(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 115315421 B
(45)授权公告日 2024.12.03

(21)申请号 202080086329.8

(22)申请日 2020.12.11

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 115315421 A

(43)申请公布日 2022.11.08

(30)优先权数据
2019-224959 2019.12.13 JP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2022.06.13

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/JP2020/046201 2020.12.11

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2021/117846 JA 2021.06.17

(73)专利权人 日本新药株式会社
地址 日本京都市

(72)发明人 浅田纯司 春田刚位 药师寺宏幸 田中彻 仓本和也 古杉圭司 渊上千晶

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
专利代理师 黄登高 庞立志

(51)Int.Cl.
C07D 277/56(2006.01)
C07D 263/34(2006.01)
C07D 213/82(2006.01)
C07D 513/04(2006.01)
C07D 401/12(2006.01)
C07D 213/61(2006.01)
C07D 401/04(2006.01)
C07D 213/73(2006.01)
C07D 213/56(2006.01)
C07D 241/16(2006.01)
C07D 241/12(2006.01)
C07D 213/74(2006.01)
C07D 409/04(2006.01)
C07D 487/04(2006.01)
C07D 495/04(2006.01)
C07D 239/42(2006.01)
C07D 213/81(2006.01)
C07D 239/26(2006.01)
C07D 405/12(2006.01)
C07D 241/20(2006.01)
C07D 498/04(2006.01)
C07D 213/65(2006.01)
C07D 215/12(2006.01)
A61P 9/12(2006.01)
A61P 11/06(2006.01)
A61P 11/00(2006.01)
A61P 35/00(2006.01) (续)

(56)对比文件
WO 2013033620 A1,2013.03.07 (续)

审查员 安艳妮

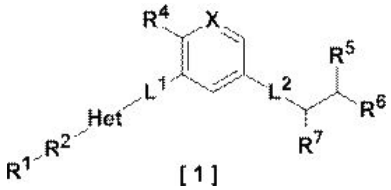
权利要求书1页 说明书110页

(54)发明名称

作为PDGF受体激酶抑制剂的化合物和组合物

(57)摘要

本发明的目的是提供具有针对PDGF受体激酶的抑制活性的化合物。例如,本发明包括由式[1]表示的化合物或所述化合物的药学上可接受的盐或所述化合物的溶剂化物。本发明的化合物具有针对PDGF受体激酶的抑制活性。由于其针对PDGF受体激酶的活性,本发明的化合物可用作用于呼吸疾病、癌症、平滑肌增殖性疾病、血管增殖性疾病、自身免疫/炎性疾病、代谢疾病、血管阻塞性疾病等的治疗剂。



[1]

CN 115315421 B

[转续页]

[接上页]

(51)Int.Cl.

A61P 35/02(2006.01)
A61P 9/10(2006.01)
A61P 9/00(2006.01)
A61P 37/02(2006.01)
A61P 29/00(2006.01)
A61P 3/00(2006.01)
A61P 27/02(2006.01)
A61K 31/4965(2006.01)
A61K 31/505(2006.01)
A61K 31/506(2006.01)
A61K 31/519(2006.01)
A61K 31/496(2006.01)
A61K 31/444(2006.01)
A61K 31/44(2006.01)
A61K 31/426(2006.01)
A61K 31/4439(2006.01)
A61K 31/4427(2006.01)
A61K 31/4433(2006.01)
A61K 31/5377(2006.01)
A61K 31/5025(2006.01)
A61K 31/47(2006.01)
A61K 31/4436(2006.01)
A61K 31/4418(2006.01)
A61K 31/421(2006.01)

(56)对比文件

CN 105001218 A,2015.10.28
WO 2004089286 A2,2004.10.21
WO 2005019220 A2,2005.03.03
CN 1918158 A,2007.02.21
WO 2011090738 A2,2011.07.28
Huang, Wei-Sheng et al.,.“Discovery of 3-[2-(Imidazo[1,2- b]pyridazin-3-yl) ethynyl]-4-methyl- N -{4-[(4-methylpiperazin-1-yl)-methyl]-3-(trifluoromethyl)phenyl}benzamide (AP24534), a Potent, Orally Active Pan-Inhibitor of Breakpoint Cluster Region-Abelson (BCR-ABL) Kinase Including the T315I Gatekeeper Mutant.《Journal of Medicinal Chemistry》.2010,第53卷(第12期),第4701-4719页.
C zarna, Anna et al.,.“Novel Scaffolds for Dual Specificity Tyrosine-Phosphorylation-Regulated Kinase (DYRK1A) Inhibitors”.《Journal of Medicinal Chemistry》.2018,第61卷(第17期),第7560-7572页.
REGISTRY.《CAS:2069836-28-6》.《CAS:2069836-28-6》.2017,1.

1.选自以下(3)、(17)、(20)、(24)、(113)和(148)的化合物：

(3)2-(环丙基甲基)-N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺，

(17)5-[环丙基(甲基)氨基]-N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)吡啶-3-甲酰胺，

(20)5-(3-氟苯基)-N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)吡啶-3-甲酰胺，

(24)5-(环丙基甲氧基)-N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)吡啶-3-甲酰胺，

(113)3-{[(2-氨基嘧啶-5-基)甲基]氨基}-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺,和(148)3-{[([2,3'-联吡啶]-5'-基)氨基]甲基}-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺或其药学上可接受的盐。

2.药物组合物,其包含根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐作为活性成分。

3.治疗剂,其用于肺高压、硬皮病、哮喘、闭塞性细支气管炎、肺纤维化、急性髓性白血病(AML)、嗜酸细胞增多综合征、T淋巴细胞白血病、慢性粒单核细胞白血病(CMML)、慢性髓性白血病(CML)、慢性嗜酸细胞白血病、隆突皮肤纤维肉瘤、神经胶质瘤、卵巢癌、血管再狭窄、动脉粥样硬化/闭塞性动脉硬化、烟雾病(特发性Willis环闭塞)、平滑肌瘤、淋巴管平滑肌瘤病或年龄相关性黄斑变性(AMD),所述治疗剂包含根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐作为活性成分。

作为PDGF受体激酶抑制剂的化合物和组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及包含新型杂环衍生物作为有效成分的肺高压的预防剂和/或治疗剂。

背景技术

[0002] 关于肺动脉高压(PAH),西方国家每5年举行关于肺高压的大规模研讨会,并且在2008年的Dana Point Conference,肺高压被定义为使用静息右心导管测试测量的肺动脉压(PAP)的平均值(平均PAP)为25 mmHg或更高,并且在2013年的Nice Conference继续该定义。在Dana Point分类中,肺高压分为五组,即,第1组:PAH,第2组:由左心病引起的肺高压,第3组:由肺病引起的肺高压和/或血氧过少,第4组:慢性血栓栓塞性肺高压(CTEPH),和第5组:由细节未知的多因素机制引起的肺高压。在肺高压的修订临床分类(Nice分类[2013])中保持了这种基本结构(非专利文献1)。

[0003] 此外,在关于肺高压的第6次世界研讨会(Nice Conference 2018)提出了肺高压的更新定义。在该提议中,24 mmHg ≥ 平均肺动脉压(mPAP) > 20 mmHg也被定义为包括在上述肺高压中。

[0004] 血小板衍生的生长因子(PDGF)可能刺激动脉平滑肌细胞从动脉内部迁移至内膜层,在内膜层肌肉细胞可增殖。由PDGF的所有同种型诱导的细胞增殖由与PDGF受体结合的配体介导。

[0005] PDGF受体属于III类酪氨酸激酶家族,并且由两种受体亚型组成,称为A型(或α型)和B型(或β型)。PDGF受体家族的其它成员包括集落刺激因子1受体(CSF1R)、KIT和FLT3。

[0006] KIT是属于PDGF受体家族的另一种受体酪氨酸激酶,并且通常在造血祖细胞、肥大细胞和胚胎细胞上表达。已知KIT的表达在若干癌症中涉及,包括肥大细胞白血病、生殖细胞肿瘤、小细胞肺癌、胃肠道间质瘤(GIST)、急性髓性白血病(AML)、成神经细胞瘤、黑素瘤、卵巢癌和乳腺癌(非专利文献1)。

[0007] 伊马替尼具有针对PDGF受体激酶的抑制作用,并且在肺动脉高压的P3研究中表现出有效性。然而,由于副作用(例如骨髓抑制),其不能良好耐受,并因此没有获得批准。

[0008] 专利文献1描述了通式[1]的化合物或其药学上可接受的盐是PDGF受体激酶或PDGF受体激酶和KIT的抑制剂。

[0009] 但是,迄今为止,骨髓抑制作用与针对KIT的抑制作用之间的关系还是未知的,KIT是涉及骨髓造血的受体酪氨酸激酶。

[0010] 引用列表

[0011] 专利文献

[0012] PTL 8:WO 2013/033620

[0013] 非专利文献

[0014] NPL 1:Smolich等人, Blood, 97, 1413-1421。

发明内容

[0015] 技术问题

[0016] 本发明尝试解决的问题是提供在有效性和安全性之间具有优异平衡的肺动脉高压的预防剂和/或治疗剂。

[0017] 问题的解决方案

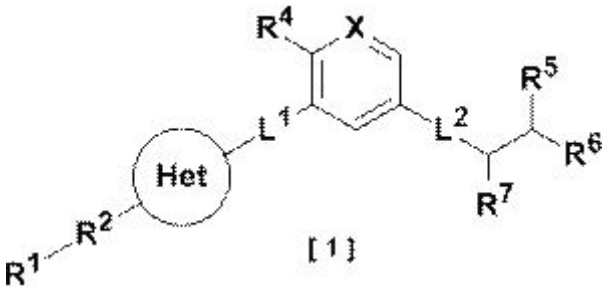
[0018] 本发明人已经发现,骨髓抑制作用与针对KIT的抑制作用之间的关系,KIT是涉及骨髓造血的受体酪氨酸激酶。即,本发明人已经发现,在针对KIT激酶抑制活性中针对PDGF受体激酶具有高抑制活性的以下通式[1]表示的化合物或其药学上可接受的盐或其溶剂合物(在本说明书中,其可以称为本发明的化合物)针对肺动脉平滑肌细胞的增殖表现出抑制作用,并且针对红细胞集落形成的抑制作用降低,从而完成本发明。

[0019] 即,本文公开了以下(项目1)至(项目8)。

[0020] (项目1)

[0021] 由下式[1]表示的化合物:

[0022] [式1]

[0023] 

[1]

[0024] 其中

[0025] R^1为氢原子、卤素原子、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6卤代烯基、C_2-C_6炔基、C_2-C_6卤代炔基、C_1-C_6烷氧基、羟基、羧基、烷基羰基氧基、氨基、单烷基氨基、二烷基氨基、氨基烷基、烷基羰基氨基、硝基、任选取代的C_3-C_6环烷基、任选取代的C_3-C_6环烯基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

[0026] R^2为成键手、-$(CR^aR^b)_m$-NR^c-、-NR^c-$(CR^aR^b)_m$-、-$(CR^aR^b)_m$-O-、-O-$(CR^aR^b)_m$-、-$(CR^aR^b)_m$-、-NR^c-、-O-、-NR^c-CO-NR^c-、-CR^a=CR^b-或-C≡C-,其中

[0027] R^2中的R^a为氢原子、卤素原子、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基,和

[0028] R^2中的R^b为氢原子、卤素原子、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基,或者

[0029] R^2中的R^a和R^b与它们键合的碳原子一起形成C=O,

[0030] R^2中的每个R^c独立地为氢原子、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基,和

[0031] m为0-3的整数;

[0032] Het为5-10元杂芳基;

[0033] L^1为成键手、-$(CR^aR^b)_m$-NR^c-、-NR^c-$(CR^aR^b)_m$-、-$(CR^aR^b)_m$-O-、-O-$(CR^aR^b)_m$-、-$(CR^aR^b)_m$-、-NR^c-、-O-、-NR^c-CO-NR^c-、-CR^a=CR^b-或-C≡C-,其中

[0034] L^1中的R^a为氢原子、卤素原子、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基,和

[0035] L^1中的R^b为氢原子、卤素原子、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基,或者

[0036] L^1中的R^a和R^b与它们键合的碳原子一起形成C=O,

[0037] L^1中的每个R^c独立地为氢原子、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基,和

[0038] L^1中的m为0-3的整数；

[0039] X为N或C-R^3，其中

[0040] R^3为氢原子、卤素原子、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基；

[0041] R^4为氢原子、卤素原子或甲基；

[0042] L^2为成键手、-$(CR^aR^b)_m$-NR^c-、-NR^c-$(CR^aR^b)_m$-、-$(CR^aR^b)_m$-O-、-O-$(CR^aR^b)_m$-、-$(CR^aR^b)_m$-、-NR^c-、-O-、-NR^c-CO-NR^c-、-CR^a=CR^b-或-C≡C-，其中

[0043] L^2中的R^a为氢原子、卤素原子、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基，和

[0044] L^2中的R^b为氢原子、卤素原子、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基，或者

[0045] L^2中的R^a和R^b与它们键合的碳原子一起形成C=O，

[0046] L^2中的每个R^c独立地为氢原子、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基，和

[0047] L^2中的m为0-3的整数；

[0048] R^5为氢原子、卤素原子、羟基、氨基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基；和

[0049] R^6为氢原子、卤素原子、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基或任选取代的苯基，和

[0050] R^7为氢原子、卤素原子、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、羟基烷基、任选取代的苯基或任选取代的C_3-C_6环烷基，或者

[0051] R^6和R^7与它们键合的碳原子一起形成C_3-C_6环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基

[0052] 或其药学上可接受的盐或其溶剂化物。

[0053] (项目2)

[0054] 根据项目1所述的化合物，其中：

[0055] R^1为氢原子、卤素原子、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_1-C_6烷氧基、氨基、单烷基氨基、二烷基氨基、氨基烷基、烷基羰基氨基、任选取代的C_3-C_6环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[0056] R^2为成键手、-$(CR^aR^b)_m$-NR^c-、-$(CR^aR^b)_m$-O-、-$(CR^aR^b)_m$-、-NR^c-、-O-、-NR^c-CO-NR^c-、-CR^a=CR^b-或-C≡C-；

[0057] L^1为成键手、-$(CR^aR^b)_m$-NR^c-、-NR^c-$(CR^aR^b)_m$-、-$(CR^aR^b)_m$-O-、-O-$(CR^aR^b)_m$-、-$(CR^aR^b)_m$-、-NR^c-、-CR^a=CR^b-或-C≡C-，其中

[0058] L^1中的R^a为氢原子、卤素原子或C_1-C_6烷基，和

[0059] L^1中的R^b为氢原子、卤素原子或C_1-C_6烷基，或者

[0060] L^1中的R^a和L^1中的R^b与它们键合的碳原子一起形成C=O，

[0061] L^1中的每个R^c独立地为氢原子、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基，和

[0062] L^1中的m为0-2的整数；

[0063] X为N或C-R^3，其中

[0064] R^3为氢原子、卤素原子、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基；

[0065] R^4为氢原子、卤素原子或甲基；

[0066] L^2为-$(CR^aR^b)_m$-NR^c-或-NR^c-CO-NR^c-，其中

[0067] L^2中的R^a和R^b与它们键合的碳原子一起形成C=O，

[0068] L^2中的每个R^c独立地为氢原子，和

[0069] L^2中的m为1;

[0070] R^5为羟基;和

[0071] R^6为氢原子、C_1-C_6烷基或任选取代的苯基,和

[0072] R^7为氢原子、C_1-C_6烷基、羟基烷基或任选取代的苯基,或者

[0073] R^6和R^7与它们键合的碳原子一起形成C_3-C_6环烷基或任选取代的芳基

[0074] 或其药学上可接受的盐或其溶剂化物。

[0075] (项目3)

[0076] 根据项目1所述的化合物,其中:

[0077] R^1为氢原子、C_1-C_6烷氧基、氨基、单烷基氨基、任选取代的C_3-C_6环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

[0078] R^2为成键手、-$(CR^aR^b)_m$-O-、-$(CR^aR^b)_m$-或-NR^c-;

[0079] L^1为-$(CR^aR^b)_m$-NR^c-、-NR^c-$(CR^aR^b)_m$-或-CR^a=CR^b-,其中

[0080] L^1中的R^a为氢原子或卤素原子,和

[0081] L^1中的R^b为氢原子,或者

[0082] L^1中的R^a和R^b与它们键合的碳原子一起形成C=O,

[0083] L^1中的每个R^c独立地为氢原子,和

[0084] L^1中的m为0或1;

[0085] X为N或C-R^3,其中

[0086] R^3为氢原子;

[0087] R^4为卤素原子或甲基;

[0088] L^2为-$(CR^aR^b)_m$-NR^c-,其中

[0089] L^2中的R^a和R^b与它们键合的碳原子一起形成C=O,

[0090] L^2中的每个R^c独立地为氢原子,和

[0091] L^2中的m为1;

[0092] R^5为羟基;和

[0093] R^6和R^7与它们键合的碳原子一起形成C_3-C_6环烷基

[0094] 或其药学上可接受的盐或其溶剂化物。

[0095] (项目3)

[0096] 根据项目1所述的化合物,其选自以下(1)至(207):

[0097] (1) 2-(环丙基氨基)-N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺,

[0098] (2) N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)-5-苯基吡啶-3-甲酰胺,

[0099] (3) 2-(环丙基甲基)-N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺,

[0100] (4) 5-(环丙基氨基)-N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)吡啶-3-甲酰胺,

[0101] (5) N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)-2-苯基-1,3-噁唑-5-甲酰胺,

[0102] (6) N-(5-{[(1S)-2-羟基-1-苯基乙基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)-5-苯基吡啶-3-甲酰胺,

[0103] (7) N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)-5-[(丙-2-基)氧基]吡啶-3-甲酰胺,

[0104] (8) 2-[(环丙基甲基)氨基]-N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺,

[0105] (9) 5-(4-氯苯基)-N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)吡啶-3-甲酰胺,

[0106] (10) N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)-2-丙基-1,3-噻唑-5-甲酰胺,

[0107] (11) 5-(3-氯苯基)-N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)吡啶-3-甲酰胺,

[0108] (12) N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)-5-(2-甲基苯基)吡啶-3-甲酰胺,

[0109] (13) 5-(2-氯苯基)-N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)吡啶-3-甲酰胺,

[0110] (14) N-(5-{[(2S)-1-羟基戊-2-基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)-5-苯基吡啶-3-甲酰胺,

[0111] (15) 5-[(E)-2-环丙基乙烯基]-N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)吡啶-3-甲酰胺,

[0112] (16) 5-[(环丙基甲基)氨基]-N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)吡啶-3-甲酰胺,

[0113] (17) 5-[环丙基(甲基)氨基]-N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)吡啶-3-甲酰胺,

[0114] (18) N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)-5-(4-甲氧基苯基)吡啶-3-甲酰胺,

[0115] (19) 5-(4-氟苯基)-N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)吡啶-3-甲酰胺,

[0116] (20) 5-(3-氟苯基)-N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)吡啶-3-甲酰胺,

[0117] (21) N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]吡啶-3-甲酰胺,

[0118] (22) N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)-5-[3-(三氟甲基)苯基]吡啶-3-甲酰胺,

[0119] (23) N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)-5-(2-甲基丙-1-烯-1-基)吡啶-3-甲酰胺,

[0120] (24) 5-(环丙基甲氧基)-N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)吡啶-3-甲酰胺,

[0121] (25) 2-[(3,3-二氟环丁基)氨基]-N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰

基}-2-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺,

[0122] (26) 2-[(2-环丙基乙基)氨基]-N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺,

[0123] (27) N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)-2-[(丙-2-基)氨基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺,

[0124] (28) 5-[(4,4-二氟环己基)氧基]-N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)吡啶-3-甲酰胺,

[0125] (29) 5-(2-氟苯基)-N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)吡啶-3-甲酰胺,

[0126] (30) 5-(2,3-二氟苯基)-N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)吡啶-3-甲酰胺,

[0127] (31) 5-(2,4-二氟苯基)-N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)吡啶-3-甲酰胺,

[0128] (32) 5-(3,5-二氟苯基)-N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)吡啶-3-甲酰胺,

[0129] (33) 5-(2-氟-4-甲氧基苯基)-N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)吡啶-3-甲酰胺,

[0130] (34) N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)-5-[3-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-3-甲酰胺,

[0131] (35) N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)-5-[2-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-3-甲酰胺,

[0132] (36) 5-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)吡啶-3-甲酰胺,

[0133] (37) 5-(2,6-二氟苯基)-N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)吡啶-3-甲酰胺,

[0134] (38) 2-(叔丁基氨基)-N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺,

[0135] (39) N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)-2-[(1-甲基环丙基)氨基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺,

[0136] (40) N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)-2-[(1-甲基环丁基)氨基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺,

[0137] (41) 2-[(2,2-二甲基丙基)氨基]-N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺,

[0138] (42) N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)-5-(3,4,5-三氟苯基)吡啶-3-甲酰胺,

[0139] (43) 5-(4-环丙基苯基)-N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)吡啶-3-甲酰胺,

[0140] (44) N-(2-氯-5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}苯基)-5-(环丙基甲氧基)吡啶-3-甲酰胺,

[0141] (45) N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-5-甲酰胺,

[0142] (46) 5-(环丙基甲氧基)-N-(3-氟-5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)吡啶-3-甲酰胺,

[0143] (47) 5-[(3,3-二氟环丁基)氧基]-N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)吡啶-3-甲酰胺,

[0144] (48) 2-(环丙基甲基)-N-(3-氟-5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺,

[0145] (49) N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)-5-甲氧基吡啶-3-甲酰胺,

[0146] (50) 5-乙氧基-N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)吡啶-3-甲酰胺,

[0147] (51) N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)-5-[(吡啶-2-基)氧基]吡啶-3-甲酰胺,

[0148] (52) N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)-5-[(嘧啶-2-基)氧基]吡啶-3-甲酰胺,

[0149] (53) N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)-5-[(1-甲基环丙基)甲氧基]吡啶-3-甲酰胺,

[0150] (54) 5-[(3,3-二氟环丁基)甲氧基]-N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)吡啶-3-甲酰胺,

[0151] (55) N-(2-氯-5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}苯基)-2-(环丙基甲基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺,

[0152] (56) 5-(环丙基甲氧基)-N-(2-氟-5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}苯基)吡啶-3-甲酰胺,

[0153] (57) 3-[(5-溴吡啶-3-基)乙炔基]-4-氯-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]苯甲酰胺,

[0154] (58) 4-氯-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-3-[(5-苯基吡啶-3-基)乙炔基]苯甲酰胺,

[0155] (59) N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-[(5-甲基吡啶-3-基)乙炔基]苯甲酰胺,

[0156] (60) N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-[(5-苯基吡啶-3-基)乙炔基]苯甲酰胺,

[0157] (61) 3-[(5-溴吡啶-3-基)乙炔基]-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺,

[0158] (62) N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-{[5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基]乙炔基}苯甲酰胺,

[0159] (63) N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-{[5-(吡嗪-2-基)吡啶-3-基]乙炔基}苯甲酰胺,

[0160] (64) 4-氯-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-3-{[5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基]乙炔基}苯甲酰胺,

[0161] (65) 3-[(6-氨基吡啶-3-基)乙炔基]-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺,

[0162] (66) 3-[([2,3'-联吡啶]-5'-基)乙炔基]-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺,

[0163] (67) 3-[(5-环丙基吡啶-3-基)乙炔基]-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺,

[0164] (68) 3-[(6-环丙基吡嗪-2-基)乙炔基]-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺,

[0165] (69) 3-{[6-(2-氟苯基)吡嗪-2-基]乙炔基}-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺,

[0166] (70) 3-{[6-(3-氟苯基)吡嗪-2-基]乙炔基}-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺,

[0167] (71) 3-{[6-(4-氟苯基)吡嗪-2-基]乙炔基}-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺,

[0168] (72) 3-({6-[(环丙基甲基)氨基]吡嗪-2-基}乙炔基)-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺,

[0169] (73) 5-[(5-环丙基吡啶-3-基)乙炔基]-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-6-甲基吡啶-3-甲酰胺,

[0170] (74) 3-[(6-溴吡嗪-2-基)乙炔基]-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺,

[0171] (75) N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-[(6-苯基吡嗪-2-基)乙炔基]苯甲酰胺,

[0172] (76) 3-[(5-溴吡啶-3-基)乙炔基]-N-[(1S,2S)-1,3-二羟基-1-苯基丙-2-基]-4-甲基苯甲酰胺,

[0173] (77) N^1-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-N^3-(5-苯基吡啶-3-基)苯-1,3-二甲酰胺,

[0174] (78) N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-{[2-(吡啶-3-基)嘧啶-4-基]氨基}苯甲酰胺,

[0175] (79) N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-3-{[2-(异喹啉-4-基)嘧啶-4-基]氨基}-4-甲基苯甲酰胺,

[0176] (80) N-[(1S,2S)-1,3-二羟基-1-苯基丙-2-基]-3-{[2-(异喹啉-4-基)嘧啶-4-基]氨基}-4-甲基苯甲酰胺,

[0177] (81) 3-[([2,3'-联吡啶]-6-基)氨基]-5-氟-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺,

[0178] (82) N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-{[2-(甲基氨基)喹唑啉-5-基]氨基}苯甲酰胺,

[0179] (83) 3-(2-氨基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-6(5H)-基)-N-[(1S,2S)-1,3-二羟基-1-苯基丙-2-基]-4-甲基苯甲酰胺,

[0180] (84) N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-{[(1S)-1-(5-苯基吡啶-3-基)乙

基]氨基}苯甲酰胺，

[0181] (85) 3-{[(1S)-1-([3,3'-联吡啶]-5-基)乙基]氨基}-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺，

[0182] (86) N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-({(1S)-1-[5-(苯基乙炔基)吡啶-3-基]乙基}氨基)苯甲酰胺，

[0183] (87) 3-{[(1S)-1-([3,4'-联吡啶]-5-基)乙基]氨基}-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺，

[0184] (88) N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-({(1S)-1-[5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基]乙基}氨基)苯甲酰胺，

[0185] (89) 3-{[(1S)-1-([2,3'-联吡啶]-5'-基)乙基]氨基}-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺，

[0186] (90) 3-{[(1S)-1-([3,3'-联吡啶]-5-基)乙基]氨基}-4-氯-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]苯甲酰胺，

[0187] (91) 3-{[(5-溴吡啶-3-基)甲基]氨基}-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺，

[0188] (92) N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-{[(5-苯基吡啶-3-基)甲基]氨基}苯甲酰胺，

[0189] (93) 3-{[([3,3'-联吡啶]-5-基)甲基]氨基}-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺，

[0190] (94) 3-({[5-(环丙基乙炔基)吡啶-3-基]甲基}氨基)-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺，

[0191] (95) N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-({[5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基]甲基}氨基)苯甲酰胺，

[0192] (96) N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-{[(喹啉-3-基)甲基]氨基}苯甲酰胺，

[0193] (97) N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-3-[({5-[(1-羟基环丙基)乙炔基]吡啶-3-基}甲基)氨基]-4-甲基苯甲酰胺，

[0194] (98) 3-[({5-[4-(2-氨基丙-2-基)苯基]吡啶-3-基}甲基)氨基]-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺，

[0195] (99) 3-({[5-(4-氨基苯基)吡啶-3-基]甲基}氨基)-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺，

[0196] (100) 3-({[5-(3,5-二氟苯基)吡啶-3-基]甲基}氨基)-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺，

[0197] (101) N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-{[(6-苯基吡嗪-2-基)甲基]氨基}苯甲酰胺，

[0198] (102) N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-({[5-(噻吩-2-基)吡啶-3-基]甲基}氨基)苯甲酰胺，

[0199] (103) N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-({[5-(噻吩-3-基)吡啶-3-基]甲基}氨基)苯甲酰胺，

[0200] (104) 4-氯-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-3-({[5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基]甲基}氨基)苯甲酰胺，

[0201] (105) N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-{[(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)甲基]氨基}苯甲酰胺，

[0202] (106) 3-氟-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-5-({[5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基]甲基}氨基)苯甲酰胺，

[0203] (107) 3-({[5-(5-氟嘧啶-2-基)吡啶-3-基]甲基}氨基)-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺，

[0204] (108) N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-{[(噻吩并[3,2-b]吡啶-6-基)甲基]氨基}苯甲酰胺，

[0205] (109) N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-{[(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲基]氨基}苯甲酰胺，

[0206] (110) N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-3-{[(咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)甲基]氨基}-4-甲基苯甲酰胺，

[0207] (111) N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-3-({[5-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)吡啶-3-基]甲基}氨基)-4-甲基苯甲酰胺，

[0208] (112) N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-({[1-(吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基]甲基}氨基)苯甲酰胺，

[0209] (113) 3-{[(2-氨基嘧啶-5-基)甲基]氨基}-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺，

[0210] (114) 3-({[2-(环丙基氨基)嘧啶-5-基]甲基}氨基)-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺，

[0211] (115) N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-({[5-(吡嗪-2-基)吡啶-3-基]甲基}氨基)苯甲酰胺，

[0212] (116) 3-{[(6-乙酰氨基吡啶-3-基)甲基]氨基}-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺，

[0213] (117) 3-[({6-[(环丙基甲基)氨基]吡啶-3-基}甲基)氨基]-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺，

[0214] (118) 3-{[([2,2'-联吡啶]-5-基)甲基]氨基}-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺，

[0215] (119) N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-{[(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)甲基]氨基}苯甲酰胺，

[0216] (120) 3-[({6-[(环丙烷羰基)氨基]吡啶-3-基}甲基)氨基]-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺，

[0217] (121) N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-{[(2-苯基嘧啶-5-基)甲基]氨基}苯甲酰胺，

[0218] (122) N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-({[6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基]甲基}氨基)苯甲酰胺，

[0219] (123) N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-6-甲基-5-{[(吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)甲

基]氨基}吡啶-3-甲酰胺，

[0220] (124) {5-[(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯胺基)甲基]吡啶-2-基}氨基甲酸甲酯，

[0221] (125) N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-[({6-[(氧杂环己烷-4-基)氨基]吡啶-3-基}甲基)氨基]苯甲酰胺，

[0222] (126) N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-[({2-[(吡啶-2-基)氨基]嘧啶-5-基}甲基)氨基]苯甲酰胺，

[0223] (127) N-{5-[(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯胺基)甲基]吡啶-2-基}吗啉-4-甲酰胺，

[0224] (128) N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-3-({[2-(4-甲氧基苯基)嘧啶-5-基]甲基}氨基)-4-甲基苯甲酰胺，

[0225] (129) N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-{[(6-{[(吡啶-3-基)氨基甲酰基]氨基}吡啶-3-基)甲基]氨基}苯甲酰胺，

[0226] (130) 3-({[6-(环丁基氨基)吡啶-3-基]甲基}氨基)-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺

[0227] (131) 3-{[(5-氨基吡嗪-2-基)甲基]氨基}-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺，

[0228] (132) N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-[({2-[(氧杂环己烷-4-基)氨基]嘧啶-5-基}甲基)氨基]苯甲酰胺，

[0229] (133) 3-{[(6-{[环丙基(甲基)氨基甲酰基]氨基}吡啶-3-基)甲基]氨基}-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺，

[0230] (134) N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-[({6-[(丙-2-基)氨基]吡啶-3-基}甲基)氨基]苯甲酰胺，

[0231] (135) N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-{[(2-{[(3R)-氧杂环戊烷-3-基]氨基}嘧啶-5-基)甲基]氨基}苯甲酰胺，

[0232] (136) N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-{[(2-{[(3S)-氧杂环戊烷-3-基]氨基}嘧啶-5-基)甲基]氨基}苯甲酰胺

[0233] (137) N-{5-[(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯胺基)甲基]吡啶-2-基}氧杂环己烷-4-甲酰胺，

[0234] (138) N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-3-{[(6-{[(1r,3r)-3-甲氧基环丁烷-1-羰基]氨基}吡啶-3-基)甲基]氨基}-4-甲基苯甲酰胺，

[0235] (139) N-{5-[(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯胺基)甲基]吡啶-2-基}氧杂环戊烷-3-甲酰胺，

[0236] (140) N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-({[6-(1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-3-基]甲基}氨基)苯甲酰胺，

[0237] (141) N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-[({6-[(氧杂环丁烷-3-基)氨基]吡啶-3-基}甲基)氨基]苯甲酰胺，

[0238] (142) 3-{[(2-氨基嘧啶-5-基)甲基]氨基}-4-氯-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]苯甲酰胺，

[0239] (143) 3-{[(2-氨基嘧啶-5-基)甲基]氨基}-5-氟-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺，

[0240] (144) 3-{[(3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-7-基)甲基]氨基}-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺，

[0241] (145) N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-({[5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基]甲基}氨基)苯甲酰胺，

[0242] (146) 3-{[([3,3'-联吡啶]-5-基)氨基]甲基}-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺，

[0243] (147) N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-({[5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基]氨基}甲基)苯甲酰胺，

[0244] (148) 3-{[([2,3'-联吡啶]-5'-基)氨基]甲基}-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺，

[0245] (149) N-[(1R,2R)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-({[5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基]氨基}甲基)苯甲酰胺，

[0246] (150) N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-3-({[5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基]氨基}甲基)苯甲酰胺，

[0247] (151) 4-氟-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-3-({[5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基]氨基}甲基)苯甲酰胺，

[0248] (152) 3-{[(5-溴吡啶-3-基)氨基]甲基}-N-[(1S,2S)-1,3-二羟基-1-苯基丙-2-基]-4-甲基苯甲酰胺，

[0249] (153) N-[(1S,2S)-1,3-二羟基-1-苯基丙-2-基]-4-甲基-3-{[(5-苯基吡啶-3-基)氨基]甲基}苯甲酰胺，

[0250] (154) 3-{[(5-环丙基吡啶-3-基)氨基]甲基}-N-[(1S,2S)-1,3-二羟基-1-苯基丙-2-基]-4-甲基苯甲酰胺，

[0251] (155) 3-{[([2,3'-联吡啶]-5'-基)氨基]甲基}-N-[(1S,2S)-1,3-二羟基-1-苯基丙-2-基]-4-甲基苯甲酰胺，

[0252] (156) N-[(1S,2S)-1,3-二羟基-1-苯基丙-2-基]-4-甲基-3-{[(6-苯基吡嗪-2-基)氨基]甲基}苯甲酰胺，

[0253] (157) 5-({[5-(环丙基乙炔基)吡啶-3-基]氨基}甲基)-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-6-甲基吡啶-3-甲酰胺，

[0254] (158) N-[3-({[6-(3,4-二甲氧基苯基)吡嗪-2-基]氨基}甲基)苯基]-N'-[(1R,2S)-2-羟基环己基]脲，

[0255] (159) N-[(1R,2S)-2-羟基环己基]-N'-[3-({[5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基]氨基}甲基)苯基]脲，

[0256] (160) N-[2-氟-5-({[5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基]氨基}甲基)苯基]-N'-[(1R,2S)-2-羟基环己基]脲，

[0257] (161) N-[4-氟-3-({[5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基]氨基}甲基)苯基]-N'-[(1R,2S)-2-羟基环己基]脲，

[0258] (162) N-[(1R,2S)-2-羟基环己基]-N'-[4-甲基-3-({[5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-

基]氨基}甲基)苯基]脲，

[0259] (163) N-[(1R,2S)-2-羟基环己基]-N'-[2-甲基-5-({[5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基]氨基}甲基)苯基]脲，

[0260] (164) N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-{1-[(6-苯基吡嗪-2-基)氨基]乙基}苯甲酰胺，

[0261] (165) 3-[([3,3'-联吡啶]-5-基)甲氧基]-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺，

[0262] (166) N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-{[5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基]甲氧基}苯甲酰胺，

[0263] (167) 4-氯-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-3-{[5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基]甲氧基}苯甲酰胺，

[0264] (168) 3-{[([3,3'-联吡啶]-5-基)氧基]甲基}-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺，

[0265] (169) N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-({[5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基]氧基}甲基)苯甲酰胺，

[0266] (170) 4-氯-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-3-({[5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基]氧基}甲基)苯甲酰胺，

[0267] (171) N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-{1-[5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基]乙氧基}苯甲酰胺，

[0268] (172) N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-[1-(5-苯基吡啶-3-基)乙氧基]苯甲酰胺，

[0269] (173) N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-[(E)-2-(5-苯基吡啶-3-基)乙烯基]苯甲酰胺，

[0270] (174) N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-[2-(5-苯基吡啶-3-基)乙基]苯甲酰胺，

[0271] (175) N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-{[甲基(5-苯基吡啶-3-基)氨基]甲基}苯甲酰胺，

[0272] (176) 3-{[乙基(5-苯基吡啶-3-基)氨基]甲基}-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺，

[0273] (177) 3-[(Z)-2-([2,3'-联吡啶]-5'-基)-2-氟乙烯基]-4-氟-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]苯甲酰胺，

[0274] (178) 4-氟-3-{(Z)-2-氟-2-[5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基]乙烯基}-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]苯甲酰胺，

[0275] (179) 3-[(Z)-2-氟-2-(咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)乙烯基]-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺，

[0276] (180) 5-[(Z)-2-([2,3'-联吡啶]-5'-基)-2-氟乙烯基]-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-6-甲基吡啶-3-甲酰胺，

[0277] (181) 3-[(Z)-2-氟-2-{5-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]吡啶-3-基}乙烯基]-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺，

[0278] (182) 3-[(Z)-2-氟-2-{5-[(吗啉-4-基)甲基]吡啶-3-基}乙烯基]-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺,

[0279] (183) 3-[(Z)-2-{6-[(环丙基甲基)氨基]吡啶-3-基}-2-氟乙烯基]-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺,

[0280] (184) 4-氟-3-{(Z)-2-氟-2-[5-(吗啉-4-基)吡啶-3-基]乙烯基}-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]苯甲酰胺,

[0281] (185) 4-氟-3-[(Z)-2-氟-2-{5-[(氧杂环己烷-4-基)氨基]吡啶-3-基}乙烯基]-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]苯甲酰胺,

[0282] (186) 4-氟-3-[(Z)-2-氟-2-{5-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]吡啶-3-基}乙烯基]-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]苯甲酰胺,

[0283] (187) 5-{(Z)-2-[5-(环丙基甲氧基)吡啶-3-基]-2-氟乙烯基}-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-6-甲基吡啶-3-甲酰胺,

[0284] (188) 5-{(Z)-2-氟-2-[5-(吗啉-4-基)吡啶-3-基]乙烯基}-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-6-甲基吡啶-3-甲酰胺,

[0285] (189) 5-[(Z)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-氟乙烯基]-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-6-甲基吡啶-3-甲酰胺,

[0286] (190) 5-[(Z)-2-(2-氨基嘧啶-5-基)-2-氟乙烯基]-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-6-甲基吡啶-3-甲酰胺,

[0287] (191) 3-[(Z)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-氟乙烯基]-4-氟-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]苯甲酰胺,

[0288] (192) 3-[(Z)-2-(2-氨基嘧啶-5-基)-2-氟乙烯基]-4-氟-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]苯甲酰胺,

[0289] (193) 3-[(Z)-2-氟-2-{5-[(1-甲基哌啶-4-基)氨基]吡啶-3-基}乙烯基]-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺,

[0290] (194) 3-[(Z)-2-{5-[(4-乙基哌嗪-1-基)甲基]吡啶-3-基}-2-氟乙烯基]-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺,

[0291] (195) 5-[(Z)-2-氟-2-{5-[(氧杂环丁烷-3-基)氨基]吡啶-3-基}乙烯基]-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-6-甲基吡啶-3-甲酰胺,

[0292] (196) 4-氟-3-[(Z)-2-氟-2-{5-[(氧杂环丁烷-3-基)氨基]吡啶-3-基}乙烯基]-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]苯甲酰胺,

[0293] (197) 3-[(Z)-2-(6-{[2-(二甲基氨基)乙基]氨基}吡啶-3-基)-2-氟乙烯基]-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺,

[0294] (198) 3-[(Z)-2-(5-{[2-(二甲基氨基)乙基]氨基}吡啶-3-基)-2-氟乙烯基]-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺,

[0295] (199) 5-[(Z)-2-{6-[(环丙基甲基)氨基]吡啶-3-基}-2-氟乙烯基]-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-6-甲基吡啶-3-甲酰胺,

[0296] (200) 3-[(Z)-2-氟-2-{5-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]吡啶-3-基}乙烯基]-N-[(1S,2S)-2-羟基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-4-甲基苯甲酰胺,

[0297] (201) 3-[(Z)-2-氟-2-{5-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]吡啶-3-基}乙烯基]-N-(2-

羟基-3,3-二甲基丁基)-4-甲基苯甲酰胺,

[0298] (202) 3-[(Z)-2-{2-[(环丙基甲基)氨基]嘧啶-5-基}-2-氟乙烯基]-4-氟-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]苯甲酰胺,

[0299] (203) 3-{(Z)-2-[2-(环丙基氨基)嘧啶-5-基]-2-氟乙烯基}-4-氟-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]苯甲酰胺,

[0300] (204) 3-[(Z)-2-(2-氨基-4-甲基嘧啶-5-基)-2-氟乙烯基]-4-氟-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]苯甲酰胺,

[0301] (205) 4-氟-3-{(Z)-2-氟-2-[2-(甲基氨基)嘧啶-5-基]乙烯基}-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]苯甲酰胺,

[0302] (206) 3-[(Z)-2-(5-氨基吡嗪-2-基)-2-氟乙烯基]-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺,和

[0303] (207) 4-氟-3-[(Z)-2-氟-2-(5-氟吡啶-3-基)乙烯基]-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]苯甲酰胺

[0304] 或其药学上可接受的盐或其溶剂化物。

[0305] (项目5)

[0306] 根据项目1所述的化合物,其选自以下(1)至(15):

[0307] (1) 2-(环丙基甲基)-N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺,

[0308] (2) 5-[环丙基(甲基)氨基]-N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)吡啶-3-甲酰胺,

[0309] (3) 5-(3-氟苯基)-N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)吡啶-3-甲酰胺,

[0310] (4) 5-(环丙基甲氧基)-N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)吡啶-3-甲酰胺,

[0311] (5) 5-乙氧基-N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)吡啶-3-甲酰胺,

[0312] (6) 3-{[(2-氨基嘧啶-5-基)甲基]氨基}-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺,

[0313] (7) N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-{[(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)甲基]氨基}苯甲酰胺,

[0314] (8) N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-[({2-[(氧杂环己烷-4-基)氨基]嘧啶-5-基}甲基)氨基]苯甲酰胺,

[0315] (9) N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-({[6-(1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-3-基]甲基}氨基)苯甲酰胺,

[0316] (10) 3-{[([2,3'-联吡啶]-5'-基)氨基]甲基}-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺,

[0317] (11) 5-[(Z)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-氟乙烯基]-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-6-甲基吡啶-3-甲酰胺,

[0318] (12) 3-[(Z)-2-{5-[(4-乙基哌嗪-1-基)甲基]吡啶-3-基}-2-氟乙烯基]-N-

[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺,

[0319] (13) 4-氟-3-{(Z)-2-氟-2-[2-(甲基氨基)嘧啶-5-基]乙烯基}-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]苯甲酰胺,

[0320] (14) 3-[(Z)-2-(5-氨基吡嗪-2-基)-2-氟乙烯基]-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺,和

