。分离所产生的两层后,将有机层用水和盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,在减压下浓缩并通过快速色谱(120g硅胶,用0-60%EtOAc/己烷洗脱)纯化以提供子标题化合物(1.9g, 50%)。LC/MS(ESI) $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_7\text{Na}$ 的 m/z 计算值: 511.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 实测值511.1。

[1556] 步骤2. (4R)-4-((1R,2R)-3-[(4R)-4-苄基-2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基]-1-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-2-环丙基-3-氧代丙基)-2,2-二甲基-1,3-噁唑烷-3-羧酸叔丁酯

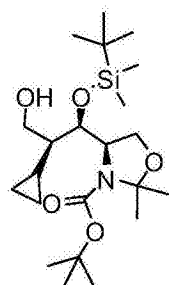
[1557]



[1558] 在氮气气氛下向 -40°C 的(4R)-4-((1R,2R)-3-[(4R)-4-苄基-2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基]-2-环丙基-1-羟基-3-氧代丙基)-2,2-二甲基-1,3-噁唑烷-3-羧酸叔丁酯(1.80g, 3.68mmol)于无水DCM(10mL)中的溶液加入2,6-卢剔啶(0.85mL, 7.3mmol)。在10min后,加入三氟甲烷磺酸叔丁基二甲基甲硅烷基酯(1.1mL, 4.9mmol)于无水DCM(1mL)中的溶液。将反应混合物逐渐升温至室温,同时搅拌过夜。将粗反应混合物用1,2-二氯乙烷稀释并冷却至 0°C ,然后用饱和 NaHCO_3 (水溶液)淬灭。分离所产生的两层后,将有机层用水和盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,在减压下浓缩并通过快速色谱(120g硅胶,用0-30%EtOAc/己烷洗脱)纯化以提供子标题化合物(2.1g, 95%)。LC/MS (ESI) $\text{C}_{32}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{O}_7\text{SiNa}$ 的 m/z 计算值: 625.3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$,实测值625.1。

[1559] 步骤3. (4R)-4-((1R,2S)-1-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-2-环丙基-3-羟丙基)-2,2-二甲基-1,3-噁唑烷-3-羧酸叔丁酯

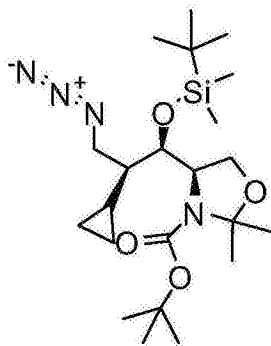
[1560]



[1561] 将(4R)-4-((1R,2R)-3-[(4R)-4-苄基-2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基]-1-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-2-环丙基-3-氧代丙基)-2,2-二甲基-1,3-噁唑烷-3-羧酸叔丁酯(3.3g, 5.5mmol)于无水THF(50mL)和EtOH(1mL)中的溶液冷却至 -30°C ,之后在氮气气氛下添加四氢硼酸锂(0.24g, 11mmol)。将反应混合物逐渐升温至室温,同时搅拌20h。将粗反应混合物用乙醚(36mL)稀释并冷却至 0°C ,之后添加1M NaOH(水溶液)(36mL)。在分离所产生的两层后,将水层用EtOAc萃取数次并将合并的有机萃取液用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱(120g硅胶,用0-40%EtOAc/己烷洗脱)纯化粗产物以提供子标题化合物(1.27g, 54%)。LC/MS (ESI) $\text{C}_{22}\text{H}_{43}\text{NO}_5\text{SiNa}$ 的 m/z 计算值: 452.3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$,实测值452.0。

[1562] 步骤4. (4R)-4-((1R,2S)-3-叠氮基-1-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-2-环丙基丙基)-2,2-二甲基-1,3-噁唑烷-3-羧酸叔丁酯

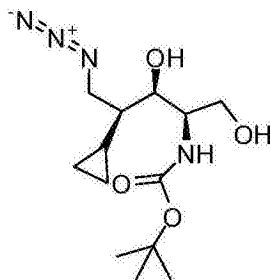
[1563]



[1564] 在氮气气氛下向 (4R)-4-((1R,2S)-1-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-2-环丙基-3-羟丙基)-2,2-二甲基-1,3-噁唑烷-3-羧酸叔丁酯 (1.3g, 3.0mmol) 和三苯基膦 (1.6g, 6.1mmol) 于无水THF (20mL) 中的溶液逐滴加入DIAD (1.2mL, 5.9mmol) 逐滴加入。在添加结束后, 形成沉淀。将反应混合物搅拌30min, 然后加入含二苯基膦酰基叠氮化物 (1.3mL, 6.2mmol) 的无水THF (1.0mL)。在室温搅拌3h后, 将挥发性有机溶剂在减压下除去并通过快速柱色谱 (120g硅胶, 用0-15%EtOAc-己烷洗脱) 纯化粗产物以提供为浅黄色油状物的子标题化合物 (1.18g, 86%)。LC/MS (ESI) m/z $C_{17}H_{35}N_4O_2Si$ 的计算值: 355.30 $[M-Boc+H]^+$, 实测值: 355.1。

[1565] 步骤5. (2R,3R,4S)-5-叠氮基-4-环丙基-1,3-二羟基戊-2-基氨基甲酸叔丁酯

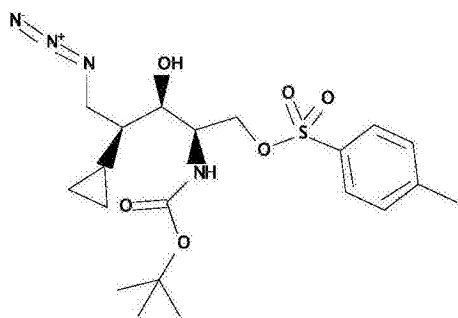
[1566]



[1567] 将 (4R)-4-((1R,2S)-3-叠氮基-1-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-2-环丙基丙基)-2,2-二甲基-1,3-噁唑烷-3-羧酸叔丁酯 (1.16g, 2.55mmol) 于MeOH (5mL) 中的溶液于冰浴上冷却, 然后加入TFA (4.9mL, 64mmol)。将反应混合物升温至室温并搅拌30min。将挥发性有机溶剂在减压下除去并将残余物与甲苯共沸蒸发数次。然后将残余物溶解于无水DCM (18mL) 中并加入DIPEA (0.99g, 7.6mmol) 和二碳酸二叔丁酯 (0.84g, 3.8mmol)。将溶液在室温搅拌4h。将粗反应混合物在减压下浓缩并通过快速柱色谱 (40g硅胶, 用0-100%EtOAc/DCM洗脱) 纯化残余物以提供期望产物 (0.33g, 43%) 和 [(1R,2R,3S)-4-叠氮基-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-3-环丙基-1-(羟甲基)丁基]氨基甲酸叔丁酯 (0.50g, 50%)。LCMS (ESI) $C_{13}H_{25}N_4O_4$ $[M+H]^+$ 的计算值 $m/z = 301.2$, 实测值: 301.2。对于 [(1R,2R,3S)-4-叠氮基-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-3-环丙基-1-(羟甲基)丁基]氨基甲酸叔丁酯: LCMS (ESI) $C_{19}H_{38}N_4O_4SiNa$ $[M+Na]^+$ 的计算值 $m/z = 437.3$, 实测值 437.0。

[1568] 步骤6. (2R,3R,4S)-4-甲基苯磺酸5-叠氮基-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-4-环丙基-3-羟基戊酯

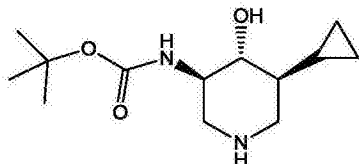
[1569]



[1570] 向[(1R,2R,3S)-4-叠氮基-3-环丙基-2-羟基-1-(羟甲基)丁基]氨基甲酸叔丁酯(0.435g,1.45mmol)于无水吡啶(5mL)中的溶液加入4-二甲基氨基吡啶(0.055g,0.20mmol)和对-甲苯磺酰氯(0.55g,2.8mmol)。在室温搅拌2h,将反应混合物用EtOAc(40mL)和H₂O(3mL)稀释。将层分离,将有机层用H₂O洗涤(3x 3mL)并将合并的水相用EtOAc(3mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱(40g硅胶柱,用0-30%EtOAc/己烷洗脱)纯化粗产物以提供子标题化合物(506mg,77%)。LCMS (ESI) C₁₅H₂₃N₄O₄S [M+H-Boc+H]⁺的计算值m/z=355.2,实测值355.1。

[1571] 步骤7. [(3R,4R,5S)-5-环丙基-4-羟基哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯

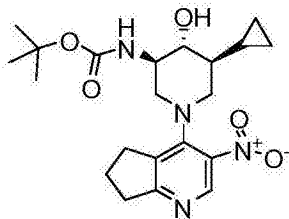
[1572]



[1573] 将(2R,3R,4S)-4-甲基苯磺酸5-叠氮基-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-4-环丙基-3-羟基戊酯(0.506g,1.11mmol)、DIPEA(0.31mL,1.8mmol)和10%钯(干重)活性碳(湿法, Degussa型E101NE/W)(0.1g)于MeOH(5mL)中的混合物在经由气囊引入的氢气气氛下搅拌。3h后,将粗反应混合物滤过硅藻土垫并将固体用MeOH彻底洗涤。将挥发性有机溶剂在减压下除去并将残余物在高真空下干燥以提供为固体的子标题化合物。粗产物不经进一步纯化即可直接用于后续替换反应。LCMS (ESI) C₁₃H₂₅N₂O₃257.2的m/z计算值[M+H]⁺,实测值257.2。

[1574] 步骤8. [(3R,4R,5S)-5-环丙基-4-羟基-1-(3-硝基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯

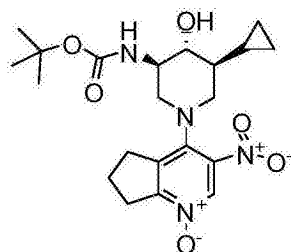
[1575]



[1576] 将4-氯-3-硝基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶(0.094g,0.47mmol)、[(3R,4R,5S)-5-环丙基-4-羟基哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯(0.13g,0.51mmol)和三乙胺(0.26mL,1.9mmol)于异丙醇(2mL)中的混合物在90℃加热2天。将期望产物从反应混合物部分沉淀并通过过滤收集,用己烷洗涤并在减压下干燥以提供纯子标题化合物(0.080g)。将滤液在减压下浓缩并通过快速柱色谱(20g硅胶柱,用0-15%MeOH/DCM洗脱)纯化以提供更多的子标题化合物(0.034g,共计0.114g,58%)。LCMS (ESI) C₂₁H₃₁N₄O₅的m/z计算值419.2[M+H]⁺,实测值419.1。

[1577] 步骤9. [(3R,4R,5S)-5-环丙基-4-羟基-1-(3-硝基-1-氧代-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯

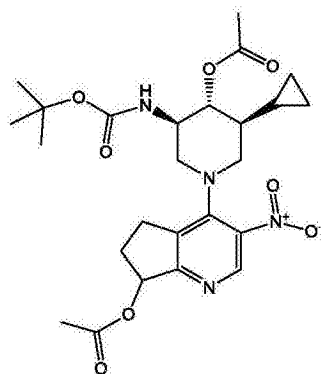
[1578]



[1579] 将[(3R,4R,5S)-5-环丙基-4-羟基-1-(3-硝基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯(0.113g, 0.270mmol)于无水DCM(2.5mL)中的溶液冷却至0℃并分批加入mCPBA(0.080g, 0.33mmol, 4x 0.020g)。15min后,将反应混合物升温至室温并搅拌2h。通过添加Na₂S₂O₃(0.051g, 0.32mmol)于水(1mL)中的溶液,接着加入4M NaOH水溶液(1mL)将反应淬灭。将层分离并将有机级分浓缩,通过快速柱色谱(20g硅胶柱,用0-30% MeOH/EtOAc洗脱)纯化以提供子标题化合物(0.050g, 43%)。LCMS (ESI) C₂₁H₃₁N₄O₆的m/z计算值435.2[M+H]⁺,实测值435.0。

[1580] 步骤10.乙酸4-{(3R,4R,5S)-4-(乙酰基氧基)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-5-环丙基哌啶-1-基}-3-硝基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-基酯

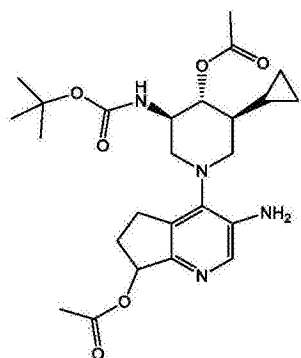
[1581]



[1582] 将Ac₂O(1.30mL, 13.8mmol)加入至[(3R,4R,5S)-5-环丙基-4-羟基-1-(3-硝基-1-氧代-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯(0.050g, 0.12mmol)并将所得溶液于密封小瓶中在90℃加热16h。在减压下除去挥发物并将残余物溶解于EtOAc中,冷却至0℃并加入饱和NaHCO₃水溶液。在搅拌15min后,将层分离并将有机级分用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩以提供子标题化合物(0.055g, 92%),其不经进一步纯化即可用于后续反应。LCMS (ESI) C₂₅H₃₅N₄O₈的m/z计算值519.2[M+H]⁺,实测值519.1。

[1583] 步骤11.乙酸(3R,4R,5S)-1-[7-(乙酰基氧基)-3-氨基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基]-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-5-环丙基哌啶-4-基酯

[1584]



[1585] 将乙酸4-[(3R,4R,5S)-4-(乙酰基氧基)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-5-环丙基哌啶-1-基]-3-硝基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-基酯(0.055g,0.11mmol)于MeOH(5.0mL)和EtOAc(1.0mL)中的溶液脱氧并用氮气吹扫,之后添加10%钯(干重)活性碳(湿法,Degussa型E101NE/W)(0.025g)。将反应混合物在经由气囊引入的氢气气氛下搅拌2h。将粗反应混合物滤过硅藻土垫并将固体用EtOAc和MeOH彻底洗涤。将滤液在减压下浓缩以提供子标题化合物(0.052g,100%)。LCMS(ESI) $C_{25}H_{37}N_4O_6$ 的m/z计算值489.3[M+H]⁺,实测值489.0。

[1586] 步骤12.N-{4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-5-环丙基-4-羟基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺

[1587] 向6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-羧酸(0.028g,0.11mmol)、HATU(0.056g,0.15mmol)和DIPEA(0.051mL,0.29mmol)于1,2-二氯乙烷(0.4mL)中的混合物加入(3R,4R,5S)-乙酸1-[7-(乙酰基氧基)-3-氨基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基]-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-5-环丙基哌啶-4-基酯(0.050g,0.10mmol)于1,2-二氯乙烷(0.5mL)中的溶液。将反应混合物在45℃搅拌1h,然后在室温搅拌过夜。将反应混合物用EtOAc(40mL)和H₂O(3mL)稀释。将层分离并将有机层用H₂O洗涤(3x 3mL)。将合并的水相用EtOAc(3mL)萃取。将合并的有机萃取液用盐水(3mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗产物溶解于THF(1.3mL)和MeOH(0.4mL)中并向其加入1M NaOH水溶液(1mL),将所得混合物在室温搅拌2.5h。将反应混合物用EtOAc(40mL)稀释并通过添加1M HCl水溶液进行中和以调节pH至~7。将层分离,有机层用H₂O洗涤(3x 3mL),将合并的水相用EtOAc(3mL)萃取。将合并的有机萃取液用盐水(3mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗产物溶解于含4M HCl的1,4-二噁烷(2mL)中并在室温搅拌30min。在减压下除去挥发性有机溶剂并将残余物再溶解于MeOH(5mL)中并通过添加饱和NH₄OH进行中和。通过质量引发的制备型-HPLC(Waters SunFire™ C18柱,19mm x 100mm,5μm粒度,用MeCN/含有0.1%NH₄OH的水的梯度以30mL/min的流速洗脱)纯化粗反应混合物以提供标题化合物的两种7-羟基非对映异构体,为两峰。

[1588] 非对映异构体1.第一峰(12.4mg)。保留时间1.09min,LCMS(ESI) $C_{28}H_{29}F_3N_5O_3$ 的m/z计算值540.2[M+H]⁺,实测值540.0。

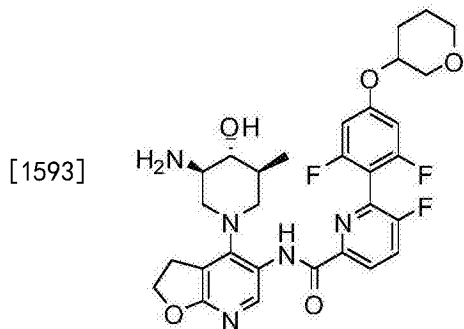
[1589] 非对映异构体2.第二峰(10.4mg)保留时间1.16min,LCMS(ESI) $C_{28}H_{29}F_3N_5O_3$ 的m/z计算值540.2[M+H]⁺,实测值540.0。