[0321] (15) 4-氟-3-[(Z)-2-氟-2-(5-氟吡啶-3-基)乙烯基]-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]苯甲酰胺

[0322] 或其药学上可接受的盐或其溶剂化物。

[0323] (项目6)

[0324] 药物组合物,其包含根据项目1-5中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或其溶剂化物作为活性成分。

[0325] (项目7)

[0326] PDGF受体激酶抑制剂,其包含根据项目1-5中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或其溶剂化物作为活性成分。

[0327] (项目8)

[0328] 治疗剂,其用于肺高压、硬皮病、哮喘、闭塞性细支气管炎、肺纤维化、急性髓性白血病(AML)、嗜酸细胞增多综合征、T淋巴细胞白血病、慢性粒单核细胞白血病(CMML)、慢性髓性白血病(CML)、慢性嗜酸细胞白血病、隆突皮肤纤维肉瘤、神经胶质瘤、卵巢癌、血管再狭窄、动脉粥样硬化/闭塞性动脉硬化、烟雾病(特发性Willis环闭塞)、平滑肌瘤、淋巴管平滑肌瘤病或年龄相关性黄斑变性(AMD),其中涉及PDGF受体激酶,所述治疗剂包含根据项目1-5中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或其溶剂化物作为活性成分。

[0329] 发明的有益效果

[0330] 由于本发明的化合物抑制PDGF受体激酶,其可用作其中涉及PDGF受体激酶的疾病(例如呼吸疾病、癌症、平滑肌增殖性疾病、血管增殖性疾病、自身免疫/炎性疾病、代谢性疾病、血管阻塞性疾病等)的治疗剂。

具体实施方式

[0331] 下文中将描述本说明书中使用的每个术语的含义。除非另有说明,否则无论是单独使用或与其它术语组合使用,每个术语都以相同的含义使用。

[0332] 术语“卤素原子”是指氟原子、氯原子、溴原子或碘原子。

[0333] “烷基”的实例可以包括例如具有1-6个碳原子,优选1-4个碳原子,并且更优选1-3个碳原子的直链或支链烷基。其具体实例可以包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、仲戊基、1-乙基丙基、1,2-二甲基丙基、叔戊基、2-甲基丁基、异戊基、新戊基、正己基、仲己基、1-乙基丁基、异己基、新己基、1,1-二甲基丁基、2-乙基丁基、1,2,2-三甲基丙基、2,2-二甲基丁基等。

[0334] 作为“单烷基氨基”、“烷基羰基氧基”、“单烷基氨基”、“二烷基氨基”、“烷基羰基氨基”、“烷基磺酰基”、“氨基烷基”和“烷基羰基”中的烷基部分,可以提及与上述相同的“烷基”。

[0335] 术语“烯基”是指在任意位置具有一个或多个双键并具有2-10个碳原子,优选2-8

个碳原子,更优选2-6个碳原子,并且进一步优选2-4个碳原子的直链或支链烃基。其具体实例可以包括乙烯基、烯丙基、2-甲基丙烯基、丙烯基、异丙烯基、丁烯基、异丁烯基、异戊二烯基、丁二烯基、戊烯基、异戊烯基、戊二烯基、己烯基、异己烯基、己二烯基等。

[0336] 术语“氨基”是指-NH_2。

[0337] 术语“氨基烷基”是指其中键合到上述“烷基”中的碳原子的氢原子被氨基取代的基团。其具体实例可以包括例如氨基甲基、1-氨基乙基、2-氨基乙基、1-氨基丙基、2-氨基丙基、2-氨基丙-2-基、3-氨基丙基等。

[0338] 术语“单烷基氨基”是指其中键合到氨基中的氮原子的一个氢原子被上述“烷基”取代的基团。具体实例可以包括甲基氨基、乙基氨基、异丙基氨基等。

[0339] 术语“羟基烷基”是指其中键合到上述“烷基”中的碳原子的氢原子被羟基取代的基团。其具体实例可以包括例如羟基甲基、1-羟基乙基、2-羟基乙基、1-羟基丙基、2-羟基丙基等。

[0340] 术语“烷基羰基”是指其中上述“烷基”键合到羰基的基团。其实例可以包括例如甲基羰基、乙基羰基、丙基羰基、异丙基羰基、叔丁基羰基、异丁基羰基、仲丁基羰基、戊基羰基、异戊基羰基、己基羰基等。

[0341] 术语“卤代烷基”是指其中上述“烷基”中的氢原子被上述“卤素原子”取代的基团。其具体实例可以包括例如氟甲基、氯甲基、氟乙基、二氟甲基、二氯甲基、二氟乙基、三氟甲基、三氯甲基、三氟乙基等。

[0342] 术语“烷氧基”是指其中上述“烷基”键合到氧原子的基团。其实例可以包括例如具有1-6个碳原子,优选1-4个碳原子的直链或支链烷氧基。其具体实例可以包括例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、正己氧基等。

[0343] 作为“卤代烷氧基”中的烷氧基部分,可以提及与上述相同的“烷氧基”。

[0344] “芳基”的实例可以包括例如具有6-14个碳原子的单环至三环的芳族烃基。其具体实例可以包括苯基、1-萘基、2-萘基、1-蒽基、2-蒽基、9-蒽基、1-菲基、2-菲基、3-菲基、4-菲基、10-菲基等。其中,优选苯基。

[0345] “环烷基”的实例可以包括单环至三环的环状非芳族烃基。其具体实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。

[0346] 上述“非芳族碳环基团”可以是桥接的烃基。这样的桥接的烃基的实例可以包括例如以下:

[0347] • 双环[2.2.1]庚基(例如,双环[2.2.1]庚-1-基、双环[2.2.1]庚-2-基和双环[2.2.1]庚-7-基);

[0348] • 双环[1.1.1]戊基(例如,双环[1.1.1]戊-1-基和双环[1.1.1]戊-2-基);

[0349] • 双环[4.1.0]庚基(例如,双环[4.1.0]庚-1-基、双环[4.1.0]庚-2-基、双环[4.1.0]庚-3-基和双环[4.1.0]庚-7-基);

[0350] • 双环[2.2.2]辛基(例如,双环[2.2.2]辛-1-基和双环[2.2.2]辛-2-基);

[0351] • 双环[3.1.1]庚基(例如,双环[3.1.1]庚-1-基、双环[3.1.1]庚-2-基、双环[3.1.1]庚-3-基和双环[3.1.1]庚-6-基);和

[0352] • 立方烷-1-基。

[0353] 上述“非芳族碳环基团”可以是螺环基团。这样的螺环基团的实例可以包括例如以下：

[0354] • 螺[3.3]庚基(例如,螺[3.3]庚-1-基和螺[3.3]庚-2-基)；

[0355] • 螺[4.4]壬基(例如,螺[4.4]壬-1-基和螺[4.4]壬-2-基)；

[0356] • 螺[5.5]十一烷基(例如,螺[5.5]十一烷-1-基、螺[5.5]十一烷-2-基和螺[5.5]十一烷-3-基)；和

[0357] • 螺[2.5]辛基(例如,螺[2.5]辛-1-基、螺[2.5]辛-4-基、螺[2.5]辛-5-基和螺[2.5]辛-6-基)。

[0358] “杂芳基”的实例可以包括例如具有6-14个碳原子并具有1-3个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子作为组成原子的单环至三环芳族环。其具体实例可以包括例如以下：

[0359] • 呋喃基(例如,2-呋喃基和3-呋喃基)；

[0360] • 噻吩基(例如,2-噻吩基和3-噻吩基)；

[0361] • 吡咯基(例如,1-吡咯基、2-吡咯基和3-吡咯基)；

[0362] • 咪唑基(例如,1-咪唑基、2-咪唑基和4-咪唑基)；

[0363] • 吡唑基(例如,1-吡唑基、3-吡唑基和4-吡唑基)；

[0364] • 三唑基(例如,1,2,4-三唑-1-基、1,2,4-三唑-3-基和1,2,4-三唑-4-基)；

[0365] • 四唑基(例如,1-四唑基、2-四唑基和5-四唑基)；

[0366] • 噁唑基(例如,2-噁唑基、4-噁唑基和5-噁唑基)；

[0367] • 异噁唑基(例如,3-异噁唑基、4-异噁唑基和5-异噁唑基)；

[0368] • 噁二唑基(例如,1,3,4-噁二唑-2-基)；

[0369] • 噻唑基(例如,2-噻唑基、4-噻唑基和5-噻唑基)；

[0370] • 噻二唑基(例如,1,3,4-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基和1,2,3-噻二唑基)；

[0371] • 异噻唑基(例如,3-异噻唑基、4-异噻唑基和5-异噻唑基)；

[0372] • 吡啶基(例如,2-吡啶基、3-吡啶基和4-吡啶基)；

[0373] • 哒嗪基(例如,3-哒嗪基和4-哒嗪基)；

[0374] • 嘧啶基(例如,2-嘧啶基、4-嘧啶基和5-嘧啶基)；

[0375] • 吡嗪基(例如,2-吡嗪基)；

[0376] • 苯并噻二唑基(例如,1,2,3-苯并噻二唑-4-基、1,2,3-苯并噻二唑-5-基、2,1,3-苯并噻二唑-4-基和2,1,3-苯并噻二唑-5-基)；

[0377] • 苯并噻唑基(例如,苯并噻唑-2-基、苯并噻唑-4-基、苯并噻唑-5-基、苯并噻唑-6-基和苯并噻唑-7-基)；

[0378] • 吲哚基(例如,吲哚-3-基、吲哚-4-基、吲哚-5-基、吲哚-6-基和吲哚-7-基)；

[0379] • 苯并噻吩基(例如,1-苯并噻吩-2-基、1-苯并噻吩-3-基、1-苯并噻吩-4-基、1-苯并噻吩-5-基、1-苯并噻吩-6-基和1-苯并噻吩-7-基)；

[0380] • 1,1-二氧代-1-苯并噻吩基(例如,1,1-二氧代-1-苯并噻吩-2-基、1,1-二氧代-1-苯并噻吩-3-基、1,1-二氧代-1-苯并噻吩-4-基、1,1-二氧代-1-苯并噻吩-5-基,1,1-二氧代-1-苯并噻吩-6-基和1,1-二氧代-1-苯并噻吩-7-基)；

[0381] • 喹啉基(喹啉-2-基、喹啉-3-基、喹啉-4-基、喹啉-5-基、喹啉-6-基、喹啉-7-基和喹啉-8-基)；和

[0382] • 1,3-苯并噁唑-2-基。

[0383] “杂环烷基”的实例可以包括具有一个环或两个或更多个环并且在环中具有选自氮原子、氧原子和硫原子的一个或多个杂原子的环状非芳族杂环基团,所述杂原子可以彼此相同或不同。其具体实例可以包括例如以下:

[0384] • 氧杂环丁烷基(例如,2-氧杂环丁烷基和3-氧杂环丁烷基);

[0385] • 氮杂环丁烷基(例如,2-氮杂环丁烷基和3-氮杂环丁烷基);

[0386] • 四氢吡喃基(例如,2-四氢吡喃基、3-四氢吡喃基和4-四氢吡喃基);

[0387] • 1,4-二氧杂环己烷基(例如,1,4-二氧杂环己烷-2-基);

[0388] • 1,3-二氧杂环己烷基(例如,1,3-二氧杂环己烷-2-基、1,3-二氧杂环己烷-4-基和1,3-二氧杂环己烷-5-基);

[0389] • 吡咯烷基(例如,1-吡咯烷基、2-吡咯烷基和3-吡咯烷基);

[0390] • 哌啶基(例如,1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基和4-哌啶基);

[0391] • 哌嗪基(例如,1-哌嗪基、2-哌嗪基和3-哌嗪基);

[0392] • 氮杂环庚烷基(例如,1-氮杂环庚烷基、2-氮杂环庚烷基、3-氮杂环庚烷基和4-氮杂环庚烷基);

[0393] • 氮杂环辛烷基(例如,1-氮杂环辛烷基、2-氮杂环辛烷基、3-氮杂环辛烷基、4-氮杂环辛烷基和5-氮杂环辛烷基);

[0394] • 高哌啶基(例如,2-高哌啶基、3-高哌啶基和4-高哌啶基);

[0395] • 吗啉基(例如,2-吗啉基、3-吗啉基和4-吗啉基);

[0396] • 硫代吗啉基(例如,2-硫代吗啉基、3-硫代吗啉基和4-硫代吗啉基);和

[0397] • 四氢呋喃基(2-四氢呋喃基和3-四氢呋喃基)。

[0398] 上述“杂环烷基”可以是桥接的环状基团。这样的桥接的环状基团的实例可以包括例如以下:

[0399] • 3-氮杂双环[3.2.1]辛基(例如,3-氮杂双环[3.2.1]辛-1-基、3-氮杂双环[3.2.1]辛-2-基、3-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基、3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-基和3-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基);

[0400] • 奎宁环基(例如,奎宁环-2-基、奎宁环-3-基和奎宁环-4-基);和

[0401] • 6-氧杂-3-氮杂双环[3.1.1]庚基(例如,6-氧杂-3-氮杂双环[3.1.1]庚-1-基、6-氧杂-3-氮杂双环[3.1.1]庚-2-基、6-氧杂-3-氮杂双环[3.1.1]庚-3-基和6-氧杂-3-氮杂双环[3.1.1]庚-7-基)。

[0402] 上述“杂环烷基”可以是螺环基团。这样的螺环基团的实例可以包括例如以下:

[0403] • 6-氮杂螺[2.5]辛-1-基(例如,6-氮杂螺[2.5]辛-1-基、6-氮杂螺[2.5]辛-4-基和6-氮杂螺[2.5]辛-5-基);

[0404] • 3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-1-基(例如,3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-1-基、3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基和3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基);

[0405] • 2,7-二氮杂螺[3.5]壬-1-基(例如,2,7-二氮杂螺[3.5]壬-1-基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬-5-基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬-6-基和2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基);

[0406] • 7-氮杂螺[3.5]壬基(7-氮杂螺[3.5]壬-1-基、7-氮杂螺[3.5]壬-2-基、7-氮杂

螺[3.5]壬-5-基和7-氮杂螺[3.5]壬-6-基);和

[0407] • 2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚基(2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-1-基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-3-基和2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)。

[0408] 以下,将描述式[1]中的每个符号。

[0409] 式[1]中的R^1为氢原子、卤素原子、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6卤代烯基、C_2-C_6炔基、C_2-C_6卤代炔基、C_1-C_6烷氧基、羟基、羧基、烷基羰基氧基、氨基、单烷基氨基、二烷基氨基、烷基羰基氨基、硝基、任选取代的C_3-C_6环烷基、任选取代的C_3-C_6环烯基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。

[0410] 其优选为氢原子、卤素原子、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、氨基、单烷基氨基、二烷基氨基、烷基羰基氨基、任选取代的C_3-C_6环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。

[0411] 其更优选为任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。

[0412] 其进一步优选为氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、吗啉基、哌啶基、哌嗪基、苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、异喹啉基、噻吩基、吡唑基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基、1,2,3-三唑基或咪唑并[1,2-b]哒嗪基。

[0413] R^2为成键手、-$(CR^aR^b)_m$-NR^c-、-NR^c-$(CR^aR^b)_m$-、-$(CR^aR^b)_m$-O-、-O-$(CR^aR^b)_m$-、-$(CR^aR^b)_m$-、-NR^c-、-O-、-NR^c-CO-NR^c-、-CR^a=CR^b-或-C≡C-。

[0414] 其优选为成键手、-$(CR^aR^b)_m$-NR^c-、-$(CR^aR^b)_m$-O-、-$(CR^aR^b)_m$-、-NR^c-、-O-、-NR^c-CO-NR^c-、-CR^a=CR^b-或-C≡C-。

[0415] 其更优选为成键手、-$(CR^aR^b)_m$-NR^c-或-NR^c-。

[0416] R^2中的R^a为氢原子、卤素原子、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。

[0417] 其优选为氢原子,或者与R^a和R^b键合的碳原子一起形成C=O。

[0418] R^2中的R^b为氢原子、卤素原子、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。

[0419] 其优选为氢原子,或者与R^a和R^b键合的碳原子一起形成C=O。

[0420] R^2中的每个R^c独立地为氢原子、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。

[0421] 其优选为氢原子。

[0422] Het为5元至10元杂芳基。

[0423] 其优选为噻唑基、吡啶基、噁唑基、吡嗪基、嘧啶基、吡唑基、咪唑并噻唑基、喹唑啉基、喹啉基、7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-6(5H)-基、噻吩并[3,2-b]吡啶基、咪唑并[1,2-b]哒嗪基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基、吡唑并[1,5-a]嘧啶基、3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪基、吡唑并[5,1-b]噻唑基、吡唑并[3,4-b]吡啶基或吡唑并[1,5-a]吡啶基。

[0424] 其更优选为噻唑基、吡啶基或嘧啶基。

[0425] L^1为成键手、-$(CR^aR^b)_m$-NR^c-、-NR^c-$(CR^aR^b)_m$-、-$(CR^aR^b)_m$-O-、-O-$(CR^aR^b)_m$-、-$(CR^aR^b)_m$-、-NR^c-、-O-、-NR^c-CO-NR^c-、-CR^a=CR^b-或-C≡C-。

[0426] 其优选为成键手、-$(CR^aR^b)_m$-NR^c-、-NR^c-$(CR^aR^b)_m$-、-$(CR^aR^b)_m$-O-、-O-$(CR^aR^b)_m$-、-$(CR^aR^b)_m$-、-NR^c-、-CR^a=CR^b-或-C≡C-。

[0427] 其进一步优选为-$(CR^aR^b)_m$-NR^c-、-NR^c-$(CR^aR^b)_m$-、-NR^c-、-CR^a=CR^b-或-C≡C-。

[0428] L^1中的R^a为氢原子、卤素原子、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基,或者与R^a和R^b键合的碳

原子一起形成C=O。

[0429] 其优选为氢原子、卤素原子或C_1-C_6烷基，或者与R^a和R^b键合的碳原子一起形成C=O。

[0430] L^1中的R^b为氢原子、卤素原子、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基，或者与R^a和R^b键合的碳原子一起形成C=O。

[0431] 其优选为氢原子，或者与R^a和R^b键合的碳原子一起形成C=O。

[0432] L^1中的每个R^c独立地为氢原子、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。

[0433] 其优选为氢原子或C_1-C_6烷基。

[0434] 其更优选为氢原子。

[0435] L^2为-$(CR^aR^b)_m$-NR^c-、-NR^c-$(CR^aR^b)_m$-、-$(CR^aR^b)_m$-O-、-O-$(CR^aR^b)_m$-、-$(CR^aR^b)_m$-、-NR^c-、-O-、-NR^c-CO-NR^c-、-CR^a=CR^b-或-C≡C-。

[0436] 其优选为成键手、-$(CR^aR^b)_m$-NR^c-或-NR^c-CO-NR^c-。

[0437] 其更优选为成键手或-$(CR^aR^b)_m$-NR^c-。

[0438] L^2中的R^a为氢原子、卤素原子、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基，或者与R^b和它们键合的碳原子一起形成C=O。

[0439] L^2中的R^a优选与R^b和它们键合的碳原子一起形成C=O。

[0440] L^2中的R^b为氢原子、卤素原子、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基，或者与R^a和它们键合的碳原子一起形成C=O。

[0441] L^2中的R^b优选与R^a和它们键合的碳原子一起形成C=O。

[0442] L^2中的R^c为氢原子、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。

[0443] 优选，L^2中的每个R^c独立地为氢原子。

[0444] R^4为氢原子、卤素原子或甲基。

[0445] 其优选为卤素原子或甲基。

[0446] R^5为氢原子、卤素原子、羟基、氨基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基。

[0447] 其优选为羟基。

[0448] R^6为氢原子、卤素原子、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基或任选取代的苯基。

[0449] R^7为氢原子、卤素原子、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、羟基烷基、任选取代的苯基或C_3-C_6环烷基。

[0450] 或者，R^6和R^7与它们键合的碳原子一起形成C_3-C_6环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。

[0451] R^6优选为氢原子、C_1-C_6烷基或任选取代的苯基。

[0452] R^7优选为C_1-C_6烷基、羟基烷基或任选取代的苯基。

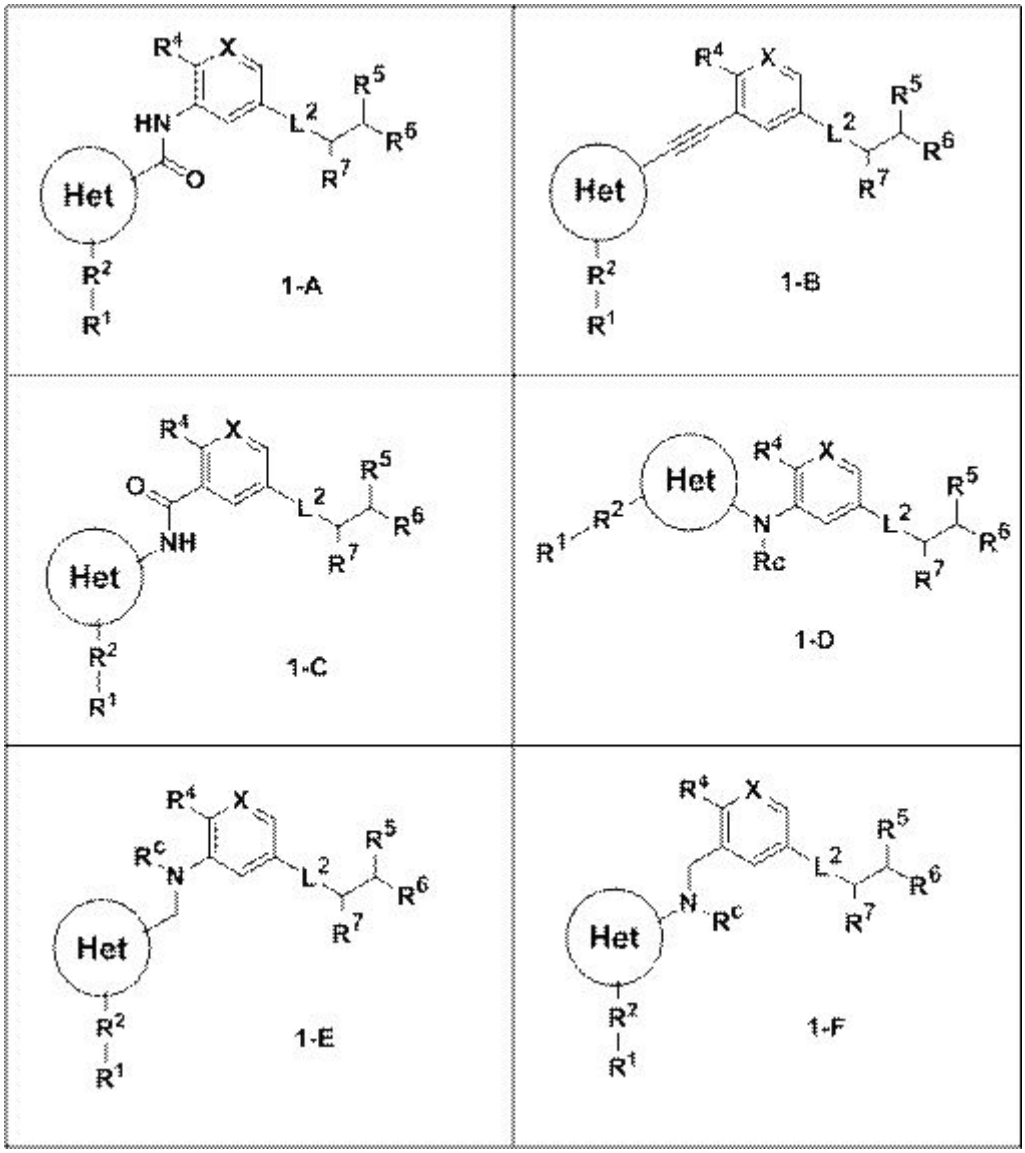
[0453] 或者，R^6和R^7优选与它们键合的碳原子一起形成C_3-C_6环烷基或任选取代的芳基。

[0454] R^6和R^7进一步优选与它们键合的碳原子一起形成C_3-C_6环烷基。

[0455] 更具体地，本发明的化合物包括下表1所示的化合物，取决于L^1的类型。

[0456] [表1]

[0457]



[0458] (在表中,R^1、R^2、R^4、R^5、R^6、R^7、R^c、L^1、L^2和Het如上定义。)

[0459] • 1-A:化合物[1],其中L^1为-$(CR^aR^b)_m$-NR^c-,m为1,并且R^a和R^b与它们键合的碳原子一起形成C=O。

[0460] • 1-B:化合物[1],其中L^1为-C≡C-。

[0461] • 1-C:化合物[1],其中L^1为-NR^c-$(CR^aR^b)_m$-,m为1,并且R^a和R^b与它们键合的碳原子一起形成C=O。

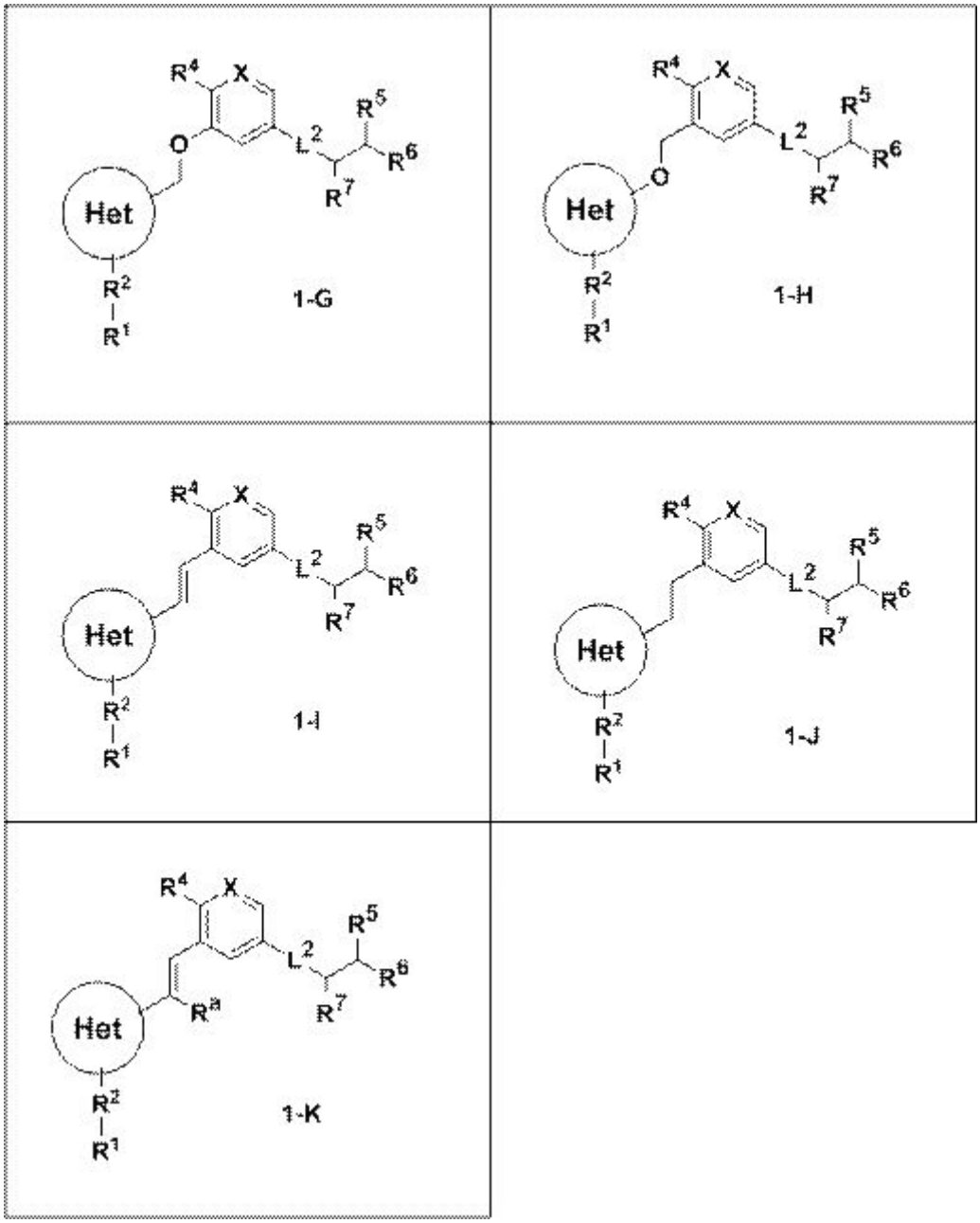
[0462] • 1-D:化合物[1],其中L^1为-NR^c-。

[0463] • 1-E:化合物[1],其中L^1为-$(CR^aR^b)_m$-NR^c-,m为1,并且R^a和R^b各自为氢原子。

[0464] • 1-F:化合物[1],其中L^1为-NR^c-$(CR^aR^b)_m$-,m为1,并且R^a和R^b各自为氢原子。

[0465] [表2]

[0466]



[0467] (在表中,R^1、R^2、R^4、R^5、R^6、R^7、R^c、L^1、L^2和Het如上定义。)

[0468] • 1-G:化合物[1],其中L^1为-$(CR^aR^b)_m$-O-,m为1,并且R^a和R^b各自为氢原子。

[0469] • 1-H:化合物[1],其中L^1为-O-$(CR^aR^b)_m$-,m为1,并且R^a和R^b各自为氢原子。

[0470] • 1-I:化合物[1],其中L^1为-CR^a=CR^b-,并且R^a和R^b各自为H。

[0471] • 1-J:化合物[1],其中L^1为-$(CR^aR^b)_m$-,m为2,并且R^a和R^b各自为H。

[0472] • 1-K:化合物[1],其中L^1为-CR^a=CR^b-,R^a为卤素原子,并且R^b为H。

[0473] 化合物1-A中的R^1优选为H、卤素原子、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_1-C_6烷氧基、氨基、烷基羰基氨基、任选取代的C_3-C_6环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基,并且更优选为C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、任选取代的C_3-C_6环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。

[0474] 化合物1-A中的R^2优选为成键手、-$(CR^aR^b)_m$-NR^c-、-$(CR^aR^b)_m$-O-、-$(CR^aR^b)_m$-、-NR^c-、-O-或-CR^a=CR^b-,并且更优选为成键手、-$(CR^aR^b)_m$-NR^c-、-$(CR^aR^b)_m$-O-、-$(CR^aR^b)_m$-、-

NR^c-或-O-。

[0475] 化合物1-A中的R^2的m优选为0、1或2,并且更优选为0或1。

[0476] 化合物1-A中的Het优选为噻唑基、吡啶基、噁唑基或咪唑并噻唑基,并且更优选为噻唑基或吡啶基。

[0477] 化合物1-A中的R^4优选为卤素原子或甲基,并且更优选为甲基。

[0478] 化合物1-A中的L^2优选为-$(CR^aR^b)_m$-NR^c-。

[0479] 化合物1-A中的L^2的m优选为1。

[0480] 化合物1-A中的R^5优选为羟基。

[0481] 化合物1-A中的R^6优选为H或C_1-C_6烷基,或者与R^7和它们键合的碳原子一起形成C_3-C_6环烷基,并且更优选与R^7和它们键合的碳原子一起形成C_3-C_6环烷基。

[0482] 化合物1-A中的R^7优选为C_1-C_6烷基或任选取代的苯基,或者与R^6和它们键合的碳原子一起形成C_3-C_6环烷基,并且更优选与R^6和它们键合的碳原子一起形成C_3-C_6环烷基。

[0483] 化合物1-B中的R^1优选为H、卤素原子、C_1-C_6烷基、氨基、任选取代的C_3-C_6环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基,并且更优选为卤素原子、任选取代的C_3-C_6环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。

[0484] 化合物1-B中的R^2优选为成键手或-$(CR^aR^b)_m$-NR^c-,并且更优选为成键手。

[0485] 化合物1-B中的R^2的m优选为0或1。

[0486] 化合物1-B中的Het优选为吡啶基或吡嗪基。

[0487] 化合物1-B中的R^4优选为卤素原子或甲基,并且更优选为甲基。

[0488] 化合物1-B中的L^2优选为-$(CR^aR^b)_m$-NR^c-。

[0489] 化合物1-B中的L^2的m优选为1。

[0490] 化合物1-B中的R^5优选为羟基。

[0491] 化合物1-B中的R^6优选为任选取代的苯基,或者与R^7和它们键合的碳原子一起形成C_3-C_6环烷基,并且更优选与R^7和它们键合的碳原子一起形成C_3-C_6环烷基。

[0492] 化合物1-B中的R^7优选为羟基烷基,或者与R^6和它们键合的碳原子一起形成C_3-C_6环烷基,并且更优选与R^6和它们键合的碳原子一起形成C_3-C_6环烷基。

[0493] 化合物1-C中的R^1优选为H、卤素原子、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_1-C_6烷氧基、氨基、烷基羰基氨基、任选取代的C_3-C_6环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基,并且更优选为任选取代的芳基。

[0494] 化合物1-C中的R^2优选为成键手、-$(CR^aR^b)_m$-NR^c-、-$(CR^aR^b)_m$-O-、-$(CR^aR^b)_m$-、-NR^c-、-O-或-CR^a=CR^b-,并且更优选为成键手。

[0495] 化合物1-C中的Het优选为噻唑基、吡啶基、噁唑基或咪唑并噻唑基,并且更优选为吡啶基。

[0496] 化合物1-C中的R^4优选为卤素原子或甲基,并且更优选为甲基。

[0497] 化合物1-C中的R^5优选为羟基。

[0498] 化合物1-C中的R^6优选为H或C_1-C_6烷基,或者与R^7和它们键合的碳原子一起形成C_3-C_6环烷基,并且更优选与R^7和它们键合的碳原子一起形成C_3-C_6环烷基。

[0499] 化合物1-C中的R^7优选为C_1-C_6烷基或任选取代的苯基,或者与R^6和它们键合的碳原子一起形成C_3-C_6环烷基,并且更优选与R^6和它们键合的碳原子一起形成C_3-C_6环烷基。

[0500] 化合物1-D中的R^1优选为H、卤素原子、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_1-C_6烷氧基、单烷基氨基、任选取代的C_3-C_6环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基,并且更优选为单烷基氨基或任选取代的杂芳基。

[0501] 化合物1-D中的R^2优选为成键手、-$(CR^aR^b)_m$-NR^c-、-$(CR^aR^b)_m$-O-、-$(CR^aR^b)_m$-、-NR^c-、-O-或-CR^a=CR^b-,并且更优选为成键手。

[0502] 化合物1-D中的Het优选为嘧啶基、吡啶基或喹唑啉基,并且更优选为嘧啶基。

[0503] 化合物1-D中的R^4优选为卤素原子或甲基,并且更优选为甲基。

[0504] 化合物1-D中的R^5优选为羟基。

[0505] 化合物1-D中的R^6优选为任选取代的芳基,或者与R^7和它们键合的碳原子一起形成C_3-C_6环烷基,并且更优选与R^7和它们键合的碳原子一起形成C_3-C_6环烷基。

[0506] 化合物1-D中的R^7优选为羟基烷基或任选取代的苯基,或者与R^6和它们键合的碳原子一起形成C_3-C_6环烷基,并且更优选与R^6和它们键合的碳原子一起形成C_3-C_6环烷基。

[0507] 化合物1-E中的R^1优选为H、卤素原子、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6卤代烯基、C_2-C_6炔基、C_2-C_6卤代炔基、C_1-C_6烷氧基、羟基、羧基、烷基羰基氧基、氨基、氨基烷基、单烷基氨基、二烷基氨基、烷基羰基氨基、硝基、任选取代的C_3-C_6环烷基、任选取代的C_3-C_6环烯基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基,并且更优选为H、氨基、任选取代的C_3-C_6环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。

[0508] 化合物1-E中的R^2优选为成键手、-$(CR^aR^b)_m$-NR^c-、-NR^c-、-NR^c-CO-NR^c-或-C≡C-,并且更优选为成键手、-$(CR^aR^b)_m$-NR^c-或-NR^c-。

[0509] 化合物1-E中的R^2的m优选为0或1。

[0510] 化合物1-E中的Het优选为噻唑基、吡啶基、噁唑基、吡嗪基、嘧啶基、吡唑基、咪唑并噻唑基、喹唑啉基、喹啉基、7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-6(5H)-基、噻吩并[3,2-b]吡啶基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、咪唑并[1,2-b]哒嗪基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基、吡唑并[1,5-a]嘧啶基、3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪基、吡唑并[5,1-b]噻唑基、吡唑并[3,4-b]吡啶基或吡唑并[1,5-a]吡啶基,并且更优选为吡啶基、吡嗪基、嘧啶基或吡唑并[1,5-a]嘧啶基。

[0511] 化合物1-E中的R^4优选为H、卤素原子或甲基,并且更优选为卤素原子或甲基。

[0512] 化合物1-E中的L^2优选为-$(CR^aR^b)_m$-NR^c-。

[0513] 化合物1-E中的L^2的m优选为1。

[0514] 化合物1-E中的R^5优选为羟基。

[0515] 化合物1-E中的R^6更优选与R^7和它们键合的碳原子一起形成C_3-C_6环烷基。

[0516] 化合物1-E中的R^7更优选与R^6和它们键合的碳原子一起形成C_3-C_6环烷基。

[0517] 化合物1-F中的R^1优选为卤素原子、任选取代的C_3-C_6环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基,并且更优选为任选取代的C_3-C_6环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。

[0518] 化合物1-F中的R^2优选为成键手或-C≡C-,并且优选为成键手。

[0519] 化合物1-F中的Het优选为吡啶基或吡嗪基,并且更优选为吡啶基。

[0520] 化合物1-F中的R^4优选为H、卤素原子或甲基,并且更优选为H或甲基。

[0521] 化合物1-F中的L^2优选为-$(CR^aR^b)_m$-NR^c-或-NR^c-CO-NR^c-。

[0522] 化合物1-F中的L^2的m优选为1。

[0523] 化合物1-F中的R^5优选为羟基。

[0524] 化合物1-F中的R^6优选为任选取代的苯基,或者与R^7和它们键合的碳原子一起形成C_3-C_6环烷基,并且更优选与R^7和它们键合的碳原子一起形成C_3-C_6环烷基。

[0525] 化合物1-F中的R^7优选为羟基烷基,或者与R^6和它们键合的碳原子一起形成C_3-C_6环烷基,并且更优选与R^6和它们键合的碳原子一起形成C_3-C_6环烷基。

[0526] 化合物1-G中的R^1优选为任选取代的芳基或任选取代的杂芳基,并且更优选为任选取代的杂芳基。

[0527] 化合物1-G中的R^2优选为成键手。

[0528] 化合物1-G中的Het优选为吡啶基。

[0529] 化合物1-G中的R^4优选为H、卤素原子或甲基,并且更优选为卤素原子或甲基。

[0530] 化合物1-G中的R^5优选为羟基。

[0531] 化合物1-G中的R^6优选与R^7和它们键合的碳原子一起形成C_3-C_6环烷基。

[0532] 化合物1-G中的R^7优选与R^6和它们键合的碳原子一起形成C_3-C_6环烷基。

[0533] 化合物1-H中的R^1优选为任选取代的杂芳基。

[0534] 化合物1-H中的R^2优选为成键手。

[0535] 化合物1-H中的Het优选为吡啶基。

[0536] 化合物1-H中的R^4优选为卤素原子或甲基,并且更优选为甲基。

[0537] 化合物1-H中的R^5优选为羟基。

[0538] 化合物1-H中的R^6优选与R^7和它们键合的碳原子一起形成C_3-C_6环烷基。

[0539] 化合物1-H中的R^7优选与R^6和它们键合的碳原子一起形成C_3-C_6环烷基。

[0540] 化合物1-I中的R^1优选为任选取代的芳基。

[0541] 化合物1-I中的R^2优选为成键手。

[0542] 化合物1-I中的Het优选为吡啶基。

[0543] 化合物1-I中的R^4优选为甲基。

[0544] 化合物1-I中的R^5优选为羟基。

[0545] 化合物1-I中的R^6优选与R^7和它们键合的碳原子一起形成C_3-C_6环烷基。

[0546] 化合物1-I中的R^7优选与R^6和它们键合的碳原子一起形成C_3-C_6环烷基。

[0547] 化合物1-J中的R^1优选为任选取代的芳基。

[0548] 化合物1-J中的R^2优选为成键手。

[0549] 化合物1-J中的Het优选为吡啶基。

[0550] 化合物1-J中的R^4优选为甲基。

[0551] 化合物1-J中的R^5优选为羟基。

[0552] 化合物1-J中的R^6优选与R^7和它们键合的碳原子一起形成C_3-C_6环烷基。

[0553] 化合物1-J中的R^7优选与R^6和它们键合的碳原子一起形成C_3-C_6环烷基。

[0554] 化合物1-K中的R^1优选为H、卤素原子、氨基、单烷基氨基、二烷基氨基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基或任选取代的杂芳基,并且更优选为卤素原子、氨基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基或任选取代的杂芳基。

[0555] 化合物1-K中的R^2优选为成键手、-$(CR^aR^b)_m$-NR^c-、-$(CR^aR^b)_m$-O-、-$(CR^aR^b)_m$-或-

NR^c-，并且更优选为成键手、-$(CR^aR^b)_m$-NR^c-、-$(CR^aR^b)_m$-或-NR^c-。

[0556] 化合物1-K中的Het优选为吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或咪唑并[1,2-b]哒嗪基，并且更优选为吡啶基、嘧啶基或吡嗪基。

[0557] 化合物1-K中的R^4优选为卤素原子或甲基。

[0558] 化合物1-K中的L^2优选为-$(CR^aR^b)_m$-NR^c-。

[0559] 化合物1-K中的L^2的m优选为1。

[0560] 化合物1-K中的R^5优选为羟基。

[0561] 化合物1-K中的R^6优选为C_1-C_6烷基，或者与R^7和它们键合的碳原子一起形成C_3-C_6环烷基或任选取代的芳基，并且更优选为与R^7和它们键合的碳原子一起形成C_3-C_6环烷基。

[0562] 化合物1-K中的R^7优选为C_1-C_6烷基，或者与R^6和它们键合的碳原子一起形成C_3-C_6环烷基或任选取代的芳基，并且更优选为与R^6和它们键合的碳原子一起形成C_3-C_6环烷基。

[0563] 本发明的化合物可以例如根据以下方法、后述的实施例或公知的方法，由公知的化合物或可以容易合成的中间体来生产。在本发明的化合物的生产中，在原料具有影响反应的取代基的情况下，通常在通过公知方法预先用适当的保护基保护原料之后进行反应。反应后，可以通过公知的方法去除保护基。

[0564] 由式[1]表示的化合物可以原样用作药物，但也可以根据公知的方法制成药学上可接受的盐、溶剂合物或所用溶剂合物的盐的形式。药学上可接受的盐的实例包括例如与无机酸(例如盐酸、氢溴酸、硫酸和磷酸)形成的盐；与有机酸(例如乙酸、苹果酸、乳酸、柠檬酸、酒石酸、马来酸、琥珀酸、富马酸、对甲苯磺酸、苯磺酸和甲磺酸)形成的盐；与碱金属(例锂、钾和钠)形成的盐；与碱土金属(例镁和钙)形成的盐；和与有机碱形成的盐(例如铵盐)。这些盐可以通过通常实践的方法形成。