[1590] 非对映异构体对应于标题化合物的(7R)和(7S)非对映异构体。

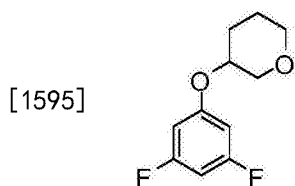
[1591] 实施例69

[1592] N-{4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]

吡啶-5-基}-6-[2,6-二氟-4-(四氢-2H-吡喃-3-基氧基)苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺

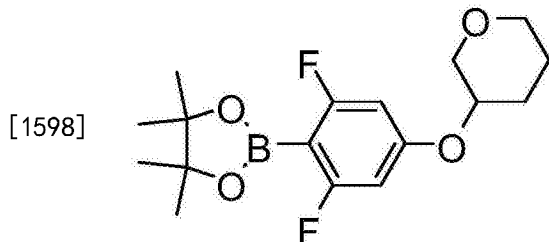


[1594] 步骤1. 3-(3,5-二氟苯氧基) 四氢-2H-吡喃



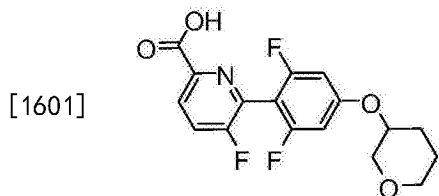
[1596] 将3,5-二氟苯酚(1.15g, 8.81mmol)、四氢-2H-吡喃-3-醇(0.900g, 8.81mmol)、三苯基膦(2.31g, 8.81mmol)和DIAD(1.74mL, 8.81mmol)于THF(10mL)中的溶液搅拌过夜。然后将溶液在减压下浓缩并通过使用CombiFlash®装置用EtOAc/己烷(0-30%)洗脱的柱硅胶色谱纯化残余物。纯化得到1.43g(75.8%)为无色油状物的子标题化合物。

[1597] 步骤2. 3-[3,5-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基]四氢-2H-吡喃



[1599] 在-78℃通过滴液漏斗向3-(3,5-二氟苯氧基)四氢-2H-吡喃(1.42g,6.63mmol)于THF(26mL)中的混合物缓慢加入n-BuLi于己烷中的溶液(1.6M;10.4mL,16.6mmol)。当添加结束时,将混合物在-78℃保持1h。然后一次性加入2-异丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(4.06mL,19.9mmol)。将混合物升温至室温并搅拌1h。将混合物用NaHCO₃溶液淬灭并用EtOAc萃取。将有机萃取液用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并在减压下浓缩以得到为无色油状物的子标题化合物。LCMS C₁₇H₂₄BF₂O₄ (M+H)⁺的计算值m/z=341.2;实测值:341.1。

[1600] 步骤3. 6-[2,6-二氟-4-(四氢-2H-吡喃-3-基氧基)苯基]-5-氟吡啶-2-羧酸



[1602] 将3-[3,5-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基]四氢-2H-吡喃(0.436g,1.28mmol)、6-溴-5-氟吡啶-2-羧酸甲酯(0.300g,1.28mmol)和DIPEA

(0.67mL, 3.8mmol) 于1,4-二噁烷(6mL)和水(0.3mL)中的混合物用氮气吹扫,然后加入双(三-叔丁基膦)钯(65.5mg, 0.128mmol)。将反应混合物密封并在120℃加热40min,然后冷却并滤过硅藻土垫。将滤液在减压下浓缩并通过硅胶柱色谱(含0-50%EtOAc的己烷)纯化所得残余物以得到6-[2,6-二氟-4-(四氢-2H-吡喃-3-基氧基)苯基]-5-氟吡啶-2-羧酸甲酯。

[1603] 将6-[2,6-二氟-4-(四氢-2H-吡喃-3-基氧基)苯基]-5-氟吡啶-2-羧酸甲酯用THF(2mL)、MeOH(2mL)和1.0M NaOH水溶液(2mL, 2mmol)在室温处理1h。将挥发性有机溶剂除去并将残余物用1M HCl中和至pH=5-6。将沉淀的固体过滤,用水漂洗,并干燥以得到为白色固体的子标题化合物。LCMS $C_{17}H_{15}F_3NO_4$ (M+H)⁺的计算值m/z=354.1;实测值:353.9。

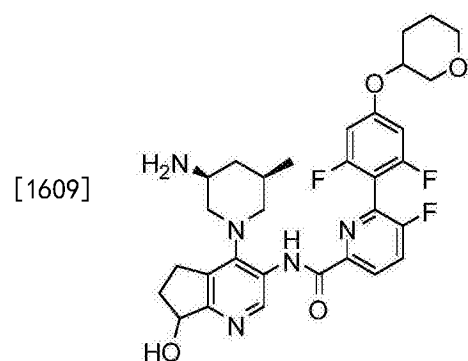
[1604] 步骤4. N-{4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基}-6-[2,6-二氟-4-(四氢-2H-吡喃-3-基氧基)苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺

[1605] 将((3R,4R,5S)-1-(5-氨基-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-4-基)-4-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-5-甲基哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(20mg, 0.042mmol)、6-[2,6-二氟-4-(四氢-2H-吡喃-3-基氧基)苯基]-5-氟吡啶-2-羧酸(18mg, 0.050mmol)和HATU(32mg, 0.084mmol)于DMF(0.10mL)和DIPEA(22μL, 0.13mmol)中的混合物在室温搅拌2h。将反应用水淬灭并将混合物用EtOAc萃取(2x)。将合并的有机萃取液用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并在减压下浓缩。通过使用CombiFlash[®]装置用EtOAc/己烷(50-100%)洗脱的柱硅胶色谱纯化残余物以得到酰胺中间体((3R,4R,5S)-4-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-1-{5-[(6-[2,6-二氟-4-(四氢-2H-吡喃-3-基氧基)苯基]-5-氟吡啶-2-基)羰基]氨基}-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-4-基}-5-甲基哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯。

[1606] 将如上所述制备的酰胺中间体用含4.0M HCl的二噁烷(1mL, 4mmol)在室温处理过夜。然后浓缩溶液并通过制备型LCMS(Waters SunFire[™] C18柱, 19mm x 100mm, 5μm粒度, 用MeCN/含有0.1%NH₄OH的水的梯度以30mL/min的流速洗脱)纯化残余物以提供四氢吡喃的标题化合物(S)和(R)构型的非对映异构体混合物,为白色粉末。LCMS $C_{30}H_{33}F_3N_5O_5$ (M+H)⁺的计算值m/z=600.2;实测值:600.2。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ10.15(s, 1H), 8.70(m, 1H), 8.24(dd, J=8.7和4.2Hz, 1H), 8.09(dd, J=8.7和8.7Hz, 1H), 6.87(d, J=10.2Hz, 2H), 4.46(m, 4H), 3.78(m, 1H), 3.52(m, 3H), 3.31(m, 1H), 3.16(m, 1H), 3.00(m, 1H), 2.90(m, 1H), 2.52(m, 2H), 1.99(m, 1H), 1.72(m, 2H), 1.43(m, 3H), 0.65(2d, 3H) ppm.

[1607] 实施例70

[1608] N-{4-[(3S,5R)-3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-[2,6-二氟-4-(四氢-2H-吡喃-3-基氧基)苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺



[1610] 将乙酸3-氨基-4-{(3S,5R)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-5-甲基哌啶-1-基}-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-基酯(30mg,0.074mmol)、6-[2,6-二氟-4-(四氢-2H-吡喃-3-基氧基)苯基]-5-氟吡啶-2-羧酸(26mg,0.074mmol)和HATU(56mg,0.15mmol)于DMF(0.3mL)和DIPEA(39μL,0.22mmol)中的混合物在室温搅拌2h。将反应混合物用水淬灭并将所得混合物用EtOAc萃取(2次)。将合并的有机相用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。通过使用CombiFlash®装置用EtOAc/己烷(50-100%)洗脱的柱硅胶色谱纯化残余物以提供酰胺中间体乙酸4-{(3S,5R)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-5-甲基哌啶-1-基}-3-[(6-[2,6-二氟-4-(四氢-2H-吡喃-3-基氧基)苯基]-5-氟吡啶-2-基)羰基)氨基]-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-基酯。

[1611] 将酰胺中间体用THF (0.7mL)、MeOH (0.7mL) 和1.0M NaOH水溶液 (0.74mL, 0.74mmol) 在室温处理20min。除去挥发性有机溶剂。将残余物用EtOAc萃取 (2次)。将合并的有机萃取液用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并浓缩以得到醇中间体 ((3S,5R)-1-({3-[(6-[2,6-二氟-4-(四氢-2H-吡喃-3-基氧基)苯基]-5-氟吡啶-2-基)羰基]氨基}-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)-5-甲基哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯。

[1612] 将上述制备的醇中间体用含4.0M HCl的二噁烷(1mL, 5mmol)在室温处理过夜。将溶液在减压下浓缩并通过制备型LCMS (Waters SunFire™ C18柱, 19mm x 100mm, 5μm粒度, 用MeCN/含有0.1% NH₄OH的水的梯度以30mL/min的流速洗脱)纯化所得残余物以得到标题化合物的两种分离的非对映异构体, 为白色粉末。

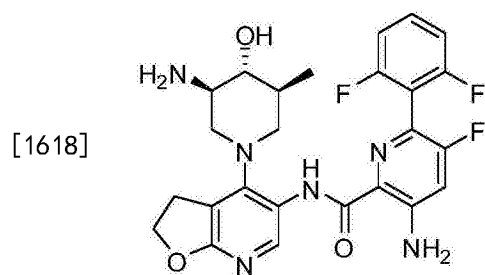
[1613] 非对映异构体1.第一峰。保留时间:1.204min。LCMS $C_{31}H_{35}F_3N_5O_4$ (M+H)⁺的计算值m/z=598.3;实测值:598.0。

[1614] 非对映异构体2.第二峰。保留时间:1.283min。LCMS $C_{31}H_{35}F_3N_5O_4$ (M+H)⁺的计算值m/z=598.3;实测值:598.0。

[1615] 非对映异构体暂时被称为分离的标题化合物的 (7R) 和 (7S) 非对映异构体, 各自为具有四氢吡喃环的 (R) 和 (S) 构型的非对映异构体的混合物。

[1616] 实施例71

[1617] 3-氨基-N-{4-[(3R,4R,5S) -3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-2,3-二氢咪喃并[2,3-b]吡啶-5-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺



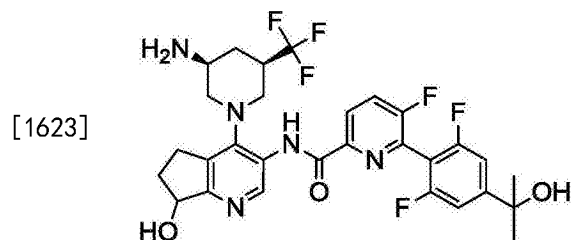
[1619] 将((3R,4R,5S)-1-(5-氨基-2,3-二氢咪唑并[2,3-b]吡啶-4-基)-4-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-5-甲基哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(62mg,0.13mmol)、3-[(叔丁氧羰基)氨基]-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-羧酸(48mg,0.13mmol)和HATU(99mg,0.26mmol)于DMF(0.20mL,2.6mmol)和DIPEA(68μL,0.39mmol)中的混合物在室温搅拌2h。将反应用水淬灭,并将混合物用EtOAc萃取(2次)。将合并的有机相用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,

并在减压下浓缩。通过使用 CombiFlash® 装置用 EtOAc/己烷 (50-100%) 洗脱的柱硅胶色谱纯化残余物以产生酰胺中间体 [2-({[4-((3R,4R,5S)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-4-[(叔丁基(二甲基)甲硅烷基)氧基]-5-甲基哌啶-1-基]-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基]氨基)羰基)-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯。

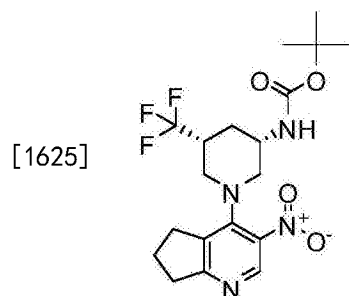
[1620] 将如上所述制备的酰胺中间体用含 4.0M HCl 的二噁烷 (2mL, 8mmol) 在室温处理过夜。将溶液在减压下浓缩, 并通过制备型 LCMS (Waters SunFire™ C18 柱, 19mm x 100mm, 5μm 粒度, 用 MeCN/含有 0.1% NH₄OH 的水的梯度以 30mL/min 的流速洗脱) 纯化残余物以提供为白色粉末的期望产物。LCMS C₂₅H₂₆F₃N₆O₃ (M+H)⁺ 的计算值 m/z = 515.2; 实测值: 515.0。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.98 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.39 (br s, 2H), 7.20 (s, 2H), 7.18 (m, 2H), 4.46 (m, 2H), 4.41 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 1.47 (m, 2H), 1.35 (m, 1H), 0.68 (d, J = 6.8Hz, 3H) ppm.

[1621] 实施例 72

[1622] N-{4-[(3S,5R)-3-氨基-5-(三氟甲基)哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-[2,6-二氟-4-(1-羟基-1-甲基乙基)苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺



[1624] 步骤 1. [1-(3-硝基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯



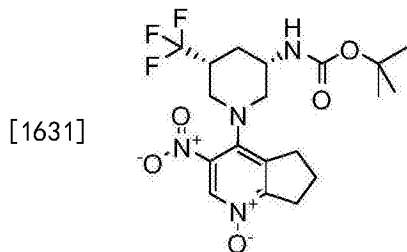
[1626] 将 4-氯-3-硝基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶 (0.34g, 1.7mmol)、顺式-[5-(三氟甲基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯 (0.50g, 1.9mmol) 于异丙醇 (1.0g) 和 DIPEA (1.0mL, 5.7mmol) 中的混合物在 110°C 搅拌 2h。将溶液冷却至室温, 然后将混合物在减压下浓缩。通过使用 CombiFlash® 装置 (40g 柱, 用含 0 至 70% EtOAc 的己烷) 洗脱的柱硅胶色谱纯化残余物以得到为淡黄色粉末的子标题化合物 (0.37g, 50%)。LCMS C₁₉H₂₆F₃N₄O₄ (M+H)⁺ 的计算值 m/z = 431.2; 实测值: 431.0。使该物质经受手性 HPLC (Phenomenex Lux® 纤维素 4 柱, 21, 2x 250mm, 5 微米粒度; 流动相: 含 7% EtOH 的己烷; 流速: 18mL/min 等度; 柱载量: 10mg/注入; 运行时间: 24 分钟) 以得到子标题化合物的两种分离的对映异构体。

[1627] 对映异构体 1. 第一峰。保留时间 16.2min。

[1628] 对映异构体 2. 第二峰。保留时间 19.1min。

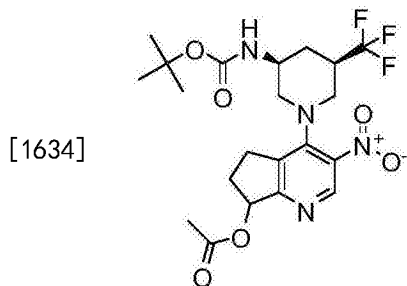
[1629] 对映异构体1暂时被称为[(3R,5S)-1-(3-硝基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯且对映异构体2暂时被称为[(3S,5R)-1-(3-硝基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯。

[1630] 步骤2. [(3S,5R)-1-(3-硝基-1-氧代-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯



[1632] 在室温将mCPBA (0.16g, 0.93mmol) 加入至[(3S,5R)-1-(3-硝基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯 (0.16g, 0.37mmol) (第二峰, 来自先前步骤的于手性HPLC上拆分的纯产物) 于DCM (2.0mL) 中的溶液。将反应混合物在室温搅拌2h。将混合物用Na₂S₂O₃水溶液、接着用1M NaOH处理, 并用EtOAc萃取。将合并的有机层在减压下浓缩。通过使用CombiFlash[®]装置 (20g柱) 用含0-100% EtOAc的己烷、接着用MeOH/EtOAc (0-30%) 洗脱的柱硅胶色谱纯化残余物以得到0.10g (60%) 为浅红色固体的子标题化合物。回收0.033g未反应的原料。LCMS C₁₉H₂₆F₃N₄O₅ (M+H)⁺的计算值m/z=447.2; 实测值: 446.9。