[0565] 例如，当本发明的化合物是盐酸盐时，它可以通过将由式[1]表示的化合物溶解在氯化氢的醇溶液、氯化氢的乙酸乙酯溶液、氯化氢的1,4-二氧杂环己烷溶液、氯化氢的环戊基甲基醚溶液或氯化氢的乙醚溶液中而获得。

[0566] 在本发明的化合物中，对于具有不对称碳的那些，各自的立体异构体及其混合物都包括在本发明中。例如可以如下生产立体异构体：利用其碱性，根据公知的方法，使用光学活性酸(酒石酸、二苯甲酰基酒石酸、苦杏仁酸、10-樟脑磺酸等)从外消旋体中光学分辨它们，或者使用预先制备的光学活性化合物作为原料。此外，立体异构体也可以通过使用手性柱的光学分辨或通过不对称合成来生产。

[0567] 本发明的化合物不限于特定的异构体，而包括所有可能的异构体和外消旋体。

[0568] (用于生产本发明的化合物的方法)

[0569] 例如可以由本身公知的化合物或由公知的化合物容易制备的中间体，根据以下方法、后述的实施例或公知的方法来生产本发明的化合物。

[0570] 如果在以下生产方法的各步骤中使用的溶剂、试剂和原料是可商购获得的，则可以原样使用这样的可商购获得的产品。另外，获得的化合物和在以下生产方法中的各步骤中使用的原料可以形成盐，并且可以通过公知的方法转换为另一种类型的盐或游离形式。或者，当获得的化合物或在以下生产方法中的各步骤中使用的原料为游离形式时，它们可通过公知方法转化为所需的盐。这样的盐的实例可包括与上述本发明的化合物中所用的盐类似的盐。

[0571] 由式[1]表示的本发明的化合物或其药学上可接受的盐可以形成溶剂合物(例如水合物等)和/或结晶多晶型物,并且本发明还包括这样的各种类型的溶剂合物和结晶多晶型物。对于“溶剂合物”,由式[1]表示的化合物可以与任何数量的溶剂分子(例如,水分子等)配位。通过使由式[1]表示的化合物或其药学上可接受的盐保持在大气中,它吸收水,并且所吸附的水可粘附于其上或者可以形成水合物。另外,通过将由式[1]表示的化合物或其药学上可接受的盐重结晶,可以形成其结晶多晶型物。

[0572] 在本发明的化合物的生产中,在其中原料具有可以影响反应的取代基的情况下,可以通过公知的方法预先将保护基引入该取代基,并且通过在反应后根据需要去除保护基,可以获得目标化合物。为了引入这样的保护基并去除保护基,可以选择适合使用的条件,例如在Wuts和Greene, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", 第4版, John Wiley & Sons Inc., 2006;或者P. J. Kocienski, "Protecting Groups", 第3版, Thieme, 2005中所示的。

[0573] 在以下生产方法的各步骤中获得的化合物可以根据常规方法(例如溶剂萃取、浓缩、蒸馏、升华、重结晶、再沉淀和色谱法)来分离或纯化。或者,化合物可以作为反应混合物或粗产物用于后续步骤。

[0574] 除非另有说明,否则以下生产方法中的各步骤的反应根据如在例如R. C. Larock, "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations", 第2版, John Wiley & Sons, Inc., 1999; The Chemical Society of Japan, " Experimental Chemistry", 第4版, Maruzen, 1992; L. Kuerti和B. Czako, "Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis", 由Kiyoshi Tomioka翻译, Kagaku-Dojin Publishing Company, Inc., 2006; G. S. Zweifel和M. H. Nantz, "Modern Organic Synthesis: An Introduction", 由Tamejiro Hiyama翻译, Kagaku-Dojin Publishing Company, Inc., 2009中所述的公知的方法或以与如在实施例中所述类似方式的方法进行,适当地进行修改或组合。

[0575] 上述本发明的化合物

[0576] (1-A:其中L^1为-$(CR^aR^b)_m$-NR^c-并且R^a和R^b与它们键合的碳原子一起形成C=O的化合物;

[0577] 1-B:其中L^1为-C≡C-的化合物;

[0578] 1-C:其中L^1为-NR^c-$(CR^aR^b)_m$-并且R^a和R^b与它们键合的碳原子一起形成C=O的化合物;

[0579] 1-D:其中L^1为-NR^c-的化合物;

[0580] 1-E:其中L^1为-$(CR^aR^b)_m$-NR^c-并且R^a和R^b各自独立为H、卤素原子、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基的化合物;

[0581] 1-F:其中L^1为NR^c-$(CR^aR^b)_m$-并且R^a和R^b各自独立为H、卤素原子、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基的化合物;

[0582] 1-G:其中L^1为-$(CR^aR^b)_m$-O-并且R^a和R^b各自独立为H、卤素原子、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基的化合物;

[0583] 1-H:其中L^1为-O-$(CR^aR^b)_m$-并且R^a和R^b各自独立为H、卤素原子、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基的化合物;

[0584] 1-I:其中L^1为-CR^a=CR^b-并且R^a和R^b各自为H的化合物;

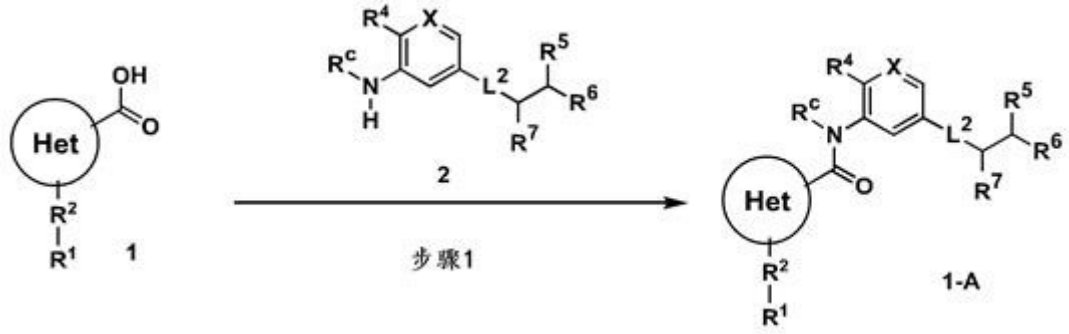
[0585] 1-J:其中L^1为-$(CR^aR^b)_m$-并且R^a和R^b各自为H的化合物;和

[0586] 1-K:其中L^1为-CR^a=CR^b-,R^a为卤素原子并且R^b为H的化合物)

[0587] 例如可以通过以下所示的一般合成方法来生产。对于提取、纯化等,可以进行在常规有机化学实验中进行的处理。

[0588] 用于生产化合物[1-A]的方法

[0589] [式2]

[0590] 

[0591] (在式中,R^1、R^2、R^4、R^5、R^6、R^7、R^c、Het和X如上定义。)

[0592] 步骤1

[0593] 本步骤是在缩合剂存在下通过缩合化合物1或其反应性化合物和胺化合物2获得化合物1-A的步骤。

[0594] 化合物1的反应性化合物的实例可以包括例如通常用于酰胺缩合反应的那些,例如酰卤(例如酰氯和酰溴)、混合酸酐、咪唑化物和活性酰胺。

[0595] 合适的是,相对于化合物1,在本步骤中使用的缩合剂和胺化合物2的用量均应在1摩尔当量至3摩尔当量的范围内。

[0596] 在本步骤中使用的缩合剂的实例包括例如1,1'-羰基二咪唑(下文称为"CDI")、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(下文称为"EDCI")、二异丙基碳二亚胺(下文称为"DIC")、氰基磷酸二乙酯、O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(下文称为"HBTU")、O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(下文称为"HATU")等。

[0597] 在本步骤中,根据需要可以使用碱。可以使用的碱的实例可以包括例如有机碱,例如TEA、DIPEA、N,N-二甲基苯胺和DBU。

[0598] 合适的是,相对于化合物1,这样的碱的用量应在1摩尔当量至10摩尔当量的范围内。

[0599] 在本步骤中,根据需要,也可以加入添加剂,例如1-羟基苯并三唑(下文称为"HOBt")、N-羟基琥珀酰亚胺和1-羟基-7-氮杂苯并三唑(下文称为"HOAt")。

[0600] 当在本步骤中使用上述添加剂时,合适的是,相对于化合物1,这样的添加剂的用量应在0.1摩尔当量至3摩尔当量的范围内。

[0601] 尽管对所用的溶剂没有特别限制,只要其不参与反应即可,其实例可以包括例如烃,例如甲苯和二甲苯;醚,例如1,4-二氧杂环己烷、THF和DME;酰胺,例如DMF和DMA;卤代烃,例如二氯甲烷和氯仿;腈,例如乙腈和丙腈;及其混合溶剂。

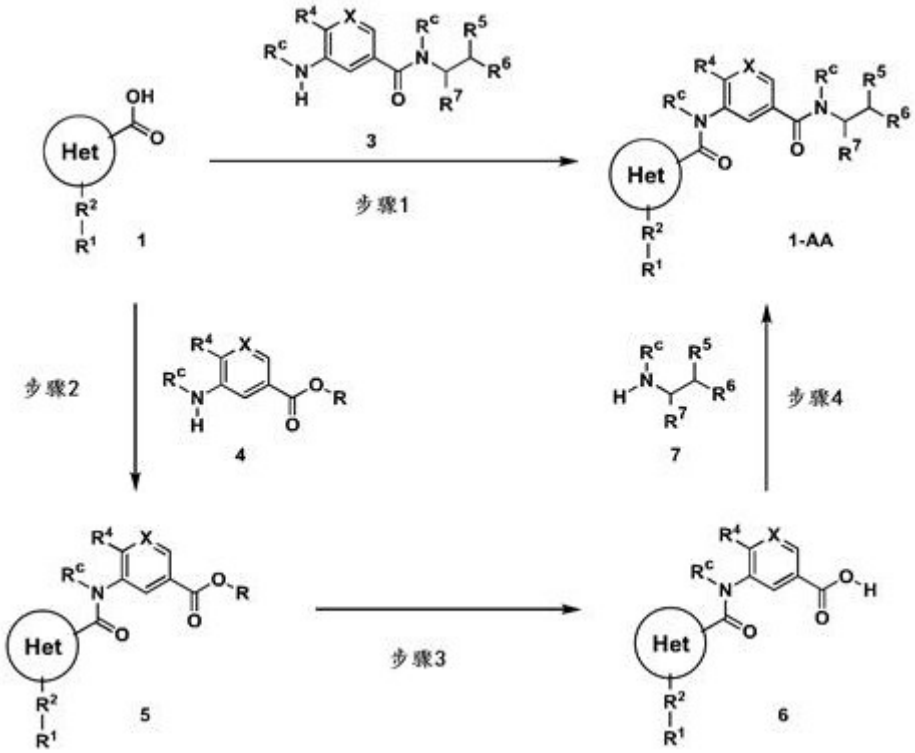
[0602] 合适的是,反应温度通常应在-20℃至150℃的范围内,尽管它根据所用原料和试剂的类型而变化。另外,根据需要可以使用微波反应设备。

[0603] 合适的是,反应时间通常应在0.1小时至72小时的范围内,尽管它根据所用原料的类型和反应温度而变化。

[0604] 此外,其中L^2为-$(CR^aR^b)_m$-NR^c(其中R^a和R^b与它们键合的碳原子一起形成C=O并且m和R^c如上定义)的化合物[1] (化合物1-AA)也可以通过以下方法来生产。

[0605] 用于生产化合物[1-AA]的方法

[0606] [式3]

[0607] 

[0608] (在式中,R^1、R^2、R^4、R^5、R^6、R^7、R^c、Het和X如上定义。R为烷基,并且其实例可以包括例如甲基、乙基和正丁基。)

[0609] 步骤1

[0610] 本步骤是在缩合剂存在下通过缩合化合物1或其反应性化合物和胺化合物3获得化合物1-AA的步骤。化合物1-AA可以通过与用于生产上述化合物1-A的方法的步骤1相同的方法来生产。

[0611] 步骤2

[0612] 本步骤是在缩合剂存在下通过缩合化合物1或其反应性化合物和胺化合物4获得化合物5的步骤。化合物5可以通过与用于生产上述化合物1-A的方法的步骤1相同的方法来生产。

[0613] 步骤3

[0614] 本步骤是在适当的溶剂中、在适当的酸或碱存在下,通过水解上述化合物5的酯部分获得化合物6的步骤。

[0615] 在本步骤中使用的酸的实例可以包括无机酸,例如盐酸和硫酸;和有机酸,例如三氟乙酸(下文称为“TFA”)、甲磺酸和甲苯磺酸。碱的实例可以包括无机碱,例如氢氧化钠、氢

氧化钾和氢氧化锂。

[0616] 合适的是,相对于化合物5,在本步骤中使用的酸或碱的量应在1摩尔当量至10摩尔当量的范围内。如果需要,相对于化合物5,可以使用过量的酸或碱。

[0617] 尽管对所用的溶剂没有限制,只要其不参与反应即可,其实例可以包括例如醇,例如甲醇、乙醇和2-丙醇;醚,例如THF、乙醚、1,4-二氧杂环己烷和DME;腈,例如乙腈和丙腈;酮,例如丙酮;水;及其混合溶剂。

[0618] 尽管反应温度根据所用原料和试剂的类型而变化,反应通常可以在20℃至200℃,优选20℃至100℃的范围内进行。另外,根据需要可以使用微波反应设备。

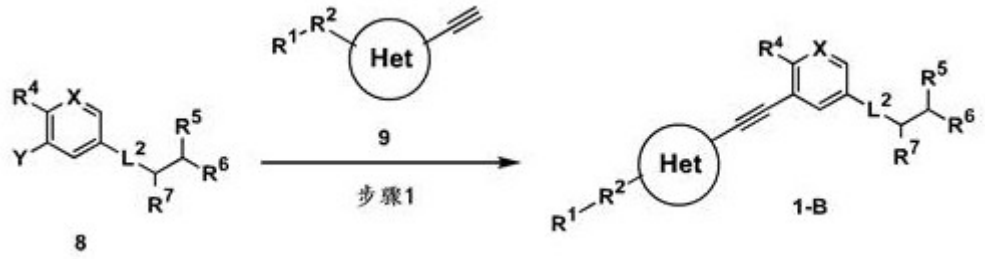
[0619] 合适的是,反应时间通常应在0.5小时至4天的范围内,尽管它根据所用原料的类型和反应温度而变化。

[0620] 步骤4

[0621] 本步骤是在缩合剂存在下通过缩合化合物6或其反应性化合物和胺化合物7获得化合物1-AA的步骤,并且化合物1-AA可以通过与用于生产上述化合物1-A的方法的步骤1相同的方法来生产。

[0622] 用于生产化合物[1-B]的方法

[0623] [式4]

[0624] 

[0625] (在式中,R^1、R^2、R^4、R^5、R^6、R^7、R^c、Het、X和L^2如上定义。Y为离去基团,并且其实例可以包括例如溴原子、碘原子、甲磺酸根和三氟甲磺酸根。)

[0626] 步骤1

[0627] 本步骤是在过渡金属(例如钯)存在下通过使化合物8和化合物9经受偶合反应获得化合物1-B的步骤。

[0628] 对于本反应,可以施用通常用于使用过渡金属的偶合反应(特别是Sonogashira偶合反应)的条件,并且其可以通过在文献(例如Sonogashira等人, J, Organomet. Chem. 2002, 653, 46-49;和Negishi等人, Chem. Rev. 2003, 103, 1979-2017)中所述的方法来进行。

[0629] 合适的是,相对于化合物8,化合物9的用量应在0.5摩尔当量至3摩尔当量的范围内。

[0630] 对用于本反应的有机金属催化剂没有特别限制。有机金属催化剂的优选的实例可以包括金属催化剂,例如三(二亚苄基丙酮)双钯-氯仿加合物(下文称为“$Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$”)、三(二亚苄基丙酮)双钯(下文称为“$Pd_2(dba)_3$”)、四三苯基膦钯(下文称为“$Pd(PPh_3)_4$”)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]-二氯钯(II)-二氯甲烷加合物(下文称为“$Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$”)、双(三苯基膦)二氯化钯(II) (下文称为“$PdCl_2(PPh_3)_2$”)、[1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁]-二氯钯(II) (下文称为“$Pd(dtbpf)Cl_2$”)、双(三环己基膦)二氯

化钯(II) (下文称为“$PdCl_2(PCy_3)_2$”)、乙酸钯(II)(下文称为“$Pd(OAc)_2$”)和[1,3-双(二苯基膦基)丙烷]镍(II)和这些金属催化剂的混合物。

[0631] 合适的是,相对于化合物8,过渡金属的用量例如应在0.01摩尔当量至0.3摩尔当量的范围内。

[0632] 在本步骤中,根据需要可以使用碱或盐。使用的碱或盐的实例可以包括例如碱或盐,例如碳酸钾、碳酸铯、碳酸钠、碳酸氢钠、乙酸钠、乙酸钾、磷酸三钠、磷酸三钾及其溶液;以及三乙胺(下文称为“TEA”)、N,N-二异丙基乙胺(下文称为“DIPEA”)、氯化锂和碘化铜(I)。

[0633] 合适的是,相对于化合物8,碱的用量例如应在1摩尔当量至4摩尔当量的范围内。

[0634] 在本步骤中,根据需要可以使用适当的配体。可以使用的配体的实例可以包括例如1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁(下文称为“dppf)”、4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基呫吨(下文称为“Xantphos”)、2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯(下文称为“XPhos”)、2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘(下文称为“BINAP”)、2-二环己基膦基-2',6'-二异丙基联苯(下文称为“RuPhos”)、三苯基膦(下文称为“PPh_3”)、三环己基膦(下文称为“PCy_3”)等。

[0635] 合适的是,相对于使用的过渡金属,配体的用量例如应在1摩尔当量至5摩尔当量的范围内。

[0636] 尽管对在本步骤中使用的溶剂没有特别限制,只要其不参与反应即可,其实例可以包括例如烃,例如甲苯和二甲苯;醚,例如1,4-二氧杂环己烷、四氢呋喃(下文称为“THF”)和二甲氧基乙烷(下文称为“DME”);酰胺,例如N,N-二甲基甲酰胺(下文称为“DMF”)、N,N-二甲基乙酰胺(下文称为“DMA”)和N-甲基吡咯烷酮(下文称为“NMP”);醇,例如乙醇、2-丙醇和叔丁醇;水;及其混合溶剂。

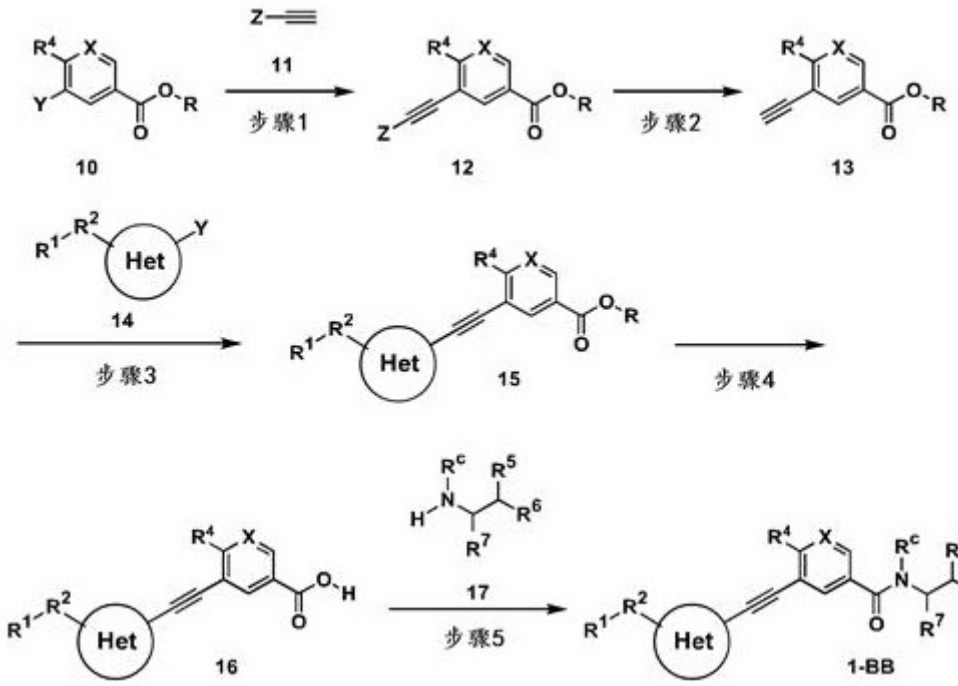
[0637] 合适的是,反应温度通常应在20℃至200℃的范围内,尽管它根据所用原料和试剂的类型而变化。另外,根据需要可以使用微波反应设备。

[0638] 合适的是,反应时间通常应在0.1小时至24小时的范围内,尽管它根据所用原料的类型和反应温度而变化。

[0639] 其中L^2为$-(CR^aR^b)_m-NR^c-$ (其中R^a和R^b与它们键合的碳原子一起形成C=O)的化合物(化合物1-BB)也可以如下生产。

[0640] 用于生产化合物[1-BB]的方法

[0641] [式5]

[0642] 

[0643] (在式中,R^1、R^2、R^4、R^5、R^6、R^7、R^c、Het、X、Y和R如上定义。Z为离去基团,并且其实例可以包括例如三甲基甲硅烷基和三乙基甲硅烷基。)

[0644] 步骤1

[0645] 本步骤是在过渡金属(例如钯)存在下通过使化合物10和化合物11经受偶合获得炔化合物12的步骤,并且炔化合物12可以通过与用于生产化合物1-B的方法的步骤1相同的方法来生产。

[0646] 步骤2

[0647] 本步骤是使Z去保护以获得化合物13的步骤,并且可以参考例如Wuts和Greene, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", 第4版, John Wiley & Sons Inc., 2006;或者P. J. Kocienski, "Protecting Groups", 第3版, Thieme, 2005进行。

[0648] 步骤3

[0649] 本步骤是在过渡金属(例如钯)存在下通过使化合物13和化合物14经受偶合获得化合物15的步骤,并且化合物15可以通过与用于生产化合物1-B的方法的步骤1相同的方法来生产。

[0650] 步骤4

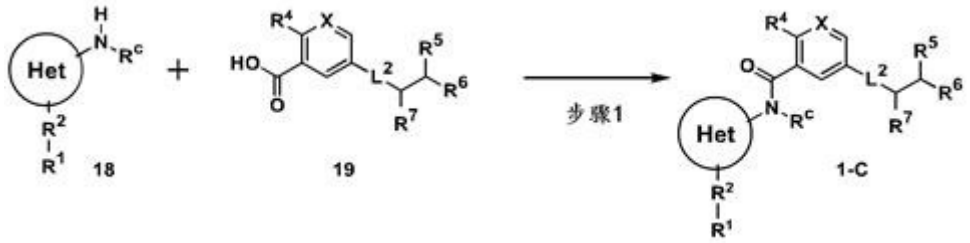
[0651] 本步骤是在适当的溶剂中、在适当的酸或碱存在下,通过水解化合物15的酯部分获得化合物16的步骤,并且化合物16可以通过与用于生产化合物1-AA的方法的步骤3相同的方法来生产。

[0652] 步骤5

[0653] 本步骤是在缩合剂存在下通过缩合化合物16或其反应性化合物和胺化合物17获得化合物1-BB的步骤,并且化合物1-BB可以通过与用于生产上述化合物1-A的方法的步骤1相同的方法来生产。

[0654] 用于生产化合物[1-C]的方法

[0655] [式6]

[0656] 

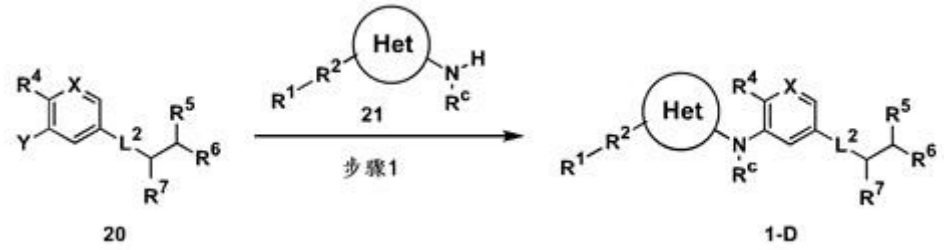
[0657] (在式中,R^1、R^2、R^4、R^5、R^6、R^7、R^c、Het和X如上定义。)

[0658] 步骤1

[0659] 本步骤是在缩合剂存在下通过缩合化合物19或其反应性化合物和胺化合物18获得化合物1-C的步骤,并且化合物1-C可以通过与用于生产上述化合物1-A的方法的步骤1相同的方法来生产。

[0660] 用于生产化合物[1-D]的方法

[0661] [式7]

[0662] 

[0663] (在式中,R^1、R^2、R^4、R^5、R^6、R^7、R^c、L^2、Het和X如上定义。Y为离去基团,并且其实例可以包括例如溴原子、碘原子和三氟甲磺酸根。)

[0664] 步骤1

[0665] 本步骤是在过渡金属(例如钯)存在下通过使化合物20和化合物21经受偶合反应获得化合物1-D的步骤。

[0666] 对于本反应,可以施用通常用于使用过渡金属的偶合反应(特别是Buchwald等人的偶合反应)的条件,并且其可以通过在文献(例如Buchwald等人, J. Am. Chem. Soc. 1994, 116, 7901-7902.;Buchwald等人, Org. Synth. 2002, 78, 23-28.;和Hartwig等人, Acc. Chem. Res. 2008, 41, 1534-1544)中所述的方法来进行。

[0667] 合适的是,相对于化合物20,化合物21的用量应在0.5摩尔当量至3摩尔当量的范围内。

[0668] 对用于本反应的有机金属催化剂没有特别限制。有机金属催化剂的优选的实例可以包括金属催化剂,例如三(二亚苄基丙酮)双钯-氯仿加合物(下文称为"$Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$")、三(二亚苄基丙酮)双钯(下文称为"$Pd_2(dba)_3$")、四三苯基膦钯(下文称为"$Pd(PPh_3)_4$")、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]-二氯钯(II)-二氯甲烷加合物(下文称为"$Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$")、双(三苯基膦)二氯化钯(II) (下文称为"$PdCl_2(PPh_3)_2$")、[1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁]-二氯钯(II) (下文称为"$Pd(dtbpf)Cl_2$")、双(三环己基膦)二氯化钯(II) (下文称为"$PdCl_2(PCy_3)_2$")、乙酸钯(II)(下文称为"$Pd(OAc)_2$")和[1,3-双(二苯基膦基)丙烷]镍(II)和这些金属催化剂的混合物。

[0669] 合适的是,相对于化合物20,过渡金属的用量例如应在0.01摩尔当量至0.3摩尔当量的范围内。

[0670] 在本步骤中,根据需要可以使用碱或盐。使用的碱或盐的实例可以包括例如碱或盐,例如碳酸钾、碳酸铯、碳酸钠、碳酸氢钠、乙酸钠、乙酸钾、磷酸三钠、磷酸三钾及其溶液;以及三乙胺(下文称为“TEA”)、N,N-二异丙基乙胺(下文称为“DIPEA”)、氯化锂和碘化铜(I)。

[0671] 合适的是,相对于化合物20,碱的用量例如应在1摩尔当量至4摩尔当量的范围内。

[0672] 在本步骤中,根据需要可以使用适当的配体。可以使用的配体的实例可以包括例如1,1’-双(二苯基膦基)二茂铁(下文称为“dppf)”、4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基呫吨(下文称为“Xantphos”)、2-二环己基膦基-2’,4’,6’-三异丙基联苯(下文称为“XPhos”)、2,2’-双(二苯基膦基)-1,1’-联萘(下文称为“BINAP”)、2-二环己基膦基-2’,6’-二异丙基联苯(下文称为“RuPhos”)、三苯基膦(下文称为“PPh_3”)、三环己基膦(下文称为“PCy_3”)等。

[0673] 合适的是,相对于使用的过渡金属,配体的用量例如应在1摩尔当量至5摩尔当量的范围内。

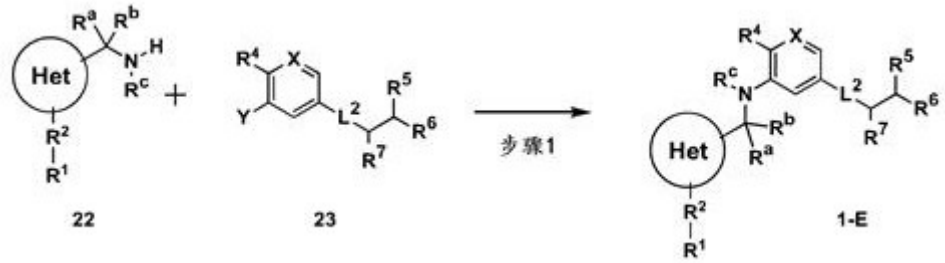
[0674] 尽管对在本步骤中使用的溶剂没有特别限制,只要其不参与反应即可,其实例可以包括例如烃,例如甲苯和二甲苯;醚,例如1,4-二氧杂环己烷、四氢呋喃(下文称为“THF”)和二甲氧基乙烷(下文称为“DME”);酰胺,例如N,N-二甲基甲酰胺(下文称为“DMF”)、N,N-二甲基乙酰胺(下文称为“DMA”)和N-甲基吡咯烷酮(下文称为“NMP”);醇,例如乙醇、2-丙醇和叔丁醇;水;及其混合溶剂。

[0675] 合适的是,反应温度通常应在20℃至200℃的范围内,尽管它根据所用原料和试剂的类型而变化。另外,根据需要可以使用微波反应设备。

[0676] 合适的是,反应时间通常应在0.1小时至24小时的范围内,尽管它根据所用原料的类型和反应温度而变化。

[0677] 用于生产化合物[1-E]的方法

[0678] [式8]

[0679] 

[0680] (在式中,R^1、R^2、R^4、R^5、R^6、R^7、R^a、R^b、R^c、L^2、Het、X和Y如上定义。)

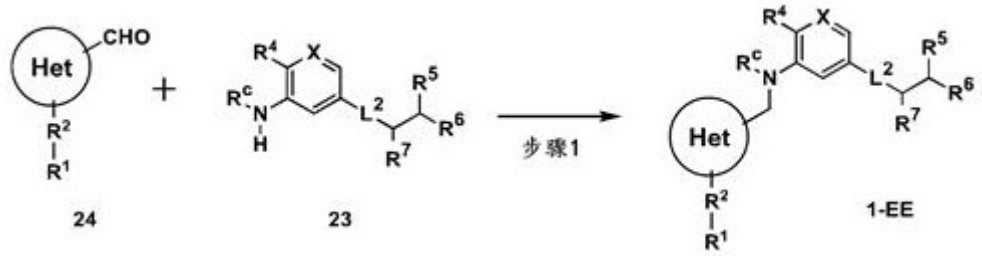
[0681] 步骤1

[0682] 本步骤是在过渡金属(例如钯)存在下通过使化合物22和化合物23经受偶合反应获得化合物1-E的步骤,并且化合物1-E可以通过与用于生产上述化合物1-D的方法的步骤1相同的方法来生产。

[0683] 其中L^1为-$(CR^aR^b)_m$-NR^c-并且R^a和R^b各自为H的化合物也可以如下生产。

[0684] 用于生产化合物[1-EE]的方法

[0685] [式9]

[0686] 

[0687] (在式中,R^1、R^2、R^4、R^5、R^6、R^7、R^c、L^2、Het和X如上定义。)

[0688] 步骤1

[0689] 步骤1

[0690] 本步骤是通过化合物24和化合物23的还原胺化反应获得化合物1-EE的步骤,并且可以根据公知为还原胺化反应的方法进行。在本步骤中,可以顺序进行亚胺形成(第一步)和亚胺部分的还原(第二步)。

[0691] 合适的是,相对于化合物24,化合物23的用量应在1摩尔当量至2.5摩尔当量的范围内。

[0692] 在本步骤中,根据需要可以使用酸或适当的路易斯酸。在反应中可以使用的酸的实例可以包括例如乙酸等,并且可以使用的路易斯酸的实例可以包括例如原钛酸四异丙酯。

[0693] 当在本步骤中使用酸时,合适的是,相对于化合物24的量,酸的用量应在2摩尔当量至3摩尔当量的范围内。

[0694] 当在本步骤中使用路易斯酸时,合适的是,相对于化合物24的量,路易斯酸的用量应在1.5摩尔当量至2摩尔当量的范围内。

[0695] 尽管对在本步骤中使用的溶剂没有特别限制,只要其不参与反应即可,其实例可以包括例如烃,例如甲苯和二甲苯;醚,例如1,4-二氧杂环己烷、THF和DME;卤代烃,例如二氯甲烷;及其混合溶剂。

[0696] 在本步骤中,合适的是,反应温度通常应在0℃至100℃的范围内,尽管它根据所用原料和试剂的类型而变化。

[0697] 在本步骤中,合适的是,反应时间通常应在0.1小时至48小时的范围内,尽管它根据所用原料的类型和反应温度而变化。

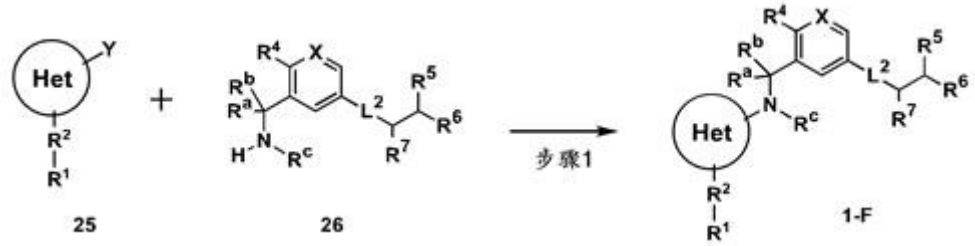
[0698] 在本步骤中使用的还原剂的实例可以包括例如三乙酰氧基硼氢化钠、氰基硼氢化钠等。

[0699] 合适的是,相对于化合物24,在本步骤中使用的还原剂的量应在1摩尔当量至2摩尔当量的范围内。

[0700] 尽管对在本步骤中使用的溶剂没有特别限制,只要其不参与反应即可,其实例可以包括例如烃,例如甲苯和二甲苯;醚,例如1,4-二氧杂环己烷、THF和DME;卤代烃,例如二氯甲烷;及其混合溶剂。

[0701] 用于生产化合物[1-F]的方法

[0702] [式10]

[0703] 

[0704] (在式中,R^1、R^2、R^4、R^5、R^6、R^7、R^a、R^b、R^c、L^2、Het、X和Y如上定义。)

[0705] 步骤1

[0706] 本步骤是通过在碱存在下使化合物25与化合物26反应获得化合物1-F的步骤。

[0707] 合适的是,相对于化合物25,化合物26的用量应在0.5摩尔当量至3摩尔当量的范围内。

[0708] 用于本反应的碱的实例可以包括吡啶、TEA、DIPEA、碳酸钾和碳酸氢钠。

[0709] 合适的是,相对于化合物25,碱的用量应在1摩尔当量至10摩尔当量的范围内。

[0710] 尽管对所用的溶剂没有特别限制,只要其不参与反应即可,其实例可以包括例如醇,例如异丙醇、1-丁醇和2-甲氧基乙醇;醚,例如THF和1,4-二氧杂环己烷;酰胺,例如DMF、DMA和NMP;烃,例如苯和甲苯;二甲基亚砜(下文称为"DMSO");乙腈;及其混合溶剂。

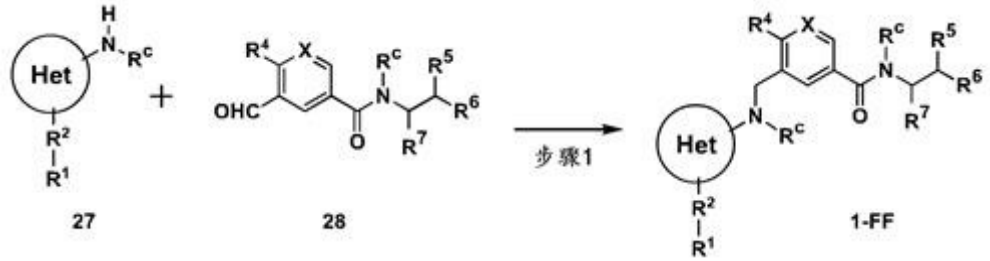
[0711] 在本步骤中,合适的是,反应温度通常应在20℃至200℃的范围内,尽管它根据所用原料和试剂的类型而变化。另外,根据需要可以使用微波反应设备。

[0712] 合适的是,反应时间通常应在1小时至24小时的范围内,尽管它根据所用原料的类型和反应温度而变化。

[0713] 其中L^1为$-NR^c-(CR^aR^b)_m-$并且R^a和R^b各自为H的化合物也可以如下生产。

[0714] 用于生产化合物[1-FF]的方法

[0715] [式11]

[0716] 

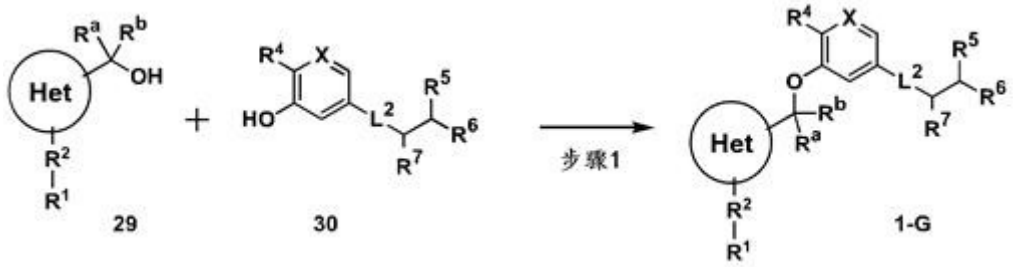
[0717] (在式中,R^1、R^2、R^4、R^5、R^6、R^7、R^c、L^2、Het和X如上定义。)

[0718] 步骤1

[0719] 本步骤是通过化合物27和化合物28的还原胺化反应获得化合物1-FF的步骤,并且化合物1-FF可以通过与用于生产上述化合物1-EE的方法的步骤1相同的方法来生产。

[0720] 用于生产化合物[1-G]的方法

[0721] [式12]

[0722] 

[0723] (在式中,R^1、R^2、R^4、R^5、R^6、R^7、R^c、L^2、Het和X如上定义。)

[0724] 步骤1

[0725] 本步骤是通过醇化合物29和醇化合物30的Mitsunobu反应获得醚化合物1-G的步骤,并且可以根据公知的方法进行。

[0726] 本步骤通常在偶氮二甲酸酯试剂和膦试剂存在下在适当的溶剂中进行。

[0727] 合适的是,相对于化合物30,化合物29的用量应在0.5摩尔当量至1.5摩尔当量的范围内。

[0728] 使用的偶氮二甲酸酯试剂的实例可以包括例如偶氮二甲酸二乙酯(下文称为"DEAD")、偶氮二甲酸二异丙酯(下文称为"DIAD")、偶氮二甲酸双(2-甲氧基乙)酯(下文称为"DMEAD")等。

[0729] 使用的膦试剂的实例可以包括例如三苯基膦、三丁基膦等。

[0730] 合适的是,相对于化合物29,偶氮二甲酸酯试剂的用量应在1摩尔当量至2摩尔当量的范围内。

[0731] 合适的是,相对于化合物29,膦试剂的用量应在1摩尔当量至2摩尔当量的范围内。

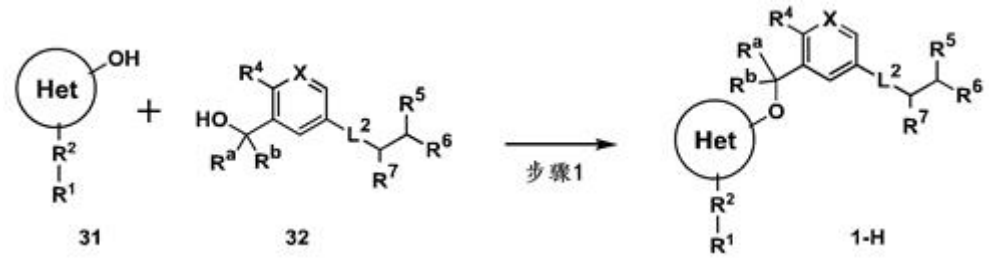
[0732] 尽管对所用的溶剂没有特别限制,只要其不参与反应即可,其实例可以包括例如烃,例如甲苯和二甲苯;醚,例如1,4-二氧杂环己烷、THF和DME;及其混合溶剂。

[0733] 在本步骤中,合适的是,反应温度通常应在0℃至100℃的范围内,尽管它根据所用原料和试剂的类型而变化。

[0734] 合适的是,反应时间通常应在0.5小时至24小时的范围内,尽管它根据所用原料的类型和反应温度而变化。

[0735] 用于生产化合物[1-H]的方法

[0736] [式13]

[0737] 

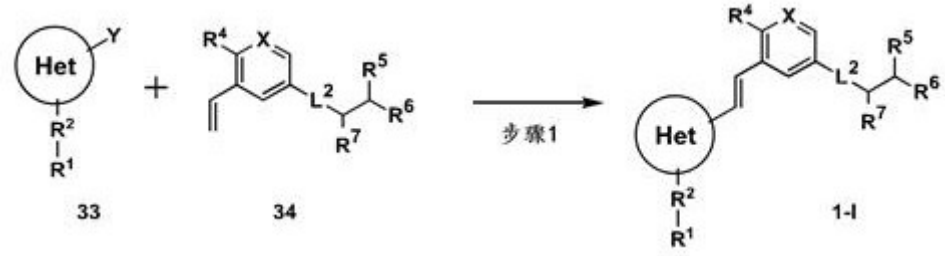
[0738] (在式中,R^1、R^2、R^4、R^5、R^6、R^7、R^c、L^2、Het和X如上定义。)

[0739] 步骤1

[0740] 本步骤是通过醇化合物31和醇化合物32的Mitsunobu反应获得醚化合物1-H的步骤,并且化合物1-H可以通过与用于生产上述化合物1-G的方法的步骤1相同的方法来生产。

[0741] 用于生产化合物[1-I]的方法

[0742] [式14]

[0743] 

[0744] (在式中,R^1、R^2、R^4、R^5、R^6、R^7、R^c、L^2、Het和X如上定义。Y为离去基团,并且其实例可以包括例如溴原子、碘原子和三氟甲磺酸根。)

[0745] 步骤1

[0746] 本步骤是在过渡金属(例如钯)存在下通过使化合物33和化合物34经受偶合反应获得化合物1-I的步骤。

[0747] 对于本反应,可以施用通常用于使用过渡金属的偶合反应(特别是Heck反应)的条件,并且其可以通过在文献(例如Org. Synth. 2005, 81, 63-76.; Heck等人, J. Org. Chem. 1972, 37, 2320-2322.;和Beletskaya等人, Chem. Rev. 2000, 100, 3009-3066)中所述的方法来进行。

[0748] 合适的是,相对于化合物34,化合物33的用量应在0.5摩尔当量至3摩尔当量的范围内。

[0749] 对用于本反应的有机金属催化剂没有特别限制。有机金属催化剂的优选的实例可以包括金属催化剂,例如三(二亚苄基丙酮)双钯-氯仿加合物(下文称为"$Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$")、三(二亚苄基丙酮)双钯(下文称为"$Pd_2(dba)_3$")、四三苯基膦钯(下文称为"$Pd(PPh_3)_4$")、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]-二氯钯(II)-二氯甲烷加合物(下文称为"$Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$")、双(三苯基膦)二氯化钯(II) (下文称为"$PdCl_2(PPh_3)_2$")、[1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁]-二氯钯(II) (下文称为"$Pd(dtbpf)Cl_2$")、双(三环己基膦)二氯化钯(II) (下文称为"$PdCl_2(PCy_3)_2$")、乙酸钯(II)(下文称为"$Pd(OAc)_2$")和[1,3-双(二苯基膦基)丙烷]镍(II)和这些金属催化剂的混合物。

[0750] 合适的是,相对于化合物33,过渡金属的用量例如应在0.01摩尔当量至0.3摩尔当量的范围内。

[0751] 在本步骤中,根据需要可以使用碱或盐。使用的碱或盐的实例可以包括例如碱或盐,例如碳酸钾、碳酸铯、碳酸钠、碳酸氢钠、乙酸钠、乙酸钾、磷酸三钠、磷酸三钾及其溶液;以及三乙胺(下文称为"TEA")、N,N-二异丙基乙胺(下文称为"DIPEA")、氯化锂和碘化铜(I)。

[0752] 合适的是,相对于化合物33,碱的用量例如应在1摩尔当量至4摩尔当量的范围内。

[0753] 在本步骤中,根据需要可以使用适当的配体。可以使用的配体的实例可以包括例如1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁(下文称为"dppf")、4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基呫吨(下文称为"Xantphos")、2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯(下文称为"XPhos")、2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘(下文称为"BINAP")、2-二环己基膦基-2',6'-二异丙基联苯(下文称为"RuPhos")、三苯基膦(下文称为"PPh_3")、三环己基膦(下文称为"PCy_3")等。

[0754] 合适的是,相对于使用的过渡金属,配体的用量例如应在1摩尔当量至5摩尔当量

的范围内。

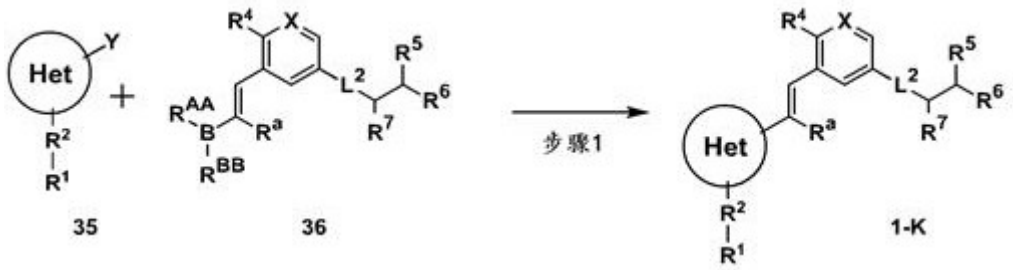
[0755] 尽管对在本步骤中使用的溶剂没有特别限制,只要其不参与反应即可,其实例可以包括例如烃,例如甲苯和二甲苯;醚,例如1,4-二氧杂环己烷、四氢呋喃(下文称为“THF”)和二甲氧基乙烷(下文称为“DME”);酰胺,例如N,N-二甲基甲酰胺(下文称为“DMF”)、N,N-二甲基乙酰胺(下文称为“DMA”)和N-甲基吡咯烷酮(下文称为“NMP”);醇,例如乙醇、2-丙醇和叔丁醇;水;及其混合溶剂。

[0756] 合适的是,反应温度通常应在20℃至200℃的范围内,尽管它根据所用原料和试剂的类型而变化。另外,根据需要可以使用微波反应设备。

[0757] 合适的是,反应时间通常应在0.1小时至24小时的范围内,尽管它根据所用原料的类型和反应温度而变化。

[0758] 用于生产化合物[1-K]的方法

[0759] [式15]

[0760] 

[0761] (在式中,R^1、R^2、R^4、R^5、R^6、R^7、R^a、L^2、Het和X如上定义。Y为离去基团,并且其实例可以包括例如溴原子、碘原子和三氟甲磺酸根。R^{AA}和R^{BB}各自表示羟基,或者R^{AA}和R^{BB}一起为-O-C$(CH_3)_2$-C$(CH_3)_2$-O-、-O-$(CH_2)_3$-O-或O-CH_2-C$(CH_3)_2$-CH_2-O-。)

[0762] 步骤1

[0763] 本步骤是在过渡金属(例如钯)存在下通过使化合物35和化合物36经受偶合反应获得化合物1-K的步骤。

[0764] 对于本反应,可以施用通常用于使用过渡金属的偶合反应(特别是Suzuki-Miyaura偶合反应)的条件,并且其可以通过在文献(例如Suzuki等人, Chem. Rev., 1995, 95, 2457-2483)中所述的方法来进行。

[0765] 合适的是,相对于化合物35,化合物36的用量应在0.5摩尔当量至3摩尔当量的范围内。

[0766] 对用于本反应的有机金属催化剂没有特别限制。有机金属催化剂的优选的实例可以包括金属催化剂,例如三(二亚苄基丙酮)双钯-氯仿加合物(下文称为“$Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$”)、三(二亚苄基丙酮)双钯(下文称为“$Pd_2(dba)_3$”)、四三苯基膦钯(下文称为“$Pd(PPh_3)_4$”)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]-二氯钯(II)-二氯甲烷加合物(下文称为“$Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$”)、双(三苯基膦)二氯化钯(II) (下文称为“$PdCl_2(PPh_3)_2$”)、[1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁]-二氯钯(II) (下文称为“$Pd(dtbpf)Cl_2$”)、双(三环己基膦)二氯化钯(II) (下文称为“$PdCl_2(PCy_3)_2$ ”、乙酸钯(II)(下文称为“$Pd(OAc)_2$”)和[1,3-双(二苯基膦基)丙烷]镍(II)和这些金属催化剂的混合物。

[0767] 合适的是,相对于化合物35,过渡金属的用量例如应在0.01摩尔当量至0.3摩尔当量的范围内。

[0768] 在本步骤中,根据需要可以使用碱或盐。使用的碱或盐的实例可以包括例如碱或盐,例如碳酸钾、碳酸铯、碳酸钠、碳酸氢钠、乙酸钠、乙酸钾、磷酸三钠、磷酸三钾及其溶液;以及三乙胺(下文称为"TEA")、N,N-二异丙基乙胺(下文称为"DIPEA")、氯化锂和碘化铜(I)。

[0769] 合适的是,相对于化合物35,碱的用量例如应在1摩尔当量至4摩尔当量的范围内。

[0770] 在本步骤中,根据需要可以使用适当的配体。可以使用的配体的实例可以包括例如1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁(下文称为"dppf)"、4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基呫吨(下文称为"Xantphos")、2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯(下文称为"XPhos")、2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘(下文称为"BINAP")、2-二环己基膦基-2',6'-二异丙基联苯(下文称为"RuPhos")、三苯基膦(下文称为"PPh_3")、三环己基膦(下文称为"PCy_3")等。

[0771] 合适的是,相对于使用的过渡金属,配体的用量例如应在1摩尔当量至5摩尔当量的范围内。

[0772] 尽管对在本步骤中使用的溶剂没有特别限制,只要其不参与反应即可,其实例可以包括例如烃,例如甲苯和二甲苯;醚,例如1,4-二氧杂环己烷、四氢呋喃(下文称为"THF")和二甲氧基乙烷(下文称为"DME");酰胺,例如N,N-二甲基甲酰胺(下文称为"DMF")、N,N-二甲基乙酰胺(下文称为"DMA")和N-甲基吡咯烷酮(下文称为"NMP");醇,例如乙醇、2-丙醇和叔丁醇;水;及其混合溶剂。

[0773] 合适的是,反应温度通常应在20℃至200℃的范围内,尽管它根据所用原料和试剂的类型而变化。另外,根据需要可以使用微波反应设备。

[0774] 合适的是,反应时间通常应在0.1小时至24小时的范围内,尽管它根据所用原料的类型和反应温度而变化。

[0775] 本发明的化合物具有针对PDGF受体激酶的抑制活性,如下述测试实施例所证明的。此外,由于本发明的化合物具有针对PDGF受体激酶的抑制活性,其有效用于呼吸疾病、癌症、平滑肌增殖性疾病、血管增殖性疾病、自身免疫/炎性疾病、代谢性疾病和血管阻塞性疾病。

[0776] 此外,本发明的化合物针对PDGF受体激酶的抑制活性对针对KIT激酶的抑制活性具有高选择性,如下述测试实施例所证明的,并因此可以预期本发明的化合物提供具有抑制的不期望的作用的PDGF受体激酶抑制剂,例如骨髓抑制。

[0777] 因此,本发明的化合物或其药学上可接受的盐可以用作例如其中涉及PDGF受体激酶的疾病的预防剂或治疗剂。

[0778] 本发明的化合物或其药学上可接受的盐可以应用的呼吸疾病的实例可以包括肺病和肺高压。首先,根据病因和病理将肺高压分类如下。

[0779] • 肺动脉高压(PAH);

[0780] • 由以下左心病引起的肺高压

[0781] 具有维持的射血分数的左心衰竭,

[0782] 具有减少的射血分数的左心衰竭,

[0783] 瓣膜病,和

[0784] 导致毛细血管后PH的先天性/获得性心血管病况;

[0785] • 由于肺病引起的肺高压和/或由于下面所示的疾病引起的血氧过少

[0786] 慢性阻塞性肺病(COPD),

[0787] 间质性(限制性)肺病,

[0788] 涉及限制性和阻塞性病症的混合病症的其它肺病,

[0789] 由肺病引起的缺氧病况,和

[0790] 发育障碍;

[0791] • 由肺动脉闭塞引起的以下肺高压

[0792] 慢性血栓栓塞性肺高压(CTEPH),和

[0793] 由于以下疾病(肉瘤、血管肉瘤、恶性肿瘤、非恶性肿瘤、由结缔组织病、先天性肺动脉狭窄、寄生虫等引起的血管炎和肺肿瘤血栓性微血管病(PTTM))的肺高压;和

[0794] • 由下面所示疾病引起的由细节未知的多因素机制引起的肺高压

[0795] 血液病(慢性溶血性贫血、骨髓增殖性疾病等),

[0796] 全身性和代谢性疾病(例如,肺部朗格汉斯细胞组织细胞增多病、戈谢病、糖原贮积病、神经纤维瘤、结节病等),

[0797] 其它(例如,有/无透析的慢性肾衰竭、纤维化纵隔炎等)和

[0798] 复杂先天性心脏畸形。

[0799] 例如,上述肺动脉高压(PAH)包括以下:

[0800] 特发性PAH;

[0801] 遗传性PAH (特别是BMPR2、TBX4、ACVRL1、ENG、SMAD9、KCNK3、SMAD1、CAV1、SMAD4、ATP13A3、SOX17、AQP1、GDF2或未知基因异常);

[0802] 药物和毒物诱导的PAH;

[0803] 由疾病引起的PAH (这里,“疾病”包括例如结缔组织疾病、HIV感染、门静脉高压、先天性分流性心脏病和血吸虫病);

[0804] 对钙通道阻断剂、肺静脉闭塞性疾病/肺毛细血管瘤样增生症(PVOD/PCH) (包括具有EIF2AK4突变的PVOD/PCH)的PAH长期应答者;和

[0805] 新生儿持续性肺高压(PPHN)。

[0806] 本发明的化合物或其药学上可接受的盐可以应用的炎性疾病和自身免疫疾病的实例可以包括硬皮病、哮喘、闭塞性细支气管炎、肺纤维化、系统性红斑狼疮(SLE)、混合性结缔组织病(MCTD)、干燥综合征、多肌炎/皮肌炎、克罗恩病、溃疡性结肠炎、血细胞减少症、肠易激综合征(IBS)、炎性肠病(IBD)、过敏性鼻炎、过敏性鼻窦炎、间质性肺病、特发性间质性肺炎、慢性阻塞性肺病(COPD)、合并的肺纤维化和肺气肿(CPFE)、成人呼吸窘迫综合征(ARDS)、银屑病、类风湿性关节炎、肥大细胞增多症、过敏综合征、血管性水肿、结节性红斑、多形性红斑、皮肤血管炎、皮肤炎症/疾病、荨麻疹和过敏性接触性皮炎。

[0807] 本发明的化合物或其药学上可接受的盐可以应用的癌症的实例可以包括急性髓性白血病(AML)、嗜酸细胞增多综合征、T淋巴细胞白血病、慢性粒单核细胞白血病(CMML)、慢性髓性白血病(CML)、慢性嗜酸细胞白血病、骨髓纤维化、隆突皮肤纤维肉瘤、神经胶质瘤、卵巢癌、子宫内膜癌、肝细胞癌、甲状腺癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、肾癌、软组织肉瘤、神经内分泌瘤、皮肤癌、间皮瘤、胆管癌、头颈部鳞状细胞癌、大肠癌、间质瘤、腺癌、胰腺癌、肥大细胞增多症和胃肠道间质瘤(GIST)。

[0808] 本发明的化合物或其药学上可接受的盐可以应用的平滑肌增殖性疾病的实例可

以包括血管再狭窄、动脉粥样硬化/闭塞性动脉硬化、烟雾病(特发性Willis环闭塞)、平滑肌瘤、淋巴管平滑肌瘤病、Williams综合征、结节性硬化、心绞痛、心肌梗塞、外周动脉疾病、肥厚性/扩张性心肌病和收缩性/舒张性心肌病。

[0809] 本发明的化合物或其药学上可接受的盐可以应用的血管增殖性疾病的实例可以包括年龄相关性黄斑变性(AMD)、奥斯勒病(遗传性出血性毛细血管扩张)、血管瘤、肿瘤血管生成和动静脉瘘。

[0810] 本发明的化合物或其药学上可接受的盐可以应用的代谢疾病的实例可以包括糖尿病(1型糖尿病或2型糖尿病)。

[0811] 本发明的化合物可以原样用作哺乳动物(例如人、小鼠、大鼠、兔、狗、猫、牛、马、猪和猴)的上述多种疾病的治疗剂,或者作为含有例如0.001%至99.5%,优选0.1%至90%的该化合物的药物组合物,其通过将所述化合物与药理学上可接受的载体等混合而获得。

[0812] 尽管考虑到患者的状况(例如年龄、体重和疾病的类型和严重程度、给药途径)、本发明的化合物的类型(它是否是盐以及盐的类型),希望调节作为药物的剂量,但是通常合适的是,对于成人,在口服给药的情况下,本发明的化合物或其药学上可接受的盐的有效量应在每天0.01 mg至5 g/成人的范围内,优选在1 mg至500 mg/成人的范围内。在一些情况下,较小的量可能是足够的,或者可能需要较大的量。通常,剂量可以一天一次给药,或者可以分开而一天给药若干次,或者在静脉内给药的情况下,剂量可以快速给药或在24小时内持续给药。

[0813] 本发明的化合物中的一个或多个氢、碳和/或其它原子可以各自被氢、碳和/或其它原子的同位素替代。这样的同位素的实例包括^{2}H、^{3}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{18}O、^{17}O、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{18}F、^{123}I和^{36}Cl,即氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、碘和氯。被这样的同位素取代的化合物也可用作医药产品,并且本发明包括本发明的化合物的所有放射性标记的产物。

[0814] 下文中,将参考对比实施例、实施例和测试实施例进一步详细描述本发明;但是,本发明并不限于那些实施例。

实施例

[0815] 在实施例中,将使用以下缩写。

[0816] TFA:三氟乙酸

[0817] Pd-C:钯-碳

[0818] $Pd_2(dba)_3$:三(二亚苄基丙酮)双钯

[0819] $Pd(PPh_3)_4$:四三苯基膦钯

[0820] $PdCl_2(PPh_3)_2$:双(三苯基膦)二氯化钯(Ⅱ)

[0821] $Pd(OAc)_2$:乙酸钯(II)

[0822] Xantphos:4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基呫吨

[0823] BINAP:2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘

[0824] PPh_3:三苯基膦

[0825] Boc_2O:二碳酸二叔丁酯

[0826] HATU:O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯

[0827] HBTU:O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯

[0828] THF:四氢呋喃

[0829] DME:二甲氧基乙烷

[0830] DMF:二甲基甲酰胺

[0831] DMSO:二甲基亚砜

[0832] NMP:N-甲基吡咯烷酮

[0833] DIPEA:N,N-二异丙基乙胺

[0834] TEA:三乙胺

[0835] BH_3-THF:硼烷-四氢呋喃络合物

[0836] $CDCl_3$:氘代氯仿

[0837] TLC:薄层色谱法

[0838] MS:质谱法

[0839] LCMS:高效液相色谱法-质谱法

[0840] ESI:电子喷雾电离

[0841] M:摩尔浓度(mol/L)

[0842] MS用LCMS测量。ESI用作用于电离的方法。质谱法的观察值表示为m/z。

[0843] LCMS的测量条件如下:

[0844] 分析仪器:ACQUITY UPLC MS/PDA系统(由Waters Corporation制造);

[0845] 质谱仪:Waters 3100 MS检测器;

[0846] 光电二极管阵列检测器:ACQUITY PDA检测器(UV检测波长:210-400 nm);

[0847] 柱:Acquity BEH C18,1.7 μm,2.1×50 mm;

[0848] 流速:0.5 mL/min;

[0849] 柱温:40℃;

[0850] 溶剂;

[0851] 溶液A:0.1%甲酸/H_2O (v/v;下文相同)

[0852] 溶液B:0.1%甲酸/乙腈。

[0853] 使用JNM-ECS400核磁共振光谱仪(由JEOL RESONANCE Inc.制造)测量^{1}H NMR光谱。观察到的峰表示为化学位移值δ (ppm) (s=单峰,d=二重峰,t=三重峰,q=四重峰,brs=宽单峰,m=多重峰,dd=双二重峰,ddd=双双二重峰,和dt=双三重峰)。

[0854] 在微波实验中,使用引发剂60 (由Biotage AB制造)。这可以实现40℃至250℃的温度,并且可以达到高达20巴的压力。

[0855] 在本说明书中化合物的名称通过使用符合IUPAC规则的命名软件ACD/NAME (注册商标,Advanced Chemistry Development Inc.)、通过使用ChemBioDraw (14.0版,由Cambridge Soft Corporation制造)或根据IUPAC命名规则给出。

[0856] 在化合物的名称中,描述符“r”和“s” (小写)是指根据IUPAC规则的假不对称碳原子的立体化学。

[0857] 参考实施例1:5-[(环丙基甲基)氨基]吡啶-3-甲酸

[0858] [步骤1]生产5-[(环丙基甲基)氨基]吡啶-3-甲酸甲酯

[0859] 向5-溴吡啶-3-甲酸甲酯(15.0 g)、1-环丙基甲胺(9.9 g)、BINAP (8.6 g)、碳酸铯(45.2 g)和$Pd(OAc)_2$ (1.6 g)中加入1,4-二氧杂环己烷(139 mL)。脱气后,将反应混合

物在80℃下在氩气气氛下搅拌过夜。用celite (R)滤出不溶物,且然后减压蒸除溶剂。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,以得到标题化合物(8.4 g)。MS (m/z):207.2 $[M+H]^+$

[0860] [步骤2]生产5-[(环丙基甲基)氨基]吡啶-3-甲酸

[0861] 向在步骤1中获得的5-[(环丙基甲基)氨基]吡啶-3-甲酸甲酯(8.4 g)在THF (81 mL)和甲醇(81 mL)中的溶液中加入一水合氢氧化锂(3.4 g)和水(81 mL),并将反应混合物在室温下搅拌过夜。减压蒸除溶剂。用水稀释反应混合物,且然后通过加入1M盐酸来中和。通过过滤收集沉淀的沉积物,以得到标题化合物(6.8 g)。MS (m/z):193.2 $[M+H]^+$

[0862] 参考实施例2:5-[环丙基(甲基)氨基]吡啶-3-甲酸

[0863] [步骤1]生产5-[环丙基(甲基)氨基]吡啶-3-甲酸甲酯

[0864] 通过使用N-甲基环丙胺(9.9 g)代替1-环丙基甲胺,通过如在参考实施例1的步骤1中所述的方法获得标题化合物(6.6 g)。MS (m/z):207.4 $[M+H]^+$

[0865] [步骤2]生产5-[环丙基(甲基)氨基]吡啶-3-甲酸

[0866] 通过使用在步骤1中获得的5-[环丙基(甲基)氨基]吡啶-3-甲酸甲酯(6.6 g)代替5-[(环丙基甲基)氨基]吡啶-3-甲酸甲酯,通过如在参考实施例1的步骤2中所述的方法获得标题化合物(4.3 g)。MS (m/z):193.4 $[M+H]^+$

[0867] 参考实施例3:5-[(3,3-二氟环丁基)氧基]吡啶-3-甲酸

[0868] [步骤1]生产5-[(3,3-二氟环丁基)氧基]吡啶-3-甲酸甲酯

[0869] 向5-羟基吡啶-3-甲酸甲酯(250 mg)、3,3-二氟环丁-1-醇(212 mg)和PPh3 (599 mg)在THF (4.1 mL)中的溶液中加入偶氮二甲酸二异丙酯(40%的甲苯溶液,1.12 mL),并将反应混合物在60℃下搅拌2小时。减压浓缩反应溶液,并将获得的残余物通过硅胶柱色谱法纯化,以得到标题化合物(170 mg)。MS (m/z):244.4 $[M+H]^+$

[0870] [步骤2]生产5-[(3,3-二氟环丁基)氧基]吡啶-3-甲酸

[0871] 通过使用在步骤1中获得的5-[(3,3-二氟环丁基)氧基]吡啶-3-甲酸甲酯(170 mg)代替5-[(环丙基甲基)氨基]吡啶-3-甲酸甲酯,通过如在参考实施例1的步骤2中所述的方法获得标题化合物(84 mg)。

[0872] 参考实施例4:5-[(4,4-二氟环已基)氧基]吡啶-3-甲酸

[0873] [步骤1]生产5-[(4,4-二氟环已基)氧基]吡啶-3-甲酸甲酯

[0874] 通过使用4,4-二氟环已-1-醇代替3,3-二氟环丁-1-醇,通过如在参考实施例3的步骤1中所述的方法获得标题化合物(450 mg)。MS (m/z):272.2 $[M+H]^+$

[0875] [步骤2]生产5-[(4,4-二氟环已基)氧基]吡啶-3-甲酸

[0876] 通过使用在步骤1中获得的5-[(4,4-二氟环已基)氧基]吡啶-3-甲酸甲酯(450 mg)代替5-[(环丙基甲基)氨基]吡啶-3-甲酸甲酯,通过如在参考实施例1的步骤2中所述的方法获得标题化合物(350 mg)。MS (m/z):258.2 $[M+H]^+$

[0877] 参考实施例5:5-[(1-甲基环丙基)甲氧基]吡啶-3-甲酸

[0878] [步骤1]生产5-[(1-甲基环丙基)甲氧基]吡啶-3-甲酸甲酯

[0879] 通过使用(1-甲基环丙基)甲醇(500 mg)代替3,3-二氟环丁-1-醇,通过如在参考实施例3的步骤1中所述的方法获得标题化合物(540 mg)。MS (m/z):222.1 $[M+H]^+$

[0880] [步骤2]生产5-[(1-甲基环丙基)甲氧基]吡啶-3-甲酸

[0881] 通过使用在步骤1中获得的5-[(1-甲基环丙基)甲氧基]吡啶-3-甲酸甲酯(540

mg)代替5-[(环丙基甲基)氨基]吡啶-3-甲酸甲酯,通过如在参考实施例1的步骤2中所述的方法获得标题化合物(340 mg)。MS (m/z):208.2 $[M+H]^+$

[0882] 参考实施例6:5-[(3,3-二氟环丁基)甲氧基]吡啶-3-甲酸

[0883] [步骤1]生产5-[(3,3-二氟环丁基)甲氧基]吡啶-3-甲酸甲酯

[0884] 通过使用(3,3-二氟环丁基)甲醇(500 mg)代替3,3-二氟环丁-1-醇,通过如在参考实施例3的步骤1中所述的方法获得标题化合物(1.10 g)。MS (m/z):258.1 $[M+H]^+$

[0885] [步骤2]生产5-[(3,3-二氟环丁基)甲氧基]吡啶-3-甲酸

[0886] 通过使用在步骤1中获得的5-[(3,3-二氟环丁基)甲氧基]吡啶-3-甲酸甲酯(1.10 g)代替5-[(环丙基甲基)氨基]吡啶-3-甲酸甲酯,通过如在参考实施例1的步骤2中所述的方法获得标题化合物(580 mg)。MS (m/z):244.2 $[M+H]^+$

[0887] 参考实施例7:3-氨基-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺

[0888] 向3-氨基-4-甲基苯甲酸(5.00 g)、(1S,2S)-2-氨基环己-1-醇盐酸盐(5.52 g)和HBTU (15.1 g)在THF (165 mL)中的悬浮液中加入DIPEA (17.2 mL),并将反应混合物在室温下搅拌2小时。用乙酸乙酯稀释反应溶液,并且用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水溶液洗涤有机层。有机层经无水硫酸镁干燥,且然后减压蒸除溶剂。将乙酸乙酯加入到获得的残余物中以将其悬浮,并且通过过滤收集沉积物,以得到标题化合物(6.10 g)。MS (m/z):249.2 $[M+H]^+$

[0889] 参考实施例8:4-氯-3-乙炔基苯甲酸甲酯

[0890] [步骤1]生产4-氯-3-[(三甲基甲硅烷基)乙炔基]苯甲酸甲酯

[0891] 向4-氯-3-碘苯甲酸甲酯(8.15 g)、乙炔基(三甲基)硅烷(2.78 g)、碘化铜(570 mg)、$Pd(PPh_3)_4$ (3.18 g)和TEA (55 mL)中加入THF (27.5 mL)。脱气后,将反应混合物在氩气气氛下在45℃下搅拌过夜。用celite (R)滤出不溶物,且然后减压蒸除溶剂。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,以得到标题化合物(6.8 g)。

[0892] [步骤2]生产4-氯-3-乙炔基苯甲酸甲酯

[0893] 将在步骤1中获得的4-氯-3-[(三甲基甲硅烷基)乙炔基]苯甲酸甲酯(6.8 g)溶解于THF (85 mL)中,向其中加入TBAF (1M THF溶液,31 mL),并将反应混合物在室温下搅拌30分钟。减压浓缩反应溶液,并将获得的残余物通过硅胶柱色谱法纯化,以得到标题化合物(2.6 g)。

[0894] 参考实施例9:3-乙炔基-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺

[0895] 通过使用3-乙炔基-4-甲基苯甲酸(500 mg)代替3-氨基-4-甲基苯甲酸,通过如在参考实施例7中所述的方法获得标题化合物(570 mg)。MS (m/z):258.2 $[M+H]^+$

[0896] 参考实施例10:2-(5-乙炔基吡啶-3-基)嘧啶

[0897] [步骤1]生产2-[5-(甲氧基甲氧基)吡啶-3-基]嘧啶

[0898] 向3-溴-5-(甲氧基甲氧基)吡啶(4.0 g)、双(频哪醇合)二硼(5.6 g)、乙酸钾(3.6 g)和$Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (1.5 g)中加入1,4-二氧杂环己烷(73 mL)。脱气后,将反应混合物在氩气气氛下在80℃下搅拌2.5小时。然后,向其中加入2-溴嘧啶(3.5 g)、碳酸钾(5.1 g)和水(0.5 mL),并将反应混合物在85℃下搅拌过夜。用乙酸乙酯稀释反应溶液,并且用水洗涤有机层。有机层经无水硫酸钠干燥,且然后减压蒸除溶剂。获得的残余物通过硅胶柱色谱法纯化,以得到标题化合物(3.6 g)。MS (m/z):218.4 $[M+H]^+$

[0899] [步骤2]生产5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-醇

[0900] 将在步骤1中获得的2-[5-(甲氧基甲氧基)吡啶-3-基]嘧啶(4.11 g)溶解于THF(38 mL)中,向其中加入35%盐酸(1.4 mL),并将反应混合物在室温下搅拌过夜。减压浓缩反应溶液。将碳酸氢钠水溶液加入到获得的残余物中以将其中和。通过过滤收集所得沉积物,以得到标题化合物(2.51 g)。MS (m/z):174.4 $[M+H]^+$

[0901] [步骤3]生产三氟甲磺酸5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基酯

[0902] 在冰冷却下,向在步骤2中获得的5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-醇(2.00 g)和TEA (2.10 mL)在二氯甲烷(38 mL)中的溶液中逐滴加入三氟甲磺酸酐(2.27 mL),并将反应混合物在相同的温度下搅拌1小时。减压浓缩反应溶液,并将获得的残余物通过硅胶柱色谱法纯化,以得到标题化合物(770 mg)。MS (m/z):306.4 $[M+H]^+$

[0903] [步骤4]生产2-{5-[(三甲基甲硅烷基)乙炔基]吡啶-3-基}嘧啶

[0904] 通过使用在步骤3中获得的三氟甲磺酸5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基酯(770 mg)代替4-氯-3-碘苯甲酸甲酯,通过如在参考实施例8的步骤1中所述的方法获得标题化合物(570 mg)。MS (m/z):254.5 $[M+H]^+$

[0905] [步骤5]生产2-(5-乙炔基吡啶-3-基)嘧啶

[0906] 通过使用在步骤4中获得的2-{5-[(三甲基甲硅烷基)乙炔基]吡啶-3-基}嘧啶(570 mg)代替4-氯-3-[(三甲基甲硅烷基)乙炔基]苯甲酸甲酯,通过如在参考实施例8的步骤2中所述的方法获得标题化合物(350 mg)。MS (m/z):182.4 $[M+H]^+$

[0907] 参考实施例11:3-溴-4-氯-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]苯甲酰胺

[0908] 通过使用3-溴-4-氯苯甲酸(250 mg)代替3-氨基-4-甲基苯甲酸,通过如在参考实施例7中所述的方法获得标题化合物(315 mg)。MS (m/z):332.4 $[M+H]^+$

[0909] 参考实施例12:6-溴-N-(环丙基甲基)吡嗪-2-胺

[0910] 向2,6-二溴吡嗪(500 mg)在DMF (1 mL)中的溶液中加入1-环丙基甲胺(449 mg)和碳酸钾(871 mg),并将反应混合物密封在耐压不锈钢容器中,并在120℃下搅拌8小时。用乙酸乙酯稀释反应溶液。用水和饱和盐水溶液洗涤后,减压蒸除溶剂。获得的残余物通过硅胶柱色谱法纯化,以得到标题化合物(400 mg)。

[0911] 参考实施例13:5-乙炔基-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-6-甲基吡啶-3-甲酰胺

[0912] [步骤1]生产5-溴-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-6-甲基吡啶-3-甲酰胺

[0913] 通过使用5-溴-6-甲基吡啶-3-甲酸(250 mg)代替3-氨基-4-甲基苯甲酸,通过如在参考实施例7中所述的方法获得标题化合物(380 mg)。MS (m/z):313.4 $[M+H]^+$

[0914] [步骤2]生产N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-6-甲基-5-[(三甲基甲硅烷基)乙炔基]吡啶-3-甲酰胺

[0915] 通过使用在步骤1中获得的5-溴-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-6-甲基吡啶-3-甲酰胺(100 mg)代替4-氯-3-碘苯甲酸甲酯,通过如在参考实施例8的步骤1中所述的方法获得标题化合物(40 mg)。MS (m/z):331.5 $[M+H]^+$

[0916] [步骤3]生产5-乙炔基-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-6-甲基吡啶-3-甲酰胺

[0917] 通过使用在步骤2中获得的N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-6-甲基-5-[(三甲基甲硅烷基)乙炔基]吡啶-3-甲酰胺(40 mg)代替4-氯-3-[(三甲基甲硅烷基)乙炔基]苯甲酸甲酯,通过如在参考实施例8的步骤2中所述的方法获得标题化合物(23 mg)。MS (m/z):259.5

$[M+H]^+$

[0918] 参考实施例14:2-(异喹啉-4-基)嘧啶-4-胺

[0919] 向2-氯嘧啶-4-胺(200 mg)、异喹啉-4-基硼酸(294 mg)、1M碳酸钠水溶液(3.1 mL)和$Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (126 mg)中加入1,4-二氧杂环己烷(5 mL)。脱气并用氩气替换后,将反应混合物在氩气气氛下在90℃下搅拌2小时。减压浓缩反应溶液,并将获得的残余物通过硅胶柱色谱法纯化,以得到标题化合物(300 mg)。

[0920] 参考实施例15:(1S)-1-(5-苯基吡啶-3-基)乙-1-胺

[0921] 通过使用(1S)-1-(5-溴吡啶-3-基)乙-1-胺盐酸盐(300 mg)和苯基硼酸(185 mg)代替2-氯嘧啶-4-胺和异喹啉-4-基硼酸,通过如在参考实施例14中所述的方法获得标题化合物(280 mg)。MS (m/z):199.2 $[M+H]^+$

[0922] 参考实施例16:(1S)-1-([3,3'-联吡啶]-5-基)乙-1-胺

[0923] [步骤1]生产(SS)-N-[(1E)-1-(5-溴吡啶-3-基)亚乙基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺

[0924] 将1-(5-溴吡啶-3-基)乙-1-酮(25 g)和(SS)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(18.2 g)溶解于THF (500 mL)中,向其中加入原钛酸四乙酯(57 g),并将反应混合物在65℃下搅拌过夜。用乙酸乙酯稀释反应溶液,并向其中加入水。通过celite (R)过滤反应溶液并减压蒸除溶剂。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,以得到标题化合物(34 g)。MS (m/z):303.0 $[M+H]^+$

[0925] [步骤2]生产(SS)-N-[(1S)-1-(5-溴吡啶-3-基)乙基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺

[0926] 将二氯(对异丙基甲苯)钌(II)二聚物(6.86 g)、2-氨基-2-甲基-1-丙醇(2.14 mL)和4A分子筛(34 g)在2-丙醇(560 mL)中的悬浮液在氩气气氛下在80℃下搅拌30分钟。然后,在50℃下搅拌反应溶液的同时,向其中加入在步骤1中获得的(SS)-N-[(1E)-1-(5-溴吡啶-3-基)亚乙基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(34 g)在2-丙醇(9 mL)中的溶液和叔丁醇钾(6.29 g),并将反应混合物在相同的温度下搅拌6小时。通过celite (R)过滤反应溶液并减压蒸除溶剂。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,以得到标题化合物(24.2 g)。MS (m/z):305.1 $[M+H]^+$

[0927] [步骤3]生产(SS)-N-[(1S)-1-([3,3'-联吡啶]-5-基)乙基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺

[0928] 通过使用在步骤2中获得的(SS)-N-[(1S)-1-(5-溴吡啶-3-基)乙基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(23.2 g)和吡啶-3-基硼酸(11.2 g)代替2-氯嘧啶-4-胺和异喹啉-4-基硼酸,通过如在参考实施例14中所述的方法获得标题化合物(22.7 g)。MS (m/z):304.2 $[M+H]^+$

[0929] [步骤4]生产(1S)-1-([3,3'-联吡啶]-5-基)乙-1-胺

[0930] 在冰冷却下,向在步骤3中获得的(SS)-N-[(1S)-1-([3,3'-联吡啶]-5-基)乙基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(22.7 g)在甲醇(150 mL)中的溶液中加入氯化氢(2M甲醇溶液,5.46 mL),并将反应混合物在室温下搅拌3小时。减压浓缩反应溶液,并且获得的残余物使用氨基改性的球形硅胶通过柱色谱法纯化,以得到标题化合物(12.9 g)。MS (m/z):200.2 $[M+H]^+$

[0931] 参考实施例17:(1S)-1-[5-(苯基乙炔基)吡啶-3-基]乙-1-胺二盐酸盐

[0932] [步骤1]生产(SS)-2-甲基-N-{(1S)-1-[5-(苯基乙炔基)吡啶-3-基]乙基}丙烷-

2-亚磺酰胺

[0933] 通过使用在参考实施例16的步骤2中获得的(SS)-N-[(1S)-1-(5-溴吡啶-3-基)乙基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(500 mg)和乙炔基苯(335 mg)代替4-氯-3-碘苯甲酸甲酯和乙炔基(三甲基)硅烷,通过如在参考实施例8的步骤1中所述的方法获得标题化合物(530 mg)。MS (m/z):327.2 $[M+H]^+$

[0934] [步骤2]:生产(1S)-1-[5-(苯基乙炔基)吡啶-3-基]乙-1-胺二盐酸盐

[0935] 在冰冷却下,向在步骤1中获得的(SS)-2-甲基-N-{(1S)-1-[5-(苯基乙炔基)吡啶-3-基]乙基}丙烷-2-亚磺酰胺(530 mg)在甲醇(8.1 mL)中的溶液中加入氯化氢(2M甲醇溶液,0.18 mL),并将反应混合物在室温下搅拌过夜。减压浓缩反应溶液,并将乙酸乙酯加入到获得的残余物中以将其悬浮。通过过滤收集沉积物,以得到标题化合物(500 mg)。MS (m/z):223.2 $[M+H]^+$

[0936] 参考实施例18:(1S)-1-[5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基]乙-1-胺

[0937] [步骤1]生产(SS)-2-甲基-N-{(1S)-1-[5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基]乙基}丙烷-2-亚磺酰胺

[0938] 通过使用在参考实施例16的步骤2中获得的(SS)-N-[(1S)-1-(5-溴吡啶-3-基)乙基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(600 mg)代替3-溴-5-(甲氧基甲氧基)吡啶,通过如在参考实施例10的步骤1中所述的方法获得标题化合物(420 mg)。MS (m/z):305.4 $[M+H]^+$

[0939] [步骤2]:生产(1S)-1-[5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基]乙-1-胺

[0940] 通过使用在步骤1中获得的(SS)-2-甲基-N-{(1S)-1-[5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基]乙基}丙烷-2-亚磺酰胺(420 mg)代替(SS)-N-[(1S)-1-([3,3'-联吡啶]-5-基)乙基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺,通过如在参考实施例16的步骤4中所述的方法获得标题化合物(200 mg)。MS (m/z):201.3 $[M+H]^+$

[0941] 参考实施例19:吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-甲醛

[0942] [步骤1]生产(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)甲醇

[0943] 向吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-甲酸(100 mg)在THF (2 mL)中的溶液中加入氢化锂铝(1M已烷溶液,1.5 mL),并将反应混合物在50℃下搅拌5小时。在0℃下向反应溶液中加入甲醇和四水合L-(+)-酒石酸钾钠,并将反应混合物在室温下搅拌过夜。减压浓缩反应溶液,并将获得的残余物通过硅胶柱色谱法纯化,以得到标题化合物(57 mg)。MS (m/z):155.3 $[M+H]^+$

[0944] [步骤2]生产吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-甲醛

[0945] 向在步骤1中获得的(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)甲醇(57 mg)在THF (1.2 mL)中的溶液中加入二氧化锰(160 mg),并将反应混合物在室温下搅拌过夜。在过滤反应溶液以去除不溶物后,减压浓缩滤液,以得到标题化合物(42 mg)。

[0946] 参考实施例20:5-氨基-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-6-甲基吡啶-3-甲酰胺

[0947] 通过使用5-氨基-6-甲基吡啶-3-甲酸(915 mg)代替3-氨基-4-甲基苯甲酸,通过如在参考实施例7中所述的方法获得标题化合物(1.17 g)。MS (m/z):250.2 $[M+H]^+$

[0948] 参考实施例21:N-(5-甲酰基吡啶-2-基)吗啉-4-甲酰胺

[0949] [步骤1]生产(5-甲酰基吡啶-2-基)氨基甲酸苯酯

[0950] 向6-氨基吡啶-3-甲醛(250 mg)在THF (5.1 mL)中的溶液中加入TEA (0.57 mL)

和氯甲酸苯酯(304 mg),并将反应混合物在室温下搅拌过夜。减压浓缩反应溶液,并将获得的残余物通过硅胶柱色谱法纯化,以得到标题化合物(246 mg)。MS (m/z):243.2 $[M+H]^+$

[0951] [步骤2]生产N-(5-甲酰基吡啶-2-基)吗啉-4-甲酰胺

[0952] 向在步骤1中获得的(5-甲酰基吡啶-2-基)氨基甲酸苯酯(40 mg)在NMP (0.34 mL)中的溶液中加入吗啉(43 mg)和TEA (0.072 mL),并将反应混合物在室温下搅拌3小时。减压浓缩反应溶液,并将获得的残余物通过硅胶柱色谱法纯化,以得到标题化合物(246 mg)。MS (m/z):236.1 $[M+H]^+$

[0953] 参考实施例22:N-环丙基-N'-(5-甲酰基吡啶-2-基)-N-甲基脲

[0954] 通过使用N-甲基环丙胺(94 mg)代替吗啉,通过如在参考实施例21的步骤2中所述的方法获得标题化合物(21 mg)。MS (m/z):220.1 $[M+H]^+$

[0955] 参考实施例23:7-甲酰基-2,3-二氢-4H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4-甲酸叔丁酯

[0956] [步骤1]生产7-溴-2,3-二氢-4H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4-甲酸叔丁酯

[0957] 向7-溴-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪(160 mg)在THF (2.5 mL)中的溶液中加入TEA (0.01 mL)、Boc_2O (0.19 mL)和DMAP (4.5 mg),并将反应混合物在室温下搅拌过夜。减压浓缩反应溶液,并将获得的残余物通过硅胶柱色谱法纯化,以得到标题化合物(177 mg)。MS (m/z):315.1 $[M+H]^+$

[0958] [步骤2]生产7-乙烯基-2,3-二氢-4H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4-甲酸叔丁酯

[0959] 通过使用在步骤1中获得的7-溴-2,3-二氢-4H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4-甲酸叔丁酯(177 mg)和2-乙烯基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(172 mg)代替2-氯嘧啶-4-胺和异喹啉-4-基硼酸,通过如在参考实施例14中所述的方法获得标题化合物(118 mg)。MS (m/z):263.2 $[M+H]^+$

[0960] [步骤3]生产7-甲酰基-2,3-二氢-4H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4-甲酸叔丁酯

[0961] 在在步骤2中获得的7-乙烯基-2,3-二氢-4H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4-甲酸叔丁酯(118 mg)在二氯甲烷(2 mL)中的溶液中,经30分钟在-78℃下进行鼓泡O_3。然后,将氩气鼓泡至溶液中直至其变为无色。向其中加入三苯基膦(142 mg),并将反应混合物在室温下搅拌过夜。将水加入到反应溶液中,并且用二氯甲烷萃取反应混合物。经无水硫酸钠干燥有机层后,减压去除溶剂,以得到标题化合物,为粗产物。

[0962] 参考实施例24:6-(1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-3-甲醛

[0963] [步骤1]生产5-乙烯基-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶

[0964] 通过使用5-溴-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶(142 mg) (例如,通过如在WO 2006/038100中所述的方法合成)和2-乙烯基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(117 mg)代替2-氯嘧啶-4-胺和异喹啉-4-基硼酸,通过如在参考实施例14中所述的方法获得标题化合物(90 mg)。MS (m/z):173.1 $[M+H]^+$