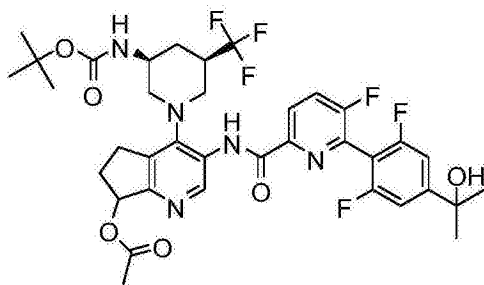
[1633] 步骤3. 乙酸4-[(3S,5R)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-5-(三氟甲基)哌啶-1-基]-3-硝基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-基酯



[1635] 将[(3S,5R)-1-(3-硝基-1-氧代-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯 (0.100g, 0.224mmol) 于Ac₂O (1.5mL, 16mmol) 中的混合物在90℃搅拌1h。将溶液冷却至室温, 然后在减压下在60℃浓缩。将残余物用EtOAc (5mL) 稀释, 用1N NaOH快速洗涤。水相用EtOAc萃取两次。将合并的有机相浓缩并通过20g硅胶用含0至50% EtOAc的己烷洗脱进行柱纯化以得到为褐色固体的子标题化合物 (0.085g, 78%)。LCMS C₂₁H₂₈F₃N₄O₆ (M+H)⁺的计算值m/z=489.2; 实测值: 489.0。

[1636] 步骤4. 乙酸4-[(3S,5R)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-5-(三氟甲基)哌啶-1-基]-3-[(6-[2,6-二氟-4-(1-羟基-1-甲基乙基)苯基]-5-氟吡啶-2-基)羰基]氨基]-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-基酯

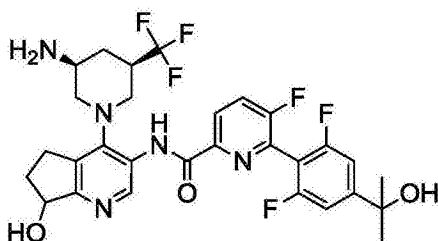
[1637]



[1638] 将乙酸3-氨基-4-[(3S,5R)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-5-(三氟甲基)哌啶-1-基]-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-基酯(0.010g,0.022mmol)、6-[2,6-二氟-4-(1-羟基-1-甲基乙基)苯基]-5-氟吡啶-2-羧酸(0.0082g,0.026mmol)、HATU(0.022g,0.057mmol)于DMF(0.06mL)和DIPEA(0.011mL,0.065mmol)中的混合物在室温搅拌1h。将混合物用1N NaOH溶液淬灭并用EtOAc萃取。将有机相合并,经Na₂SO₄干燥并浓缩以得到为褐色固体的子标题化合物。LCMS C₃₆H₄₀F₆N₅O₆ (M+H)⁺的计算值m/z=752.3;实测值:752.0。

[1639] 步骤5. N-{4-[(3S,5R)-3-氨基-5-(三氟甲基)哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-[2,6-二氟-4-(1-羟基-1-甲基乙基)苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺

[1640]



[1641] 将乙酸4-[(3S,5R)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-5-(三氟甲基)哌啶-1-基]-3-[(6-[2,6-二氟-4-(1-羟基-1-甲基乙基)苯基]-5-氟吡啶-2-基)羰基)氨基]-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-基酯(0.015g,0.020mmol)于MeOH(0.8mL)、THF(0.8mL)和1.0M NaOH水溶液(0.8mL,0.8mmol)中的混合物在室温搅拌0.5h。然后将溶液在减压下浓缩并用EtOAc萃取剩余水相。将有机萃取液在减压下浓缩至干。将残余物用含4.0M HCl的二噁烷(0.20mL,0.80mmol)处理20min。然后在减压下浓缩反应混合物。将残余物溶解于4.5mL MeOH中,用NH₄OH中和溶液,并通过制备型LCMS(Waters SunFire™ C18柱,19mm x 100mm,5μm粒度,用MeCN/含有0.1%NH₄OH的水的梯度以30mL/min的流速洗脱)纯化以提供标题化合物的两种分离的非对映异构体,为白色粉末。

[1642] 非对映异构体1.第一峰。保留时间1.24min,LCMS C₂₉H₃₀F₆N₅O₃ (M+H)⁺的计算值m/z=610.2;实测值:610.0。

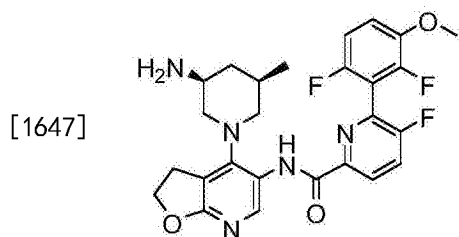
[1643] 非对映异构体2.第二峰。保留时间1.32min,LCMS C₂₉H₃₀F₆N₅O₃ (M+H)⁺的计算值m/z=610.2;实测值:610.0。

[1644] 非对映异构体对应于标题化合物的(7R)和(7S)非对映异构体,N-{4-[(3S,5R)-3-氨基-5-(三氟甲基)哌啶-1-基]-(7R)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-[2,6-二氟-4-(1-羟基-1-甲基乙基)苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺和N-{4-[(3S,5R)-3-氨基-5-(三氟甲基)哌啶-1-基]-(7S)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-[2,6-二氟-4-(1-羟基-1-甲基乙基)苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺。替代对映异构体,N-{4-[(3R,5S)-3-氨基-5-(三氟甲基)哌啶-1-基]-(7R)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-[2,

6-二氟-4-(1-羟基-1-甲基乙基)苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺和N-{4-[(3R,5S)-3-氨基-5-(三氟甲基)哌啶-1-基]-(7S)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基}-6-[2,6-二氟-4-(1-羟基-1-甲基乙基)苯基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺从使用来自步骤1的[(3R,5S)-1-(3-硝基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯(对映异构体1)开始通过类似途径来制备。

[1645] 实施例73

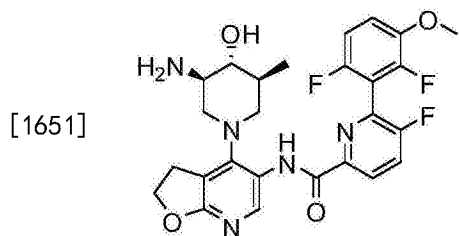
[1646] N-{4-[(3S,5R)-3-氨基-5-甲基哌啶-1-基]-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基}-6-(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺



[1648] 向6-(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)-5-氟吡啶-2-羧酸(232mg,0.492mmol)、[(3S,5R)-1-(5-氨基-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-4-基)-5-甲基哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯(152mg,0.436mmol)和HATU(513mg,1.35mmol)于DMF(3.0mL)中的混合物加入DIPEA(298mg,2.30mmol)。将反应混合物在室温搅拌2h,然后在减压下浓缩。向所得残余物加入DCM(2.0mL),接着加入TFA(2.0mL)。将混合物在室温搅拌30min,然后在减压下浓缩。使用RP-HPLC(XBridge™ C18柱,用MeCN/含有0.1%NH₄OH的水的梯度以30mL/min的流速洗脱)纯化所得残余物以提供为白色固体的标题化合物(65.9mg,29%)。LCMS C₂₆H₂₇F₃N₅O₃ (M+H)⁺的计算值:m/z=514.2;实测值514.0。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ10.42(s,1H),8.90(s,1H),8.34(dd,J=8.7,4.0Hz,1H),8.20(t,J=8.8Hz,1H),7.50-7.41(m,1H),7.33-7.26(m,1H),4.55-4.43(m,2H),3.93(s,3H),3.35(t,J=8.5Hz,2H),3.05-2.95(m,1H),2.90-2.82(m,1H),2.64-2.54(m,1H),2.39(t,J=10.4Hz,1H),2.26(t,J=11.2Hz,1H),1.64-1.51(m,1H),1.41-1.17(m,3H),0.64-0.55(m,4H) ppm.