[0965] [步骤2]生产6-(1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-3-甲醛

[0966] 通过使用在步骤1中获得的5-乙烯基-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶(90 mg)代替7-乙烯基-2,3-二氢-4H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4-甲酸叔丁酯,通过如在参考实施例23的步骤3中所述的方法获得标题化合物(306 mg),为粗产物。MS (m/z):175.1 $[M+H]^+$

[0967] 参考实施例25:5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-甲醛

[0968] [步骤1]生产[5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基]甲醇

[0969] 向5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-甲酸甲酯(44 mg) (例如,通过如在Angew. Chem. Int. Ed. 2011, 50, 8944-8947中所述的方法合成。)在甲醇(2.2 mL)中的溶液中加入硼氢化钠(41 mg),并将反应混合物在室温下搅拌过夜。将水加入到反应溶液中,并减压蒸除溶剂。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,以得到标题化合物。

[0970] [步骤2]生产5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-甲醛

[0971] 通过使用在步骤1中获得的[5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基]甲醇代替吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)甲醇,通过如在参考实施例19的步骤2中所述的方法获得标题化合物(22 mg)。

[0972] 参考实施例26:3-甲酰基-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺

[0973] 通过使用3-甲酰基-4-甲基苯甲酸(100 mg)代替3-氨基-4-甲基苯甲酸,通过如在参考实施例7中所述的方法获得标题化合物(134 mg)。MS (m/z):262.5 $[M+H]^+$

[0974] 参考实施例27:5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-胺二盐酸盐

[0975] [步骤1]生产(5-溴吡啶-3-基)-2-亚氨基二碳酸二叔丁酯

[0976] 通过使用5-溴吡啶-3-胺(25.0 g)代替7-溴-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪,通过如在参考实施例23的步骤1中所述的方法获得标题化合物(40.0 g)。MS (m/z):373.4 $[M+H]^+$

[0977] [步骤2]生产[5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基]-2-亚氨基二碳酸二叔丁酯

[0978] 通过使用在步骤1中获得的(5-溴吡啶-3-基)-2-亚氨基二碳酸二叔丁酯(30.0 g)代替3-溴-5-(甲氧基甲氧基)吡啶,通过如在参考实施例10的步骤1中所述的方法获得标题化合物(14.3 g)。MS (m/z):373.5 $[M+H]^+$

[0979] [步骤3]生产5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-胺二盐酸盐

[0980] 向在步骤2中获得的[5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基]-2-亚氨基二碳酸二叔丁酯(14.3 g)在乙醇(128 mL)中的溶液中加入氯化氢(4M乙酸乙酯溶液,14 mL),并将反应混合物在60℃下搅拌3小时。减压浓缩反应溶液,并将残余物悬浮于乙酸乙酯中,以通过过滤收集沉积物。用乙酸乙酯洗涤沉积物,且然后干燥,以得到标题化合物(3.5 g)。MS (m/z):173.4 $[M+H]^+$

[0981] 参考实施例28:3-甲酰基-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]苯甲酰胺

[0982] 通过使用3-甲酰基苯甲酸(500 mg)代替3-氨基-4-甲基苯甲酸,通过如在参考实施例7中所述的方法获得标题化合物(590 mg)。MS (m/z):248.5 $[M+H]^+$

[0983] 参考实施例29:4-氟-3-甲酰基-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]苯甲酰胺

[0984] 通过使用4-氟-3-甲酰基苯甲酸(300 mg)代替3-氨基-4-甲基苯甲酸,通过如在参考实施例7中所述的方法获得标题化合物(300 mg)。MS (m/z):266.5 $[M+H]^+$

[0985] 参考实施例30:5-甲酰基-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-6-甲基吡啶-3-甲酰胺

[0986] [步骤1]生产5-乙烯基-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-6-甲基吡啶-3-甲酰胺

[0987] 通过使用在参考实施例13的步骤1中获得的5-溴-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-6-甲基吡啶-3-甲酰胺(750 mg)和2-乙烯基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(479 mg)代替2-氯嘧啶-4-胺和异喹啉-4-基硼酸,通过如在参考实施例14中所述的方法获得标题化合物(614 mg)。MS (m/z):261.2 $[M+H]^+$

[0988] [步骤2]生产5-甲酰基-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-6-甲基吡啶-3-甲酰胺

[0989] 通过使用在步骤1中获得的5-乙烯基-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-6-甲基吡啶-3-甲酰胺(614 mg)代替7-乙烯基-2,3-二氢-4H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4-甲酸叔丁酯,通过如在参考实施例23的步骤3中所述的方法获得标题化合物(360 mg)。MS (m/z):263.2 $[M+H]^+$

[0990] 参考实施例31:4-氯-3-(羟基甲基)苯甲酸甲酯

[0991] 在0℃下,向4-氯-3-甲酰基苯甲酸甲酯(200 mg)在甲醇(3.4 mL)和THF (3.4 mL)中的溶液中加入硼氢化钠(38 mg),并将反应混合物在室温下搅拌过夜。将水加入到反应溶液中,并减压蒸除溶剂。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,以得到标题化合物(130 mg)。

[0992] 参考实施例32:3-[(乙基氨基)甲基]-4-甲基苯甲酸甲酯

[0993] 向3-甲酰基-4-甲基苯甲酸甲酯(500 mg)在甲醇(11 mL)中的溶液中加入乙胺(2M甲醇溶液,2.8 mL),并将反应混合物在室温下搅拌30分钟。然后,向其中加入硼氢化钠(159 mg),并将反应混合物在室温下搅拌2小时。将水加入到反应溶液中,并减压蒸除溶剂。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,以得到标题化合物(423 mg)。MS (m/z):208.2 $[M+H]^+$

[0994] 参考实施例33:5-甲酰基-6-甲基吡啶-3-甲酸乙酯

[0995] [步骤1]生产5-乙烯基-6-甲基吡啶-3-甲酸乙酯

[0996] 通过使用5-溴-6-甲基吡啶-3-甲酸乙酯(4.2 g)和2-乙烯基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(3.7 g)代替2-氯嘧啶-4-胺和异喹啉-4-基硼酸,通过如在参考实施例14中所述的方法获得标题化合物(3.0 g)。MS (m/z):192.1 $[M+H]^+$

[0997] [步骤2]生产5-甲酰基-6-甲基吡啶-3-甲酸乙酯

[0998] 通过使用在步骤1中获得的5-乙烯基-6-甲基吡啶-3-甲酸乙酯(3.0 g)代替7-乙烯基-2,3-二氢-4H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4-甲酸叔丁酯,通过如在参考实施例23的步骤3中所述的方法获得标题化合物(2.7 g)。MS (m/z):194.1 $[M+H]^+$

[0999] 参考实施例34:1-[(5-溴吡啶-3-基)甲基]-4-甲基哌嗪

[1000] 向5-溴吡啶-3-甲醛(500 mg)在二氯甲烷(11 mL)中的溶液中加入乙酸(0.15 mL)和1-甲基哌嗪(808 mg),并将反应混合物在室温下搅拌1小时。然后,向其中加入三乙酰氧基硼氢化钠(1.14 g),并将反应混合物在室温下搅拌2小时。将水加入到反应溶液中,并减压蒸除溶剂。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,以得到标题化合物(700 mg)。MS (m/z):270.1 $[M+H]^+$

[1001] 参考实施例35:4-[(5-溴吡啶-3-基)甲基]吗啉

[1002] 通过使用吗啉(703 mg)代替1-甲基哌嗪,通过如在参考实施例34中所述的方法获得标题化合物(570 mg)。MS (m/z):257.1 $[M+H]^+$

[1003] 参考实施例36:5-溴-N-(氧杂环己烷-4-基)吡啶-3-胺

[1004] 通过使用3,5-二溴吡啶和氧杂环己烷-4-胺(256 mg)代替5-溴吡啶-3-甲酸甲酯和1-环丙基甲胺,通过如在参考实施例1的步骤1中所述的方法获得标题化合物(230 mg)。MS (m/z):257.0 $[M+H]^+$

[1005] 参考实施例37:5-溴-N-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-3-胺

[1006] 通过使用3,5-二溴吡啶和1-甲基哌啶-4-胺(304 mg)代替5-溴吡啶-3-甲酸甲酯和1-环丙基甲胺,通过如在参考实施例1的步骤1中所述的方法获得标题化合物(300 mg)。MS (m/z):270.1 $[M+H]^+$

[1007] 参考实施例38:1-[(5-溴吡啶-3-基)甲基]-4-乙基哌嗪

[1008] 通过使用1-乙基哌嗪(921 mg)代替1-甲基哌嗪,通过如在参考实施例34中所述的方法获得标题化合物(680 mg)。MS (m/z):284.1 $[M+H]^+$

[1009] 参考实施例39:5-溴-N-(氧杂环丁烷-3-基)吡啶-3-胺

[1010] 通过使用3,5-二溴吡啶(1.00 g)和氧杂环丁烷-3-胺(309 mg)代替5-溴吡啶-3-甲酸甲酯和1-环丙基甲胺,通过如在参考实施例1的步骤1中所述的方法获得标题化合物(410 mg)。MS (m/z):229.3 $[M+H]^+$

[1011] 参考实施例40:5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基-2-亚氨基二碳酸二叔丁酯

[1012] [步骤1]生产2-[双(叔丁氧基羰基)氨基]-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-6(5H)-甲酸苄酯

[1013] 通过使用2-氨基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-6(5H)-甲酸苄酯(600 mg)代替7-溴-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪,通过如在参考实施例23的步骤1中所述的方法获得标题化合物(960 mg)。

[1014] [步骤2]生产5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基-2-亚氨基二碳酸二叔丁酯

[1015] 脱气后,在氩气气氛下,向在步骤1中获得的2-[双(叔丁氧基羰基)氨基]-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-6(5H)-甲酸苄酯(960 mg)在甲醇(100 mL)中的溶液中加入5% Pd-C(400 mg),同时在室温下搅拌溶液。在氢气气氛下,将反应混合物在室温下搅拌4小时。通过celite (R)过滤反应溶液,且然后减压蒸除溶剂,以得到标题化合物(700 mg)。

[1016] 参考实施例41:3-氨基-N-[(1S,2S)-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}环己基]-4-甲基苯甲酰胺

[1017] 向在参考实施例7中获得的3-氨基-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺(800 mg)在二氯甲烷(16 mL)中的溶液中加入三氟甲磺酸叔丁基二甲基甲硅烷基酯(1.11 g)和2,6-二甲基吡啶(690 mg),并将反应混合物在室温下搅拌过夜。用乙酸乙酯稀释反应溶液。用水和饱和盐水溶液洗涤后,减压蒸除溶剂。获得的残余物通过硅胶柱色谱法纯化,以得到标题化合物(661 mg)。MS (m/z):363.3 $[M+H]^+$

[1018] 参考实施例42:3-(氨基甲基)-4-甲基苯甲酸甲酯

[1019] [步骤1]生产3-[(羟基亚氨基)甲基]-4-甲基苯甲酸甲酯

[1020] 向3-甲酰基-4-甲基苯甲酸甲酯(1.00 g)在甲醇(20 mL)中的溶液中加入50%羟胺水溶液(1.32 mL),并将反应混合物在50℃下搅拌2小时。减压浓缩反应溶液,并将乙酸乙酯加入到获得的残余物中。用水和饱和盐水溶液洗涤有机层。有机层经无水硫酸镁干燥,且然后减压蒸除溶剂,以得到标题化合物(1.02 g)。MS (m/z):194.4 $[M+H]^+$

[1021] [步骤2]生产3-(氨基甲基)-4-甲基苯甲酸甲酯

[1022] 向在步骤1中获得的3-[(羟基亚氨基)甲基]-4-甲基苯甲酸甲酯(1.02 g)中加入氯化氢(2M甲醇溶液,15 mL)。脱气后,在氩气气氛下加入5% Pd-C (500 mg),同时在室温下搅拌反应混合物。在氢气气氛下,将反应混合物在室温下搅拌3小时。通过celite (R)过滤反应溶液,且然后减压蒸除溶剂。向获得的残余物中加入氢氧化钠水溶液以将其碱化,且然后用乙酸乙酯萃取混合物。用饱和盐水溶液洗涤有机层,并经无水硫酸镁干燥,且然后减压蒸除溶剂,以得到标题化合物(820 mg)。MS (m/z):180.4 $[M+H]^+$

[1023] 参考实施例43:3-溴-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺

[1024] 通过使用3-溴-4-甲基苯甲酸(16.6 g)代替3-氨基-4-甲基苯甲酸,通过如在参考实施例7中所述的方法获得标题化合物(23.0 g)。MS (m/z):312.0 $[M+H]^+$

[1025] 实施例1:2-(环丙基氨基)-N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺

[1026] [步骤1]生产3-[(2-溴-1,3-噻唑-5-羰基)氨基]-4-甲基苯甲酸甲酯

[1027] 向2-溴-1,3-噻唑-5-甲酸(2.20 g)在DMF (20 mL)中的溶液中顺序加入3-氨基-4-甲基苯甲酸甲酯(1.75 g)、HATU (4.83 g)和DIPEA (3.66 mL),并将反应混合物在室温下搅拌6小时。用乙酸乙酯稀释反应溶液,并且用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水溶液洗涤有机层。有机层经无水硫酸镁干燥,且然后减压蒸除溶剂。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,以得到标题化合物(1.02 g)。

[1028] [步骤2]生产3-{[2-(环丙基氨基)-1,3-噻唑-5-羰基]氨基}-4-甲基苯甲酸甲酯

[1029] 向在步骤1中获得的3-[(2-溴-1,3-噻唑-5-羰基)氨基]-4-甲基苯甲酸甲酯(150 mg)在NMP (0.5 mL)中的溶液中加入环丙胺(121 mg),并将反应混合物在80℃下搅拌6小时。在将反应溶液冷却后,将其通过硅胶柱色谱法纯化,以得到标题化合物(105 mg)。

[1030] [步骤3]生产3-{[2-(环丙基氨基)-1,3-噻唑-5-羰基]氨基}-4-甲基苯甲酸

[1031] 通过使用在步骤2中获得的3-{[2-(环丙基氨基)-1,3-噻唑-5-羰基]氨基}-4-甲基苯甲酸甲酯(103 mg)代替5-[(环丙基甲基)氨基]吡啶-3-甲酸甲酯,通过如在参考实施例1的步骤2中所述的方法获得标题化合物(90 mg)。

[1032] [步骤4]生产2-(环丙基氨基)-N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺

[1033] 向在步骤3中获得的3-{[2-(环丙基氨基)-1,3-噻唑-5-羰基]氨基}-4-甲基苯甲酸(30 mg)在DMF (1 mL)中的溶液中顺序加入HATU (54 mg)和DIPEA (0.065 mL),并将反应混合物在室温下搅拌10分钟。然后,向其中加入(1S,2S)-2-氨基环己-1-醇盐酸盐(22 mg),并将反应混合物在室温下搅拌1小时。用乙酸乙酯稀释反应溶液,并且用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水溶液洗涤有机层。有机层经无水硫酸镁干燥,然后减压蒸除溶剂。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,以得到标题化合物(16 mg)。

[1034] 实施例2:N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)-5-苯基吡啶-3-甲酰胺

[1035] [步骤1]生产3-[(5-溴吡啶-3-羰基)氨基]-4-甲基苯甲酸甲酯

[1036] 通过使用5-溴吡啶-3-甲酸(1.00 g)代替2-溴-1,3-噻唑-5-甲酸,通过如在实施例1的步骤1中所述的方法获得标题化合物(1.70 g)。MS (m/z):349.0 $[M+H]^+$

[1037] [步骤2]生产3-[(5-溴吡啶-3-羰基)氨基]-4-甲基苯甲酸

[1038] 通过使用在步骤1中获得的3-[(5-溴吡啶-3-羰基)氨基]-4-甲基苯甲酸甲酯(650 mg)代替5-[(环丙基甲基)氨基]吡啶-3-甲酸甲酯,通过如在参考实施例1的步骤2中所述的方法获得标题化合物(505 mg)。MS (m/z):335.0 $[M+H]^+$

[1039] [步骤3]生产5-溴-N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)吡啶-3-甲酰胺

[1040] 通过使用在步骤2中获得的3-[(5-溴吡啶-3-羰基)氨基]-4-甲基苯甲酸(505 mg)

代替3-{[2-(环丙基氨基)-1,3-噻唑-5-羰基]氨基}-4-甲基苯甲酸,通过如在实施例1的步骤4中所述的方法获得标题化合物(650 mg)。MS (m/z):432.1 $[M+H]^+$

[1041] [步骤4]生产N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)-5-苯基吡啶-3-甲酰胺

[1042] 通过使用在步骤3中获得的5-溴-N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)吡啶-3-甲酰胺(50 mg)和苯基硼酸(17 mg)代替2-氯嘧啶-4-胺和异喹啉-4-基硼酸,通过如在参考实施例14中所述的方法获得标题化合物(40 mg)。

[1043] 实施例3:2-(环丙基甲基)-N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺

[1044] [步骤1]生产3-{[2-(环丙基甲基)-1,3-噻唑-5-羰基]氨基}-4-甲基苯甲酸甲酯

[1045] 通过使用2-(环丙基甲基)-1,3-噻唑-5-甲酸(100 mg)代替2-溴-1,3-噻唑-5-甲酸,通过如在实施例1的步骤1中所述的方法获得标题化合物(160 mg)。MS (m/z):331.5 $[M+H]^+$

[1046] [步骤2]生产3-{[2-(环丙基甲基)-1,3-噻唑-5-羰基]氨基}-4-甲基苯甲酸

[1047] 通过使用在步骤1中获得的3-{[2-(环丙基甲基)-1,3-噻唑-5-羰基]氨基}-4-甲基苯甲酸甲酯(160 mg)代替5-[(环丙基甲基)氨基]吡啶-3-甲酸甲酯,通过如在参考实施例1的步骤2中所述的方法获得标题化合物(145 mg)。MS (m/z):317.4 $[M+H]^+$

[1048] [步骤3]生产2-(环丙基甲基)-N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺

[1049] 通过使用在步骤2中获得的3-{[2-(环丙基甲基)-1,3-噻唑-5-羰基]氨基}-4-甲基苯甲酸(40 mg)代替3-{[2-(环丙基氨基)-1,3-噻唑-5-羰基]氨基}-4-甲基苯甲酸,通过如在实施例1的步骤4中所述的方法获得标题化合物(38 mg)。

[1050] 实施例5:N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)-2-苯基-1,3-噁唑-5-甲酰胺

[1051] 通过使用2-苯基-1,3-噁唑-5-甲酸(30 mg)和在参考实施例7中获得的3-氨基-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺(43 mg)代替2-溴-1,3-噻唑-5-甲酸和3-氨基-4-甲基苯甲酸甲酯,通过如在实施例1的步骤1中所述的方法获得标题化合物(53 mg)。

[1052] 实施例6:N-(5-{[(1S)-2-羟基-1-苯基乙基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)-5-苯基吡啶-3-甲酰胺

[1053] [步骤1]生产4-甲基-3-[(5-苯基吡啶-3-羰基)氨基]苯甲酸甲酯

[1054] 通过使用在实施例2的步骤1中获得的3-[(5-溴吡啶-3-羰基)氨基]-4-甲基苯甲酸甲酯(1.00 g)和苯基硼酸(419 mg)代替2-氯嘧啶-4-胺和异喹啉-4-基硼酸,通过如在参考实施例14中所述的方法获得标题化合物(1.00 g)。MS (m/z):347.2 $[M+H]^+$

[1055] [步骤2]生产4-甲基-3-[(5-苯基吡啶-3-羰基)氨基]苯甲酸

[1056] 通过使用在步骤1中获得的4-甲基-3-[(5-苯基吡啶-3-羰基)氨基]苯甲酸甲酯(1.00 g)代替5-[(环丙基甲基)氨基]吡啶-3-甲酸甲酯,通过如在参考实施例1的步骤2中所述的方法获得标题化合物(910 mg)。MS (m/z):333.2 $[M+H]^+$

[1057] [步骤3]生产N-(5-{[(1S)-2-羟基-1-苯基乙基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)-5-苯基吡啶-3-甲酰胺

[1058] 通过使用在步骤2中获得的4-甲基-3-[(5-苯基吡啶-3-羰基)氨基]苯甲酸(40 mg)和(2S)-2-氨基-2-苯基乙-1-醇(25 mg)代替3-{[2-(环丙基氨基)-1,3-噻唑-5-羰基]氨基}-4-甲基苯甲酸和(1S,2S)-2-氨基环己-1-醇盐酸盐,通过如在实施例1的步骤4中所述的方法获得标题化合物(38 mg)。

[1059] 实施例17:5-[环丙基(甲基)氨基]-N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)吡啶-3-甲酰胺

[1060] 通过使用在参考实施例2中获得的5-[环丙基(甲基)氨基]吡啶-3-甲酸(70 mg)和在参考实施例7中获得的3-氨基-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺(90 mg)代替2-溴-1,3-噻唑-5-甲酸和3-氨基-4-甲基苯甲酸甲酯,通过如在实施例1的步骤1中所述的方法获得标题化合物(43 mg)。

[1061] 实施例20:5-(3-氟苯基)-N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)吡啶-3-甲酰胺

[1062] 通过使用在实施例2的步骤3中获得的5-溴-N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)吡啶-3-甲酰胺(61 mg)和(3-氟苯基)硼酸(28 mg)代替2-氯嘧啶-4-胺和异喹啉-4-基硼酸,通过如在参考实施例14中所述的方法获得标题化合物(43 mg)。

[1063] 实施例24:5-(环丙基甲氧基)-N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)吡啶-3-甲酰胺

[1064] 通过使用5-(环丙基甲氧基)吡啶-3-甲酸(40 mg)和在参考实施例7中获得的3-氨基-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺(57 mg)代替2-溴-1,3-噻唑-5-甲酸和3-氨基-4-甲基苯甲酸甲酯,通过如在实施例1的步骤1中所述的方法获得标题化合物(58 mg)。

[1065] 实施例26:2-[(2-环丙基乙基)氨基]-N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺

[1066] [步骤1]生产3-[(2-氯-1,3-噻唑-5-羰基)氨基]-4-甲基苯甲酸甲酯

[1067] 在冰冷却下,向3-氨基-4-甲基苯甲酸甲酯(6.89 g)在THF (80 mL)中的搅动的溶液中逐滴加入2-氯-1,3-噻唑-5-碳酰氯(8.31 g)在THF (80 mL)中的溶液,并将反应混合物在相同的温度下搅拌30分钟。用乙酸乙酯稀释反应溶液,并且用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水溶液洗涤有机层。有机层经无水硫酸钠干燥,且然后减压蒸除溶剂。将水加入到获得的残余物中以将其悬浮,并且通过过滤收集沉积物,以得到标题化合物(12.5 g)。MS (m/z):311.4 $[M+H]^+$

[1068] [步骤2]生产3-[(2-氯-1,3-噻唑-5-羰基)氨基]-4-甲基苯甲酸

[1069] 通过使用在步骤1中获得的3-[(2-氯-1,3-噻唑-5-羰基)氨基]-4-甲基苯甲酸甲酯(12.5 g)代替5-[(环丙基甲基)氨基]吡啶-3-甲酸甲酯,通过如在参考实施例1的步骤2中所述的方法获得标题化合物(10.4 g)。MS (m/z):297.4 $[M+H]^+$

[1070] [步骤3]生产2-氯-N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺

[1071] 通过使用在步骤2中获得的3-[(2-氯-1,3-噻唑-5-羰基)氨基]-4-甲基苯甲酸(7.5 g)代替3-{[2-(环丙基氨基)-1,3-噻唑-5-羰基]氨基}-4-甲基苯甲酸,通过如在实施例1的步骤4中所述的方法获得标题化合物(9.8 g)。MS (m/z):394.2 $[M+H]^+$

[1072] [步骤4]生产N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)-5-苯基吡啶-3-甲酰胺

[1073] 通过使用在步骤3中获得的2-氯-N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺(90 mg)和2-环丙基乙-1-胺(249 mg)代替3-[(2-溴-1,3-噻唑-5-羰基)氨基]-4-甲基苯甲酸甲酯和环丙胺,通过如在实施例1的步骤2中所述的方法获得标题化合物(72 mg)。

[1074] 实施例57:3-[(5-溴吡啶-3-基)乙炔基]-4-氯-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]苯甲酰胺

[1075] [步骤1]生产3-[(5-溴吡啶-3-基)乙炔基]-4-氯苯甲酸甲酯

[1076] 通过使用在参考实施例8中获得的4-氯-3-乙炔基苯甲酸甲酯(1.01 g)和3-溴-5-碘吡啶(1.47 g)代替乙炔基(三甲基)硅烷和4-氯-3-碘苯甲酸甲酯,通过如在参考实施例8的步骤1中所述的方法获得标题化合物(1.60 g)。MS (m/z):350.0 $[M+H]^+$

[1077] [步骤2]生产3-[(5-溴吡啶-3-基)乙炔基]-4-氯苯甲酸

[1078] 通过使用在步骤1中获得的3-[(5-溴吡啶-3-基)乙炔基]-4-氯苯甲酸甲酯(600 mg)代替5-[(环丙基甲基)氨基]吡啶-3-甲酸甲酯,通过如在参考实施例1的步骤2中所述的方法获得标题化合物(360 mg)。MS (m/z):335.9 $[M+H]^+$

[1079] [步骤3]生产3-[(5-溴吡啶-3-基)乙炔基]-4-氯-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]苯甲酰胺

[1080] 通过使用在步骤2中获得的3-[(5-溴吡啶-3-基)乙炔基]-4-氯苯甲酸(370 mg)代替3-{[2-(环丙基氨基)-1,3-噻唑-5-羰基]氨基}-4-甲基苯甲酸,通过如在实施例1的步骤4中所述的方法获得标题化合物(170 mg)。

[1081] 实施例58:4-氯-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-3-[(5-苯基吡啶-3-基)乙炔基]苯甲酰胺

[1082] 通过使用在实施例57中获得的3-[(5-溴吡啶-3-基)乙炔基]-4-氯-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]苯甲酰胺(50 mg)和苯基硼酸(15 mg)代替2-氯嘧啶-4-胺和异喹啉-4-基硼酸,通过如在参考实施例14中所述的方法获得标题化合物(5 mg)。

[1083] 实施例59:N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-[(5-甲基吡啶-3-基)乙炔基]苯甲酰胺

[1084] 通过使用在参考实施例9中获得的3-乙炔基-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺(30 mg)和3-溴-5-甲基吡啶(30 mg)代替乙炔基(三甲基)硅烷和4-氯-3-碘苯甲酸甲酯,通过如在参考实施例8的步骤1中所述的方法获得标题化合物(14 mg)。

[1085] 实施例61:3-[(5-溴吡啶-3-基)乙炔基]-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺

[1086] 通过使用在参考实施例9中获得的3-乙炔基-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺(20.5 g)和3-溴-5-碘吡啶(24.8 g)代替乙炔基(三甲基)硅烷和4-氯-3-碘苯甲酸甲酯,通过如在参考实施例8的步骤1中所述的方法获得标题化合物(14.5 g)。

[1087] 实施例62:N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-{[5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基]乙炔基}苯甲酰胺

[1088] 向在实施例61中获得的3-[(5-溴吡啶-3-基)乙炔基]-N-[(1S,2S)-2-羟基环己

基]-4-甲基苯甲酰胺(30 mg)、2-(三丁基甲锡烷基)嘧啶(54 mg)、$Pd(PPh_3)_4$ (17 mg)、碘化铜(7 mg)和氟化铯(22 mg)中加入DMF (0.5 mL),并使用微波反应设备将该混合物在150℃下搅拌30分钟。在将反应溶液冷却后,将其通过硅胶柱色谱法纯化,以得到标题化合物(15 mg)。

[1089] 实施例67:3-[(5-环丙基吡啶-3-基)乙炔基]-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺

[1090] 通过使用在实施例61中获得的3-[(5-溴吡啶-3-基)乙炔基]-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺(400 mg)和环丙基硼酸(249 mg)代替2-氯嘧啶-4-胺和异喹啉-4-基硼酸,通过如在参考实施例14中所述的方法获得标题化合物(250 mg)。

[1091] 实施例76:3-[(5-溴吡啶-3-基)乙炔基]-N-[(1S,2S)-1,3-二羟基-1-苯基丙-2-基]-4-甲基苯甲酰胺

[1092] [步骤1]生产3-[(5-溴吡啶-3-基)乙炔基]-4-甲基苯甲酸

[1093] 通过使用3-乙炔基-4-甲基苯甲酸(40 mg)和3-溴-5-碘吡啶(71 mg)代替乙炔基(三甲基)硅烷和4-氯-3-碘苯甲酸甲酯,通过如在参考实施例8的步骤1中所述的方法获得标题化合物(47 mg)。MS (m/z):316.2 $[M+H]^+$

[1094] [步骤2]生产3-[(5-溴吡啶-3-基)乙炔基]-N-[(1S,2S)-1,3-二羟基-1-苯基丙-2-基]-4-甲基苯甲酰胺

[1095] 通过使用在步骤1中获得的3-[(5-溴吡啶-3-基)乙炔基]-4-甲基苯甲酸(25 mg)和(1S,2S)-2-氨基-1-苯基丙-1,3-二醇(16 mg)代替3-{[2-(环丙基氨基)-1,3-噻唑-5-羰基]氨基}-4-甲基苯甲酸和(1S,2S)-2-氨基环己-1-醇盐酸盐,通过如在实施例1的步骤4中所述的方法获得标题化合物(28 mg)。

[1096] 实施例77:N^1-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-N3-(5-苯基吡啶-3-基)苯-1,3-二甲酰胺

[1097] [步骤1]生产5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯甲酸甲酯

[1098] 通过使用3-(甲氧基羰基)-4-甲基苯甲酸(500 mg)代替3-{[2-(环丙基氨基)-1,3-噻唑-5-羰基]氨基}-4-甲基苯甲酸,通过如在实施例1的步骤4中所述的方法获得标题化合物(600 mg)。MS (m/z):292.3 $[M+H]^+$

[1099] [步骤2]生产5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯甲酸

[1100] 通过使用在步骤1中获得的5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯甲酸甲酯(600 mg)代替5-[(环丙基甲基)氨基]吡啶-3-甲酸甲酯,通过如在参考实施例1的步骤2中所述的方法获得标题化合物(430 mg)。MS (m/z):278.3 $[M+H]^+$

[1101] [步骤3]生产N^3-(5-溴吡啶-3-基)-N1-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯-1,3-二甲酰胺

[1102] 通过使用在步骤2中获得的5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯甲酸(200 mg)和5-溴吡啶-3-胺(137 mg)代替2-溴-1,3-噻唑-5-甲酸和3-氨基-4-甲基苯甲酸甲酯,通过如在实施例1的步骤1中所述的方法获得标题化合物(166 mg)。MS (m/z):432.3 $[M+H]^+$

[1103] [步骤4]生产N^1-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-N3-(5-苯基吡啶-3-基)苯-1,3-二甲酰胺

[1104] 通过使用在步骤3中获得的N^3-(5-溴吡啶-3-基)-N1-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯-1,3-二甲酰胺(50 mg)和苯基硼酸(17 mg)代替2-氯嘧啶-4-胺和异喹啉-4-基硼酸,通过如在参考实施例14中所述的方法获得标题化合物(40 mg)。

[1105] 实施例78:N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-{[2-(吡啶-3-基)嘧啶-4-基]氨基}苯甲酰胺

[1106] [步骤1]生产4-甲基-3-{[2-(吡啶-3-基)嘧啶-4-基]氨基}苯甲酸甲酯

[1107] 通过使用3-溴-4-甲基苯甲酸甲酯(350 mg)和2-(吡啶-3-基)嘧啶-4-胺(263 mg)代替5-溴吡啶-3-甲酸甲酯和1-环丙基甲胺,通过如在参考实施例1的步骤1中所述的方法获得标题化合物(280 mg)。

[1108] [步骤2]生产4-甲基-3-{[2-(吡啶-3-基)嘧啶-4-基]氨基}苯甲酸

[1109] 通过使用在步骤1中获得的4-甲基-3-{[2-(吡啶-3-基)嘧啶-4-基]氨基}苯甲酸甲酯(280 mg)代替5-[(环丙基甲基)氨基]吡啶-3-甲酸甲酯,通过如在参考实施例1的步骤2中所述的方法获得标题化合物(180 mg)。

[1110] [步骤3]生产N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-{[2-(吡啶-3-基)嘧啶-4-基]氨基}苯甲酰胺

[1111] 通过使用4-甲基-3-{[2-(吡啶-3-基)嘧啶-4-基]氨基}苯甲酸(50 mg)代替3-{[2-(环丙基氨基)-1,3-噻唑-5-羰基]氨基}-4-甲基苯甲酸,通过如在实施例1的步骤4中所述的方法获得标题化合物(50 mg)。

[1112] 实施例83:3-(2-氨基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-6(5H)-基)-N-[(1S,2S)-1,3-二羟基-1-苯基丙-2-基]-4-甲基苯甲酰胺

[1113] [步骤1]生产3-{2-[双(叔丁氧基羰基)氨基]-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-6(5H)-基}-4-甲基苯甲酸甲酯

[1114] 通过使用在参考实施例40中获得的3-溴-4-甲基苯甲酸甲酯(84 mg)和5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基-2-亚氨基二碳酸二叔丁酯(86 mg)代替5-溴吡啶-3-甲酸甲酯和1-环丙基甲胺,通过如在参考实施例1的步骤1中所述的方法获得标题化合物(54 mg)。MS (m/z):499.6 $[M+H]^+$

[1115] [步骤2]生产3-(2-氨基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-6(5H)-基)-4-甲基苯甲酸甲酯

[1116] 向在步骤1中获得的3-{2-[双(叔丁氧基羰基)氨基]-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-6(5H)-基}-4-甲基苯甲酸甲酯(70 mg)中加入氯化氢(2M甲醇溶液,2.1 mL),并将反应混合物在50℃下搅拌5小时。在将反应溶液冷却后,将其通过硅胶柱色谱法纯化,以得到标题化合物(10 mg)。MS (m/z):299.5 $[M+H]^+$

[1117] [步骤3]生产3-(2-氨基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-6(5H)-基)-4-甲基苯甲酸

[1118] 通过使用在步骤2中获得的3-(2-氨基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-6(5H)-基)-4-甲基苯甲酸甲酯(10 mg)代替5-[(环丙基甲基)氨基]吡啶-3-甲酸甲酯,通过如在参考实施例1的步骤2中所述的方法获得标题化合物。MS (m/z):285.3 $[M+H]^+$

[1119] [步骤4]生产3-(2-氨基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-6(5H)-基)-N-[(1S,2S)-1,3-二羟基-1-苯基丙-2-基]-4-甲基苯甲酰胺

[1120] 通过使用在步骤3中获得的3-(2-氨基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-6(5H)-基)-

4-甲基苯甲酸和(1S,2S)-2-氨基-1-苯基丙-1,3-二醇(11 mg)代替3-{[2-(环丙基氨基)-1,3-噻唑-5-羰基]氨基}-4-甲基苯甲酸和(1S,2S)-2-氨基环己-1-醇盐酸盐,通过如在实施例1的步骤4中所述的方法获得标题化合物(6 mg)。

[1121] 实施例84:N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-{[(1S)-1-(5-苯基吡啶-3-基)乙基]氨基}苯甲酰胺

[1122] [步骤1]生产4-甲基-3-{[(1S)-1-(5-苯基吡啶-3-基)乙基]氨基}苯甲酸甲酯

[1123] 通过使用在参考实施例15中获得的3-溴-4-甲基苯甲酸甲酯(324 mg)和(1S)-1-(5-苯基吡啶-3-基)乙-1-胺(280 mg)代替5-溴吡啶-3-甲酸甲酯和1-环丙基甲胺,通过如在参考实施例1的步骤1中所述的方法获得标题化合物(220 mg)。MS (m/z):347.3 $[M+H]^+$

[1124] [步骤2]生产4-甲基-3-{[(1S)-1-(5-苯基吡啶-3-基)乙基]氨基}苯甲酸

[1125] 通过使用在步骤1中获得的4-甲基-3-{[(1S)-1-(5-苯基吡啶-3-基)乙基]氨基}苯甲酸甲酯(220 mg)代替5-[(环丙基甲基)氨基]吡啶-3-甲酸甲酯,通过如在参考实施例1的步骤2中所述的方法获得标题化合物(180 mg)。MS (m/z):333.3 $[M+H]^+$

[1126] [步骤3]生产N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-{[(1S)-1-(5-苯基吡啶-3-基)乙基]氨基}苯甲酰胺

[1127] 通过使用在步骤2中获得的4-甲基-3-{[(1S)-1-(5-苯基吡啶-3-基)乙基]氨基}苯甲酸(50 mg)代替3-{[2-(环丙基氨基)-1,3-噻唑-5-羰基]氨基}-4-甲基苯甲酸,通过如在实施例1的步骤4中所述的方法获得标题化合物(60 mg)。

[1128] 实施例85:3-{[(1S)-1-([3,3'-联吡啶]-5-基)乙基]氨基}-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺

[1129] [步骤1]生产3-{[(1S)-1-([3,3'-联吡啶]-5-基)乙基]氨基}-4-甲基苯甲酸甲酯

[1130] 通过使用在参考实施例16中获得的3-溴-4-甲基苯甲酸甲酯(13.9 g)和(1S)-1-([3,3'-联吡啶]-5-基)乙-1-胺(11.0 g)代替5-溴吡啶-3-甲酸甲酯和1-环丙基甲胺,通过如在参考实施例1的步骤1中所述的方法获得标题化合物(10.3 g)。MS (m/z):348.3 $[M+H]^+$

[1131] [步骤2]生产3-{[(1S)-1-([3,3'-联吡啶]-5-基)乙基]氨基}-4-甲基苯甲酸

[1132] 通过使用在步骤1中获得的3-{[(1S)-1-([3,3'-联吡啶]-5-基)乙基]氨基}-4-甲基苯甲酸甲酯(10.3 g)代替5-[(环丙基甲基)氨基]吡啶-3-甲酸甲酯,通过如在参考实施例1的步骤2中所述的方法获得标题化合物(8.7 g)。MS (m/z):334.4 $[M+H]^+$

[1133] [步骤3]生产3-{[(1S)-1-([3,3'-联吡啶]-5-基)乙基]氨基}-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺

[1134] 通过使用在步骤2中获得的3-{[(1S)-1-([3,3'-联吡啶]-5-基)乙基]氨基}-4-甲基苯甲酸(8.7 g)代替3-{[2-(环丙基氨基)-1,3-噻唑-5-羰基]氨基}-4-甲基苯甲酸,通过如在实施例1的步骤4中所述的方法获得标题化合物(9.4 g)。

[1135] 实施例87:3-{[(1S)-1-([3,4'-联吡啶]-5-基)乙基]氨基}-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺

[1136] [步骤1]生产3-{[(1R)-1-(5-溴吡啶-3-基)乙基]氨基}-4-甲基苯甲酸甲酯

[1137] 通过使用3-碘-4-甲基苯甲酸甲酯(6.49 g)和(1S)-1-(5-溴吡啶-3-基)乙-1-胺(3.78 g)代替5-溴吡啶-3-甲酸甲酯和1-环丙基甲胺,通过如在参考实施例1的步骤1中所述的方法获得标题化合物(1.80 g)。MS (m/z):349.0 $[M+H]^+$

[1138] [步骤2]生产3-{[(1R)-1-(5-溴吡啶-3-基)乙基]氨基}-4-甲基苯甲酸

[1139] 通过使用在步骤1中获得的3-{[(1R)-1-(5-溴吡啶-3-基)乙基]氨基}-4-甲基苯甲酸甲酯(1.00 g)代替5-[(环丙基甲基)氨基]吡啶-3-甲酸甲酯,通过如在参考实施例1的步骤2中所述的方法获得标题化合物(820 mg)。MS (m/z):335.1 $[M+H]^+$

[1140] [步骤3]生产3-{[(1S)-1-(5-溴吡啶-3-基)乙基]氨基}-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺

[1141] 通过使用在步骤2中获得的3-{[(1R)-1-(5-溴吡啶-3-基)乙基]氨基}-4-甲基苯甲酸(820 mg)代替3-{[2-(环丙基氨基)-1,3-噻唑-5-羰基]氨基}-4-甲基苯甲酸,通过如在实施例1的步骤4中所述的方法获得标题化合物(920 mg)。MS (m/z):432.3 $[M+H]^+$

[1142] [步骤4]生产3-{[(1S)-1-([3,4'-联吡啶]-5-基)乙基]氨基}-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺

[1143] 通过使用在步骤3中获得的3-{[(1S)-1-(5-溴吡啶-3-基)乙基]氨基}-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺(30 mg)和吡啶-4-基硼酸(10 mg)代替2-氯嘧啶-4-胺和异喹啉-4-基硼酸,通过如在参考实施例14中所述的方法获得标题化合物(9 mg)。

[1144] 实施例89:3-{[(1S)-1-([2,3'-联吡啶]-5'-基)乙基]氨基}-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺

[1145] [步骤1]生产3-{[(1S)-1-([2,3'-联吡啶]-5'-基)乙基]氨基}-4-甲基苯甲酸甲酯

[1146] 通过使用在实施例87的步骤1中获得的3-{[(1R)-1-(5-溴吡啶-3-基)乙基]氨基}-4-甲基苯甲酸甲酯(150 mg)和2-溴吡啶(170 mg)代替3-溴-5-(甲氧基甲氧基)吡啶和2-溴嘧啶,通过如在参考实施例10的步骤1中所述的方法获得标题化合物(90 mg)。MS (m/z):348.2 $[M+H]^+$

[1147] [步骤2]生产3-{[(1S)-1-([2,3'-联吡啶]-5'-基)乙基]氨基}-4-甲基苯甲酸

[1148] 通过使用在步骤1中获得的3-{[(1S)-1-([2,3'-联吡啶]-5'-基)乙基]氨基}-4-甲基苯甲酸甲酯(90 mg)代替5-[(环丙基甲基)氨基]吡啶-3-甲酸甲酯,通过如在参考实施例1的步骤2中所述的方法获得标题化合物(86 mg)。MS (m/z):334.2 $[M+H]^+$

[1149] [步骤3]生产3-{[(1S)-1-([2,3'-联吡啶]-5'-基)乙基]氨基}-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺

[1150] 通过使用在步骤2中获得的3-{[(1S)-1-([2,3'-联吡啶]-5'-基)乙基]氨基}-4-甲基苯甲酸(70 mg)代替3-{[2-(环丙基氨基)-1,3-噻唑-5-羰基]氨基}-4-甲基苯甲酸,通过如在实施例1的步骤4中所述的方法获得标题化合物(10 mg)。

[1151] 实施例91:3-{[(5-溴吡啶-3-基)甲基]氨基}-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺

[1152] 通过使用在参考实施例7中获得的3-氨基-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺(1.6 g)代替1-甲基哌嗪,通过如在参考实施例34中所述的方法获得标题化合物(2.0 g)。

[1153] 实施例92:N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-{[(5-苯基吡啶-3-基)甲基]氨基}苯甲酰胺

[1154] 通过使用在实施例91中获得的3-{[(5-溴吡啶-3-基)甲基]氨基}-N-[(1S,2S)-2-

羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺(30 mg)和苯基硼酸(10 mg)代替2-氯嘧啶-4-胺和异喹啉-4-基硼酸,通过如在参考实施例14中所述的方法获得标题化合物(23 mg)。

[1155] 实施例94:3-({[5-(环丙基乙炔基)吡啶-3-基]甲基}氨基)-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺

[1156] 通过使用乙炔基环丙烷(63 mg)和在实施例91中获得的3-{[(5-溴吡啶-3-基)甲基]氨基}-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺(100 mg)代替乙炔基(三甲基)硅烷和4-氯-3-碘苯甲酸甲酯,通过如在参考实施例8的步骤1中所述的方法获得标题化合物(64 mg)。

[1157] 实施例95:N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-({[5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基]甲基}氨基)苯甲酰胺

[1158] [步骤1]生产3-{[(5-溴吡啶-3-基)甲基]氨基}-4-甲基苯甲酸甲酯

[1159] 通过使用3-氨基-4-甲基苯甲酸甲酯(9.0 g)代替1-甲基哌嗪,通过如在参考实施例34中所述的方法获得标题化合物(13.0 g)。MS (m/z):335.3 $[M+H]^+$

[1160] [步骤2]生产4-甲基-3-({[5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基]甲基}氨基)苯甲酸甲酯

[1161] 通过使用在步骤1中获得的3-{[(5-溴吡啶-3-基)甲基]氨基}-4-甲基苯甲酸甲酯(13.0 g)代替3-溴-5-(甲氧基甲氧基)吡啶,通过如在参考实施例10的步骤1中所述的方法获得标题化合物(9.0 g)。MS (m/z):335.5 $[M+H]^+$

[1162] [步骤3]生产4-甲基-3-({[5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基]甲基}氨基)苯甲酸

[1163] 通过使用在步骤2中获得的4-甲基-3-({[5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基]甲基}氨基)苯甲酸甲酯(9.0 g)代替5-[(环丙基甲基)氨基]吡啶-3-甲酸甲酯,通过如在参考实施例1的步骤2中所述的方法获得标题化合物(6.6 g)。MS (m/z):321.5 $[M+H]^+$

[1164] [步骤4]生产N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-({[5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基]甲基}氨基)苯甲酰胺

[1165] 通过使用在步骤3中获得的4-甲基-3-({[5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基]甲基}氨基)苯甲酸(6.0 g)代替3-{[2-(环丙基氨基)-1,3-噻唑-5-羰基]氨基}-4-甲基苯甲酸,通过如在实施例1的步骤4中所述的方法获得标题化合物(5.5 g)。

[1166] 实施例96:N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-{[(喹啉-3-基)甲基]氨基}苯甲酰胺

[1167] [步骤1]生产4-甲基-3-{[(喹啉-3-基)甲基]氨基}苯甲酸甲酯

[1168] 通过使用3-氨基-4-甲基苯甲酸甲酯(210 mg)和喹啉-3-甲醛(200 mg)代替1-甲基哌嗪和5-溴吡啶-3-甲醛,通过如在参考实施例34中所述的方法获得标题化合物(230 mg)。

[1169] [步骤2]生产4-甲基-3-{[(喹啉-3-基)甲基]氨基}苯甲酸

[1170] 通过使用在步骤1中获得的4-甲基-3-{[(喹啉-3-基)甲基]氨基}苯甲酸甲酯(230 mg)代替5-[(环丙基甲基)氨基]吡啶-3-甲酸甲酯,通过如在参考实施例1的步骤2中所述的方法获得标题化合物(200 mg)。

[1171] [步骤3]生产N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-{[(喹啉-3-基)甲基]氨基}苯甲酰胺

[1172] 通过使用在步骤2中获得的4-甲基-3-{[(喹啉-3-基)甲基]氨基}苯甲酸(40 mg)

代替3-{[2-(环丙基氨基)-1,3-噻唑-5-羰基]氨基}-4-甲基苯甲酸,通过如在实施例1的步骤4中所述的方法获得标题化合物(43 mg)。

[1173] 实施例98:3-[({5-[4-(2-氨基丙-2-基)苯基]吡啶-3-基}甲基)氨基]-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺

[1174] 通过使用在实施例91中获得的3-{[(5-溴吡啶-3-基)甲基]氨基}-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺(80 mg)和2-(4-溴苯基)丙-2-胺(49 mg)代替3-溴-5-(甲氧基甲氧基)吡啶和2-溴嘧啶,通过如在参考实施例10的步骤1中所述的方法获得标题化合物(41 mg)。

[1175] 实施例101:N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-{[(6-苯基吡嗪-2-基)甲基]氨基}苯甲酰胺

[1176] [步骤1]生产3-{[(6-氯吡嗪-2-基)甲基]氨基}-4-甲基苯甲酸甲酯

[1177] 通过使用3-氨基-4-甲基苯甲酸甲酯(449 mg)和6-氯吡嗪-2-甲醛(774 mg)代替1-甲基哌嗪和5-溴吡啶-3-甲醛,通过如在参考实施例34中所述的方法获得标题化合物(150 mg)。

[1178] [步骤2]生产4-甲基-3-{[(6-苯基吡嗪-2-基)甲基]氨基}苯甲酸甲酯

[1179] 通过使用在步骤1中获得的3-{[(6-氯吡嗪-2-基)甲基]氨基}-4-甲基苯甲酸甲酯(70 mg)和苯基硼酸(35 mg)代替2-氯嘧啶-4-胺和异喹啉-4-基硼酸,通过如在参考实施例14中所述的方法获得标题化合物(66 mg)。

[1180] [步骤3]生产4-甲基-3-{[(6-苯基吡嗪-2-基)甲基]氨基}苯甲酸

[1181] 通过使用在步骤2中获得的4-甲基-3-{[(6-苯基吡嗪-2-基)甲基]氨基}苯甲酸甲酯(66 mg)代替5-[(环丙基甲基)氨基]吡啶-3-甲酸甲酯,通过如在参考实施例1的步骤2中所述的方法获得标题化合物(55 mg)。

[1182] [步骤4]生产N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-{[(6-苯基吡嗪-2-基)甲基]氨基}苯甲酰胺

[1183] 通过使用在步骤3中获得的4-甲基-3-{[(6-苯基吡嗪-2-基)甲基]氨基}苯甲酸(25 mg)代替3-{[2-(环丙基氨基)-1,3-噻唑-5-羰基]氨基}-4-甲基苯甲酸,通过如在实施例1的步骤4中所述的方法获得标题化合物(19 mg)。

[1184] 实施例109:N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-{[(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲基]氨基}苯甲酰胺

[1185] 通过使用在参考实施例7中获得的3-氨基-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺(73 mg)和1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲醛(43 mg)代替1-甲基哌嗪和5-溴吡啶-3-甲醛,通过如在参考实施例34中所述的方法获得标题化合物(84 mg)。

[1186] 实施例110:N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-3-{[(咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)甲基]氨基}-4-甲基苯甲酰胺

[1187] 通过使用在参考实施例7中获得的3-氨基-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺(24 mg)和咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-甲醛(15 mg)代替1-甲基哌嗪和5-溴吡啶-3-甲醛,通过如在参考实施例34中所述的方法获得标题化合物(18 mg)。

[1188] 实施例113:3-{[(2-氨基嘧啶-5-基)甲基]氨基}-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺

[1189] [步骤1]生产3-{[(2-氯嘧啶-5-基)甲基]氨基}-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺

[1190] 通过使用在参考实施例7中获得的3-氨基-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺(513 mg)和2-氯嘧啶-5-甲醛(310 mg)代替1-甲基哌嗪和5-溴吡啶-3-甲醛,通过如在参考实施例34中所述的方法获得标题化合物(320 mg)。MS (m/z):375.5 $[M+H]^+$

[1191] [步骤2]生产3-{[(2-氨基嘧啶-5-基)甲基]氨基}-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺

[1192] 向在步骤1中获得的3-{[(2-氯嘧啶-5-基)甲基]氨基}-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺(320 mg)中加入1,4-二氧杂环己烷(8 mL)和28%的氨水溶液(4 mL),并将反应混合物密封在耐压不锈钢容器中,并在100℃下搅拌8小时。在将反应溶液冷却后,将其通过硅胶柱色谱法纯化,以得到标题化合物(173 mg)。

[1193] 实施例116:3-{[(6-乙酰氨基吡啶-3-基)甲基]氨基}-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺

[1194] [步骤1]生产3-{[(6-溴吡啶-3-基)甲基]氨基}-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺

[1195] 通过使用在参考实施例7中获得的3-氨基-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺(380 mg)和6-溴吡啶-3-甲醛(300 mg)代替1-甲基哌嗪和5-溴吡啶-3-甲醛,通过如在参考实施例34中所述的方法获得标题化合物(370 mg)。MS (m/z):418.5 $[M+H]^+$

[1196] [步骤2]生产3-{[(6-乙酰氨基吡啶-3-基)甲基]氨基}-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺

[1197] 通过使用在步骤1中获得的3-{[(6-溴吡啶-3-基)甲基]氨基}-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺(50 mg)和乙酰胺(18 mg)代替5-溴吡啶-3-甲酸甲酯和1-环丙基甲胺,通过如在参考实施例1的步骤1中所述的方法获得标题化合物(22 mg)。

[1198] 实施例118:3-{[([2,2'-联吡啶]-5-基)甲基]氨基}-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺

[1199] 通过使用在实施例116的步骤1中获得的3-{[(6-溴吡啶-3-基)甲基]氨基}-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺(60 mg)和2-(三丁基甲锡烷基)吡啶(79 mg)代替3-[(5-溴吡啶-3-基)乙炔基]-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺和2-(三丁基甲锡烷基)嘧啶,通过如在实施例62中所述的方法获得标题化合物(23 mg)。

[1200] 实施例122:N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-({[6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基]甲基}氨基)苯甲酰胺

[1201] 使用微波反应设备,将在实施例116的步骤1中获得的3-{[(6-溴吡啶-3-基)甲基]氨基}-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺(60 mg)、1H-吡唑(20 mg)、碘化铜(11 mg)、磷酸钾(91 mg)、反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺(0.014 mL)和DMF (0.36 mL)的混合物在100℃下反应30分钟。向反应溶液中加入1H-吡唑(20 mg)、碘化铜(11 mg)和反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺(0.014 mL),并使用微波反应设备将反应混合物在100℃下反应另外的30分钟。在将反应溶液冷却后,将其通过硅胶柱色谱法纯化,以得到标题化合物(34 mg)。

[1202] 实施例129:N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-{[(6-{[(吡啶-3-基)氨基甲

酰基]氨基}吡啶-3-基)甲基]氨基}苯甲酰胺

[1203] [步骤1]生产3-{[(6-氨基吡啶-3-基)甲基]氨基}-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺

[1204] 通过使用在参考实施例7中获得的3-氨基-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺(203 mg)和6-氨基吡啶-3-甲醛(100 mg)代替1-甲基哌嗪和5-溴吡啶-3-甲醛,通过如在参考实施例34中所述的方法获得标题化合物(149 mg)。MS (m/z):355.6 $[M+H]^+$

[1205] [步骤2]生产N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-{[(6-{[(吡啶-3-基)氨基甲酰基]氨基}吡啶-3-基)甲基]氨基}苯甲酰胺

[1206] 使用微波反应设备,将在步骤1中获得的3-{[(6-氨基吡啶-3-基)甲基]氨基}-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺(35 mg)、3-异氰酸基吡啶(14 mg)、碳酸钾(20 mg)和DMF (0.33 mL)的混合物在80℃下反应30分钟。在将反应溶液冷却后,将其通过硅胶柱色谱法纯化,以得到标题化合物(5.8 mg)。

[1207] 实施例131:3-{[(5-氨基吡嗪-2-基)甲基]氨基}-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺

[1208] [步骤1]生产3-[({5-[(叔丁氧基羰基)氨基]吡嗪-2-基}甲基)氨基]-4-甲基苯甲酸甲酯

[1209] 向[5-(溴甲基)吡嗪-2-基]氨基甲酸叔丁酯(1.44 g)和3-氨基-4-甲基苯甲酸甲酯(561 mg)在DMF (12 mL)中的溶液中加入碳酸钾(1.76 g),并将反应混合物在室温下搅拌过夜。用乙酸乙酯稀释反应溶液。用水和饱和盐水溶液洗涤后,减压蒸除溶剂。获得的残余物通过硅胶柱色谱法纯化,以得到标题化合物(360 mg)。MS (m/z):373.5 $[M+H]^+$

[1210] [步骤2]生产3-[({5-[(叔丁氧基羰基)氨基]吡嗪-2-基}甲基)氨基]-4-甲基苯甲酸

[1211] 通过使用在步骤1中获得的3-[({5-[(叔丁氧基羰基)氨基]吡嗪-2-基}甲基)氨基]-4-甲基苯甲酸甲酯(160 mg)代替5-[(环丙基甲基)氨基]吡啶-3-甲酸甲酯,通过如在参考实施例1的步骤2中所述的方法获得标题化合物(125 mg)。MS (m/z):359.3 $[M+H]^+$

[1212] [步骤3]生产{5-[(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯胺基)甲基]吡嗪-2-基}氨基甲酸叔丁酯

[1213] 通过使用在步骤2中获得的3-[({5-[(叔丁氧基羰基)氨基]吡嗪-2-基}甲基)氨基]-4-甲基苯甲酸(125 mg)代替3-{[2-(环丙基氨基)-1,3-噻唑-5-羰基]氨基}-4-甲基苯甲酸,通过如在实施例1的步骤4中所述的方法获得标题化合物(105 mg)。MS (m/z):456.6 $[M+H]^+$

[1214] [步骤4]生产3-{[(5-氨基吡嗪-2-基)甲基]氨基}-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺

[1215] 向在步骤3中获得的{5-[(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯胺基)甲基]吡嗪-2-基}氨基甲酸叔丁酯(95 mg)在二氯甲烷(2 mL)中的溶液中加入三氟乙酸(0.16 mL),并将反应混合物在室温下搅拌2小时。向通过减压浓缩反应溶液获得的残余物中加入甲醇(2 mL)和2M氢氧化钠水溶液(2 mL),并将反应混合物在室温下搅拌1小时。用水稀释反应溶液,并用氯仿萃取反应混合物。减压浓缩有机层,并将获得的残余物通过硅胶柱色谱法纯化,以得到标题化合物(40 mg)。

[1216] 实施例138:N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-3-{[(6-{[(1r,3r)-3-甲氧基环丁烷-1-羰基]氨基}吡啶-3-基)甲基]氨基}-4-甲基苯甲酰胺

[1217] [步骤1]生产3-{[(6-氨基吡啶-3-基)甲基]氨基}-N-[(1S,2S)-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}环己基]-4-甲基苯甲酰胺

[1218] 通过使用在参考实施例41中获得的3-氨基-N-[(1S,2S)-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}环己基]-4-甲基苯甲酰胺(468 mg)和6-氨基吡啶-3-甲醛(150 mg)代替1-甲基哌嗪和5-溴吡啶-3-甲醛,通过如在参考实施例34中所述的方法获得标题化合物(223 mg)。MS (m/z):469.4 $[M+H]^+$

[1219] [步骤2]生产N-[(1S,2S)-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}环己基]-3-{[(6-{[(1r,3r)-3-甲氧基环丁烷-1-羰基]氨基}吡啶-3-基)甲基]氨基}-4-甲基苯甲酰胺

[1220] 通过使用(1r,3r)-3-甲氧基环丁烷-1-甲酸(36 mg)和在步骤1中获得的3-{[(6-氨基吡啶-3-基)甲基]氨基}-N-[(1S,2S)-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}环己基]-4-甲基苯甲酰胺(30 mg)代替2-溴-1,3-噻唑-5-甲酸和3-氨基-4-甲基苯甲酸甲酯,通过如在实施例1的步骤1中所述的方法获得标题化合物(60 mg)。

[1221] [步骤3]生产N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-3-{[(6-{[(1r,3r)-3-甲氧基环丁烷-1-羰基]氨基}吡啶-3-基)甲基]氨基}-4-甲基苯甲酰胺

[1222] 通过使用在步骤2中获得的N-[(1S,2S)-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}环己基]-3-{[(6-{[(1r,3r)-3-甲氧基环丁烷-1-羰基]氨基}吡啶-3-基)甲基]氨基}-4-甲基苯甲酰胺(60 mg)代替4-氯-3-[(三甲基甲硅烷基)乙炔基]苯甲酸甲酯,通过如在参考实施例8的步骤2中所述的方法获得标题化合物(8 mg)。

[1223] 实施例140:N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-({[6-(1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-3-基]甲基}氨基)苯甲酰胺

[1224] 通过使用在参考实施例7中获得的3-氨基-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺(136 mg)和在参考实施例24中获得的6-(1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-3-甲醛(306 mg)代替1-甲基哌嗪和5-溴吡啶-3-甲醛,通过如在参考实施例34中所述的方法获得标题化合物(74 mg)。

[1225] 实施例142:3-{[(2-氨基嘧啶-5-基)甲基]氨基}-4-氯-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]苯甲酰胺

[1226] [步骤1]生产4-氯-3-{[(2-氯嘧啶-5-基)甲基]氨基}苯甲酸甲酯

[1227] 通过使用3-氨基-4-氯苯甲酸甲酯(1.00 g)和2-氯嘧啶-5-甲醛(806 mg)代替1-甲基哌嗪和5-溴吡啶-3-甲醛,通过如在参考实施例34中所述的方法获得标题化合物(376 mg)。MS (m/z):312.3 $[M+H]^+$

[1228] [步骤2]生产3-{[(2-氨基嘧啶-5-基)甲基]氨基}-4-氯苯甲酸

[1229] 向在步骤1中获得的4-氯-3-{[(2-氯嘧啶-5-基)甲基]氨基}苯甲酸甲酯(199 mg)中加入1,4-二氧杂环己烷(0.86 mL)和28%氨水溶液(0.86 mL),并将反应混合物密封在耐压不锈钢容器中,并在100℃下搅拌2天。向通过减压浓缩反应溶液获得的残余物中加入乙醇(3.2 mL)和2M氢氧化钠水溶液(3.2 mL),并将反应混合物在90℃下搅拌过夜。减压蒸除溶剂。用水稀释反应混合物,且然后通过加入盐酸来中和。通过过滤收集沉淀的沉积物,以得到标题化合物(102 mg)。MS (m/z):279.4 $[M+H]^+$

[1230] [步骤3]生产3-{[(2-氨基嘧啶-5-基)甲基]氨基}-4-氯-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]苯甲酰胺

[1231] 通过使用在步骤2中获得的3-{[(2-氨基嘧啶-5-基)甲基]氨基}-4-氯苯甲酸(50 mg)代替3-{[2-(环丙基氨基)-1,3-噻唑-5-羰基]氨基}-4-甲基苯甲酸,通过如在实施例1的步骤4中所述的方法获得标题化合物(36 mg)。

[1232] 实施例144:3-{[(3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-7-基)甲基]氨基}-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺

[1233] [步骤1]生产7-[(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯胺基)甲基]-2,3-二氢-4H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4-甲酸叔丁酯

[1234] 通过使用在参考实施例7中获得的3-氨基-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺(134 mg)和在参考实施例23中获得的7-甲酰基-2,3-二氢-4H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4-甲酸叔丁酯代替1-甲基哌嗪和5-溴吡啶-3-甲醛,通过如在参考实施例34中所述的方法获得标题化合物(124 mg)。MS (m/z):497.3 $[M+H]^+$

[1235] [步骤2]生产3-{[(3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-7-基)甲基]氨基}-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺

[1236] 向在步骤1中获得的7-[(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯胺基)甲基]-2,3-二氢-4H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4-甲酸叔丁酯(59 mg)在二氯甲烷(1.4 mL)中的溶液中加入三氟乙酸(0.7 mL),并将反应混合物在室温下搅拌过夜。减压浓缩反应溶液,并将获得的残余物通过硅胶柱色谱法纯化,以得到标题化合物(37 mg)。

[1237] 实施例147:N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-({[5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基]氨基}甲基)苯甲酰胺

[1238] [步骤1]生产3-{[(5-溴吡啶-3-基)氨基]甲基}-4-甲基苯甲酸甲酯

[1239] 通过使用5-溴吡啶-3-胺(1.5 g)和3-甲酰基-4-甲基苯甲酸甲酯(1.5 g)代替1-甲基哌嗪和5-溴吡啶-3-甲醛,通过如在参考实施例34中所述的方法获得标题化合物(2.3 g)。MS (m/z):335.4 $[M+H]^+$

[1240] [步骤2]生产4-甲基-3-({[5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基]氨基}甲基)苯甲酸甲酯

[1241] 通过使用在步骤1中获得的3-{[(5-溴吡啶-3-基)氨基]甲基}-4-甲基苯甲酸甲酯(170 mg)代替3-溴-5-(甲氧基甲氧基)吡啶,通过如在参考实施例10的步骤1中所述的方法获得标题化合物(35 mg)。MS (m/z):335.5 $[M+H]^+$

[1242] [步骤3]生产4-甲基-3-({[5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基]氨基}甲基)苯甲酸

[1243] 通过使用在步骤2中获得的4-甲基-3-({[5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基]氨基}甲基)苯甲酸甲酯(35 mg)代替5-[(环丙基甲基)氨基]吡啶-3-甲酸甲酯,通过如在参考实施例1的步骤2中所述的方法获得标题化合物(33 mg)。MS (m/z):321.5 $[M+H]^+$

[1244] [步骤4]生产N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-({[5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基]氨基}甲基)苯甲酰胺

[1245] 通过使用在步骤3中获得的4-甲基-3-({[5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基]氨基}甲基)苯甲酸(33 mg)代替3-{[2-(环丙基氨基)-1,3-噻唑-5-羰基]氨基}-4-甲基苯甲酸,通过如在实施例1的步骤4中所述的方法获得标题化合物(6 mg)。

[1246] 实施例148:3-{[([2,3'-联吡啶]-5'-基)氨基]甲基}-N-[(1S,2S)-2-羟基环己

基]-4-甲基苯甲酰胺

[1247] [步骤1]生产3-{[(5-溴吡啶-3-基)氨基]甲基}-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺

[1248] 通过使用在参考实施例26中获得的5-溴吡啶-3-胺(437 mg)和3-甲酰基-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺(600 mg)代替1-甲基哌嗪和5-溴吡啶-3-甲醛,通过如在参考实施例34中所述的方法获得标题化合物(560 mg)。MS (m/z):418.6 $[M+H]^+$

[1249] [步骤2]生产3-{[([2,3'-联吡啶]-5'-基)氨基]甲基}-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺

[1250] 通过使用在步骤1中获得的3-{[(5-溴吡啶-3-基)氨基]甲基}-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺(80 mg)和2-溴吡啶(36 mg)代替3-溴-5-(甲氧基甲氧基)吡啶和2-溴嘧啶,通过如在参考实施例10的步骤1中所述的方法获得标题化合物(10 mg)。

[1251] 实施例152:3-{[(5-溴吡啶-3-基)氨基]甲基}-N-[(1S,2S)-1,3-二羟基-1-苯基丙-2-基]-4-甲基苯甲酰胺

[1252] [步骤1]生产3-{[(5-溴吡啶-3-基)氨基]甲基}-4-甲基苯甲酸

[1253] 通过使用在实施例147的步骤1中获得的3-{[(5-溴吡啶-3-基)氨基]甲基}-4-甲基苯甲酸甲酯(1.0 g)代替5-[(环丙基甲基)氨基]吡啶-3-甲酸甲酯,通过如在参考实施例1的步骤2中所述的方法获得标题化合物(950 mg)。MS (m/z):321.4 $[M+H]^+$

[1254] [步骤2]生产3-{[(5-溴吡啶-3-基)氨基]甲基}-N-[(1S,2S)-1,3-二羟基-1-苯基丙-2-基]-4-甲基苯甲酰胺

[1255] 通过使用在步骤1中获得的3-{[(5-溴吡啶-3-基)氨基]甲基}-4-甲基苯甲酸(350 mg)和(1S,2S)-2-氨基-1-苯基丙-1,3-二醇(219 mg)代替3-{[2-(环丙基氨基)-1,3-噻唑-5-羰基]氨基}-4-甲基苯甲酸和(1S,2S)-2-氨基环己-1-醇盐酸盐,通过如在实施例1的步骤4中所述的方法获得标题化合物(500 mg)。

[1256] 实施例153:N-[(1S,2S)-1,3-二羟基-1-苯基丙-2-基]-4-甲基-3-{[(5-苯基吡啶-3-基)氨基]甲基}苯甲酰胺

[1257] 通过使用在实施例152中获得的3-{[(5-溴吡啶-3-基)氨基]甲基}-N-[(1S,2S)-1,3-二羟基-1-苯基丙-2-基]-4-甲基苯甲酰胺(50 mg)和苯基硼酸(16 mg)代替2-氯嘧啶-4-胺和异喹啉-4-基硼酸,通过如在参考实施例14中所述的方法获得标题化合物(29 mg)。

[1258] 实施例155:3-{[([2,3'-联吡啶]-5'-基)氨基]甲基}-N-[(1S,2S)-1,3-二羟基-1-苯基丙-2-基]-4-甲基苯甲酰胺

[1259] 通过使用在实施例152中获得的3-{[(5-溴吡啶-3-基)氨基]甲基}-N-[(1S,2S)-1,3-二羟基-1-苯基丙-2-基]-4-甲基苯甲酰胺(50 mg)和2-(三丁基甲锡烷基)吡啶(51 mg)代替3-[(5-溴吡啶-3-基)乙炔基]-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺和2-(三丁基甲锡烷基)嘧啶,通过如在实施例62中所述的方法获得标题化合物(20 mg)。

[1260] 实施例156:N-[(1S,2S)-1,3-二羟基-1-苯基丙-2-基]-4-甲基-3-{[(6-苯基吡嗪-2-基)氨基]甲基}苯甲酰胺

[1261] [步骤1]生产3-{[(6-氯吡嗪-2-基)氨基]甲基}-4-甲基苯甲酸甲酯

[1262] 将2,6-二氯吡嗪(300 mg)、在参考实施例42中获得的3-(氨基甲基)-4-甲基苯甲酸甲酯(397 mg)、NMP (4 mL)和DIPEA (1.05 mL)的混合物在100℃下搅拌4小时。用乙酸乙

酯稀释反应溶液,并且用水和饱和盐水溶液洗涤有机层。减压蒸除溶剂,并将获得的残余物通过硅胶柱色谱法纯化,以得到标题化合物(423 mg)。MS (m/z):292.5 $[M+H]^+$

[1263] [步骤2]生产3-{[(6-氯吡嗪-2-基)氨基]甲基}-4-甲基苯甲酸

[1264] 通过使用在步骤1中获得的3-{[(6-氯吡嗪-2-基)氨基]甲基}-4-甲基苯甲酸甲酯(580 mg)代替5-[(环丙基甲基)氨基]吡啶-3-甲酸甲酯,通过如在参考实施例1的步骤2中所述的方法获得标题化合物(520 mg)。MS (m/z):278.4 $[M+H]^+$

[1265] [步骤3]生产3-{[(6-氯吡嗪-2-基)氨基]甲基}-N-[(1S,2S)-1,3-二羟基-1-苯基丙-2-基]-4-甲基苯甲酰胺

[1266] 通过使用在步骤2中获得的3-{[(6-氯吡嗪-2-基)氨基]甲基}-4-甲基苯甲酸(300 mg)和(1S,2S)-2-氨基-1-苯基丙-1,3-二醇(217 mg)代替3-{[2-(环丙基氨基)-1,3-噻唑-5-羰基]氨基}-4-甲基苯甲酸和(1S,2S)-2-氨基环己-1-醇盐酸盐,通过如在实施例1的步骤4中所述的方法获得标题化合物(420 mg)。MS (m/z):427.6 $[M+H]^+$

[1267] [步骤4]生产N-[(1S,2S)-1,3-二羟基-1-苯基丙-2-基]-4-甲基-3-{[(6-苯基吡嗪-2-基)氨基]甲基}苯甲酰胺

[1268] 通过使用在步骤3中获得的3-{[(6-氯吡嗪-2-基)氨基]甲基}-N-[(1S,2S)-1,3-二羟基-1-苯基丙-2-基]-4-甲基苯甲酰胺(50 mg)和苯基硼酸(17 mg)代替2-氯嘧啶-4-胺和异喹啉-4-基硼酸,通过如在参考实施例14中所述的方法获得标题化合物(36 mg)。

[1269] 实施例158:N-[3-({[6-(3,4-二甲氧基苯基)吡嗪-2-基]氨基}甲基)苯基]-N'-[(1R,2S)-2-羟基环己基]脲

[1270] [步骤1]生产N-[(3-氨基苯基)甲基]-6-氯吡嗪-2-胺

[1271] 通过使用3-(氨基甲基)苯胺(1.23 g)代替3-(氨基甲基)-4-甲基苯甲酸甲酯,通过如在实施例156的步骤3中所述的方法获得标题化合物(1.22 g)。

[1272] [步骤2]生产N-[(3-氨基苯基)甲基]-6-(3,4-二甲氧基苯基)吡嗪-2-胺

[1273] 通过使用在步骤1中获得的N-[(3-氨基苯基)甲基]-6-氯吡嗪-2-胺(160 mg)和(3,4-二甲氧基苯基)硼酸(149 mg)代替2-氯嘧啶-4-胺和异喹啉-4-基硼酸,通过如在参考实施例14中所述的方法获得标题化合物(190 mg)。

[1274] [步骤3]生产N-[3-({[6-(3,4-二甲氧基苯基)吡嗪-2-基]氨基}甲基)苯基]-N'-[(1R,2S)-2-羟基环己基]脲

[1275] 向在步骤2中获得的N-[(3-氨基苯基)甲基]-6-(3,4-二甲氧基苯基)吡嗪-2-胺(40 mg)中加入THF (1 mL)、TEA (0.20 mL)和三光气(18 mg),并将反应混合物在室温下搅拌10分钟。然后,向其中加入(1S,2R)-2-氨基环己-1-醇盐酸盐(180 mg),并将反应混合物在相同的温度下搅拌2小时。通过硅胶柱色谱法纯化反应溶液,以得到标题化合物(37 mg)。

[1276] 实施例159:N-[(1R,2S)-2-羟基环己基]-N'-[3-({[5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基]氨基}甲基)苯基]脲

[1277] [步骤1]生产N-[(3-硝基苯基)甲基]-5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-胺

[1278] 通过使用在参考实施例27中获得的5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-胺(100 mg)和3-硝基苯甲醛(88 mg)代替1-甲基哌嗪和5-溴吡啶-3-甲醛,通过如在参考实施例34中所述的方法获得标题化合物(40 mg)。

[1279] [步骤2]生产N-[(3-氨基苯基)甲基]-5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-胺

[1280] 脱气后,在氩气气氛下,向在步骤1中获得的N-[(3-硝基苯基)甲基]-5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-胺(40 mg)在甲醇(5 mL)和THF (5 mL)中的溶液中加入10% Pd-C (50 mg),同时在室温下搅拌溶液。在氢气气氛下,将反应混合物在室温下搅拌4小时。通过celite (R)过滤反应溶液,并减压蒸除溶剂。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,以得到标题化合物(20 mg)。

[1281] [步骤3]生产N-[(1R,2S)-2-羟基环己基]-N'-[3-({[5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基]氨基}甲基)苯基]脲

[1282] 通过使用在步骤2中获得的N-[(3-氨基苯基)甲基]-5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-胺(20 mg)代替N-[(3-氨基苯基)甲基]-6-(3,4-二甲氧基苯基)吡嗪-2-胺,通过如在实施例158的步骤3中所述的方法获得标题化合物(13 mg)。

[1283] 实施例161:N-[4-氟-3-({[5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基]氨基}甲基)苯基]-N'-[(1R,2S)-2-羟基环己基]脲

[1284] [步骤1]生产N-[(2-氟-5-硝基苯基)甲基]-5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-胺

[1285] 通过使用在参考实施例27中获得的5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-胺(133 mg)和2-氟-5-硝基苯甲醛(196 mg)代替1-甲基哌嗪和5-溴吡啶-3-甲醛,通过如在参考实施例34中所述的方法获得标题化合物(150 mg)。

[1286] [步骤2]生产[(2-氟-5-硝基苯基)甲基][5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯

[1287] 通过使用在步骤1中获得的N-[(2-氟-5-硝基苯基)甲基]-5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-胺(150 mg)代替7-溴-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪,通过如在参考实施例23的步骤1中所述的方法获得标题化合物(105 mg)。

[1288] [步骤3]生产[(5-氨基-2-氟苯基)甲基][5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯

[1289] 向在步骤2中获得的[(2-氟-5-硝基苯基)甲基][5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯(104 mg)在乙醇(2 mL)和水(0.2 mL)中的溶液中加入二水合氯化锡(II) (221 mg),并将反应混合物在65℃下搅拌2小时。向反应溶液中加入氢氧化钠水溶液,并用乙酸乙酯萃取混合物。用饱和盐水溶液洗涤有机层,并减压蒸除溶剂。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,以得到标题化合物(72 mg)。

[1290] [步骤4]生产{[2-氟-5-({[(1R,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}氨基)苯基]甲基}[5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯

[1291] 通过使用在步骤3中获得的[(5-氨基-2-氟苯基)甲基][5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯(70 mg)代替N-[(3-氨基苯基)甲基]-6-(3,4-二甲氧基苯基)吡嗪-2-胺,通过如在实施例158的步骤3中所述的方法获得标题化合物(82 mg)。

[1292] [步骤5]生产N-[4-氟-3-({[5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基]氨基}甲基)苯基]-N'-[(1R,2S)-2-羟基环己基]脲

[1293] 向在步骤4中获得的{[2-氟-5-({[(1R,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}氨基)苯基]甲基}[5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯(80 mg)在甲醇(0.3 mL)中的溶液中加入氯化氢(4M 1,4-二氧杂环己烷溶液,1 mL),并将反应混合物在室温下搅拌2小时。通过硅胶柱色谱法纯化反应溶液,以得到标题化合物(50 mg)。

[1294] 实施例164:N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-{1-[(6-苯基吡嗪-2-基)氨基]乙基}苯甲酰胺

[1295] [步骤1]生产3-{1-[(6-氯吡嗪-2-基)氨基]乙基}-4-甲基苯甲酸甲酯

[1296] 通过使用3-(1-氨基乙基)-4-甲基苯甲酸甲酯(218 mg)代替3-(氨基甲基)-4-甲基苯甲酸甲酯,通过如在实施例156的步骤3中所述的方法获得标题化合物(75 mg)。

[1297] [步骤2]生产4-甲基-3-{1-[(6-苯基吡嗪-2-基)氨基]乙基}苯甲酸甲酯

[1298] 通过使用在步骤1中获得的3-{1-[(6-氯吡嗪-2-基)氨基]乙基}-4-甲基苯甲酸甲酯(75 mg)和苯基硼酸(36 mg)代替2-氯嘧啶-4-胺和异喹啉-4-基硼酸,通过如在参考实施例14中所述的方法获得标题化合物(80 mg)。

[1299] [步骤3]生产4-甲基-3-{1-[(6-苯基吡嗪-2-基)氨基]乙基}苯甲酸

[1300] 通过使用在步骤2中获得的4-甲基-3-{1-[(6-苯基吡嗪-2-基)氨基]乙基}苯甲酸甲酯(77 mg)代替5-[(环丙基甲基)氨基]吡啶-3-甲酸甲酯,通过如在参考实施例1的步骤2中所述的方法获得标题化合物(67 mg)。

[1301] [步骤4]生产N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-{1-[(6-苯基吡嗪-2-基)氨基]乙基}苯甲酰胺

[1302] 通过使用在步骤3中获得的4-甲基-3-{1-[(6-苯基吡嗪-2-基)氨基]乙基}苯甲酸(30 mg)代替3-{[2-(环丙基氨基)-1,3-噻唑-5-羰基]氨基}-4-甲基苯甲酸,通过如在实施例1的步骤4中所述的方法获得标题化合物(17 mg)。

[1303] 实施例165:3-[([3,3'-联吡啶]-5-基)甲氧基]-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺

[1304] [步骤1]生产3-[(5-溴吡啶-3-基)甲氧基]-4-甲基苯甲酸甲酯

[1305] 通过使用3-羟基-4-甲基苯甲酸甲酯(750 mg)和(5-溴吡啶-3-基)甲醇(933 mg)代替5-羟基吡啶-3-甲酸甲酯和3,3-二氟环丁-1-醇,通过如在参考实施例3的步骤1中所述的方法获得标题化合物(1.16 g)。MS (m/z):336.4 $[M+H]^+$

[1306] [步骤2]生产3-[([3,3'-联吡啶]-5-基)甲氧基]-4-甲基苯甲酸甲酯

[1307] 通过使用在步骤1中获得的3-[(5-溴吡啶-3-基)甲氧基]-4-甲基苯甲酸甲酯(150 mg)和吡啶-3-基硼酸(66 mg)代替2-氯嘧啶-4-胺和异喹啉-4-基硼酸,通过如在参考实施例14中所述的方法获得标题化合物(103 mg)。MS (m/z):335.5 $[M+H]^+$

[1308] [步骤3]生产3-[([3,3'-联吡啶]-5-基)甲氧基]-4-甲基苯甲酸

[1309] 通过使用在步骤2中获得的3-[([3,3'-联吡啶]-5-基)甲氧基]-4-甲基苯甲酸甲酯(103 mg)代替5-[(环丙基甲基)氨基]吡啶-3-甲酸甲酯,通过如在参考实施例1的步骤2中所述的方法获得标题化合物(100 mg)。MS (m/z):321.6 $[M+H]^+$

[1310] [步骤4]生产3-[([3,3'-联吡啶]-5-基)甲氧基]-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺

[1311] 通过使用在步骤3中获得的3-[([3,3'-联吡啶]-5-基)甲氧基]-4-甲基苯甲酸(50 mg)代替3-{[2-(环丙基氨基)-1,3-噻唑-5-羰基]氨基}-4-甲基苯甲酸,通过如在实施例1的步骤4中所述的方法获得标题化合物(47 mg)。

[1312] 实施例166:N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-{[5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基]甲氧基}苯甲酰胺

[1313] [步骤1]生产4-甲基-3-{[5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基]甲氧基}苯甲酸甲酯

[1314] 通过使用在实施例165的步骤1中获得的3-[(5-溴吡啶-3-基)甲氧基]-4-甲基苯甲酸甲酯(250 mg)代替3-溴-5-(甲氧基甲氧基)吡啶,通过如在参考实施例10的步骤1中所述的方法获得标题化合物(127 mg)。MS (m/z):336.4 $[M+H]^+$

[1315] [步骤2]生产4-甲基-3-{[5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基]甲氧基}苯甲酸

[1316] 通过使用在步骤1中获得的4-甲基-3-{[5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基]甲氧基}苯甲酸甲酯(127 mg)代替5-[(环丙基甲基)氨基]吡啶-3-甲酸甲酯,通过如在参考实施例1的步骤2中所述的方法获得标题化合物(101 mg)。

[1317] [步骤3]生产N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-{[5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基]甲氧基}苯甲酰胺

[1318] 通过使用在步骤2中获得的4-甲基-3-{[5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基]甲氧基}苯甲酸(60 mg)代替3-{[2-(环丙基氨基)-1,3-噻唑-5-羰基]氨基}-4-甲基苯甲酸,通过如在实施例1的步骤4中所述的方法获得标题化合物(76 mg)。

[1319] 实施例170:4-氯-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-3-({[5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基]氧基}甲基)苯甲酰胺

[1320] [步骤1]生产4-氯-3-({[5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基]氧基}甲基)苯甲酸甲酯

[1321] 通过使用在参考实施例10的步骤2中获得的5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-醇(123 mg)和在参考实施例31中获得的4-氯-3-(羟基甲基)苯甲酸甲酯(130 mg)代替5-羟基吡啶-3-甲酸甲酯和3,3-二氟环丁-1-醇,通过如在参考实施例3的步骤1中所述的方法获得标题化合物(50 mg)。MS (m/z):356.4 $[M+H]^+$

[1322] [步骤2]生产4-氯-3-({[5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基]氧基}甲基)苯甲酸

[1323] 通过使用在步骤1中获得的4-氯-3-({[5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基]氧基}甲基)苯甲酸甲酯(50 mg)代替5-[(环丙基甲基)氨基]吡啶-3-甲酸甲酯,通过如在参考实施例1的步骤2中所述的方法获得标题化合物(43 mg)。MS (m/z):342.4 $[M+H]^+$

[1324] [步骤3]生产4-氯-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-3-({[5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基]氧基}甲基)苯甲酰胺

[1325] 通过使用在步骤2中获得的4-氯-3-({[5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基]氧基}甲基)苯甲酸(43 mg)代替3-{[2-(环丙基氨基)-1,3-噻唑-5-羰基]氨基}-4-甲基苯甲酸,通过如在实施例1的步骤4中所述的方法获得标题化合物(39 mg)。

[1326] 实施例172:N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-[1-(5-苯基吡啶-3-基)乙氧基]苯甲酰胺

[1327] [步骤1]生产3-[1-(5-溴吡啶-3-基)乙氧基]-4-甲基苯甲酸甲酯

[1328] 通过使用3-羟基-4-甲基苯甲酸甲酯(432 mg)和1-(5-溴吡啶-3-基)乙-1-醇(500 mg)代替5-羟基吡啶-3-甲酸甲酯和3,3-二氟环丁-1-醇,通过如在参考实施例3的步骤1中所述的方法获得标题化合物(650 mg)。MS (m/z):350.3 $[M+H]^+$

[1329] [步骤2]生产3-[1-(5-溴吡啶-3-基)乙氧基]-4-甲基苯甲酸

[1330] 通过使用在步骤1中获得的3-[1-(5-溴吡啶-3-基)乙氧基]-4-甲基苯甲酸甲酯(450 mg)代替5-[(环丙基甲基)氨基]吡啶-3-甲酸甲酯,通过如在参考实施例1的步骤2中所述的方法获得标题化合物(350 mg)。MS (m/z):336.3 $[M+H]^+$

[1331] [步骤3]生产3-[1-(5-溴吡啶-3-基)乙氧基]-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺

[1332] 通过使用在步骤2中获得的3-[1-(5-溴吡啶-3-基)乙氧基]-4-甲基苯甲酸(350 mg)代替3-{[2-(环丙基氨基)-1,3-噻唑-5-羰基]氨基}-4-甲基苯甲酸,通过如在实施例1的步骤4中所述的方法获得标题化合物(350 mg)。MS (m/z):433.5 $[M+H]^+$

[1333] [步骤4]生产N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-[1-(5-苯基吡啶-3-基)乙氧基]苯甲酰胺

[1334] 通过使用在步骤3中获得的3-[1-(5-溴吡啶-3-基)乙氧基]-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺(50 mg)和苯基硼酸(17 mg)代替2-氯嘧啶-4-胺和异喹啉-4-基硼酸,通过如在参考实施例14中所述的方法获得标题化合物(30 mg)。

[1335] 实施例173:N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-[(E)-2-(5-苯基吡啶-3-基)乙烯基]苯甲酰胺

[1336] [步骤1]生产3-乙烯基-N-[(1R,2R)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺

[1337] 通过使用在参考实施例43中获得的3-溴-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺(20.0 g)和2-乙烯基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(11.8 g)代替2-氯嘧啶-4-胺和异喹啉-4-基硼酸,通过如在参考实施例14中所述的方法获得标题化合物(13.0 g)。MS (m/z):260.2 $[M+H]^+$