[1649] 实施例74

[1650] N-{4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基}-6-(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺

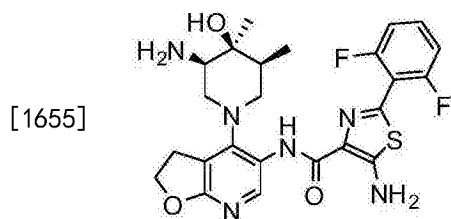


[1652] 向6-(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)-5-氟吡啶-2-羧酸(176mg,0.372mmol)、[(3R,4R,5S)-1-(5-氨基-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-4-基)-4-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-5-甲基哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯(152mg,0.317mmol)和HATU(374mg,0.983mmol)于DMF(3.0mL)中的混合物加入DIPEA(238mg,1.84mmol)。将反应混合物在室温搅拌2h,然后在减压下浓缩。向所得残余物加入DCM(2.0mL),接着加入TFA(2.0mL)。将混合物在室温搅拌

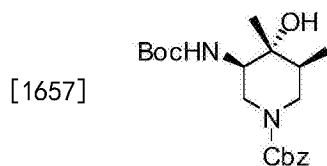
30min,然后在减压下浓缩。使用RP-HPLC (XBridge™ C18柱,用MeCN/含有0.1%NH₄OH的水的梯度以30mL/min的流速洗脱)纯化所得残余物以提供为白色固体的标题化合物(54mg, 32%)。LCMS C₂₆H₂₇F₃N₅O₄ (M+H)⁺的计算值:m/z=530.2;实测值530.0。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ10.18 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.34 (dd, J=8.7, 4.0Hz, 1H), 8.18 (t, J=8.8Hz, 1H), 7.39-7.32 (m, 1H), 7.24-7.17 (m, 1H), 4.53-4.44 (m, 2H), 4.41 (d, J=3.8Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.36 (t, J=8.5Hz, 2H), 3.10-3.04 (m, 1H), 3.00-2.93 (m, 1H), 2.63 (t, J=10.8Hz, 1H), 2.58-2.51 (m, 2H), 2.46-2.38 (m, 1H), 1.66 (br, 2H), 1.48-1.36 (m, 1H), 0.69 (d, J=6.5Hz, 3H) ppm.

[1653] 实施例75

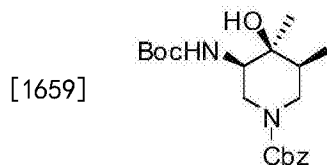
[1654] 5-氨基-N-{4-[(3R,4S,5S)-3-氨基-4-羟基-4,5-二甲基哌啶-1-基]-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺



[1656] 步骤1. (3R,4R,5S)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-4-羟基-4,5-二甲基哌啶-1-羧酸苄酯

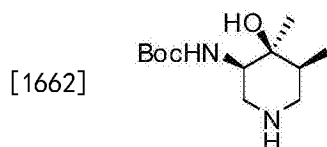


[1658] 和(3R,4S,5S)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-4-羟基-4,5-二甲基哌啶-1-羧酸苄酯



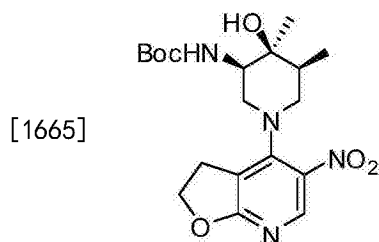
[1660] 将(3R,5S)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-5-甲基-4-氧代哌啶-1-羧酸苄酯(466mg, 1.29mmol)加入至经烘箱干燥的配备有磁力搅拌棒的小瓶。将小瓶用PTFE-内衬的隔片密封并在N₂气氛下保持。加入LaCl₃·2LiCl于THF中的溶液(来自Aldrich, 0.6M, 6.50mL, 3.90mmol)。将反应混合物在室温搅拌1h,然后冷却至-10℃。缓慢加入甲基氯化镁于THF中的溶液(3.0M; 1.30mL, 3.90mmol)。在-10℃搅拌1.5h后,用饱和NH₄Cl水溶液淬灭反应并将溶液用EtOAc萃取(3次)。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,在减压下浓缩。使用RP-HPLC (XBridge™ C18柱,用MeCN/含有0.05%TFA的水的梯度以30mL/min的流速洗脱)纯化所得残余物以提供为无色油状物的(3R,4R,5S)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-4-羟基-4,5-二甲基哌啶-1-羧酸苄酯(81mg, 17%),保留时间2.085min;LCMS C₂₀H₃₀N₂NaO₅ (M+Na)⁺的计算值:m/z=401.2;实测值401.0;和为无色油状物的(3R,4S,5S)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-4-羟基-4,5-二甲基哌啶-1-羧酸苄酯(100mg, 21%),保留时间:2.247min,LCMS C₂₀H₃₀N₂NaO₅ (M+Na)⁺的计算值:m/z=401.2;实测值401.0。

[1661] 步骤2. [(3R,4S,5S)-4-羟基-4,5-二甲基哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯



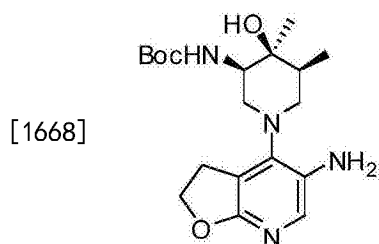
[1663] 向[(3R,4S,5S)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-4-羟基-4,5-二甲基哌啶-1-羧酸苄酯 (100mg, 0.265mmol) 于MeOH (5.0mL) 中的搅拌溶液加入10重量%Pd碳 (33mg)。将反应混合物在室温在氢气气氛(气囊压力)下搅拌3h。将反应滤过硅藻土垫(用MeOH洗脱), 然后在减压下浓缩。所得粗产物不经进一步纯化即可直接用于下一步骤 (60mg, 92%)。LCMS $C_{12}H_{25}N_2O_3$ (M+H)⁺的计算值:m/z=245.2;实测值245.0。

[1664] 步骤3. [(3R,4S,5S)-4-羟基-4,5-二甲基-1-(5-硝基-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-4-基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯



[1666] 向含有4-碘-5-硝基-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶 (76mg, 0.26mmol) 和[(3R,4S,5S)-4-羟基-4,5-二甲基哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯 (60mg, 0.24mmol) 的小瓶加入EtOH (2.0mL), 接着加入DIPEA (114mg, 0.883mmol)。将混合物在110℃搅拌12h。冷却至室温后, 在减压下浓缩反应混合物。通过硅胶(含0-100%EtOAc的己烷)纯化所得残余物以得到为黄色泡沫状固体的子标题化合物 (68mg, 69%)。LCMS $C_{19}H_{29}N_4O_6$ (M+H)⁺的计算值:m/z=409.2;实测值409.0。

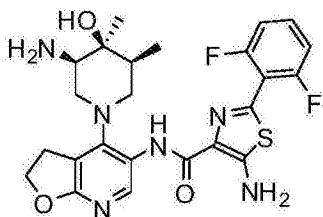
[1667] 步骤4. [(3R,4S,5S)-1-(5-氨基-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-4-基)-4-羟基-4,5-二甲基哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯



[1669] 向[(3R,4S,5S)-4-羟基-4,5-二甲基-1-(5-硝基-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-4-基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯 (68mg, 0.17mmol) 于MeOH (3.0mL) 中的搅拌溶液加入10重量%Pd碳 (25mg)。将反应混合物在室温在氢气气氛(气囊压力)下搅拌6h。将混合物滤过硅藻土垫(用MeOH洗脱), 然后在减压下浓缩。所得粗产物不经进一步纯化即可直接用于下一步骤 (62mg, 98%)。LCMS $C_{19}H_{31}N_4O_4$ (M+H)⁺的计算值:m/z=379.2;实测值379.0。

[1670] 步骤5. 5-氨基-N-{4-[(3R,4S,5S)-3-氨基-4-羟基-4,5-二甲基哌啶-1-基]-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺

[1671]

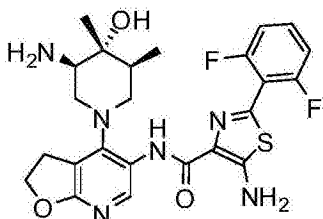


[1672] 向5-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-羧酸(75mg, 0.21mmol)、[(3R,4S,5S)-1-(5-氨基-2,3-二氢咪喃并[2,3-b]吡啶-4-基)-4-羟基-4,5-二甲基哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯(62mg, 0.16mmol)和HATU(196mg, 0.515mmol)于DMF(2.0mL)中的混合物加入DIPEA(123mg, 0.952mmol)。将反应混合物在室温搅拌3h,然后在减压下浓缩。将DCM(2.0mL)加入至所得残余物,接着加入TFA(2.0mL)。将混合物在室温搅拌30min,然后在减压下浓缩。使用RP-HPLC(XBridge™ C18柱,用MeCN/含有0.1%NH₄OH的水的梯度以30mL/min的流速洗脱)纯化所得残余物以提供为白色固体的标题化合物(25mg, 29%)。LCMS C₂₄H₂₇F₂N₆O₃S (M+H)⁺的计算值:m/z=517.2;实测值517.0。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ9.34(s, 1H), 8.78(s, 1H), 7.64-7.46(m, 3H), 7.24(t, J=8.6Hz, 2H), 4.47(t, J=9.1Hz, 2H), 3.97(s, 1H), 3.37(t, J=8.5Hz, 2H), 2.87-2.79(m, 2H), 2.79-2.72(m, 1H), 2.63(dd, J=10.8, 4.6Hz, 1H), 2.60-2.55(m, 1H), 1.85-1.76(m, 1H), 1.39(br, 2H), 0.98(s, 3H), 0.73(d, J=6.8Hz, 3H) ppm.