[1338] [步骤2]生产N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-[(E)-2-(5-苯基吡啶-3-基)乙烯基]苯甲酰胺

[1339] 使用微波反应设备,将在步骤1中获得的3-乙烯基-N-[(1R,2R)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺(30 mg)、3-溴-5-苯基吡啶(27 mg)、TEA (0.024 mL)、三(2-甲基苯基)膦(11 mg)、$Pd(OAc)_2$ (3.9 mg)和乙腈(0.58 mL)的混合物在100℃下反应80分钟。减压浓缩反应溶液,并将获得的残余物通过硅胶柱色谱法纯化,以得到标题化合物(24 mg)。

[1340] 实施例174:N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-[2-(5-苯基吡啶-3-基)乙基]苯甲酰胺

[1341] 脱气后,在氩气气氛下,向在实施例173中获得的N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-[(E)-2-(5-苯基吡啶-3-基)乙烯基]苯甲酰胺(15 mg)在乙醇(5 mL)中的溶液中加入10% Pd-C (7.7 mg),同时在室温下搅拌溶液。在氢气气氛下,将反应混合物在室温下搅拌过夜。通过celite (R)过滤反应溶液,并减压蒸除溶剂。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,以得到标题化合物(7 mg)。

[1342] 实施例175:N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-{[甲基(5-苯基吡啶-3-基)氨基]甲基}苯甲酰胺

[1343] [步骤1]生产3-{[(5-溴吡啶-3-基)(甲基)氨基]甲基}-4-甲基苯甲酸甲酯

[1344] 在冰冷却下,向在实施例147的步骤1中获得的3-{[(5-溴吡啶-3-基)氨基]甲基}-4-甲基苯甲酸甲酯(850 mg)在THF (10 mL)中的溶液中加入60%氢化钠(79 mg),并将反应混合物在室温下搅拌20分钟。然后,向其中加入碘甲烷(720 mg),并将反应混合物在相同的温度下搅拌过夜。在冰冷却下,向反应溶液中加入水,并用乙酸乙酯萃取混合物。用饱和盐水溶液洗涤有机层,并经无水硫酸钠干燥,且然后减压蒸除溶剂。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,以得到标题化合物(200 mg)。MS (m/z):349.4 $[M+H]^+$

[1345] [步骤2]生产3-{[(5-溴吡啶-3-基)(甲基)氨基]甲基}-4-甲基苯甲酸

[1346] 通过使用在步骤1中获得的3-{[(5-溴吡啶-3-基)(甲基)氨基]甲基}-4-甲基苯甲酸甲酯(200 mg)代替5-[(环丙基甲基)氨基]吡啶-3-甲酸甲酯,通过如在参考实施例1的步骤2中所述的方法获得标题化合物(170 mg)。MS (m/z):335.4 $[M+H]^+$

[1347] [步骤3]生产3-{[(5-溴吡啶-3-基)(甲基)氨基]甲基}-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺

[1348] 通过使用在步骤2中获得的3-{[(5-溴吡啶-3-基)(甲基)氨基]甲基}-4-甲基苯甲酸(170 mg)代替3-{[2-(环丙基氨基)-1,3-噻唑-5-羰基]氨基}-4-甲基苯甲酸,通过如在实施例1的步骤4中所述的方法获得标题化合物(147 mg)。MS (m/z):432.6 $[M+H]^+$

[1349] [步骤4]生产N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-{[甲基(5-苯基吡啶-3-基)氨基]甲基}苯甲酰胺

[1350] 通过使用在步骤3中获得的3-{[(5-溴吡啶-3-基)(甲基)氨基]甲基}-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺(30 mg)和苯基硼酸(9.3 mg)代替2-氯嘧啶-4-胺和异喹啉-4-基硼酸,通过如在参考实施例14中所述的方法获得标题化合物(24 mg)。

[1351] 实施例177:3-[(Z)-2-([2,3'-联吡啶]-5'-基)-2-氟乙烯基]-4-氟-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]苯甲酰胺

[1352] [步骤1]生产3-(2,2-二氟乙烯基)-4-氟-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]苯甲酰胺

[1353] 在100℃下,经30分钟,向在参考实施例29中获得的4-氟-3-甲酰基-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]苯甲酰胺(500 mg)和三苯基膦(593 mg)在DMF (3.8 mL)中的溶液中逐滴加入一氯二氟乙酸钠(431 mg)在DMF (0.94 mL)中的溶液,并将反应混合物在相同的温度下搅拌30分钟。在冰冷却下,向反应溶液中加入水,并用乙酸乙酯萃取混合物。用饱和盐水溶液洗涤有机层,并经无水硫酸钠干燥,且然后减压蒸除溶剂。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,以得到标题化合物(200 mg)。MS (m/z):300.1 $[M+H]^+$

[1354] [步骤2]生产4-氟-3-[(Z)-2-氟-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)乙烯基]-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]苯甲酰胺

[1355] 向在步骤1中获得的3-(2,2-二氟乙烯基)-4-氟-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]苯甲酰胺(100 mg)、双(频哪醇合)二硼(170 mg)、乙酸钾(39 mg)、三环己基膦(19 mg)和氯化铜(I)(3.3 mg)中加入THF (2.2 mL),并且在脱气后,将反应混合物在氩气气氛下在40℃下搅拌过夜。向反应溶液中加入饱和氯化铵水溶液,并用乙酸乙酯萃取混合物。用饱和盐水溶液洗涤有机层,并经无水硫酸钠干燥,且然后减压蒸除溶剂,以得到标题化合物(130 mg)。

[1356] [步骤3]生产3-[(Z)-2-([2,3'-联吡啶]-5'-基)-2-氟乙烯基]-4-氟-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]苯甲酰胺

[1357] 通过使用5'-溴-2,3'-联吡啶(45 mg)和在步骤2中获得的4-氟-3-[(Z)-2-氟-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)乙烯基]-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]苯甲酰胺(65 mg)代替2-氯嘧啶-4-胺和异喹啉-4-基硼酸,通过如在参考实施例14中所述的方法获得标题化合物(10 mg)。

[1358] 实施例180:5-[(Z)-2-([2,3'-联吡啶]-5'-基)-2-氟乙烯基]-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-6-甲基吡啶-3-甲酰胺

[1359] [步骤1]生产5-(2,2-二氟乙烯基)-6-甲基吡啶-3-甲酸乙酯

[1360] 通过使用在参考实施例33中获得的5-甲酰基-6-甲基吡啶-3-甲酸乙酯(2.65 g)代替4-氟-3-甲酰基-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]苯甲酰胺,通过如在实施例177的步骤1中所述的方法获得标题化合物(2.80 g)。MS (m/z):228.1 $[M+H]^+$

[1361] [步骤2]生产5-[(Z)-2-氟-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)乙烯基]-6-甲基吡啶-3-甲酸乙酯

[1362] 通过使用在步骤1中获得的5-(2,2-二氟乙烯基)-6-甲基吡啶-3-甲酸乙酯(200 mg)代替3-(2,2-二氟乙烯基)-4-氟-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]苯甲酰胺,通过如在实施例177的步骤2中所述的方法获得标题化合物(280 mg)。

[1363] [步骤3]生产5-[(Z)-2-([2,3'-联吡啶]-5'-基)-2-氟乙烯基]-6-甲基吡啶-3-甲酸乙酯

[1364] 通过使用5'-溴-2,3'-联吡啶(196 mg)和在步骤2中获得的5-[(Z)-2-氟-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)乙烯基]-6-甲基吡啶-3-甲酸乙酯(280 mg)代替2-氯嘧啶-4-胺和异喹啉-4-基硼酸,通过如在参考实施例14中所述的方法获得标题化合物(230 mg)。MS (m/z):364.2 $[M+H]^+$

[1365] [步骤4]生产5-[(Z)-2-([2,3'-联吡啶]-5'-基)-2-氟乙烯基]-6-甲基吡啶-3-甲酸

[1366] 通过使用在步骤3中获得的5-[(Z)-2-([2,3'-联吡啶]-5'-基)-2-氟乙烯基]-6-甲基吡啶-3-甲酸乙酯(230 mg)代替5-[(环丙基甲基)氨基]吡啶-3-甲酸甲酯,通过如在参考实施例1的步骤2中所述的方法获得标题化合物(165 mg)。MS (m/z):336.1 $[M+H]^+$

[1367] [步骤5]生产5-[(Z)-2-([2,3'-联吡啶]-5'-基)-2-氟乙烯基]-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-6-甲基吡啶-3-甲酰胺

[1368] 通过使用在步骤4中获得的5-[(Z)-2-([2,3'-联吡啶]-5'-基)-2-氟乙烯基]-6-甲基吡啶-3-甲酸(120 mg)代替3-{[2-(环丙基氨基)-1,3-噻唑-5-羰基]氨基}-4-甲基苯甲酸,通过如在实施例1的步骤4中所述的方法获得标题化合物(77 mg)。

[1369] 实施例192:3-[(Z)-2-(2-氨基嘧啶-5-基)-2-氟乙烯基]-4-氟-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]苯甲酰胺

[1370] [步骤1]生产3-(2,2-二氟乙烯基)-4-氟苯甲酸甲酯

[1371] 通过使用4-氟-3-甲酰基苯甲酸甲酯(1.27 g)代替4-氟-3-甲酰基-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]苯甲酰胺,通过如在实施例177的步骤1中所述的方法获得标题化合物(1.30 g)。

[1372] [步骤2]生产3-[(Z)-2-(2-氨基嘧啶-5-基)-2-氟乙烯基]-4-氟苯甲酸甲酯

[1373] 向在步骤1中获得的3-(2,2-二氟乙烯基)-4-氟苯甲酸甲酯(130 mg)、双(频哪醇合)二硼(305 mg)、乙酸钾(118 mg)、三环己基膦(34 mg)和氯化铜(I)(22 mg)中加入THF(4 mL),并且在脱气后,将反应混合物在氩气气氛下在40℃下搅拌8小时。向反应溶液中加入饱和氯化铵水溶液,并用乙酸乙酯萃取混合物。用饱和盐水溶液洗涤有机层,并经无水硫酸钠干燥,且然后减压蒸除溶剂。向获得的残余物中加入5-溴嘧啶-2-胺(105 mg)、碳酸钾(166 mg)、$Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (49 mg)、1,4-二氧杂环己烷(2 mL)和水(0.2 mL),并且在脱气后,将反应混合物在氩气气氛下在85℃下搅拌过夜。减压浓缩反应溶液,并将获得的残余物通过硅胶柱色谱法纯化,以得到标题化合物(200 mg)。MS (m/z):292.1 $[M+H]^+$

[1374] [步骤3]生产3-[(Z)-2-(2-氨基嘧啶-5-基)-2-氟乙烯基]-4-氟苯甲酸

[1375] 通过使用在步骤2中获得的3-[(Z)-2-(2-氨基嘧啶-5-基)-2-氟乙烯基]-4-氟苯甲酸甲酯(200 mg)代替5-[(环丙基甲基)氨基]吡啶-3-甲酸甲酯,通过如在参考实施例1的步骤2中所述的方法获得标题化合物(36 mg)。MS (m/z):278.1 $[M+H]^+$

[1376] [步骤4]生产3-[(Z)-2-(2-氨基嘧啶-5-基)-2-氟乙烯基]-4-氟-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]苯甲酰胺

[1377] 通过使用在步骤3中获得的3-[(Z)-2-(2-氨基嘧啶-5-基)-2-氟乙烯基]-4-氟苯甲酸(36 mg)代替3-{[2-(环丙基氨基)-1,3-噻唑-5-羰基]氨基}-4-甲基苯甲酸,通过如在实施例1的步骤4中所述的方法获得标题化合物(4 mg)。

[1378] 实施例194:3-[(Z)-2-{5-[(4-乙基哌嗪-1-基)甲基]吡啶-3-基}-2-氟乙烯基]-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺

[1379] [步骤1]生产3-(2,2-二氟乙烯基)-4-甲基苯甲酸甲酯

[1380] 通过使用3-甲酰基-4-甲基苯甲酸甲酯(13.4 g)代替4-氟-3-甲酰基-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]苯甲酰胺,通过如在实施例177的步骤1中所述的方法获得标题化合物(15.0 g)。MS (m/z):213.1 $[M+H]^+$

[1381] [步骤2]生产3-[(Z)-2-氟-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)乙烯基]-4-甲基苯甲酸甲酯

[1382] 通过使用在步骤1中获得的3-(2,2-二氟乙烯基)-4-甲基苯甲酸甲酯(6.0 g)代替3-(2,2-二氟乙烯基)-4-氟-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]苯甲酰胺,通过如在实施例177的步骤2中所述的方法获得标题化合物(8.6 g)。

[1383] [步骤3]生产3-[(Z)-2-氟-2-{5-[(4-乙基哌嗪-1-基)甲基]吡啶-3-基}乙烯基]-4-甲基苯甲酸甲酯

[1384] 通过使用在参考实施例38中获得的1-[(5-溴吡啶-3-基)甲基]-4-乙基哌嗪(6.3 g)和在步骤2中获得的3-[(Z)-2-氟-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)乙烯基]-4-甲基苯甲酸甲酯(8.5 g)代替2-氯嘧啶-4-胺和异喹啉-4-基硼酸,通过如在参考实施例14中所述的方法获得标题化合物(7.5 g)。MS (m/z):398.3 $[M+H]^+$

[1385] [步骤4]生产3-[(Z)-2-氟-2-{5-[(4-乙基哌嗪-1-基)甲基]吡啶-3-基}乙烯基]-4-甲基苯甲酸

[1386] 通过使用在步骤3中获得的3-[(Z)-2-氟-2-{5-[(4-乙基哌嗪-1-基)甲基]吡啶-3-基}乙烯基]-4-甲基苯甲酸甲酯(7.5 g)代替5-[(环丙基甲基)氨基]吡啶-3-甲酸甲酯,通过如在参考实施例1的步骤2中所述的方法获得标题化合物(4.7 g)。MS (m/z):384.5 $[M+H]^+$

[1387] [步骤5]生产3-[(Z)-2-{5-[(4-乙基哌嗪-1-基)甲基]吡啶-3-基}-2-氟乙烯基]-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺

[1388] 通过使用在步骤4中获得的3-[(Z)-2-氟-2-{5-[(4-乙基哌嗪-1-基)甲基]吡啶-3-基}乙烯基]-4-甲基苯甲酸(4.7 g)代替3-{[2-(环丙基氨基)-1,3-噻唑-5-羰基]氨基}-4-甲基苯甲酸,通过如在实施例1的步骤4中所述的方法获得标题化合物(3.4 g)。

[1389] 实施例199:5-[(Z)-2-{6-[(环丙基甲基)氨基]吡啶-3-基}-2-氟乙烯基]-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-6-甲基吡啶-3-甲酰胺

[1390] [步骤1]生产5-[(Z)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-氟乙烯基]-6-甲基吡啶-3-甲酸乙酯

[1391] 通过使用在实施例180的步骤2中获得的5-溴吡啶-2-胺(114 mg)和5-[(Z)-2-氟-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)乙烯基]-6-甲基吡啶-3-甲酸乙酯代替2-氯嘧啶-4-胺和异喹啉-4-基硼酸,通过如在参考实施例14中所述的方法获得标题化合物(40 mg)。MS (m/z):302.1 $[M+H]^+$

[1392] [步骤2]生产5-[(Z)-2-{6-[(环丙基甲基)氨基]吡啶-3-基}-2-氟乙烯基]-6-甲基吡啶-3-甲酸乙酯

[1393] 通过使用在步骤1中获得的5-[(Z)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-氟乙烯基]-6-甲基吡啶-3-甲酸乙酯(60 mg)和环丙烷甲醛(19 mg)代替1-甲基哌嗪和5-溴吡啶-3-甲醛,通过如在参考实施例34中所述的方法获得标题化合物(12 mg)。MS (m/z):356.5 $[M+H]^+$

[1394] [步骤3]生产5-[(Z)-2-{6-[(环丙基甲基)氨基]吡啶-3-基}-2-氟乙烯基]-6-甲基吡啶-3-甲酸

[1395] 通过使用在步骤2中获得的5-[(Z)-2-{6-[(环丙基甲基)氨基]吡啶-3-基}-2-氟乙烯基]-6-甲基吡啶-3-甲酸乙酯(12 mg)代替5-[(环丙基甲基)氨基]吡啶-3-甲酸甲酯,通过如在参考实施例1的步骤2中所述的方法获得标题化合物(11 mg)。

[1396] [步骤4]生产5-[(Z)-2-{6-[(环丙基甲基)氨基]吡啶-3-基}-2-氟乙烯基]-N-[(1S,2S)-2-羟基环已基]-6-甲基吡啶-3-甲酰胺

[1397] 通过使用在步骤3中获得的5-[(Z)-2-{6-[(环丙基甲基)氨基]吡啶-3-基}-2-氟乙烯基]-6-甲基吡啶-3-甲酸(11 mg)代替3-{[2-(环丙基氨基)-1,3-噻唑-5-羰基]氨基}-4-甲基苯甲酸,通过如在实施例1的步骤4中所述的方法获得标题化合物(10 mg)。

[1398] 参考实施例和实施例的化合物示于下面描述的表3至表29中。

[1399] 在表中,参考的参考实施例是指讨论的化合物通过如在用于生产具有对应于该编号的参考实施例编号的化合物的方法中所述的方法使用对应的原料生产,并且例如,具有参考的参考实施例编号1的参考实施例化合物是指其通过如在参考实施例1中所述的方法生产。

[1400] 在表中,参考的实施例是指讨论的化合物通过如在用于生产具有对应于该编号的实施例编号的化合物的方法中所述的方法使用对应的原料生产,并且例如,具有参考的实施例编号1的实施例化合物是指其通过如在实施例1中所述的方法生产。

[1401] 在表中,化学名称是指对应于参考实施例编号和实施例编号的化合物的名称。此外,数据是指仪器分析数据,例如质谱数据(m/z值)、1H NMR数据(峰的δ (ppm))和元素分析数据(C、H和N的组成(%))。

[1402] [表3]

[1403]

实施例	参考的实施例	化学名称
1	1	2-(环丙基氨基)-N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环已基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺
2	2	N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环已基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)-5-苯基吡啶-3-甲酰胺
3	3	2-(环丙基甲基)-N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环已基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺
4	3	5-(环丙基氨基)-N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环已基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)吡啶-3-甲酰胺
5	5	N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环已基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)-2-苯基-1,3-噁唑-5-甲酰胺
6	6	N-(5-{[(1S)-2-羟基-1-苯基乙基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)-5-苯基吡啶-3-甲酰胺
7	5	N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环已基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)-5-[(丙-2-基)氧基]吡啶-3-甲酰胺

8	1	2-[(环丙基甲基)氨基]-N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺
9	2	5-(4-氯苯基)-N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)吡啶-3-甲酰胺
10	5	N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)-2-丙基-1,3-噻唑-5-甲酰胺
11	2	5-(3-氯苯基)-N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)吡啶-3-甲酰胺
12	2	N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)-5-(2-甲基苯基)吡啶-3-甲酰胺
13	2	5-(2-氯苯基)-N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)吡啶-3-甲酰胺

[1404] [表4]

[1405]

实施例	参考的实施例	化学名称
14	6	N-(5-{[(2S)-1-羟基戊-2-基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)-5-苯基吡啶-3-甲酰胺
15	2	5-[(E)-2-环丙基乙烯基]-N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)吡啶-3-甲酰胺
16	3	5-[(环丙基甲基)氨基]-N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)吡啶-3-甲酰胺
17	17	5-[环丙基(甲基)氨基]-N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)吡啶-3-甲酰胺
18	2	N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)-5-(4-甲氧基苯基)吡啶-3-甲酰胺
19	2	5-(4-氟苯基)-N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)吡啶-3-甲酰胺
20	20	5-(3-氟苯基)-N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)吡啶-3-甲酰胺
21	2	N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]吡啶-3-甲酰胺
22	2	N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)-5-[3-(三氟甲基)苯基]吡啶-3-甲酰胺
23	2	N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)-5-(2-甲基丙-1-烯-1-基)吡啶-3-甲酰胺
24	24	5-(环丙基甲氧基)-N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)吡啶-3-甲酰胺
25	1	2-[(3,3-二氟环丁基)氨基]-N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺

[1406] [表5]

[1407]

实施例	参考的实施例	化学名称
26	26	2-[(2-环丙基乙基)氨基]-N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺
27	26	N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)-2-[(丙-2-基)氨基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺
28	3	5-[(4,4-二氟环己基)氧基]-N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)吡啶-3-甲酰胺
29	2	5-(2-氟苯基)-N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)吡啶-3-甲酰胺
30	2	5-(2,3-二氟苯基)-N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)吡啶-3-甲酰胺
31	2	5-(2,4-二氟苯基)-N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)吡啶-3-甲酰胺
32	2	5-(3,5-二氟苯基)-N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)吡啶-3-甲酰胺
33	2	5-(2-氟-4-甲氧基苯基)-N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)吡啶-3-甲酰胺
34	2	N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)-5-[3-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-3-甲酰胺
35	2	N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)-5-[2-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-3-甲酰胺
36	2	5-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)吡啶-3-甲酰胺

[1408] [表6]

[1409]

实施例	参考的实施例	化学名称
37	2	5-(2,6-二氟苯基)-N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)吡啶-3-甲酰胺
38	26	2-(叔丁基氨基)-N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺
39	26	N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)-2-[(1-甲基环丙基)氨基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺
40	26	N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)-2-[(1-甲基环丁基)氨基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺
41	26	2-[(2,2-二甲基丙基)氨基]-N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺
42	2	N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)-5-(3,4,5-三氟苯基)吡啶-3-甲酰胺
43	2	5-(4-环丙基苯基)-N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)吡啶-3-甲酰胺
44	3	N-(2-氯-5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}苯基)-5-(环丙基甲氧基)吡啶-3-甲酰胺
45	5	N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-5-甲酰胺
46	3	5-(环丙基甲氧基)-N-(3-氟-5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)吡啶-3-甲酰胺
47	5	5-[(3,3-二氟环丁基)氧基]-N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)吡啶-3-甲酰胺

[1410] [表7]

[1411]

实施例	参考的实施例	化学名称
48	3	2-(环丙基甲基)-N-(3-氟-5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺
49	5	N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)-5-甲氧基吡啶-3-甲酰胺
50	5	5-乙氧基-N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)吡啶-3-甲酰胺
51	5	N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)-5-[(吡啶-2-基)氧基]吡啶-3-甲酰胺
52	5	N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)-5-[(嘧啶-2-基)氧基]吡啶-3-甲酰胺

53	5	N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)-5-[(1-甲基环丙基)甲氧基]吡啶-3-甲酰胺
54	5	5-[(3,3-二氟环丁基)甲氧基]-N-(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯基)吡啶-3-甲酰胺
55	3	N-(2-氯-5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}苯基)-2-(环丙基甲基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺
56	3	5-(环丙基甲氧基)-N-(2-氟-5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}苯基)吡啶-3-甲酰胺
57	57	3-[(5-溴吡啶-3-基)乙炔基]-4-氯-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]苯甲酰胺
58	58	4-氯-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-3-[(5-苯基吡啶-3-基)乙炔基]苯甲酰胺
59	59	N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-[(5-甲基吡啶-3-基)乙炔基]苯甲酰胺

[1412] [表8]

[1413]

实施例	参考的实施例	化学名称
60	59	N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-[(5-苯基吡啶-3-基)乙炔基]苯甲酰胺
61	61	3-[(5-溴吡啶-3-基)乙炔基]-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺
62	62	N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-{[5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基]乙炔基}苯甲酰胺
63	62	N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-{[5-(吡嗪-2-基)吡啶-3-基]乙炔基}苯甲酰胺
64	59	4-氯-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-3-{[5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基]乙炔基}苯甲酰胺
65	59	3-[(6-氨基吡啶-3-基)乙炔基]-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺
66	62	3-[([2,3'-联吡啶]-5'-基)乙炔基]-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺
67	67	3-[(5-环丙基吡啶-3-基)乙炔基]-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺
68	67	3-[(6-环丙基吡嗪-2-基)乙炔基]-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺
69	67	3-{[6-(2-氟苯基)吡嗪-2-基]乙炔基}-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺
70	67	3-{[6-(3-氟苯基)吡嗪-2-基]乙炔基}-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺
71	67	3-{[6-(4-氟苯基)吡嗪-2-基]乙炔基}-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺
72	59	3-({6-[(环丙基甲基)氨基]吡嗪-2-基}乙炔基)-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺

[1414] [表9]

[1415]

实施例	参考的实施例	化学名称
73	59	5-[(5-环丙基吡啶-3-基)乙炔基]-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-6-甲基吡啶-3-甲酰胺
74	59	3-[(6-溴吡嗪-2-基)乙炔基]-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺
75	67	N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-[(6-苯基吡嗪-2-基)乙炔基]苯甲酰胺
76	76	3-[(5-溴吡啶-3-基)乙炔基]-N-[(1S,2S)-1,3-二羟基-1-苯基丙-2-基]-4-甲基苯甲酰胺
77	77	N1-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-N3-(5-苯基吡啶-3-基)苯-1,3-二甲酰胺
78	78	N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-{[2-(吡啶-3-基)嘧啶-4-基]氨基}苯甲酰胺
79	78	N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-3-{[2-(异喹啉-4-基)嘧啶-4-基]氨基}-4-甲基苯甲酰胺
80	78	N-[(1S,2S)-1,3-二羟基-1-苯基丙-2-基]-3-{[2-(异喹啉-4-基)嘧啶-4-基]氨基}-4-甲基苯甲酰胺
81	78	3-[([2,3'-联吡啶]-6-基)氨基]-5-氟-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺
82	78	N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-{[2-(甲基氨基)喹唑啉-5-基]氨基}苯甲酰胺
83	83	3-(2-氨基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-6(5H)-基)-N-[(1S,2S)-1,3-二羟基-1-苯基丙-2-基]-4-甲基苯甲酰胺
84	84	N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-{[(1S)-1-(5-苯基吡啶-3-基)乙基]氨基}苯甲酰胺

[1416] [表10]

[1417]

实施例	参考的实施例	化学名称
85	85	3-{[(1S)-1-([3,3'-联吡啶]-5-基)乙基]氨基}-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺
86	84	N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-({(1S)-1-[5-(苯基乙炔基)吡啶-3-基]乙基}氨基)苯甲酰胺
87	87	3-{[(1S)-1-([3,4'-联吡啶]-5-基)乙基]氨基}-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺
88	84	N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-({(1S)-1-[5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基]乙基}氨基)苯甲酰胺
89	89	3-{[(1S)-1-([2,3'-联吡啶]-5'-基)乙基]氨基}-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺
90	84	3-{[(1S)-1-([3,3'-联吡啶]-5-基)乙基]氨基}-4-氯-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]苯甲酰胺
91	91	3-{[(5-溴吡啶-3-基)甲基]氨基}-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺
92	92	N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-{[(5-苯基吡啶-3-基)甲基]氨基}苯甲酰胺
93	92	3-{[([2,2'-联吡啶]-5-基)甲基]氨基}-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺
94	94	3-({[5-(环丙基乙炔基)吡啶-3-基]甲基}氨基)-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺
95	95	N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-({[5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基]甲基}氨基)苯甲酰胺
96	96	N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-{[(喹啉-3-基)甲基]氨基}苯甲酰胺

[1418] [表11]

[1419]

实施例	参考的实施例	化学名称

97	94	N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-3-[({5-[(1-羟基环丙基)乙炔基]吡啶-3-基}甲基)氨基]-4-甲基苯甲酰胺
98	98	3-[({5-[4-(2-氨基丙-2-基)苯基]吡啶-3-基}甲基)氨基]-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺
99	92	3-({[5-(4-氨基苯基)吡啶-3-基]甲基}氨基)-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺
100	92	3-({[5-(3,5-二氟苯基)吡啶-3-基]甲基}氨基)-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺
101	101	N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-{[(6-苯基吡嗪-2-基)甲基]氨基}苯甲酰胺
102	92	N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-({[5-(噻吩-2-基)吡啶-3-基]甲基}氨基)苯甲酰胺
103	92	N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-({[5-(噻吩-3-基)吡啶-3-基]甲基}氨基)苯甲酰胺
104	95	4-氯-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-3-({[5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基]甲基}氨基)苯甲酰胺
105	91	N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-{[(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)甲基]氨基}苯甲酰胺
106	95	3-氟-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-5-({[5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基]甲基}氨基)苯甲酰胺
107	98	3-({[5-(5-氟嘧啶-2-基)吡啶-3-基]甲基}氨基)-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺

[1420] [表12]

[1421]

实施例	参考的实施例	化学名称
108	91	N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-{[(噻吩并[3,2-b]吡啶-6-基)甲基]氨基}苯甲酰胺
109	109	N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-{[(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲基]氨基}苯甲酰胺
110	110	N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-3-{[(咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)甲基]氨基}-4-甲基苯甲酰胺
111	98	N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-3-({[5-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)吡啶-3-基]甲基}氨基)-4-甲基苯甲酰胺
112	91	N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-({[1-(吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基]甲基}氨基)苯甲酰胺
113	113	3-{[(2-氨基嘧啶-5-基)甲基]氨基}-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺
114	113	3-({[2-(环丙基氨基)嘧啶-5-基]甲基}氨基)-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺
115	98	N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-({[5-(吡嗪-2-基)吡啶-3-基]甲基}氨基)苯甲酰胺
116	116	3-{[(6-乙酰氨基吡啶-3-基)甲基]氨基}-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺
117	113	3-[({6-[(环丙基甲基)氨基]吡啶-3-基}甲基)氨基]-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺
118	118	3-{[([2,2'-联吡啶]-5-基)甲基]氨基}-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺
119	91	N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-{[(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)甲基]氨基}苯甲酰胺

[1422] [表13]

[1423]

实施例	参考的实施例	化学名称
120	116	3-[({6-[(环丙烷羰基)氨基]吡啶-3-基}甲基)氨基]-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺
121	92	N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-{[(2-苯基嘧啶-5-基)甲基]氨基}苯甲酰胺
122	122	N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-({[6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基]甲基}氨基)苯甲酰胺
123	91	N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-6-甲基-5-{[(吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)甲基]氨基}吡啶-3-甲酰胺
124	116	{5-[(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯胺基)甲基]吡啶-2-基}氨基甲酸甲酯
125	116	N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-[({6-[(氧杂环己烷-4-基)氨基]吡啶-3-基}甲基)氨基]苯甲酰胺
126	116	N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-[({2-[(吡啶-2-基)氨基]嘧啶-5-基}甲基)氨基]苯甲酰胺
127	91	N-{5-[(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯胺基)甲基]吡啶-2-基}吗啉-4-甲酰胺
128	92	N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-3-({[2-(4-甲氧基苯基)嘧啶-5-基]甲基}氨基)-4-甲基苯甲酰胺
129	129	N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-{[(6-{[(吡啶-3-基)氨基甲酰基]氨基}吡啶-3-基)甲基]氨基}苯甲酰胺
130	116	3-({[6-(环丁基氨基)吡啶-3-基]甲基}氨基)-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺
131	131	3-{[(5-氨基吡嗪-2-基)甲基]氨基}-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺

[1424] [表14]

[1425]

实施例	参考的实施例	化学名称
132	113	N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-[({2-[(氧杂环己烷-4-基)氨基]嘧啶-5-基}甲基)氨基]苯甲酰胺
133	91	3-{[(6-{[环丙基(甲基)氨基甲酰基]氨基}吡啶-3-基)甲基]氨基}-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺
134	116	N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-[({6-[(丙-2-基)氨基]吡啶-3-基}甲基)氨基]苯甲酰胺
135	113	N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-{[(2-{[(3R)-氧杂环戊烷-3-基]氨基}嘧啶-5-基)甲基]氨基}苯甲酰胺
136	113	N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-{[(2-{[(3S)-氧杂环戊烷-3-基]氨基}嘧啶-5-基)甲基]氨基}苯甲酰胺
137	116	N-{5-[(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯胺基)甲基]吡啶-2-基}氧杂环己烷-4-甲酰胺
138	138	N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-3-{[(6-{[(1r,3r)-3-甲氧基环丁烷-1-羰基]氨基}吡啶-3-基)甲基]氨基}-4-甲基苯甲酰胺
139	138	N-{5-[(5-{[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基甲酰基}-2-甲基苯胺基)甲基]吡啶-2-基}氧杂环戊烷-3-甲酰胺
140	140	N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-({[6-(1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-3-基]甲基}氨基)苯甲酰胺
141	116	N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-[({6-[(氧杂环丁烷-3-基)氨基]吡啶-3-基}甲基)氨基]苯甲酰胺
142	142	3-{[(2-氨基嘧啶-5-基)甲基]氨基}-4-氯-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]苯甲酰胺

[1426] [表15]

[1427]

实施例	参考的实施例	化学名称

143	142	3-{[(2-氨基嘧啶-5-基)甲基]氨基}-5-氟-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺
144	144	3-{[(3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-7-基)甲基]氨基}-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺
145	91	N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-({[5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基]甲基}氨基)苯甲酰胺
146	101	3-{[([3,3'-联吡啶]-5-基)氨基]甲基}-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺
147	147	N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-({[5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基]氨基}甲基)苯甲酰胺
148	148	3-{[([2,3'-联吡啶]-5'-基)氨基]甲基}-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺
149	95	N-[(1R,2R)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-({[5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基]氨基}甲基)苯甲酰胺
150	91	N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-3-({[5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基]氨基}甲基)苯甲酰胺
151	91	4-氟-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-3-({[5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基]氨基}甲基)苯甲酰胺
152	152	3-{[(5-溴吡啶-3-基)氨基]甲基}-N-[(1S,2S)-1,3-二羟基-1-苯基丙-2-基]-4-甲基苯甲酰胺
153	153	N-[(1S,2S)-1,3-二羟基-1-苯基丙-2-基]-4-甲基-3-{[(5-苯基吡啶-3-基)氨基]甲基}苯甲酰胺
154	153	3-{[(5-环丙基吡啶-3-基)氨基]甲基}-N-[(1S,2S)-1,3-二羟基-1-苯基丙-2-基]-4-甲基苯甲酰胺

[1428] [表16]

[1429]

实施例	参考的实施例	化学名称
155	155	3-{[([2,3'-联吡啶]-5'-基)氨基]甲基}-N-[(1S,2S)-1,3-二羟基-1-苯基丙-2-基]-4-甲基苯甲酰胺
156	156	N-[(1S,2S)-1,3-二羟基-1-苯基丙-2-基]-4-甲基-3-{[(6-苯基吡嗪-2-基)氨基]甲基}苯甲酰胺
157	94	5-({[5-(环丙基乙炔基)吡啶-3-基]氨基}甲基)-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-6-甲基吡啶-3-甲酰胺
158	158	N-[3-({[6-(3,4-二甲氧基苯基)吡嗪-2-基]氨基}甲基)苯基]-N'-[(1R,2S)-2-羟基环己基]脲
159	159	N-[(1R,2S)-2-羟基环己基]-N'-[3-({[5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基]氨基}甲基)苯基]脲
160	159	N-[2-氟-5-({[5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基]氨基}甲基)苯基]-N'-[(1R,2S)-2-羟基环己基]脲
161	161	N-[4-氟-3-({[5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基]氨基}甲基)苯基]-N'-[(1R,2S)-2-羟基环己基]脲
162	161	N-[(1R,2S)-2-羟基环己基]-N'-[4-甲基-3-({[5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基]氨基}甲基)苯基]脲
163	161	N-[(1R,2S)-2-羟基环己基]-N'-[2-甲基-5-({[5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基]氨基}甲基)苯基]脲
164	164	N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-{1-[(6-苯基吡嗪-2-基)氨基]乙基}苯甲酰胺
165	165	3-[([3,3'-联吡啶]-5-基)甲氧基]-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺
166	166	N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-{[5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基]甲氧基}苯甲酰胺

[1430] [表17]

[1431]

实施例	参考的实施例	化学名称
167	166	4-氯-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-3-{[5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基]甲氧基}苯甲酰胺
168	165	3-{[([3,3'-联吡啶]-5-基)氧基]甲基}-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺
169	166	N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-({[5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基]氧基}甲基)苯甲酰胺
170	170	4-氯-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-3-({[5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基]氧基}甲基)苯甲酰胺
171	166	N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-{1-[5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基]乙氧基}苯甲酰胺
172	172	N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-[1-(5-苯基吡啶-3-基)乙氧基]苯甲酰胺
173	173	N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-[(E)-2-(5-苯基吡啶-3-基)乙烯基]苯甲酰胺
174	174	N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-[2-(5-苯基吡啶-3-基)乙基]苯甲酰胺
175	175	N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基-3-{[甲基(5-苯基吡啶-3-基)氨基]甲基}苯甲酰胺
176	84	3-{[乙基(5-苯基吡啶-3-基)氨基]甲基}-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺
177	177	3-[(Z)-2-([2,3'-联吡啶]-5'-基)-2-氟乙烯基]-4-氟-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]苯甲酰胺
178	177	4-氟-3-{(Z)-2-氟-2-[5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基]乙烯基}-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]苯甲酰胺

[1432] [表18]

[1433]

实施例	参考的实施例	化学名称
179	177	3-[(Z)-2-氟-2-(咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)乙烯基]-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺
180	180	5-[(Z)-2-([2,3'-联吡啶]-5'-基)-2-氟乙烯基]-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-6-甲基吡啶-3-甲酰胺
181	177	3-[(Z)-2-氟-2-{5-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]吡啶-3-基}乙烯基]-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺
182	177	3-[(Z)-2-氟-2-{5-[(吗啉-4-基)甲基]吡啶-3-基}乙烯基]-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺
183	177	3-[(Z)-2-{6-[(环丙基甲基)氨基]吡啶-3-基}-2-氟乙烯基]-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺
184	180	4-氟-3-{(Z)-2-氟-2-[5-(吗啉-4-基)吡啶-3-基]乙烯基}-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]苯甲酰胺
185	180	4-氟-3-[(Z)-2-氟-2-{5-[(氧杂环己烷-4-基)氨基]吡啶-3-基}乙烯基]-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]苯甲酰胺
186	180	4-氟-3-[(Z)-2-氟-2-{5-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]吡啶-3-基}乙烯基]-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]苯甲酰胺
187	180	5-{(Z)-2-[5-(环丙基甲氧基)吡啶-3-基]-2-氟乙烯基}-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-6-甲基吡啶-3-甲酰胺
188	180	5-{(Z)-2-氟-2-[5-(吗啉-4-基)吡啶-3-基]乙烯基}-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-6-甲基吡啶-3-甲酰胺

[1434] [表19]

[1435]

实施例	参考的实施例	化学名称
189	180	5-[(Z)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-氟乙烯基]-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-6-甲基吡啶-3-甲酰胺
190	180	5-[(Z)-2-(2-氨基嘧啶-5-基)-2-氟乙烯基]-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-6-甲基吡啶-3-甲酰胺
191	180	3-[(Z)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-氟乙烯基]-4-氟-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]苯甲酰胺
192	192	3-[(Z)-2-(2-氨基嘧啶-5-基)-2-氟乙烯基]-4-氟-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]苯甲酰胺
193	177	3-[(Z)-2-氟-2-{5-[(1-甲基哌啶-4-基)氨基]吡啶-3-基}乙烯基]-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺
194	194	3-[(Z)-2-{5-[(4-乙基哌嗪-1-基)甲基]吡啶-3-基}-2-氟乙烯基]-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺
195	180	5-[(Z)-2-氟-2-{5-[(氧杂环丁烷-3-基)氨基]吡啶-3-基}乙烯基]-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-6-甲基吡啶-3-甲酰胺
196	180	4-氟-3-[(Z)-2-氟-2-{5-[(氧杂环丁烷-3-基)氨基]吡啶-3-基}乙烯基]-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]苯甲酰胺
197	177	3-[(Z)-2-(6-{[2-(二甲基氨基)乙基]氨基}吡啶-3-基)-2-氟乙烯基]-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺
198	177	3-[(Z)-2-(5-{[2-(二甲基氨基)乙基]氨基}吡啶-3-基)-2-氟乙烯基]-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺

[1436] [表20]

[1437]

实施例	参考的实施例	化学名称
199	199	5-[(Z)-2-{6-[(环丙基甲基)氨基]吡啶-3-基}-2-氟乙烯基]-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-6-甲基吡啶-3-甲酰胺
200	180	3-[(Z)-2-氟-2-{5-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]吡啶-3-基}乙烯基]-N-[(1S,2S)-2-羟基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-4-甲基苯甲酰胺
201	180	3-[(Z)-2-氟-2-{5-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]吡啶-3-基}乙烯基]-N-(2-羟基-3,3-二甲基丁基)-4-甲基苯甲酰胺
202	180	3-[(Z)-2-{2-[(环丙基甲基)氨基]嘧啶-5-基}-2-氟乙烯基]-4-氟-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]苯甲酰胺
203	180	3-{(Z)-2-[2-(环丙基氨基)嘧啶-5-基]-2-氟乙烯基}-4-氟-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]苯甲酰胺
204	180	3-[(Z)-2-(2-氨基-4-甲基嘧啶-5-基)-2-氟乙烯基]-4-氟-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]苯甲酰胺
205	180	4-氟-3-{(Z)-2-氟-2-[2-(甲基氨基)嘧啶-5-基]乙烯基}-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]苯甲酰胺
206	177	3-[(Z)-2-(5-氨基吡嗪-2-基)-2-氟乙烯基]-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]-4-甲基苯甲酰胺
207	177	4-氟-3-[(Z)-2-氟-2-(5-氟吡啶-3-基)乙烯基]-N-[(1S,2S)-2-羟基环己基]苯甲酰胺

[1438] [表21]

[1439]

实施例	数据
1	MS(ESI+)m/z 415.5(M+H)$^+$
2	MS(ESI+)m/z 430.3(M+H)$^+$
3	MS(ESI+)m/z 414.3(M+H)$^+$ ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d6) δ:10.18(s,1H), 8.45(s,1H), 8.09(d,1H), 7.82-7.80(m,1H), 7.72(dd,1H), 7.36(d,1H), 4.61(d,1H), 3.67-3.55(m,1H), 3.46-3.36(m,1H), 2.92(d,2H), 2.26(s,3H), 1.94-1.78(m,2H), 1.70-1.55(m,2H), 1.30-1.08(m,5H), 0.63-0.56(m,2H), 0.36-0.30(m,2H)
4	MS(ESI+)m/z 409.3(M+H)$^+$
5	MS(ESI+)m/z 420.4(M+H)$^+$
6	MS(ESI+)m/z 452.4(M+H)$^+$
7	MS(ESI+)m/z 412.3(M+H)$^+$
8	MS(ESI+)m/z 429.5(M+H)$^+$
9	MS(ESI+)m/z 464.3(M+H)$^+$
10	MS(ESI+)m/z 402.4(M+H)$^+$
11	MS(ESI+)m/z 464.3(M+H)$^+$
12	MS(ESI+)m/z 444.4(M+H)$^+$
13	MS(ESI+)m/z 464.3(M+H)$^+$
14	MS(ESI+)m/z 418.5(M+H)$^+$
15	MS(ESI+)m/z 420.4(M+H)$^+$
16	MS(ESI+)m/z 423.4(M+H)$^+$
17	MS(ESI+)m/z 423.4(M+H)$^+$ ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d6)δ:10.09(s,1H), 8.52(d,1H), 8.49(d,1H), 8.08(d,1H), 7.85(d,1H), 7.74-7.70(m,2H), 7.36(d,1H), 4.58(d,1H), 3.64-3.60(m,1H), 3.43-3.39(m,1H), 3.02(s,1H), 2.28(s,3H), 1.89-1.83(m,2H), 1.66-1.62(m,2H), 1.26-1.17(m,4H), 0.93-0.88(m,2H), 0.63-0.59(m,2H)
18	MS(ESI+)m/z 460.4(M+H)$^+$
19	MS(ESI+)m/z 448.3(M+H)$^+$
20	MS(ESI+)m/z 448.3(M+H)$^+$ ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d6) δ:10.31(s,1H), 9.15(d,1H), 9.13(d,1H), 8.66(dd,1H), 8.09(d,1H), 7.88(d,1H), 7.80-7.70(m,3H), 7.65-7.57(m,1H), 7.38(d,1H), 7.36-7.28(m,1H), 4.59(d,1H), 3.69-3.57(m,1H), 3.46-3.37(m,1H), 2.31(s,3H), 1.94-1.80(m,2H), 1.69-1.57(m,2H), 1.31-1.15(m,4H)
21	MS(ESI+)m/z 498.3(M+H)$^+$

[1440] [表22]

[1441]

实施例	数据
22	MS(ESI+)m/z 498.3(M+H)$^+$
23	MS(ESI+)m/z 408.3(M+H)$^+$
24	MS(ESI+)m/z 424.3(M+H)$^+$ ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d6) δ:10.16(s,1H), 8.74(d,1H), 8.48(d,1H), 8.07(d,1H), 7.86-7.85(m,2H), 7.72(dd,1H), 7.37(d,1H), 4.57(d,1H), 4.00(d,2H), 3.64-3.60(m,1H), 3.44-3.38(m,1H), 2.28(s,3H), 1.91-1.83(m,2H), 1.66-1.61(m,2H), 1.28-1.18(m,5H), 0.63-0.59(m,2H), 0.39-0.35(m,2H)
25	MS(ESI+)m/z 465.3(M+H)$^+$
26	MS(ESI+)m/z 443.6(M+H)$^+$
27	MS(ESI+)m/z 417.6(M+H)$^+$
28	MS(ESI+)m/z 488.5(M+H)$^+$
29	MS(ESI+)m/z 448.5(M+H)$^+$
30	MS(ESI+)m/z 466.5(M+H)$^+$
31	MS(ESI+)m/z 466.5(M+H)$^+$
32	MS(ESI+)m/z 466.5(M+H)$^+$
33	MS(ESI+)m/z 478.4(M+H)$^+$
34	MS(ESI+)m/z 514.6(M+H)$^+$
35	MS(ESI+)m/z 514.5(M+H)$^+$
36	MS(ESI+)m/z 516.6(M+H)$^+$
37	MS(ESI+)m/z 466.4(M+H)$^+$
38	MS(ESI+)m/z 431.6(M+H)$^+$
39	MS(ESI+)m/z 429.8(M+H)$^+$
40	MS(ESI+)m/z 443.8(M+H)$^+$
41	MS(ESI+)m/z 445.7(M+H)$^+$
42	MS(ESI+)m/z 484.6(M+H)$^+$
43	MS(ESI+)m/z 470.7(M+H)$^+$
44	MS(ESI+)m/z 444.6(M+H)$^+$
45	MS(ESI+)m/z 399.6(M+H)$^+$
46	MS(ESI+)m/z 442.6(M+H)$^+$
47	MS(ESI+)m/z 460.8(M+H)$^+$
48	MS(ESI+)m/z 432.5(M+H)$^+$
49	MS(ESI+)m/z 384.3(M+H)$^+$

[1442] [表23]

[1443]

实施例	数据
50	MS(ESI+)m/z 398.3(M+H)$^+$ ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d6) δ:10.19(s,1H), 8.75(d,1H), 8.48(d,1H), 8.09(d,1H), 7.86-7.84(m,2H), 7.72(dd,1H), 7.37(d,1H), 4.59(d,1H), 4.2(q,2H), 3.64-3.61(m,1H), 3.43-3.37(m,1H), 2.28(s,3H), 1.91-1.82(m,2H), 1.66-1.61(m,2H), 1.38(t,3H), 1.28-1.21(m,4H)
51	MS(ESI+)m/z 447.3(M+H)$^+$
52	MS(ESI+)m/z 448.3(M+H)$^+$
53	MS(ESI+)m/z 438.4(M+H)$^+$
54	MS(ESI+)m/z 474.4(M+H)$^+$
55	MS(ESI+)m/z 434.2(M+H)$^+$
56	MS(ESI+)m/z 428.3(M+H)$^+$
57	MS(ESI+)m/z 433.1(M+H)$^+$
58	MS(ESI+)m/z 431.3(M+H)$^+$
59	MS(ESI+)m/z 349.5(M+H)$^+$
60	MS(ESI+)m/z 411.6(M+H)$^+$
61	MS(ESI+)m/z 413.4(M+H)$^+$
62	MS(ESI+)m/z 413.5(M+H)$^+$
63	MS(ESI+)m/z 413.5(M+H)$^+$
64	MS(ESI+)m/z 433.5(M+H)$^+$
65	MS(ESI+)m/z 350.6(M+H)$^+$
66	MS(ESI+)m/z 412.5(M+H)$^+$
67	MS(ESI+)m/z 375.7(M+H)$^+$
68	MS(ESI+)m/z 376.5(M+H)$^+$
69	MS(ESI+)m/z 430.5(M+H)$^+$
70	MS(ESI+)m/z 430.5(M+H)$^+$
71	MS(ESI+)m/z 430.5(M+H)$^+$
72	MS(ESI+)m/z 405.5(M+H)$^+$
73	MS(ESI+)m/z 376.6(M+H)$^+$
74	MS(ESI+)m/z 414.4(M+H)$^+$
75	MS(ESI+)m/z 412.6(M+H)$^+$
76	MS(ESI+)m/z 465.4(M+H)$^+$
77	MS(ESI+)m/z 430.5(M+H)$^+$
78	MS(ESI+)m/z 404.6(M+H)$^+$
79	MS(ESI+)m/z 454.6(M+H)$^+$

[1444] [表24]

[1445]

实施例	数据
80	MS(ESI+)m/z 506.6(M+H)$^+$
81	MS(ESI+)m/z 421.7(M+H)$^+$
82	MS(ESI+)m/z 406.3(M+H)$^+$
83	MS(ESI+)m/z 434.6(M+H)$^+$
84	MS(ESI+)m/z 430.5(M+H)$^+$
85	MS(ESI+)m/z 431.4(M+H)$^+$ ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d6) δ:8.93(d,1H), 8.78(d,1H), 8.68(d,1H), 8.62(d,1H), 8.24(dd,1H), 8.14-8.11(m,1H), 7.68(d,1H), 7.54-7.50(m,1H), 7.03-6.99(m,2H), 6.95(s,1H), 5.33(d,1H), 4.85-4.81(m,1H), 4.47(d,1H), 3.53-3.48(m,1H), 3.39-3.33(m,1H), 2.25(s,3H), 1.86-1.76(m,2H), 1.61(d,3H), 1.78-1.74(m,2H), 1.24-1.16(m,4H)
86	MS(ESI+)m/z 454.4(M+H)$^+$
87	MS(ESI+)m/z 431.4(M+H)$^+$
88	MS(ESI+)m/z 432.4(M+H)$^+$
89	MS(ESI+)m/z 431.4(M+H)$^+$
90	MS(ESI+)m/z 451.3(M+H)$^+$
91	MS(ESI+)m/z 418.6(M+H)$^+$
92	MS(ESI+)m/z 416.7(M+H)$^+$
93	MS(ESI+)m/z 417.4(M+H)$^+$
94	MS(ESI+)m/z 404.4(M+H)$^+$
95	MS(ESI+)m/z 418.7(M+H)$^+$ ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d6) δ:9.37(d,1H), 8.94(d,2H), 8.73(d,1H), 8.68(dd,1H), 7.75(d,1H), 7.51(dd,1H), 7.06-7.01(m,2H), 6.95(s,1H), 5.91(dd,1H), 4.55(d,2H), 4.49(d,1H), 3.52-3.48(m,1H), 3.39-3.36(m,1H), 2.21(s,3H), 1.86-1.74(m,2H), 1.62-1.56(m,2H), 1.17-1.16(m,4H)
96	MS(ESI+)m/z 390.4(M+H)$^+$
97	MS(ESI+)m/z 420.7(M+H)$^+$
98	MS(ESI+)m/z 473.5(M+H)$^+$
99	MS(ESI+)m/z 431.7(M+H)$^+$
100	MS(ESI+)m/z 452.7(M+H)$^+$
101	MS(ESI+)m/z 417.4(M+H)$^+$
102	MS(ESI+)m/z 422.6(M+H)$^+$
103	MS(ESI+)m/z 422.6(M+H)$^+$
104	MS(ESI+)m/z 438.6(M+H)$^+$

[1446] [表25]

[1447]

实施例	数据
105	MS(ESI+)m/z 385.5(M+H)$^+$
106	MS(ESI+)m/z 436.6(M+H)$^+$
107	MS(ESI+)m/z 436.6(M+H)$^+$
108	MS(ESI+)m/z 396.6(M+H)$^+$
109	MS(ESI+)m/z 380.6(M+H)$^+$ ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d6) δ:13.56(brs,1H), 8.58(s,1H), 8.15(s,1H), 8.09(s,1H), 7.78(d,1H), 7.05-7.01(m,2H), 7.00(s,1H), 5.74(t,1H), 4.59-4.46(m,3H), 3.59-3.35(m,2H), 2.19(s,3H), 1.93-1.72(m,2H), 1.67-1.50(m,2H), 1.27-1.09(m,4H)
110	MS(ESI+)m/z 380.6(M+H)$^+$ ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d6) δ:8.59(dd,1H), 8.12(dd,1H), 7.81(d,1H), 7.67(s,1H), 7.23(dd,1H), 7.14(d,1H), 7.09-7.01(m,2H), 5.50(t,1H), 4.78(d,2H), 4.55(d,1H), 3.62-3.48(m,1H), 3.47-3.31(m,1H), 2.15(s,3H), 1.93-1.75(m,2H), 1.70-1.55(m,2H), 1.29-1.12(m,4H)
111	MS(ESI+)m/z 457.7(M+H)$^+$
112	MS(ESI+)m/z 406.6(M+H)$^+$
113	MS(ESI+)m/z 356.6(M+H)$^+$ ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d6) δ:8.23(s,2H), 7.82(d,1H), 7.07-7.00(m,3H), 6.49(s,2H), 5.42(t,1H), 4.56(d,1H), 4.17(d,2H), 3.63-3.51(m,1H), 3.45-3.35(m,1H), 2.14(s,3H), 1.93-1.78(m,2H), 1.69-1.55(m,2H), 1.28-1.14(m,4H)
114	MS(ESI+)m/z 396.6(M+H)$^+$
115	MS(ESI+)m/z 418.8(M+H)$^+$
116	MS(ESI+)m/z 397.8(M+H)$^+$
117	MS(ESI+)m/z 409.6(M+H)$^+$
118	MS(ESI+)m/z 417.7(M+H)$^+$
119	MS(ESI+)m/z 380.5(M+H)$^+$ ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d6) δ:9.06(dd,1H), 8.56(dd,1H), 8.20(s,1H), 7.78(d,1H), 7.16(s,1H), 7.06-7.01(m,3H), 5.37(t,1H), 4.61-4.54(m,3H), 3.61-3.52(m,2H), 2.14(s,3H), 1.92-1.78(m,2H), 1.67-1.57(m,2H), 1.27-1.16(m,4H)
120	MS(ESI+)m/z 423.7(M+H)$^+$
121	MS(ESI+)m/z 417.5(M+H)$^+$
122	MS(ESI+)m/z 406.3(M+H)$^+$
123	MS(ESI+)m/z 380.2(M+H)$^+$
124	MS(ESI+)m/z 413.3(M+H)$^+$
125	MS(ESI+)m/z 439.4(M+H)$^+$

[1448] [表26]

[1449]

实施例	数据
126	MS(ESI+)m/z 433.5(M+H)$^+$
127	MS(ESI+)m/z 468.5(M+H)$^+$
128	MS(ESI+)m/z 447.5(M+H)$^+$
129	MS(ESI+)m/z 475.4(M+H)$^+$
130	MS(ESI+)m/z 409.4(M+H)$^+$
131	MS(ESI+)m/z 356.6(M+H)$^+$
132	MS(ESI+)m/z 440.2(M+H)$^+$ ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d6) δ:8.28(s,2H), 7.81(d,1H), 7.06-7.00(m,4H), 5.42(t,1H), 4.56(d,1H), 4.17(d,2H), 3.93-3.81(m,3H), 3.62-3.52(m,1H), 2.13(s,3H), 1.92-1.75(m,4H), 1.68-1.54(m,2H), 1.54-1.41(m,2H), 1.29-1.14(m,4H)
133	MS(ESI+)m/z 452.4(M+H)$^+$
134	MS(ESI+)m/z 397.3(M+H)$^+$
135	MS(ESI+)m/z 426.3(M+H)$^+$
136	MS(ESI+)m/z 426.3(M+H)$^+$
137	MS(ESI+)m/z 467.4(M+H)$^+$
138	MS(ESI+)m/z 467.4(M+H)$^+$
139	MS(ESI+)m/z 453.4(M+H)$^+$
140	MS(ESI+)m/z 407.3(M+H)$^+$ ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d6) δ:8.83(d,1H), 8.59(s,1H), 8.10-8.06(m,2H), 7.98(d,1H), 7.80(d,1H), 7.07-7.03(m,2H), 6.96(s,1H), 5.86(t,1H), 4.53(m,3H), 3.58-3.30(m,2H), 2.21(s,3H), 1.91-1.72(m,2H), 1.68-1.52(m,2H),1.27-1.09(m,4H)
141	MS(ESI+)m/z 411.3(M+H)$^+$
142	MS(ESI+)m/z 376.1(M+H)$^+$
143	MS(ESI+)m/z 374.4(M+H)$^+$
144	MS(ESI+)m/z 397.3(M+H)$^+$ ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d6) δ:7.78(d,1H), 7.58(d,1H), 7.05-6.97(m,3H), 6.94(d,1H), 6.54(s,1H), 5.42(t,1H),4.54(d,1H), 4.19(d,2H), 4.07(d,2H), 3.61-3.30(m,4H), 2.14(s,3H), 1.94-1.74(m,2H), 1.70-1.52(m,2H), 1.32-1.10(m,4H)
145	MS(ESI+)m/z 407.3(M+H)$^+$
146	MS(ESI+)m/z 417.6(M+H)$^+$

[1450] [表27]

[1451]

实施例	数据
147	MS(ESI+)m/z 418.6(M+H)$^+$ ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d6) δ:8.90(d,2H), 8.75(d,1H), 8.13(d,1H), 7.97(d,1H), 7.88(dd,1H), 7.85(d,1H), 7.71(dd,1H), 7.47(dd,1H), 7.29(d,1H), 6.57(dd,1H), 4.54(d,1H), 4.35(d,2H), 3.60-3.55(m,1H), 3.42-3.36(m,1H), 2.41(s,3H), 1.87-1.79(m,2H), 1.63-1.59(m,2H), 1.25-1.44(m,4H)
148	MS(ESI+)m/z 417.8(M+H)$^+$ ^{1}H-NMR(400MHz,CD3OD) δ:8.63-8.62(m,1H), 8.33(s,1H), 8.02(dd,1H), 7.93-7.83(m,3H), 7.70-7.67(m,1H), 7.58-7.57(m-1H), 7.41-7.38(m,1H), 7.31(dd,1H), 4.45(d,1H), 3.78-3.71(m,1H), 3.51-3.44(m,1H), 2.47(d,1H), 2.04-1.97(m,2H), 1.76-1.70(m,2H), 1.37-1.29(m,4H)
149	MS(ESI+)m/z 418.5(M+H)$^+$
150	MS(ESI+)m/z 404.6(M+H)$^+$
151	MS(ESI+)m/z 422.6(M+H)$^+$
152	MS(ESI+)m/z 470.6(M+H)$^+$
153	MS(ESI+)m/z 468.7(M+H)$^+$
154	MS(ESI+)m/z 432.7(M+H)$^+$
155	MS(ESI+)m/z 469.7(M+H)$^+$
156	MS(ESI+)m/z 469.7(M+H)$^+$
157	MS(ESI+)m/z 405.7(M+H)$^+$
158	MS(ESI+)m/z 478.5(M+H)$^+$
159	MS(ESI+)m/z 419.7(M+H)$^+$
160	MS(ESI+)m/z 437.5(M+H)$^+$
161	MS(ESI+)m/z 437.5(M+H)$^+$
162	MS(ESI+)m/z 433.5(M+H)$^+$
163	MS(ESI+)m/z 433.5(M+H)$^+$
164	MS(ESI+)m/z 431.6(M+H)$^+$
165	MS(ESI+)m/z 418.8(M+H)$^+$
166	MS(ESI+)m/z 419.8(M+H)$^+$
167	MS(ESI+)m/z 439.6(M+H)$^+$
168	MS(ESI+)m/z 418.7(M+H)$^+$
169	MS(ESI+)m/z 419.8(M+H)$^+$
170	MS(ESI+)m/z 439.6(M+H)$^+$
171	MS(ESI+)m/z 433.6(M+H)$^+$
172	MS(ESI+)m/z 431.7(M+H)$^+$

[1452] [表28]

[1453]

实施例	数据
173	MS(ESI+)m/z 413.6(M+H)$^+$
174	MS(ESI+)m/z 415.6(M+H)$^+$
175	MS(ESI+)m/z 430.7(M+H)$^+$
176	MS(ESI+)m/z 444.4(M+H)$^+$
177	MS(ESI+)m/z 436.3(M+H)$^+$ ^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d6) δ:9.35(d,1H), 9.08(d,1H), 8.78-8.76(m,2H), 8.38(dd,1H), 8.25-8.22(m,2H), 7.97-7.92(m,1H), 7.90-7.85(m,1H), 7.48(ddd,1H), 7.41(dd,1H), 7.11(d,1H), 4.64(d,1H), 3.61-3.59(m,1H), 3.40-3.36(m,1H), 1.92-1.84(m,2H), 1.67-1.65(m,2H), 1.26-1.15(m,4H)
178	MS(ESI+)m/z 437.2(M+H)$^+$
179	MS(ESI+)m/z 395.3(M+H)$^+$
180	MS(ESI+)m/z 433.3(M+H)$^+$
181	MS(ESI+)m/z 467.5(M+H)$^+$
182	MS(ESI+)m/z 454.4(M+H)$^+$
183	MS(ESI+)m/z 424.4(M+H)$^+$
184	MS(ESI+)m/z 444.3(M+H)$^+$
185	MS(ESI+)m/z 458.3(M+H)$^+$
186	MS(ESI+)m/z 471.4(M+H)$^+$
187	MS(ESI+)m/z 426.3(M+H)$^+$
188	MS(ESI+)m/z 441.3(M+H)$^+$
189	MS(ESI+)m/z 371.2(M+H)$^+$ ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d6) δ:8.76(d,1H), 8.36-8.29(m,3H), 7.78(dd,1H), 6.53-6.43(m,4H), 4.66(d,1H), 3.64-3.62(m,1H), 3.43-3.37(m,1H), 2.59(s,3H), 1.91-1.82(m,2H), 1.66-1.62(m,2H), 1.27-1.21(m,4H)
190	MS(ESI+)m/z 372.2(M+H)$^+$
191	MS(ESI+)m/z 374.2(M+H)$^+$
192	MS(ESI+)m/z 375.2(M+H)$^+$ ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d6) δ:8.64(s,2H), 8.27(dd,1H), 8.21(d,1H), 7.84-7.80(m,1H), 7.33(dd,1H),7.23(s,2H), 6.57(d,1H), 4.67(brs,1H), 3.62-3.60(m,1H), 3.48-3.40(m,1H), 1.91-1.82(m,2H), 1.66-1.63(m,2H), 1.26-1.14(m,4H)
193	MS(ESI+)m/z 467.4(M+H)$^+$

[1454] [表29]

[1455]

实施例	数据
194	MS(ESI+)m/z 481.4(M+H)$^+$ ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d6) δ:8.93(d,1H), 8.54(d,1H), 8.16(d,1H), 8.08(d,1H), 8.03(dd,1H), 7.73(dd,1H), 7.34(d,1H), 6.96(d,1H), 4.60(d,1H), 3.63-3.61(m,1H), 3.57(s,2H), 3.44-3.40(m,1H), 2.49-2.33(m,8H), 2.43(s,3H), 2.30(q,2H), 1.91-1.84(m,2H), 1.66-1.63(m,2H), 1.26-1.19(m,4H), 0.97(t,3H)
195	MS(ESI+)m/z 427.5(M+H)$^+$
196	MS(ESI+)m/z 430.5(M+H)$^+$
197	MS(ESI+)m/z 441.6(M+H)$^+$
198	MS(ESI+)m/z 441.6(M+H)$^+$
199	MS(ESI+)m/z 425.5(M+H)$^+$
200	MS(ESI+)m/z 501.3(M+H)$^+$
201	MS(ESI+)m/z 469.4(M+H)$^+$
202	MS(ESI+)m/z 429.6(M+H)$^+$
203	MS(ESI+)m/z 415.3(M+H)$^+$
204	MS(ESI+)m/z 389.2(M+H)$^+$
205	MS(ESI+) m/z 389.2(M+H)$^+$ ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d6) δ:8.69(s,2H), 8.28(dd,1H), 8.18(d,1H), 7.84-7.80(m,1H), 7.69(dd,1H), 7.33(dd,1H), 6.57(d,1H), 4.62(d,1H), 3.65-3.59(m,1H), 3.45-3.38(m,1H), 2.86(d,3H), 1.89-1.83(m,2H), 1.66-1.61(m,2H), 1.27-1.18(m,4H)
206	MS(ESI+) m/z 371.2(M+H)$^+$ ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d6) δ:8.16(d,2H), 8.03(d,1H), 7.93(s,1H), 7.64(dd,1H), 7.28(d,1H), 6.94(s,2H), 6.73(d,1H), 4.56(d,1H), 3.61-3.54(m,1H), 3.42-3.33(m,1H), 2.34(s,3H), 1.87-1.78(m,2H), 1.62-1.57(m,2H), 1.25-1.13(m,4H)
207	MS(ESI+) m/z 377.0 (M+H)$^+$ ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d6) δ:8.87(s,1H), 8.64(d,1H), 8.30(dd,1H), 8.19-8.17(m,2H), 7.90-7.86(m,1H), 7.36(dd,1H), 7.03(d,1H), 4.57(d,1H), 3.60-3.55(m,1H), 3.40-3.32(m,1H), 1.89-1.79(m,2H), 1.63-1.56(m,2H), 1.25-1.14(m,4H)

[1456] 下文中,将显示用于本发明的化合物的生物学测试实施例。

[1457] <测试实施例1:PDGFR-β酪氨酸激酶抑制作用>

[1458] 1. 测试物质的制备

[1459] 用二甲基亚砜(DMSO)将测试物质制备成10 mM,并且用DMSO稀释,以达到0.001-1000 μM的浓度。用测定缓冲液1 (50 mM HEPES (pH 7.0)、0.02% NaN_3、0.01%牛血清白蛋白、0.1 mM原钒酸盐、1 mM二硫苏糖醇、5 mM $MgCl_2$和1 mM $MnCl_2$)将该DMSO溶液稀释8倍,并进一步用测定缓冲液2 (50 mM HEPES (pH 7.0)、0.02% NaN_3、0.01%牛血清白蛋白、0.1 mM原钒酸盐、1 mM二硫苏糖醇、5 mM $MgCl_2$、1 mM $MnCl_2$和40 nM补充的酶缓冲液(cisbio))稀释5倍。

[1460] 2. PDGFR-β酪氨酸激酶抑制作用的测量

[1461] 对于测量,使用来自Cisbio Bioassays SAS的HTRF KinEASE-TK试剂盒。向384孔板中,各加入4 μL测试物质溶液,然后加入2 μL的PDGFR-β酶溶液(终浓度为1 ng/L,Carna

Biosciences, Inc.),并加入通过将0.6 μM ATP加入到TK底物-3-生物素(cisbio)获得的4 μL底物溶液,并使溶液在30℃下反应30分钟,测试物质的终浓度为0.01-10,000 nM。

[1462] 此后,向每个孔中加入10 μL检测溶液(cisbio),并使其在30℃下反应1小时。用微量板读数仪(Spectra Max M5, Molecular device)测量荧光强度。

[1463] 3. 测量结果的分析

[1464] 使用每种条件的荧光强度比,当阳性对照(1% DMSO溶液)和阴性对照(酶(-))的值分别定义为0%和100%时,计算抑制率。随后,使用SAS系统(SAS Institute Inc.)进行对数浓度和抑制率的双参数logistic模型的非线性回归分析,以估计抑制PDGFR-β酪氨酸激酶活性50%的测试物质的浓度(IC_{50}值)。

[1465] 结果示于下表30至表33中。

[1466] [表30]

[1467]

测试化合物 (实施例的化合物)	PDGF-β IC_{50} (nM)	测试化合物 (实施例的化合物)	PDGF-β IC_{50} (nM)
1	**5.9**	31	**73**
2	**22**	32	**47**
3	**82**	33	**19**
4	**4.9**	34	**19**
5	**6.1**	35	**160**
6	**12**	36	**130**
7	**170**	37	**33**
8	**6.0**	38	**79**
9	**26**	39	**100**
10	**220**	40	**43**
11	**17**	41	**130**
12	**170**	42	**230**
13	**140**	43	**23**
14	**40**	44	**190**
15	**11**	45	**15**
16	**22**	46	**77**
17	**42**	47	**390**
18	**39**	48	**120**
19	**13**	49	**120**
20	**13**	50	**61**
21	**73**	51	**61**
22	**14**	52	**77**
23	**26**	53	**12**
24	**64**	54	**40**
25	**39**	55	**83**
26	**4.6**	56	**120**
27	**8.3**	57	**51**
28	**170**	58	**12**
29	**35**	59	**210**
30	**44**	60	**46**

[1468] [表31]

[1469]

测试化合物 (实施例的化合物)	PDGF-β IC_{50} (nM)	测试化合物 (实施例的化合物)	PDGF-β IC_{50} (nM)
61	**41**	91	**150**
62	**6.5**	92	**46**
63	**15**	93	**360**
64	**260**	94	**49**
65	**94**	95	**120**
66	**5.4**	96	**200**
67	**43**	97	**100**
68	**80**	98	**140**
69	**25**	99	**13**
70	**20**	100	**32**
71	**42**	101	**170**
72	**10**	102	**23**
73	**220**	103	**50**
74	**180**	104	**260**
75	**15**	105	**230**
76	**49**	106	**67**
77	**38**	107	**190**
78	**51**	108	**51**
79	**120**	109	**46**
80	**120**	110	**350**
81	**190**	111	**150**
82	**27**	112	**39**
83	**5.0**	113	**83**
84	**19**	114	**270**
85	**180**	115	**260**
86	**230**	116	**66**
87	**250**	117	**79**
88	**230**	118	**390**
89	**78**	119	**330**
90	**310**	120	**20**

[1470] [表32]

[1471]

测试化合物 (实施例的化合物)	PDGF-β IC_{50} (nM)	测试化合物 (实施例的化合物)	PDGF-β IC_{50} (nM)
121	**160**	151	**170**
122	**150**	152	**50**
123	**210**	153	**88**
124	**22**	154	**340**
125	**130**	155	**36**
126	**45**	156	**25**
127	**63**	157	**180**
128	**180**	158	**26**
129	**17**	159	**26**
130	**80**	160	**46**
131	**490**	161	**16**
132	**72**	162	**2.6**
133	**170**	163	**260**
134	**170**	164	**110**
135	**120**	165	**390**
136	**32**	166	**49**
137	**41**	167	**210**
138	**16**	168	**350**
139	**30**	169	**52**
140	**330**	170	**200**
141	**69**	171	**260**
142	**210**	172	**190**
143	**97**	173	**54**
144	**65**	174	**27**
145	**100**	175	**24**
146	**210**	176	**50**
147	**24**	177	**15**
148	**16**	178	**26**
149	**220**	179	**5.9**
150	**360**	180	**16**

[1472] [表33]

[1473]

测试化合物 (实施例的化合物)	PDGF-β IC_{50} (nM)	测试化合物 (实施例的化合物)	PDGF-β IC_{50} (nM)
181	**100**	195	**19**
182	**33**	196	**26**
183	**30**	197	**120**
184	**51**	198	**7.2**
185	**5.1**	199	**52**
186	**150**	200	**16**
187	**14**	201	**38**
188	**68**	202	**77**
189	**200**	203	**61**
190	**110**	204	**21**
191	**35**	205	**130**
192	**29**	206	**31**
193	**1.0**	207	**100**
194	**35**		

[1474] <测试实施例2:针对TEL-PDGFRβ和TEL-KIT融合基因转染的细胞的增殖的抑制作用>

[1475] 1. TEL-PDGFRβ和TEL-KIT融合基因转染的细胞的制造

[1476] 将人TEL-PDGFRβ融合基因(参见例如CELL, 1994, 77, 307-316)或人TEL-KIT融合基因插入逆转录病毒表达载体pMYs-IRES-GFP的多克隆位点以制造用于基因转染的载体。对于人TEL-KIT融合基因,鉴定了对KIT基因的酶活性重要的氨基酸序列(登录号NP_000213.1,第521-928个氨基酸),并将其与TEL基因的氨基酸序列适当组合,从而产生在不存在配体因子时表现出活化的序列。随后,使用转染试剂(FuGENE6,Promega Corporation)将用于基因转染的载体引入衍生自处于对数生长期的人胎儿肾细胞系PLAT-E的包装细胞中。由于基因转染后PLAT-E的培养上清液含有用于基因转染的病毒颗粒,将其收集并用作基因转染的培养基。将用于基因转染的培养基加入到用RetroNectin涂覆的板中并孵育,并使病毒颗粒粘附于板。然后,将对数生长期的小鼠前B细胞系Ba/F3接种到板上,并用病毒感染,以制造以PDGFRβ或KIT依赖方式增殖的细胞。

[1477] 2. 测试物质的制备

[1478] 用二甲基亚砜(DMSO)将测试物质制备成10 mM,并且用DMSO稀释,以达到0.0001-3 mM的浓度。此外,用蒸馏水将其稀释100倍。

[1479] 3. 针对TEL-PDGFRβ或TEL-KIT表达细胞的增殖的抑制作用的测量

[1480] 在将TEL-PDGFRβ和TEL-KIT表达细胞接种到96孔板上后的那天,向其中加入制备的测试物质溶液,其中终浓度为0.1-10,000 nM。72小时后,以四氮唑盐化合物被活细胞的线粒体脱氢酶还原而产生的甲臜的量为指标,测量活细胞计数。

[1481] 4. 测量结果的分析

[1482] 基于每种条件下甲臜的量,当阴性对照(0.1% DMSO溶液)和空白(仅培养基)中甲臜的量分别定义为0%和100%时,计算针对细胞增殖的抑制率。随后,使用SAS系统(SAS

Institute Inc.)进行对数剂量和针对细胞增殖的抑制率的双参数logistic模型的非线性回归分析,以估计IC_{50}值。

[1483] 结果示于下表34至表38中。

[1484] [表34]

[1485]

测试化合物 (实施例的化合物)	PDGFR β/BaF3 增殖抑制(IC_{50})	KIT/BaF3 增殖抑制(IC_{50})
1	17	480
2	3.6	200
3	1.4	620
4	26	1500
5	5.8	170
6	14	170
7	43	1900
8	9.7	650
9	22	530
10	25	660
11	13	310
12	35	800
13	17	790
14	11	330
15	3.9	330
16	130	1300
17	10	800
18	20	530
19	30	1000
20	24	900
21	60	2000
22	59	900
23	4.9	620
24	11	1200
25	50	>10000
26	9.3	460
27	8.7	1000
28	50	5800
29	7.5	290

[1486] [表35]

测试化合物 (实施例的化合物)	PDGFR β/BaF3 增殖抑制(IC_{50})	KIT/BaF3 增殖抑制(IC_{50})
30	**22**	**1300**
31	**8.0**	**1000**
32	**17**	**920**
33	**80**	**880**
34	**8.0**	**540**
35	**17**	**2200**
36	**25**	**3500**
37	**5.1**	**470**
38	**7.3**	**1200**
39	**13**	**1000**
40	**4.6**	**1200**
41	**35**	**2100**
42	**41**	**7900**
43	**17**	**640**
44	**21**	**940**
45	**0.8**	**92**
46	**17**	**410**
47	**75**	**7000**
48	**16**	**650**
57	**440**	**6900**
58	**110**	**1800**
59	**27**	**500**
60	**5.9**	**410**
61	**18**	**840**
62	**1.7**	**87**
63	**0.8**	**240**
64	**5.9**	**230**
65	**14**	**270**

[1487]

[1488] [表36]

[1489]

测试化合物 (实施例的化合物)	PDGFR β/BaF3 增殖抑制(IC_{50})	KIT/BaF3 增殖抑制(IC_{50})
66	**2.5**	**100**
67	**5.2**	**300**
68	**16**	**2000**
69	**5.8**	**330**
70	**1.8**	**300**
71	**6.0**	**570**
75	**4.5**	**300**
77	**79**	**600**
78	**27**	**570**
79	**46**	**2000**
80	**80**	**>10000**
81	**140**	**3300**
84	**50**	**500**
85	**19**	**4600**
86	**42**	**1700**
87	**27**	**9900**
88	**43**	**6000**
89	**20**	**610**
90	**35**	**8300**
91	**26**	**2700**
92	**20**	**1400**
93	**45**	**6200**
94	**10**	**260**
95	**5.7**	**1000**
96	**12**	**310**
97	**20**	**1900**
98	**40**	**>10000**
99	**0.5**	**480**

[1490] [表37]

[1491]

测试化合物 (实施例的化合物)	PDGFR β/BaF3 增殖抑制(IC_{50})	KIT/BaF3 增殖抑制(IC_{50})
100	17	8900
101	56	9000
102	2.0	620
103	4.1	2500
104	3.4	3400
105	4.7	920
106	2.1	1300
107	19	1200
108	2.3	300
112	1.3	250
113	0.2	700
114	2.7	960
115	1.4	1700
146	22	730
147	5.6	100
148	2.4	170
149	58	670
152	100	>10000
153	27	7000
154	230	>10000
155	69	10000
156	22	>10000
158	41	3000
159	1.7	380
160	5.9	1200
161	4.8	>10000
162	1.1	270
163	200	2600
164	180	1400

[1492] [表38]

[1493]

测试化合物 (实施例的化合物)	PDGFR β/BaF3 增殖抑制(IC_{50})	KIT/BaF3 增殖抑制(IC_{50})
165	9.0	2900
166	2.5	1200
168	18	4100
169	4.0	400
171	12	2400
173	4.6	700
174	50	870

[1494] <测试实施例3:针对肺动脉平滑肌细胞的增殖的抑制作用>

[1495] 1. 测试物质的制备

[1496] 用二甲基亚砜(DMSO)将测试物质制备成10 mM,并且用DMSO稀释,以达到0.003-3 mM的浓度。此外,用蒸馏水将其稀释50倍。

[1497] 2. 针对肺动脉平滑肌细胞的增殖的抑制作用的测量

[1498] 在使用平滑肌细胞增殖培养基将健康人衍生的肺动脉平滑肌细胞接种到96孔板上后的那天,用0.1% FBS培养基替换增殖培养基,并将细胞再培养一天。用含有BrdU和人PDGF-BB的培养基(终浓度为10 ng/mL,Sigma-Aldrich)将测试物质溶液稀释10倍,并以等量加入到细胞中,以达到3-10,000 nM的终浓度。另外,向人PDGF-BB阴性对照中加入BrdU和0.1% DMSO溶液。培养1天后,使用抗BrdU抗体测量被增殖细胞吸收的BrdU的量。

[1499] 3. 测量结果的分析

[1500] 基于每种条件下BrdU的量,当阳性对照(人PDGF-BB (+))和阴性对照(人PDGF-BB (-))中BrdU的量分别定义为0%和100%时,计算针对细胞增殖的抑制率。随后,使用SAS系统(SAS Institute Inc.)进行对数剂量和针对细胞增殖的抑制率的双参数logistic模型的非线性回归分析,以估计IC_{50}值。

[1501] 结果示于下表39至表46中。

[1502] [表39]

[1503]

测试化合物 (实施例的化合物)	人正常 PASMC 增殖抑制 (PDGF 刺激_IC_{50})
1	**110**
2	**23**
3	**30**
4	**220**
5	**48**
6	**23**
7	**150**
8	**110**
9	**46**
10	**140**
11	**49**
12	**65**
13	**100**
14	**48**
15	**18**
16	**81**
17	**130**
18	**47**
19	**81**
20	**77**
21	**140**
22	**100**
23	**64**
24	**110**
25	**230**
26	**25**
27	**70**
28	**280**

[1504] [表40]

[1505]

测试化合物 (实施例的化合物)	人正常 PASMC 增殖抑制 (PDGF 刺激_IC_{50})
29	**130**
30	**52**
31	**100**
32	**190**
33	**67**
34	**130**
35	**320**
36	**92**
37	**46**
38	**210**
39	**150**
40	**75**
41	**210**
42	**95**
43	**72**
44	**140**
45	**56**
46	**370**
47	**350**
48	**310**
49	**250**
50	**270**
51	**180**
52	**420**
53	**71**
54	**340**
55	**69**
56	**240**

[1506] [表41]

[1507]

测试化合物 (实施例的化合物)	人正常 PASMC 增殖抑制 (PDGF 刺激_IC_{50})
57	**420**
58	**57**
59	**93**
60	**26**
61	**18**
62	**34**
63	**10**
64	**92**
65	**60**
66	**30**
67	**120**
68	**72**
69	**61**
70	**50**
71	**43**
72	**70**
73	**80**
74	**18**
75	**13**
76	**27**
78	**150**
79	**170**
80	**280**
81	**110**
82	**72**
83	**48**
84	**160**
85	**130**
86	**280**

[1508] [表42]

[1509]

测试化合物 (实施例的化合物)	人正常 PASMC 增殖抑制 (PDGF 刺激_IC_{50})
87	**350**
88	**210**
89	**190**
90	**360**
91	**150**
92	**66**
93	**260**
94	**90**
95	**96**
96	**72**
97	**160**
98	**160**
99	**27**
100	**71**
101	**71**
102	**30**
103	**40**
104	**38**
105	**28**
106	**140**
107	**110**
108	**85**
109	**170**
110	**240**
111	**380**
112	**26**
113	**51**
114	**190**

[1510] [表43]

[1511]

测试化合物 (实施例的化合物)	人正常 PASMC 增殖抑制 (PDGF 刺激_IC_{50})
115	**290**
116	**120**
117	**230**
118	**140**
119	**93**
120	**34**
121	**300**
122	**300**
123	**290**
124	**25**
125	**30**
126	**64**
127	**45**
128	**79**
129	**20**
130	**53**
131	**340**
132	**73**
133	**110**
134	**60**
135	**390**
136	**150**
137	**60**
138	**51**
139	**100**
140	**43**
141	**190**
142	**130**

[1512] [表44]

[1513]

测试化合物 (实施例的化合物)	人正常 PASMC 增殖抑制 (PDGF 刺激_IC_{50})
143	**90**
144	**39**
145	**47**
146	**44**
147	**52**
148	**110**
149	**150**
150	**300**
151	**250**
152	**82**
153	**62**
154	**98**
155	**160**
156	**79**
157	**52**
158	**22**
159	**21**
160	**44**
161	**110**
162	**36**
163	**150**
164	**110**
165	**46**
166	**65**
167	**210**
168	**110**
169	**43**
170	**130**

[1514] [表45]

[1515]

测试化合物 (实施例的化合物)	人正常 PASMC 增殖抑制 (PDGF 刺激_IC_{50})
177	**11**
178	**44**
179	**20**
180	**32**
181	**500**
182	**190**
183	**24**
184	**82**
185	**28**
186	**220**
187	**20**
188	**60**
189	**90**
190	**110**
191	**29**
192	**24**
193	**18**
194	**74**
195	**26**
196	**31**
197	**110**
198	**39**
199	**70**
200	**120**
201	**120**
202	**33**
203	**200**
204	**52**
205	**160**

[1516] [表46]

[1517]

测试化合物 (实施例的化合物)	人正常 PASMC 增殖抑制 (PDGF 刺激_IC_{50})
206	**92**
207	**99**

[1518] <测试实施例4:针对红细胞集落形成的抑制作用>

[1519] 1. 测试物质的制备

[1520] 用二甲基亚砜(DMSO)将测试物质制备成10 mM,并且用DMSO稀释,以达到0.1-3 mM的浓度,从而制备具有1000倍终浓度的浓度的测试物质溶液。

[1521] 2. 针对红细胞集落形成的抑制作用的测量

[1522] 融化人骨髓CD34阳性造血干细胞,并将细胞悬浮于MethoCult培养基中。然后,向其中加入测试物质溶液,以达到0.1-10 μM的终浓度。将细胞接种到35 mm盘上并培养14天。在显微镜下测量红细胞祖细胞衍生的细胞集落的数量。

[1523] 3. 测量结果的分析

[1524] 基于每种条件下集落的数量,当阴性对照(0.1% DMSO溶液)定义为100%时,计算针对集落形成的抑制率,并使用SAS系统(SAS Institute Inc.)进行对数剂量和针对集落形成的抑制率的双参数logistic模型的非线性回归分析,以估计IC_{50}值。结果示于下表47中。

[1525] [表47]

[1526]

测试化合物 (实施例的化合物)	针对红细胞集落形成的抑制率(IC_{50})
1	3000
2	890
3	>3000
5	470
6	250
7	5500
8	2800
14	360
16	6700
17	1800
20	3200
24	3000
29	>3000
61	>3000
62	180
65	2000
68	5000
71	2000
75	600
85	>10000
95	1900
105	1400
109	2000
110	3200
112	1200
113	4500
114	7500
147	320
148	1000
159	>10000
169	530

[1527] 制剂实施例

[1528] 以下制剂实施例仅是说明性的,并且不旨在以任何方式限制本发明的范围。

[1529] 制剂实施例1:片剂(口服)

[1530] 在80 mg的一个配制的片剂中

	本发明的实施例1化合物	5.0 mg
	玉米淀粉	46.6 mg
[1531]	结晶纤维素	24.0 mg
	甲基纤维素	4.0 mg
	硬脂酸镁	0.4 mg

[1532] 将上述比例的组分的混合粉末通过常规方法压制成口服片剂。

[1533] 工业适用性

[1534] 由于本发明的化合物具有针对PDGF受体激酶的抑制活性,其可用作用于呼吸疾病、癌症、平滑肌增殖性疾病、血管增殖性疾病、自身免疫/炎性疾病、代谢疾病、血管阻塞性疾病等的治疗剂。