[1673] 实施例76

[1674] 5-氨基-N-{4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-4,5-二甲基哌啶-1-基]-2,3-二氢咪喃并[2,3-b]吡啶-5-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺

[1675]



[1676] 步骤1. [(3R,4R,5S)-4-羟基-4,5-二甲基哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯

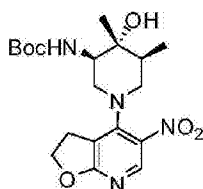
[1677]



[1678] 向(3R,4R,5S)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-4-羟基-4,5-二甲基哌啶-1-羧酸苄酯(81mg, 0.21mmol)于MeOH(4.0mL)中的搅拌溶液加入10重量%Pd碳(29mg)。将反应混合物在室温在氢气气氛(气囊压力)下搅拌3h。将反应混合物滤过硅藻土垫(用MeOH洗脱),然后在减压下浓缩。所得粗产物不经进一步纯化即可直接用于下一步骤(46mg, 88%)。LCMS C₁₂H₂₅N₂O₃ (M+H)⁺的计算值:m/z=245.2;实测值245.0。

[1679] 步骤2. [(3R,4R,5S)-4-羟基-4,5-二甲基-1-(5-硝基-2,3-二氢咪喃并[2,3-b]吡啶-4-基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯

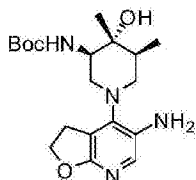
[1680]



[1681] 向含有4-碘-5-硝基-2,3-二氢咪喃并[2,3-b]吡啶 (59mg, 0.20mmol) 和[(3R,4R,5S)-4-羟基-4,5-二甲基哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯 (46mg, 0.19mmol) 的小瓶加入EtOH (2.0mL), 接着加入DIPEA (100mg, 0.772mmol)。将混合物在110℃搅拌15h。冷却至室温后, 将反应物在减压下浓缩。通过硅胶 (含0-100%EtOAc的己烷) 纯化所得残余物以得到为黄色泡沫状固体的子标题化合物 (51mg, 67%)。LCMS $C_{19}H_{29}N_4O_6$ (M+H)⁺ 的计算值: m/z = 409.2; 实测值409.0。

[1682] 步骤3. [(3R,4R,5S)-1-(5-氨基-2,3-二氢咪喃并[2,3-b]吡啶-4-基)-4-羟基-4,5-二甲基哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯

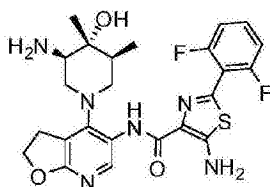
[1683]



[1684] 向[(3R,4R,5S)-4-羟基-4,5-二甲基-1-(5-硝基-2,3-二氢咪喃并[2,3-b]吡啶-4-基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯 (51mg, 0.13mmol) 于MeOH (3.0mL) 中的搅拌溶液加入10重量%Pd碳 (19mg)。将反应混合物在室温在氢气气氛 (气囊压力) 下搅拌6h。将混合物滤过硅藻土垫 (用MeOH洗脱), 然后在减压下浓缩。所得粗产物不经进一步纯化即可直接用于下一步骤 (44mg, 92%)。LCMS $C_{19}H_{31}N_4O_4$ (M+H)⁺ 的计算值: m/z = 379.2; 实测值379.0。

[1685] 步骤4. 5-氨基-N-{4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-4,5-二甲基哌啶-1-基]-2,3-二氢咪喃并[2,3-b]吡啶-5-基}-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺

[1686]



[1687] 向5-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-(2,6-二氟苯基)-1,3-噻唑-4-羧酸 (55mg, 0.15mmol)、[(3R,4R,5S)-1-(5-氨基-2,3-二氢咪喃并[2,3-b]吡啶-4-基)-4-羟基-4,5-二甲基哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯 (44mg, 0.12mmol) 和HATU (134mg, 0.353mmol) 的混合物加入DMF (2.0mL), 接着加入DIPEA (86mg, 0.67mmol)。将反应混合物在室温搅拌3h, 然后在减压下浓缩。将DCM (2.0mL) 加入至所得残余物, 接着加入TFA (2.0mL)。将混合物在室温搅拌30min, 然后在减压下浓缩。使用RP-HPLC (XBridge™ C18柱, 用MeCN/含有0.1%氢氧化铵的水的梯度以30mL/min的流速洗脱) 纯化所得残余物以提供为白色固体的标题化合物 (20mg, 34%)。LCMS $C_{24}H_{27}F_2N_6O_3S$ (M+H)⁺ 的计算值: m/z = 517.2; 实测值517.0。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.17 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.59-7.45 (m, 3H), 7.21 (t, J=8.6Hz, 2H), 4.52-4.42 (m, 2H), 4.06 (s, 1H), 3.37 (t, J=8.5Hz, 2H), 2.99-2.92 (m, 1H), 2.90-2.79 (m, 2H), 2.77-2.64 (m, 2H), 1.93-1.82 (m, 1H), 1.46 (br, 2H), 0.92 (s, 3H), 0.71 (d, J=6.9Hz, 3H) ppm。

[1688] 实施例A.Pim酶测定

[1689] 在25℃将Pim-1和Pim-3激酶测定-20μL反应在白色384孔聚苯乙烯板中运行1h,该板上点缀有0.8μL于测定缓冲液中的化合物/DMSO(50mM Tris,pH 7.5,0.01%Tween-20,5mM MgCl₂,0.01%BSA,5mM DTT),所述测定缓冲液含有0.05μM生物素标记的BAD肽底物(AnaSpec 62269)、1mM ATP和2.5pM(Pim-1,Invitrogen PV3503)或1.25pM(Pim-3,Millipore 14-738)酶。通过添加10μL终止缓冲液(150mM Tris,pH=7.5,150mM NaCl,75mM EDTA,0.01%Tween-20,0.3%BSA)来终止反应,所述终止缓冲液补充有被稀释666倍的Phospho-Bad(Ser112)抗体(细胞信号9291)、和各为15μg/mL的链霉亲和素供体珠子(PerkinElmer 6760002)以及Protein-A受体珠子(PerkinElmer 6760137)。在减少的光亮下用珠子补充终止缓冲液以及终止反应。在终止反应之前,将具有珠子的终止缓冲液于暗处在室温预温育1h。在终止反应后,将板于暗处在室温温育1h,之后在减少的光亮下在PHERAstar FS板读数器(BMG Labtech)上读数。

[1690] 在25℃将Pim-2激酶测定-20μL反应在白色384孔聚苯乙烯板中运行2h,该板上点缀有0.8μL于测定缓冲液中的化合物/DMSO(50mM Tris,pH 7.5,0.01%Tween-20,5mM MgCl₂,0.01%BSA,5mM DTT),所述测定缓冲液含有0.05μM荧光素标记的CREBtide肽底物(Invitrogen PV3508)、1mM ATP和1nM酶(Invitrogen PV3649)。通过添加具有30mM EDTA和1.5nM LanthaScreen Tb-CREB pSer133抗体(Invitrogen PV3566)的10μL TR-FRET稀释缓冲液(Invitrogen PV3574)来终止反应。在室温温育30min后,将板在PHERAstar FS板读数器(BMG Labtech)上读数。

[1691] 当在上述公开的测定条件下测试PIM激酶活性时具有2μM或以下的IC₅₀的本发明化合物被认为是活性的。

[1692] 尽管上述体外测定以1mM ATP进行,但是也可利用K_m条件评价化合物的效能和针对PIM靶的体外活性,其中ATP的浓度被设定为K_m值并且该测定对于PIM抑制活性更敏感。

[1693] 实施例B.Pim细胞测定

[1694] 根据至少一种下列细胞测定测试一种或更多种本发明化合物的PIM抑制活性。当在下面公开的细胞测定条件下测试PIM激酶活性时具有10μM或以下的IC₅₀的本发明化合物将被认为且被认为是活性的。

[1695] Pim细胞增殖测定

[1696] KG-1A细胞购自ATCC(Manassas,VA)且KMS.12.BM细胞购自NIBIO,JCRB细胞库(Tokyo,Japan)并且分别保持于推荐的培养基RPMI、10%FBS(补充有10%胎牛血清的Roswell Park Memorial Institute 1640培养基)和IMDM 20%FBS(具有20%胎牛血清的Iscove's Modified Dulbecco's Medium(MDM))(Mediatech,Manassas,VA)中。为了测量试验化合物的抗-增殖活性,将两种细胞系用培养基(2×10³个细胞/孔/于200μL中)涂板于在存在或不存在一定浓度范围的试验化合物下的96孔聚苯乙烯超低结合(Costar®)中。4天后,然后于培养基中的[³H]-胸苷1μCi/10μL/孔(PerkinElmer,Boston,MA)加入至细胞培养物,再持续16h,之后通过用Packard Microplate Harvester过滤且使水通过0.3%聚乙烯亚胺预润湿的玻璃纤维GF/B滤板(Packard Bioscience/PerkinElmer,Boston,MA)来分离掺入的放射性。通过用TopCount®闪烁计数器(PerkinElmer)液体闪烁计数来测量该板。通过使用

GraphPadPrism[®]5.0软件拟合抑制百分比相对于抑制剂浓度的log的曲线来执行IC₅₀测定。

[1697] Pim pBAD信号测定

[1698] KG-1A细胞购自ATCC (Manassas, VA) 且KMS.12.BM细胞购自NIBIO, JCRB细胞库 (Tokyo, Japan) 并且分别保持于推荐的培养基RPMI、10%FBS和IMDM 20%FBS (Mediatech, Manassas, VA)。为了测量化合物的pBAD抑制活性, 将两种细胞系用培养基 (对于KG1A为 1×10^6 /孔/100 μ L以及对于KMS12BM为 4×10^5 个细胞/孔/于100 μ L中) 涂板于96孔底聚丙烯板 (Maxtrix, Thermo Fisher, USA) 中并在37 $^{\circ}$ C温育30min以使来自处理的细胞信号标准化。将试验化合物以适当的浓度范围加入并再温育2.5h (对于KMS.12.BM细胞) 和4h (对于KG1-A细胞)。在2000RPM下离心该板10min并抽吸上清液。将具有蛋白酶抑制剂 (Cell Signaling Technologies, Danver, MA, Sigma, St Louis MO, EMD, USA) 的100 μ L裂解缓冲液加入至沉淀, 充分混合并于冰上设定30min。将裂解液在-80 $^{\circ}$ C冷冻过夜。为了测量pBAD活性, 利用细胞信号ELISA (酶联免疫吸附测定) 试剂盒 (Cell Signaling Path Scan phosphor pBAD ELISA)。根据ELISA方案测试50 μ L的裂解液并且通过软件在SpectraMax[®] M5板读数器 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) 上的软件执行数据分析。通过使用GraphPad Prism[®] 5.0软件拟合抑制百分比相对于抑制剂浓度的log的曲线来执行IC₅₀测定。

[1699] 表1提供了对于实施例化合物获得的数据, 这些数据使用实施例A中所述的方法获得。

[1700] 表1.Pim酶测定数据

[1701]

实施例	Pim1 IC ₅₀ (nM)	Pim2 IC ₅₀ (nM)	Pim3 IC ₅₀ (nM)
1	+	277	+
2	>40	>2000 ¹	>40
3	+	+	+
4	+	>2000	+
5	+	+	+
6	+	>2000	+
7	+	+	+
8	+	>2000	+
9	+	+	+
10	+	++	+
11	+	++	+
12	+	+	+
13	+	>2000	+
14	+	+	+
15 (非对映异构体 1)	+	+	+
15 (非对映异构体 2)	+	+	+
16 (非对映异构体 1)	+	>2000	+
16 (非对映异构体 2)	+	>2000	+
17	+	++	+
18 (非对映异构体 1)	+	++	+
18 (非对映异构体 2)	+	++	+
19 (非对映异构体 1)	+	>2000	++
19 (非对映异构体 2)	+	++	+
20	+	+	+
21	+	+	+
22 (非对映异构体 1)	+	++	+
22 (非对映异构体 2)	+	+	+
23 (非对映异构体 1)	+	+	+
23 (非对映异构体 2)	+	+	+
24	+	>2000	+

[1702]

实施例	Pim1 IC ₅₀ (nM)	Pim2 IC ₅₀ (nM)	Pim3 IC ₅₀ (nM)
25	+	+	+
26	+	>2000	+
27	+	+	+
28	+	+	+
29	+	++	+
30	+	++	+
31	+	+	+
32	+	+	+
33	+	++	+
34	+	>2000	+
35	>40	>2000 ²	>40
36	+	+	+
37 (非对映异构体的混合物)	+	+	+
37 (非对映异构体 1)	+	+	+
37 (非对映异构体 2)	+	+	+
38	+	+	+
39	+	+	+
40	+	+	+
41	+	+	+
42	+	+	+
43	+	+	+
44 (非对映异构体 1)	+	+	+
44 (非对映异构体 2)	+	+	+
45 (非对映异构体 1)	+	+	+
45 (非对映异构体 2)	+	+	+
46 (非对映异构体 1)	+	+	+
46 (非对映异构体 2)	+	+	+
47 (非对映异构体 1)	+	+	+
47 (非对映异构体 2)	+	+	+
48 (非对映异构体 1)	+	++	+
48 (非对映异构体 2)	+	+	+
49 (非对映异构体 1)	+	+	+
49 (非对映异构体 2)	+	+	+
50	+	++	+
51 (非对映异构体 1)	+	+	+
51 (非对映异构体 2)	+	+	+
52	+	+	+
53 (非对映异构体 1)	+	+	+
53 (非对映异构体 2)	+	+	+
54 (非对映异构体 1)	+	+	+
54 (非对映异构体 2)	+	+	+
55 (非对映异构体 1)	+	++	+
55 (非对映异构体 2)	+	+	+

实施例	Pim1 IC ₅₀ (nM)	Pim2 IC ₅₀ (nM)	Pim3 IC ₅₀ (nM)
56 (非对映异构体 1)	+	+	+
56 (非对映异构体 2)	+	+	+
57	+	++	+
58 (非对映异构体 1)	+	++	+
58 (非对映异构体 2)	+	++	+
59 (非对映异构体 1)	+	++	+
59 (非对映异构体 2)	+	++	+
60 (非对映异构体 1)	+	++	+
60 (非对映异构体 2)	+	++	+
61 (非对映异构体 1)	+	>2000	>40
61 (非对映异构体 2)	+	++	+
62 (非对映异构体 1)	+	++	+
62 (非对映异构体 2)	+	++	+
63 (非对映异构体 1)	+	+	+
63 (非对映异构体 2)	+	+	+
63 (非对映异构体 3)	+	+	+
63 (非对映异构体 4)	+	+	+
64 (非对映异构体 1)	+	+	+
64 (非对映异构体 2)	+	+	+
65	+	+	+
66 (非对映异构体 1)	+	+	+
66 (非对映异构体 2)	+	+	+
67 (非对映异构体 1)	+	+	+
67 (非对映异构体 2)	+	+	+
68 (非对映异构体 1)	+	+	+
68 (非对映异构体 2)	+	+	+
69	+	+	+
70 (非对映异构体 1)	+	+	+
70 (非对映异构体 2)	+	+	+
71	+	+	+
72 (非对映异构体 1)	+	+	+
72 (非对映异构体 2)	+	+	+
73	+	+	+
74	+	+	+
75	+	+	+
76	+	+	+

[1703] 1000nM<IC₅₀≤10000nM:+++

[1704] 100nM<IC₅₀≤1000nM:++

[1705] IC₅₀≤100nM:+.

[1706] ^{1,2}在K_m ATP浓度而不是1mM浓度下,化合物2抑制Pim2 (100nM<IC₅₀≤1000nM) 且化合物35抑制PIM2 (1000nM<IC₅₀≤10000nM)。

[1707] 除了本文所述的那些修改之外,本发明的各种修改根据以上描述对于本领域技术人员而言将是显而易见的。此类修改也意图落在所附权利要求的范围内。本申请中引用的每篇文献,包括但不限于所有专利、专利申请和公布,均以引用方式整体并入本文。